

(51) International Patent Classification:
C07K 16/28 (2006.01)(21) International Application Number:
PCT/US2017/053204(22) International Filing Date:
25 September 2017 (25.09.2017)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
62/399,837 26 September 2016 (26.09.2016) US
62/546,214 16 August 2017 (16.08.2017) US(71) Applicants: **MERCK SHARP & DOHME CORP.**
[US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ
07065-0907 (US). **MERCK SHARP & DOHME B.V.**
[NL/NL]; Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem (NL).

(72) Inventors; and

(71) Applicants (for US only): **BEEBE, Amy, M.** [US/US]; 901
S. California Avenue, Palo Alto, CA 94304 (US). **CHE-**
UNG, Jason, Ka Jen [US/US]; 2000 Galloping Hill Road,
Kenilworth, NJ 07033 (US). **JUAN, Veronica** [US/US];
901 S. California Avenue, Palo Alto, CA 94304 (US).**FAYADAT-DILMAN, Laurence** [US/US]; 901 S. Cali-
fornia Avenue, Palo Alto, CA 94304 (US). **SADEKOVA,**
Svetlana [US/US]; 901 S. California Avenue, Palo Alto,
CA 94304 (US). **WONG, Jerelyn** [US/US]; 901 S. Cali-
fornia Avenue, Palo Alto, CA 94304 (US). **FISCHMANN,**
Thierry, Olivier [US/US]; 2000 Galloping Hill Road,
Kenilworth, NJ 07033 (US). **PROSISE, Winifred, W.**
[US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033
(US). **VAN EENENNAAM, Hans** [NL/NL]; Klooster-
straat 9, 5349 AB Oss (NL). **VAN ELSAS, Andrea**
[NL/NL]; Kloosterstraat 9, 5349 AB Oss (NL). **GUELEN,**
Lars [NL/NL]; Kloosterstraat 9, 5349 AB Oss (NL).(74) Common Representative: **MERCK SHARP & DOHME**
CORP.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ
07065-0907 (US).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP,
KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,

(54) Title: ANTI-CD27 ANTIBODIES

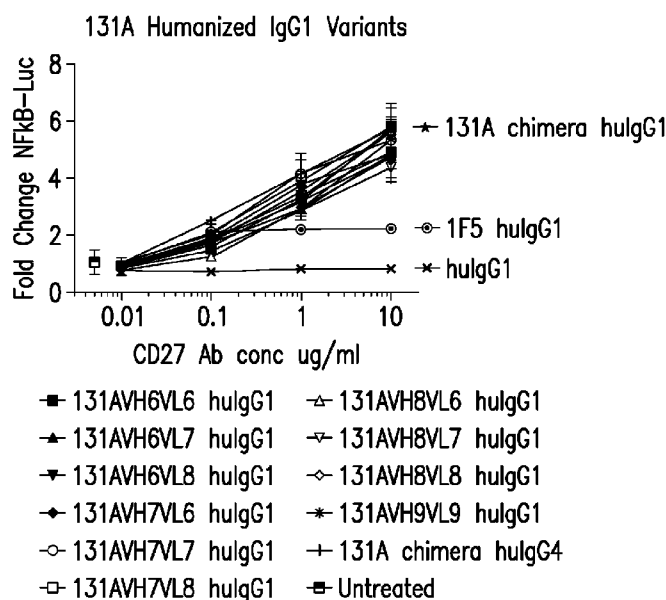


FIG.7A

(57) Abstract: The present invention relates to anti-CD27 antibodies, as well as use antibodies in the treatment of diseases such as cancer and infectious disease.

SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*
- *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

Published:

- *with international search report (Art. 21(3))*
- *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*
- *with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))*

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No. PCT/US2017/053204	International filing date (day/month/year) 25.09.2017	Priority date (day/month/year) 26.09.2016
--	--	--

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07K16/28

Applicant
MERCK SHARP & DOHME CORP

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Marinoni J-C Telephone No. +49 89 2399-0	
--	--	---	---

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed.
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))
3. ☒ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:
 - a. ☒ forming part of the international application as filed:
 - ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43*bis*.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-45</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-45</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-45</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Introduction

1.1 The present application relates to antibodies binding to human CD27.

1.2 Following a request for communication pursuant to PCT/GL/ISPE paragraphs 9.34 and 9.35, applicant requested that the subject-matter of **claims 2 and 6** be searched.

Accordingly, the subject of the search was limited to the subject-matter of said claims and related subject-matter (**claims 11, 12, 21-45**) provided that it relates to the antibodies recited in **claim 2** or **claim 6**.

2 Cited documents

D1 WO 2011/130434 A2 (CELLDEX THERAPEUTICS INC [US]; KELER TIBOR [US]; MARSH HENRY C [US]; H) 20 October 2011

D2 WO 2012/004367 A1 (ORGANON NV [NL]; STICHTING NL KANKER INST [NL]; VAN EENENNAAM HANS [NL]) 12 January 2012

D3 WO 2013/138586 A1 (JANSSEN BIOTECH INC [US]) 19 September 2013

3 Novelty (Art. 33(2) PCT)

3.1 **D1** discloses the anti-CD27 4B7, 1F5, 2C2, 2G9, 1H8, 3H12, 3G1, 4A2, 3A10, 2G11, 4H11, 2H3, 4A7, 3H8 and 1G5 anti-hCD27 antibodies obtained by immunizing mice with a soluble human CD27 extracellular domain fused to a Fc region (Example 1). The antibodies cross-react with mmCD27 (see Example 1, last 2 lines). Cross-competition experiments (Example 6) indicate that the antibodies can be grouped according to the epitope they bind to, with antibodies 1F5, 1H8 and 3H12 binding one epitope, antibodies 2C2, 3H8, 1G5, and 2G9 binding another epitope and antibody 3A10 binding a distinct epitope. CDRs and variable regions of the antibodies are given at Example 9.

3.2 **D2** discloses the agonistic anti-CD27 antibody hCD27.15 (see Fig. 1) obtained by immunising mice with a cDNA encoding the full length human CD27 (Example 1). This antibody blocks the interaction between hCD27 and hCD70 (Examples 1 and 2). The antibody binds hCD27 but not to the mouse CD27 (see page 52, line 26 to page 53, line 10). The amino acid sequences

of the CDRs and of the variable regions is mentioned at Table 4 (Example 4). **D2** also mentions the commercially available agonistic anti-hCD27 antibodies 9F4, 1A4 and CLBCD27/1 (see Figure 2; page 55, lines 13-15; and page 52, lines 31 to page 53, line 5).

- 3.3 **D3** discloses anti-hCD27 antibodies C2179, C2177, C2182, C2186 and C2191 which inhibit CD70-CD27 interaction and were obtained by immunizing mice with either full-length hCD27 or the extracellular domain of hCD27 (Example 2). Epitope mapping by X-ray crystallography experiments (Example 5) demonstrates that the epitope bound by antibody C2177 includes K5, S6, P8, H11, W13, G16, K17, H36, R37 (FIG. 3). The different location of the C2177 and C2191 epitopes suggests different mechanisms of action of these antibodies. C2191 probably directly competes with CD70 ECD for the overlapping epitopes on the 'side' surface of CD27. C2177 antibody, on the contrary, does not compete for the same epitope but rather prevents the approach of the cells bearing CD27 and CD70. This observation is supported by the fact that C2191 prevents binding of soluble CD70 ECD to CD27 whereas C2177 does not (paragraph [0123]).
- 3.4 None of the available documents discloses an antibody binding human CD27 having the 6 CDRs as recited in **claim 2**. The subject-matter of **claims 2 and 6** therefore meet the requirements of Art. 33(2) PCT concerning novelty.
- 3.5 Present **claims 1-45**, provided that their subject-matter directly relates to the antibodies defined as in present **claims 2 and 6**, meet the requirements of Art. 33(2) PCT concerning novelty.
- 4 **Inventive step** (Art. 33(3) PCT)
- 4.1 The concept of antibodies binding to human CD27 is known from the art (see any of **D1-D3**). The closest prior art is any document that discloses an antibody that binds to human CD27.
- 4.2 In contrast to the antibodies of the prior art (for instance the antibodies of **D1** and **D2**), the antibody of **claims 2 and 6** has the property to bind to hCD27 and *Macaca mulatta* CD27 but also to hCD27 having the A59T polymorphism which is present in 20% of the general population.
- 4.3 However, the epitope of the presently claimed antibody (K18, D34, Q35, and K38 but also **P8**, E9, **H11**, **K17**, R37 and **K38**) overlaps greatly with the epitope of the C2177 antibody of **D3** (K5, S6, **P8**, **H11**, W13, G16, **K17**, H36, R37, see Example 5):

Present Ab. **P8** E9 **H11** **K17** K18 D34 Q35 **R37** K38
C2177 (**D3**) K5 S6 **P8** **H11** W13 G16 **K17** H36 **R37**

- 4.4 The present application comprises comparisons of the binding capacities of the presently claimed antibody and the antibody 1F5 of **D1**. The antibody C2177 of **D3** is not mentioned, let alone compared to the antibody of the invention.
- 4.5 From the above, it is however extremely likely that the antibody C2177 of **D3** has the same antigen binding property as the presently claimed antibody, *i.e.* that it binds to hCD27, mmCD27 and A59T-hCD27. The onus is on the applicant to prove that the antibody of the prior art **D3** does not bind the hCD27 A59T. In the meantime, the C2177 antibody of **D3** is considered to constitute the closest prior art.
- 4.6 The difference and technical problem to be solved reside in the provision of an alternative antibody which have the properties of binding to hCD27, mmCD27 and A59T-hCD27. The solution resides in the provision of the antibody defined by the CDRs as in **claim 2** or variable regions as in **claim 6**.
- 4.7 In the absence of any identifiable unexpected or surprising effect, it is therefore considered that the provision of an antibody comprising CDRs as defined in **claim 2** or variable regions as defined in **claim 6** does not involve an inventive step.
- 4.8 The subject-matter of **claims 1-45**, provided that is relates to the antibodies defined as in present claim 2 or 6, therefore does not meet the requirements of Art. 33(3) PCT.

Re Item VI

Certain documents cited

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, pages 294-299

Re Item VIII

Certain observations on the international application

- 1 In their present language, the claims relates to sequence combinations which may or may not generate an antibody with defined technical properties. The

application however provides support in the sense of Art. 6 PCT only for antibodies wherein the HCDRT1 is NYGMN, the HCDR2 is WINTNTGEPTYAEEFKG, the HCDR3 is EGDAMDY, the LCDR1 is SASSSVSYMH, the LCDR2 is GDSKLAS and the LCDR3 is QQWNSYPFT.

- 2 In view of the importance of the role played by each single amino acid in the binding of an antibody to its target, especially at the level of its CDRs, a claim to an antibody which is structurally characterised by less than the full sequence of all the CDRs, and their specific order, cannot be seen to sufficiently disclose an antibody with any particular properties. Thus, it is apparent that a search of all possible combinations of claimed sequences would not be useful, since only an antibody defined by at least 6 CDRs (HCDR1-3, LCDR1-3) has any defined technical properties of binding. Account being taken that the slightest variations in the CDRs have unexpected effect as to the binding capacity of the antibody comprising them and account being taken of the contribution of the inventors to the art, it is considered that the skilled person would experience undue burden when trying to obtain antibodies having the said variant CDRs that bind human CD27 and have any of the properties recited in claims 8-10 or 14-20. The application does therefore not sufficiently disclose the subject-matter of **claims 1 and 2** over the entire claim scope, contrary to the requirements of Art. 5 PCT.
- 3 **Claim 3** is directed to antibodies binding to human CD27 and having the CDRs of SEQ ID No. 1-6 wherein the amino acids designated as X in said sequences are defined. The claim also encompass antibodies binding to human CD27 having CDRs "*differing from said sequence by 1, 2, or 3 conservative substitutions*". It is not clear whether the term "sequence" refers to the amino acid sequence of SEQ ID No. 1-6 wherein any 1, 2, or 3 amino acids can be conservatively substituted, or those amino acid sequences wherein any amino acid but the amino acid(s) which is/are specifically recited in the claim (e.g. X1=M) are conservatively substituted. **Claim 3** is therefore not clear, contrary to Art. 6 PCT.
- 4 Independently from the above, and as mentioned under **paragraph 1** above, the application lacks support for antibodies having any 1, 2, or 3 conservative substitutions in the CDRs, contrary to the requirements of Art. 6 PCT. Furthermore, mutating any 3 amino acids within a CDR (especially CDRs as short as 5 amino acids) will result in a majority of antibodies which do not have the function of binding to CD27, let alone having the properties recited in

claims 8-10 and 14-20. The application does therefore not sufficiently disclose the subject-matter of **claim 3** over the entire claim scope, contrary to the requirements of Art. 5 PCT.

- 5 **Claim 4** is directed to antibodies binding to human CD27 wherein the antibody is defined by having one heavy chain and/or a light chain as recited in the claims. Antibodies defined by having only one heavy chain or light chain as recited will not bind CD27, therefore placing the skilled person wishing to carry out the invention over the entire claim scope in front of an undue burden, as one heavy chain or one light chain is necessary but not sufficient to obtain the claimed property. Claim 4 therefore does not meet the requirements of Art. 6 and 5 PCT.
- 6 **Claim 5** refers to amino acid sequences one or more variations. In accordance with the objection raised above, the skilled person would face undue burden when trying to obtain any antibody which has this variations and nevertheless has the properties recited in the claims of binding to mmCD27, hCD27(A59T) in addition to hCD27 and have the properties recited in **claims 8-10 and 14-20**.
- 7 In addition, it is not possible to define and/or distinguish and therefore to claim an antibody simply by referring to the amino acids it binds as in present **claims 14-19**. The application does not provide any support in the sense of Art. 6 PCT for any antibody that would have these properties, and the skilled person is not in the position to design any antibody apart from the antibody defined by the CDRs referred to at **paragraph 1** above that would have this property. The claimed subject-matter is therefore not sufficiently disclosed, contrary to the requirements of Art. 5 PCT.

ANTICUERPOS ANTI-CD27

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a los tratamientos de afecciones mejoradas por la estimulación de una respuesta inmunitaria, en particular, por la estimulación de linfocitos T
10 específicos de antígeno. Los diversos aspectos de la presente invención son adecuados para el tratamiento de cualquier afección que se sabe o espera que mejore por la estimulación de inmunocitos CD27+ o por la inhibición de una o más proteína(s) del punto de control inmunitario. Las afecciones adecuadamente tratadas por la invención son las mejoradas por estimulación inmunitaria, tales como enfermedades infecciosas y cánceres. Más
15 específicamente, la presente invención se refiere a anticuerpos anti-CD27, así como al uso de estos anticuerpos en el tratamiento de enfermedades, tales como cáncer y enfermedades infecciosas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

CD27, un miembro de la familia de receptores de TNF, se identificó como una molécula
20 de membrana en linfocitos T humanos (van Lier *et al.*, 1987, J. Immunol. 139:1589-96). De acuerdo con los datos actuales, CD27 tiene un único ligando, CD70, que también es un miembro de la familia de TNF (Goodwin *et al.*, 1993, Cell 73:447-56).

CD27 se expresa exclusivamente por células hematopoyéticas, en particular, las del linaje de linfocitos, es decir, linfocitos T, B y NK. CD27 se definió originalmente como una
25 molécula coestimuladora de linfocitos T humanos que incrementa la respuesta proliferativa a la estimulación del TCR (van Lier *et al.*, 1987, J. Immunol. 139:1589-96). La presencia de CD70, el ligando de CD27, dicta el momento y persistencia de la coestimulación mediada por CD27.

La expresión transgénica de CD70 en células dendríticas inmaduras ha sido suficiente para convertir la tolerancia inmunológica al virus o tumores en un grado de respuesta a los
30 linfocitos T CD8+. Asimismo, el CD70 soluble agonista promovió la respuesta de linfocitos T CD8+ tras dicha inmunización peptídica (Rowley *et al.*, 2004, J Immunol 172:6039-6046) y en ratones transgénicos para CD70 facilitó enormemente la formación de células efectoras CD4+ y CD8+ en respuesta a la estimulación del TCR (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). En los
35 modelos de linfoma de ratón, se mejoró el rechazo tumoral tras la transgénesis de CD70 o

- 5 inyección de un anticuerpo anti-CD27 de ratón (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; documento WO 2008/051424; documento WO 2012/004367).

En el documento WO2012/004367 se describió el primer anticuerpo agonista antihumano (designado hCD27.15) que no requiere reticulación para activar la coestimulación
 10 mediada por CD27 de la respuesta inmunitaria. Además, se divulgó un anticuerpo anti-CD27 humano, designado 1F5, que activa CD27 tras su reticulación (documento WO2011/130434 and Vitale *et al.*, Clin Cancer Res, 2012, 18(14): 3812-3821). Sin embargo, todavía existe una necesidad en la técnica de desarrollar anticuerpos anti-CD27 humanos que tengan
 15 características mejoradas, incluyendo la capacidad de unirse a CD27 humano que tenga el SNP A59T y CD27 de macacos cangrejeros.

SUMARIO DE LA INVENCION

La invención proporciona anticuerpos anti-CD27 y fragmentos de unión a antígeno de los mismos que comprenden los rasgos estructurales y funcionales especificados a
 20 continuación.

En otro modo de realización, la invención proporciona un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CD27 humano que comprende una región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena ligera que comprenden: (i) una CDR1 de la
 25 región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 1; (ii) una CDR2 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 2; y (iii) una CDR3 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 3. En un modo de
 30 realización, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende: (i) una CDR1 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 1, en la que $X_1 = M$; (ii) una CDR2 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 2, en la que $X_1 = N$, $X_2 = T$, $X_3 = N$ y $X_4 = T$; y (iii) una CDR3 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 3, en la que $X_1 = M$. En un modo de realización, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, tiene opcionalmente al menos una de las siguientes
 35 características: se une a CD27 humano con una CE_{50} de menos de 100 pM, o menos de 200 pM

5 de acuerdo con el ensayo ELISA celular, se une a CD27 A59T humano con una CE_{50} de menos de 150 pM, o menos de 250 pM de acuerdo con el ensayo ELISA celular; se une a CD27 de macaco de la India con una CE_{50} de menos de 100 pM o menos de 150 pM de acuerdo con el ensayo ELISA celular; se une a CD27 humano y CD27 (A59T) humano con un valor de K_D bivalente de aproximadamente 5-10 nM determinado mediante resonancia de plasmón

10 superficial (por ejemplo, BIACORE) o una técnica similar (por ejemplo, KinExa o OCTET); reacciona de manera cruzada con CD27 de macaco de la India o de macaco cangrejero; bloquea la unión de CD27 humano a CD70 humano; incrementa la activación de linfocitos T; estimula la producción de linfocitos T específicos de antígeno de IL-2 e $IFN\gamma$; induce la activación de NF- κ B en células que expresan CD27 humano con una CE_{50} de menos de 5 nM cuando el

15 anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma soluble; induce la activación de NF- κ B en células que expresan CD27A59T humano con una CE_{50} de menos de 10 nM cuando el anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma soluble; induce la activación de NF- κ B en células que expresan CD27 de macaco de la India con una CE_{50} de menos de 1 nM cuando el anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma soluble; tiene una CE_{50}

20 de menos de 0,5 nM para su unión a CD27 en linfocitos T $CD8^+$ o $CD4^+$; aumenta la activación de linfocitos T $CD8^+$ en forma soluble; y aumenta la producción de $IFN\gamma$ inducida por anti-CD3 en cultivos de tumores humanos. En un modo de realización, las células que expresan CD27 humano, CD27A59T humano o CD27 de macaco de la India son células renales embrionarias humanas HEK293FT que contienen una construcción indicadora de NF- κ B-

25 luciferasa con plásmidos CD27 transfectados transitoriamente. En un modo de realización, la activación de linfocitos T $CD8^+$ se mide mediante el % de linfocitos T $CD8^+$ que son $CD25^+CD69^+$, y se produce en promedio un aumento de 1,5-2 veces en la activación de linfocitos T $CD8^+$. En otro modo de realización, el aumento de producción de $IFN\gamma$ inducido por anti-CD3 es al menos 1,5 veces a 20 ug/ml de anticuerpo anti-CD27 y 10 ng/ml de

30 anticuerpo anti-CD3.

En otro modo de realización, la invención proporciona un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que se une a CD27 humano que comprende una región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena ligera que comprenden: (i) una CDR1 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 4, en

35 la que $X_1 = M$; (ii) una CDR2 de la región variable de la cadena ligera que comprende la

5 secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 5, en la que $X_1 = D$ y $X_2 = T$; y (iii) una CDR3 de la
 región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO:
 6, en la que $X_1 = W$, $X_2 = N$ y $X_3 = S$. En un modo de realización, el anticuerpo o fragmento de
 unión a antígeno del mismo, tiene opcionalmente al menos una de las siguientes características:
 se une a CD27 humano con una CE_{50} de menos de 100 pM, o menos de 200 pM de acuerdo con
 10 el ensayo ELISA celular, se une a CD27 A59T humano con una CE_{50} de menos de 150 pM, o
 menos de 250 pM de acuerdo con el ensayo ELISA celular; se une a CD27 de macaco de la
 India con una CE_{50} de menos de 100 pM, o menos de 150 pM de acuerdo con el ensayo ELISA
 celular; se une a CD27 humano y CD27 (A59T) humano con un valor de K_D bivalente de
 aproximadamente 5-10 nM determinado mediante resonancia de plasmón superficial (por
 15 ejemplo, BIACORE) o una técnica similar (por ejemplo, KinExa o OCTET); reacciona de
 manera cruzada con CD27 de macaco de la India o de macaco cangrejero; bloquea la unión de
 CD27 humano a CD70 humano; incrementa la activación de linfocitos T; estimula la
 producción de linfocitos T específicos de antígeno de IL-2 e $IFN\gamma$; induce la activación de NF-
 κB en células que expresan CD27 humano con una CE_{50} de menos de 5 nM cuando el
 20 anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma soluble; induce la activación de
 NF- κB en células que expresan CD27A59T humano con una CE_{50} de menos de 10 nM cuando
 el anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma soluble; induce la activación de
 NF- κB en células que expresan CD27 de macaco de la India con una CE_{50} de menos de 1 nM
 cuando el anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma soluble; tiene una CE_{50}
 25 de menos de 0,5 nM para su unión a CD27 en linfocitos T $CD8^+$ o $CD4^+$; aumenta la activación
 de linfocitos T $CD8^+$ en forma soluble; y aumenta la producción de $IFN\gamma$ inducida por anti-
 CD3 en cultivos de tumores humanos. En un modo de realización, las células que expresan
 CD27 humano, CD27A59T humano o CD27 de macaco de la India son células renales
 embrionarias humanas HEK293FT que contienen una construcción indicadora de NF- κB -
 30 luciferasa con plásmidos CD27 transfectados transitoriamente. En un modo de realización, la
 activación de linfocitos T $CD8^+$ se mide mediante el % de linfocitos T $CD8^+$ que son
 $CD25^+CD69^+$, y se produce en promedio un aumento de 1,5-2 veces en la activación de
 linfocitos T $CD8^+$. En otro modo de realización, el aumento de producción de $IFN\gamma$ inducido
 por anti-CD3 es al menos 1,5 veces a 20 ug/ml de anticuerpo anti-CD27 y 10 ng/ml de
 35 anticuerpo anti-CD3.

5 En otro modo de realización de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena ligera que comprenden: una CDR1 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 1, en la que $X_1 = M$; o una secuencia aminoacídica que difiere de dicha secuencia en 1, 2 o 3 sustituciones conservadoras; una CDR2 de la región

10 variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 2, en la que $X_1 = N$, $X_2 = T$, $X_3 = N$ y $X_4 = T$, o una secuencia aminoacídica que difiere de dicha secuencia en 1, 2 o 3 sustituciones conservadoras; una CDR3 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 3, en la que $X_1 = M$, o una secuencia aminoacídica que difiere de dicha secuencia en 1, 2 o 3 sustituciones conservadoras;

15 una CDR1 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 4, en la que $X_1 = M$, o una secuencia aminoacídica que difiere de dicha secuencia en 1, 2 o 3 sustituciones conservadoras; una CDR2 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 5, en la que $X_1 = D$ y $X_2 = T$, o una secuencia aminoacídica que difiere de dicha secuencia en 1, 2 o 3 sustituciones

20 conservadoras; y una CDR3 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 6, en la que $X_1 = W$, $X_2 = N$ y $X_3 = S$, o una secuencia aminoacídica que difiere de dicha secuencia en 1, 2 o 3 sustituciones conservadoras.

En un modo de realización, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo tiene opcionalmente al menos una de las siguientes características: se une a CD27 humano con una

25 CE_{50} de menos de 100 pM, o menos de 200 pM de acuerdo con el ensayo ELISA celular, se une a CD27 A59T humano con una CE_{50} de menos de 150 pM, o menos de 250 pM de acuerdo con el ensayo ELISA celular; se une a CD27 de macaco de la India con una CE_{50} de menos de 100 pM o menos de 150 pM de acuerdo con el ensayo ELISA celular; se une a CD27 humano y CD27 (A59T) humano con un valor de K_D bivalente de aproximadamente 5-10 nM determinado

30 mediante resonancia de plasmón superficial (por ejemplo, BIACORE) o una técnica similar (por ejemplo, KinExa o OCTET); reacciona de manera cruzada con CD27 de macaco de la India o de macaco cangrejero; bloquea la unión de CD27 humano a CD70 humano; incrementa la activación de linfocitos T; estimula la producción de linfocitos T específicos de antígeno de IL-2 e $IFN\gamma$; induce la activación de NF- κ B en células que expresan CD27 humano con una

35 CE_{50} de menos de 5 nM cuando el anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma

5 soluble; induce la activación de NF- κ B en células que expresan CD27A59T humano con una CE_{50} de menos de 10 nM cuando el anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma soluble; induce la activación de NF- κ B en células que expresan CD27 de macaco de la India con una CE_{50} de menos de 1 nM cuando el anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma soluble; tiene una CE_{50} de menos de 0,5 nM para su unión a CD27 en linfocitos T
 10 CD8⁺ o CD4⁺; aumenta la activación de linfocitos T CD8⁺ en forma soluble; y aumenta la producción de IFN γ inducida por anti-CD3 en cultivos de tumores humanos. En un modo de realización, las células que expresan CD27 humano, CD27A59T humano o CD27 de macaco de la India son células renales embrionarias humanas HEK293FT que contienen una construcción indicadora de NF- κ B-luciferasa con plásmidos CD27 transfectados transitoriamente. En un
 15 modo de realización, la activación de linfocitos T CD8⁺ se mide mediante el % de linfocitos T CD8⁺ que son CD25⁺CD69⁺, y se produce en promedio un aumento de 1,5-2 veces en la activación de linfocitos T CD8⁺. En otro modo de realización, el aumento de producción de IFN γ inducido por anti-CD3 es al menos 1,5 veces a 20 ug/ml de anticuerpo anti-CD27 y 10 ng/ml de anticuerpo anti-CD3.

20 En otro modo de realización de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende: un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CD27 humano que comprende una región variable de inmunoglobulina de la cadena ligera, una región variable de inmunoglobulina de la cadena pesada o tanto una región variable de inmunoglobulina de la cadena ligera como una de la cadena pesada seleccionado del grupo que
 25 consiste en: un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende una cadena pesada variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 7 o una secuencia aminoacídica que difiere de la SEQ ID NO: 7 en 1, 2 o 3 sustituciones conservadoras y/o una cadena ligera variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 8 o una secuencia aminoacídica que difiere de la SEQ ID NO: 8 en 1, 2 o 3 sustituciones
 30 conservadoras; un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende una cadena pesada variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 9 o una secuencia aminoacídica que difiere de la SEQ ID NO: 9 en 1, 2 o 3 sustituciones conservadoras y/o una cadena ligera variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 14 o una secuencia aminoacídica que difiere de la SEQ ID NO: 14 en 1, 2 o 3 sustituciones
 35 conservadoras; un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende una

5 cadena pesada variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 32 o una
secuencia aminoacídica que difiere de la SEQ ID NO: 32 en 1, 2 o 3 sustituciones
conservadoras y/o una cadena ligera variable que comprende la secuencia aminoacídica de la
SEQ ID NO: 33 o una secuencia aminoacídica que difiere de la SEQ ID NO: 33 en 1, 2 o
3 sustituciones conservadoras; un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que
10 comprende una cadena pesada variable que comprende la secuencia aminoacídica de la
SEQ ID NO: 34 o una secuencia aminoacídica que difiere de la SEQ ID NO: 34 en 1, 2 o
3 sustituciones conservadoras y/o una cadena ligera variable que comprende la secuencia
aminoacídica de la SEQ ID NO: 35 o una secuencia aminoacídica que difiere de la SEQ ID NO:
35 en 1, 2 o 3 sustituciones conservadoras; un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del
15 mismo que comprende una cadena pesada variable que comprende la secuencia aminoacídica
de la SEQ ID NO: 39 o una secuencia aminoacídica que difiere de la SEQ ID NO: 39 en 1, 2 o
3 sustituciones conservadoras y/o una cadena ligera variable que comprende la secuencia
aminoacídica de la SEQ ID NO: 40 o una secuencia aminoacídica que difiere de la SEQ ID NO:
40 en 1, 2 o 3 sustituciones conservadoras; un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del
20 mismo que comprende una cadena pesada variable seleccionada del grupo que consiste en las
SEQ ID NO: 10-13 o una secuencia aminoacídica que difiere de una de las SEQ ID NO: 10-13
en 1, 2 o 3 sustituciones conservadoras y/o una cadena ligera variable seleccionada del grupo
que consiste en una cualquiera de las SEQ ID NO: 15-18 o una secuencia aminoacídica que
difiere de una de las SEQ ID NO: 15-18 en 1, 2 o 3 sustituciones conservadoras; un anticuerpo
25 o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende una cadena pesada variable que
comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 10 o una secuencia aminoacídica que
difiere de la SEQ ID NO: 10 en 1, 2 o 3 sustituciones conservadoras y/o una cadena ligera
variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 15 o una secuencia
aminoacídica que difiere de la SEQ ID NO: 15 en 1, 2 o 3 sustituciones conservadoras. En un
30 modo de realización, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo tiene
opcionalmente al menos una de las siguientes características: se une a CD27 humano con una
CE₅₀ de menos de 100 pM, o menos de 200 pM de acuerdo con el ensayo ELISA celular, se une
a CD27 A59T humano con una CE₅₀ de menos de 150 pM, o menos de 250 pM de acuerdo con
el ensayo ELISA celular; se une a CD27 de macaco de la India con una CE₅₀ de menos de
35 100 pM o menos de 150 pM de acuerdo con el ensayo ELISA celular; se une a CD27 humano y

5 CD27 (A59T) humano con un valor de K_D bivalente de aproximadamente 5-10 nM determinado mediante resonancia de plasmón superficial (por ejemplo, BIAcore) o una técnica similar (por ejemplo, KinExa o OCTET); reacciona de manera cruzada con CD27 de macaco de la India o de macaco cangrejero; bloquea la unión de CD27 humano a CD70 humano; incrementa la activación de linfocitos T; estimula la producción de linfocitos T específicos de antígeno de IL-2 e IFN γ ; induce la activación de NF- κ B en células que expresan CD27 humano con una CE_{50} de menos de 5 nM cuando el anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma soluble; induce la activación de NF- κ B en células que expresan CD27A59T humano con una CE_{50} de menos de 10 nM cuando el anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma soluble; induce la activación de NF- κ B en células que expresan CD27 de macaco de la India
 10 con una CE_{50} de menos de 1 nM cuando el anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma soluble; tiene una CE_{50} de menos de 0,5 nM para su unión a CD27 en linfocitos T CD8 $^{+}$ o CD4 $^{+}$; aumenta la activación de linfocitos T CD8 $^{+}$ en forma soluble; y aumenta la producción de IFN γ inducida por anti-CD3 en cultivos de tumores humanos. En un modo de realización, las células que expresan CD27 humano, CD27A59T humano o CD27 de macaco de la India son células renales embrionarias humanas HEK293FT que contienen una construcción indicadora de NF- κ B-luciferasa con plásmidos CD27 transfectados transitoriamente. En un modo de realización, la activación de linfocitos T CD8 $^{+}$ se mide mediante el % de linfocitos T CD8 $^{+}$ que son CD25 $^{+}$ CD69 $^{+}$, y se produce en promedio un aumento de 1,5-2 veces en la activación de linfocitos T CD8 $^{+}$. En otro modo de realización, el aumento de producción de
 20 IFN γ inducido por anti-CD3 es al menos 1,5 veces a 20 ug/ml de anticuerpo anti-CD27 y 10 ng/ml de anticuerpo anti-CD3.

En otro modo de realización, la invención proporciona un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que se une a CD27 humano que comprende una región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena ligera que comprenden: (i) una CDR1 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 1; (ii) una CDR2 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 2; (iii) una CDR3 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 3; (iv) una CDR1 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 4; (v) una
 35 CDR2 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la

5 SEQ ID NO: 5; y (vi) una CDR3 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 6. En otro modo de realización, la invención proporciona un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que se une a CD27 humano que comprende una región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena ligera que comprenden: (i) una CDR1 de la región variable de la cadena pesada que comprende la

10 secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 1, en la que $X_1 = M$; (ii) una CDR2 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 2, en la que $X_1 = N$, $X_2 = T$, $X_3 = N$ y $X_4 = T$; (iii) una CDR3 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 3, en la que $X_1 = M$; (iv)

15 una CDR1 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 4, en la que $X_1 = M$; (v) una CDR2 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 5, en la que $X_1 = D$ y $X_2 = T$; y (vi) una CDR3 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 6, en la que $X_1 = W$, $X_2 = N$ y $X_3 = S$. En un modo de realización, se humaniza el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo. En un modo

20 de realización, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una región variable de la cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 9, 10, 11, 12, 13, 32, 34 y 39; y una región variable de la cadena ligera seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 14, 15, 16, 17 18, 33, 35 y 40. En un modo de realización, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una región variable de la

25 cadena pesada que comprende al menos un 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con respecto a una cualquiera de las SEQ ID NO: 10, 11, 12 o 13; y una región variable de la cadena ligera que comprende al menos un 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con respecto a una cualquiera de las SEQ ID NO: 15, 16, 17 o 18. En un modo de realización, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una región variable de la

30 cadena pesada que comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones aminoacídicas con respecto a una cualquiera de las SEQ ID NO: 10, 11, 12 o 13; y una región variable de la cadena ligera que comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones aminoacídicas con respecto a una cualquiera de las SEQ ID NO: 15, 16, 17 o 18. En un modo de realización, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo tiene opcionalmente al menos una de las

35 siguientes características: se une a CD27 humano con una CE_{50} de menos de 100 pM, o menos

5 de 200 pM de acuerdo con el ensayo ELISA celular, se une a CD27 A59T humano con una
 CE₅₀ de menos de 150 pM, o menos de 250 pM de acuerdo con el ensayo ELISA celular; se une
 a CD27 de macaco de la India con una CE₅₀ de menos de 100 pM o menos de 150 pM de
 acuerdo con el ensayo ELISA celular; se une a CD27 humano y CD27 (A59T) humano con un
 valor de K_D bivalente de aproximadamente 5-10 nM determinado mediante resonancia de
 10 plasmón superficial (por ejemplo, BIACORE) o una técnica similar (por ejemplo, KinExa o
 OCTET); reacciona de manera cruzada con CD27 de macaco de la India o de macaco
 cangrejero; bloquea la unión de CD27 humano a CD70 humano; incrementa la activación de
 linfocitos T; estimula la producción de linfocitos T específicos de antígeno de IL-2 e IFN γ ;
 induce la activación de NF- κ B en células que expresan CD27 humano con una CE₅₀ de menos
 15 de 5 nM cuando el anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma soluble; induce
 la activación de NF- κ B en células que expresan CD27A59T humano con una CE₅₀ de menos de
 10 nM cuando el anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma soluble; induce la
 activación de NF- κ B en células que expresan CD27 de macaco de la India con una CE₅₀ de
 menos de 1 nM cuando el anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma soluble;
 20 tiene una CE₅₀ de menos de 0,5 nM para su unión a CD27 en linfocitos T CD8⁺ o CD4⁺;
 aumenta la activación de linfocitos T CD8⁺ en forma soluble; y aumenta la producción de IFN γ
 inducida por anti-CD3 en cultivos de tumores humanos. En un modo de realización, las células
 que expresan CD27 humano, CD27A59T humano o CD27 de macaco de la India son células
 renales embrionarias humanas HEK293FT que contienen una construcción indicadora de NF-
 25 κ B-luciferasa con plásmidos CD27 transfectados transitoriamente. En un modo de realización,
 la activación de linfocitos T CD8⁺ se mide mediante el % de linfocitos T CD8⁺ que son
 CD25⁺CD69⁺, y se produce en promedio un aumento de 1,5-2 veces en la activación de
 linfocitos T CD8⁺. En otro modo de realización, el aumento de producción de IFN γ inducido
 por anti-CD3 es al menos 1,5 veces a 20 ug/ml de anticuerpo anti-CD27 y 10 ng/ml de
 30 anticuerpo anti-CD3.

En otro modo de realización, la invención proporciona un anticuerpo o fragmento de
 unión a antígeno que se une a CD27 humano que comprende al menos un 90 %, 95 %, 96 %,
 97 %, 98 % o 99 % de identidad con respecto a una cualquiera de las SEQ ID NO: 10, 11, 12 o
 13; y una región variable de la cadena ligera que comprende al menos un 90 %, 95 %, 96 %,
 35 97 %, 98 % o 99 % de identidad con respecto a una cualquiera de las SEQ ID NO: 15, 16, 17 o

- 5 18. En un modo de realización, las variaciones de secuencia propuestas se producen únicamente en las regiones estructurales del anticuerpo.

En otro modo de realización, la invención proporciona un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que se une a CD27 humano que comprende una región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena ligera que comprenden: (i) una CDR1 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 1; (ii) una CDR2 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 2; (iii) una CDR3 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 3; (iv) una CDR1 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 4; (v) una CDR2 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 5; y (vi) una CDR3 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 6; en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una región variable de la cadena pesada que comprende al menos un 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con respecto a una región variable de la cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO : 9-13 y una región variable de la cadena ligera que comprende al menos un 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con respecto a una región variable de la cadena ligera seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 14-18. En este modo de realización mencionado anteriormente, las variaciones de secuencia se producen en las regiones estructurales, y el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende: (i) una CDR1 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 1, en la que $X_1 = M$; (ii) una CDR2 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 2, en la que $X_1 = N$, $X_2 = T$, $X_3 = N$ y $X_4 = T$; (iii) una CDR3 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 3, en la que $X_1 = M$; (iv) una CDR1 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 4, en la que $X_1 = M$; (v) una CDR2 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 5, en la que $X_1 = D$ y $X_2 = T$; y (vi) una CDR3 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 6, en la que $X_1 = W$, $X_2 = N$ y $X_3 = S$. En un modo de realización, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo

5 tiene opcionalmente al menos una de las siguientes características: se une a CD27 humano con una CE_{50} de menos de 100 pM, o menos de 200 pM de acuerdo con el ensayo ELISA celular, se une a CD27 A59T humano con una CE_{50} de menos de 150 pM, o menos de 250 pM de acuerdo con el ensayo ELISA celular; se une a CD27 de macaco de la India con una CE_{50} de menos de 100 pM o menos de 150 pM de acuerdo con el ensayo ELISA celular; se une a CD27 humano y
 10 CD27 (A59T) humano con un valor de K_D bivalente de aproximadamente 5-10 nM determinado mediante resonancia de plasmón superficial (por ejemplo, BIACORE) o una técnica similar (por ejemplo, KinExa o OCTET); reacciona de manera cruzada con CD27 de macaco de la India o de macaco cangrejero; bloquea la unión de CD27 humano a CD70 humano; incrementa la activación de linfocitos T; estimula la producción de linfocitos T específicos de antígeno de
 15 IL-2 e $IFN\gamma$; induce la activación de NF- κ B en células que expresan CD27 humano con una CE_{50} de menos de 5 nM cuando el anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma soluble; induce la activación de NF- κ B en células que expresan CD27A59T humano con una CE_{50} de menos de 10 nM cuando el anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma soluble; induce la activación de NF- κ B en células que expresan CD27 de macaco de la India
 20 con una CE_{50} de menos de 1 nM cuando el anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma soluble; tiene una CE_{50} de menos de 0,5 nM para su unión a CD27 en linfocitos T $CD8^+$ o $CD4^+$; aumenta la activación de linfocitos T $CD8^+$ en forma soluble; y aumenta la producción de $IFN\gamma$ inducida por anti-CD3 en cultivos de tumores humanos. En un modo de realización, las células que expresan CD27 humano, CD27A59T humano o CD27 de macaco de
 25 la India son células renales embrionarias humanas HEK293FT que contienen una construcción indicadora de NF- κ B-luciferasa con plásmidos CD27 transfectados transitoriamente. En un modo de realización, la activación de linfocitos T $CD8^+$ se mide mediante el % de linfocitos T $CD8^+$ que son $CD25^+CD69^+$, y se produce en promedio un aumento de 1,5-2 veces en la activación de linfocitos T $CD8^+$. En otro modo de realización, el aumento de producción de
 30 $IFN\gamma$ inducido por anti-CD3 es al menos 1,5 veces a 20 ug/ml de anticuerpo anti-CD27 y 10 ng/ml de anticuerpo anti-CD3.

En aún un modo de realización adicional de la invención, se proporciona un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CD27 humano que comprende tanto una región variable de inmunoglobulina de la cadena ligera como una de la cadena pesada
 35 seleccionado del grupo que consiste en: un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del

5 mismo que comprende una cadena pesada variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 7 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 8; un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende una cadena pesada variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 9 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 14; un
 10 anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende una cadena pesada variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 32 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 33; un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende una cadena pesada variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 34 y una cadena ligera variable que
 15 comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 35; un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende una cadena pesada variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 39 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 40; un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende una cadena pesada variable seleccionada del grupo que consiste en
 20 las SEQ ID NO: 10-13 y una cadena ligera variable seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 15-18; un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende una cadena pesada variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 10 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 15; un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que comprende la cadena pesada variable de
 25 cualquiera de SEQ ID NO: 10-12 y la cadena ligera variable de cualquiera de SEQ ID NO: 15-17; y un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que comprende la cadena pesada variable de SEQ ID NO: 13 y la cadena ligera variable de SEQ ID NO: 18.

En un modo de realización, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo tiene opcionalmente al menos una de las siguientes características: se une a CD27 humano con
 30 una CE_{50} de menos de 100 pM, o menos de 200 pM de acuerdo con el ensayo ELISA celular, se une a CD27 A59T humano con una CE_{50} de menos de 150 pM, o menos de 250 pM de acuerdo con el ensayo ELISA celular; se une a CD27 de macaco de la India con una CE_{50} de menos de 100 pM o menos de 150 pM de acuerdo con el ensayo ELISA celular; se une a CD27 humano y CD27 (A59T) humano con un valor de K_D bivalente de aproximadamente 5-10 nM determinado
 35 mediante resonancia de plasmón superficial (por ejemplo, BIACORE) o una técnica similar

5 (por ejemplo, KinExa o OCTET); reacciona de manera cruzada con CD27 de macaco de la India o de macaco cangrejero; bloquea la unión de CD27 humano a CD70 humano; incrementa la activación de linfocitos T; estimula la producción de linfocitos T específicos de antígeno de IL-2 e IFN γ ; induce la activación de NF- κ B en células que expresan CD27 humano con una CE₅₀ de menos de 5 nM cuando el anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma soluble; induce la activación de NF- κ B en células que expresan CD27A59T humano con una CE₅₀ de menos de 10 nM cuando el anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma soluble; induce la activación de NF- κ B en células que expresan CD27 de macaco de la India con una CE₅₀ de menos de 1 nM cuando el anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma soluble; tiene una CE₅₀ de menos de 0,5 nM para su unión a CD27 en linfocitos T CD8⁺ o CD4⁺; aumenta la activación de linfocitos T CD8⁺ en forma soluble; y aumenta la producción de IFN γ inducida por anti-CD3 en cultivos de tumores humanos. En un modo de realización, las células que expresan CD27 humano, CD27A59T humano o CD27 de macaco de la India son células renales embrionarias humanas HEK293FT que contienen una construcción indicadora de NF- κ B-luciferasa con plásmidos CD27 transfectados transitoriamente. En un modo de realización, la activación de linfocitos T CD8⁺ se mide mediante el % de linfocitos T CD8⁺ que son CD25⁺CD69⁺, y se produce en promedio un aumento de 1,5-2 veces en la activación de linfocitos T CD8⁺. En otro modo de realización, el aumento de producción de IFN γ inducido por anti-CD3 es al menos 1,5 veces a 20 ug/ml de anticuerpo anti-CD27 y 10 ng/ml de anticuerpo anti-CD3.

25 En otro modo de realización, la invención proporciona un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende: una cadena pesada variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 7 y/o una cadena ligera variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 8, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a CD27 humano.

30 En un modo de realización, la invención se refiere a un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno aislado que se une a CD27 humano que comprende: una cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 7 o una variante de la misma que comprende hasta 25 sustituciones aminoacídicas y/o una cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 8 que comprende hasta 25 sustituciones aminoacídicas. En un modo de realización, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del

5 mismo tiene opcionalmente al menos una de las siguientes características: se une a CD27 humano con una CE_{50} de menos de 100 pM, o menos de 200 pM de acuerdo con el ensayo ELISA celular, se une a CD27 A59T humano con una CE_{50} de menos de 150 pM, o menos de 250 pM de acuerdo con el ensayo ELISA celular; se une a CD27 de macaco de la India con una CE_{50} de menos de 100 pM o menos de 150 pM de acuerdo con el ensayo ELISA celular; se une
 10 a CD27 humano y CD27 (A59T) humano con un valor de K_D bivalente de aproximadamente 5-10 nM determinado mediante resonancia de plasmón superficial (por ejemplo, BIACORE) o una técnica similar (por ejemplo, KinExa o OCTET); reacciona de manera cruzada con CD27 de macaco de la India o de macaco cangrejero; bloquea la unión de CD27 humano a CD70 humano; incrementa la activación de linfocitos T; estimula la producción de linfocitos T
 15 específicos de antígeno de IL-2 e IFN γ ; induce la activación de NF- κ B en células que expresan CD27 humano con una CE_{50} de menos de 5 nM cuando el anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma soluble; induce la activación de NF- κ B en células que expresan CD27A59T humano con una CE_{50} de menos de 10 nM cuando el anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma soluble; induce la activación de NF- κ B en células que expresan
 20 CD27 de macaco de la India con una CE_{50} de menos de 1 nM cuando el anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma soluble; tiene una CE_{50} de menos de 0,5 nM para su unión a CD27 en linfocitos T CD8 $^{+}$ o CD4 $^{+}$; aumenta la activación de linfocitos T CD8 $^{+}$ en forma soluble; y aumenta la producción de IFN γ inducida por anti-CD3 en cultivos de tumores humanos. En un modo de realización, las células que expresan CD27 humano, CD27A59T
 25 humano o CD27 de macaco de la India son células renales embrionarias humanas HEK293FT que contienen una construcción indicadora de NF- κ B-luciferasa con plásmidos CD27 transfectados transitoriamente. En un modo de realización, la activación de linfocitos T CD8 $^{+}$ se mide mediante el % de linfocitos T CD8 $^{+}$ que son CD25 $^{+}$ CD69 $^{+}$, y se produce en promedio un aumento de 1,5-2 veces en la activación de linfocitos T CD8 $^{+}$. En otro modo de realización, el
 30 aumento de producción de IFN γ inducido por anti-CD3 es al menos 1,5 veces a 20 ug/ml de anticuerpo anti-CD27 y 10 ng/ml de anticuerpo anti-CD3.

En cualquiera de los modos de realización anteriores, puede aislarse el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo.

En cualquiera de los modos de realización anteriores, el anticuerpo o fragmento de
 35 unión a antígeno del mismo es un anticuerpo recombinante.

5 En cualquiera de los modos de realización anteriores, el anticuerpo puede ser un anticuerpo de longitud completa.

En cualquiera de los modos de realización anteriores, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo puede ser un anticuerpo humanizado.

10 En cualquiera de los modos de realización anteriores, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo puede ser un anticuerpo humanizado que comprende dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, y opcionalmente es un anticuerpo IgG inalterado. En un modo de realización, las cadenas pesadas son del isotipo IgG. En un modo de realización, las cadenas pesadas son del isotipo IgG1. En otro modo de realización, las cadenas pesadas son del isotipo IgG2. En otro modo de realización, las cadenas pesadas son del isotipo IgG4. En otro modo de
15 realización, las cadenas pesadas son del isotipo IgM. En un modo de realización, el anticuerpo comprende el dominio constante de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 30 o la SEQ ID NO: 28.

En otro aspecto de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena
20 ligera que comprenden: (i) una CDR1 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 1, en la que $X_1 = M$; (ii) una CDR2 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 2, en la que $X_1 = N$, $X_2 = T$, $X_3 = N$ y $X_4 = T$; (iii) una CDR3 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 3, en la que $X_1 = M$; (iv)
25 una CDR1 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 4, en la que $X_1 = M$; (v) una CDR2 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 5, en la que $X_1 = D$ y $X_2 = T$; y (vi) una CDR3 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 6, en la que $X_1 = W$, $X_2 = N$ y $X_3 = S$, y el dominio constante
30 de la cadena pesada es del isotipo IgG1 o IgG4. En un modo de realización, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo tiene opcionalmente al menos una de las siguientes características: se une a CD27 humano con una CE_{50} de menos de 100 pM, o menos de 200 pM de acuerdo con el ensayo ELISA celular, se une a CD27 A59T humano con una CE_{50} de menos de 150 pM, o menos de 250 pM de acuerdo con el ensayo ELISA celular; se une a CD27 de
35 macaco de la India con una CE_{50} de menos de 100 pM o menos de 150 pM de acuerdo con el

5 ensayo ELISA celular; se une a CD27 humano y CD27 (A59T) humano con un valor de K_D bivalente de aproximadamente 5-10 nM determinado mediante resonancia de plasmón superficial (por ejemplo, BIACORE) o una técnica similar (por ejemplo, KinExa o OCTET); reacciona de manera cruzada con CD27 de macaco de la India o de macaco cangrejero; bloquea la unión de CD27 humano a CD70 humano; incrementa la activación de linfocitos T; estimula la producción de linfocitos T específicos de antígeno de IL-2 e IFN γ ; induce la activación de NF- κ B en células que expresan CD27 humano con una CE_{50} de menos de 5 nM cuando el anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma soluble; induce la activación de NF- κ B en células que expresan CD27A59T humano con una CE_{50} de menos de 10 nM cuando el anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma soluble; induce la activación de NF- κ B en células que expresan CD27 de macaco de la India con una CE_{50} de menos de 1 nM cuando el anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma soluble; tiene una CE_{50} de menos de 0,5 nM para su unión a CD27 en linfocitos T CD8 $^+$ o CD4 $^+$; aumenta la activación de linfocitos T CD8 $^+$ en forma soluble; y aumenta la producción de IFN γ inducida por anti-CD3 en cultivos de tumores humanos. En un modo de realización, las células que expresan CD27 humano, CD27A59T humano o CD27 de macaco de la India son células renales embrionarias humanas HEK293FT que contienen una construcción indicadora de NF- κ B-luciferasa con plásmidos CD27 transfectados transitoriamente. En un modo de realización, la activación de linfocitos T CD8 $^+$ se mide mediante el % de linfocitos T CD8 $^+$ que son CD25 $^+$ CD69 $^+$, y se produce en promedio un aumento de 1,5-2 veces en la activación de linfocitos T CD8 $^+$. En otro modo de realización, el aumento de producción de IFN γ inducido por anti-CD3 es al menos 1,5 veces a 20 ug/ml de anticuerpo anti-CD27 y 10 ng/ml de anticuerpo anti-CD3.

En cualquiera de los modos de realización mencionados anteriormente, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención puede comprender una región de cadena pesada que consiste en: (a) cualquiera de las cadenas pesadas variables descritas anteriormente y (b) un péptido líder (por ejemplo, el péptido líder de la SEQ ID NO: 26). En cualquiera de los modos de realización mencionados anteriormente, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención puede comprender una región de cadena ligera que consiste en: (a) cualquiera de las cadenas ligeras descritas anteriormente y (b) un péptido líder (por ejemplo, el péptido líder de la SEQ ID NO: 27).

5 En cualquiera de los modos de realización de la invención mencionados anteriormente, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo puede ser un anticuerpo que comprende cualquiera de las regiones variables de la cadena pesada descritas anteriormente y cualquier dominio constante de la cadena pesada humana. En un modo de realización, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es del isotipo IgG y comprende un
10 dominio constante de la cadena pesada humana de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4. En un modo de realización, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención comprende un dominio constante de IgG1 de la cadena pesada humana (SEQ ID NO: 30) o una variante del mismo, en el que la variante comprende hasta 20 sustituciones aminoacídicas con respecto a la SEQ ID NO: 30. En otro modo de realización, el anticuerpo o fragmento de unión
15 a antígeno del mismo comprende un dominio constante de IgG4 de la cadena pesada humana, en el que se ha sustituido el aminoácido en la posición 228 (usando el esquema de numeración EU) de Ser a Pro (SEQ ID NO: 28). En otro modo de realización, las cadenas pesadas son del isotipo IgM.

 En cualquiera de los modos de realización mencionados anteriormente, el anticuerpo o
20 fragmento de unión a antígeno del mismo puede comprender cualquiera de las regiones variables de la cadena ligera descritas anteriormente y el dominio constante de la cadena ligera humana. En un modo de realización, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende un dominio constante de la cadena ligera kappa humano que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 29.

25 En un modo de realización, el anticuerpo anti-CD27 de la invención comprende una estructura tetramérica completa que tiene dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas, en el que cada cadena ligera comprende: una región variable que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 14-18, 33, 35 y 40 y una cadena ligera kappa humana o una región constante de la cadena ligera lambda humana; y cada cadena pesada comprende: una región variable que
30 comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 9-13, 32, 34 y 39, y una región constante de IgG1 humana (SEQ ID NO: 30).

 En un modo de realización, el anticuerpo anti-CD27 de la invención comprende una estructura tetramérica completa que tiene dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas, en el que cada cadena ligera comprende: una región variable que comprende cualquiera de las
35 SEQ ID NO: 14-18, 33, 35 y 40 y una cadena ligera kappa humana o un dominio constante de

- 5 la cadena ligera lambda humana; y cada cadena pesada comprende: una región variable que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 9-13, 32, 34 y 39 y una región constante de IgM humana.

En un modo de realización, el anticuerpo anti-CD27 de la invención comprende una estructura tetramérica completa que tiene dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas, en el que
10 cada cadena ligera comprende: una región variable que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 14-18, 33, 35 y 40 y una cadena ligera kappa humana o un dominio constante de la cadena ligera lambda humana; y cada cadena pesada comprende: una región variable que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 9-13, 32, 34 y 39 y una región constante de IgG2 humana.

15 En un modo de realización, el anticuerpo anti-CD27 de la invención comprende dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas, en el que cada cadena ligera consiste en la SEQ ID NO: 36; y cada cadena pesada consiste en la SEQ ID NO: 37.

En un modo de realización, el anticuerpo anti-CD27 de la invención consiste en dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas, en el que cada cadena ligera consiste en la SEQ ID NO:
20 36; y cada cadena pesada consiste en la SEQ ID NO: 37.

En un modo de realización, el anticuerpo anti-CD27 de la invención comprende dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas, en el que cada cadena ligera consiste en la SEQ ID NO: 36; y cada cadena pesada consiste en la SEQ ID NO: 38.

En un modo de realización, el anticuerpo anti-CD27 de la invención consiste en dos
25 cadenas ligeras y dos cadenas pesadas, en el que cada cadena ligera consiste en la SEQ ID NO: 36; y cada cadena pesada consiste en la SEQ ID NO: 38.

En un modo de realización, el anticuerpo anti-CD27 de la invención comprende dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas, en el que cada cadena ligera consiste en: una región variable que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 14-18, 33, 35 y 40 y una cadena ligera
30 kappa humana o un dominio constante de la cadena ligera lambda humana; y cada cadena pesada consiste en: una región variable que consiste en una cualquiera de las SEQ ID NO: 9-13, 32, 34 y 39 y una región constante de IgM humana.

En un modo de realización, el anticuerpo anti-CD27 de la invención consiste en dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas, en el que cada cadena ligera consiste en: una región
35 variable que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 14-18, 33, 35 y 40 y una cadena ligera

- 5 kappa humana o un dominio constante de la cadena ligera lambda humana; y cada cadena pesada consiste en: una región variable que consiste en una cualquiera de las SEQ ID NO: 9-13, 32, 34 y 39 y una región constante de IgM humana.

En un modo de realización, el anticuerpo anti-CD27 de la invención comprende dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas, en el que cada cadena ligera consiste en: una región
10 variable que consiste en una cualquiera de las SEQ ID NO: 14-18, 33, 35 y 40 y una cadena ligera kappa humana o un dominio constante de la cadena ligera lambda humana; y cada cadena pesada consiste en: una región variable que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 9-13, 32, 34 y 39 y una región constante de IgG1 humana.

En un modo de realización, el anticuerpo anti-CD27 de la invención consiste en dos
15 cadenas ligeras y dos cadenas pesadas, en el que cada cadena ligera consiste en: una región variable que consiste en una cualquiera de las SEQ ID NO: 14-18, 33, 35 y 40 y una cadena ligera kappa humana o un dominio constante de la cadena ligera lambda humana; y cada cadena pesada consiste en: una región variable que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 9-13, 32, 34 y 39 y una región constante de IgG1 humana.

20 En otro aspecto de la invención, cualquiera del anticuerpo o fragmentos de unión a antígeno anterior comprende un patrón de glucosilación característico de la expresión por una célula de mamífero o célula CHO.

En determinados modos de realización, el anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo está conjugado con al menos un agente terapéutico. En un modo de
25 realización, el agente terapéutico es un segundo anticuerpo o fragmento del mismo, un inmunomodulador, una hormona, un agente citotóxico, una enzima, un radionúclido, un segundo anticuerpo conjugado con al menos un inmunomodulador, enzima, marcador radiactivo, hormona, oligonucleótido antisentido o agente citotóxico o una combinación de los mismos.

30 La invención también proporciona polipéptidos aislados que comprenden la secuencia aminoacídica de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-18, 32-40 y 44-45 o un fragmento de cualquiera de dichas secuencias.

La invención también proporciona ácidos nucleicos aislados que codifican uno cualquiera de los anticuerpos anti-CD27 o fragmentos de unión a antígeno de la invención. En
35 un modo de realización, la invención proporciona ácidos nucleicos aislados que codifican uno

5 cualquiera de los polipéptidos de las SEQ ID NO: 1-18, 32-40 y 44-45, en los que dichos polipéptidos pueden comprender opcionalmente una secuencia líder. En otro modo de realización, la invención proporciona un ácido nucleico aislado que comprende la SEQ ID NO: 46 o la SEQ ID NO: 47, o ambas. La invención también proporciona vectores de expresión que comprenden un ácido nucleico que codifica uno cualquiera de los polipéptidos de las

10 SEQ ID NO: 1-18, 32-40 y 44-45 (en los que dichos polipéptidos pueden comprender opcionalmente una secuencia líder) o un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 46 o la SEQ ID NO: 47, o ambas. Estos ácidos nucleicos aislados y los vectores de expresión que los comprenden se pueden usar para expresar los anticuerpos de la invención o fragmentos de unión a antígeno de los mismos en células huésped recombinantes. De esta manera, la

15 invención también proporciona células huésped que comprenden ácidos nucleicos aislados que codifican uno cualquiera de los polipéptidos de las SEQ ID NO: 1-18, 32-40 y 44-45 (en los que dichos polipéptidos pueden comprender opcionalmente una secuencia líder) o un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 46 o la SEQ ID NO: 47, o ambas. En un modo de realización, la célula huésped es una célula bacteriana, una célula humana, una célula de

20 mamífero, una célula de *Pichia*, una célula vegetal, una célula HEK293 o una célula de ovario de hámster chino. En un modo de realización, la célula huésped es una célula de ovario de hámster chino. En un modo de realización, la célula huésped es una célula de levadura, por ejemplo, una célula de *Pichia* o una célula huésped de *Pichia pastoris*.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un

25 anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la invención y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. En un modo de realización, la composición comprende un agente terapéutico adicional. En un modo de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en: un anticuerpo anti-LAG3 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-TIGIT o fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo

30 anti-VISTA o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-BTLA o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-TIM3 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-CTLA4 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-HVEM o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-CD70 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-OX40 o un fragmento

35 de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-CD28 o un fragmento de unión a antígeno

5 del mismo; un anticuerpo anti-PD1 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-PDL1 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-PDL2 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-GITR o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-ICOS o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-SIRP α o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-ILT2 o fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-ILT3 o fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-ILT4 o fragmento de unión a antígeno del mismo; y un anticuerpo anti-ILT5 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-4-1BB (CD137) o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-NKG2A o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-NKG2C o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-NKG2E o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-TSLP o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-IL-10 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; IL-10 o IL-10 PEGilada; un agonista de STING; un agonista de CXCR2 y un inhibidor de PARP.

En un modo de realización de las composiciones farmacéuticas de la invención, el anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno de la invención comprende una región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena ligera que comprenden: (i) una CDR1 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 1; (ii) una CDR2 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 2; (iii) una CDR3 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 3; (iv) una CDR1 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 4; (v) una CDR2 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 5; y (vi) una CDR3 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 6.

30 La invención también comprende una combinación que comprende un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno de la invención, en combinación con uno, dos o más agentes terapéuticos; en la que el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en: un anticuerpo anti-LAG3 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-TIGIT o fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-VISTA o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-BTLA o un fragmento de

5 unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-TIM3 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-CTLA4 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-HVEM o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-CD70 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-OX40 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-CD28 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-PD1 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-PDL1 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-PDL2 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-GITR o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-ICOS o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-SIRP α o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-ILT2 o fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-ILT3 o fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-ILT4 o fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-ILT5 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti 4-1BB o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-NKG2A o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-NKG2C o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-NKG2E o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-TSLP o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-IL-10 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; e IL-10 o IL-10 PEGilada; un agonista de STING; un agonista de CXCR2 y un inhibidor de PARP.

En un modo de realización de las combinaciones de la invención, el anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno de la invención comprende una región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena ligera que comprenden: (i) una CDR1 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 1; (ii) una CDR2 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 2; (iii) una CDR3 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 3; (iv) una CDR1 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 4; (v) una CDR2 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 5; y (vi) una CDR3 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 6.

5 La invención también proporciona un recipiente o dispositivo de inyección que comprende uno cualquiera de los anticuerpos anti-CD27 o fragmentos de unión a antígeno de la invención. En un modo de realización, el anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno de la invención comprende una región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena ligera que comprenden: (i) una CDR1 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 1; (ii) una CDR2 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 2; (iii) una CDR3 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 3; (iv) una CDR1 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 4; (v) una CDR2 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 5; y (vi) una CDR3 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 6. En otro modo de realización, la invención proporciona un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que se une a CD27 humano que comprende una región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena ligera que comprenden: (i) una CDR1 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 1, en la que $X_1 = M$; (ii) una CDR2 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 2, en la que $X_1 = N$, $X_2 = T$, $X_3 = N$ y $X_4 = T$; (iii) una CDR3 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 3, en la que $X_1 = M$; (iv) una CDR1 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 4, en la que $X_1 = M$; (v) una CDR2 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 5, en la que $X_1 = D$ y $X_2 = T$; y (vi) una CDR3 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 6, en la que $X_1 = W$, $X_2 = N$ y $X_3 = S$.

30 La invención también proporciona un procedimiento para producir un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno de la invención que comprende: cultivar una célula huésped que comprende un polinucleótido que codifica una cadena pesada y/o cadena ligera de un anticuerpo de la invención (o un fragmento de unión a antígeno del mismo) en condiciones favorables para la expresión del polinucleótido; y opcionalmente, recuperar el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la célula huésped y/o medio de cultivo. En un modo de

5 realización, el polinucleótido que codifica la cadena pesada y el polinucleótido que codifica la
 cadena ligera están en un único vector. En otro modo de realización, el polinucleótido que
 codifica la cadena pesada y el polinucleótido que codifica la cadena ligera están en vectores
 diferentes. En un modo de realización, el polinucleótido que codifica la cadena pesada y el
 polinucleótido que codifica la cadena ligera codifican un anticuerpo o fragmento de unión a
 10 antígeno que comprende: (i) una CDR1 de la región variable de la cadena pesada que
 comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 1; (ii) una CDR2 de la región variable
 de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 2; (iii) una
 CDR3 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la
 SEQ ID NO: 3; (iv) una CDR1 de la región variable de la cadena ligera que comprende la
 15 secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 4; (v) una CDR2 de la región variable de la cadena
 ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 5; y (vi) una CDR3 de la
 región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO:
 6. En otro modo de realización, la invención proporciona un polinucleótido que codifica una
 cadena pesada y un polinucleótido que codifica una cadena ligera de un anticuerpo o fragmento
 20 de unión a antígeno que se une a CD27 humano que comprende: (i) una CDR1 de la región
 variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 1, en
 la que $X_1 = M$; (ii) una CDR2 de la región variable de la cadena pesada que comprende la
 secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 2, en la que $X_1 = N$, $X_2 = T$, $X_3 = N$ y $X_4 = T$; (iii)
 una CDR3 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica
 25 de la SEQ ID NO: 3, en la que $X_1 = M$; (iv) una CDR1 de la región variable de la cadena ligera
 que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 4, en la que $X_1 = M$; (v) una
 CDR2 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la
 SEQ ID NO: 5, en la que $X_1 = D$ y $X_2 = T$; y (vi) una CDR3 de la región variable de la cadena
 ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 6, en la que $X_1 = W$, $X_2 = N$ y
 30 $X_3 = S$.

La invención también proporciona un procedimiento para tratar el cáncer en un sujeto
 que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-
 CD27 o fragmento de unión a antígeno de la invención, opcionalmente en asociación con un
 procedimiento terapéutico o agente terapéutico adicional. En un modo de realización, el sujeto
 35 que se va a tratar es un sujeto humano. En un modo de realización, el agente terapéutico

5 adicional se selecciona del grupo que consiste en: un anticuerpo anti-LAG3 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-TIGIT o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-VISTA o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-BTLA o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-TIM3 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-CTLA4 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-HVEM o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-CD70 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-OX40 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-CD28 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-PD1 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-PDL1 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-PDL2 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-GITR o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-ICOS o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-SIRP α o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-ILT2 o fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-ILT3 o fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-ILT4 o fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-ILT5 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; y un anticuerpo anti-4-1BB o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-NKG2A o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-NKG2C o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-NKG2E o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-TSLP o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-IL-10 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-IL-10 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; IL-10 o IL-10 PEGilada; un agonista de STING; un agonista de CXCR2 y un inhibidor de PARP.

En un modo de realización, el anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno de la invención comprende una región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena ligera que comprenden: (i) una CDR1 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 1; (ii) una CDR2 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 2; (iii) una CDR3 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 3; (iv) una CDR1 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 4; (v) una CDR2 de la región variable de la cadena

5 ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 5; y (vi) una CDR3 de la
 región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO:
 6. En otro modo de realización, la invención proporciona un anticuerpo o fragmento de unión a
 antígeno que se une a CD27 humano que comprende una región variable de la cadena pesada y
 una región variable de la cadena ligera que comprenden: (i) una CDR1 de la región variable de
 10 la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 1, en la que $X_1 =$
 M ; (ii) una CDR2 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia
 aminoacídica de la SEQ ID NO: 2, en la que $X_1 = N$, $X_2 = T$, $X_3 = N$ y $X_4 = T$; (iii) una CDR3
 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la
 SEQ ID NO: 3, en la que $X_1 = M$; (iv) una CDR1 de la región variable de la cadena ligera que
 15 comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 4, en la que $X_1 = M$; (v) una CDR2 de
 la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la
 SEQ ID NO: 5, en la que $X_1 = D$ y $X_2 = T$; y (vi) una CDR3 de la región variable de la cadena
 ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 6, en la que $X_1 = W$, $X_2 = N$
 y $X_3 = S$.

20 En un modo de realización, la invención proporciona una composición que comprende:
 (i) un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno de la invención; y (ii) un
 anticuerpo anti-PD1 que comprende la secuencia de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 53 y la
 secuencia de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 48. En otro modo de realización, la invención
 proporciona una composición que comprende: (a) un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de
 25 unión a antígeno de la invención; y (b) un anticuerpo anti-PD1 que comprende la secuencia de
 la cadena pesada de la SEQ ID NO: 52 y la secuencia de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 78.
 En un modo de realización, el anticuerpo anti-PD1 se administra antes de la administración de
 un anticuerpo anti-CD27. En un modo de realización, el anticuerpo anti-PD1 se administra 4-
 10 días antes de la administración de un anticuerpo anti-CD27. En un modo de realización, el
 30 pretratamiento un anticuerpo anti-PD1 puede modular células inmunitarias, lo que tiene como
 consecuencia una función mediada por Fc aumentada de los anticuerpos anti-CD27. En un
 modo de realización, el anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno de la invención
 comprende una región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena ligera
 que comprenden: (i) una CDR1 de la región variable de la cadena pesada que comprende la
 35 secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 1; (ii) una CDR2 de la región variable de la cadena

5 pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 2; (iii) una CDR3 de la
 región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la
 SEQ ID NO: 3; (iv) una CDR1 de la región variable de la cadena ligera que comprende la
 secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 4; (v) una CDR2 de la región variable de la cadena
 ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 5; y (vi) una CDR3 de la
 10 región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO:
 6.

La invención también proporciona un procedimiento para tratar una infección o
 enfermedad infecciosa en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de
 un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la invención, opcionalmente en asociación
 15 con un procedimiento terapéutico o agente terapéutico adicional. En un modo de realización, el
 sujeto tratado es un sujeto humano. En un modo de realización, el agente terapéutico adicional
 se selecciona del grupo que consiste en: un anticuerpo anti-LAG3 o un fragmento de unión a
 antígeno del mismo; un anticuerpo anti-TIGIT o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
 un anticuerpo anti-VISTA o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-
 20 BTLA o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-TIM3 o un fragmento
 de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-CTLA4 o un fragmento de unión a antígeno
 del mismo; un anticuerpo anti-HVEM o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un
 anticuerpo anti-CD70 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-OX40
 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-CD28 o un fragmento de
 25 unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-PD1 o un fragmento de unión a antígeno del
 mismo; un anticuerpo anti-PDL1 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo
 anti-PDL2 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-GITR o un
 fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-ICOS o un fragmento de unión a
 antígeno del mismo; un anticuerpo anti-SIRP α o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
 30 un anticuerpo anti-ILT2 o fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-ILT3 o
 fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-ILT4 o fragmento de unión a
 antígeno del mismo; un anticuerpo anti-ILT5 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; y
 un anticuerpo anti-4-1BB o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-
 NKG2A o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-NKG2C o un
 35 fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-NKG2E o un fragmento de unión

- 5 a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-TSLP o un fragmento de unión a antígeno del mismo; un anticuerpo anti-IL-10 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; IL-10 o IL-10 PEGilada; un agonista de STING; un agonista de CXCR2 y un inhibidor de PARP.

En un modo de realización, el anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno de la invención comprende una región variable de la cadena pesada y una región variable de la
 10 cadena ligera que comprenden: (i) una CDR1 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 1; (ii) una CDR2 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 2; (iii) una CDR3 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 3; (iv) una CDR1 de la región variable de la cadena ligera que comprende la
 15 secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 4; (v) una CDR2 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 5; y (vi) una CDR3 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 6. En otro modo de realización, la invención proporciona un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que se une a CD27 humano que comprende una región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena ligera que comprenden: (i) una CDR1 de la región variable de la
 20 cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 1, en la que $X_1 = M$; (ii) una CDR2 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 2, en la que $X_1 = N$, $X_2 = T$, $X_3 = N$ y $X_4 = T$; (iii) una CDR3 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la
 25 SEQ ID NO: 3, en la que $X_1 = M$; (iv) una CDR1 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 4, en la que $X_1 = M$; (v) una CDR2 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 5, en la que $X_1 = D$ y $X_2 = T$; y (vi) una CDR3 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 6, en la que $X_1 = W$, $X_2 = N$
 30 y $X_3 = S$.

La invención también proporciona una vacuna que comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la invención. En un modo de realización, el anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno de la invención comprende una región variable de la
 35 cadena pesada y una región variable de la cadena ligera que comprenden: (i) una CDR1 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la

5 SEQ ID NO: 1; (ii) una CDR2 de la región variable de la cadena pesada que comprende la
 secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 2; (iii) una CDR3 de la región variable de la cadena
 pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 3; (iv) una CDR1 de la
 región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO:
 4; (v) una CDR2 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia
 10 aminoacídica de la SEQ ID NO: 5; y (vi) una CDR3 de la región variable de la cadena ligera
 que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 6. En otro modo de realización, la
 invención proporciona un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que se une a CD27
 humano que comprende una región variable de la cadena pesada y una región variable de la
 cadena ligera que comprenden: (i) una CDR1 de la región variable de la cadena pesada que
 15 comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 1, en la que $X_1 = M$; (ii) una CDR2 de
 la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la
 SEQ ID NO: 2, en la que $X_1 = N$, $X_2 = T$, $X_3 = N$ y $X_4 = T$; (iii) una CDR3 de la región variable
 de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 3, en la que
 $X_1 = M$; (iv) una CDR1 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia
 20 aminoacídica de la SEQ ID NO: 4, en la que $X_1 = M$; (v) una CDR2 de la región variable de la
 cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 5, en la que $X_1 = D$
 y $X_2 = T$; y (vi) una CDR3 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia
 aminoacídica de la SEQ ID NO: 6, en la que $X_1 = W$, $X_2 = N$ y $X_3 = S$. En un modo de
 realización, la vacuna comprende adicionalmente un antígeno.

25 La invención también proporciona un procedimiento para detectar la presencia de un
 péptido CD27 o un fragmento del mismo en una muestra que comprende poner en contacto la
 muestra con un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención y
 detectar la presencia de un complejo entre el anticuerpo o fragmento y el péptido; en el que la
 detección del complejo indica la presencia del péptido CD27. En un modo de realización, el
 30 anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno de la invención comprende: (i) una
 CDR1 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la
 SEQ ID NO: 1; (ii) una CDR2 de la región variable de la cadena pesada que comprende la
 secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 2; (iii) una CDR3 de la región variable de la cadena
 pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 3; (iv) una CDR1 de la
 35 región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO:

5 4; (v) una CDR2 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 5; y (vi) una CDR3 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 6. En otro modo de realización, la invención proporciona un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que se une a CD27 humano que comprende: (i) una CDR1 de la región variable de la cadena pesada que
 10 comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 1, en la que $X_1 = M$; (ii) una CDR2 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 2, en la que $X_1 = N$, $X_2 = T$, $X_3 = N$ y $X_4 = T$; (iii) una CDR3 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 3, en la que $X_1 = M$; (iv) una CDR1 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia
 15 aminoacídica de la SEQ ID NO: 4, en la que $X_1 = M$; (v) una CDR2 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 5, en la que $X_1 = D$ y $X_2 = T$; y (vi) una CDR3 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 6, en la que $X_1 = W$, $X_2 = N$ y $X_3 = S$.

La invención también proporciona un procedimiento para incrementar la actividad de un
 20 inmunocito, que comprende poner en contacto el inmunocito con uno cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de la invención. En un modo de realización, la invención proporciona un procedimiento para incrementar la actividad de un inmunocito, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un anticuerpo o fragmentos de unión a antígeno de la invención. En un modo de realización, el procedimiento se
 25 usa para: el tratamiento del cáncer, el tratamiento de una infección o enfermedad infecciosa, o como un adyuvante de vacuna. En un modo de realización, se puede detectar el incremento de la actividad de un inmunocito midiendo la proliferación del inmunocito. Por ejemplo, se puede detectar un incremento de la actividad de un linfocito T midiendo la proliferación del linfocito T. En un modo de realización, se puede detectar el incremento de la actividad de un inmunocito
 30 midiendo la activación de linfocitos T *ex vivo* en una muestra derivada del sujeto. En un modo de realización, el incremento de la actividad de linfocitos T se determina: (i) midiendo reacciones con linfocitos en mezcla o estimulación directa con mAb anti-CD3 de la señalización del receptor de linfocitos T (TCR) para inducir la producción de una citocina seleccionada del grupo que consiste en: IL-2, $TNF\alpha$, IL-17, $IFN\gamma$, IL-1 β , GM-CSF, RANTES,
 35 IL-6, IL-8, IL-5 e IL-13; (ii) midiendo la producción inducida por SEB de una o más citocinas

5 seleccionadas del grupo que consiste en: IL-2, TNF α , IL-17, IFN γ , GM-CSF, RANTES, IL-6, IL-8, IL-5 e IL-13; o (iii) midiendo la producción inducida por TT de una citocina seleccionada del grupo que consiste en: IL-2, TNF α , IL-17, IFN γ , GM-CSF, RANTES, IL-6, IL-8, IL-5 e IL-13. En un modo de realización, el anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno de la invención comprende una región variable de la cadena pesada y una región variable de la

10 cadena ligera que comprenden: (i) una CDR1 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 1; (ii) una CDR2 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 2; (iii) una CDR3 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 3; (iv) una CDR1 de la región variable de la cadena ligera que comprende la

15 secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 4; (v) una CDR2 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 5; y (vi) una CDR3 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 6. En otro modo de realización, la invención proporciona un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que se une a CD27 humano que comprende una región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena ligera que comprenden: (i) una CDR1 de la región variable de

20 la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 1, en la que X₁ = M; (ii) una CDR2 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 2, en la que X₁ = N, X₂ = T, X₃ = N y X₄ = T; (iii) una CDR3 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la

25 SEQ ID NO: 3, en la que X₁ = M; (iv) una CDR1 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 4, en la que X₁ = M; (v) una CDR2 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 5, en la que X₁ = D y X₂ = T; y (vi) una CDR3 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 6, en la que X₁ = W, X₂ = N

30 y X₃ = S.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 muestra que el anticuerpo hCD27.15 no se une a CD27 A59T. CD27 y CD27 A59T se expresaron en CHO-K1 por transfección transitoria. Se midió la unión de hCD27.15

- 5 (6B humanizado) y Fc-mCD70 a CD27 y CD27 A59T por citometría de flujo. Mientras que Fc-mCD70 se une tanto a CD27 como a CD27 A59T, hCD27.15 únicamente se une a CD27.

La figura 2 muestra que el anticuerpo hCD27.15 no se une a CD27 de *Macaca mulatta*. HsCD27 y MmCD27 se expresaron en CHO-K1 por transfección transitoria. Se midió la unión de hCD27.15 (c-4 quimérico) a HsCD27 y MmCD27 por citometría de flujo.

- 10 La figura 3A- 3B muestra una alineación de las regiones variables de la cadena pesada y de la cadena ligera de diversos anticuerpos anti-CD27 de la invención con las secuencias VH y VL de línea germinal: 131AVH6 (SEQ ID NO: 10), 131AVH7 (SEQ ID NO: 11), 131A VH precursor ("PVH" 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),
 15 131AVL7 (SEQ ID NO: 16), 131A VL precursor (SEQ ID NO: 8), 131AVL8 (SEQ ID NO: 17), 131AVL9 (SEQ ID NO: 18), VK1-O2 (SEQ ID NO: 66), VK3-L6 (SEQ ID NO: 67).

La figura 4 muestra la actividad antitumoral de 131AVH6VL6-huIgG1 en comparación con 1F5-huIgG1 en ratones con inserción de huCD27 con tumores MC38, medida por el volumen tumoral y días después del tratamiento.

- 20 La figura 5 muestra la actividad antitumoral de 131AVH6VL6-huIgG1 en combinación con anti-PD-1 en ratones con inserción de huCD27 con tumores MB49.

- Figuras 6A-6C. hCD27.131AVH6VL6-huIgG1 induce la activación de NF- κ B en células 293FT que expresan CD27. Las células renales embrionarias humanas que contienen la construcción indicadora de NF- κ B-luciferasa (células 293FT-NF- κ B-luciferasa) se transfectaron con plásmidos que codifican WT humano, A59T o CD27 de macaco de la India. Las células se
 25 estimularon durante 16- 20 horas en presencia o ausencia de anticuerpos CD27 anti-humanos y después se analizaron para evaluar la activación de NF- κ B, leída mediante la actividad de la luciferasa. Se muestran los valores del cambio, en veces, con respecto a células sin estimular para la actividad de la luciferasa después de la estimulación de (A) hCD27 WT, (B) hCD27
 30 A59T o (C) células HEK293FT que expresan en macaco de la India con mAb hCD27.131AVH6VHL6 huIgG1, 1F5 huIgG1 o hCD27.15-4B IgG4. Los datos representan mediciones por triplicado a partir de 1 experimento (+SD). Los datos son representativos de 3-6 experimentos independientes.

- Figuras 7A y 7B. IgG1 de hCD27.131A y variantes de humanización de IgG4 inducen
 35 la activación de NF- κ B en células 293FT que expresan CD27. Las células renales embrionarias

humanas que contienen una construcción indicadora de NF- κ B-luciferasa (células 293FT-NF- κ B-luciferasa) se transfectaron transitoriamente con plásmidos que codifican WT CD27 humano. Las células se estimularon durante 16-20 horas en presencia o ausencia de anticuerpos CD27 anti-humanos y después se analizaron para evaluar la activación de NF- κ B, leída mediante la actividad de la luciferasa. Se muestran valores del cambio, en veces, con respecto a células sin estimular para la actividad de la luciferasa después de la estimulación con anticuerpos hCD27.131A humanizados en marcos de (A) IgG1 humana o (B) IgG4.

Figura 8. Bioactividad de 131AVH6VL6-IgG1 en Cultivos de TIL de Tumor Humano Primario. Tejidos de tumor humano (N=20, 16 NSCLC, 3 RCC y 1H&N) obtenidos mediante resecciones quirúrgicas se digirieron en una suspensión celular individual usando la colagenasa tipo I y DNasa I. Las células enriquecidas que contenían una mezcla de diversos tipos de células de tumor se trataron con 0,1, 1, 10 o 20 μ g/ml de 131AVH6VL6-hIgG1 en presencia de 10 ng/ml de anti-CD3. Los tratamientos también incluyen el control de isotipo (IgG1 y IgG4, 20 μ g/ml) y 10 μ g/ml de anti-PD-1 (pembrolizumab). Los sobrenadantes se recogieron para realizar la medición de interferón gamma (IFN γ) el Día 6. Se muestran los niveles de IFN γ medios y el error estándar de la media. Los valores de *P* para la comparación entre grupos de tratamiento y los grupos de control de isotipos se determinaron mediante ensayo en T en pares, paramétrico, de dos colas. IFN γ = interferón gamma; IgG1 = inmunoglobulina G, subclase 1; IgG4 = inmunoglobulina G, subclase 4; SEM = error estándar de la media (por sus siglas en inglés de “*standard error of the mean*”).

Figura 9. Comparación de la bioactividad de 131AVH6VL6-IgG1 con hCD27.15-4BIgG4 y IF5-IgG1 en cultivos de TIL de Tumor Humano Primario. También se analizaron células tumorales humanas digeridas de 13 tumores (12 NSCLC y cáncer 1 H&N) de 20 con hCD27.15-4BIgG4 y IF5-IgG1 simultáneamente. Las células vivas enriquecidas que contenían una mezcla de diversos tipos celulares de tumor se trataron con 0,1, 1, 10 o 20 μ g/ml de 131AVH6VL6-hIgG1, hCD27.15-4BIgG4 e IF5-IgG1, incluido el control de isotipos (IgG1 y IgG4, 20 μ g/ml) y 10 μ g/mL de controles anti-PD1 (pembrolizumab). Se usaron 10 ng/ml de anti-CD3 soluble (BioLegend, clon OKT3) como estimulación. Los sobrenadantes se recogieron para realizar la medición de interferón gamma (IFN γ) el Día 6. Se muestran los niveles de IFN γ medios y el error estándar de la media. Los valores de *P* para la comparación entre grupos de tratamiento y los grupos de control de isotipos se determinaron mediante

5 ensayo en T en pares, paramétrico, de dos colas. IFN γ = interferón gamma; IgG1 = inmunoglobulina G, subclase 1; IgG4 = inmunoglobulina G, subclase 4; SEM = error estándar de la media.

Figura 10. Unión de hCD27.131A de ratón (IgG1 de ratón), hCD27.15 humanizado (IgG4 humana, Clon 6B), 1A4 (Beckman Coulter IM2034, Clon 1A4CD27, gG1 de ratón), 9F4
 10 (Sanquin PeliCluster CD27; Art. N°. M1455, Clon CLB-CD27/1, 9F4, IgG2a de ratón) y 1F5IgG1 mediante citometría de flujo a mutantes de alanina de hCD27 expresados en células CHO-K1. Se enumeran las variantes de hCD27 que se analizaron. Aminoácidos correspondientes a la secuencia UniProt P26842-1. Los aminoácidos 1-20 constituyen el péptido señal. La unión se expresa como la media geométrica de la señal de FITC, con respecto
 15 a la unión del anticuerpo a hCD27, que se estableció como el 100%.

Figura 11. Comparación de las estructuras de 131AVH6VL6Fab-CD27 y complejo M2177Fab-CD27 (Obmolova et al. *Mol Immunol.* 2017 Mar; 83:92-99, 2017): los coordinados se muestran como bucles después de la superposición de las estructuras de los antígenos; CD27 en líneas gruesas negras y Fab en líneas finas, negras y gris claras para 131AVH6VL6Fab y
 20 M2177Fab, respectivamente. Los coordinados para el complejo M2177-CD27 se toman de PDB 5TLK usando cadenas A, B y X para la cadena ligera, la cadena pesada y el antígeno de Fab, respectivamente.

Figura 12A y 12B. Comparación de las estructuras de 131AVH6VL6Fab-CD27 (A) y complejo M2177Fab-CD27 (B), primer plano: los modelos de entrada y la orientación de la
 25 imagen son los mismos que en la figura 11, pero la vista se ha ampliado en la interfaz del Fab-antígeno para mostrar mejor la comparación. Se usan las mismas convenciones de representación en bucle, color y espesor que para la figura 11(excepto que la coestructura M2177-CD27 está coloreada de gris claro), pero las cadenas laterales de los residuos implicadas en interacciones polares se indican como varillas. Los enlaces de H y los puentes salinos con
 30 una distancia de corte de 3,30 Å se muestran como líneas discontinuas, usando guiones cortos para puentes salinos.

Figuras 13A y 13B: El clon hCD27 anti-hCD27.131A de ratón no compite de manera cruzada con 1F5IgG1 por la unión a hCD27 en ELISA basados en célula. El hCD27.131A de ratón y el hCD27.15 de ratón se analizaron para determinar la unión cruzada con 1F5IgG1 a
 35 hCD27. (A) Panel izquierdo: Configuración experimental. Panel derecho: Datos de

- 5 competencia cruzada de una dilución seriada de 1F5IgG1 seguida por 1 µg/ml de hCD27.131A de ratón, hCD27.15 de ratón o control de isotipos de IgG1 de ratón. (B) Panel izquierdo: Configuración experimental. Panel derecho: Datos de competencia cruzada de una dilución seriada de hCD27.131A de ratón, hCD27.15 de ratón o control de isotipos de IgG1 de ratón, seguida por 1 µg/ml de 1F5IgG1. Los puntos de datos con barras de error representan medias de
10 mediciones por duplicado con intervalo.

Figura 14. Bioactividad de 131AVH6VL6-hIgG1 y 1F5-hIgG1 en ensayo de coestimulación de linfocito T CD8.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

15 Abreviaturas

Se usan las siguientes abreviaturas a lo largo de la descripción detallada y ejemplos de la invención:

ADCC	Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos
CDC	Citotoxicidad dependiente del complemento
20 CDR	Región determinante de la complementariedad en las regiones variables de inmunoglobulina, definida usando el sistema de numeración de Kabat
CHO	Ovario de hámster chino
ELISA	Ensayo de inmunoadsorción enzimática
FR	Región estructural del anticuerpo: las regiones variables de
25	inmunoglobulina que excluyen a las regiones CDR
HRP	Peroxidasa de rábano picante
IFN	interferón
CI50	concentración que da como resultado un 50 % de inhibición
IgG	Inmunoglobulina G
30 Kabat	Un sistema de numeración y alineación para inmunoglobulinas iniciado por Elvin A. Kabat ((1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5.º ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.)
mAb o Mab o MAb	Anticuerpo monoclonal
35 SEB	Enterotoxina estafilocócica B

5	TCR	Receptor de linfocito T
	TT	Toxide tetánico
	Región V	El segmento de cadenas de Ig que es variable en secuencia entre diferentes anticuerpos. Se extiende al residuo de Kabat 107 en la cadena ligera y 113 en la cadena pesada.
10	VH	Región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina
	VK	Región variable de la cadena ligera kappa de inmunoglobulina

Definiciones

De modo que se pueda entender más fácilmente la invención, se definen específicamente
15 determinados términos técnicos y científicos a continuación. A menos que se defina específicamente en otra parte en este documento, todos los demás términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el significado entendido comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

Como se usa en el presente documento, incluyendo las reivindicaciones adjuntas, las
20 formas en singular de palabras tales como "un", "una" y "el/la", incluyen sus referencias en plural correspondientes a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

"Administración" y "tratamiento", como se aplica a un animal, ser humano, sujeto de experimentación, célula, tejido, órgano o fluido biológico, se refiere al contacto de una composición o agente de diagnóstico, terapéutico y farmacéutico exógeno con el animal, ser
25 humano, sujeto, célula, tejido, órgano o fluido biológico. El tratamiento de una célula abarca el contacto de un reactivo con la célula, así como el contacto de un reactivo con un fluido, donde el fluido está en contacto con la célula. "Administración" y "tratamiento" también significan tratamientos *in vitro* y *ex vivo*, por ejemplo, de una célula, por un compuesto de unión, de diagnóstico o de reactivo, o por otra célula.

30 "Tratar" o "tratamiento" significa administrar un agente terapéutico, tal como una composición que contenga cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de la presente invención, interna o externamente, a un sujeto o paciente que tiene uno o más síntomas de enfermedad, o que se sospecha que tiene una enfermedad, para la cual el agente tiene actividad terapéutica. Típicamente, el agente se administra en una cantidad eficaz para aliviar
35 uno o más síntomas de enfermedad en el sujeto o población tratada, ya sea induciendo la

5 regresión de o inhibiendo la progresión de dicho(s) síntoma(s) en cualquier grado clínicamente medible. La cantidad de un agente terapéutico que es eficaz para aliviar cualquier síntoma de enfermedad particular puede variar de acuerdo con factores tales como la enfermedad, edad y peso del paciente, y la capacidad del fármaco para desencadenar una respuesta deseada en el sujeto. Si se ha aliviado un síntoma de enfermedad, se puede evaluar por cualquier medición
10 clínica típicamente usada por los médicos u otros profesionales sanitarios cualificados para evaluar la gravedad o estado de progresión de ese síntoma.

CD27

En un modo de realización de la invención, la secuencia aminoacídica de CD27 humano
15 comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 19 o la SEQ ID NO: 20 (que es idéntica a la SEQ ID NO: 19, pero incluye un SNP A59T. La frecuencia del alelo rs25680 (denominado comúnmente A59T) tiene un promedio global basado en la base de datos de ExAC de un 19,78 %.

En un modo de realización de la invención, la secuencia aminoacídica del macaco
20 cangrejero, por ejemplo, CD27 de *Macaca fascicularis* o CD27 de *Macaca Mulatta* (mmCD27), comprende la secuencia aminoacídica divulgada en la SEQ ID NO: 21.

Anticuerpos anti-CD27 y fragmentos de unión a antígeno de los mismos

La presente invención proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los
mismos que se unen a CD27 humano y usos de dichos anticuerpos o fragmentos. En algunos
25 modos de realización, se aíslan los anticuerpos anti-CD27.

En algunos modos de realización, los anticuerpos anti-CD27 o fragmentos de unión a
antígeno de la invención se unen a CD27 humano (SEQ ID NO: 19 o la SEQ ID NO: 20) con
una KD de aproximadamente 5-10 nM. En un modo de realización, el anticuerpo de la
invención que se une a CD27 humano también es reactivo de manera cruzada con mmCD27.
30 Como se usa en el presente documento, “reactividad cruzada” se refiere a la capacidad de un anticuerpo para reaccionar con una proteína homóloga de otras especies. Se puede determinar si un anticuerpo se une a CD27 humano o mmCD27 usando cualquier ensayo conocido en la técnica. Los ejemplos de ensayos conocidos en la técnica para determinar la afinidad de unión incluyen resonancia de plasmón superficial (por ejemplo, BIACORE) o una técnica similar (por
35 ejemplo, KinExa u OCTET).

5 La presente invención incluye anticuerpos anti-CD27 y procedimientos de uso de los mismos. Como se usa en el presente documento, el término "anticuerpo" se refiere a cualquier forma de anticuerpo que presente la actividad biológica deseada. De esta manera, se usa en el sentido más amplio y específicamente considera, pero no se limita a, anticuerpos monoclonales (incluyendo anticuerpos monoclonales de longitud completa que comprenden dos cadenas
10 ligeras y dos cadenas pesadas), anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos), anticuerpos humanizados, anticuerpos completamente humanos y anticuerpos quiméricos.

La presente invención incluye fragmentos de unión a antígeno anti-CD27 y procedimientos de uso de los mismos. Como se usa en el presente documento, a menos que se
15 indique lo contrario, "fragmento de anticuerpo" o "fragmento de unión a antígeno" se refiere a fragmentos de unión a antígeno de anticuerpos, es decir, fragmentos de anticuerpo que retienen la capacidad de unirse específicamente al antígeno unido por el anticuerpo de longitud completa, por ejemplo, fragmentos que retienen una o más regiones CDR. Los ejemplos de fragmentos de unión a antígeno incluyen, pero no se limitan a, los fragmentos Fab', F(ab')₂ y
20 Fv; diacuerpos; anticuerpos lineales; moléculas de anticuerpo monocaténario, por ejemplo, sc-Fv; anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpo.

La presente invención incluye fragmentos Fab de anti-CD27 y procedimientos de uso de los mismos. Un "fragmento Fab" comprende una cadena ligera y las regiones variables y C_H1 de una cadena pesada. La cadena pesada de una molécula de Fab no puede formar un enlace
25 disulfuro con otra molécula de la cadena pesada. Un "fragmento Fab" puede ser el producto de la escisión con papaína de un anticuerpo.

La presente invención incluye anticuerpos anti-CD27 y fragmentos de unión a antígeno de los mismos que comprenden una región Fc y procedimientos de uso de los mismos. Una región "Fc" contiene dos fragmentos de la cadena pesada que comprenden los dominios C_H3 y
30 C_H2 de un anticuerpo. Los dos fragmentos de la cadena pesada se mantienen unidos por dos o más enlaces disulfuro y por interacciones hidrófobas de los dominios C_H3.

La presente invención incluye fragmentos Fab' de anti-CD27 y procedimientos de uso de los mismos. Un "fragmento Fab'" contiene una cadena ligera y una porción o fragmento de una cadena pesada que contiene el dominio V_H y el dominio C_H1 y también la región entre los

5 dominios C_{H1} y C_{H2} , de tal manera que se pueda formar un enlace disulfuro intercatenario entre las dos cadenas pesadas de dos fragmentos Fab' para formar una molécula de $F(ab')_2$.

La presente invención incluye fragmentos $F(ab')_2$ de anti-CD27 y procedimientos de uso de los mismos. Un "fragmento $F(ab')_2$ " contiene dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas que contienen una porción de la región constante entre los dominios C_{H1} y C_{H2} , de tal manera que se
10 forme un enlace disulfuro intercatenario entre las dos cadenas pesadas. De esta manera, un fragmento $F(ab')_2$ está compuesto de dos fragmentos Fab' que se mantienen unidos por un enlace disulfuro entre las dos cadenas pesadas. Un "fragmento $F(ab')_2$ " puede ser el producto de la escisión con pepsina de un anticuerpo.

La presente invención incluye fragmentos Fv de anti-CD27 y procedimientos de uso de
15 los mismos. La "región Fv" comprende las regiones variables tanto de las cadenas pesada como ligera, pero carece de las regiones constantes.

La presente invención incluye fragmentos scFv de anti-CD27 y procedimientos de uso de los mismos. El término anticuerpo con "scFv" o "Fv monocatenario" se refiere a fragmentos de anticuerpo que comprenden los dominios V_H y V_L de un anticuerpo, en el que estos dominios
20 están presentes en una única cadena polipeptídica. Generalmente, el polipéptido Fv comprende adicionalmente un enlazador polipeptídico entre los dominios V_H y V_L que posibilita al scFv formar la estructura deseada para la unión a antígeno. Para una revisión de scFv, véase Pluckthun (1994) The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds. Springer-Verlag, New York, pp. 269-315. Véase también la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 88/01649 y la patente de EE. UU. n.º 4.946, 778 y 5.260.203.
25

La presente invención incluye anticuerpos bivalentes anti-CD27 y procedimientos de uso de los mismos. Un "anticuerpo bivalente" comprende dos sitios de unión a antígeno. En algunos casos, los dos sitios de unión tienen las mismas especificidades de antígeno. Sin embargo, los anticuerpos bivalentes pueden ser biespecíficos (véase a continuación).

30 La presente invención incluye diacuerpos anti-CD27 y procedimientos de uso de los mismos. Como se usa en el presente documento, el término "diacuerpos" se refiere a pequeños fragmentos de anticuerpo con dos sitios de unión a antígeno, comprendiendo los fragmentos un dominio variable de la cadena pesada (V_H) conectado a un dominio variable de la cadena ligera (V_L) en la misma cadena polipeptídica (V_H-V_L o V_L-V_H). Al usar un enlazador que sea
35 demasiado corto para permitir el apareamiento entre los dos dominios en la misma cadena, se

5 fuerza a que los dominios se apareen con los dominios complementarios de otra cadena y creen dos sitios de unión a antígeno. Los diacuerpos se describen más completamente, por ejemplo, en el documento EP 404,097; documento WO 93/11161; y Holliger *et al.* (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448. Para una revisión de las variantes de anticuerpos genomanipulados, generalmente véase Holliger and Hudson (2005) *Nat. Biotechnol.* 23:1126-1136.

Típicamente, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la invención que se modifica de alguna manera retiene al menos un 10 % de su actividad de unión (cuando se compara con el anticuerpo precursor) cuando esta actividad se expresa en una base molar. Preferentemente, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la invención retiene al menos un 20 %, 50 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 100 % o más de la afinidad de unión a CD27 como el anticuerpo precursor. También se pretende que un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la invención pueda incluir sustituciones aminoacídicas conservadoras o no conservadoras (denominadas "variantes conservadoras" o "variantes conservadoras de la función" del anticuerpo) que no alteren sustancialmente su actividad biológica.

La presente invención incluye anticuerpos anti-CD27 y fragmentos de unión a antígeno de los mismos aislados y procedimientos de uso de los mismos. Los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos "aislados" están al menos parcialmente libres de otras moléculas biológicas de las células o cultivos celulares en los que se producen. Dichas moléculas biológicas incluyen ácidos nucleicos, proteínas, lípidos, hidratos de carbono u otro material, tal como restos celulares y medio de crecimiento. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno aislado puede estar adicionalmente al menos parcialmente libre de componentes del sistema de expresión, tales como moléculas biológicas de una célula huésped o del medio de crecimiento de las mismas. Generalmente, el término "aislado" no pretende referirse a una ausencia completa de dichas moléculas biológicas o a una ausencia de agua, tampones o sales o a componentes de una formulación farmacéutica que incluya los anticuerpos o fragmentos.

La presente invención incluye anticuerpos quiméricos anti-CD27 (por ejemplo, dominio constante humano/dominio variable de ratón) y procedimientos de uso de los mismos. Como se usa en el presente documento, un "anticuerpo quimérico" es un anticuerpo que tiene el dominio variable de un primer anticuerpo y el dominio constante de un segundo anticuerpo, donde el primer y segundo anticuerpos son de especies diferentes. (Patente de EE. UU. n.º 4.816.567; y

5 Morrison *et al.*, (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81: 6851-6855). Típicamente, se obtienen los dominios variables a partir de un anticuerpo de un animal de experimentación (el "anticuerpo precursor"), tal como un roedor, y se obtienen las secuencias del dominio constante a partir de anticuerpos humanos, de modo que es menos probable el anticuerpo quimérico resultante desencadene una respuesta inmunitaria adversa en un sujeto humano que el
10 anticuerpo precursor (por ejemplo, de ratón).

La presente invención incluye anticuerpos humanizados anti-CD27 y fragmentos de unión a antígeno de los mismos (por ejemplo, anticuerpos de rata o ratón que se han humanizado) y procedimientos de uso de los mismos. La invención incluye cualquier versión humanizada del anticuerpo 131A. Como se usa en el presente documento, se usan de manera
15 intercambiable "anticuerpo 131A" y "hCD27.131A" para referirse a un anticuerpo que comprende la región VH de la SEQ ID NO: 7 y la región VL de la SEQ ID NO: 8. Como se usa en el presente documento, el término "anticuerpo humanizado" se refiere a formas de anticuerpos que contienen secuencias tanto de anticuerpos humanos como no humanos (por ejemplo, de ratón o rata). En general, el anticuerpo humanizado comprende sustancialmente
20 todos de al menos un, y típicamente dos, dominios(s) variable(s), en que todos o sustancialmente todos los bucles hipervariables corresponden a los de una inmunoglobulina no humana, y todas o sustancialmente todas las regiones estructurales (FR) son las de una secuencia de inmunoglobulina humana. El anticuerpo humanizado puede comprender opcionalmente al menos una porción de una región constante de inmunoglobulina humana (Fc).
25 Para más detalles sobre anticuerpos humanizados, véase, por ejemplo, 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); and Clark, *Immunol. Today* 21: 397-402 (2000).

En general, la unidad estructural de anticuerpo básica comprende un tetrámero. Cada tetrámero incluye dos pares idénticos de cadenas polipeptídicas, teniendo cada par una cadena
30 "ligera" (aproximadamente 25 kDa) y una "pesada" (aproximadamente 50-70 kDa). La porción de extremo amínico de cada cadena incluye una región variable de aproximadamente 100 a 110 o más aminoácidos principalmente responsable del reconocimiento de antígenos. La porción de extremo carboxílico de la cadena pesada puede definir una región constante principalmente responsable de la función efectora. Típicamente, las cadenas ligeras humanas se clasifican
35 como las cadenas ligeras kappa y lambda. Además, las cadenas pesadas humanas se clasifican

5 típicamente como mi, delta, gamma, alfa o épsilon, y definen el isotipo del anticuerpo como IgM, IgD, IgG, IgA e IgE, respectivamente. En las cadenas ligera y pesada, las regiones variable y constante se unen por una región "J" de aproximadamente 12 o más aminoácidos, incluyendo también la cadena pesada una región "D" de aproximadamente 10 o más aminoácidos. Véase generalmente, Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2.º ed.
10 Raven Press, N.Y. (1989).

Las regiones variables de cada par de cadenas ligera/pesada forman el sitio de unión a anticuerpo. De esta manera, en general, un anticuerpo inalterado tiene dos sitios de unión. Excepto en los anticuerpos bifuncionales o biespecíficos, los dos sitios de unión son, en general, los mismos.

15 Típicamente, los dominios variables tanto de las cadenas pesada como ligera comprenden tres regiones hipervariables, también llamadas regiones determinantes de la complementariedad (CDR), localizadas en regiones estructurales (FR) relativamente conservadas. Las CDR se alinean normalmente por las regiones estructurales, posibilitando la unión a un epítipo específico. En general, desde el extremo N hasta el extremo C, ambos
20 dominios variables de las cadenas ligera y pesada comprenden FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 y FR4. La asignación de aminoácidos a cada dominio generalmente está de acuerdo con las definiciones de Sequences of Proteins of Immunological Interest, Kabat, *et al.*; National Institutes of Health, Bethesda, Md. ; 5.º 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)
25 *J Mol. Biol.* 196:901-917 o Chothia, *et al.*, (1989) *Nature* 342:878-883.

Como se usa en el presente documento, el término residuos de "marco estructural" o "FR" se refiere a los residuos de dominio variable diferentes a los residuos de la región hipervariable definidos en el presente documento como residuos de CDR.

30 Como se usa en el presente documento, el término "región hipervariable" se refiere a los residuos aminoacídicos de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que son responsables de la unión a antígeno. La región hipervariable comprende residuos aminoacídicos de una "CDR" (es decir, CDRL1, CDRL2 y CDRL3 en el dominio variable de la cadena ligera y CDRH1, CDRH2 y CDRH3 en el dominio variable de la cadena pesada). Véase Kabat *et al.* (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5.º ed. Public Health Service, National
35 Institutes of Health, Bethesda, Md. (que define las regiones CDR de un anticuerpo por

- 5 secuencia); véase también Chothia and Lesk (1987) *J. Mol. Biol.* 196: 901-917 (que define las regiones CDR de un anticuerpo por estructura).

 "Molécula de ácido nucleico aislado" o "polinucleótido aislado" significa un ADN o ARN de origen genómico, de ARNm, de ADNc o sintético o alguna combinación de los mismos, que no está asociado con todo o una porción de un polinucleótido en el que el
10 polinucleótido aislado se encuentra en naturaleza, o está enlazado a un polinucleótido al que no está enlazado en la naturaleza. Para los propósitos de esta divulgación, se debe entender que "una molécula de ácido nucleico que comprende" una secuencia nucleotídica particular no abarca cromosomas inalterados. Las moléculas de ácido nucleico aislado "que comprenden" secuencias de ácido nucleico especificadas pueden incluir, además de las secuencias
15 especificadas, secuencias codificantes para hasta diez o incluso hasta veinte o más de otras proteínas o porciones o fragmentos de las mismas, o pueden incluir secuencias reguladoras enlazadas funcionalmente que controlan la expresión de la región codificante de las secuencias de ácido nucleico citadas y/o pueden incluir secuencias de vectores.

 La frase "secuencias de control" se refiere a secuencias de ADN necesarias para la
20 expresión de una secuencia codificante enlazada funcionalmente en un organismo huésped particular. Las secuencias de control que son adecuadas para procariotas, por ejemplo, incluyen un promotor, opcionalmente una secuencia operadora, y un sitio de unión a ribosoma. Se sabe que las células eucariotas usan promotores, señales de poliadenilación y potenciadores.

 Un ácido nucleico o polinucleótido está "enlazado funcionalmente" cuando se dispone
25 en una relación funcional con otra secuencia de ácido nucleico. Por ejemplo, el ADN para una presecuencia o líder de secreción está enlazado funcionalmente al ADN para un polipéptido si se expresa como una preproteína que participa en la secreción del polipéptido; un promotor o potenciador está enlazado funcionalmente a una secuencia codificante si afecta a la transcripción de la secuencia; o un sitio de unión a ribosoma está enlazado funcionalmente a
30 una secuencia codificante si está posicionado de modo que facilite la traducción. Generalmente, pero no siempre, "enlazado funcionalmente" significa que las secuencias de ADN que se enlazan son contiguas y, en el caso de un líder de secreción, contiguas y en fase de lectura. Sin embargo, los potenciadores no tienen que ser contiguos. El enlace se consigue mediante fijación en sitios de restricción convenientes. Si dichos sitios no existen, se usan los enlazadores o
35 adaptadores oligonucleotídicos sintéticos de acuerdo con la práctica convencional.

5 Como se usa en el presente documento, las expresiones "célula", "línea celular" y "cultivo celular" se usan de manera intercambiable y todas dichas designaciones incluyen progenie. De esta manera, las palabras "transformantes" y "células transformadas" incluyen la célula objeto principal y los cultivos derivados de la misma independientemente del número de transferencias. También se entiende que no toda la progenie tiene contenido de ADN
10 exactamente idéntico, debido a mutaciones deliberadas o accidentales. Se incluye la progenie mutante que tenga la misma función o actividad biológica que se cribó en la célula transformada originalmente. Cuando se pretendan designaciones distintas, quedará claro a partir del contexto.

Como se usa en el presente documento, "secuencia de estirpe germinal" se refiere a una
15 secuencia de secuencias de ADN de inmunoglobulina no reordenadas. Se puede usar cualquier fuente adecuada de secuencias de inmunoglobulina no reordenadas. Las secuencias de estirpe germinal humana se pueden obtener, por ejemplo, a partir de las bases de datos de estirpes germinales de JOINSOLVER en la página web del Instituto Nacional de Artritis y Enfermedades Osteomusculares y Dermatopatías de los Institutos Nacionales de Salud de los
20 Estados Unidos. Las secuencias de estirpe germinal de ratón se pueden obtener, por ejemplo, como se describe en Giudicelli *et al.* (2005) *Nucleic Acids Res.* 33:D256-D261.

Propiedades físicas y funcionales de los anticuerpos anti-CD27 ejemplares

La presente invención proporciona anticuerpos anti-CD27 y fragmentos de unión a antígeno de los mismos que tienen rasgos estructurales y funcionales especificados y
25 procedimientos de uso de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos en el tratamiento o prevención de la enfermedad (por ejemplo, cáncer o enfermedad infecciosa).

Un "anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la presente invención" incluye: cualquier anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se analiza en el presente documento (por ejemplo, hCD27.131A o versiones humanizadas del
30 mismo divulgadas en la tabla 12) o una variante del mismo (por ejemplo, variante de secuencia o variante funcional); cualquier anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que comprenda una o más de las CDR expuestas en la tabla 12.

Como se indica anteriormente, los anticuerpos y fragmentos que se unen al mismo epítipo que cualquiera de los anticuerpos anti-CD27 o fragmentos de unión a antígeno de los
35 mismos de la presente invención también forman parte de la presente invención. En un modo

5 de realización, la invención proporciona un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une al mismo epítipo de CD27 humano que un anticuerpo que comprende la cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 10 y la cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 15. En otro modo de realización, la invención proporciona un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une al mismo epítipo de CD27 humano que un anticuerpo que

10 comprende la cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 7 y la cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 8. Existen varios procedimientos disponibles para cartografiar epítopos de anticuerpo en antígenos diana, que incluyen: espectrometría de masas con intercambio H/D, cristalografía de rayos X, análisis pepscan, barrido de alanina, determinación de la huella genética con radicales hidroxilo y mutagénesis dirigida de sitio. Por ejemplo, se puede usar

15 HDX (intercambio hidrógeno-deuterio) acoplado con proteólisis y espectrometría de masas para determinar el epítipo de un anticuerpo en un antígeno específico Y. HDX-EM se basa en la medición precisa y comparación del grado de incorporación de deuterio por un antígeno cuando se incuba en D₂O por sí solo y en presencia de su anticuerpo en diversos intervalos de tiempo. Se intercambia deuterio con hidrógeno en la cadena principal de amida de las proteínas en áreas

20 expuestas, mientras que las regiones del antígeno unido al anticuerpo están protegidas y muestran menos o ningún intercambio después del análisis por CL-EM/EM de fragmentos proteolíticos. En un modo de realización, el epítipo se determina resolviendo la estructura cristalina por rayos X de un complejo entre CD27 o fragmento del mismo y un anticuerpo anti-CD27 o fragmento del mismo e identificando uno o más residuos de CD27 dentro de 4 Å de los

25 residuos de anticuerpo anti-CD27. En otro modo de realización, el epítipo incluye, por ejemplo, residuos de CD27 que tienen un contacto de van der Waals, interacción polar, puente salino o enlace de hidrógeno con los residuos de anticuerpo anti-CD27. En otro modo de realización, el epítipo se determina mediante mutagénesis (por ejemplo, barrido de alanina) de residuos de CD27 y analizando la pérdida de unión al anticuerpo anti-CD27 como consecuencia

30 de la mutagénesis.

La invención proporciona un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo en el que, cuando se une a CD27 humano, se une a al menos un residuo seleccionado del grupo que consiste en Leu18, Asp34, Gln35 y Lys38 de la SEQ ID NO: 19. En un modo de realización, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a al menos uno,

35 dos, tres o cuatro residuos seleccionados del grupo que consiste en Leu18, Asp34, Gln35 y

- 5 Lys38 de SEQ ID NO: 19. La invención también proporciona un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo en el que, cuando se une a CD27 humano, se une a al menos un residuo seleccionado del grupo que consiste en Gln35 y Lys38 de la SEQ ID NO: 19. En un modo de realización, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a al menos Gln35 y Lys38 de SEQ ID NO: 19.
- 10 En otro modo de realización de los modos de realización anteriores, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a uno o más residuos (uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis residuos) seleccionados del grupo que consiste en Pro8, Glu9, His11, Lys17, His36 y Arg37 de SEQ ID NO: 19. En otro modo de realización, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a uno o más residuos (uno, dos, tres o cuatro residuos) seleccionados
- 15 del grupo que consiste en Glu9, Lys17, His36 y Arg37 de SEQ ID NO: 19. En otro aspecto de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a residuos Pro8, Glu9, His11, Lys17, Leu18, Asp34, Gln35, His36, Arg37 y Lys38 de SEQ ID NO: 19. En otro modo de realización, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a residuos Glu9, Leu18, Asp34, Gln35, His36, Arg37 y Lys38 de SEQ ID NO: 19.
- 20 En un modo de realización de los modos de realización anteriores, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo tiene opcionalmente al menos una de las siguientes características: se une a CD27 humano con una CE_{50} de menos de 100 pM, o menos de 200 pM de acuerdo con el ensayo ELISA celular, se une a CD27 A59T humano con una CE_{50} de menos de 150 pM, o menos de 250 pM de acuerdo con el ensayo ELISA celular; se une a CD27 de
- 25 macaco de la India con una CE_{50} de menos de 100 pM o menos de 150 pM de acuerdo con el ensayo ELISA celular; se une a CD27 humano y CD27 (A59T) humano con un valor de K_D bivalente de aproximadamente 5-10 nM determinado mediante resonancia de plasmón superficial (por ejemplo, BIACORE) o una técnica similar (por ejemplo, KinExa o OCTET); reacciona de manera cruzada con CD27 de macaco de la India o de macaco cangrejero; bloquea
- 30 la unión de CD27 humano a CD70 humano; incrementa la activación de linfocitos T; estimula la producción de linfocitos T específicos de antígeno de IL-2 e $IFN\gamma$; induce la activación de NF- κ B en células que expresan CD27 humano con una CE_{50} de menos de 5 nM cuando el anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma soluble; induce la activación de NF- κ B en células que expresan CD27A59T humano con una CE_{50} de menos de 10 nM cuando
- 35 el anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma soluble; induce la activación de

5 NF- κ B en células que expresan CD27 de macaco de la India con una CE_{50} de menos de 1 nM cuando el anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma soluble; tiene una CE_{50} de menos de 0,5 nM para su unión a CD27 en linfocitos T CD8⁺ o CD4⁺; aumenta la activación de linfocitos T CD8⁺ en forma soluble; y aumenta la producción de IFN γ inducida por anti-CD3 en cultivos de tumores humanos. En un modo de realización, las células que expresan
 10 CD27 humano, CD27A59T humano o CD27 de macaco de la India son células renales embrionarias humanas HEK293FT que contienen una construcción indicadora de NF- κ B-luciferasa con plásmidos CD27 transfectados transitoriamente. En un modo de realización, la activación de linfocitos T CD8⁺ se mide mediante el % de linfocitos T CD8⁺ que son CD25⁺CD69⁺, y se produce en promedio un aumento de 1,5-2 veces en la activación de
 15 linfocitos T CD8⁺. En otro modo de realización, el aumento de producción de IFN γ inducido por anti-CD3 es al menos 1,5 veces a 20 ug/ml de anticuerpo anti-CD27 y 10 ng/ml de anticuerpo anti-CD3.

Los ejemplos de las cadenas de inmunoglobulina de anticuerpos anti-CD27 de la invención, así como sus CDR, incluyen, pero no se limitan a, las divulgadas en la tabla 12
 20 (SEQ ID NO: 7-18 y 32-40). La presente invención incluye cualquier polipéptido que comprenda o que consista en las secuencias aminoacídicas de las SEQ ID NO: 7-18 y 32-40 y 44-45 y nucleótidos recombinantes que codifican dichos polipéptidos.

El alcance de la presente invención incluye anticuerpos anti-CD27 y fragmentos de unión a antígeno de los mismos (por ejemplo, anticuerpos humanizados) aislados, que
 25 comprenden una variante de una cadena de inmunoglobulina expuesta en el presente documento, por ejemplo, cualquiera de las SEQ ID NO: 7-18, 32- 40 y 44-45; en los que la variante presenta una o más de las siguientes propiedades: se une a CD27 humano con una CE_{50} de menos de 100 pM, o menos de 200 pM de acuerdo con el ensayo ELISA celular, se une a CD27 A59T humano con una CE_{50} de menos de 150 pM, o menos de 250 pM de acuerdo con el
 30 ensayo ELISA celular; se une a CD27 de macaco de la India con una CE_{50} de menos de 100 pM o menos de 150 pM de acuerdo con el ensayo ELISA celular; se une a CD27 humano y CD27 (A59T) humano con un valor de K_D bivalente de aproximadamente 5-10 nM determinado mediante resonancia de plasmón superficial (por ejemplo, BIACORE) o una técnica similar (por ejemplo, KinExa o OCTET); reacciona de manera cruzada con CD27 de macaco de la
 35 India o de macaco cangrejero; bloquea la unión de CD27 humano a CD70 humano; incrementa

5 la activación de linfocitos T; estimula la producción de linfocitos T específicos de antígeno de IL-2 e IFN γ ; induce la activación de NF- κ B en células que expresan CD27 humano con una CE₅₀ de menos de 5 nM cuando el anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma soluble; induce la activación de NF- κ B en células que expresan CD27A59T humano con una CE₅₀ de menos de 10 nM cuando el anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma soluble; induce la activación de NF- κ B en células que expresan CD27 de macaco de la India con una CE₅₀ de menos de 1 nM cuando el anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma soluble; tiene una CE₅₀ de menos de 0,5 nM para su unión a CD27 en linfocitos T CD8⁺ o CD4⁺; aumenta la activación de linfocitos T CD8⁺ en forma soluble; y aumenta la producción de IFN γ inducida por anti-CD3 en cultivos de tumores humanos. En un modo de realización, las células que expresan CD27 humano, CD27A59T humano o CD27 de macaco de la India son células renales embrionarias humanas HEK293FT que contienen una construcción indicadora de NF- κ B-luciferasa con plásmidos CD27 transfectados transitoriamente. En un modo de realización, la activación de linfocitos T CD8⁺ se mide mediante el % de linfocitos T CD8⁺ que son CD25⁺CD69⁺, y se produce en promedio un aumento de 1,5-2 veces en la activación de linfocitos T CD8⁺. En otro modo de realización, el aumento de producción de IFN γ inducido por anti-CD3 es al menos 1,5 veces a 20 ug/ml de anticuerpo anti-CD27 y 10 ng/ml de anticuerpo anti-CD3. En un modo de realización, la variante comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 sustituciones aminoacídicas con respecto a una cualquiera de las SEQ ID NO: 7-18, 32-34 y 44-45.

25 En otros modos de realización, la invención proporciona anticuerpos o fragmento de unión a antígeno de los mismos que se unen a CD27 humano (por ejemplo, anticuerpos humanizados) y tienen dominios V_L y dominios V_H con al menos un 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad de secuencia con al menos una de SEQ ID NO: 7-18 y 32-40; en los que la variante presenta las propiedades y unión deseadas, por ejemplo, se une a CD27 humano con una CE₅₀ de menos de 100 pM, o menos de 200 pM de acuerdo con el ensayo ELISA celular, se une a CD27 A59T humano con una CE₅₀ de menos de 150 pM, o menos de 250 pM de acuerdo con el ensayo ELISA celular; se une a CD27 de macaco de la India con una CE₅₀ de menos de 100 pM o menos de 150 pM de acuerdo con el ensayo ELISA celular; se une a CD27 humano y CD27 (A59T) humano con un valor de K_D bivalente de aproximadamente 5-10 nM determinado mediante resonancia de plasmón superficial (por

5 ejemplo, BIACORE) o una técnica similar (por ejemplo, KinExa o OCTET); reacciona de manera cruzada con CD27 de macaco de la India o de macaco cangrejero; bloquea la unión de CD27 humano a CD70 humano; incrementa la activación de linfocitos T; estimula la producción de linfocitos T específicos de antígeno de IL-2 e IFN γ ; induce la activación de NF- κ B en células que expresan CD27 humano con una CE₅₀ de menos de 5 nM cuando el anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma soluble; induce la activación de NF- κ B en células que expresan CD27A59T humano con una CE₅₀ de menos de 10 nM cuando el anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma soluble; induce la activación de NF- κ B en células que expresan CD27 de macaco de la India con una CE₅₀ de menos de 1 nM cuando el anticuerpo o un fragmento del mismo se encuentra en forma soluble; tiene una CE₅₀ de menos de 0,5 nM para su unión a CD27 en linfocitos T CD8⁺ o CD4⁺; aumenta la activación de linfocitos T CD8⁺ en forma soluble; y aumenta la producción de IFN γ inducida por anti-CD3 en cultivos de tumores humanos. En un modo de realización, las células que expresan CD27 humano, CD27A59T humano o CD27 de macaco de la India son células renales embrionarias humanas HEK293FT que contienen una construcción indicadora de NF- κ B-luciferasa con plásmidos CD27 transfectados transitoriamente. En un modo de realización, la activación de linfocitos T CD8⁺ se mide mediante el % de linfocitos T CD8⁺ que son CD25⁺CD69⁺, y se produce en promedio un aumento de 1,5-2 veces en la activación de linfocitos T CD8⁺. En otro modo de realización, el aumento de producción de IFN γ inducido por anti-CD3 es al menos 1,5 veces a 20 ug/ml de anticuerpo anti-CD27 y 10 ng/ml de anticuerpo anti-CD3.

En otros modos de realización, la invención proporciona anticuerpos o fragmento de unión a antígeno de los mismos que se unen a CD27 humano (por ejemplo, anticuerpos humanizados) y tienen dominios V_L y dominios V_H con al menos un 95 % de identidad de secuencia con uno cualquiera de los dominios V_L de SEQ ID NO: 8, 14-18, 33, 35 y 40 y uno cualquiera de los dominios V_H de SEQ ID NO: 7, 9-13, 32, 34, and 39. En otros modos de realización, la invención proporciona anticuerpos o fragmento de unión a antígeno de los mismos que se unen a CD27 humano (por ejemplo, anticuerpos humanizados) y tienen dominios V_L y dominios V_H con uno cualquiera de los dominios V_L de SEQ ID NO: 8, 14-18, 33, 35 y 40 y uno cualquiera de los dominios V_H de SEQ ID NO: 7, 9-13, 32, 34 y 39. En otros modos de realización, la invención proporciona anticuerpos o fragmento de unión a antígeno de

- 5 los mismos que se unen a CD27 humano (por ejemplo, anticuerpos humanizados) y tienen dominios V_L y dominios V_H con al menos un 99% de identidad de secuencia con uno cualquiera de los dominios V_L de SEQ ID NO: 8, 14-18, 33, 35 y 40 y uno cualquiera de los dominios V_H de SEQ ID NO: 7, 9-13, 32, 34 y 39.

"Variantes modificadas de manera conservadora" o "sustitución conservadora" se refiere a sustituciones de aminoácidos en una proteína con otros aminoácidos que tengan características similares (por ejemplo, carga, tamaño de cadena lateral, hidrofobia/hidrofilia, conformación y rigidez de la cadena principal, etc.), de tal manera que los cambios se puedan realizar con frecuencia sin alterar la actividad biológica de la proteína. Los expertos en esta técnica reconocen que, en general, las sustituciones aminoacídicas únicas en regiones no esenciales de un polipéptido no alteran sustancialmente la actividad biológica (véase, por ejemplo, Watson *et al.* (1987) *Molecular Biology of the Gene*, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p. 224 (4.º ed.)). Además, las sustituciones de aminoácidos estructural o funcionalmente similares son menos probables que perturben la actividad biológica. En la tabla 1 se exponen sustituciones conservadoras ejemplares.

20 **TABLA 1. Sustituciones aminoacídicas conservadoras ejemplares**

Residuo original	Sustitución conservadora
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

Residuo original	Sustitución conservadora
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

5

También se contemplan por la presente invención variantes conservadoras de la función de los anticuerpos de la invención. "Variantes conservadoras de la función", como se usa en el presente documento, se refiere a anticuerpos o fragmentos en los que se han cambiado uno o más residuos aminoacídicos sin alterar una propiedad deseada, tal como especificidad y/o afinidad por el antígeno. Dichas variantes incluyen, pero no se limitan a, reemplazo de un aminoácido por otro que tenga propiedades similares, tal como las sustituciones aminoacídicas conservadoras de la tabla 1. También se proporcionan polipéptidos aislados que comprenden los dominios V_L de los anticuerpos anti-CD27 de la invención (por ejemplo, las SEQ ID NO: 8, 14-18, 33, 35 y 40) y polipéptidos aislados que comprenden los dominios V_H de los anticuerpos anti-CD27 de la invención (por ejemplo, las SEQ ID NO: 7, 9-13, 32, 34 y 39) que tienen hasta 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más sustituciones aminoacídicas.

En otro modo de realización, se proporciona un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CD27 y tiene dominios V_L y dominios V_H con al menos un 99 %, 98 %, 97 %, 96 %, 95 %, 90 %, 85 %, 80% o 75 % de identidad de secuencia con respecto a uno o más de los dominios V_L o dominios V_H descritos en el presente documento y presenta unión específica a CD27. En otro modo de realización, el anticuerpo de unión o fragmento de unión a antígeno del mismo de la presente invención comprende dominios V_L y V_H (con y sin secuencia señal) que tienen hasta 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 o más sustituciones aminoacídicas y presenta unión específica a CD27.

25

Polinucleótidos y polipéptidos

La presente invención comprende adicionalmente polinucleótidos que codifican cualquiera de las cadenas polipeptídicas o de inmunoglobulina de los anticuerpos anti-CD27 y

5 fragmentos de unión a antígeno de los mismos de la invención. Por ejemplo, la presente invención incluye los polinucleótidos que codifican los aminoácidos descritos en una cualquiera de las SEQ ID NO: 1-18, 32-40 y 44-45. En otro modo de realización, la invención proporciona un ácido nucleico aislado que comprende la SEQ ID NO: 46 o la SEQ ID NO: 47, o ambas.

En un modo de realización, se proporciona un polinucleótido aislado, por ejemplo,
10 ADN, que codifica las cadenas polipeptídicas de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno aislados expuestos en el presente documento. En un modo de realización, el polinucleótido aislado codifica un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende al menos un dominio variable de la cadena ligera (V_L) de inmunoglobulina maduro de acuerdo con la invención y/o al menos un dominio variable de la cadena pesada (V_H) de
15 inmunoglobulina maduro de acuerdo con la invención. En algunos modos de realización, el polinucleótido aislado codifica tanto una cadena ligera como una cadena pesada en una única molécula de polinucleótido, y en otros modos de realización las cadenas ligera y pesada se codifican en moléculas de polinucleótido separadas. En otro modo de realización, los polinucleótidos codifican adicionalmente una secuencia señal.

20 En un modo de realización, la invención comprende un polinucleótido aislado que codifica un dominio V_H o un fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende CDR-H1 (SEQ ID NO: 1), CDR-H2 (SEQ ID NO: 2) y CDR-H3 (SEQ ID NO: 3).

En un modo de realización, la invención comprende un polinucleótido aislado que codifica un dominio V_L o un fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende
25 CDR-L1 (SEQ ID NO: 4), CDR-L2 (SEQ ID NO: 5) y CDR-L3 (SEQ ID NO: 6).

En un modo de realización, la invención comprende un polinucleótido aislado que codifica el dominio V_H de la SEQ ID NO: 7.

En un modo de realización, la invención comprende un polinucleótido aislado que codifica el dominio V_L de la SEQ ID NO: 8.

30 En un modo de realización, la invención comprende un polinucleótido aislado que codifica el dominio V_H de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-13.

En un modo de realización, la invención comprende un polinucleótido aislado que codifica el dominio V_H de la SEQ ID NO: 10.

En un modo de realización, la invención comprende un polinucleótido aislado que
35 codifica el dominio V_L de cualquiera de las SEQ ID NO: 15-18.

5 En un modo de realización, la invención comprende un polinucleótido aislado que codifica el dominio V_L de la SEQ ID NO: 15.

La presente invención también proporciona vectores, por ejemplo, vectores de expresión, tales como plásmidos, que comprenden los polinucleótidos aislados de la invención, en los que el polinucleótido está enlazado funcionalmente a secuencias de control que se reconocen por una célula huésped cuando la célula huésped se transfecta con el vector. También se proporcionan células huésped que comprenden un vector de la presente invención y procedimientos para producir el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo o polipéptido divulgados en el presente documento que comprenden cultivar una célula huésped que albergue un vector de expresión o un ácido nucleico que codifique las cadenas de inmunoglobulina del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo en el medio de cultivo y aislar el antígeno o fragmento de unión a antígeno del mismo de la célula huésped o medio de cultivo.

En la presente invención también se incluyen polipéptidos, por ejemplo, polipéptidos de inmunoglobulina, que comprenden secuencias aminoacídicas que son al menos aproximadamente un 75 % idénticas, un 80 % idénticas, más preferentemente al menos aproximadamente 90% idénticas y más preferentemente al menos aproximadamente un 95 % idénticas (por ejemplo, un 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 100 %) con respecto a las secuencias aminoacídicas de los anticuerpos proporcionados en el presente documento cuando la comparación se realiza mediante un algoritmo de BLAST, en el que los parámetros del algoritmo se seleccionan para dar el emparejamiento más grande entre las secuencias respectivas sobre toda la longitud de las secuencias de referencia respectivas (por ejemplo, umbral esperado: 10; tamaño de palabra: 3; emparejamientos máx. en un intervalo de consulta: 0; matriz BLOSUM 62; costes por huecos: existencia 11, extensión 1; ajuste de matriz de puntuación de composición condicional).

La identidad de secuencia se refiere al grado en el que los aminoácidos de dos polipéptidos son iguales en posiciones equivalentes cuando las dos secuencias se alinean óptimamente.

Las siguientes referencias se refieren a los algoritmos de BLAST usados a menudo para el análisis de secuencias: ALGORITMOS DE BLAST: 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)

- 5 *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; SISTEMAS DE PUNTUACIÓN DE ALINEACIÓN: Dayhoff, M.O., *et al.*, "A model of evolutionary change in proteins." en *Atlas of Protein*
- 10 *Sequence and Structure*, (1978) vol. 5, supl. 3. M.O. Dayhoff (ed.), pp. 345-352, *Natl. Biomed. Res. Found.*, Washington, DC; Schwartz, R.M., *et al.*, "Matrices for detecting distant relationships." en *Atlas of Protein Sequence and Structure*, (1978) vol. 5, supl. 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.*,
- 15 (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:10915-10919; Altschul, S.F., *et al.*, (1993) *J. Mol. Evol.* 36:290-300; ESTADÍSTICAS DE ALINEACIÓN: 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; y Altschul, S.F. "Evaluating the statistical significance of multiple distinct local alignments." en *Theoretical and Computational Methods*
- 20 *in Genome Research* (S. Suhai, ed.), (1997) pp. 1-14, Plenum, New York.

Afinidad de unión

A modo de ejemplo, y no limitación, los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno divulgados en el presente documento se pueden unir a CD27 o CD27A59T humano (SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 20) con un valor de K_D bivalente de 10×10^{-9} M o más bajo)

25 como se determina por resonancia de plasmón superficial (por ejemplo, BIACORE) o una técnica similar (por ejemplo, KinExa u OCTET) medida con una proteína de fusión CD27-Fc humana o una proteína de fusión CD27A59T-Fc humana. En un modo de realización, los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno divulgados en el presente documento se pueden unir a CD27 o CD27A59T humano con un valor de K_D bivalente de aproximadamente $5-10 \times$

30 10^{-9} M como se determina por resonancia de plasmón superficial (por ejemplo, BIACORE) o una técnica similar (por ejemplo, KinExa u OCTET) medida con una proteína de fusión CD27-Fc humana o una proteína de fusión CD27A59T-Fc humana.

5

Activación de inmunocitos

En algunos modos de realización, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de la invención incrementan la actividad de un inmunocito. El incremento de la actividad de un inmunocito se puede detectar usando cualquier procedimiento conocido en la técnica. En un modo de realización, se puede detectar el incremento de la actividad de un inmunocito midiendo la proliferación del inmunocito. Por ejemplo, se puede detectar un incremento de la actividad de un linfocito T midiendo la proliferación de los acontecimientos de transducción de señales o linfocitos T, tales como fosforilación de tirosina de los receptores inmunitarios o cinasas posteriores que transmiten señales a reguladores transcripcionales. En otros modos de realización, se puede detectar el incremento de la actividad de un inmunocito midiendo la función citotóxica de los linfocitos NK o CTL en células diana específicas o las respuestas de las citocinas $\text{IFN}\gamma$, que se asocian con la estimulación de la inmunidad antitumoral. En aún otros modos de realización, se puede detectar el incremento de la actividad de un inmunocito midiendo la activación de linfocitos T *ex vivo* en una muestra derivada del sujeto. En un modo de realización, el incremento de la actividad de linfocitos T se determina: (i) midiendo la producción inducida por SEB (enterotoxina estafilocócica B) de una o más citocinas proinflamatorias seleccionadas del grupo que consiste en: IL-2, $\text{TNF}\alpha$, IL-17, $\text{IFN}\gamma$, IL-1 β , GM-CSF, RANTES, IL-6, IL-8, IL-5 y IL-13; o (ii) midiendo reacciones con linfocitos en mezcla o estimulación directa con mAb anti-CD3 de la señalización del TCR para inducir la producción de una citocina seleccionada del grupo que consiste en: IL-2, $\text{TNF}\alpha$, IL-17, $\text{IFN}\gamma$, IL-1 β , GM-CSF, RANTES, IL-6, IL-8, IL-5 y IL-13. En determinados modos de realización, el anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la presente invención estimula la producción de linfocitos T específicos de antígeno de IL-2 y/o $\text{IFN}\gamma$ en al menos 1,5 veces.

En algunos modos de realización, se puede detectar la capacidad de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de la invención para incrementar la actividad de un inmunocito por la regulación por incremento de CD25 y CD69 por citometría de flujo.

Capacidad de los anticuerpos anti-hCD27 para bloquear la unión a hCD70

En algunos modos de realización, los anticuerpos anti-CD27 o fragmentos de unión a antígeno de la invención pueden bloquear la unión de CD27 humano a CD70 humano. La capacidad para bloquear la unión de CD27 humano a CD70 humano se puede determinar usando

- 5 cualquier procedimiento conocido en la técnica. En un modo de realización, la capacidad de los anticuerpos para bloquear la unión de CD27 humano a CD70 humano se determina usando un ensayo ELISA.

Procedimientos para preparar anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos

- 10 De esta manera, la presente invención incluye procedimientos para preparar un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la presente invención que comprende cultivar una célula de hibridoma que exprese el anticuerpo o fragmento en condiciones favorables para dicha expresión y, opcionalmente, aislar el anticuerpo o fragmento del hibridoma y/o el medio de crecimiento (por ejemplo, medio de cultivo celular).

- 15 Los anticuerpos anti-CD27 divulgados en el presente documento también se pueden producir de manera recombinante (por ejemplo, en un sistema de expresión en *E. coli*/T7, un sistema de expresión en células de mamífero o un sistema de expresión en eucariota inferior). En este modo de realización, los ácidos nucleicos que codifican las moléculas de inmunoglobulina de anticuerpo de la invención (por ejemplo, V_H o V_L) se pueden insertar en un plásmido basado en pET y expresar en el sistema *E. coli*/T7. Por ejemplo, la presente invención
- 20 incluye procedimientos para expresar un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo o cadena de inmunoglobulina del mismo en una célula huésped (por ejemplo, célula huésped bacteriana, tal como *E. coli*, tal como BL21 o BL21DE3) que comprenden expresar ARN polimerasa de T7 en la célula, que también incluye un polinucleótido que codifica una cadena
- 25 de inmunoglobulina que está enlazado funcionalmente a un promotor de T7. Por ejemplo, en un modo de realización de la invención, una célula huésped bacteriana, tal como *E. coli*, incluye un polinucleótido que codifica el gen ARN polimerasa de T7 enlazado funcionalmente a un promotor *lac* y la expresión de la polimerasa y la cadena se induce mediante incubación de la célula huésped con IPTG (isopropil-beta-D-tiogalactopiranosido).

- 30 Existen varios procedimientos mediante los que se producen anticuerpos recombinantes que se conocen en la técnica. Un ejemplo de un procedimiento para la producción recombinante de anticuerpos se divulga en la patente de EE. UU. n.º 4.816.567.

- La transformación puede ser por cualquier procedimiento conocido para introducir polinucleótidos en una célula huésped. Los procedimientos para la introducción de
- 35 polinucleótidos heterógenos en células de mamífero se conocen bien en la técnica e incluyen

5 transfección mediada por dextrano, precipitación con fosfato de calcio, transfección mediada por polibreno, fusión de protoplastos, electroporación, encapsulación del/de los polinucleótido(s) en liposomas, inyección biolística y microinyección directa del ADN en núcleos. Además, las moléculas de ácido nucleico se pueden introducir en células de mamífero por vectores víricos. Los procedimientos para la transformación de células se conocen bien en la técnica. Véase, por ejemplo, las patentes de EE. UU. n.^{os} 4.399.216; 4.912.040; 4.740.461 y 10 4.959.455.

De esta manera, la presente invención incluye procedimientos recombinantes para preparar un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la presente invención, o una cadena de inmunoglobulina del mismo, que comprende introducir un 15 polinucleótido que codifica una o más cadenas de inmunoglobulina del anticuerpo o fragmento (por ejemplo, cadena de inmunoglobulina pesada y/o ligera); cultivar la célula huésped (por ejemplo, CHO o *Pichia* o *Pichia pastoris*) en condiciones favorables para dicha expresión y, opcionalmente, aislar el anticuerpo o fragmento o cadena de la célula huésped y/o medio en el que se cultiva la célula huésped.

20 Los anticuerpos anti-CD27 también se pueden sintetizar por cualquiera de los procedimientos expuestos en la patente de EE. UU. n.º 6.331.415.

Las células huésped eucariotas y procariotas, incluyendo células de mamífero como huéspedes para la expresión de los anticuerpos o fragmentos o cadenas de inmunoglobulina divulgados en el presente documento se conocen bien en la técnica e incluyen muchas líneas 25 celulares inmortalizadas disponibles de la American Type Culture Collection (ATCC). Estas incluyen, entre otras, células de ovario de hámster chino (CHO), células NSO, células SP2, células HeLa, células de riñón de cría de hámster (BHK), células de riñón de mono (COS), células de carcinoma hepatocelular humano (por ejemplo, Hep G2), células A549, células 3T3, células HEK-293 y una serie de otras líneas celulares. Las células huésped de mamífero 30 incluyen células humanas, de ratón, rata, perro, mono, cerdo, cabra, bovinas, caballo y hámster. Las líneas celulares de particular preferencia se seleccionan a través de la determinación de qué líneas celulares tienen altos niveles de expresión. Otras líneas celulares que se pueden usar son líneas de células de insecto, tales como células Sf9, células de anfibio, células bacterianas, células vegetales y células fúngicas. Las células fúngicas incluyen células de hongos 35 filamentosos y levaduras, incluyendo, por ejemplo, *Pichia pastoris*, *Pichia finlandica*, *Pichia*

5 *trehalophila*, *Pichia koclamae*, *Pichia membranaefaciens*, *Pichia minuta* (*Ogataea minuta*,
Pichia lindneri), *Pichia opuntiae*, *Pichia thermotolerans*, *Pichia salictaria*, *Pichia guercuum*,
Pichia pijperi, *Pichia stiptis*, *Pichia methanolica*, *Pichia sp.*, *Saccharomyces cerevisiae*,
Saccharomyces sp., *Hansenula polymorpha*, *Kluyveromyces sp.*, *Kluyveromyces lactis*, *Candida*
10 *albicans*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae*, *Trichoderma reesei*,
Chrysosporium lucknowense, *Fusarium sp.*, *Fusarium gramineum*, *Fusarium venenatum*,
Physcomitrella patens y *Neurospora crassa*. *Pichia sp.*, cualquier *Saccharomyces sp.*,
Hansenula polymorpha, cualquier *Kluyveromyces sp.*, *Candida albicans*, cualquier *Aspergillus*
sp., *Trichoderma reesei*, *Chrysosporium lucknowense*, cualquier *Fusarium sp.*, *Yarrowia*
lipolytica, cualquier *Neurospora crassa*. Cuando los vectores de expresión recombinantes que
15 codifican la cadena pesada o porción o fragmento de unión a antígeno de la misma, la cadena
ligera y/o fragmento de unión a antígeno de la misma se introducen en células huésped de
mamífero, los anticuerpos se producen cultivando las células huésped durante un periodo de
tiempo suficiente para permitir la expresión del anticuerpo o fragmento o cadena en las células
huésped o secreción en medio de cultivo en el que se cultivan las células huésped.

20 Los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos y cadenas de
inmunoglobulina se pueden recuperar del medio de cultivo usando procedimientos de
purificación de proteínas estándar. Adicionalmente, se puede potenciar la expresión de
anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos y cadenas de inmunoglobulina de
la invención (u otros restos de los mismos) a partir de líneas celulares de producción usando
25 una serie de técnicas conocidas. Por ejemplo, el sistema de expresión génica de la glutamina
sintetasa (el sistema GS) es un enfoque común para potenciar la expresión en determinadas
condiciones. El sistema GS se analiza en su totalidad o en parte en relación con las patentes
europeas n.^{os} 0 216 846, 0 256 055 y 0 323 997 y la solicitud de patente europea n.^o
89303964.4. De esta manera, en un modo de realización de la invención, las células huésped de
30 mamífero (por ejemplo, CHO) carecen de un gen glutamina sintetasa y se cultivan en ausencia
de glutamina en el medio, en las que, sin embargo, el polinucleótido que codifica la cadena de
inmunoglobulina comprende un gen glutamina sintetasa que complementa la carencia del gen
en la célula huésped.

En general, las glucoproteínas producidas en una línea celular particular o animal
35 transgénico tienen un patrón de glucosilación que es característico para las glucoproteínas

5 producidas en la línea celular o animal transgénico. Por lo tanto, el patrón de glucosilación particular de un anticuerpo depende de la línea celular o animal transgénico particular usado para producir el anticuerpo. Sin embargo, todos los anticuerpos codificados por las moléculas de ácido nucleico proporcionadas en el presente documento, o que comprenden las secuencias aminoácidas proporcionadas en el presente documento, comprenden la presente invención,
10 independientemente del patrón de glucosilación que puedan tener los anticuerpos. De manera similar, en modos de realización particulares, los anticuerpos con un patrón de glucosilación que comprende únicamente *N*-glucanos no fucosilados pueden ser ventajosos, puesto que estos anticuerpos han demostrado que presentan típicamente una eficacia más potente que sus homólogos fucosilados, tanto *in vitro* como *in vivo* (Véase, Shinkawa *et al.*, *J. Biol. Chem.* 278:
15 3466-3473 (2003); patentes de EE. UU. n.^{os} 6.946.292 y 7.214.775). Estos anticuerpos sin *N*-glucanos no fucosilados probablemente no son inmunogénicos, puesto que sus estructuras glucídicas son un componente normal de la población que existe en IgG de suero humano.

La presente invención incluye anticuerpos biespecíficos y bifuncionales y fragmentos de unión a antígeno que tienen una especificidad de unión para CD27 y otro antígeno, tal como,
20 por ejemplo, PD-1, PD-L1 o LAG-3, y procedimientos de uso de los mismos. En un modo de realización de la invención, las cadenas anti-CD27 comprende cualquiera de las secuencias V_H/V_L descritas en la tabla 12 y las cadenas anti-PD1 comprende la secuencia aminoácida de la SEQ ID NO: 48 y 53 o de la SEQ ID NO: 78 y 52 (o un fragmento de unión a antígeno de cualquiera de dichas secuencias). Un anticuerpo biespecífico o bifuncional es un anticuerpo
25 híbrido artificial que tiene dos pares de cadena pesada/ligera diferentes y dos sitios de unión diferentes. Los anticuerpos biespecíficos se pueden producir por una diversidad de procedimientos que incluyen la fusión de hibridomas o el enlace de fragmentos Fab'. Véase, por ejemplo, Songsivilai, *et al.*, (1990) *Clin. Exp. Immunol.* 79: 315-321, Kostelny, *et al.*, (1992) *J Immunol.* 148:1547- 1553. Además, se pueden formar anticuerpos biespecíficos como
30 "diacuerpos" (Holliger, *et al.*, (1993) *PNAS USA* 90:6444-6448) o como "janusinas" (Traunecker, *et al.*, (1991) *EMBO J.* 10:3655-3659 and Traunecker, *et al.*, (1992) *Int. J. Cancer Suppl.* 7:51-52).

La presente invención incluye adicionalmente fragmentos de unión a antígeno anti-CD27 de los anticuerpos anti-CD27 divulgados en el presente documento. Los fragmentos de
35 anticuerpo incluyen fragmentos $F(ab)_2$, que se pueden producir por escisión enzimática de una

- 5 IgG, por ejemplo, pepsina. Los fragmentos Fab se pueden producir, por ejemplo, por reducción de F(ab)₂ con ditiotritol o mercaptoetilamina.

Las inmunoglobulinas se pueden asignar a diferentes clases dependiendo de las secuencias aminoacídicas del dominio constante de sus cadenas pesadas. En algunos modos de realización, se pueden agregar diferentes dominios constantes a las regiones V_L y V_H humanizadas que derivan de las CDR proporcionadas en el presente documento. Existen al menos cinco clases principales de inmunoglobulinas: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, y varias de estas se pueden dividir adicionalmente en subclases (isotipos), por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4; IgA1 e IgA2. La invención comprende anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de cualquiera de estas clases o subclases de anticuerpos.

15 En un modo de realización, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de la cadena pesada, por ejemplo, una región constante humana, tal como la región constante de la cadena pesada humana γ 1, γ 2, γ 3 o γ 4 o una variante de la misma. En otro modo de realización, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de la cadena ligera, por ejemplo, una región constante de la cadena ligera humana, tal como una región de cadena ligera humana lambda o kappa o variante de la misma. A modo de ejemplo, y no limitación, la región constante de la cadena pesada humana puede ser γ 4 y la región constante de la cadena ligera humana puede ser kappa. En un modo de realización alternativo, la región Fc del anticuerpo es γ 4 con una mutación Ser228Pro (Schuurman, J *et. al.*, *Mol. Immunol.* 38: 1-8, 2001).

25 En un modo de realización, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de la cadena pesada del subtipo IgG1. En un modo de realización, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de la cadena pesada del subtipo IgG2. En un modo de realización, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de la cadena pesada del subtipo IgG4.

30 **Genomanipulación de anticuerpos**

Se incluyen adicionalmente modos de realización en los que los anticuerpos anti-CD27 y fragmentos de unión a antígeno de los mismos son anticuerpos genomanipulados para que incluyan modificaciones en los residuos de la región estructural en los dominios variables del anticuerpo monoclonal hCD27.131A precursor, por ejemplo, para mejorar las propiedades del anticuerpo o fragmento. Típicamente, se realizan dichas modificaciones en la región estructural

5 para disminuir la inmunogenia del anticuerpo o fragmento. Esto se consigue normalmente reemplazando los residuos de no CDR en los dominios variables (es decir, residuos de la región estructural) en un anticuerpo o fragmento precursor (por ejemplo, de roedor) por residuos análogos del repertorio inmunitario de la especie en la que se va a usar el anticuerpo, por ejemplo, residuos humanos en el caso de los tratamientos de seres humanos. Dicho anticuerpo o
10 fragmento se denomina anticuerpo o fragmento "humanizado". En algunos casos es deseable incrementar la afinidad o alterar la especificidad de un anticuerpo genomanipulado (por ejemplo, humanizado). Un enfoque es "retromutar" uno o más residuos de la región estructural con respecto a la secuencia de estirpe germinal correspondiente. Más específicamente, un anticuerpo o fragmento que ha sufrido una mutación somática puede contener residuos de la
15 región estructural que difieren de la secuencia de estirpe germinal de la que deriva el anticuerpo. Dichos residuos se pueden identificar comparando las secuencias de la región estructural del anticuerpo o fragmento con las secuencias de estirpe germinal de las que deriva el anticuerpo o fragmento. Otro enfoque es volver al residuo precursor original (por ejemplo, de roedor) en una o más posiciones del anticuerpo genomanipulado (por ejemplo, humanizado),
20 por ejemplo, para restablecer la afinidad de unión que se pudo haber perdido en el procedimiento de reemplazo de los residuos de la región estructural. (Véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. n.º 5.693.762, la patente de EE. UU. n.º 5.585.089 y la patente de EE. UU. n.º 5.530.101).

En determinados modos de realización, los anticuerpos anti-CD27 y fragmentos de
25 unión a antígeno de los mismos se genomanipulan (por ejemplo, se humanizan) para que incluyan modificaciones en la región estructural y/o CDR para mejorar sus propiedades. Dichos cambios genomanipulados se pueden basar en el modelado molecular. Se puede construir un modelo molecular para la región variable para la secuencia de anticuerpo precursora (no humana) para entender los rasgos estructurales del anticuerpo y usarse para identificar regiones
30 potenciales en el anticuerpo que puedan interaccionar con el antígeno. Las CDR convencionales se basan en la alineación de secuencias de inmunoglobulina e identificación de regiones variables. Kabat *et al.*, (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Kabat, *et al.*; National Institutes of Health, Bethesda, Md. ; 5.º ed.; NIH Publ. n.º 91-3242; Kabat (1978) *Adv. Prot. Chem.* 32:1-75; Kabat, *et al.*, (1977) *J. Biol. Chem.* 252:6609-6616. Chothia y sus
35 colaboradores examinaron cuidadosamente las conformaciones de los bucles en las estructuras

5 cristalinas de los anticuerpos y propusieron bucles hipervariables. Chothia, *et al.*, (1987) *J Mol. Biol.* 196:901-917 o Chothia, *et al.*, (1989) *Nature* 342:878-883. Existen variaciones entre las regiones clasificadas como “CDR” y los “bucles hipervariables”. Los estudios posteriores (Raghunathan *et al.*, (2012) *J. Mol. Recog.* 25, 3, 103-113) analizaron varios complejos cristalinos anticuerpo-antígeno y observaron que las regiones de unión a antígeno en anticuerpos necesariamente no se ajustan estrictamente a los residuos de “CDR” o bucles “hipervariables”. El modelo molecular para la región variable del anticuerpo no humano se puede usar para guiar la selección de regiones que se pueden unir potencialmente al antígeno. En la práctica, las regiones de unión a antígeno potenciales basadas en el modelo difieren de las “CDR” o bucles “hipervariables” convencionales. Se puede usar programas informáticos científicos comerciales, tal como MOE (Chemical Computing Group), para el modelado molecular. Las regiones estructurales humanas se pueden seleccionar basándose en los mejores emparejamientos con la secuencia no humana, tanto en las regiones estructurales como en las CDR. Para FR4 (región estructural 4) en VH, las regiones VJ para las estirpes germinales humanas se comparan con la región no humana correspondiente. En el caso de FR4 (región estructural 4) en VL, las regiones J-kappa y J-lambda de secuencias de estirpe germinal humana se comparan con la región no humana correspondiente. Una vez que se hayan identificado las regiones estructurales humanas adecuadas, las CDR se injertan en las regiones estructurales humanas seleccionadas. En algunos casos, determinados residuos en la interfase VL-VH se pueden retener como en la secuencia no-humana (precursora). También se pueden usar modelos moleculares para identificar residuos que puedan alterar potencialmente las conformaciones de CDR y, de ahí, unirse al antígeno. En algunos casos, estos residuos se retienen como en la secuencia no humana (precursora). También se pueden usar modelos moleculares para identificar aminoácidos expuestos a disolvente que puedan dar como resultado efectos no pretendidos, tales como glucosilación, desamidación y oxidación. Se pueden introducir de manera temprana filtros con idoneidad para el desarrollo en la etapa de diseño para eliminar/minimizar estos problemas potenciales.

Otro tipo de modificación en la región estructural implica mutar uno o más residuos en la región estructural, o incluso en una o más regiones CDR, para eliminar los epítomos de linfocitos T para reducir así la inmunogenia potencial del anticuerpo. Este enfoque también se

- 5 denomina "desinmunización" y se describe con más detalle en la patente de EE. UU. n.º 7.125.689.

En modos de realización particulares, es deseable cambiar determinados aminoácidos que contengan cadenas laterales expuestas a otro residuo aminoacídico a fin de proporcionar una mayor estabilidad química del anticuerpo final, para evitar la desamidación o isomerización. Se puede producir la desamidación de la asparagina en las secuencias NG, DG, NG, NS, NA, NT, QG o QS y dar como resultado la creación de un residuo de ácido isoaspártico que introduzca una curvatura en la cadena polipeptídica y disminuya su estabilidad (efecto del ácido isoaspártico). La isomerización puede ocurrir en las secuencias DG, DS, DA o DT. En determinados modos de realización, los anticuerpos de la presente divulgación no
10 contienen sitios de isomería de la asparagina o desamidación.

Por ejemplo, se puede cambiar un residuo de asparagina (Asn) a Gln o Ala para reducir la formación potencial de isoaspartato en cualquier secuencia Asn-Gly, particularmente en una CDR. Puede ocurrir un problema similar en una secuencia Asp-Gly. Reissner and Aswad (2003) *Cell. Mol. Life Sci.* 60:1281. La formación de isoaspartato puede debilitar o anular
20 completamente la unión de un anticuerpo a su antígeno diana. Véase, resta (2005) *J. Allergy Clin. Immunol.* 116:731 en 734. En un modo de realización, la asparagina se cambia a glutamina (Gln). También puede ser deseable alterar un aminoácido adyacente a un residuo de asparagina (Asn) o glutamina (Gln) para reducir la probabilidad de desamidación, lo que ocurre a mayores velocidades cuando se producen aminoácidos pequeños adyacentes a asparagina o
25 glutamina. Véase, Bischoff & Kolbe (1994) *J. Chromatog.* 662:261. Además, se puede cambiar cualquier residuo de metionina (típicamente Met expuesta a disolvente) en las CDR a Lys, Leu, Ala o Phe u otros aminoácidos a fin de reducir la posibilidad de que el azufre de la metionina se oxide, lo que podría reducir la afinidad de unión a antígeno y también contribuir a la heterogeneidad molecular en la preparación de anticuerpos final. *Id.* Adicionalmente, a fin de
30 prevenir o minimizar los enlaces peptídicos Asn-Pro escindibles potenciales, puede ser deseable alterar cualquier combinación Asn-Pro encontrada en una CDR a Gln-Pro, Ala-Pro o Asn-Ala. Los anticuerpos con dichas sustituciones se criban posteriormente para asegurar que las sustituciones no disminuyen la afinidad o especificidad del anticuerpo por CD27 u otra actividad biológica deseada a niveles inaceptables.

5 **TABLA 2. Variantes de CDR estabilizantes ejemplares**

Residuo de CDR	Secuencia variante estabilizante
Asn-Gly (N-G)	Gln-Gly, Ala-Gly o Asn-Ala (Q-G), (A-G) o (N-A)
Asp-Gly (D-G)	Glu-Gly, Ala-Gly o Asp-Ala (E-G), (A-G) o (D-A)
Met (M)	Lys, Leu, Ala o Phe (K), (L), (A) o (F)
Asn (N)	Gln o Ala (Q) o (A)
Asn-Pro (N-P)	Gln-Pro, Ala-Pro o Asn-Ala (Q-P), (A-P) o (N-A)

Genomanipulación de anticuerpos de la región Fc

Los anticuerpos (por ejemplo, anticuerpos humanizados) y fragmentos de unión a antígeno de los mismos divulgados en el presente documento (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo) también se pueden genomanipular para que incluyan modificaciones en la región Fc, típicamente para alterar una o más propiedades del anticuerpo, tales como semivida en suero, fijación del complemento, unión al receptor Fc y/o función efectora (por ejemplo, citotoxicidad celular dependiente de antígenos). Además, los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos divulgados en el presente documento (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo) se pueden modificar químicamente (por ejemplo, se pueden acoplar uno o más restos químicos al anticuerpo) o modificar para alterar su glucosilación, de nuevo, para alterar una o más propiedades del anticuerpo o fragmento. Cada uno de estos modos de realización se describe con más detalle a continuación. La numeración de los residuos en la región Fc es la del índice EU de Kabat.

Los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos divulgados en el presente documento (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo) también incluyen anticuerpos y fragmentos con regiones Fc modificadas (o bloqueadas) para proporcionar funciones efectoras alteradas. Véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. n.º 5.624.821; el documento WO2003/086310; el documento WO2005/120571; el documento

5 WO2006/0057702. Se pueden usar dichas modificaciones para potenciar o suprimir diversas reacciones del sistema inmunitario, con posibles efectos beneficiosos en el diagnóstico y terapia. Las alteraciones de la región Fc incluyen cambios aminoacídicos (sustituciones, deleciones e inserciones), glucosilación o desglucosilación y adición de múltiples regiones Fc. Los cambios en la Fc también pueden alterar la semivida de los anticuerpos en anticuerpos
10 terapéuticos, posibilitando una dosificación menos frecuente y, de esta manera, una comodidad incrementada y un uso de material disminuido. Véase Presta (2005) *J. Allergy Clin. Immunol.* 116:731 en 734-35.

En un modo de realización, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo) es un
15 anticuerpo del isotipo IgG4 o fragmento que comprende una mutación de serina a prolina en una posición correspondiente a la posición 228 (S228P, índice EU) en la región bisagra de la región constante de la cadena pesada. Se ha señalado que esta mutación suprime la heterogeneidad de los puentes disulfuro entre cadenas pesadas en la región bisagra (Angal *et al. supra*; la posición 241 se basa en la numeración de Kabat).

20 En un modo de realización de la invención, la región bisagra de CH1 se modifica de tal manera que el número de residuos de cisteína en la región bisagra se incremente o disminuya. Este enfoque se describe adicionalmente en la patente de EE. UU. n.º 5.677.425. El número de residuos de cisteína en la región bisagra de CH1 se altera, por ejemplo, para facilitar el ensamblaje de las cadenas ligera y pesada o para incrementar o disminuir la estabilidad del
25 anticuerpo.

En otro modo de realización, la región bisagra de Fc de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo) se mutan para disminuir la semivida biológica del anticuerpo o fragmento. Más específicamente, se introducen una o más mutaciones aminoacídicas en la región de interfase
30 entre los dominios CH2-CH3 del fragmento bisagra de Fc de tal manera que el anticuerpo o fragmento tenga una unión a proteína A estafilocócica (SpA) afectada con respecto a la unión de SpA al dominio bisagra de Fc natural. Este enfoque se describe con más detalle en la patente de EE. UU. n.º 6.165.745.

En otro modo de realización, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la
35 invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo) se modifica

5 para incrementar su semivida biológica. Son posibles diversos enfoques. Por ejemplo, se pueden introducir una o más de las siguientes mutaciones: T252L, T254S, T256F, como se describe en la patente de EE. UU. n.º 6.277.375. De manera alternativa, para incrementar la semivida biológica, se puede alterar el anticuerpo en la región CH1 o CL para que contenga un epítipo de unión a receptor de rescate tomado de dos bucles de un dominio CH2 de una región
10 Fc de una IgG, como se describe en las patentes de EE. UU. Nos. 55.869.046 y 6.121.022.

En aún otros modos de realización, la región Fc se altera reemplazando al menos un residuo aminoacídico por un residuo aminoacídico diferente para alterar la(s) función/funciones efectora(s) del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno. Por ejemplo, se pueden reemplazar uno o más aminoácidos seleccionados de los residuos aminoacídicos 234, 235, 236, 237, 297,
15 318, 320 y 322 con un residuo aminoacídico diferente, de tal manera que el anticuerpo tenga una afinidad alterada por un ligando efector y retenga la capacidad de unión a antígeno del anticuerpo precursor. El ligando efector en el que se altera la afinidad puede ser, por ejemplo, un receptor Fc o el componente C1 del complemento. Este enfoque se describe con más detalle en las patentes de EE. UU. Nos. 5.624.821 y 5.648.260.

20 En otro ejemplo, se pueden reemplazar uno o más aminoácidos seleccionados de los residuos aminoacídicos 329, 331 y 322 por un residuo aminoacídico diferente, de tal manera que el anticuerpo tenga una unión a C1q alterada y/o citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) reducida o suprimida. Este enfoque se describe con más detalle en la patente de EE. UU. No. 6.194.551.

25 En otro ejemplo, se alteran uno o más residuos aminoacídicos en las posiciones aminoacídicas 231 y 239 para alterar así la capacidad del anticuerpo para fijar el complemento. Este enfoque se describe adicionalmente en la publicación PCT WO 94/29351.

En aún otro ejemplo, se modifica la región Fc para disminuir la capacidad del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones
30 humanizadas del mismo) para mediar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y/o disminuir la afinidad del anticuerpo o fragmento por un receptor Fcγ modificando uno o más aminoácidos en las siguientes posiciones: 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,
35 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434,

5 435, 437, 438 o 439. Este enfoque se describe adicionalmente en la publicación PCT WO 00/42072. Además, se han cartografiado los sitios de unión en IgG1 humana para Fc γ R1, Fc γ RII, Fc γ RIII y FcRn y se han descrito variantes con unión mejorada (Véase Shields *et al.* (2001) *J. Biol. Chem.* 276:6591-6604).

10 En un modo de realización de la invención, la región Fc se modifica para disminuir la capacidad del anticuerpo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo) para mediar la función efectora y/o incrementar las propiedades antiinflamatorias modificando los residuos 243 y 264. En un modo de realización, la región Fc del anticuerpo o fragmento se modifica cambiando los residuos en las posiciones 243 y 264 a alanina. En un modo de realización, la región Fc se modifica para disminuir la capacidad del
15 anticuerpo o fragmento para mediar la función efectora y/o para incrementar las propiedades antiinflamatorias modificando los residuos 243, 264, 267 y 328.

Función efectora alterada

En algunos modos de realización, se modifica la región Fc de un anticuerpo anti-CD27 para incrementar o reducir la capacidad del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno para
20 mediar la función efectora y/o incrementar/disminuir su unión a los receptores Fc γ (Fc γ Rs).

El término "función efectora" como se usa en el presente documento pretende hacer referencia a una o más de las respuestas mediadas por la actividad citotóxica mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC), actividad citotóxica dependiente del
25 complemento (CDC), fagocitosis mediada por Fc o fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP) y reciclado de anticuerpos por medio del receptor FcRn.

Se cree que la interacción entre la región constante de una proteína de unión a antígeno y diversos receptores Fc (FcR), incluyendo Fc γ RI (CD64), Fc γ RII (CD32) y Fc γ RIII (CD16), median las funciones efectoras, tales como ADCC y CDC, de la
30 proteína de unión a antígeno. El receptor Fc también es importante para la reticulación de anticuerpos, lo que puede ser importante para la inmunidad antitumoral.

La función efectora se puede medir de una serie de maneras, incluyendo, por ejemplo, por medio de unión del Fc γ RIII a linfocitos T citotóxicos o por medio del Fc γ RI a monocitos/macrófagos para medir la función efectora ADCC. Por ejemplo, se puede evaluar
35 una proteína de unión a antígeno de la presente invención frente a la función efectora ADCC en

5 un ensayo con linfocitos T citotóxicos. Los ejemplos de dichos ensayos se pueden encontrar en 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.

Las regiones constantes de IgG1 humana que contienen mutaciones específicas o glucosilación alterada en el residuo Asn297 han demostrado que reducen la unión a los
10 receptores Fc. En otros casos, las mutaciones también se ha demostrado que potencian las ADCC y CDC (Lazar *et al*. PNAS 2006, 103; 4005-4010; Shields *et al*. J Biol Chem 2001, 276; 6591-6604; Nechansky *et al*. Mol Immunol, 2007, 44; 1815-1817).

En un modo de realización de la presente invención, dichas mutaciones están en una o más de las posiciones seleccionadas de 239, 332 e 330 (IgG1) o las posiciones equivalentes en
15 otros isotipos de IgG. Los ejemplos de mutaciones adecuadas son S239D e I332E y A330L. En un modo de realización, la proteína de unión a antígeno de la invención descrita en el presente documento se muta en las posiciones 239 y 332, por ejemplo, S239D e I332E o, en otro modo de realización adicional, se muta en tres o más posiciones seleccionadas de 239 y 332 y 330, por ejemplo, S239D e I332E y A330L. (Numeración del índice EU).

20 En un modo de realización alternativo de la presente invención, se proporciona un anticuerpo que comprende una región constante de la cadena pesada con un perfil de glucosilación alterado, de tal manera que la proteína de unión a antígeno tenga una función efectora potenciada. Por ejemplo, en el que el anticuerpo tenga ADCC potenciada o CDC potenciada o en el que tenga tanto una función efectora ADCC como CDC potenciadas. Los
25 ejemplos de metodologías adecuadas para producir proteínas de unión a antígeno con un perfil de glucosilación alterado se describen en los documentos WO2003011878, WO2006014679 y EP1229125.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona anticuerpos "no fucosilados" o "afucosilados". Los anticuerpos no fucosilados albergan una estructura de núcleo de
30 trimanosilo de N-glucanos de tipo complejo de Fc sin residuo de fucosa. Estos anticuerpos glucogenomanipulados que carecen de residuo de fucosa de núcleo de los N-glucanos de Fc pueden presentar ADCC más fuerte que los equivalentes fucosilados debido a la potenciación de la capacidad de unión a FcγRIIIa.

La presente invención también proporciona un procedimiento para la producción de un
35 anticuerpo de acuerdo con la invención que comprende las etapas de: a) cultivar una célula

5 huésped recombinante que comprende un vector de expresión que comprende el ácido nucleico aislado como se describe en el presente documento, en el que la célula huésped recombinante no comprende una alfa-1,6-fucosiltransferasa; y b) recuperar la proteína de unión a antígeno. La célula huésped recombinante puede no contener habitualmente un gen que codifique una alfa-1,6-fucosiltransferasa (por ejemplo, células huésped de levaduras, tales como *Pichia sp.*) o se
10 puede haber modificada genéticamente para inactivar una alfa-1,6-fucosiltransferasa. Están disponibles células huésped recombinantes que se han modificado genéticamente para inactivar el gen FUT8 que codifica una alfa-1,6-fucosiltransferasa. Véase, por ejemplo, el sistema de tecnología POTE LLIGENT™, disponible de BioWa, Inc. (Princeton, N.J.), en el que las células CHOK1SV que carecen de una copia funcional del gen FUT8 producen anticuerpos
15 monoclonales que tienen actividad de citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC) potenciada que se incrementa con respecto a un anticuerpo monoclonal idéntico producido en una célula con un gen FUT8 funcional. Se describen aspectos del sistema de tecnología POTE LLIGENT™ en los documentos US7214775, US6946292, WO0061739 y WO0231240. Los expertos en la técnica también reconocen otros sistemas apropiados.

20 Para los expertos en la técnica es evidente que dichas modificaciones no se puedan usar únicamente en solitario, sino que se puedan usar en combinación entre sí a fin de potenciar o disminuir adicionalmente la función efectora.

Producción de anticuerpos con glucosilación modificada

En todavía otro modo de realización, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno
25 de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo) comprenden un patrón de glucosilación particular. Por ejemplo, se puede preparar un anticuerpo o fragmento afucosilado o uno aglucosilado (es decir, el anticuerpo carece de fucosa o glucosilación, respectivamente). El patrón de glucosilación de un anticuerpo o fragmento se puede alterar para, por ejemplo, incrementar la afinidad o avidéz del anticuerpo o fragmento por
30 un antígeno CD27. Dichas modificaciones se pueden conseguir, por ejemplo, alterando uno o más de los sitios de glucosilación en la secuencia de fragmento o anticuerpo. Por ejemplo, se pueden realizar una o más sustituciones aminoacídicas que den como resultado la eliminación de uno o más de los sitios de glucosilación de la región estructural de la región variable para eliminar así la glucosilación en ese sitio. Dicha aglucosilación puede incrementar la afinidad o

- 5 aavedez del anticuerpo o fragmento por el antígeno. Véase, por ejemplo, las patentes de EE. UU. Nos. 5.714.350 y 6.350.861.

Los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno divulgados en el presente documento (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo) pueden incluir
 10 adicionalmente los producidos en células huésped de eucariotas inferiores, en particular, las células huésped fúngicas, tales como hongos filamentosos y levaduras, se han genomanipulado genéticamente para producir glucoproteínas que tengan patrones de glucosilación similares a los mamíferas o seres humanos (véase, por ejemplo, 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.*
 15 Oct;18(5):387-92 (2007)). Una ventaja particular de estas células huésped modificadas genéticamente frente a las líneas celulares de mamífero usadas actualmente es la capacidad para controlar el perfil de glucosilación de las glucoproteínas que se producen en las células, de tal manera que se puedan producir composiciones de glucoproteínas en las que predomina una estructura N-glucano particular (véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. n.º 7.029.872 y la
 20 patente de EE. UU. n.º 7.449.308). Estas células huésped modificadas genéticamente se han usado para producir anticuerpos que tienen estructuras de N-glucano predominantemente particulares (véase, por ejemplo, Li *et al.*, (2006) *Nat. Biotechnol.* 24: 210-215).

En modos de realización particulares, los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos divulgados en el presente documento (por ejemplo, el anticuerpo 131A y
 25 versiones humanizadas del mismo) incluyen adicionalmente los producidos en células huésped de eucariotas inferiores y que comprenden N-glucanos híbridos y complejos, fucosilados y no fucosilados, incluyendo las especies multiantenarias y bisecadas, incluyendo, pero sin limitarse a N-glucanos tales como GlcNAc₍₁₋₄₎Man₃GlcNAc₂; Gal₍₁₋₄₎GlcNAc₍₁₋₄₎Man₃GlcNAc₂; NANA₍₁₋₄₎Gal₍₁₋₄₎GlcNAc₍₁₋₄₎Man₃GlcNAc₂.

30 En modos de realización particulares, los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos proporcionados en el presente documento (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo) pueden comprender anticuerpos o fragmentos que tengan al menos un N-glucano híbrido seleccionado del grupo que consiste en GlcNAcMan₅GlcNAc₂; GalGlcNAcMan₅GlcNAc₂; y NANAGlcNAcMan₅GlcNAc₂. En aspectos particulares, el N-glucano híbrido es la especie de N-glucano predominante en la composición.
 35

5 En modos de realización particulares, los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos proporcionados en el presente documento (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo) comprenden anticuerpos y fragmentos que tienen al menos un *N*-glucano complejo seleccionado del grupo que consiste en GlcNAcMan₃GlcNAc₂; GalGlcNAcMan₃GlcNAc₂; NANAGalGlcNAcMan₃GlcNAc₂; GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂; GalGlcNAc₂Man₃GlcNAc₂; Gal₂GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂; NANAGal₂GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂; y NANA₂Gal₂GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂. En aspectos particulares, el *N*-glucano complejo es la especie de *N*-glucano predominante en la composición. En otros aspectos, el *N*-glucano complejo es una especie de *N*-glucano particular que comprende aproximadamente un 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de los *N*-glucanos complejos en la composición. En un modo de realización, el anticuerpo y los fragmentos de unión a antígeno de los mismos proporcionados en el presente documento comprenden *N*-glucanos complejos, en los que al menos un 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de los *N*-glucanos complejos comprenden la estructura NANA₂Gal₂GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂, en los que dicha estructura es afucosilada. Dichas estructuras se pueden producir, por ejemplo, en células huésped de *Pichia pastoris* genomanipuladas.

En modos de realización particulares, el *N*-glucano es fucosilado. En general, la fucosa está en un enlace α 1,3 con la GlcNAc en el extremo reductor del *N*-glucano, un enlace α 1,6 con la GlcNAc en el extremo reductor del *N*-glucano, un enlace α 1,2 con la Gal en el extremo no reductor del *N*-glucano, un enlace α 1,3 con la GlcNAc en el extremo no reductor del *N*-glucano o un enlace α 1,4 con una GlcNAc en el extremo no reductor del *N*-glucano.

Por lo tanto, en aspectos particulares de las composiciones de glucoproteínas anteriores, la glucoforma está en una fucosa de enlace α 1,3 o enlace α 1,6 para producir una glucoforma seleccionada del grupo que consiste en Man₅GlcNAc₂(Fuc), GlcNAcMan₅GlcNAc₂(Fuc), Man₃GlcNAc₂(Fuc), GlcNAcMan₃GlcNAc₂(Fuc), GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂(Fuc), GalGlcNAc₂Man₃GlcNAc₂(Fuc), Gal₂GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂(Fuc), NANAGal₂GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂(Fuc) y NANA₂Gal₂GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂(Fuc); en una fucosa de enlace α 1,3 o enlace α 1,4 para producir una glucoforma seleccionado del grupo que consiste en GlcNAc(Fuc)Man₅GlcNAc₂, GlcNAc(Fuc)Man₃GlcNAc₂, GlcNAc₂(Fuc)-₂Man₃GlcNAc₂, GalGlcNAc₂(Fuc₁₋₂)Man₃GlcNAc₂, Gal₂GlcNAc₂(Fuc₁₋₂)Man₃GlcNAc₂,

5 NANAGal₂GlcNAc₂(Fuc₁₋₂)Man₃GlcNAc₂, y NANA₂Gal₂GlcNAc₂(Fuc₁₋₂)Man₃GlcNAc₂; o en una fucosa de enlace α 1,2 para producir una glucoforma seleccionada del grupo que consiste en Gal(Fuc)GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂, Gal₂(Fuc₁₋₂)GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂, NANAGal₂(Fuc₁₋₂)GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂ y NANA₂Gal₂(Fuc₁₋₂)GlcNAc₂Man₃GlcNAc₂.

10 En otros aspectos, los anticuerpos (por ejemplo, anticuerpos humanizados) o fragmentos de unión a antígeno de los mismos comprenden *N*-glucanos de alto contenido en manosa, incluyendo, pero sin limitarse a, Man₈GlcNAc₂, Man₇GlcNAc₂, Man₆GlcNAc₂, Man₅GlcNAc₂, Man₄GlcNAc₂ o *N*-glucanos que consisten en la estructura de *N*-glucano Man₃GlcNAc₂.

En aspectos adicionales de lo anterior, los *N*-glucanos complejos incluyen adicionalmente especies multiantenarias y bisecadas fucosiladas y no fucosiladas.

15 Como se usa en el presente documento, los términos "*N*-glucano" y "glucoforma" se usan de manera intercambiable y se refieren a un oligosacárido enlazado a N, por ejemplo, uno que está acoplado por un enlace asparagina-*N*-acetilglucosamina a un residuo de asparagina de un polipéptido. Las glucoproteínas enlazadas a N contienen un residuo de *N*-acetilglucosamina enlazado al nitrógeno de la amida de un residuo de asparagina en la proteína. Los azúcares predominantes encontrados en las glucoproteínas son glucosa, galactosa, manosa, fucosa, *N*-acetilgalactosamina (GalNAc), *N*-acetilglucosamina (GlcNAc) y ácido siálico (por ejemplo, ácido *N*--acetil-neuramínico (NANA)). El procesamiento de los grupos de azúcar se produce de manera cotraduccional en la luz del RE y continúa de manera postraduccional en el aparato de Golgi para las glucoproteínas enlazadas a N.

25 Los *N*-glucanos tienen un núcleo de pentasacárido común de Man₃GlcNAc₂ ("Man" se refiere a manosa; "Glc" se refiere a glucosa y "NAc" se refiere a *N*-acetilo; GlcNAc se refiere a *N*-acetilglucosamina). Normalmente, las estructuras de *N*-glucano se presentan con el extremo no reductor a la izquierda y el extremo reductor a la derecha. El extremo reductor del *N*-glucano es el extremo que se acopla al residuo Asn que comprende el sitio de glucosilación en la proteína. Los *N*-glucanos difieren con respecto al número de ramificaciones (antenas) que comprenden azúcares periféricos (por ejemplo, GlcNAc, galactosa, fucosa y ácido siálico) que se añaden a la estructura de núcleo de Man₃GlcNAc₂ ("Man₃") que también se denomina "núcleo de trimanosa", el "núcleo de pentasacárido" o el "núcleo de paucimanosa". Los *N*-glucanos se clasifican de acuerdo con sus constituyentes ramificados (por ejemplo, de alto contenido en manosa, complejos o híbridos). Un *N*-glucano de tipo "de alto contenido en

35

manosa" tiene cinco o más residuos de manosa. Un *N*-glucano de tipo "complejo" tiene típicamente al menos una GlcNAc unido al brazo de manosa 1,3 y al menos una GlcNAc acoplada al brazo de manosa 1,6 de un núcleo de "trimanosa". Los *N*-glucanos complejos también pueden tener residuos de galactosa ("Gal") o *N*-acetilgalactosamina ("GalNAc") que opcionalmente estén modificados con ácido siálico o derivados (por ejemplo, "NANA" o "NeuAc", donde "Neu" se refiere a ácido neuramínico y "Ac" se refiere a acetilo). Los *N*-glucanos complejos también pueden tener sustituciones intracatenarias que comprendan GlcNAc "bisecante" y fucosa de núcleo (Fuc). Los *N*-glucanos complejos también pueden tener múltiples antenas en el "núcleo de trimanosa", a menudo denominados "glucanos multiantenarios". Un *N*-glucano "híbrido" tiene al menos una GlcNAc en el extremo del brazo de manosa 1,3 del núcleo de trimanosa y cero o más manosas en el brazo de manosa 1,6 del núcleo de trimanosa. Los diversos *N*-glucanos también se denominan "glucoformas".

Con respecto a los *N*-glucanos complejos, los términos "G-2", "G-1", "G0", "G1", "G2", "A1" y "A2" significan lo siguiente. "G-2" se refiere a una estructura de *N*-glucano que se puede caracterizar como Man3GlcNAc2; el término "G-1" se refiere a una estructura de *N*-glucano que se puede caracterizar como GlcNAcMan3GlcNAc2; el término "G0" se refiere a una estructura de *N*-glucano que se puede caracterizar como GlcNAc2Man3GlcNAc2; el término "G1" se refiere a una estructura de *N*-glucano que se puede caracterizar como GalGlcNAc2Man3GlcNAc2; el término "G2" se refiere a una estructura de *N*-glucano que se puede caracterizar como Gal2GlcNAc2Man3GlcNAc2; el término "A1" se refiere a una estructura de *N*-glucano que se puede caracterizar como NANAGal2GlcNAc2Man3GlcNAc2; y el término "A2" se refiere a una estructura de *N*-glucano que se puede caracterizar como NANA2Gal2GlcNAc2Man3GlcNAc2. A menos que se indique lo contrario, los términos "G-2", "G-1", "G0", "G1", "G2", "A1" y "A2" se refieren a especies de *N*-glucanos que carecen de fucosa acoplada al residuo de GlcNAc en el extremo reductor del *N*-glucano. Si el término incluye una "F", la "F" indica que la especie de *N*-glucano contiene un residuo de fucosa en el residuo GlcNAc en el extremo reductor del *N*-glucano. Por ejemplo, todos los G0F, G1F, G2F, A1F y A2F indican que el *N*-glucano incluye adicionalmente un residuo de fucosa acoplado al residuo de GlcNAc en el extremo reductor del *N*-glucano. Los eucariotas inferiores, tales como hongos filamentosos y levaduras, habitualmente no producen *N*-glucanos que produzcan fucosa.

Con respecto a los *N*-glucanos multiantenarios, el término "*N*- glucano multiantenario" se refiere a los *N*-glucanos que comprenden adicionalmente un residuo de GlcNAc en el residuo de manosa que comprende el extremo no reductor del brazo 1,6 o el brazo 1,3 del *N*-glucano o un residuo de GlcNAc en cada uno de los residuos de manosa que comprende el extremo no reductor del brazo 1,6 y el brazo 1,3 del *N*-glucano. De esta manera, los *N*-glucanos multiantenarios se pueden caracterizar por las fórmulas GlcNAc(2-4)Man3GlcNAc2, Gal(1-4)GlcNAc(2-4)Man3GlcNAc2 o NANA(1-4)Gal(1-4)GlcNAc(2-4)Man3GlcNAc2. El término "1-4" se refiere a 1, 2, 3 o 4 residuos.

Con respecto a los *N*-glucanos bisecados, el término "*N*-glucano bisecado" se refiere a los *N*-glucanos en los que un residuo de GlcNAc se enlaza al residuo de manosa en el extremo reductor del *N*-glucano. Un *N*-glucano bisecado se puede caracterizar por la fórmula GlcNAc3Man3GlcNAc2 en la que cada residuo de manosa se enlaza en su extremo no reductor a un residuo de GlcNAc. Por el contrario, si un *N*-glucano multiantenario se caracteriza como GlcNAc3Man3GlcNAc2, la fórmula indica que dos residuos de GlcNAc se enlazan al residuo de manosa en el extremo no reductor de uno de los dos brazos de los *N*-glucanos y un residuo de GlcNAc se enlaza al residuo de manosa en el extremo no reductor del otro brazo del *N*-glucano.

Propiedades físicas de los anticuerpos

Los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos divulgados en el presente documento (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo) pueden contener adicionalmente uno o más sitios de glucosilación en la región variable de inmunoglobulina de la cadena ligera o bien pesada. Dichos sitios de glucosilación pueden dar como resultado una inmunogenia incrementada del anticuerpo o fragmento o una alteración del pK del anticuerpo debido a una unión a antígeno alterada (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). Se sabe que la glucosilación se produce en motivos que contienen una secuencia N-X-S/T.

Cada anticuerpo o fragmento de unión a antígeno (por ejemplo, 131A o versiones humanizadas del mismo) tiene un único punto isoeléctrico (pI), que generalmente se encuentra en el intervalo de pH entre 6 y 9,5. El pI para un anticuerpo IgG1 se encuentra típicamente en el

5 intervalo de pH de 7-9,5 y el pI para un anticuerpo IgG4 se encuentra típicamente en el intervalo de pH de 6-8.

Cada anticuerpo o fragmento de unión a antígeno (por ejemplo 131A o versiones humanizadas del mismo) tiene una temperatura de fusión característica, indicando una temperatura de fusión más alta una mayor estabilidad global *in vivo* (Krishnamurthy R and Manning MC (2002) *Curr Pharm Biotechnol* 3:361-71). En general, la T_{M1} (la temperatura de desplegamiento inicial) puede ser mayor de 60 °C, mayor de 65 °C o mayor de 70 °C. El punto de fusión de un anticuerpo o fragmento se puede medir usando calorimetría diferencial de barrido (Chen *et al* (2003) *Pharm Res* 20:1952-60; Ghirlando *et al* (1999) *Immunol Lett* 68:47-52) o dicroísmo circular (Murray *et al.* (2002) *J. Chromatogr Sci* 40:343-9).

15 En un modo de realización adicional, se seleccionan anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo) que no se degradan rápidamente. La degradación de un anticuerpo o fragmento se puede medir usando electroforesis capilar (EC) y MALDI-MS (Alexander AJ and Hughes DE (1995) *Anal Chem* 67:3626-32).

20 En un modo de realización adicional, se seleccionan anticuerpos (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo) y fragmentos de unión a antígeno de los mismos que tienen efectos de agregación mínimos, que pueden dar lugar a la activación de una respuesta inmunitaria no pretendida y/o propiedades farmacocinéticas alteradas o desfavorables. Generalmente, los anticuerpos y fragmentos son aceptables con una agregación de un 25 % o menos, un 20 % o menos, un 15 % o menos, un 10 % o menos o un 5 % o menos. La agregación se puede medir mediante varias técnicas, incluyendo columna de exclusión por tamaños (SEC), cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) y dispersión de la luz.

Conjugados de anticuerpos

30 Los anticuerpos anti-CD27 y fragmentos de unión a antígeno de los mismos divulgados en el presente documento (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo) también se pueden conjugar con un resto químico. El resto químico puede ser, entre otros, un polímero, un radionúclido o un factor citotóxico. En modos de realización particulares, el resto químico es un polímero que incrementa la semivida del anticuerpo o fragmento en el cuerpo de un sujeto. Los polímeros adecuados incluyen, pero no se limitan a, polímeros hidrófilos que incluyen, pero no se limitan a, polietilenglicol (PEG) (por ejemplo, PEG con un

peso molecular de 2 kDa, 5 kDa, 10 kDa, 12 kDa, 20 kDa, 30 kDa o 40 kDa), dextrano y monometoxipolietilenglicol (mPEG). Lee, *et al.*, (1999) (*Bioconj. Chem.* 10:973-981) divulga anticuerpos monocatenarios conjugados con PEG. Wen, *et al.*, (2001) (*Bioconj. Chem.* 12:545-553) divulgan anticuerpos de conjugación con PEG que está acoplado a un quelante de radiometales (ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA)).

Los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos divulgados en el presente documento (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo) también se pueden conjugar con marcadores, tales como ^{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}To , ^{226}Ra , ^{60}Co , ^{59}Fe , ^{57}Se , ^{152}Eu , ^{67}Cu , ^{217}Ci , ^{211}At , ^{212}Pb , ^{47}Sc , ^{109}Pd , ^{234}Th y ^{40}K , ^{157}Gd , ^{55}Mn , ^{52}Tr y ^{56}Fe .

Los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno divulgados en el presente documento (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo) también se pueden PEGilar, por ejemplo, para incrementar su semivida biológica (por ejemplo, en suero). Para PEGilar un anticuerpo o fragmento, el anticuerpo o fragmento típicamente se hace reaccionar con una forma reactiva de polietilenglicol (PEG), tal como un éster reactivo o derivado de aldehído de PEG en condiciones en las que uno o más grupos de PEG se acoplan al anticuerpo o fragmento de anticuerpo. En modos de realización particulares, la PEGilación se lleva a cabo por medio de una reacción de acilación o una reacción de alquilación con una molécula de PEG reactiva (o un polímero soluble en agua reactivo análogo). Como se usa en el presente documento, el término "polietilenglicol" pretende abarcar cualquiera de las formas de PEG que se han usado para derivatizar otras proteínas, tales como monoalcoxi o ariloxi (C1-C10)-polietilenglicol o polietilenglicol-maleimida. En determinados modos de realización, el anticuerpo o fragmento que se va a PEGilar es un anticuerpo o fragmento aglucosilado. Los procedimientos para PEGilar proteínas se conocen en la técnica y se pueden aplicar a los anticuerpos de la invención. Véase, por ejemplo, los documentos EP 0 154 316 y EP 0 401 384.

Los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno divulgados en el presente documento (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo) también se pueden conjugar con marcadores fluorescentes o quimioluminiscentes, incluyendo fluoróforos, tales como quelatos de tierras raras, fluoresceína y sus derivados, rodamina y sus derivados, isotiocianato, ficoeritrina, ficocianina, aloficocianina, o-ftalaldehído, fluorescamina, ^{152}Eu , dansilo, umbeliferona, luciferina, marcador luminal, marcador isoluminal, un marcador de éster

5 de acridinio aromático, un marcador de imidazol, un marcador de sal de acridinio, un marcador de éster de oxalato, un marcador de acuorina, 2,3-dihidroftalazindionas, biotina/avidina, marcadores de espín y radicales libres estables.

Los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo) también se pueden conjugar
 10 con un factor citotóxico, tal como toxina diftérica, cadena de exotoxina A de *Pseudomonas aeruginosa*, cadena de ricina A, cadena de abrina A, alfa-sarcina, proteínas y compuestos de *Aleurites fordii* (por ejemplo, ácidos grasos), proteínas de diantina, proteínas PAPI, PAPII y PAP-S de *Phytolacca americana*, inhibidor de *Momordica charantia*, curcuma, crotina, inhibidor de *Saponaria officinalis*, mitogelina, restrictocina, fenomicina y enomicina.

15 Se puede emplear cualquier procedimiento conocido en la técnica para conjugar los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo) a los diversos restos, incluyendo los procedimientos descritos por Hunter, *et al.*, (1962) *Nature* 144:945; David, *et al.*, (1974) *Biochemistry* 13:1014; Pain, *et al.*, (1981) *J. Immunol. Meth.* 40:219; and Nygren, J., (1982)
 20 *Histochem. and Cytochem.* 30:407. Los procedimientos para conjugar anticuerpos y fragmentos son convencionales y muy bien conocidos en la técnica.

Usos terapéuticos de los anticuerpos anti-CD27

Se proporcionan adicionalmente procedimientos para tratar sujetos, incluyendo sujetos humanos, que necesitan tratamiento con los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los
 25 mismos aislados divulgados en el presente documento (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo). En un modo de realización de la invención, dicho sujeto padece una infección o una enfermedad infecciosa. La invención también proporciona un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la invención para su uso en el tratamiento de cáncer, o el tratamiento de una infección o enfermedad infecciosa. La invención también
 30 proporciona el uso del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la invención para la fabricación de un medicamento para aumentar la activación de células inmunitarias, el tratamiento de cáncer o el tratamiento de una infección o enfermedad infecciosa.

En otro modo de realización de la invención, dicho sujeto padece cáncer. En un modo de realización, el cáncer es, por ejemplo, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, neuroblastoma, cáncer
 35 de riñón, leucemia, cáncer urotelial renal, cáncer de vejiga, cáncer de Wilms, cáncer de ovario,

5 cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de hueso, cáncer de pulmón
 (por ejemplo, cáncer broncopulmonar no microcítico), cáncer gástrico, cáncer colorrectal,
 cáncer de cuello uterino, sarcoma sinovial, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de células
 escamosas, mieloma múltiple, cáncer de células renales, retinoblastoma, hepatoblastoma,
 carcinoma hepatocelular, melanoma, tumor rabdoide del riñón, sarcoma de Ewing,
 10 condrosarcoma, cáncer de cerebro, glioblastoma, meningioma, adenoma hipofisario,
 schwannoma vestibular, un tumor neuroectodérmico primitivo, meduloblastoma, astrocitoma,
 astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma, ependimoma, papiloma de plexo coroideo,
 policitemia vera, trombocitemia, mielofibrosis idiopática, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de
 tiroides, cáncer endometrial, cáncer carcinoide o cáncer de hígado, cáncer de mama o cáncer
 15 gástrico. En un modo de realización de la invención, el cáncer es cáncer metastásico, por
 ejemplo, de las variedades descritas anteriormente.

Los cánceres que se pueden tratar por los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno,
 composiciones y procedimientos de la invención incluyen, pero no se limitan a: cardíacos:
 sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma,
 20 fibroma, lipoma y teratoma; pulmonares: carcinoma broncígeno (células escamosas, células
 pequeñas no diferenciadas, células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma
 alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso,
 mesotelioma; gastrointestinales: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma,
 leiomiosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), páncreas
 25 (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma),
 intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi,
 leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma,
 adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma), colorrectal; del aparato
 genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilms [nefroblastoma], linfoma, leucemia),
 30 vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma urotelial, adenocarcinoma), próstata
 (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario,
 teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma,
 fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); hepáticos: hepatoma (carcinoma
 hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular,
 35 hemangioma; de hueso: sarcoma osteógeno (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso

5 maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (reticulosarcoma), mieloma múltiple, cordoma tumoral de células gigantes maligno, osteocronfoma (exostosis osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; del sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); ginecológicos: útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma de cuello uterino, displasia de cuello uterino pretumoral), ovarios (carcinoma ovárico [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células de la teca y granulosa, tumor de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina: (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide (rabdomiosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma), mama; hematológicos: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano [linfoma maligno]; de la piel: melanoma maligno, carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Karposi, nevos displásicos con molas, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y de las glándula suprarrenales: neuroblastoma. De esta manera, el término "célula cancerosa" como se proporciona en el presente documento, incluye una célula afectada por una cualquiera de las afecciones identificadas anteriormente.

En un modo de realización, los cánceres que se pueden tratar por los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos divulgados en el presente documento, composiciones y procedimientos de la invención incluyen, pero no se limitan a: cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer colorrectal, leucemias mieloides, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia mielomonocítica crónica, cáncer de tiroides, síndrome mielodisplásico, carcinoma de vejiga, carcinoma epidérmico, melanoma, cáncer de mama, cáncer de próstata, cánceres de cabeza y cuello, cáncer ovárico, cánceres de cerebro, cánceres de origen mesenquimatoso, tetracarcinomas, neuroblastomas, carcinomas de

5 riñón, hepatomas, linfoma no hodgkiniano, mieloma múltiple y carcinoma anaplásico de tiroides.

En un modo de realización, la invención proporciona procedimientos para tratar sujetos usando un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo), en los que el sujeto
 10 padece una infección vírica. En un modo de realización, la infección vírica es una infección con un virus seleccionado del grupo que consiste en el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis (A, B o C), virus del herpes (por ejemplo, VZV, HSV-I, HAV-6, HSV-II y CMV, virus de Epstein Barr), adenovirus, virus de la gripe, flavivirus, virus ECHO, rinovirus, virus de Coxsackie, coronavirus, virus respiratorio sincicial, virus de las paperas, rotavirus,
 15 virus del sarampión, virus de la rubéola, parvovirus, virus de la variolovacuna, virus HTLV, virus del dengue, virus de los papilomas, virus del molusco, virus de la poliomielitis, virus de la rabia, virus JC o virus de la encefalitis por arbovirus.

En un modo de realización, la invención proporciona procedimientos para tratar sujetos usando un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención, en
 20 los que el sujeto padece una infección bacteriana. En un modo de realización, la infección bacteriana es una infección con una bacteria seleccionada del grupo que consiste en *Chlamydia*, bacterias rickettsias, micobacterias, estafilococos, estreptococos, neumonococos, meningococos y gonococos, klebsiela, próteo, serratia, seudomonas, *Legionella*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Salmonella*, bacilli, *Vibrio cholerae*, *Clostridium tetan*, *Clostridium botulinum*, *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium lepromatosis* y *Borriella*.
 25

En un modo de realización, la invención proporciona procedimientos para tratar sujetos usando un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención, en los que el sujeto padece una infección fúngica. En un modo de realización, la infección fúngica es una infección con un hongo seleccionado del grupo que consiste en *Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis, etc.)*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus (fumigatus, niger, etc.)*, Genus *Mucorales (mucor, absidia, rhizopus)*, *Sporothrix schenkii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum*.
 30

En un modo de realización, la invención proporciona procedimientos para tratar sujetos usando un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención, en
 35 los que el sujeto padece una infección parasitaria. En un modo de realización, la infección

5 parasitaria es una infección con un parásito seleccionado del grupo que consiste en *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium*, *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii* y *Nippostrongylus brasiliensis*.

10 Un “sujeto” puede ser un mamífero, tal como un ser humano, perro, gato, caballo, vaca, ratón, rata, mono (por ejemplo, macaco cangrejero, por ejemplo, *Macaca fascicularis*) o conejo. En modos de realización preferentes de la invención, el sujeto es un ser humano.

 El término “en asociación con” indica que los componentes administrados en un procedimiento de la presente invención (por ejemplo, un anticuerpo anti-CD27 (por ejemplo, 15 anticuerpo humanizado) o fragmento de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo), junto con un agente anticanceroso, se pueden formular en una única composición para su administración simultánea o formular por separado en dos o más composiciones (por ejemplo, un kit). Cada componente se puede administrar a un sujeto en un momento diferente a la administración del otro componente; por ejemplo, cada 20 administración se puede dar de manera no simultánea (por ejemplo, por separado o de manera secuencial) en varios intervalos durante un periodo de tiempo dado. Además, se pueden administrar los componentes separados a un sujeto por la misma vía o por una diferente.

 En modos de realización particulares, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos divulgados en el presente documento (por ejemplo, el anticuerpo 131A o 25 versiones humanizadas del mismo) se pueden usar en solitario o en asociación con otros procedimientos terapéuticos y/o agentes terapéuticos adicionales para tratar o prevenir cualquier enfermedad, tal como cáncer, por ejemplo, como se analiza en el presente documento, en un sujeto que necesite dicho tratamiento o prevención. Las composiciones, por ejemplo, composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable, que 30 comprenden dichos anticuerpos y fragmentos en asociación con agentes terapéuticos adicionales también son parte de la presente invención.

 Por lo tanto, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar el cáncer en un sujeto humano, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno divulgado en el presente documento, opcionalmente en 35 asociación con un procedimiento terapéutico y/o agente terapéutico adicional. La presente

5 invención también proporciona un procedimiento para tratar una infección o enfermedad infecciosa en un sujeto humano, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno divulgado en el presente documento, opcionalmente en asociación con un procedimiento terapéutico o agente terapéutico adicional. La presente invención también proporciona un procedimiento para incrementar la actividad de un
10 inmunocito, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno divulgado en el presente documento. En un modo de realización, el procedimiento se usa para: el tratamiento del cáncer, el tratamiento de una infección o enfermedad infecciosa, o como un adyuvante de vacuna. En otro modo de realización, la presente invención proporciona un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno
15 de la invención, para su uso en: el tratamiento del cáncer; aumentar la actividad de una célula inmunitaria o el tratamiento de una infección o enfermedad infecciosa en combinación con un agente terapéutico adicional. En un modo de realización adicional, la presente invención proporciona el uso del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la invención para la preparación de un medicamento para incrementar la activación de inmunocitos; tratar el cáncer;
20 o tratar una infección o enfermedad infecciosa en combinación con un agente terapéutico adicional. En otro modo de realización, la presente invención proporciona una combinación de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la invención y un agente terapéutico adicional para el tratamiento de cáncer, aumentar la actividad de una célula inmunitaria o el tratamiento de una infección o enfermedad infecciosa.

25 En otros modos de realización, la invención proporciona un procedimiento para tratar el cáncer o tratar una infección o enfermedad infecciosa en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la invención, o un vector de expresión o una célula huésped de acuerdo con la invención opcionalmente en asociación con un procedimiento terapéutico o agente terapéutico adicional.

30 En modos de realización particulares, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos divulgados en el presente documento (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo) se pueden usar en solitario o en asociación con vacunas tumorales. Los ejemplos de vacunas tumorales incluyen, pero no se limitan a, las vacunas para el cáncer provocado por infección por el virus de los papilomas humanos (VPH), tales como
35 Gardasil[®], Gardasil[®] y Cervarix[®]; vacunas que previenen el cáncer de hígado provocado por el

- 5 virus de la hepatitis B, tales como Engerix-B[®] y Recombivax HB[®]; tratamiento con virus oncolíticos que activa la respuesta inmunitaria, tal como Imlygic[®]; vacunas de ADN, tales como la vacuna de ADN plasmídico de MA2M Synchotrope y ZYC101; vacuna de ADN para mamaglobina A (véase Clinical Cancer Res. 2014 20(23):5964-75); vacunas basadas en vectores, tales como PSA-TRICOM (prostavac), PANVAC-VF, vacuna de PSA basada en
- 10 *Listeria monocytogenes* (véase Therapeutic Advances in Vaccines, 2014, 2(5) 137-148), adeno-CEA mesotelina de listeria; vacunas alogénicas, tales como GVAX, BLP-25 (anti-mucina 1 de Ankara), Belagenpumatucel-L, TG4010, vacuna frente al factor de crecimiento epidérmico CIMAvax, NY-ESO, GM.CD40L-CCL21; vacunas autógenas, tales como: Adeno-CD40L, BCG, INGN-225, vacunas de células dendríticas, tales como Provenge[®] (Sipuleucel-T), rF-
- 15 CEA-MUC1-TRICOM (panvac-DC); vacunas antigénicas, tales como MUC-1 (stimuvax), NY-ESO-1, GP-100, MAGE-A3 (gen que codifica el antígeno de melanoma A3), INGN-225 (véase Pharmacology & Therapeutics 153 (2015) 1-9).

En modos de realización particulares, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos divulgados en el presente documento (por ejemplo, el anticuerpo 131A y

20 versiones humanizadas del mismo) se pueden usar en solitario o en asociación con agentes quimioterápicos.

En modos de realización particulares, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos divulgados en el presente documento (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo) se pueden usar en solitario o en asociación con radioterapia.

25 En modos de realización particulares, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos divulgados en el presente documento (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo) se pueden usar en solitario o en asociación con tratamientos seleccionados como diana. Los ejemplos de tratamientos seleccionados como diana incluyen: tratamientos hormonales, inhibidores de la transducción de señales (por ejemplo, inhibidores de

30 EGFR, tales como cetuximab (Erbixux) y erlotinib (Tarceva)); inhibidores de HER2 (por ejemplo, trastuzumab (Herceptin) y pertuzumab (Perjeta)); inhibidores de BCR-ABL (tales como imatinib (Gleevec) y dasatinib (Sprycel)); inhibidores de ALK (tales como crizotinib (Xalkori) y ceritinib (Zykadia)); inhibidores de BRAF (tales como vemurafenib (Zelboraf) y dabrafenib (Tafinlar)), moduladores de la expresión génica, inductores de la apoptosis (por

35 ejemplo, bortezomib (Velcade) y carfilzomib (Kyprolis)), inhibidores de la angiogénesis (por

- 5 ejemplo, bevacizumab (Avastin) y ramucirumab (Cyramza), anticuerpos monoclonales acoplados a toxinas (por ejemplo, brentuximab vedotina (Adcetris) y ado-trastuzumab emtansina (Kadcyla)).

En modos de realización particulares, los anticuerpos anti-CD27 o fragmentos de unión a antígeno de los mismos de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo) se pueden usar en combinación con un agente terapéutico anticanceroso o un fármaco inmunomodulador, tal como un inhibidor del receptor inmunomodulador, por ejemplo, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente al receptor.

En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo) se usa en asociación con uno o más de: anticuerpo anti-PD1, anticuerpo anti-PDL1, anticuerpo anti-TIGIT, anticuerpo anti-CTLA4, anticuerpo anti-CS1 (por ejemplo, elotuzumab), anticuerpo anti-KIR2DL1/2/3 (por ejemplo, lirilumab), anticuerpo anti-CD137 (por ejemplo, urelumab), anticuerpo anti-GITR (por ejemplo, TRX518), anticuerpo anti-PD1 (por ejemplo, perbrolizumab, nivolumab, pidilizumab (CT-11), anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, BMS-936559, MSB0010718C o MPDL3280A), anticuerpo anti-PD-L2, anticuerpo anti-ILT1, anticuerpo anti-ILT2, anticuerpo anti-ILT3, anticuerpo anti-ILT4, anticuerpo anti-ILT5, anticuerpo anti-ILT6, anticuerpo anti-ILT7, anticuerpo anti-ILT8, anticuerpo anti-CD40, anticuerpo anti-OX40, anti-ICOS, anti-SIRP α , anticuerpo anti-KIR2DL1, anticuerpo anti-KIR2DL2/3, anticuerpo anti-KIR2DL4, anticuerpo anti-KIR2DL5A, anticuerpo anti-KIR2DL5B, anticuerpo anti-KIR3DL1, anticuerpo anti-KIR3DL2, anticuerpo anti-KIR3DL3, anticuerpo anti-NKG2A, anticuerpo anti-NKG2C, anticuerpo anti-NKG2E, anticuerpo anti-4-1BB (por ejemplo, PF-05082566), anticuerpo anti-TSLP, anticuerpo anti-IL-10, IL-10 o IL-10 PEGilada o cualquier inhibidor de moléculas orgánicas pequeñas de dichas dianas.

En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) se usa en asociación con un anticuerpo anti-PD1 (por ejemplo, pembrolizumab, nivolumab, pidilizumab (CT-011)).

5 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) se usa en asociación con un anticuerpo anti-PDL1 (por ejemplo, BMS-936559, MSB0010718C o MPDL3280A).

10 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) se usa en asociación con un anticuerpo anti-CTLA4.

 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) se usa en asociación con un anticuerpo anti-CS1.

15 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) se usa en asociación con un anticuerpo anti-KIR2DL1/2/3.

 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) se usa en asociación con un anticuerpo anti-CD137 (por ejemplo, urelumab).

 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) se usa en asociación con un anticuerpo anti-GITR (por ejemplo, TRX518)

25 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) se usa en asociación con un anticuerpo anti-PD-L2.

 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) se usa en asociación con un anticuerpo anti-ITL1.

30 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) se usa en asociación con un anticuerpo anti-ITL2.

5 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) se usa en asociación con un anticuerpo anti-ITL3.

 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión
10 humanizada del mismo) se usa en asociación con un anticuerpo anti-ITL4.

 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) se usa en asociación con un anticuerpo anti-ITL5.

 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de
15 unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) se usa en asociación con un anticuerpo anti-ITL6.

 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) se usa en asociación con un anticuerpo anti-ITL7.

20 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) se usa en asociación con un anticuerpo anti-ITL8.

 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión
25 humanizada del mismo) se usa en asociación con un anticuerpo anti-CD40.

 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) se usa en asociación con un anticuerpo anti-OX40.

 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de
30 unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) se usa en asociación con un anticuerpo anti-KIR2DL1.

 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) se usa en asociación con un anticuerpo anti-KIR2DL2/3.

5 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) se usa en asociación con un anticuerpo anti-KIR2DL4.

 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión
10 humanizada del mismo) se usa en asociación con un anticuerpo anti-KIR2DL5A.

 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) se usa en asociación con un anticuerpo anti-KIR2DL5B.

 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de
15 unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) se usa en asociación con un anticuerpo anti-KIR3DL1.

 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) se usa en asociación con un anticuerpo anti-KIR3DL2.

20 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) se usa en asociación con un anticuerpo anti-KIR3DL3.

 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión
25 humanizada del mismo) se usa en asociación con un anticuerpo anti-NKG2A.

 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) se usa en asociación con un anticuerpo anti-NKG2C.

 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de
30 unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) se usa en asociación con un anticuerpo anti-ICOS.

 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) se usa en asociación con un anticuerpo anti-SIRP α .

5 En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) se usa en asociación con un anticuerpo anti-4-1BB.

En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) se usa en asociación con un anticuerpo anti-IL-10.

En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) se usa en asociación con un anticuerpo anti-TSLP.

En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) se usa en asociación con IL-10 o IL-10 PEGilada.

En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) se usa en asociación con uno o más de un inhibidor (por ejemplo, una molécula orgánica pequeña o un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo) tal como: un inhibidor de MTOR (diana de rapamicina en mamíferos), un agente citotóxico, un agente de platino, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de VEGF, un estabilizador de microtúbulos, un taxano, un inhibidor de CD20, un inhibidor de CD52, un inhibidor de CD30, un inhibidor de RANK (receptor activador del factor nuclear kappa B), un agonista de STING, un antagonista de CXCR2, un inhibidor de RANKL (receptor activador del ligando del factor nuclear kappa B), un inhibidor de ERK, un inhibidor de MAP cinasa, un inhibidor de AKT, un inhibidor de MEK, un inhibidor de PARP, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de HER1, un inhibidor de HER2, un inhibidor de HER3, un inhibidor de HER4, un inhibidor de Bcl2, un inhibidor de CD22, un inhibidor de CD79b, un inhibidor de ErbB2 o un inhibidor de la farnesil proteína transferasa.

En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) se usa en asociación con uno cualquiera o más de: ácido 13-cis-retinoico, 3-[5-(metilsulfonilpiperadinmetil)-indolil]-quinolona, 4-hidroxitamoxifeno, 5-desoxiuridina, 5'-desoxi-5-fluorouridina, 5-fluorouracilo, 6-mecaptopurina, 7-

5 hidroxiestaurosporina, A-443654, acetato de abiraterona, abraxane, ABT-578, acolbifeno, ADS-100380, ALT-110, altretamina, amifostina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, angiostatina, AP-23573, ARQ-197, arzoxifeno, AS-252424, AS-605240, asparaginasa, AT-9263, atrasentán, axitinib, AZD1152, vacuna con bacilo de Calmette-Guérin (BCG), batabulina, BC-210, besodutox, bevacizumab, bicalutamida, Bio111, BIO140,

10 bleomicina, BMS-214662, BMS-247550, BMS-275291, BMC-310705, bortezimib, buserelina, busulfán, calcitriol, camptotecina, canertinib, capecitabina, carboplatino, carmustina, CC8490, cediranib, CG-1521, CG-781, clamidocina, clorambucilo, clorotoxina, cilengitida, cimitidina, cisplatino, cladribina, clodronato, COL-3, CP-724714, ciclofosfamida, ciproterona, acetato de ciproterona, citarabina, arabinosido de citosina, dacarbacina, dacinostat, dactinomicina,

15 dalotuzumab, danusertib, dasatanib, daunorrubicina, decatanib, deguelina, denileucina, desoxicoformicina, depsipéptido, diarilpropionitrilo, dietilestilbestrol, diftitox, docetaxel, dovitinib, doxorubicina, droloxifeno, edotecarina, edotreótido marcado con itrio 90, edotreótido, EKB-569, EMD121974, endostatina, enzalutamida, enzastaurina, epirubicina, epotilona B, ERA-923, erbitux, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus,

20 exemestano, ficlatuzumab, finasterida, flavopiridol, floxuridina, fludarabina, fludrocortisona, fluoximesterona, flutamida, régimen FOLFOX, fulvestrant, galeterona, gefitinib, gemcitabina, gimatecán, goserelina, acetato de goserelina, gosipol, GSK461364, GSK690693, HMR-3339, caproato de hidroxiprogesterona, hidroxioxalato, IC87114, idarrubicina, idoxifeno, ifosfamida, IM862, imatinib, IMC-1C11, INCB24360, INO1001, interferón, interleucina-12, ipilimumab,

25 irinotecán, JNJ-16241199, cetoconazol, KRX-0402, lapatinib, lasofoxifeno, letrozol, leucovorina, leuprolida, acetato de leuprolida, levamisol, paclitaxel atrapado en liposomas, lomustina, lonafarnib, lucantona, LY292223, LY292696, LY293646, LY293684, LY294002, LY317615, marimastat, mecloretamina, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitramicina, mitomicina, mitotano,

30 mitoxantrona, tozasertib, MLN8054, neovastat, neratinib, neuradiab, nilotinib, nilutimida, nolatrexed, NVP-BEZ235, oblimersen, octreótido, ofatumumab, olaparib, oregovomab, orteronel, oxaliplatino, paclitaxel, palbociclib, pamidronato, panitumumab, pazopanib, PD0325901, PD184352, PEG-interferón, pemetrexed, pentostatina, perifosina, melfalán, PI-103, pictilisib, PIK-75, pipendioxifeno, PKI-166, plicamicina, porfímero, prednisona,

35 procarbicina, progestinas, PX-866, R-763, raloxifeno, raltitrexed, razoxina, ridaforolimus,

- 5 rituximab, romidepsina, RTA744, rubitecán, scriptaid, Sdx102, seliciclib, selumetinib, semaxanib, SF1126, sirolimus, SN36093, sorafenib, espironolactona, escualamina, SR13668, estreptozocina, SU6668, ácido hidroxámico suberoilánilida, sunitinib, estrógeno sintético, talampanel, talimogén laherparepvec, tamoxifeno, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, tesmilifeno, testosterona, tetrandrina, TGX-221, talidomida, tioguanina, tiotepa, ticilimumab,
- 10 tipifarnib, tivozanib, TKI-258, TLK286, topotecán, citrato de toremifeno, trabectedina, trastuzumab, tretinoína, tricostatina A, fosfato de triciribina monohidratado, pamoato de triptorelina, TSE-424, uramustina, ácido valproico, valrrubicina, vandetanib, vatalanib, trampa de VEGF, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, vitaxina, vitespan, vorinostat, VX-745, wortmanina, Xr311, zanolimumab, ZK186619, ZK-304709, ZM336372, ZSTK474.
- 15 Los ejemplos no limitantes de agentes anticancerosos adecuados que se van a usar en combinación con un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención incluyen agentes citostáticos, agentes citotóxicos, agentes terapéuticos seleccionados como diana (moléculas pequeñas, productos biológicos, ARNip y microARN) frente al cáncer y enfermedades neoplásicas,
- 20 1) antimetabolitos (tales como metotrexato, 5-fluorouracilo, gemcitabina, fludarabina, capecitabina);
- 2) agentes alquilantes, tales como temozolomida, ciclofosfamida,
- 3) agentes de interacción con el ADN y que dañan el ADN, tales como cisplatino, oxaliplatino, doxorubicina,
- 25 4) irradiación ionizante, tal como radioterapia,
- 5) inhibidores de la topoisomerasa II, tales como etopósido, doxorubicina,
- 6) inhibidores de la topoisomerasa I, tales como irinotecán, topotecán,
- 7) agentes que interaccionan con tubulina, tales como paclitaxel, docetaxel, abraxane, epotilonas,
- 30 8) inhibidores de la proteína del huso mitótico cinesina
- 9) inhibidores del punto de control inmunitario del huso mitótico,
- 10) inhibidores de las poli(ADP-ribosa) polimerasas (PARP), tales como olaparib, niraparib y veliparib
- 11) inhibidores de la metaloproteasa de matriz (MMP)
- 35 12) inhibidores de la proteasa, tales como los inhibidores de catepsina K y catepsina D

- 5 13) inhibidores de ubiquitinación y proteasomas, tales como bortezomib,
- 14) activador del mutante p53 para restablecer su actividad de p53 natural
- 15) adenovírico-p53
- 16) inhibidores de Bcl-2, tales como ABT-263
- 17) moduladores de la proteína de choque térmico (HSP), tales como geldanamicina y 17-AAG
- 10 18) inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), tales como vorinostat (SAHA)
- 19) agentes moduladores de las hormonas sexuales,
 - a. antiestrógenos, tales como tamoxifeno, fulvestrant,
 - b. moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), tales como raloxifeno,
 - 15 c. antiandrógenos, tales como bicalutamida, flutamida
 - d. agonistas de LHRH, tales como leuprolida,
 - e. Inhibidores de la 5 α -reductasa, tales como finasterida,
 - f. citocromo P450 C17 liasa (CYP450c17, también llamada 17 α C);
 - g. inhibidores de la aromatasa, tales como letrozol, anastrozol, exemestano,
- 20 20) inhibidores de la cinasa de EGFR, tales como gefitinib, erlotinib, lapatinib
- 21) inhibidores de erbB1 e erbB2 duales, tales como lapatinib,
- 22) inhibidores de cinasas de múltiples dianas (serina/treonina y/o tirosina cinasa),
 - a. inhibidores de la cinasa de ABL, imatinib y nilotinib, dasatinib
 - b. inhibidores de VEGFR-1, VEGFR-2, PDGFR, KDR, FLT, c-Kit, Tie2, Raf, MEK y
 - 25 ERK, tales como sunitinib, sorafenib, vandetanib, pazopanib, PLX-4032, axitinib, PTK787, GSK-1120212,
 - c. inhibidores de las cinasas similares a Polo
 - d. inhibidores de la aurora cinasa
 - e. inhibidor de JAK
 - 30 f. inhibidores de la cinasa de c-MET
 - g. inhibidores de PI3K y mTOR, tales como GDC-0941, BEZ-235, BKM-120 y AZD-8055
 - h. rapamicina y sus análogos, tales como temsirolimus, everolimus y deforolimus
 - i. agonista de STING (estimulador de genes de interferón)
 - 35 j. inhibidor de CXCR (receptor de quimiocina CXC), antagonista de CXCR2

- 5 23) y otros agentes anticancerosos (también conocidos como antineoplásicos) incluyen, pero no se limitan a, ara-C, adriamicina, citoxano, carboplatino, uramustina, clormetina, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromano, trietilenemelamina, trietilenotiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbacina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, pentostatina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, 10 navelbina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, tenipósido, citarabina, pemetrexed, idarrubicina, mitramicina, desoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, tenipósido, etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, propionato de dromostanolona, testolactona, acetato de megestrol, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, 15 hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, flutamida acetato de medroxiprogesterona, toremifeno, goserelina, carboplatino, hidroxiurea, amsacrina, procarbicina, mitotano, mitoxantrona, levamisol, droloxafina, hexametilmelamina, bexxar, zevalin, trisenox, profimer, tiotepa, altretamina, doxil, ontak, depocyt, aranesp, neupogen, neulasta, kepivance.
- 20 24) inhibidores de la farnesil proteína transferasa, tales como SSARASAR™ (4-[2-[4-[(11R)-3,10-dibromo-8-cloro-6, 11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il-]-1-piperidinil]-2-oxoetil]-piperidincarboxamida, tipifarnib
- 25 25) interferones, tales como Intron A, peg-Intron,
- 26) anticuerpos anti-erbB1, tales como cetuximab, panitumumab,
- 27) anticuerpos anti-erbB2, tales como trastuzumab,
- 28) anticuerpos anti-CD52, tales como alemtuzumab,
- 29) anticuerpos anti-CD20, tales como rituximab
- 30) anticuerpos anti-CD33, tales como gemtuzumab ozogamicina
- 31) anticuerpos anti-VEGF, tales como avastin,
- 30 32) ligandos de TRIAL, tales como lexatumumab, mapatumumab y AMG-655
- 33) anticuerpos anti-CTLA-4, tales como ipilimumab
- 34) anticuerpos frente a 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,

- 5 35) anticuerpos anti-IGF-1R, tales como dalotuzumab (MK-0646) y robatumumab (SCH 717454).

"Moduladores de los receptores de estrógenos" se refiere a compuestos que interfieren con o inhiben la unión de estrógeno al receptor, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de moduladores de los receptores de estrógenos incluyen, pero no se limitan a,
10 tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il)-fenil-2,2-dimetilpropanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenona-2,4-dinitrofenil-hidrazona y SH646.

"Moduladores de los receptores de andrógenos" se refiere a compuestos que interfieren con o inhiben la unión de andrógenos al receptor, independientemente del mecanismo. Los
15 ejemplos de moduladores de los receptores de andrógenos incluyen finasterida y otros inhibidores de la 5 α -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

"Moduladores de los receptores de retinoides" se refiere a compuestos que interfieren con o inhiben la unión de los retinoides al receptor, independientemente del mecanismo. Los
20 ejemplos de dichos moduladores de los receptores de retinoides incluyen bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, α -difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida.

"Agentes citotóxicos/citostáticos" se refiere a compuestos que provocan la muerte celular o inhiben la proliferación celular principalmente interfiriendo directamente con el
25 funcionamiento de la célula o inhiben o interfieren con la miosis celular, incluyendo agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, intercaladores, compuestos activables por hipoxia, inhibidores de microtúbulos/agentes estabilizantes de microtúbulos, inhibidores de cinesinas mitóticas, inhibidores de la histona desacetilasa, inhibidores de cinasas implicadas en la progresión mitótica, inhibidores de cinasas implicadas en las vías de transducción de señales de
30 citocinas y factores de crecimiento, antimetabolitos, modificadores de las respuestas biológicas, agentes terapéuticos hormonales/antihormonales, factores de crecimiento hematopoyéticos, agentes terapéuticos seleccionados como diana como anticuerpos monoclonales, inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de proteosomas, inhibidores de la ubiquitina ligasa e inhibidores de la aurora cinasa.

5 Los ejemplos de agentes citotóxicos/citostáticos incluyen, pero no se limitan a, compuestos de coordinación platino, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosilato de improsulfán, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, 10 profiromicina, cisplatino, irofulveno, dexifosfamida, cis-aminodicloro(2-metil-piridina)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloruro de (trans, trans, trans)-bis-mi-(hexano-1,6-diamin)-mi-[diamin-platino(II)]bis[diamin(cloro)platino (II)], diarizidinilespermina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorrubicina, idarrubicina, daunorrubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarrubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, 15 antineoplastón, 3'-desamino-3'-morfolin-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, anamicina, galarrubicina, elinafida, MEN10755, 4-desmetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorrubicina (véase el documento WO 00/50032).

Un ejemplo de un compuesto activable por hipoxia es la tirapazamina.

Los ejemplos de inhibidores de proteosomas incluyen, pero no se limitan a, lactacistina y 20 MLN-341 (Velcade).

Los ejemplos de inhibidores de microtúbulos/agentes estabilizantes de microtúbulos incluyen taxanos en general. Los compuestos específicos incluyen paclitaxel (Taxol[®]), (Taxol[®]), sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalculeoblastina, docetaxol (Taxotere[®]), rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, 25 RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)bencenosulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolin-t-butilamida, (SEQ ID NO: 68), TDX258, las epotilonas (véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. n.^{os} 6,284,781 y 6,288,237) y BMS188797.

Algunos ejemplos de inhibidores de la topoisomerasa son topotecán, hidrocaptamina, 30 irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benziliden-chartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazol[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[des]piran[3',4':b,7]-indolizin[1,2b]quinolin-10,13(9H,15H)diona, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'- 35 dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-

5 pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrine, (5a, 5aB, 8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexohidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]-fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoguinolin-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazol[4,5,1-des]acridin-10 6-ona, N-[1-[2(dietilamin)etilamin]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetilamino)etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7H-inden[2,1-c]quinolin-7-ona y dimesna.

Los ejemplos de inhibidores de cinesinas mitóticas, y, en particular, la cinesina mitótica humana KSP, se describen en las publicaciones WO03/039460, WO03/050064, WO03/050122, 15 WO03/049527, WO03/049679, WO03/049678, WO04/039774, WO03/079973, WO03/099211, WO03/105855, WO03/106417, WO04/037171, WO04/058148, WO04/058700, WO04/126699, WO05/018638, WO05/019206, WO05/019205, WO05/018547, WO05/017190, US2005/0176776. En un modo de realización, los inhibidores de cinesinas mitóticas incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la KSP, inhibidores de MKLP1, inhibidores de CENP-E, 20 inhibidores de MCAK e inhibidores de Rab6-KIFL.

Los ejemplos de “inhibidores de la histona desacetilasa” incluyen, pero no se limitan a, SAHA, TSA, oxamflatina, PXD101, MG98 y scriptaid. Se puede encontrar una referencia adicional a otros inhibidores de la histona desacetilasa en el siguiente artículo; Miller, T.A. *et al. J. Med. Chem.* 46(24):5097-5116 (2003).

25 Los “inhibidores de cinasas implicadas en la progresión mitótica” incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la aurora cinasa, inhibidores de las cinasas similares a Polo (PLK, en particular, inhibidores de PLK-1), inhibidores de bub-1 e inhibidores de bub-R1. Un ejemplo de un “inhibidor de la aurora cinasa” es VX-680.

Los “agentes antiproliferativos” incluyen oligonucleótidos de ADN y ARN antisentido, 30 tales como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 y INX3001, y antimetabolitos, tales como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, fosteabina de sodio hidratada, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluorometilen-2'-desoxicitidina, N-[5-(2,3-dihidro-benzofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-

5 B-L-mano-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-pirimidin[5,4-b][1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ílico del ácido acético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-ciano-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-
 10 arabinofuranosilcitosina, 3-aminopiridin-2-carboxaldehído tiosemicarbazona y trastuzumab.

Los ejemplos de agentes terapéuticos seleccionados como diana como anticuerpos monoclonales incluyen los agentes terapéuticos que tienen agentes citotóxicos o radioisótopos acoplados a un anticuerpo monoclonal específico de células diana o específico de células cancerosas. Los ejemplos incluyen Bexxar.

15 “Inhibidor de la prenil proteína transferasa” se refiere a un compuesto que inhibe una cualquiera o cualquier combinación de las enzimas prenil proteína transferasa, incluyendo farnesil proteína transferasa (FPTasa), geranilgeranil proteína transferasa de tipo I (GGPTasa-I) y geranilgeranil proteína transferasa de tipo II (GGPTasa-II, también llamada Rab GGPTasa).

Los ejemplos de inhibidores de la prenil proteína transferasa se pueden encontrar en las
 20 siguientes publicaciones y patentes: documentos WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987, patente de EE. UU. n.º 5.420245, patente de EE. UU. n.º 5.523.430, patente de EE. UU. n.º 5.532.359, patente de EE. UU. n.º 5.510.510, patente de EE. UU. n.º 5.589.485, patente de EE. UU. n.º 5.602.098, publicación de patente europea 0 618 221, publicación de patente europea 0 675
 25 112, publicación de patente europea 0 604 181, publicación de patente europea 0 696 593, documentos WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95/11917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514, patente de EE. UU. n.º 5.661.152, 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,
 30 WO 96/05169, WO 96/00736, patente de EE. UU. n.º 5.571.792, 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 y patente de EE. UU. n.º 5.532.359. Para obtener

5 un ejemplo del papel de un inhibidor de la prenil proteína transferasa en la angiogénesis véase *European J. of Cancer*, vol. 35, No. 9, pp.1394-1401 (1999).

“Inhibidores de la angiogénesis” se refiere a compuestos que inhiben la formación de nuevos vasos sanguíneos, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de inhibidores de la angiogénesis incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la tirosina cinasa, tales como los
 10 inhibidores de los receptores de tirosina cinasa Flt-1 (VEGFR1) y Flk-1/KDR (VEGFR2), inhibidores de los factores de crecimiento derivados de plaquetas, derivados de fibroblastos o derivados de la epidermis, inhibidores de la MMP (metaloproteasa de matriz), bloqueadores de integrina, interferón- α , interleucina-12, polisulfato de pentosano, inhibidores de la ciclooxigenasa, incluyendo antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como aspirina e ibuprofeno,
 15 así como inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2, como celecoxib y rofecoxib (*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.*,
 20 vol. 2, p. 715 (1998); *J. Biol. Chem.*, vol. 274, p. 9116 (1999)), antiinflamatorios esteroideos (tales como corticoesteroides, mineralocorticoides, dexametasona, prednisona, prednisolona, metilpred, betametasona), carboxiamidotriazol, combretastatina A-4, escualamina, 6-O-cloroacetil-carbonil)-fumagilol, talidomida, angiostatina, troponina-1, antagonistas de angiotensina II (véase Fernandez *et al.*, *J. Lab. Clin. Med.* 105:141-145 (1985)), y anticuerpos
 25 frente a VEGF (véase *Nature Biotechnology*, vol. 17, pp. 963-968 (octubre 1999); Kim *et al.*, *Nature*, 362, 841-844 (1993); documentos WO 00/44777; y WO 00/61186).

Otros ejemplos de inhibidores de la angiogénesis incluyen, pero no se limitan a, endostatina, ukraina, ranpirnasa, IM862, 5-metoxi-4-[2-metil-3-(3-metil-2-butenil)oxiranil]-1-oxaespiro[2,5]oct-6-il(cloroacetil)carbamato, acetildinanalina, 5-amino-1-[[3,5-dicloro-4-(4-
 30 clorobenzoil)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, CM101, escualamina, combretastatina, RPI4610, NX31838, fosfato de manopentaosa sulfatado, 7,7-(carbonil-bis[imino-N-metil-4,2-pirrolocarbonilimin[N-metil-4,2-pirrol]-carbonilimin]-bis-(1,3-naftalen disulfonato) y 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-2-indolinona (SU5416).

Otros agentes terapéuticos que modulan o inhiben la angiogénesis y también se pueden
 35 usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes que

5 modulan o inhiben los sistemas de coagulación y fibrinólisis (véase la revisión en *Clin. Chem. La. Med.* 38:679-692 (2000)). Los ejemplos de dichos agentes que modulan o inhiben las vías de coagulación y fibrinólisis incluyen, pero no se limitan a, heparina (véase *Thromb. Haemost.* 80:10-23 (1998)), heparinas de bajo peso molecular e inhibidores de la carboxipeptidasa U (también conocidos como inhibidores del inhibidor activo de la fibrinólisis activable por
10 trombina [TAFIa]) (véase *Thrombosis Res.* 101:329-354 (2001)). Los inhibidores de TAFIa se han descrito en los n.^{os} de serie de EE. UU. 60/310.927 (presentada el 8 de agosto de 2001) y 60/349.925 (presentada el 18 de enero de 2002).

Los “agentes que interfieren con los receptores de tirosina cinasa (RTC)” se refieren a compuestos que inhiben los RTC y, por lo tanto, los mecanismos implicados en la oncogénesis
15 y progresión tumoral. Dichos agentes incluyen inhibidores de c-Kit, Eph, PDGF, Flt3 y c-Met. Los agentes adicionales incluyen inhibidores de los RTC como se describe por Bume-Jensen and Hunter, *Nature*, 411:355-365, 2001.

Los “inhibidores de la vía de señalización de supervivencia y proliferación celular” se refieren a compuestos que inhiben las cascadas de transducción de señales con posterioridad a
20 los receptores de superficie celular. Dichos agentes incluyen inhibidores de serina/treonina cinasas (incluyendo, pero sin limitarse a, inhibidores de Akt, tales como los descritos en los documentos WO 02/083064, WO 02/083139, WO 02/083140, US 2004-0116432, WO 02/083138, US 2004-0102360, 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
25 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), inhibidores de la Raf cinasa (por ejemplo, PLX-4032), inhibidores de MEK (por ejemplo, Arry-162, RO-4987655 y GSK-1120212), inhibidores de mTOR (por ejemplo, AZD-8055, BEZ-235 y everolimus) e inhibidores de PI3K (por ejemplo, GDC-0941, BKM-120).

30 Como se usa anteriormente, “bloqueadores de integrina” se refiere a compuestos que selectivamente antagonizan, inhiben o contrarrestan la unión de un ligando fisiológico a la $\alpha_v\beta_3$ integrina, a compuestos que selectivamente antagonizan, inhiben o contrarrestan la unión de un ligando fisiológico a la $\alpha_v\beta_5$ integrina, a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan la unión de un ligando fisiológico tanto a la $\alpha_v\beta_3$ integrina como a la $\alpha_v\beta_5$
35 integrina, y a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan la actividad de la(s)

5 integrina(s) particular(es) expresada(s) en células endoteliales capilares. El término también se refiere a los antagonistas de las $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$ integrinas. El término también se refiere a los antagonistas de cualquier combinación de $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$ integrinas.

Algunos ejemplos específicos de inhibidores de la tirosina cinasa incluyen N-
 10 (trifluorometilfenil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilidenil]indolin-2-ona, 17-(alilamino)-17-demetoxigeldanamicina, 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxi-6-[3-(4-morfolinil)propoxil]quinazolina, N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina, BIBX1382, 2,3,9,10,11,12-hexahidro-10-(hidroximetil)-10-hidroxi-9-metil-9,12-epoxi-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pirrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocin-1-
 15 ona, SH268, genisteína, STI571, CEP2563, 4-(3-clorofenilamino)-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidinmetanosulfonato, 4-(3-bromo-4-hidroxifenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, 4-(4'-hidroxifenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, SU6668, STI571A, N-4-clorofenil-4-(4-piridilmetil)-1-ftalazinamina y EMD121974.

Las combinaciones de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno reivindicados en
 20 la presente con agonistas de PPAR- γ (es decir, PPAR-gamma) y agonistas de PPAR- δ (es decir, PPAR-delta) pueden ser útiles en el tratamiento de determinadas neoplasias malignas. PPAR- γ y PPAR- δ son los receptores activados por proliferadores de peroxisomas nucleares γ y δ . La expresión de PPAR- γ en células endoteliales y su implicación en la angiogénesis se ha señalado en la literatura (véase *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 31:909-913; *J. Biol. Chem.*
 25 1999;274:9116-9121; *Invest. Ophthalmol Vis. Sci.* 2000; 41:2309-2317). Más recientemente, los agonistas de PPAR- γ han demostrado que inhiben la respuesta angiogénica frente a VEGF *in vitro*; tanto troglitazona como maleato de rosiglitazona inhiben el desarrollo de la neovascularización retiniana en ratones. (*Arch. Ophthalmol.* 2001; 119:709-717). Los ejemplos de agonistas de PPAR- γ y agonistas de PPAR- γ/α incluyen, pero no se limitan a, Lynparza®,
 30 Rucaparib®, Talazoparib®, niraparib, Veliparib®, tiazolidindionas (tales como DRF2725, CS-011, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), fenofibrato, gemfibrozilo, clofibrato, GW2570, SB219994, AR-H039242, JTT-501, MCC-555, GW2331, GW409544, NN2344, KRP297, NP0110, DRF4158, NN622, GI262570, PNU182716, DRF552926, ácido 2-[(5,7-dipropil-3-

- 5 trifluorometil-1,2-benzisoxazol-6-il)oxi]-2-metilpropiónico y ácido 2(R)-7-(3-(2-cloro-4-(4-fluorofenoxi)fenoxi)propoxi)-2-etilcroman-2-carboxílico.

El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la presente invención también puede ser útil para tratar o prevenir el cáncer de mama en combinación con inhibidores de la aromatasa. c

- 10 El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la presente invención también puede ser útil para tratar el cáncer en combinación con los siguientes agentes quimioterápicos:
- abarelix (Plenaxis depot[®]); aldesleucina (Prokine[®]); aldesleucina (Proleukin[®]); alemtuzumab (Campath[®]); alitretinoína (Panretin[®]); alopurinol (Zyloprim[®]); altretamina (Hexalen[®]); amifostina (Ethyol[®]); anastrozol (Arimidex[®]); trióxido de arsénico (Trisenox[®]); asparaginasa
- 15 (Elspar[®]); azacitidina (Vidaza[®]); clorhidrato de bendamustina (Treanda[®]); bevacuzimab (Avastin[®]); cápsulas de bexaroteno (Targretin[®]); del de bexaroteno (Targretin[®]); bleomicina (Blenoxane[®]); bortezomib (Velcade[®]); brefeldina A; busulfán intravenoso (Busulfex[®]); busulfán oral (Myleran[®]); calusterona (Methosarb[®]); capecitabina (Xeloda[®]); carboplatino (Paraplatin[®]); carmustina (BCNU[®], BiCNU[®]); carmustina (Gliadel[®]); carmustina con
- 20 implante de polifeprosán 20 (Gliadel Wafer[®]); celecoxib (Celebrex[®]); cetuximab (Erbix[®]); clorambucilo (Leukeran[®]); cisplatino (Platinol[®]); cladribina (Leustatin[®], 2-CdA[®]); clofarabina (Clolar[®]); ciclofosfamida (Cytosan[®], Neosar[®]); ciclofosfamida (Cytosan Injection[®]); ciclofosfamida (Cytosan Tablet[®]); citarabina (Cytosar-U[®]); citarabina liposomal (DepoCyt[®]); dacarbacina (DTIC-Dome[®]); dactinomicina, actinomicina D (Cosmegen[®]);
- 25 inyección de dalteparina sódica (Fragmin[®]); darbepoetina alfa (Aranesp[®]); dasatinib (Sprycel[®]); daunorrubicina liposomal (DanuoXome[®]); daunorrubicina, daunomicina (Daunorubicin[®]); daunorrubicina, daunomicina (Cerubidine[®]); degarelix (Firmagon[®]); denileucina diftitox (Ontak[®]); dexrazoxano (Zinecard[®]); clorhidrato de dexrazoxano (Totect[®]); didemnina B; 17-DMAG; docetaxel (Taxotere[®]); doxorubicina (Adriamycin
- 30 PFS[®]); doxorubicina (Adriamycin[®], Rubex[®]); doxorubicina (Adriamycin PFS Injection[®]); doxorubicina liposomal (Doxil[®]); propionato de dromostanolona (Dromostanolone[®]); propionato de dromostanolona (Masterone Injection[®]); inyección de eculizumab (Soliris[®]); solución B de Elliott (Elliott's B Solution[®]); eltrombopag (Promacta[®]); epirubicina

- 5 (Ellence®); epoetina alfa (epogen®); erlotinib (Tarceva®); estramustina (Emcyt®);
 etinilestradiol; fosfato de etopósido (Etopophos®); etopósido, VP-16 (Vepesid®); comprimidos
 de everolimus (Afinitor®); exemestano (Aromasin®); ferumoxitol (Feraheme Injection®);
 filgrastim (Neupogen®); floxuridina (intrarterial) (FUDR®); fludarabina (Fludara®);
 fluorouracilo, 5-FU (Adrucil®); fulvestrant (Faslodex®); gefitinib (Iressa®); geldanamicina;
 10 gemcitabina (Gemzar®); gentuzumab ozogamicina (Mylotarg®); acetato de goserelina
 (Zoladex Implant®); acetato de goserelina (Zoladex®); acetato de histrelina (Histrelin
 implant®); hidroxiaurea (Hydrea®); ibritumomab tiuxetán (Zevalin®); idarrubicina
 (Idamycin®); ifosfamida (IFEX®); mesilato de imatinib (Gleevec®); interferón alfa 2a
 (Roferon A®); interferón alfa-2b (Intron A®); inyección de iobenguano I 123 (AdreView®);
 15 irinotecán (Camptosar®); ixabepilona (Ixempra®); comprimidos de lapatinib (Tykerb®);
 lenalidomida (Revlimid®); letrozol (Femara®); leucovorina (Wellcovorin®, Leucovorin®);
 acetato de leuprolida (Eligard®); levamisol (Ergamisol®); lomustina, CCNU (CeeBU®);
 mecloretamina, mecloretamina (Mustargen®); acetato de megestrol (Megace®); melfalán, L-
 PAM (Alkeran®); mercaptopurina, 6-MP (Purinethol®); mesna (Mesnex®); mesna (Mesnex
 20 tabs®); metotrexato (Methotrexate®); metoxsaleno (Uvadex®); 8-metoxipsoraleno; mitomicina
 C (Mutamycin®); mitotano (Lysodren®); mitoxantrona (Novantrone®); mitramicina;
 fenpropionato de nandrolona (Durabolin-50®); nelarabina (Arranon®); nilotinib (Tasigna®);
 nofetumomab (Verluma®); ofatumumab (Arzerra®); oprelvekin (Neumega®); oxaliplatino
 (Eloxatin®); paclitaxel (Paxene®); paclitaxel (Taxol®); partículas de paclitaxel unidas a
 25 proteínas (Abraxane®); palifermina (Kepivance®); pamidronato (Aredia®); panitumumab
 (Vectibix®); comprimidos de pazopanib (Votrientm®); pegademasa (Adagen (Pegademase
 Bovine)®); pegaspargasa (Oncaspar®); pegfilgrastim (Neulasta®); pemetrexed disódico
 (Alimta®); pentostatina (Nipent®); pipobromano (Vercyte®); plerixafor (Mozobil®);
 plicamicina, mitramicina (Mithracin®); porfimer sódico (Photofrin®); inyección de
 30 pralatrexato (Foloty®); procarbina (Matulane®); mepacrina (Atabrine®); rapamicina;
 rasburicasa (Elitek®); clorhidrato de raloxifeno (Evista®); rituximab (Rituxan®); romidepsina
 (Istodax®); romiplostim (Nplate®); sargramostim (Leukine®); sargramostim (Prokine®);

5 sorafenib (Nexavar[®]); estreptozocina (Zanosar[®]); maleato de sunitinib (Sutent[®]); talco (Sclerosol[®]); tamoxifeno (Nolvadex[®]); temozolomida (Temodar[®]); temsirolimus (Torisel[®]); tenipósido, VM-26 (Vumon[®]); testolactona (Teslac[®]); tioguanina, 6-TG (Thioguanine[®]); tiopurina; tiotepa (Thioplex[®]); topotecán (Hycamtin[®]); toremifeno (Fareston[®]); tositumomab (Bexxar[®]); tositumomab/I-131 tositumomab (Bexxar[®]); ácido trans-retinoico; trastuzumab
 10 (Herceptin[®]); tretinoína, ATRA (Vesanoid[®]); trietilenemelamina; uramustina (Uracil Mustard Capsules[®]); valrubicina (Valstar[®]); vinblastina (Velban[®]); vincristina (Oncovin[®]); vinorelbina (Navelbine[®]); vorinostat (Zolinza[®]); wortmanina; y zoledronato (Zometa[®]).

En un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión
 15 humanizada del mismo) se usa en asociación con uno o más antieméticos incluyendo, pero sin limitarse a: casopitant (GlaxoSmithKline), netupitant (MGI-Helsinn) y otros antagonistas del receptor NK-1, palonosetrón (comercializado como Aloxi por MGI Pharma), aprepitant (comercializado como Emend por Merck y Co.; Rahway, NJ), difenhidramina (comercializada como Benadryl[®] por Pfizer; Nueva York, NY), hidroxicina (comercializada como Atarax[®] por
 20 Pfizer; Nueva York, NY), metoclopramida (comercializada como Reglan[®] por AH Robins Co.; Richmond, VA), lorazepam (comercializado como Ativan[®] por Wyeth; Madison, NJ), alprazolam (comercializado como Xanax[®] por Pfizer; Nueva York, NY), haloperidol (comercializado como Haldol[®] por Ortho-McNeil; Raritan, NJ), droperidol (Inapsine[®]), dronabinol (comercializado como Marinol[®] por Solvay Pharmaceuticals, Inc., Marietta, GA),
 25 dexametasona (comercializada como Decadron[®] por Merck and Co.; Rahway, NJ), metilprednisolona (comercializada como Medrol[®] por Pfizer; Nueva York, NY), proclorperazina (comercializada como Compazine[®] por Glaxosmithkline; Research Triangle Park, NC), granisetron (comercializado como Kytril[®] por Hoffmann-La Roche Inc.; Nutley, NJ), ondansetrón (comercializado como Zofran[®] por Glaxosmithkline; Research Triangle Park,
 30 NC), dolasetron (comercializado como Anzemet[®] por Sanofi-Aventis; Nueva York, NY), tropisetron (comercializado como Navoban[®] por Novartis; East Hanover, NJ).

Otros efectos secundarios del tratamiento del cáncer incluyen la deficiencia de glóbulos rojos y blancos. Por consiguiente, en un modo de realización de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una

5 versión humanizada del mismo) está en asociación con un agente que trata o previene dicha deficiencia, tal como, por ejemplo, filgrastim, PEG-filgrastim, eritropoyetina, epoetina alfa o darbepoetina alfa.

En un modo de realización de la invención, se administra un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o
10 una versión humanizada del mismo) en asociación con radioterapia anticancerosa. Por ejemplo, en un modo de realización de la invención, la radioterapia es un tratamiento con haz externo (EBT): un procedimiento para administrar un haz de rayos X de alta energía en la localización del tumor. El haz se genera fuera del paciente (por ejemplo, por un acelerador lineal) y selecciona como diana el sitio del tumor. Estos rayos X pueden destruir las células cancerosas y
15 el cuidadoso programa de tratamiento permite que los tejidos normales circundantes se salven. No se disponen fuentes radiactivas dentro del cuerpo del paciente. En un modo de realización de la invención, la radioterapia es un tratamiento con haz de protones: un tipo de radioterapia conformada que bombardea el tejido enfermo con protones en lugar de rayos X. En un modo de realización de la invención, la radioterapia es una radioterapia con haz externo conformada: un
20 procedimiento que usa una tecnología avanzada para adaptar la radioterapia a las estructuras corporales de una persona. En un modo de realización de la invención, la radioterapia es una braquirradioterapia: la disposición temporal de materiales radiactivos dentro del cuerpo, normalmente empleados para dar una dosis extra —o refuerzo— de radiación en un área.

En un modo de realización de la invención, se administra un procedimiento quirúrgico
25 en asociación con un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) y es una tumorectomía quirúrgica.

En un modo de realización adicional, se infunde al paciente con linfocitos T autógenos expandidos *ex vivo* con anticuerpos específicos anti-CD27 o fragmentos de unión a antígeno de
30 los mismos. En otro modo de realización, se administra al paciente linfocitos T autógenos en combinación con los anticuerpos específicos anti-CD27 o fragmentos de unión a antígeno de los mismos. En aún otro modo de realización, se vacuna al paciente con una vacuna contra el cáncer y se infunde con linfocitos T autógenos expandidos *ex vivo* con anticuerpos específicos anti-CD27 o fragmentos de unión a antígeno de los mismos. Los linfocitos T autógenos pueden
35 ser linfocitos infiltrantes autógenos, linfocitos T transducidos con receptores de linfocitos T de

- 5 alta afinidad frente a antígenos tumorales o linfocitos T transducidos con receptores antigénicos quiméricos compuestos de cadenas ligeras de inmunoglobulina híbridas con endodominios de moléculas de señalización de linfocitos T. Véase Kalos M. and June C. H., *Immunity*, 39, 2013, p 49-60; Wu R. *et al*, *Cancer J.* 2012; 18(2): 160-175 y June, C. H., *J. Clin. Invest.* 117:1466-1476 (2007).

10 **Usos experimentales y de diagnóstico**

Los anticuerpos anti-CD27 y fragmentos de unión a antígeno de los mismos divulgados en el presente documento (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) se pueden usar como agentes de purificación por afinidad. En este procedimiento, los anticuerpos anti-CD27 y fragmentos de unión a antígeno de los mismos se inmovilizan en una
15 fase sólida, tal como Sephadex, vidrio o resina de agarosa o papel de filtro, usando procedimientos bien conocidos en la técnica. El anticuerpo o fragmento inmovilizado se pone en contacto con una muestra que contenga la proteína CD27 (o un fragmento de la misma) que se va a purificar y después se lava el soporte con un disolvente adecuado que elimine sustancialmente todo el material en la muestra excepto la proteína CD27, que se une al
20 anticuerpo o fragmento inmovilizado. Finalmente, se lava el soporte con un disolvente que eluye la CD27 unida (por ejemplo, la proteína A). Dichos anticuerpos y fragmentos inmovilizados forman parte de la presente invención.

También se proporcionan antígenos para generar anticuerpos secundarios que son útiles, por ejemplo, para realizar inmunoelectrotransferencia y otros inmunoensayos analizados en el
25 presente documento.

Los anticuerpos anti-CD27 (por ejemplo, anticuerpos humanizados) y fragmentos de unión a antígeno de los mismos también pueden ser útiles en ensayos de diagnóstico para la proteína CD27, por ejemplo, detectando su expresión en células, tejidos o suero específicos, por ejemplo, células tumorales, tales como células de melanoma. Dichos procedimientos de
30 diagnóstico pueden ser útiles en diversos diagnósticos de enfermedades.

La presente invención incluye ensayos ELISA (ensayo de inmunoabsorción enzimática) que incorporan el uso de un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo divulgado en el presente documento (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo).

35 Por ejemplo, dicho procedimiento comprende las siguientes etapas:

- 5 (a) recubrir un sustrato (por ejemplo, la superficie de un pozo de una placa de microvaloración, por ejemplo, una placa de plástico) con anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo;
- (b) aplicar una muestra que se vaya a someter a prueba para detectar la presencia de CD27 al sustrato;
- 10 (c) lavar la placa, de modo que se elimine el material no unido en la muestra;
- (d) aplicar anticuerpos marcados de manera detectable (por ejemplo, anticuerpos enlazados a enzimas) que también sean específicos para el antígeno CD27;
- (e) lavar el sustrato, de modo que se eliminen los anticuerpos marcados no unidos;
- (f) si los anticuerpos marcados están enlazados a enzimas, aplicar un producto químico que se
- 15 convierta por la enzima en una señal fluorescente; y
- (g) detectar la presencia del anticuerpo marcado.

La detección del marcador asociado con el sustrato indica la presencia de la proteína CD27.

En un modo de realización adicional, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo marcado se marca con peroxidasa, que reacciona con ABTS (por ejemplo, ácido 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sulfónico)) o 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina para producir un cambio de color que sea detectable. De manera alternativa, el anticuerpo o fragmento marcado se marca con un radioisótopo detectable (por ejemplo, ^3H) que se puede detectar por un contador de centelleo en presencia de un centelleador.

20

Se puede usar un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) en un procedimiento de inmunoelectrotransferencia o inmunotransferencia de proteínas. Dicho procedimiento forma parte de la presente invención e incluye, por ejemplo:

25

(1) transferir opcionalmente las proteínas de una muestra que se va a someter a prueba para detectar la presencia de CD27 (por ejemplo, a partir de una separación electroforética por PAGE o SDS-PAGE de las proteínas en la muestra) a una membrana u otro sustrato sólido usando un procedimiento conocido en la técnica (por ejemplo, transferencia semiseca o transferencia en depósito); poner en contacto la membrana u otro sustrato sólido que se vaya a someter a prueba para detectar la presencia de CD27 unido o un fragmento del mismo con un

30

35 anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención.

5 Dicha membrana puede adoptar la forma de una membrana basada en nitrocelulosa o vinilo (por ejemplo, poli(fluoruro de vinilideno) (PVDF)) en la que se han transferido las proteínas que se van a someter a prueba para detectar la presencia de CD27 en un gel de PAGE (electroforesis en gel de poliacrilamida) no desnaturalizante o gel de SDS-PAGE (electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato de sodio) (por ejemplo, después de la separación electroforética en el gel). Antes de poner en contacto la membrana con el anticuerpo anti-CD27 o fragmento, la membrana se bloquea opcionalmente, por ejemplo, con leche en polvo no grasa o similar para unir sitios de unión a proteína no específicos en la membrana.

- 10 (2) lavar la membrana una o más veces para eliminar el anticuerpo anti-CD27 o fragmento no unido y otras sustancias no unidas; y
- 15 (3) detectar el anticuerpo anti-CD27 o fragmento unido.

 La detección del anticuerpo o fragmento unido indica que la proteína CD27 está presente en la membrana o sustrato y en la muestra. La detección del anticuerpo o fragmento unido puede ser mediante unión del anticuerpo o fragmento con un anticuerpo secundario (un anticuerpo anti-inmunoglobulina) que se marca de manera detectable y, a continuación, detectar la presencia del anticuerpo secundario.

20 Los anticuerpos anti-CD27 y fragmentos de unión a antígeno de los mismos divulgados en el presente documento (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo) también se pueden usar para inmunohistoquímica. Dicho procedimiento forma parte de la presente invención y comprende, por ejemplo,

- 25 (1) poner en contacto una célula (por ejemplo, una célula tumoral, tal como una célula de melanoma) que se vaya a someter a prueba para detectar la presencia de la proteína CD27 con un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención; y
- (2) detectar el anticuerpo o fragmento en la célula.

 Si el anticuerpo o fragmento por sí mismo está marcado de manera detectable, se puede detectar directamente. De manera alternativa, el anticuerpo o fragmento puede estar unido por un anticuerpo secundario marcado de manera detectable que se detecta.

 También se pueden usar determinados anticuerpos anti-CD27 y fragmentos de unión a antígeno de los mismos divulgados en el presente documento (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo) para la obtención de imágenes tumorales *in vivo*. Dicho procedimiento puede incluir la inyección de un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a

5 antígeno del mismo radiomarcado en el cuerpo de un paciente que se vaya a someter a prueba para detectar la presencia de un tumor asociado con la expresión de CD27 (por ejemplo, que expresa CD27, por ejemplo, en la superficie de las células tumorales) seguido de la obtención de imágenes nucleares del cuerpo del paciente para detectar la presencia del anticuerpo o fragmento marcado, por ejemplo, en locus que comprendan una alta concentración del
 10 anticuerpo o fragmento que se unen al tumor. La detección de los locus indica la presencia de las células tumorales y tumor CD27⁺.

Las técnicas de obtención de imágenes incluyen obtención de imágenes por SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único) u obtención de imágenes por PET (tomografía por emisión de positrones). Los marcadores incluyen, por ejemplo, yodo-123 (¹²³I)
 15 y tecnecio-99m (^{99m}Tc), por ejemplo, en conjunción con la obtención de imágenes por SPECT o ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O o ¹⁸F, por ejemplo, en conjunción con la obtención de imágenes por PET o indio-111 (véase, por ejemplo, Gordon *et al.*, (2005) International Rev. Neurobiol. 67:385-440).

Composiciones farmacéuticas y administración

Para preparar las composiciones farmacéuticas o estériles de los anticuerpos anti-CD27 y
 20 fragmentos de unión a antígeno de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo), el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se mezcla con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences* y *U.S. Pharmacopeia: National Formulary*, Mack Publishing Company, Easton, PA (1984).

25 Las formulaciones de agentes de diagnóstico y terapéuticos se pueden preparar mezclándose con vehículos, excipientes o estabilizadores aceptables en forma de, por ejemplo, polvos liofilizados, suspensiones, soluciones o suspensiones acuosas (véase, por ejemplo, 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*
 30 *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).

5 La toxicidad y eficacia terapéutica de los anticuerpos de la invención, administrados en solitario o en combinación con otro agente terapéutico, se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales de experimentación, por ejemplo, para determinar la DL_{50} (la dosis letal para un 50 % de la población) y la DE_{50} (la dosis terapéuticamente eficaz en un 50 % de la población). La proporción de dosis entre los
10 efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico (DL_{50}/DE_{50}). Los datos obtenidos a partir de estos ensayos en cultivos celulares y estudios en animales se pueden usar en la formulación de un intervalo de dosificaciones para su uso en seres humanos. La dosificación de dichos compuestos se encuentra preferentemente en un intervalo de concentraciones en circulación que incluyen la DE_{50} con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar en este intervalo
15 dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración.

 En otro modo de realización, un agente terapéutico adicional que se administra a un sujeto en asociación con un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o versiones humanizadas del mismo) de acuerdo con la Physicians' Desk Reference 2003 (Thomson Healthcare; 57.ª edición (1 de
20 noviembre de 2002)).

 El modo de administración puede variar. Las vías de administración incluyen oral, rectal, transmucosa, intestinal, parenteral; intramuscular, subcutánea, intradérmica, intramedular, intratecal, intraventricular directa, intravenosa, intraperitoneal, intranasal, intraocular, inhalación, insuflación, tópica, cutánea, transdérmica, o intrarterial.

25 En modos de realización particulares, los anticuerpos anti-CD27 o fragmentos de unión a antígeno de los mismos de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo) se pueden administrar por una vía invasiva, tal como por inyección. En modos de realización adicionales de la invención, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo o una composición farmacéutica del mismo, se administra por vía
30 intravenosa, subcutánea, intramuscular, intrarterial, intratumoral o por inhalación, administración por aerosol. La administración por vías no invasivas (por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, en una pastilla, cápsula o comprimido) también está dentro del alcance de la presente invención.

 La presente invención proporciona un recipiente (por ejemplo, un frasco de plástico o
35 vidrio, por ejemplo, con una tapa o una columna de cromatografía, aguja de orificio hueco o un

5 cilindro de jeringuilla) que comprende cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo) o una composición farmacéutica de los mismos. La presente invención también proporciona un dispositivo de inyección que comprende cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo)

10 o una composición farmacéutica de los mismos. Un dispositivo de inyección es un dispositivo que introduce una sustancia en el cuerpo de un paciente por medio de vía parenteral, por ejemplo, intramuscular, subcutánea o intravenosa. Por ejemplo, un dispositivo de inyección puede ser una jeringuilla (por ejemplo, precargada con la composición farmacéutica, tal como un autoinyector) que incluya, por ejemplo, un cilindro para contener el fluido que se va a

15 inyectar (por ejemplo, el anticuerpo o fragmento o una composición farmacéutica del mismo), una aguja para atravesar la piel y/o los vasos sanguíneos para la inyección del fluido; y un émbolo para empujar el fluido fuera del cilindro y a través del orificio de la aguja. En un modo de realización de la invención, un dispositivo de inyección que comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la presente invención o una composición

20 farmacéutica del mismo es un dispositivo de inyección intravenosa (IV). Dicho dispositivo incluye el anticuerpo o fragmento o una composición farmacéutica del mismo en una cánula o trócar/aguja que se puede acoplar a un tubo que se puede acoplar a una bolsa o reservorio para contener el fluido (por ejemplo, solución salina o solución de lactato de Ringer que comprende NaCl, lactato de sodio, KCl, CaCl_2 y que incluye opcionalmente glucosa) introducido en el

25 cuerpo del paciente a través de la cánula o trócar/aguja. En un modo de realización de la invención, el anticuerpo o fragmento o una composición farmacéutica del mismo se pueden introducir en el dispositivo una vez que el trócar y la cánula se insertan en la vena de un sujeto y se elimina el trócar de la cánula insertada. El dispositivo IV, por ejemplo, se puede insertar en una vena periférica (por ejemplo, en la mano o brazo); la vena cava superior o vena cava

30 inferior o en la aurícula derecha del corazón (por ejemplo, una IV central); o en una vena subclavia, yugular interna o femoral y, por ejemplo, hacer avanzar hacia el corazón hasta que alcance la vena cava superior o la aurícula derecha (por ejemplo, una línea venosa central). En un modo de realización de la invención, un dispositivo de inyección es un autoinyector; un inyector de chorro o una bomba de infusión externa. Un inyector de chorro usa un chorro

35 estrecho de alta presión de líquido que penetra en la epidermis para introducir el anticuerpo o

5 fragmento o una composición farmacéutica del mismo en el cuerpo de un paciente. Las bombas de infusión externas son dispositivos médicos que administran el anticuerpo o fragmento o una composición farmacéutica del mismo en el cuerpo de un paciente en cantidades controladas. Las bombas de infusión externas se pueden alimentar eléctrica o mecánicamente. Las diferentes bombas funcionan de diferentes maneras, por ejemplo, una bomba de jeringuilla contiene el
10 fluido en el reservorio de una jeringuilla, y un pistón movable controla la administración de fluido, una bomba elastomérica contiene el fluido en un reservorio de globo estirable y la presión de las paredes elásticas del globo impulsa la administración de fluido. En una bomba peristáltica, un conjunto de rodillos presiona una longitud del tubo flexible, empujando el fluido hacia delante. En una bomba de múltiples canales, se pueden administrar los fluidos desde
15 múltiples reservorios a múltiples velocidades.

Las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento también se pueden administrar con un dispositivo de inyección hipodérmica sin aguja; tal como los dispositivos divulgados en las patentes de EE. UU. n.^{os} 6.620.135; 6.096.002; 5.399.163; 5.383.851; 5.312.335; 5.064.413; 4.941.880; 4.790.824 o 4.596.556. Dichos dispositivos sin
20 aguja que comprenden la composición farmacéutica también son parte de la presente invención. Las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento también se pueden administrar por infusión. Los ejemplos de implantes y módulos bien conocidos para administrar las composiciones farmacéuticas incluyen los divulgados en: la patente de EE. UU. n.^o 4.487.603, que divulga una bomba de microinfusión implantable para distribuir medicamentos a
25 una velocidad controlada; la patente de EE. UU. n.^o 4.447.233, que divulga una bomba de infusión de medicamentos para administrar medicamentos a una velocidad de infusión precisa; la patente de EE. UU. n.^o 4.447.224, que divulga un aparato de infusión implantable de flujo variable para la administración continua de fármacos; la patente de EE. UU. n.^o 4.439.196, que divulga un sistema osmótico de administración de fármacos que tiene compartimentos de
30 múltiples cámaras. Muchos otros de dichos implantes, sistemas de administración y módulos se conocen bien por los expertos en la técnica y los que comprenden las composiciones farmacéuticas de la presente invención están dentro del alcance de la presente invención.

De manera alternativa, se puede administrar el anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del
35 mismo) de una manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, por medio de inyección del

5 anticuerpo o fragmento directamente en un tumor, por ejemplo, un tumor CD27⁺. Además, se puede administrar el anticuerpo o fragmento en un sistema de administración de fármacos seleccionados como diana, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico de tejido, que selecciona como diana, por ejemplo, un tumor, por ejemplo, un tumor CD27⁺, por ejemplo, caracterizado por inmunopatología. Los liposomas se seleccionan como diana y se
 10 absorben selectivamente por el tejido afectado. Dichos procedimientos y liposomas son parte de la presente invención.

La pauta posológica depende de varios factores, incluyendo el ritmo de renovación sérico o tisular del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno terapéutico, el nivel de síntomas, la inmunogenia del anticuerpo terapéutico y la accesibilidad de las células diana en la matriz
 15 biológica. Preferentemente, la pauta posológica administra suficiente anticuerpo o fragmento terapéutico para efectuar una mejora en la enfermedad diana, al tiempo que minimiza de manera simultánea los efectos secundarios no deseados. Por consiguiente, la cantidad de producto biológico administrado depende en parte del anticuerpo terapéutico particular y de la gravedad de la afección que se está tratando. Está disponible una orientación para seleccionar dosis
 20 apropiadas de anticuerpos o fragmentos terapéuticos (véase, por ejemplo, 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;
 25 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).

La determinación de la dosis apropiada se realiza por el facultativo, por ejemplo, usando parámetros o factores que se conocen o sospechan en la técnica que afectan al tratamiento.
 30 Generalmente, la dosis comienza con una cantidad algo más baja que la dosis óptima y después se incrementa en incrementos pequeños hasta que se logra el efecto deseado u óptimo con respecto a cualquier efecto secundario negativo. Las medidas de diagnóstico importantes incluyen las de los síntomas de, por ejemplo, la inflamación o el nivel de citocinas inflamatorias producidas. En general, es deseable que un agente biológico que se use derive de la misma
 35 especie que el animal seleccionado como diana para el tratamiento, minimizando así cualquier

5 respuesta inmunitaria con respecto al reactivo. En el caso de sujetos humanos, por ejemplo, pueden ser deseables anticuerpos humanizados y completamente humanos.

Los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos divulgados en el presente documento (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo) se pueden proporcionar por infusión continua o por dosis administradas, por ejemplo, diariamente,
10 1-7 veces por semana, semanalmente, quincenalmente, bimensualmente, trimestralmente, semestralmente, anualmente, etc. Se pueden proporcionar dosis, por ejemplo, por vía intravenosa, subcutánea, tópica, oral, nasal, rectal, intramuscular, intracerebral, intraespinal o por inhalación. Una dosis semanal total es generalmente de al menos 0,05 µg/kg de peso corporal, más generalmente de al menos 0,2 µg/kg, 0,5 µg/kg, 1 µg/kg, 10 µg/kg, 100 µg/kg,
15 0,25 µg/kg, 1,0 µg/kg, 2,0 µg/kg, 5,0 mg/ml, 10 µg/kg, 25 µg/kg, 50 µg/kg o más (véase, por ejemplo, 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.* (20003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52:151-144). También se pueden proporcionar dosis para lograr una concentración diana predeterminada de anticuerpo anti-CD27 en el suero del
20 sujeto, tales como 0,1, 0,3, 1, 3, 10, 30, 100, 300 µg/ml o más. En otros modos de realización, se administra un anticuerpo anti-CD27 de la presente invención, por ejemplo, por vía subcutánea o intravenosa, semanalmente, quincenalmente, "cada 4 semanas", mensualmente, bimestralmente o trimestralmente a 10, 20, 50, 80, 100, 200, 500, 1000 o 2500 mg/sujeto.

Como se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz" se refiere a una
25 cantidad de un anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo) que, cuando se administra en solitario o en combinación con un agente terapéutico adicional a una célula, tejido o sujeto, es eficaz para provocar una mejora medible en uno o más síntomas de la enfermedad, por ejemplo, cáncer o la progresión del cáncer. Una dosis eficaz se refiere adicionalmente a la cantidad del
30 anticuerpo o fragmento suficiente para dar como resultado al menos una mejora parcial de los síntomas, por ejemplo, reducción o eliminación del tumor, carencia de crecimiento tumoral, tiempo de supervivencia incrementado. Cuando se aplica a un ingrediente activo individual administrado en solitario, una dosis eficaz se refiere a ese ingrediente en solitario. Cuando se aplica a una combinación, una dosis eficaz se refiere a cantidades combinadas de los
35 ingredientes activos que da como resultado el efecto terapéutico, ya sea si se administra en

- 5 combinación, en serie o de manera simultánea. Una cantidad eficaz de un medicamento da como resultado una mejora de un parámetro o medida de diagnóstico en al menos un 10 %; normalmente en al menos un 20 %; preferentemente en al menos aproximadamente un 30 %; más preferentemente en al menos un 40 % y lo más preferentemente en al menos un 50 %. Una cantidad eficaz también puede dar como resultado una mejora en una medida subjetiva en los
- 10 casos donde se usan medidas subjetivas para evaluar la gravedad de la enfermedad.

Kits

- Se proporcionan adicionalmente kits que comprenden uno o más componentes que incluyen, pero no se limitan a, un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno, como se analiza en el presente documento (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión
- 15 humanizada del mismo) en asociación con uno o más componentes adicionales que incluyen, pero no se limitan a, un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o un agente terapéutico, como se analiza en el presente documento. El anticuerpo o fragmento y/o el agente terapéutico se pueden formular como una composición pura o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, en una composición farmacéutica.

- 20 En un modo de realización, el kit incluye un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A o una versión humanizada del mismo) o una composición farmacéutica del mismo en un recipiente (por ejemplo, en un frasco de vidrio o plástico estéril) y/o un agente terapéutico y una composición farmacéutica del mismo en otro recipiente (por ejemplo, en un frasco de vidrio o plástico
- 25 estéril).

- En otro modo de realización, el kit comprende una combinación de la invención, que incluye un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, 131A humanizado) junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos formulados juntos,
- 30 opcionalmente, en una composición farmacéutica, en un único recipiente común.

Si el kit incluye una composición farmacéutica para su administración parenteral a un sujeto, el kit puede incluir un dispositivo para realizar dicha administración. Por ejemplo, el kit puede incluir una o más agujas hipodérmicas u otros dispositivos de inyección como se analiza anteriormente.

5 El kit puede incluir un prospecto de envase que incluya información sobre las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación en el kit. Generalmente, dicha información ayuda a los pacientes y médicos a usar las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluidas de manera eficaz y segura. Por ejemplo, la siguiente información en relación con a una combinación de la invención se puede proporcionar en el prospecto:

10 farmacocinética, farmacodinámica, estudios clínicos, parámetros de eficacia, indicaciones y uso, contraindicaciones, advertencias, precauciones, reacciones adversas, sobredosis, dosificación y administración apropiadas, cómo se administra, condiciones de almacenamiento apropiadas, referencias, información del fabricante/distribuidor e información sobre patentes.

Kits de detección y kits terapéuticos

15 Por conveniencia, se puede proporcionar un anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 131A y versiones humanizadas del mismo) en un kit, es decir, una combinación envasada de reactivos en cantidades predeterminadas con instrucciones para realizar el ensayo de diagnóstico o de detección. Cuando se marca el anticuerpo o fragmento con una enzima, el kit incluye sustratos y

20 cofactores requeridos por la enzima (por ejemplo, un precursor de sustrato que proporciona el cromóforo o fluoróforo detectable). Además, se pueden incluir otros aditivos, tales como estabilizadores, tampones (por ejemplo, un tampón de bloqueo o tampón de lisis) y similares. Las cantidades relativas de los diversos reactivos se pueden variar ampliamente para proporcionar concentraciones en solución de los reactivos que optimizan sustancialmente la

25 sensibilidad del ensayo. Particularmente, los reactivos se pueden proporcionar como polvos secos, normalmente liofilizados, incluyendo excipientes que en disolución proporcionan una solución de reactivo que tenga la concentración apropiada.

También se proporcionan reactivos de diagnóstico o de detección y kits que comprenden uno o más de dichos reactivos para su uso en una variedad de ensayos de detección, incluyendo,

30 por ejemplo, inmunoensayos, tales como ELISA (formato de tipo sándwich o competitivo). Los componentes del kit se pueden preacoplar a un soporte sólido o se pueden aplicar a la superficie de un soporte sólido cuando se usa el kit. En algunos modos de realización de la invención, los medios de generación de señales pueden venir preasociados con un anticuerpo o fragmento de la invención o pueden requerir la combinación con uno o más componentes, por ejemplo,

35 tampones, conjugados de anticuerpo-enzima, sustratos enzimáticos o similares, antes de su uso.

5 Los kits también pueden incluir reactivos adicionales, por ejemplo, reactivos de bloqueo para reducir la unión no específica a la superficie de fase sólida, reactivos de lavado, sustratos enzimáticos y similares. La superficie de fase sólida puede estar en forma de un tubo, una microesfera, una placa de microvaloración, una microesfera u otros materiales adecuados para inmovilizar proteínas, péptidos o polipéptidos. En aspectos particulares, una enzima que
10 cataliza la formación de un producto quimioluminiscente o cromogénico o la reducción de un sustrato quimioluminiscente o cromogénico es un componente de los medios de generación de señales. Dichas enzimas se conocen bien en la técnica. Los kits pueden comprender cualquiera de los agentes de captura y reactivos de detección descritos en el presente documento. Opcionalmente, el kit también puede comprender instrucciones para llevar a cabo los
15 procedimientos de la invención.

También se proporciona un kit que comprende un anticuerpo anti-CD27 (por ejemplo, anticuerpo humanizado) o un fragmento de unión a antígeno del mismo envasado en un recipiente, tal como un frasco o botella, y que comprende adicionalmente una ficha técnica acoplada al o envasada con el recipiente, describiendo la ficha técnica el contenido del
20 recipiente y proporcionando indicaciones y/o instrucciones con respecto al uso del contenido del recipiente para tratar una o más enfermedades como se describe en el presente documento.

En un aspecto, el kit es para tratar el cáncer y comprende un anticuerpo anti-CD27 (por ejemplo, anticuerpo humanizado) o fragmento de unión a antígeno del mismo y un agente terapéutico adicional o una vacuna. El kit opcionalmente puede incluir adicionalmente una
25 jeringuilla para la administración parenteral, por ejemplo, intravenosa. En otro aspecto, el kit comprende un anticuerpo anti-CD27 (por ejemplo, anticuerpo humanizado) o fragmento de unión a antígeno del mismo y una ficha técnica acoplada al o envasada con el recipiente que describe el uso del anticuerpo o fragmento con la vacuna o agente terapéutico adicional. En aún otro aspecto más, el kit comprende la vacuna o agente terapéutico adicional y una ficha técnica
30 acoplada al o envasada con el recipiente que describe el uso de la vacuna o agente terapéutico adicional con el anticuerpo anti-CD27 o fragmento. En determinados modos de realización, un anticuerpo anti-CD27 y una vacuna o agente terapéutico adicional están en frascos separados o se combinan entre sí en la misma composición farmacéutica. Además de las vacunas tumorales descritas anteriormente, se pueden usar vacunas para enfermedades infecciosas en combinación
35 con el anticuerpo anti-CD27 o fragmento de unión a antígeno del mismo, por ejemplo,

- 5 COMVAX[®], M-M-R[®] II, Pedvax HIB[®], PNEUMOVAX[®] 23, ProQuad[®], RotaTeq[®],
VARIVAX[®] y ZOSTAVAX[®].

Como se analiza anteriormente en la sección de politerapia, la administración simultánea de dos agentes terapéuticos no requiere que los agentes se administren al mismo tiempo o por la misma vía, siempre que haya un solapamiento en el periodo de tiempo durante el que los
10 agentes ejercen su efecto terapéutico. Se contempla la administración simultánea o secuencial, así como la administración en diferentes días o semanas.

Los kits terapéuticos y de detección divulgados en el presente documento también se pueden preparar para que comprendan al menos uno de anticuerpo, péptido, fragmento de unión a antígeno o polinucleótido divulgado en el presente documento e instrucciones para usar la
15 composición como un reactivo de detección o agente terapéutico. Los recipientes para su uso en dichos kits pueden comprender típicamente al menos un frasco, tubo de ensayo, matraz, botella, jeringuilla u otro recipiente adecuado, en el que se pueda disponer una o más de la(s) composición/composiciones terapéutica(s) y/o de detección y preferentemente alicuotar adecuadamente. Si también se proporciona un segundo agente terapéutico, el kit también puede
20 contener un segundo recipiente distinto en el que se pueda disponer esta segunda composición terapéutica y/o de detección. De manera alternativa, se puede preparar una pluralidad de compuestos en una única composición farmacéutica, y se pueden envasar en un medio de recipiente único, tal como un frasco, matraz, jeringuilla, botella u otro recipiente único adecuado. Los kits divulgados en el presente documento también incluyen típicamente un
25 medio para contener el/los frasco(s) en estrecho confinamiento para su venta comercial, tal como, por ejemplo, recipientes de plástico moldeados por inyección o soplado en los que se retienen el/los frasco(s) deseado(s). Si se incluye un radiomarcador, marcador cromogénico, fluorigénico u otro tipo de marcador detectable o medio de detección en el kit, se puede proporcionar el agente de marcaje en el mismo recipiente que la composición terapéutica o de
30 detección por sí misma o bien, de manera alternativa, se puede disponer en un segundo medio de recipiente distintos en el que se puede disponer esta segunda composición y alicuotar adecuadamente. De manera alternativa, el reactivo de detección y el marcador se pueden preparar en un recipiente único y, en la mayoría de los casos, el kit también incluye típicamente un medio para contener el/los frasco(s) en estrecho confinamiento para su venta comercial y/o
35 administración y envasado convenientes.

5 También se proporciona un dispositivo o aparato para llevar a cabo los procedimientos de detección o supervisión descritos en el presente documento. Dicho aparato puede incluir una cámara o tubo en el que se pueda introducir una muestra, un sistema de manipulación de fluidos que incluya opcionalmente válvulas o bombas para dirigir el flujo de la muestra a través del dispositivo, opcionalmente filtros para separar plasma o suero de la sangre, cámaras de
 10 mezclado para la adición de agentes de captura o reactivos de detección, y opcionalmente un dispositivo de detección para detectar la cantidad de marcador detectable unido al inmunocomplejo de agente de captura. El flujo de la muestra puede ser pasivo (por ejemplo, por fuerzas capilares, hidrostáticas u otras que no requieran manipulación adicional del dispositivo una vez que se aplica la muestra) o activo (por ejemplo, por aplicación de la fuerza generada
 15 por medio de bombas mecánicas, bombas electroosmóticas, fuerza centrífuga o presión del aire incrementada) o por una combinación de fuerzas activas y pasivas.

En otros modos de realización, también se proporciona un procesador, una memoria legible por ordenador y una rutina almacenada en la memoria legible por ordenador y adaptada para ejecutarse en el procesador para realizar cualquiera de los procedimientos descritos en el
 20 presente documento. Los ejemplos de configuraciones, entornos y/o sistemas informáticos adecuados incluyen ordenadores personales, ordenadores de servidor, dispositivos portátiles, sistemas multiprocesador, sistemas basados en microprocesadores, decodificadores, electrónica de consumo programable, PC en red, miniordenadores, ordenadores principales, entornos informáticos distribuidos que incluyan cualquiera de los sistemas o dispositivos anteriores, o
 25 cualquier otro sistema conocido en la técnica.

PROCEDIMIENTOS GENERALES

Los procedimientos estándar en biología molecular se describen Sambrook, Fritsch and Maniatis (1982 & 1989 2.º edición, 2001 3.º edición) *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Sambrook and Russell (2001)
 30 *Molecular Cloning*, 3.º ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Wu (1993) *Recombinant DNA*, vol. 217, Academic Press, San Diego, CA). Los procedimientos estándar también aparecen en Ausbel, *et al.* (2001) *Current Protocols in Molecular Biology*, vols.1-4, John Wiley and Sons, Inc. New York, NY, que describe la clonación en células bacterianas y mutagénesis de ADN (vol. 1), clonación en células de mamífero y levaduras (vol
 35 2), glucoconjugados y expresión proteica (vol. 3) y bioinformática (vol. 4).

5 Se describen procedimientos para la purificación de proteínas incluyendo inmunoprecipitación, cromatografía, electroforesis, centrifugación y cristalización (Coligan, *et al.* (2000) *Current Protocols in Protein Science*, vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York). Se describen análisis químicos, modificación química, modificación postraducciona

10 producción de proteínas de fusión, glucosilación de proteínas (véase, por ejemplo, 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). Se describe la producción, purificación y fragmentación de

15 anticuerpos policlonales y monoclonales (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, *supra*). Están disponibles técnicas estándar para caracterizar las interacciones ligando/receptor (véase, por ejemplo, Coligan, *et al.* (2001) *Current Protocols in Immunology*, vol. 4, John

20 Wiley, Inc., New York).

 Se pueden preparar anticuerpos monoclonales, policlonales y humanizados (véase, por ejemplo, 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

25 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; la patente de EE. UU. n° 6.329.511).

30 Una alternativa a la humanización es usar colecciones de anticuerpos humanos presentadas en fagos o bibliotecas de anticuerpos humanos en ratones transgénicos (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

35 Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York; Kay *et al.* (1996) *Phage Display of Peptides*

- 5 *and Proteins: A Laboratory Manual*, Academic Press, San Diego, CA; de Bruin *et al.* (1999) *Nature Biotechnol.* 17:397-399).

Se describen diacuerpos y anticuerpos monocatenarios (véase, por ejemplo, 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
10 (1999) *J. Immunol. Methods* 231:177-189; y la patente de EE. UU. n° 4.946.778). Se proporcionan anticuerpos bifuncionales (véase, por ejemplo, Mack, *et al.* (1995) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92:7021-7025; Carter (2001) *J. Immunol. Methods* 248:7-15; Volkel, *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;
15 Morrison (1985) *Science* 229:1202-1207; Traunecker, *et al.* (1991) *EMBO J.* 10:3655-3659; y la patente de EE. UU. n.º 5.932.448, 5.532.210 y 6.129.914).

También se proporcionan anticuerpos biespecíficos (véase, por ejemplo, Azzoni *et al.* (1998) *J. Immunol.* 161:3493; Kita *et al.* (1999) *J. Immunol.* 162:6901; Merchant *et al.* (2000) *J. Biol. Chem.* 275:9115; Pandey *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).

La purificación del antígeno no es necesaria para la generación de anticuerpos. Los animales se pueden ser inmunizar con células que portan el antígeno de interés. A continuación, los esplenocitos se pueden aislar de los animales inmunizados y los esplenocitos se pueden
25 fusionar con una línea celular de mieloma para producir un hibridoma (véase, por ejemplo, Meyaard *et al.* (1997) *Immunity* 7:283-290; Wright *et al.* (2000) *Immunity* 13:233-242; Preston *et al.*, *supra*; Kaithamana *et al.* (1999) *J. Immunol.* 163:5157-5164).

Los anticuerpos se pueden conjugar, por ejemplo, con pequeñas moléculas de fármacos, enzimas, liposomas, polietilenglicol (PEG). Los anticuerpos son útiles para un kit terapéutico,
30 de diagnóstico, u otros propósitos, e incluyen anticuerpos acoplados, por ejemplo, a tintes, radioisótopos, enzimas o metales, por ejemplo, oro coloidal (véase, por ejemplo, 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).

Están disponibles procedimientos para la citometría de flujo, incluyendo clasificación
35 celular activada por fluorescencia (FACS), (véase, por ejemplo, Owens, *et al.* (1994) *Flow*

- 5 *Cytometry Principles for Clinical Laboratory Practice*, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ; Givan (2001) *Flow Cytometry*, 2.º ed.; Wiley-Liss, Hoboken, NJ; Shapiro (2003) *Practical Flow Cytometry*, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ). Están disponibles reactivos fluorescentes adecuados para modificar ácidos nucleicos, incluyendo cebadores de ácidos nucleicos y sondas, polipéptidos y anticuerpos, para su uso, por ejemplo, como reactivos de diagnóstico (Molecular Probes (2003) *Catalogue*, Molecular Probes, Inc., Eugene, OR; Sigma-Aldrich (2003) *Catalogue*, St. Louis, MO).

Se describen procedimientos estándar de histología del sistema inmunitario (véase, por ejemplo, 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).

Están disponibles paquetes de programas informáticos y bases de datos para determinar, por ejemplo, fragmentos antigénicos, secuencias líder, plegamiento de proteínas, dominios funcionales, sitios de glucosilación y alineaciones de secuencias (véase, por ejemplo, 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).

25

EJEMPLO 1: Inmunización y selección de anticuerpos anti-CD27

Inmunización de ratones con ADNc de CD27

Para generar anticuerpos anti-hCD27, el ADNc que codificaba el marco abierto de lectura de longitud completa de hCD27 se subclonó en el vector pCI-neo (Promega, Madison, WI). La expresión del vector obtenido se comprobó mediante transfección transitoria de pCI-neo-hCD27 en células CHO-K1 (American Type Culture Collection, Manassas, VA) y citometría de flujo usando 10 µg/ml de anti-hCD27 IgG1 de ratón (BD Pharmingen n.º 555439), seguido de anti-IgG1-FITC de ratón de cabra (1:100) (Southern Biotechnology, Birmingham, AL).

5 Los ratones se inmunizaron por inmunización con cañón de genes usando un cañón Helios Gene (BioRad, Hercules, CA) y balas de oro recubiertas con ADN (BioRad) siguiendo las instrucciones del fabricante. En resumen, se recubrieron partículas de oro de 1 μ m con ADNc de pCI-neo-hCD27 y vectores de expresión comerciales para Flt3L de ratón y GM-CSF de ratón en una proporción 2:1:1 (ambos de Aldevron, Fargo, ND). Se usó un total de 1 μ g de
10 ADN plasmídico para recubrir 500 μ g de partículas de oro.

Específicamente, se inmunizaron ratones BALB/c hembra de 7-8 semanas de edad en las orejas con un cañón de genes, que recibió 3 ciclos de un disparo en ambas orejas. Aproximadamente, se detectó un valor de anti-hCD27 de 1:4000 por ELISA celular en suero de ratón después de dos inmunizaciones con ADN. En el ELISA celular, todas las etapas de
15 incubación se siguieron de una etapa de lavado con PBST (PBS con Tween 20 al 0,01 %). Se sembraron células CHO-K1 o CHO-K1.hCD27 precursoras (40.000 células/pocillo) en placas de cultivo tisular y se incubaron durante la noche a 37 °C. Al día siguiente, el medio de cultivo se eliminó y las células se incubaron durante 1 hora con (diluciones de) suero de ratón a 37 °C. Luego, las células se lavaron con PBST y se incubaron durante 1 hora a 37°C con IgG-HRP
20 anti-ratón de cabra 1:1000 (Southern Biotechnology, n.º 1030-05).

Posteriormente, las células se lavaron 6 veces con PBST y se visualizó la inmunorreactividad de anti-hCD27 con 100 μ l de sustrato OptiEIA TMB (BD Biosciences, Franklin Lake, NJ). Las reacciones se detuvieron con 100 μ l de H₂SO₄ 0,5 M y se leyeron las absorbancias a 460 y 620 nm. Los ratones que demostraron tener reactividad frente a hCD27 se
25 inmunizaron por una cuarta vez final y se sacrificaron cuatro días más tarde.

Se prepararon poblaciones de células de bazo empobrecidas en eritrocitos como se describe anteriormente (Steenbakkers *et al.*, 1992, *J. Immunol. Meth.* 152: 69-77; Steenbakkers *et al.*, 1994, *Mol. Biol. Rep.* 19: 125-134) y se congelaron a -140 °C.

Selección de linfocitos B que producen anticuerpos anti-hCD27

30 Para seleccionar clones de linfocitos B que producían anticuerpos anti-hCD27, se empobrecieron en monocitos $11,5 \times 10^7$ esplenocitos empobrecidos en eritrocitos. Los linfocitos B específicos de hCD27 se seleccionaron por unión sobre transfectantes CHO-K1.hCD27 irradiados (3000 RAD) a 4 °C o 37 °C, que habían crecido hasta confluencia en un matraz T25. Después de un lavado extensivo para suprimir los linfocitos B no específicos, se recogieron
35 linfocitos B unidos por tratamiento con tripsina de acuerdo con las instrucciones del fabricante

(Invitrogen, n.º de cat. 25200-056). Luego, los linfocitos B se cultivaron como se describe por Steenbakkers *et al.*, 1994, *Mol. Biol. Rep.* 19: 125-134. En resumen, los linfocitos B seleccionados se mezclaron con sobrenadante de linfocitos T al 7,5 % (v/v) y 50.000 células nodrizas EL-4 B5 irradiadas (2500 RAD) en un volumen final de 200 µl de DMEM F12/P/S/BCS al 10 % en placas de cultivo tisular de fondo plano de 96 pocillos.

En el octavo ocho, se cribaron los sobrenadantes por ELISA celular para determinar la reactividad frente a hCD27 como se describe anteriormente. Además, se sometieron a prueba los sobrenadantes reactivos frente a hCD27 para la unión a CD27 de Macaca Mulatta (mmCD27) expresado en células CHO-K1. [n.º de acceso a Genbank de CD27 de Macaca Mulatta gi109095214] En el ELISA celular, todas las etapas de incubación se siguieron de una etapa de lavado con PBST (PBS con Tween 20 al 0,01 %). Se sembraron células CHO-K1, CHO-K1.hCD27 o CHO-K1.mmCD27 precursoras (40.000 células/pocillo) en placas de cultivo tisular y se incubaron durante la noche a 37 °C. Al día siguiente, el medio de cultivo se eliminó y las células se incubaron durante una hora con (diluciones de) sobrenadantes de linfocitos B a 37 °C. Luego, las células se lavaron con PBST y se incubaron durante una hora a 37°C con anti-IgG-HRP de ratón de cabra 1:1000 (Southern Biotechnology, n.º 1030-05). Posteriormente, las células se lavaron 6 veces con PBST y se visualizó la inmunorreactividad de anti-hCD27 con 100 µl de TMB Stabilized Chromagen (Invitrogen, n.º de cat. SB02). Las reacciones se detuvieron con 100 µl de H₂SO₄ 0,5 M y se leyeron las absorbancias a 460 y 620 nm.

Posteriormente, se immortalizaron 64 clones de linfocitos B de los sobrenadantes que mostraban la unión a hCD27 y mmCD27 por minielectrofusión siguiendo los procedimientos publicados (Steenbakkers *et al.*, 1992, *J. Immunol. Meth.* 152: 69-77; Steenbakkers *et al.*, 1994, *Mol. Biol. Rep.* 19:125-34). Específicamente, los linfocitos B se mezclaron con 10⁶ células de mieloma Sp2/0-Ag14 y el suero se eliminó lavando con medio de DMEM F12. Las células se trataron con solución de pronasa (Calbiochem, n.º de cat. 4308070.536) durante 3 minutos y se lavaron con tampón isomolar de electrofusión (Eppendorf, n.º de cat. 53702). Las electrofusiones se realizaron en una cámara de fusión de 50 µl por un campo eléctrico alterno de 30 s, 2 MHz, 400 V/cm seguido de un pulso cuadrado de alto campo de 10 µs, 3 kV/cm y de nuevo por un campo eléctrico alterno de 30 s, 2 MHz, 400 V/cm.

El contenido de la cámara se transfirió a un medio selectivo de hibridoma y se sembró en una placa de 96 pozos en condiciones de dilución limitantes. En el día 8 o 9 tras las fusiones, se

5 cribaron los sobrenadantes de hibridoma para determinar la reactividad de hCD27, como se describe anteriormente. Los sobrenadantes de hibridoma se sometieron a prueba en experimentos de ELISA celular para la unión a células CHO-K1.mmCD27 o CHO-K1 que expresan hCD27 (A59T), como se describe anteriormente. Además, se investigó la competencia cruzada de los sobrenadantes de hibridoma con el anticuerpo hCD27.15 usando un ensayo de fluorescencia de resolución temporal homogénea (HTRF). El anticuerpo hCD27.15 se ha descrito en el documento WO2012/004367 como un anticuerpo producido por un hibridoma depositado en la ATCC que tiene el n.º de acceso a depósitos PTA-11008 y que tiene la región VH de la SEQ ID NO: 3 y una región VL de la SEQ ID NO: 4 (referencia a las SEQ ID NO en el documento WO2012/004367). En este ensayo se incubó hCD27.15 biotinilado 0,6 nM con rhCD27-Fc 1,2 nM (R&D systems, 382-CD-100), estreptavidina-K (aceptor) 1,33 nM y anti-D2 de F2 humano 1,25 nM (donante). Se añadió una dilución en serie de los sobrenadantes. La competencia cruzada con hCD27.15 da como resultado una transferencia de energía reducida del donante al aceptor y se expresa como delta F ((proporción de muestra a 665/615 – proporción de fondo a 665/615) / proporción de fondo 665/615, en la que el fondo se determina sin adición de rhCD27-Fc). La fluorescencia se midió en el espectrofotómetro Victor2 (PerkinElmer) a 615 y 665 nM.

Finalmente, se sometieron a prueba los sobrenadantes de hibridoma para determinar su capacidad para activar la señalización de CD27. Las células HEK293T que se cotransfectaron con hCD27-pcADN y una construcción indicadora de NF-κB-luciferasa se expusieron durante 24 horas a diluciones en serie de los sobrenadantes de hibridoma. Se midió la actividad de luciferasa usando el sistema Steady Lite Plus High Sensitivity Luminescence Reporter Gene Assay (PerkinElmer, 6016757) y el espectrofotómetro Victor (PerkinElmer).

Luego, se seleccionaron 46 hibridomas para su subclonación por una única tanda de dilución limitante. Después de cribar los sobrenadantes de dilución limitante para determinar la unión a CHO-K1.hCD27, se seleccionaron clones para su congelación y almacenamiento. Un análisis adicional de los sobrenadantes de dilución limitante para la unión a CHO-K1.hCD27, competición cruzada con hCD27.15 y estimulación de NF-κB, como se describe anteriormente, permitió la selección de 16 hibridomas para la producción de anticuerpos libre de suero.

EJEMPLO 2: Purificación y caracterización de los anticuerpos anti-hCD27

Se cultivaron los hibridomas estables en medio libre de suero durante 7 días y se recogieron los sobrenadantes. Los anticuerpos se purificaron mezclándose con resina Mab Select SuRe Prot A (GE Healthcare 17-5438) y elución desde columnas de cromatografía Poly-prep (BioRad 731-1550), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Luego, se desalaron los anticuerpos y se prepararon en tampón nuevamente en PBS, pH 7,4 (Gibco), usando las Zeba Spin Desalting Columns (Life Technologies 89889) y se cuantificaron usando espectrofotometría.

Los anticuerpos purificados se caracterizaron posteriormente en una serie de experimentos. Como se describe anteriormente, se determinó su capacidad para unirse a CHO-K1.hCD27 y CHO-K1.mmCD27 por ELISA celular. También se investigó si mostraban competencia cruzada con hCD27.15 por ensayo de HTRF y si podían inducir la señalización de CD27 en el ensayo indicador de NF- κ B-luciferasa. Además, se examinó si los anticuerpos tenían un efecto estimulador sobre los linfocitos T CD8⁺ humanos indiferenciados como sigue. Se aislaron linfocitos T CD8⁺ indiferenciados intactos a partir de la capa leucocitaria usando la RosetteSep Human CD8⁺ T-Cell Enrichment Cocktail (StemCell 15063) y centrifugación por gradiente de Ficoll, seguido de selección negativa basada en MACS usando el kit de enriquecimiento de linfocitos T CD8⁺ indiferenciados humanos BD IMagTM (BD número de cat. 558569), esencialmente de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se comprobaron la pureza e indiferenciación de los linfocitos T CD8⁺ aislados por citometría de flujo usando anticuerpos anti-CD8 y anti-CD45RA. Luego, se sembraron en placas de 96 pozos a una concentración de $1,5 \times 10^5$ células/pocillo. Las células se estimularon con mAb anti-CD3 soluble (OKT-3) a una concentración final de 0,125 μ g/ml y mAb anti-CD28 (Sanquin, clon 15E8) a una concentración final de 1,0 μ g/ml, en presencia de diluciones en serie de los anticuerpos purificados. Después de 4 días, se determinó la viabilidad de las células usando yoduro de propidio (PI) y se determinó el número de células activadas por citometría de flujo.

Basándose en los resultados obtenidos con los experimentos anteriores, se seleccionó el anticuerpo hCD27.131A para un análisis posterior. El anticuerpo hCD27.131A (o 131A precursor de ratón) es un anticuerpo IgG1 de ratón que tiene la región VH de la SEQ ID NO: 7 y una región VL de la SEQ ID NO: 8.

EJEMPLO 3: Afinidad del anticuerpo hCD27.15 con respecto a hCD27 (A59T) y mmCD27

Previamente, el anticuerpo hCD27.15 agonista se aisló como se describe en el documento WO2012/004367. El anticuerpo hCD27.15 se humanizó para producir hCD27.15-6B (versión humanizada de hCD27.15 del documento WO2012/004367 con regiones de CDR idénticas, SEQ ID NO: 24 Y 25) y hCD27.15-c4 quimérico (regiones variables de hCD27.15 de ratón y región constante de IgG4 humana, SEQ ID NO: 22 y 23). Como se muestra en las figuras 1 y 2, respectivamente, estas versiones del anticuerpo hCD27.15 no se unen a un SNP que se produce con frecuencia en hCD27 (A59T) y no se unen a CD27 de macaco cangrejero (también denominado en el presente documento MmCD27 o CD27 de *Macaca mulatta*). Por el contrario, el anticuerpo hCD27.131A se seleccionó específicamente para unirse tanto al SNP que se produce con frecuencia en hCD27 (A59T) como a CD27 de macaco cangrejero.

EJEMPLO 4: Humanización del anticuerpo hCD27.131A

El anticuerpo hCD27.131A de ratón se humanizó usando procedimientos descritos en la memoria descriptiva. A partir del anticuerpo hCD27.131A de ratón, se construyeron las siguientes cadenas pesadas variables humanizadas: 131AVH6, 131AVH7, 131AVH8, 131AVH9 (SEQ ID NO: 10-13); y se construyeron las siguientes cadenas ligeras variables humanizadas: 131AVL6, 131AVL7, 131AVL8, 131AVL9 (SEQ ID NO: 15-18). Se prepararon los anticuerpos 131AVH6VL6, 131AVH6VL7, 131AVH6VL8, 131AVH7VL6, 131AVH7VL7, 131AVH7VL8, 131AVH8VL6, 131AVH8VL7, 131AVH8VL8. La 131A-hIgG1 (o 131A-huIgG1 o 131A-IgG1) y 131AVH9VL9 con regiones constantes de IgG1, IgG2 o IgG4 humanas.

EJEMPLO 5: Unión a CD27 de superficie celular

Los anticuerpos 131AVH6VL6131A-hIgG1 y 131AVH6VL6 se expresaron en células CHO-EXP1 o células HEK293EXP1. 1F5 IgG1 hIgG1 (o “1F5”, o “1F5IgG1”, tiene regiones variables de 1F5, documento US2011/0274685) se expresó en células HEK293EXP1 y hCD27.15 IgG4 se expresó en células CHO K1 SV. Se sometieron a ensayo los anticuerpos purificados para determinar la unión a células CHOK1 que expresan CD27 humano, células CHOK1 que expresan CD27 A59T humano y reactividad cruzada con respecto a células CHOK1 que expresan CD27 de macaco de la India usando un formato de ELISA basado en células. Las células CHOK1 que expresan CD27 humano, células CHOK1 que expresan CD27 A59T humano y células CHOK1 que expresan CD27 de macaco de la India se sembraron en placas de cultivo tisular de 96 pozos en 50 µl de DMEM/F12, BCS al 10 % y gentamicina

5 (medio CHO-K1). Las células se sembraron en 2x10⁴ células/pozo dos días antes del ensayo o 4x10⁴ células/pozo un día antes del ensayo. Se eliminó el medio de los pozos antes del ensayo, seguido de incubación de mAb en 100 µl de medio de cultivo recién preparado a una concentración de partida de 10 µg/ml y diluciones en serie 1:4 de 8 etapas. Los anticuerpos se incubaron durante 30-60 minutos a temperatura ambiente y se lavaron 3 veces con PBS/Tween
10 20 al 0,05 % usando un protocolo de lavado de ELISA celular en el lavador de placas Biotek EL405x Select CW. Se añadieron cincuenta microlitros del anticuerpo de detección (IgG anti-humana de cabra conjugada con HRP (Jackson, n.º de cat 109-036-098)) a una dilución 1:5000 en medio CHO-K1 y se incubaron a temperatura ambiente durante 30-60 minutos. Las placas de ensayo se lavaron como anteriormente y se obtuvieron con TMB y se detuvieron con solución
15 de detección de TMB (KPL n.º de cat. 50-85-06) o ácido fosfórico 0,1 N. La placa se leyó en un lector de placas Molecular Devices VersaMax a 450 nm/650 nm. Se usaron curvas de valoración para determinar la concentración eficaz semimáxima (CE₅₀).

Se recogió sangre de voluntarios sanos humanos como parte del programa de donación de sangre de voluntarios de Palo Alto en tubos que contenían K2-EDTA (BD vacutainer, BD
20 Biosciences, N° de catálogo 367863). Se recogió sangre de macacos de la India en Bioreclamation en tubos que contenían K2-EDTA (BD vacutainer, BD Biosciences, N° de catálogo 367863), se invirtieron suavemente, se almacenaron a 4°C y se enviaron a 4°C durante la noche a Merck Research Laboratories, Palo Alto, CA. Después de la recepción, se confirmó visualmente que la sangre carecía de signos de lisis o de coagulación. Se incubaron cien
25 microlitos de sangre en bloques de 96 pozos (Costar, N° de catálogo 3960) con un cóctel de anticuerpos fenotípicos y las concentraciones indicadas de anticuerpo de ensayo o de control durante 30 minutos a 4°C en la oscuridad. Después se lisaron glóbulos rojos (RBC) mediante incubación con 1,7 ml de solución de lisado de glóbulos rojos de cloruro de amonio-potasio (Life Technologies, N° de catálogo A10492-01) durante 5 minutos. La etapa de lisis se repitió
30 una vez con 2 ml de solución de lisado de ACK y después, de nuevo, con 300 µl de solución de lisado de ACK. A continuación, las células se lavaron después de añadir 1,7 ml de solución salina tamponada con fosfatos (PBS) (Hyclone, N° de catálogo SH30028.02). Después, las células se resuspendieron en 100 µl de PBS que contenía 0,1 µl de colorante de viabilidad fijable eFluor506 (eBioscience, N° de catálogo 65-0866-18) y se incubaron en la oscuridad a
35 4°C durante 30 minutos. Las células se lavaron resuspendiéndolas en 2 ml de tampón de tinción

- 5 (SB) que contenía suero de bovino fetal al 2% (SAFC, N° de catálogo 12103C) y EDTA 2 mM (Life technologies, N° de catálogo 15575-038) en solución salina tamponada con fosfato (PBS) (Hyclone, N° de catálogo SH30028.02), operación seguida por centrifugación a 1300 rpm durante 5 minutos. La etapa de lavado se repitió con SB tal como se ha descrito y después se fijaron por incubación con el 1% de paraformaldehído (Electron Microscopy Sciences, N° de
10 catálogo 15710) en PBS durante 15 minutos a 4°C en la oscuridad. Después de un lavado final en SB, las muestras se obtuvieron en un citómetro de flujo LSR-Fortessa (BD Biosciences) usando el muestreador de alto rendimiento y los datos se analizaron con el programa informático FlowJo (Tree Star Inc).

Tabla 3: Unión de 131AVH6VL6-hIgG1 y 1F5-hIgG1 a CD27 de superficie celular

Anticuerpo	Diana	ELISAc sobre transfectantes de CD27-CHO		Citometría de flujo MFI sobre linfocitos T de sangre periférica			
				Linfocitos T CD8+		Linfocitos T CD4+	
		CE ₅₀ ± SD (nM)	n	CE ₅₀ ± SD (nM)	n	CE ₅₀ ± SD (nM)	n
131AVH6 VL6-hIgG1	CD27 humano	0,072 ± 0,013	2	0,30 ± 0,07	4	0,32 ± 0,07	4
	CD27 A59T humano	0,097 ± 0,008	2	Sin analizar		Sin analizar	
	CD27 de macaco de la India	0,054 ± 0,005	2	0,22 ± 0,08	4	0,17 ± 0,07	4
1F5-hIgG1	CD27 humano	0,325 ± 0,068	2	1,30 ± 0,595	4	1,54 ± 0,789	4
	CD27 A59T humano	0,326 ± 0,049	2	Sin analizar		Sin analizar	
	CD27 de macaco de la India	0,193 ± 0,063	2	1,92 ± 3,81	4	1,58 ± 0,289	4
CE ₅₀ = concentración eficaz semimáxima; SD = desviación estándar; MFI = intensidad de fluorescencia media							

15

Las CE₅₀ para la unión a CD27 humano de superficie celular en células CHO transfectadas (ELISAc) o linfocitos T primarios (citometría de flujo) fueron aproximadamente 4 veces inferiores para 131AVH6VL6-hIgG1 en comparación con 1F5-hIgG1 (Tabla 3).

5

Los anticuerpos variantes 131A-hIgG1 y 131A-hIgG4 humanizados se expresaron en células CHO-EXP1 o células HEK293EXP1. Se analizaron anticuerpos purificados para evaluar su unión a células CHOK1 que expresan CD27 humano usando un formato de ELISA basado en célula. Las células CHOK1 que expresan CD27 humano se plaquearon en placas de cultivo tisular de 96 pozos en 50 µl de DMEM/F12, BCS al 10% (suero de bovino) (medio CHO-K1). Las células se plaquearon a 2×10^4 células/pozo dos días antes del ensayo o a 4×10^4 células/pozo un día antes del ensayo. El medio se retiró de los pozos antes del ensayo seguido por incubación de mAb en 100 µl de medio de cultivo nuevo a una concentración de partida de 10 µg/ml y diluciones seriadas 1:5 de 8 etapas (anticuerpos hIgG4) o una concentración de partida de 50 µg/ml y diluciones seriadas 1:5 de 8 etapas (anticuerpos hIgG1). Los anticuerpos se incubaron durante 30-60 minutos a temperatura ambiente y se lavaron 3 veces con PBS/Tween 20 al 0,05 % usando un protocolo de lavado de ELISA celular en una lavadora de placas Biotek EL405x Select CW. Se añadieron cincuenta microlitros del anticuerpo de detección (IgG antihumano de cabra conjugado con HRP (Southern Biotech, N° de cat. 2014-05) a una dilución 1:2000 en medio CHO-K1 y se incubaron a temperatura ambiente durante 30-60 minutos. Se lavaron placas de ensayo como anteriormente y se desarrollaron con TMB y se detuvieron con solución de detección de TMB (KPL, N° de cat. 50-85-06) o ácido fosfórico 0,1 N. La placa se leyó en un lector de placas Molecular Devices SpectraMax Plus 384 a 450 nm/650 nm. Se usaron curvas de valoración para determinar la concentración eficaz semimáxima (CE₅₀).

Tabla 4: Unión a CD27 de superficie celular: anticuerpos anti-CE27 131A humanizados

Cadenas pesada y ligera de anticuerpo	ELISAc CE ₅₀ (pM)	
	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

Todos los anticuerpos variantes 131A-hIgG1 y 131A-hIgG4 humanizados tenían unas CE_{50} para su unión a CD27 humano de superficie celular en células CHO transfectadas (ELISAc) que estaban dentro de 2 veces la CE_{50} para 131AVH6VL6-hIgG1 (Tabla 4), mientras que la CE_{50} para 1F5-hIgG1 era aproximadamente 4 veces superior en comparación con 131AVH6VL6-hIgG1 (Tabla 3).

Se obtuvo sangre de voluntarios sanos humanos como capa leucocitaria del centro de sangre de Stanford y se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) mediante centrifugación por densidad usando Ficoll-Plaque Plus (GE healthcare, N° 17-1440-03). Los glóbulos rojos (RBC) remanentes en la fracción PBMC se lisaron después mediante incubación con 2 ml de solución de lisado de glóbulos rojos de cloruro de amonio-potasio (ACK) (Life Technologies, N° A10492-01) durante 5 minutos a temperatura ambiente, y después se lavaron en 10 ml de tampón de tinción (SB) que contenía suero bovino fetal (SAFC, N° 12103C) al 2% y EDTA 2 mM (Life technologies, N° 15575-038) en solución salina tamponada con fosfatos (PBS) (Hyclone, N° SH30028.02), operación seguida por centrifugación a 300 g durante 5 minutos. Las células se contaron después usando un contador de células Vicell automatizado (Beckman Coulter, N° 383556) y se distribuyeron 2×10^5 células por pozo en una placa de 96 pozos con fondo en U. Después, las células se resuspendieron en 100 μ l de PBS que contenía 0,1 μ l de colorante de viabilidad fijable eFluor506 (eBioscience, N° 65-0866-18) y se incubaron en la oscuridad a 4°C durante 30 minutos. Las células marcadas se lavaron resuspendiéndolas en 150 μ l de tampón de tinción (SB), operación seguida por centrifugación a 300 g durante 5 minutos. Las células se resuspendieron después en 100 μ l de SB que contenía anticuerpos anti-CD27 primarios en diversas concentraciones, se incubaron en la oscuridad a 4°C durante 30 minutos, operación seguida por etapas de lavado y de centrifugación como se ha descrito previamente. Después, las células se tiñeron con un anticuerpo IgG1 antihumano de ratón secundario conjugado a PE (Southern biotech N° HP6001) para detectar los clones anti-CD27 humanizados, o un Alexa555 antirratón de burro (Thermofisher N° A-31570) para detectar el anticuerpo anti-CD27 de ratón precursor. Las células se incubaron durante 30 minutos a 4°C en la oscuridad, operación seguida por etapas de lavado y de centrifugación. Después, las células se tiñeron con un cóctel de anticuerpos fenotípicos para marcadores de superficie (CD3, CD4, CD8, CD11b) y se incubaron durante 30 minutos a 4°C en la oscuridad, operación seguida por etapas de lavado y de centrifugación. Finalmente, las células se fijaron mediante incubación con

- 5 100 μ l de BD Cytotfix (BD biosciences, N° 554655) durante 10 minutos a 4°C en la oscuridad, operación seguida por etapas de lavado y de centrifugación. Las muestras se obtuvieron en un citómetro de flujo LSR-Fortessa (BD Biosciences) usando el muestreador de alto rendimiento y los datos se analizaron mediante el programa informático FlowJo (Tree Star Inc).

Tabla 5: Unión de anticuerpos anti-CD27 131A humanizados a CD27 de superficie celular en
10 linfocitos T humanos

Anticuerpo	Diana	CE ₅₀ (nM) $\pm$ SD Linfocitos CD4+ *	CE ₅₀ (nM) $\pm$ SD Linfocitos CD8+ *
CD27 131A VH6 / VL6-hIgG1 humanizado	CD27 humano	0,1371 $\pm$ 0,00509	0,1234 $\pm$ 0,0349
CD27 131A VH6 / VL7-hIgG1 humanizado	CD27 humano	0,1235 $\pm$ 0,00014	0,1097 $\pm$ 0,03
CD27 131A VH6 / VL8-hIgG1 humanizado	CD27 humano	0,12625 $\pm$ 0,00714	0,1240 $\pm$ 0,018
CD27 131A VH7 / VL6-hIgG1 humanizado	CD27 humano	0,12815 $\pm$ 0,00361	0,1269 $\pm$ 0,0314
CD27 131A VH7 / VL7-hIgG1 humanizado	CD27 humano	0,11345 $\pm$ 0,00191	0,1113 $\pm$ 0,0249
CD27 131A VH7 / VL8-hIgG1 humanizado	CD27 humano	0,11825 $\pm$ 0,00163	0,1180 $\pm$ 0,0130
CD27 131A VH8 / VL6-hIgG1 humanizado	CD27 humano	0,12445 $\pm$ 0,00785	0,1127 $\pm$ 0,0203
CD27 131A VH8 / VL7-hIgG1 humanizado	CD27 humano	0,11475 $\pm$ 0,00728	0,1105 $\pm$ 0,0178
CD27 131A VH8 / VL8-hIgG1 humanizado	CD27 humano	0,13465 $\pm$ 0,00431	0,1312 $\pm$ 0,0293
CD27 131A VH9 / VL9-hIgG1 humanizado	CD27 humano	0,07736 $\pm$ 0,00467	0,0721 $\pm$ 0,0174
CD27 131A -hIgG1 quimera humano de ratón	CD27 humano	0,06644 $\pm$ 0,00157	0,0649 $\pm$ 0,0186
131A de ratón precursor	CD27 humano	0,06446 $\pm$ 0,0102	0,0194 $\pm$ 0,0145

CE₅₀= concentración eficaz semimáxima; SD = desviación estándar; MFI = intensidad de fluorescencia media

* Citometría de flujo MFI en linfocitos T de sangre periférica (N=2 donantes)

- 15 Todos los anticuerpos variantes 131A-hIgG1 humanizados tenían una CE₅₀ para su unión a linfocitos T primarios (citometría de flujo) que eran comparables (dentro de un 10%) o inferiores que la CE₅₀ para 131AVH6VL6-hIgG1 (Tabla 5), mientras que la CE₅₀ para 1F5-hIgG1 era aproximadamente 5 veces superior en comparación con 131AVH6VL6-hIgG1 (Tabla 3).

5 EJEMPLO 6: Determinación de afinidad para la unión de anticuerpos anti-CD27 a proteína recombinante CD27 humana

La actividad de unión cinética de anticuerpos CD27 anti-humanos 131AVH6VL6-hIgG1 y 131AVH6VL6-hIgG2 se midió mediante resonancia de plasmón superficial usando un sistema Biacore T200 (Biacore, GE Healthcare, Piscataway, NJ). Aproximadamente 400 RU de proteína de fusión CD27-Fc humana, aproximadamente 2000 RU de proteína de fusión CD27 A59T-Fc humana o aproximadamente 300 RU de proteína de fusión CD27-Fc de macaco de la India se inmovilizaron mediante química de acoplamiento de amina en un chip sensor Series S CM5, número de catálogo BR-1005-30. Se usó HBS-EP+ tampón (BR-1006-69) como tampón de proceso con un caudal de 50 µl/min. Se inyectaron concentraciones variables de 131AVH6VL6-hIgG1 y 131AVH6VL6-hIgG2, que variaban de 4,1 nM a 400 nM en las superficies de los antígenos. Las inyecciones de anticuerpos duraron 180 segundos y después se realizó un seguimiento de la disociación de inyecciones durante 900 segundos. Después de cada ciclo de inyecciones, la superficie del antígeno se regeneró con una inyección de 30 segundos de MgCl_2 3 M.

Los sensogramas se “referenciaron por duplicado” sustrayendo la respuesta de una superficie en blanco y la de una inyección de tampón y se usaron para analizar la constante de velocidad de asociación (k_a) y disociación (k_d), y la constante de disociación en el equilibrio KD. El conjunto de datos resultante se ajustó con un Modelo de Unión Langmuir 1:1 usando el programa informático de evaluación Biacore T200 (versión 2.0). La tabla 6 resume las afinidades para anticuerpos CD27 anti-humanos a proteína de fusión CD27-Fc humana, proteína de fusión CD27 A59T-Fc humana y proteína de fusión CD27-Fc de macaco de la India.

5 Tabla 6: Medición de afinidad para anticuerpos CD27 antihumanos a antígeno CD27 usando BIAcore.

Anticuerpo	Antígeno	Biacore k_a ($M^{-1}s^{-1}$)	Biacore k_d (s^{-1})	Biacore K_D (nM)
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

Se realizaron experimentos de resonancia de plasmón superficial (SPR) usando un sistema Biacore 4000 (Biacore, GE Healthcare, Piscataway, NJ) para determinar la actividad de unión cinética de variantes hIgG1 y hIgG4 anti-CD27.131A a proteínas recombinantes CD27 humano y de macaco cangrejero marcadas con His9G ("His9G" descrito como SEQ ID NO: 69) (internamente, transfección de plásmido transitoria de células HEK293). La superficie de un chip sensor Series S CM5 (GE/Biacore, N° de cat. BR-1005-30) se preparó mediante un acoplamiento de amina de anticuerpo IgG (Fc) antihumano de ratón (Human Antibody Capture Kit, GE/Biacore, N° de cat. BR-1008-39), siguiendo el protocolo del fabricante, produciendo aproximadamente 9000 RU de anticuerpo inmovilizado. Los ensayos se realizaron a 25°C en HBS-EP filtrado y desgasificado + tampón de proceso, pH 7,4 (GE/Biacore, N° de cat. 1006-69). Las quimeras y variantes anti-CD27.131A se capturaron a 6,6 nM (1 ug/ml) durante 120 segundos a un caudal de 10 ul/minuto. Los puntos celulares de flujo con anticuerpo Fc antihumano pero que carecían de anticuerpos CD27 se usaron como referencia. Una serie de dilución de 2 veces de cinco puntos (3,13 nM a 50 nM) de proteína CD27 humana o de macaco

- 5 cangrejero marcada con His9G ("His9G" descrito como SEQ ID NO: 69) se inyectó a lo largo de la superficie del anticuerpo durante 180 segundos (fase de asociación) a 30 ul/minuto seguidos por 600 segundos de flujo de tampón (fase de asociación). La superficie del chip se regeneró con una inyección de 30 segundos de $MgCl_2$ 3 M, después de cada ciclo de inyección.

Los datos se “referenciaron por duplicado” sustrayendo la respuesta de una superficie en blanco y la de una inyección de tampón y se usaron para analizar la constante de velocidad de asociación (k_a) y disociación (k_d), y la constante de disociación en el equilibrio KD. El conjunto de datos resultante se ajustó con un modelo de unión Langmuir 1:1 usando el programa informático de BIOevaluación Biacore 400, versión 1.0 (GE/Biacore). La tabla 7 resume las afinidades para las variantes hIgG1 y hIgG4 anti-CD27.131A humanizadas con proteínas CD27/His humanas y de macaco cangrejero.

Tabla 7: Datos de afinidad para la interacción de variantes hIgG1 y hIgG4 anti-CD27.131A humanizadas con CD27 humano y de macaco cangrejero marcado con His9G ("His9G" descrito como SEQ ID NO: 69).

Variantes anti-CD27 humanizadas	KD (M)	
	CD27/His humano	CD27/His de macaco cangr.
131A quimera hulgG1	2,92E-08	4,04E-08
hCD27. 131A VH6VL6 hulgG1	6,52E-08	5,15E-08
hCD27. 131A VH6VL7 hulgG1	7,17E-08	4,19E-08
hCD27. 131A VH6VL8 hulgG1	6,82E-08	5,65E-08
hCD27. 131A VH7VL6 hulgG1	4,13E-08	3,48E-08
hCD27. 131A VH7VL7 hulgG1	3,89E-08	3,17E-08
hCD27. 131A VH7VL8 hulgG1	4,49E-08	3,65E-08
hCD27. 131A VH8VL6 hulgG1	6,44E-08	4,66E-08
hCD27. 131A VH8VL7 hulgG1	6,33E-08	4,41E-08
hCD27. 131A VH8VL8 hulgG1	6,10E-08	3,23E-08
hCD27. 131A VH9VL9 hulgG1	6,22E-08	1,05E-07
131A quimera hulgG4	4,34E-08	3,12E-08
hCD27. 131A VH6VL6 hulgG4	1,68E-07	7,30E-08
hCD27. 131A VH6VL7 hulgG4	1,08E-07	8,20E-08

hCD27. 131A VH6VL8 hulgG4	9,91E-08	5,52E-08
hCD27. 131A VH7VL6 hulgG4	6,57E-08	5,82E-08
hCD27. 131A VH7VL7 hulgG4	8,24E-08	3,67E-08
hCD27. 131A VH7VL8 hulgG4	5,85E-08	4,01E-08
hCD27. 131A VH8VL6 hulgG4	1,32E-07	5,97E-08
hCD27. 131A VH8VL7 hulgG4	8,93E-08	7,68E-08
hCD27. 131A VH8VL8 hulgG4	1,10E-07	9,67E-08
hCD27. 131A VH9VL9 hulgG4	1,04E-07	7,29E-08

5

EJEMPLO 7: Actividad antitumoral de 131AVH6VL6-hIgG1 en comparación con 1F5-hIgG1 en un modelo tumoral de ratón

Ratones: Se generaron ratones B6.Cg-Cd27^{tm1(CD27)^{Jbo}}/Tac (ratones con huCD27KI) intercambiando el dominio extracelular del gen CD27 de ratón con el dominio extracelular del gen CD27 humano seguido de retrocruzamiento con respecto a la raza C56BL6/J hasta que un análisis de 1449 SNP mostró un 97,95 %-98,99 % del genoma del destinatario C57BL/6. Se obtuvieron ratones hembra huCD27KI de aproximadamente ocho a doce semanas de edad con un peso corporal promedio de 20,3 gramos (intervalo de 17,5–23,5 g) de una colonia de reproducción de Merck mantenida en Taconic Laboratory (Germantown, NY). Se proporcionaron alimento animal y agua convencionales a voluntad.

Reactivos de anticuerpos: Los anticuerpos monoclonales se obtuvieron a partir de fuentes internas como reservas congeladas (-80 °C). El anticuerpo 131AVH6VL6-hIgG1 y 1F5-hIgG1) humanizados se produjeron por líneas celulares recombinantes. El control del isotipo IgG2a de ratón (control del isotipo) se produjo a partir del cultivo celular de hibridoma y fue específico para el virus de la enfermedad de la bursitis infecciosa VP2-4-3_GV.

Formulaciones de reactivos de anticuerpos: Los tampones de formulación fueron específicos para cada anticuerpo para estabilizar proteínas y prevenir la precipitación. Las formulaciones fueron como sigue: control del isotipo: acetato de sodio 20 mM, sacarosa al 9 %, pH 5,5; 131AVH6VL6-hIgG1: acetato de sodio 20 mM, sacarosa al 9 %, pH 5,5; 1F5-hIgG1: fosfato de Na 10 mM + NaCl 75 mM + sacarosa al 3 %, pH 7,4.

Preparación de la línea celular tumoral e implante: MC38 es una línea celular derivada de un adenocarcinoma de colon de ratones C57BL6/J. Las células MC38 de una reserva

5 congelada se mantuvieron *in vitro* como un cultivo monocapa en medio de DMEM (Cellgro Cat.10-013CV) complementado con suero fetal bovino al 10 % (Hyclone Cat. SH30088.03) a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 % en aire. Se inyectaron por vía subcutánea (SC) 1 x 10⁶ células MC38 en fase logarítmica y subconfluentes en un volumen de 100 µl de medio basal de DMEM en el costado dorsal derecho de cada ratón. En primer lugar, los ratones se rasuraron
10 con recortadoras electrónicas en el área que se iba a usar para el implante.

Mediciones tumorales y pesos corporales: Los tumores se midieron el día antes de la primera dosis y después dos veces a la semana. Se midieron la longitud y ancho tumoral usando compás calibradores electrónicos y se determinó el volumen tumoral usando la fórmula volumen (mm³) = 0,5 x longitud x ancho², en la que la longitud es la dimensión más larga. Los
15 ratones se pesaron periódicamente para supervisar el estado de salud general. Antes del tratamiento, se pesaron los ratones y se midieron los tumores de ratones individuales. Para evitar el sesgo, se eliminó cualquier valor atípico en peso o volumen tumoral y los ratones restantes se distribuyeron en grupos de tratamiento con un tamaño tumoral medio equivalente. Cuando el volumen tumoral medio en los ratones que portaban tumores MC38 alcanzó
20 ~85 mm³ (intervalo de 70-100 mm³), alrededor de 5 días después del implante, se inició la dosificación. A los animales se les administraron anticuerpos como se describe a continuación.

Preparación de la solución de dosificación, administración y análisis: Las reservas congeladas de los anticuerpos que se iban a someter a prueba en el modelo animal se descongelaron y transfirieron a hielo húmedo. Para evitar la congelación-descongelación
25 repetida, se descongeló una vez cada frasco de reserva y se almacenó a 4 °C. Una vez descongelados, los anticuerpos se usaron en un plazo de un mes. Antes de cada dosificación, la solución madre de cada anticuerpo se diluyó a una concentración nominal en el diluyente apropiado y se dosificó inmediatamente. Se congelaron rápidamente alícuotas de soluciones de dosificación en hielo seco y se almacenaron a -80 °C hasta los análisis. Las soluciones de
30 dosificación se evaluaron usando la plataforma Meso Scale Discovery (MSD®, Rockville, MD), que se basa en una tecnología de múltiples matrices; una combinación de detección por electroquimioluminiscencia y matrices modeladas.

Dosificación y resultados: A ratones con inserción de huCD27 que portaban tumores MC38 se administraron 131AVH6VL6-hIgG1131A huIgG1, 1F5-hIgG1, o control del isotipo a
35 una dosis de 5 mg/kg, IP, cada 3-4 días durante un total de 7 dosis. Después de la dosificación,

5 se siguió supervisando a los animales y se midieron los volúmenes tumorales dos veces por semana. Como se demuestra por los resultados, que se muestran en la figura 4, la respuesta antitumoral frente a 131AVH6VL6-hIgG1 fue mayor que la respuesta antitumoral frente a 1F5.

EJEMPLO 8: Actividad antitumoral de 131AVH6VL6-hIgG1 en combinación con anticuerpo anti-PD-1 en un modelo tumoral de ratón

10 *Ratones:* Se obtuvieron ratones B6.Cg- Cd27^{tm1(CD27)^{Jbo}}/Tac (huCD27KI) hembra de aproximadamente diez a trece semanas de edad con un peso corporal promedio de 21,21 gramos (intervalo 18,06-23,21 gramos) de una colonia de cría mantenida en Taconic Laboratory (Germantown, NY). Se proporcionaron alimento animal convencional y agua a voluntad.

Reactivos de anticuerpos: Los anticuerpos monoclonales se obtuvieron de fuentes
15 internas como reservas congeladas (-80 °C). El 131AVH6VL6-hIgG1 y el anticuerpo IgG1 de ratón PD-1 antimurino (muDX400) se produjeron mediante líneas celulares recombinantes. El control de isotipo era una IgG2a de ratón específica para el virus de la enfermedad de la bursitis infecciosa VP2-4-3_GV y se produjo a partir del cultivo celular de hibridoma.

Formulaciones de reactivos de anticuerpos: Todos los anticuerpos se formularon en
20 acetato de sodio 20 mM, sacarosa al 9%, pH 5,5 para estabilizar las proteínas y prevenir la precipitación.

Preparación de la línea celular tumoral e implante: MB49 es una línea celular tumoral derivada de un carcinoma de vejiga de ratón C57BL6/J. Las células MB49 de una reserve congelada se mantuvieron in vitro como un cultivo monocapa en medio DMEM (Cellgro
25 Cat.10-013CV) complementado con suero bovino fetal al 10 % (Hyclone Cat. SH30088.03) a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 % en aire. Se inyectaron por vía subcutánea (SC) 5 x 10⁵ células MB49 en fase logarítmica y subconfluentes en un volumen de 100 µl de medio basal de DMEM en el costado dorsal derecho de cada ratón. En primer lugar, los ratones se rasuraron con recortadoras eléctricas en el área que se iba a usar para el implante.

30 *Mediciones tumorales y pesos corporales:* Los tumores se midieron el día antes de la primera dosis y después dos veces a la semana. Se midieron la longitud y ancho tumoral usando compás calibradores electrónicos y se determinó el volumen tumoral usando la fórmula $\text{volumen (mm}^3\text{)} = 0,5 \times \text{longitud} \times \text{ancho}^2$, en la que la longitud es la dimensión más larga. Los ratones se pesaron periódicamente para supervisar el estado de salud general. Antes del
35 tratamiento, se pesaron los ratones y se midieron los tumores de ratones individuales. Para

5 evitar el sesgo, se eliminó cualquier valor atípico en peso o volumen tumoral y los ratones restantes se distribuyeron en grupos de tratamiento con un tamaño tumoral medio equivalente. Cuando el volumen tumoral medio en los ratones que portaban tumores MB49 alcanzaron ~91,56 mm³ (intervalo de 80,94-102,89 mm³), alrededor de 7 días después del implante, se inició la dosificación. A los animales se les administraron anticuerpos como se describe a
10 continuación.

Preparación de la solución de dosificación, administración y análisis: Las reservas congeladas de los anticuerpos que se iban a analizar en el modelo animal se descongelaron y se transfirieron a hielo húmedo. Para evitar la congelación-descongelación repetida, cada vial de reserva se descongeló una vez y se prepararon partes alícuotas en volúmenes suficientes para un
15 único uso. Se usaron para este fin tubos de baja adhesión de polipropileno. Las partes alícuotas se congelaron instantáneamente y se almacenaron a -80 °C. Antes de cada dosificación, se descongeló una parte alícuota y se diluyó a una concentración nominal en el diluyente apropiado y se dosificó inmediatamente. Las partes alícuotas de soluciones de dosificación se congelaron instantáneamente en hielo seco y se almacenaron a -80 °C hasta su análisis. Las
20 soluciones de dosificación se evaluaron usando la plataforma Meso Scale Discovery (MSD[®], Rockville, MD), que se basa en una tecnología de múltiples matrices; una combinación de detección por electroquimioluminiscencia y matrices modeladas.

Dosificación y resultados: A ratones con inserción de huCD27 que portaban tumores MB49 se administraron 131AVH6VL6-hIgG1, muDX400, 131AVH6VL6-hIgG1 +muDX400,
25 o control del isotipo a una dosis de 5 mg/kg, IP. 131AVH6VL6-hIgG1 se administró cada 3-4 días durante un total de 6 dosis. muDX400 se administró semanalmente durante un total de 4 dosis. Después de la dosificación, se siguió supervisando a los animales y se midieron los volúmenes tumorales dos veces por semana. Como se demuestra por los resultados, que se muestran en la figura 5, hubo una respuesta mínima antitumoral frente a 131AVH6VL6-hIgG1
30 o muDX400 solo, no obstante, la terapia de combinación con 131AVH6VL6-hIgG1 + muDX400 produjo una eficacia antitumoral significativamente aumentada.

EJEMPLO 9: Ensayo de activación de NF-κB

Células: Células renales embrionarias humanas HEK293FT que contenían la construcción indicadora NF-κB–luciferasa (pNiFty2-Luc, Invivogen) se crearon previamente

- 5 mediante procedimientos de transfección estables usando selección de fármacos de zeocina (células 293FT-NF- κ B-luciferasa).

Cultivo celular: Se cultivaron células 293FT-NF κ B-luciferasa en DMEM + glutamina 2 mM, (Cellgro) complementado con suero de bovino fetal inactivado térmicamente al 10 % (Hyclone), 1X Pen/estrep/glutamina (Cellgro) y 200 ug/ml de zeocina (Life Technologies).

- 10 *Anticuerpos:* Se produjeron anticuerpos IgG1 e IgG4 hCD27.131A mediante expresión transitoria en células CHO-EXPI o 293-EXPI. Se produjo 1F5 IgG1 mediante expresión transitoria en células 293-EXPI. Se produjo hCD27.15-4B IgG4 mediante expresión estable en células CHO. Todos los anticuerpos se purificaron mediante metodología de proteína A estándar.

- 15 *Transfecciones:* Se clonaron ADNc de longitud completa que codifican proteínas para CD27 WT humano (secuencia de referencia: NP_001233), CD27 humano variante p.Ala59Thr ("A59T", frecuencia de alelos: 0,2, secuencia de referencia: rs25680) o CD27 de macaco de la India/macaco cangrejero (secuencia de referencia: XP_001104337.1 / XP_005569963.1) en un vector de expresión pCI-neo. Los plásmidos CD27 se transfectaron transitoriamente en células
20 293FT-NF κ B-luciferasa, usando Lipofectamina 2000 (Life Technologies). Se usó citometría de flujo para confirmar la expresión superficial de todos los constructos CD27.

- Estimulación con anticuerpos:* Aproximadamente 16-20 h después de la transfección transitoria de construcciones CD27, las células se recolectaron con un tampón de disociación celular (Millipore) o TyrpLE Express (Life), se contaron y se volvieron a plaquear en Opti-
25 MEM (Life Technologies) a 5.000-10.000 células por pozo en placas de luminiscencia de fondo transparente de 96 pozos (Corning) y se dejaron en reposo/adherirse durante 30-180 minutos a 37 °C antes de la estimulación con anticuerpos anti-CD27 solubles. Los anticuerpos anti-hCD27 hCD27.131A IgG1 o hCD27.131A IgG4 (dosis máxima 10 μ g/ml), 1F5 IgG1 (dosis máxima 10 μ g/ml) y hCD27.15-4B IgG4 (dosis máxima 160 μ g/ml) se añadieron después a
30 células por triplicado con una serie de dilución de 4 veces o 10 veces, tal como se indica; las células se incubaron durante 16-20 horas a 37 °C.

Ensayo para evaluar la actividad de NF- κ B: Después de la incubación con anticuerpos durante 16-20 h a 37 °C, las células se dejaron en reposo a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de la adición de Bright-Glo (Promega). Después las placas se protegieron de la

5 luz y se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente antes de analizarlas en un
luminómetro/lector de placas por luminiscencia (Molecular Device- LJJL BioSystem o Envision
system). Los valores de cambio, en veces, con anticuerpo se calcularon en base a condiciones
sin ningún anticuerpo. Los valores de cambio, en veces, se usaron para aplicar ajustes de curva
no lineales para respuestas a la dosis usando el programa informático GraphPad Prism [modelo:
10 log(agonista) frente a respuesta – pendiente variable (cuatro parámetros) sin ninguna restricción
aplicada].

Mediante comparación de actividad soluble a lo largo de isoformas CD27, hCD27.131A
VH6VL6 huIgG1 presentó el potencial más elevado para inducir actividad de NF- κ B a lo largo
de todas las isoformas (Fig. 6). hCD27.131A VH6VL6 huIgG1 mostraron una potencia
15 comparable para Cd27 humano WT y A59T (promedio de CE₅₀ 2,22 y 4,72 nM
respectivamente), y una potencia aproximadamente 7 veces más fuerte para CD27 de macaco
de la India (promedio 0,29 nM) (Tabla 8). Por el contrario, 1F5 huIgG1 no fue
consecuentemente activo en forma soluble y, por lo tanto, los valores de CE₅₀ no pudieron
calcularse para 1F5 huIgG1 (Fig. 6).

20 hCD27.15-4B IgG4 (versión humanizada de hCD27.15 del documento WO2012/004367
con regiones CDR idénticas, SEQ ID NO: 41 y 42) mostraron consecuentemente actividad
frente a células que expresan hCD27 WT, pero no células que expresan CD27 A59T o que
expresan CD27 de macaco de la India. Esto sugiere que hCD27.15-4B no sería activo frente al
alelo A59T de CD27, presente globalmente a una frecuencia del 20 %. La misma tendencia se
25 observó para el clon hCD27.15 precursor (datos no mostrados). Además, el mAb hCD27.15-4B
IgG4 es menos potente en la inducción de la actividad de NF- κ B que hCD27.131AVH6VL6-
huIgG1. En estos experimentos, hCD27.15-4B IgG4 no induce un nivel para la señalización de
NF- κ B incluso a dosis de 160 μ g/ml y, por lo tanto, no se pudo calcular un valor de CE₅₀. La
tabla 9 muestra valores de cambio, en veces, para la activación de NF- κ B a una única
30 concentración de 2,5 μ g/ml para ilustrar diferencias de actividad a dosis más reducidas. Por
ejemplo, a 2,5 μ g/ml en células que expresan WT CD27, hCD27.131A VH6VL6 huIgG1
mostró una potencia más elevada que hCD27.15-4B IgG4 (cambio en veces promedio: 2,52 $\pm$
,45 frente a 1,82 $\pm$,38, valor de p de ensayo en t por parejas: 0 ,01) o frente a 1F5 huIgG1
(cambio en veces: 1,34 $\pm$,29, valor de p: 0,001). En general, estos datos muestran que
35 hCD27.131A VH6VL6 huIgG1 muestra una actividad de NF- κ B luciferasa frente a WT CD27

- 5 y el alelo de variante menor A59T de CD27, así como CD27 de macaco de la India e ilustran cómo hCD27.131A VH6VL6 huIgG1 muestra una actividad más elevada frente a 1F5 huIgG1 y una actividad más potente frente a hCD27.15-4B IgG4.

Varias variantes hCD27.131A humanizadas se analizaron para evaluar la actividad de NF-κB luciferasa inducida por CD27 (Figura 7). Todas las variantes humanizadas mostraron una actividad superior que 1F5 IgG1. La comparación directa de anticuerpos hCD27.131A quiméricos de ratón/humanos mostró una activación similar de marcos estructurales de huIgG1 o huIgG4 quiméricos en la actividad de NF-κB luciferasa (Fig. 7A). En general, todas las variantes hCD27.131A huIgG1 se comportaron de forma similar entre sí mostrando una actividad de NF-κB luciferasa claramente superior con respecto a 1F5 huIgG1 (mediana del cambio en veces a 10 µg/ml: 5,32 frente a 2,23, Fig. 7A). De forma similar, todas las variantes de hCD27.131A IgG4 mostraron una actividad superior con respecto a 1F5 huIgG1 (mediana del cambio en veces a 10µg/ml: 3,06 frente a 1,73), con un intervalo de actividad más amplio observado entre anticuerpos 131A IgG4 individuales (Fig. 7B).

Tabla 8: Bioactividad de hCD27.131A VH6VL6 huIgG1, 1F5 huIgG1, hCD27.15-4B IgG4 en un ensayo indicador de NF-κB-luciferasa: valores de CE₅₀ y Emax basados en curvas de respuesta a las dosis ajustadas.

Anticuerpo	Diana	CE ₅₀ ± SD (nM)	Emax ± SD (cambio en veces)	N = número de ajustes de curva determinables
hCD27.131A VH6VL6 huIgG1	CD27 humano	2,22 ± 2,17	2,955 ± 0,362	6
	CD27 A59T humano	4,72 ± 1,87	3,220 ± 0,445	5
	CD27 de macaco de la India	0,29 ± 0,16	2,111 ± 0,193	5
1F5 huIgG1	CD27 humano	NA (Baja actividad)	1,482 ± 0,266	5
	CD27 A59T humano	NA (Baja actividad)	1,299 ± 0,220	5
	CD27 de macaco de la India	NA (Baja actividad)	1,333 ± 0,218	3
hCD27.15-4B IgG4	CD27 humano	NA (Ningún nivel)	NA (Ningún nivel)	0
	CD27 A59T humano	NA (Baja actividad)	NA (Baja actividad)	0
	CD27 de macaco de la India	NA (Baja actividad)	NA (Baja actividad)	0

- 5 Tabla 9: Bioactividad de hCD27.131A VH6VL6 huIgG1, 1F5 huIgG1, hCD27.15-4B IgG4 en un ensayo indicador de NF- κ B-luciferasa: Valores de cambio, en veces, a 2,5 μ g/ml.

Anticuerpo	Diana	Valores de cambio, en veces, de 2,5 μ g/ml $\pm$ SD	n
hCD27.131A VH6VL6 huIgG1	CD27 humano	2,52 $\pm$,45	6
	CD27 A59T humano	2,61 $\pm$,58	5
	CD27 de macaco de la India	2,11 $\pm$,35	5
1F5 huIgG1	CD27 humano	1,34 $\pm$,29	6
	CD27 A59T humano	1,23 $\pm$,22	5
	CD27 de macaco de la India	1,22 $\pm$,13	5
hCD27.15-4B IgG4	CD27 humano	1,82 $\pm$,38	3
	CD27 A59T humano	0,97 $\pm$,02	2
	CD27 de macaco de la India	0,99 $\pm$,06	2

EJEMPLO 10: Bioactividad en ensayos de coestimulación de linfocito T humano y de macaco de la India primario

- 10 Se obtuvieron linfocitos T CD8⁺ de capas leucocitarias usando el cóctel de enriquecimiento de linfocitos CD8⁺ humanos RosetteSep (StemCell Technologies, Vancouver, Canadá) según las instrucciones del fabricante. En resumen, la capa leucocitaria se incubó con el cóctel de anticuerpos, se diluyó con PBS + FBS al 2%, después se centrifugó en un medio de densidad boyante Ficoll-Paque Plus (GE Healthcare, Reino Unido) para aglomerar las células
- 15 no deseadas junto con los RBC. Los linfocitos T CD8⁺ se retiraron después del plasma y la

interfaz del medio de densidad, se lavaron ampliamente y se lisaron con tampón de lisis ACK (Thermo Fisher, MA, Estados Unidos). Los linfocitos T CD8⁺ T sin tratamiento previo se aislaron mediante procesamiento adicional de la muestra usando el juego de enriquecimiento de linfocitos T CD8⁺ indiferenciados previo humanos (BD Biosciences, CA, Estados Unidos). Las células se usaron frescas o si no se congelaron para su uso en futuros experimentos.

Para el ensayo de activación, se volvieron a suspender linfocitos CD8⁺ indiferenciados a $7,5 \times 10^5$ células/ml en DMEM-F12 (Gibco, CA, Estados Unidos), suero humano inactivado térmicamente al 5% (Sigma, MO, Estados Unidos), 2-mercaptoetanol 50 μ M (Sigma, MO, Estados Unidos), 100 U/ml de penicilina y 100 ug/ml de estreptomycin (Lonza, Suiza). Se cultivaron $1,5 \times 10^5$ células en presencia de una dosis subóptima de α CD3 (0,025-0,05 μ g/ml de clon OKT3, Biolegend, CA, Estados Unidos) y α CD28 (1 μ g/ml de clon 15E8, Cell Sciences, MA, Estados Unidos) con 131AVH6VL6-hIgG1 soluble, 1F5-hIgG1, isotipo o anti-CD3/anti-CD28 solo en una placa de 96 pozos de fondo plano durante 3 días en una incubadora a 37 grados Celsius, CO₂ al 5 %. Siguiendo la estimulación, las células se lavaron con PBS, y después se tiñeron con un colorante de viabilidad fijable (eBioscience, CA, Estados Unidos) durante 30 minutos a 4 °C. El colorante en exceso se retiró mediante lavado y las células se bloquearon con TruStain FcX (Biolegend, CA, Estados Unidos). Las células se incubaron después con anticuerpos fenotípicos (CD69 antihumano de ratón FITC (clon FN50, BD Biosciences, CA, Estados Unidos), CD4 antihumano de ratón PE/CF594 (clon L200, BD Biosciences, CA, Estados Unidos), CD25 antihumano de ratón PE/Cy7 (clon M-A251, BD Biosciences, CA, Estados Unidos) y CD3 antihumano de ratón Pacific Blue (clon SP34-2, BD Biosciences, CA, Estados Unidos) y CD8a antihumano de ratón APC/Cy7 (clon RPA-T8, Biolegend, CA, Estados Unidos)) durante 30 minutos a 4°C antes de lavarlas y fijarlas con paraformaldehído al 1 %. La activación linfocitos T se midió mediante citometría de flujo en el BD LSRFortessa™ (BD Biosciences, CA, Estados Unidos) para marcadores de superficie CD25 y CD69. La activación de linfocitos T CD8⁺ se midió mediante el % de linfocitos T CD8⁺ que son CD25⁺CD69⁺.

131AVH6VL6-hIgG1 tenía actividad en el ensayo de linfocitos T CD8⁺ primarios en forma soluble (media de 2,3 veces de aumento con respecto al control de isotipos), mientras que 1F5-hIgG1 no tenía (Figura 14).

5 Tabla 10

mAb	Cambio en veces en % de linfocitos T CD8 activados con respecto al control de isotipo									
	do- nante 87	do- nante 84	do- nante 91	do- nante 11	do- nante 49	do- nante 56	do- nante 816	do- nante 641	Avg	SD
131AVH6VL6- 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

EJEMPLO 11: Bioactividad en cultivos de tumores humanos primarios

Especímenes de tumores humanos de pacientes con carcinoma de pulmón de célula no pequeña (NSCLC), carcinoma celular renal (RCC) y carcinoma de cabeza y cuello (H&N) se obtuvieron de vendedores comerciales según regulaciones estatales y federales.

Digestión de tumor humano para generar el tumor mixto TIL

Se recogieron tejidos tumorales nuevos en los sitios de operación y se enviaron en medio AQIX (AQIX, Reino Unido) durante la noche a 4 °C a Merck Research Laboratories, Palo Alto, CA. Se disoció una única célula de tumores mediante un corte fino con un escalpelo, operación seguida por una incubación de 30 minutos a 37 °C en medio de digestión que contenía 10 ml de medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) (Cellgro, N° de cat. 10-013-CV) con 100 mg/ml de colagenasa tipo I (Invitrogen, N° de cat. 17100-017) y 10.000 U/ml de DNasa I (Worthington Biochemical, N° de cat. LS002060). Las muestras digeridas se pipetearon hacia arriba y hacia abajo varias veces, se filtraron a través de un filtro de 70 µm y se lavaron con medio completo DMEM. Si la variabilidad celular era inferior al 30 %, se realizó una separación por gradiente de densidad de Ficoll para enriquecer células vivas. Las células mixtas de digestión de tumor se sometieron a centrifugación por gradiente de densidad Ficoll-Paque Plus (GE Healthcare, N° de cat. 17-1440-03) a 1000 × g durante 20 minutos. Las células vivas enriquecidos se recogieron de la interfaz de medio:Ficoll y se lavó 2 veces con solución salina tamponada con fosfatos de Dulbecco (DPBS).

Detección IFN γ en sobrenadante de cultivo de tumor TIL para la activación de linfocito T infiltrado con tumor

Un total de $0,1 \times 10^6$ células digeridas de tumor/pozo se cultivaron en placas de fondo Redondo de 96 pozos y se estimularon con 10 ng/ml de anti-CD3 (BioLegend, clon OKT3, N° de cat. 371304) soluble en presencia de la concentración indicada de 131AVH6VL6-hIgG1 (Transfección de plásmido transitorio de células CHO-EXPI – cultivo en suspensión), anti-PD1

5 (pembrolizumab), o hCD27.15-4BIgG4, IF5-hIgG1, o isotipos (anti-PCSK9, IgG1 y IgG4). Los sobrenadantes se recogieron el día 6 y se midió IFN γ usando el kit de cultivo tisular de IFN γ humano (MSD, N° de cat. K151AEB).

Dado que CD27 se expresa en linfocitos T indiferenciados, así como en linfocitos T de memoria, lanzamos la hipótesis de que 131AVH6VL6-hIgG1 podría tener efectos
 10 estimuladores en linfocitos T de memoria infiltrados en tumores. Para evaluar la capacidad de 131AVH6VL6-hIgG1 para activar linfocitos T en el entorno inmunosupresivo de tumores humanos, usamos la población celular mixta de digestión de tumores humanos para los experimentos. Se añadieron 0,1, 1, 10 y 20 μ g/ml de 131AVH6VL6-hIgG1 al cultivo de células de tejidos tumorales digeridos durante 6 días en presencia de 10 ng/ml de anti-CD3. IFN γ se
 15 midió en los sobrenadantes del día 6. Los resultados de 20 tumores se muestran en la figura 8. 131AVH6VL6-hIgG1 potenció la producción de IFN γ inducida por anti-CD3 de TIL de tumores humanos en una forma dependiente de la dosis con un cambio estadísticamente significativo a 10 y 20 μ g/ml ($p < 0,001$ y $p < 0,01$, respectivamente). 131AVH6VL6-hIgG1 también se estudió mediante comparación con otros dos mAb anti-CD27, h27.15-4BIgG4 y IF5-
 20 IgG1, en el ensayo de producción de IFN γ de TIL de 13 tumores (Fig. 9). 131AVH6VL6-hIgG1 fue el único mAb que mostró un aumento estadísticamente significativo de producción de IFN γ inducida por anti-CD3 ($p < 0,05$).

EJEMPLO 12: Barrido de alanina para la identificación de epítipo de anticuerpos anti-CD27

La capacidad de diversos anticuerpos anti-hCD27 para unirse a una serie de mutantes de
 25 alanina de hCD27 se determinó usando células CHO-K1, vector vacío pCI-neo transfectado transitoriamente, pCI-neo.hCD27 y diversas construcciones mutantes pCI-neo.CD27Ala. Las transfecciones se llevaron a cabo en placas de 6 pozos con 4 μ g de ADN de plásmido y 10 μ l de reactivo lipofectamina 2000 (Invitrogen, 11668-019) por pocillo, ambos diluidos en OPTI-MEMI (Gibco, N° de cat. 31985), según las instrucciones del fabricante.

30 Después de incubar las células transfectadas durante un día a 37°C y CO₂ al 5 % en una incubadora humidificada, se lavaron una vez en DPBS, se separaron con 400 μ l de solución de disociación celular exenta de enzima (Gibco, 13151-014) y se recogieron en 800 μ l de tampón MACS enfriado con hielo (Miltenyi Biotec, 130-091-221). Las células separadas se transfirieron a placas de pozos de fondo redondo de 96 pozos a aproximadamente $1,2 \times 10^5$
 35 células/pocillo. Después de que se asentaran las células, de descartar los sobrenadantes y de

5 resuspender las células en el volumen residual, los anticuerpos primarios se añadieron y se incubaron durante 30 minutos a 4°C. Las células se lavaron tres veces con DPBS/BSA al 1%, seguido por centrifugación, se descartaron los sobrenadantes y se resuspendieron en el volumen residual. La unión de los anticuerpos primarios se detectó mediante tinción durante 30 minutos a 4°C con IgG-FITC antirratón de cabra (BD Bioscience, 349031, 2 µl/pocillo) o IgG-FITC
 10 antihumano de cabra (específico de cadena γ) (SouthernBiotech, 2040-02, 2 µl/pocillo). Después de lavar una vez, se detectó la unión de anticuerpo usando el lector de placas HTS (FACS Canto II) y el programa informático FlowJo para análisis de datos. Los desechos, las células muertas y los dobles se excluyeron del análisis. La unión se expresó como la media geométrica de la señal de FITC, con respecto a la unión del anticuerpo a hCD27, que se
 15 estableció como el 100%.

Tal como se muestra en la figura 10, los aminoácidos mutantes P8, H36, R37 y K38 dan como resultado la pérdida de unión de hCD27.131A de ratón a hCD27, como se indica mediante el sombreado oscuro. hCD27.131A muestra un perfil de unión distinto de hCD27.15, 1A4 y 1F5IgG1.

20 EJEMPLO 13: Mapeo de epítomos de CD27 y 131AVH6VL6-hIgG1 mediante estructura cristalina por rayos X

Formación de complejo y purificación:

El complejo CD27/131AVH6VL6Fab se formó incubando a una relación molar de 2:1 de 06AOV (CD27) y 01APN (Fab) respectivamente durante 48 horas a 4 °C. La mezcla de
 25 reacción se cargó después en una columna Superdex 200 HiLoad 16/600 (120 ml) y se reunieron fracciones en base a análisis SEC-UPLC. El complejo reunido se dializó después frente a Tris 25 mM, NaCl 100 mM, pH 8,0. El material dializado se centrifugó y se filtró a través de un filtro de jeringa de 22 µm.

Procedimiento de cristalización de CD27+Fab

30 Se prepararon muestras para cristalización mediante la adición de 6,25 µl de una reserva de cloruro de cadmio 40 mM a una parte alícuota de 25 µl de un complejo CD27-Fab en un tampón que consistía en Tris 25 mM, pH=8,0 y cloruro de sodio 100 mM. La concentración de la proteína de muestra final fue de 12,6 mg/ml y la concentración de cloruro de cadmio fue 8,0 mM. Las muestras se mantuvieron a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 horas
 35 antes de la configuración.

5 El cribado inicial se realizó usando un sistema microfluídico de difusión de interfaz libre de Topaz, chips Topaz 4.96 (Fluidigm) y tamices disponibles comercialmente. Los chips se configuraron a temperatura ambiente y se mantuvo subsiguientemente a 18°C. Las condiciones siguientes se eligieron para el traslado a un sistema de difusión de vapor:

Tamiz: Rigaku Wizard Cryo 1-2 (Nº de cat. 1008649)

10 Condición: Imidazol 0,1 M, pH=8,0 + 40% v/v de PEG 400

Tamiz: Jena Bioscience Classic HTS1 (Nº de cat. CS-201L)

Condición: Tris 0,1 M, pH=8,5 + 30% v/v de PEG 3000 + sulfato de litio 0,2 M

Los cristales para estudios de difracción de rayos X se produjeron usando un procedimiento de difusión de vapor de gotas de asiento. Las condiciones de pozo de la placa consistían en Tris 100 mM, pH 8,0-8,5 y PEG 400 al 30-50 % v/v se dispensaron usando un formulador (Formulatrix). Las gotas que consistían en volúmenes iguales de pozo y proteína (0,22 ul + 0,22 ul) se dispensaron a temperatura ambiente usando un Oryx4 (Douglas Instruments) y se mantuvieron subsiguientemente a 18°C. Los cristales crecieron durante un periodo de un mes.

20 Se produjeron cristales también mediante la adición de una reserva de semillas preparada en un tampón que consistía en Tris 100 mM, pH=8,5 y PEG 400 al 40% v/v. Las gotas consistían en 0,30 ul de proteína + 0,20 ul de pozo + 0,1 ul de reserva de semillas se dispensaron a temperatura ambiente usando un Oryx4 (Douglas Instruments) y se mantuvieron subsiguientemente a 18°C. Los cristales crecieron durante un periodo de un mes.

25 *Recolección de cristales y recogida de datos*

Un cristal del ensayo de cristalización Nº 4482 gota F 1 se recogió de la gota de cristalización con un Litholoop de 0,3 mm de malla (Molecular Dimensions Ltd, Suffolk, Reino Unido) y se criocongeló en nitrógeno líquido. La recogida de datos se realizó en la línea de haz de la Industrial Macromolecular Crystallography Association (IMCA), sector 17 de la Advanced Photon Source (APS) en el Argonne National Laboratory (ANL, Lemont, IL). Los datos se recogieron a una longitud de onda de 1,0 Å usando un detector Pilatus 6M (Dectris AG, Baden-Dättwil, Suiza). Los datos se procesaron usando el programa informático de procesamiento automático autoPROC con llamadas a XDS para indexación e integración, AIMLESS para escala, POINTLESS para análisis de datos y STARANISO para aplicar límites

- 5 de difracción anisotrópicos. El parámetro para la celda unidad del cristal es $a=114,20$,
 $b=126,10$, $c=131,600$, $\alpha=90^\circ$, $\beta=90^\circ$, $\gamma=90^\circ$, grupo espacial C222(1).

Elucidación de estructura y refinamiento

- La estructura se resolvió mediante reemplazo molecular usando el programa MOLREP. Se usaron las entradas PDB 2XTJ y 5TLS como sondas de búsqueda para el Fab y el antígeno, respectivamente. Usando parámetros por defecto se localizó en primer lugar la región VH+VL (Rf/sigma = 7,91, TF/sigma = 10,83), después el fragmento CH1+CL usando la región variable como modelo de entrada fijo para la traducción (Rf/sigma = 11,56, TF/sigma=23,70). No obstante, en este estadio el antígeno no podría disponerse de forma no ambigua (mejor “solución” Rf = 4,73, Tf/sigma = 3,77). El modelo se refinó usando el programa informático
- 15 autoBUSTER. Aunque los valores de R_{free} y R_{work} fueron altos (41,4% y 38,4%, respectivamente), el mapa de densidad electrónica mostró coherencia con la mayor parte de las sustituciones e inserciones o deleciones de secuencia entre el Fab usado como sonda y la estructura final. Estas se corrigieron usando el programa COOT. La estructura resultante se refinó de nuevo con autoBUSTER a R_{free} y R_{work} del 34,3% y el 30,8%, respectivamente. Se
- 20 intentó de nuevo el reemplazo molecular usando este modelo como coordenadas fijadas, lo que dio como resultado una solución no ambigua para la función de traducción (TF/sigma=17,67). Etapas adicionales de reconstrucción y refinamiento condujeron a valores finales de R_{free} y R_{work} del 22,4% y el 20,0%, respectivamente. El modelo final contenía residuos de CD27 6 a 88 y 94 a 100, residuos de cadena ligera de Fab 1 a 212, residuos de cadena pesada de Fab 1 a 131
- 25 y 137 a 217, 6 cationes de cadmio, una molécula de PEG 400 y 288 aguas. No se encontró ningún sitio de glucosilación ordenado.

Análisis de interacciones Fab-antígeno

- La tabla siguiente enumera todos los contactos entre Fab y antígeno (enlaces de H en negrita “H”, puentes salinos en negrita cursiva (“SB”), se usó un corte de 3,30 Å para
- 30 interacciones polares):

Tabla 11

Listado de contactos $\leq 4,0$ Å entre anticuerpo y CD27						
Cadena ligera de Fab				Antígeno		Distancia (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	2,95 H
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	2,81 SB
Asp	49	Od2	Arg	37	Nh2	2,98 SB
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	2,93 H
Phe	95	Ce2	Lys	38	Nz	3,85
Phe	95	Cz	Lys	38	Nz	3,52
Cadena pesada de Fab				Antígeno		Distancia (Å)
Asn	31	Nd2	Lys	17	Cd	3,60
Asn	31	Nd2	Lys	17	Ce	3,86
Asn	31	Od1	Lys	17	Nz	3,29 H
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	3,24 H
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	3,21 H
Thr	53	N	Gln	35	Oe1	2,76 H
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	3,18 H
Thr	53	N	Gln	35	Ne2	3,90
Asn	52	Od1	Gln	35	Ne2	3,65
Thr	53	Og1	Gln	35	Ne2	3,25 H
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	2,87 H
Thr	30	C	Gln	35	Ne2	3,67
Asn	31	O	His	36	N	2,88 H
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	2,80 SB
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	Cz2	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

5

Además de numerosos contactos de van der Waals, varios enlaces de H y puentes salinos se implicaron en la interfaz. El paratopo implica todas las 3 regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de cada una de las cadenas ligera y pesada. El epítipo, no obstante, está limitado al primer dominio rico en cisteína (CRD). Además de un segmento cercano al extremo N-terminal, los residuos 8 a 11 y el residuo 17, todos los contactos se hicieron con residuos 34 a 38 (véanse las figuras 11 y 12). La cantidad total de superficie quemada después de la formación del complejo antígeno-anticuerpo es de 679 Å² y de 616 Å² de superficies accesibles a disolvente de CD27 y Fab, respectivamente (véase la figura 11).

10

EJEMPLO 14: Estudios de competencia de anticuerpos anti-CD27 para su unión a hCD27

15

Se sembraron células CHO-K1, que expresaban de forma estable hCD27, en placas de 96 pozos (Nunc, 167008) a 4 x 10⁴ células/pozo y se incubaron a 37°C y CO₂ al 5% en una

5 incubadora humidificada. Se permitió que diluciones seriadas de anticuerpos anti-hCD27 se unieran durante 2 horas a 37°C y CO₂ al 5%. Después se añadió un segundo anticuerpo anti-hCD27 a una concentración fijada y se incubó durante 1 hora a 37°C y CO₂ al 5%. Se usó una lavadora ELx405 BioTEK para lavar las células tres veces en DPBS/Tween al 0,05%. La unión del anticuerpo anti-hCD27 que se añadió a una concentración fijada se detectó añadiendo o bien
 10 IgG antihumana de cabra-HRP (Jackson Immuno Research, 109-035-088, 1:1000 de dilución) o bien IgG antirrátón de cabra-HRP (Southern Biotech, 1030-05, 1:5000 de dilución). Las placas se incubaron durante 1 hora a 37°C y CO₂ al 5% y se lavaron tres veces, tal como se ha descrito anteriormente. Se añadió cromógeno estabilizado TMB (Invitrogen, SB02) y las células se incubaron durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente. La reacción se detuvo
 15 añadiendo un volumen igual de H₂SO₄ 0,5 M Finalmente, se usó el lector iEMS Reader MF (Labsystems) o el lector de placas Envision (Perkin Elmer) para medir la absorbancia a 460 y 620 nm.

Para determinar si hCD27.131A de ratón y hCD27.15 de ratón eran capaces de competir de forma cruzada con 1F5IgG1 por su unión a hCD27 se realizaron ELISA basados en células
 20 de competición. Se permitió que una dilución seriada de 1F5IgG1 se uniera a hCD27 expresado en células CHO-K1. Después se detectó la unión de hCD27.131A de ratón o hCD27.15 de ratón. También se realizó el experimento inverso, en el que se permitió que diluciones seriadas de hCD27.131A de ratón o hCD27.15 de ratón se unieran, seguido de la detección de la unión de 1F5IgG1. Como se muestra en la figura 13, el hCD27.131A de ratón no interfiere con la
 25 unión de 1F5IgG1, lo que indica que estos dos anticuerpos se unen a distintos epítomos del hCD27. Se obtuvieron datos similares para hCD27.15 de ratón, lo que maestro que no compite con 1F5IgG1 para su unión a hCD27. Solo cuando se permitió que se uniera primero 1F5IgG1, pudo observarse una pérdida moderada de unión de hCD27.15 de ratón a concentraciones elevadas.

30 La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de los EE.UU., n° 62/399, 837 y de la solicitud provisional de los EE.UU. n° 62/546,214 las cuales son incorporadas por referencia en su totalidad en el presente documento. Todas las referencias citadas en el presente documento se incorporan por referencia en la misma medida que si cada publicación individual, entrada en bases de datos (por ejemplo, secuencias de Genbank o
 35 entradas en GeneID), solicitud de patente o patente se indicara específica e individualmente

5 para que fuera incorporada por referencia. Esta declaración de incorporación por referencia está destinada a los solicitantes, de conformidad con el C.F.R., 37, §1.57(b)(1), para hacer referencia a todas y cada una de las publicaciones individuales, entradas en bases de datos (por ejemplo, secuencias de Genbank o entradas en GeneID) solicitudes de patente o patentes, cada una de las cuales se identifica claramente con arreglo al C.F.R., 37, §1.57(b)(2), incluso si dicha cita no es

10 inmediatamente adyacente a una declaración dedicada de incorporación por referencia. La inclusión de declaraciones dedicadas de incorporación por referencia, si procede, dentro de la memoria descriptiva no debilita de ninguna manera esta declaración general de incorporación por referencia. La cita de las referencias en el presente documento no pretende ser una admisión de que la referencia sea una técnica anterior pertinente, ni tampoco constituye ninguna admisión

15 en cuanto al contenido o la fecha de estas publicaciones o documentos. En la medida en que las referencias proporcionen una definición de un término reivindicado que esté en conflicto con las definiciones proporcionadas en la presente memoria descriptiva, las definiciones proporcionadas en la presente memoria descriptiva se usarán para interpretar la invención reivindicada.

20 La presente invención no se ha de limitar en alcance por los modos de realización específicos descritos en el presente documento. De hecho, diversas modificaciones de la invención, además de las descritas en el presente documento, serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior y las figuras adjuntas. Se pretende que dichas modificaciones se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

25 Se considera que la memoria descriptiva escrita anterior es suficiente para posibilitar que un experto en la técnica ponga en práctica la invención. Diversas modificaciones de la invención, además de las mostradas y descritas en el presente documento, serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior y se encontrarán dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

30 Tabla 12: Información de secuencia

Descripción	SEQ ID NO:	SECUENCIA
H - CDR1 de 131A	1	NYGX₁N X ₁ = M, V, L, I, G, A, S, T
H - CDR2 de 131A	2	WIX₁X₂X₃X₄GEPTYAEEFKG X ₁ = N o cualquier aminoácido excepto M, C X ₂ = T o cualquier aminoácido excepto M, C

		X ₃ = N o cualquier aminoácido excepto M, C X ₄ = T o cualquier aminoácido excepto M, C
H - CDR3 de 131A	3	EGDAX₁DY X ₁ = M o cualquier aminoácido excepto M, C
L - CDR1 de 131A	4	SASSVSX₁H X ₁ = M, V, L, I, G, A, S, T
L - CDR2 de 131A	5	X₁X₂SKLAS X ₁ = D o cualquier aminoácido excepto M, C X ₂ = T o cualquier aminoácido excepto M, C
L - CDR3 de 131A	6	QXX₁X₂X₃YPFT X ₁ = W o cualquier aminoácido excepto M, C X ₂ = N o cualquier aminoácido excepto M, C, P X ₃ = S o cualquier aminoácido excepto M, C, P
VH DE 131A PRECURSOR	7	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFT NYGMN WVKQAPGKGLK WMG WINTNTGEPTYAEEFKGR FAFSLETSATTAYLQINNLIKNE DTA TYFCARE GDAMDY WGQGTSTVTVSS
VL DE 131 PRECURSOR	8	QIVLTQSPAISASPGKVTMTCS SASSVS MYH WYQQKSGTSPKRWI YDTSKL ASGVPARFSGSGGTSYSLTISSEAEADAATYYC QQWNSYP FTFGSGTKLEIK
VH de 131 de género humanizado	9	EIQLVQSGAEVKKPGASVKX ₁ SCKASGYTFT NYGX₂ NWVX ₃ QAPGQG LKW ₄ X ₅ IX₆X₇X₈X₉GEPTYAEEFKGR FTFTLX ₁₀ TSX ₁₁ X ₁₂ TAYX ₁₃ EX ₁₄ SSLRX ₁₅ EDTAVYYCAREGX ₁₆ X ₁₇ X ₁₈ DY WGQGTSTVTVSS 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 o cualquier aminoácido excepto M o C X ₆ = N o cualquier aminoácido excepto M, C X ₇ = T o cualquier aminoácido excepto M, C X ₈ = N o cualquier aminoácido excepto M, C X ₉ = T o cualquier aminoácido excepto 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 o cualquier aminoácido excepto M, C X ₁₇ = A o cualquier aminoácido excepto M, C X ₁₈ = M o cualquier aminoácido excepto C
VH6 DE 131A (HUMANIZADO)	10	EIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT NYGMN WVKQAPGQGL KWMG WINTNTGEPTYAEEFKGR FTFTLDTISATYMESSLRSEDT AVYYCARE GDAMDY WGQGTSTVTVSS
VH7 DE 131A (HUMANIZADO)	11	EIQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFT NYGMN WVKQAPGQGL KWMG WINTNTGEPTYAEEFKGR FTFTLDTISATYMESSLRSEDTA VYYCARE GDAMDY WGQGTSTVTVSS
VH8 DE 131A (HUMANIZADO)	12	EIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT NYGMN WVKQAPGQGL KWMG WINTNTGEPTYAEEFKGR FTFTLDTISATYMESSLRNEDT

O)		AVYYCAREGDAMDYWGQGTTVTVSS
VH9 DE 131A (HUMANIZAD O)	13	EIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT NYGM NWVRQAPGQGL KWMGW INTNTGEPTYAEEFK GRFTFTLDTSASTAYMELSSLRSED AVYYCAREGDAMDYWGQGTTVTVSS
VL de 131A de género humanizado	14	X ₁ IX ₂ LTQSPX ₃ TX ₄ SX ₅ SX ₆ GX ₇ RX ₈ TX ₉ X ₁₀ CSASSSVSYX₁₁ HWYQQKPG X ₁₂ APKRX ₁₃ IYX ₁₄ X ₁₅ SKLAS GVPARFSGSGSGTX ₁₆ YX ₁₇ LTISX ₁₈ X ₁₉ PE DX ₂₀ AX ₂₁ YYC QQX₂₂X₂₃X₂₄ YPFT 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, V, L, I, G, A, S, T X ₁₂ = Q, K X ₁₃ = W o cualquier aminoácido excepto M, C X ₁₄ = D o cualquier aminoácido excepto M, C X ₁₅ = T o cualquier aminoácido excepto 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 o cualquier aminoácido excepto M, C X ₂₃ = N o cualquier aminoácido excepto M, C, P X ₂₄ = S o cualquier aminoácido excepto M, C, P
VL6 DE 131A (HUMANIZAD O)	15	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC SASSSVSYMH WYQQKPGQAPKRWI Y DTSKL ASGVPARFSGSGSGTDYSLTISSELPEDFAVYYC QQWNSYP FTFG QGTKLEIK
VL7 DE 131A (HUMANIZAD O)	16	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC SASSSVSYMH WYQQKPGQAPKRWI Y DTSKL ASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSELPEDFATYYC QQWNSYPF TFG QGTKLEIK
VL8 DE 131A (HUMANIZAD O)	17	EIVLTQSPATLSASPGERVTLSC SASSSVSYMH WYQQKPGQAPKRWI Y DTSKL ASGVPARFSGSGSGTDYSLTISSELPEDFAVYYC QQWNSYP FTFG QGTKLEIK
VL9 DE 131A (HUMANIZAD O)	18	DIQLTQSPSTLSASVGDRTITC SASSSVSYMH WYQQKPGKAPKRWI Y DTSKL ASGVPARFSGSGSGTDYTLTISLQPEDFATYYC QQWNSYP FTFG QGTKLEIK
CD27 humano	19	TPAPKSCPERHYWAQGKLCCQMCEPGTFLVKDCDQHRKAAQCDPCI PGVSFSPDHHTRPHCESCRHCNSGLLVNRNCTITANAECACRNGWQC RDKECTECDPLPNPSLTARSSQALSPHPQPTHLPYVSEMLEARTAGH MQTLADFRQLPARTLSTHWPPQRSLSDFIRILVIFSGMFLVFTLAG

		ALFLHQRRKYRSNKGESPVPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPE PACSP
CD27 humano (A59T)	20	TPAPKSCPERHYWAQGKLCCQMCEPGTFLVKDCDQHRKTAQCDPCI PGVSFSPDHHTRPHCESCRHCNSGLLVRNCTITANAECACRNGWQC RDKECTECDPLPNPSLTARSSQALSPHPQPTHLPYVSEMLEARAGH MQTLADFRQLPARTLSTHWPPQSRSLCSDDFIRILVIFSGMFLVFTLAG ALFLHQRRKYRSNKGESPVPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPE PACSP
mmCD27	21	TPAPKSCPERHYWAQGKLCCQMCEPGTFLVKDCDQHRKAAQCHPCI PGVSFSPDHHTRPHCESCRHCNSGLLIRNCTITANAVCACRNGWQCR DKECTECDPPPNSLTWPSQALGPHPQPTHLPYVNEMLARTAGH MQTLADFRHLPARTLSTHWPPQSRSLCSDDFIRILVIFSGMFLVFTLAG TLFLHQQRKYRSNKGESPMPEAPCPYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPE PASSP
Cadena pesada de anticuerpo quimérico C4- hCD27.15	22	EVRLQQSGADLVKPGASVKLSCTASGFIIKATYMHWVRQRPEQGLE WIGRIDPANGETKYDPKFQVKATITADTSSSTAYLQLNSLTSDDTAV YYCARYAWYFDVWGAGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK
Cadena ligera de anticuerpo quimérico C4- hCD27.15	23	DIQMTQSPASLSASVGDVTITCRASENIYSFLAWYHQKQGRSPQLL VYHAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSQAEDFGSYQCQHYHYS PLTFGAGTKLEVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSLTLSKADYEKHK KYYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
Cadena pesada de anticuerpo humanizado hCD27.15 6B	24	QVQLVQSGAEVVKKPGASVKVSCKASGFIIKATYMHWVRQAPGQRL EWMGRIDPANGETKYDPKFQVRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTA VYYCARYAWYFDVWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK
Cadena ligera de anticuerpo humanizado hCD27.15 6B	25	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASENIYSFLAWYQQKPGKAPKLLI YHAKTLAEGVTSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDSATYYCQHYHYSPL TFGQGTREIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
Cadenas pesadas de secuencia líder	26	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS
Cadenas ligeras de secuencia líder	27	MSVPTQVLGLLLLWLTDARC
Dominio constante de la	28	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVD

cadena pesada– IgG4 S228P		KRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK
Dominio constante de la cadena ligera kappa	29	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
Dominio constante de la cadena pesada– IgG1	30	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
Dominio constante de la cadena pesada – IgG2	31	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVD KTVVERKCCVECPPEPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVV HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
VH de 131 de género1	32	Y ₁ IQLVQSGY ₂ EY ₃ KKPGY ₄ Y ₅ VKX ₁ SCKASGYTFTNYGX ₂ NWVX ₃ QAP GY ₆ GLKW ₄ GX ₅ IX ₆ X ₇ X ₈ X ₉ GEPTYAEFFKGRFY ₇ FY ₈ LX ₁₀ TSX ₁₁ X ₁₂ TA YX ₁₃ EX ₁₄ SSLRX ₁₅ EDTAVYYCAREGX ₁₆ X ₁₇ X ₁₈ DYWGQGT ₉ VTVSS Y ₁ = E o Q Y ₂ = A o P Y ₃ = V o L Y ₄ = A o E Y ₅ = S o T Y ₆ = Q o K Y ₇ = A o T Y ₈ = T o S Y ₉ = T o 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 o cualquier aminoácido excepto M o C X ₆ = N o cualquier aminoácido excepto M, C X ₇ = T o cualquier aminoácido excepto M, C X ₈ = N o cualquier aminoácido excepto M, C X ₉ = T o cualquier aminoácido excepto 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

		X₁₆= D o cualquier aminoácido excepto M, C X₁₇= A o cualquier aminoácido excepto M, C X₁₈= M o cualquier aminoácido excepto C
VL de 131 de género1	33	X₁IX₂LTQSPX₃Y₁X₄SX₅SX₆GX₇Y₂X₈TX₉X₁₀CSASSSVSYX₁₁HWYQQK Y₃GX₁₂Y₄PKRX₁₃IYX₁₄X₁₅SKLASGVPARFSGSGSGTX₁₆YX₁₇LTISSX₁₈ X₁₉Y₅EDX₂₀AX₂₁YYCQXX₂₂X₂₃X₂₄YPFTFGQGTKLEIK Y₁= T o I Y₂= K o R Y₃= P o S Y₄= A o S Y₅= A o P X₁= E, D, Q X₂= V, Q X₃= A, S X₄= L, M X₅= L, A X₆= P, V X₇= E, D X₈= A, V X₉= L, I, M X₁₀= S, T X₁₁= M, V, L, I, G, A, S, T X₁₂= Q, K, T X₁₃= W o cualquier aminoácido excepto M, C X₁₄= D o cualquier aminoácido excepto M, C X₁₅= T o cualquier aminoácido excepto M, C X₁₆= D, S X₁₇= S, T X₁₈= L, M, V, I X₁₉= E, Q X₂₀= F, V, L, I, T, A X₂₁= V, T X₂₂= W o cualquier aminoácido excepto M, C X₂₃= N o cualquier aminoácido excepto M, C, P X₂₄= S o cualquier aminoácido excepto M, C, P
VH de 131 de género2	34	Y₁IQLVQSGY₂EY₃KKPGY₄Y₅VKX₁SCKASGYTFTNYGX₂NWVX₃QAP GY₆GLY₇WX₄GX₅IX₆X₇X₈X₉GEPTYAEFEKGRFY₈FY₉LX₁₀TSX₁₁X₁₂TA YX₁₃EX₁₄SSLRX₁₅EDTAVYYCAREGX₁₆X₁₇X₁₈DIWQGQGT₁₀VTVSS Y₁= E o Q Y₂= A o P Y₃= V o L Y₄= A o E Y₅= S o T Y₆= Q o K Y₇= K o E Y₈= A o T Y₉= T o S Y₁₀= T o S X₁= V, I X₂= M, V, L, I, G, A, S, T X₃= K, R

		$X_4 = M, V, L, I$ $X_5 = W, F \text{ o } Y$ $X_6 = N \text{ o } Q$ $X_7 = T$ $X_8 = N \text{ o } Q$ $X_9 = T$ $X_{10} = D, E$ $X_{11} = I, A$ $X_{12} = S, T$ $X_{13} = M, L, V, I$ $X_{14} = L, I$ $X_{15} = S, N$ $X_{16} = D$ $X_{17} = A$ $X_{18} = M, L, V, I$
VL de 131 de género2	35	$X_1IX_2LTQSPX_3Y_1X_4SX_5SX_6GX_7Y_2X_8TX_9X_{10}CSASSSVSYX_{11}HWYQQK$ $Y_3GX_{12}Y_4PKY_5X_{13}IYX_{14}X_{15}SKLASGVPARFSGSGSGTX_{16}YX_{17}LTISX_{18}$ $X_{19}Y_6EDX_{20}AX_{21}YYCQX_{22}X_{23}X_{24}YPFTFGQGTKLEIK$ $Y_1 = T \text{ o } I$ $Y_2 = K \text{ o } R$ $Y_3 = P \text{ o } S$ $Y_4 = A \text{ o } S$ $Y_5 = R \text{ o } L$ $Y_6 = A \text{ o } P$ $X_1 = E, D, Q$ $X_2 = V, Q$ $X_3 = A, S$ $X_4 = L, M$ $X_5 = L, A$ $X_6 = P, V$ $X_7 = E, D$ $X_8 = A, V$ $X_9 = L, I, M$ $X_{10} = S, T$ $X_{11} = M, V, L, I, G, A, S, T$ $X_{12} = Q, K, T$ $X_{13} = W \text{ o } L$ $X_{14} = D$ $X_{15} = T$ $X_{16} = D, S$ $X_{17} = S, T$ $X_{18} = L, M, V, I$ $X_{19} = E, Q$ $X_{20} = F, V, L, I, T, A$ $X_{21} = V, T$ $X_{22} = W, F \text{ o } Y$ $X_{23} = N \text{ o } Q$ $X_{24} = S$
Cadena ligera (humanizada) de 131A6	36	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMHYQQKPGQAPKRWI YDTSKSLASGVPARFSGSGSGTDYSLTISSELPEDFAVYYCQQWNSYP FTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVTVCLLNNFYPRE

		AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEKH KVVACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Cadena pesada (humanizada) de 131A6 IgG1	37	EIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNRYGMNWVKQAPGQGL KWMGWINTNTGEPTYAEEFKGRFTFTLDTISITAYMELSSLRSEDTA VYYCAREGDAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Cadena pesada (humanizada) de 131A6 IgG2	38	EIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNRYGMNWVKQAPGQGL KWMGWINTNTGEPTYAEEFKGRFTFTLDTISITAYMELSSLRSEDTA VYYCAREGDAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCAPPVAG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP APIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Consenso humanizado de VH de 131	39	EIQLVQSGAEVKKPGASVKX ₁ SCKASGYTFTN Y GX ₂ NWVX ₃ QAPGQG LKWX ₄ GX ₅ IX ₆ X ₇ X ₈ X ₉ GEPTYAEEFKGRFTFTL X ₁₀ TSX ₁₁ X ₁₂ TAYX ₁₃ EX ₁ ₄ SSLRX ₁₅ EDTAVYYCAREGX ₁₆ X ₁₇ X ₁₈ DY WGQGTTVTVSS 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
Consenso humanizado de VL de 131	40	X ₁ IX ₂ LTQSPX ₃ TX ₄ SX ₅ SX ₆ GX ₇ RX ₈ TX ₉ X ₁₀ CSASSSVSYX ₁₁ HWYQQKPG X ₁₂ APKRX ₁₃ IYX ₁₄ X ₁₅ SKLASGVPARFSGSGSGTX ₁₆ YX ₁₇ LTISX ₁₈ X ₁₉ PE DX ₂₀ AX ₂₁ YYC Q QX ₂₂ X ₂₃ X ₂₄ Y PFTFGQGTKLEIK X ₁ = E, D, X ₂ = V, Q X ₃ = A, S X ₄ = L, X ₅ = L, A

		$X_6 = P, V$ $X_7 = E, D$ $X_8 = A, V$ $X_9 = L, I$ $X_{10} = S, T$ $X_{11} = M$ $X_{12} = Q, K$ $X_{13} = W$ $X_{14} = D$ $X_{15} = T$ $X_{16} = D, S$ $X_{17} = S, T$ $X_{18} = L, M$ $X_{19} = E, Q$ $X_{20} = F$ $X_{21} = V, T$ $X_{22} = W$ $X_{23} = N$ $X_{24} = S$
Cadena pesada de hCD27.15 4B	41	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFIIKATYMHWVRQAPGQRL EWMGRIDPANGETKYDPKFQVRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTA VYYCARYAWYFDVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK
Cadena ligera de hCD27.15 4B	42	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSFLAWYQQKPGKAPKLLI YHAKTLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQHYHYSPL TFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
CD27 (06AOV)	43	TPAPKSCPERHYWAQGLCCQMCEPGTFLVKDCDQHRKAAQCDPCI PGVSFSPDHHTRPHCESCRHCNSGLLVRNCTITANAECACRNGWQC RDKECTECDPLNPSTARSSQALSPHPQPHLPYVSEMLEARAGH MQTLADFRQLPARTLSTHHHHHHHH
Cadena pesada de 131AVH6VL6 Fab	44	EIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGL KWMGWINTNTGEPTYAEEFKGRFTFTLDTISISTAYMELSSLRSEDTA VYYCAREGDAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT
Cadena ligera de 131AVH6VL6 Fab	45	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMHWYQQKPGQAPKRWI YDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYSLTISLSEPEDFAVYYCQQWNSYP FTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
Secuencia de ADN que codifica la	46	<u>ATGGACATGCGGGTGCCAGCTCAGCTGCTGGGCCTGCTGCTGCTG</u> <u>TGGCTGAGAGGCGCCAGATGCGAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCC</u> GCCACCCTGTCTCTGAGCCCTGGCGAGAGAGCCACCCTGAGCTGC

cadena ligera de 131AVH6VL6 (péptido señal subrayado)		TCCGCCTCCTCCTCCGTGTCCTACATGCACTGGTATCAGCAGAAG CCCGGCCAGGCCCCCAAGCGGTGGATCTACGACACCTCCAAGCTG GCCTCCGGCGTGCCCGCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACC GACTACTCCCTGACCATCTCCAGCCTGGAACCCGAGGACTTCGCC GTGTACTACTGCCAGCAGTGGAACTCCTACCCCTTCACCTTCGGC CAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAC GCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC CCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACA GCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAA CACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTGA(codón de detección)
Secuencia de ADN que codifica la cadena pesada de 131AVH6VL6 (péptido señal subrayado)	47	ATGGGCTCCACCGCCATCCTGGGACTGCTGCTGGCTGTGCTGCAG GGCGTGTGCGCCGAGATCCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGT GAAGAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCCG GCTACACCTTCACCAACTACGGCATGAACTGGGTGAAACAGGCCC CAGGCCAGGGCCTGAAGTGGATGGGCTGGATCAACACCAACACC GGCGAGCCACCTACGCCGAAGAGTTCAAGGGCCGGTTCACCTTC ACCCTGGACACCTCCATCTCCACCGCCTACATGGAAGTGTCTCTC CTGCGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGAGAGGG CGACGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACAACCGTGACCGTGT CCTCCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCT CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGG TCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAG GCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCCGTCTACAGT CCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGAGCCCAAATCTTGT GACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCGAGCACCTGAACTCCTG GGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACC CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGA CGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGC AGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTCTGC ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGC CAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCAT CCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTG GTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAG CAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACCACGCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGG ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCC CTGTCTCCGGGTAAATGA(codón de detección)
VH1-102	64	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTWVRQAPGQGLEWMG RVTMTRDTSISTAYMELSLRSDDTAVYYCAR
VH1-146	65	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTWVRQAPGQGLEWMG RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAR
VK1-O2	66	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCWYQQKPGKAPKLLIYGVPSTRFSGSG

		SGTDFTLTISLQPEDFATYYC
VK3-L6	67	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCWYQQKPGQAPRLLIYGIPARFSGSGS GTDFTLTISLLEPEDFAVYYC

5

Tabla 13. Secuencia de anticuerpos PD-1 ejemplares

Característica del anticuerpo	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO.
Cadena ligera de Pembrolizumab		
CDR1	RASKGVSTSGYSYLH	75
CDR2	LASYLES	76
CDR3	QHSRDLPLT	77
Región variable	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQ KPGQAPRLLIYLASYLESQVPAFSGSGSGTDFTLTISLLEPED FAVYYCQHSRDLPLTFGGGKTKVEIK	78
Cadena ligera	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQ KPGQAPRLLIYLASYLESQVPAFSGSGSGTDFTLTISLLEPED FAVYYCQHSRDLPLTFGGGKTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC	48
Cadena pesada de Pembrolizumab		
CDR1	NYMY	49
CDR2	GINPSNGGTNFNEKFKN	50
CDR3	RDYRFDMGFDY	51
Región variable	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYWVRQA PGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYM ELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITVTVSS	52
Cadena pesada	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYWVRQA PGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYM ELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITVTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLGK	53
Cadena ligera de Nivolumab		
CDR1	RASQSVSSYLA	54
CDR2	DASNRAT	55
CDR3	QQSSNWPR	56
Región variable	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYY CQQSSNWPRTFGQGTGKVEIK	57
Cadena ligera	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYY CQQSSNWPRTFGQGTGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA	58

Característica del anticuerpo	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO.
	SVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	
Cadena pesada de Nivolumab		
CDR1	NSGMH	59
CDR2	VIWYDGSKRYYADSVKG	60
CDR3	NDDY	61
Región variable	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAP GKGLEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNKNTLFLQ MNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGLTVTVSS	62
Cadena pesada	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAP GKGLEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNKNTLFLQ MNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVHLHQLDNLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK	63

5

Tabla 14: Coordinados de estructura de la estructura cristalina de 131AVH6VL6Fab y complejo CD27 (la tabla describe las SEQ ID NO: 70-74, en orden de aparición respectivamente)

	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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	1,00	103,10	O
35	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	ATOM	87	CD	GLN	A	15	-20,419	-50,593	15,843	1,00	100,32	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
65	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
70	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
75	ATOM	102	NZ	LYS	A	17	-23,332	-46,635	13,031	1,00	105,06	N
	ATOM	103	N	LEU	A	18	-17,239	-44,092	13,673	1,00	63,17	N

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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	1,00	106,62	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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	1,00	111,51	C
35	ATOM	494	OD1	ASN	A	68	-0,601	-70,625	43,227	1,00	104,57	O
	ATOM	495	ND2	ASN	A	68	0,353	-72,132	44,589	1,00	105,22	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
40	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	1,00	108,86	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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	1,00	102,71	C
	ATOM	626	CD	ARG	A	87	5,855	-68,945	53,538	1,00	117,92	C
	ATOM	627	NE	ARG	A	87	4,501	-68,533	53,151	1,00	127,83	N
25	ATOM	628	CZ	ARG	A	87	3,660	-67,820	53,902	1,00	144,91	C
	ATOM	629	NH1	ARG	A	87	4,016	-67,412	55,118	1,00	137,73	N
	ATOM	630	NH2	ARG	A	87	2,454	-67,506	53,440	1,00	128,40	N
	ATOM	631	O	ASN	A	88	12,123	-69,760	54,308	1,00	100,54	O
	ATOM	632	N	ASN	A	88	11,451	-67,357	53,130	1,00	92,99	N
30	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	1,00	100,81	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	1,00	131,25	C
	ATOM	637	OD1	ASN	A	88	15,760	-67,438	53,255	1,00	126,92	O
35	ATOM	638	ND2	ASN	A	88	15,729	-66,618	55,332	1,00	127,85	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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	1,00	103,65	C
10	ATOM	685	OE1	GLU	A	99	5,323	-72,237	38,962	1,00	101,28	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	ATOM	822	CD	ARG	B	18	3,789	-13,313	13,217	1,00	105,86	C
	ATOM	823	NE	ARG	B	18	3,869	-14,499	14,073	1,00	109,81	N

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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	1,00	106,12	O
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	ATOM	1276	CD	GLU	B	78	-4,022	-10,763	2,703	1,00	112,73	C
	ATOM	1277	OE1	GLU	B	78	-4,620	-9,856	2,080	1,00	110,91	O
	ATOM	1278	OE2	GLU	B	78	-2,805	-11,016	2,551	1,00	112,15	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
30	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
35	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
40	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	1,00	100,61	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	ATOM	1636	CD	AGLU	B	122	-42,272	16,342	11,353	0,50	61,34	C
	ATOM	1637	OE1	AGLU	B	122	-41,715	17,363	11,819	0,50	43,76	O
	ATOM	1638	OE2	AGLU	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
30	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
35	ATOM	1646	OE1	BGLU	B	122	-43,199	13,317	11,474	0,50	52,72	O
	ATOM	1647	OE2	BGLU	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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	1,00	104,43	C
	ATOM	1673	NZ	LYS	B	125	-49,641	19,222	14,112	1,00	113,34	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	ATOM	1815	CD	LYS	B	144	-16,363	9,010	28,347	1,00	101,00	C
	ATOM	1816	CE	LYS	B	144	-17,045	7,757	27,817	1,00	107,47	C
	ATOM	1817	NZ	LYS	B	144	-16,234	6,991	26,826	1,00	113,21	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
65	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
70	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
75	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	1,00	101,31	C

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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	1,00	112,28	N
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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	1,00	105,15	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
40	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
45	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
50	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	1,00	100,09	C
	ATOM	2169	CE	LYS	B	189	-34,381	29,919	24,164	1,00	116,24	C
55	ATOM	2170	NZ	LYS	B	189	-34,390	31,269	24,792	1,00	126,05	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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	1,00	109,12	C
	ATOM	2241	OE1	GLN	B	198	-3,935	8,341	19,703	1,00	106,91	O
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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	1,00	122,56	C
	ATOM	2344	OE1	GLU	B	212	-34,225	27,062	12,304	1,00	124,80	O
	ATOM	2345	OE2	GLU	B	212	-35,199	26,079	14,022	1,00	119,86	O
15	ATOM	2346	CD	CD	B9901		-18,857	6,410	6,358	1,00	126,83	CD
	ATOM	2347	CD	CD	B9902		-33,656	22,074	34,366	1,00	101,06	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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	1,00	109,67	C
	ATOM	2383	OE1	GLU	C	1	-25,551	-32,432	-0,682	1,00	110,68	O
	ATOM	2384	OE2	GLU	C	1	-26,689	-33,395	0,940	1,00	104,39	O
	ATOM	2385	N	ILE	C	2	-23,504	-30,833	3,999	1,00	51,48	N
55	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
60	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
65	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
70	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
	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
75	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

5	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
10	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
15	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
20	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	1,00	109,18	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	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
65	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
70	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
	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
75	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

5	ATOM	3992	OW	WAT	W	21	-4,829	-23,889	19,435	1,00	55,04	0
	ATOM	3993	OW	WAT	W	22	-13,553	-58,794	35,421	1,00	47,74	0
	ATOM	3994	OW	WAT	W	23	3,472	-56,247	37,587	1,00	37,92	0
	ATOM	3995	OW	WAT	W	24	-9,774	-61,094	20,609	1,00	55,83	0
	ATOM	3996	OW	WAT	W	25	-1,424	-58,706	31,053	1,00	34,00	0
10	ATOM	3997	OW	WAT	W	26	-14,822	-20,200	29,926	1,00	51,09	0
	ATOM	3998	OW	WAT	W	27	-48,117	-0,157	15,298	1,00	50,50	0
	ATOM	3999	OW	WAT	W	28	-18,464	-54,748	39,058	1,00	49,62	0
	ATOM	4000	OW	WAT	W	29	-16,944	14,679	26,129	1,00	61,00	0
	ATOM	4001	OW	WAT	W	30	-38,364	16,745	35,129	1,00	41,91	0
15	ATOM	4002	OW	WAT	W	31	-15,959	-35,971	25,563	1,00	59,27	0
	ATOM	4003	OW	WAT	W	32	-12,962	-32,423	10,242	1,00	47,37	0
	ATOM	4004	OW	WAT	W	33	-17,151	-34,677	22,424	1,00	41,49	0
	ATOM	4005	OW	WAT	W	34	-39,535	2,389	-1,048	1,00	52,38	0
	ATOM	4006	OW	WAT	W	35	-16,188	-53,762	40,168	1,00	36,04	0
20	ATOM	4007	OW	WAT	W	36	-15,801	-27,934	32,197	1,00	51,21	0
	ATOM	4008	OW	WAT	W	37	-42,619	12,844	4,552	1,00	48,29	0
	ATOM	4009	OW	WAT	W	38	-40,075	-7,299	29,641	1,00	45,60	0
	ATOM	4010	OW	WAT	W	39	-25,307	-43,940	25,007	1,00	46,30	0
	ATOM	4011	OW	WAT	W	40	-13,473	-59,058	32,594	1,00	39,53	0
25	ATOM	4012	OW	WAT	W	41	-13,787	-45,903	30,958	1,00	41,44	0
	ATOM	4013	OW	WAT	W	42	-1,167	-62,434	35,598	1,00	45,52	0
	ATOM	4014	OW	WAT	W	43	-8,824	13,349	11,279	1,00	60,80	0
	ATOM	4015	OW	WAT	W	44	-9,014	-54,295	21,103	1,00	48,13	0
	ATOM	4016	OW	WAT	W	45	-33,709	-17,937	9,821	1,00	47,87	0
30	ATOM	4017	OW	WAT	W	46	-42,571	23,661	29,793	1,00	53,44	0
	ATOM	4018	OW	WAT	W	47	-23,013	-36,129	28,963	1,00	57,82	0
	ATOM	4019	OW	WAT	W	48	-39,976	-30,578	24,711	1,00	49,01	0
	ATOM	4020	OW	WAT	W	49	-12,230	-37,480	14,745	1,00	52,37	0
	ATOM	4021	OW	WAT	W	50	-40,880	-7,265	1,223	1,00	46,91	0
35	ATOM	4022	OW	WAT	W	51	-36,217	-8,573	26,196	1,00	45,73	0
	ATOM	4023	OW	WAT	W	52	-27,369	-42,522	26,037	1,00	50,82	0
	ATOM	4024	OW	WAT	W	53	-30,085	-1,525	26,270	1,00	46,62	0
	ATOM	4025	OW	WAT	W	54	-21,459	-42,917	23,254	1,00	56,77	0
	ATOM	4026	OW	WAT	W	55	-48,128	-9,341	16,581	1,00	52,04	0
40	ATOM	4027	OW	WAT	W	56	-41,161	2,175	3,473	1,00	53,80	0
	ATOM	4028	OW	WAT	W	57	-32,959	-33,970	6,634	1,00	57,70	0
	ATOM	4029	OW	WAT	W	58	-22,679	-27,983	34,019	1,00	57,71	0
	ATOM	4030	OW	WAT	W	59	-35,865	-35,113	26,946	1,00	52,15	0
	ATOM	4031	OW	WAT	W	60	-38,088	17,218	7,521	1,00	43,82	0
45	ATOM	4032	OW	WAT	W	61	-17,695	-4,736	10,101	1,00	59,45	0
	ATOM	4033	OW	WAT	W	62	-29,006	23,048	5,525	1,00	54,53	0
	ATOM	4034	OW	WAT	W	63	-2,632	-61,249	33,270	1,00	49,17	0
	ATOM	4035	OW	WAT	W	64	-30,677	9,217	-4,428	1,00	46,60	0
	ATOM	4036	OW	WAT	W	65	-2,089	-24,886	12,106	1,00	63,36	0
50	ATOM	4037	OW	WAT	W	66	-46,157	-15,581	24,252	1,00	46,20	0
	ATOM	4038	OW	WAT	W	67	-40,525	-32,892	20,549	1,00	55,06	0
	ATOM	4039	OW	WAT	W	68	-41,514	-13,927	14,806	1,00	62,38	0
	ATOM	4040	OW	WAT	W	69	-22,302	-40,343	25,447	1,00	53,17	0
	ATOM	4041	OW	WAT	W	70	-22,643	-30,586	32,221	1,00	47,03	0
55	ATOM	4042	OW	WAT	W	71	-41,750	-11,218	15,132	1,00	42,49	0
	ATOM	4043	OW	WAT	W	72	-16,498	-38,238	11,084	1,00	59,10	0
	ATOM	4044	OW	WAT	W	73	-32,508	6,114	19,320	1,00	50,45	0
	ATOM	4045	OW	WAT	W	74	-47,798	-8,546	21,176	1,00	54,03	0
	ATOM	4046	OW	WAT	W	75	5,501	-62,333	33,875	1,00	40,22	0
60	ATOM	4047	OW	WAT	W	76	-0,630	-56,746	51,323	1,00	58,43	0
	ATOM	4048	OW	WAT	W	77	-14,253	-16,896	30,328	1,00	64,63	0
	ATOM	4049	OW	WAT	W	78	-16,129	-44,953	29,427	1,00	44,23	0
	ATOM	4050	OW	WAT	W	79	-44,049	14,182	28,247	1,00	40,45	0
	ATOM	4051	OW	WAT	W	80	-30,357	-0,086	-3,432	1,00	43,64	0
65	ATOM	4052	OW	WAT	W	81	-17,609	-55,150	36,210	1,00	47,81	0
	ATOM	4053	OW	WAT	W	82	-5,620	-0,309	7,737	1,00	64,98	0
	ATOM	4054	OW	WAT	W	83	-35,333	-36,792	24,625	1,00	55,50	0
	ATOM	4055	OW	WAT	W	84	-3,864	-28,110	9,290	1,00	58,03	0
	ATOM	4056	OW	WAT	W	85	-22,868	-47,176	23,771	1,00	57,37	0
70	ATOM	4057	OW	WAT	W	86	0,090	-50,852	36,108	1,00	45,20	0
	ATOM	4058	OW	WAT	W	87	-8,183	-1,151	21,020	1,00	62,51	0
	ATOM	4059	OW	WAT	W	88	-33,018	-7,725	22,304	1,00	45,47	0
	ATOM	4060	OW	WAT	W	89	-31,655	-1,393	7,537	1,00	42,27	0
	ATOM	4061	OW	WAT	W	90	-32,662	17,636	2,924	1,00	46,29	0
75	ATOM	4062	OW	WAT	W	91	-17,465	-38,109	26,276	1,00	56,12	0
	ATOM	4063	OW	WAT	W	92	-6,887	-60,668	45,840	1,00	56,69	0

5	ATOM	4064	OW	WAT	W	93	-39,318	-11,867	32,764	1,00	53,22	0
	ATOM	4065	OW	WAT	W	94	-8,364	-47,344	15,912	1,00	52,70	0
	ATOM	4066	OW	WAT	W	95	-13,110	-2,409	20,213	1,00	59,42	0
	ATOM	4067	OW	WAT	W	96	-30,405	-3,733	15,635	1,00	43,90	0
	ATOM	4068	OW	WAT	W	97	2,111	-65,266	36,755	1,00	50,54	0
10	ATOM	4069	OW	WAT	W	98	-12,718	-10,231	25,834	1,00	56,71	0
	ATOM	4070	OW	WAT	W	99	-20,180	-52,382	20,505	1,00	56,19	0
	ATOM	4071	OW	WAT	W	100	-13,218	-54,275	21,382	1,00	65,09	0
	ATOM	4072	OW	WAT	W	101	-0,687	-48,919	38,318	1,00	48,28	0
	ATOM	4073	OW	WAT	W	102	-3,838	-62,253	43,700	1,00	49,16	0
15	ATOM	4074	OW	WAT	W	103	-39,718	4,768	29,789	1,00	49,94	0
	ATOM	4075	OW	WAT	W	104	-31,944	-3,089	12,979	1,00	46,48	0
	ATOM	4076	OW	WAT	W	105	-33,765	-18,248	12,740	1,00	32,36	0
	ATOM	4077	OW	WAT	W	106	-37,214	-0,117	4,446	1,00	29,24	0
	ATOM	4078	OW	WAT	W	107	-19,351	-15,874	11,194	1,00	36,71	0
20	ATOM	4079	OW	WAT	W	108	-21,775	-21,417	10,614	1,00	39,48	0
	ATOM	4080	OW	WAT	W	109	-26,619	-35,038	14,715	1,00	32,72	0
	ATOM	4081	OW	WAT	W	110	-35,620	13,559	15,135	1,00	36,10	0
	ATOM	4082	OW	WAT	W	111	-36,996	-10,846	16,382	1,00	44,68	0
	ATOM	4083	OW	WAT	W	112	-36,912	-6,950	24,030	1,00	33,68	0
25	ATOM	4084	OW	WAT	W	113	-33,516	14,817	16,865	1,00	35,25	0
	ATOM	4085	OW	WAT	W	114	-29,783	-1,424	12,325	1,00	39,43	0
	ATOM	4086	OW	WAT	W	115	-18,166	-16,800	25,381	1,00	43,01	0
	ATOM	4087	OW	WAT	W	116	-24,077	10,140	-0,068	1,00	45,52	0
	ATOM	4088	OW	WAT	W	117	-24,361	-0,261	19,500	1,00	42,65	0
30	ATOM	4089	OW	WAT	W	118	-37,730	14,775	30,946	1,00	36,06	0
	ATOM	4090	OW	WAT	W	119	-20,173	-22,700	28,237	1,00	47,60	0
	ATOM	4091	OW	WAT	W	120	-24,540	20,221	13,439	1,00	39,18	0
	ATOM	4092	OW	WAT	W	121	-17,942	4,938	9,763	1,00	42,28	0
	ATOM	4093	OW	WAT	W	122	-38,874	-5,521	9,526	1,00	31,42	0
35	ATOM	4094	OW	WAT	W	123	-16,780	-29,944	20,969	1,00	38,26	0
	ATOM	4095	OW	WAT	W	124	-24,266	-15,743	26,088	1,00	44,60	0
	ATOM	4096	OW	WAT	W	125	-29,109	5,403	16,817	1,00	36,92	0
	ATOM	4097	OW	WAT	W	126	-26,521	-36,987	26,430	1,00	48,99	0
	ATOM	4098	OW	WAT	W	127	-33,883	-9,961	20,793	1,00	33,74	0
40	ATOM	4099	OW	WAT	W	128	-32,376	-31,327	21,059	1,00	37,71	0
	ATOM	4100	OW	WAT	W	129	-38,219	-21,030	16,400	1,00	32,53	0
	ATOM	4101	OW	WAT	W	130	-38,266	7,048	-1,804	1,00	26,87	0
	ATOM	4102	OW	WAT	W	131	-40,459	8,361	23,021	1,00	36,24	0
	ATOM	4103	OW	WAT	W	132	-21,073	-36,674	18,501	1,00	36,84	0
45	ATOM	4104	OW	WAT	W	133	-36,873	-8,310	19,156	1,00	44,97	0
	ATOM	4105	OW	WAT	W	134	-31,678	-18,920	28,463	1,00	36,27	0
	ATOM	4106	OW	WAT	W	135	-21,806	-18,434	9,776	1,00	43,63	0
	ATOM	4107	OW	WAT	W	136	-46,153	-9,807	14,720	1,00	51,20	0
	ATOM	4108	OW	WAT	W	137	-24,475	-44,424	16,285	1,00	47,32	0
50	ATOM	4109	OW	WAT	W	138	-37,829	-30,269	23,129	1,00	40,12	0
	ATOM	4110	OW	WAT	W	139	-29,743	3,061	18,200	1,00	39,38	0
	ATOM	4111	OW	WAT	W	140	-26,353	-16,935	10,862	1,00	38,95	0
	ATOM	4112	OW	WAT	W	141	-27,059	12,054	29,756	1,00	51,89	0
	ATOM	4113	OW	WAT	W	142	-25,585	6,342	-3,334	1,00	43,68	0
55	ATOM	4114	OW	WAT	W	143	-29,744	-2,526	23,600	1,00	38,01	0
	ATOM	4115	OW	WAT	W	144	-28,349	6,767	20,043	1,00	31,75	0
	ATOM	4116	OW	WAT	W	145	-10,172	-29,271	24,638	1,00	50,15	0
	ATOM	4117	OW	WAT	W	146	-21,497	-32,672	22,980	1,00	43,68	0
	ATOM	4118	OW	WAT	W	147	-45,840	-1,515	22,524	1,00	38,43	0
60	ATOM	4119	OW	WAT	W	148	-30,947	7,489	17,609	1,00	35,91	0
	ATOM	4120	OW	WAT	W	149	-35,715	16,046	1,011	1,00	43,17	0
	ATOM	4121	OW	WAT	W	150	-34,097	6,759	21,605	1,00	32,44	0
	ATOM	4122	OW	WAT	W	151	-31,153	-29,424	6,931	1,00	52,76	0
	ATOM	4123	OW	WAT	W	152	-17,488	-27,746	8,560	1,00	51,05	0
65	ATOM	4124	OW	WAT	W	153	-13,184	-8,413	8,214	1,00	52,08	0
	ATOM	4125	OW	WAT	W	154	-9,649	-15,709	6,299	1,00	50,09	0
	ATOM	4126	OW	WAT	W	155	-30,314	4,934	20,366	1,00	39,36	0
	ATOM	4127	OW	WAT	W	156	-32,747	18,271	0,227	1,00	42,14	0
	ATOM	4128	OW	WAT	W	157	-24,802	-10,885	20,391	1,00	46,19	0
70	ATOM	4129	OW	WAT	W	158	-18,677	-24,593	10,969	1,00	35,79	0
	ATOM	4130	OW	WAT	W	159	-25,286	-39,676	26,160	1,00	44,70	0
	ATOM	4131	OW	WAT	W	160	-25,878	23,640	27,286	1,00	51,31	0
	ATOM	4132	OW	WAT	W	161	-40,111	-30,248	12,723	1,00	46,12	0
	ATOM	4133	OW	WAT	W	162	-48,933	11,765	22,678	1,00	39,67	0
75	ATOM	4134	OW	WAT	W	163	-43,012	-16,049	18,180	1,00	46,36	0
	ATOM	4135	OW	WAT	W	164	-24,923	-25,595	8,909	1,00	38,70	0

5	ATOM	4136	OW	WAT	W	165	-35,301	-33,872	29,546	1,00	51,23	0
	ATOM	4137	OW	WAT	W	166	-23,108	-1,358	11,523	1,00	49,25	0
	ATOM	4138	OW	WAT	W	167	-21,256	20,978	-1,257	1,00	50,39	0
	ATOM	4139	OW	WAT	W	168	-20,045	-30,634	4,149	1,00	58,57	0
	ATOM	4140	OW	WAT	W	169	-18,550	-10,595	15,754	1,00	61,81	0
10	ATOM	4141	OW	WAT	W	170	-18,747	12,952	7,864	1,00	42,13	0
	ATOM	4142	OW	WAT	W	171	-24,751	11,499	-2,308	1,00	45,78	0
	ATOM	4143	OW	WAT	W	172	-22,547	-39,523	8,065	1,00	46,22	0
	ATOM	4144	OW	WAT	W	173	-30,806	2,957	0,490	1,00	40,34	0
	ATOM	4145	OW	WAT	W	174	-15,757	-32,291	9,949	1,00	47,94	0
15	ATOM	4146	OW	WAT	W	175	-44,573	16,854	28,331	1,00	52,33	0
	ATOM	4147	OW	WAT	W	176	-7,977	-15,083	21,992	1,00	53,44	0
	ATOM	4148	OW	WAT	W	177	-25,074	9,003	-3,979	1,00	50,70	0
	ATOM	4149	OW	WAT	W	178	-10,590	0,899	18,154	1,00	47,60	0
	ATOM	4150	OW	WAT	W	179	-7,736	-52,251	45,643	1,00	45,32	0
20	ATOM	4151	OW	WAT	W	180	-44,390	-9,173	18,853	1,00	43,31	0
	ATOM	4152	OW	WAT	W	181	-36,893	-15,564	11,325	1,00	40,98	0
	ATOM	4153	OW	WAT	W	182	-18,668	-1,614	16,801	1,00	53,28	0
	ATOM	4154	OW	WAT	W	183	-36,728	-37,278	22,169	1,00	51,45	0
	ATOM	4155	OW	WAT	W	184	-4,056	-59,087	45,469	1,00	47,73	0
25	ATOM	4156	OW	WAT	W	185	-34,977	17,331	12,959	1,00	50,25	0
	ATOM	4157	OW	WAT	W	186	-15,254	-15,990	6,954	1,00	53,33	0
	ATOM	4158	OW	WAT	W	187	-25,008	-19,043	9,149	1,00	50,15	0
	ATOM	4159	OW	WAT	W	188	-12,479	-14,878	6,876	1,00	58,96	0
	ATOM	4160	OW	WAT	W	189	-21,761	-15,537	27,605	1,00	53,73	0
30	ATOM	4161	OW	WAT	W	190	-13,699	-32,590	19,546	1,00	46,79	0
	ATOM	4162	OW	WAT	W	191	-1,653	-67,263	38,821	1,00	49,26	0
	ATOM	4163	OW	WAT	W	192	-16,337	-34,412	32,445	1,00	55,13	0
	ATOM	4164	OW	WAT	W	193	-40,988	10,137	21,044	1,00	38,32	0
	ATOM	4165	OW	WAT	W	194	-8,330	-30,065	33,366	1,00	51,30	0
35	ATOM	4166	OW	WAT	W	195	-35,850	-26,313	11,313	1,00	45,94	0
	ATOM	4167	OW	WAT	W	196	-44,254	-21,966	29,984	1,00	48,92	0
	ATOM	4168	OW	WAT	W	197	-14,556	-52,288	19,703	1,00	47,54	0
	ATOM	4169	OW	WAT	W	198	-45,543	6,721	4,393	1,00	56,24	0
	ATOM	4170	OW	WAT	W	199	-1,510	-52,502	46,012	1,00	49,88	0
40	ATOM	4171	OW	WAT	W	200	-37,221	-8,769	3,755	1,00	48,71	0
	ATOM	4172	OW	WAT	W	201	-15,008	-9,692	6,521	1,00	54,03	0
	ATOM	4173	OW	WAT	W	202	-9,154	-10,150	2,409	1,00	64,21	0
	ATOM	4174	OW	WAT	W	203	-39,318	-31,340	8,710	1,00	57,51	0
	ATOM	4175	OW	WAT	W	204	-45,582	-10,139	21,126	1,00	51,87	0
45	ATOM	4176	OW	WAT	W	205	-44,026	-10,354	16,431	1,00	43,73	0
	ATOM	4177	OW	WAT	W	206	-36,210	7,117	-5,687	1,00	45,43	0
	ATOM	4178	OW	WAT	W	207	-37,799	14,409	16,431	1,00	36,95	0
	ATOM	4179	OW	WAT	W	208	-34,076	-3,333	14,608	1,00	39,15	0
	ATOM	4180	OW	WAT	W	209	-21,963	20,042	12,700	1,00	49,97	0
50	ATOM	4181	OW	WAT	W	210	-38,664	-5,379	25,427	1,00	34,19	0
	ATOM	4182	OW	WAT	W	211	-27,013	-1,595	20,048	1,00	59,63	0
	ATOM	4183	OW	WAT	W	212	-34,179	-15,986	14,105	1,00	32,00	0
	ATOM	4184	OW	WAT	W	213	-24,410	-21,562	10,160	1,00	36,16	0
	ATOM	4185	OW	WAT	W	214	-39,138	-10,516	14,813	1,00	47,91	0
55	ATOM	4186	OW	WAT	W	215	-38,147	-4,980	6,998	1,00	40,50	0
	ATOM	4187	OW	WAT	W	216	-21,263	-24,053	10,299	1,00	37,28	0
	ATOM	4188	OW	WAT	W	217	-18,371	5,558	23,186	1,00	61,33	0
	ATOM	4189	OW	WAT	W	218	-36,916	-12,555	18,483	1,00	34,96	0
	ATOM	4190	OW	WAT	W	219	-38,067	-30,490	11,033	1,00	53,39	0
60	ATOM	4191	OW	WAT	W	220	-27,273	-1,669	22,879	1,00	60,24	0
	ATOM	4192	OW	WAT	W	221	-11,236	-0,446	20,423	1,00	57,47	0
	ATOM	4193	OW	WAT	W	222	-38,966	-27,165	28,768	1,00	48,50	0
	ATOM	4194	OW	WAT	W	223	-27,052	12,746	-2,875	1,00	54,30	0
	ATOM	4195	OW	WAT	W	224	-30,772	-4,221	20,144	1,00	59,60	0
65	ATOM	4196	OW	WAT	W	225	-35,463	18,522	-0,106	1,00	60,87	0
	ATOM	4197	OW	WAT	W	226	-15,335	-26,347	9,375	1,00	44,12	0
	ATOM	4198	OW	WAT	W	227	2,572	-63,931	34,456	1,00	55,50	0
	ATOM	4199	OW	WAT	W	228	-16,786	-3,932	14,055	1,00	56,34	0
	ATOM	4200	OW	WAT	W	229	-9,872	-43,050	35,117	1,00	60,32	0
70	ATOM	4201	OW	WAT	W	230	-37,011	-39,791	17,769	1,00	49,70	0
	ATOM	4202	OW	WAT	W	231	-22,797	24,445	17,168	1,00	56,75	0
	ATOM	4203	OW	WAT	W	232	0,236	-53,672	47,725	1,00	56,69	0
	ATOM	4204	OW	WAT	W	233	-26,383	1,765	2,046	1,00	49,47	0
	ATOM	4205	OW	WAT	W	234	-37,667	-27,913	10,243	1,00	48,69	0
75	ATOM	4206	OW	WAT	W	235	-20,876	9,097	5,925	1,00	38,12	0
	ATOM	4207	OW	WAT	W	236	-15,798	-51,507	16,541	1,00	52,77	0

5	ATOM	4208	OW	WAT	W	237	-32,462	-42,802	17,632	1,00	63,08	0
	ATOM	4209	OW	WAT	W	238	-41,086	16,561	32,871	1,00	51,80	0
	ATOM	4210	OW	WAT	W	239	-48,040	1,597	7,571	1,00	61,28	0
	ATOM	4211	OW	WAT	W	240	-36,279	11,284	-3,308	1,00	51,42	0
	ATOM	4212	OW	WAT	W	241	0,800	-54,597	50,511	1,00	56,31	0
10	ATOM	4213	OW	WAT	W	242	-5,692	-65,042	32,265	1,00	50,05	0
	ATOM	4214	OW	WAT	W	243	-26,785	27,800	17,578	1,00	44,32	0
	ATOM	4215	OW	WAT	W	244	-32,984	-23,778	34,134	1,00	63,27	0
	ATOM	4216	OW	WAT	W	245	-4,702	-50,027	23,969	1,00	61,44	0
	ATOM	4217	OW	WAT	W	246	-20,411	-37,034	8,519	1,00	52,44	0
15	ATOM	4218	OW	WAT	W	247	-28,495	-35,410	8,773	1,00	54,57	0
	ATOM	4219	OW	WAT	W	248	-29,060	14,857	34,292	1,00	62,48	0
	ATOM	4220	OW	WAT	W	249	-45,852	-2,251	25,140	1,00	52,91	0
	ATOM	4221	OW	WAT	W	250	-29,476	27,814	17,211	1,00	47,88	0
	ATOM	4222	OW	WAT	W	251	-13,400	11,724	9,810	1,00	67,92	0
20	ATOM	4223	OW	WAT	W	252	-24,572	12,847	29,078	1,00	55,98	0
	ATOM	4224	OW	WAT	W	253	-33,478	-13,068	13,678	1,00	51,91	0
	ATOM	4225	OW	WAT	W	254	-21,816	-47,789	18,087	1,00	56,15	0
	ATOM	4226	OW	WAT	W	255	-24,270	-47,301	16,995	1,00	51,11	0
	ATOM	4227	OW	WAT	W	256	-43,497	-1,869	26,469	1,00	43,86	0
25	ATOM	4228	OW	WAT	W	257	-29,905	-39,279	8,951	1,00	65,07	0
	ATOM	4229	OW	WAT	W	258	-44,193	7,821	11,648	1,00	54,88	0
	ATOM	4230	OW	WAT	W	259	-20,151	8,692	25,972	1,00	62,13	0
	ATOM	4231	OW	WAT	W	260	-7,665	-55,864	29,627	1,00	32,10	0
	ATOM	4232	OW	WAT	W	261	-5,906	-54,231	28,345	1,00	36,88	0
30	ATOM	4233	OW	WAT	W	262	4,919	-62,040	41,051	1,00	36,45	0
	ATOM	4234	OW	WAT	W	263	-0,849	-56,077	31,823	1,00	33,23	0
	ATOM	4235	OW	WAT	W	264	-19,126	2,342	10,361	1,00	47,44	0
	ATOM	4236	OW	WAT	W	265	-20,601	-0,660	9,523	1,00	55,13	0
	ATOM	4237	OW	WAT	W	266	-25,961	1,094	7,475	1,00	51,67	0
35	ATOM	4238	OW	WAT	W	267	-42,861	-22,137	19,876	1,00	43,74	0
	ATOM	4239	OW	WAT	W	268	-27,314	-12,468	20,423	1,00	42,25	0
	ATOM	4240	OW	WAT	W	269	-31,904	-11,852	21,052	1,00	36,97	0
	ATOM	4241	OW	WAT	W	270	-29,659	-11,156	19,733	1,00	42,01	0
	ATOM	4242	OW	WAT	W	271	-30,753	-11,559	16,905	1,00	44,60	0
40	ATOM	4243	OW	WAT	W	272	-44,416	-3,925	6,661	1,00	56,55	0
	ATOM	4244	OW	WAT	W	273	-23,508	1,254	8,908	1,00	38,10	0
	ATOM	4245	OW	WAT	W	274	-30,753	-6,646	21,311	1,00	49,58	0
	ATOM	4246	OW	WAT	W	275	-30,261	-7,376	17,204	1,00	53,52	0
	ATOM	4247	OW	WAT	W	276	-32,174	-7,535	24,895	1,00	48,16	0
45	ATOM	4248	OW	WAT	W	277	-43,043	8,906	19,447	1,00	43,35	0
	ATOM	4249	OW	WAT	W	278	-37,512	4,508	27,820	1,00	61,81	0
	ATOM	4250	OW	WAT	W	279	-36,941	0,000	0,000	0,50	55,93	0
	ATOM	4251	OW	WAT	W	280	-23,733	-24,004	33,240	1,00	62,39	0
	ATOM	4252	OW	WAT	W	281	-8,167	-30,315	8,553	1,00	68,84	0
50	ATOM	4253	OW	WAT	W	282	-28,958	1,148	1,356	1,00	55,08	0
	ATOM	4254	OW	WAT	W	283	12,591	-61,771	32,569	1,00	46,20	0
	ATOM	4255	OW	WAT	W	284	-1,581	-49,613	41,371	1,00	58,06	0
	ATOM	4256	OW	WAT	W	285	-26,246	-48,282	18,626	1,00	59,66	0
	ATOM	4257	OW	WAT	W	286	2,540	-50,918	39,971	1,00	45,68	0
55	ATOM	4258	OW	WAT	W	287	-3,856	-43,098	21,755	1,00	61,68	0
	ATOM	4259	OW	WAT	W	288	-36,642	23,118	18,736	1,00	62,84	0

5

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CD27 humano, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende:

- a. una CDR1 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 1,
- 10 b. una CDR2 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 2,
- c. una CDR3 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 3,
- d. una CDR1 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 4,
- 15 e. una CDR2 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 5, y
- f. una CDR3 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 6.

20 2. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende:

- a. una CDR1 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 1, en la que $X_1 = M$;
- b. una CDR2 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 2, en la que $X_1 = N$, $X_2 = T$, $X_3 = N$ y $X_4 = T$;
- 25 c. una CDR3 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 3, en la que $X_1 = M$;
- d. una CDR1 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 4, en la que $X_1 = M$;
- 30 e. una CDR2 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 5, en la que $X_1 = D$ y $X_2 = T$; y
- f. una CDR3 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 6, en la que $X_1 = W$, $X_2 = N$ y $X_3 = S$.

3. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CD27 humano, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende:

35

- 5 a. una CDR1 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 1, en la que $X_1 = M$; o una secuencia aminoacídica que difiere de dicha secuencia en 1, 2 o 3 sustituciones conservadoras;
- b. una CDR2 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 2, en la que $X_1 = N$, $X_2 = T$, $X_3 = N$ y $X_4 = T$, o una
- 10 secuencia aminoacídica que difiere de dicha secuencia en 1, 2 o 3 sustituciones conservadoras;
- c. una CDR3 de la región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 3, en la que $X_1 = M$, o una secuencia aminoacídica que difiere de dicha secuencia en 1, 2 o 3 sustituciones conservadoras;
- 15 d. una CDR1 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 4, en la que $X_1 = M$, o una secuencia aminoacídica que difiere de dicha secuencia en 1, 2 o 3 sustituciones conservadoras;
- e. una CDR2 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 5, en la que $X_1 = D$ y $X_2 = T$, o una secuencia
- 20 aminoacídica que difiere de dicha secuencia en 1, 2 o 3 sustituciones conservadoras; y
- f. una CDR3 de la región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 6, en la que $X_1 = W$, $X_2 = N$ y $X_3 = S$, o una secuencia aminoacídica que difiere de dicha secuencia en 1, 2 o 3 sustituciones conservadoras.
4. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CD27 humano
- 25 que comprende una región variable de inmunoglobulina de la cadena ligera, una región variable de inmunoglobulina de la cadena pesada o tanto una región variable de inmunoglobulina de la cadena ligera como una de la cadena pesada seleccionado del grupo que consiste en:
 - a. un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende una cadena pesada variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 7 o una
 - 30 secuencia aminoacídica que difiere de la SEQ ID NO: 7 en 1, 2 o 3 sustituciones conservadoras y/o una cadena ligera variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 8 o una secuencia aminoacídica que difiere de la SEQ ID NO: 8 en 1, 2 o 3 sustituciones conservadoras;
 - b. un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende una cadena
 - 35 pesada variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 9 o una

- 5 secuencia aminoacídica que difiere de la SEQ ID NO: 9 en 1, 2 o 3 sustituciones conservadoras y/o una cadena ligera variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 14 o una secuencia aminoacídica que difiere de la SEQ ID NO: 14 en 1, 2 o 3 sustituciones conservadoras;
- 10 c. un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende una cadena pesada variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 32 o una secuencia aminoacídica que difiere de la SEQ ID NO: 32 en 1, 2 o 3 sustituciones conservadoras y/o una cadena ligera variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 33 o una secuencia aminoacídica que difiere de la SEQ ID NO: 33 en 1, 2 o 3 sustituciones conservadoras;
- 15 d. un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende una cadena pesada variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 34 o una secuencia aminoacídica que difiere de la SEQ ID NO: 34 en 1, 2 o 3 sustituciones conservadoras y/o una cadena ligera variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 35 o una secuencia aminoacídica que difiere de la SEQ ID NO: 35 en 20 1, 2 o 3 sustituciones conservadoras;
- e. un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende una cadena pesada variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 39 o una secuencia aminoacídica que difiere de la SEQ ID NO: 39 en 1, 2 o 3 sustituciones conservadoras y/o una cadena ligera variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 40 o una secuencia aminoacídica que difiere de la SEQ ID NO: 40 en 25 1, 2 o 3 sustituciones conservadoras;
- f. un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende una cadena pesada variable seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 10-13 o una secuencia aminoacídica que difiere de una de las SEQ ID NO: 10-13 en 1, 2 o 30 3 sustituciones conservadoras y/o una cadena ligera variable seleccionada del grupo que consiste en una cualquiera de las SEQ ID NO: 15-18 o una secuencia aminoacídica que difiere de una de las SEQ ID NO: 15-18 en 1, 2 o 3 sustituciones conservadoras;
- g. un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende una cadena pesada variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 10 o una 35 secuencia aminoacídica que difiere de la SEQ ID NO: 10 en 1, 2 o 3 sustituciones

- 5 conservadoras y/o una cadena ligera variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 15 o una secuencia aminoacídica que difiere de la SEQ ID NO: 15 en 1, 2 o 3 sustituciones conservadoras;
- h. un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende una cadena pesada variable que comprende al menos un 90 % de identidad con respecto a una
10 cualquiera de las SEQ ID NO: 10-13 y/o una cadena ligera variable que comprende al menos un 90 % de identidad con respecto a una cualquiera de las SEQ ID NO: 15-18; y
- i. un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende una cadena pesada variable que comprende al menos un 90 % de identidad con respecto a una
15 cualquiera de las SEQ ID NO: 10-13 y/o una cadena ligera variable que comprende al menos un 90 % de identidad con respecto a una cualquiera de las SEQ ID NO: 15-18, en el que cualquier variación de secuencia se produce en las regiones estructurales del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno;
- j. un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende una cadena pesada variable que comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones aminoacídicas
20 con respecto a una cualquiera de las SEQ ID NO: 10-13 y/o una cadena ligera variable que comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones aminoacídicas con respecto a una cualquiera de las SEQ ID NO: 15-18; y
- k. un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende una cadena pesada variable que comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones aminoacídicas
25 con respecto a una cualquiera de las SEQ ID NO: 10-13 y/o una cadena ligera variable que comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones aminoacídicas con respecto a una cualquiera de las SEQ ID NO: 15-18, en el que dichas sustituciones se producen en las regiones estructurales del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno.
5. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 4, que
30 comprende una región variable de inmunoglobulina de la cadena ligera como una de la cadena pesada seleccionado del grupo que consiste en:
- a. una cadena pesada variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 9 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 14;

- 5 b. una cadena pesada variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 32 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 33; y
- c. una cadena pesada variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 34 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia aminoacídica de la
- 10 SEQ ID NO: 35.
6. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 4, que comprende una región de la cadena ligera variable y una región de la cadena pesada variable seleccionado del grupo que consiste en:
- a. una cadena pesada variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO:
- 15 7 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 8;
- b. una cadena pesada variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 39 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 40;
- 20 c. una cadena pesada variable seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 10-13 y una cadena ligera variable seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 15-18; y
- d. una cadena pesada variable que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 10 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia aminoacídica de la
- 25 SEQ ID NO: 15.
7. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena ligera.
8. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-7,
- 30 en el que el anticuerpo o fragmento del mismo tiene al menos una de las siguientes características:
- a) se une a CD27 humano con una CE_{50} de menos de 100 pM en un ensayo ELISA celular;
- b) se une a CD27 humano (A59T) con una CE_{50} de menos de 150 pM en un ensayo ELISA celular; y

- 5 c) se une a CD27 de macaco de la India con una CE_{50} de menos de 100 pM en un ensayo ELISA celular.
9. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el anticuerpo o fragmento del mismo tiene al menos una de las siguientes características:
- 10 a) se une a CD27 humano y CD27 humano (A59T) con un valor de KD bivalente de aproximadamente 5-10 nM determinado por resonancia de plasmón superficial;
- b) se une a CD27 humano con una CE_{50} de menos de 200 pM en un ensayo ELISA celular;
- c) se une a CD27 humano (A59T) con una CE_{50} de menos de 250 pM en un ensayo ELISA celular;
- 15 d) se une a CD27 de macaco de la India con una CE_{50} de menos de 150 pM en un ensayo ELISA celular;
- e) reacciona de manera cruzada con CD27 de macaco de la India o de macaco cangrejero;
- f) bloquea la unión de CD27 humano a CD70 humano;
- g) incrementa la activación de linfocitos T;
- 20 10. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el anticuerpo o fragmento del mismo tiene al menos una de las características siguientes:
- a) induce la activación de NF- κ B en células que expresan CD27 humano con una CE_{50} inferior a 5 nM cuando el anticuerpo o fragmento del mismo está en forma soluble;
- 25 b) induce la activación de NF- κ B en células que expresan CD27A59T humano con una CE_{50} inferior a 10 nM cuando el anticuerpo o fragmento del mismo está en forma soluble;
- c) induce la activación de NF- κ B en células que expresan CD27 de macaco de la India con una CE_{50} inferior a 1 nM cuando el anticuerpo o fragmento del mismo está en forma soluble;
- 30 d) tiene una CE_{50} inferior a 0, nM para su unión a CD27 humano en linfocitos T CD8+ o CD4+;
- e) aumenta la activación de linfocitos T CD8+ en forma soluble; y
- f) aumenta la producción de IFN γ inducida por anti-CD3 en cultivo tumoral humano.

- 5 11. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CD27 humano, que comprende la cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 10 y la cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 15.
12. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1, que comprende la cadena pesada variable de cualquiera de SEQ ID NO: 10-12 y la cadena ligera variable de cualquiera de SEQ ID NO: 15-17; o comprende la cadena pesada variable de SEQ ID NO: 13 y la cadena ligera variable de SEQ ID NO: 18.
- 10 13. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a un epítipo o el mismo epítipo de CD27 humano como un anticuerpo que comprende la cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 10 y la cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 15, o se une al mismo epítipo de CD27 humano como un anticuerpo que comprende la cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 7 y la cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 8.
- 15 14. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo en el que, cuando se une a CD27 humano, se une al menos un residuo seleccionado del grupo que consiste en Leu18, Asp34, Gln35 y Lys38 de la SEQ ID NO: 19.
- 20 15. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo según la reivindicación 14, en el que, cuando se une a CD27 humano, se une al menos un residuo seleccionado del grupo que consiste en Gln35 y Lys38 de la SEQ ID NO: 19.
16. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 14 o 15, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une también a uno o más residuos seleccionados del grupo que consiste en Pro8, Glu9, His11, Lys17, His36 y Arg37 de la SEQ ID NO: 19.
- 25 17. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 14 o 15, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une también a uno o más residuos seleccionados del grupo que consiste en Glu9, Lys17, His36 y Arg37 de la SEQ ID NO: 19.
- 30 18. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 14, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a residuos Pro8, Glu9, His11, Lys17, Leu18, Asp34, Gln35, His36, Arg37 y Lys38 de la SEQ ID NO: 19.
19. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 14, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a residuos Glu9, Lys17, Leu18, Asp34, Gln35, His36, Arg37 y Lys38 de la SEQ ID NO: 19.
- 35

- 5 20. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 11-19, que aumenta la activación de linfocitos T CD8⁺ en forma soluble; o aumenta la producción de IFN γ inducida por anti-CD3 en cultivos tumorales humanos.
21. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, que es un anticuerpo humanizado que comprende dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras
10 y es una IgG.
22. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, que es un anticuerpo del isotipo IgG1.
23. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, que es un anticuerpo del isotipo IgG4.
- 15 24. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en el que el anticuerpo comprende el dominio constante de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 30.
25. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en el que el anticuerpo comprende el dominio constante de la cadena pesada de la
20 SEQ ID NO: 28.
26. Un anticuerpo que se une a CD27 humano que consiste en dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas, en el que cada cadena ligera consiste en la SEQ ID NO: 36; y cada cadena pesada consiste en la SEQ ID NO: 37.
27. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende un patrón de
25 glucosilación característico de la expresión por una célula de mamífero.
28. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende un patrón de glucosilación característico de la expresión por una célula CHO.
- 30 29. Un polipéptido aislado que comprende la secuencia aminoacídica de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-18, 32-40 y 44-45.
30. Un ácido nucleico aislado que codifica: uno cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de las reivindicaciones 1-26, o uno cualquiera de los polipéptidos de la reivindicación 29.

- 5 31. Un ácido nucleico aislado que comprende la SEQ ID NO: 46 o la SEQ ID NO: 47, o ambas.
32. Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico aislado de la reivindicación 30 o 31.
33. Una célula huésped que comprende el anticuerpo, fragmento de unión, polipéptido,
10 polinucleótido o vector de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 1-32.
34. La célula huésped de la reivindicación 33, que es una célula bacteriana, una célula humana, una célula de mamífero, una célula de *Pichia*, una célula vegetal, una célula HEK293 o una célula de ovario de hámster chino.
35. Una composición que comprende el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de
15 cualquiera de las reivindicaciones 1-28 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
36. La composición de la reivindicación 35, que comprende adicionalmente un agente seleccionado del grupo que consiste en:
- a. un anticuerpo anti-LAG3 o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
 - b. un anticuerpo anti-TIGIT o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
 - 20 c. un anticuerpo anti-VISTA o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
 - d. un anticuerpo anti-BTLA o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
 - e. un anticuerpo anti-TIM3 o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
 - f. un anticuerpo anti-CTLA4 o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
 - g. un anticuerpo anti-HVEM o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
 - 25 h. un anticuerpo anti-CD70 o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
 - i. un anticuerpo anti-OX40 o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
 - j. un anticuerpo anti-CD28 o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
 - k. un anticuerpo anti-PD1 o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
 - l. un anticuerpo anti-PDL1 o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
 - 30 m. un anticuerpo anti-PDL2 o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
 - n. un anticuerpo anti-GITR o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
 - o. un anticuerpo anti-ICOS o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
 - p. un anticuerpo anti-SIRP α o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
 - q. un anticuerpo anti-ILT2 o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
 - 35 r. un anticuerpo anti-ILT3 o un fragmento de unión a antígeno del mismo;

- 5 s. un anticuerpo anti-ILT4 o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
t. un anticuerpo anti-ILT5 o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
u. un anticuerpo anti-4-1BB o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
v. un anticuerpo anti-NK2GA o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
w. un anticuerpo anti-NK2GC o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
10 x. un anticuerpo anti-NK2GE o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
y. un anticuerpo anti-TSLP o un fragmento de unión a antígeno del mismo, y;
z. un anticuerpo anti-IL10 o un fragmento de unión a antígeno del mismo.
37. La composición de la reivindicación 36, en el que el anticuerpo anti-PD1 o el fragmento de unión a antígeno del mismo se selecciona del grupo que consiste en: pembrolizumab o un
15 fragmento de unión a antígeno del mismo y nivolumab o un fragmento de unión a antígeno del mismo.
38. Un procedimiento para producir un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que comprende:
- 20 a. cultivar una célula huésped que comprende un polinucleótido que codifica la cadena pesada y/o la cadena ligera de uno cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de las reivindicaciones 1-28 en condiciones favorables para la expresión del polinucleótido; y
b. opcionalmente, recuperar el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la célula huésped y/o del medio de cultivo.
- 25 39. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-28, para su uso en:
- a. el tratamiento del cáncer; o
b. el tratamiento de una infección o enfermedad infecciosa.
- 30 40. Uso del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-28 para la preparación de un medicamento para incrementar la activación de inmunocitos; tratar el cáncer; o tratar una infección o enfermedad infecciosa.
- 35 41. Un procedimiento para tratar el cáncer en un sujeto humano, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, o un vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 32, o una célula huésped de acuerdo con una cualquier una de las reivindicaciones 33 o 34, o una

5 composición de acuerdo con la reivindicación 35, opcionalmente en asociación con un procedimiento terapéutico o agente terapéutico adicional.

42. Un procedimiento para tratar una infección o enfermedad infecciosa en un sujeto humano, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, o un vector de expresión de
10 acuerdo con la reivindicación 32, o una célula huésped de acuerdo con una cualquier una de las reivindicaciones 33 o 34, o una composición de acuerdo con la reivindicación 35, opcionalmente en asociación con un procedimiento terapéutico o agente terapéutico adicional.

43. El procedimiento de la reivindicación 41 o 42, en el que el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en:

- 15 a. un anticuerpo anti-LAG3 o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
- b. un anticuerpo anti-TIGIT o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
- c. un anticuerpo anti-VISTA o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
- d. un anticuerpo anti-BTLA o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
- e. un anticuerpo anti-TIM3 o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
- 20 f. un anticuerpo anti-CTLA4 o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
- g. un anticuerpo anti-HVEM o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
- h. un anticuerpo anti-CD70 o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
- i. un anticuerpo anti-OX40 o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
- j. un anticuerpo anti-CD28 o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
- 25 k. un anticuerpo anti-PD1 o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
- l. un anticuerpo anti-PDL1 o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
- m. un anticuerpo anti-PDL2 o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
- n. un anticuerpo anti-GITR o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
- o. un anticuerpo anti-ICOS o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
- 30 p. un anticuerpo anti-SIRP α o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
- q. un anticuerpo anti-ILT2 o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
- r. un anticuerpo anti-ILT3 o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
- s. un anticuerpo anti-ILT4 o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
- t. un anticuerpo anti-ILT5 o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
- 35 u. un anticuerpo anti-4-1BB o un fragmento de unión a antígeno del mismo;

- 5 v. un anticuerpo anti-NK2GA o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
w. un anticuerpo anti-NK2GC o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
x. un anticuerpo anti-NK2GE o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
y. un anticuerpo anti-TSLP o un fragmento de unión a antígeno del mismo, y;
z. un anticuerpo anti-IL10 o un fragmento de unión a antígeno del mismo.
- 10 aa. un agonista de STING;
bb. un agonista de CXCR2; y
cc. un inhibidor de PARP.
44. El procedimiento de la reivindicación 41 o 42, en el que la administración es en asociación con un anticuerpo anti-PD-1 o un fragmento de unión a antígeno del mismo.
- 15 45. El procedimiento de la reivindicación 44, en el que el anticuerpo anti-PD1 o fragmento de unión a antígeno del mismo es pembrolizumab, nivolumab o un fragmento de unión a antígeno de los mismos.

RESUMEN

La presente invención se refiere a anticuerpos anti-CD27, así como al uso de estos anticuerpos en el tratamiento de enfermedades, tales como cáncer y enfermedad infecciosa.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 23413	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2017/053204	International filing date (<i>day/month/year</i>) 25 September 2017 (25-09-2017)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 26 September 2016 (26-09-2016)
Applicant MERCK SHARP & DOHME CORP		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

☒

the international application in the language in which it was filed

☐

a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐

This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☒

With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐

Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐

Unity of invention is lacking (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

☒

the text is approved as submitted by the applicant

☐

the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☒

the text is approved as submitted by the applicant

☐

the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 7A

☒

as suggested by the applicant

☐

as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

☐

as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐

none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2017/053204

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. ☒ forming part of the international application as filed:
 - ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13~~ter~~.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13~~ter~~.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13~~ter~~.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2017/053204

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/28
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013/138586 A1 (JANSSEN BIOTECH INC [US]) 19 September 2013 (2013-09-19) the whole document in particular the data concerning antibody C2177, especially Example 5.	1-45
A	----- WO 2011/130434 A2 (CELLEX THERAPEUTICS INC [US]; KELER TIBOR [US]; MARSH HENRY C [US]; H) 20 October 2011 (2011-10-20) -----	1-45
A	WO 2012/004367 A1 (ORGANON NV [NL]; STICHTING NL KANKER INST [NL]; VAN EENENNAAM HANS [NL]) 12 January 2012 (2012-01-12) ----- -/-	1-45



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 January 2018

Date of mailing of the international search report

02/02/2018

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marinoni J-C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2017/053204

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T	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 -----	
X,P	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 -----	1-45
A	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 -----	1-45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2017/053204

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013138586	A1	19-09-2013	AR 090356 A1 05-11-2014
		AU 2013232087 A1 25-09-2014	
		CA 2867299 A1 19-09-2013	
		CL 2014002416 A1 16-01-2015	
		CN 104284678 A 14-01-2015	
		CO 7071095 A2 30-09-2014	
		CR 20140415 A 18-11-2014	
		EA 201491700 A1 27-02-2015	
		EP 2825200 A1 21-01-2015	
		GT 201400193 A 14-06-2017	
		HK 1206251 A1 08-01-2016	
		JP 2015511965 A 23-04-2015	
		KR 20140133940 A 20-11-2014	
		NZ 629697 A 27-01-2017	
		PE 22422014 A1 08-01-2015	
		PH 12014502011 A1 24-11-2014	
		SG 11201405437Q A 30-10-2014	
		TW 201345922 A 16-11-2013	
		TW 201730214 A 01-09-2017	
		US 2013243795 A1 19-09-2013	
		US 2015299330 A1 22-10-2015	
		US 2017320957 A1 09-11-2017	
		UY 34680 A 30-09-2013	
		WO 2013138586 A1 19-09-2013	
WO 2011130434	A2	20-10-2011	AU 2011239706 A1 01-11-2012
		CA 2796571 A1 20-10-2011	
		CN 103154034 A 12-06-2013	
		CN 105669865 A 15-06-2016	
		EA 201291039 A1 30-04-2013	
		EA 201690310 A1 30-12-2016	
		EP 2558498 A2 20-02-2013	
		EP 3165540 A1 10-05-2017	
		ES 2608475 T3 11-04-2017	
		JP 6002659 B2 05-10-2016	
		JP 2013531970 A 15-08-2013	
		JP 2017046692 A 09-03-2017	
		KR 20130066605 A 20-06-2013	
		MX 339621 B 02-06-2016	
		NZ 602892 A 29-08-2014	
		NZ 623807 A 31-03-2016	
		SG 184310 A1 30-10-2012	
		US 2011274685 A1 10-11-2011	
		US 2015337047 A1 26-11-2015	
		WO 2011130434 A2 20-10-2011	
WO 2012004367	A1	12-01-2012	AU 2011275749 A1 10-01-2013
		CA 2804550 A1 12-01-2012	
		EP 2591001 A1 15-05-2013	
		JP 6023706 B2 09-11-2016	
		JP 2013532978 A 22-08-2013	
		US 2013183316 A1 18-07-2013	
		US 2014112942 A1 24-04-2014	
		US 2017267771 A1 21-09-2017	
		WO 2012004367 A1 12-01-2012	

SEQUENCE LISTING

<110> MERCK SHARP & DOHME CORP.
MERCK SHARP & DOHME B.V.

<120> ANTI-CD27 ANTIBODIES

<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> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220>

<221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="V" or "L" or "I" or "G" or "A" or "S" or "T"

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(5)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 1

Asn Tyr Gly Met Asn

1

5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(6)
<223> Any amino acid except M or C

<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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Any amino acid except M or C

<400> 3
Glu Gly Asp Ala Xaa Asp Tyr
1 5

<210> 4
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220>

<221> VARIANT
<222> (9)..(9)
<223> /replace="V" or "L" or "I" or "G" or "A" or "S" or "T"

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(10)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<400> 4
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His
1 5 10

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(2)
<223> Any amino acid except M or C

<400> 5
Xaa Xaa Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Any amino acid except M or C

<220>

<221> MOD_RES
<222> (4)..(5)
<223> Any amino acid except M, C or P

<400> 6
Gln Gln Xaa Xaa Xaa Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 7
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<220>
<221> VARIANT
<222> (20)..(20)
<223> /replace="I"

<220>

<221> VARIANT
<222> (34)..(34)
<223> /replace="V" or "L" or "I" or "G" or "A" or "S" or "T"

<220>
<221> VARIANT
<222> (38)..(38)
<223> /replace="R"

<220>
<221> VARIANT
<222> (48)..(48)
<223> /replace="V" or "L" or "I"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (50)..(50)
<223> Any amino acid except M or C

<220>
<221> MOD_RES
<222> (52)..(55)
<223> Any amino acid except M or C

<220>
<221> VARIANT
<222> (73)..(73)
<223> /replace="E"

<220>
<221> VARIANT
<222> (76)..(76)
<223> /replace="A"

<220>
<221> VARIANT
<222> (77)..(77)
<223> /replace="T"

<220>
<221> VARIANT
<222> (81)..(81)
<223> /replace="L" or "V" or "I"

<220>
<221> VARIANT
<222> (83)..(83)
<223> /replace="I"

<220>
<221> VARIANT
<222> (88)..(88)
<223> /replace="N"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (101)..(102)
<223> Any amino acid except M or C

<220>
<221> MOD_RES
<222> (103)..(103)
<223> Any amino acid except C

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(116)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 10

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
115

<210> 11

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)..(1)
<223> /replace="D"

<220>
<221> VARIANT
<222> (3)..(3)
<223> /replace="Q"

<220>
<221> VARIANT
<222> (9)..(9)
<223> /replace="S"

<220>
<221> VARIANT
<222> (13)..(13)
<223> /replace="A"

<220>
<221> VARIANT
<222> (15)..(15)
<223> /replace="V"

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> /replace="D"

<220>
<221> VARIANT
<222> (19)..(19)
<223> /replace="V"

<220>
<221> VARIANT

<222> (21)..(21)
<223> /replace="I"

<220>
<221> VARIANT
<222> (22)..(22)
<223> /replace="T"

<220>
<221> VARIANT
<222> (32)..(32)
<223> /replace="V" or "L" or "I" or "G" or "A" or "S" or "T"

<220>
<221> VARIANT
<222> (41)..(41)
<223> /replace="K"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (46)..(46)
<223> Any amino acid except M or C

<220>
<221> MOD_RES
<222> (49)..(50)
<223> Any amino acid except M or C

<220>
<221> VARIANT
<222> (69)..(69)
<223> /replace="S"

<220>
<221> VARIANT
<222> (71)..(71)
<223> /replace="T"

<220>
<221> VARIANT
<222> (77)..(77)
<223> /replace="M" or "V" or "I"

<220>
<221> VARIANT
<222> (78)..(78)
<223> /replace="Q"

<220>
<221> VARIANT
<222> (82)..(82)
<223> /replace="V" or "L" or "I" or "T"

<220>

<221> VARIANT
<222> (84)..(84)
<223> /replace="T"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (90)..(90)
<223> Any amino acid except M or C

<220>
<221> MOD_RES
<222> (91)..(92)
<223> Any amino acid except M, C or P

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(106)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<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

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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<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> 17
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<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> PRT
<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> PRT
<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

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> PRT
<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

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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<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					
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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<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

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
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> 25
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<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
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
145 150 155 160

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> 26
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 27

Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys
20

<210> 28

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<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

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
145 150 155 160

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
225 230 235 240

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
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 29

<211> 107
<212> PRT
<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> PRT
<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

 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> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

 <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

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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)..(1)
<223> /replace="Q"

<220>
<221> VARIANT
<222> (9)..(9)
<223> /replace="P"

<220>
<221> VARIANT
<222> (11)..(11)
<223> /replace="L"

<220>
<221> VARIANT
<222> (16)..(16)
<223> /replace="E"

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> /replace="T"

<220>
<221> VARIANT
<222> (20)..(20)
<223> /replace="I"

<220>
<221> VARIANT
<222> (34)..(34)
<223> /replace="V" or "L" or "I" or "G" or "A" or "S" or "T"

<220>
<221> VARIANT
<222> (38)..(38)
<223> /replace="R"

<220>

<221> VARIANT
<222> (43)..(43)
<223> /replace="K"

<220>
<221> VARIANT
<222> (48)..(48)
<223> /replace="V" or "L" or "I"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (50)..(50)
<223> Any amino acid except M or C

<220>
<221> MOD_RES
<222> (52)..(55)
<223> Any amino acid except M or C

<220>
<221> VARIANT
<222> (69)..(69)
<223> /replace="T"

<220>
<221> VARIANT
<222> (71)..(71)
<223> /replace="S"

<220>
<221> VARIANT
<222> (73)..(73)
<223> /replace="E"

<220>
<221> VARIANT
<222> (76)..(76)
<223> /replace="A"

<220>
<221> VARIANT
<222> (77)..(77)
<223> /replace="T"

<220>
<221> VARIANT
<222> (81)..(81)
<223> /replace="L" or "V" or "I"

<220>
<221> VARIANT
<222> (83)..(83)
<223> /replace="I"

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (88)..(88)
 <223> /replace="N"

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (101)..(102)
 <223> Any amino acid except M or C

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (103)..(103)
 <223> Any amino acid except C

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (111)..(111)
 <223> /replace="S"

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(116)
 <223> /note="Variant residues given in the sequence have no
 preference with respect to those in the annotations
 for variants"

<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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)..(1)
<223> /replace="D" or "Q"

<220>
<221> VARIANT
<222> (3)..(3)
<223> /replace="Q"

<220>
<221> VARIANT
<222> (9)..(9)
<223> /replace="S"

<220>
<221> VARIANT
<222> (10)..(10)
<223> /replace="I"

<220>
<221> VARIANT
<222> (11)..(11)
<223> /replace="M"

<220>
<221> VARIANT
<222> (13)..(13)
<223> /replace="A"

<220>
<221> VARIANT
<222> (15)..(15)
<223> /replace="V"

<220>
<221> VARIANT

<222> (17)..(17)
<223> /replace="D"

<220>
<221> VARIANT
<222> (18)..(18)
<223> /replace="R"

<220>
<221> VARIANT
<222> (19)..(19)
<223> /replace="V"

<220>
<221> VARIANT
<222> (21)..(21)
<223> /replace="I" or "M"

<220>
<221> VARIANT
<222> (22)..(22)
<223> /replace="T"

<220>
<221> VARIANT
<222> (32)..(32)
<223> /replace="V" or "L" or "I" or "G" or "A" or "S" or "T"

<220>
<221> VARIANT
<222> (39)..(39)
<223> /replace="S"

<220>
<221> VARIANT
<222> (41)..(41)
<223> /replace="K" or "T"

<220>
<221> VARIANT
<222> (42)..(42)
<223> /replace="S"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (46)..(46)
<223> Any amino acid except M or C

<220>
<221> MOD_RES
<222> (49)..(50)
<223> Any amino acid except M or C

<220>

<221> VARIANT
<222> (69)..(69)
<223> /replace="S"

<220>
<221> VARIANT
<222> (71)..(71)
<223> /replace="T"

<220>
<221> VARIANT
<222> (77)..(77)
<223> /replace="M" or "V" or "I"

<220>
<221> VARIANT
<222> (78)..(78)
<223> /replace="Q"

<220>
<221> VARIANT
<222> (79)..(79)
<223> /replace="P"

<220>
<221> VARIANT
<222> (82)..(82)
<223> /replace="V" or "L" or "I" or "T" or "A"

<220>
<221> VARIANT
<222> (84)..(84)
<223> /replace="T"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (90)..(90)
<223> Any amino acid except M or C

<220>
<221> MOD_RES
<222> (91)..(92)
<223> Any amino acid except M, C or P

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(106)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<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
100 105

<210> 34
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)..(1)
<223> /replace="Q"

<220>
<221> VARIANT
<222> (9)..(9)
<223> /replace="P"

<220>
<221> VARIANT
<222> (11)..(11)
<223> /replace="L"

<220>
<221> VARIANT

<222> (16)..(16)
<223> /replace="E"

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> /replace="T"

<220>
<221> VARIANT
<222> (20)..(20)
<223> /replace="I"

<220>
<221> VARIANT
<222> (34)..(34)
<223> /replace="V" or "L" or "I" or "G" or "A" or "S" or "T"

<220>
<221> VARIANT
<222> (38)..(38)
<223> /replace="R"

<220>
<221> VARIANT
<222> (43)..(43)
<223> /replace="K"

<220>
<221> VARIANT
<222> (46)..(46)
<223> /replace="E"

<220>
<221> VARIANT
<222> (48)..(48)
<223> /replace="V" or "L" or "I"

<220>
<221> VARIANT
<222> (50)..(50)
<223> /replace="F" or "Y"

<220>
<221> VARIANT
<222> (52)..(52)
<223> /replace="Q"

<220>
<221> VARIANT
<222> (54)..(54)
<223> /replace="Q"

<220>

<221> VARIANT
<222> (69)..(69)
<223> /replace="T"

<220>
<221> VARIANT
<222> (71)..(71)
<223> /replace="S"

<220>
<221> VARIANT
<222> (73)..(73)
<223> /replace="E"

<220>
<221> VARIANT
<222> (76)..(76)
<223> /replace="A"

<220>
<221> VARIANT
<222> (77)..(77)
<223> /replace="T"

<220>
<221> VARIANT
<222> (81)..(81)
<223> /replace="L" or "V" or "I"

<220>
<221> VARIANT
<222> (83)..(83)
<223> /replace="I"

<220>
<221> VARIANT
<222> (88)..(88)
<223> /replace="N"

<220>
<221> VARIANT
<222> (103)..(103)
<223> /replace="L" or "V" or "I"

<220>
<221> VARIANT
<222> (111)..(111)
<223> /replace="S"

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(116)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations"

for variant positions"

<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> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="D" or "Q"

<220>

<221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="Q"

<220>

<221> VARIANT

<222> (9) .. (9)

<223> /replace="S"

<220>

<221> VARIANT

<222> (10) .. (10)

<223> /replace="I"

<220>

<221> VARIANT

<222> (11) .. (11)

<223> /replace="M"

<220>

<221> VARIANT

<222> (13) .. (13)

<223> /replace="A"

<220>

<221> VARIANT

<222> (15) .. (15)

<223> /replace="V"

<220>

<221> VARIANT

<222> (17) .. (17)

<223> /replace="D"

<220>

<221> VARIANT

<222> (18) .. (18)

<223> /replace="R"

<220>

<221> VARIANT

<222> (19) .. (19)

<223> /replace="V"

<220>

<221> VARIANT

<222> (21) .. (21)

<223> /replace="I" or "M"

<220>

<221> VARIANT

<222> (22) .. (22)

<223> /replace="T"

<220>

<221> VARIANT

<222> (32)..(32)
<223> /replace="V" or "L" or "I" or "G" or "A" or "S" or "T"

<220>
<221> VARIANT
<222> (39)..(39)
<223> /replace="S"

<220>
<221> VARIANT
<222> (41)..(41)
<223> /replace="K" or "T"

<220>
<221> VARIANT
<222> (42)..(42)
<223> /replace="S"

<220>
<221> VARIANT
<222> (45)..(45)
<223> /replace="L"

<220>
<221> VARIANT
<222> (46)..(46)
<223> /replace="L"

<220>
<221> VARIANT
<222> (69)..(69)
<223> /replace="S"

<220>
<221> VARIANT
<222> (71)..(71)
<223> /replace="T"

<220>
<221> VARIANT
<222> (77)..(77)
<223> /replace="M" or "V" or "I"

<220>
<221> VARIANT
<222> (78)..(78)
<223> /replace="Q"

<220>
<221> VARIANT
<222> (79)..(79)
<223> /replace="P"

<220>

<221> VARIANT
<222> (82)..(82)
<223> /replace="V" or "L" or "I" or "T" or "A"

<220>
<221> VARIANT
<222> (84)..(84)
<223> /replace="T"

<220>
<221> VARIANT
<222> (90)..(90)
<223> /replace="F" or "Y"

<220>
<221> VARIANT
<222> (91)..(91)
<223> /replace="Q"

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(106)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<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

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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<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

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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<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

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
	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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<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

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 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

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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<220>
<221> VARIANT
<222> (20)..(20)
<223> /replace="I"

<220>
<221> VARIANT
<222> (38)..(38)
<223> /replace="R"

<220>
<221> VARIANT
<222> (76)..(76)
<223> /replace="A"

<220>
<221> VARIANT
<222> (77)..(77)
<223> /replace="T"

<220>
<221> VARIANT
<222> (81)..(81)
<223> /replace="L"

<220>
<221> VARIANT
<222> (83)..(83)
<223> /replace="I"

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(116)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<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
 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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)..(1)
<223> /replace="D"

<220>
<221> VARIANT
<222> (3)..(3)
<223> /replace="Q"

<220>
<221> VARIANT
<222> (9)..(9)
<223> /replace="S"

<220>
<221> VARIANT
<222> (13)..(13)
<223> /replace="A"

<220>
<221> VARIANT
<222> (15)..(15)
<223> /replace="V"

<220>

<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> /replace="D"

<220>
<221> VARIANT
<222> (19)..(19)
<223> /replace="V"

<220>
<221> VARIANT
<222> (21)..(21)
<223> /replace="I"

<220>
<221> VARIANT
<222> (22)..(22)
<223> /replace="T"

<220>
<221> VARIANT
<222> (41)..(41)
<223> /replace="K"

<220>
<221> VARIANT
<222> (69)..(69)
<223> /replace="S"

<220>
<221> VARIANT
<222> (71)..(71)
<223> /replace="T"

<220>
<221> VARIANT
<222> (77)..(77)
<223> /replace="M"

<220>
<221> VARIANT
<222> (78)..(78)
<223> /replace="Q"

<220>
<221> VARIANT
<222> (84)..(84)
<223> /replace="T"

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(106)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations"

for variant positions"

<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 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> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<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

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
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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<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

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> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<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> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<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> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 46
atggacatgc gggtgccagc tcagctgctg ggcttgctgc tgctgtggct gagaggcgcc
60

agatgcgaga tcgtgctgac ccagtcctcc gccaccctgt ctctgagccc tggcgagaga
120

gccaccctga gctgctccgc ctctcctcc gtgtcctaca tgcaactgga tcagcagaag
180

cccgccagg cccccaagcg gtggatctac gacacctcca agctggcctc cggcgtgccc
240

gccagattct ccggctctgg ctctggcacc gactactccc tgaccatctc cagcctggaa
300

cccgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagtggaaact cctacccctt caccttcggc
360

cagggcacca agctggaaat caagcgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg
420

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc
480

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc
540

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg
600

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag
660

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgttga
708

<210> 47

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 47

atgggctcca ccgccatcct gggactgctg ctggctgtgc tgcagggcgt gtgcgccgag
60

atccagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg ggcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttaccaaac tacggcatga actgggtgaa acaggcccca
180

ggccagggcc tgaagtggat gggctggatc aacaccaaca ccggcgagcc cacctacgcc
240

gaagagttca agggccggtt caccttcacc ctggacacct ccattccac cgcctacatg
300

gaactgtcct cctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg agagggcgac
360

gccatggact attggggcca gggcacaacc gtgaccgtgt cctccgctag caccaagggc
420

ccatcggtct tccccctggc accctcctcc aagagcacct ctggggggcac agcggccctg
480

ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc
540

ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggcc gtcctacagt cctcaggact ctactccctc
600

agcagcgtag tgaccgtgcc ctccagcagc ttggggcacc agacctacat ctgcaacgtg
660

aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaagggtg agcccaaate ttgtgacaaa
720

actcacacat gccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc
780

ttccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg
840

gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg
900

gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg
960

gtcagcgctc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag
1020

gtctccaaca aagccctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag
1080

ccccgagaac cacaggtgta caccctgcc ccatcccggg acgagctgac caagaaccag
1140

gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag
1200

agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tctacagcaa gtcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc
1320

ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc
1380

ctgtctccgg gttaatga
1398

<210> 48
<211> 218
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<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

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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 49
Asn Tyr Tyr Met Tyr
1 5

<210> 50
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 51
Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 52
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<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
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

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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 54
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 55
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 55
Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 56
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 56

Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg Thr
1 5

<210> 57

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<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> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<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
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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 59
Asn Ser Gly Met His
1 5

<210> 60
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 61
Asn Asp Asp Tyr
1

<210> 62
<211> 113

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<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

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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 68
Val Val Val Pro Pro
1 5

<210> 69
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 69
His His His His His His His His Gly
1 5 10

<210> 70
<211> 83
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 71
Asp Lys Glu Cys Thr Glu Cys
1 5

<210> 72
<211> 212
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<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> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<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

<210> 74
<211> 81
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

 <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> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<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> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 76

Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser
1 5

<210> 77

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 77

Gln His Ser Arg Asp Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 78

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<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	