



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0097923
 (43) 공개일자 2011년08월31일

(51) Int. Cl.
C07K 16/18 (2006.01) *G06F 19/10* (2011.01)
 (21) 출원번호 10-2011-7015390
 (22) 출원일자(국제출원일자) 2009년12월04일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2011년07월04일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2009/066862
 (87) 국제공개번호 WO 2010/065921
 국제공개일자 2010년06월10일
 (30) 우선권주장
 61/120,318 2008년12월05일 미국(US)
 (뒷면에 계속)

(71) 출원인
엘파스, 인크.
 미국 92121-3249 캘리포니아주 샌 디에고 페리스
 스퀘어 스위트 에이 6335
 (72) 발명자
삼바디니, 로저, 에이.
 미국 92040 캘리포니아 레이크사이드 델 솔 로드
 12509
오즈시아크, 조나단, 마이클
 미국 92024 캘리포니아 엔시니타스 월로스프링 드
 라이브 엔. 221
헉스포드, 톰
 미국 92122 캘리포니아 샌디에고 넘버3444 코스타
 버드 블러바드 8840
 (74) 대리인
양영준, 양영환

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 항-지질 항체 결정 구조를 이용한 항체 설계

(57) 요약

본 발명은 항-지질 항체 또는 그의 단편의 결정질 형태를 제공하며, 상기 항체의 지질 리간드 및/또는 염, 금속 또는 보조인자를 추가로 포함할 수 있다. 상기 결정 및 공결정의 제조 방법이 제공된다. 지질은 스펅고지질, 예컨대 S1P를 비롯한 생물활성 지질일 수 있다. 상기 결정의 X선 좌표, 및 항체 설계 또는 최적화에서 상기 정보를 이용하는 방법이 제공된다. 지질에 대해 인간화 항체를 설계하는 방법이 제공된다. 이들 방법은 인실리코로 수행될 수 있고, 그의 원래의 표적 지질에 대한 항체의 결합 친화도를 증진시키고/거나 결합 특이성을 변경하는 것이 의도될 수 있다. 이들 방법에 의해 생성된 항체가 또한 제공된다.

(30) 우선권주장

61/155,895 2009년02월26일 미국(US)

61/231,258 2009년08월04일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

항-지질 항체 또는 그의 단편을 포함하며, 여기서 지질이 생물활성 지질, 임의로 스펅고지질 또는 리소지질이고, 항-지질 항체 또는 그의 단편이 임의로 모노클로날 항-지질 항체 또는 그의 단편이며, 단편이 임의로 Fab 단편인 결정질 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 항체의 지질 리간드를 추가로 포함하는 결정질 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 하나 이상의 보조인자, 염 또는 금속을 추가로 포함하는 결정질 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 표 10 또는 표 11에 나타낸 일련의 구조 좌표에 의해 규정되는 항-지질 항체를 포함하는 결정질 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 항체 Fab 단편 및 그의 생물활성 지질 리간드의 공결정을 포함하는 결정질 조성물.

청구항 6

컴퓨터-판독가능 데이터를 저장하는 데이터 저장 매체를 포함하며, 여기서 데이터가 제1항에 따른 결정질 조성물로부터 유래된 항-지질 항체 또는 그의 단편의 모든 또는 선택된 일부의 구조 좌표를 포함하고, 데이터가 표 10 또는 표 11에 나타낸 구조 좌표의 모두 또는 선택된 일부를 임의로 포함하는 것인 컴퓨터-판독가능 저장 매체.

청구항 7

- a. 항체의 구조를 결정하고/거나;
 - b. 항체 또는 그의 단편, 또는 항체의 변이체 또는 변이체의 단편의 리간드-결합 특성을 결정하고/거나;
 - c. 지질, 임의로 생물활성 지질에 특이적으로 반응성인 항체 또는 그의 단편을 설계하고/거나;
 - d. 지질에 대한 모노클로날 항체의 친화성을 최적화하거나 변경시키는,
- 제1항에 따른 결정질 조성물의 용도.

청구항 8

- a. 항-지질 모노클로날 항체 또는 그의 단편, 임의로 Fab 단편을 제공하고;
 - b. 항체-리간드 또는 항체 단편-리간드 복합체가 형성되는 조건하에서 항체 또는 그의 단편을 과량의 지질 리간드와 배합하고;
 - c. 항체-리간드 또는 항체 단편-리간드 공결정이 형성되는 조건하에서 항체-리간드 또는 항체 단편-리간드 복합체를 인큐베이션하여 항체 또는 항체 단편 및 그의 지질 리간드의 공결정을 생성하는
- 것을 포함하는, 항체 또는 항체 단편 및 그의 지질 리간드를 포함하는 공결정을 포함하는 제2항에 따른 결정질 조성물의 제조 방법.

청구항 9

지질이 임의로 생물활성 지질, 임의로 스펅고지질 또는 리소지질인, 제8항에 따라 제조된, 항체 또는 항체 단편 및 그의 지질 리간드의 공결정.

청구항 10

- a. 항-지질 항체가 제1 지질, 임의로 스펡고지질 또는 리소지질에 특이적이며, 임의로 가변 영역 내에서 하나 이상의 상보성-결정 영역이 확인되는, 제1 인간화 항-지질 항체의 중쇄 또는 경쇄의 하나 이상의 가변 영역의 아미노산 서열을 제공하는 것;
- b. 하나 이상의 가변 영역 내에서 하나 이상의 아미노산을 다른 아미노산으로 대체하여 변이체 아미노산 서열을 수득하며, 여기서 아미노산 대체물(들)이 상보성-결정 영역 내에 있는 것;
- c. 제1 및 제2 인간화 항-지질 항체의 아미노산 서열이 변이체 아미노산 서열에서만 상이한, 변이체 아미노산 서열을 함유하는 제2 인간화 항-지질 항체를 제조하는 것;
- d. 하나 이상의 활성 기준이 임의로 제1 지질에 대한 결합 친화성, 제2 지질에 대한 결합 친화성, 또는 제1 지질에 대한 특이성 또는 제2 지질에 대한 특이성이며, 여기서 제1 및 제2 지질이 상이한 지질 종인, 제2 인간화 항체의 하나 이상의 활성 기준을, 임의로 분자 모델링, ELISA 또는 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정하는 것;
- e. 활성 기준 중 하나 이상을 기반으로 제2 인간화 항체인 최적화된 항체를 선택하는 것

을 포함하며, 여기서 상기 방법이 임의로 인실리코로 수행되는 것인, 지질에 대한 최적화된 항체를 설계하는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 제1 항체 및 제1 지질의 결합에 대한 3차원 구조 정보를 이용하여 아미노산 대체물(들)의 위치 및/또는 정체(identity)를 선택하는 것을 추가로 포함하며, 임의로 여기서 3차원 구조 정보가 분자 모델링 데이터 또는 X선 결정학 데이터인 방법.

청구항 12

제15항에 따라 제조된 최적화된 항체.

청구항 13

제10항에 있어서, 제1 인간화 항-지질 항체가 LT1009이고, 임의로 여기서 대체된 하나 이상의 아미노산이 위치 30, 31 및 32에서의 아스파르트산, 위치 50에서의 글루탐산, 위치 92에서의 아스파르트산, 위치 94에서의 류신 및 위치 96에서의 페닐알라닌 (모두 경쇄임); 및 위치 33에서의 트레오닌, 위치 35에서의 히스티딘, 위치 50에서의 알라닌, 위치 52에서의 세린, 위치 54에서의 히스티딘, 위치 56에서의 이소류신, 위치 58에서의 리신, 위치 97에서의 페닐알라닌, 위치 98에서의 티로신, 위치 100A에서의 트레오닌 또는 위치 100C에서의 트립토판 (모두 중쇄임)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 14

임의로 LT1009의 가변 영역 중 하나 이상 내에서 하나 이상의 아미노산이 다른 아미노산으로 대체되어 변이체 아미노산 서열을 생성하고, 여기서 하나 이상의 대체된 아미노산이 위치 30, 31 및 32에서의 아스파르트산, 위치 50에서의 글루탐산, 위치 92에서의 아스파르트산, 위치 94에서의 류신 및 위치 96에서의 페닐알라닌 (모두 경쇄임); 및 위치 33에서의 트레오닌, 위치 35에서의 히스티딘, 위치 50에서의 알라닌, 위치 52에서의 세린, 위치 54에서의 히스티딘, 위치 56에서의 이소류신, 위치 58에서의 리신, 위치 97에서의 페닐알라닌, 위치 98에서의 티로신, 위치 99에서의 글리신, 위치 100에서의 세린, 위치 100A에서의 트레오닌 또는 위치 100C에서의 트립토판 (모두 중쇄임)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 제13항에 따라 제조된 LT1009의 최적화된 항체 변이체.

청구항 15

- a.
 - (i) 표적 생물활성 지질에 특이적으로 반응성인 제1 모 항체 종으로부터의 적어도 제1 CDR 아미노산 서열, 및 표적 생물활성 지질에 특이적으로 반응성인 제2 모 항체 종으로부터의 적어도 제2 CDR 아미노산 서열을 확인하고, 여기서 제1 및 제2 CDR 아미노산 서열이 둘 다 CDRH1, 둘 다 CDRH2, 둘 다 CDRH3, 둘 다 CDRL1, 둘 다 CDRL2이거나, 또는 둘 다 CDRL3 CDR 아미노산 서열인 것;

(ii) 제1 CDR 아미노산 서열 및 제2 CDR 아미노산 서열을 정렬시켜 컨센서스 CDR 아미노산 서열을 결정하는 것; 및

(iii) 항체 중쇄 또는 경쇄의 가변 영역을 포함하는 유전자 내로 컨센서스 CDR 아미노산 서열을 코딩하는 핵산 서열을 엔지니어링함으로써 표적 생물활성 지질에 특이적으로 반응성인 컨센서스 항-지질 항체를 설계하는 것; 및 임의로는

(iv) 표적 생물활성 지질에 결합하는 항체 또는 항체 단편을 생성하는 것

을 포함하는, 표적 생물활성 지질에 특이적으로 반응성인 컨센서스 항-지질 항체를 설계하는 방법;

b.

(i) 공급원 생물활성 지질에 특이적으로 반응성인 항체 또는 항체 단편과의 결합 연합 내에 표적 생물활성 지질의 초기 표시를 포함하는 제1 구조 표시를 제공하며, 여기서 표적 생물활성 지질 및 공급원 생물활성 지질이 동일하거나 상이한 생물활성 지질 중이고, 초기 표시가 임의로 분자 모델링 데이터 또는 X선 결정학 데이터로부터 유도된 항체 또는 항체 단편에 대한 3차원 구조 정보를 포함하는 것;

(ii) 제1 구조 표시로 표시되는 하나 이상의 아미노산 잔기를 다른 아미노산 잔기로 치환하여 변형된 항체 또는 항체 단편과의 변형된 결합 연합 내에 표적 생물활성 지질의 후속 표시를 포함하는 제2 구조 표시를 확인함으로써 표적 생물활성 지질에 특이적으로 반응성인 항체 변이체 또는 항체 단편 변이체를 설계하고, 여기서 항체 변이체 또는 항체 단편이 임의로 생물활성 지질에 대해 변형된 결합 연합, 임의로 개선된 결합 연합을 갖는 것

을 포함하는, 표적 생물활성 지질에 특이적으로 반응성인 항체 변이체 또는 항체 단편 변이체를 설계하는 방법

으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 인실리코로 수행되는 방법.

청구항 17

제15항의 (a)에 따라 생성된 항체 또는 항체 단편, 임의로 인간화 항체 또는 그의 단편.

청구항 18

제15항에 있어서, 표적 생물활성 지질이 (i) 공급원 생물활성 지질과 동일하거나, 또는 (ii) 공급원 생물활성 지질과 상이하며, 여기서 각각의 경우에 표적 생물활성 지질이 임의로 S1P인, (b)에 따른 방법.

청구항 19

제15항에 있어서, 표적 생물활성 지질에 결합하는 항체 변이체 또는 항체 단편 변이체를 코딩하는 하나 이상의 뉴클레오타이드 서열을 엔지니어링하는 것을 추가로 포함하고, 임의로 항체 변이체 또는 항체 단편 변이체를 생산하는 것을 추가로 포함하는, (b)에 따른 방법.

청구항 20

각각의 경우에 항체 또는 항체 단편이 제19항에 따라 생성되는 것인, 표적 생물활성 지질에 특이적으로 반응성인 항체 또는 항체 단편, 또는 상기 항체 또는 항체 단편을 포함하는 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 지원 승인

[0002] 본원의 주제는 중소 기업 혁신 연구 (SBIR) 승인 번호 1 R43 GM 088956-01 하에 적어도 부분적으로 지원받았다. 미국 정부는 본원에 대해 소정의 권리를 가질 수 있다.

[0003] 발명의 배경

[0004] 1. 발명의 분야.

[0005] 본 발명은 항-지질 항체의 결정질 형태, 그의 제조 방법, 및 항체 설계 및 최적화에 있어서 결정질 형태를 제조하는 것으로부터 유래된 데이터를 이용하는 방법에 관한 것이다. 항체 또는 항체 단편을 설계하는 방법을 제공하며, 여기서 항체 표적은 지질, 예컨대 생물활성 지질이다.

[0006] 이하의 설명은 본 발명을 이해하는데 유용할 수 있는 정보를 포함한다. 본원에서 제공하는 임의의 정보, 또는 본원에서 구체적으로 또는 암시적으로 언급하는 임의의 발표가 본 발명이 본원에서 청구하는 것에 대한 종래 기술이거나, 또는 심지어 특별한 관련이 있는 것으로 인정하는 것은 아니다.

배경 기술

[0007] 2. 배경 기술.

[0008] 생물활성 신호전달 지질

[0009] 지질 및 그의 유도체는 세포막 내의 그저 단순한 구조적 요소로서 또는 β -산화, 해당작용 또는 그 밖의 대사 공정을 위한 에너지 공급원으로서가 아니라, 의학 연구를 위한 중요한 표적으로서 현재 인식되고 있다. 특히, 특정 생물활성 지질은 동물 및 인간의 질환에서 중요한 신호전달 매개체로서 기능한다. 원형질 막의 대부분의 지질이 단지 구조적인 역할을 수행할 뿐이지만, 그들 중 작은 비율은 세포외 자극을 세포 내로 전달하는데 수반된다. "지질 신호전달"은 제 2 메신저로서 세포막 지질을 이용하는 임의의 다수의 세포 신호 전달 경로를 지칭할 뿐만 아니라, 지질 신호전달 분자와 그 자신의 특이적 수용체와의 직접적인 상호작용을 지칭한다. 지질 신호전달 경로는 성장 인자에서 염증성 시토키인에 이르는 다양한 세포외 자극에 의해 활성화되며, 아포토시스, 분화 및 증식과 같은 세포 운명 결정을 조절한다. 생물활성 지질 신호전달에 대한 연구는 더욱더 많은 생물활성 지질이 확인되고 그들의 작용에 대한 특징이 규명되고 있기 때문에, 집중적인 과학 연구 분야이다.

[0010] 생물활성 지질의 예로는 에이코사노이드 (칸나비노이드, 류코트리엔, 프로스타글란딘, 리폭신, 에폭시에이코사트리엔산, 및 이소에이코사노이드 포함), 예컨대 히드록시에이코사테트라엔산 (5-HETE, 12-HETE, 15-HETE 및 20-HETE를 비롯한 HETE), 비-에이코사노이드 칸나비노이드 매개체, 인지질 및 그의 유도체, 예컨대 포스파티드산 (PA) 및 포스파티딜글리세롤 (PG), 혈소판 활성화 인자 (PAF) 및 카르디올리핀, 뿐만 아니라 리소인지질, 예컨대 리소포스파티딜 콜린 (LPC) 및 다양한 리소포스파티드산 (LPA)이 포함된다. 생물활성 신호전달 지질 매개체에는 스펅고지질, 예컨대 스펅고미엘린, 세라미드, 세라미드-1-포스페이트, 스펅고신, 스펅고실포스포릴 콜린, 스펅가닌, 스펅가닌-1-포스페이트 (디히드로-S1P) 및 스펅고신-1-포스페이트가 또한 포함된다. 스펅고지질 및 그의 유도체는 중요한 세포 프로세스에 대한 다면발현 효과가 있는 일군의 세포외 및 세포내 신호전달 분자를 나타낸다. 생물활성 신호전달 지질의 또다른 예로는 포스파티딜세린 (PS), 포스파티딜이노시톨 (PI), 포스파티딜에탄올아민 (PEA), 디아실글리세리드 (DG), 술파티드, 강글리오시드, 및 세레브로시드가 포함된다.

[0011] 스펅고지질은 초기의 불가사의한 성질로 인해 스펅크스를 따라서 명명된 독특한 클래스의 지질이다. 스펅고지질은 초기에는 세포막의 1차적인 구조적 성분으로서 특성화되었지만, 최근의 연구들은 스펅고지질이 세포 신호전달 및 조절 분자로 또한 작용한다는 것을 가리킨다 (문헌 [Hannun, et al., Adv. Lipid Res. 25:27-41, 1993]; [Speigel, et al., FASEB J. 10:1388-1397, 1996]; [Igarashi, J. Biochem 122:1080-1087, 1997]; [Hla, T. (2004). Semin Cell Dev Biol, 15, 513-2]; [Gardell, S.E., Dubin, A.E. & Chun, J. (2006). Trends Mol Med, 12, 65-75]). 스펅고지질은 세포 신호전달 및 조절 분자로서 또한 작용하는 세포막의 1차적인 구조적 성분이다 (문헌 [Hannun and Bell, Adv. Lipid Res. 25: 27-41, 1993]; [Igarashi, J. Biochem 122: 1080-1087, 1997]). 스펅고지질 신호전달 매개체인 세라미드 (CER), 스펅고신 (SPH) 및 스펅고신-1-포스페이트 (S1P)가 가장 광범위하게 연구되었고, 최근에는 심혈관계, 혈관신생 및 중앙 생물학에서의 이의 역할이 인정되었다 (문헌 [Claus, et al., Curr Drug Targets 1: 185-205, 2000]; [Levade, et al., Circ. Res. 89: 957-968, 2001]; [Wang, et al., J. Biol. Chem. 274: 35343-50, 1999]; [Wascholowski and Giannis, Drug News Perspect. 14: 581-90, 2001]; [Spiegel, S. & Milstien, S. (2003). Sphingosine-1-phosphate: an enigmatic signaling lipid. Nat Rev Mol Cell Biol, 4, 397-407]).

[0012] 스펅고지질 대사의 검토를 위해, 문헌 [Liu, et al., Crit Rev. Clin. Lab. Sci. 36:511-573, 1999]을 참조한다. 스펅고미엘린 신호전달 경로의 검토를 위해, 문헌 [Hannun, et al., Adv. Lipid Res. 25:27-41, 1993]; [Liu, et al., Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 36:511-573, 1999]; [Igarashi, J. Biochem. 122:1080-1087, 1997]; [Oral, et al., J. Biol. Chem. 272:4836-4842, 1997]; 및 [Spiegel et al., Biochemistry (Moscow)

63:69-83, 1998]을 참조한다.

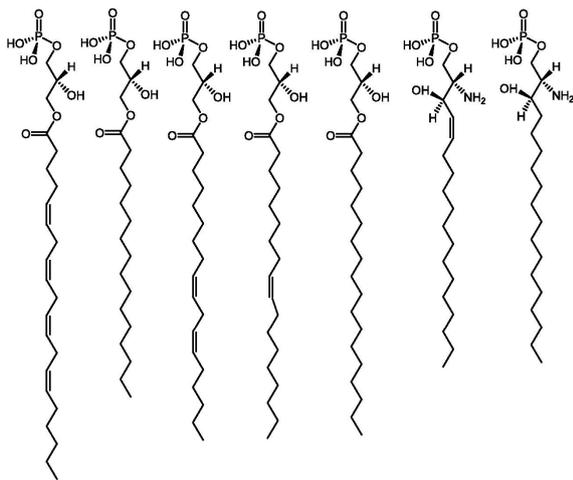
- [0013] 스핑고신-1-포스페이트 (S1P)
- [0014] S1P는 세포 증식의 매개물이고, 생존 경로의 활성화를 통해 아포토시스로부터 세포를 보호한다 (문헌 [Maceyka, et al., (2002), BBA, vol. 1585: 192-201], 및 [Spiegel, et al., (2003), Nature Reviews Molecular Cell Biology, vol. 4: 397-407]). CER/SPH 수준과 S1P 간의 균형이 세포가 사망 경로로 지시되는지 또는 아포토시스로부터 보호되는지 여부를 결정하는 가변 메카니즘을 제공하는 것으로 제안되었다. 가변 메카니즘의 핵심 조절 효소는 스펡고신 키나제 (SPHK)이고, 이의 역할은 사망-촉진 생물활성 신호전달 지질 (CER/SPH)을 성장-촉진 S1P로 전환시키는 것이다. S1P에는 2가지 운명이 있다: S1P는 S1P를 포스포에탄올아민 및 헥사데카날로 절단하는 S1P 리아제(lyase)에 의해 분해될 수 있거나, 또는 덜 통상적으로, S1P 포스파타제에 의해 SPH로 가수분해될 수 있다.
- [0015] S1P의 다면발현 생물학적 활성은 내피 분화 유전자 (EDG)로 원래 알려졌던 G 단백질-커플링 수용체 (GPCR)의 패밀리를 통해 매개된다. 5가지 GPCR이 고-친화성 S1P 수용체 (S1PR)로 확인되었다: S1P₁/EDG-1, S1P₂/EDG-5, S1P₃/EDG-3, S1P₄/EDG-6, 및 S1P₅/EDG-8만이 1998년에 확인되었다 (문헌 [Lee, et al., 1998]). S1P에 의해 유발된 많은 반응들은 여러 이종삼량체 G 단백질 (G_q, G_i, G₁₂₋₁₃) 및 Rho 패밀리의 소형 GTPase에 커플링된다 (문헌 [Gardell, et al., 2006]).
- [0016] 성인에서, S1P는 혈소판 (문헌 [Murata et al., 2000]) 및 비만 세포로부터 방출되어, 상처 치유를 촉진하고 염증 반응에 수반되는 유리 S1P의 국소적인 펄스 (S1PR의 K_d를 초과하는데 충분함)를 생성시킨다. 정상적인 조건 하에서, 혈장 내의 전체 S1P는 꽤 높지만 (300-500 nM); 대부분의 S1P가 혈청 단백질, 특히 지단백질 (예를 들어, HDL>LDL>VLDL) 및 알부민에 의해 '완충'될 수 있어, 생체-이용가능한 S1P (또는 S1P의 유리 분획)은 S1PR을 뚜렷하게 활성화시키는데 충분하지 않은 것으로 가정되었다 (문헌 [Murata et al., 2000]). 그렇지 않은 경우, 부적절한 혈관신생 및 염증이 초래될 것이다. S1P의 세포내 작용이 또한 제안되었다 (예를 들어, 문헌 [Spiegel S, Kolesnick R (2002), Leukemia, vol. 16: 1596-602]; [Suomalainen, et al., (2005), Am J Pathol, vol. 166: 773-81] 참조).
- [0017] 세포 표면 S1P 수용체의 광범위한 발현은 S1P가 증식, 부착, 수축, 운동성, 형태발생, 분화, 및 생존을 비롯한 다양한 스펙트럼의 세포 반응에 영향을 미치도록 한다. 이러한 반응 스펙트럼은 세포 및 조직 시스템 내의 S1P 수용체의 중첩된 또는 독특한 발현 패턴에 좌우되는 것으로 보인다. 또한, 혈소판-유래 성장 인자 (PDGF), 혈관 내피 성장 인자 (VEGF), 및 염기성 섬유모세포 성장 인자 (bFGF)를 비롯한 성장 인자 신호전달 경로와 S1P 사이의 혼선이 최근에 입증되었다 (예를 들어, 문헌 [Baudhuin, et al., (2004), FASEB J, vol. 18: 341-3] 참조). S1P를 수반하는 다양한 세포 프로세스의 조절은 특히 뉴런 신호전달, 혈관 긴장도, 상처 치유, 면역 세포 트래피킹(trafficking), 생식, 및 심혈관 기능에 대한 특별한 영향이 있다. 이러한 시스템 내의 S1P의 내인성 수준의 변경은 암, 염증, 혈관신생, 심장 질환, 천식, 및 자가면역 질환을 비롯하여 여러 병리생리학적 상태를 유도하는 악영향이 있을 수 있다.
- [0018] 심혈관 질환, 뇌혈관 질환 및 다양한 암을 비롯한 다양한 질환 및 장애의 치료에 대한 최근의 신규 접근법은, 단독으로 또는 다른 치료와 조합하여, 생물학적으로 이용가능한 S1P의 수준을 감소시키는 것을 수반한다. 스펡고지질 대사 경로의 핵심 효소, 예컨대 SPHK를 표적으로 하는 스펡고지질-기반 치료 전략이 제안되었지만, 지질 매개물 S1P 자체의 방해는 주로 이러한 지질 표적을 직접적으로 완화시키는 것에서의 어려움, 특히 먼저 S1P 표적에 대한 항체를 생성시킨 다음 이를 검출하는 것에서의 어려움으로 인해 현재까지 강조되지 않았다.
- [0019] 최근, S1P에 특이적인 항체의 생성이 기술되었다. 예를 들어, 동일한 출원인의 미국 특허 출원 일련 번호 20070148168; WO2007/053447을 참조한다. 이같은 항체 (예를 들어, 혈청으로부터 S1P를 선택적으로 흡착할 수 있음)는 세포의 S1P를 중화시키는 분자 스폰지로서 작용한다. 동일한 출원인의 미국 특허 제6,881,546호 및 동 제6,858,383호 및 미국 특허 출원 일련 번호 10/029,372를 또한 참조한다. 엘파스, 인크.(Lpath, Inc.)가 개발하고 상기 열거된 특정 특허 또는 특허 출원에 기술된 무린(murine) 모노클로날 항체 (mAb)인 스펡고맙 (SPHINGOMAB)TM은 인간 질환 모델에서 효과적인 것으로 나타났다. 일부 상황에서, 특히 인간 (인간-항-마우스 항체 (HAMA) 반응이 일어날 수 있음)에서의 치료적 사용을 위해, 인간화 항체가 무린 항체에 비해 바람직할 수 있다. 이같은 반응은 결합 활성을 중화시킴으로써 및/또는 신체 내에서의 순환으로부터 항체를 급속하게 소거 시킴으로써 항체의 유효성을 감소시킬 수 있다. 또한 HAMA 반응은 마우스 항체의 후속 투여 시 독성을 야기할 수 있다.

[0020] 신약 인간화 항-S1P 항체 (소넵시주맙(Sonepcizumab), LT1009)가 현재 개발되어 본원에서 기술된다. 이러한 항체는 S1P 결합, S1P 중화 및 S1P와 관련된 질환 상태의 조정에서의 효능의 관점에서 무린 mAb의 모든 장점이 있지만, 인간 환경에서 사용되는 경우의 무린 mAb의 잠재적인 단점은 없을 것으로 예상된다. 하기의 실시예들에 기술된 바와 같이, 실제로 이러한 인간화 항체는 질환의 동물 모델에서 모 (무린) 항체보다 더 큰 활성을 나타냈다. 소넵시주맙은 현재 암 및 연령-관련 황반 변성에 대해 임상 시험중에 있다.

[0021] 리소지질

[0022] 리소지질은 한쪽 또는 양쪽의 아실화 가능한 위치에서 아실기의 부재로 인해 극성 머리기 및 단일 탄화수소 골격을 함유하는 저분자량 지질이다. sn-3에서의 극성 머리기와 관련하여, 탄화수소쇄는 sn-2 및/또는 sn-1 위치(들)에 위치할 수 있다 (본래 용혈과 관련된 용어 "리소"는 IUPAC에 의해 탈아실화를 지칭하는 것으로 재규정됨). www.chem.qmul.ac.uk/iupac/lipid/lipIn2.html의 지질 명명법을 참조한다. 이들 지질은 신호전달 생물 활성 지질을 대표하며, 이들의 생물학적 및 의학적 중요성은 치유, 진단/예방 또는 연구 목적으로 지질 신호전달 분자를 표적화하는 것에 의해 달성될 수 있다는 점에서 강조된다 (문헌 [Gardell, et al., (2006), Trends in Molecular Medicine, vol 12: 65-75]). 의학적으로 중요한 리소지질의 2종의 특정 예는 LPA (글리세롤 골격) 및 S1P (스핑고이드 골격)이다. 그 밖의 리소지질에는 스펅고신, 리소포스파티딜콜린 (LPC), 스펅고실포스포릴콜린 (리소스핑고미엘린), 세라미드, 세라미드-1-포스페이트, 스펅가닌 (디히드로스핑고신), 디히드로스핑고신-1-포스페이트 및 N-아세틸-세라미드-1-포스페이트가 포함된다. 대조적으로, C-1 (sn1)에서 O-알킬 (-O-CH₂-) 또는 O-알케닐 에테르 및 C-2에서 아실을 함유하는 플라스마로겐은 리소지질 속에서 제외된다.

[0023] 선택된 LPA, S1P 및 디히드로 S1P의 구조를 이하에 나타낸다.



LPA (20:4) LPA (16:0) LPA (18:2) LPA (18:1) LPA (18:0) S1P 디히드로-S1P

[0024]

[0025] LPA는 단일 분자 물질이 아니고 다양한 길이와 포화 정도의 지방산을 갖는 내인성 구조 변이체의 집합이다 (문헌 [Fujiwara, et al., (2005), J Biol Chem, vol. 280: 35038-35050]). LPA의 구조적 골격은 글리세롤-기반 인지질, 예컨대 포스파티딜콜린 (PC) 또는 포스파티드산 (PA)으로부터 유래된다. S1P와 같은 리소 스펅고리피드의 경우에는, sn-2에 세라미드 골격의 지방산이 존재하지 않는다. S1P, 디히드로 S1P (DHS1P) 및 스펅고실포스포릴콜린 (SPC)의 구조적 골격은 스펅고미엘린으로부터 유래된 스펅고신을 기반으로 한다.

[0026] LPA 및 S1P는 동일한 부류의 다중 막획단 도메인 G 단백질에 커플링된 (GPCR) 수용체에 결합하여 다양한 세포 신호전달 경로를 조절한다 (문헌 [Chun J, Rosen H (2006), Current Pharm Des, vol. 12: 161-171], 및 [Moolenaar, WH (1999), Experimental Cell Research, vol. 253: 230-238]). S1P 수용체는 S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ 및 S1P₅ (중전 EDG-1, EDG-5/AGR16, EDG-3, EDG-6 및 EDG-8)로 표시되며, LPA 수용체는 LPA₁, LPA₂, LPA₃ (중전 EDG-2, EDG-4, 및 EDG-7)으로 표시된다. 이러한 부류의 네 번째 LPA 수용체가 LPA에 대해 확인되었고 (LPA₄), 이들 리소인지질에 대한 그 밖의 추정 수용체들이 또한 보고되어 있다.

[0027] 리소포스파트산 (LPA)

[0028] LPA는 진핵 및 원핵 세포 둘 모두에서 인지질 생합성의 전구체로서 오래 전부터 공지되어 있었지만, 근래 들어서 LPA가 활성화된 세포, 특히 혈소판에 의해 신속하게 생성되고 방출되어 특이적 세포-표면 수용체 상에 작용

함으로써 표적 세포에 영향을 미치는 신호전달 분자로서 부각되었다 (예를 들어, 문헌 [Moolenaar, et al., (2004), BioEssays, vol. 26: 870-881], 및 [van Leewen et al., (2003), Biochem Soc Trans, vol 31: 1209-1212] 참조). 소포체에서 합성되어 보다 복잡한 인지질로 프로세싱되는 것 이외에, LPA는 세포 활성화 이후에 기존의 인지질의 가수분해를 통해 생성될 수 있으며; 예를 들어, sn-2 위치는 탈아실화로 인해 흔히 지방산 잔기를 소실하여 지방산에 대해 에스테르화된 sn-1 히드록실만을 남긴다. 게다가, LPA 생산에 있어서의 핵심 효소인 자가독소(autoxin) (리소PLD/NPP2)는 종양유전자의 생성물일 수 있는데, 이는 많은 종양 유형에서 자가독소가 상향조절되기 때문이다 (문헌 [Brindley, D. (2004), J Cell Biochem, vol. 92: 900-12]). 인간 혈장 및 혈청에서의 LPA의 농도가 민감하고 특이적인 LC/MS 절차에 의한 측정치와 함께 보고되어 있다 (문헌 [Baker, et al., (2001), Anal Biochem, vol 292: 287-295]). 예를 들어, 25°C에서 1 시간 동안 방치한 새롭게 준비한 인간 혈청에서, LPA 농도는 대략 1.2 μM이며, LPA 유사체 16:0, 18:1, 18:2, 및 20:4가 우세한 종인 것으로 추정되었다. 유사하게, 25°C에서 1 시간 동안 방치한 새롭게 준비한 인간 혈장에서, LPA 농도는 대략 0.7 μM이며, 18:1 및 18:2 LPA가 우세한 종인 것으로 추정되었다.

[0029] LPA는 세포 증식의 유도, 세포 이동 및 신경돌기 수축의 자극, 간극 연결 폐쇄, 및 일정한 점균류 주화성의 범위에 걸친, 광범위한 생물학적 반응에 영향을 미친다 (문헌 [Goetzl, et al., (2002), Scientific World Journal, vol. 2: 324-338]). 점점 더 많은 세포 시스템에 대해 LPA 반응성이 시험됨에 따라, LPA 생물학에 대한 지식 체계는 성장하고 있다. 예를 들어, 현재 세포 성장 및 증식을 자극하는데 더하여, LPA는 상처 회복 및 재생에 있어서 중요한 사건인 세포 장력 및 세포 표면 피브로넥틴 결합을 촉진하는 것으로 공지되어 있다 (문헌 [Moolenaar, et al., (2004), BioEssays, vol. 26: 870-881]). 최근에는, 항-아포토시스 활성이 또한 LPA로부터 기인하였으며, 피옥시좀 증식 수용체 감마가 LPA에 대한 수용체/표적인 것으로 최근 보고된 바 있다 (문헌 [Simon, et al., (2005), J Biol Chem, vol. 280: 14656-14662]). LPA는 현재 암의 병인과 관련된 핵심 신호전달 분자로 인식되고 있다. 문헌 [Murph, M and Mills, GB (2007) Expert Rev. Mol. Med. 9:1-18].

[0030] LPA에 대한 폴리클로날 무린 항체의 생산에 대해 과학 문헌에서 보고되어 있기는 하지만, LPA는 항체를 생산하기 어려운 표적인 것으로 밝혀져 있다 (문헌 [Chen et al., (2000) Med Chem Lett, vol 10: 1691-3]).

[0031] 엘파스는 최근에 LPA에 대한 모노클로날 항체를 인간화하였으며, 이는 미국 특허 출원 US20080145360 (대리인 문서 번호 LPT-3100-UT4)에 개시되어 있다. 인간화된 항-LPA 항체, LT3015는 표면 플라즈몬 공명에 의해 증명된 바와 같이 피코몰의 결합 친화성을 나타내며, LPA에 대해 매우 특이적이다.

[0032] 모노클로날 항체의 구조 및 설계

[0033] 이뮤노글로불린 G (IgG) 클래스의 가용성 항체는 특징적인 Y 형 구조를 생성하는 쇠내 및 쇠간 디설피드 결합에 의해 함께 유지되는 한쌍의 중쇄 및 경쇄로 이루어진다 (도 1). 단백질 3차 구조의 관점에서, 항체는 면역계의 많은 이펙터 분자에 대해 공통적인 폴딩인 이뮤노글로불린 도메인으로 전적으로 이루어진다. 중쇄는 하나의 가변 도메인 (Vh)으로 시작되어 3 개의 불변 도메인 (Ch1-3)이 이어지는 반면, 카파 경쇄는 하나의 가변 도메인 (Vk)에 이어 하나의 불변 도메인 (Ck)으로 이루어진다. 에피토프 결합 특이성은 아미노 말단 Vh 및 Vk 도메인 내, 특히 초가변 영역으로도 공지되어 있는 6개 루프 (CDR H1, H2, H3, L1, L2 및 L3) 내의 가변성으로 인해 야기된다.

[0034] 정제된 온전한 IgG 제제를 프로테아제 파파인으로 처리하면, 가변 도메인 및 Ck 둘 모두로 이루어진 Fab 단편 및 한 쌍의 Ch2 및 Ch3 도메인을 함유하는 Fc 도메인 유래의 불변 도메인으로 분리된다. Fab 단편은 하나의 전체 가변 영역을 보유하므로, 항체 및 에피토프 사이의 1:1 상호작용을 생화학적으로 특성화하는데 유용한 도구로서 기능한다. 따라서, 천연의 정제된 온전한 IgG에는 내재되어 있는 가요성 및, 일반적으로, 글리코실화가 부족하기 때문에, Fab 단편은 일반적으로 단일 결정 x선 회절을 통한 구조 연구를 위해 우수한 플랫폼이 된다.

[0035] 현재, 20 종을 초과하는 치료용 항체가 시판되고 있다. 인간화된 mAb는 높은 안전성 프로파일을 갖기 때문에, 대체로 가장 빠르게 성장하고 있는 치료제 부문이다. 아바스틴, 루센티스, 휴미라 및 레미케이드와 같은 항체 분자 스폰지의 엄청난 성공은 이러한 방식의 항체 치료제의 사용이 또한 세포의 공간에서 표적 (언급된 사례에서, 단백질 성장 인자)을 중화시키고, 그의 리간드의 수용체를 박탈시킴으로써 암, AMD, 염증 및 자가면역 장애를 치료하는데 효과적일 수 있음을 증명한다.

[0036] 엘파스의 이뮤Y2™ 기술은 세포외 지질 신호전달 매개물에 대한 모노클로날 항체 (mAb)의 생성을 가능하게 한다. 엘파스는 신약 치료제, 인간화 모노클로날 항체 소넵시주맵™ (LT1009; 명칭 소넵시주맵 및 LT1009는 본원에서 구별없이 사용됨)을 개발하였으며, 이는 항체의 무린 형태, 스펅고맵™으로부터 유래된 것이다. 소넵시

주막은 생물활성 지질 신호전달 매개물, 스프링고신-1-포스페이트 (SIP)를 중화시킨다. SIP는 이상조절 혈관신생을 수반하는 암, 다발성 경화증, 염증성 질환 및 안구 질환에서 질환의 원인이 된다. 소넵시주막의 침투성 제제, 아소넵(ASONEP)TM은 현재 암에 대해 1상 시험 중에 있고, 동일한 mAb의 안구 제제, 아이소넵(iSONEP)TM은 연령 관련 황반 변성 (AMD)에 대해 1상 임상 시험 중에 있다. 엘파스는 또한 최근에 생물활성 지질 매개물, 리소포스파티드산 (LPA)에 대한 mAb인 인간화 mAb 엘파소맵(Lpathomab)TM (LT3015; 명칭 엘파소맵 및 LT3015는 본원에서 구별없이 사용됨)을 개발하였다. 세포 부착, 운동성, 세포골격의 변화, 증식, 혈관신생, 신경돌기 수축 및 세포 생존과 같은 생리학적 반응을 조절하는데 더하여, LPA는 암, 섬유증, 신경병증성 통증, 및 염증 질환을 비롯한 심각한 질환의 발병기전 및 진행과 관련이 있다.

발명의 내용

[0037]

3. 정의

[0038]

본 발명을 상세하게 기술하기 전에, 본 발명의 문맥에서 사용된 여러 용어들이 정의될 것이다. 이러한 용어들에 더하여, 필요한 경우 기타 용어들이 명세서 내의 다른 곳에서 정의된다. 본원에서 달리 명확하게 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 업계 용어들은 업계에서 인식하는 의미를 가질 것이다.

[0039]

용어 "항체" ("Ab") 또는 "이뮤노글로불린" (Ig)은 항원 또는 에피토프에 결합할 수 있는, 이뮤노글로불린 유전자로부터 유래되거나, 이를 모델로 하거나, 또는 이에 의해 코딩된 임의의 형태의 펩티드, 폴리펩티드 또는 그의 단편을 지칭한다. 예를 들어, 문헌 [IMMUNOBIOLOGY, Fifth Edition, C. A. Janeway, P. Travers, M., Walport, M.J. Shlomchik, ed. Garland Publishing (2001)]을 참조한다. 용어 "항체"는 본원에서 가장 넓은 의미로 사용되며, 모노클로날, 폴리클로날 또는 다중특이적 항체, 미니바디, 이중접합체, 디아바디, 트리아바디, 키메라 항체, 합성 항체, 항체 단편 및 모 항체의 상보성 결정 영역 (CDR)을 이용하는 결합체, 또는 항원 결합 활성을 보유하는 그의 변이체를 포괄한다. 본원에서 항체는 모 항체의 적어도 하나의 목적하는 활성을 보유하는 것으로 정의된다. 목적하는 활성에는 항원에 특이적으로 결합하는 능력, 시험관내에서 증식을 억제하는 능력, 생체내에서 혈관신생을 억제하는 능력 및 시험관내에서 시토카인 프로파일(들)을 변경시키는 능력이 포함될 수 있다.

[0040]

천연 항체 (천연 이뮤노글로불린)은 전형적으로 2개의 동일한 경쇄 (L) 및 2개의 동일한 중쇄 (H)로 구성된, 통상적으로 약 150,000 달톤의 헤테로테트라머 당단백질이다. 중쇄의 크기는 대략 50 kD이고, 경쇄는 대략 25 kDa이다. 각각의 경쇄는 전형적으로 1개의 공유 디설피드 결합에 의해 중쇄에 연결되고, 디설피드 연결부의 수는 다양한 이뮤노글로불린 이소형의 중쇄마다 상이하다. 또한, 각각의 중쇄 및 경쇄는 일정하게 이격된 쇠내 디설피드 브릿지를 갖는다. 각각의 중쇄는 한쪽 말단에 가변 도메인 (V_H)을 갖고, 그 뒤에는 수많은 불변 도메인이 존재한다. 각각의 경쇄는 한쪽 말단에서의 가변 도메인 (V_L) 및 다른쪽 말단에서의 불변 도메인을 가지며; 경쇄의 불변 도메인은 중쇄의 제1 불변 도메인과 정렬되고, 경쇄 가변 도메인은 중쇄의 가변 도메인과 정렬된다. 특정 아미노산 잔기는 경쇄 가변 도메인과 중쇄 가변 도메인 사이에서 계면을 형성하는 것으로 여겨진다.

[0041]

임의의 척추동물 종의 항체 (이뮤노글로불린)의 경쇄는 그의 불변 도메인의 아미노산 서열을 기초로 하여 카파 (κ) 및 람다 (λ)라고 불리는 2개의 분명하게 구분되는 유형 중 하나로 배정될 수 있다. 2 가지 유형의 경쇄의 비율은 종마다 다르다. 예로서, 마우스에서의 평균 κ 대 λ 비율은 20:1인 반면, 인간에서는 2:1이고, 소에서는 1:20이다.

[0042]

그의 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라, 이뮤노글로불린은 상이한 클래스로 지정될 수 있다. 5가지 주요 클래스의 이뮤노글로불린: IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM이 존재하고, 이중 몇 가지는 하위클래스 (이소형), 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA 및 IgA2로 추가로 나뉠 수 있다. 상이한 클래스의 이뮤노글로불린에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각 알파, 델타, 엡실론, 감마 및 뮤라 불린다. 상이한 클래스의 이뮤노글로불린의 서브유닛 구조 및 3차원 형상은 공지되어 있다.

[0043]

"항체 유도체"는 면역 유래 모이어티, 즉 항체로부터 유래된 분자이다. 그러한 것으로는 임의의 항체 (Ab) 또는 이뮤노글로불린 (Ig)이 포함되며, 항원 또는 에피토프에 결합할 수 있는, 이뮤노글로불린 유전자로부터 유래되거나, 이를 모델로 하거나, 또는 이에 의해 코딩된 임의의 형태의 펩티드, 폴리펩티드 또는 그러한 펩티드 또는 폴리펩티드의 단편을 지칭한다. 이는 예를 들어, 항원에 대해 목적하는 수준의 결합 활성을 보유하는 항체 변이체, 항체 단편, 키메라 항체, 인간화 항체, 다가 항체, 항체 접합체 등으로 이해된다.

[0044] 본원에 사용된 바와 같이, "항체 단편"은 무손상 항체의 항원 결합 부위 또는 가변 영역을 포함하는 무손상 항체의 일부를 지칭하며, 그 일부에는 무손상 항체의 Fc 영역의 불변 중쇄 도메인 (예를 들어 CH2, CH3, 및 CH4)이 존재하지 않을 수 있다. 별법적으로, 불변 중쇄 도메인 (예를 들어, CH2, CH3, 및 CH4)의 일부가 "항체 단편"에 포함될 수 있다. 항체 단편은 항원 결합성을 보유하며, Fab, Fab', F(ab')₂, Fd, 및 Fv 단편; 디아바디; 트리아바디; 단일쇄 항체 분자 (sc-Fv); 미니바디, 나노바디, 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함한다. 항체를 과파인으로 소화시키면 "Fab" 단편이라고 불리는, 각각 단일 항원-결합 부위를 갖는 2개의 동일한 항원-결합 단편과, 나머지 "Fc" 단편이 생성되는데, Fc라는 명칭은 그의 쉽게 결정화되는 능력을 반영한 것이다. 펩신 처리에 의해, 2개의 항원 결합 부위를 갖고 여전히 항원에 가교결합할 수 있는 F(ab')₂ 단편이 생성된다. 예를 들어, Fab 단편은 또한 경쇄의 불변 도메인 및 중쇄의 제1 불변 도메인 (CH1)을 함유한다. "Fv"는 완전한 항원-인식 및 -결합 부위를 함유하는 최소 항체 단편이다. 이 영역은 긴밀하게 비-공유 회합된 1개의 중쇄 및 1개의 경쇄 가변 도메인의 이량체로 이루어진다. 이러한 형태에서는 각 가변 도메인의 3개의 추가변 영역이 상호작용하여 V_H-V_L 이량체 표면상의 항원-결합 부위를 한정한다. 집합적으로, 6개의 추가변 영역은 항체에 항원-결합 특이성을 부여한다. 그러나, 단일 가변 도메인 (또는 항원에 특이적인 추가변 영역을 단지 3개만 포함하는 Fv의 절반)일지라도 전체 결합 부위보다 친화성이 낮은 하지만 항원을 인식하고 결합하는 능력을 갖고 있다. "단일쇄 Fv" 또는 "sFv" 항체 단편은 단일 폴리펩티드 쇄 내에 존재하는, 항체의 V_H 및 V_L 도메인을 포함한다. 일반적으로, Fv 폴리펩티드는 sFv가 항원 결합을 위해 목적하는 구조를 형성할 수 있도록 V_H 및 V_L 도메인 사이에 폴리펩티드 링커를 추가로 포함한다. sFv의 검토를 위해, 문헌 [Pluckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds. Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)]을 참조한다.

[0045] Fab 단편은 또한 경쇄의 불변 도메인 및 중쇄의 제1 불변 도메인 (CH1)을 함유한다. Fab' 단편은 항체 힌지 영역으로부터의 하나 이상의 시스테인(들)을 포함하는 중쇄 CH1 도메인의 카르복실 말단에 몇개의 잔기가 추가되어 있다는 점에서 Fab 단편과 상이하다. Fab'-SH는 본원에서 불변 도메인의 시스테인 잔기(들)이 유리 티올기를 보유하는 Fab'를 지칭한다. F(ab')₂ 항체 단편은 본래 가운데에 힌지 시스테인을 갖는 Fab' 단편의 쌍으로 생성된다. 그 밖의 항체 단편의 화학적 커플링도 또한 공지되어 있다.

[0046] 본원에서 "항체 변이체"는 동일한 항원에 대해 지시되는, 항체 서열에서 하나 이상의 아미노산 잔기(들)가 부가, 결실 및/또는 치환됨으로 인해 아미노산 서열이 천연 또는 모 항체의 아미노산 서열과 상이하고, 모 항-결합 항체의 적어도 하나의 목적하는 활성을 보유하는 분자를 지칭한다. 목적하는 활성에는 항원에 특이적으로 결합하는 능력, 시험관내에서 증식을 억제하는 능력, 생체내에서 혈관신생을 억제하는 능력 및 시험관내에서 시토키인 프로파일을 변경시키는 능력이 포함될 수 있다. 항체 변이체에서 아미노산 변화(들)는 Fc 영역, Fab 영역, CH₁ 도메인, CH₂ 도메인, CH₃ 도메인, 및 힌지 영역을 비롯한 경쇄 및/또는 중쇄의 가변 영역 또는 불변 영역 내에 있을 수 있다. 한 실시양태에서, 변이체는 모 항체의 하나 이상의 추가변 영역(들)에 하나 이상의 아미노산 치환(들)을 포함한다. 예를 들어, 변이체는 모 항체의 하나 이상의 추가변 영역에 적어도 하나, 예를 들어 약 1개 내지 약 10개, 바람직하게는 약 2개 내지 약 5개의 치환을 포함할 수 있다. 통상적으로, 변이체는 모 항체 중쇄 또는 경쇄 가변 도메인 서열과 적어도 50%, 보다 바람직하게는 적어도 65%, 보다 바람직하게는 80%, 보다 바람직하게는 적어도 85%, 보다 바람직하게는 적어도 90%, 및 가장 바람직하게는 적어도 95%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 가질 것이다. 이러한 서열과 관련하여 동일성 또는 상동성은 본원에서 서열을 정렬하고 필요하다면 갭을 도입하여 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성한 후, 모 항체의 잔기와 동일한 후보 서열 내 아미노산 잔기의 백분율로서 정의된다. 항체 서열에서 N-말단, C-말단, 또는 내부 확장, 결실, 또는 삽입 어떤 것도 서열 동일성 또는 상동성에 영향을 미치는 것으로 해석되지 않을 것이다. 변이체는 LPA에 결합하는 능력을 보유하며, 바람직하게는 모 항체의 활성보다 우수한 목적하는 활성을 가진다. 예를 들어, 변이체는 보다 강력한 결합 친화성, 혈관신생을 감소시키고/거나 종양 진행을 중단시키는 향상된 능력을 가질 수 있다. 그러한 목적하는 특성 (예를 들어 더 낮은 변역원성, 더 긴 반감기, 향상된 안정성, 향상된 효능)을 분석하기 위해서는 변이체의 Fab 형태를 모 항체의 Fab 형태와 비교하거나 또는 전장 변이체 형태를 전장 모 항체 형태와 비교해야 할 것인데, 이는 예를 들어 본원에서 개시하는 생물학적 활성 검정에서 항-스핑고지질 항체의 포맷이 그의 활성에 영향을 미치는 것으로 확인되었기 때문이다. 본원의 특정 관심 변이체 항체는 적어도 하나의 목적하는 활성을 적어도 약 10배, 바람직하게는 적어도 약 5, 25, 59%, 또는 그 이상 나타내는 것일 수 있다. 바람직한 변이체는 모 항체와 비교하여 시험관내에서 측정시 우수한 생물물리학적 특성을 갖거나, 또는

시험관내 또는 생체내에서 측정시 우수한 생물학적 활성을 갖는 것이다.

- [0047] "항-LPA 작용제"는 LPA에 결합하는 임의의 치료제를 지칭하며, LPA에 결합하는 항체, 항체 변이체, 항체 유래 분자 또는 비항체 유래 모이어티 및 그의 변이체를 포함한다.
- [0048] "항-LPA 항체" 또는 "LPA에 대해 반응성인 면역 유래 모이어티"는 LPA에 결합하는 임의의 항체 또는 항체 유래 분자를 지칭한다. 이러한 정의로부터 이해되는 바와 같이, 항체 또는 면역 유래 모이어티는 폴리클로날 또는 모노클로날일 수 있고, 다양한 방법을 통해 생성될 수 있고/거나, 인간 대상체를 비롯한 동물로부터 단리될 수 있다.
- [0049] "항-SIP 작용제"는 SIP에 결합하는 임의의 치료제를 지칭하고, LPA에 결합하는 항체, 항체 변이체, 항체 유래 분자 또는 비항체 유래 모이어티 및 그의 변이체를 포함한다.
- [0050] "항-SIP 항체" 또는 "SIP에 대해 반응성인 면역 유래 모이어티"는 SIP에 결합하는 임의의 항체 또는 항체 유래 분자를 지칭한다. 이러한 정의로부터 이해되는 바와 같이, 항체 또는 면역 유래 모이어티는 폴리클로날 또는 모노클로날일 수 있고, 다양한 방법을 통해 생성될 수 있고/거나, 인간 대상체를 비롯한 동물로부터 단리될 수 있다.
- [0051] "생물활성 지질"은 지질 신호전달 분자를 지칭한다. 세포외 및/또는 세포내 신호전달을 매개하고, 따라서 분화, 이동, 증식, 분비, 생존 및 기타 프로세스를 조정함으로써 많은 유형의 세포의 기능을 제어하는데 수반된다는 점에서 생물활성 지질은 구조적 지질 (예를 들어, 막-결합 인지질)과 구별된다. 생체 내에서, 생물활성 지질은 세포외액 내에서 발견될 수 있고, 여기서 다른 분자, 예를 들어 혈청 단백질, 예컨대 알부민 및 지단백질과 복합체를 형성할 수 있거나, 또는 "유리" 형태, 즉 또다른 분자 종과 복합체를 형성하지 않을 수 있다. 세포외 매개물로서, 일부 생물활성 지질은 막-결합 이온 채널 또는 GPCR 또는 효소 또는 인자를 활성화시킴으로써 세포 신호전달을 변경시키고, 차례로 세포 기능 또는 생존에서의 변화를 초래하는 복잡한 신호전달 시스템을 활성화시킨다. 세포내 매개물로서, 생물활성 지질은 세포내 성분, 예컨대 효소, 이온 채널 또는 구조적 요소, 예컨대 액틴과 직접 상호작용함으로써 작용을 발휘할 수 있다.
- [0052] 생물활성 지질의 예에는 스펡고지질, 예컨대 세라미드, 세라미드-1-포스페이트 (C1P), 스펡고신, 스펡가닌, 스펡고실포스포릴콜린 (SPC) 및 스펡고신-1-포스페이트 (S1P)가 포함된다. 스펡고지질 및 그의 유도체 및 대사물은 스펡고이드 골격 (스펡고미엘린으로부터 유래된 것)을 특징으로 한다. 스펡고지질 및 그의 유도체 및 대사물은 중요한 세포 프로세스에 대해 다면발현 효과를 갖는 세포외 및 세포내 신호전달 분자의 그룹을 대표한다. 그러한 것으로는 술파티드, 강글리오시드 및 세레브로시드가 포함된다. 그 밖의 생물활성 지질은 글리세롤-기반 골격을 특징으로 하며; 예를 들어, 리소인지질, 예컨대 리소포스파티딜 콜린 (LPC) 및 다양한 리소포스파티드산 (LPA), 뿐만 아니라 포스파티딜이노시톨 (PI), 포스파티딜에탄올아민 (PEA), 포스파티드산, 혈소판 활성화 인자 (PAF), 카르디올리핀, 포스파티딜글리세롤 (PG) 및 디아실글리세리드 (DG)가 그러하다. 또 다른 생물활성 지질은 아라키돈산으로부터 유래된 것으로; 그러한 것에는 에이코사노이드 (에이코사노이드 대사물, 예컨대 HETE, 칸나비노이드, 류코트리엔, 프로스타글란딘, 리폭신, 에폭시에이코사트리엔산, 및 이소에이코사노이드를 포함함), 비-에이코사노이드 칸나비노이드 매개물이 포함된다. 기타 인지질 및 그의 유도체를 포함하는 다른 생물활성 지질이 또한 본 발명에 따라 이용될 수 있다.
- [0053] 본 발명의 일부 실시양태에서, 스펡고신 기반 생물활성 지질 (스펡고이드 골격을 갖는 것, 예컨대 스펡고신 및 SIP)과 대조적으로, 항체 생성을 위해 글리세롤-기반 생물활성 지질 (글리세롤 유래의 골격을 갖는 것, 예컨대 LPA)을 표적으로 하는 것이 바람직할 수 있다. 다른 실시양태에서, 항체 생성을 위해 아라키돈산 유래의 생물활성 지질을 표적으로 하는 것이 바람직할 수 있으며, 다른 실시양태에서는 스펡고이드 유래의 생물활성 지질이 아닌 아라키돈산 유래 및 글리세롤 유래의 생물활성 지질이 바람직하다. 본원의 문맥상 아라키돈산 유래 및 글리세롤 유래의 생물활성 지질을 함께 "비스펡고이드 생물활성 지질"이라 칭할 수 있다.
- [0054] 본 발명에 따라 생물활성 지질 부류로부터 구체적으로 제외되는 것은 포스파티딜콜린 및 포스파티딜세린, 뿐만 아니라 주로 세포막의 내층 및/또는 외층의 구조적 구성원으로서 기능하는 그의 대사물 및 유도체이다.
- [0055] 항체 또는 항체 단편 또는 변이체와 관련하여 용어 "생물학적으로 활성"이란 목적하는 에피토프에 결합할 수 있고, 어떤 점에서는 생물학적 효과를 발휘할 수 있는 항체 또는 항체 단편 또는 항체 변이체를 지칭한다. 생물학적 효과에는, 성장 신호를 조정하고, 항-아픍토시스 신호를 조정하고, 아픍토시스 신호를 조정하고, 이펙터 기능 캐스케이드를 조정하고, 다른 리간드 상호작용을 조정하는 것이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0056] "바이오마커"는 질환의 진행 또는 치료의 효과의 측정을 유용하게 하는, 특정 분자적 특성을 가진 체내 특이적

생화학물질이다. 예를 들어, SIP는 특정 과다증식성 및/또는 심혈관 병태에 대한 바이오마커이다.

- [0057] 용어 "심장병 치료제"는 심장 및 심근 질환 및 장애에 의해 유발되었거나 그와 관련이 있는 질환 및 장애를 치료하는 작용제를 지칭한다.
- [0058] "심혈관 요법"은 심장 요법 (심근 허혈 및/또는 심부전의 치료) 뿐만 아니라 심혈관계와 관련이 있는 기타 질환, 예컨대 심장 질환의 예방 및/또는 치료를 포함한다. 용어 "심장 질환"은 심장 또는 심근 조직과 관련된 임의의 유형의 질환, 장애, 외상 또는 외과 치료를 포함한다. 특히 관심의 대상은 조직 재형성과 관련된 병태이다. 용어 "심장병 치료제"는 심장 및 심근 질환 및 장애에 의해 유발되었거나 그와 관련이 있는 질환 및 장애를 치료하는 작용제를 지칭한다.
- [0059] "담체"는 합텐에의 접합에 적합한 모이어티를 지칭하며, 그로 인해 합텐 면역원성이 생긴다. 대표적인 비제한적 담체 부류는 단백질로, 그 예에는 알부민, 키홀 림펫 헤모시아닌, 헤마글루타닌, 파상풍 및 디프테리아 특소이드가 포함된다. 본 발명에 따라 사용하기에 적합한 그 밖의 담체 부류 및 예가 당업계에 공지되어 있다. 이들 뿐만 아니라 나중에 발견되거나 발명될 자연 발생 또는 합성 담체가 본 발명에 따라 적용하는데 적합할 수 있을 것이다.
- [0060] 본원에서 사용된 바와 같이, 표현 "세포", "세포주" 및 "세포 배양물"은 구별없이 사용되고, 모든 이러한 명칭은 자손을 포함한다. 따라서, "형질전환체" 및 "형질전환된 세포"라는 단어는 최초 대상 세포 및 전달 횟수와는 상관없이 그로부터 유래된 배양물을 포함한다. 또한, 모든 자손은 의도적이거나 의도하지 않은 돌연변이로 인해 DNA 내용물이 정확히 일치하지 않을 수 있음을 이해해야 한다. 원래의 형질전환된 세포에서 스크리닝된 것과 동일한 기능 또는 생물학적 활성을 갖는 돌연변이 자손이 포함된다. 별개의 명칭이 의도되는 경우, 이는 문맥으로부터 명백할 것이다.
- [0061] "뇌혈관 요법"은 뇌 허혈 및/또는 저산소증과 관련된 질환 및 장애의 치료 및/또는 예방에 관한 요법을 지칭한다. 특히 관심의 대상은 심부전을 포함하지만 이로 제한되는 것은 아닌 심장 질환으로부터 야기된 전허혈로 인한 뇌 허혈 및/또는 저산소증이다.
- [0062] 용어 "화학요법제"는 항암 및 기타 항-과다증식성 작용제를 의미한다. 따라서 화학요법제는 일반적으로 치료제의 하위세트이다. 화학요법제에는 DNA 합성을 억제하는 DNA 손상제 및 손상제들: 안트라시클린 (독소루비신, 도노루비신, 에피루비신), 알킬화제 (벤다무스틴, 부술판, 카르보플라틴, 카르무스틴, 클로람부실, 시클로포스파미드, 다카르바진, 헥사메틸멜라민, 이포스파미드, 로무스틴, 메클로레타민, 멜팔란, 미토탄, 미토마이신, 피포브로만, 프로카르바진, 스트렙토조신, 티오테파, 및 트리에틸렌멜라민), 백금 유도체 (시스플라틴, 카르보플라틴, 시스 디암민-디클로로백금), 및 토포이소머라제 억제제 (캄프토사르); 항대사물, 예컨대 카페시타빈, 클로로테옥시아데노신, 시타라빈 (및 그의 활성화 형태, ara-CMP), 시토신 아라비노시드, 다카바진, 플록수리딘, 플루다라빈, 5-플루오로우라실, 5-DFUR, 겐시타빈, 히드록시우레아, 6-메르캅토피린, 메토티렉세이트, 펜토스타틴, 트리메트렉세이트, 6-티오구아닌); 항-혈관신생제 (베바시주맙, 탈리도미드, 수니티닙, 레날리도미드, TNP-470, 2-메톡시에스트라디올, 라니비주맙, 소라페닙, 에블로티닙, 보르테조밋, 페가프타닙, 엔토스타틴); 혈관 파괴 작용제 (플라보노이드/플라본, DMXAA, 콤프레타스타틴 유도체, 예컨대 CA4DP, ZD6126, AVE8062A 등); 생물제제, 예컨대 항체 (헤르셉틴, 아바스틴, 파노렉스, 리툭신, 제발린, 밀로타르그, 캄파스, 백사르, 에르비투스); 내분비 요법: 아로마타제 억제제 (4-히드로안드로스텐디온, 엑세메스탄, 아미노글루테티미드, 아나스트라졸, 레토졸), 항-에스트로젠 (타목시펜, 토레미핀, 라옥시펜, 파슬로렉스), 스테로이드, 예컨대 텍사메타손; 면역-조절제: 시토카인, 예컨대 IFN-베타 및 IL2), 인테그린, 다른 부착 단백질 및 매트릭스 메탈로프로테이나제에 대한 억제제); 수베로일아닐리드 히드록삼산과 같은 히스톤 데아세틸라제 억제제; 신호 전달 억제제, 예컨대 이마티닙 (글리벡(Gleevec))과 같은 티로신 키나제 억제제; 17-N-알릴아미노-17-데메톡시젤다나마이신과 같은 열 충격 단백질 억제제; 레티노이드, 예컨대 모든 트랜스 레티노산; 성장 인자 수용체 또는 성장 인자 그들 자신의 억제제; 항-유사분열 화합물 및/또는 튜블린-탈중합제, 예컨대 탁소이드 (파클리탁셀, 도세탁셀, 탁소테레, BAY 59-8862), 나벨빈, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신 및 비노렐빈; 항염증제, 예컨대 COX 억제제 및 세포 주기 조절제, 예를 들어 체크 포인트 조절제 및 텔로머라제 억제제가 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0063] 용어 "키메라" 항체 (또는 이뮤노글로불린)는 중쇄 및/또는 경쇄를 포함하며, 그러한 쇠가 특정 종으로부터 유래되었거나 특정 항체 클래스 또는 하위클래스에 속하는 항체의 상응하는 서열과 동일하거나 이와 상동성이 있으며, 상기 쇠(들)의 나머지 부분은 또 다른 종으로부터 유래되었거나 또 다른 항체 클래스 또는 하위클래스에 속하는 항체의 상응하는 서열과 동일하거나 이와 상동성이 있는 분자, 및 또한 목적하는 생물학적 활성을 나타

내는 한 그러한 항체의 단편을 지칭한다 (문헌 [Cabilly, et al., *infra*; Morrison et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 81:6851 (1984)]).

- [0064] 용어 "조합 요법"은 지시된 치료 효과를 달성하기 위해 2가지 이상의 상이한 요법을 제공하는 것을 수반하는 치료 요법을 지칭한다. 예를 들어, 조합 요법은 2가지 이상의 화학적으로 상이한 활성 성분, 예를 들어 신속 작용 화학요법제 및 항-지질 항체, 또는 2 가지의 상이한 항체의 투여를 수반할 수 있다. 별법적으로, 조합 요법은 항-지질 항체의 투여와 함께 또 다른 치료, 예컨대 방사선조사 요법 및/또는 수술의 전달을 수반할 수 있다. 추가로, 조합 요법은 항-지질 항체의 투여와 함께 하나 이상의 다른 생물학적 작용제 (예를 들어, 항-VEGF, TGF β , PDGF, 또는 bFGF 작용제), 화학요법제 및 또다른 치료, 예컨대 방사선조사 및/또는 수술을 수반할 수 있다. 2가지 이상의 화학적으로 상이한 활성 성분을 투여하는 것과 관련하여, 활성 성분은 동일한 조성물의 일부로서 또는 상이한 조성물로서 투여될 수 있는 것으로 이해된다. 별도의 조성물로서 투여되는 경우, 상이한 활성 성분들을 포함하는 조성물들은 동시에 또는 상이한 시간에, 동일한 경로 또는 상이한 경로에 의해, 동일한 투약 요법 또는 상이한 투약 요법을 사용하여 투여될 수 있고, 이들은 모두 특정 정황이 요구하는 바 및 주치의의 결정에 따른다. 유사하게, 하나 이상의 항-지질 항체 중, 예를 들어, 항-LPA 항체가 단독으로 또는 하나 이상의 화학 요법제와 함께 예를 들어 방사선조사 및/또는 수술과 조합되는 경우, 약물(들)은 수술 또는 방사선조사 치료 전 또는 후에 전달될 수 있다.
- [0065] 용어 "불변 도메인"은 항체 중쇄 또는 경쇄의 C-말단 영역을 지칭한다. 일반적으로, 불변 도메인은 항원에 대한 항체 분자의 결합 특성에는 직접적인 관련이 없지만, 항체-의존적 세포 독성에 있어서 항체의 관여와 같은 다양한 이펙터 기능을 나타낸다. 본원에서 "이펙터 기능"이란 Fc 도메인 및 면역계의 단백질 사이의 분자적 상호작용에 의한 면역 세포의 동원에 의해 매개되는 항체의 다양한 생리학적 효과 (예를 들어 옹소닌화, 세포 용해, 비만 세포, 호염기구 및 호산구 탈과립화 및 기타 프로세스)를 지칭한다. 중쇄의 이소형은 항체의 기능적 특성을 결정한다. 이들의 구분되는 기능적 특성은 중쇄의 카르복시 말단 부분에 의해 부여되며, 경쇄와는 관련이 없다.
- [0066] 표현 "제어 서열"은 특정 숙주 유기체에서 작동가능하게 연결된 코딩 서열의 발현에 필요한 DNA 서열을 지칭한다. 원핵생물에 적합한 제어 서열은 예를 들어 프로모터, 임의로는 오퍼레이터 서열 및 리보솜 결합 부위를 포함한다. 진핵 세포는 프로모터, 폴리아데닐화 신호 및 인핸서를 이용하는 것으로 공지되어 있다.
- [0067] "유도체화 생물활성 지질"은 극성 머리기 및 적어도 하나의 탄화수소 쇄를 갖고, 탄화수소 쇄 내의 탄소 원자가 보호되거나 보호되지 않을 수 있는 펜던트(pendant) 반응성 기 [예를 들어, 술포히드릴 (티올)기, 카르복실산기, 시아노기, 에스테르, 히드록시기, 알켄, 알킨, 산 클로라이드기 또는 할로젠 원자]에 의해 유도체화된 생물활성 지질, 예를 들어 LPA이다. 이러한 유도체화는 분자와 반응하는데, 예를 들어 담체와 접합하는데 생물활성 지질을 활성화시키는 작용을 한다.
- [0068] "유도체화된 생물활성 지질 접합체"는 담체에 공유적으로 접합된 유도체화된 생물활성 지질을 지칭한다. 담체는 단백질 분자일 수 있거나 또는 폴리에틸렌 글리콜, 폴리이드성 금, 아주반트 또는 실리콘 비드와 같은 모이 어터일 수 있다. 유도체화된 생물활성 지질 접합체는 본 발명에 따라 항체 반응을 생성하기 위한 면역원으로 사용될 수 있고, 동일하거나 상이한 생물활성 지질 접합체는 이에 따라 생성된 항체를 검출하기 위한 검출 시약 으로서 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 유도체화된 생물활성 지질 접합체는 검출을 위한 사용시에 고체 지지체에 부착된다.
- [0069] 용어 "디아바디"는 2개의 항원 결합 부위를 갖는 작은 항체 단편을 지칭하는데, 상기 단편은 경쇄 가변 도메인 (V_L)에 연결된 중쇄 가변 도메인 (V_H)을 동일 폴리펩티드 쇄 (V_H-V_L) 내에 포함한다. 동일 쇄 상의 2개의 도메인 사이에서 쌍 형성을 허용하기에는 지나치게 짧은 링커를 사용함으로써, 상기 도메인은 또 다른 쇄의 상보적 도메인과 쌍을 형성하게 되어 2개의 항원 결합 부위를 생성하게 된다. 디아바디는 예를 들어 EP 404,097; WO 93/11161; 및 문헌 [Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448 (1993)]에 보다 상세하게 기재되어 있다.
- [0070] "유효 농도"는 예를 들어 특정의 바람직하지 않은 생물활성 지질의 절대적, 상대적 및/또는 이용가능한 농도 및 /또는 활성을 지칭한다. 다시 말하면, 생물활성 지질의 유효 농도는 그의 생물학적 기능을 수행하는데 이용가능한, 그리고 그러한 기능을 수행할 수 있는 지질의 양이다. 본 발명에서, 생물활성 지질 (예를 들어, C1P)에 대한 면역-유래된 모이 어터, 예를 들어 모노클로날 항체는 지질에 결합하여 그것이 그의 생물학적 기능을 수행하지 못하도록 함으로써 지질의 유효 농도를 낮출 수 있다. 본 실시예에서, 지질은 그 자체가 여전히 존재하지만 (다시 말하면 항체에 의해 분해되지 않지만) 더이상 그의 수용체 또는 다른 표적에 결합하여 하류 효과를 유

발할 수 없어서, 절대적 농도 보다는 "유효 농도"가 적절한 측정치가 된다. 생물활성 지질의 유효 농도를 직접적으로 및/또는 간접적으로 측정하기 위한 방법 및 검정이 존재한다.

- [0071] "에피토프" 또는 "항원 결정기"는 항체로부터 유래된 항체 항원 결합 부분과 반응하는 항원의 부분을 지칭한다.
- [0072] 용어 "발현 카세트"는 서열이 상용가능한 숙주에서 구조 유전자 (즉 단백질 코딩 서열, 예컨대 본 발명의 항체)의 발현에 영향을 미칠 수 있는 뉴클레오티드 분자를 지칭한다. 발현 카세트는 적어도 폴리펩티드 코딩 서열에 작동가능하게 연결된 프로모터, 및 임의로 다른 서열, 예를 들어 전사 종결 신호를 포함한다. 발현에 필요하거나 도움이 되는 부가적인 조절 요소, 예를 들어 인핸서를 또한 사용할 수 있다. 따라서, 발현 카세트는 플라스미드, 발현 벡터, 재조합 바이러스, 임의의 형태의 재조합 "네이키드 DNA" 벡터 등을 포함한다.
- [0073] "완전 인간 항체"는 면역원 제공시에 CDR 이식을 반드시 필요로 하지 않는 인간 항체를 생성할 수 있는, 유전자 조작된 (즉 트랜스제닉) 마우스 (예를 들어, 메다렉스(Medarex) 사의 것)에서 생성된 항체를 칭할 수 있다. 이들 항체는 비인간 항체 유전자는 억제되거나 인간 항체 유전자 발현으로 대체된, 마우스와 같은 동물 유래의 완전 인간 항체 (100% 인간 단백질 서열)이다. 본 출원인들은 생물활성 지질이 이들 유전자 조작된 마우스 또는 관련 CDR에 대한 인간 프레임워크를 생성할 수 있는 다른 동물에 제공될 경우, 생물활성 지질에 대한 항체가 생성될 수 있을 것이라 생각한다.
- [0074] "합텐"은 비면역원성 물질이지만, 항체 또는 항체로부터 유래된 항원 결합 부분과 반응할 수 있다. 다시 말하면, 합텐은 항원성은 갖지만 면역원성을 갖지 않는다. 합텐은 일반적으로 대부분의 상황 하에서 단지 담체, 예를 들어 단백질, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 콜로이드성 금, 실리콘 비드 등에 부착된 경우에서만 면역 반응을 이끌어 낼 수 있는 (즉 항원으로서 작용할 수 있는) 소분자이다. 또한 담체는 혼자서는 면역 반응을 이끌어 내지는 못하는 것일 수 있다. 대표적이고 비제한적인 합텐 분자 부류는 단백질이며, 그 예에는 알부민, 키홀 림펫 헤모시아닌, 헤마글루타닌, 파상풍 및 디프테리아 독소가 포함된다. 다른 합텐 분자 부류 및 예가 당업계에 공지되어 있다. 이들 뿐만 아니라 나중에 발견되거나 발명될 자연 발생 또는 합성 합텐이 본 발명에 따라 적용하는데 적합할 수 있다.
- [0075] 용어 "이종접합체 항체"는 2개의 공유적으로 연결된 항체를 지칭할 수 있다. 그러한 항체는 가교제를 이용하는 것을 비롯한, 합성 단백질 화학에서 공지되어 있는 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "접합체"는 하나 이상의 중합체 분자(들)에 하나 이상의 항체 단편(들)이 공유적으로 부착되거나 모이어티가 결합하는 것에 의해 형성된 분자를 지칭한다.
- [0076] 비인간 (예를 들어 뮤린) 항체의 "인간화" 형태는 비인간 이뮤노글로불린에서 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 항체이다. 또는, 다른 시각에서, 인간화 항체는 인간 서열 대신 비인간 (예를 들어 뮤린) 항체 유래의 선택된 서열을 또한 함유하는 인간 항체이다. 인간화 항체는 보존적 아미노산 치환 또는 그의 결합 및/또는 생물학적 활성을 현저하게 변경시키지 않는 동일하거나 상이한 종으로부터의 비천연 잔기를 포함할 수 있다. 그러한 항체는 비인간 이뮤노글로불린에서 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 항체이다. 대부분, 인간화 항체는 수용자의 상보성 결정 영역 (CDR)으로부터의 잔기가 목적하는 특성을 갖는 비인간 중 (공여자 항체), 예컨대 마우스, 래트, 낙타, 소, 염소 또는 토끼의 CDR로부터의 잔기로 대체된 인간 이뮤노글로불린 (수용자 항체)이다. 일부 예에서, 인간 이뮤노글로불린의 프레임워크 영역 (FR) 잔기를 상응하는 비인간 잔기로 대체한다.
- [0077] 게다가, 인간화 항체는 수용자 항체에서도, 도입된 CDR 또는 프레임워크 서열에서도 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이러한 변형은 항체 성능을 더욱 개선시키고 최대화한다. 이에 따라, 일반적으로 인간화 항체는 적어도 하나, 및 한 측면에서는 2 개의 가변 도메인을 모두 포함할 것이며, 여기서 모든 또는 모든 추가변 루프는 비인간 이뮤노글로불린의 추가변 루프에 상응하고, 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역은 인간 이뮤노글로불린 서열의 FR 영역이다. 또한, 인간화 항체는 임의로 이뮤노글로불린 불변 영역 (Fc)의 적어도 일부, 또는 인간 이뮤노글로불린의 적어도 일부를 포함할 것이다. 예를 들어, 카빌리(Cabilly) 등의 미국 특허 제4,816,567호; 카빌리 등의 유럽 특허 제0,125,023 B1호; 보스(Boss) 등의 미국 특허 제4,816,397호; 보스 등의 유럽 특허 제0,120,694 B1호; 뉴버거(Neuberger) 등의 WO 86/01533; 뉴버거 등의 유럽 특허 제0,194,276 B1호; 윈터(Winter)의 미국 특허 제5,225,539호; 윈터의 유럽 특허 제0,239,400 B1호; 파드란(Padlan) 등의 유럽 특허 출원 번호 0,519,596 A1; 문헌 [Queen, et al., (1989), Proc. Nat'l Acad. Sci. USA, vol. 86:10029-10033]을 참조한다. 추가의 세부사항에 대해서는 문헌 [Jones et al., Nature 321:522-525 (1986)]; [Reichmann et al., Nature 332:323-329 (1988)]; 및 [Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596 (1992)] 및 한센(Hansen)의 W02006105062를 참조한다.

- [0078] 용어 "과다증식성 장애"는 암 및 양성 종양을 야기하는 비제어성 장기 및 조직 세포의 성장을 포함하지만 이에 제한되지 않는 세포의 비제어성 증식과 관련된 질환 및 장애를 지칭한다. 내피 세포와 관련된 과다증식성 장애는 혈관종, 자궁내막증, 비만, 연령 관련 황반 변성 및 다양한 망막병증, 뿐만 아니라 아테롬성동맥경화증의 치료를 위해 스텐팅한 결과로서 재협착을 유발하는 내피 세포 및 평활근 세포의 증식과 같은 혈관신생 질환을 야기할 수 있다. 섬유모세포를 수반하는 과다증식성 장애 (즉 섬유생성)에는 과도한 반흔화 장애 (즉, 섬유증), 예컨대 연령 관련 황반 변성, 심근경색과 관련된 심장 리모델링 및 심부전, 과도한 상처 치유, 예컨대 수술 또는 손상, 켈로이드, 및 섬유성 종양 및 스텐팅의 결과로서 흔히 발생하는 것이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0079] "면역 유래 모이어티"는 임의의 항체 (Ab) 또는 이뮤노글로불린 (Ig)을 포함하며, 항원 또는 에피토프에 결합할 수 있는, 이뮤노글로불린 유전자로부터 유래되거나, 이를 모델로 하거나, 또는 이에 의해 코딩된 임의의 형태의 펩티드, 폴리펩티드 또는 그러한 펩티드 또는 폴리펩티드의 단편을 지칭한다 (예를 들어 문헌 [Immunobiology, 5th Edition, Janeway, Travers, Walport, Shlomchik, (editors), Garland Publishing (2001)] 참조). 본 발명에서, 항원은 지질 분자, 예컨대 생물활성 지질 분자이다.
- [0080] "면역원"은 특정 면역 반응, 특히 면역원을 투여한 동물에서 항체 반응을 유도할 수 있는 분자이다. 본 발명에서, 면역원은 담체에 접합된 유도체화된 생물활성 지질, 즉 "유도체화된 생물활성 지질 집합체"이다. 면역원으로서 사용된 유도체화된 생물활성 지질 집합체는 면역원에 대한 반응에서 생성된 항체를 검출하기 위한 포획 물질로서 사용될 수 있다. 따라서 면역원은 검출 시약으로서 사용될 수도 있다. 별법적으로, 포획 물질로서 사용된 유도체화된 생물활성 지질 집합체는 면역원 유래의 상이한 링커 및/또는 담체 모이어티를 가질 수 있다.
- [0081] 어구 "인 실리코"는 자연적 또는 실험적 프로세스를 모델링하는 컴퓨터 시뮬레이션을 지칭한다.
- [0082] 특히 생물학적 현상과 관련하여 "억제한다"는 것은 감소시키거나, 저해하거나 또는 지연시키는 것을 의미한다. 예를 들어, "종양형성의 억제"를 야기하는 치료란 종양이 전혀 형성되지 않도록, 또는 종양이 보다 천천히 형성되도록, 또는 비처리 대조군에 비해 종양이 더 적은 수로 존재하도록 하는 것을 의미할 수 있다.
- [0083] "단리된" 항체는 천연 환경의 성분으로부터 확인되고 분리 및/또는 회수된 것이다. 이의 천연 환경의 오염 성분은 항체에 대한 진단 또는 치료 용도를 방해하는 물질이고, 효소, 호르몬 및 기타 단백질성 또는 비단백질성 용질을 포함할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 항체는 (1) 로우리(Lowry) 방법으로 측정시에 항체의 95 중량%를 초과하는 정도, 가장 바람직하게는 99 중량%를 초과하는 정도로, (2) 스피닝 컵 시퀀네이터를 사용하여 N-말단 또는 내부 아미노산 서열의 15개 이상의 잔기를 얻기에 충분한 정도로, 또는 (3) 쿠마시 블루 또는 바람직하게는 은 염색을 이용하여 환원 또는 비환원 조건하에 SDS-PAGE에 의해 균일한 것으로 나타날 정도로 정제될 것이다. 단리된 항체는 재조합 세포 내의 계내 항체를 포함하는데, 이는 항체 천연 환경의 하나 이상의 성분이 존재하지 않을 것이기 때문이다. 그러나, 통상적으로, 단리된 항체는 1회 이상의 정제 단계를 통해 제조될 것이다.
- [0084] 본원에서 사용되는 단어 "표지"는 검출가능한 화합물 또는 조성물, 예컨대 항체에 직접적으로 또는 간접적으로 접합된 것을 지칭한다. 표지 자체가 단독으로 검출가능할 수 있거나 (예를 들어, 방사성 동위원소 표지 또는 형광 표지), 또는 효소적 표지의 경우에는 검출가능한 기질 화합물 또는 조성물의 화학적 변형을 촉매할 수 있다.
- [0085] "리간드"는 생체분자에 결합하고 복합체를 형성하여 생물학적 목적을 제공할 수 있는 물질이다. 따라서 항원은 항체가 결합하는 항체의 리간드로서 기재될 수 있다.
- [0086] "리포솜"은 약물 (예컨대 본원에서 개시하는 항-스핑고지질 항체, 및 임의로 화학요법제)을 포유동물에게 전달하는데 유용한 여러가지 유형의 지질, 인지질 및/또는 계면활성제로 구성된 작은 소포이다. 통상적으로, 리포솜의 성분들은 생체막의 지질 배열과 유사한 이중층 형태로 배열되어 있다. "단리된" 핵산 분자는 항체 핵산의 천연 공급원 내에서 통상적으로 회합되는 하나 이상의 오염성 핵산 분자로부터 확인되어 이로부터 분리시킨 핵산 분자이다. 단리된 핵산 분자는 자연계에서 발견되는 형태 또는 세팅 이외의 것이다. 따라서, 단리된 핵산 분자는 천연 세포에 존재하는 것과 같은 핵산 분자와 구별된다. 그러나, 단리된 핵산 분자는, 예를 들어 천연 세포의 경우와 상이한 염색체 위치에 존재하며 통상적으로 항체를 발현하는 세포에 함유된 핵산 분자를 포함한다.
- [0087] 본 발명과 관련하여, "액체 조성물"은 제조사로부터 최종 사용자 (예를 들어 의사 또는 간호사)에게 제공되는 바와 같은 충전되고 완성된 형태 내에 존재하는 액체 또는 용액을 지칭하며, 고체와 대조된다. 본원에서

"고체"란 액체 또는 용액이 아닌 조성물을 지칭한다. 예를 들어, 고체에는 동결건조, 냉동-건조, 침전 및 유사한 절차에 의해 제조된 건조 조성물이 포함된다.

[0088] 본 출원의 전체에 걸쳐 사용되는 표현 "선형 항체"는 문헌 [Zapata et al., Protein Eng. 8(10):1057-1062 (1995)]에 기재된 바와 같은 항체를 지칭한다. 간략하게 설명하면, 이들 항체는 한쌍의 항원 결합 영역을 형성하는 한쌍의 직렬 Fd 절편 ($V_H-C_{H1}-V_H-C_{H1}$)을 포함한다. 선형 항체는 이중특이적 또는 단일특이적일 수 있다.

[0089] 용어 "대사물"은 LPA가 제조되는 화합물 뿐만 아니라 LPA의 분해로 인한 것; 즉 리소인지질 대사 경로에 수반되는 화합물을 지칭한다. 용어 "대사 전구체"는 스펅고지질이 제조되는 화합물을 지칭하는데 사용될 수 있다.

[0090] 본원에서 사용되는 용어 "모노클로날 항체" (mAb)는 실질적으로 동종인 항체 집단으로부터 수득한 항체, 또는 상기 항체의 집단을 지칭한다. 집단을 구성하는 개별 항체는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이를 제외하고 본질적으로 동일하다. 모노클로날 항체는 단일 항원 부위에 대해 지시되며 고도로 특이적이다. 또한, 전형적으로 상이한 결정자 (에피토프)에 대해 지시되는 상이한 항체들을 포함하는 통상적인 (폴리클로날) 항체 제제와는 대조적으로, 각각의 모노클로날 항체는 항원 상의 단일한 결정자에 대해 지시된다. 수식어 "모노클로날"은 항체의 특징을 실질적으로 동종인 항체들의 집단으로부터 수득하였다는 것으로 표시하고, 임의의 특정한 방법을 통한 항체 생성이 필요하다는 것으로 해석되어서는 안된다. 예를 들어, 본 발명에 따라 사용될 모노클로날 항체는 문헌 [Kohler et al., Nature 256:495 (1975)]에 최초로 기재되었던 하이브리도마 방법으로 제조될 수 있거나, 또는 제조할 DNA 방법 (예를 들어, 미국 특허 제4,816,567호 참조)으로 제조될 수 있다. "모노클로날 항체"는 또한 예를 들어 문헌 [Clackson et al., Nature 352:624-628 (1991)] 및 [Marks et al., J. Mol. Biol. 222:581-597 (1991)]에 기재된 기술을 사용하거나 또는 당업계 공지와 다른 방법에 의해 파지 항체 라이브러리로부터 단리할 수 있다. 구체적으로, 본원의 모노클로날 항체에는 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정 종으로부터 유래되거나 특정 항체 클래스 또는 하위클래스에 속하는 항체의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성이고, 쇄 (들)의 나머지 부분은 또 다른 종으로부터 유래되거나 또 다른 항체 클래스 또는 하위클래스에 속하는 항체의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성인 키메라 항체, 및 또한 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한 이러한 항체의 단편이 포함된다 (미국 특허 제4,816,567호; 및 문헌 [Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855 (1984)]).

[0091] "단독요법"은 단일 용량으로 또는 시간의 경과에 따라 수회 용량으로 투여하는 것에 관계없이, 하나의 치료상 유효한 화합물을 전달하는 것에 기초한 치료 요법을 지칭한다.

[0092] 용어 "다중특이적 항체"는 적어도 2개의 상이한 에피토프에 대해 결합 특성을 갖는 항체 또는 모노클로날 항체를 지칭할 수 있다. 한 실시양태에서, 에피토프는 동일한 항원 유래의 것이다. 다른 실시양태에서, 에피토프는 2 종 이상의 다른 항원 유래의 것이다. 다중특이적 항체를 제조하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 다중특이적 항체에는 이중특이적 항체 (2개의 에피토프에 대해 결합 특성을 갖는 것), 삼중특이적 항체 (3개의 에피토프) 등이 포함된다. 예를 들어, 다중특이적 항체는 2 이상의 이뮤노글로불린 중쇄/경쇄 쌍을 공동발현시켜 제조함으로써 생성할 수 있다. 별법적으로, 화학적 연결을 이용하여 다중특이적 항체를 제조할 수 있다. 당업자는 당업계에 공지되어 있을 수 있는 이러한 방법 또는 다른 방법을 이용하여 다중특이적 항체를 생성할 수 있다. 다중특이적 항체는 다중특이적 항체 단편을 포함한다. 본 발명이 이해하는 다중특이적 (이 경우에서는 이중특이적) 항체의 한 예는 SIP 에피토프 및 CIP 에피토프에 결합 특성을 가져서 SIP 및 CIP 둘 모두를 인식하고 이에 결합할 수 있는 항체이다. 본 발명이 이해하는 이중특이적 항체의 또 다른 예는 생물활성 지질 유래의 에피토프 및 세포 표면 항원 유래의 에피토프에 대해 결합 특성을 갖는 항체이다. 따라서, 항체는 예를 들어 표적화할 목적으로 생물활성 지질을 인식하고 결합할 수 있으며, 세포를 인식하고 결합할 수 있다.

[0093] "신생물" 또는 "암"은 비정상 및 비제어성 세포 성장을 지칭한다. "신생물" 또는 종양 또는 암은 세포 성장의 비정상적이고, 비조절적이고 무질서한 증식이며, 일반적으로 암으로 지칭된다. 신생물은 양성 또는 악성일 수 있다. 신생물은 그것이 파괴성 성장, 침윤 및 전이의 특성을 가지면 악성 또는 암성이다. 침윤은 전형적으로 조직의 경계를 규정짓는 기저판을 무너뜨려 종종 신체의 순환계로 진입하는, 주위 조직에의 침투 또는 그의 파괴에 의한 신생물의 국부 확장을 지칭한다. 전이는 전형적으로 림프 또는 혈관에 의한 종양 세포의 파종을 지칭한다. 전이는 또한 장막강 또는 지주막하 또는 다른 공간을 통한 직접적인 확대에 의해 종양 세포가 이동하는 것을 지칭한다. 전이 과정을 통한 신체의 다른 영역으로의 종양 세포의 이동은 초기 출현 부위로부터 떨어진 영역에서 신생물을 확립시킨다.

[0094] 핵산은 또 다른 핵산 서열과 기능적 관계로 배치될 때 "작동가능하게 연결"된다. 예를 들어, 전서열 (presequence) 또는 분비 리더의 DNA는 폴리펩티드에 대한 DNA가 상기 폴리펩티드의 분비에 수반되는 전단백질

(preprotein)로서 발현되는 경우에 상기 폴리펩티드에 대한 DNA에 작동가능하게 연결된 것이고; 프로모터 또는 인핸서는 코딩 서열의 전사에 영향을 미칠 경우에 상기 코딩 서열에 작동가능하게 연결된 것이며; 또는 리보솜 결합 부위는 코딩 서열의 번역을 용이하게 하도록 배치될 경우에 상기 코딩 서열에 작동가능하게 연결된 것이다. 일반적으로, "작동가능하게 연결된"은 연결될 DNA 서열들이 인접하여 위치함을 의미하며, 분비 리더의 경우에는 인접하여 위치하고 리딩상 내에 존재하는 것을 의미한다. 그러나, 인핸서는 인접하여 위치할 필요가 없다. 연결은 편리한 제한 부위에서의 라이게이션을 통해 달성된다. 이러한 부위가 존재하지 않는 경우에는 합성 올리고뉴클레오티드 어댑터 또는 링커를 통상적인 관행에 따라 사용한다.

[0095] 본원에서 "모" 항체는 변이체의 제조에 사용된 아미노산 서열에 의해 코딩된 것이다. 모 항체는 천연 항체일 수 있거나, 또는 이미 변이체인 것, 예를 들어 키메라 항체일 수 있다. 예를 들어, 모 항체는 인간화 또는 인간 항체일 수 있다.

[0096] 본 발명에 따른 "특허를 받을 수 있는" 조성물, 방법, 기계 또는 제조품이란 해당 대상이 분석이 수행되는 시점에 특허 가능성에 대한 모든 법령 요구사항을 충족시킴을 의미한다. 예를 들어, 신규성, 진보성 등과 관련하여 이후의 조사에 의해 하나 이상의 청구항이 신규성, 진보성 등을 부정할 하나 이상의 실시양태를 포함하는 것으로 밝혀지면, "특허를 받을 수 있는" 실시양태에 대한 정의에 의해 한정되는 청구항(들)에서 특허를 받을 수 없는 실시양태(들)이 명확하게 배제된다. 또한, 본원에 첨부된 청구항은 가장 넓은 범위의 합당한 범주를 제공할 뿐만 아니라 그의 유효성을 보존하는 것으로 해석되어야 한다. 또한, 청구항은 특허가능성에 대한 하나 이상의 법령 요구사항이 개정되는 경우, 또는 본 출원이 출원되거나 특허로 하여된 시점에서 첨부된 청구항들 중 하나 이상의 유효성이 질의되는 시점으로 특허 가능성에 대한 특정 법령 요구사항이 만족되는지 여부를 평가하기 위한 기준이 변화되는 경우, 청구항들은 이러한 상황 하에 (1) 이들의 유효성을 보존하고 (2) 가장 넓은 합당한 해석을 제공하는 방식으로 해석되어야 한다.

[0097] 용어 "제약상 허용되는 염"은 본 발명의 작용제 및 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 유지하고 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌, 예컨대 체체에 사용되는 염을 지칭한다. 많은 경우에서, 본 발명의 작용제 및 화합물은 하전된 기, 예를 들어 하전된 아미노 및/또는 카르복실기 또는 그와 유사한 기의 존재하에서 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다. 제약상 허용되는 산 부가염은 무기 및 유기 산으로부터 제조할 수 있고, 제약상 허용되는 염기 부가염은 무기 및 유기 염기로부터 제조할 수 있다. 제약상 허용되는 염의 검토를 위해, 문헌 [Berge, et al., (1977) J. Pharm. Sci., vol. 66, 1-19]을 참조한다.

[0098] "다수"는 하나 초과를 의미한다.

[0099] 용어 "프로모터"는 세포에서 코딩 서열의 전사를 추진시킬 수 있는 모든 서열을 포함한다. 따라서, 본 발명의 구축물에 사용되는 프로모터는 유전자의 전사 시기 및/또는 속도를 조절하거나 조정하는데 수반되는 시스-작용 전사 제어 요소 및 조절 서열을 포함한다. 예를 들어, 프로모터는 전사 조절에 수반되는 인핸서, 프로모터, 전사 종결인자, 복제 기점, 염색체 통합 서열, 5' 및 3' 비번역 영역, 또는 인트론 서열을 비롯한 시스-작용 전사 제어 요소일 수 있다. 본 발명에 사용하는데 적합한 전사 조절 영역에는 인간 시토메갈로바이러스 (CMV) 조기 인핸서/프로모터, SV40 초기 인핸서/프로모터, 이. 콜라이 lac 또는 trp 프로모터, 및 그 밖에 원핵 또는 진핵 세포 또는 바이러스에서 유전자의 발현을 제어하는 것으로 알려진 프로모터가 포함되지만 이에 제한되는 것은 아니다.

[0100] 용어 "재조합 DNA"는 인간에 의해 조작되거나 창조되거나 변형된 것으로부터 발현된 핵산 및 유전자 생성물을 지칭한다. "재조합" 폴리펩티드 또는 단백질은 예를 들어 목적하는 폴리펩티드 또는 단백질을 코딩하는 외인성 DNA 구축물에 의해 형질전환된 세포로부터 재조합 DNA 기술에 의해 생성된 폴리펩티드 또는 단백질이다. "합성" 폴리펩티드 또는 단백질은 화학적 합성에 의해 제조된 것이다.

[0101] 용어 "분리된", "정제된", "단리된" 등은 샘플 보유 용기에 함유되어 있는 하나 이상의 샘플 성분이 용기 내에 존재하는 하나 이상의 다른 샘플 성분으로부터 물리적으로 제거되거나, 또는 그러한 성분의 존재하에서 희석된 것을 의미한다. 분리 및 정제 단계 동안에 제거되거나 희석될 수 있는 샘플 성분으로는 화학적 반응 생성물, 비반응 화학물질, 단백질, 탄수화물, 지질 및 비결합 분자가 포함된다.

[0102] "고체 상"이란 본 발명의 항체가 부착될 수 있는 비-수성 매트릭스를 의미한다. 본원에 포함되는 고체 상의 예는 부분적으로 또는 완전히 유리 (예를 들어, 공극이 제어된 유리), 폴리사카라이드 (예를 들어, 아가로스), 폴리아크릴아미드, 폴리스티렌, 폴리비닐 알콜 및 실리콘으로 형성된 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 상황에 따라서 고체 상이 검정용 판의 웰을 포함할 수 있고; 다른 실시양태에서는 정제용 칼럼 (예를 들어 친화성 크로

마토그래피 칼럼)이다. 상기 용어는 또한 미국 특허 제4,275,149호에 기재된 것과 같은 별개 입자의 불연속 고체 상도 포함한다.

- [0103] 용어 "중"은 본원에서 예를 들어 화학요법의 특정 종과 같이 다양한 문맥에서 사용된다. 각 문맥에서, 상기 용어는 특정 문맥에서 지칭하는 부류의 화학적으로 거의 구분되지 않는 분자 집단을 지칭한다.
- [0104] 항체-항원 상호작용과 관련하여 용어 "특이적" 또는 "특이성"은 항체 및 그의 표적 에피토프 사이의 선택적이고 비-무작위적인 상호작용을 지칭한다. 본원에서 용어 "항원"은 항체 분자 또는 다른 면역-유래 모이머티에 의해 인식되고 결합되는 분자를 지칭한다. 항체에 의해 결합되는 항원의 특이적 부분을 "에피토프"라 명명한다. 이러한 상호작용은 분자들 사이의 적절한 화학적 또는 분자적 상호작용을 가능하게 하는 구조적, 소수성/친수성 및/또는 정전기적 특성의 존재에 의존한다. 따라서, 흔히 항체는 그의 표적 항원의 에피토프에 "결합" (또는 "특이적으로 결합")하거나, 또는 "그와 반응" (또는 "그와 특이적으로 반응")한다거나, 또는 마찬가지로 "그에 대해 반응" (또는 "그에 대해 특이적으로 반응")한다고 언급된다. 항체는 흔히 당업계에서 항원에 대한 항체 결합의 약칭으로서 그의 항원"에 대해" 또는 그의 항원"에 대한" 것으로 기재된다. 따라서 "C1P에 결합하는 항체", "C1P"에 대해 반응하는 항체", "C1P와 반응하는 항체" "C1P에 대한 항체" 및 "항-C1P 항체"는 모두 당업계에서 동일한 의미를 갖는다. 항체 분자는 주어진 조건 세트하에서 목적하는 항원에 대한 결합을 비관련 항원 또는 유사 항원 또는 항원 혼합물에 대한 결합과 비교하여 결합에 대한 특이성에 대해 시험될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 항체는 비관련 항원 또는 표적 항원의 대등 유사체에 대해 현저하게 결합하지 않을 것이다. "특이적으로 회합한다" 및 "특이적인 회합" 등은 상호작용이 분자 사이의 적절한 화학적 또는 분자적 상호작용을 가능하게 하는 구조적, 소수성/친수성 및/또는 정전기적 특성의 존재에 의존적인 2 종의 분자 사이의 특이적이고 비-무작위적인 상호작용을 지칭한다.
- [0105] 본원에서 사용되는 용어 "스핑고지질"은 하기 화합물을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아닌, 스펅고지질로서 당업계에 공지된 화합물 부류를 지칭한다 (상응하는 화합물에 대한 화학식, 구조적 정보 등에 대해서는 <http://www.lipidmaps.org>를 참조):
- [0106] 스펅고이드 염기 [SP01]
- [0107] 스펅-4-에닌 (스핑고신) [SP0101]
- [0108] 스펅가닌 [SP0102]
- [0109] 4-히드록시스핑가닌 (피토스핑고신) [SP0103]
- [0110] 스펅고이드 염기 상동체 및 변이체 [SP0104]
- [0111] 스펅고이드 염기 1-포스페이트 [SP0105]
- [0112] 리소스핑고미엘린 및 리소글리코스핑고지질 [SP0106]
- [0113] N-메틸화 스펅고이드 염기 [SP0107]
- [0114] 스펅고이드 염기 유사체 [SP0108]
- [0115] 세라미드 [SP02]
- [0116] N-아실스핑고신 (세라미드) [SP0201]
- [0117] N-아실스핑가닌 (디히드로세라미드) [SP0202]
- [0118] N-아실-4-히드록시스핑가닌 (피토세라미드) [SP0203]
- [0119] 아실세라미드 [SP0204]
- [0120] 세라미드 1-포스페이트 [SP0205]
- [0121] 포스포스핑고지질 [SP03]
- [0122] 세라미드 포스포콜린 (스핑고미엘린) [SP0301]
- [0123] 세라미드 포스포에탄올아민 [SP0302]
- [0124] 세라미드 포스포이노시톨 [SP0303]

- [0125] 포스포노스핑고지질 [SP04]
- [0126] 중성 글리코스핑고지질 [SP05]
- [0127] 단순 Glc 시리즈 (GlcCer, LacCer, 등) [SP0501]
- [0128] GalNAcb1-3Gal1a1-4Galb1-4G1c- (글로보 시리즈) [SP0502]
- [0129] GalNAcb1-4Galb1-4G1c- (강글리오 시리즈) [SP0503]
- [0130] Galb1-3G1cNAcb1-3Galb1-4G1c- (락토 시리즈) [SP0504]
- [0131] Galb1-4G1cNAcb1-3Galb1-4G1c- (네오락토 시리즈) [SP0505]
- [0132] GalNAcb1-3Gal1a1-3Galb1-4G1c- (이소글로보 시리즈) [SP0506]
- [0133] GlcNAcb1-2Man1-3Manb1-4G1c- (몰루 시리즈) [SP0507]
- [0134] GalNAcb1-4G1cNAcb1-3Manb1-4G1c- (아르트로 시리즈) [SP0508]
- [0135] Gal- (갈라 시리즈) [SP0509]
- [0136] 기타 [SP0510]
- [0137] 산성 글리코스핑고지질 [SP06]
- [0138] 강글리오시드 [SP0601]
- [0139] 술포글리코스핑고지질 (술파티드) [SP0602]
- [0140] 글루쿠로노스핑고지질 [SP0603]
- [0141] 포스포글리코스핑고지질 [SP0604]
- [0142] 기타 [SP0600]
- [0143] 염기성 글리코스핑고지질 [SP07]
- [0144] 양쪽성 글리코스핑고지질 [SP08]
- [0145] 아르세노스핑고지질 [SP09]
- [0146] 본 발명은 과다증식성 장애, 예컨대 암 및 심혈관 또는 뇌혈관 질환 및 장애 및 다양한 눈 장애 (하기에 더욱 상세하게 기술됨)의 치료 또는 예방에 유용한 항-스핑고지질 항체를 비롯한 항-지질 작용제에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 S1P 및 이의 변이체에 대한 항체에 관한 것이고, 여기에는 스펅고신-1-포스페이트 [스핑겐-1-포스페이트; D-에리트르-스핑고신-1-포스페이트; 스펅-4-에닌-1-포스페이트; (E,2S,3R)-2-아미노-3-히드록시-옥타데스-4-에녹시]포스폰산 (AS 26993-30-6)]; 디히드로스핑고신-1-포스페이트 [스핑가닌-1-포스페이트; [(2S,3R)-2-아미노-3-히드록시-옥타데스]포스폰산; D-에리트르-디히드로-D-스핑고신-1-포스페이트 (CAS 19794-97-9)]로 정의되는 DHS1P; 스펅고실포스포릴 콜린, 리소스핑고미엘린, 스펅고실포스포콜린, 스펅고신 포스포릴콜린, 에탄아미늄인 SPC; 2-((((2-아미노-3-히드록시-4-옥타데케닐)옥시)히드록시포스포닐)옥시)-N,N,N-트리메틸-, 클로라이드, (R-(R^{*},S^{*}-(E))), 2-[[[(E,2R,3S)-2-아미노-3-히드록시-옥타데스-4-에녹시]-히드록시-포스포릴]옥시에틸-트리메틸-아자늄 클로라이드 (CAS 10216-23-6)가 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다.
- [0147] 용어 "스핑고지질 대사물"은 스펅고지질이 제조되는 화합물, 뿐만 아니라 특정 스펅고지질의 분해로부터 생성되는 화합물을 지칭한다. 다시 말하면, "스핑고지질 대사물"은 스펅고지질 대사 경로에서 수반되는 화합물이다. 대사물에는 대사 전구체 및 대사 생성물이 포함된다. 용어 "대사 전구체"는 스펅고지질이 제조되는 화합물을 지칭한다. 특히 관심 대상인 대사 전구체에는 SPC, 스펅고미엘린, 디히드로스핑고신, 디히드로세라미드 및 3-케토스핑가닌이 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다. 용어 "대사 생성물"은 스펅고지질의 분해로부터 생성되는 화합물, 예컨대 포스포릴콜린 (예를 들어, 포스포콜린, 콜린 포스페이트), 유리 지방산을 비롯한 지방산, 및 헥사데카날 (예를 들어, 팔미트알데히드)을 지칭한다.
- [0148] 본원에서 "안정한"은 분자가 원하는 목적 또는 조작용을 위해 유지될 수 있도록 2 종의 분자 (예를 들어, 펩티드 및 TLR 분자) 사이의 상호작용이 충분히 안정한 것을 지칭한다. 예를 들어, 펩티드 및 TLR 분자 사이의 "안정한" 상호작용이란 펩티드가 TLR 분자와 회합되어 목적하는 효과를 달성하는데 충분한 기간 동안 그와 회합된

체로 유지되는 것을 지칭한다.

- [0149] "대상체" 또는 "환자"는 본 발명의 분자에 의해 효과를 얻을 수 있는, 치료를 필요로 하는 동물을 지칭한다. 본 발명에 따라 치료될 수 있는 동물로는 소, 개, 말, 고양이, 양, 돼지 및 영장류 (인간 및 비인간 영장류 포함) (특히 바람직한 예임) 동물과 같은 포유동물을 비롯한 척추동물이 포함된다.
- [0150] "대용물 마커"는 질환 상태에 대한 치료 효과를 간접적으로 보여주는 체내 생물학적 활성의 실험실 측정수단을 지칭한다. 과다증식성 및/또는 심혈관 병태에 대한 대용물 마커의 예로는 SPHK 및/또는 S1PR이 포함된다.
- [0151] "치료제"는 항-염증성 약물, 예를 들어 COX 억제제 및 기타 NSAID, 항-혈관신생 약물, 상기에서 정의된 바와 같은 화학요법 약물, 심혈관 작용제, 면역조절제, 신경변성 장애의 치료를 위해 사용되는 작용제, 안약, 항-섬유증제 등을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아닌, 치료 효과를 제공하기 위해 의도된 약물 또는 화합물을 지칭한다.
- [0152] "치료 유효량" (또는 "유효량")은 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여할 경우에 치료를 달성하는데 충분한 활성 성분, 예를 들어 본 발명에 따른 작용제의 양을 지칭한다. 따라서, 본 발명에 따른 조성물의 치료 유효량을 구성하는 것은 당업자에게 의해 용이하게 결정될 수 있다. 암 요법과 관련하여, "치료 유효량"이란 암 세포 생존 또는 대사와 관련된 하나 이상의 파라미터에서 객관적으로 측정되는 변화, 예를 들어 특정 암과 관련성이 있는 하나 이상의 유전자의 발현에 있어서의 증가 또는 감소, 종양 부하의 감소, 암 세포 용해, 생물학적 샘플 (예를 들어, 생검 및 체액, 예컨대 전혈, 혈장, 혈청, 뇨 등의 분취량)에서 하나 이상의 암 세포 사멸 마커의 검출, 아폽토시스 또는 다른 세포 사멸 경로의 유도 등을 야기하는 양이다. 물론, 치료 유효량은 치료될 특정 대상체 및 병태, 대상체의 체중 및 연령, 질환 병태의 중증도, 선택된 특정 화합물, 이어질 투약 계획, 투여 시기, 투여 방식 등에 따라 달라질 것이고, 이들 모두는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 조합 요법과 관련하여 특정 활성 성분의 치료 유효량을 구성하는 것은 단독요법 (즉, 활성 성분으로서 하나의 화학 물질만을 사용하는 치료 요법)으로서 투여되는 경우 활성 성분의 치료 유효량을 구성하는 것과 다를 수 있다는 것이 이해될 것이다.
- [0153] 본 발명의 조성물은 생물활성 지질-기반 요법의 방법에 사용된다. 본원에서 사용되는 용어 "요법" 및 "치료 (therapeutic)"은 질환, 장애 또는 신체적 외상의 예방 및/또는 치료의 전체 스펙트럼을 포함한다. 본 발명의 "치료"제는 위험이 있는 것으로 확인될 수 있는 표적 개체에 대해 설계된 절차 (약물유전학)가 혼입된 것을 포함하여 예방적 또는 방지적인 방식으로; 또는 사실상 개선적 또는 치유적인 방식으로 작용할 수 있거나; 또는 치료될 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상의 진행 속도 또는 정도를 느리게 하도록 작용할 수 있거나; 또는 필요한 시간, 임의의 불편감 또는 통증의 발생 또는 정도, 또는 질환, 장애 또는 신체적 외상으로부터의 회복과 관련된 신체적 제한을 최소화하도록 작용할 수 있거나; 또는 다른 요법 및 치료에 대한 아주반트로서 사용될 수 있다. 용어 "치료(treatment)" 또는 "치료하는"은 질환 또는 장애에 대한 방지 또는 보호 (즉, 임상 증상이 발생되지 않도록 함); 질환 또는 장애의 억제 (즉, 임상 증상의 발생을 정지시키거나, 지연시키거나 또는 저해함); 및/또는 질환 또는 장애의 경감 (즉, 임상 증상의 퇴행을 야기함)을 포함하는 질환 또는 장애의 임의의 치료를 의미한다. 이해될 바와 같이, 질환 또는 장애의 "방지" 및 "저해"를 구별하는 것이 항상 가능하지는 않은데, 궁극적으로 유도되는 사건 또는 사건들이 드러나지 않을 수 있거나 잠재적일 수 있기 때문이다. "치료를 필요로 하는" 것에는 이미 장애를 가진 것들 뿐만 아니라, 장애를 방지하고자 하는 것들도 포함된다. 따라서, 용어 "예방"은 "방지" 및 "저해"를 둘 모두 포함하는 "치료"의 유형을 구성하는 것으로 이해될 것이다. 따라서 용어 "보호"는 "예방"을 포함한다.
- [0154] 용어 "치료 요법"은 화학요법 및 세포독성제, 방사선조사 요법, 수술, 유전자 요법, DNA 백신 및 요법, siRNA 요법, 항-혈관신생 요법, 면역요법, 골수 이식, 압타머와 다른 생물체제, 예컨대 항체 및 항체 변이체, 수용체 디코이 및 기타 단백질-기반 치료제를 이용한 질환 또는 장애의 임의의 치료를 의미한다.
- [0155] 항체의 "가변" 영역은 프레임워크 및 상보성 결정 영역 (CDR, 달리 초가변 영역으로 공지됨)을 포함한다. 가변성은 항체의 가변 도메인에 걸쳐 고르게 분포되어 있지 않다. 이것은 각각의 경쇄 및 중쇄 가변 도메인에서 3 개씩 6 개의 CDR 절편에 집중된다. 가변 도메인의 더욱 고도로 보존적인 부분은 프레임워크 영역 (FR)으로 칭해진다. 천연 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은 각각 3개의 초가변 영역에 의해 연결된, 대부분 β -시트 형상을 취하는 4개의 FR (각각 FR1, FR2, FR3 및 FR4)을 포함하고, 상기 초가변 영역은 베타-시트 구조를 연결하고 일부 경우에는 베타-시트 구조의 일부를 형성하는 루프를 형성한다. 용어 "초가변 영역"은 본원에서 사용될 때, 항원 결합을 담당하는 항체의 아미노산 잔기를 지칭한다. 초가변 영역은 "상보적 결정 영역" 또는 "CDR"로부터의 아미노산 잔기 (예를 들어, 경쇄 가변 도메인의 잔기 24-34 (L1), 50-56 (L2) 및 89-97 (L3) 및 중쇄 가변

도메인의 잔기 31-35 (H1), 50-65 (H2) 및 95-102 (H3); 문헌 [Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)] 및/또는 "초가변 루프"로부터의 잔기 (예를 들어, 경쇄 가변 도메인의 잔기 26-32 (L1), 50-52 (L2) 및 91-96 (L3) 및 중쇄 가변 도메인의 잔기 26-32 (H1), 53-55 (H2) 및 96-101 (H3); 문헌 [Chothia and Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)])를 포함한다. "프레임워크" 또는 "FR" 잔기는 본원에서 정의된 바와 같은 초가변 영역 잔기 이외의 가변 도메인 잔기이다.

[0156] 당업계에서 하나를 초과하는 아미노산 잔기 넘버링 시스템이 흔하게 사용된다는 것을 인식할 것이다. 상기 CDR 은 카바트 넘버링 체계에 따라 기재하고 넘버링한 것이지만 (문헌 [Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)]) 순차 넘버링을 또한 사용할 수 있다. 순차 및 카바트 넘버링은 전체 LT1009 경쇄, 및 LT1009 중쇄에서 위치 52까지는 동일하다. 중쇄 (VH)에서, 카바트 넘버링에 따르면 위치 52 다음에 단일 잔기 삽입이 존재하고, 위치 82 다음에 3개의 잔기 삽입이 존재하며, 위치 100 다음에 4개의 잔기 삽입이 존재한다. 이에 따라 때때로 카바트 시스템에 따라 이러한 삽입을 반영하여 잔기가 52A, 100A, 100C 등으로 넘버링된 것을 볼 수 있다.

[0157] 각각의 사슬 내의 초가변 영역은 FR에 의해 매우 근접하여 함께 유지되고, 다른 사슬로부터의 초가변 영역들과 함께 항체의 항원-결합 부위를 형성하는데 기여한다 (문헌 [Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991), pages 647-669] 참조). 불변 도메인은 항체가 항원에 결합하는 것에 직접 수반되지는 않지만, 항체-의존적 세포 독성에서의 항체의 참여와 같은 다양한 이펙터 기능을 나타낸다.

[0158] "백터" 또는 "플라스미드" 또는 "발현 백터"는 세포 내에서 일시적으로 또는 안정하게 유지될 수 있어서 하나 이상의 재조합 유전자가 발현되게 하는 핵산을 지칭한다. 백터는 핵산을 단독으로, 또는 다른 화합물과 복합체화된 것을 포함할 수 있다. 백터는 임의로 바이러스성 또는 박테리아성 핵산 및/또는 단백질 및/또는 막을 포함한다. 백터는 DNA 단편에 부착되어 복제를 시작할 수 있는 레플리콘 (예를 들어, RNA 레플리콘, 박테리오파지)을 포함한다 (그러나 이에 제한되는 것은 아님). 따라서, 백터는 RNA, 자율적 자가 복제 원형 또는 선형 DNA 또는 RNA를 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니고, 발현 및 비발현 플라스미드를 둘 모두 포함한다. 플라스미드는 제한없는 기반에 기초하여 시중에서 이용가능하고 공개적으로 이용가능하거나, 또는 공개된 프로토콜에서 보고된 바와 같이 이용가능한 플라스미드로부터 구축할 수 있다. 또한, 발현 백터는 형질전환된 숙주 세포의 선별을 위한 표현형을 제공하는 유전자를 함유할 수 있으며, 예컨대 진핵 세포 배양의 경우에는 디히드로폴레이트 리덕타제 또는 네오마이신 내성을, 또는 이. 콜라이에서는 테트라시클린 또는 암피실린 내성을 함유할 수 있다.

[0159] 발명의 개요

[0160] 본 발명은 항-지질 항체 또는 그의 단편의 특허를 받을 수 있는 결정질 형태를 제공하며, 이는 추가로 상기 항체 및/또는 염의 지질 리간드, 금속, 및/또는 보조인자를 포함할 수 있다. 그러한 결정을 제조하는 방법을 제공한다. 지질은 생물활성 지질, 예컨대 SIP를 비롯한 스펜고지질일 수 있다. 그러한 결정의 X선 좌표를 제공하며, 더불어 항체 설계 또는 최적화에 있어서 이러한 정보를 이용하는 방법을 제공한다.

[0161] 지질에 대한 인간화 항체를 설계하는 방법을 제공하며, 이는 인 실리코로 수행될 수 있다. 이러한 방법은 항체의 그의 본래 표적 지질에 대한 결합 친화성을 향상시킬 수 있거나, 또는 결합 특이성을 변경하도록 의도될 수 있다.

[0162] 본 발명의 이러한 측면 및 실시양태 및 기타 측면 및 실시양태가 하기의 섹션에서 더욱 상세하게 논의된다. 본 발명의 상기 및 기타 측면은 하기의 상세한 설명, 첨부된 도면, 및 청구항으로부터 더욱 명백해질 것이다. 본원에 개시된 것들과 유사하거나 등가인 방법 및 물질이 본 발명의 실행 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 적절한 방법 및 물질이 하기에 기술된다. 또한, 하기의 물질, 방법 및 예는 단지 설명적인 것이고, 제한적인 것으로 의도되지 않는다.

도면의 간단한 설명

[0163] 본 출원은 컬러로 제작된 도면을 하나 이상 포함한다. 컬러 도면(들)이 있는 본 출원의 복사본은 요청시 필요한 비용을 지불하면 제공될 것이다. 각각의 도면의 간략한 요약이 하기에 제공된다.

도 1: 항-SIP Fab/SIP 복합체의 정제, 결정화, X선 회절, 및 구조. 도 1a는 항체 Fab 단편 및 Fc 단편 오염물

로부터의 그의 분리물의 순도를 보여주는 SDS-PAGE 분석 결과를 나타낸다. 도 1b는 입체현미경의 접안 렌즈를 통해 관찰한 Fab/S1P 복합체 공결정을 함유하는 현적 사진이다. 도 1c는 Fab/S1P 결정에 의해 분산된 X선 1도 진동 영상이다. 데이터는 SDSU MXCF에서 R-축IV++ 영상 플레이트 검출기 상에서 100K에서 수집하였다. 도 1d는 항체 Fab/S1P 복합체 결정 구조를 도시한 리본 다이어그램 구조이다. 중쇄는 진한 오렌지색으로 도시하였고, 경쇄는 연한 오렌지색으로 나타냈다. S1P는 cpk 원자 착색되어 막대도 내에 존재한다. 2 개의 회색구는 Ca^{2+} 이온이다.

도 2: LT1009 변이체의 S1P 결합. 도 2a는 직접 결합 ELISA를 이용하여 최대의 1/2 S1P 결합을 야기하는 LT1009 변이체 및 WT의 농도를 계산한 결과를 보여주는 막대 그래프이다. 도 2b는 LT1009Fab/S1P 복합체의 구조를 보여주는 착색된 구조 다이어그램이다. 경쇄 (녹색) 및 중쇄 (청색) 내 원자는 구로 도시한다. LT1009 변이체에서 치환된 아미노산 측쇄 내의 원자는 자홍색으로 착색하였다. 결합된 S1P의 탄소, 산소 및 인 원자를 각각 회색, 적색 및 황색으로 착색하였다.

도 3: LT1009에 의한 S1P 결합에 대한 금속 킬레이터 및 돌연변이의 효과. 도 3a는 S1P (회색)의 항-S1P 항체 내 핵심 아미노산 잔기와의 상호작용을 보여주는 리본형 모델이다. 칼슘 원자는 자주색으로 나타낸다. 도 3b는 LT1009-S1P 결합에 대한 킬레이터 EGTA 및 EDTA의 음성 효과를 보여주는 선형 그래프이다. 도 3c는 LT1009-S1P 결합에 대한 특정 아미노산 잔기의 돌연변이 효과를 보여주는 선형 그래프이다. 아미노산 잔기의 넘버링은 순차적이다.

도 4: 항체 특이성의 전환. LT1009의 경쇄의 위치 50에서 단일 아미노산을 돌연변이시켰다 (GluL50에서 GlnL50으로). 도면은 직접 ELISA에 의해 밝혀진 바와 같이, 생성된 항체 변이체가 S1P 접합체 보다 LPA 접합체에 대해 현저하게 높은 친화성을 가짐을 보여주는 선형 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0164] 본 발명의 상세한 설명

[0165] 1. 항체 화합물.

[0166] 항체 분자 또는 이뮤노글로불린은 2가지 상이한 종류의 폴리펩티드 사슬로 일반적으로 구성된, 분자량이 대략 150 kDa인 대형 당단백질 분자이다. 중쇄 (H)는 대략 50 kDa이다. 경쇄 (L)는 대략 25 kDa이다. 각각의 이뮤노글로불린 분자는 일반적으로 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄로 이루어진다. 2개의 중쇄는 디설피드 결합에 의해서로 연결되고, 디설피드 결합의 개수는 여러 이뮤노글로불린 이소형의 중쇄들 간에 다르다. 각각의 경쇄는 1개의 공유 디설피드 결합에 의해 중쇄에 연결된다. 임의의 소정의 자연 발생 항체 분자에서, 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄는 2개의 동일한 항원-결합 부위를 지니면서 동일하고, 따라서 2가인 것으로 언급되며, 즉 2개의 동일한 분자에 동시에 결합하는 능력을 갖는다.

[0167] 임의의 척추동물 종으로부터의 항체 분자의 경쇄는 불변 도메인의 아미노산 서열을 기초로 하여, 카파 (k) 및 람다 (l)의 명백하게 상이한 2가지 유형 중의 하나로 지정될 수 있다. 2가지 유형의 경쇄의 비율은 종마다 다르다. 예를 들어, 평균 k 대 l 비율은 마우스에서는 20:1인 반면, 인간에서는 2:1이고, 소에서는 1:20이다.

[0168] 임의의 척추동물 종으로부터의 항체 분자의 중쇄는 불변 도메인의 아미노산 서열을 기초로 하여, 이소형이라 불리는 5가지의 명백하게 상이한 유형들 중 하나로 지정될 수 있다. 일부 이소형에는 여러 아형이 있다. 이뮤노글로불린의 5가지 주요 클래스는 이뮤노글로불린 M (IgM), 이뮤노글로불린 D (IgD), 이뮤노글로불린 G (IgG), 이뮤노글로불린 A (IgA), 및 이뮤노글로불린 E (IgE)이다. IgG는 가장 풍부한 이소형이고, 몇몇 하위클래스 (인간의 경우 IgG1, 2, 3, 및 4)가 있다. Fc 단편 및 힌지 영역은 상이한 이소형의 항체들 간에 상이하고, 따라서 이의 기능 특성을 결정한다. 그러나, 도메인들의 전반적인 구성은 모든 이소형에서 유사하다.

[0169] 항체의 공급원은 본원에 예시된 것들 (예를 들어, 무린 및 인간화 무린 항체)에 한정되지 않는다. 항체는 포유동물 종 (예를 들어, 마우스, 래트, 낙타, 소, 염소, 말, 기니 피그, 햄스터, 양 및 토끼) 및 조류 (오리, 닭)를 비롯한 다수의 종에서 생성될 수 있다. 생성된 항체는 그것이 생성된 동물과 상이한 종으로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 제노마우스(XenoMouse)TM (압제닉스, 인크.(Abgenix, Inc.)), 캘리포니아주 프레몬트 소재)은 완전히 인간 모노클로날 항체를 생산한다. 특정 목적을 위해, 천연 인간 항체, 예컨대 S1P 자가항체의 역할을 나타낼 수 있는 개체로부터 단리된 S1P에 대한 자가항체가 사용될 수 있다. 별법적으로, 인간 항체 서열 라이브러리를 사용하여, 인간 서열을 포함하는 항체를 생성시킬 수 있다.

[0170] 2. 항체 적용.

[0171] 하나 이상의 바람직하지 않은 생물활성 지질, 또는 이의 전구체 또는 대사물의 활성 또는 농도를 변경시키는 치료제가 치료학적으로 유용하다. 항체를 비롯한 이들 치료제는 특정한 바람직하지 않은 생물활성 지질의 유효 농도, 즉, 절대, 상대, 유효 및/또는 이용가능한 농도 및/또는 활성을 변화시킴으로써 작용한다. 생물활성 지질의 유효 농도를 저하시키는 것은 표적 지질 또는 이의 바람직하지 않은 효과 (하류 효과 포함)를 "중화시키는" 것으로 언급될 수 있다. 여기서, "바람직하지 않은"이란, 질환 프로세스에서 수반되는 것, 예를 들어, 신호전달 분자로서 수반되는 것으로 인해, 또는 과량으로 존재하는 경우 질환에 기여하는 생물활성 지질의 원치않는 양으로 인해 원치않는 생물활성 지질을 지칭한다.

[0172] 어떠한 특정 이론에 얽매이지 않고, 부적절한 농도의 생물활성 지질, 예컨대 SIP 및/또는 이의 대사물 또는 하류 이펙터가 다양한 질환 및 장애의 발달을 야기하거나 이에 기여할 수 있는 것으로 여겨진다. 따라서, 특히 특정 표적 지질, 예를 들어, SIP 또는 이의 변이체의 생체내 유효 농도를 감소시킴으로써, 조성물 및 방법을 사용하여 이러한 질환 및 장애를 치료할 수 있다. 특히, 본 발명의 조성물 및 방법은 비정상적인 신생혈관형성, 혈관신생, 섬유발생, 섬유증, 흉터생성, 염증, 및 면역 반응을 적어도 부분적으로 특징으로 하는 질환을 치료하는데 유용한 것으로 여겨진다.

[0173] 생물활성 지질을 표적으로 하는 항체로 치료할 수 있는 질환의 예가 하기의 본 출원인들의 계류중인 특허 출원 및 허여된 특허에 기재되어 있다. 예를 들어, WO 2008/070344 (대리인 문서 번호 LPT-3010-PC) 및 WO 2008/055072 (대리인 문서 번호 LPT-3020-PC)를 참조하고, 이들은 그 전문이 모든 목적상 본원에 참고로 포함된다.

[0174] 환자 내의 바람직하지 않은 스펡고지질 또는 기타 생물활성 지질의 양을 제어하는 한가지 방식은 하나 이상의 스펡고지질에 결합함으로써 유리 상태의 바람직하지 않은 스펡고지질의 수준을 감소시키는 치료적 "스폰지"로 작용하는 하나 이상의 인간화 항-스펙고지질 항체를 포함하는 조성물을 제공하는 것이다. 화합물이 "유리" 상태인 것으로 지칭되면, 이러한 화합물은 자신의 바람직하지 않은 효과를 발휘하는 부위 또는 부위들에 도달하는데 어떠한 방식으로든 제한되지 않는다. 전형적으로, 유리 화합물은 유리 화합물의 작용 부위(들)이거나 이를 함유하거나, 또는 화합물이 자신의 작용 부위(들)로 자유롭게 이동할 수 있는 혈액 및 조직 내에 존재한다. 또한 유리 화합물은 화합물을 바람직하지 않은 화합물로 전환시키는 임의의 효소에 의해, 작용되도록 이용가능할 수 있다.

[0175] 어떠한 특정 이론에 얽매이지 않고, 바람직하지 않은 스펡고지질, 예컨대 SPH 또는 SIP, 및/또는 하나 이상의 이의 대사물의 수준이 심장 및 심근 질환 및 장애의 발달을 야기하거나 이에 기여하는 것으로 여겨진다.

[0176] 스펡고지질이 간 조직의 섬유발생 및 상처 치유 (문헌 [Davaille, et al., J. Biol. Chem. 275:34268-34633, 2000]; [Ikeda, et al., Am J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol 279:G304-G310, 2000]), 상처난 혈관계의 치유 (문헌 [Lee, et al., Am. J. Physiol. Cell Physiol. 278:C612-C618, 2000]), 및 기타 질환 상태 또는 장애, 또는 이같은 질환 또는 장애와 관련된 사건, 예컨대 암, 혈관신생, 과도한 섬유증 및 염증과 관련된 각종 안구 질환 (문헌 [Pyne, et al., Biochem. J. 349:385-402, 2000])에 또한 수반되기 때문에, 본 발명의 조성물 및 방법이 심장 및 심근 질환 및 장애 뿐만 아니라 이러한 질환 및 장애를 치료하는데 적용될 수 있다.

[0177] 스펡고지질 기반 요법 중 한 형태는 바람직하지 않은 독성 스펡고지질의 실제 농도, 상대 농도 및/또는 이용가능한 생체내 농도를 감소시키기 위해 스펡고지질의 대사 경로를 조작하는 것을 수반한다. 본 발명은 질환, 장애 또는 신체적 외상을 치료 또는 예방하기 위한 조성물 및 방법을 제공하고, 이때 인간화 항-스펙고지질 항체가 환자에게 투여되어, 바람직하지 않은 독성 스펡고지질, 또는 이의 대사물에 결합한다.

[0178] 이같은 인간화 항-스펙고지질 항체는 제약 조성물 내에 제제화될 수 있고, 질환, 장애 또는 신체적 외상의 치료를 비롯한 다양한 목적에 유용하다. 하나 이상의 본 발명의 인간화 항-스펙고지질 항체를 포함하는 제약 조성물이 이같은 치료를 위해 키트 및 의학 장치 내로 혼입될 수 있다. 의학 장치는 본 발명의 제약 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는데 사용될 수 있고, 본 발명의 한 실시양태에 따라, 이같은 장치를 포함하는 키트가 제공된다. 이같은 장치 및 키트는 본 발명의 제약 조성물의 일상적인 투여 (자가 투여 포함)를 위해 설계될 수 있다. 이같은 장치 및 키트는 응급 사용, 예를 들어, 앰블런스 또는 응급실에서의 사용, 또는 수술 동안의 사용, 또는 부상이 발생할 수 있지만 완벽한 의료 대처가 즉각적으로 준비되지 않을 수 있는 활동 (예를 들어, 하이킹 및 캠핑, 또는 전투 상황)에서의 사용을 위해 또한 설계될 수 있다.

[0179] 3. 투여 방법

- [0180] 상이한 제제 및 장치를 사용하는 다양한 경로에 의해 본 발명의 작용제 및 조성물을 투여함으로써 본원에 논의된 질환 병태에 대한 치료가 달성될 수 있다. 적합한 제약상 허용되는 희석제, 담체 및 부형제는 당업계에 주지되어 있다. 당업자는 임의의 특정 치료 프로토콜에 대해 투여되는 양이 쉽게 결정될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 적합한 양은 10 μg /용량 내지 10 g/용량, 바람직하게는 10 mg/용량 내지 1 g/용량의 범위 내에 속할 것으로 예상할 수 있다.
- [0181] 전신, 피하, 피내, 점막 (흡입 포함) 및 국소 투여가 포함되지만 이에 한정되지 않는 당업계에 공지된 기술에 의해 약물 물질이 투여될 수 있다. 점막은 신체의 내부 공동의 안쪽을 이루는 상피 조직을 지칭한다. 예를 들어, 점막은 구강, 식도, 위, 장 및 항문이 포함되는 소화관; 비도, 기관, 기관지 및 폐가 포함되는 기도; 및 생식기를 포함한다. 본 명세서의 목적을 위해, 점막은 눈의 외부 표면, 즉 각막 및 결막을 또한 포함한다. 국부 투여 (전신 투여와 반대됨)가 유리할 수 있는데, 이러한 접근법은 잠재적인 전신 부작용을 제한할 수 있지만, 여전히 치료 효과를 허용하기 때문이다.
- [0182] 본 발명에서 사용된 제약 조성물은 용액, 에멀전 및 리포솜-함유 제제를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 이러한 조성물은 기형성된 액체, 자가-에멀전화 고체 및 자가-에멀전화 반고체를 포함하지만 이에 한정되지 않는 다양한 성분들로부터 생성될 수 있다.
- [0183] 본 발명에서 사용된 제약 제제는 제약 산업에 주지된 통상적인 기술에 따라 제조될 수 있다. 이같은 기술은 활성 성분을 제약 담체(들) 또는 부형제(들)와 회합시키는 단계를 포함한다. 특히 조성물이 인간에서의 치료 용도로 의도되는 경우, 바람직한 담체에는 제약상 허용되는 것들이 포함된다. 비인간 치료 용도 (예를 들어, 애완동물, 가축, 어류 또는 가금류의 치료)를 위해, 수의학적으로 허용되는 담체가 사용될 수 있다. 일반적으로, 제제는 활성 성분과 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 양쪽 성분을 균일하고 밀접하게 회합시킨 후, 필요하다면 생성물을 성형함으로써 제조된다.
- [0184] 본 발명의 조성물은 정제, 캡슐, 액체 시럽, 연질 젤, 좌약, 및 관장제와 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 다수의 가능한 투약 형태 중 임의의 것으로 제제화될 수 있다. 또한 본 발명의 조성물은 수성, 비-수성 또는 혼합 매질 내의 현탁액으로 제제화될 수 있다. 수성 현탁액은 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 소르비톨 및/또는 텍스트란이 예를 들어 포함되는, 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 추가로 함유할 수 있다. 현탁액은 안정화제를 또한 함유할 수 있다.
- [0185] 한 실시양태에서, 제약 조성물은 발포체로서 제제화되어 사용될 수 있다. 제약 발포체에는 에멀전, 마이크로에멀전, 크림, 젤리 및 리포솜과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 제제가 포함된다.
- [0186] 기본적으로 성질이 유사하지만, 이러한 제제들은 최종 생성물의 성분 및 경도가 다르다. 이같은 조성물 및 제제의 제조에 대한 노하우는 제약 및 제제 분야의 당업자에게 일반적으로 공지되어 있고, 본 발명의 조성물의 제제화에 적용될 수 있다.
- [0187] 한 실시양태에서, 예를 들어, 국소 점적제 또는 연고, 눈주위 주사 (전방부 또는 유리체 내로 앞방내 주사)를 통해, 이식된 데포를 통해, 또는 주사 또는 경구 투여에 의해 전신성으로 면역-유래 모이어티가 눈에 전달될 수 있다. 사용된 항체의 양은 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다.
- [0188] 치료제를 눈에 전달하는 것에 대한 전통적인 접근법은 국소 적용, 전신 투여 후의 눈 내로의 재분포, 또는 직접적인 안내/눈주위 주사를 포함한다 (문헌 [Sultana, et al., (2006), Current Drug Delivery, vol 3: 207-217]; [Ghate and Edelhauser (2006), Expert Opinion, vol 3: 275-287]; 및 [Kaur and Kanwar (2002), Drug Develop Industrial Pharmacy, vol 28: 473-493]). 항-SIP 또는 기타 항-생물활성 지질 항체 치료제가 이러한 접근법들 중 임의의 것과 함께 사용될 수 있지만, 모두 특정한 각각 장점 및 단점이 있다. 국소 점적제는 편리하지만, 주로 비투관 배수로 인해 씻겨져 버려서, 적용된 약물의 5% 미만이 눈의 전안부 내로 전달되고, 이러한 용량 중 더 작은 분획이 안구의 후안부로 전달된다. 점적제 이외에, 스프레이가 또다른 국소 투여 방식을 제공한다. 세번재 방식으로, 시력 흐려짐 및 눈꺼풀의 매팅(matting)이 문제가 될 수 있지만, 안과용 연고 또는 에멀전이 제제와 눈 표면의 접촉 시간을 연장시키기 위해 사용될 수 있다. 눈 장애를 치료하기 위한 치료제의 전신 투여는 전신을 약물의 잠재적인 독성에 노출시키기 때문에, 이같은 국소 접근법이 여전히 바람직하다.
- [0189] 연령-관련 황반 변성, 당뇨병성 망막병증, 후방 포도막염, 및 녹내장이 미국 및 기타 선진국에서 시력 상실의 주요 원인이기 때문에, 눈의 후안부 치료가 의학적으로 중요하다. 문헌 [Myles, et al., (2005), Adv Drug Deliv Rev; 57: 2063-79]. 약물을 후안부에 전달하는 가장 효율적인 방식은 편평부분을 통한 유리체내 주사이다. 그러나, 직접적인 주사는 숙련된 진료의가 전달을 달성하는 것을 필요로 하고, 다수의 환자에서 치료를 제

한하는 불안을 야기할 수 있다. 결막하, 눈뒤, 눈둘레 및 후방 테논낭 주사를 포함하는 접근법인 눈주위 주사는 유리체내 주사보다 다소 덜 침습적이다. 반복 및 장기 유리체내 주사는 합병증, 예컨대 유리체 출혈, 망막 박리, 또는 안내염을 야기할 수 있다.

[0190] 지속형 또는 제어형 방출 시스템, 예컨대 (a) 눈에 대한 약물의 제어 방출을 제공하는 눈 삽입물 (용해성, 침식성, 비-침식성 또는 히드로젤-기반), 각막 보호구, 예를 들어, 콜라겐-기반 붕대 및 콘택트 렌즈, (b) 눈에서 젤 형태로 전환됨으로써 눈에서의 약물의 약간의 지속적인 효과를 제공하는, 점적제로서의 투여 용이성을 제공하는 계내 젤형성 시스템, (c) 표적화된 전달, 생체적합성, 및 시력 흐려짐으로부터의 자유의 장점을 제공하는 소포 시스템, 예컨대 리포솜, 니오솜(niosome)/디스크롬(discome) 등, (d) 눈에서의 더욱 양호한 잔류를 제공하는 점막부착 시스템, (e) 전구약물, (f) 투과 인헨서, (g) 동결건조된 담체 시스템, (h) 입상물질, (i) 서브마이크론 에멀전, (j) 이온삼투요법, (k) 덴드리머(dendrimer), (l) 생체부착성 미세구체가 포함되는 미세구체, (m) 나노구체 및 기타 나노입자, (n) 콜라썬, 및 (o) 상기 언급된 시스템들 중 하나 이상을 조합하여 추가적인, 심지어 상승작용적인 이로운 효과를 제공하는 약물 전달 시스템이 포함되는, 더욱 새로운 눈 전달 시스템 중 하나를 사용하여 항-생물활성 지질 항체 치료가 또한 투여될 수 있다 (문헌 [Sultana, et al., (2006), Current Drug Delivery, vol 3: 207-217]; 및 [Ghate and Edelhauser (2006), Expert Opinion, vol 3: 275-287]). 대부분의 이러한 접근법들은 눈의 전안부를 표적으로 하고, 전안부 질환을 치료하는데 이로우 수 있다. 그러나, 지질의 분자량이 비교적 낮아서 눈 내에서의 지질의 상당한 이동을 허용할 것이기 때문에, 이러한 접근법들 중 하나 이상은 눈의 후방 영역 내의 생물활성 지질 농도에 영향을 미치는데 여전히 유용할 수 있다. 또한, 눈의 전방 영역 내로 도입된 항체가, 특히 더 낮은 분자량의 항체 변이체, 예컨대 Fab 단편으로 제작된다면, 눈을 통과하여 이동할 수 있을 수 있다. 후안부에 대한 지속형 약물 전달 시스템, 예컨대 허가되었거나 개발 중인 것들 (상기 참고문헌 참조)을 또한 사용할 수 있다.

[0191] 이전에 언급된 바와 같이, 후방 망막, 맥락막, 및 황반의 질환의 치료는 의학적으로 매우 중요하다. 이와 관련하여, 경공막 이온동투법 (문헌 [Eljarrat-Binstock and Domb (2006), Control Release, 110: 479-89])이 중요한 진전이고, 항체를 눈의 후안부에 전달하는 효과적인 방식을 제공할 수 있다.

[0192] 제제화된 항체에 다양한 부형제가 또한 부가되어, 요법의 성능을 개선시키거나, 요법을 더욱 편리하게 하거나, 또는 제제화된 항체가 이의 의도되고 허가된 목적을 위해서만 사용된다는 것을 명백하게 확실하게 할 수 있다. 부형제의 예로는 pH를 제어하기 위한 화학물질, 항미생물제, 항체 효능의 손실을 방지하기 위한 보존제, 제제를 식별하기 위한 안구 전용 염료, 제제 내의 항체의 농도를 증가시키기 위한 가용화제, 침투 증진제, 및 등장성 및/또는 점도를 조정하기 위한 작용제의 사용이 포함된다. 항체의 반감기를 연장하기 위해 억제제, 예를 들어, 프로테아제의 억제제가 첨가될 수 있다. 한 실시양태에서, 눈에 대한 적합한 pH의 포스페이트-완충 염수를 포함하는 용액으로 유리체내 주사에 의해 항체가 눈에 전달된다.

[0193] 전구약물이 생성되도록 항-S1P 작용제 (예를 들어, 인간화 항체)가 또한 화학적으로 변형될 수 있고, 이는 상기술된 제제 또는 장치들 중 하나로 투여된다. 그후, 활성 형태의 항체가 내인성 효소의 작용에 의해 방출된다. 본 출원에서 고려되는 가능한 안구 효소는 각종 시토크롬 p450, 알데히드 리덕타제, 케톤 리덕타제, 에스테라제 또는 N-아세틸-β-글루코사미다제이다. 항체에 대한 또다른 화학적 변형은 이의 분자량을 증가시킬 수 있고, 그 결과, 눈에서의 항체의 체류 시간을 증가시킨다. 이같은 화학적 변형의 예는 PEG화 (문헌 [Harris and Chess (2003), Nat Rev Drug Discov; 2: 214-21])이고, 이러한 프로세스는 일반적인 수 있거나 또는 디숄피드 (문헌 [Shaunak, et al., (2006), Nat Chem Biol ; 2:312-3]) 또는 티올 (문헌 [Doherty, et al., (2005), Bioconjug Chem; 16: 1291-8])과 같은 관능기에 특이적일 수 있다.

[0194] 4. 종래 항체 생성 및 특성화

[0195] 하기의 본원의 실시예에 기술된 바와 같이 항체 친화성을 결정할 수 있다. 바람직한 인간화 또는 변이체 항체는 약 1×10^{-7} M 이하, 바람직하게는 약 1×10^{-8} M 이하, 가장 바람직하게는 약 5×10^{-9} M 이하의 K_d 값으로 스펅고지질에 결합하는 항체이다.

[0196] 스펅고지질에 대한 결합 친화성이 강한 항체 이외에, 치료적 관점에서 이로운 또다른 특성이 있는 인간화 또는 변이체 항체를 선별하는 것이 또한 바람직하다. 예를 들어, 항체는 혈관신생을 감소시키고 종양 진행을 변경시키는 것일 수 있다. 바람직하게는, 직접적 결합 ELISA 검정에서 측정했을 때, 항체는 유효 농도 50 (EC50) 값이 약 $10 \mu\text{g/ml}$ 이하, 바람직하게는 약 $1 \mu\text{g/ml}$ 이하, 가장 바람직하게는 약 $0.1 \mu\text{g/ml}$ 이하이다. 바람직하게는, 1 uM의 S1P의 존재 하에 세포 검정에서 측정했을 때, 항체의 유효 농도 값은 약 $10 \mu\text{g/ml}$ 이하, 바람직하게

는 약 1 $\mu\text{g/ml}$ 이하, 가장 바람직하게는 약 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 이하이고, 예를 들어, 이러한 농도에서, 항체는 시험관내에서의 스펅고지질-유도 IL-8 방출을 적어도 10%만큼 억제할 수 있다. 바람직하게는, 레이저 화상 후 CNV 동물 모델에서 측정했을 때, 항체의 유효 농도 값은 약 10 $\mu\text{g/ml}$ 이하, 바람직하게는 약 1 $\mu\text{g/ml}$ 이하, 가장 바람직하게는 약 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 이하이고, 예를 들어, 이러한 농도에서, 항체는 생체 내에서의 스펅고지질-유도 신생혈관형성을 적어도 50%만큼 억제할 수 있다.

[0197] 본 발명의 항-스펅고지질 항체의 활성을 결정하기 위한 검정에는 하기의 실시예에 나타난 바와 같은 ELISA 검정이 포함된다.

[0198] 바람직하게는, 인간화 또는 변이체 항체는 치료적 유효량의 항체를 인간 환자에게 투여했을 때 면역원성 반응을 도출하지 못한다. 면역원성 반응이 도출되는 경우, 바람직하게는, 반응은 항체로 치료된 환자에게 항체가 치료적 이점을 여전히 제공하도록 하는 것일 것이다.

[0199] 본 발명의 한 실시양태에 따르면, 인간화 항-스펅고지질 항체는 본원에서 정의된 바와 같은 "에피토프"에 결합한다. 관심 항체가 결합한 스펅고지질 상의 에피토프에 결합하는 항체 (예를 들어, 관심 항체가 스펅고지질에 결합하는 것을 차단하는 항체)를 스크리닝하기 위해, 문헌 [Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Ed Harlow and David Lane (1988)]에 기술된 것과 같은 일상적인 교차-차단 검정을 수행할 수 있다. 별법적으로, 에피토프 맵핑 (예를 들어, 문헌 [Champe, et al., [J. Biol. Chem. 270:1388-1394 (1995)]에 기술됨)을 수행하여, 항체가 관심 에피토프에 결합하는지 여부를 결정할 수 있다.

[0200] 본 발명의 항체에는 식 FR1-CDRH1-FR2-CDRH2-FR3-CDRH3-FR4로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인이 있고, 상기 식에서 "FR1-4"는 4개의 프레임워크 영역을 나타내고, "CDRH1-3"은 항-스펅고지질 항체 가변 중쇄 도메인의 3개의 추가변 영역을 나타낸다. FR1-4는 하기 실시예에서와 같은 "컨센서스 서열" (예를 들어, 인간 이뮤노글로불린의 중쇄 또는 경쇄의 클래스, 하위클래스 또는 하위군의 가장 통상적인 아미노산)로부터 유래될 수 있거나, 또는 개별적인 인간 항체 프레임워크 영역으로부터 또는 상이한 프레임워크 영역 서열들의 조합물로부터 유래될 수 있다. 다수의 인간 항체 프레임워크 영역 서열이, 예를 들어, 문헌 [Kabat, et al., 상기 문헌]에 편집되어 있다. 한 실시양태에서, 가변 중쇄 FR은 문헌 [Kabat, et al., 상기 문헌]에 편집된 바와 같은 인간 이뮤노글로불린 하위군의 컨센서스 서열에 의해 제공된다.

[0201] 바람직하게는 인간 가변 중쇄 FR 서열에는 하나 이상의 치환이 있고, 예를 들어, 인간 FR 잔기가 상응하는 비인간 잔기 ("상응하는 비인간 잔기"는 인간 서열과 비인간 서열을 정렬하였을 때 관심 인간 잔기와 카바트 위치 번호가 동일한 비인간 잔기를 의미함)로 교체되지만, 비인간 잔기로의 교체가 필수적이지는 않다. 예를 들어, 상응하는 비인간 잔기 이외의 교체 FR 잔기가 파지 디스플레이에 의해 선별될 수 있다. 치환될 수 있는 예시적인 가변 중쇄 FR 잔기에는 FR 잔기 번호 37H, 49H, 67H, 69H, 71H, 73H, 75H, 76H, 78H, 및 94H (본원에서 카바트 잔기 넘버링이 사용됨) 중 임의의 하나 이상이 포함된다. 바람직하게는, 이러한 잔기들 중 2개 이상, 또는 3개 이상, 또는 4개 이상이 치환된다. FR 치환의 특히 바람직한 조합은 49H, 69H, 71H, 73H, 76H, 78H, 및 94H이다. 중쇄 추가변 영역과 관련하여, 이들은 바람직하게는 하기 표 2에 열거된 아미노산 서열을 갖는다.

[0202] 본원에서의 바람직한 실시양태의 항체에는 식 FR1-CDRL1-FR2-CDRL2-FR3-CDRL3-FR4로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인이 있고, 상기 식에서 "FR1-4"는 4개의 프레임워크 영역을 나타내고, "CDRL1-3"은 항-스펅고지질 항체 가변 경쇄 도메인의 3개의 추가변 영역을 나타낸다. FR1-4는 하기 실시예에서와 같은 "컨센서스 서열" (예를 들어, 인간 이뮤노글로불린의 중쇄 또는 경쇄의 클래스, 하위클래스 또는 하위군의 가장 통상적인 아미노산)로부터 유래될 수 있거나, 또는 개별적인 인간 항체 프레임워크 영역으로부터 또는 상이한 프레임워크 영역 서열들의 조합물로부터 유래될 수 있다. 한 바람직한 실시양태에서, 가변 경쇄 FR은 문헌 [Kabat, et al., 상기 문헌]에 편집된 바와 같은 인간 이뮤노글로불린 하위군의 컨센서스 서열에 의해 제공된다.

[0203] 바람직하게는 인간 가변 경쇄 FR 서열에 치환이 있고, 예를 들어, 인간 FR 잔기가 상응하는 마우스 잔기로 교체되지만, 비인간 잔기로의 교체가 필수적이지는 않다. 예를 들어, 상응하는 비인간 잔기 이외의 교체 잔기가 파지 디스플레이에 의해 선별될 수 있다. 치환될 수 있는 예시적인 가변 경쇄 FR 잔기에는 F4, Y36, Y49, G64, S67을 포함하지만 이에 한정되지 않는 FR 잔기 번호들 중 임의의 하나 이상이 포함된다.

[0204] 본원에서 관심 인간화 항-스펅고지질 항체의 생성 방법이 하기에 더욱 상세하게 설명된다.

[0205] A. 항체 제조

[0206] 비인간 항-스펅고지질 항체를 인간화시키고 항-스펅고지질 항체의 변이체를 생성시키는 방법이 하기의 실시예에 기술된다. 항-스펅고지질 항체를 인간화시키기 위해, 비인간 항체 출발 물질이 제조된다. 변이체가 생성되는

경우, 모 항체가 제조된다. 이같은 비인간 항체 출발 물질 및 모 항체를 생성시키기 위한 대표적인 기술이 하기 섹션에서 기술될 것이다.

[0207] (i) 항원 제조.

[0208] 항체의 생산에 사용될 스펅고지질 항원은, 예를 들어, 무손상 스펅고지질 또는 스펅고지질의 일부분 (예를 들어, "에피토프"를 포함하는 스펅고지질 단편)일 수 있다. 항체를 생성시키는데 유용한 또다른 형태의 항원이 당업자에게 명백할 것이다. 항체를 생성시키는데 사용된 스펅고지질 항원이 하기의 실시예에서 기술된다. 한 실시양태에서, 항원은 스펅고지질의 유도체화 형태이고, 담체 단백질과 회합될 수 있다.

[0209] (ii) 폴리클로날 항체.

[0210] 폴리클로날 항체는 관련 항원 및 아주반트의 다중 피하 (sc) 또는 복강내 (ip) 주사에 의해 동물에서 바람직하게 생성된다. 이관능성 또는 유도체화 작용제, 예를 들어 말레이미도벤조일 술포숙신이미드 에스테르 (시스템인 잔기를 통한 접합), N-히드록시숙신이미드 (리신 잔기를 통한 접합), 글루타르알데히드, 숙신산 무수물, $SOCl_2$, 또는 $R^1N=C=NR$ (식중, R 및 R^1 은 상이한 알킬기임)을 사용하여, 면역화될 종에서 면역원성인 단백질, 예를 들어 키홀 림펫 헤모시아린, 혈청 알부민, 소 티로글로불린 또는 대두 트립신 억제제에 관련 항원을 접합시키는 것이 유용할 수 있다.

[0211] 예를 들어, 100 μg 또는 5 μg 의 단백질 또는 접합체 (각각 토끼 또는 마우스에 대해)를 3배 용량의 프로인트 (Freund) 완전 아주반트와 합하고, 이 용액을 다중 부위에 피내 주사함으로써, 항원, 면역원성 접합체 또는 유도체에 대해 동물들을 면역화시킨다. 1개월 후, 프로인트 완전 아주반트 내의 펩티드 또는 접합체를 원래 양의 0.1 내지 0.2배로 다중 부위에 피하 주사하여 동물을 부스팅(boosting)시킨다. 7 내지 14일 후, 동물에서 채혈하여, 혈청을 항체 역가에 대해 검정한다. 역가가 정체기(plateau)에 도달할 때까지 동물을 부스팅시킨다. 바람직하게는, 상이한 단백질에 및/또는 상이한 가교 시약을 통해 접합된 동일한 항원의 접합체로 동물을 부스팅시킨다. 접합체는 또한 재조합 세포 배양에서 단백질 용해물로서 제조될 수 있다. 또한, 백반과 같은 응집제를 적절하게 사용하여 면역 반응을 강화시킬 수 있다.

[0212] (iii) 모노클로날 항체.

[0213] 모노클로날 항체는 문헌 [Kohler, et al., Nature, 256:495 (1975)]에 최초로 기술된 하이브리도마 방법을 사용하여 제조할 수 있거나, 또는 재조합 DNA 방법 (예를 들어, 미국 특허 제4,816,567호 참조)을 포함하는 또다른 적절한 방법으로 제조할 수 있다. 하이브리도마 방법에서는, 마우스 또는 기타 적절한 숙주 동물, 예컨대 햄스터 또는 마카쿠 원숭이를 상기 기술된 바와 같이 면역화시켜, 면역화에 사용된 단백질에 특이적으로 결합할 항체를 생산하거나 생산할 수 있는 림프구를 유발시킨다. 별법적으로, 림프구를 시험관내에서 면역화시킬 수 있다. 그 후, 적합한 융합제, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜을 사용하여 림프구를 골수종 세포와 융합시켜 하이브리도마 세포가 형성된다 (문헌 [Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, pp. 59-103 (Academic Press, 1986)]).

[0214] 이렇게 제조된 하이브리도마 세포를 융합되지 않은 모 골수종 세포의 성장 또는 생존을 억제하는 하나 이상의 물질을 바람직하게는 함유하는 적합한 배양 배지에 시딩하여 성장시킨다. 예를 들어, 모 골수종 세포에 하이포크산틴 구아닌 포스포리보실 트랜스퍼라제 (HGPRT 또는 HPRT) 효소가 없는 경우, 하이브리도마용 배양 배지는 전형적으로 하이포크산틴, 아미노프테린 및 티미딘을 포함할 것이며 (HAT 배지), 이러한 물질들은 HGPRT-결핍 세포의 성장을 방지한다.

[0215] 바람직한 골수종 세포는 효율적으로 융합되고, 선별된 항체-생산 세포에 의한 높은 수준의 안정적인 항체 생산을 지지하며, HAT 배지와 같은 배지에 감수성이 있는 것이다. 특히 바람직한 골수종 세포주는 뮤린 골수종 세포주, 예컨대 솔크 인스티튜트 셀 디스트리뷰션 센터 (Salk Institute Cell Distribution Center, 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재)로부터 입수가 가능한 MOP-21 및 M.C.-11 마우스 종양으로부터 유래된 것, 및 아메리칸 타입 컬처 컬렉션 (American Type Culture Collection, 미국 메릴랜드주 록빌 소재)으로부터 입수가 가능한 SP-2 또는 X63-Ag8-653 세포와 같은 뮤린 골수종 라인이다. 인간 골수종 및 마우스-인간 헤테로골수종 세포주 역시 인간 모노클로날 항체 생성과 관련하여 기재된 바 있다 (문헌 [Kozbor, J. Immunol., 133:3001 (1984)]; [Brodeur et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987)]).

[0216] 하이브리도마 세포가 성장하는 배양 배지를 항원에 대해 지시된 모노클로날 항체의 생산에 대해 검정한다. 바

람직하게는, 하이브리도마 세포에 의해 생산된 모노클로날 항체의 결합 특이성을 면역침전에 의해 또는 시험관 내 결합 검정, 예컨대 방사선면역검정 (RIA) 또는 효소-결합 면역흡착 검정 (ELISA)으로 측정한다.

[0217] 모노클로날 항체의 결합 친화성은, 예를 들어, 문헌 [Munson, et al., Anal. Biochem., 107:220 (1980)]의 스캐차드(Scatchard) 분석에 의해 결정할 수 있다.

[0218] 원하는 특이성, 친화성 및/또는 활성의 항체를 생산하는 하이브리도마 세포를 확인한 후, 클론을 한계 희석 절차에 의해 서브클로닝하고, 표준 방법에 의해 성장시킬 수 있다 (문헌 [Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, pp.59-103 (Academic Press, 1986)]). 이러한 목적에 적합한 배양 배지는, 예를 들어, D-MEM 또는 RPMI-1640 배지를 포함한다. 또한, 하이브리도마 세포를 동물에서 복수 종양으로서 생체내 성장시킬 수 있다.

[0219] 서브클론에 의해 분비된 모노클로날 항체는 예를 들어 단백질 A-세파로스, 히드록실아파타이트 크로마토그래피, 겔 전기영동, 투석 또는 친화성 크로마토그래피와 같은 통상적인 이뮤노글로불린 정제 절차에 의해 배양 배지, 복수액 또는 혈청으로부터 적절하게 분리된다.

[0220] 통상적인 절차 (예를 들어, 모노클로날 항체의 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오티드 프로브를 이용함)을 이용하여 모노클로날 항체를 코딩하는 DNA를 쉽게 단리하고 서열분석한다. 하이브리도마 세포는 이같은 DNA의 바람직한 공급원으로 기능한다. 일단 단리되면, DNA를 발현 벡터 내로 넣을 수 있고, 그 후 이러한 벡터를 형질감염되지 않으면 이뮤노글로불린 단백질을 생산하지 않는 이. 콜라이 세포, 원숭이 COS 세포, 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포 또는 골수종 세포와 같은 숙주 세포 내로 형질감염시켜, 재조합 숙주 세포에서의 모노클로날 항체의 합성을 수득한다. 항체의 재조합 생산은 하기에 더욱 상세하게 기술될 것이다.

[0221] (iv) 인간화 및 아미노산 서열 변이체.

[0222] 항체 인간화를 위한 일반적인 방법이, 예를 들어, US5861155, US19960652558, US6479284, US20000660169, US6407213, US19930146206, US6639055, US20000705686, US6500931, US19950435516, US5530101, US5585089, US19950477728, US5693761, US19950474040, US5693762, US19950487200, US6180370, US19950484537, US2003229208, US20030389155, US5714350, US19950372262, US6350861, US19970862871, US5777085, US19950458516, US5834597, US19960656586, US5882644, US19960621751, US5932448, US19910801798, US6013256, US19970934841, US6129914, US19950397411, US6210671, US6329511, US19990450520, US2003166871, US20020078757, US5225539, US19910782717, US6548640, US19950452462, US5624821, 및 US19950479752에 기술되어 있다. 특정 실시양태에서, 이러한 인간화 항체들의 아미노산 서열 변이체를 생성시키는 것이 바람직할 수 있고, 특히 이들이 인간화 항체의 결합 친화성 또는 기타 생물학적 특성을 개선시키는 경우에 그러하다. 이하의 실시예는 모 항체에 비해 친화성이 강화된 항-스핑고지질 항체의 아미노산 서열 변이체를 생성시키기 위한 방법론을 기술한다.

[0223] 항-스핑고지질 항체 DNA 내로 적합한 뉴클레오티드 변화를 도입함으로써, 또는 펩티드 합성에 의해, 항-스핑고지질 항체의 아미노산 서열 변이체가 제조된다. 이같은 변이체는, 예를 들어, 본원의 실시예의 항-스핑고지질 항체의 아미노산 서열 내의 잔기의 결실 및/또는 삽입 및/또는 치환을 포함한다. 최종 구축물이 원하는 특성을 갖는다는 조건하에 결실, 삽입 및 치환의 임의 조합이 이루어져 최종 구축물에 도달된다. 또한 아미노산 변화는 글리코실화 부위의 수 또는 위치를 변화시키는 것과 같이 인간화 또는 변이체 항-스핑고지질 항체의 번역후 프로세스를 변경시킬 수 있다.

[0224] 돌연변이유발에 바람직한 위치인 항-스핑고지질 항체의 특정 잔기 또는 영역을 확인하기 위한 유용한 방법은, 문헌 [Cunningham and Wells Science, 244:1081-1085 (1989)]에 기술된 바와 같이 "알라닌-스캐닝 돌연변이유발"로 칭해진다. 여기서, 잔기 또는 표적 잔기들의 군이 확인되고 (예를 들어, arg, asp, his, lys, 및 glu와 같은 하전된 잔기), 중성 아미노산 또는 음으로 하전된 아미노산 (가장 바람직하게는 알라닌 또는 폴리알라닌)으로 치환되어, 아미노산과 스펅고지질 항원과의 상호작용에 영향을 미친다. 그 후, 치환에 대해 기능적 감수성을 나타내는 아미노산 위치가 치환 부위에 또는 치환 부위에 대해 추가적인 또는 다른 변이체를 도입함으로써 정련된다. 따라서, 아미노산 서열 변이를 도입하기 위한 부위는 미리 결정되지만, 돌연변이가 그 자체의 성질을 미리 결정할 필요는 없다. 예를 들어, 소정의 부위에서 돌연변이의 성과를 분석하기 위해, 표적 코돈 또는 영역에서 ala 스캐닝 또는 무작위 돌연변이유발을 수행하고, 발현된 항-스핑고지질 항체 변이체를 원하는 활성에 대해 스크리닝한다. 아미노산 서열 삽입에는 길이 범위가 하나의 잔기 내지 100개 이상의 잔기를 함유하는 폴

리펩티드에 이르는 아미노- 및/또는 카르복실-말단 융합, 뿐만 아니라 단일 또는 다수 아미노산 잔기의 서열내 삽입이 포함된다. 말단 삽입의 예로는 N-말단 메티오닐 잔기가 있는 항-스핑고지질 항체 또는 에피토프 태그에 융합된 항체가 포함된다. 항-스핑고지질 항체 분자의 또다른 삽입 변이체에는 항체의 혈청 반감기를 증가시키는 폴리펩티드 또는 효소가 항-스핑고지질 항체의 N- 또는 C-말단에 융합된 것이 포함된다.

[0225] 또다른 유형의 변이체는 아미노산 치환 변이체이다. 이러한 변이체에서는 항-스핑고지질 항체 분자 내의 하나 이상의 아미노산 잔기가 제거되고, 상이한 잔기가 그 자리에 삽입된다. 치환성 돌연변이유발에 가장 흥미로운 부위에는 추가변 영역이 포함되지만, FR 변경 또한 구현된다. 보존적 치환이 바람직한 치환이다. 이같은 치환으로 생물학적 활성이 변하게 되면, 하기에서 "예시적" 치환으로 명명된 또는 아미노산 클래스와 관련하여 하기에 추가로 기술되는 바와 같은 더욱 실질적인 변화가 도입될 수 있고, 생성물을 스크리닝하게 된다.

표 1

예시적 아미노산 잔기 치환

아미노산 잔기 (기호)	예시적 치환
Ala (A)	val; leu; ile val
Arg (R)	lys; gln; asn lys
Asn (N)	gln; his; asp, lys; gln arg
Asp (D)	glu; asn glu
Cys (C)	ser; ala ser
Gln (Q)	asn; glu asn
Glu (E)	asp; gln asp
Gly (G)	ala ala
His (H)	asn; gln; lys; arg arg
Ile (I)	leu; val; met; ala; leu phe; 노르류신
Leu (L)	노르류신; ile; val; ile met; ala; phe
Lys (K)	arg; gln; asn arg
Met (M)	leu; phe; ile leu
Phe (F)	leu; val; ile; ala; tyr tyr
Pro (P)	ala ala
Ser (S)	thr thr
Thr (T)	ser ser
Trp (W)	tyr; phe tyr
Tyr (Y)	trp; phe; thr; ser phe
Val (V)	ile; leu; met; phe; leu ala; 노르류신

[0226]

[0227] 항체의 생물학적 특성에 있어서의 실질적인 변형은 (a) 예를 들어 시트 또는 나선 형상으로서, 치환 영역 내의 폴리펩티드 골격의 구조, (b) 표적 부위에서의 분자의 전하 또는 소수성, 또는 (c) 측쇄의 부피를 유지하는 것에 대한 효과가 현저하게 상이한 치환을 선별함으로써 달성된다. 자연 발생 잔기는 공통적인 측쇄 특성을 기초로 하기 군으로 분류될 수 있다:

[0228] (1) 소수성: 노르류신, met, ala, val, leu, ile;

[0229] (2) 중성 친수성: cys, ser, thr;

[0230] (3) 산성: asp, glu;

[0231] (4) 염기성: asn, gln, his, lys, arg;

[0232] (5) 사슬 배향에 영향을 미치는 잔기: gly, pro; 및

[0233] (6) 방향족: trp, tyr, phe.

[0234] 비-보존적 치환은 이들 클래스 중의 하나의 구성원을 또다른 클래스로 교환하는 것을 수반할 것이다.

[0235] 인간화 또는 변이체 항-스핑고지질 항체의 적당한 형상을 유지하는데 수반되지 않는 임의의 시스테인 잔기가 또한 치환되어 분자의 산화적 안정성이 개선되고 비정상적인 가교가 방지될 수 있다. 역으로, 시스테인 결합(들)이 항체에 부가되어 이의 안정성이 개선될 수 있다 (특히, 항체가 Fv 단편과 같은 항체 단편인 경우).

[0236] 치환 변이체의 한 유형에는 모 항체 (예를 들어, 인간화 또는 인간 항체)의 하나 이상의 추가변 영역 잔기가 치환되는 것이 수반된다. 일반적으로, 추가적인 개발용으로 선별된 생성된 변이체(들)는 이들이 생성되는 모 항체에 비해 생물학적 특성이 개선될 것이다. 이같은 치환 변이체를 생성시키는 간편한 방법은 파지 디스플레이를 이용한 친화성 성숙이다. 간략하게, 몇몇 추가변 영역 부위 (예를 들어, 6 내지 7개 부위)가 각각의 부위에

서 모든 가능한 아미노 치환이 생성되도록 돌연변이된다. 이렇게 생성된 항체 변이체가 필라멘트형 파지 입자로부터 각각의 입자 내에 패키징된 M13의 유전자 IIII 생성물에 대한 용합물로서 필라멘트형 파지 입자로부터 1가 방식으로 디스플레이된다. 이어서, 파지-디스플레이된 변이체를 본원에 개시된 바와 같이 이의 생물학적 활성 (예를 들어, 결합 친화성)에 대해 스크리닝한다. 변형을 위한 후보 초가변 영역 부위를 확인하기 위해, 알라닌-스캐닝 돌연변이유발을 수행하여 항원 결합에 유의하게 기여하는 초가변 영역 잔기를 확인할 수 있다. 별법적으로 또는 추가적으로, 항원-항체 복합체의 결정 구조를 분석하여 항체와 스펅고지질 사이의 접촉 위치를 확인하는 것이 유리할 수 있다. 이같은 접촉 잔기와 이웃 잔기는 본원에서 상술된 기술에 따른 치환에 대한 후보이다. 항원-항체 복합체의 결정 (공결정)은 임의의 염, 금속 (2가 금속 포함), 보조인자 등과 함께 항원 및 항체의 Fab 또는 다른 단편의 공결정을 포함한다. 일단 이같은 변이체가 생성되면, 변이체들의 패널을 본원에 기술된 바와 같이 스크리닝하고, 한가지 이상의 관련 검정에서 탁월한 특성을 갖는 항체를 추가적인 개발을 위해 선별할 수 있다.

[0237] 항체의 아미노산 변이체의 또다른 유형은 항체의 원래의 글리코실화 패턴을 변경시킨다. 변경은 항체에서 발견되는 하나 이상의 탄수화물 모이어터를 결실시키는 것 및/또는 항체에 존재하지 않는 하나 이상의 글리코실화 부위를 부가하는 것을 의미한다.

[0238] 항체의 글리코실화는 전형적으로 N-연결 또는 O-연결된다. N-연결은 탄수화물 모이어터가 아스파라긴 잔기의 측쇄에 부착된 것을 지칭한다. 트리펩티드 서열 아스파라긴-X-세린 및 아스파라긴-X-트레오닌 (여기서 X는 프롤린을 제외한 임의의 아미노산임)은 탄수화물 모이어터를 아스파라긴 측쇄에 효소적으로 부착시키기 위한 가장 통상적인 인식 서열이다. 따라서, 이러한 트리펩티드 서열 중 하나가 폴리펩티드에 존재함으로써 잠재적인 글리코실화 부위가 생성된다. O-연결된 글리코실화는 당 N-아세틸갈락토사민, 갈락토스 또는 크실로스 중의 하나가 히드록시아미노산, 가장 통상적으로는 세린 또는 트레오닌에 부착되는 것을 지칭하지만, 5-히드록시프롤린 또는 5-히드록시리신 또한 사용될 수 있다.

[0239] 항체에 글리코실화 부위를 부가하는 것은 항체가 하나 이상의 상기 기술된 트리펩티드 서열을 함유하도록 아미노산 서열을 변경시킴으로써 편리하게 달성된다 (N-연결된 글리코실화 부위의 경우). 또한 변경은 원래의 항체의 서열에 대한 하나 이상의 세린 또는 트레오닌 잔기의 부가 또는 치환에 의해 달성될 수 있다 (O-연결된 글리코실화 부위의 경우).

[0240] 항-스펅고지질 항체의 아미노산 서열 변이체를 코딩하는 핵산 분자는 당업계에서 공지된 다양한 방법에 의해 제조된다. 이러한 방법에는 천연 공급원으로부터의 단리 (자연 발생 아미노산 서열 변이체의 경우), 또는 올리고뉴클레오티드-매개 (또는 부위-지정) 돌연변이유발, PCR 돌연변이유발 및 항-스펅고지질 항체의 앞서 제조된 변이체 또는 비-변이체 버전의 카세트 돌연변이유발에 의한 제조가 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0241] (v) 인간 항체.

[0242] 인간화의 대안으로서, 인간 항체가 생성될 수 있다. 예를 들어, 면역화 시, 내인성 이뮤노글로불린 생산의 부재 하에 인간 항체의 전체 레퍼토리를 생산할 수 있는 트랜스제닉 동물 (예를 들어, 마우스)을 생산하는 것이 현재 가능하다. 예를 들어, 키메라 및 배선 돌연변이 마우스에서 항체 중쇄 연결 영역 (J_H) 유전자를 동형접합 결실시키면 내인성 항체의 생산이 완전히 억제된다는 것이 기술되었다. 인간 배선 이뮤노글로불린 유전자 어레이를 이같은 배선 돌연변이 마우스에게 전달하면, 항원 접촉 시 인간 항체가 생산될 것이다. 예를 들어, 문헌 [Jakobovits, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:2551 (1993)]; [Jakobovits, et al., Nature, 362:255-258(1993)]; [Bruggermann, et al., Year in Immuno., 7:33 (1993)]; 및 미국 특허 제5,591,669호, 동 제5,589,369호 및 동 제5,545,807호를 참조한다. 파지-디스플레이 라이브러리로부터 인간 항체가 또한 유래될 수 있다 (문헌 [Hoogenboom, et al., J. Mol. Biol., 227:381 (1991)]; [Marks, et al., J. Mol. Biol., 222:581-597 (1991)]; 및 미국 특허 제5,565,332호 및 동 제5,573,905호). 상기 논의된 바와 같이, 시험관내 활성화 B 세포 (예를 들어, 미국 특허 제5,567,610호 및 동 제5,229,275호 참조)에 의해 또는 또다른 적절한 방법에 의해 인간 항체가 또한 생성될 수 있다.

[0243] (vi) 항체 단편.

[0244] 특정 실시양태에서, 인간화 또는 변이체 항-스펅고지질 항체는 항체 단편이다. 항체 단편의 생산을 위하여 다양한 기술이 개발되었다. 전통적으로, 이러한 단편들은 무손상 항체의 단백질분해적 소화를 통해 유도되었다 (예를 들어, 문헌 [Morimoto, et al., Journal of Biochemical and Biophysical Methods 24:107-117 (1992)] 및 [Brennan et al., Science 229:81 (1985)] 참조). 그러나, 현재 이러한 단편들이 제조할 숙주 세포에 의해

직접적으로 생산될 수 있다. 예를 들어, Fab'-SH 단편이 이. 콜라이로부터 직접 회수되고 화학적으로 커플링되어 F(ab')₂ 단편이 형성될 수 있다 (문헌 [Carter, et al., Bio/Technology 10:163-167 (1992)]). 또다른 실시양태에서, F(ab')₂ 분자의 어셈블리를 촉진하도록 류신 지퍼 GCN4를 사용하여 F(ab')₂가 형성된다. 또다른 접근법에 따르면, Fv, Fab 또는 F(ab')₂ 단편이 재조합 숙주 세포 배양물로부터 직접적으로 단리될 수 있다. 항체 단편의 생산을 위한 또다른 기술들이 당업자에게 명백할 것이다.

[0245] (vii) 다중특이적 항체.

[0246] 일부 실시양태에서, 2개 이상의 상이한 에피토프에 대한 결합 특이성이 있는 다중특이적 (예를 들어, 이중특이적) 인간화 또는 변이체 항-스핑고지질 항체를 생성시키는 것이 바람직할 수 있다. 예시적인 이중특이적 항체는 스핑고지질의 2개의 상이한 에피토프에 결합할 수 있다. 별법적으로, 항-스핑고지질 암이 상이한 분자에 결합하는 암과 합쳐질 수 있다. 이중특이적 항체는 전장 항체 또는 항체 단편 (예를 들어, F(ab')₂ 이중특이적 항체)으로 제조될 수 있다.

[0247] 이중특이적 항체를 제조하기 위한 또다른 접근법에 따르면, 한 쌍의 항체 분자 사이의 경계면을 조작하여 재조합 세포 배양물로부터 회수되는 이중이량체의 백분율을 최대화할 수 있다. 바람직한 경계면은 항체 불변 도메인의 C_H3 도메인의 적어도 일부를 포함한다. 이러한 방법에서, 제1 항체 분자의 경계면으로부터의 하나 이상의 작은 아미노산 측쇄가 보다 큰 측쇄 (예를 들어, 티로신 또는 트립토판)로 대체된다. 큰 아미노산 측쇄를 더 작은 아미노산 측쇄 (예를 들어, 알라닌 또는 트레오닌)로 대체함으로써 큰 측쇄(들)에 대한 동일하거나 유사한 크기의 보상 "공동(cavity)"이 제2 항체 분자의 경계면 상에 생성된다. 이는 동종이량체와 같은 다른 원치않는 최종-생성물에 비해 이중이량체의 수율을 증가시키는 메카니즘을 제공한다. 예를 들어, 미국 특허 제5,731,168호를 참조한다.

[0248] 이중특이적 항체에는 가교된 또는 "이중접합체" 항체가 포함된다. 예를 들어, 이중접합체 내의 항체들 중 하나는 아비딘에 커플링되고, 다른 하나는 비오틴에 커플링될 수 있다. 임의의 편리한 가교 방법을 이용하여 이중접합체 항체가 제조될 수 있다. 다수의 가교 기술과 함께, 적합한 가교제가 당업계에 주지되어 있고, 예를 들어, 미국 특허 제4,676,980호에 개시되어 있다.

[0249] 항체 단편으로부터 이중특이적 항체를 생성시키는 기술이 또한 문헌에 기술되어 있다. 예를 들어, 화학적 연결을 이용하여 이중특이적 항체를 제조할 수 있다. 문헌 [Brennan et al., Science 229:81 (1985)]에는 무손상 항체를 단백질분해적으로 절단시켜 F(ab')₂ 단편을 생성시키는 방법이 기술되어 있다. 이러한 단편을 디티올 착화제인 아비산나트륨의 존재하에 환원시켜, 인접한 디티올들을 안정화시키고 분자간 디설피드 형성을 방지한다. 그 후 생성된 Fab' 단편을 티오니트로벤조에이트 (TNB) 유도체로 전환시킨다. 그 후 Fab'-TNB 유도체 중 하나를 메르캅토에틸아민으로의 환원에 의해 Fab'-티올로 재전환시키고 등몰량의 다른 Fab'-TNB 유도체와 혼합하여 이중특이적 항체를 형성시킨다. 생산된 이중특이적 항체를 효소의 선택적 고정을 위한 작용제로서 사용할 수 있다. 또다른 추가적인 실시양태에서, 이. 콜라이로부터 직접 회수된 Fab'-SH 단편들이 이중특이적 항체가 형성되도록 시험관내에서 화학적으로 커플링될 수 있다. 문헌 [Shalaby, et al., J. Exp. Med. 175:217-225 (1992)].

[0250] 재조합 세포 배양물로부터 직접적으로 이중특이적 항체 단편을 제조 및 단리하기 위한 다양한 기술이 또한 기술되었다. 예를 들어, 류신 지퍼를 사용하여 이중특이적 항체가 생산되었다. 문헌 [Kostelny, et al., J. Immunol. 148(5):1547-1553 (1992)]. Fos 및 Jun 단백질로부터의 류신 지퍼 펩티드가 2개의 상이한 항체의 Fab' 부분에 유전자 융합에 의해 연결되었다. 항체 동종이량체가 힌지 영역에서 환원되어 단량체가 형성된 후, 다시 산화되어 항체 이중이량체가 형성되었다. 이러한 방법은 항체 동종이량체의 생산에 또한 이용될 수 있다. 문헌 [Hollinger, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448 (1993)]에 기술된 "디아바디" 기술은 이중특이적 항체 단편의 별법적인 제조 메카니즘을 제공하였다. 단편은 동일 쇄 상의 2개의 도메인 사이에서 쌍형성을 허용하기에는 지나치게 짧은 링커에 의해 경쇄 가변 도메인 (V_L)에 연결된 중쇄 가변 도메인 (V_H)을 포함한다. 따라서, 한 단편의 V_H 및 V_L 도메인이 또다른 단편의 상보적인 V_L 및 V_H 도메인과 쌍을 이루게 되어, 2개의 항원 결합 부위가 형성된다. 단일쇄 Fv (sFv) 이량체를 사용하여 이중특이적 항체 단편을 제조하기 위한 또다른 전략이 또한 보고되었다. 예를 들어, 문헌 [Gruber, et al., J. Immunol. 152:5368 (1994)]을 참조한다. 별법적으로, 이중특이적 항체는 문헌 [Zapata, et al., Protein Eng. 8(10):1057-1062 (1995)]에 예를 들어 기술된 바와 같이 생산된 "선형 항체"일 수 있다.

- [0251] 2가를 초과하는 항체가 구현된다. 예를 들어, 삼중특이적 항체를 제조할 수 있다. 문헌 [Tutt et al., J. Immunol. 147:60 (1991)].
- [0252] 암 당 하나 이상의 결합 부위를 포함하는 본 발명의 항체 (또는 중합체 또는 폴리펩티드)는 본원에서 "다가" 항체로 지칭될 것이다. 예를 들어, 본 발명의 "2가" 항체는 Fab 또는 이의 단편 당 2개의 결합 부위를 포함하는 한편, 본 발명의 "3가" 폴리펩티드는 Fab 또는 이의 단편 당 3개의 결합 부위를 포함한다. 본 발명의 다가 중합체에서, Fab 당 2개 이상의 결합 부위는 동일하거나 상이한 항원에 결합할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 다가 폴리펩티드의 2개 이상의 결합 부위가 동일한 항원에 대해, 예를 들어 상기 항원의 동일한 부분 또는 에피토프에 대해, 또는 상기 항원의 2개 이상의 동일하거나 상이한 부분 또는 에피토프에 대해 지시될 수 있고/있거나, 상이한 항원에 대해 지시될 수 있고/있거나, 이의 조합이 가능하다. 따라서, 본 발명의 2가 폴리펩티드는, 예를 들어, 2개의 동일한 결합 부위를 포함할 수 있거나, 항원의 제1 부분 또는 에피토프에 대해 지시된 제1 결합 부위 및 상기 항원의 동일한 부분 또는 에피토프에 대해 또는 상기 항원의 또다른 부분 또는 에피토프에 대해 지시된 제2 결합 부위를 포함할 수 있거나; 또는 항원의 제1 부분 또는 에피토프에 대해 지시된 제1 결합 부위 및 상이한 항원에 대해 지시된 제2 결합 부위를 포함할 수 있다. 그러나, 상기의 기술로부터 명백할 바와 같이, 본 발명의 다가 폴리펩티드는 동일한 항원 또는 상이한 항원에 대해 지시된 임의의 개수의 결합 부위를 포함할 수 있다는 점에서, 본 발명은 여기에 한정되지 않는다.
- [0253] Fab 또는 이의 단편 당 2개 이상의 결합 부위를 함유하고, 이때 하나 이상의 결합 부위는 제1 항원에 대해 지시되고, 제2 결합 부위는 제1 항원과 상이한 제2 항원에 대해 지시된 본 발명의 항체 (또는 중합체 또는 폴리펩티드)는 "다중특이적"으로 또한 지칭될 것이다. 따라서, "이중특이적" 중합체는 제1 항원에 대해 지시된 하나 이상의 부위 및 제2 항원에 대해 지시된 하나 이상의 제2 부위를 포함하는 한편, "삼중특이적"은 제1 항원에 대해 지시된 하나 이상의 결합 부위, 제2 항원에 대해 지시된 하나 이상의 추가적인 결합 부위, 및 제3 항원에 대해 지시된 하나 이상의 추가적인 결합 부위를 포함하는 중합체이다. 따라서, 가장 단순한 형태로, 본 발명의 이중특이적 폴리펩티드는 본 발명의 2가 폴리펩티드 (Fab 당)이다. 그러나, 상기의 기술로부터 명백할 바와 같이, 본 발명의 다중특이적 폴리펩티드는 2개 이상의 상이한 항원에 대해 지시된 임의의 개수의 결합 부위를 포함할 수 있다는 점에서, 본 발명은 여기에 한정되지 않는다.
- [0254] (viii) 기타 변형물.
- [0255] 인간화 또는 변이체 항-스핑고지질 항체의 기타 변형물들이 구현된다. 예를 들어, 본 발명은 세포독성제, 예컨대 독소 (예를 들어, 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소적으로 활성인 독소, 또는 이의 단편), 또는 방사성 동위원소 (예를 들어, 방사성접합체)에 접합된 본원에 기술된 항체를 포함하는 면역접합체에 또한 관련된다. 다양한 이관능성 단백질 커플링제, 예컨대 N-숙신이미딜-3-(2-피리디디티올)프로피오네이트 (SPDP), 이미노티올란 (IT), 이미도에스테르의 이관능성 유도체 (예컨대 디메틸 아디프이미데이트 HCL), 활성 에스테르 (예컨대 디숙신이미딜 수베레이트), 알데히드 (예컨대 글루타르알데히드), 비스-아지도 화합물 (예컨대 비스(p-아지도벤조일) 핵산디아민), 비스-디아조늄 유도체 (예컨대 비스-(p-디아조늄벤조일)-에틸렌디아민), 디이소시아네이트 (예컨대 톨루엔 2,6-디이소시아네이트), 및 비스-활성 불소 화합물 (예컨대 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠)을 사용하여 접합체가 제조된다.
- [0256] 본원에 개시된 항-스핑고지질 항체는 면역리포솜으로 또한 제제화될 수 있다. 항체를 함유하는 리포솜은 당업계에서 공지된 방법에 의해, 예컨대 문헌 [Epstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:3688 (1985)]; [Hwang, et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA 77:4030 (1980)]; 및 미국 특허 제4,485,045호 및 동 제 4,544,545호에 기술된 방법에 의해 제조된다. 순환 시간이 향상된 리포솜이 미국 특허 제5,013,556호에 개시되어 있다. 예를 들어, 포스파티딜 콜린, 콜레스테롤 및 PEG-유도체화 포스파티딜에탄올아민 (PEG-PE)을 포함하는 지질 조성물을 사용하여 역상 증발 방법에 의해 리포솜이 생성될 수 있다. 규정된 기공 크기의 필터를 통해 리포솜을 압출하여 원하는 직경의 리포솜이 산출된다. 디설피드 상호교환 반응을 통해 문헌 [Martin, et al., J. Biol. Chem. 257:286-288 (1982)]에 기술된 바와 같이 본 발명의 항체의 Fab' 단편이 리포솜에 접합될 수 있다. 또다른 활성 성분이 리포솜 내에 임의로 함유될 수 있다.
- [0257] 당업계에 주지된 기술, 예컨대 상기 논의된 이중이관능성 가교 시약의 사용에 의해 효소 또는 기타 폴리펩티드가 항-스핑고지질 항체에 공유적으로 결합될 수 있다. 별법적으로, 본 발명의 효소의 적어도 기능적으로 활성인 부분에 연결된 본 발명의 항체의 항원 결합 영역을 적어도 포함하는 융합 단백질이 당업계에 주지된 재조합 DNA 기술을 사용하여 구축될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Neuberger, et al., Nature 312:604-608 (1984)] 참조).

- [0258] 예를 들어, 표적 조직 및 세포의 투과를 증가시키기 위해, 무손상 항체보다는 항체 단편을 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 경우에, 항체의 혈청 반감기를 증가시키기 위해 항체 단편을 변형시키는 것이 바람직할 수 있다. 이는, 예를 들어, 샬비지(salvage) 수용체 결합 에피토프를 항체 단편 내로 혼입시킴 (예를 들어, 항체 단편 내의 적합한 영역의 돌연변이에 의해, 또는 에피토프를 펩티드 태그 내로 혼입시킨 후, 태그를 항체 단편의 어느 한쪽 말단 또는 중간에 융합시킴으로써 (예를 들어, DNA 또는 펩티드 합성에 의해))으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제6,096,871호를 참조한다.
- [0259] 인간화 또는 변이체 항-스핑고지질 항체의 공유 결합 변형이 또한 본 발명의 범주 내에 포함된다. 이는 화학적 합성에 의해 또는 적용가능하다면 항체의 효소적 또는 화학적 절단에 의해 이루어질 수 있다. 항체의 표적화된 아미노산 잔기를 선별된 측쇄 또는 N- 또는 C-말단 잔기와 반응할 수 있는 유기 유도체화제와 반응시킴으로써 항체의 공유결합 변형의 또다른 유형이 분자 내로 도입된다. 폴리펩티드의 예시적인 공유결합 변형이 미국 특허 제5,534,615호에 기술되어 있고, 이는 구체적으로 본원에 참고로 포함된다. 항체의 바람직한 유형의 공유결합 변형은 항체를 미국 특허 제4,640,835호; 동 제4,496,689호; 동 제4,301,144호; 동 제4,670,417호; 동 제4,791,192호 또는 동 제4,179,337호에 기재된 방식으로 다양한 비단백질성 중합체 중 하나, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 또는 폴리옥시알킬렌에 연결시키는 것을 포함한다.
- [0260] B. 벡터, 숙주 세포 및 재조합 방법
- [0261] 본 발명은 인간화 또는 변이체 항-스핑고지질 항체를 코딩하는 단리된 핵산, 이러한 핵산을 포함하는 벡터 및 숙주 세포, 및 이러한 항체의 생산을 위한 재조합 기술을 또한 제공한다.
- [0262] 항체의 재조합 생산을 위해, 이를 코딩하는 핵산을 단리하여, 추가적인 클로닝 (DNA의 증폭) 또는 발현을 위한 복제가능한 벡터 내로 삽입할 수 있다. 또다른 실시양태에서, 예를 들어, 미국 특허 제5,204,244호에 기술된 바와 같이, 상동 재조합에 의해 항체가 생산될 수 있다. 통상적인 절차를 사용하여 (예를 들어, 항체의 증쇄 및 경쇄를 코딩하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오티드 프로브를 사용함으로써), 모노클로날 항체를 코딩하는 DNA가 쉽게 단리되고 서열분석된다. 다수의 벡터가 이용가능하다. 벡터 성분은, 예를 들어, 미국 특허 제5,534,615호에 기술된 바와 같이, 신호 서열, 복제 기원, 하나 이상의 마커 유전자, 인핸서 요소, 프로모터, 및 전사 종결 서열 중 하나 이상을 일반적으로 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.
- [0263] 본원에서의 벡터 내의 DNA의 클로닝 또는 발현을 위한 적절한 숙주 세포는 상기 기술된 원핵생물, 효모, 또는 고등 진핵생물 세포이다. 이러한 목적을 위한 적합한 원핵생물에는 유박테리아(eubacteria), 예컨대 그람-음성 또는 그람-양성 유기체, 예를 들어, 엔테로박테리아세아에, 예컨대 에스케리키아(*Escherichia*), 예를 들어, 이. 콜라이, 엔테로박터(*Enterobacter*), 에르위니아(*Erwinia*), 클레브시엘라(*Klebsiella*), 프로테우스(*Proteus*), 살모넬라(*Salmonella*), 예를 들어, 살모넬라 티피뮤리움(*Salmonella typhimurium*), 세라티아(*Serratia*), 예를 들어, 세라티아 마르세스칸스(*Serratia marcescans*), 및 시겔라(*Shigella*), 뿐만 아니라 바실러스(*Bacilli*), 예컨대 *B. 서브틸리스*(*B. subtilis*) 및 *B. 리케니포르미스*(*B. licheniformis*) (예를 들어, *B. 리케니포르미스* 41P), 슈도모나스(*Pseudomonas*), 예컨대 *P. 아에루기노사*(*P. aeruginosa*), 및 스트렙토마이세스(*Streptomyces*)가 포함된다. 한 바람직한 이. 콜라이 클로닝 숙주는 이. 콜라이 294 (ATCC 31,446)이지만, 다른 균주, 예컨대 이. 콜라이 B, 이. 콜라이 X1776 (ATCC 31,537), 및 이. 콜라이 W3110 (ATCC 27,325)도 적합하다. 이러한 예들은 제한적이기보다는 예시적이다.
- [0264] 원핵생물에 더하여, 진핵 미생물, 예컨대 사상 진균 또는 효모가 항-스핑고지질 항체를 코딩하는 벡터에 대한 적절한 클로닝 또는 발현 숙주이다. 저등 진핵 숙주 미생물 중에서 사카로미세스 세레비지에(*Saccharomyces cerevisiae*), 또는 통상적인 빵 효모가 가장 흔하게 사용된다. 그러나, 예컨대 쉬조사카로미세스 폼베(*Schizosaccharomyces pombe*); 클루이베로미세스(*Kluyveromyces*) 숙주, 예컨대 *K. 락티스*, *K. 프라길리스*(*K. fragilis*) (ATCC 12,424), *K. 불가리쿠스*(*K. bulgaricus*) (ATCC 16,045), *K. 위케라미이*(*K. wickeramii*) (ATCC 24,178), *K. 왈티이*(*K. waltii*) (ATCC 56,500), *K. 드로스필라룸*(*K. drosophilarum*) (ATCC 36,906), *K. 써모톨러란스*(*K. thermotolerans*) 및 *K. 마르시아누스*(*K. marxianus*); 야로위아(*yarrowia*) (EP 402,226); 피키아 파스토리스(*Pichia pastoris*) (EP 183,070); 칸디다(*Candida*); 트리코데르마 레에시아(*Trichoderma reesia*) (EP 244,234); 뉴로스포라 크라사(*Neurospora crassa*); 슈와니오미세스(*Schwanniomyces*), 예컨대 슈와니오미세스 옥시덴탈리스(*Schwanniomyces occidentalis*); 및 사상 진균, 예를 들어 뉴로스포라, 페니실륨(*Penicillium*), 톨리포클라디움(*Tolypocladium*), 및 아스페르길루스(*Aspergillus*) 숙주, 예컨대 *A. 니둘란스*(*A. nidulans*) 및 *A. 니게르*(*A. niger*)와 같은 수많은 다른 속, 종 및 균주가 본원에서 일반적으로 이용가능하고 유용하다.

- [0265] 글리코실화 항-스핑고지질 항체의 발현을 위한 적합한 숙주 세포는 다세포 유기체로부터 유래된다. 무척추동물 세포의 예로는 식물 및 곤충 세포가 포함된다. 수많은 바클로바이러스 균주 및 변이체, 및 스포도프테라 프루기페르다(*Spodoptera frugiperda*) (뽕기벌레), 아에테스 아에집티(*Aedes aegypti*) (모기), 아에테스 알보픽투스(*Aedes albopictus*) (모기), 드로소필라 멜라노가스터(*Drosophila melanogaster*) (과실파리) 및 봄빅스 모리(*Bombyx mori*)와 같은 숙주로부터의 상응하는 허용성 곤충 숙주 세포가 확인된 바 있다. 다양한 형질감염용 바이러스 균주, 예를 들어, 아우토그라파 칼리포르니카(*Autographa californica*) NPV의 L-1 변이체, 및 봄빅스 모리 NPV의 Bm-5 균주가 공개적으로 입수가 가능하고, 이같은 바이러스들은, 특히 스포도프테라 프루기페르다 세포의 형질감염을 위해, 본 발명에 따라 본원에서 바이러스로 사용될 수 있다. 목화, 옥수수, 감자, 대두, 페튜니아, 토마토 및 담배의 식물 세포 배양물 또한 숙주로서 사용될 수 있다
- [0266] 그러나, 척추동물 세포가 가장 흥미롭고, 배양물 (조직 배양물)에서의 척추동물 세포의 증식은 상용 절차가 되었다. 유용한 포유동물 숙주 세포주의 예는 SV40에 의해 형질전환된 원숭이 신장 CV1 세포주 (COS-7, ATCC CRL 1651); 인간 배아 신장 세포주 (현탁 배양 하에 성장하도록 서브클로닝된 293 또는 293 세포, 문헌 [Graham et al., J. Gen. Virol. 36:59 (1977)]); 새끼 햄스터 신장 세포 (BHK, ATCC CCL 10); 차이니즈 햄스터 난소 세포 /-DHFR (CHO, 문헌 [Urlaub, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980)]); 마우스 세르틀리 세포 (TM4, 문헌 [Mather, Biol. Reprod., 23:243-251 (1980)]); 원숭이 신장 세포 (CV1 ATCC CCL 70); 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포 (베로-76, ATCC CRL-1587); 인간 자궁경부 암종 세포 (HELA, ATCC CCL 2); 개 신장 세포 (MDCK, ATCC CCL 34); 버팔로 래트 간 세포 (BRL 3A, ATCC CRL 1442); 인간 폐 세포 (W138, ATCC CCL 75); 인간 간 세포 (Hep G2, HB 8065); 마우스 유방 종양 (MMT 060562, ATCC CCL51); TRI 세포 (문헌 [Mather et al., Annals N. Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982)]); MRC 5 세포; FS4 세포; 및 인간 간종양 세포주 (Hep G2)이다.
- [0267] 숙주 세포를 항-스핑고지질 항체의 생산을 위한 상기의 발현 또는 클로닝 벡터로 형질전환시키고, 프로모터 유도, 형질전환체 선별 또는 원하는 서열을 코딩하는 유전자의 증폭에 적합하게 변형된 통상적인 영양 배지에서 배양한다.
- [0268] 본 발명의 항-스핑고지질 항체를 생산하는데 사용된 숙주 세포는 다양한 배지에서 배양될 수 있다. 시판 배지, 예컨대 햄 F10 (시그마(Sigma)), 최소 필수 배지 (MEM) (시그마), RPMI-1640 (시그마) 및 돌베코 변형 이글 배지(Dulbecco's Modified Eagle's Medium) (DMEM) (시그마)가 숙주 세포의 배양에 적합하다. 또한, 문헌 [Ham et al., Meth. Enz. 58:44 (1979)], [Barnes et al., Anal. Biochem. 102:225 (1980)], 미국 특허 제 4,767,704호; 동 제4,657,866호; 동 제4,927,762호; 동 제4,560,655호; 또는 동 제5,122,469호; WO 90/03430; WO 87/00195; 또는 미국 특허 Re. 30,985에 기재된 임의의 배지를 숙주 세포를 위한 배양 배지로서 사용할 수 있다. 임의의 이들 배지에는 필요에 따라 호르몬 및/또는 다른 성장 인자 (예컨대 인슐린, 트랜스페린 또는 표피 성장 인자), 염 (예컨대 염화나트륨, 칼슘, 마그네슘 및 포스페이트), 완충제 (예컨대 HEPES), 뉴클레오티드 (예컨대 아데노신 및 티미딘), 항생제 (예컨대 겐타마이신(GENTAMYCIN)TM 약물), 미량 원소 (통상적으로 마이크로몰 범위의 최종 농도로 존재하는 무기 화합물로서 정의됨) 및 글루코스 또는 등가의 에너지원이 보충될 수 있다. 또한, 임의의 다른 필요한 보충물을 당업자에게 공지된 적절한 농도로 포함시킬 수도 있다. 배양 조건, 예컨대 온도, pH 등은 발현을 위해 선택된 숙주 세포와 함께 이전에 사용된 것이고, 당업자에게 명백할 것이다.
- [0269] 제조할 기술을 이용하는 경우, 항체는 세포 내에서 또는 주변세포질 공간 내에서 생성될 수도 있고, 또는 배지로 직접 분비될 수도 있다. 항체가 세포 내에서 생성되는 경우, 제1 단계로서 입자형 잔해인 숙주 세포 또는 용해된 단편을 예를 들어 원심분리 또는 한외여과에 의해 제거한다. 문헌 [Carter, et al., Bio/Technology 10:163-167 (1992)]에는 이. 콜라이의 주변세포질 공간에 분비되는 항체를 단리하는 절차가 기재되어 있다. 간략하게 설명하면, 세포 페이스트를 아세트산나트륨 (pH 3.5), EDTA 및 페닐메틸술폰플루오라이드 (PMSF)의 존재하에 약 30분에 걸쳐 해동시킨다. 세포 잔해는 원심분리로 제거할 수 있다. 항체가 배지로 분비되는 경우, 일반적으로는 우선 이러한 발현 시스템으로부터의 상청액을 시판되는 단백질 농축 필터, 예를 들어 아미콘 (Amicon) 또는 밀리포어 펠리콘(Millipore Pellicon) 한외여과 장치를 사용하여 농축시킨다. 단백질분해를 억제하기 위해 프로테아제 억제제, 예를 들어 PMSF를 임의의 이전 단계에 포함시킬 수 있고, 우발적인 오염물의 성장을 저해하기 위해 항생제를 포함시킬 수 있다.
- [0270] 세포로부터 제조된 항체 조성물은, 예를 들어 히드록시아파타이트 크로마토그래피, 겔 전기영동, 투석, 및 친화성 크로마토그래피를 이용하여 정제할 수 있는데, 친화성 크로마토그래피가 전형적으로 바람직한 정제 단계 중의 하나이다. 친화성 리간드로서의 단백질 A의 적합성은 항체 내에 존재하는 임의의 이뮤노글로불린 Fc 도메인의 중 및 이소형에 따라 달라진다. 단백질 A는 인간 중쇄를 기초로 하는 항체를 정제하기 위해 사용될 수 있다 (문헌 [Lindmark, et al., J. Immunol. Meth. 62:1-13 (1983)]). 단백질 G는 모든 마우스 이소형 및 인간 γ 3

에 대해 권장된다 (문헌 [Guss, et al., EMBO J. 5:15671575 (1986)]). 친화성 리간드가 부착되는 매트릭스는 가장 흔하게는 아가로스이지만, 다른 매트릭스도 이용가능하다. 기계적으로 안정한 매트릭스, 예컨대 공극이 제어된 유리 또는 폴리(스티렌디비닐)벤젠은 아가로스로 달성할 수 있는 것보다 더 빠른 유속 및 더 짧은 프로세싱 시간을 가능하게 한다. 항체가 C_{H3} 도메인을 포함하는 경우, 베이커본드(Bakerbond) ABX™ 수지 (제이. 티. 베이커(J. T. Baker), 뉴저지주 필립스버그 소재)가 정제에 유용하다. 회수할 항체에 따라, 단백질 정제를 위한 다른 기술, 예컨대 이온-교환 칼럼에서의 분획화, 에탄올 침전, 역상 HPLC, 실리카에서의 크로마토그래피, 헤파린 세파로스™에서의 크로마토그래피, 음이온 또는 양이온 교환 수지 (예를 들어 폴리아스파르트산 칼럼)에서의 크로마토그래피, 크로마토포커싱, SDS-PAGE 및 황산암모늄 침전이 이용될 수도 있다.

[0271] 임의의 예비 정제 단계(들) 후에, 관심 항체 및 오염물을 포함하는 혼합물로 pH 약 2.5 내지 4.5의 용출 완충제를 사용하는, 바람직하게는 낮은 염 농도 (예를 들어 약 0 내지 0.25 M 염)에서 수행되는 낮은 pH 소수성 상호작용 크로마토그래피를 실시할 수 있다.

[0272] C. 제약 제제

[0273] 본 발명의 항체 또는 면역-유래 모이어티의 치료 제제는 원하는 정도의 순도를 갖는 항체를 임의의 생리학상 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제 (예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)] 참조)와 혼합함으로써 동결건조 제제 또는 수용액의 형태로 보관용으로 제조된다. 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제는 사용된 투여량 및 농도에서 수용자에게 비독성이고, 포스페이트, 시트레이트, 및 기타 유기산과 같은 완충제; 아스코르브산 및 메티오닌을 비롯한 항산화제; 보존제 (예컨대 옥타데실디메틸벤질 염화암모늄; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알콜; 알킬 파라벤, 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 시클로헥산올, 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량 (약 10개 미만의 잔기)의 폴리펩티드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴 또는 이뮤노글로블린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신; 모노사카라이드, 디사카라이드, 및 글루코스, 만노스 또는 텍스트린을 비롯한 기타 탄수화물; 킬레이트화제, 예컨대 EDTA; 당, 예컨대 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염-형성 카운터 이온, 예컨대 나트륨; 금속 착체 (예를 들어, Zn-단백질 착체); 및/또는 비-이온성 계면활성제, 예컨대 트윈 (TWEEN)™, 플루로닉스(PLURONICS)™ 또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)을 포함한다.

[0274] 본원에서의 제제는 치료될 특정 적응증에 필요하다면 1가지를 초과하는 활성 화합물, 바람직하게는 서로에게 역효과를 일으키지 않는 보완적인 활성이 있는 것들을 또한 함유할 수 있다. 이같은 분자는 의도된 목적에 유효한 양으로 조합되어 적합하게 존재한다.

[0275] 활성 성분은 예를 들어 코아세르베이션 기술에 의해 또는 계면 중합에 의해 제조된 마이크로캡슐, 예를 들어, 각각 히드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐 내에, 콜로이드성 약물 전달 시스템 (예를 들어, 리포솜, 알부민 마이크로캡슐, 마이크로에멀전, 나노입자 및 나노캡슐) 내에, 또는 마크로에멀전 내에 포획될 수 있다. 이같은 기술은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)]에 개시되어 있다.

[0276] 생체내 투여에 사용될 제제는 반드시 무균성이어야 한다. 이는 예를 들어 무균 여과막을 통한 여과에 의해 용이하게 달성된다.

[0277] 서방성 제제가 제조될 수 있다. 서방성 제제의 적합한 예로는 항체를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스가 포함되고, 이 매트릭스는 성형품, 예를 들어, 필름 또는 마이크로캡슐의 형태이다. 서방성 매트릭스의 예로는 폴리에스테르, 히드로겔 (예를 들어, 폴리(2-히드록시에틸-메타크릴레이트) 또는 폴리(비닐알콜)), 폴리락티드 (미국 특허 제3,773,919호), L-글루탐산과 γ-에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 비-분해성 에틸렌-비닐 아세테이트, 분해성 락트산-글리콜산 공중합체, 예컨대 루프론 데포(Lupron Depot)™ (락트산-글리콜산 공중합체 및 루프롤리드 아세테이트로 구성된 주사용 마이크로캡슐), 및 폴리-D-(-)-3-히드록시부티르산이 포함된다. 예컨대 에틸렌-비닐 아세테이트 및 락트산-글리콜산과 같은 중합체는 100일을 초과하여 분자를 방출할 수 있는 반면, 특정 히드로겔은 단백질을 더 짧은 기간 동안 방출한다. 캡슐화된 항체가 신체 내에서 장기간 동안 유지되는 경우, 37°C에서 습도에 노출된 결과로 항체가 변성되거나 응집되어, 생물학적 활성의 손실 및 면역원성의 가능한 변화가 초래될 수 있다. 수반된 메카니즘에 따라 안정화를 위한 합리적인 전략이 고안된다. 예를 들어, 응집 메카니즘이 티오-디설피드 교환을 통한 분자간 S-S 결합 형성인 것으로 발견되면, 술포히드릴 잔기를 변형시키거나, 산성 용액으로부터 동결건조시키거나, 수분 함량을 제어하거나, 적합한 첨가제를 사용하

거나, 및 특정 중합체 매트릭스 조성물을 개발하는 것에 의해 안정화가 달성될 수 있다.

- [0278] 본 발명의 항체의 전신 투여를 위해 바람직한 제제는 2008년 4월 5일자로 출원되어 본 발명에 귀속되는 가 특허 출원 US 61/042,736, "Pharmaceutical Compositions for Binding Sphingosine-1-Phosphate"에 개시되어 있다. 이러한 제제는 이하의 실시예 12에 기재되어 있다.
- [0279] D. 항체의 비치료 용도
- [0280] 생물활성 지질에 대한 항체는 친화성 정제 작용제로 사용될 수 있다. 이러한 프로세스에서, 당업계에 주지된 방법을 사용하여, 세파덱스(Sephadex) 수지 또는 여과지와 같은 고체 상 위에 항체를 고정한다. 고정된 항체를 정제될 스펅고지질을 함유하는 샘플과 접촉시킨 후, 적합한 용매로 세척하면, 상기 용매는 고정된 항체에 결합된 스펅고지질 이외의 샘플 내의 모든 물질을 실질적으로 제거할 것이다. 마지막으로, 지지체를 항체로부터 스펅고지질을 방출시킬 또다른 적합한 용매, 예컨대 글리신 완충제 (예를 들어, pH 3 내지 pH 5.0)로 세척한다.
- [0281] 항-지질 항체는 표적 지질에 대한 진단 검정, 예를 들어, 특정 세포, 조직 (예컨대 생검 샘플) 또는 체액 내에서의 스펅고지질의 발현을 검출하기 위한 검정에서 또한 유용할 수 있다. 이같은 진단 방법은 심혈관 또는 뇌혈관 질환 또는 장애의 진단에서 유용할 수 있다.
- [0282] 진단 용도를 위해, 전형적으로 항체가 검출가능한 모이어티로 표지될 것이다. 다수의 표지가 이용가능하고, 이는 하기의 카테고리로 일반적으로 분류될 수 있다:
- [0283] (a) 방사성동위원소, 예컨대 ³⁵S, ¹⁴C, ¹²⁵I, ³H, 및 ¹³¹I. 예를 들어, 문헌 [Current Protocols in Immunology, Volumes 1 and 2, Coligen et al., Ed. Wiley-Interscience, New York, N.Y., Pubs. (1991)]에 기술된 기술을 사용하여 항체를 방사성동위원소로 표지할 수 있고, 방사능을 섬광 계수를 사용하여 측정할 수 있다.
- [0284] (b) 형광 표지, 예컨대 희토류 킬레이트 (유로퓸 킬레이트) 또는 플루오레세인 및 그의 유도체, 로다민 및 그의 유도체, 단실, 리사민(Lissamine), 피코에리트린 및 텍사스 레드(Texas Red)가 이용가능하다. 예를 들어, 문헌 [Current Protocols in Immunology, 상기 문헌]에 개시된 기술을 사용하여, 형광 표지를 항체에 접합시킬 수 있다. 형광계를 사용하여 형광을 측정할 수 있다.
- [0285] (c) 다양한 효소-기질 표지가 이용가능하다. 예를 들어, 미국 특허 제4,275,149호는 이들 중 일부의 검토를 제공한다. 일반적으로 효소는 발색 기질의 화학적 변경을 촉매하고, 다양한 기술을 사용하여 이를 측정할 수 있다. 예를 들어, 효소는 기질에서 색 변화를 촉매할 수 있고, 이를 분광광도계로 측정할 수 있다. 별법적으로, 효소는 기질의 형광 또는 화학발광을 변경시킬 수 있다. 형광의 변화를 정량하기 위한 기술은 상기 기술되어 있다. 화학발광성 기질은 화학 반응에 의해 전기적으로 여기된 후, 측정 (예를 들어, 화학발광측정기를 사용하여 측정)할 수 있는 빛을 방출할 수 있거나, 또는 형광 수용자에 에너지를 공여한다. 효소 표지의 예로는 루시페라제 (예를 들어, 반딧불이 루시페라제 및 박테리아 루시페라제; 미국 특허 제4,737,456호), 루시페린, 2,3-디히드로프탈라진디온, 말레이트 데히드로게나제, 우레아제, 퍼옥시다제, 예컨대 양고추냉이 퍼옥시다제 (HRPO), 알칼리성 포스파타제, 베타-갈락토시다제, 글루코아미라제, 리소자임, 사카라이드 옥시다제 (예를 들어, 글루코스 옥시다제, 갈락토스 옥시다제, 및 글루코스-6-포스페이트 데히드로게나제), 헤테로시클릭옥시다제 (예를 들어 우리카제 및 크산틴 옥시다제), 락토퍼옥시다제, 마이크로퍼옥시다제 등이 포함된다. 효소를 항체에 접합시키는 기술은 문헌 [O'Sullivan, et al., Methods for the Preparation of Enzyme-Antibody Conjugates for use in Enzyme Immunoassay, in Methods in Enzym. (ed J. Langone & H. Van Vunakis), Academic press, New York, 73:147-166 (1981)]에 기술되어 있다.
- [0286] 효소-기질 조합의 예로는, 예를 들어, 하기의 것들이 포함된다:
- [0287] (i) 양고추냉이 퍼옥시다제 (HRPO)와 기질로서의 수소 퍼옥시다제 (이때 수소 퍼옥시다제는 염료 전구체 (예를 들어, 오르토펜렌 디아민 (OPD) 또는 3,3', 5,5'-테트라메틸 벤지딘 히드록로라이드 (TMB))를 산화시킴);
- [0288] (ii) 알칼리성 포스파타제 (AP)와 발색 기질로서의 파라-니트로페닐 포스페이트; 및
- [0289] (iii) β-D-갈락토시다제 (β-D-Gal)와 발색 기질 (예를 들어, p-니트로페닐-β-D-갈락토시다제) 또는 형광 기질 4-메틸움벨리페릴-β-D-갈락토시다제.
- [0290] 다수의 기타 효소-기질 조합이 당업자에게 입수가능하다. 이들의 일반적인 검토를 위해서, 미국 특허 제 4,275,149호 및 동 제4,318,980호를 참조한다.
- [0291] 때때로, 표지는 항체에 간접적으로 접합된다. 당업자는 이를 달성하는 다양한 기술을 알고 있을 것이다. 예를

들어, 항체는 비오틴과 접합될 수 있고, 상기 언급된 표지의 광범위한 3가지 카테고리 중 임의의 것이 아비딘에 접합될 수 있거나, 또는 반대로 접합될 수 있다. 비오틴은 아비딘에 선택적으로 결합하고, 따라서 표지가 이러한 간접적인 방식으로 항체에 접합될 수 있다. 별법적으로, 표지와 항체의 간접적인 접합을 달성하기 위해서, 항체가 소형 합텐 (예를 들어, 디곡신)과 접합되고, 상기 언급된 여러 유형의 표지 중 하나가 항-합텐 항체 (예를 들어, 항-디곡신 항체)와 접합된다. 따라서, 표지와 항체의 간접적인 접합을 달성할 수 있다.

[0292] 본 발명의 또다른 실시양태에서, 항체는 표지될 필요가 없고, 항-지질 항체에 결합하는 표지된 2차 항체를 사용하여 이의 존재를 검출할 수 있다.

[0293] 본 발명의 항체는 임의의 공지된 분석 방법, 예컨대 경쟁적 결합 검정, 직접적 및 간접적 샌드위치 검정, 및 면역침전 검정에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Zola, Monoclonal Antidodies: A Manual of Techniques, pp.147-158 (CRC Press, Inc. 1987)]을 참조한다.

[0294] 경쟁적 결합 검정은 제한된 양의 항체와의 결합에 대해 시험 샘플 분석물과 경쟁하는 표지된 기준물의 능력에 의존한다. 시험 샘플 내의 생물활성 지질의 양은 항체에 결합되는 기준물의 양에 반비례한다. 결합되는 표준물의 양을 결정하는 것을 용이하게 하기 위해, 항체에 결합된 기준물 및 분석물이 결합되지 않은 기준물 및 분석물로부터 편리하게 분리될 수 있도록, 일반적으로 항체는 경쟁 전 또는 후에 불용성이다.

[0295] 샌드위치 검정은 검출될 단백질의 상이한 면역원성 부분 또는 에피토프에 각각 결합할 수 있는 2개의 항체를 사용하는 것을 수반한다. 샌드위치 검정에서, 시험 샘플 분석물이 고체 지지체 상에 고정된 1차 항체에 결합된 후, 2차 항체가 분석물에 결합하여, 불용성의 3-부분 복합체가 형성된다. 예를 들어, 미국 특허 제4,376,110호를 참조한다. 2차 항체는 자체가 검출가능한 모이어티로 표지될 수 있거나 (직접적 샌드위치 검정), 또는 검출가능한 모이어티로 표지된 항-이뮤노글로불린 항체를 사용하여 측정될 수 있다 (간접적 샌드위치 검정). 예를 들어, 샌드위치 검정의 한가지 유형은 ELISA 검정이고, 이러한 경우 검출가능한 모이어티는 효소이다.

[0296] 면역조직화학을 위해, 혈액 또는 조직 샘플은 신선하거나 동결된 것일 수 있거나, 또는 파라핀에 포매되어 보존제, 예컨대 포르말린으로 고정될 수 있다.

[0297] 항체는 생체내 진단 검정에 또한 사용될 수 있다. 일반적으로, 결합된 표적 분자가 면역섬광조영술을 사용하여 국소화될 수 있도록, 항체가 방사선택종 (예컨대 ¹¹¹In, ⁹⁹Tc, ¹⁴C, ¹³¹I, ¹²⁵I, ³H, ³²P, 또는 ³⁵S)으로 표지된다.

[0298] E. 진단용 키트

[0299] 편의상, 생물활성 지질에 대한 항체는 진단 검정을 수행하기 위한 지침서와 함께 키트, 예를 들어, 미리 결정된 양의 시약들의 포장 조합물 내에서 제공될 수 있다. 항체가 효소로 표지되는 경우, 키트는 효소가 필요로 하는 기질 및 보조인자 (예를 들어, 검출가능한 발색단 또는 형광단을 제공하는 기질 전구체)를 포함할 것이다. 또한, 기타 첨가제, 예컨대 안정화제, 완충제 (예를 들어, 차단 완충제 또는 용해 완충제) 등이 포함될 수 있다. 각종 시약들의 상대적인 양은 검정의 감도를 실질적으로 최적화하는 시약들의 용액 내 농도를 제공하기 위해 광범위하게 변할 수 있다. 특히, 시약은 용해 시 적합한 농도의 시약 용액을 제공할 부형제를 포함하는 건조 분말 (일반적으로 동결건조됨)로서 제공될 수 있다.

[0300] F. 항체의 치료 용도

[0301] 치료 용도를 위해, 생물활성 지질에 대한 항체는 상기 논의된 것들과 같은 제약상 허용되는 투여 형태로 포유동물, 바람직하게는 인간에게 투여되고, 여기에는 볼루스(bolus)로서의 정맥내 투여 또는 일정 기간에 걸친 연속 주입, 근육내, 복강내, 뇌척수내, 피하, 관절내, 활액막내, 경막내, 경구, 국소 또는 흡입 경로에 의해 인간에게 투여될 수 있는 것들이 포함된다.

[0302] 질환의 예방 또는 치료를 위해, 항체의 적절한 투여량은 상기 정의된 바와 같은 치료될 질환의 유형, 질환의 중증도 및 경과, 항체가 예방 또는 치료 목적으로 투여되는지 여부, 선행 요법, 환자의 임상 병력 및 항체에 대한 반응, 및 담당의의 판단에 좌우될 것이다. 항체는 한번에 또는 일련의 치료에 걸쳐 환자에게 적합하게 투여된다.

[0303] 질환의 유형 및 중증도에 따라, 예를 들어, 1회 이상의 개별 투여에 의한 것이든 또는 연속 주입에 의한 것이든, 약 1 µg/kg 내지 50 mg/kg (예를 들어, 0.1-20 mg/kg)의 항체가 환자에게 투여하기 위한 초기 후보 투여량이다. 전형적인 매일 또는 매주 투여량은 상기 언급된 인자들에 따라 약 1 µg/kg 내지 약 20 mg/kg 이상의 범위일 수 있다. 수일 이상에 걸친 반복 투여의 경우에, 병태에 따라, 치료는 질환 증상의 원하는 역제가 일어

날 때까지 반복된다. 그러나, 또다른 투약 요법이 유용할 수 있다. 이러한 요법의 진행은 통상적인 기술 및 검정 (예를 들어, 방사선 영상화 포함)에 의해 용이하게 모니터링된다.

[0304] 본 발명의 또다른 실시양태에 따르면, 항체를 이러한 목적에 효과적인 또다른 작용제, 예컨대 항암 화학요법 약물과 연속적으로 또는 이와 조합하여 투여함으로써 질환의 예방 또는 치료에서의 항체의 유효성이 개선될 수 있다. 이같은 또다른 작용제는 투여될 조성물 내에 존재할 수 있거나, 또는 별도로 투여될 수 있다. 또다른 작용제와 연속적으로 또는 이와 조합되어 항체가 적합하게 투여된다.

[0305] G. 제조품

[0306] 본 발명의 또다른 실시양태에서, 상기 기술된 장애의 치료에 유용한 물질들을 함유하는 제조품이 제공된다. 제조품은 용기 및 표지를 포함한다. 적합한 용기에는, 예를 들어, 병, 바이알, 주사기, 및 시험 튜브가 포함된다. 다양한 물질, 예컨대 유리 또는 플라스틱으로부터 용기가 형성될 수 있다. 용기는 병태를 치료하는데 효과적인 조성물을 보유하고, 멸균 접근 포트가 있을 수 있다 (예를 들어, 용기는 피하주사 바늘이 관통가능한 마개가 있는 정맥주사액 또는 바이알일 수 있음). 조성물 내의 활성제는 항-스핑고지질 항체이다. 용기 상의 또는 용기와 합쳐진 표지는 조성물이 선택된 병태를 치료하는데 사용된다는 것을 가리킨다. 제조품은 제약 상 허용되는 완충제, 예컨대 포스페이트-완충 염수, 링거액 및 텍스트로스 용액을 포함하는 제2 용기를 추가로 포함할 수 있다. 제조품은 기타 완충제, 희석제, 필터, 바늘, 주사기, 및 사용 지침서가 있는 포장 삽입물을 포함하여, 상업용 및 사용자 관점에서 바람직한 기타 물질을 추가로 포함할 수 있다.

[0307] H. 생물활성 지질을 인식하는 인간화 모노클로날 항체의 구조 기반 설계: 약물 발견을 위한 플랫폼

[0308] 엘파스의 독점적 면역 Y2™ 기술은 스팅고지질을 비롯한 생물활성 지질에 대한 모노클로날 항체의 생성을 가능하게 한다. 엘파스의 mAb 소넵시주맵 및 엘파소맵 (또한 각각 S1P 및 LPA를 표적으로 하는 LT1009 및 LT3015라고도 칭함)은 생물활성 지질에 대한 항체 약물 신약의 예이다.

[0309] LT1009 및 LT3015의 구조 프레임워크에 있어서의 유사성 (그리고 이는 LT1009 Fab 단편-S1P 공결정에 대해 최근 유도된 X선 회절 데이터에 의해 뒷받침됨)으로 인해, 상이한 생물활성 지질 표적에 대해 신규 mAb를 생성하는데 마우스를 면역화할 필요 없이 인 실리코 모델링을 사용할 수 있는 것으로 여겨진다. 이는 단백질성 항원의 그것에 비해 스팅고지질 및 유사한 생물활성 지질의 상대적으로 작은 서열/구조 공간에 의해 용이해진다. 이러한 인 실리코 방법을 사용하는 것에 의해, 또한 고비용이고 복잡한 인간화 공정을 피할 수 있을 것으로 여겨진다. LT3015 및/또는 LT1009의 인간화 프레임워크 및 CDR에 돌연변이를 도입하여 그들의 각각의 리간드에 대한 친화성 및/또는 특이성을 변경하기 위해 이문 Y2 플랫폼에 독특한 구조 활성 관계 (SAR) 검정을 사용하는 것이 제안된다. 궁극적으로, 돌연변이는 항체의 결합 특이성을 다른 리간드로 완전히 전환시킬 수 있는 지점으로; 예를 들어 LPA 또는 S1P (LT3015 또는 LT1009가 출발점이었는지의 여부에 따라)로부터 다른 생물활성 지질로 특이성을 변경시킬 수 있는 것으로 여겨진다.

[0310] 본 발명이 하기의 실시예를 참조로 더욱 양호하게 이해될 것이고, 이러한 실시예는 단지 본 발명을 실행하기 위해 현재 공지된 최상의 양식을 설명하도록만 의도된다. 본 발명의 범주가 이에 한정되는 것으로 간주되지 않는다.

[0311] 실시예

[0312] 실시예 1: S1P에 대한 무린 모노클로날 항체 (스핑고맵™; LT1002)

[0313] 한가지 유형의 치료용 항체가 바람직하지 않은 스팅고지질에 특이적으로 결합하여, 예를 들어 (1) 바람직하지 않은 효과, 예컨대 심장독성 효과, 종양형성 효과 또는 혈관신생 효과를 촉진할 바람직하지 않은 독성 스팅고지질의 유효 농도 (및/또는 이의 대사 전구체의 농도)를 낮추는 것; (2) 바람직하지 않은 독성, 종양형성 또는 혈관신생 스팅고지질이 세포 수용체에 결합하는 것을 억제하고/거나 그러한 수용체에 결합할 수 있는 스팅고지질의 농도를 낮추는 것과 같은 유익한 효과가 달성된다. 이같은 치료 효과의 예로는 이용가능한 S1P의 유효 생체 내 혈청 농도를 낮춤으로써 S1P의 종양형성 및 혈관신생 효과 및 MI 후의 심부전, 암 또는 섬유형성 질환에서의 이의 역할을 차단하거나 또는 적어도 제한하는 것이 포함되지만, 이에 한정되지는 않았다.

[0314] S1P의 필수 구조 특성을 담체 분자, 예컨대 KLH에 가교시킬 수 있는 반응성기를 함유하도록 티올화 S1P를 합성하였다. 면역화 전에, 티오-S1P 유사체를 표준 프로토콜을 사용하여 단백질 담체 (예를 들어, KLH)에 IOA 또는 SMCC 가교를 통해 접합시켰다. SMCC는 1급 아민 및 술프히드릴기와 반응하는 이중이관능성 가교제이고, 바람직한 가교제를 대표한다.

- [0315] 스위스 웹스터(Swiss Webster) 또는 BALB-C 마우스를 주사 당 50 μg 의 면역원 (티올화-S1P 및 KLH의 SMCC 중개 접합체)으로 2개월의 기간에 걸쳐 4회 면역화시켰다. 혈청 샘플을 2차, 3차 및 4차 면역화 2주 후에 수집하고, 직접적 ELISA에 의해 항-S1P 항체의 존재에 대해 스크리닝하였다. 이어서, 높은 역가의 항체를 나타낸 동물로부터의 비장을 사용하여, 표준 융합 절차에 따라 하이브리도마를 생성시켰다. 생성된 하이브리도마를 전면성장까지 성장시킨 후, ELISA 분석을 위해 세포 상청액을 수집하였다. 면역화된 55마리의 마우스 중, 8마리가 S1P에 대해 반응성인 항체의 상당한 혈청 역가를 나타내는 양호한 반응물이었다. 이어서, 확립된 절차에 따라 이러한 마우스들의 비장 및 골수종 세포를 사용하여 융합을 수행하였다. 그후, 생성된 1,500개의 하이브리도마를 직접적 ELISA에 의해 스크리닝하여, 287개의 양성 하이브리도마가 산출되었다. 직접적 ELISA에 의해 스크리닝된 이러한 287개의 하이브리도마 중에서, 159개가 양호한 역가를 나타냈다. 그후, 159개의 하이브리도마 각각을 24웰 플레이트 내로 확장시켰다. 그후, 확장된 하이브리도마의 세포-조건화 배지를 다시 스크리닝하여, 관심 항체를 분비할 수 있는 안정한 하이브리도마를 확인하였다. 역가가 가장 높은 60개의 안정한 하이브리도마에 대해 경쟁적 ELISA를 수행하였다.
- [0316] 스크리닝된 55마리의 마우스 및 거의 1,500개의 하이브리도마 중에서, 진정한 모노클로날 항체를 궁극적으로 생성시키는데 필요한 한계 희석 클로닝에 무방한 성능 특성을 나타낸 1개의 하이브리도마가 발견되었다. 이러한 프로세스로 47개의 클론이 생성되었고, 이들 중 대다수는 S1P 항체를 생산하는데 양성인 것으로 생각되었다. 이러한 47개의 클론 중에서, 6개를 24웰 플레이트 내로 확장시키고, 이어서 경쟁적 ELISA에 의해 스크리닝하였다. 양성으로 유지된 4개의 클론으로부터, 1개를 선택하여 S1P 모노클로날 항체의 대규모 생산을 시작하였다. SCID 마우스에게 이러한 세포를 주사하고, 생성된 복수를 단백질 A로 정제하여 (50% 수율), 내독소 수준에 대해 분석하였다 (<3 EU/mg). 1회 라운드의 복수 생산을 위해, 50마리의 마우스에게 주사하여, 총 125 ml의 복수가 생산되었다. 항체는 IgG1 카파로 이소형이 결정되었고, HPLC에 의해 95%를 초과하여 순수한 것으로 생각되었다. 20 mM 인산나트륨 + 150 mM 염화나트륨 (pH 7.2) 내에서 항체를 제조하였고, -70°C에서 보관하였다. 이러한 항체는 LT1002 또는 스프링고맵™으로 지정하였다.
- [0317] 양성 하이브리도마 클론 (클론 306D326.26으로 지정함)이 ATCC에 기탁되었고 (안전 기탁 보관 번호 SD-5362), 이는 S1P에 대해 지시된 최초의 뮤린 mAb를 나타낸다. 이러한 클론은 "인간화" 항체 변이체의 생성에 사용될 수 있는 항체 중쇄 및 경쇄의 가변 영역, 뿐만 아니라 키메라 항체를 구축하는데 필요한 서열 정보를 또한 함유한다.
- [0318] S1P-특이적 항체에 대한 혈청 및 세포 상청액의 스크리닝은 항원으로서 티올화 S1P 유사체를 사용하는 직접적 ELISA에 의한 스크리닝이었다. 1차 인큐베이션 동안 50 μl 의 샘플 (혈청 또는 세포 상청액)을 동일한 부피의 PBS/0.1% 트윈-20 (PBST)으로 희석한 것을 제외하고는, 표준 ELISA를 하기 기술된 바와 같이 수행하였다. 결합 완충제 (33.6 mM Na_2CO_3 , 100 mM NaHCO_3 ; pH 9.5) 내의 BSA에 접합된 화학적으로 합성된 티올화-S1P 0.1 μg 으로 코팅된 96웰 고결합 ELISA 플레이트 (코스타(Costar))에서 ELISA를 수행하였다. 티올화-S1P-BSA를 ELISA 플레이트 웰 내에서 37°C에서 1시간 동안 또는 4°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 그후, 플레이트를 PBS (137 mM NaCl, 2.68 mM KCl, 10.14 mM Na_2HPO_4 , 1.76 mM KH_2PO_4 ; pH 7.4)로 4회 세척하고, PBST로 1시간 동안 실온에서 차단하였다. 1차 인큐베이션 단계의 경우, 75 μl 의 샘플 (측정될 S1P를 함유함)을 PBST 중에 희석된 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 항-S1P mAb 25 μl 와 함께 인큐베이션하고, ELISA 플레이트의 웰에 첨가하였다. 각각의 샘플을 3중 웰로 수행하였다. 실온에서 1시간 동안 인큐베이션한 후, ELISA 플레이트를 PBS로 4회 세척하고, 100 $\mu\text{l}/\text{웰}$ 의 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ HRP 염소 항-마우스 2차 항체 (잭슨 이뮤노리서치(Jackson ImmunoResearch))와 함께 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 그후, 플레이트를 PBS로 4회 세척하고, 테트라메틸벤지딘 (시그마)에 1-10분 동안 노출시켰다. 동일한 부피의 1 M H_2SO_4 를 첨가함으로써 검출 반응을 정지시켰다. EL-X-800 ELISA 플레이트 판독기 (바이오-테크(Bio-Tech))를 사용하여 450 nm에서의 측정에 의해 샘플의 광학 밀도를 결정하였다.
- [0319] 교차 반응성의 경우, 하기의 변형을 제외하고 경쟁적 ELISA를 상기 기술된 바와 같이 수행하였다. 1차 인큐베이션은 경쟁물 (S1P, SPH, LPA 등) 및 비오틴-접합 항-S1P mAb로 이루어졌다. 정제된 모노클로날 항체의 비오틴화는 EZ-링크 술포-NHS-비오틴화 키트 (피어스(Pierce))를 사용하여 수행하였다. 키트 프로토콜에 따라 비오틴 혼입이 결정되었고, 항체 당 비오틴 분자가 7 내지 11개 범위였다. 경쟁물은 하기와 같이 제조하였다: 지질 저장물을 초음파처리하고, 아르곤 하에 건조시킨 후, DPBS/BSA [DPBS (인비트로젠(Invitrogen) 14040-133) 내의 1 mg/ml의 지방산 무함유 BSA (칼바이오클(Calbiochem))] 중에 재구성시켰다. 정제된 항-S1P mAb를 필요에 따라 PBS/0.5% 트리톤(Triton) X-100 중에 희석하였다. 경쟁물 3 : 항체 1이 생성되도록 경쟁물 및 항체 용액을 함께 혼합하였다. HRP-접합 스트렙타비딘 2차 항체 (잭슨 이뮤노리서치)를 사용하여 신호를

생성시켰다.

[0320] 경쟁적 ELISA 데이터의 또다른 측면은 항-S1P mAb가 티올화-S1P 유사체를 경쟁 실험에서 첨가된 천연 S1P와 구별할 수 없었음을 나타내는 것이다. 어떠한 이중 결합도 없이 유사체가 구축되었기 때문에 데이터는 항체가 어떠한 산화 생성물도 인식하지 않는다는 것을 또한 나타낸다. 항-S1P mAb를 이중 결합을 함유하는 천연 생성물에 대해 또한 시험하였고, 이를 48시간 동안 실온에 방치하였다. 천연 S1P의 역상 HPLC를 이전에 보고된 방법(문헌 [Deutschman, et al., (July 2003), Am Heart J., vol. 146(1):62-8])에 따라 수행하였고, 결과는 체류 시간에서의 차이를 나타내지 않았다. 추가로, 다양한 지질에 대한 모노클로날 항체의 결합 특성의 비교는 항체가 인식하는 에피토프가 천연 S1P의 이중 결합 영역 내의 탄화수소 사슬을 수반하지 않는다는 것을 가리킨다. 반면에, 모노클로날 항체가 인식하는 에피토프는 스펅고신 염기 골격 상의 아미노 알콜 + 유리 포스페이트를 함유하는 영역이다. 유리 포스페이트가 콜린과 연결되면 (SPC의 경우), 결합이 다소 감소되었다. 아미노기가 지방산으로 에스테르화되면 (C1P의 경우), 항체 결합이 관찰되지 않았다. 스펅고신 아미노 알콜 골격이 글리세롤 골격으로 교체되면 (LPA의 경우), S1P-특이적 모노클로날이 결합을 나타내지 않았다. 이러한 에피토프 맵핑 데이터는 모노클로날 항체가 인식하는 에피토프가 S1P 상에 오직 1개만 있고, 이러한 에피토프는 S1P의 독특한 극성 머리 기에 의해 정의된다는 것을 가리킨다.

[0321] ELISA 측정을 사용한 유사한 실험에서, 적합한 대조군 물질을 평가하여, 이러한 항-S1P 모노클로날 항체가 단백질 담체 또는 가교제 중 하나를 인식하지 않는다는 것을 확실히 하였다. 예를 들어, 티올화-S1P를 BSA에 접합시키는 것에서 정상적인 가교제 SMCC를 ELISA에서의 레이다운(laydown) 물질로서 IOA로 교환하였다. IOA가 사용되었을 때, 항체의 결합 특성이 BSA-SMCC-티올화-S1P가 사용되었을 때와 거의 동일하였다. 유사하게, KLH를 레이다운 물질로서 티올화-S1P와 복합체를 형성하는 단백질로서의 BSA로 교환하였다. 이러한 실험에서, 항체의 결합 특성에서의 현저한 차이가 또한 없었다.

[0322] 결합 동역학: 자신의 수용체 또는 다른 모이어티에 대한 S1P의 결합 동역학은 지질의 성질로 인해 전통적으로 문제점이 있었다. 많은 문제점들이 지질의 불용성과 관련되었다. 비아코어(BIAcore) 측정의 경우, S1P를 비아코어 칩에 직접적으로 고정시킴으로써 이러한 문제점들이 극복되었다. 그후, 항체를 칩의 표면 상에 유동시키고, 광학 밀도에서의 변경을 측정하여, S1P에 대한 항체의 결합 특성을 결정하였다. 항체의 2가 결합 성질을 우회하기 위해, S1P를 낮은 밀도로 칩 상에 코팅하였다. 추가적으로, 칩을 다양한 농도의 S1P (7, 20, 및 1000 RU)로 코팅하였고, 항체 결합 데이터를 전체적으로 1:1 상호작용 모델에 맞췄다. 결과는 S1P에의 3가지 상이한 밀도에서의 S1P에 대한 모노클로날 항체의 결합으로 인한 광학 밀도에서의 변화를 나타낸다. 전반적으로, S1P에 대한 모노클로날 항체의 친화성은 매우 높은 것으로 결정되었고, 결합 데이터를 분석하는데 1가 또는 2가 결합 모델이 사용되었는지에 따라, 약 88 피코몰 (pM) 내지 99 nM 범위였다.

[0323] **실시예 2: ELISA 검증**

[0324] 1. 정량적 ELISA

[0325] 마이크로타이터 ELISA 플레이트 (코스타, 카탈로그 번호 3361)를 1 M 카르보네이트 완충제 (pH 9.5)에 희석된 토끼 항-마우스 IgG, F(ab')₂ 단편 특이적 항체 (잭슨, 315-005-047)로 1시간 동안 37°C에서 코팅하였다. 플레이트를 PBS로 세척하고, PBS/BSA/트윈-20으로 1 시간 동안 37°C에서 차단하였다. 1차 인큐베이션을 위해, 비-특이적 마우스 IgG 또는 인간 IgG, 전체 분자의 희석물 (검정 곡선을 위해 사용됨) 및 측정될 샘플을 웰에 첨가하였다. 플레이트를 세척하고, 100 μl/웰의 HRP-접합 염소 항-마우스 (H+L) 1:40,000 희석물 (잭슨, 카탈로그 번호 115-035-146)와 함께 1시간 동안 37°C에서 인큐베이션하였다. 세척 후, 효소 반응을 테트라메틸벤지딘 (시그마, 카탈로그 번호 T0440)으로 검출하고, 1 M H₂SO₄를 첨가하여 정지시켰다. 광학 밀도 (OD)를 450 nm에서 썬모 멀티스캔(Thermo Multiskan) EX를 사용하여 측정하였다. 미가공 데이터를 분석을 위해 그래프패드(GraphPad) 소프트웨어로 옮겼다.

[0326] 2. 직접적 ELISA

[0327] 마이크로타이터 ELISA 플레이트 (코스타, 카탈로그 번호 3361)를 1 M 카르보네이트 완충제 (pH 9.5)에 희석된 LPA-BSA로 1시간 동안 37°C에서 코팅하였다. 플레이트를 PBS (137 mM NaCl, 2.68 mM KCl, 10.1 mM Na₂HPO₄, 1.76 mM KH₂PO₄; pH 7.4)로 세척하고, PBS/BSA/트윈-20으로 1시간 동안 실온에서 또는 밤새 4°C에서 차단하였다. 시험할 샘플을 0.4 μg/ml, 0.2 μg/ml, 0.1 μg/ml, 0.05 μg/ml, 0.0125 μg/ml, 및 0 μg/ml로 희석하고, 100 μl를 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 세척하고, 100 μl/웰의 HRP-접합 염소 항-마우스

(1:20,000 희석물) (잭슨, 카탈로그 번호 115-035-003)와 함께 1시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 세척 후, 효소 반응을 테트라메틸벤지딘 (시그마, 카탈로그 번호 T0440)으로 검출하고, 1 M H₂SO₄를 첨가하여 정지시켰다. 광학 밀도 (OD)를 450 nm에서 썬모 멀티스캔 EX를 사용하여 측정하였다. 미가공 데이터를 분석을 위해 그래프패드 소프트웨어로 옮겼다.

[0328] 3. 경쟁 검정

[0329] mAb의 특이성을 ELISA 검정에서 시험하였다. 마이크로타이터 ELISA 플레이트 (코스타, 카탈로그 번호 3361)를 1 M 카르보네이트 완충제 (pH 9.5)에 희석된 18:0 LPA-BSA로 37°C에서 1시간 동안 코팅하였다. 플레이트를 PBS (137 mM NaCl, 2.68 mM KCl, 10.1 mM Na₂HPO₄, 1.76 mM KH₂PO₄; pH 7.4)로 세척하고, PBS/BSA/트윈-20으로 1시간 동안 37°C에서 또는 밤새 실온에서 차단하였다. 1차 인큐베이션을 위해, 0.4 µg/ml 항-LPA mAb 및 지정된 양의 (14:0, 16:0, 18:0, 18:1, 18:2 및 20:4) LPA, DSPA, 18:1 LPC (리소포스파티딜콜린), S1P, 세라미드 및 세라미드-1-포스페이트를 ELISA 플레이트의 웰에 첨가하고, 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 세척하고, 100 µl/웰의 HRP-접합 염소 항-마우스 (1:20,000 희석물) (잭슨, 카탈로그 번호 115-035-003) 또는 HRP 접합 염소 항-인간(H+L) 1:50,000 희석물 (잭슨, 카탈로그 번호 109-035-003)과 함께 1시간 동안 37°C에서 인큐베이션하였다. 세척 후, 효소 반응을 테트라메틸벤지딘으로 검출하고, 1 M H₂SO₄를 첨가하여 정지시켰다. 광학 밀도 (OD)를 450 nm에서 썬모 멀티스캔 EX를 사용하여 측정하였다. 미가공 데이터를 분석을 위해 그래프패드 소프트웨어로 옮겼다.

[0330] **실시예 3: 스펅고맙 류린 mAb은 S1P에 대해 고도로 특이적이다**

[0331] 경쟁적 ELISA에서 다른 생물활성 지질과 비교하여 S1P에 대한 스펅고맙의 특이성이 나타났다. 스펅고맙은 S1P의 즉각적 대사 전구체인 스펅고신 (SPH), 또는 S1P와 구조적 및 기능적으로 유사한 중요한 세포의 신호전달 분자인 리소포스파티드산 (LPA)에 대해 교차반응성을 나타내지 않았다. 스펅고맙은 세라미드-1-포스페이트 (C1P), 디히드로스핑고신 (DH-SPH), 포스파티딜 세린 (PS), 포스파티딜 에탄올아민 (PE), 또는 스펅고미엘린 (SM)을 비롯한 또다른 구조적으로 유사한 지질 및 대사물을 인식하지 않았다. 스펅고맙은 디히드로스핑고신-1-포스페이트 (DH-S1P)와 교차반응하였고, 더 적은 정도로 스펅고실포릴콜린 (SPC)과 교차반응하였다.

[0332] **실시예 4: 스펅고맙의 생물학적 활성**

[0333] 스펅고맙은 맥락막 신생혈관신생 (CNV)의 류린 모델의 눈에서 CNV 및 반흔 형성을 현저하게 감소시키고, 뿐만 아니라 마우스에서 심장 반흔 형성을 억제하는 것으로 나타났다. 이러한 결과 및 그 밖의 결과가 2007년 10월 26일에 "Compositions and Methods for Binding Sphingosine-1-Phosphate"의 표제하에 출원된 미국 특허 출원 일련 번호 11/924,890 (대리인 문서 번호 LPT-3010-UT)에 개시되어 있고, 그의 전문은 본원에 참고로 포함된다.

[0334] **실시예 5: S1P 류린 모노클로날 항체 (LT1002; 스펅고맙)의 가변 도메인의 클로닝 및 특성화**

[0335] 본 실시예는 S1P에 대한 류린 mAb의 클로닝에 대해 보고한다. 전체 전략은 경쇄 (VL) 및 중쇄 (VH) 둘 모두의 류린 가변 도메인을 클로닝하는 것으로 이루어졌다. 306D VH의 컨센서스 서열은 불변 영역 단편이 감마 2b 이소형과 일치함을 보여준다. 류린 가변 도메인을 경쇄의 불변 도메인 (CL) 및 중쇄의 불변 도메인 (CH1, CH2, 및 CH3)과 함께 클로닝하였고, 그 결과 키메라 항체 구축물이 생성되었다.

[0336] 1. 류린 mAb의 클로닝

[0337] 항-S1P 하이브리도마 세포주 306D326.1 (ATCC#SD-5362)로부터의 클론을 DMEM (글루타맥스(GlutaMAX)TM I, 4500 mg/L D-글루코스, 나트륨 피루베이트를 함유하는 둘베코의 둘베코 변형 이글 배지; 깁코(Gibco)/인비트로젠, 캘리포니아주 칼스배드 소재, 111-035-003), 10% FBS (멸균 태아 클론 I, 페르바이오 사이언스(Perbio Science)), 및 1X 글루타민/페니실린/스트렙토마이신 (깁코/인비트로젠) 중에서 성장시켰다. RNeasy 미니 키트 (퀴아젠(Qiagen), 독일 힐덴 소재)에 기초한 절차를 이용하여 전체 RNA를 10⁷ 하이브리도마 세포로부터 단리하였다. RNA를 사용하여 제조사의 프로토콜에 따라 제1 가닥 cDNA를 생성하였다 (1st 가닥 합성 키트, 아머삼 바이오사이언시즈(Amersham Biosciences)).

[0338] MHV7 프라이머 (MHV7: 5'-ATGGRATGGAGCKGGRTCTTTMTCTT-3' [서열 1])를 IgG2b 불변 영역 프라이머 MHCg1/2a/2b/3 혼합물 (

MHCG1: 5'-
 CAGTGGATAGACAGATGGGGG-3' [서열 2]; MHCG2a: 5'-
 CAGTGGATAGACCGATGGGGC-3 [서열 3]; MHCG2b: 5'-
 CAGTGGATAGACTGATGGGGG-3' [서열 4]; MHCG3: 5'-
 CAAGGGATAGACAGATGGGGC-3' [서열 5]

[0339]

[0340] 과 함께 사용하여 PCR에 의해 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역 (VH) cDNA를 증폭시켰다. TOPO-TA 클로닝[®] 키트 및 서열을 이용하여 반응 생성물을 pCR2.1[®]

-TOPO[®]

백터 (인비트로젠)에 라이게이션하였다. 이어서, 이 백터로부터 PCR에 의해 중쇄의 가변 도메인을 증폭시키고, Hind III 및 Apa I 단편으로서 삽입하고, HCMVi 프로모터, 리더 서열, 및 감마-1 불변 영역을 함유하는 발현 백터 pG1D200 (미국 특허 제7,060,808호 참조) 또는 pG4D200 (id.)에 라이게이션하여 플라스미드 pG1D200306DVH를 생성하였다. 306D V_H의 컨센서스 서열 (이하에 나타냄)은 불변 영역 단편이 감마 2b 이소형과 일치함을 나타내었다.

[0341]

유사하게, MKV 20 프라이머 (5'-GTCTCTGATTCTAGGGCA-3' [서열 6])를 카파 불변 영역 프라이머 MKC (5'-ACTGGATGGTGGGAAGATGG-3' [서열 7])와 함께 사용하여 이뮤노글로불린 카파 쇄 가변 영역 (VK)을 증폭시켰다. TOPO-TA 클로닝[®]

키트 및 서열을 이용하여 이러한 반응 생성물을 pCR2.1[®]

-TOPO[®]

백터에 라이게이션하였다. 이어서 PCR에 의해 경쇄의 가변 도메인을 증폭시킨 다음, Bam HI 및 Hind III 단편으로서 HCMV 프로모터, 리더 서열, 및 인간 카파 불변 도메인을 함유하는 발현 백터 pKN100 (미국 특허 제 7,060,808호 참조)에 삽입하여 플라스미드 pKN100306DVK를 생성하였다.

[0342]

중쇄 및 경쇄 플라스미드 pG1D200306DVH 플러스 pKN100306DVK로 DH4a 박테리아를 형질전환시키고, 글리세롤 중에 두었다. 제조사가 설명하는 바와 같이 대규모의 플라스미드 DNA를 제조하였다 (퀴아젠, 내독소 무함유 MAXIPREP[™] 키트). 퀴아젠의 퀴아프랩 스핀 미니프랩(QIAprep Spin Miniprep) 키트 또는 엔도프리 플라스미드 (EndoFree Plasmid) Mega/Maxi 키트를 이용하여 정제한 DNA 샘플에 대해 ABI 3730x1 자동화 서열기를 이용하여 서열분석하고, 또한 형광 신호를 그의 상응하는 핵염기 서열로 번역하였다. 프라이머는 얻어진 서열이 중첩되도록 5' 및 3' 말단에서 설계하였다. 프라이머의 길이는 18-24 염기였고, 바람직하게는 이들은 50% GC 함량을 함유하였으며, 예상되는 이량체 또는 2차 구조는 함유하지 않았다. 스펙고맵[™]으로부터의 마우스 V_H 및 V_L 도메인에 대한 아미노산 서열은 각각 서열 8 및 9였다 (표 2). CDR 잔기 (문헌 [Kabat, EA (1982), Pharmacol Rev, vol. 34: 23-38] 참조)를 표 2에서 밑줄로 나타내었고, 따로 이하의 표 3에 나타내었다.

표 2

유린 mAb, 스펙고맵[™]으로부터의 V_H 및 V_L 도메인

마우스 V _H 도메인	QAHLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGFIFIDHTIHWMKQRPEQGLEWIGCISPRHDI ^{underline} TKYNEMFRGKATLTADKSS ^{underline} T ^{underline} TAYIQVNSLTFEDSAVYFC ^{underline} ARGGFY ^{underline} GSTI ^{underline} WFD ^{underline} FWGQGT ^{underline} TLTVS	서열 8
마우스 V _L 도메인	ETTVTQSPASLSMAIGEKVTIRCI ^{underline} TTT ^{underline} DI ^{underline} DD ^{underline} DM ^{underline} N ^{underline} WF ^{underline} Q ^{underline} Q ^{underline} K ^{underline} PE ^{underline} PNLLI ^{underline} SE ^{underline} GNIL ^{underline} RPGVPSRF ^{underline} SS ^{underline} GY ^{underline} GT ^{underline} DFL ^{underline} FTI ^{underline} EN ^{underline} ML ^{underline} SE ^{underline} DV ^{underline} AD ^{underline} Y ^{underline} CL ^{underline} Q ^{underline} SD ^{underline} N ^{underline} L ^{underline} P ^{underline} FT ^{underline} FG ^{underline} SG ^{underline} TK ^{underline} LE ^{underline} IK	서열 9

[0343]

표 3

마우스 V_H 및 V_L 도메인의 마우스 스펙고맵™ CDR 서열

V_L CDR	CDR
ITTTDIDDDMN (서열 10)	CDR1
EGNILRP (서열 11)	CDR2
LQSDNLPFT (서열 12)	CDR3
V_H CDR	
DHTIH (서열 13)	CDR1
CISPRHDITKYNEMFRG (서열 14)	CDR2
GGFYGSTIWFDF (서열 15)	CDR3

[0344]

[0345]

몇몇 키메라 항체 가변 (V_H 및 V_L) 도메인의 아미노산 서열을 표 4에서 비교하였다. 이들 변이체를 발현 벡터에서 배선 리더 서열 다음에서 클로닝하였다. 배선 리더 서열을 표 4에서 pATH200 (첫번째 19 아미노산) 및 pATH300 서열 (첫번째 22 아미노산)에 대해 밑줄로 표시하였다. CDR은 볼드체로 표시하였다. 표 4에서 각각의 중쇄 및 경쇄 서열의 C-말단 이후의 아미노산은 이탤릭체로 표시하였다. 이들은 가변 도메인의 일부가 아니라 불변 도메인의 첫번째 소수 아미노산이다.

[0346]

pATH200 및 pATH300 시리즈 번호는 통상적으로 특정 가변 도메인 변이체 서열을 함유하는 벡터를 지칭하는 것이지만, 편의상 이러한 명명법이 변이체 가변 도메인 그 자체를 지칭하고 구별하기 위해 본원에서 사용될 수 있음을 주의할 것이다.

[0347]

어떤 프레임워크 잔기가 인간화 항체에 혼입되어야 하는지 결정하기 위해 분자 모델을 구축하는데 뮤린 V_H 및 V_L 도메인의 서열을 사용하였다.

표 4

인간화 항-SIP 형제 변이체로부터의 인간화 V_H (PATH200 시리즈) 및 V_L (PATH300 시리즈) 도메인의 아미노산 서열.
리더는 밑줄로 표시하였고, CDR은 볼드체로 표시하였다.

V _H 변이체	
PATH200	
서열 16	<u>mgstalaiallavl</u> gvcsevqlvqsgaevkkpgeslki scqsfgyifidhctih wvrqmpgqql ewmgcisprhdi tkyn
PATH201m.....i.....
PATH202f.....m.....i.....
PATH203f.....m.....i.....
PATH204f.....m.....i.....
PATH205f.....m.....i.....
PATH206a.....m.....i.....
PATH207m.....a.....
서열 계속:	
PATH200	
계속	emf rgvflisadkssstaylqwsslkasdtamyfcar ggfygsti wfddfwggqgtmvtvssastkqps
PATH201
PATH202
PATH203
PATH204a.l.....
PATH205a.l.....
PATH206a.l.....
PATH207

계속	
V1 변이체	
PATTH300 (서열 17)	mdmrvpaqllgllllwlpgarccettltgspfsflsasvqdrvtltcitttdiddmmwvqqgqpkapkllyegnlrrgv
PATTH301
PATTH302F.....
PATTH303V.....S.....
PATTH304F.....S.....
PATTH305V.....F.....S.....
PATTH306V.....F.....S.....
PATTH308V.....F.....S.....
PATTH309S.....
서열 계속	
PATTH300	psrftsgsgstqtdftltltsklqpedfatyyclqsdnlpftltgqgqtkleikrewlp
계속	
PATTH301
PATTH302-
PATTH303-
PATTH304-
PATTH305-
PATTH306S.....Y.....
PATTH308S.....Y.....
PATTH309S.....Y.....

[0349]

[0350]

2. 키메라 항체의 발현 및 결합 성질

[0351]

pG1D200306DVH + pKN100306DVK 둘 다의 중쇄 및 경쇄 플라스미드를 DH4a 박테리아 내로 형질전환시키고, 글리세롤 내에 보관하였다. 대규모 플라스미드 DNA를 제조업체 (퀴아젠(Qiagen), 내독소-무함유 막시프랩(MAXIPREP, 상표명) 키트 Cat. 번호 12362)가 기재한 바와 같이 제조하였다.

[0352]

비-인간 포유동물계에서의 항체 발현을 위해, 플라스미드를 각각의 플라스미드 10 µg을 사용하여 전기천공 (0.7 ml, 10⁷ 개의 세포/ml)에 의해 아프리카 녹색 원숭이 신장 섬유모세포 세포주 COS 7 내로 형질감염시켰다. 형질감염된 세포를 8 ml의 성장 배지에 4일 동안 플레이팅하였다. 키메라 306DH1 × 306DVK-2 항체가 일시적으로 공동-형질감염된 COS 세포 적응용 배지에서 1.5 µg/ml로 발현되었다. S1P에 대한 상기 항체의 결합을 S1P ELISA를 이용하여 측정하였다.

[0353]

키메라 항체의 발현 수준을 하기와 같이 정량적 ELISA에서 측정하였다. 마이크로타이터 플레이트 (농크 맥시소르프(Nunc MaxiSorp) 면역플레이트, 인비트로젠(Invitrogen))를 PBS 내에 희석된 0.4 µg/ml 염소 항-인간 IgG 항체 (시그마(시그마), 미주리주 세인트 루이스)의 100 µl 분취량으로 코팅하고, 4°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 이어서, 플레이트를 200 µl/웰의 세척 완충제 (1 × PBS, 0.1% 트윈(TWEEN))로 3회 세척하였다. 각각의 희석된 혈청 샘플 또는 융합 상청액의 200 µl 분취량을 독소-코팅된 플레이트로 옮기고, 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 세척 완충제로 6회 세척 후, 염소 항-인간 카파 경쇄 피옥시다제 접합체 (잭슨 이뮤노 리서치(Jackson Immuno Research))를 각각의 웰에 1:5000 희석물로 첨가하였다. 1시간 동안 실온에서 반응을 수행

하고, 플레이트를 세척 완충제로 6회 세척하고, 150 μ l의 K-블루(BLUE) 기질 (시그마)을 각각의 웰에 첨가하고, 실온에서 10분 동안 암실에서 인큐베이션하였다. 50 μ l의 레드 스톱(RED STOP) 용액 (스카이바이오 리미티드 (SkyBio Ltd.))을 첨가함으로써 반응을 중지시키고, 흡광도를 마이크로플레이트 리더(Microplate Reader) 3550 (바이오-레드 레보라토리즈 리미티드(Bio-Rad Laboratories Ltd.))을 이용하여 655 nm에서 측정하였다.

[0354] 3. 293F 발현

[0355] 중쇄 및 경쇄 플라스미드를 톱(Top) 10 이.콜라이(E.coli) (원 샷(One Shot) 톱 10 항체 반응을 일으키는 이.콜라이 세포 (인비트로젠, C4040-10)) 내로 형질전환시키고, 글리세롤 내에 보관하였다. 대규모 플라스미드 DNA를 제조업체 (퀴아젠, 내독소-무함유 막시프랩(상표명) 키트 Cat. 번호 12362)가 기재한 바와 같이 제조하였다.

[0356] 인간계에서의 항체 발현을 위해, 플라스미드들을 인간 배아 신장 세포주 293F (인비트로젠) 내로 293펙틴 (인비트로젠)을 사용하여 형질감염시키고, 배양을 위해 293F-프리스타일(FreeStyle) 배지 (인비트로젠)를 사용하였다. 경쇄 및 중쇄 플라스미드를 둘 다 0.5 g/ml로 형질감염시켰다. 10^6 개의 세포/ml의 세포 밀도로 형질감염을 수행하였다. 형질감염 3일 후, 상청액을 25°C, 1100 rpm에서 5분 동안의 원심분리에 의해 수집하였다. 정량적 ELISA에 의해 발현 수준을 정량화하였고 (이전의 실시예 참조), 이는 키메라 항체에 대해 약 0.25-0.5 g/ml로 다양하였다.

[0357] 4. 항체 정제

[0358] 0.5 ml/분으로 단백질 A/G 칼럼 (피어스, Cat. 번호 53133) 상에 배양 상청액을 통과시킴으로써 배양 상청액으로부터 모노클로날 항체를 정제하였다. 이동상은 1× 피어스 IgG 결합 완충제 (Cat. 번호 21001) 및 0.1 M 글리신 pH 2.7 (피어스, 용출 완충제, Cat. 번호 21004)로 구성되었다. 0.1 M 글리신 내의 항체 수집물을 1 M 포스페이트 완충제 (pH 8.0)를 사용하여 10 % (v/v) 희석하여, pH를 중화시켰다. IgG₁ 수집물을 모으고, 1× PBS (피어스 슬라이드-A-라이저 카세트(Pierce Slide-A-Lyzer Cassette), 3,500 MWCO, Cat. 번호 66382)에 대해 철저하게 투석하였다. 용리액을 센트리콘(Centricon) YM-3 (10,000 MWCO 아미콘(Amicon) Cat. 번호 4203)을 사용하여 2,500 rcf에서의 1시간 동안의 원심분리에 의해 농축하였다. 시판되는 골수종 IgG₁ 원액을 표준물로 사용하여 상기 기재된 바와 같이 정량적 ELISA에 의해 항체 농도를 측정하였다. 모노클로날 항체 이소형 결정 키트 (시그마, ISO-2)를 이용하여 ELISA에 의해 mAb의 중쇄 유형을 결정하였다.

[0359] 5. S1P에 대한 항체 변이체의 비교 결합

[0360] 하기 표 5는 돌연변이체와 키메라 항체의 비교 분석을 나타낸다. 이들 결과를 생성하기 위해, 결합 항체를 HRP와 접합된, 마우스 또는 인간 IgG에 특이적인 2차 항체에 의해 검출하였다. 발색성 반응을 측정하여, 광학 밀도 (OD)로 보고하였다. 항체의 패널의 농도는 0.1 μ g/ml였다. 2차 항체와 S1P-코팅 매트릭스 단독의 상호작용은 검출되지 않았다.

표 5

키메라 항-S1P 항체의 변이체의 S1P에 대한 비교 결합.

가변 도메인	돌연변이	플라스미드	결합
HC	키메라	pATH50 + pATH10	1.5
	CysAla	pATH50 + pATH11	2
	CysSer	pATH50 + pATH 12	0.6
	CysArg	pATH50 + pATH14	0.4
	CysPhe	pATH50 + pATH16	2
LC	MetLeu	pATH53 + pATH10	1.6

[0361] 6. 표면 플라즈몬 공명 (SPR)에 의한 결합 동역학의 측정

[0362] 모든 결합 데이터를 비아코어(Biacore) 2000 광학 바이오센서 (비아코어 AB, 스웨덴 업살라) 상에서 수집되었다. S1P를 말레이미드 CM5 센서 칩에 커플링시켰다. 먼저, CM5 칩을 NHS/EDC의 동등 혼합물로 7분 동안 활성화시킨 후, 에틸디아민으로 7분 동안 차단시켰다. 이어서, 술포-MBS (피어스 컴퍼니)를 HBS 러닝 (running) 완충제 (10 mM HEPES, 150 mM NaCl, 0.005% p20, pH 7.4) 내의 0.5 mM의 농도로 표면 상에 통과시켰다. S1P를 HBS 러닝 완충제 내에 0.1 mM의 농도로 희석하고, 상이한 길이의 시간 동안 주입하여, 2개의 상이

한 밀도의 S1P 표면 (305 및 470 RU)을 생성시켰다. 이어서, mAb에 대한 결합 데이터를 마우스, 201308, 201309 및 207308 항체 각각에 대해 16.7 nM, 50.0 nM, 50.0 nM, 16.7 nM 및 16.7 nM에서 출발하는 3배 연속 희석을 이용하여 수집하였다.

[0364] 각각의 농도를 이중으로 시험하였다. 50 mM NaOH로 표면을 재생시켰다. 모든 데이터를 25°C에서 수집하였다. 기준 표면, 뿐만 아니라 블랭크 주입을 사용하여 응답 데이터를 프로세싱하였다. 데이터 세트 (2회 시험된 각각의 변이체 및 2개의 표면으로부터의 응답)를 상호작용 모델에 적합화시켜, 결합 파라미터를 획득하였다. 상이한 mAb 농도로부터의 데이터를 1:1 (마우스) 또는 1:2 (변이체) 상호작용 모델을 사용하여 전체적으로 적합화시켜, 겔보기 결합 속도 상수를 결정하였다. 괄호 안의 숫자는 마지막 자리수에서의 오차를 가리킨다.

[0365] **실시예 6: S1P에 대한 키메라 mAb**

[0366] 본원에서 사용된 용어 "키메라" 항체 (또는 "이뮤노글로불린")는, 특정 종으로부터 유래되거나 특정 항체 클래스 또는 서브클래스에 속하는 항체의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성인 중쇄 및/또는 경쇄를 포함하면서, 쇠(들)의 나머지부분은 또 다른 종으로부터 유래되거나 또 다른 항체 클래스 또는 서브클래스에 속하는 항체, 뿐만 아니라 이러한 항체의 단편 (원하는 생물학적 활성을 나타내는 한)의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성인 분자를 지칭한다 (상기 문헌 [Cabilly, et al.]; 문헌 [Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 81:6851 (1984)]).

[0367] 특정 하이브리도마 (ATCC 안전 기탁 보관 번호 SD-5362)로부터의 무린 항체의 활성 S1P 결합 영역을 함유하는 가변 영역 (Fv)을 인간 IgG1 이뮤노글로불린의 Fc 영역과 함께 사용하여 S1P에 대한 키메라 항체를 생성하였다. Fc 영역은 인간 항체의 CL, ChL 및 Ch3 도메인을 함유하였다. 특정 방법에 제한되지 않으면서, 인간 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA 또는 IgM의 Fc 영역으로부터 또한 키메라 항체를 생성할 수 있었다. 당업자가 인지하는 바와 같이, 무린 항-S1P mAb의 상보성 결정 영역 (CDR, 예를 들어 CDR1-3)에 인간 항체 프레임워크 영역 (예를 들어, Fr1, Fr4 등), 예컨대 IgG1의 프레임워크 영역을 이식함으로써 "인간화" 항체를 생성할 수 있다.

[0368] 직접적 ELISA 실험에 대해, S1P에 대한 키메라 항체는 완전 무린 모노클로날 항체와 결합 특성이 유사하였다. 결합 완충제 (33.6 mM Na₂CO₃, 100 mM NaHCO₃; pH 9.5) 중에서 BSA에 접합된 화학적으로 합성된 티올화-S1P 0.1 µg으로 코팅된 96웰 고결합 ELISA 플레이트 (코스타(Costar))에서 ELISA를 수행하였다. 티올화-S1P-BSA를 ELISA 플레이트에서 37°C에서 1시간 동안 또는 4°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 이어서, 플레이트를 PBS (137 mM NaCl, 2.68 mM KCl, 10.14 mM Na₂HPO₄, 1.76 mM KH₂PO₄; pH 7.4)로 4회 세척하고, PBST로 1시간 동안 실온에서 차단하였다. 1차 인큐베이션 단계를 위해, 75 µl의 샘플 (측정될 S1P 함유)을 PBST 중에 희석된 0.1 µg/ml의 항-S1P 모노클로날 항체 25 µl와 함께 인큐베이션하고, ELISA 플레이트의 웰에 첨가하였다. 각각의 샘플을 3중 웰에서 수행하였다. 실온에서 1시간 동안 인큐베이션한 후, ELISA 플레이트를 PBS로 4회 세척하고, 100 µl/웰의 0.1 µg/ml HRP 염소 항-마우스 2차 항체 (잭슨 이뮤노리서치)와 함께 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 플레이트를 PBS로 4회 세척하고, 테트라메틸벤지딘 (시그마)에 1-10분 동안 노출시켰다. 동일한 부피의 1M H₂SO₄를 첨가함으로써 검출 반응을 중지시켰다. EL-X-800 ELISA 플레이트 판독기 (바이오-테크 (Bio-Tech))를 이용하여 450 nm에서의 측정에 의해 샘플의 광학 밀도를 측정하였다.

[0369] 다시, 면역화된 동물의 혈청 내 또는 항체-생산 세포 예컨대 하이브리도마의 세포-적응용 배지 (예를 들어, 상청액) 내의 항체 역가를 측정하는 바람직한 방법은 ELISA 플레이트를 단백질 담체 예컨대 BSA에 공유결합으로 연결된 표적 리간드 (예를 들어, S1P, LPA 등의 티올화 유사체)로 코팅하는 것을 포함한다.

[0370] 특정 방법 또는 실시예에 한정하지 않으면서, 다른 지질 표적, 예컨대 LPA, PAF, 세라마이드, 스풀파티드, 세레브로시드, 카르디오리핀, 포스포티딜세린, 포스포티딜이노시톨, 포스파티드산, 포스포티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 에이코시노이드, 및 기타 류코트리엔 등에 대해 키메라 항체가 생성될 수 있다. 추가로, 원한다면, 이러한 지질들 중 다수가 또한 글리코실화 및/또는 아세틸화될 수 있다.

[0371] **실시예 7: 인간화 항-S1P 모노클로날 항체 LT1009 (소넵시주맵)의 생성 및 특성화**

[0372] S1P에 특이적으로 결합하는 무린 항-S1P 모노클로날 항체 306D (LT1002; 스펅고맵(상표명))는 다양한 동물 모델에서 혈관신생 및 종양 성장을 강력하게 억제하는 것으로 나타났다. 하기 논의된 바와 같이, 무린 CDR을 내부에 이식하기 위한 인간 프레임워크에 대한 서열 동일성 및 상동성 검색, 및 일부 프레임워크 역돌연변이를 가이드하기 위한 컴퓨터-생성 모델을 이용하여 LT1002를 인간화시켰다. 2개의 변이체 HuMAbHCLC₃ (LT1004) (경쇄 내에 3개의 역돌연변이가 있음) 및 HuMAbHCLC₅ (LT1006) (경쇄 내에 5개의 역돌연변이가 있음)가 나노몰 범위의

결합 친화성을 나타내었다. 인간화 변이체의 생물물리학적 및 생물학적 성질을 개선시키기 위해 추가적인 엔지니어링을 수행하였다. HCDR2 내의 유리-시스테인 잔기가 알라니노로 대체된 인간화 변이체 HuMabHC_{CysAla}LC₃ (LT1007) 및 HuMabHC_{CysAla}LC₅ (LT1009)는 피코몰 범위의 결합 친화성을 나타내었다. 모든 인간화 변이체가 연령-관련 황반 변성 (AMD)의 맥락막 신생혈관형성 (CNV) 모델에서 혈관신생을 억제하였고, 이때 모 무린 항체와 비교하여 HuMabHC_{CysAla}LC₅ (LT1009)가 우수한 안정성 및 생체내 효능을 나타내었다. 변이체 huMabHC_{CysAla}LC₅ (LT1009)를 소넵시주맵(상표명)으로 명명하였다.

[0373] 1. 항-S1P 항체에 대한 인간화 설계

[0374] 무린 mAb LT1002 (스펑고맵(상표명))의 가변 도메인을 CDR 이식 (윈터(Winter), 미국 특허 번호 5,225,539)을 통해 인간화시켰다. 문헌 [Kabat et al. 1991]에 기재된 바와 같은 서열 추가변성을 기초로 CDR 잔기를 확인하였다.

[0375] 이러한 연구에서, 구조 정렬 프로그램 (SR v7.6)을 사용하여 IMGT 및 카바트 데이터베이스 내의 인간 항체의 상동성 검색을 기초로 적합한 수용자 구조를 선별하였다. 개시 단계는 버니어(Vernier) (문헌 [Foote, J. & Winter, G. Antibody framework residues affecting the conformation of the hypervariable loops. J Mol. Biol. 224, 487-499 (1992)], 정규(Canonical) (문헌 [Morea, et al., Antibody modeling: implications for engineering and design, Methods 20, 267-279 (2000)]) 및 VH-VL 계면 (문헌 [Chothia, C., Novotny, J., Brucoleri, R., & Karplus, M. Domain association in immunoglobulin molecules]. The packing of variable domains. J Mol. Biol. 186, 651-663 (1985)]) 잔기에서 프레임워크 (FR)의 서열 동일성이 높고, 동일한 정규 클래스 및/또는 길이의 CDR이 있는 인간 FR을 확인하기 위해, 각각 LT1002 VH 및 VL 단백질 서열로 이러한 인간 중쇄 가변 (VH) 및 경쇄 가변 (VL) 서열 데이터베이스를 질의하는 것이었다. 마우스 항체의 개별적인 정렬된 잔기들에 대한 이러한 라이브러리의 각각의 구성원의 동일성을 프로그램을 사용하여 계산하였다. 마우스 FR과 가장 동일한 FR 서열이 있는 인간 서열을 확인하여, 인간 "수용자" 서열의 초기 후보 목록을 만들었다. 버니어, 정규 및 VH-VL 계면 (VCI) 잔기에서 마우스 항체에 대한 동일성이 가장 높은 서열들을 또한 계산하였다. 인간과 마우스 간의 이러한 위치들에서의 차이를 보존적 및 비-보존적 치환으로 분류하여, 최상의 프레임워크 선택에 LT1002로부터의 가장 낮은 개수의 비-보존적 VCI 차이가 있도록 하였다. LT1002의 CDR 루프 L3 및 H1가 정규 구조로 분류될 수 있었다. 이러한 L3 및 H1 구조를 사용하여, 동일한 정규 구조가 있는 인간 항체 FR을 선별하였다. 분류되지 않은 CDR에 대해, 마우스 항체와 CDR 길이가 동일한 인간 프레임워크를 선별하려 시도하였다. 이론적 근거는, CDR 루프 구조는 CDR 루프 서열 자체뿐만 아니라, 기초를 이루는 프레임워크 잔기 (정규 잔기)에 또한 의존적이라는 것이다. 따라서, 정규 CDR 구조 및/또는 CDR 길이가 매칭되는 인간 프레임워크는 이식된 마우스 CDR을 가장 적합한 배향으로 보유하여, 항원 결합 친화성을 유지할 것이다. 인간 프레임워크 서열의 선택에 의해 CDR H3를 제외한 모든 CDR에 대해 이를 달성하였다. 추가적으로, 일반적이지 않은 시스테인 또는 프롤린 잔기가 있는 프레임워크는 가능하면 제외하였다. 이러한 계산을 중쇄 및 경쇄 서열에 대해 별도로 수행하였다. 마지막으로, 최적으로 매칭된 서열들 내의 프레임워크 영역 전반에 걸친 개별적인 서열 차이를 비교하였다. 상기의 비교 계산에 최적으로 적합화된 인간 항체들 중에서, 항체 AY050707 및 AJ002773이 각각 경쇄 및 중쇄에 대한 가장 적합한 인간 프레임워크 제공물로 선별되었다. AY050707 프레임워크는 문헌 [van den Brink, et al. (Blood, 15 April 2002, Vol. 99, No. 8, pp 2828-2834)]에 기재되어 있고, 그의 서열은 진뱅크를 통해 입수가 가능하다 (수탁 번호 AY050707; 호모 사피엔스 클론 WR3VL 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역 mRNA, 부분적 cds.; 2001년 11월 13일 제출, 2002년 4월 8일 최종 수정).

[0376] 유사하게, AJ002773 항체 프레임워크는 문헌 [Snow, et al. Eur. J. Immunol. 28 (10), 3354-3361 (1998)]에 기재되어 있고, 그의 서열은 진뱅크를 통해 입수가 가능하다 (수탁 번호 AJ002772; 이뮤노글로불린 G4 중쇄 환자 2,2의 가변 영역 5에 대한 호모 사피엔스 mRNA; 1998년 11월 6일 제출, 2006년 10월 16일 최종 수정).

[0377] 또한, AY050707 (경쇄) 및 AJ002773 (중쇄) 서열은 둘 다 인간 및 다른 척추동물 종으로부터의 이뮤노글로불린 (IG) 및 T 세포 수용체 (TR) 뉴클레오티드 서열의 포괄적 데이터베이스인 IMGT/LIGM에서 확인된다. 상기 데이터베이스는 마리-폴 르프랑크(Marie-Paule Lefranc), LIGM (프랑스 몽펠리에)에 의해 1989년에 만들어졌고, 1995년 7월부터 온라인으로 이용가능하였다.

[0378] 제2 단계는 LT1002의 가변 영역의 분자 모델을 생성하고, 항원 결합에 영향을 미칠 수 있지만 버니어, 정규 및 계면 잔기의 균에는 포함되지 않은 FR 잔기를 확인하는 것이었다. 다양한 FR 잔기들이 CDR 루프의 구조에 영향을 미치는 방법 및 그 반대 경우의 방법을 더욱 잘 이해하기 위해 이식 공여자 및 수용자 가변 도메인의 다수의

구조적 특징을 조사하였다. CDR에 영향을 미칠 것 같은 LT1002 내의 비-보존된 FR 잔기가 버니어 및 정규 정의 (상기 참조)로부터 확인되었고, 따라서 인간 FR의 여러 잔기가 원래의 뮤린 아미노산으로 복구되었다 (역돌연변이).

[0379] 2. 돌연변이유발

[0380] 퀵체인지(QuikChange) 부위지정 돌연변이유발 키트 (스트라타진(Stratagene), 카탈로그 #200524)를 사용하여 가변 도메인 서열에서의 돌연변이를 생성시켰다. 50 ng의 이중 가닥 DNA 주형, 2.5 U의 PfuUltre HF DNA 폴리머라제 및 그의 상응하는 완충제 (스트라타진, 카탈로그 #200524), 10 mM dNTP 혼합물 및 125 ng의 각각의 돌연변이유발성 올리고뉴클레오티드 (5 mM 트리스-HCl (pH 8.0)에 재현탁됨), 및 0.1 mM EDTA로 개별 반응을 수행하였다. 95°C에서 30초 동안 초기 변성을 수행한 후, 16 사이클의 증폭 (95°C에서 30초, 55°C에서 60초 및 68°C에서 8분)을 수행되었다. 온도 사이클링 후, 최종 반응물을 37°C에서 1시간 동안 DpnI 소화물로 소화시켜, 메틸화 모 DNA를 제거하였다. 생성된 돌연변이체를 항체반응을 일으키는 XL1-블루(Blue) 이.콜라이로 형질전환시키고, 50 µg/ml 암피실린을 함유하는 LB-한천에 플레이트하였다. 이어서, 콜로니를 서열분석에 의해 점검하였다. 이어서, 각각의 돌연변이를 1 리터 진탕기 플라스크에서 배양하고, 엔도프리(EndoFree) 플라스미드 정제 키트 (퀴아젠, 카탈로그 #12362)를 이용하여 정제하였다.

[0381] 3. 인간화 항체 변이체의 생성

[0382] LT1002의 가변 도메인을 카파 및 중쇄의 인간 불변 영역을 함유하는 벡터 내로 클로닝함으로써 마우스-인간 키메라 항체 (chMAb S1P)를 구축하여, 포유동물 세포 내로의 전장 항체의 발현을 허용하였다. LT1002 V_H로부터의 카바트 CDR 1, 2 및 3이 AJ002773의 수용자 프레임워크 내로 이식된 결과로 인간화 중쇄가 생성되었다. AJ002773에 대한 가장 가까운 배선 유전자는 VH5-51이었고, 그의 리더 서열이 인간화 중쇄 변이체 내로 리더 서열로서 혼입되었다. VH5-51 리더 서열이 있는, LT1002 V_H의 제1 인간화 버전인 pATH200의 단백질 서열을 표 4에 나타내었다. LT1002의 V_H 도메인의 경우, 위치 2, 27, 37, 48, 67 및 69에서의 잔기는 버니어 잔기이거나 V_H 및 V_L 도메인의 계면에 있었고, CDR 배향에 영향을 미칠 것 같았다. 위치 37은 V_H 도메인과 V_L 도메인 간의 계면에 결정적인 것으로 보였다. 인간 프레임워크 내의 이러한 위치들에서의 잔기를 상응하는 위치에서 발견된 뮤린 잔기로 역돌연변이시켰다. 돌연변이 V37M, M48I 및 Y27F를 개별적으로 시험하였다. 1가지 버전 (pATH205)은 V67A + I69L와 함께 3개의 돌연변이 모두를 함유하였고, 또 다른 버전 (pATH206)은 모든 5개의 돌연변이 + V2A를 함유하였다.

[0383] LT1002 V_L로부터의 카바트 CDR 1, 2 및 3이 AY050707의 수용자 프레임워크 내로 이식된 결과로 인간화 경쇄가 생성되었다. AY050707에 대한 가장 가까운 배선 유전자는 L11이었고, 그의 리더 서열이 인간화 경쇄 구축물 내로 혼입되었다. pATH300 (LT1002 경쇄)의 단백질 서열을 표4에 나타내었다. 배선 리더 서열을 표 4에서 밑줄을 그어 나타내었다. V_L의 경우, 4개의 비-보존된 버니어 위치 4, 36, 49, 64가 뮤린 잔기로서의 역돌연변이에 대해 선별되었다 (이들이 CDR 루프의 구조를 지지하는데 수반되기 때문). LT1002의 분자 모델의 정밀검사는 Tyr 67이 CDR 표면에 가깝고, 항원 결합면을 향해 배향되며, S1P와 상호작용할 수 있음을 시사하였다. 따라서, S67Y 역돌연변이가 또한 나중의 인간화 버전에 추가되었다. 2개의 돌연변이가 별도로 도입되어, Y49S 또는 Y36F를 함유하는 2개의 버전이 생성되었다. 돌연변이들이 하기와 같이 조합된 여러 버전이 생성되었다: (Y49S, F4V), (Y49S, Y36F), (Y49S, Y36F, F4V), (Y49S, G64S), (Y49S, Y36F, F4V, G64S), (Y49S, Y36F, F4V, G64S, S67Y), (Y49S, G64S, S67Y).

[0384] 4. 인간화된 선도 후보의 선별

[0385] 기본적인 이식된 버전 (pATH 200 및 pATH 300) 및 역돌연변이를 함유하는 모든 변이체의 가변 영역을 인간 V_H 또는 V_L 불변 영역을 함유하는 발현 벡터 내로 클로닝하였다. 모든 인간화 변이체들을 키메라 (chMAb) 항체와 동일한 조건 하에 포유동물 세포에서 생산하였고, ELISA에 의해 S1P에의 결합에 대해 시험하였다. 수율은 인간화 변이체에 대해서 약 10-20 mg/l, chMAb S1P에 대해서 0.3-0.5 mg/l 였다. 환원 조건 하에서의 SDS-PAGE는 경쇄 및 중쇄의 예상 질량과 일치하는 25 kDa 및 50 kDa에서 2개의 밴드를 높은 순도 (>98%)로 나타내었다. 비-환원 조건 하에서는 약 150k의 예상 질량으로 단일 밴드가 관찰되었다. chMAb가 모 마우스 항체와 동일한 가변 영역을 함유하고, 인간화 항체와 동일한 불변 영역을 보유하며, 따라서 동일한 ELISA 프로토콜을 사용하여 검출할 수 있었기 때문에, 이들을 인간화 항체 결합 검정에서 표준물로 사용하였다.

- [0386] 6개의 무린 CDR이 돌연변이되지 않은 인간 프레임워크 내로 이식된 개시 인간화 항체는 S1P에 대한 어떠한 검출 가능한 결합도 나타내지 않았다. 키메라 중쇄와 회합된, 4개의 역돌연변이 (Y49S, Y36F, F4V 및 G64S)를 함유하는 카파 경쇄는 ELISA에 의해 측정시 S1P에 대한 준최적 결합을 나타내었다. 위치 Y67에서의 추가적인 돌연변이의 혼입은 결합을 유의하게 개선시켰다. 키메라 중쇄와 회합된, 역돌연변이 Y49S, Y36F, F4V, G64S 및 S67Y를 함유하는 버전 pATH308 및 역돌연변이 Y49S, G64S 및 S67Y를 함유하는 버전 pATH309 둘 다 ELISA에 의해 측정시 키메라 항체와 유사하게 S1P에 결합하는 항체를 생성하였다. 2개의 돌연변이 Y36F 및 F4V는 S1P 결합의 관점에서 필요한 역돌연변이로 간주되지 않았다. VL 프레임워크 내에서의 3 내지 5개의 역돌연변이의 엔지니어링이 활성을 복구하는데 필요하였다.
- [0387] 키메라 경쇄와 회합된, 중쇄의 인간 프레임워크 내로의 버니어 역돌연변이 V37M의 혼입이 키메라 항체와 유사한 결합 거동을 복구시키는데 충분하였다.
- [0388] 요약하면, LT1002 V_H 도메인의 인간화는 무린 프레임워크 서열로부터의 오직 1개의 아미노산만을 필요로 하는 반면, 무린 V_L 프레임워크 도메인에서는, 무린 모 LT1002와 등가인 결합을 달성하기 위해 3개 또는 5개의 무린 잔기가 유지되어야 했다.
- [0389] 5. 인간화 선도 후보의 최적화
- [0390] 무린 항-S1P 항체는 중쇄의 CDR2 내에 유리 시스테인 잔기 (Cys50)를 함유하고, 이는 항체 분자의 약간의 불안정성을 잠재적으로 야기할 수 있다. 부위 지정 돌연변이유발을 사용하여, 시스테인 잔기가 알라닌 (huMAbHCcysalaLC₃) (pATH207), 글리신 (huMAbHCcysalaLC₃), 세린 (huMAbHCcysserLC₃) 및 페닐알라닌 (huMAbHCcyspheLC₃)으로 치환된 pATH201의 변이체를 생성하였다. 또한 시스테인 돌연변이체 중쇄를 5개의 역돌연변이를 함유하는 인간화 경쇄 (pATH 308)와 함께 시험하였다 (huMAbHCcysalaLC₅ = LT1009). 변이체들을 포유 동물 세포에서 발현시킨 후, 시험관내 검정의 패널에서 특성화하였다. 중요하게, 인간화 변이체의 발현율이 chMAb S1P에 대한 것보다 유의하게 높았다.
- [0391] 6. 인간화 선도 후보의 심층 특성화
- [0392] i. 특이성. 인간화 변이체를 S1P 및 여러 기타 생체지질에 대한 경쟁적 ELISA 검정에서 특이성에 대해 시험하였다. 이러한 검정은 에피토프 맵핑을 허용하는 추가적인 이점을 갖는다. 인간화 항체 LT1009는 S1P의 직접적인 대사 전구체인 스펅고신 (SPH), 또는 S1P와 구조적 및 기능적으로 유사한 중요한 세포의 신호전달 분자인 LPA (리소포스파티드산)에 대해 교차반응성을 나타내지 않았다. 또한, rhuMAb S1P는 세라마이드 (CER), 세라마이드-1-포스페이트 (C1P)를 비롯한 다른 구조적으로 유사한 지질 및 대사물을 인식하지 않았다. 그러나, 예상대로, LT1009는 S1P의 유리 포스페이트기가 콜린 잔기에 묶여 있는 지질인 스펅고실 포스포콜린 (SPC)과 교차반응하였다. 중요하게, 모든 인간화 변이체들이 마우스 항체에 필적하는 특이성 프로파일을 나타내었다.
- [0393] ii. 결합 친화성. S1P가 코팅된 칩에 대한 IgG 결합의 비아코어 측정은 변이체 LT1004 또는 LT1006이 chMAb S1P와 유사한 낮은 나노몰 범위의 결합 친화성을 나타냈음을 보여주었다. 시스테인 잔기가 알라닌으로 대체된 인간화 변이체 LT1007 및 LT1009은 무린 모 LT1002 (스펅고삼(상표명))과 유사한 피코몰 범위의 결합 친화성을 나타내었다.
- [0394] iii. 안정성. 인간화 변이체들을 고온에서의 자극(challenge) 후 안정성에 대해 시험하였다. 상청액을 60 내지 74°C 범위의 온도에 적용함으로써 모든 인간화 변이체에 대해 열적 언폴딩(unfolding) 변이의 대략적인 중간점 (T_M)을 결정하였다. 50 내지 80°C 사이의 광범위한 온도에서의 열-자극(thermochallenging) 후 무린 항체 분자에 대해 관찰된 변성 프로파일을 기초로 이러한 온도가 선택되었다. 각각의 변이체의 결합 성질을 열-자극 전후에 결정하였다. 무린 항체는 65°C의 T_M 을 나타내었다. 변이체 huMAbHCcysalaLC₅ (LT1009)는 모든 다른 변이체와 비교하여 우수한 T_M 을 나타내었다. 하기 표 6에 선도 인간화 후보 및 그의 특성을 나타내었다.

표 6

선도 인간화 S1P mAb 후보 및 특성

중쇄 및 경쇄 내의 돌연변이의 수를 나타낸다.
 설명 칼럼은 중쇄 및 경쇄의 정체(identity)를 제시한다.

mAb	설명	중쇄에서의 돌연변이		경쇄에서의 돌연변이		시험관내 활성	
		CDR	프레임 워크	CDR	프레임 워크	결합 친화성 (K _D)	특이성 (ELISA)
LT1002	뮤린 mAb 스펙고맵	N/A	N/A	N/A	N/A	0.026 ± 0.000 nM	높음
LT1004	HuHCLC ₃ pATH201HC pATH309LC	0	1	0	3	1.060 ± 0.010 nM	높음
LT1006	HuHCLC ₅ pATH201HC pATH308LC	0	1	0	5	0.690 ± 0.010 nM	높음
LT1007	HuHCcysalaLC ₃ pATH207HC pATH309LC	1	1	0	3	0.0414 ± 0.0004 nM	
LT1009	HuHCcysalaLC ₅ pATH207HC pATH308LC	1	1	0	5	0.056 ± 0.001 nM	높음

[0395]

[0396]

iv. 서열

[0397]

천연 발생 항체와 같이, LT1009는 각각의 항체 분자를 이루는 각각의 2개의 경쇄 폴리펩티드 및 각각의 2개의 중쇄 폴리펩티드 내에 3개의 상보성 결정 영역 (각각 "CDR")를 포함한다. 이러한 6개의 CDR 각각의 아미노산 서열이 바로 아래에 제공된다 ("VL"은 이뮤노글로불린 경쇄의 가변 영역을, "VH"는 이뮤노글로불린 중쇄의 가변 영역을 가리킴).

CDR1 VL: ITTTDIDDDMN [서열 10]
 CDR2 VL: EGNILRP [서열 11]
 CDR3 VL: LQSDNLPFT [서열 12]
 CDR1 VH: DHTIH [서열 13]
 CDR2 VH: AISPRHDITKYNEMFRG [서열 18]
 CDR3 VH: GGFYGSTIWFDF [서열 15]

[0398]

[0399]

실시예 8: 인간화 S1P mAb 생산 및 정체

[0400]

본 실시예는 생물활성 지질 스펙고신-1-포스페이트 (S1P)에 높은 친화성으로 결합하는 재조합 인간화 모노클로날 항체 (LT1009)의 생산을 기재한다. LT1009는 2개의 동일한 경쇄 및 2개의 동일한 중쇄로 구성된 전장 IgG1k 이소형 항체이고, 전체 분자량은 대략 150kDa이다. 중쇄는 N-연결 글리코실화 부위를 함유한다. 올리고사카라이드 구조의 성질은 아직 결정되지 않았지만, 코어 푸코스가 있는 복합적 비안테너리(biantennary) 구조인 것으로 예측된다. 우세한 당형태(glycoform)의 성질은 현재 알려져 있지 않다. 중쇄의 불변 도메인 내의 리신 잔기의 존재로 인해 일부 C-말단 이질성이 예상된다. 2개의 중쇄는 2개의 사슬간 디설피드 결합을 통해 서로 공유결합으로 커플링되고, 이는 인간 IgG1의 구조와 일치한다.

[0401]

원래 LT1009는 S1P로 면역화된 마우스로부터 생성된 하이브리도마를 사용하여 생산된 뮤린 모노클로날 항체 (LT1002; 스펙고맵(상표명))로부터 유래되었다. 뮤린 항체의 인간화는 6개의 뮤린 CDR을 뮤린 모 항체에 대한 구조 유사성으로 선별된 인간 항체 프레임워크의 CDR 대신에 삽입하는 것을 수반하였다. 인간화 항체를 엔지니어링하기 위해 프레임워크 내에서 일련의 치환이 이루어졌다. 이러한 치환은 역돌연변이로 칭해지고, 인간 잔기를 항원과 항체의 상호작용에서 중요한 역할을 하는 뮤린 잔기로 교체하였다. 최종 인간화 버전은 중쇄의 가변 도메인의 인간 프레임워크 내의 1개의 뮤린 역돌연변이 및 경쇄의 가변 도메인의 인간 프레임워크 내의 5개의 뮤린 역돌연변이를 함유하였다. 또한, 중쇄의 CDR #2 내에 존재하는 1개의 잔기가 알라닌 잔기로 치환되었다. 이러한 치환은 항체 분자의 안정성 및 효능을 증가시키는 것으로 나타났다.

[0402]

인간화 가변 도메인 (중쇄 및 경쇄 둘 다)을 론자(Lonza) GS 유전자 발현계로 클로닝하여, 플라스미드 pATH1009

를 생성하였다. 론자 GS 발현계는 선별성 마커 글루타민 신테타제 (GS) 및 항체 유전자의 불변 도메인을 보유한 발현 벡터로 구성된다. GS는 글루타메이트 및 암모니아로부터의 글루타민의 생합성을 담당하는 효소이다. 항체 유전자 및 선별성 마커를 둘 다 보유하는 벡터를 무혈청 배지에서 성장에 대해 개조된 독점적 (proprietary) 차이니즈 햄스터 난소 숙주 세포주 (CHOK1SV) 내로 형질감염시키고, 외인성 글루타민 없이 세포가 생존하도록 하기 위해 충분한 글루타민을 제공하였다. 또한, 특이적 GS 억제제인 메티오닌 숏폭시민 (MSX) 을 배지에 보충하여, 벡터가 제공하는 GS 활성이 있는 세포주만이 생존할 수 있도록 내인성 GS 활성을 억제하였다. pATH1009로 형질감염된 생성 CHO 세포주를 LH1이라 칭하였다.

[0403] 상기 실시예에 기재된 천연 배선 유전자 리더 서열이 사용된 GS 발현 벡터 주쇄에서 리더 서열로 대체되어 플라스미드 pATH1009를 생성한다는 것을 유념해야 한다. 후자의 리더 서열은 LT1009 중쇄의 N-말단에서 "mewswv"로 시작하는 19개 아미노산으로 볼 수 있으며 (서열 19 및 24), LC 리더는 "msvpt" (서열 20 및 26의 N-말단에서 나타나는 바와 같음)로 시작하는 20개 아미노산이다.

[0404] 형질감염된 CHO LH1 세포를 MSX의 존재 하에 글루타민이 없는 배지에서 성장하는 능력으로 선별하였고, 단리물 (클론)을 활성 LT1009의 높은 수준의 분비에 대해 선별하였다. LH1 275는, 모든 로트의 LT1009 항체 생성물의 생산을 위해 마스터 셀 뱅크(Master Cell Bank; MCB)의 생성에 대해 선별된 pATH1009 벡터를 함유하는 LH1 CHO 세포주의 선도 클론에 주어진 명칭이다. 이어서, 독성학 연구 및 임상 개발을 위한 물질이 독소(tox) 및 임상 개발용으로 생산되었다.

[0405] ATCC 기탁: pATH1009 플라스미드를 함유하는 이.콜라이 StB12가 아메리칸 타입 컬처 콜렉션(American Type Culture Collection)에 기탁되었다 (기탁 번호 PTA-8421). pATH1009 벡터를 함유하는 CHO 세포주 LH1 275 또한 아메리칸 타입 컬처 콜렉션에 기탁되었다 (기탁 번호 PTA-8422).

[0406] 서열:

[0407] LT1009의 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드에 대한 뉴클레오티드 및 아미노산 서열이 바로 아래에 열거된다. 리더 서열 (론자 GS 발현 벡터로부터)에 밑줄이 그어져 있으며; CDR은 볼드체이다.

[0408] 가변 도메인의 LT1009 HC 아미노산 서열 [서열 19]

```

1  mewswvflfflsvttgvhsevqlvqsgaevkkpgeslkiscqsfgyifid
51  htihwmrqmpggglewmgaisprhdi tkynemfrgqvtisadkssstayl
[0409] 101  qwsslkasdtamyfcar ggyfgstiwfdfwgqgtmvtvss
    
```

[0410] 가변 도메인의 LT1009 LC 아미노산 서열 [서열 20]

```

1  msvptgvlgl1111w1tdarcettvtqspfsflsasvgrvttitc itttdid
51  ddmnwfqqepgkapkllis segnilrgvpsrfsssgygtdf1tisklqp
[0411] 101  edfatyycl qsdnlpftfgqgk1eik
    
```

[0412] 중쇄 및 경쇄 가변 도메인을 코딩하는 상응하는 뉴클레오티드 서열이 바로 아래에 열거된다. 리더 서열 (론자 GS 발현 벡터로부터)에 밑줄이 그어져 있으며; 리더 바로 앞의 서열은 HindIII 절단 부위 (aagctt) 및 코작 (Kozak) 킨센시스 서열 (gccgccacc)이고, 이는 번역 과정의 개시에서 주요 역할을 하며; CDR은 볼드체이다.

[0413] 가변 도메인의 LT1009 HC 핵산 서열 [서열 21]

```

1  aagcttgccc ccaccatgga atggagctgg gtgttcctgt tctttctgtc
51  cgtagaccaca ggcgtgcatt ctgaggtgca gctggtgcag tctggagcag
101  aggtgaaaaa gcccggggag tctctgaaga tctcctgtca gagttttgga
151  tacatcttta tcgaccatac tattcactgg atgcgccaga tgcccgggca
201  aggcctggag tggatggggg ctatttctcc cagacatgat attactaaat
251  acaatgagat gttcaggggc caggtcacca tctcagccga caagtccagc
301  agcaccgcct acttgacgtg gagcagcctg aaggcctcg acaccgccat
351  gtatttctgt gcgagagggg ggttctacgg tagtactatc tggtttgact
[0414] 401  tttggggcca agggacaatg gtcaccgtct cttca
    
```

[0415] 가변 도메인의 LT1009 LC 핵산 서열 [서열 22]

```

1  aagcttgccg ccaccatgtc tgtgectacc caggtgctgg gactgctgct
51  gctgtggctg acagacgccc gctgtgaaac gacagtgcg cagtctccat
101 cttctctgtc tgcactgtga ggagacagag tcaccatcac ttgcataacc
151 accactgata ttgatgatga tatgaactgg ttccagcagg aaccagggaa
201 agcccctaag ctctgatct ccgaaggcaa tattcttcgt cctgggggtcc
251 catcaagatt cagcagcagt ggatatggca cagatttcac tctcaccatc
301 agcaaattgc agcctgaaga ttttgcaact tattactggt tgacagtgga
351 taacttacca ttacttttcg gccaaaggac caagctggag atcaaa
    
```

[0416]

[0417] CDR (볼드체) 및 리더 영역 (밑줄); 힌지 영역 (이탤릭체)을 갖는 LT1009 전장 HC 뉴클레오티드 (cDNA) 서열 [서열 23]. 리더 바로 앞의 서열은 HindIII 절단 부위 (aagctt) 및 코작 서열 (gccgccacc)이다.

```

aagcttgccgccaccatggaatggagctgggtgttctctgttctttctgtccgtgaccacagcgctgcatt
ctgaggtgcagctgtgtcagctctggagcagaggtgaaaaagccccggggagtctctgaagatctctgtca
gagttttggatacatctttatcgaccatactattcactggatgctccagatgccgggcaaggcctggag
tggatgggggctatttctccagacatgatattactaaatacaatgagatgttcaggggccaggtcacca
tctcagccgacaagtccagcagcaccgctacttgcagtgagcagcctgaaggcctcggacaccgcat
gtatttctgtgcgagaaggggggtctacggtagtactatctggtttgacttttggggccaaggacaatg
gtcaccgtctctcagcctccaccaagggcccatcggctcttccccctggcaccctcctccaagagcacct
ctgggggacacagcggccctgggtgctcctcaaggactacttccccgaaccggtgacgggtgctgtggaa
ctcagggcgcctgaccagcggcgtgcacaccttccccggtgtcctacagtcctcaggactctactccctc
agcagcgtggtgaccgtgcctccagcagcttgggcaaccagacctacatctgcaactgaaatcaaaagc
ccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatctgtgacaaaactcacacatgccaccgctg
cccagcacctgaactcctgggggaccgtcagctcttctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatg
atctccggaccctgaggtcacatgctggtggtggagcgtgagccacgaagaccctgaggtcaagtcca
actggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaagccgctgggagcagtagcacaacagcac
gtaccgtggtgagcgtctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaag
gtctccaacaaagcctccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaac
cacaggtgtacaccctgccccatccccggagagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggt
caaaggcttctatccagcagacatcgccgtggagtgaggagcaatgggagcgggagaacaactacaag
accagcctccctgctgactccgacgctccttctctctctatagcaagctcaccgtggacaagagca
ggtggcagcagggaaagctcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctctgcacaaccactacacgcagaa
gagcctctccctgctcgggtaaatag
    
```

[0418]

[0419] 리더 (밑줄)를 가지며 힌지 영역이 제거된 LT1009 HC 아미노산 서열. CDR은 볼드체로 나타낸다 [서열 24].

```

1  mewsvvflff lsvttgvhse vqlvqsgaev kkpgeslkis cqsfgyifid
51  htihwmrqmp ggglewmgai sprhditkyn emfrgqvttis adkssstayl
101 qwsslkasdt amyfcarggf ygstiwfdfw gggtmvtvss astkgpsvfp
151 lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsaltsgv htfpavlqss
201 glyslssvvt vpssslgtqt yicvnhkps ntkvdkrvap ellggpsvfl
251 fppkpkdtlm isrtpevtcv vvdvshedpe vkfnwyvdgv evhnaatkpr
301 eeqynstyrv vsvltvlhqd wlngkeykck vsnkalpapi ektiskakgq
351 prepqvytlp psreemtknq vsltclvkgf ypsdiavewe sngqpennyk
401 ttpvldsdg sfflyskltv dksrwqqgnv fscsvmheal hnhytqksls
451 lspgk
    
```

[0420]

[0421] 리더 (밑줄) 및 CDR (볼드체)을 갖는 LT1009 LC 전장 뉴클레오티드 서열 [서열 25]; 리더 바로 앞의 서열은 HindIII 절단 부위 (aagctt) 및 코작 서열 (gccgccacc)이다.

1 aagcttgccg ccaccatgtc tgtgcctacc caggtgctgg gactgctgct
 51 gctgtggctg acagacgccc gctgtgaaac gacagtgacg cagtctccat
 101 ccttcctgtc tgcactgtga ggagacagag tcaccatcac ttgc**ataacc**
 151 **accactgata ttgatgatga tatgaact**gg ttccagcagg aaccagggaa
 201 agcccctaag ctctgatct ccga**agggcaa tattcttcgt** cctgggggtcc
 251 catcaagatt cagcagcagt ggatatggca cagatttcac tctcaccatc
 301 agcaaattgc agcctgaaga ttttgcaact tattactggt **tgcaagagtga**
 351 **taacttacca ttact**ttcg gccaaaggac caagctggag atcaaacgta
 401 cggtggtgctg accatctgtc ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg
 451 aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg ctgaataact tctatcccag
 501 agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa tcgggtaact
 551 cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc
 601 agcagacccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta
 651 cgctgcgaa gtcaccatc agggcctgag ctgcccgtc acaaagagct
 701 tcaacagggg agagtgttag

[0422]

[0423] 리더 (밑줄) 및 CDR (볼드체)를 갖는 LT1009 LC 아미노산 서열 [서열 26].

1 msvptqvlgl lllwlt**dar**c ettvtspsf lsasvdrvt itc**itttdid**
 51 **ddmn**wfqep gkapkllise **gnilr**pgvps rfsssgygtf ftltisklqp
 101 edfatyy**clq sdnlp**ftfgg gtkleikrtv aapsvfifpp sdeqlksgta
 151 svvcllnfy preakvqkwv dnalqsgnsq esvteqdsd styslsstlt
 201 lskadyekhk vyacevthqg lsspvtkfn rgcc

[0424]

[0425] 리더 서열이 없는 (또한 앞선 뉴클레아제 절단 부위 및 코작 서열이 없음) LT1009 중쇄 및 경쇄의 서열은 다음과 같다. CDR은 볼드체로 나타낸다.

[0426] 가변 도메인의 LT1009 HC 아미노산 서열 [서열 27]

evqlvqsgaevkkgpeslkiscqsfgyifid**htih**wmrqmpggglewmg**aisprhdi**tkynemfrgqvtti
 sadkssstaylqwsslkasdtamyfcar**ggyfstiw**fdfwgggtmvtvss

[0427]

[0428] 가변 도메인을 코딩하는 상응하는 LT1009 HC 뉴클레오티드 서열 [서열 28]

gaggtgcagctgggtgcagctctggagcagaggtgaaaaagcccggggagctctgaagatctcctgtcaga
 gttttggatacatctttatc**gaccatactattcact**ggatgctgcagatgcccgggcaaggcctggagtg
 gatgggg**gctatttctcccagacatgatattactaaatacaatgagatgttcaggggc**caggtcaccatc
 tcagccgacaagtccagcagcaccgcctacttgcagtgagcagcctgaaggcctcggacaccgcatgt
 atttctgtgcgagag**gggggtctctacgtagtactatctggtttgacttt**ggggccaagggacaatggt
 caccgtctcttca

[0429]

[0430] 가변 도메인의 LT1009 LC 아미노산 서열 [서열 29]

etvttspsfilsasvdrvtitc**itttdid**ddmnwfaqepgkapkllise**gnilr**pgvps
 rfsssgygtfdftltisklqpedfatyy**clqs**dnlpftfgggtkleik

[0431]

[0432] 가변 도메인을 코딩하는 상응하는 LT1009 LC 뉴클레오티드 서열 [서열 30]

gaaacgacagtgacgcagctctccatccttctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgca
taaccaccactgatattgatgatgatgaactggttccagcaggaaccagggaaagcccctaagctcct
 gatctcc**gaaggcaatattcttcgtcct**gggggtcccataagattcagcagcagtgatattggcacagat
 ttcactctcaccatcagcaaatgcagcctgaagattttgcaacttattactgt**ttgcagagtgaact**
taccattcactttcgcccaagggaccaagctggagatcaaa

[0433]

[0434] 리더가 없는 전장 LT1009 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 다음과 같다 (CDR은 볼드체임).

[0435] 리더가 없고 (또한 앞선 절단 부위 및 코작 서열이 없음) 힌지 (밑줄)를 포함하는 LT1009 전장 중쇄 아미노산 서열 (서열 31)

evqlvqsgaevkpkgeslkiqscsfgyifidhtihwmrqmpggglewmgaisprhdi tkynemfrgqvtti
 sadkssstaylqwsslkasdtamyfcarggfygsti wfdfwgqgmvvtvssastkqpsvflapssksts
 ggtaalgcclvkdyfpepvtvswngalstgsvhtfpavllqssglyslsvvtpssslgtqtyicnvnhkp
 sntkvdkrvepkscdkthtppcpapellggpsvflfppkpkdtlmsirtpevtcvvvdvshedpevkfn
 wyvdgvevhnatkpreeqynstyrvsvlvtvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprep
 qvytlppsreemtknqvsltclvkgyfypsdiawewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksr
 wqggnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk

[0436]

[0437]

리더가 없는 LT1009 전장 경쇄 아미노산 서열 [서열 32]

ettvtqspflsasvgrvtitcitttdiddmwfqqepgkapklisegnilrpgvpsrfsssgygt
 ftltisklqpedfatyyclqsdnlpftfgggtkleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfy
 preakvqkwvdnalqsgnsqesvteqskdstyslslstltliskadyekhkvyacevthqglsspvtksfn
 rgec

[0438]

[0439]

상응하는 뉴클레오티드 서열 (리더 또는 앞선 뉴클레아제 또는 코작 부위가 없음)이 아래에 있다. 유전 코드의 축퇴성(degeneracy)으로 인해 대안적인 뉴클레오티드 서열이 또한 실질적으로 임의의 주어진 아미노산 서열을 코딩할 수 있음을 이해할 것이다.

[0440]

LT1009 전장 중쇄 뉴클레오티드 (cDNA) 서열 [서열 33]

gaggtgcagctggtgcagctcggagcagaggtgaaaaagcccggggagctctcgaagatctcctgtcaga
 gtttttgatacatctttatcagcaactactattcactggatgctgcccagatgcccgggcaaggcctggagtg
 gatgggggctatttctcccagacatgatattactaaatacaatgagatgttcaggggcccaggtcaccatc
 tcagccgacaagtccagcagcaccgcctacttgagctggagcagcctgaaggcctcggacaccgcatgt
 atttctgtgctgagaggggggtctactcaggtactactctggtttgacttttggggccaagggacaatggt
 caccgtctctcagcctccaaccaagggcccctcgtcttccccctggcaccctcctccaagagcaccctc
 gggggcagcagcggcctgggctgctggtcaaggactacttccccgaaccgggtgacgggtgctggtgaact
 caggcgcctgaccagcggcgtgcacacctccccgctgtcctacagctcctcaggactctactccctcag
 cagcgtggtgaccgtgcccctccagcagcttgggcaaccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccc
 agcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtagcaaaaactcacacatgccaccggtgcc
 cagcacctgaactcctggggggaccgtcagctctcctcttcccccaaaaaccaaggacaccctcatgat
 ctccccgaccctgaggtcacatgctggtggtggagctgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaac
 tggtagctggagcggctggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggaggagcagtaacaacagcagct
 accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccagactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggt
 ctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgagaacca
 caggtgtacacctgccccatccccggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtca
 aaggcttctatcccagcagatcgccgtggagtgagcaatgggagcgggagaaactacaagac
 cagcctccccgtgctgactccgagcgtccttcttctctatagcaagctcaccgtggacaagagcagg
 tggcagcaggggaactcttctcatgctcctgctgatgcatgaggtctgcacaaccctacacgcagaaga
 gcctctccctgtctcgggtaaatag

[0441]

[0442]

LT1009 전장 경쇄 뉴클레오티드 서열 [서열 34]

gaaacgacagtgacgcagctcctcatccttccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgca
taaccaccactgatattgatgatgatgaactggttccagcaggaaccagggaaagccctaaagctcct
 gatctccgaaggcaatattctctcctcgggtcccatcaagattcagcagcagtgatattggcacagat
 ttcactctcaccatcagcaaatgacagcctgaagattttgcaacttattactgt**ttgcagagtgaact**
taccattcactttcgccaagggaccaagctggagatcaaacgtacgggtggctgcaccatctgtcttcat
 ctccccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgctgctgaataacttctat
 cccagagagggccaaagtacagtggaagtgataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgca
 cagagcaggacagcaaggacagcaccctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaagcagactacga
 gaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcaccatcagggcctgagctcggcgtcacaagagcttcaac
 aggggagagtgtag

[0443]

[0444]

LT1009 중쇄 상의 C-말단 리신이 성숙 중쇄 단백질 상에 항상 존재하는 것은 아닐 수 있다.

[0445]

LT1009 중쇄에 대한 뉴클레오티드와 아미노산 서열이 단백질의 마지막 (대부분의 C-말단) 아미노산 잔기로서 리신을 나타내는 반면, LT1009가 발현되는 경우, 예를 들어 CHO 세포 클론 LH1 275는 C-말단 리신을 함유하지 않

는다. 이는 펩티드 맵핑에 의해 나타나며, 이론에 얽매이지 않기를 바라면서, 포유동물계에서 단백질의 번역후 변형으로부터 일어나는 것으로 여겨진다. 또한 이론에 얽매이지 않기를 바라면서, 다른 발현계, 특히 비포유동물계에서, C-말단 리신은 성숙 LT1009 중쇄 상에 존재하는 것으로 여겨진다.

[0446] CHO 세포에서 발현되는 LT1009 중쇄 아미노산 서열 (즉, 리더 및 C-말단 리신이 없음)을 아래에 나타낸다 (CDR은 볼드체이고, 힌지는 이탤릭체임) [서열 35].

```
evqlvqsgaevkkpgeslkiscqsfgyifiddhthhwmrqmpggglewmgaisprhditkynemfrgqvti
sadsksstaylqwsslkasdtamyfcarggyfystiwfdfwgggtmvtvssastkgpsvflapssksts
ggtaalgclvdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavllqssgylslsvvtvpssslgtqtyicnvnhkp
sntkvdkrvepkscdkthtcppepapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfn
wyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprep
qvvtlppsreemtknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksr
wqqgnvfscsvmhhealhnhytqkslsslspg
```

[0447]

[0448] 이 아미노산 서열을 코딩할 수 있는 뉴클레오티드 서열의 예를 아래에 서열 36으로 나타낸다. 유전 코드의 축퇴성으로 인해 다중 뉴클레오티드 서열이 동일한 아미노산 서열을 코딩할 수 있으며, 이러한 이유로, 아미노산 서열을 코딩하는 것으로 본원에 나타낸 이들 뉴클레오티드 서열 및 다른 뉴클레오티드 서열이 예시의 목적으로 인지된다는 것을 이해할 것이다. CDR은 볼드체로 나타내고, 힌지 영역은 이탤릭체로 나타낸다.

```
gaggtgcagctggtgagctgtgagcagaggtgaaaaagccggggagctctgaagatctcctgtcaga
gttttgatacatctttatgaccatactattcactggtatgcgccagatgccgggcaaggcctggagtg
gatgggggctatttctcccagacatgatattactaaatacaatgagatgttcaggggccaggtcaccatc
tcagccgacaagtcagcagaccgctacttgcagtgagcagcctgaaggcctcggacaccgcatgt
atctctgtgagagaggggggttctacggtagtactatctggtttgactttggggccaagggacaatggt
caccgtctctcagcctccaccaagggcccatcggctcttccccctggcaccctcctccaagagcacctct
gggggcacagcggccctgggctgctcgtgcaaggactacttccccgaaccgggtgacggtgtcgtggaact
caggcgcctgaccagcggcgtgcacacctcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcag
cagcgtggtgaccgtgcccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaactgaatcacaagccc
agcaacaccaaggtggacaagagagtggtgagagggccagcacagggagggaggtgtctgctggaagcc
aggctcagcgtcctgctgagcagcatcccgctatgcagtcaccagtcagggcagcaaggcagggccccg
tctgctcttccccggagggcctctgcccggccactcatgctcagggagagggctctctggtttttcc
ccaggtctgggagcagcaggtgaggtgccccctaacccagccctgcacacaaagggcaggtgtggg
ctcagacctgccaagagccatataccgggaggaccctgcccctgacctaaagccaccccaaaagccaaact
ctccactccctcagctcggacaccttctctcctcccagattccagtaactcccaatctctctctgagaga
gccccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccacgtgcccaggtaaagccagccagggcctcgccctcc
agctcaaggcgggacaggtgcccctagagtagcctgcacagggacagggccccagcgggtgctgacacg
tccacctccatctcttctcagcactgaactcctggggggaccgtcagctcttctcttccccccaaaac
ccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaaga
ccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggtgaggtgcataatgccaagacaaagccgaggag
gagcagtagaacagcagcgtaccgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggtggtgaatggca
aggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaa
aggtgggaccctgggggagggccacatggacagagggcggctcggccccacctctgcctgagaggt
gaccgctgtaccaacctctgtcccctacagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcc
cgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcg
ccgtggagtgaggagcaatgggacggcggagaaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccga
cggctccttcttctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctca
tgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagacctctcctgtctccgggttag
```

[0449]

[0450] LT1009의 펩티드 맵핑

[0451] LT1009의 펩티드 맵핑 (4가지 상이한 로트, 모두 CHO 세포주 LH1 275에서 발현)으로 단백질 서열의 >99%를 확인할 수 있었다. 관찰되지 않은 유일한 펩티드는 단일 아미노산이었다. 탈글리코실화 반응의 증거는 중쇄의 단편 T23에 존재했으며, 여기서 아스파라긴 (N)은 탈글리코실화시 아스파르트산 (D)으로 전환되었다. 이는 상기 부위에서의 앞선 글리코실화를 나타내며, 이는 중쇄 아미노산 서열의 아미노산 301 (N)에 상응하였다 (예를 들어, 서열 31에 나타낸 바와 같음). C-말단 리신이 CHO 세포주 LH1 275에서 발현되는 LT1009 중쇄에 존재하지 않는다는 것이 또한 펩티드 맵핑에 의해 나타났다.

[0452] **실시예 9: 뮤린 mAb (스핑고답) 대 인간화 mAb (소넵시주답)의 생체내 효능**

[0453] 스펡고답 (LT1002) 및 소넵시주답 (LT1009)을, 2007년 10월 26일 출원된 발명의 명칭 "스핑고신-1-포스페이트 결합을 위한 조성물 및 방법"의 미국 특허 출원 일련 번호 11/924,890 (대리인 문서 번호 LPT-3010-UT) (본원에 그 전문이 포함됨)에 개시된 동물 및 시험관내 모델의 조합에서 비교하였다.

[0454] 인간화 항체 변이체 및 뮤린 항체를 AMD의 CNV 동물 모델에서 신생-혈관형성을 억제하는 그의 능력에 대해 비교하였다. 인간화 변이체 중 세 가지는 CNV 영역의 측정에 의해 평가된 바와 같이 뮤린 항체와 본질적으로 동등하게 혈관신생을 억제하였다. 뮤린 mAb LT1002 (스핑고답(상표명)) 및 인간화 mAb LT1009 (소넵시주답(상표명))는 둘 다 CNV의 상기 마우스 모델에서 병변 크기를 유의하게 감소시켰다. 시험된 모든 mAb는 병변 크기의 대략 80-98% 감소를 나타내었으며, 이는 모든 경우에서 유의했다 (염수에 대하여 $p < 0.001$). 게다가, LT1007 및 LT1009는 또한 비-특이적 항체 대조군과 비교하여 유의한 억제 ($p < 0.05$)를 나타내었다. 병변 크기의 퍼센트 억제는 LT1002 (뮤린)에 대해 대략 80%, LT1004 (인간화)에 대해 82%, LT1006에 대해 81% 및 LT1009에 대해 99%였다. 따라서, LT1009는 상기 생체내 신생혈관형성의 모델에서 가장 활성이었다.

[0455] LT1009는 또한 미숙아 망막병증의 뮤린 모델에서 망막 신생혈관형성의 발병을 감소시키는데 있어 효과적이었다 [2007년 10월 26일 출원된 발명의 명칭 "스핑고신-1-포스페이트 결합을 위한 조성물 및 방법"의 미국 특허 출원 일련 번호 11/924,890 (대리인 문서 번호 LPT-3010-UT) (본원에 그 전문이 포함됨)]. LT1009의 유리체내 투여 (5.0 $\mu\text{g}/\text{눈}$)는 염수 대조군과 비교하여 망막 신생혈관형성에서 거의 4배 감소를 유발하였다.

[0456] LT1009는 또한 매트릭셀 플러그 검정에서 VEGF-유도된 혈관신생의 거의 80%를 차단하였다. 이 감소는 유의하며 (VEGF 단독과 비교하여 $p < 0.05$), LT1009의 강력한 항-혈관신생 활성이 확인되고, LT1009가 VEGF 유발된 혈관신생을 유의하게 억제할 수 있음을 강하게 시사한다. 이러한 발견은, S1P 항체가 뮤린 동소 유방암 모델에서 VEGF를 비롯한 여러 혈관신생 인자의 혈청 수준을 감소시키는 것에 의한 엘파스(Lpath)의 종양학 프로그램으로부터의 데이터와 일치하였다.

[0457] LT1009는 또한 브루크막의 레이저 파열에 따른 맥락막 신생혈관형성 및 혈관 누출을 감소시킨다. 맥락막 신생혈관형성 (PECAM-1로 염색)의 영역은 LT1009로 처리한 동물에 대해 대략 0.015 mm^2 , 염수-처리 대조군 동물에 대해 대략 0.03 mm^2 였다. 이는 신생혈관형성의 50% 감소였다 ($p = 0.018$). 맥락막 신생혈관형성으로부터의 누출 영역 (플루오레세인으로 염색)은 LT1009로 처리한 동물에 대해 대략 0.125 mm^2 , 염수-처리 대조군 동물에 대해 대략 0.2 mm^2 였다. 이는 혈관 누출의 대략 38% 감소였다 ($p = 0.017$).

[0458] 모델 (예를 들어 혈관신생 및 암에 대한 모델)에서 LT1009 (소넵시주답)의 효능을 보여주는 이들 및 다른 결과는 2007년 10월 26일 출원된 발명의 명칭 "스핑고신-1-포스페이트 결합을 위한 조성물 및 방법"의 미국 특허 출원 일련 번호 11/924,890 (대리인 문서 번호 LPT-3010-UT) (본원에 그 전문이 포함됨)에 개시되어 있다.

[0459] **실시예 10 : 항-S1P 항체 LT1002 및 LT1009는 각각 c57/bl6 마우스 또는 시노물구스 원숭이에게 투여시 림프구 수를 감소시킨다**

[0460] **LT1002를 사용한 뮤린 연구**

[0461] 본 연구의 목적은 C57/BL6 마우스에게 매일 투여에 따라 뮤린 항-S1P 모노클로날 항체, LT1002의 독성 및 독성역학 프로파일을 측정하는 것이었다. 연구는 독립적 계약 실험 기관인 랩 리서치 인크(LAB Research, Inc.)에 의해 수행되었다. LT1002 투여 용액을 꼬리 정맥을 통해 볼루스 정맥내 주사로 (1-14 일), 이어서 볼루스 복강내 주사로 (15-28 일) (대략 0.5-1분의 기간에 걸쳐서) 각각의 군의 동물에게 연속 28일 동안 투여하였다. 처리군 동물에게 LT1002를 30, 75 또는 200 mg/kg (군 당 $n=6$)으로 투여하고, 염수 (비히클) 대조군으로서 PBS로 처리한 동물과 비교하였다.

[0462] 연구 동안, 동물을 사망률, 임상 조건, 체중 및 음식물 소비에 대한 효과에 관하여 모니터링하였다. 혈액 샘플은 혈액학, 응고 및 임상 화학의 평가를 위한 부검시에 동물의 하위군으로부터 수집하였다. 연구 동물을 안락사시키고, 부검 실험을 수행하였다. 선택 기관을 칭량하고, 조직의 전체 목록을 유지하였다. 조직 병리학 실험을 모든 대조군 및 고용량 동물 (200 $\text{mg}/\text{kg}/\text{일}$) 및 모든 이상으로부터의 전체 조직 목록 상에서 수행한 반면, 표적 기관은 낮은 용량의 군에 대해 검사하였다. 혈액 샘플은 1일, 14일 및 28일째에 독성역학 동물 (3마리 동물/성별/군/시점)으로부터 수집하고, 동물을 안락사시키고, 실험없이 폐기하였다.

[0463] 평균 림프구 수는 약한 용량-반응 효과를 갖는 모든 LT1002-처리 투여 군에서 유의하게 감소되었다 ($p < 0.001$). 대조군, 비처리군에 대한 평균 림프구 수 (10^9 세포/L +/- SD)는 2.9 +/- 1.3 ($n=6$)이었고, 이는 30, 75 및 200

mg/kg 군에서 각각 0.856 +/- 0.426 (n=6), 0.902 +/- 0.269 (n=5) 및 0.638 +/- 0.262 (n=4)로 감소하였다. 이들 데이터는, 다발성 경화증의 무린 EAE 모델에서 LT1002가 축삭 변성, 탈수초 및 염증성 세포의 침투의 감소와 관련된 림프구 수의 유의한 감소를 유발한 것을 보여주는 상기 실시예의 것과 일치하였다.

[0464] **비-인간 영장류 연구**

[0465] 본 연구의 목적은 독립적 계약 실험 기관인 랩 리서치 인크에 의해 수행된 GLP 28-일 안전성 독성학 연구에서 시노몰구스 원숭이에게 투여될 때의 LT1009의 독성 및 독성 역학 프로파일을 결정하는 것이었다. LT1009를 28 일 동안 3일 마다 (10회 용량) 30-분 정맥내 주입에 의해 투여하였다. 3, 10, 30 및 100 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여하기 위해 20 mM 인산나트륨, 148 mM 염화나트륨, 0.02% 폴리소르베이트-80, pH=6.5를 함유하는 비히클 중 에서 LT1009를 제제화하였고; 독성학적 평가를 위해, 혈액 샘플을 1일, 16일 및 28일째에 여러 시점에서 모든 동물로부터 수집하였다. 또한, 혈액을 마지막 투여 종료 48, 72, 144 및 240시간 후에 회복 동물로부터 수집하였다. 이 연구 동안 모니터링된 파라미터에는 사망률, 임상 징후, 체중, 음식물 소비의 정성 평가, 안과학, 심전도검사 및 임상 병리 (혈액학, 임상 화학, 응고 및 소변검사)가 포함되었다. 또한, 혈액 샘플을 처리 전에, 처리 마지막날에, 그리고 회복 기간의 35일, 42일 및 마지막 날에 면역표현형 평가를 위해 수집하였다. 종료시에, 육안 검사를 수행하고, 선택 기관을 칭량하였다. 조직의 조직학적 평가를 모든 동물에 대해 수행하였다.

[0466] 이 연구 동안 체중, 안과학 또는 심전도검사 결과 또는 임상 병리 (혈액학, 응고, 임상 화학 및 소변검사)에 있어서 어떠한 사망률, 치료 관련 유해 임상 징후 또는 독성학적으로-유의한 효과도 없었다. LT1009의 역효과를 보여주는 어떠한 기관 중량 변화 또는 육안 또는 현미경 발견도 있지 않았다. 시노몰구스 원숭이에 대해서 3, 10, 30 및 100 mg/kg 용량 수준의 LT1009 제제 (28 일 동안 3일 마다 (10회 처리))는 내약성이 우수하였고, 어떠한 독성학적으로 유의한 변화도 일으키지 않았다. 이에 따라 이 연구에서의 LT1009에 대해서 독성 효과가 관찰되지 않는 수준 (No Observed Toxic Effect Level; NOTEL)은 100 mg/kg인 것으로 간주하였다.

[0467] 그러나, 오직 고용량 (100 mg/kg)에서의 말초 혈액 림프구 수의 유의한 ($p < 0.001$) 감소가 있었다. 100 mg/kg 코호트의 10마리의 동물 중, 평균 림프구 수 (10^9 세포/L +/- SD)는 처리 전에 5.61 +/- 2.24였고, 분석을 위해 수컷 (n=5) 및 암컷 (n=5)을 조합한 경우에 3.18 +/- 1.25 (n=10)로 유의하게 감소하였다 ($p < 0.001$). 이 변화는 복구의 7일 동안 역전되었고, 연구의 조건하에서 유해한 것으로 간주되지 않았다. 30 mg/kg 이하의 용량 수준으로 LT1009를 투여한 후에 림프구 하위집단에 대해서 어떠한 시험-품목 관련 효과, 또는 시험된 모든 용량 수준에서의 B 및 NK 세포의 절대수와 LT1009 투여 사이의 명백한 관련성도 관찰되지 않았다. 28 일째에, 100 mg/kg의 LT1009 제제의 투여 후의 T 세포의 절대수는 수컷 및 암컷에서 둘 다 통계적으로 유의한 감소를 나타내었다 (림프구 수 감소와 일치). 2개의 주요 T-세포 하위세트, T-헬퍼 (CD4) 및 T-세포독성 (CD8)의 분석을 통해, T 세포에서 관찰된 감소가 T-헬퍼 세포의 절대수의 감소와 상관되는 반면에 T 세포독성 세포에는 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

[0468] 이들 마우스 및 영장류 연구는 항-S1P 항체 처리가 림프구 수를 감소시킬 수 있다는 것을 나타낸다. 이러한 발견은, S1P가 림프구 소통(trafficking)에 관여하며 1차 및 2차 림프양 조직에서 말초 순환으로 배출된다는 것을 시사하는 과학 문헌과 일치하였다. 결론적으로, 인간에서 림프구 수의 변화가 전신 투여를 위해 제제화된 인간화 LT1009 약물 후보의 생체내 생물학적 활성을 보여줄 수 있는 약물역학적 마커일 수 있다는 것이 가능하다. 또한, LT1009의 전신 투여를 이용하여 림프구 소통을 변경시켜, 말초 혈액 림프구 수의 감소로부터 이익을 얻을 수 있는 다발성 경화증 또는 다른 장애의 치료를 위해 필요한 림프구감소를 유발할 수 있다는 것이 가능하다.

[0469] **실시예 11: 낮은 S1P 캐리오버(carry-over)를 갖는 LT1009 항체의 정제**

[0470] 전-임상 또는 임상 용도를 위한 고도로 순수하고, 고도로 검증된 항체를 생성하는 것은 치료 약물 개발에 있어서 탁월한 중요성을 갖는다. 세포 단백질, DNA 및 바이러스를 함유하지 않는 것 뿐만 아니라, 항체 제제는 또한 항원도 함유하지 않아야 하며, 따라서 항체가 완전히 활성이고 환자에게 투여될 때 그의 표적에 결합하는 것이 가능하다. 정상적으로, 항체의 정제 및 제제화는 항원을 제거하지만, 항-스핑고신-1-포스페이트 (S1P) 모노클로날 항체인 LT1009의 정제 후에 엘파스는 때때로 항체 생산으로부터 캐리오버된 S1P의 유의한 수준을 관찰하였다. S1P는 차이나이즈 햄스터 난소 (CHO) 세포를 비롯한 포유동물 세포에 의해 합성된 생물활성 지질이다. LT1009의 생산 [예를 들어, 형질감염된 CHO 세포주 LH1 275 (ATCC 수탁 번호 PTA-8422)로부터] 중에, S1P의 세포내 풀은 표준 세포 신호전달의 결과로서 및/또는 세포 사멸 후의 세포 파괴의 결과로서 배지로 방출될 수 있다. 세포-적응용 배지 (상청액)에서 발견되는 LT1009 항체는 이러한 S1P에 결합할 수 있다. 생산이 계속될수록, 더 많은 S1P가 방출되고, LT1009와의 복합체로서 상청액내에 축적될 수 있다. 이론에 얽매이지 않기를 바라면서, 항체가 배지 중 S1P와 접촉하는 횟수가 많아질수록, 더 많은 수 세포의 S1P가 LT1009에 결합할 것이며

항체 제제 내로 캐리오버될 것으로 여겨진다. CHO 세포에서 생산될 때, LT1009 항체 제제는 항체의 mol 당 S1P를 0.5 mol (50 몰 퍼센트, mol%)을 초과하여 함유할 수 있다. 따라서, S1P 캐리-오버의 양을 감소시키기 위해, 단계는 상류 및 하류 프로세싱을 둘 다 포함하여, 정제 중에 S1P의 제거를 촉진하고 조 수확물 중 S1P의 양을 최소화시켜야 한다.

[0471] S1P 정량화 방법:

[0472] LT1009 항체의 다양한 제제의 S1P 농도를 RP-HPLC-MS-MS 방법에 의해 윈드로즈 애널리티카(WindRose Analytica)에서 측정하였다. 질량 분광측정법은 빠르고 민감하며, 적절히 적용하면 분석물의 피크그램 양을 정량화할 수 있다. 이 분석 방법을 취하는 접근법은 역상 액체 크로마토그래피 (RPC)에 의해 S1P를 전기분무 질량 분석계 공급원에 도입하는 것이었다. RPC 단계는 단백질, 염 및 다른 오염물로부터 S1P를 분리하였다. 크로마토그래피 단계 후에, S1P는 공급원에서 이온화되었고 이온 트랩 질량 분석기를 통과하였다. 적절한 질량 대 전하 비 ($m/z = 380$)의 것을 제외한 모든 이온이 트랩으로부터 배출되었다. 잔류 이온은 이온 트랩에서 단편화되었으며, 특정 딸 이온 ($m/z = 264$)을 모니터링하였다. 결과에서 3차원 분석으로 샘플 정체를 확인하였다: RPC 체류 시간, 380의 모 이온 m/z , 딸 이온 m/z 264. 어떤 다른 화합물도 이러한 기준 중 3가지 모두를 충족시킬 것 같지 않다. 추가로, MS-MS 단계는 신호-대-소음을 극대화하여, 민감도를 유의하게 증가시킨다. 필요한 추출 단계가 없기 때문에, 내부 표준에 대한 필요성이 존재하지 않았다. 추가로, HPLC-MS로의 샘플의 직접적 주사는 회복 및 민감도를 증가시키고, 복잡성 및 분석 시간을 감소시켰다.

[0473] 비교를 위해, 선택된 항체 제제의 추출물 중 S1P의 농도를 S1P-정량화 ELISA를 이용하여 측정하였다. 4배 과량의 1:2 클로로포름:메탄올을 1 mg/ml 항체 샘플에 첨가하여 S1P를 추출하였다. 수용액/유기 용액을 광범위하게 불택성하고, 초음파 처리하여 항체-지질 복합체를 파괴시키고, 얼음 상에서 인큐베이션하였다. 원심분리 후에, 스피드-백(speed-vac)을 이용하여 가용성 분획을 증발시키고 건조 S1P를 탈지 인간 혈청 중에 재현탁시켰다. 재현탁된 샘플의 S1P 농도를 항-S1P 항체 및 S1P-코팅 접합체를 이용하는 경쟁적 ELISA에 의해 측정하였다. S1P-BSA에 공유결합으로 연결된 코팅 접합체를, 화학적으로 합성된 티올화 S1P와 말레이미드-활성화 BSA의 커플링에 의해 제조하였다. S1P 표준물을 위해, 초음파 처리에 의해 단일층 S1P를 PBS (137 mM NaCl, 2.68 mM KCl, 10.1 mM Na_2HPO_4 , 1.76 mM KH_2PO_4 ; pH 7.4) 중 1 % BSA에 가용화시킴으로써 10 uM S1P (S1P-BSA 복합체)를 수득하였다. 탈지 인간 혈청을 사용하여 S1P-BSA 복합체 용액을 적절한 농도 (2 uM 까지)로 추가 희석하였다. 마이크로타이터 ELISA 플레이트 (코스타(코스타), 고-결합 플레이트)를 37°C에서 1시간 동안 0.1 M 탄산나트륨 완충제 (pH 9.5)에 희석된 S1P-코팅 물질로 코팅하였다. 플레이트를 PBS로 세척하고, 실온에서 1시간 동안 PBS/1 % BSA/0.1 % 트윈-20으로 차단하였다. 1차 인큐베이션을 위해, 0.4 ug/ml 비오틴-표지된 항-S1P 항체, 지정된 양의 S1P-BSA 복합체 및 시험되는 샘플을 ELISA 플레이트의 웰에 첨가하였다. 실온에서의 1시간-인큐베이션 후, 플레이트를 세척하고, 이어서 실온에서 1시간 동안 웰 당 100 ul의 HRP 접합된 스트렙타비딘 (1:20,000 희석)과 함께 인큐베이션하였다. 세척 후, TMB 기질을 사용하여 퍼옥시다제 반응을 일으키고, 1 M H_2SO_4 를 첨가하여 중지시켰다. 써모 멀티스캔(Thermo Multiskan) EX를 이용하여 450 nm에서 광학 밀도를 측정하였다.

[0474] S1P를 최소화시키기 위한 상류 프로세싱:

[0475] 상류 프로세싱을 위해, 혈청-무함유 배지 (인비트로젠, Cat # 10743-029) 중에서 CHO 세포를 배양시키는 것이 필수적이며, 이는 혈청이 오염 S1P (CHO 세포 자신에 의해 생산된 것에 더해질 수 있음)를 함유하기 때문이다. 혈청-무함유 배지를 사용하는 것 이외에도, 대규모 세포 사멸 이전에 생물반응기로부터 항체를 수확하는 것이 배지로 방출되는 S1P의 세포내 풀을 방지할 것이다. 최종적으로, 수확 직후에 하류 프로세싱을 개시하는 것은 S1P의 존재 하에 LT1009가 소비되는 시간 및 최종 제제로 캐리오버되는 지질의 양을 최소화시킨다. 상류 프로세싱 중 S1P 수준을 최소화시키려는 노력에도 불구하고, 종종 조 수확물 내에 S1P가 유의하게 잔류한다 (전형적으로, 항체의 mol 당 0.1 - 0.2 몰비 (10-20 mol%) 범위의 결합 S1P).

[0476] 따라서, 엘파스는 매우 낮은 S1P 캐리-오버 수준으로 LT1009 물질을 생성하기 위해 지질을 항체 제제로부터 제거하기 위한 하류 방법을 개발하였다. 이들 방법 (바로 아래 기재함)은 엘파스에 의해 개발되었고, 라우레이트 파마 인크(Laureate Pharma, Inc.)로 양도되어 그의 프로세싱 방법에 통합되었다. 결과적으로, 라우레이트에 의해 생산된 최종 약물 생성물은 매우 낮은 수준의 결합 S1P를 가졌다 (HPLC-MS-MS에 의해 <0.4 mol %로 측정).

[0477] S1P를 감소시키기 위한 하류 프로세싱:

- [0478] 통상적으로, 배양된 상청액 또는 복수액으로부터의 항체의 정제는 친화성 크로마토그래피와 관련된다. 상기 한-단계(one-step) 방법은 고도로 가교-결합된 아가로스에 공유 결합된 재조합 단백질-A (GE 헬스케어, Cat 번호 17-5199-04)를 사용한다. 단백질-A는 모노클로날 항체의 Fc 도메인을 위한 리간드로서 작용한다. 단백질-A 및 SIP 결합 부위가 구분되기 때문에, SIP는 LT1009가 단백질-A 수지에 결합하는 경우에 대체되지 않는다. LT1009에 대한 높은 친화성 및 수성 완충제의 낮은 용해도는, SIP가 심지어 고 염 완충제로 광범위하게 세척되더라도 LT1009와 회합된 채로 남는다는 것을 보증한다 (아래 참조). 따라서, 단백질 A 크로마토그래피, 저 pH 바이러스성 불활성화, 후속의 중화, Q 음이온 교환 크로마토그래피, 바이러스성 나노여과 및 최종 한외여과/정용여과를 포함하는 통상의 항체 정제 과정은 공동-정제된 (LT1009에 결합된) SIP를 제거하지 않았다. 결합 LT1009로부터 SIP를 분리하기 위해, 엘파스는 결합의 메커니즘에 전문적 특성을 이용한다.
- [0479] 엘파스 내부 연구는 LT1009의 SIP 결합 활성이 $\text{pH} < 4.0$ 또는 $\text{pH} > 8.5$ 에서 감소한다는 것을 입증하였다. 그러나, 결합 SIP를 감소시키기 위해 $\text{pH} < 4.0$ 에서 단백질 A 크로마토그래피를 수행하는 것은, 항체가 이러한 낮은 pH에서 단백질 A 수지에 결합하지 않기 때문에 실행가능하지 않았다. 따라서, 고 염, pH 8.5 세척 단계를 단백질 A 크로마토그래피에 도입시켜, LT1009에 대한 SIP 결합을 감소시켰다. 추가 연구는 고 염 완충제 (650 mM NaCl) 및 50 mM 인산나트륨 완충제 pH 8.5가 LT1009로부터 SIP를 효과적으로 제거하지 않는 것을 입증하였다. 추가로 0.65 M로부터 1 M (pH 8.5)까지 염 농도를 증가시키고 4 칼럼 부피로부터 5 칼럼 부피까지 고 염 세척 단계를 연장시키자, 더 낮은 결합 SIP를 갖는 생성물이 생성되지 않았다.
- [0480] SIP 제거를 위한 금속 킬레이터의 사용: 엘파스는 CHO 세포 생물반응기 캠페인으로부터 생산된 2 부피의 조 LT1009 항체 수확물을, 50 mM 인산칼륨, 1 M NaCl, 2 mM EDTA 및 5% 글리세롤, pH 8.0을 함유하는 1 부피의 단백질 A IgG 결합 완충제 ("피어스 결합 완충제", 피어스 프로테인 리서치 프로덕츠(Pierce Protein Research Products), 써모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific), 일리노이주 록포드)와 예비 혼합하는 것을 포함하는 방법을 개발하였다. 상기 절차에 따라, 단백질 A 칼럼을 피어스 결합 완충제로 평형화시키고, 예비 혼합된 조 수확물을 로딩하고, 10 칼럼 부피의 동일한 결합 완충제로 세척하였다. 생성된 정제 LT1009는 SIP-정량화 ELISA에 의해 판단된 바와 같이 2배 더 적은 몰 퍼센트의 SIP를 함유하였다.
- [0481] 금속 킬레이터 (예를 들어, EDTA)가 LT1009 항체 체제에서 SIP 캐리오버의 효과적인 감소에 중요하거나 심지어 필수적인 것으로 현재 여겨진다. 사실상, 2가 금속 양이온을 킬레이트화하는, EDTA를 함유하는 LT1009의 적정은 SIP 결합을 파괴한다. SIP를 LT1009와 분리하기 위한 EDTA의 능력은 LT1009의 정제 중에 SIP의 제거를 촉진하는 것으로 판단된다. 결합 및 세척 완충제 중 2 mM EDTA의 첨가는 용리된 항체 분획에서 SIP 캐리오버를 효과적으로 낮추었다 (2배). 상기 연구의 SIP 수준이 처음에는 상대적으로 낮으며, EDTA를 포함하는 것은 더 높은 초기 SIP 수준을 갖는 샘플에서 지질 캐리오버의 더 큰 감소를 일으켜야 한다는 것을 유념해야 한다. 하기 실시예에 의한 제한없이, 다른 금속 킬레이터, 예컨대 EGTA, 히스티딘, 말레이트 및 피토킬레이틴은 SIP를 항체로부터 분리하는데 유용할 수 있다. EGTA 및 EDTA는 현재 항-SIP 항체로부터 SIP를 분리하기 위한 바람직한 2가 금속 킬레이터이다.
- [0482] 이러한 결과를 기반으로, 엘파스에 의해 피어스 완충제에 대한 pH 및 전도성에 필적하는 신규 고 염 완충제가 개발되었고, 신규 예비혼합 단계가 LT1009 제조 과정에 도입되었다.
- [0483] 현재의 하류 정제 과정에는 다음이 포함된다:
- [0484] ■ 조 수확물을 4X 칼럼 고 염 EDTA 완충제 (200 mM KPi, 4M NaCl, 8 mM EDTA, 20% 글리세롤, pH 8.0)와 2 L 조 수확물 대 0.182 L KPi 고 염-EDTA 완충제의 비율로 예비혼합하는 단계. 본 단계는 LT1009로부터의 SIP의 분리 및 파괴를 의도한다.
- [0485] ■ 단백질 A 상에서 조 수확물-고 염 혼합물을 포획하고, 칼럼을 10 칼럼 부피의 고 염-EDTA 완충제로 세척하여 SIP를 제거하는 단계.
- [0486] ■ 낮은 pH (3.6 - 3.8)에서 단백질 A 수지로부터 LT1009를 용리시키는 단계.
- [0487] ■ 바이러스성 불활성화를 위한 단백질 A 용리물의 pH 3.6 - 3.8의 낮은 pH 유지 및 후속의 용리물의 중성 pH로의 중화 단계.
- [0488] ■ 잔류 숙주 세포 단백질 및 뉴클레오티드, 뿐만 아니라 모든 용해 단백질 A를 제거하기 위한 사토바인드 (Sartobind) Q 음이온 교환 크로마토그래피 단계.
- [0489] ■ 바이러스 제거를 위한 추가 단계로서 비로사르트(Virosart) CPV 나노필터를 이용하는 나노 여과 단계.

[0490] ■ 단백질 농축 및 최종 제제화를 위한 최종 UF/DF 여과 단계.

[0491] SIP 제거를 위한 낮은 pH 및 C8 수지의 사용: 정제 중에 금속 킬레이터, 예컨대 EDTA를 사용하는 것 이외에도, 또한 SIP의 소수성 특성을 이용하여 정제된 항체 제제로부터 지질을 제거할 수 있다. 이 방법은 1) 항체로부터의 지질의 분리 및 2) 수성 환경으로부터의 지질의 물리적 분리의 두-단계를 포함한다. 본 출원인은 항체 제제로부터의 분리를 촉진하는 쉽고 확고한 방법으로서 pH 유도 지질 제거 (pHiL) 처리를 이용하였다. 항체는 일반적으로 낮은 pH에서 항원-결합 친화성이 현저하게 감소하는 것으로 나타난다. 포스포지질 (예컨대, SIP 및 LPA)에 대해 생성된 항체는 특정 항체 및 지질에 따라 pH 3.0-3.5에서 지질에 결합하는 데 실패하였다. 분리를 촉진하는 정확한 pH를 결정함에 있어서, pH 적정 실험을 수행하여 무손상 IgG를 유지하는 결합을 파괴시키는 pH를 결정함으로써, pH가 증가하면 결합 활성이 복구되도록 해야 한다. 바꾸어 말하면, 항체를 비가역적으로 불활성화시켜서는 안된다. 이러한 pH가 결정되었다면, 항체를 4°C에서 임계 pH (예를 들어, 50 mM 아세트산나트륨, pH 3.0-3.5) 미만의 완충제에 대하여 투석한다. 이러한 조건하에, 지질 및 항체는 둘 다 용액 중에 분리된 성분으로서 존재한다. 투석된 용액을, 지질에 결합하여 지질이 없는 단백질의 분리를 용이하게 하는 C8 실리카 수지 (예를 들어, 셉팩(SepPak) 카트리지, 워터스(Waters), Cat 번호 WAT036775)와 같은 물질을 통해 통과시킨다. 결과적으로, 유리 지질은 (C8 실리카 수지의 경우에) 소수성 수지에 비가역적으로 결합하는 반면, 항체는 유의한 손실없이 (약 90% 회수율) 흘러 나온다. 대부분의 지질은 카트리지를 통한 1회 통과로 제거될 수 있지만, 지질 제거의 적당한 이득은 추가적 통과에 의해서 달성될 수 있다 (표 7).

[0492] 상기 기재된 금속 킬레이트화 및 pHiL 방법은 단일 정제 절차에 쉽게 통합될 수 있다. EDTA는 대부분의 완충제와 상용성이며, 항체 안정성, 용해도 또는 단백질-A 결합에 역효과를 미치지 않는다. 정제 중에, 풍부한 양의 EDTA-함유 완충제로 결합 IgG를 세척하는 것은 SIP-LT1009 복합체로부터 SIP의 일부를 제거할 뿐만 아니라 다른 금속-의존성 항원-항체 복합체를 잠재적으로 분리할 것이다. EDTA 세척이 지질을 충분히 제거하지 않는 경우, pHiL 방법을 이용하여 단백질-A 칼럼으로부터의 용리물을 처리할 수 있다. 단백질-A로부터 결합 IgG를 용리시키는 것은 전형적으로 낮은 pH 완충제 (pH<3.0)를 이용하여 달성된다. 항-지질 항체가 지질이 결합하는 pH에서 또는 임계 pH 미만에서 칼럼으로부터 용리되는 경우, 샘플을 C8 실리카 수지에 간단히 적용하여 지질을 제거할 수 있다. 필요한 경우, pH는 이를 수지에 적용시키기 전에 쉽게 조정될 수 있다.

표 7

pHiL 방법을 이용한 지질 제거

모노클로날 항체	샘플 중 지질의 몰 퍼센트 (항체의 양에 대해)			항체 회수
	처리 전	제1 처리 후	제2 처리 후	수율 % (제1 처리 후)
뮤린 항-SIP	60 %	6.3 %	0.97 %	88 %
인간화 항-SIP	46 %	4.3 %	0.81 %	89 %
인간화 항-LPA	14	4.5	6.0	91 %

[0493]

[0494] **실시예 12: 인간화 모노클로날 항체 LT1009를 함유하는 제제**

[0495] 1. 개론

[0496] 본 실시예에는 생물활성 신호전달 지질 스펅고신 1-포스페이트 (SIP)에 반응성인 인간화 모노클로날 항체 LT1009를 함유하는 몇몇 제제의 안정성을 평가하기 위한 실험을 기재하였다. LT1009는 2개의 동일한 경쇄 및 2개의 동일한 중쇄를 함유하며 약 150 kDa의 전체 분자량을 갖는 엔지니어링된 전장 IgG1k 이소형 항체이다. 경쇄 및 중쇄의 상보성 결정 영역 (CDR)은 SIP에 대항하여 생성된 뮤린 모노클로날 항체로부터 유래하였고, CDR 중 하나에 Cys의 Ala로의 치환을 추가로 포함한다. LT1009에서, 인간 프레임워크 영역은 높은 친화성 및 특이성으로 SIP에 결합하는 항체의 전체 아미노산 서열의 대략 95%를 차지한다.

[0497] 본 실시예에 기재된 시험의 목적은 시간이 지남에 따라 LT1009의 안정성 및 생물활성을 유지할 수 있는, 전신 투여에 적합한 하나 이상의 바람직한 제제를 개발하는 것이었다. 공지된 바와 같이, 분자 배좌의 유지, 및 그

에 따른 안정성은 단백질의 분자 환경 및 저장 조건에 적어도 부분적으로 의존적이다. 바람직한 제제는 항체를 안정화시켜야 할 뿐만 아니라, 주사되는 경우에 또한 환자에 있어서 내약성이 있어야 한다. 따라서, 본 연구에서 시험된 다양한 제제에는 11 mg/ml 또는 42 mg/ml의 LT1009, 뿐만 아니라 다양한 pH, 염 및 비이온성 계면활성제 농도가 포함되었다. 추가로, 3가지의 상이한 저장 온도 (5°C, 25°C 및 40°C)가 또한 검사되었다 (각각 실제, 가속, 및 온도 스트레스 조건을 나타냄). 연구 개시점, 및 2주 후, 1달 후, 2 달 후 및 3 달 후의 5가지 상이한 시점에 다양한 제제로부터 취한 대표적 샘플을 이용하여 안정성을 평가하였다. 각각의 시점에서의 시험에는 육안 검사, 주사가능성 (30-게이지 바늘을 통해 뽑아냄으로써) 및 크기 배제 고성능 액체 크로마토그래피 (SE-HPLC)가 포함되었다. 또한, 특정 온도 초과와 단백질은 변성되어 어느 정도의 응집체를 형성하기 때문에 원편광 이색성 (CD) 분광분석법을 이용하여, 단백질 안정성을 평가하였다. 관찰된 변이를 명백한 변성 또는 "용융" 온도 (T_m)로 지칭하였고, 이는 단백질의 상대적 안정성을 나타내었다.

[0498] 2. 물질 및 방법

[0499] a. LT1009

[0500] 제제 샘플 (각각 약 0.6 mL)을 24 mM 인산나트륨, 148 mM NaCl, pH 6.5 중 42 mg/ml의 LT1009를 함유하는 수성 원액으로부터 생성하였다. 11 mg/mL LT1009를 함유하는 샘플을, 24 mM 인산나트륨, 148 mM NaCl, pH 6.5 용액을 사용하여 수성 원액의 부피를 목적 농도로 희석시켜 제조하였다. 상이한 pH 값을 갖는 샘플을 제조하기 위해, 각각의 농도의 LT1009 (11 mg/mL 및 42 mg/mL)의 pH를, 각각 0.1 M HCl 또는 0.1 M NaOH를 사용하여 원래의 6.5 값으로부터 6.0 또는 7.0로 조정하였다. 상이한 NaCl 농도를 갖는 샘플을 제조하기 위해, 5 M NaCl을 샘플에 첨가하여 염 농도를 원래의 148 mM로부터 300 mM 또는 450 mM로 만들었다. 상이한 농도의 비이온성 계면활성제를 갖는 샘플을 제조하기 위해, 폴리소르베이트-80을 샘플에 첨가하여 200 ppm 또는 500 ppm의 최종 농도로 만들었다. 모든 샘플을 0.22 µm PVDF 막 주사기 필터를 통하여 무균의 탈발열원화된(depyrogenated) 10 mL 혈청 바이알로 무균적으로 여과하였다. 이어서, 캡 상이 주름져 있어 오염으로부터 보호하는, 제자리에 고정된 새지 않는(non-shedding) PTFE-계 마개로 바이알을 각각 밀봉하였다. 안정성 챔버로 배치하기 전에, 바이알을 간단히 2-8°C에 저장하고; 이어서 이를 40°C(±2°C)/75%(±5%) 상대 습도 (RH); 25°C(±2°C)/60%(±5%) RH; 또는 5°C(±3°C)/주변 RH의 3가지 명시된 저장 조건 중 하나로 조정된 안정성 챔버에 수직으로 배치하였다. 시험된 제제 가변성의 요약은 하기 표 8에 나타내었다.

표 8

제제 요약

LT1009, 11 mg/mL			LT1009, 42 mg/mL		
폴리소르베이트 80	NaCl	pH	폴리소르베이트 80	NaCl	pH
0.02 % 폴리소르베이트	148 mM NaCl	7	0.02 % 폴리소르베이트	148 mM NaCl	7
		6.5			6.5
		6			6
	300 mM NaCl	7		300 mM NaCl	7
		6.5			6.5
		6			6
	450 mM NaCl	7		450 mM NaCl	7
		6.5			6.5
		6			6
0.05 % 폴리소르베이트	148 mM NaCl	7	0.05 % 폴리소르베이트	148 mM NaCl	7
		6.5			6.5
		6			6
	300 mM NaCl	7		300 mM NaCl	7
		6.5			6.5
		6			6
	450 mM NaCl	7		450 mM NaCl	7
		6.5			6.5
		6			6

[0501]

[0502] b. 샘플 채취

[0503] 각각의 제제의 샘플을 하기 표 9에 기재된 스케줄에 따라 분석하였다. 한 바이알을 모든 시점에 대해 각각의 저장 조건에 대해 사용하였다. 샘플을 채취하는 날에 바이알을 각각의 안정성 챔버로부터 빼내어 각각의 샘플 150 µl를, 시험 전 1시간 동안 벤치에 배치해두었던 상응하는 표지된 별개의 바이알로 옮겼다. 시험할 분취물

을 빼낸 후, 원래의 바이알을 즉시 명시된 안정성 챔버에 다시 배치하였다.

표 9

약물 생성물 제제 연구 안정성 매트릭스

단백질 농도	LT1009, 11 mg/mL				
저장 조건	간격 (개월)				
	T=0	0.5	1	2	3
40°C	x, y	x, y	x	x	x, y
25°C		x, y	x	x	x, y
5°C		x, y	x	x	x, y
단백질 농도	LT1009, 42 mg/mL				
저장 조건	간격 (개월)				
	T=0	0.5	1	2	3
40°C	x, y	x, y	x	x	x, y
25°C		x, y	x	x	x, y
5°C		x, y	x	x	x, y

x= 외양, pH, SDS-PAGE, SE-HPLC, UV OD-280, IEF

y = 주사가능성 (1회용 1-mL 주사기에 연결된 30-게이지 바늘을 이용하여 샘플 200µl를 무균적으로 빨아들임으로써 수행)

[0504]

[0505]

c. 분석 절차

[0506]

제시된 시점에 대해, 각각의 샘플로부터의 분취물을, 육안 검사, 주사가능성, pH, SDS-PAGE (감소 및 비-감소 조건하에), SE-HPLC 및 IEF를 포함하는 일련의 표준 분석에 적용시켰다. UV 분광분석법 (OD-280)으로 단백질 농도를 측정하였다. 원편광 이색성 (CD) 연구를 또한 수행하였다.

[0507]

원편광 이색성 분광분석법을 제제 연구와는 별도로 수행하였다. Aviv 202 CD 분광광도계를 이용하여 이들 분석을 수행하였다. 근 UV CD 스펙트럼을 400 nm 내지 250 nm에서 수집하였다. 상기 영역에서, 디설피드 및 방향족 측쇄가 CD 신호에 기여하였다. 원 UV 과장 영역 (250-190 nm)에서, 스펙트럼은 펩티드 주쇄로 우세하였다. 205 nm (b-시트 단백질에 일반적으로 사용되는 과장)에서 모니터링함으로써 열 변성 곡선을 생성하였다. 0.1 mg/ml 샘플을 25°C에서 85°C로 가열하여 데이터를 수집하였다. 데이터를 1°C 증분으로 수집하였다. 이러한 변성 스캔에 대한 총 시간은 70 내지 90분이었다. 평균 시간은 2초였다.

[0508]

3. 결과 및 고찰

[0509]

분석된 모든 샘플에 대해, 가시적 외관은 시간이 지남에 따라 변하지 않았다. 마찬가지로, 주사가능성 시험에서 30-게이지 바늘이 장착된 주사기를 통해 어려움 없이 샘플을 빨아올릴 수 있음이 입증되었다. 다양한 분석 시험 결과가 일치하였고, SE-HPLC가 LT1009에 대한 탁월한 안정성-지시 방법인 것으로 결정되었다. 이들 결과는 염의 농도가 증가할수록 응집체의 생성 및 보다 작은 비-응집체 불순물의 생성을 둘 다 감소시킨다는 것을 보여주었다. 또한, pH가 감소할수록 응집체 및 불순물 형성이 감소하는 것으로 밝혀졌다. 게다가, 200 ppm 초과 폴리소르베이트-80 농도가 증가하면 더이상 LT1009를 안정화시키지 않는 것으로 측정되었다. SE-HPLC 실험을 11 mg/mL LT1009를 함유하는 샘플에 대해 수행하였고, 더 낮은 LT1009 농도가 더 높은 농도와 비교했을 때 응집체 형성 가능성이 덜한 것으로 보여졌지만 42 mg/mL LT1009를 함유하는 샘플에 대한 비교 결과를 얻었으며, 이는 항체가 모든 조건하에서 더 높은 농도에서 약간 덜 안정한 것으로 보여짐을 나타내었다.

[0510]

원편광 이색성 연구로부터, LT1009가 수용액 중에서 두 Tyr 및 Trp 잔기 주위에 질서정연한 환경으로 매우 뚜렷하게 3급 구조를 채택하는 것이 밝혀졌다. 또한, 항체 분자 내의 적어도 일부의 디설피드가, 비록 쇠내 및 쇠간 디설피드가 둘 다 존재하는 경우에 드문 일은 아니지만 어느 정도의 결합 변형을 겪는 것으로 보여졌다. LT1009의 2차 구조는 평범한 것으로 확인되었고, β-시트 구조와 일치하는 원 UV CD 스펙트럼을 나타내었다. 관찰된 변이는 명백한 변성 또는 "용융" 온도 (T_m)으로 지칭하였다. 가열시, LT1009는 pH 7.2에서 대략 73°C의 명백한 T_m을 나타내었다. 명백한 T_m은 pH 6.0에서 약 77°C로 증가하였다. 이들 결과는 약간 산성의 pH가 LT1009의 수성 제제의 장기간 안정성을 증진시킬 수 있음을 나타내었다. NaCl 및/또는 폴리소르베이트-80의 첨가가 또한 추가의 안정화를 제공하였다.

[0511] 이와 함께, 이들 실험으로부터의 데이터는 LT1009가 항체 농도와는 상관없이 pH 6 및 450 mM NaCl 부근에서 가장 안정함을 나타내었다. 사실상, SE-HPLC 시험에서는, 염 농도를 450 mM로 증가시키고 pH를 6.0으로 감소시키는 반면 폴리소르베이트-80 농도를 200 ppm로 유지하는 것이 LT1009의 안정성에 있어서 매우 유의한 효과를 갖는 것으로 나타났다. 폴리소르베이트-80를 200 ppm 초과로 포함하는 것은 응집체 형성에 대해 더 이상의 완화 효과를 갖지 않았으며, 이는 아마도 이것이 200 ppm에서 이미 그의 임계 미셀 농도를 초과했기 때문이었다. 어떤 특정 이론에 얽매이지 않기를 바라면서, 연구 조건하에서 LT1009에서의 응집체 형성이 염의 농도가 증가함에 따라 감소한다는 사실은, 응집체 형성이 소수성 상호작용보다 분자 사이의 이온성 상호작용에 적어도 부분적으로 기초한다는 것을 나타낼 수 있다. pH를 7에서 6으로 낮추는 것이 또한 응집체 형성을 감소시킨다는 관찰은, 더 낮은 pH에서 감소되는 아미노산 히스티딘의 소수성에 의해 설명될 수 있다. 최종적으로, 증가된 LT1009 농도에서 관찰된 응집체 형성의 증가 경향은, 응집체 형성을 위한 적절한 장소 및 적절한 시간에서 분자가 서로 충돌하는 기회가 보다 크다는 것에 의해 간단히 설명될 수 있다.

[0512] 이들 실험에서 나타난 바와 같이, 바람직한 수성 LT1009 제제는 24 mM 포스페이트, 450 mM NaCl, 200 ppm 폴리소르베이트-80, pH 6.1을 갖는 것이다. 상대적으로 높은 장성의 상기 제제는, 약물 생성물이 아마도 환자에게 투여되기 전에 보다 큰 부피의 PBS를 함유하는 iv-백에 주사되어 희석될 것이기 때문에 전신 적용에 대해 문제를 제기해서는 안된다.

[0513] **실시예 13: 항-S1P 및 항-LPA 항체의 생산 및 정제**

[0514] X선 결정학이 상당량의 물질을 필요로 하기 때문에, >0.5 mg/L의 항-S1P 항체를 생산하는 안정한 CHO 세포주를 사용하였다. ≥95%의 생존도를 유지하면서, 25 μM L-메티오닌 슐폭시민 (시그마, 미주리주 세인트 루이스, Cat. 번호 M5379)을 함유하는 CD-CHO 배지 (인비트로젠, 샌디에고, cat. 번호 10743-029) 500 ml가 들어있는 1 리터 진탕기 플라스크에 세포를 0.4 x 10⁶ 세포/ml의 밀도로 시딩하였다. 세포를 10 일 동안 또는 생존도가 45-50%로 떨어질 때까지 7.5% CO₂ 분위기하에 성장시켰다. 이어서, 상청액을 1500 rpm에서 10 분 동안 원심 분리에 의해 수확하고, 0.22 마이크로미터 필터 시스템 (코닝(Corning), 매사추세츠주 로웰, cat 번호 431098)을 통해 멸균-여과하였다. 펠리콘(Pellicon) XL 바이오맥스(Biomax) 50 카트리지 (밀리포어(Millipore), 매사추세츠주 빌리리카, Cat. 번호 PXB050A50)가 설치된 랩스케일 접선희름 여과(Labscale Tangential Flow Filtration) 시스템을 제조업체의 프로토콜에 따라 이용하여 (사용하기 전에 0.5% NaOH로 모든 관 및 용기가 깨끗하도록 확실히 하고 DNase 및 RNase-무함유 증류수 (인비트로젠, 캘리포니아주 샌디에고, cat 번호 10977-015)로 철저히 세정함) 맑아진 상청액을 10배 농축시켰다.

[0515] 맑아진 농축 상청액을 동일 부피의 IgG 결합 완충제 (피어스, 일리노이주 록포드, cat. 번호 21001)로 희석하고, 5 칼럼 부피의 결합 완충제로 평형화된 프로세프-vA-울트라 (ProSep-vA-Ultra) 수지 (밀리포어, cat. 번호 115115827)로 패키징된 중력류 칼럼에 적용시켰다. 통과액(flow through)을 수집하고 IgG를 결합 10-15 칼럼 부피의 결합 완충제로 세척하였다. 결합 IgG를 용리 완충제 (피어스, cat 번호 21004)로 용리시키고, 결합 완충제 5 ml를 함유하는 40 ml 분획에 수집하여 pH를 중화시켰다. 0.1 초과의 280 nm (A280)에서의 흡광도를 갖는 단편을 모으고, 50 kDa 분자량 차단값(cut off) (MWCO) 필터 (밀리포어, Cat 번호 PBQK07610)가 장착된 아미콘 교반 세포를 이용하여 농축시켰다. 농축 항체를 1X PBS (셀그로(Cellgro), 버지니아주 매너시스, Cat 번호 21-040)에 대하여 광범위하게 투석하고, 0.22 μM 주사기-구동 필터 유닛 (밀리포어, Cat 번호 SLGP033RS)을 통해 여과하고, 4°C에 보관하였다.

[0516] 항-LPA 항체를 S1P 항체와 실질적으로 동일한 방식으로 생산하고 정제하였다.

[0517] **실시예 14: 항-S1P 및 항-LPA 모노클로날 항체로부터의 Fab 단편의 단리**

[0518] 프로테아제 파파인으로 정제된 전체 IgG 제제를 처리하여, Fc 도메인으로부터 가변 도메인 및 Ck 및 Ch1 불변 도메인 모두로 구성되는 Fab 단편을 분리하였고, 이는 Ch2 및 Ch3 도메인의 쌍을 함유하였다. Fab 단편은 하나의 전체 가변 영역을 보유하고, 따라서 항체 및 에피토프 사이의 1:1 상호작용의 생화학적 특성화를 위한 유용한 툴로서의 역할을 하였다. 게다가, 이것은 일반적으로 본래의 정제된 전체 IgG 고유의 글리코실화 및 유연성이 결핍되기 때문에, Fab 단편은 일반적으로 단결정 X선 회절을 통한 구조 연구를 위해 탁월한 플랫폼이다.

[0519] 정제된 무손상 항-S1P IgG를 소화 완충제 (50 mM 인산나트륨 pH 7.2, 2 mM EDTA 중 100:1 LT1009:파파인) 중 활성화된 파파인으로 소화시켰다 (5.5 mM 시스테인-HCl, 1 mM EDTA, 70 μM 2-메르캅토에탄올 중 10 mg/ml 파파인을 37°C에서 0.5시간 동안 인큐베이션함). 37°C에서 2시간 후에, 프로테아제 반응물을 50 mM 요오도아세트아미드로 켈칭하고, 20 mM 트리스 pH 9에 대하여 투석하고, 2 x 5 ml 하이트랩(HiTrap) Q 칼럼 상에

로딩하였다. 결합 단백질을 20 mM 트리스 pH 8, 0.5 M NaCl의 선형 구배로 용리시키고, 분획 4 ml 로 수집하였다. 항-S1P Fab 단편을 함유하는 분획을 모으고, 20 mM 트리스 pH 8로 평형화된 단백질 A 칼럼 상에 로딩하였다. Fab 단편은 통과액 분획에 존재하는 반면, 무손상 항체 및 Fc 단편은 수지에 결합되었다. Fab 단편을 센트리콘-YM30 원심분리 농축기 (밀리포어, Cat 번호 4209)를 이용하여 농축시키고, 25 mM HEPES pH 7에 대하여 투석하고, 4°C에 보관하였다.

[0520] 항-LPA Fab 단편을 유사하게 제조하였다.

[0521] **실시예 15: Fab/지질 복합체의 형성**

[0522] 단리된 Fab 단편의 농도를 1.4 ml/mg의 흡광 계수를 이용하여 A_{280} 값으로부터 계산하였다. 메탄올 중에 현탁된 5배 몰 과량의 1 mM S1P (아반티(Avanti), Cat 번호 860429P)를 13x100 mm 보로실리케이이트 유리 튜브에서 3시간 동안 저진공하에 유지시킴으로써 건조시켰다. 지질을 피펫팅하여 500 μ l의 정제된 항-S1P Fab 중에 재현탁시키고, 0.22 μ m 코스타 스피-X 원심분리 셀룰로스 아세테이트 필터 (코닝, Cat 번호 8160)를 통해 여과하였다. 복합체를 센트리프랩-10 원심분리 농축기 (밀리포어)를 이용하여 대략 12 mg/ml로 농축시켰다. 농축 Fab/지질 복합체를 4°C에 보관하였다. 유사하게, Fab/LPA 복합체를 LPA (아반티, Cat 번호 857120X) 및 단리된 LPA Fab 를 사용하여 제조하였다.

[0523] **실시예 16: Fab/지질 복합체의 결정화.** Fab/지질 복합체 둘 다에 대해, 초기 결정화 조건을 성긴 매트릭스 스크린 (햄턴 리서치(Hampton Research), 캘리포니아주 알리소 비에호) 및 현적 증기 확산 방법을 이용하여 결정하였다. Fab/S1P 복합체의 경우, 회절 연구에 적합한 단결정을 실온에 성장시켰다. 12 mg/ml Fab/S1P 복합체 1 마이크로리터를, 22% (w/v) 폴리에틸렌 글리콜 3350, 100 mM $MgSO_4$, 100 mM 시트르산나트륨 (pH 6.0) 및 10% (v/v) 에틸렌 글리콜을 함유하는 저장 용액 1 마이크로리터와 혼합하고, 저장 용액 1 밀리리터로 밀봉하였다. 결정은 2 일 내에 0.2 x 0.2 x 0.2 mm의 최종 크기로 성장하였다. 나일론 루프로 결정화 액적으로부터 결정을 수확하고, 액체 질소에서 직접적으로 급속 냉각시켰다.

[0524] **실시예 17: X선 결정학**

[0525] X선 결정학은 연구자가 원자 수준에서 분자 인식 메커니즘을 가시화할 수 있게 하는 강력한 도구이다. 이 정보는 개선된 결합 특성 또는 신규 항원 특이성을 위한 엔지니어 항체 뿐만 아니라 치료용 항체의 작용 방식을 이해하는 데 있어서 매우 가치가 있다. 본원에서는 X선 결정학과 혁신적 생화학적 방법의 조합을 이용하여 2개의 생물활성 지질을 특이적으로 인식하는 2개의 모노클로날 항체를 연구하였다. 또한, 이들 기술은 다른 지질에 대한 신규 특이성을 갖는 항체를 엔지니어링하는데 사용될 것이다. 이 기술은 연구자에게 지질 경로, 대사 및 신호전달을 연구하기 위한 새로운 도구를 제공하고, 임상에게 지질-기반 병리상태에 대한 강력한 신규 수단을 유망하게 공급한다. 리피도믹스(lipidomics)가 의약에서 중요한 분야로 드러나고, 보다 생물활성인 지질이 인간 질환에 연루됨에 따라, 지질 및 다른 비-단백질성 표적을 인지하는 항체가 아마도 생의학 연구에서 중요한 역할을 할 것이다.

[0526] 무손상 IgG의 글리코실화에서의 구조적 유연성 및 이질성으로 인해, 본원에 제안된 구조 연구는 항-S1P 및 항-LPA 항체로부터 단리된 Fab 단편에 중점을 둔다. 지질 표적을 갖는 복합체에 Fab 도메인을 포함하는 고해상도 구조는 그의 동족성 항체에 의한 S1P 및 LPA 인식을 위한 구조적 기초를 명료하게 하는 충분한 정보를 포함한다.

[0527] **1. X선 회절 데이터 수집 및 프로세싱.** Fab/S1P 복합체에 대해, 완전한 X선 회절 데이터를, 샌디에고 주립 대학 거대분자 X선 결정학 설비 (MXCF)의 R-축 IV++ 이미지 플레이트 검출기 (리가쿠(Rigaku), 텍사스주 우드랜드) 상에서 100K에서 수집하였다. X선은 오스믹 블루(Osmic Blue) 공초점 광학 (리가쿠)을 이용하여 100 mA 및 50 kV에서 작동하는 RU-H3R 회전 양극 X선 생성기에 의해 생성되었다. 데이터 인덱싱과 스케일링은 HKL2000을 이용하여 수행하였다. 문헌 [Otwinowski, Z. and W. Minor (1997) *Methods Enzymol.* 276:307-326]. 냉동-냉각된 결정을 샌디에고 주립 대학 거대분자 X선 결정학 설비에서 시험하고, 2.7 Å 초과 분해능으로 X 선을 회절시키는 것을 관찰하였다 (도 1c). 상기 결정에 대해 좌표화된 데이터를 하기 표 10에 나타내었다. 이러한 품질의 데이터는 구조 결정에 적합하며 회절 강도의 전체 세트를 수집하였다 (총 93.1% 완전성, 최고분해능 셀에서 86.2%; 모든 데이터 셀 전체에 걸쳐 평균에 대해 3.3배 초과 중복성; 전체 1/시그마 8.7, 최고분해능 셀에 대해 1/시그마 2.7; 전체 Rsym 12.9%, 최고해상도 셀에서의 Rsym 47.1%).

표 10

2.7 Å 분해능에서의 FaB/S1P 공결정 X선 좌표

헤더 ---- XX-XXX-XX xxxx
 화합물 ---
 비교 3
 비교 3 정밀화.
 비교 3 프로그램 : REFMAC 5.2.0019
 비교 3 제작자 : MURSHUDOV,VAGIN,DODSON
 비교 3

[0528]

비교 3 정밀화 표적 : 최대 우도
 비교 3
 비교 3 정밀화에 사용된 데이터.
 비교 3 분해능 범위 고 (옹스트롬) : 2.69
 비교 3 분해능 범위 저 (옹스트롬) : 68.84
 비교 3 데이터 컷오프 (시그마(F)) : 없음
 비교 3 범위에 대한 완전성 (%) : 92.94
 비교 3 반사 횟수 : 16273
 비교 3
 비교 3 정밀화에 사용된 데이터에 적합화.
 비교 3 교차-검증 방법 : 전반에 걸쳐
 비교 3 자유 R 값 시험 세트 선별 : 무작위
 비교 3 R 값 (작업 + 시험 세트) : 0.22432
 비교 3 R 값 (작업 세트) : 0.22098
 비교 3 자유 R 값 : 0.28587
 비교 3 자유 R 값 시험 세트 크기 (%) : 5.1
 비교 3 자유 R 값 시험 세트 계수 : 866
 비교 3
 비교 3 가장 높은 분해능 빈(BIN)에서의 적합화.
 비교 3 사용된 빈의 총수 : 20
 비교 3 빈 분해능 범위 고 : 2.692
 비교 3 빈 분해능 범위 저 : 2.762
 비교 3 빈에서의 반사 (작업 세트) : 1068
 비교 3 빈 완전성 (작업+시험) (%) : 83.54
 비교 3 빈 R 값 (작업 세트) : 0.325
 비교 3 빈 자유 R 값 세트 계수 : 54
 비교 3 빈 자유 R 값 : 0.357
 비교 3
 비교 3 정밀화에 사용된 비-수소 원자의 수.
 비교 3 모든 원자 : 3396
 비교 3
 비교 3 B 값.
 비교 3 윌슨 플롯으로부터 (A**2) : 널(NULL)
 비교 3 평균 B 값 (전체, A**2) : 22.369
 비교 3 전체 비등방성 B 값.
 비교 3 B11 (A**2) : 1.20
 비교 3 B22 (A**2) : -1.04
 비교 3 B33 (A**2) : -0.16
 비교 3 B12 (A**2) : 0.00
 비교 3 B13 (A**2) : 0.00
 비교 3 B23 (A**2) : 0.00
 비교 3
 비교 3 추정 전체 좌표 오차.
 비교 3 R 값에 기초한 ESU (A) : 0.697
 비교 3 자유 R 값에 기초한 ESU (A) : 0.367
 비교 3 최대 우도에 기초한 ESU (A) : 0.256
 비교 3 최대 우도에 기초한 B 값에 대한 ESU (A**2) : 12.155
 비교 3
 비교 3 상관 계수.
 비교 3 상관 계수 FO-FC : 0.904
 비교 3 상관 계수 FO-FC 자유 : 0.847
 비교 3
 비교 3 이상 값으로부터의 RMS 편차 계수 RMS 가중치
 비교 3 결합 길이 정밀화 원자 (A) : 3426 ; 0.013 ; 0.022
 비교 3 결합 각도 정밀화 원자 (°) : 4654 ; 1.687 ; 1.955

[0529]

비교 3 비틀림각, 기간 1 (°): 429; 8.447; 5.000
 비교 3 비틀림각, 기간 2 (°): 137; 38.749; 24.672
 비교 3 비틀림각, 기간 3 (°): 553; 21.579; 15.000
 비교 3 비틀림각, 기간 4 (°): 11; 17.989; 15.000
 비교 3 키랄-중심 속박 (A**3): 521; 0.160; 0.200
 비교 3 일반 평면 정밀화 원자 (A): 2560; 0.004; 0.020
 비교 3 비-결합 접촉 정밀화 원자 (A): 1450; 0.228; 0.200
 비교 3 비-결합 비틀림 정밀화 원자 (A): 2266; 0.311; 0.200
 비교 3 H-결합 (X...Y) 정밀화 원자 (A): 136; 0.151; 0.200
 비교 3 대칭 VDW 정밀화 원자 (A): 23; 0.182; 0.200
 비교 3 대칭 H-결합 정밀화 원자 (A): 1; 0.016; 0.200
 비교 3
 비교 3 등방성 열 인자 속박. 계수 RMS 가중치
 비교 3 주쇄 결합 정밀화 원자 (A**2): 2196; 0.600; 1.500
 비교 3 주쇄 각도 정밀화 원자 (A**2): 3491; 1.067; 2.000
 비교 3 측쇄 결합 정밀화 원자 (A**2): 1406; 1.453; 3.000
 비교 3 측쇄 각도 정밀화 원자 (A**2): 1163; 2.396; 4.500
 비교 3
 비교 3 NCS 속박 통계
 비교 3 NCS 군의 수 : 널
 비교 3
 비교 3
 비교 3 TLS 상세
 비교 3 TLS 군의 수 : 널
 비교 3
 비교 3
 비교 3 벌크 용매 모델링.
 비교 3 이용된 방법 : 차폐 (MASK)
 비교 3 차폐 계산용 파라미터
 비교 3 VDW 프로브 반경 : 1.40
 비교 3 이온 프로브 반경 : 0.80
 비교 3 수축 반경 : 0.80
 비교 3
 비교 3 기타 정밀화 비교:
 비교 3 수소가 라이딩 위치에 첨가됨
 비교 3
 SS 결합 1 CYS A 23 CYS A 88
 SS 결합 2 CYS A 134 CYS A 194
 SS 결합 3 CYS B 22 CYS B 96
 SS 결합 4 CYS B 148 CYS B 204
 CISPEP 1 SER A 7 PRO A 8 0.00
 CISPEP 2 LEU A 94 PRO A 95 0.00
 CISPEP 3 TYR A 140 PRO A 141 0.00
 연결 SER B 136 SER B 140 갭 (gap)
 CISPEP 4 LEU B 146 GLY B 147 0.00
 CISPEP 5 CYS B 148 LEU B 149 0.00
 CISPEP 6 PHE B 154 PRO B 155 0.00
 CISPEP 7 GLU B 156 PRO B 157 0.00
 CISPEP 8 SER B 188 VAL B 189 0.00
 CISPEP 9 LEU B 197 GLY B 198 0.00
 연결 PRO B 134 GLY B 141 갭
 연결 GLY B 126 PRO B 134 갭
 CRYST1 65.713 70.789 137.686 90.00 90.00 90.00 P 21 21 21
 스케일 1 0.015218 0.000000 0.000000 0.000000
 스케일 2 0.000000 0.014126 0.000000 0.000000

[0530]

스케일 3	0.000000	0.000000	0.007263	0.000000						
원자 1	N	GLU	A	1	8.631	8.985	23.274	1.00	19.26	N
원자 2	CA	GLU	A	1	7.514	8.609	24.190	1.00	19.69	C
원자 3	CB	GLU	A	1	6.265	8.130	23.404	1.00	19.65	C
원자 4	CG	GLU	A	1	6.516	6.962	22.410	1.00	20.81	C
원자 5	CD	GLU	A	1	5.233	6.262	21.895	1.00	21.73	C
원자 6	OE1	GLU	A	1	5.247	5.003	21.826	1.00	24.36	O
원자 7	OE2	GLU	A	1	4.226	6.948	21.549	1.00	23.44	O
원자 8	C	GLU	A	1	7.990	7.524	25.140	1.00	18.84	C
원자 9	O	GLU	A	1	8.933	6.797	24.839	1.00	18.71	O
원자 10	N	THR	A	2	7.346	7.401	26.291	1.00	18.11	N
원자 11	CA	THR	A	2	7.646	6.259	27.111	1.00	17.63	C
원자 12	CB	THR	A	2	7.656	6.570	28.612	1.00	17.81	C
원자 13	OG1	THR	A	2	6.871	5.594	29.317	1.00	17.77	O
원자 14	CG2	THR	A	2	7.136	7.962	28.884	1.00	17.18	C
원자 15	C	THR	A	2	6.711	5.134	26.723	1.00	17.58	C
원자 16	O	THR	A	2	5.508	5.328	26.574	1.00	17.59	O
원자 17	N	THR	A	3	7.300	3.965	26.517	1.00	17.33	N
원자 18	CA	THR	A	3	6.609	2.823	25.971	1.00	17.05	C
원자 19	CB	THR	A	3	7.593	1.975	25.144	1.00	17.36	C
원자 20	OG1	THR	A	3	8.161	2.810	24.125	1.00	17.45	O
원자 21	CG2	THR	A	3	6.914	0.730	24.513	1.00	16.34	C
원자 22	C	THR	A	3	6.077	2.044	27.143	1.00	16.99	C
원자 23	O	THR	A	3	6.731	1.981	28.190	1.00	16.95	O
원자 24	N	VAL	A	4	4.881	1.479	26.994	1.00	16.67	N
원자 25	CA	VAL	A	4	4.329	0.661	28.068	1.00	16.45	C
원자 26	CB	VAL	A	4	3.264	1.390	28.986	1.00	16.36	C
원자 27	CG1	VAL	A	4	2.752	2.689	28.373	1.00	16.63	C
원자 28	CG2	VAL	A	4	2.134	0.476	29.417	1.00	15.26	C
원자 29	C	VAL	A	4	3.951	-0.722	27.589	1.00	16.70	C
원자 30	O	VAL	A	4	3.082	-0.914	26.723	1.00	17.24	O
원자 31	N	THR	A	5	4.667	-1.677	28.166	1.00	16.11	N
원자 32	CA	THR	A	5	4.543	-3.071	27.853	1.00	15.96	C
원자 33	CB	THR	A	5	5.933	-3.740	27.927	1.00	16.04	C
원자 34	OG1	THR	A	5	6.869	-2.929	27.207	1.00	15.78	O
원자 35	CG2	THR	A	5	5.907	-5.146	27.356	1.00	14.31	C
원자 36	C	THR	A	5	3.609	-3.713	28.856	1.00	15.82	C
원자 37	O	THR	A	5	3.905	-3.753	30.049	1.00	16.13	O
원자 38	N	GLN	A	6	2.486	-4.217	28.361	1.00	15.61	N
원자 39	CA	GLN	A	6	1.510	-4.909	29.188	1.00	15.44	C
원자 40	CB	GLN	A	6	0.125	-4.386	28.839	1.00	15.12	C
원자 41	CG	GLN	A	6	-1.008	-4.897	29.689	1.00	14.24	C
원자 42	CD	GLN	A	6	-2.243	-4.043	29.530	1.00	12.79	C
원자 43	OE1	GLN	A	6	-2.199	-3.026	28.838	1.00	14.64	O
원자 44	NE2	GLN	A	6	-3.353	-4.442	30.164	1.00	9.72	N
원자 45	C	GLN	A	6	1.587	-6.407	28.913	1.00	15.76	C
원자 46	O	GLN	A	6	1.696	-6.809	27.760	1.00	16.55	O
원자 47	N	SER	A	7	1.578	-7.232	29.955	1.00	15.90	N
원자 48	CA	SER	A	7	1.316	-8.655	29.777	1.00	16.21	C
원자 49	CB	SER	A	7	2.577	-9.499	29.581	1.00	16.30	C
원자 50	OG	SER	A	7	3.679	-8.950	30.236	1.00	17.77	O
원자 51	C	SER	A	7	0.486	-9.192	30.903	1.00	16.53	C
원자 52	O	SER	A	7	0.456	-8.605	31.968	1.00	16.86	O
원자 53	N	PRO	A	8	-0.231	-10.301	30.653	1.00	17.03	N
원자 54	CA	PRO	A	8	-0.274	-10.969	29.343	1.00	17.11	C

[0531]

원자	55	CB	PRO	A	8	-0.706	-12.379	29.714	1.00	16.71	C
원자	56	CG	PRO	A	8	-1.614	-12.164	30.892	1.00	16.99	C
원자	57	CD	PRO	A	8	-1.086	-10.976	31.647	1.00	16.42	C
원자	58	C	PRO	A	8	-1.307	-10.286	28.411	1.00	17.78	C
원자	59	O	PRO	A	8	-2.111	-9.468	28.874	1.00	17.61	O
원자	60	N	SER	A	9	-1.289	-10.608	27.117	1.00	18.39	N
원자	61	CA	SER	A	9	-2.237	-9.993	26.181	1.00	18.58	C
원자	62	CB	SER	A	9	-1.835	-10.240	24.744	1.00	18.37	C
원자	63	OG	SER	A	9	-0.531	-9.758	24.516	1.00	20.25	O
원자	64	C	SER	A	9	-3.600	-10.554	26.394	1.00	18.47	C
원자	65	O	SER	A	9	-4.586	-9.849	26.245	1.00	18.93	O
원자	66	N	PHE	A	10	-3.630	-11.834	26.745	1.00	18.53	N
원자	67	CA	PHE	A	10	-4.841	-12.640	26.800	1.00	18.48	C
원자	68	CB	PHE	A	10	-5.004	-13.467	25.506	1.00	19.29	C
원자	69	CG	PHE	A	10	-6.277	-14.314	25.458	1.00	21.14	C
원자	70	CD1	PHE	A	10	-7.469	-13.786	24.941	1.00	21.90	C
원자	71	CE1	PHE	A	10	-8.641	-14.555	24.881	1.00	21.65	C
원자	72	CZ	PHE	A	10	-8.632	-15.877	25.338	1.00	22.35	C
원자	73	CE2	PHE	A	10	-7.447	-16.432	25.866	1.00	23.32	C
원자	74	CD2	PHE	A	10	-6.276	-15.645	25.919	1.00	23.25	C
원자	75	C	PHE	A	10	-4.667	-13.556	27.989	1.00	17.58	C
원자	76	O	PHE	A	10	-3.573	-14.046	28.232	1.00	17.42	O
원자	77	N	LEU	A	11	-5.752	-13.784	28.721	1.00	16.83	N
원자	78	CA	LEU	A	11	-5.707	-14.512	29.968	1.00	15.84	C
원자	79	CB	LEU	A	11	-5.325	-13.563	31.105	1.00	15.57	C
원자	80	CG	LEU	A	11	-5.151	-14.110	32.521	1.00	14.76	C
원자	81	CD1	LEU	A	11	-4.102	-15.204	32.589	1.00	13.18	C
원자	82	CD2	LEU	A	11	-4.780	-12.961	33.435	1.00	15.07	C
원자	83	C	LEU	A	11	-7.050	-15.175	30.244	1.00	16.19	C
원자	84	O	LEU	A	11	-8.110	-14.542	30.140	1.00	16.06	O
원자	85	N	SER	A	12	-7.001	-16.459	30.591	1.00	16.35	N
원자	86	CA	SER	A	12	-8.213	-17.217	30.888	1.00	16.11	C
원자	87	CB	SER	A	12	-8.243	-18.531	30.105	1.00	15.90	C
원자	88	OG	SER	A	12	-8.207	-18.303	28.710	1.00	15.26	O
원자	89	C	SER	A	12	-8.259	-17.521	32.365	1.00	16.33	C
원자	90	O	SER	A	12	-7.265	-17.952	32.958	1.00	16.17	O
원자	91	N	ALA	A	13	-9.418	-17.305	32.961	1.00	16.55	N
원자	92	CA	ALA	A	13	-9.594	-17.655	34.353	1.00	17.42	C
원자	93	CB	ALA	A	13	-9.030	-16.551	35.275	1.00	17.30	C
원자	94	C	ALA	A	13	-11.060	-17.936	34.635	1.00	17.74	C
원자	95	O	ALA	A	13	-11.922	-17.562	33.851	1.00	17.99	O
원자	96	N	SER	A	14	-11.325	-18.611	35.744	1.00	18.31	N
원자	97	CA	SER	A	14	-12.671	-19.018	36.091	1.00	19.42	C
원자	98	CB	SER	A	14	-12.638	-20.298	36.931	1.00	19.44	C
원자	99	OG	SER	A	14	-11.584	-21.166	36.512	1.00	20.85	O
원자	100	C	SER	A	14	-13.270	-17.919	36.910	1.00	19.74	C
원자	101	O	SER	A	14	-12.538	-17.192	37.583	1.00	20.76	O
원자	102	N	VAL	A	15	-14.596	-17.811	36.882	1.00	19.85	N
원자	103	CA	VAL	A	15	-15.324	-16.876	37.738	1.00	19.31	C
원자	104	CB	VAL	A	15	-16.856	-17.012	37.536	1.00	19.58	C
원자	105	CG1	VAL	A	15	-17.651	-16.103	38.508	1.00	19.33	C
원자	106	CG2	VAL	A	15	-17.242	-16.722	36.073	1.00	18.75	C
원자	107	C	VAL	A	15	-14.947	-17.159	39.185	1.00	19.32	C
원자	108	O	VAL	A	15	-14.921	-18.313	39.613	1.00	19.68	O
원자	109	N	GLY	A	16	-14.621	-16.104	39.924	1.00	19.33	N

[0532]

원자	110	CA	GLY	A	16	-14.247	-16.217	41.333	1.00	18.83	C
원자	111	C	GLY	A	16	-12.741	-16.226	41.538	1.00	18.78	C
원자	112	O	GLY	A	16	-12.275	-16.162	42.672	1.00	19.04	O
원자	113	N	ASP	A	17	-11.977	-16.299	40.446	1.00	18.42	N
원자	114	CA	ASP	A	17	-10.523	-16.316	40.535	1.00	18.38	C
원자	115	CB	ASP	A	17	-9.905	-16.857	39.246	1.00	18.77	C
원자	116	CG	ASP	A	17	-9.908	-18.357	39.187	1.00	20.45	C
원자	117	OD1	ASP	A	17	-9.398	-18.925	38.195	1.00	22.62	O
원자	118	OD2	ASP	A	17	-10.431	-18.974	40.134	1.00	23.50	O
원자	119	C	ASP	A	17	-9.928	-14.951	40.825	1.00	17.91	C
원자	120	O	ASP	A	17	-10.611	-13.935	40.762	1.00	17.66	O
원자	121	N	ARG	A	18	-8.637	-14.959	41.141	1.00	17.91	N
원자	122	CA	ARG	A	18	-7.817	-13.758	41.245	1.00	17.94	C
원자	123	CB	ARG	A	18	-7.237	-13.617	42.655	1.00	18.09	C
원자	124	CG	ARG	A	18	-5.764	-13.163	42.763	1.00	21.31	C
원자	125	CD	ARG	A	18	-5.501	-12.525	44.121	1.00	27.48	C
원자	126	NE	ARG	A	18	-6.583	-12.862	45.048	1.00	32.32	N
원자	127	CZ	ARG	A	18	-6.748	-12.332	46.255	1.00	34.75	C
원자	128	NH1	ARG	A	18	-5.885	-11.423	46.705	1.00	36.05	N
원자	129	NH2	ARG	A	18	-7.784	-12.712	47.005	1.00	34.44	N
원자	130	C	ARG	A	18	-6.727	-13.812	40.183	1.00	17.43	C
원자	131	O	ARG	A	18	-6.245	-14.884	39.812	1.00	17.22	O
원자	132	N	VAL	A	19	-6.322	-12.640	39.720	1.00	17.10	N
원자	133	CA	VAL	A	19	-5.495	-12.530	38.538	1.00	16.62	C
원자	134	CB	VAL	A	19	-6.442	-12.563	37.302	1.00	16.77	C
원자	135	CG1	VAL	A	19	-6.569	-11.197	36.591	1.00	17.26	C
원자	136	CG2	VAL	A	19	-6.061	-13.689	36.370	1.00	16.60	C
원자	137	C	VAL	A	19	-4.644	-11.255	38.666	1.00	16.28	C
원자	138	O	VAL	A	19	-5.027	-10.326	39.367	1.00	15.91	O
원자	139	N	THR	A	20	-3.469	-11.223	38.051	1.00	16.13	N
원자	140	CA	THR	A	20	-2.648	-10.011	38.098	1.00	16.44	C
원자	141	CB	THR	A	20	-1.518	-10.069	39.168	1.00	16.40	C
원자	142	OG1	THR	A	20	-2.091	-10.104	40.474	1.00	16.55	O
원자	143	CG2	THR	A	20	-0.623	-8.846	39.088	1.00	16.12	C
원자	144	C	THR	A	20	-2.067	-9.711	36.727	1.00	16.84	C
원자	145	O	THR	A	20	-1.353	-10.534	36.141	1.00	16.51	O
원자	146	N	ILE	A	21	-2.409	-8.523	36.238	1.00	17.43	N
원자	147	CA	ILE	A	21	-2.037	-8.030	34.924	1.00	18.08	C
원자	148	CB	ILE	A	21	-3.171	-7.138	34.358	1.00	18.18	C
원자	149	CG1	ILE	A	21	-4.393	-7.966	33.990	1.00	18.71	C
원자	150	CD1	ILE	A	21	-5.642	-7.089	33.802	1.00	20.31	C
원자	151	CG2	ILE	A	21	-2.732	-6.336	33.137	1.00	18.88	C
원자	152	C	ILE	A	21	-0.852	-7.151	35.202	1.00	18.20	C
원자	153	O	ILE	A	21	-0.792	-6.540	36.258	1.00	18.95	O
원자	154	N	THR	A	22	0.073	-7.068	34.260	1.00	18.48	N
원자	155	CA	THR	A	22	1.338	-6.380	34.482	1.00	19.00	C
원자	156	CB	THR	A	22	2.504	-7.416	34.440	1.00	19.25	C
원자	157	OG1	THR	A	22	3.200	-7.402	35.688	1.00	20.82	O
원자	158	CG2	THR	A	22	3.489	-7.204	33.252	1.00	19.39	C
원자	159	C	THR	A	22	1.515	-5.258	33.451	1.00	18.88	C
원자	160	O	THR	A	22	1.041	-5.388	32.321	1.00	19.01	O
원자	161	N	CYS	A	23	2.168	-4.156	33.840	1.00	18.69	N
원자	162	CA	CYS	A	23	2.571	-3.092	32.881	1.00	18.14	C
원자	163	CB	CYS	A	23	1.558	-1.951	32.811	1.00	17.87	C
원자	164	SG	CYS	A	23	0.222	-2.255	31.654	1.00	18.51	S

[0533]

원자	165	C	CYS	A	23	3.931	-2.530	33.229	1.00	17.82	C
원자	166	O	CYS	A	23	4.183	-2.198	34.384	1.00	18.76	O
원자	167	N	ILE	A	24	4.800	-2.414	32.232	1.00	17.19	N
원자	168	CA	ILE	A	24	6.176	-1.988	32.453	1.00	16.72	C
원자	169	CB	ILE	A	24	7.150	-3.210	32.370	1.00	16.82	C
원자	170	CG1	ILE	A	24	6.963	-4.089	33.610	1.00	16.90	C
원자	171	CD1	ILE	A	24	6.988	-5.567	33.311	1.00	19.35	C
원자	172	CG2	ILE	A	24	8.626	-2.789	32.250	1.00	15.92	C
원자	173	C	ILE	A	24	6.553	-0.827	31.527	1.00	16.66	C
원자	174	O	ILE	A	24	6.419	-0.907	30.304	1.00	16.68	O
원자	175	N	THR	A	25	7.019	0.260	32.125	1.00	16.59	N
원자	176	CA	THR	A	25	7.357	1.470	31.370	1.00	16.50	C
원자	177	CB	THR	A	25	6.881	2.712	32.118	1.00	16.33	C
원자	178	OG1	THR	A	25	7.446	2.714	33.427	1.00	16.11	O
원자	179	CG2	THR	A	25	5.355	2.724	32.240	1.00	15.78	C
원자	180	C	THR	A	25	8.860	1.589	31.074	1.00	16.60	C
원자	181	O	THR	A	25	9.692	1.108	31.853	1.00	16.88	O
원자	182	N	THR	A	26	9.204	2.216	29.949	1.00	16.28	N
원자	183	CA	THR	A	26	10.606	2.401	29.565	1.00	16.28	C
원자	184	CB	THR	A	26	10.781	2.652	28.051	1.00	16.76	C
원자	185	OG1	THR	A	26	9.910	3.723	27.632	1.00	17.73	O
원자	186	CG2	THR	A	26	10.504	1.385	27.241	1.00	16.56	C
원자	187	C	THR	A	26	11.262	3.558	30.300	1.00	15.91	C
원자	188	O	THR	A	26	12.475	3.711	30.273	1.00	16.54	O
원자	189	N	THR	A	27	10.472	4.394	30.945	1.00	15.67	N
원자	190	CA	THR	A	27	11.036	5.472	31.745	1.00	15.47	C
원자	191	CB	THR	A	27	10.917	6.857	31.049	1.00	15.55	C
원자	192	OG1	THR	A	27	9.541	7.170	30.830	1.00	14.51	O
원자	193	CG2	THR	A	27	11.663	6.885	29.721	1.00	14.30	C
원자	194	C	THR	A	27	10.299	5.515	33.066	1.00	15.87	C
원자	195	O	THR	A	27	9.167	5.040	33.170	1.00	15.85	O
원자	196	N	ASP	A	28	10.948	6.082	34.079	1.00	16.16	N
원자	197	CA	ASP	A	28	10.351	6.215	35.409	1.00	15.68	C
원자	198	CB	ASP	A	28	11.413	6.706	36.384	1.00	15.63	C
원자	199	CG	ASP	A	28	10.997	6.558	37.835	1.00	16.94	C
원자	200	OD1	ASP	A	28	9.845	6.927	38.198	1.00	15.98	O
원자	201	OD2	ASP	A	28	11.853	6.090	38.621	1.00	18.81	O
원자	202	C	ASP	A	28	9.132	7.162	35.378	1.00	15.30	C
원자	203	O	ASP	A	28	9.265	8.374	35.210	1.00	15.63	O
원자	204	N	ILE	A	29	7.941	6.605	35.530	1.00	14.60	N
원자	205	CA	ILE	A	29	6.728	7.408	35.497	1.00	13.50	C
원자	206	CB	ILE	A	29	5.667	6.779	34.570	1.00	13.40	C
원자	207	CG1	ILE	A	29	5.249	5.397	35.064	1.00	12.45	C
원자	208	CD1	ILE	A	29	3.792	5.090	34.832	1.00	11.19	C
원자	209	CG2	ILE	A	29	6.201	6.671	33.158	1.00	12.93	C
원자	210	C	ILE	A	29	6.183	7.596	36.910	1.00	13.63	C
원자	211	O	ILE	A	29	4.981	7.826	37.111	1.00	13.16	O
원자	212	N	ASP	A	30	7.088	7.534	37.887	1.00	13.69	N
원자	213	CA	ASP	A	30	6.722	7.603	39.310	1.00	14.02	C
원자	214	CB	ASP	A	30	6.716	9.050	39.884	1.00	13.72	C
원자	215	CG	ASP	A	30	5.899	10.026	39.058	1.00	12.99	C
원자	216	OD1	ASP	A	30	6.431	10.573	38.075	1.00	11.40	O
원자	217	OD2	ASP	A	30	4.733	10.287	39.409	1.00	13.93	O
원자	218	C	ASP	A	30	5.442	6.810	39.623	1.00	14.15	C
원자	219	O	ASP	A	30	5.467	5.603	39.540	1.00	14.53	O

[0534]

원자	220	N	ASP	A	31	4.342	7.460	39.970	1.00	14.33	N
원자	221	CA	ASP	A	31	3.128	6.726	40.306	1.00	14.71	C
원자	222	CB	ASP	A	31	2.626	7.127	41.693	1.00	14.78	C
원자	223	CG	ASP	A	31	2.305	8.615	41.783	1.00	15.81	C
원자	224	OD1	ASP	A	31	2.747	9.382	40.885	1.00	14.71	O
원자	225	OD2	ASP	A	31	1.609	9.018	42.745	1.00	17.29	O
원자	226	C	ASP	A	31	2.045	7.026	39.286	1.00	14.66	C
원자	227	O	ASP	A	31	0.861	6.808	39.551	1.00	14.81	O
원자	228	N	ASP	A	32	2.450	7.527	38.126	1.00	14.76	N
원자	229	CA	ASP	A	32	1.503	7.967	37.108	1.00	15.12	C
원자	230	CB	ASP	A	32	2.117	9.099	36.250	1.00	15.19	C
원자	231	CG	ASP	A	32	2.651	10.274	37.103	1.00	15.97	C
원자	232	OD1	ASP	A	32	1.990	10.650	38.113	1.00	15.30	O
원자	233	OD2	ASP	A	32	3.727	10.824	36.764	1.00	14.32	O
원자	234	C	ASP	A	32	0.982	6.797	36.249	1.00	14.93	C
원자	235	O	ASP	A	32	1.075	6.811	35.031	1.00	15.31	O
원자	236	N	MET	A	33	0.399	5.801	36.898	1.00	14.65	N
원자	237	CA	MET	A	33	-0.208	4.689	36.201	1.00	14.38	C
원자	238	CB	MET	A	33	0.368	3.355	36.684	1.00	14.32	C
원자	239	CG	MET	A	33	-0.114	2.155	35.877	1.00	14.45	C
원자	240	SD	MET	A	33	0.215	2.332	34.104	1.00	17.56	S
원자	241	CE	MET	A	33	1.867	1.681	33.998	1.00	16.73	C
원자	242	C	MET	A	33	-1.712	4.708	36.406	1.00	14.39	C
원자	243	O	MET	A	33	-2.199	4.987	37.506	1.00	14.61	O
원자	244	N	ASN	A	34	-2.443	4.393	35.339	1.00	13.98	N
원자	245	CA	ASN	A	34	-3.890	4.419	35.350	1.00	13.07	C
원자	246	CB	ASN	A	34	-4.384	5.606	34.528	1.00	13.00	C
원자	247	CG	ASN	A	34	-3.822	6.941	35.008	1.00	12.00	C
원자	248	OD1	ASN	A	34	-4.507	7.690	35.704	1.00	14.10	O
원자	249	ND2	ASN	A	34	-2.580	7.244	34.636	1.00	8.79	N
원자	250	C	ASN	A	34	-4.343	3.126	34.715	1.00	13.15	C
원자	251	O	ASN	A	34	-3.651	2.609	33.838	1.00	13.38	O
원자	252	N	TRP	A	35	-5.477	2.583	35.147	1.00	12.37	N
원자	253	CA	TRP	A	35	-5.941	1.334	34.575	1.00	12.36	C
원자	254	CB	TRP	A	35	-5.884	0.189	35.598	1.00	12.51	C
원자	255	CG	TRP	A	35	-4.511	-0.132	36.004	1.00	12.61	C
원자	256	CD1	TRP	A	35	-3.797	0.455	37.008	1.00	14.73	C
원자	257	NE1	TRP	A	35	-2.529	-0.089	37.083	1.00	14.63	N
원자	258	CE2	TRP	A	35	-2.411	-1.047	36.112	1.00	13.00	C
원자	259	CD2	TRP	A	35	-3.641	-1.096	35.407	1.00	13.60	C
원자	260	CE3	TRP	A	35	-3.783	-2.009	34.351	1.00	13.46	C
원자	261	CZ3	TRP	A	35	-2.713	-2.818	34.036	1.00	13.65	C
원자	262	CH2	TRP	A	35	-1.503	-2.743	34.756	1.00	13.82	C
원자	263	CZ2	TRP	A	35	-1.337	-1.863	35.796	1.00	12.70	C
원자	264	C	TRP	A	35	-7.343	1.541	34.108	1.00	12.34	C
원자	265	O	TRP	A	35	-8.119	2.184	34.807	1.00	12.75	O
원자	266	N	PHE	A	36	-7.668	1.000	32.933	1.00	12.42	N
원자	267	CA	PHE	A	36	-9.009	1.123	32.357	1.00	12.45	C
원자	268	CB	PHE	A	36	-8.985	1.976	31.089	1.00	11.97	C
원자	269	CG	PHE	A	36	-8.543	3.389	31.291	1.00	11.42	C
원자	270	CD1	PHE	A	36	-9.481	4.411	31.422	1.00	12.86	C
원자	271	CE1	PHE	A	36	-9.065	5.742	31.592	1.00	13.06	C
원자	272	CZ	PHE	A	36	-7.697	6.038	31.606	1.00	11.07	C
원자	273	CE2	PHE	A	36	-6.775	5.020	31.455	1.00	9.45	C
원자	274	CD2	PHE	A	36	-7.197	3.716	31.289	1.00	9.70	C

[0535]

원자	275	C	PHE	A	36	-9.607	-0.224	31.971	1.00	13.02	C
원자	276	O	PHE	A	36	-8.891	-1.206	31.707	1.00	13.53	O
원자	277	N	GLN	A	37	-10.926	-0.239	31.872	1.00	13.13	N
원자	278	CA	GLN	A	37	-11.653	-1.399	31.411	1.00	13.56	C
원자	279	CB	GLN	A	37	-12.543	-1.891	32.542	1.00	13.26	C
원자	280	CG	GLN	A	37	-13.456	-3.039	32.179	1.00	12.26	C
원자	281	CD	GLN	A	37	-14.512	-3.253	33.233	1.00	10.26	C
원자	282	OE1	GLN	A	37	-15.522	-2.563	33.242	1.00	7.55	O
원자	283	NE2	GLN	A	37	-14.277	-4.212	34.138	1.00	8.29	N
원자	284	C	GLN	A	37	-12.506	-1.027	30.197	1.00	14.40	C
원자	285	O	GLN	A	37	-13.179	-0.001	30.212	1.00	14.84	O
원자	286	N	GLN	A	38	-12.492	-1.858	29.161	1.00	15.13	N
원자	287	CA	GLN	A	38	-13.339	-1.640	27.994	1.00	16.28	C
원자	288	CB	GLN	A	38	-12.482	-1.179	26.798	1.00	16.16	C
원자	289	CG	GLN	A	38	-13.279	-0.901	25.509	1.00	16.03	C
원자	290	CD	GLN	A	38	-12.470	-0.185	24.427	1.00	16.51	C
원자	291	OE1	GLN	A	38	-11.364	-0.601	24.074	1.00	17.78	O
원자	292	NE2	GLN	A	38	-13.037	0.881	23.878	1.00	15.62	N
원자	293	C	GLN	A	38	-14.131	-2.900	27.631	1.00	16.97	C
원자	294	O	GLN	A	38	-13.552	-3.944	27.388	1.00	16.99	O
원자	295	N	GLU	A	39	-15.451	-2.798	27.600	1.00	18.40	N
원자	296	CA	GLU	A	39	-16.302	-3.854	27.030	1.00	19.86	C
원자	297	CB	GLU	A	39	-17.687	-3.837	27.670	1.00	20.03	C
원자	298	CG	GLU	A	39	-17.668	-4.015	29.181	1.00	25.24	C
원자	299	CD	GLU	A	39	-18.996	-4.533	29.733	1.00	32.12	C
원자	300	OE1	GLU	A	39	-19.012	-5.092	30.861	1.00	33.29	O
원자	301	OE2	GLU	A	39	-20.030	-4.393	29.032	1.00	37.20	O
원자	302	C	GLU	A	39	-16.424	-3.592	25.525	1.00	20.08	C
원자	303	O	GLU	A	39	-16.300	-2.435	25.102	1.00	19.57	O
원자	304	N	PRO	A	40	-16.674	-4.648	24.709	1.00	20.52	N
원자	305	CA	PRO	A	40	-16.705	-4.474	23.245	1.00	20.95	C
원자	306	CB	PRO	A	40	-17.047	-5.870	22.731	1.00	20.93	C
원자	307	CG	PRO	A	40	-16.688	-6.783	23.821	1.00	20.83	C
원자	308	CD	PRO	A	40	-16.950	-6.042	25.087	1.00	20.29	C
원자	309	C	PRO	A	40	-17.748	-3.446	22.754	1.00	21.50	C
원자	310	O	PRO	A	40	-18.916	-3.482	23.177	1.00	21.38	O
원자	311	N	GLY	A	41	-17.300	-2.534	21.882	1.00	21.82	N
원자	312	CA	GLY	A	41	-18.134	-1.467	21.333	1.00	22.01	C
원자	313	C	GLY	A	41	-18.604	-0.435	22.348	1.00	22.34	C
원자	314	O	GLY	A	41	-19.638	0.216	22.148	1.00	22.65	O
원자	315	N	LYS	A	42	-17.858	-0.293	23.444	1.00	22.18	N
원자	316	CA	LYS	A	42	-18.127	0.732	24.460	1.00	21.81	C
원자	317	CB	LYS	A	42	-18.648	0.106	25.755	1.00	21.81	C
원자	318	CG	LYS	A	42	-20.130	-0.272	25.738	1.00	23.19	C
원자	319	CD	LYS	A	42	-20.592	-0.730	27.134	1.00	24.08	C
원자	320	CE	LYS	A	42	-22.028	-1.276	27.104	1.00	29.18	C
원자	321	NZ	LYS	A	42	-23.080	-0.192	27.064	1.00	29.23	N
원자	322	C	LYS	A	42	-16.885	1.563	24.740	1.00	20.44	C
원자	323	O	LYS	A	42	-15.780	1.188	24.366	1.00	20.27	O
원자	324	N	ALA	A	43	-17.067	2.704	25.393	1.00	19.77	N
원자	325	CA	ALA	A	43	-15.928	3.547	25.776	1.00	18.57	C
원자	326	CB	ALA	A	43	-16.409	4.947	26.131	1.00	18.17	C
원자	327	C	ALA	A	43	-15.175	2.922	26.951	1.00	17.41	C
원자	328	O	ALA	A	43	-15.794	2.354	27.836	1.00	17.35	O
원자	329	N	PRO	A	44	-13.839	3.042	26.976	1.00	16.69	N

[0536]

원자	330	CA PRO A 44	-13.112	2.636	28.182	1.00	16.20	C
원자	331	CB PRO A 44	-11.675	3.107	27.905	1.00	15.84	C
원자	332	CG PRO A 44	-11.560	3.196	26.459	1.00	15.57	C
원자	333	CD PRO A 44	-12.931	3.563	25.938	1.00	16.51	C
원자	334	C PRO A 44	-13.656	3.313	29.462	1.00	16.15	C
원자	335	O PRO A 44	-14.075	4.479	29.439	1.00	15.60	O
원자	336	N LYS A 45	-13.653	2.569	30.560	1.00	16.47	N
원자	337	CA LYS A 45	-14.036	3.091	31.868	1.00	17.23	C
원자	338	CB LYS A 45	-15.106	2.184	32.487	1.00	17.25	C
원자	339	CG LYS A 45	-15.532	2.547	33.912	1.00	18.50	C
원자	340	CD LYS A 45	-16.781	1.760	34.323	1.00	19.10	C
원자	341	CE LYS A 45	-17.345	2.261	35.663	1.00	22.55	C
원자	342	NZ LYS A 45	-16.856	1.488	36.849	1.00	21.57	N
원자	343	C LYS A 45	-12.804	3.203	32.783	1.00	16.64	C
원자	344	O LYS A 45	-12.044	2.237	32.929	1.00	17.21	O
원자	345	N LEU A 46	-12.593	4.376	33.380	1.00	15.81	N
원자	346	CA LEU A 46	-11.477	4.556	34.318	1.00	15.19	C
원자	347	CB LEU A 46	-11.204	6.039	34.589	1.00	15.01	C
원자	348	CG LEU A 46	-10.155	6.358	35.654	1.00	13.46	C
원자	349	CD1 LEU A 46	-8.769	5.867	35.277	1.00	10.70	C
원자	350	CD2 LEU A 46	-10.142	7.831	35.901	1.00	12.65	C
원자	351	C LEU A 46	-11.719	3.828	35.635	1.00	14.96	C
원자	352	O LEU A 46	-12.766	4.023	36.265	1.00	14.97	O
원자	353	N LEU A 47	-10.733	3.013	36.037	1.00	14.52	N
원자	354	CA LEU A 47	-10.806	2.152	37.227	1.00	13.86	C
원자	355	CB LEU A 47	-10.336	0.737	36.891	1.00	13.45	C
원자	356	CG LEU A 47	-11.057	-0.114	35.863	1.00	13.92	C
원자	357	CD1 LEU A 47	-10.183	-1.323	35.541	1.00	15.44	C
원자	358	CD2 LEU A 47	-12.449	-0.558	36.307	1.00	13.40	C
원자	359	C LEU A 47	-9.923	2.661	38.361	1.00	13.82	C
원자	360	O LEU A 47	-10.336	2.695	39.526	1.00	13.50	O
원자	361	N ILE A 48	-8.686	3.002	38.019	1.00	13.59	N
원자	362	CA ILE A 48	-7.714	3.437	38.997	1.00	13.77	C
원자	363	CB ILE A 48	-6.771	2.281	39.396	1.00	13.59	C
원자	364	CG1 ILE A 48	-7.484	1.323	40.344	1.00	13.18	C
원자	365	CD1 ILE A 48	-6.830	-0.057	40.486	1.00	13.25	C
원자	366	CG2 ILE A 48	-5.500	2.805	40.063	1.00	12.96	C
원자	367	C ILE A 48	-6.931	4.565	38.363	1.00	14.51	C
원자	368	O ILE A 48	-6.524	4.451	37.210	1.00	15.02	O
원자	369	N SER A 49	-6.725	5.654	39.100	1.00	15.18	N
원자	370	CA SER A 49	-5.937	6.776	38.586	1.00	15.56	C
원자	371	CB SER A 49	-6.747	8.064	38.650	1.00	15.69	C
원자	372	OG SER A 49	-7.296	8.274	39.932	1.00	14.40	O
원자	373	C SER A 49	-4.638	6.934	39.346	1.00	16.38	C
원자	374	O SER A 49	-4.463	6.319	40.412	1.00	16.95	O
원자	375	N GLU A 50	-3.743	7.772	38.817	1.00	17.09	N
원자	376	CA GLU A 50	-2.404	8.010	39.400	1.00	17.97	C
원자	377	CB GLU A 50	-1.856	9.388	39.017	1.00	18.08	C
원자	378	CG GLU A 50	-2.050	9.834	37.576	1.00	18.57	C
원자	379	CD GLU A 50	-1.444	11.206	37.337	1.00	18.70	C
원자	380	OE1 GLU A 50	-1.121	11.531	36.174	1.00	18.96	O
원자	381	OE2 GLU A 50	-1.276	11.959	38.324	1.00	20.10	O
원자	382	C GLU A 50	-2.335	7.886	40.926	1.00	18.15	C
원자	383	O GLU A 50	-3.135	8.490	41.650	1.00	18.38	O
원자	384	N GLY A 51	-1.356	7.119	41.397	1.00	18.50	N

[0537]

원자	385	CA	GLY	A	51	-1.179	6.859	42.829	1.00	18.79	C
원자	386	C	GLY	A	51	-2.182	5.859	43.386	1.00	18.76	C
원자	387	O	GLY	A	51	-2.642	6.024	44.506	1.00	18.51	O
원자	388	N	ASN	A	52	-2.524	4.838	42.588	1.00	18.81	N
원자	389	CA	ASN	A	52	-3.411	3.730	42.985	1.00	18.69	C
원자	390	CB	ASN	A	52	-2.674	2.693	43.853	1.00	18.47	C
원자	391	CG	ASN	A	52	-1.353	2.258	43.251	1.00	18.25	C
원자	392	OD1	ASN	A	52	-0.297	2.614	43.762	1.00	18.89	O
원자	393	ND2	ASN	A	52	-1.399	1.507	42.162	1.00	16.11	N
원자	394	C	ASN	A	52	-4.714	4.165	43.658	1.00	18.83	C
원자	395	O	ASN	A	52	-5.139	3.589	44.660	1.00	18.74	O
원자	396	N	ILE	A	53	-5.353	5.180	43.096	1.00	19.13	N
원자	397	CA	ILE	A	53	-6.579	5.684	43.685	1.00	19.49	C
원자	398	CB	ILE	A	53	-6.604	7.240	43.725	1.00	19.81	C
원자	399	CG1	ILE	A	53	-5.489	7.756	44.659	1.00	19.16	C
원자	400	CD1	ILE	A	53	-5.154	9.238	44.460	1.00	19.19	C
원자	401	CG2	ILE	A	53	-7.982	7.758	44.164	1.00	19.30	C
원자	402	C	ILE	A	53	-7.766	5.092	42.945	1.00	19.80	C
원자	403	O	ILE	A	53	-7.952	5.316	41.747	1.00	19.85	O
원자	404	N	LEU	A	54	-8.537	4.297	43.676	1.00	20.21	N
원자	405	CA	LEU	A	54	-9.704	3.618	43.148	1.00	20.37	C
원자	406	CB	LEU	A	54	-10.198	2.627	44.186	1.00	20.07	C
원자	407	CG	LEU	A	54	-10.525	1.176	43.872	1.00	20.40	C
원자	408	CD1	LEU	A	54	-11.889	0.858	44.468	1.00	19.50	C
원자	409	CD2	LEU	A	54	-10.531	0.914	42.405	1.00	21.38	C
원자	410	C	LEU	A	54	-10.777	4.665	42.942	1.00	20.86	C
원자	411	O	LEU	A	54	-11.150	5.357	43.886	1.00	21.66	O
원자	412	N	ARG	A	55	-11.279	4.800	41.726	1.00	21.07	N
원자	413	CA	ARG	A	55	-12.335	5.775	41.465	1.00	21.64	C
원자	414	CB	ARG	A	55	-12.679	5.811	39.974	1.00	21.42	C
원자	415	CG	ARG	A	55	-11.482	5.967	39.047	1.00	19.91	C
원자	416	CD	ARG	A	55	-10.578	7.108	39.478	1.00	18.82	C
원자	417	NE	ARG	A	55	-11.357	8.279	39.877	1.00	18.81	N
원자	418	CZ	ARG	A	55	-10.941	9.203	40.741	1.00	18.14	C
원자	419	NH1	ARG	A	55	-9.735	9.110	41.304	1.00	14.26	N
원자	420	NH2	ARG	A	55	-11.743	10.226	41.038	1.00	18.29	N
원자	421	C	ARG	A	55	-13.585	5.458	42.294	1.00	22.56	C
원자	422	O	ARG	A	55	-13.830	4.293	42.591	1.00	22.86	O
원자	423	N	PRO	A	56	-14.351	6.491	42.715	1.00	23.46	N
원자	424	CA	PRO	A	56	-15.643	6.240	43.382	1.00	23.74	C
원자	425	CB	PRO	A	56	-16.313	7.630	43.419	1.00	23.70	C
원자	426	CG	PRO	A	56	-15.405	8.568	42.691	1.00	23.91	C
원자	427	CD	PRO	A	56	-14.044	7.933	42.664	1.00	23.69	C
원자	428	C	PRO	A	56	-16.511	5.287	42.580	1.00	23.75	C
원자	429	O	PRO	A	56	-16.543	5.402	41.354	1.00	24.34	O
원자	430	N	GLY	A	57	-17.186	4.355	43.253	1.00	23.64	N
원자	431	CA	GLY	A	57	-18.103	3.415	42.591	1.00	23.79	C
원자	432	C	GLY	A	57	-17.453	2.163	41.999	1.00	24.07	C
원자	433	O	GLY	A	57	-18.146	1.248	41.539	1.00	24.50	O
원자	434	N	VAL	A	58	-16.125	2.113	41.997	1.00	23.61	N
원자	435	CA	VAL	A	58	-15.419	0.982	41.412	1.00	23.33	C
원자	436	CB	VAL	A	58	-14.072	1.413	40.765	1.00	23.48	C
원자	437	CG1	VAL	A	58	-13.235	0.205	40.359	1.00	23.08	C
원자	438	CG2	VAL	A	58	-14.330	2.288	39.543	1.00	23.41	C
원자	439	C	VAL	A	58	-15.204	-0.062	42.495	1.00	22.99	C

[0538]

원자	440	O	VAL	A	58	-14.676	0.266	43.560	1.00	22.86	O
원자	441	N	PRO	A	59	-15.609	-1.323	42.228	1.00	22.57	N
원자	442	CA	PRO	A	59	-15.507	-2.359	43.254	1.00	22.07	C
원자	443	CB	PRO	A	59	-15.921	-3.635	42.514	1.00	21.74	C
원자	444	CG	PRO	A	59	-16.785	-3.164	41.406	1.00	22.39	C
원자	445	CD	PRO	A	59	-16.173	-1.857	40.971	1.00	22.62	C
원자	446	C	PRO	A	59	-14.083	-2.493	43.788	1.00	21.80	C
원자	447	O	PRO	A	59	-13.117	-2.376	43.032	1.00	21.85	O
원자	448	N	SER	A	60	-13.973	-2.732	45.091	1.00	21.43	N
원자	449	CA	SER	A	60	-12.693	-2.926	45.775	1.00	21.08	C
원자	450	CB	SER	A	60	-12.937	-2.951	47.272	1.00	21.23	C
원자	451	OG	SER	A	60	-14.323	-3.143	47.516	1.00	22.54	O
원자	452	C	SER	A	60	-11.926	-4.185	45.346	1.00	20.63	C
원자	453	O	SER	A	60	-10.746	-4.336	45.668	1.00	20.76	O
원자	454	N	ARG	A	61	-12.575	-5.079	44.602	1.00	19.55	N
원자	455	CA	ARG	A	61	-11.886	-6.263	44.109	1.00	18.56	C
원자	456	CB	ARG	A	61	-12.882	-7.319	43.636	1.00	18.76	C
원자	457	CG	ARG	A	61	-13.763	-6.873	42.514	1.00	19.31	C
원자	458	CD	ARG	A	61	-14.562	-8.038	41.973	1.00	18.48	C
원자	459	NE	ARG	A	61	-15.264	-7.651	40.757	1.00	17.39	N
원자	460	CZ	ARG	A	61	-16.437	-7.028	40.729	1.00	17.17	C
원자	461	NH1	ARG	A	61	-17.065	-6.717	41.869	1.00	15.74	N
원자	462	NH2	ARG	A	61	-16.980	-6.721	39.555	1.00	14.52	N
원자	463	C	ARG	A	61	-10.839	-5.920	43.037	1.00	17.89	C
원자	464	O	ARG	A	61	-10.032	-6.776	42.630	1.00	17.56	O
원자	465	N	PHE	A	62	-10.855	-4.651	42.615	1.00	16.82	N
원자	466	CA	PHE	A	62	-9.831	-4.059	41.761	1.00	15.53	C
원자	467	CB	PHE	A	62	-10.462	-3.051	40.771	1.00	15.00	C
원자	468	CG	PHE	A	62	-11.374	-3.686	39.748	1.00	12.96	C
원자	469	CD1	PHE	A	62	-10.854	-4.235	38.578	1.00	10.71	C
원자	470	CE1	PHE	A	62	-11.674	-4.838	37.654	1.00	10.19	C
원자	471	CZ	PHE	A	62	-13.037	-4.896	37.883	1.00	11.43	C
원자	472	CE2	PHE	A	62	-13.566	-4.348	39.037	1.00	10.27	C
원자	473	CD2	PHE	A	62	-12.737	-3.750	39.964	1.00	10.03	C
원자	474	C	PHE	A	62	-8.858	-3.336	42.664	1.00	15.53	C
원자	475	O	PHE	A	62	-9.269	-2.537	43.495	1.00	15.94	O
원자	476	N	SER	A	63	-7.574	-3.628	42.528	1.00	15.43	N
원자	477	CA	SER	A	63	-6.537	-2.870	43.232	1.00	15.64	C
원자	478	CB	SER	A	63	-6.276	-3.428	44.623	1.00	15.66	C
원자	479	OG	SER	A	63	-5.838	-4.772	44.531	1.00	18.38	O
원자	480	C	SER	A	63	-5.269	-2.944	42.407	1.00	15.59	C
원자	481	O	SER	A	63	-5.136	-3.833	41.534	1.00	15.80	O
원자	482	N	SER	A	64	-4.345	-2.024	42.677	1.00	14.49	N
원자	483	CA	SER	A	64	-3.167	-1.872	41.844	1.00	14.12	C
원자	484	CB	SER	A	64	-3.348	-0.674	40.906	1.00	14.45	C
원자	485	OG	SER	A	64	-3.651	0.501	41.655	1.00	15.61	O
원자	486	C	SER	A	64	-1.979	-1.625	42.719	1.00	13.39	C
원자	487	O	SER	A	64	-2.131	-1.332	43.881	1.00	13.84	O
원자	488	N	SER	A	65	-0.788	-1.731	42.169	1.00	12.71	N
원자	489	CA	SER	A	65	0.388	-1.379	42.924	1.00	12.45	C
원자	490	CB	SER	A	65	0.819	-2.542	43.824	1.00	12.29	C
원자	491	OG	SER	A	65	1.764	-3.383	43.180	1.00	13.79	O
원자	492	C	SER	A	65	1.470	-1.024	41.924	1.00	12.36	C
원자	493	O	SER	A	65	1.325	-1.304	40.717	1.00	12.13	O
원자	494	N	GLY	A	66	2.537	-0.408	42.422	1.00	12.06	N

[0539]

원자	495	CA	GLY	A	66	3.717	-0.132	41.626	1.00	12.73	C
원자	496	C	GLY	A	66	4.177	1.308	41.677	1.00	13.37	C
원자	497	O	GLY	A	66	3.400	2.203	41.979	1.00	13.96	O
원자	498	N	TYR	A	67	5.451	1.519	41.369	1.00	14.02	N
원자	499	CA	TYR	A	67	6.083	2.837	41.319	1.00	14.41	C
원자	500	CB	TYR	A	67	6.462	3.310	42.726	1.00	14.09	C
원자	501	CG	TYR	A	67	6.794	4.786	42.815	1.00	14.66	C
원자	502	CD1	TYR	A	67	5.861	5.718	43.303	1.00	14.12	C
원자	503	CE1	TYR	A	67	6.177	7.080	43.384	1.00	13.24	C
원자	504	CZ	TYR	A	67	7.438	7.505	42.967	1.00	14.84	C
원자	505	OH	TYR	A	67	7.817	8.834	43.002	1.00	15.81	O
원자	506	CE2	TYR	A	67	8.362	6.600	42.483	1.00	14.48	C
원자	507	CD2	TYR	A	67	8.044	5.257	42.415	1.00	14.59	C
원자	508	C	TYR	A	67	7.332	2.744	40.423	1.00	15.08	C
원자	509	O	TYR	A	67	7.982	1.689	40.366	1.00	15.70	O
원자	510	N	GLY	A	68	7.657	3.824	39.715	1.00	15.20	N
원자	511	CA	GLY	A	68	8.845	3.848	38.888	1.00	15.52	C
원자	512	C	GLY	A	68	8.572	3.313	37.499	1.00	16.41	C
원자	513	O	GLY	A	68	8.142	4.064	36.613	1.00	16.95	O
원자	514	N	THR	A	69	8.820	2.016	37.297	1.00	16.51	N
원자	515	CA	THR	A	69	8.667	1.396	35.975	1.00	16.13	C
원자	516	CB	THR	A	69	10.023	1.044	35.350	1.00	15.74	C
원자	517	OG1	THR	A	69	10.496	-0.168	35.933	1.00	16.79	O
원자	518	CG2	THR	A	69	11.024	2.107	35.612	1.00	15.22	C
원자	519	C	THR	A	69	7.835	0.115	35.986	1.00	16.11	C
원자	520	O	THR	A	69	7.474	-0.396	34.935	1.00	16.42	O
원자	521	N	ASP	A	70	7.557	-0.419	37.168	1.00	15.98	N
원자	522	CA	ASP	A	70	6.905	-1.719	37.276	1.00	15.77	C
원자	523	CB	ASP	A	70	7.752	-2.674	38.105	1.00	15.39	C
원자	524	CG	ASP	A	70	9.094	-2.921	37.489	1.00	16.21	C
원자	525	OD1	ASP	A	70	10.093	-2.729	38.195	1.00	18.97	O
원자	526	OD2	ASP	A	70	9.165	-3.291	36.298	1.00	16.57	O
원자	527	C	ASP	A	70	5.557	-1.572	37.919	1.00	15.77	C
원자	528	O	ASP	A	70	5.455	-1.036	39.031	1.00	15.81	O
원자	529	N	PHE	A	71	4.519	-2.043	37.233	1.00	15.33	N
원자	530	CA	PHE	A	71	3.172	-1.761	37.695	1.00	15.63	C
원자	531	CB	PHE	A	71	2.578	-0.529	36.971	1.00	15.74	C
원자	532	CG	PHE	A	71	3.353	0.739	37.221	1.00	15.35	C
원자	533	CD1	PHE	A	71	4.432	1.085	36.404	1.00	14.98	C
원자	534	CE1	PHE	A	71	5.178	2.220	36.636	1.00	14.99	C
원자	535	CZ	PHE	A	71	4.865	3.039	37.702	1.00	16.51	C
원자	536	CE2	PHE	A	71	3.781	2.707	38.545	1.00	16.89	C
원자	537	CD2	PHE	A	71	3.044	1.550	38.298	1.00	15.84	C
원자	538	C	PHE	A	71	2.282	-2.965	37.595	1.00	15.64	C
원자	539	O	PHE	A	71	2.519	-3.841	36.786	1.00	16.65	O
원자	540	N	THR	A	72	1.235	-2.977	38.408	1.00	15.49	N
원자	541	CA	THR	A	72	0.467	-4.172	38.680	1.00	14.88	C
원자	542	CB	THR	A	72	1.053	-4.832	39.959	1.00	14.94	C
원자	543	OG1	THR	A	72	1.888	-5.922	39.563	1.00	15.85	O
원자	544	CG2	THR	A	72	-0.009	-5.296	40.934	1.00	14.06	C
원자	545	C	THR	A	72	-0.992	-3.818	38.870	1.00	14.58	C
원자	546	O	THR	A	72	-1.306	-2.837	39.550	1.00	14.35	O
원자	547	N	LEU	A	73	-1.870	-4.595	38.238	1.00	14.25	N
원자	548	CA	LEU	A	73	-3.313	-4.585	38.534	1.00	14.38	C
원자	549	CB	LEU	A	73	-4.145	-4.166	37.309	1.00	14.04	C

[0540]

원자	550	CG LEU A 73	-5.682	-4.166	37.431	1.00	13.55	C
원자	551	CD1 LEU A 73	-6.121	-3.027	38.302	1.00	13.43	C
원자	552	CD2 LEU A 73	-6.381	-4.047	36.089	1.00	13.68	C
원자	553	C LEU A 73	-3.704	-6.002	38.938	1.00	14.95	C
원자	554	O LEU A 73	-3.333	-6.977	38.257	1.00	15.51	O
원자	555	N THR A 74	-4.431	-6.141	40.039	1.00	15.01	N
원자	556	CA THR A 74	-4.973	-7.444	40.356	1.00	15.49	C
원자	557	CB THR A 74	-4.134	-8.230	41.468	1.00	15.68	C
원자	558	OG1 THR A 74	-4.908	-8.485	42.643	1.00	14.16	O
원자	559	CG2 THR A 74	-2.786	-7.537	41.818	1.00	14.82	C
원자	560	C THR A 74	-6.479	-7.347	40.584	1.00	16.41	C
원자	561	O THR A 74	-6.957	-6.385	41.178	1.00	16.78	O
원자	562	N ILE A 75	-7.227	-8.293	40.027	1.00	17.70	N
원자	563	CA ILE A 75	-8.677	-8.323	40.203	1.00	19.03	C
원자	564	CB ILE A 75	-9.477	-8.378	38.880	1.00	18.77	C
원자	565	CG1 ILE A 75	-8.923	-7.360	37.866	1.00	18.42	C
원자	566	CD1 ILE A 75	-9.360	-7.592	36.418	1.00	18.02	C
원자	567	CG2 ILE A 75	-10.953	-8.129	39.157	1.00	17.11	C
원자	568	C ILE A 75	-8.971	-9.530	41.055	1.00	21.06	C
원자	569	O ILE A 75	-8.412	-10.605	40.848	1.00	20.92	O
원자	570	N SER A 76	-9.847	-9.349	42.030	1.00	23.61	N
원자	571	CA SER A 76	-9.715	-10.164	43.208	1.00	25.78	C
원자	572	CB SER A 76	-9.885	-9.358	44.471	1.00	25.63	C
원자	573	OG SER A 76	-9.376	-10.144	45.513	1.00	28.14	O
원자	574	C SER A 76	-10.583	-11.376	43.250	1.00	26.82	C
원자	575	O SER A 76	-10.074	-12.460	43.509	1.00	28.04	O
원자	576	N LYS A 77	-11.884	-11.225	43.059	1.00	27.56	N
원자	577	CA LYS A 77	-12.697	-12.428	42.935	1.00	28.34	C
원자	578	CB LYS A 77	-13.319	-12.933	44.260	1.00	28.71	C
원자	579	CG LYS A 77	-14.257	-12.012	45.019	1.00	29.72	C
원자	580	CD LYS A 77	-15.236	-12.864	45.876	1.00	30.52	C
원자	581	CE LYS A 77	-16.392	-12.008	46.482	1.00	32.83	C
원자	582	NZ LYS A 77	-17.680	-12.776	46.634	1.00	32.50	N
원자	583	C LYS A 77	-13.635	-12.263	41.758	1.00	27.68	C
원자	584	O LYS A 77	-14.842	-12.006	41.883	1.00	27.96	O
원자	585	N LEU A 78	-12.972	-12.383	40.608	1.00	26.88	N
원자	586	CA LEU A 78	-13.483	-12.225	39.263	1.00	25.35	C
원자	587	CB LEU A 78	-12.690	-13.162	38.365	1.00	25.06	C
원자	588	CG LEU A 78	-11.901	-12.617	37.183	1.00	25.68	C
원자	589	CD1 LEU A 78	-11.659	-11.115	37.267	1.00	25.99	C
원자	590	CD2 LEU A 78	-10.594	-13.379	37.072	1.00	25.52	C
원자	591	C LEU A 78	-14.966	-12.499	39.155	1.00	24.77	C
원자	592	O LEU A 78	-15.438	-13.580	39.485	1.00	24.33	O
원자	593	N GLN A 79	-15.691	-11.488	38.701	1.00	24.44	N
원자	594	CA GLN A 79	-17.128	-11.553	38.514	1.00	24.24	C
원자	595	CB GLN A 79	-17.720	-10.293	39.113	1.00	24.55	C
원자	596	CG GLN A 79	-18.999	-10.498	39.834	1.00	27.19	C
원자	597	CD GLN A 79	-18.766	-10.735	41.280	1.00	30.93	C
원자	598	OE1 GLN A 79	-18.562	-9.780	42.052	1.00	33.59	O
원자	599	NE2 GLN A 79	-18.778	-12.008	41.678	1.00	29.18	N
원자	600	C GLN A 79	-17.379	-11.591	36.998	1.00	23.42	C
원자	601	O GLN A 79	-16.553	-11.076	36.258	1.00	23.37	O
원자	602	N PRO A 80	-18.484	-12.224	36.528	1.00	22.87	N
원자	603	CA PRO A 80	-18.762	-12.318	35.064	1.00	22.22	C
원자	604	CB PRO A 80	-20.219	-12.808	35.004	1.00	22.22	C

[0541]

원자	605	CG PRO A 80	-20.397	-13.595	36.287	1.00	22.78	C
원자	606	CD PRO A 80	-19.507	-12.937	37.329	1.00	22.78	C
원자	607	C PRO A 80	-18.589	-11.006	34.279	1.00	21.45	C
원자	608	O PRO A 80	-17.877	-10.967	33.273	1.00	20.98	O
원자	609	N GLU A 81	-19.212	-9.935	34.750	1.00	20.98	N
원자	610	CA GLU A 81	-19.018	-8.594	34.165	1.00	20.32	C
원자	611	CB GLU A 81	-19.855	-7.528	34.916	1.00	20.65	C
원자	612	CG GLU A 81	-19.633	-7.461	36.451	1.00	23.24	C
원자	613	CD GLU A 81	-20.434	-8.532	37.267	1.00	28.04	C
원자	614	OE1 GLU A 81	-20.499	-9.728	36.846	1.00	28.06	O
원자	615	OE2 GLU A 81	-20.987	-8.173	38.347	1.00	28.18	O
원자	616	C GLU A 81	-17.539	-8.162	34.057	1.00	18.89	C
원자	617	O GLU A 81	-17.216	-7.347	33.207	1.00	18.49	O
원자	618	N ASP A 82	-16.653	-8.701	34.901	1.00	17.78	N
원자	619	CA ASP A 82	-15.214	-8.323	34.886	1.00	17.00	C
원자	620	CB ASP A 82	-14.482	-8.785	36.155	1.00	17.17	C
원자	621	CG ASP A 82	-15.111	-8.289	37.439	1.00	16.58	C
원자	622	OD1 ASP A 82	-15.840	-7.284	37.457	1.00	14.92	O
원자	623	OD2 ASP A 82	-14.840	-8.934	38.461	1.00	18.22	O
원자	624	C ASP A 82	-14.413	-8.862	33.688	1.00	16.30	C
원자	625	O ASP A 82	-13.234	-8.551	33.523	1.00	15.40	O
원자	626	N PHE A 83	-15.051	-9.685	32.872	1.00	15.89	N
원자	627	CA PHE A 83	-14.360	-10.330	31.779	1.00	15.97	C
원자	628	CB PHE A 83	-14.933	-11.724	31.562	1.00	15.83	C
원자	629	CG PHE A 83	-14.467	-12.700	32.576	1.00	15.18	C
원자	630	CD1 PHE A 83	-13.257	-13.344	32.417	1.00	14.82	C
원자	631	CE1 PHE A 83	-12.819	-14.246	33.357	1.00	15.24	C
원자	632	CZ PHE A 83	-13.585	-14.492	34.481	1.00	15.49	C
원자	633	CE2 PHE A 83	-14.788	-13.833	34.658	1.00	14.67	C
원자	634	CD2 PHE A 83	-15.219	-12.949	33.707	1.00	14.79	C
원자	635	C PHE A 83	-14.380	-9.499	30.501	1.00	16.13	C
원자	636	O PHE A 83	-15.312	-9.590	29.693	1.00	16.36	O
원자	637	N ALA A 84	-13.337	-8.694	30.329	1.00	15.79	N
원자	638	CA ALA A 84	-13.305	-7.693	29.269	1.00	15.27	C
원자	639	CB ALA A 84	-13.999	-6.435	29.730	1.00	15.07	C
원자	640	C ALA A 84	-11.852	-7.424	28.919	1.00	15.28	C
원자	641	O ALA A 84	-10.980	-8.286	29.163	1.00	15.64	O
원자	642	N THR A 85	-11.574	-6.265	28.335	1.00	14.74	N
원자	643	CA THR A 85	-10.193	-5.919	28.018	1.00	14.82	C
원자	644	CB THR A 85	-10.039	-5.517	26.538	1.00	14.39	C
원자	645	OG1 THR A 85	-10.640	-6.528	25.719	1.00	14.32	O
원자	646	CG2 THR A 85	-8.571	-5.384	26.140	1.00	13.48	C
원자	647	C THR A 85	-9.709	-4.838	28.972	1.00	15.28	C
원자	648	O THR A 85	-10.466	-3.956	29.328	1.00	15.83	O
원자	649	N TYR A 86	-8.463	-4.924	29.418	1.00	15.85	N
원자	650	CA TYR A 86	-7.938	-3.925	30.345	1.00	16.12	C
원자	651	CB TYR A 86	-7.564	-4.571	31.677	1.00	15.87	C
원자	652	CG TYR A 86	-8.779	-5.064	32.424	1.00	16.63	C
원자	653	CD1 TYR A 86	-9.312	-6.342	32.174	1.00	16.68	C
원자	654	CE1 TYR A 86	-10.445	-6.793	32.830	1.00	15.99	C
원자	655	CZ TYR A 86	-11.067	-5.956	33.748	1.00	16.53	C
원자	656	OH TYR A 86	-12.194	-6.390	34.410	1.00	16.89	O
원자	657	CE2 TYR A 86	-10.562	-4.683	34.007	1.00	16.72	C
원자	658	CD2 TYR A 86	-9.432	-4.244	33.347	1.00	16.60	C
원자	659	C TYR A 86	-6.750	-3.202	29.730	1.00	16.63	C

[0542]

원자	660 O TYR A 86	-5.854	-3.837	29.148	1.00	16.74	O
원자	661 N TYR A 87	-6.765	-1.870	29.835	1.00	16.62	N
원자	662 CA TYR A 87	-5.624	-1.045	29.406	1.00	16.19	C
원자	663 CB TYR A 87	-6.023	-0.064	28.289	1.00	15.65	C
원자	664 CG TYR A 87	-6.547	-0.745	27.047	1.00	14.82	C
원자	665 CD1 TYR A 87	-5.672	-1.228	26.061	1.00	13.49	C
원자	666 CE1 TYR A 87	-6.160	-1.844	24.924	1.00	13.82	C
원자	667 CZ TYR A 87	-7.542	-1.995	24.772	1.00	14.43	C
원자	668 OH TYR A 87	-8.068	-2.621	23.662	1.00	14.97	O
원자	669 CE2 TYR A 87	-8.413	-1.529	25.741	1.00	12.85	C
원자	670 CD2 TYR A 87	-7.915	-0.904	26.856	1.00	12.83	C
원자	671 C TYR A 87	-4.996	-0.288	30.578	1.00	16.10	C
원자	672 O TYR A 87	-5.700	0.198	31.475	1.00	15.84	O
원자	673 N CYS A 88	-3.670	-0.215	30.567	1.00	15.67	N
원자	674 CA CYS A 88	-2.973	0.651	31.480	1.00	16.05	C
원자	675 CB CYS A 88	-1.832	-0.105	32.173	1.00	16.01	C
원자	676 SG CYS A 88	-0.458	-0.416	31.124	1.00	17.37	S
원자	677 C CYS A 88	-2.470	1.880	30.728	1.00	15.97	C
원자	678 O CYS A 88	-2.153	1.809	29.552	1.00	16.04	O
원자	679 N LEU A 89	-2.394	3.009	31.415	1.00	16.50	N
원자	680 CA LEU A 89	-2.002	4.278	30.807	1.00	16.62	C
원자	681 CB LEU A 89	-3.229	5.185	30.730	1.00	16.60	C
원자	682 CG LEU A 89	-3.025	6.671	30.449	1.00	17.20	C
원자	683 CD1 LEU A 89	-2.670	6.930	28.985	1.00	17.31	C
원자	684 CD2 LEU A 89	-4.265	7.438	30.830	1.00	16.26	C
원자	685 C LEU A 89	-0.954	4.962	31.668	1.00	16.89	C
원자	686 O LEU A 89	-1.120	5.057	32.892	1.00	17.83	O
원자	687 N GLN A 90	0.124	5.444	31.062	1.00	16.49	N
원자	688 CA GLN A 90	1.002	6.342	31.801	1.00	16.13	C
원자	689 CB GLN A 90	2.481	6.158	31.447	1.00	16.25	C
원자	690 CG GLN A 90	2.867	6.600	30.030	1.00	16.77	C
원자	691 CD GLN A 90	3.225	8.073	29.911	1.00	16.36	C
원자	692 OE1 GLN A 90	3.382	8.785	30.904	1.00	14.59	O
원자	693 NE2 GLN A 90	3.365	8.530	28.679	1.00	17.54	N
원자	694 C GLN A 90	0.543	7.775	31.583	1.00	15.77	C
원자	695 O GLN A 90	0.123	8.148	30.494	1.00	15.48	O
원자	696 N SER A 91	0.604	8.565	32.644	1.00	15.72	N
원자	697 CA SER A 91	0.217	9.966	32.577	1.00	15.24	C
원자	698 CB SER A 91	-1.163	10.183	33.201	1.00	15.09	C
원자	699 OG SER A 91	-1.195	9.696	34.524	1.00	14.66	O
원자	700 C SER A 91	1.290	10.786	33.267	1.00	14.97	C
원자	701 O SER A 91	0.998	11.738	33.977	1.00	15.50	O
원자	702 N ASP A 92	2.539	10.386	33.044	1.00	14.61	N
원자	703 CA ASP A 92	3.716	11.135	33.461	1.00	14.15	C
원자	704 CB ASP A 92	4.905	10.197	33.639	1.00	14.00	C
원자	705 CG ASP A 92	6.143	10.919	34.108	1.00	15.15	C
원자	706 OD1 ASP A 92	7.187	10.834	33.420	1.00	17.45	O
원자	707 OD2 ASP A 92	6.067	11.593	35.158	1.00	15.09	O
원자	708 C ASP A 92	4.098	12.260	32.490	1.00	13.57	C
원자	709 O ASP A 92	4.402	13.369	32.926	1.00	14.00	O
원자	710 N ASN A 93	4.091	11.979	31.191	1.00	12.85	N
원자	711 CA ASN A 93	4.588	12.930	30.190	1.00	12.72	C
원자	712 CB ASN A 93	6.106	12.842	30.125	1.00	11.96	C
원자	713 CG ASN A 93	6.586	11.518	29.564	1.00	11.80	C
원자	714 OD1 ASN A 93	7.121	10.689	30.292	1.00	14.91	O

[0543]

원자	715	ND2 ASN A 93	6.395	11.308	28.275	1.00	9.04	N
원자	716	C ASN A 93	3.999	12.749	28.767	1.00	13.08	C
원자	717	O ASN A 93	3.502	11.664	28.415	1.00	13.85	O
원자	718	N LEU A 94	4.088	13.792	27.940	1.00	12.45	N
원자	719	CA LEU A 94	3.518	13.749	26.590	1.00	11.42	C
원자	720	CB LEU A 94	3.235	15.159	26.062	1.00	11.36	C
원자	721	CG LEU A 94	1.839	15.759	26.292	1.00	11.82	C
원자	722	CD1 LEU A 94	0.947	15.009	27.329	1.00	11.22	C
원자	723	CD2 LEU A 94	1.970	17.246	26.622	1.00	12.40	C
원자	724	C LEU A 94	4.448	13.033	25.654	1.00	10.82	C
원자	725	O LEU A 94	5.665	13.212	25.737	1.00	10.93	O
원자	726	N PRO A 95	3.886	12.195	24.765	1.00	10.45	N
원자	727	CA PRO A 95	2.447	11.873	24.690	1.00	9.93	C
원자	728	CB PRO A 95	2.294	11.323	23.278	1.00	9.94	C
원자	729	CG PRO A 95	3.655	10.766	22.927	1.00	9.73	C
원자	730	CD PRO A 95	4.679	11.497	23.731	1.00	9.96	C
원자	731	C PRO A 95	2.022	10.793	25.683	1.00	9.78	C
원자	732	O PRO A 95	2.804	9.887	25.986	1.00	9.05	O
원자	733	N PHE A 96	0.789	10.895	26.184	1.00	9.62	N
원자	734	CA PHE A 96	0.182	9.803	26.939	1.00	9.26	C
원자	735	CB PHE A 96	-1.293	10.068	27.146	1.00	9.27	C
원자	736	CG PHE A 96	-1.580	11.267	28.005	1.00	9.59	C
원자	737	CD1 PHE A 96	-1.659	11.147	29.386	1.00	8.25	C
원자	738	CE1 PHE A 96	-1.926	12.250	30.196	1.00	8.69	C
원자	739	CZ PHE A 96	-2.128	13.503	29.626	1.00	10.64	C
원자	740	CE2 PHE A 96	-2.045	13.650	28.237	1.00	11.86	C
원자	741	CD2 PHE A 96	-1.766	12.523	27.432	1.00	11.07	C
원자	742	C PHE A 96	0.354	8.528	26.134	1.00	9.18	C
원자	743	O PHE A 96	0.194	8.550	24.916	1.00	9.99	O
원자	744	N THR A 97	0.752	7.438	26.783	1.00	8.80	N
원자	745	CA THR A 97	0.875	6.162	26.093	1.00	8.48	C
원자	746	CB THR A 97	2.343	5.762	25.736	1.00	8.33	C
원자	747	OG1 THR A 97	3.128	5.634	26.916	1.00	8.17	O
원자	748	CG2 THR A 97	3.020	6.770	24.783	1.00	7.51	C
원자	749	C THR A 97	0.158	5.057	26.856	1.00	9.23	C
원자	750	O THR A 97	0.046	5.082	28.084	1.00	9.50	O
원자	751	N PHE A 98	-0.337	4.088	26.099	1.00	10.01	N
원자	752	CA PHE A 98	-1.175	3.029	26.607	1.00	10.39	C
원자	753	CB PHE A 98	-2.436	2.957	25.771	1.00	9.87	C
원자	754	CG PHE A 98	-3.458	3.988	26.133	1.00	10.77	C
원자	755	CD1 PHE A 98	-3.436	5.258	25.545	1.00	11.66	C
원자	756	CE1 PHE A 98	-4.419	6.222	25.879	1.00	12.01	C
원자	757	CZ PHE A 98	-5.420	5.907	26.808	1.00	10.74	C
원자	758	CE2 PHE A 98	-5.436	4.653	27.395	1.00	10.32	C
원자	759	CD2 PHE A 98	-4.459	3.697	27.058	1.00	10.06	C
원자	760	C PHE A 98	-0.459	1.710	26.519	1.00	11.13	C
원자	761	O PHE A 98	0.487	1.575	25.755	1.00	11.57	O
원자	762	N GLY A 99	-0.905	0.744	27.319	1.00	12.06	N
원자	763	CA GLY A 99	-0.477	-0.647	27.188	1.00	12.77	C
원자	764	C GLY A 99	-1.320	-1.282	26.114	1.00	13.05	C
원자	765	O GLY A 99	-2.424	-0.805	25.853	1.00	13.09	O
원자	766	N GLN A 100	-0.794	-2.342	25.491	1.00	13.76	N
원자	767	CA GLN A 100	-1.447	-3.029	24.365	1.00	14.60	C
원자	768	CB GLN A 100	-0.552	-4.130	23.787	1.00	15.19	C
원자	769	CG GLN A 100	0.803	-3.638	23.207	1.00	18.95	C

[0544]

원자	770	CD	GLN	A	100	1.998	-3.824	24.168	1.00	23.16	C
원자	771	OE1	GLN	A	100	3.016	-4.418	23.780	1.00	24.58	O
원자	772	NE2	GLN	A	100	1.873	-3.328	25.423	1.00	21.52	N
원자	773	C	GLN	A	100	-2.790	-3.624	24.756	1.00	14.49	C
원자	774	O	GLN	A	100	-3.661	-3.812	23.909	1.00	14.79	O
원자	775	N	GLY	A	101	-2.951	-3.915	26.041	1.00	14.05	N
원자	776	CA	GLY	A	101	-4.193	-4.445	26.538	1.00	14.43	C
원자	777	C	GLY	A	101	-4.098	-5.890	26.989	1.00	14.80	C
원자	778	O	GLY	A	101	-3.138	-6.593	26.680	1.00	14.61	O
원자	779	N	THR	A	102	-5.109	-6.313	27.739	1.00	15.06	N
원자	780	CA	THR	A	102	-5.226	-7.682	28.214	1.00	15.52	C
원자	781	CB	THR	A	102	-4.786	-7.814	29.688	1.00	15.20	C
원자	782	OG1	THR	A	102	-3.394	-7.519	29.799	1.00	14.05	O
원자	783	CG2	THR	A	102	-5.039	-9.210	30.183	1.00	15.03	C
원자	784	C	THR	A	102	-6.690	-8.090	28.117	1.00	16.13	C
원자	785	O	THR	A	102	-7.543	-7.511	28.821	1.00	16.26	O
원자	786	N	LYS	A	103	-6.979	-9.045	27.229	1.00	16.14	N
원자	787	CA	LYS	A	103	-8.299	-9.649	27.156	1.00	16.45	C
원자	788	CB	LYS	A	103	-8.565	-10.157	25.742	1.00	16.97	C
원자	789	CG	LYS	A	103	-10.042	-10.454	25.400	1.00	17.27	C
원자	790	CD	LYS	A	103	-10.238	-10.298	23.863	1.00	21.41	C
원자	791	CE	LYS	A	103	-11.590	-10.848	23.336	1.00	22.10	C
원자	792	NZ	LYS	A	103	-12.728	-9.853	23.390	1.00	23.67	N
원자	793	C	LYS	A	103	-8.445	-10.790	28.182	1.00	16.44	C
원자	794	O	LYS	A	103	-7.763	-11.831	28.094	1.00	15.74	O
원자	795	N	LEU	A	104	-9.347	-10.582	29.142	1.00	16.21	N
원자	796	CA	LEU	A	104	-9.752	-11.626	30.083	1.00	16.21	C
원자	797	CB	LEU	A	104	-10.271	-11.003	31.367	1.00	15.77	C
원자	798	CG	LEU	A	104	-9.353	-10.892	32.561	1.00	16.04	C
원자	799	CD1	LEU	A	104	-10.147	-10.328	33.730	1.00	16.13	C
원자	800	CD2	LEU	A	104	-8.782	-12.265	32.903	1.00	17.75	C
원자	801	C	LEU	A	104	-10.856	-12.523	29.539	1.00	16.44	C
원자	802	O	LEU	A	104	-11.935	-12.053	29.190	1.00	16.83	O
원자	803	N	GLU	A	105	-10.606	-13.818	29.521	1.00	16.75	N
원자	804	CA	GLU	A	105	-11.591	-14.770	29.034	1.00	17.35	C
원자	805	CB	GLU	A	105	-11.005	-15.542	27.852	1.00	17.25	C
원자	806	CG	GLU	A	105	-11.947	-16.528	27.204	1.00	17.86	C
원자	807	CD	GLU	A	105	-11.247	-17.798	26.771	1.00	17.96	C
원자	808	OE1	GLU	A	105	-11.353	-18.149	25.585	1.00	19.36	O
원자	809	OE2	GLU	A	105	-10.597	-18.454	27.612	1.00	16.75	O
원자	810	C	GLU	A	105	-12.075	-15.734	30.141	1.00	17.36	C
원자	811	O	GLU	A	105	-11.344	-16.045	31.084	1.00	17.98	O
원자	812	N	ILE	A	106	-13.311	-16.199	30.015	1.00	16.99	N
원자	813	CA	ILE	A	106	-13.893	-17.122	30.970	1.00	16.72	C
원자	814	CB	ILE	A	106	-15.447	-16.988	30.970	1.00	17.47	C
원자	815	CG1	ILE	A	106	-15.862	-15.500	31.063	1.00	17.01	C
원자	816	CD1	ILE	A	106	-17.324	-15.228	31.483	1.00	16.88	C
원자	817	CG2	ILE	A	106	-16.105	-17.923	32.044	1.00	17.20	C
원자	818	C	ILE	A	106	-13.467	-18.568	30.657	1.00	16.39	C
원자	819	O	ILE	A	106	-13.773	-19.120	29.607	1.00	16.22	O
원자	820	N	LYS	A	107	-12.738	-19.162	31.582	1.00	16.10	N
원자	821	CA	LYS	A	107	-12.325	-20.544	31.487	1.00	15.65	C
원자	822	CB	LYS	A	107	-11.266	-20.830	32.563	1.00	15.72	C
원자	823	CG	LYS	A	107	-10.560	-22.190	32.499	1.00	16.00	C
원자	824	CD	LYS	A	107	-9.567	-22.369	33.672	1.00	16.06	C

[0545]

원자	825	CE	LYS	A	107	-8.356	-21.422	33.577	1.00	17.92	C
원자	826	NZ	LYS	A	107	-7.760	-21.312	32.161	1.00	19.37	N
원자	827	C	LYS	A	107	-13.549	-21.432	31.685	1.00	15.32	C
원자	828	O	LYS	A	107	-14.424	-21.138	32.499	1.00	14.77	O
원자	829	N	ARG	A	108	-13.605	-22.509	30.913	1.00	15.23	N
원자	830	CA	ARG	A	108	-14.626	-23.517	31.072	1.00	15.55	C
원자	831	CB	ARG	A	108	-15.953	-23.085	30.428	1.00	15.59	C
원자	832	CG	ARG	A	108	-15.924	-22.813	28.918	1.00	16.15	C
원자	833	CD	ARG	A	108	-16.357	-24.017	28.110	1.00	15.69	C
원자	834	NE	ARG	A	108	-17.806	-24.217	28.134	1.00	16.78	N
원자	835	CZ	ARG	A	108	-18.416	-25.408	28.092	1.00	17.79	C
원자	836	NH1	ARG	A	108	-17.721	-26.552	28.052	1.00	15.20	N
원자	837	NH2	ARG	A	108	-19.746	-25.451	28.116	1.00	18.37	N
원자	838	C	ARG	A	108	-14.147	-24.862	30.543	1.00	15.79	C
원자	839	O	ARG	A	108	-13.057	-24.982	29.992	1.00	15.96	O
원자	840	N	THR	A	109	-14.968	-25.874	30.767	1.00	16.21	N
원자	841	CA	THR	A	109	-14.745	-27.237	30.315	1.00	16.08	C
원자	842	CB	THR	A	109	-16.001	-28.048	30.748	1.00	16.01	C
원자	843	OG1	THR	A	109	-15.837	-28.443	32.112	1.00	15.77	O
원자	844	CG2	THR	A	109	-16.285	-29.270	29.897	1.00	16.37	C
원자	845	C	THR	A	109	-14.552	-27.232	28.798	1.00	16.35	C
원자	846	O	THR	A	109	-15.242	-26.496	28.088	1.00	17.13	O
원자	847	N	VAL	A	110	-13.613	-28.026	28.294	1.00	15.95	N
원자	848	CA	VAL	A	110	-13.500	-28.238	26.846	1.00	15.48	C
원자	849	CB	VAL	A	110	-12.329	-29.172	26.474	1.00	15.23	C
원자	850	CG1	VAL	A	110	-12.637	-30.602	26.842	1.00	14.34	C
원자	851	CG2	VAL	A	110	-12.019	-29.063	25.007	1.00	14.12	C
원자	852	C	VAL	A	110	-14.813	-28.726	26.201	1.00	16.02	C
원자	853	O	VAL	A	110	-15.509	-29.602	26.725	1.00	15.85	O
원자	854	N	ALA	A	111	-15.142	-28.124	25.064	1.00	16.72	N
원자	855	CA	ALA	A	111	-16.312	-28.490	24.275	1.00	16.77	C
원자	856	CB	ALA	A	111	-17.391	-27.427	24.417	1.00	16.64	C
원자	857	C	ALA	A	111	-15.894	-28.645	22.813	1.00	16.79	C
원자	858	O	ALA	A	111	-15.332	-27.708	22.222	1.00	16.85	O
원자	859	N	ALA	A	112	-16.154	-29.828	22.247	1.00	16.60	N
원자	860	CA	ALA	A	112	-15.907	-30.092	20.827	1.00	16.27	C
원자	861	CB	ALA	A	112	-16.000	-31.560	20.542	1.00	16.08	C
원자	862	C	ALA	A	112	-16.886	-29.319	19.952	1.00	16.24	C
원자	863	O	ALA	A	112	-18.044	-29.125	20.326	1.00	16.11	O
원자	864	N	PRO	A	113	-16.419	-28.843	18.790	1.00	16.46	N
원자	865	CA	PRO	A	113	-17.342	-28.120	17.916	1.00	16.67	C
원자	866	CB	PRO	A	113	-16.411	-27.404	16.911	1.00	16.67	C
원자	867	CG	PRO	A	113	-15.094	-28.066	17.002	1.00	16.23	C
원자	868	CD	PRO	A	113	-15.052	-28.928	18.239	1.00	16.50	C
원자	869	C	PRO	A	113	-18.279	-29.061	17.180	1.00	16.69	C
원자	870	O	PRO	A	113	-17.897	-30.177	16.861	1.00	16.83	O
원자	871	N	SER	A	114	-19.508	-28.618	16.950	1.00	16.94	N
원자	872	CA	SER	A	114	-20.373	-29.238	15.957	1.00	16.94	C
원자	873	CB	SER	A	114	-21.837	-29.001	16.288	1.00	16.86	C
원자	874	OG	SER	A	114	-22.310	-30.041	17.101	1.00	19.32	O
원자	875	C	SER	A	114	-20.052	-28.589	14.612	1.00	16.67	C
원자	876	O	SER	A	114	-20.069	-27.361	14.467	1.00	16.27	O
원자	877	N	VAL	A	115	-19.764	-29.423	13.630	1.00	16.27	N
원자	878	CA	VAL	A	115	-19.381	-28.928	12.334	1.00	15.91	C
원자	879	CB	VAL	A	115	-18.082	-29.603	11.886	1.00	15.83	C

[0546]

원자	880	CG1 VAL A 115	-17.479	-28.866	10.719	1.00	15.57	C
원자	881	CG2 VAL A 115	-17.114	-29.641	13.051	1.00	15.11	C
원자	882	C VAL A 115	-20.518	-29.150	11.336	1.00	15.79	C
원자	883	O VAL A 115	-21.147	-30.215	11.342	1.00	15.70	O
원자	884	N PHE A 116	-20.778	-28.133	10.509	1.00	15.36	N
원자	885	CA PHE A 116	-21.741	-28.207	9.406	1.00	14.98	C
원자	886	CB PHE A 116	-23.026	-27.474	9.755	1.00	14.78	C
원자	887	CG PHE A 116	-23.661	-27.926	11.027	1.00	15.25	C
원자	888	CD1 PHE A 116	-24.497	-29.056	11.048	1.00	15.21	C
원자	889	CE1 PHE A 116	-25.110	-29.470	12.234	1.00	15.93	C
원자	890	CZ PHE A 116	-24.887	-28.752	13.425	1.00	16.24	C
원자	891	CE2 PHE A 116	-24.052	-27.621	13.405	1.00	16.11	C
원자	892	CD2 PHE A 116	-23.450	-27.216	12.209	1.00	14.36	C
원자	893	C PHE A 116	-21.150	-27.549	8.166	1.00	15.10	C
원자	894	O PHE A 116	-20.472	-26.531	8.251	1.00	15.19	O
원자	895	N ILE A 117	-21.412	-28.129	7.007	1.00	15.30	N
원자	896	CA ILE A 117	-20.926	-27.553	5.759	1.00	15.32	C
원자	897	CB ILE A 117	-19.892	-28.488	5.037	1.00	15.20	C
원자	898	CG1 ILE A 117	-19.292	-27.801	3.807	1.00	14.21	C
원자	899	CD1 ILE A 117	-17.985	-28.408	3.341	1.00	14.16	C
원자	900	CG2 ILE A 117	-20.479	-29.882	4.750	1.00	14.25	C
원자	901	C ILE A 117	-22.130	-27.211	4.899	1.00	16.43	C
원자	902	O ILE A 117	-23.081	-27.997	4.803	1.00	16.36	O
원자	903	N PHE A 118	-22.110	-26.019	4.319	1.00	17.40	N
원자	904	CA PHE A 118	-23.231	-25.527	3.542	1.00	18.52	C
원자	905	CB PHE A 118	-23.745	-24.206	4.124	1.00	18.66	C
원자	906	CG PHE A 118	-24.409	-24.331	5.478	1.00	18.82	C
원자	907	CD1 PHE A 118	-25.711	-24.811	5.591	1.00	17.71	C
원자	908	CE1 PHE A 118	-26.334	-24.917	6.830	1.00	16.99	C
원자	909	CZ PHE A 118	-25.673	-24.530	7.975	1.00	17.86	C
원자	910	CE2 PHE A 118	-24.373	-24.037	7.892	1.00	19.87	C
원자	911	CD2 PHE A 118	-23.743	-23.934	6.638	1.00	19.81	C
원자	912	C PHE A 118	-22.760	-25.292	2.122	1.00	19.52	C
원자	913	O PHE A 118	-21.903	-24.433	1.903	1.00	20.12	O
원자	914	N PRO A 119	-23.294	-26.063	1.148	1.00	20.45	N
원자	915	CA PRO A 119	-22.996	-25.801	-0.271	1.00	20.73	C
원자	916	CB PRO A 119	-23.771	-26.906	-1.008	1.00	20.58	C
원자	917	CG PRO A 119	-24.786	-27.403	-0.040	1.00	20.33	C
원자	918	CD PRO A 119	-24.193	-27.226	1.317	1.00	20.49	C
원자	919	C PRO A 119	-23.514	-24.434	-0.692	1.00	21.10	C
원자	920	O PRO A 119	-24.482	-23.962	-0.096	1.00	20.92	O
원자	921	N PRO A 120	-22.883	-23.797	-1.704	1.00	21.71	N
원자	922	CA PRO A 120	-23.402	-22.532	-2.229	1.00	22.41	C
원자	923	CB PRO A 120	-22.456	-22.203	-3.391	1.00	22.44	C
원자	924	CG PRO A 120	-21.745	-23.448	-3.700	1.00	21.83	C
원자	925	CD PRO A 120	-21.668	-24.217	-2.415	1.00	21.70	C
원자	926	C PRO A 120	-24.788	-22.751	-2.767	1.00	23.27	C
원자	927	O PRO A 120	-25.069	-23.832	-3.255	1.00	23.91	O
원자	928	N SER A 121	-25.650	-21.749	-2.667	1.00	24.73	N
원자	929	CA SER A 121	-27.029	-21.850	-3.156	1.00	26.00	C
원자	930	CB SER A 121	-27.898	-20.759	-2.524	1.00	26.11	C
원자	931	OG SER A 121	-27.402	-19.462	-2.831	1.00	25.84	O
원자	932	C SER A 121	-27.097	-21.724	-4.671	1.00	26.83	C
원자	933	O SER A 121	-26.219	-21.124	-5.276	1.00	26.59	O
원자	934	N ASP A 122	-28.152	-22.270	-5.275	1.00	28.54	N

[0547]

원자	935	CA	ASP	A	122	-28.354	-22.154	-6.722	1.00	30.21	C
원자	936	CB	ASP	A	122	-29.549	-22.998	-7.190	1.00	30.65	C
원자	937	CG	ASP	A	122	-29.272	-24.511	-7.144	1.00	32.31	C
원자	938	OD1	ASP	A	122	-30.253	-25.275	-7.282	1.00	33.19	O
원자	939	OD2	ASP	A	122	-28.099	-24.938	-6.972	1.00	32.88	O
원자	940	C	ASP	A	122	-28.527	-20.692	-7.149	1.00	30.88	C
원자	941	O	ASP	A	122	-28.008	-20.282	-8.205	1.00	31.05	O
원자	942	N	GLU	A	123	-29.234	-19.908	-6.324	1.00	31.50	N
원자	943	CA	GLU	A	123	-29.425	-18.471	-6.594	1.00	32.16	C
원자	944	CB	GLU	A	123	-30.505	-17.841	-5.709	1.00	32.00	C
원자	945	CG	GLU	A	123	-30.509	-18.296	-4.254	1.00	34.07	C
원자	946	CD	GLU	A	123	-31.421	-19.499	-3.975	1.00	35.55	C
원자	947	OE1	GLU	A	123	-31.078	-20.641	-4.394	1.00	37.00	O
원자	948	OE2	GLU	A	123	-32.464	-19.296	-3.303	1.00	33.87	O
원자	949	C	GLU	A	123	-28.122	-17.647	-6.593	1.00	32.40	C
원자	950	O	GLU	A	123	-27.989	-16.719	-7.400	1.00	32.63	O
원자	951	N	GLN	A	124	-27.158	-17.988	-5.730	1.00	32.47	N
원자	952	CA	GLN	A	124	-25.840	-17.331	-5.794	1.00	32.58	C
원자	953	CB	GLN	A	124	-24.958	-17.621	-4.573	1.00	32.58	C
원자	954	CG	GLN	A	124	-23.754	-16.663	-4.492	1.00	31.78	C
원자	955	CD	GLN	A	124	-22.659	-17.116	-3.556	1.00	31.35	C
원자	956	OE1	GLN	A	124	-22.696	-18.223	-3.011	1.00	32.12	O
원자	957	NE2	GLN	A	124	-21.663	-16.256	-3.368	1.00	30.32	N
원자	958	C	GLN	A	124	-25.087	-17.695	-7.067	1.00	32.84	C
원자	959	O	GLN	A	124	-24.535	-16.819	-7.752	1.00	32.86	O
원자	960	N	LEU	A	125	-25.062	-18.989	-7.369	1.00	33.03	N
원자	961	CA	LEU	A	125	-24.482	-19.473	-8.615	1.00	33.46	C
원자	962	CB	LEU	A	125	-24.719	-20.980	-8.780	1.00	33.23	C
원자	963	CG	LEU	A	125	-23.664	-22.006	-8.336	1.00	32.56	C
원자	964	CD1	LEU	A	125	-22.291	-21.355	-8.047	1.00	32.77	C
원자	965	CD2	LEU	A	125	-24.131	-22.860	-7.170	1.00	29.91	C
원자	966	C	LEU	A	125	-25.005	-18.692	-9.837	1.00	34.01	C
원자	967	O	LEU	A	125	-24.231	-18.385	-10.753	1.00	34.01	O
원자	968	N	LYS	A	126	-26.300	-18.359	-9.826	1.00	34.40	N
원자	969	CA	LYS	A	126	-26.914	-17.549	-10.879	1.00	35.11	C
원자	970	CB	LYS	A	126	-28.321	-17.082	-10.473	1.00	35.82	C
원자	971	CG	LYS	A	126	-29.466	-18.125	-10.605	1.00	37.85	C
원자	972	CD	LYS	A	126	-29.841	-18.428	-12.059	1.00	41.85	C
원자	973	CE	LYS	A	126	-29.969	-17.149	-12.913	1.00	44.36	C
원자	974	NZ	LYS	A	126	-29.917	-17.443	-14.385	1.00	45.76	N
원자	975	C	LYS	A	126	-26.086	-16.320	-11.242	1.00	34.94	C
원자	976	O	LYS	A	126	-26.060	-15.910	-12.409	1.00	35.15	O
원자	977	N	SER	A	127	-25.410	-15.736	-10.250	1.00	34.49	N
원자	978	CA	SER	A	127	-24.678	-14.486	-10.456	1.00	33.78	C
원자	979	CB	SER	A	127	-25.040	-13.463	-9.387	1.00	33.77	C
원자	980	OG	SER	A	127	-24.790	-13.993	-8.094	1.00	35.03	O
원자	981	C	SER	A	127	-23.171	-14.666	-10.521	1.00	33.26	C
원자	982	O	SER	A	127	-22.433	-13.681	-10.461	1.00	33.68	O
원자	983	N	GLY	A	128	-22.709	-15.910	-10.638	1.00	32.28	N
원자	984	CA	GLY	A	128	-21.323	-16.168	-11.044	1.00	31.17	C
원자	985	C	GLY	A	128	-20.305	-16.388	-9.945	1.00	30.54	C
원자	986	O	GLY	A	128	-19.088	-16.347	-10.183	1.00	30.88	O
원자	987	N	THR	A	129	-20.794	-16.640	-8.739	1.00	29.57	N
원자	988	CA	THR	A	129	-19.926	-16.790	-7.581	1.00	28.22	C
원자	989	CB	THR	A	129	-19.779	-15.444	-6.817	1.00	28.56	C

[0548]

원자	990	OG1 THR A 129	-19.386	-14.422	-7.739	1.00	29.03	O
원자	991	CG2 THR A 129	-18.727	-15.535	-5.708	1.00	28.12	C
원자	992	C THR A 129	-20.474	-17.874	-6.671	1.00	26.85	C
원자	993	O THR A 129	-21.682	-18.054	-6.566	1.00	26.39	O
원자	994	N ALA A 130	-19.565	-18.591	-6.025	1.00	25.51	N
원자	995	CA ALA A 130	-19.917	-19.658	-5.105	1.00	24.37	C
원자	996	CB ALA A 130	-19.399	-20.954	-5.629	1.00	24.59	C
원자	997	C ALA A 130	-19.334	-19.395	-3.727	1.00	23.33	C
원자	998	O ALA A 130	-18.129	-19.239	-3.573	1.00	23.78	O
원자	999	N SER A 131	-20.174	-19.343	-2.712	1.00	21.87	N
원자	1000	CA SER A 131	-19.633	-19.249	-1.376	1.00	20.64	C
원자	1001	CB SER A 131	-20.256	-18.085	-0.617	1.00	20.42	C
원자	1002	OG SER A 131	-19.969	-16.857	-1.256	1.00	19.93	O
원자	1003	C SER A 131	-19.881	-20.574	-0.684	1.00	19.94	C
원자	1004	O SER A 131	-21.026	-21.053	-0.646	1.00	19.84	O
원자	1005	N VAL A 132	-18.810	-21.184	-0.179	1.00	18.74	N
원자	1006	CA VAL A 132	-18.954	-22.395	0.616	1.00	18.27	C
원자	1007	CB VAL A 132	-18.027	-23.537	0.132	1.00	18.39	C
원자	1008	CG1 VAL A 132	-18.500	-24.905	0.691	1.00	18.26	C
원자	1009	CG2 VAL A 132	-17.995	-23.582	-1.371	1.00	17.83	C
원자	1010	C VAL A 132	-18.691	-22.078	2.093	1.00	18.03	C
원자	1011	O VAL A 132	-17.595	-21.620	2.447	1.00	17.73	O
원자	1012	N VAL A 133	-19.694	-22.329	2.942	1.00	17.36	N
원자	1013	CA VAL A 133	-19.600	-21.998	4.365	1.00	16.91	C
원자	1014	CB VAL A 133	-20.811	-21.178	4.842	1.00	17.16	C
원자	1015	CG1 VAL A 133	-20.725	-20.907	6.356	1.00	16.19	C
원자	1016	CG2 VAL A 133	-20.921	-19.848	4.033	1.00	16.57	C
원자	1017	C VAL A 133	-19.436	-23.215	5.252	1.00	16.75	C
원자	1018	O VAL A 133	-20.103	-24.218	5.069	1.00	16.74	O
원자	1019	N CYS A 134	-18.523	-23.115	6.211	1.00	16.87	N
원자	1020	CA CYS A 134	-18.324	-24.158	7.203	1.00	16.47	C
원자	1021	CB CYS A 134	-16.930	-24.755	7.094	1.00	16.60	C
원자	1022	SG CYS A 134	-16.657	-26.197	8.179	1.00	17.52	S
원자	1023	C CYS A 134	-18.522	-23.559	8.579	1.00	16.23	C
원자	1024	O CYS A 134	-17.927	-22.530	8.905	1.00	16.40	O
원자	1025	N LEU A 135	-19.372	-24.201	9.372	1.00	15.91	N
원자	1026	CA LEU A 135	-19.751	-23.717	10.694	1.00	15.74	C
원자	1027	CB LEU A 135	-21.269	-23.711	10.818	1.00	15.58	C
원자	1028	CG LEU A 135	-21.942	-23.381	12.141	1.00	15.54	C
원자	1029	CD1 LEU A 135	-21.502	-22.001	12.663	1.00	16.93	C
원자	1030	CD2 LEU A 135	-23.444	-23.435	11.983	1.00	15.12	C
원자	1031	C LEU A 135	-19.159	-24.622	11.766	1.00	15.93	C
원자	1032	O LEU A 135	-19.279	-25.843	11.693	1.00	16.32	O
원자	1033	N LEU A 136	-18.493	-24.021	12.738	1.00	15.63	N
원자	1034	CA LEU A 136	-18.058	-24.739	13.907	1.00	15.85	C
원자	1035	CB LEU A 136	-16.572	-24.532	14.159	1.00	15.69	C
원자	1036	CG LEU A 136	-15.491	-25.215	13.336	1.00	15.21	C
원자	1037	CD1 LEU A 136	-15.580	-24.832	11.883	1.00	15.63	C
원자	1038	CD2 LEU A 136	-14.151	-24.779	13.896	1.00	15.57	C
원자	1039	C LEU A 136	-18.861	-24.146	15.044	1.00	16.51	C
원자	1040	O LEU A 136	-18.661	-22.985	15.408	1.00	16.50	O
원자	1041	N ASN A 137	-19.777	-24.936	15.595	1.00	17.01	N
원자	1042	CA ASN A 137	-20.744	-24.415	16.537	1.00	17.68	C
원자	1043	CB ASN A 137	-22.133	-24.860	16.128	1.00	18.46	C
원자	1044	CG ASN A 137	-23.181	-23.861	16.517	1.00	22.06	C

[0549]

원자	1045	OD1 ASN A 137	-23.175	-22.720	16.021	1.00	26.03	O
원자	1046	ND2 ASN A 137	-24.078	-24.254	17.438	1.00	23.76	N
원자	1047	C ASN A 137	-20.488	-24.788	17.994	1.00	17.52	C
원자	1048	O ASN A 137	-20.234	-25.959	18.300	1.00	18.04	O
원자	1049	N ASN A 138	-20.555	-23.779	18.870	1.00	16.80	N
원자	1050	CA ASN A 138	-20.406	-23.905	20.336	1.00	16.26	C
원자	1051	CB ASN A 138	-21.703	-24.370	21.006	1.00	16.15	C
원자	1052	CG ASN A 138	-22.918	-23.558	20.572	1.00	17.29	C
원자	1053	OD1 ASN A 138	-22.804	-22.419	20.107	1.00	17.14	O
원자	1054	ND2 ASN A 138	-24.096	-24.160	20.702	1.00	19.41	N
원자	1055	C ASN A 138	-19.215	-24.711	20.844	1.00	16.01	C
원자	1056	O ASN A 138	-19.373	-25.768	21.460	1.00	15.79	O
원자	1057	N PHE A 139	-18.015	-24.194	20.611	1.00	15.85	N
원자	1058	CA PHE A 139	-16.797	-24.886	21.041	1.00	15.56	C
원자	1059	CB PHE A 139	-15.931	-25.280	19.828	1.00	14.91	C
원자	1060	CG PHE A 139	-15.540	-24.123	18.966	1.00	14.01	C
원자	1061	CD1 PHE A 139	-16.353	-23.714	17.924	1.00	13.35	C
원자	1062	CE1 PHE A 139	-15.997	-22.640	17.132	1.00	13.14	C
원자	1063	CZ PHE A 139	-14.817	-21.951	17.387	1.00	14.27	C
원자	1064	CE2 PHE A 139	-13.994	-22.354	18.426	1.00	13.43	C
원자	1065	CD2 PHE A 139	-14.361	-23.435	19.203	1.00	13.73	C
원자	1066	C PHE A 139	-15.978	-24.084	22.061	1.00	15.85	C
원자	1067	O PHE A 139	-16.151	-22.855	22.217	1.00	15.53	O
원자	1068	N TYR A 140	-15.098	-24.805	22.758	1.00	15.83	N
원자	1069	CA TYR A 140	-14.113	-24.208	23.654	1.00	15.72	C
원자	1070	CB TYR A 140	-14.734	-23.879	25.015	1.00	15.19	C
원자	1071	CG TYR A 140	-13.796	-23.128	25.902	1.00	14.37	C
원자	1072	CD1 TYR A 140	-12.876	-23.807	26.699	1.00	13.65	C
원자	1073	CE1 TYR A 140	-11.983	-23.119	27.501	1.00	12.57	C
원자	1074	CZ TYR A 140	-12.018	-21.745	27.513	1.00	12.83	C
원자	1075	OH TYR A 140	-11.127	-21.077	28.305	1.00	14.69	O
원자	1076	CE2 TYR A 140	-12.918	-21.041	26.727	1.00	12.09	C
원자	1077	CD2 TYR A 140	-13.797	-21.733	25.927	1.00	13.30	C
원자	1078	C TYR A 140	-12.942	-25.179	23.801	1.00	16.03	C
원자	1079	O TYR A 140	-13.166	-26.382	23.869	1.00	15.68	O
원자	1080	N PRO A 141	-11.693	-24.670	23.833	1.00	16.64	N
원자	1081	CA PRO A 141	-11.310	-23.264	23.759	1.00	17.59	C
원자	1082	CB PRO A 141	-9.897	-23.265	24.329	1.00	17.04	C
원자	1083	CG PRO A 141	-9.348	-24.547	23.854	1.00	17.41	C
원자	1084	CD PRO A 141	-10.505	-25.536	23.933	1.00	16.64	C
원자	1085	C PRO A 141	-11.327	-22.726	22.326	1.00	18.67	C
원자	1086	O PRO A 141	-11.770	-23.404	21.413	1.00	19.06	O
원자	1087	N ARG A 142	-10.817	-21.520	22.157	1.00	20.24	N
원자	1088	CA ARG A 142	-10.993	-20.727	20.962	1.00	21.90	C
원자	1089	CB ARG A 142	-10.693	-19.266	21.304	1.00	22.27	C
원자	1090	CG ARG A 142	-11.456	-18.265	20.501	1.00	23.81	C
원자	1091	CD ARG A 142	-10.537	-17.548	19.539	1.00	27.99	C
원자	1092	NE ARG A 142	-11.012	-16.181	19.306	1.00	30.48	N
원자	1093	CZ ARG A 142	-10.511	-15.361	18.395	1.00	30.02	C
원자	1094	NH1 ARG A 142	-9.512	-15.762	17.616	1.00	29.87	N
원자	1095	NH2 ARG A 142	-11.016	-14.143	18.266	1.00	29.56	N
원자	1096	C ARG A 142	-10.149	-21.178	19.777	1.00	22.63	C
원자	1097	O ARG A 142	-10.578	-21.036	18.634	1.00	22.72	O
원자	1098	N GLU A 143	-8.953	-21.696	20.032	1.00	23.76	N
원자	1099	CA GLU A 143	-8.120	-22.214	18.948	1.00	25.89	C

[0550]

원자	1100	CB	GLU	A	143	-6.810	-22.794	19.475	1.00	25.58	C
원자	1101	CG	GLU	A	143	-5.690	-21.792	19.636	1.00	28.77	C
원자	1102	CD	GLU	A	143	-4.299	-22.459	19.702	1.00	29.83	C
원자	1103	OE1	GLU	A	143	-4.022	-23.406	18.904	1.00	32.56	O
원자	1104	OE2	GLU	A	143	-3.476	-22.016	20.549	1.00	35.18	O
원자	1105	C	GLU	A	143	-8.855	-23.284	18.135	1.00	25.55	C
원자	1106	O	GLU	A	143	-9.429	-24.227	18.691	1.00	25.41	O
원자	1107	N	ALA	A	144	-8.836	-23.116	16.816	1.00	25.87	N
원자	1108	CA	ALA	A	144	-9.448	-24.057	15.891	1.00	25.80	C
원자	1109	CB	ALA	A	144	-10.955	-23.831	15.817	1.00	25.58	C
원자	1110	C	ALA	A	144	-8.803	-23.897	14.517	1.00	26.01	C
원자	1111	O	ALA	A	144	-8.782	-22.804	13.949	1.00	26.05	O
원자	1112	N	LYS	A	145	-8.251	-24.994	14.009	1.00	26.21	N
원자	1113	CA	LYS	A	145	-7.709	-25.058	12.663	1.00	26.62	C
원자	1114	CB	LYS	A	145	-6.540	-26.042	12.643	1.00	26.96	C
원자	1115	CG	LYS	A	145	-5.716	-26.128	11.354	1.00	27.62	C
원자	1116	CD	LYS	A	145	-4.638	-27.232	11.509	1.00	28.06	C
원자	1117	CE	LYS	A	145	-3.890	-27.519	10.195	1.00	30.39	C
원자	1118	NZ	LYS	A	145	-3.039	-28.765	10.211	1.00	29.79	N
원자	1119	C	LYS	A	145	-8.816	-25.512	11.710	1.00	26.22	C
원자	1120	O	LYS	A	145	-9.406	-26.569	11.879	1.00	26.51	O
원자	1121	N	VAL	A	146	-9.120	-24.684	10.723	1.00	25.92	N
원자	1122	CA	VAL	A	146	-10.021	-25.073	9.649	1.00	25.13	C
원자	1123	CB	VAL	A	146	-11.200	-24.102	9.515	1.00	24.89	C
원자	1124	CG1	VAL	A	146	-12.060	-24.486	8.354	1.00	24.53	C
원자	1125	CG2	VAL	A	146	-12.026	-24.109	10.768	1.00	24.98	C
원자	1126	C	VAL	A	146	-9.238	-25.097	8.346	1.00	24.89	C
원자	1127	O	VAL	A	146	-8.574	-24.132	7.984	1.00	25.24	O
원자	1128	N	GLN	A	147	-9.297	-26.214	7.649	1.00	24.59	N
원자	1129	CA	GLN	A	147	-8.736	-26.281	6.314	1.00	24.22	C
원자	1130	CB	GLN	A	147	-7.535	-27.210	6.283	1.00	24.33	C
원자	1131	CG	GLN	A	147	-6.318	-26.586	6.901	1.00	26.64	C
원자	1132	CD	GLN	A	147	-5.179	-27.569	7.045	1.00	30.78	C
원자	1133	OE1	GLN	A	147	-5.401	-28.780	7.236	1.00	31.83	O
원자	1134	NE2	GLN	A	147	-3.939	-27.061	6.953	1.00	30.78	N
원자	1135	C	GLN	A	147	-9.787	-26.711	5.312	1.00	23.13	C
원자	1136	O	GLN	A	147	-10.559	-27.628	5.564	1.00	22.91	O
원자	1137	N	TRP	A	148	-9.815	-26.014	4.186	1.00	22.41	N
원자	1138	CA	TRP	A	148	-10.661	-26.382	3.072	1.00	21.44	C
원자	1139	CB	TRP	A	148	-11.163	-25.146	2.351	1.00	20.14	C
원자	1140	CG	TRP	A	148	-12.178	-24.344	3.071	1.00	18.29	C
원자	1141	CD1	TRP	A	148	-11.965	-23.205	3.779	1.00	16.54	C
원자	1142	NE1	TRP	A	148	-13.151	-22.728	4.274	1.00	15.89	N
원자	1143	CE2	TRP	A	148	-14.162	-23.560	3.879	1.00	15.52	C
원자	1144	CD2	TRP	A	148	-13.584	-24.592	3.118	1.00	16.65	C
원자	1145	CE3	TRP	A	148	-14.411	-25.594	2.594	1.00	16.13	C
원자	1146	CZ3	TRP	A	148	-15.758	-25.529	2.841	1.00	16.92	C
원자	1147	CH2	TRP	A	148	-16.308	-24.482	3.608	1.00	17.22	C
원자	1148	CZ2	TRP	A	148	-15.524	-23.498	4.136	1.00	16.53	C
원자	1149	C	TRP	A	148	-9.858	-27.231	2.096	1.00	22.04	C
원자	1150	O	TRP	A	148	-8.647	-27.053	1.921	1.00	21.82	O
원자	1151	N	LYS	A	149	-10.555	-28.165	1.466	1.00	22.91	N
원자	1152	CA	LYS	A	149	-9.975	-29.041	0.473	1.00	23.35	C
원자	1153	CB	LYS	A	149	-9.652	-30.402	1.088	1.00	23.29	C
원자	1154	CG	LYS	A	149	-8.232	-30.475	1.602	1.00	24.64	C

[0551]

원자	1155	CD LYS A 149	-7.923	-31.793	2.267	1.00	27.56	C
원자	1156	CE LYS A 149	-7.905	-31.629	3.779	1.00	29.36	C
원자	1157	NZ LYS A 149	-7.225	-32.760	4.469	1.00	30.66	N
원자	1158	C LYS A 149	-10.962	-29.166	-0.665	1.00	23.69	C
원자	1159	O LYS A 149	-12.154	-29.397	-0.440	1.00	23.85	O
원자	1160	N VAL A 150	-10.467	-28.957	-1.882	1.00	24.12	N
원자	1161	CA VAL A 150	-11.257	-29.160	-3.095	1.00	24.15	C
원자	1162	CB VAL A 150	-11.305	-27.893	-3.969	1.00	24.13	C
원자	1163	CG1 VAL A 150	-12.164	-28.134	-5.195	1.00	23.73	C
원자	1164	CG2 VAL A 150	-11.864	-26.729	-3.184	1.00	23.58	C
원자	1165	C VAL A 150	-10.592	-30.287	-3.847	1.00	24.43	C
원자	1166	O VAL A 150	-9.413	-30.196	-4.191	1.00	24.65	O
원자	1167	N ASP A 151	-11.324	-31.372	-4.069	1.00	25.01	N
원자	1168	CA ASP A 151	-10.739	-32.569	-4.689	1.00	25.53	C
원자	1169	CB ASP A 151	-10.677	-32.431	-6.221	1.00	25.31	C
원자	1170	CG ASP A 151	-12.067	-32.403	-6.884	1.00	25.56	C
원자	1171	OD1 ASP A 151	-13.022	-33.011	-6.341	1.00	25.86	O
원자	1172	OD2 ASP A 151	-12.193	-31.769	-7.962	1.00	24.59	O
원자	1173	C ASP A 151	-9.341	-32.835	-4.110	1.00	26.09	C
원자	1174	O ASP A 151	-8.410	-33.198	-4.831	1.00	26.25	O
원자	1175	N ASN A 152	-9.215	-32.632	-2.799	1.00	26.65	N
원자	1176	CA ASN A 152	-7.959	-32.800	-2.063	1.00	27.23	C
원자	1177	CB ASN A 152	-7.392	-34.198	-2.269	1.00	27.79	C
원자	1178	CG ASN A 152	-8.102	-35.216	-1.417	1.00	30.90	C
원자	1179	OD1 ASN A 152	-9.197	-35.691	-1.770	1.00	33.40	O
원자	1180	ND2 ASN A 152	-7.511	-35.532	-0.259	1.00	32.30	N
원자	1181	C ASN A 152	-6.871	-31.729	-2.210	1.00	26.84	C
원자	1182	O ASN A 152	-5.745	-31.898	-1.720	1.00	26.99	O
원자	1183	N ALA A 153	-7.206	-30.612	-2.845	1.00	26.05	N
원자	1184	CA ALA A 153	-6.265	-29.518	-2.899	1.00	25.32	C
원자	1185	CB ALA A 153	-6.327	-28.832	-4.240	1.00	25.10	C
원자	1186	C ALA A 153	-6.529	-28.544	-1.755	1.00	25.05	C
원자	1187	O ALA A 153	-7.606	-27.948	-1.667	1.00	25.00	O
원자	1188	N LEU A 154	-5.546	-28.391	-0.873	1.00	24.54	N
원자	1189	CA LEU A 154	-5.622	-27.401	0.194	1.00	24.42	C
원자	1190	CB LEU A 154	-4.306	-27.363	0.970	1.00	24.65	C
원자	1191	CG LEU A 154	-4.259	-27.280	2.512	1.00	25.46	C
원자	1192	CD1 LEU A 154	-3.129	-26.322	2.914	1.00	24.84	C
원자	1193	CD2 LEU A 154	-5.582	-26.856	3.176	1.00	24.36	C
원자	1194	C LEU A 154	-5.882	-26.011	-0.378	1.00	24.18	C
원자	1195	O LEU A 154	-5.393	-25.658	-1.453	1.00	24.70	O
원자	1196	N GLN A 155	-6.639	-25.201	0.336	1.00	23.75	N
원자	1197	CA GLN A 155	-6.784	-23.825	-0.084	1.00	23.06	C
원자	1198	CB GLN A 155	-8.236	-23.522	-0.379	1.00	23.12	C
원자	1199	CG GLN A 155	-8.532	-23.544	-1.867	1.00	24.64	C
원자	1200	CD GLN A 155	-8.960	-24.883	-2.297	1.00	25.07	C
원자	1201	OE1 GLN A 155	-9.853	-25.451	-1.684	1.00	27.06	O
원자	1202	NE2 GLN A 155	-8.328	-25.426	-3.330	1.00	24.39	N
원자	1203	C GLN A 155	-6.226	-22.843	0.920	1.00	22.58	C
원자	1204	O GLN A 155	-6.698	-22.786	2.056	1.00	22.97	O
원자	1205	N SER A 156	-5.210	-22.084	0.520	1.00	21.82	N
원자	1206	CA SER A 156	-4.805	-20.931	1.319	1.00	21.94	C
원자	1207	CB SER A 156	-3.364	-21.010	1.827	1.00	22.06	C
원자	1208	OG SER A 156	-2.479	-21.414	0.817	1.00	23.50	O
원자	1209	C SER A 156	-5.051	-19.647	0.579	1.00	21.49	C

[0552]

원자	1210	O	SER A 156	-4.929	-19.594	-0.634	1.00	21.74	O
원자	1211	N	GLY A 157	-5.449	-18.625	1.325	1.00	21.32	N
원자	1212	CA	GLY A 157	-5.682	-17.305	0.768	1.00	20.98	C
원자	1213	C	GLY A 157	-7.061	-17.016	0.212	1.00	20.80	C
원자	1214	O	GLY A 157	-7.345	-15.875	-0.123	1.00	20.80	O
원자	1215	N	ASN A 158	-7.919	-18.026	0.100	1.00	20.70	N
원자	1216	CA	ASN A 158	-9.267	-17.813	-0.430	1.00	20.87	C
원자	1217	CB	ASN A 158	-9.414	-18.487	-1.794	1.00	21.14	C
원자	1218	CG	ASN A 158	-9.004	-19.950	-1.774	1.00	22.36	C
원자	1219	OD1	ASN A 158	-9.000	-20.610	-2.810	1.00	22.46	O
원자	1220	ND2	ASN A 158	-8.654	-20.464	-0.592	1.00	23.26	N
원자	1221	C	ASN A 158	-10.401	-18.227	0.509	1.00	21.01	C
원자	1222	O	ASN A 158	-11.468	-18.648	0.065	1.00	20.75	O
원자	1223	N	SER A 159	-10.143	-18.111	1.809	1.00	21.58	N
원자	1224	CA	SER A 159	-11.123	-18.364	2.873	1.00	21.93	C
원자	1225	CB	SER A 159	-10.799	-19.647	3.654	1.00	21.69	C
원자	1226	OG	SER A 159	-9.905	-20.492	2.954	1.00	23.67	O
원자	1227	C	SER A 159	-11.047	-17.190	3.851	1.00	21.90	C
원자	1228	O	SER A 159	-9.987	-16.592	4.031	1.00	22.16	O
원자	1229	N	GLN A 160	-12.154	-16.875	4.500	1.00	21.59	N
원자	1230	CA	GLN A 160	-12.133	-15.862	5.528	1.00	21.75	C
원자	1231	CB	GLN A 160	-12.668	-14.535	5.000	1.00	21.59	C
원자	1232	CG	GLN A 160	-11.754	-13.839	4.001	1.00	20.90	C
원자	1233	CD	GLN A 160	-12.211	-12.422	3.733	1.00	21.80	C
원자	1234	OE1	GLN A 160	-13.171	-12.201	2.978	1.00	23.40	O
원자	1235	NE2	GLN A 160	-11.550	-11.448	4.366	1.00	18.67	N
원자	1236	C	GLN A 160	-12.978	-16.339	6.681	1.00	22.26	C
원자	1237	O	GLN A 160	-14.048	-16.920	6.477	1.00	22.51	O
원자	1238	N	GLU A 161	-12.498	-16.087	7.896	1.00	22.51	N
원자	1239	CA	GLU A 161	-13.173	-16.565	9.097	1.00	22.55	C
원자	1240	CB	GLU A 161	-12.213	-17.330	9.993	1.00	22.45	C
원자	1241	CG	GLU A 161	-11.695	-18.617	9.417	1.00	24.73	C
원자	1242	CD	GLU A 161	-10.722	-19.263	10.352	1.00	25.51	C
원자	1243	OE1	GLU A 161	-10.112	-18.513	11.126	1.00	25.37	O
원자	1244	OE2	GLU A 161	-10.573	-20.504	10.325	1.00	27.78	O
원자	1245	C	GLU A 161	-13.701	-15.405	9.890	1.00	22.31	C
원자	1246	O	GLU A 161	-13.273	-14.268	9.710	1.00	22.36	O
원자	1247	N	SER A 162	-14.616	-15.723	10.792	1.00	22.09	N
원자	1248	CA	SER A 162	-15.212	-14.761	11.681	1.00	22.06	C
원자	1249	CB	SER A 162	-16.475	-14.197	11.039	1.00	21.61	C
원자	1250	OG	SER A 162	-17.128	-13.313	11.914	1.00	21.93	O
원자	1251	C	SER A 162	-15.551	-15.556	12.932	1.00	22.26	C
원자	1252	O	SER A 162	-16.132	-16.643	12.835	1.00	22.77	O
원자	1253	N	VAL A 163	-15.183	-15.038	14.101	1.00	22.06	N
원자	1254	CA	VAL A 163	-15.473	-15.730	15.357	1.00	21.69	C
원자	1255	CB	VAL A 163	-14.170	-16.098	16.111	1.00	22.05	C
원자	1256	CG1	VAL A 163	-14.464	-17.063	17.267	1.00	22.13	C
원자	1257	CG2	VAL A 163	-13.146	-16.725	15.166	1.00	21.12	C
원자	1258	C	VAL A 163	-16.386	-14.886	16.246	1.00	21.59	C
원자	1259	O	VAL A 163	-16.160	-13.688	16.410	1.00	21.33	O
원자	1260	N	THR A 164	-17.428	-15.502	16.802	1.00	21.72	N
원자	1261	CA	THR A 164	-18.319	-14.796	17.732	1.00	22.04	C
원자	1262	CB	THR A 164	-19.563	-15.598	18.076	1.00	21.84	C
원자	1263	OG1	THR A 164	-19.170	-16.905	18.510	1.00	22.20	O
원자	1264	CG2	THR A 164	-20.520	-15.680	16.886	1.00	21.40	C

[0553]

원자	1265	C	THR	A	164	-17.631	-14.495	19.054	1.00	22.74	C
원자	1266	O	THR	A	164	-16.721	-15.221	19.472	1.00	22.48	O
원자	1267	N	GLU	A	165	-18.070	-13.412	19.697	1.00	23.66	N
원자	1268	CA	GLU	A	165	-17.678	-13.069	21.063	1.00	24.63	C
원자	1269	CB	GLU	A	165	-18.400	-11.774	21.459	1.00	24.78	C
원자	1270	CG	GLU	A	165	-17.637	-10.819	22.381	1.00	28.48	C
원자	1271	CD	GLU	A	165	-16.358	-10.220	21.755	1.00	32.38	C
원자	1272	OE1	GLU	A	165	-15.341	-10.071	22.479	1.00	33.14	O
원자	1273	OE2	GLU	A	165	-16.375	-9.882	20.551	1.00	33.65	O
원자	1274	C	GLU	A	165	-18.083	-14.259	21.977	1.00	24.72	C
원자	1275	O	GLU	A	165	-19.102	-14.916	21.735	1.00	25.20	O
원자	1276	N	GLN	A	166	-17.289	-14.566	22.996	1.00	24.81	N
원자	1277	CA	GLN	A	166	-17.601	-15.694	23.896	1.00	25.19	C
원자	1278	CB	GLN	A	166	-16.574	-15.723	25.044	1.00	24.59	C
원자	1279	CG	GLN	A	166	-16.701	-16.888	25.989	1.00	24.78	C
원자	1280	CD	GLN	A	166	-15.530	-17.015	26.957	1.00	26.07	C
원자	1281	OE1	GLN	A	166	-14.962	-16.017	27.414	1.00	27.74	O
원자	1282	NE2	GLN	A	166	-15.180	-18.258	27.297	1.00	27.35	N
원자	1283	C	GLN	A	166	-19.071	-15.646	24.410	1.00	25.29	C
원자	1284	O	GLN	A	166	-19.495	-14.639	24.970	1.00	25.34	O
원자	1285	N	ASP	A	167	-19.846	-16.712	24.195	1.00	25.67	N
원자	1286	CA	ASP	A	167	-21.280	-16.729	24.562	1.00	26.49	C
원자	1287	CB	ASP	A	167	-21.911	-18.085	24.263	1.00	26.19	C
원자	1288	CG	ASP	A	167	-23.418	-18.061	24.360	1.00	25.77	C
원자	1289	OD1	ASP	A	167	-23.966	-18.449	25.408	1.00	27.07	O
원자	1290	OD2	ASP	A	167	-24.067	-17.656	23.382	1.00	26.10	O
원자	1291	C	ASP	A	167	-21.520	-16.402	26.032	1.00	27.56	C
원자	1292	O	ASP	A	167	-20.827	-16.925	26.915	1.00	27.88	O
원자	1293	N	SER	A	168	-22.512	-15.554	26.292	1.00	28.35	N
원자	1294	CA	SER	A	168	-22.797	-15.097	27.655	1.00	28.98	C
원자	1295	CB	SER	A	168	-23.743	-13.897	27.625	1.00	29.08	C
원자	1296	OG	SER	A	168	-24.932	-14.239	26.930	1.00	30.27	O
원자	1297	C	SER	A	168	-23.375	-16.193	28.557	1.00	29.28	C
원자	1298	O	SER	A	168	-23.071	-16.228	29.747	1.00	29.27	O
원자	1299	N	LYS	A	169	-24.202	-17.082	27.998	1.00	29.46	N
원자	1300	CA	LYS	A	169	-24.823	-18.153	28.789	1.00	29.51	C
원자	1301	CB	LYS	A	169	-26.047	-18.738	28.071	1.00	29.93	C
원자	1302	CG	LYS	A	169	-27.259	-17.769	27.874	1.00	31.79	C
원자	1303	CD	LYS	A	169	-28.086	-18.172	26.589	1.00	31.72	C
원자	1304	CE	LYS	A	169	-29.508	-17.566	26.529	1.00	33.25	C
원자	1305	NZ	LYS	A	169	-29.499	-16.107	26.144	1.00	34.57	N
원자	1306	C	LYS	A	169	-23.842	-19.277	29.125	1.00	28.36	C
원자	1307	O	LYS	A	169	-23.784	-19.733	30.266	1.00	28.52	O
원자	1308	N	ASP	A	170	-23.071	-19.729	28.137	1.00	26.96	N
원자	1309	CA	ASP	A	170	-22.313	-20.968	28.290	1.00	25.25	C
원자	1310	CB	ASP	A	170	-23.024	-22.094	27.539	1.00	25.08	C
원자	1311	CG	ASP	A	170	-22.889	-21.985	26.031	1.00	25.54	C
원자	1312	OD1	ASP	A	170	-22.144	-21.128	25.497	1.00	25.96	O
원자	1313	OD2	ASP	A	170	-23.535	-22.794	25.353	1.00	27.63	O
원자	1314	C	ASP	A	170	-20.834	-20.898	27.895	1.00	24.40	C
원자	1315	O	ASP	A	170	-20.151	-21.922	27.852	1.00	24.57	O
원자	1316	N	SER	A	171	-20.362	-19.699	27.568	1.00	23.31	N
원자	1317	CA	SER	A	171	-18.925	-19.405	27.416	1.00	22.33	C
원자	1318	CB	SER	A	171	-18.172	-19.607	28.750	1.00	22.34	C
원자	1319	OG	SER	A	171	-18.756	-18.829	29.789	1.00	21.65	O

[0554]

원자	1320	C	SER A 171	-18.211	-20.105	26.246	1.00	21.75	C
원자	1321	O	SER A 171	-16.975	-20.192	26.210	1.00	21.46	O
원자	1322	N	THR A 172	-18.977	-20.575	25.270	1.00	21.05	N
원자	1323	CA	THR A 172	-18.348	-21.079	24.053	1.00	20.45	C
원자	1324	CB	THR A 172	-19.026	-22.352	23.464	1.00	20.32	C
원자	1325	OG1	THR A 172	-20.440	-22.161	23.343	1.00	19.93	O
원자	1326	CG2	THR A 172	-18.733	-23.568	24.334	1.00	20.71	C
원자	1327	C	THR A 172	-18.182	-20.027	22.957	1.00	19.93	C
원자	1328	O	THR A 172	-18.537	-18.856	23.108	1.00	19.02	O
원자	1329	N	TYR A 173	-17.575	-20.496	21.873	1.00	19.71	N
원자	1330	CA	TYR A 173	-17.439	-19.773	20.642	1.00	19.17	C
원자	1331	CB	TYR A 173	-15.963	-19.587	20.307	1.00	19.23	C
원자	1332	CG	TYR A 173	-15.186	-18.790	21.314	1.00	19.40	C
원자	1333	CD1	TYR A 173	-14.393	-19.428	22.268	1.00	20.47	C
원자	1334	CE1	TYR A 173	-13.661	-18.699	23.206	1.00	20.08	C
원자	1335	CZ	TYR A 173	-13.714	-17.308	23.178	1.00	20.86	C
원자	1336	OH	TYR A 173	-12.995	-16.584	24.107	1.00	21.42	O
원자	1337	CE2	TYR A 173	-14.481	-16.647	22.223	1.00	19.23	C
원자	1338	CD2	TYR A 173	-15.220	-17.395	21.306	1.00	19.30	C
원자	1339	C	TYR A 173	-18.120	-20.559	19.514	1.00	18.86	C
원자	1340	O	TYR A 173	-18.222	-21.792	19.542	1.00	18.79	O
원자	1341	N	SER A 174	-18.595	-19.820	18.524	1.00	18.24	N
원자	1342	CA	SER A 174	-19.001	-20.390	17.273	1.00	17.22	C
원자	1343	CB	SER A 174	-20.496	-20.172	17.073	1.00	17.63	C
원자	1344	OG	SER A 174	-21.239	-20.916	18.036	1.00	17.30	O
원자	1345	C	SER A 174	-18.154	-19.665	16.243	1.00	16.87	C
원자	1346	O	SER A 174	-17.704	-18.545	16.488	1.00	16.66	O
원자	1347	N	LEU A 175	-17.880	-20.333	15.128	1.00	16.67	N
원자	1348	CA	LEU A 175	-17.065	-19.782	14.049	1.00	16.53	C
원자	1349	CB	LEU A 175	-15.592	-20.171	14.254	1.00	16.47	C
원자	1350	CG	LEU A 175	-14.516	-20.616	13.227	1.00	16.91	C
원자	1351	CD1	LEU A 175	-14.738	-20.238	11.793	1.00	13.87	C
원자	1352	CD2	LEU A 175	-13.107	-20.154	13.684	1.00	16.36	C
원자	1353	C	LEU A 175	-17.606	-20.203	12.677	1.00	16.82	C
원자	1354	O	LEU A 175	-18.116	-21.318	12.516	1.00	16.67	O
원자	1355	N	SER A 176	-17.532	-19.290	11.708	1.00	17.03	N
원자	1356	CA	SER A 176	-17.886	-19.597	10.324	1.00	17.45	C
원자	1357	CB	SER A 176	-19.086	-18.763	9.856	1.00	17.22	C
원자	1358	OG	SER A 176	-18.674	-17.607	9.132	1.00	18.42	O
원자	1359	C	SER A 176	-16.671	-19.350	9.435	1.00	17.56	C
원자	1360	O	SER A 176	-15.942	-18.377	9.640	1.00	18.34	O
원자	1361	N	SER A 177	-16.430	-20.248	8.484	1.00	17.49	N
원자	1362	CA	SER A 177	-15.413	-20.026	7.453	1.00	17.63	C
원자	1363	CB	SER A 177	-14.259	-21.025	7.591	1.00	17.66	C
원자	1364	OG	SER A 177	-13.566	-21.188	6.364	1.00	17.24	O
원자	1365	C	SER A 177	-16.045	-20.085	6.050	1.00	17.87	C
원자	1366	O	SER A 177	-16.748	-21.036	5.713	1.00	17.39	O
원자	1367	N	THR A 178	-15.804	-19.040	5.262	1.00	18.51	N
원자	1368	CA	THR A 178	-16.306	-18.932	3.898	1.00	19.15	C
원자	1369	CB	THR A 178	-17.022	-17.575	3.636	1.00	18.96	C
원자	1370	OG1	THR A 178	-18.202	-17.486	4.435	1.00	19.25	O
원자	1371	CG2	THR A 178	-17.443	-17.472	2.190	1.00	19.02	C
원자	1372	C	THR A 178	-15.159	-19.081	2.912	1.00	19.63	C
원자	1373	O	THR A 178	-14.171	-18.345	2.978	1.00	19.78	O
원자	1374	N	LEU A 179	-15.297	-20.054	2.015	1.00	20.34	N

[0555]

원자	1375	CA	LEU	A	179	-14.411	-20.213	0.869	1.00	21.02	C
원자	1376	CB	LEU	A	179	-14.015	-21.679	0.732	1.00	20.58	C
원자	1377	CG	LEU	A	179	-13.340	-22.214	-0.529	1.00	20.28	C
원자	1378	CD1	LEU	A	179	-11.848	-21.858	-0.621	1.00	19.22	C
원자	1379	CD2	LEU	A	179	-13.536	-23.724	-0.587	1.00	20.51	C
원자	1380	C	LEU	A	179	-15.151	-19.722	-0.371	1.00	22.07	C
원자	1381	O	LEU	A	179	-16.283	-20.142	-0.634	1.00	22.23	O
원자	1382	N	THR	A	180	-14.534	-18.805	-1.113	1.00	23.71	N
원자	1383	CA	THR	A	180	-15.172	-18.235	-2.317	1.00	25.12	C
원자	1384	CB	THR	A	180	-15.299	-16.696	-2.255	1.00	25.21	C
원자	1385	OG1	THR	A	180	-15.929	-16.315	-1.023	1.00	25.82	O
원자	1386	CG2	THR	A	180	-16.137	-16.188	-3.435	1.00	24.60	C
원자	1387	C	THR	A	180	-14.464	-18.609	-3.609	1.00	25.79	C
원자	1388	O	THR	A	180	-13.274	-18.319	-3.772	1.00	25.99	O
원자	1389	N	LEU	A	181	-15.204	-19.252	-4.514	1.00	26.60	N
원자	1390	CA	LEU	A	181	-14.735	-19.487	-5.879	1.00	27.55	C
원자	1391	CB	LEU	A	181	-14.505	-20.980	-6.154	1.00	27.63	C
원자	1392	CG	LEU	A	181	-14.141	-22.005	-5.081	1.00	28.05	C
원자	1393	CD1	LEU	A	181	-15.364	-22.816	-4.715	1.00	29.11	C
원자	1394	CD2	LEU	A	181	-13.075	-22.941	-5.594	1.00	27.99	C
원자	1395	C	LEU	A	181	-15.710	-18.932	-6.930	1.00	28.19	C
원자	1396	O	LEU	A	181	-16.918	-18.803	-6.693	1.00	28.15	O
원자	1397	N	SER	A	182	-15.175	-18.620	-8.104	1.00	28.98	N
원자	1398	CA	SER	A	182	-16.002	-18.345	-9.271	1.00	29.68	C
원자	1399	CB	SER	A	182	-15.107	-17.999	-10.471	1.00	29.92	C
원자	1400	OG	SER	A	182	-14.214	-19.062	-10.803	1.00	30.07	O
원자	1401	C	SER	A	182	-16.850	-19.586	-9.580	1.00	29.80	C
원자	1402	O	SER	A	182	-16.421	-20.709	-9.298	1.00	29.64	O
원자	1403	N	LYS	A	183	-18.043	-19.380	-10.144	1.00	29.98	N
원자	1404	CA	LYS	A	183	-18.864	-20.475	-10.673	1.00	30.46	C
원자	1405	CB	LYS	A	183	-20.020	-19.905	-11.493	1.00	30.87	C
원자	1406	CG	LYS	A	183	-21.024	-20.922	-12.037	1.00	32.19	C
원자	1407	CD	LYS	A	183	-21.587	-20.433	-13.378	1.00	35.62	C
원자	1408	CE	LYS	A	183	-23.129	-20.393	-13.401	1.00	37.97	C
원자	1409	NZ	LYS	A	183	-23.816	-21.729	-13.367	1.00	37.79	N
원자	1410	C	LYS	A	183	-18.006	-21.382	-11.555	1.00	30.67	C
원자	1411	O	LYS	A	183	-18.108	-22.602	-11.486	1.00	30.42	O
원자	1412	N	ALA	A	184	-17.153	-20.766	-12.376	1.00	31.02	N
원자	1413	CA	ALA	A	184	-16.177	-21.489	-13.186	1.00	31.26	C
원자	1414	CB	ALA	A	184	-15.158	-20.525	-13.801	1.00	31.17	C
원자	1415	C	ALA	A	184	-15.475	-22.573	-12.368	1.00	31.42	C
원자	1416	O	ALA	A	184	-15.643	-23.763	-12.654	1.00	31.71	O
원자	1417	N	ASP	A	185	-14.715	-22.161	-11.349	1.00	31.29	N
원자	1418	CA	ASP	A	185	-13.937	-23.093	-10.539	1.00	31.24	C
원자	1419	CB	ASP	A	185	-13.004	-22.352	-9.573	1.00	31.66	C
원자	1420	CG	ASP	A	185	-11.679	-21.948	-10.219	1.00	32.83	C
원자	1421	OD1	ASP	A	185	-11.101	-22.760	-10.980	1.00	34.71	O
원자	1422	OD2	ASP	A	185	-11.205	-20.822	-9.951	1.00	32.81	O
원자	1423	C	ASP	A	185	-14.823	-24.068	-9.775	1.00	31.09	C
원자	1424	O	ASP	A	185	-14.475	-25.243	-9.637	1.00	31.15	O
원자	1425	N	TYR	A	186	-15.967	-23.586	-9.292	1.00	30.81	N
원자	1426	CA	TYR	A	186	-16.876	-24.426	-8.520	1.00	30.77	C
원자	1427	CB	TYR	A	186	-17.960	-23.600	-7.800	1.00	29.68	C
원자	1428	CG	TYR	A	186	-18.945	-24.457	-7.028	1.00	28.36	C
원자	1429	CD1	TYR	A	186	-18.539	-25.172	-5.910	1.00	27.75	C

[0556]

원자	1430	CE1 TYR A 186	-19.424	-25.987	-5.203	1.00	26.60	C
원자	1431	CZ TYR A 186	-20.736	-26.083	-5.609	1.00	26.82	C
원자	1432	OH TYR A 186	-21.593	-26.883	-4.897	1.00	26.15	O
원자	1433	CE2 TYR A 186	-21.180	-25.377	-6.721	1.00	26.83	C
원자	1434	CD2 TYR A 186	-20.278	-24.570	-7.429	1.00	28.07	C
원자	1435	C TYR A 186	-17.502	-25.537	-9.365	1.00	31.74	C
원자	1436	O TYR A 186	-17.712	-26.635	-8.854	1.00	32.25	O
원자	1437	N GLU A 187	-17.800	-25.253	-10.639	1.00	32.58	N
원자	1438	CA GLU A 187	-18.319	-26.262	-11.572	1.00	33.40	C
원자	1439	CB GLU A 187	-18.878	-25.615	-12.842	1.00	33.98	C
원자	1440	CG GLU A 187	-20.017	-24.595	-12.672	1.00	36.17	C
원자	1441	CD GLU A 187	-21.336	-25.202	-12.207	1.00	39.05	C
원자	1442	OE1 GLU A 187	-22.387	-24.838	-12.785	1.00	38.92	O
원자	1443	OE2 GLU A 187	-21.326	-26.022	-11.256	1.00	40.11	O
원자	1444	C GLU A 187	-17.262	-27.296	-11.982	1.00	33.48	C
원자	1445	O GLU A 187	-17.601	-28.418	-12.365	1.00	33.55	O
원자	1446	N LYS A 188	-15.990	-26.907	-11.907	1.00	33.40	N
원자	1447	CA LYS A 188	-14.870	-27.750	-12.334	1.00	33.47	C
원자	1448	CB LYS A 188	-13.674	-26.862	-12.721	1.00	34.01	C
원자	1449	CG LYS A 188	-13.607	-26.507	-14.219	1.00	37.23	C
원자	1450	CD LYS A 188	-12.688	-27.487	-15.017	1.00	41.68	C
원자	1451	CE LYS A 188	-13.342	-27.961	-16.366	1.00	43.18	C
원자	1452	NZ LYS A 188	-14.096	-29.288	-16.198	1.00	42.76	N
원자	1453	C LYS A 188	-14.409	-28.799	-11.313	1.00	32.62	C
원자	1454	O LYS A 188	-13.453	-29.519	-11.568	1.00	32.44	O
원자	1455	N HIS A 189	-15.071	-28.890	-10.162	1.00	31.83	N
원자	1456	CA HIS A 189	-14.577	-29.736	-9.075	1.00	30.87	C
원자	1457	CB HIS A 189	-13.753	-28.903	-8.090	1.00	30.86	C
원자	1458	CG HIS A 189	-12.488	-28.341	-8.664	1.00	30.62	C
원자	1459	ND1 HIS A 189	-12.360	-27.014	-9.023	1.00	30.03	N
원자	1460	CE1 HIS A 189	-11.141	-26.802	-9.486	1.00	30.06	C
원자	1461	NE2 HIS A 189	-10.472	-27.941	-9.435	1.00	30.13	N
원자	1462	CD2 HIS A 189	-11.291	-28.920	-8.923	1.00	30.13	C
원자	1463	C HIS A 189	-15.701	-30.443	-8.325	1.00	30.36	C
원자	1464	O HIS A 189	-16.812	-29.949	-8.281	1.00	30.12	O
원자	1465	N LYS A 190	-15.382	-31.574	-7.694	1.00	30.08	N
원자	1466	CA LYS A 190	-16.389	-32.503	-7.164	1.00	29.60	C
원자	1467	CB LYS A 190	-16.077	-33.931	-7.637	1.00	29.93	C
원자	1468	CG LYS A 190	-17.070	-35.006	-7.214	1.00	32.02	C
원자	1469	CD LYS A 190	-18.231	-35.113	-8.197	1.00	37.00	C
원자	1470	CE LYS A 190	-18.735	-36.560	-8.302	1.00	39.58	C
원자	1471	NZ LYS A 190	-19.789	-36.679	-9.357	1.00	40.78	N
원자	1472	C LYS A 190	-16.520	-32.472	-5.643	1.00	28.70	C
원자	1473	O LYS A 190	-17.575	-32.131	-5.119	1.00	28.64	O
원자	1474	N VAL A 191	-15.455	-32.842	-4.940	1.00	27.75	N
원자	1475	CA VAL A 191	-15.496	-32.922	-3.476	1.00	26.70	C
원자	1476	CB VAL A 191	-14.632	-34.081	-2.947	1.00	26.40	C
원자	1477	CG1 VAL A 191	-14.540	-34.044	-1.421	1.00	25.75	C
원자	1478	CG2 VAL A 191	-15.176	-35.410	-3.426	1.00	26.03	C
원자	1479	C VAL A 191	-15.061	-31.613	-2.802	1.00	26.33	C
원자	1480	O VAL A 191	-13.937	-31.123	-3.010	1.00	26.42	O
원자	1481	N TYR A 192	-15.960	-31.065	-1.990	1.00	25.32	N
원자	1482	CA TYR A 192	-15.667	-29.894	-1.176	1.00	24.32	C
원자	1483	CB TYR A 192	-16.663	-28.788	-1.487	1.00	24.39	C
원자	1484	CG TYR A 192	-16.505	-28.281	-2.895	1.00	24.46	C

[0557]

원자	1485	CD1 TYR A 192	-17.060	-28.969	-3.968	1.00	24.73	C
원자	1486	CE1 TYR A 192	-16.904	-28.507	-5.281	1.00	25.31	C
원자	1487	CZ TYR A 192	-16.168	-27.346	-5.520	1.00	25.50	C
원자	1488	OH TYR A 192	-16.010	-26.872	-6.811	1.00	25.13	O
원자	1489	CE2 TYR A 192	-15.601	-26.650	-4.461	1.00	25.10	C
원자	1490	CD2 TYR A 192	-15.770	-27.127	-3.158	1.00	24.54	C
원자	1491	C TYR A 192	-15.683	-30.277	0.290	1.00	23.55	C
원자	1492	O TYR A 192	-16.669	-30.835	0.788	1.00	23.45	O
원자	1493	N ALA A 193	-14.572	-30.015	0.971	1.00	22.67	N
원자	1494	CA ALA A 193	-14.401	-30.521	2.330	1.00	22.16	C
원자	1495	CB ALA A 193	-13.508	-31.772	2.343	1.00	21.89	C
원자	1496	C ALA A 193	-13.908	-29.493	3.345	1.00	21.81	C
원자	1497	O ALA A 193	-12.980	-28.720	3.085	1.00	21.44	O
원자	1498	N CYS A 194	-14.552	-29.504	4.506	1.00	21.10	N
원자	1499	CA CYS A 194	-14.134	-28.709	5.630	1.00	21.03	C
원자	1500	CB CYS A 194	-15.326	-27.943	6.187	1.00	20.83	C
원자	1501	SG CYS A 194	-14.873	-26.847	7.518	1.00	20.55	S
원자	1502	C CYS A 194	-13.532	-29.614	6.707	1.00	21.33	C
원자	1503	O CYS A 194	-14.234	-30.412	7.335	1.00	21.21	O
원자	1504	N GLU A 195	-12.230	-29.485	6.921	1.00	21.86	N
원자	1505	CA GLU A 195	-11.558	-30.249	7.960	1.00	22.43	C
원자	1506	CB GLU A 195	-10.271	-30.848	7.423	1.00	22.70	C
원자	1507	CG GLU A 195	-9.635	-31.808	8.410	1.00	25.29	C
원자	1508	CD GLU A 195	-8.298	-32.335	7.942	1.00	29.06	C
원자	1509	OE1 GLU A 195	-7.825	-33.317	8.555	1.00	31.48	O
원자	1510	OE2 GLU A 195	-7.728	-31.785	6.967	1.00	29.18	O
원자	1511	C GLU A 195	-11.252	-29.384	9.181	1.00	22.10	C
원자	1512	O GLU A 195	-10.606	-28.350	9.058	1.00	22.38	O
원자	1513	N VAL A 196	-11.703	-29.814	10.357	1.00	21.64	N
원자	1514	CA VAL A 196	-11.493	-29.041	11.579	1.00	21.32	C
원자	1515	CB VAL A 196	-12.820	-28.405	12.122	1.00	21.19	C
원자	1516	CG1 VAL A 196	-14.004	-29.150	11.624	1.00	21.43	C
원자	1517	CG2 VAL A 196	-12.848	-28.298	13.651	1.00	21.07	C
원자	1518	C VAL A 196	-10.696	-29.775	12.655	1.00	21.47	C
원자	1519	O VAL A 196	-11.014	-30.912	13.024	1.00	21.36	O
원자	1520	N THR A 197	-9.633	-29.120	13.119	1.00	21.65	N
원자	1521	CA THR A 197	-8.864	-29.592	14.246	1.00	22.45	C
원자	1522	CB THR A 197	-7.347	-29.538	13.966	1.00	22.75	C
원자	1523	OG1 THR A 197	-7.064	-30.141	12.701	1.00	22.84	O
원자	1524	CG2 THR A 197	-6.585	-30.297	15.054	1.00	23.57	C
원자	1525	C THR A 197	-9.195	-28.748	15.483	1.00	22.60	C
원자	1526	O THR A 197	-9.126	-27.512	15.443	1.00	22.32	O
원자	1527	N HIS A 198	-9.555	-29.432	16.572	1.00	22.85	N
원자	1528	CA HIS A 198	-9.879	-28.788	17.846	1.00	23.07	C
원자	1529	CB HIS A 198	-11.377	-28.516	17.940	1.00	22.91	C
원자	1530	CG HIS A 198	-11.763	-27.715	19.140	1.00	22.36	C
원자	1531	ND1 HIS A 198	-11.646	-26.342	19.186	1.00	22.15	N
원자	1532	CE1 HIS A 198	-12.043	-25.906	20.367	1.00	21.66	C
원자	1533	NE2 HIS A 198	-12.413	-26.948	21.091	1.00	22.75	N
원자	1534	CD2 HIS A 198	-12.244	-28.093	20.348	1.00	22.04	C
원자	1535	C HIS A 198	-9.461	-29.680	18.992	1.00	23.43	C
원자	1536	O HIS A 198	-9.563	-30.892	18.899	1.00	24.04	O
원자	1537	N GLN A 199	-9.019	-29.093	20.092	1.00	24.10	N
원자	1538	CA GLN A 199	-8.509	-29.902	21.210	1.00	24.65	C
원자	1539	CB GLN A 199	-7.664	-29.061	22.170	1.00	24.70	C

[0558]

원자	1540	CG	GLN	A	199	-6.176	-29.076	21.784	1.00	26.86	C
원자	1541	CD	GLN	A	199	-5.430	-27.778	22.138	1.00	30.72	C
원자	1542	OE1	GLN	A	199	-5.929	-26.659	21.900	1.00	30.67	O
원자	1543	NE2	GLN	A	199	-4.214	-27.927	22.695	1.00	31.50	N
원자	1544	C	GLN	A	199	-9.532	-30.791	21.937	1.00	24.22	C
원자	1545	O	GLN	A	199	-9.139	-31.684	22.679	1.00	23.92	O
원자	1546	N	GLY	A	200	-10.822	-30.573	21.680	1.00	24.18	N
원자	1547	CA	GLY	A	200	-11.894	-31.408	22.247	1.00	24.24	C
원자	1548	C	GLY	A	200	-12.294	-32.524	21.306	1.00	24.40	C
원자	1549	O	GLY	A	200	-13.209	-33.296	21.583	1.00	23.78	O
원자	1550	N	LEU	A	201	-11.588	-32.577	20.176	1.00	25.05	N
원자	1551	CA	LEU	A	201	-11.713	-33.614	19.153	1.00	25.17	C
원자	1552	CB	LEU	A	201	-11.837	-32.952	17.781	1.00	24.55	C
원자	1553	CG	LEU	A	201	-13.168	-32.931	17.004	1.00	24.83	C
원자	1554	CD1	LEU	A	201	-14.423	-33.406	17.753	1.00	23.50	C
원자	1555	CD2	LEU	A	201	-13.398	-31.566	16.366	1.00	25.61	C
원자	1556	C	LEU	A	201	-10.483	-34.527	19.199	1.00	25.81	C
원자	1557	O	LEU	A	201	-9.328	-34.056	19.198	1.00	25.71	O
원자	1558	N	SER	A	202	-10.722	-35.833	19.267	1.00	26.46	N
원자	1559	CA	SER	A	202	-9.617	-36.797	19.371	1.00	27.52	C
원자	1560	CB	SER	A	202	-10.129	-38.125	19.924	1.00	27.43	C
원자	1561	OG	SER	A	202	-11.390	-38.430	19.362	1.00	28.18	O
원자	1562	C	SER	A	202	-8.903	-36.981	18.023	1.00	28.04	C
원자	1563	O	SER	A	202	-7.705	-37.275	17.966	1.00	28.00	O
원자	1564	N	SER	A	203	-9.673	-36.796	16.949	1.00	28.72	N
원자	1565	CA	SER	A	203	-9.180	-36.739	15.576	1.00	28.85	C
원자	1566	CB	SER	A	203	-9.538	-38.033	14.831	1.00	29.11	C
원자	1567	OG	SER	A	203	-8.596	-39.054	15.103	1.00	29.90	O
원자	1568	C	SER	A	203	-9.848	-35.559	14.867	1.00	28.59	C
원자	1569	O	SER	A	203	-10.967	-35.173	15.236	1.00	28.54	O
원자	1570	N	PRO	A	204	-9.165	-34.975	13.857	1.00	28.13	N
원자	1571	CA	PRO	A	204	-9.784	-34.029	12.930	1.00	27.81	C
원자	1572	CB	PRO	A	204	-8.778	-33.973	11.792	1.00	27.71	C
원자	1573	CG	PRO	A	204	-7.472	-34.128	12.491	1.00	27.71	C
원자	1574	CD	PRO	A	204	-7.728	-35.142	13.569	1.00	28.09	C
원자	1575	C	PRO	A	204	-11.108	-34.542	12.408	1.00	27.52	C
원자	1576	O	PRO	A	204	-11.216	-35.711	12.062	1.00	27.89	O
원자	1577	N	VAL	A	205	-12.110	-33.674	12.389	1.00	27.07	N
원자	1578	CA	VAL	A	205	-13.419	-33.987	11.833	1.00	26.37	C
원자	1579	CB	VAL	A	205	-14.569	-33.507	12.768	1.00	26.46	C
원자	1580	CG1	VAL	A	205	-15.812	-33.064	11.981	1.00	26.51	C
원자	1581	CG2	VAL	A	205	-14.917	-34.580	13.779	1.00	25.99	C
원자	1582	C	VAL	A	205	-13.517	-33.345	10.446	1.00	26.17	C
원자	1583	O	VAL	A	205	-13.124	-32.188	10.256	1.00	25.44	O
원자	1584	N	THR	A	206	-14.017	-34.130	9.489	1.00	25.92	N
원자	1585	CA	THR	A	206	-14.180	-33.710	8.109	1.00	25.71	C
원자	1586	CB	THR	A	206	-13.341	-34.596	7.135	1.00	25.69	C
원자	1587	OG1	THR	A	206	-11.969	-34.171	7.151	1.00	25.27	O
원자	1588	CG2	THR	A	206	-13.856	-34.501	5.690	1.00	25.77	C
원자	1589	C	THR	A	206	-15.658	-33.752	7.752	1.00	25.98	C
원자	1590	O	THR	A	206	-16.345	-34.747	8.000	1.00	25.58	O
원자	1591	N	LYS	A	207	-16.138	-32.652	7.178	1.00	26.48	N
원자	1592	CA	LYS	A	207	-17.522	-32.527	6.750	1.00	27.09	C
원자	1593	CB	LYS	A	207	-18.221	-31.459	7.590	1.00	26.99	C
원자	1594	CG	LYS	A	207	-19.509	-31.916	8.260	1.00	27.04	C

[0559]

원자	1595	CD	LYS	A 207	-19.303	-33.021	9.299	1.00	27.78	C
원자	1596	CE	LYS	A 207	-20.615	-33.313	10.026	1.00	29.48	C
원자	1597	NZ	LYS	A 207	-20.486	-34.385	11.063	1.00	30.87	N
원자	1598	C	LYS	A 207	-17.537	-32.178	5.269	1.00	27.53	C
원자	1599	O	LYS	A 207	-16.851	-31.254	4.851	1.00	27.44	O
원자	1600	N	SER	A 208	-18.314	-32.927	4.481	1.00	28.72	N
원자	1601	CA	SER	A 208	-18.168	-32.939	3.006	1.00	29.53	C
원자	1602	CB	SER	A 208	-17.373	-34.167	2.579	1.00	29.38	C
원자	1603	OG	SER	A 208	-16.097	-33.766	2.150	1.00	31.01	O
원자	1604	C	SER	A 208	-19.430	-32.921	2.161	1.00	30.07	C
원자	1605	O	SER	A 208	-20.512	-33.250	2.624	1.00	30.16	O
원자	1606	N	PHE	A 209	-19.260	-32.558	0.894	1.00	31.27	N
원자	1607	CA	PHE	A 209	-20.247	-32.841	-0.141	1.00	31.87	C
원자	1608	CB	PHE	A 209	-21.378	-31.810	-0.151	1.00	31.12	C
원자	1609	CG	PHE	A 209	-20.947	-30.424	-0.523	1.00	30.43	C
원자	1610	CD1	PHE	A 209	-20.945	-30.014	-1.849	1.00	29.46	C
원자	1611	CE1	PHE	A 209	-20.563	-28.734	-2.196	1.00	28.36	C
원자	1612	CZ	PHE	A 209	-20.191	-27.831	-1.212	1.00	29.76	C
원자	1613	CE2	PHE	A 209	-20.191	-28.214	0.118	1.00	29.79	C
원자	1614	CD2	PHE	A 209	-20.571	-29.511	0.458	1.00	30.31	C
원자	1615	C	PHE	A 209	-19.584	-32.950	-1.506	1.00	33.21	C
원자	1616	O	PHE	A 209	-18.399	-32.627	-1.651	1.00	32.77	O
원자	1617	N	ASN	A 210	-20.364	-33.428	-2.483	1.00	35.34	N
원자	1618	CA	ASN	A 210	-20.010	-33.418	-3.901	1.00	37.29	C
원자	1619	CB	ASN	A 210	-20.139	-34.819	-4.503	1.00	37.18	C
원자	1620	CG	ASN	A 210	-19.458	-35.887	-3.688	1.00	37.65	C
원자	1621	OD1	ASN	A 210	-18.263	-35.814	-3.415	1.00	37.56	O
원자	1622	ND2	ASN	A 210	-20.216	-36.914	-3.321	1.00	37.47	N
원자	1623	C	ASN	A 210	-20.973	-32.550	-4.688	1.00	38.92	C
원자	1624	O	ASN	A 210	-22.171	-32.615	-4.434	1.00	39.52	O
원자	1625	N	ARG	A 211	-20.461	-31.739	-5.624	1.00	40.91	N
원자	1626	CA	ARG	A 211	-21.223	-31.307	-6.831	1.00	42.83	C
원자	1627	CB	ARG	A 211	-22.752	-31.316	-6.639	1.00	42.65	C
원자	1628	CG	ARG	A 211	-23.424	-32.538	-7.247	1.00	43.52	C
원자	1629	CD	ARG	A 211	-24.903	-32.590	-6.904	1.00	45.90	C
원자	1630	NE	ARG	A 211	-25.173	-33.457	-5.756	1.00	48.28	N
원자	1631	CZ	ARG	A 211	-26.191	-33.289	-4.908	1.00	49.86	C
원자	1632	NH1	ARG	A 211	-27.031	-32.271	-5.070	1.00	50.60	N
원자	1633	NH2	ARG	A 211	-26.367	-34.125	-3.883	1.00	48.86	N
원자	1634	C	ARG	A 211	-20.766	-30.078	-7.642	1.00	44.27	C
원자	1635	O	ARG	A 211	-21.158	-28.943	-7.373	1.00	44.08	O
원자	1636	N	GLY	A 212	-19.955	-30.334	-8.670	1.00	46.22	N
원자	1637	CA	GLY	A 212	-19.782	-29.398	-9.775	1.00	47.96	C
원자	1638	C	GLY	A 212	-21.033	-29.544	-10.624	1.00	49.57	C
원자	1639	O	GLY	A 212	-21.034	-30.285	-11.611	1.00	49.46	O
원자	1640	N	GLU	A 213	-22.109	-28.867	-10.195	1.00	51.01	N
원자	1641	CA	GLU	A 213	-23.415	-28.857	-10.883	1.00	52.30	C
원자	1642	CB	GLU	A 213	-24.467	-29.667	-10.102	1.00	52.37	C
원자	1643	CG	GLU	A 213	-25.858	-29.698	-10.777	1.00	53.37	C
원자	1644	CD	GLU	A 213	-27.013	-29.914	-9.789	1.00	53.29	C
원자	1645	OE1	GLU	A 213	-27.248	-31.079	-9.387	1.00	54.07	O
원자	1646	OE2	GLU	A 213	-27.695	-28.920	-9.433	1.00	53.86	C
원자	1647	C	GLU	A 213	-23.917	-27.422	-11.067	1.00	52.50	C
원자	1648	O	GLU	A 213	-24.012	-26.656	-10.097	1.00	52.81	O
원자	1649	N	GLUB	1	-25.173	15.398	36.080	1.00	35.84	N

[0560]

원자	1650	CA	GLUB	1	-24.357	14.254	35.562	1.00	36.29	C
원자	1651	CB	GLUB	1	-25.267	13.095	35.144	1.00	36.33	C
원자	1652	CG	GLUB	1	-24.535	11.770	34.914	1.00	37.88	C
원자	1653	CD	GLUB	1	-25.454	10.686	34.337	1.00	38.89	C
원자	1654	OE1	GLUB	1	-25.160	9.476	34.550	1.00	42.59	O
원자	1655	OE2	GLUB	1	-26.467	11.041	33.674	1.00	40.91	O
원자	1656	C	GLUB	1	-23.435	14.651	34.397	1.00	34.92	C
원자	1657	O	GLUB	1	-23.865	15.280	33.427	1.00	34.40	O
원자	1658	N	VALB	2	-22.165	14.270	34.508	1.00	33.93	N
원자	1659	CA	VALB	2	-21.184	14.571	33.468	1.00	32.86	C
원자	1660	CB	VALB	2	-19.716	14.527	34.010	1.00	33.01	C
원자	1661	CG1	VALB	2	-18.699	14.540	32.873	1.00	32.36	C
원자	1662	CG2	VALB	2	-19.460	15.699	34.963	1.00	32.28	C
원자	1663	C	VALB	2	-21.385	13.656	32.254	1.00	32.10	C
원자	1664	O	VALB	2	-21.366	12.433	32.371	1.00	32.16	O
원자	1665	N	GLNB	3	-21.580	14.267	31.091	1.00	30.95	N
원자	1666	CA	GLNB	3	-21.868	13.530	29.884	1.00	30.04	C
원자	1667	CB	GLNB	3	-23.345	13.647	29.584	1.00	30.40	C
원자	1668	CG	GLNB	3	-24.050	12.336	29.416	1.00	32.78	C
원자	1669	CD	GLNB	3	-25.547	12.528	29.281	1.00	35.96	C
원자	1670	OE1	GLNB	3	-26.160	13.339	30.003	1.00	35.65	O
원자	1671	NE2	GLNB	3	-26.150	11.794	28.339	1.00	36.53	N
원자	1672	C	GLNB	3	-21.078	14.139	28.743	1.00	28.98	C
원자	1673	O	GLNB	3	-21.072	15.366	28.582	1.00	29.14	O
원자	1674	N	LEUB	4	-20.388	13.285	27.976	1.00	27.47	N
원자	1675	CA	LEUB	4	-19.731	13.689	26.723	1.00	25.48	C
원자	1676	CB	LEUB	4	-18.248	13.332	26.725	1.00	25.27	C
원자	1677	CG	LEUB	4	-17.272	13.737	27.832	1.00	24.80	C
원자	1678	CD1	LEUB	4	-15.879	13.846	27.235	1.00	24.51	C
원자	1679	CD2	LEUB	4	-17.629	15.034	28.499	1.00	24.57	C
원자	1680	C	LEUB	4	-20.434	13.016	25.534	1.00	24.53	C
원자	1681	O	LEUB	4	-20.485	11.794	25.443	1.00	24.21	O
원자	1682	N	VALB	5	-20.993	13.827	24.641	1.00	23.34	N
원자	1683	CA	VALB	5	-21.796	13.324	23.538	1.00	22.06	C
원자	1684	CB	VALB	5	-23.228	13.900	23.562	1.00	22.09	C
원자	1685	CG1	VALB	5	-24.028	13.418	22.375	1.00	22.31	C
원자	1686	CG2	VALB	5	-23.939	13.510	24.840	1.00	21.94	C
원자	1687	C	VALB	5	-21.094	13.689	22.240	1.00	21.51	C
원자	1688	O	VALB	5	-20.799	14.863	21.993	1.00	21.12	O
원자	1689	N	GLNB	6	-20.817	12.658	21.434	1.00	20.66	N
원자	1690	CA	GLNB	6	-20.091	12.788	20.177	1.00	19.40	C
원자	1691	CB	GLNB	6	-18.987	11.758	20.092	1.00	19.08	C
원자	1692	CG	GLNB	6	-17.930	11.861	21.141	1.00	17.26	C
원자	1693	CD	GLNB	6	-16.878	10.812	20.945	1.00	15.78	C
원자	1694	OE1	GLNB	6	-16.285	10.726	19.884	1.00	16.18	O
원자	1695	NE2	GLNB	6	-16.642	10.001	21.963	1.00	15.50	N
원자	1696	C	GLNB	6	-21.025	12.546	19.023	1.00	19.51	C
원자	1697	O	GLNB	6	-22.057	11.900	19.183	1.00	19.76	O
원자	1698	N	SERB	7	-20.648	13.058	17.854	1.00	19.44	N
원자	1699	CA	SERB	7	-21.470	12.983	16.649	1.00	19.02	C
원자	1700	CB	SERB	7	-20.983	14.008	15.617	1.00	18.73	C
원자	1701	OG	SERB	7	-19.573	13.958	15.435	1.00	17.94	O
원자	1702	C	SERB	7	-21.513	11.562	16.066	1.00	19.37	C
원자	1703	O	SERB	7	-20.673	10.712	16.409	1.00	19.81	O
원자	1704	N	GLYB	8	-22.497	11.317	15.197	1.00	19.36	N

[0561]

원자	1705	CA	GLY B	8	-22.795	9.988	14.666	1.00	18.94	C
원자	1706	C	GLY B	8	-21.731	9.434	13.738	1.00	19.33	C
원자	1707	O	GLY B	8	-20.721	10.093	13.456	1.00	19.44	O
원자	1708	N	ALAB	9	-21.962	8.212	13.263	1.00	19.18	N
원자	1709	CA	ALAB	9	-20.995	7.489	12.452	1.00	19.01	C
원자	1710	CB	ALAB	9	-21.459	6.056	12.233	1.00	18.70	C
원자	1711	C	ALAB	9	-20.745	8.181	11.117	1.00	19.13	C
원자	1712	O	ALAB	9	-21.667	8.671	10.480	1.00	18.96	O
원자	1713	N	GLUB	10	-19.490	8.198	10.692	1.00	19.55	N
원자	1714	CA	GLUB	10	-19.115	8.863	9.464	1.00	20.19	C
원자	1715	CB	GLUB	10	-18.088	9.971	9.743	1.00	19.81	C
원자	1716	CG	GLUB	10	-18.650	11.163	10.500	1.00	20.77	C
원자	1717	CD	GLUB	10	-19.519	12.113	9.634	1.00	23.62	C
원자	1718	OE1	GLUB	10	-20.108	13.052	10.226	1.00	24.97	O
원자	1719	OE2	GLUB	10	-19.609	11.943	8.389	1.00	20.17	O
원자	1720	C	GLUB	10	-18.574	7.866	8.451	1.00	20.91	C
원자	1721	O	GLUB	10	-17.694	7.048	8.765	1.00	21.42	O
원자	1722	N	VALB	11	-19.109	7.926	7.235	1.00	21.36	N
원자	1723	CA	VALB	11	-18.580	7.131	6.138	1.00	21.94	C
원자	1724	CB	VALB	11	-19.585	6.085	5.633	1.00	21.99	C
원자	1725	CG1	VALB	11	-18.925	5.197	4.566	1.00	21.77	C
원자	1726	CG2	VALB	11	-20.082	5.235	6.796	1.00	22.22	C
원자	1727	C	VALB	11	-18.113	8.046	5.010	1.00	22.26	C
원자	1728	O	VALB	11	-18.881	8.853	4.488	1.00	22.18	O
원자	1729	N	LYS B	12	-16.840	7.913	4.657	1.00	22.58	N
원자	1730	CA	LYS B	12	-16.181	8.865	3.781	1.00	22.75	C
원자	1731	CB	LYS B	12	-15.427	9.918	4.613	1.00	22.78	C
원자	1732	CG	LYS B	12	-16.319	11.002	5.288	1.00	23.05	C
원자	1733	CD	LYS B	12	-17.187	11.752	4.266	1.00	24.05	C
원자	1734	CE	LYS B	12	-17.376	13.241	4.592	1.00	24.20	C
원자	1735	NZ	LYS B	12	-18.724	13.512	5.135	1.00	24.40	N
원자	1736	C	LYS B	12	-15.246	8.180	2.783	1.00	23.11	C
원자	1737	O	LYS B	12	-14.852	7.011	2.948	1.00	23.09	O
원자	1738	N	LYS B	13	-14.896	8.912	1.731	1.00	23.34	N
원자	1739	CA	LYS B	13	-13.987	8.384	0.719	1.00	23.28	C
원자	1740	CB	LYS B	13	-14.537	8.691	-0.677	1.00	23.60	C
원자	1741	CG	LYS B	13	-15.882	8.004	-0.945	1.00	25.84	C
원자	1742	CD	LYS B	13	-16.155	7.787	-2.422	1.00	29.71	C
원자	1743	CE	LYS B	13	-14.969	7.112	-3.112	1.00	33.07	C
원자	1744	NZ	LYS B	13	-14.773	7.572	-4.534	1.00	35.26	N
원자	1745	C	LYS B	13	-12.581	8.937	0.958	1.00	22.34	C
원자	1746	O	LYS B	13	-12.449	9.989	1.574	1.00	22.05	O
원자	1747	N	PROB	14	-11.533	8.205	0.540	1.00	21.99	N
원자	1748	CA	PROB	14	-10.164	8.702	0.698	1.00	22.48	C
원자	1749	CB	PROB	14	-9.322	7.641	-0.019	1.00	22.39	C
원자	1750	CG	PROB	14	-10.127	6.399	0.075	1.00	21.62	C
원자	1751	CD	PROB	14	-11.551	6.863	-0.066	1.00	22.00	C
원자	1752	C	PROB	14	-9.985	10.049	0.014	1.00	23.26	C
원자	1753	O	PROB	14	-10.322	10.179	-1.167	1.00	23.63	O
원자	1754	N	GLY B	15	-9.500	11.050	0.757	1.00	23.66	N
원자	1755	CA	GLY B	15	-9.315	12.399	0.215	1.00	23.25	C
원자	1756	C	GLY B	15	-10.273	13.463	0.716	1.00	23.41	C
원자	1757	O	GLY B	15	-10.033	14.652	0.516	1.00	23.87	O
원자	1758	N	GLUB	16	-11.351	13.063	1.379	1.00	23.46	N
원자	1759	CA	GLUB	16	-12.385	14.014	1.792	1.00	23.66	C

[0562]

원자	1760	CB	GLUB	16	-13.755	13.354	1.753	1.00	23.57	C
원자	1761	CG	GLUB	16	-14.003	12.524	0.540	1.00	24.57	C
원자	1762	CD	GLUB	16	-15.476	12.246	0.352	1.00	28.03	C
원자	1763	OE1	GLUB	16	-16.058	11.403	1.095	1.00	28.27	O
원자	1764	OE2	GLUB	16	-16.053	12.888	-0.552	1.00	29.42	O
원자	1765	C	GLUB	16	-12.158	14.630	3.176	1.00	23.82	C
원자	1766	O	GLUB	16	-11.377	14.117	3.969	1.00	23.95	O
원자	1767	N	SERB	17	-12.852	15.733	3.453	1.00	24.00	N
원자	1768	CA	SERB	17	-12.742	16.428	4.729	1.00	24.18	C
원자	1769	CB	SERB	17	-13.197	17.877	4.595	1.00	24.14	C
원자	1770	OG	SERB	17	-12.366	18.592	3.714	1.00	26.06	O
원자	1771	C	SERB	17	-13.657	15.774	5.729	1.00	24.13	C
원자	1772	O	SERB	17	-14.667	15.164	5.354	1.00	24.75	O
원자	1773	N	LEUB	18	-13.343	15.941	7.006	1.00	23.48	N
원자	1774	CA	LEUB	18	-14.253	15.501	8.046	1.00	23.16	C
원자	1775	CB	LEUB	18	-14.165	13.970	8.259	1.00	22.76	C
원자	1776	CG	LEUB	18	-15.001	13.320	9.373	1.00	23.12	C
원자	1777	CD1	LEUB	18	-16.494	13.544	9.169	1.00	22.06	C
원자	1778	CD2	LEUB	18	-14.689	11.841	9.576	1.00	22.78	C
원자	1779	C	LEUB	18	-13.990	16.280	9.335	1.00	23.04	C
원자	1780	O	LEUB	18	-12.847	16.567	9.670	1.00	22.67	O
원자	1781	N	LYSB	19	-15.075	16.629	10.019	1.00	22.99	N
원자	1782	CA	LYSB	19	-15.039	17.287	11.305	1.00	23.29	C
원자	1783	CB	LYSB	19	-15.400	18.766	11.139	1.00	23.16	C
원자	1784	CG	LYSB	19	-15.497	19.606	12.430	1.00	24.28	C
원자	1785	CD	LYSB	19	-15.356	21.104	12.049	1.00	24.86	C
원자	1786	CE	LYSB	19	-15.577	22.057	13.219	1.00	27.64	C
원자	1787	NZ	LYSB	19	-15.133	23.437	12.853	1.00	28.83	N
원자	1788	C	LYSB	19	-16.030	16.582	12.227	1.00	22.55	C
원자	1789	O	LYSB	19	-17.239	16.725	12.080	1.00	22.92	O
원자	1790	N	ILEB	20	-15.522	15.808	13.170	1.00	22.02	N
원자	1791	CA	ILEB	20	-16.390	15.208	14.174	1.00	21.50	C
원자	1792	CB	ILEB	20	-16.015	13.727	14.411	1.00	21.78	C
원자	1793	CG1	ILEB	20	-14.649	13.592	15.074	1.00	20.63	C
원자	1794	CD1	ILEB	20	-14.323	12.157	15.439	1.00	20.50	C
원자	1795	CG2	ILEB	20	-16.039	12.958	13.079	1.00	21.26	C
원자	1796	C	ILEB	20	-16.411	16.048	15.473	1.00	21.20	C
원자	1797	O	ILEB	20	-15.505	16.855	15.708	1.00	21.03	O
원자	1798	N	SERB	21	-17.437	15.869	16.302	1.00	20.52	N
원자	1799	CA	SERB	21	-17.616	16.728	17.472	1.00	20.02	C
원자	1800	CB	SERB	21	-18.798	17.671	17.238	1.00	20.17	C
원자	1801	OG	SERB	21	-20.025	16.964	17.169	1.00	19.81	O
원자	1802	C	SERB	21	-17.794	16.003	18.812	1.00	19.91	C
원자	1803	O	SERB	21	-18.122	14.821	18.855	1.00	19.99	O
원자	1804	N	CYSB	22	-17.590	16.739	19.901	1.00	19.37	N
원자	1805	CA	CYSB	22	-17.753	16.228	21.259	1.00	19.51	C
원자	1806	CB	CYSB	22	-16.382	15.786	21.809	1.00	19.05	C
원자	1807	SG	CYSB	22	-16.307	15.243	23.535	1.00	17.97	S
원자	1808	C	CYSB	22	-18.393	17.319	22.139	1.00	19.84	C
원자	1809	O	CYSB	22	-17.780	18.342	22.399	1.00	19.70	O
원자	1810	N	GLNB	23	-19.632	17.104	22.572	1.00	20.38	N
원자	1811	CA	GLNB	23	-20.300	18.049	23.453	1.00	21.20	C
원자	1812	CB	GLNB	23	-21.753	18.259	23.058	1.00	21.00	C
원자	1813	CG	GLNB	23	-21.966	19.514	22.284	1.00	22.41	C
원자	1814	CD	GLNB	23	-23.294	20.175	22.565	1.00	22.33	C

[0563]

원자	1815	OE1	GLN	B	23	-23.344	21.274	23.110	1.00	22.21	O
원자	1816	NE2	GLN	B	23	-24.373	19.521	22.185	1.00	22.16	N
원자	1817	C	GLN	B	23	-20.251	17.651	24.913	1.00	21.90	C
원자	1818	O	GLN	B	23	-20.580	16.507	25.267	1.00	21.79	O
원자	1819	N	SER	B	24	-19.860	18.613	25.753	1.00	22.59	N
원자	1820	CA	SER	B	24	-19.846	18.437	27.201	1.00	23.72	C
원자	1821	CB	SER	B	24	-18.605	19.086	27.792	1.00	23.83	C
원자	1822	OG	SER	B	24	-17.425	18.438	27.331	1.00	24.89	O
원자	1823	C	SER	B	24	-21.100	19.005	27.863	1.00	24.40	C
원자	1824	O	SER	B	24	-21.557	20.093	27.495	1.00	24.51	O
원자	1825	N	PHE	B	25	-21.651	18.249	28.821	1.00	24.94	N
원자	1826	CA	PHE	B	25	-22.824	18.649	29.604	1.00	25.66	C
원자	1827	CB	PHE	B	25	-24.069	17.856	29.204	1.00	25.68	C
원자	1828	CG	PHE	B	25	-24.496	18.034	27.777	1.00	27.09	C
원자	1829	CD1	PHE	B	25	-25.459	18.997	27.437	1.00	28.43	C
원자	1830	CE1	PHE	B	25	-25.882	19.158	26.107	1.00	27.58	C
원자	1831	CZ	PHE	B	25	-25.347	18.329	25.102	1.00	26.83	C
원자	1832	CE2	PHE	B	25	-24.401	17.355	25.433	1.00	26.54	C
원자	1833	CD2	PHE	B	25	-23.982	17.208	26.770	1.00	26.96	C
원자	1834	C	PHE	B	25	-22.576	18.373	31.088	1.00	26.18	C
원자	1835	O	PHE	B	25	-21.894	17.401	31.441	1.00	26.27	O
원자	1836	N	GLY	B	26	-23.161	19.212	31.948	1.00	26.40	N
원자	1837	CA	GLY	B	26	-23.159	18.997	33.395	1.00	26.24	C
원자	1838	C	GLY	B	26	-21.868	19.307	34.144	1.00	26.19	C
원자	1839	O	GLY	B	26	-21.659	18.791	35.235	1.00	26.33	O
원자	1840	N	TYR	B	27	-20.993	20.126	33.564	1.00	26.00	N
원자	1841	CA	TYR	B	27	-19.775	20.596	34.257	1.00	25.85	C
원자	1842	CB	TYR	B	27	-18.667	19.514	34.333	1.00	25.49	C
원자	1843	CG	TYR	B	27	-17.897	19.235	33.038	1.00	24.82	C
원자	1844	CD1	TYR	B	27	-18.340	18.269	32.139	1.00	24.17	C
원자	1845	CE1	TYR	B	27	-17.651	18.003	30.952	1.00	24.17	C
원자	1846	CZ	TYR	B	27	-16.493	18.699	30.649	1.00	25.04	C
원자	1847	OH	TYR	B	27	-15.827	18.413	29.470	1.00	23.90	O
원자	1848	CE2	TYR	B	27	-16.017	19.674	31.528	1.00	25.25	C
원자	1849	CD2	TYR	B	27	-16.723	19.930	32.724	1.00	25.10	C
원자	1850	C	TYR	B	27	-19.277	21.834	33.542	1.00	25.94	C
원자	1851	O	TYR	B	27	-19.732	22.128	32.440	1.00	26.13	O
원자	1852	N	ILE	B	28	-18.344	22.550	34.153	1.00	26.15	N
원자	1853	CA	ILE	B	28	-17.827	23.782	33.552	1.00	26.74	C
원자	1854	CB	ILE	B	28	-17.231	24.748	34.610	1.00	26.94	C
원자	1855	CG1	ILE	B	28	-18.351	25.276	35.537	1.00	27.83	C
원자	1856	CD1	ILE	B	28	-17.882	25.779	36.925	1.00	27.47	C
원자	1857	CG2	ILE	B	28	-16.489	25.901	33.923	1.00	27.02	C
원자	1858	C	ILE	B	28	-16.805	23.437	32.483	1.00	26.42	C
원자	1859	O	ILE	B	28	-15.717	22.926	32.781	1.00	26.37	O
원자	1860	N	PHE	B	29	-17.166	23.716	31.233	1.00	26.16	N
원자	1861	CA	PHE	B	29	-16.350	23.303	30.088	1.00	25.62	C
원자	1862	CB	PHE	B	29	-16.989	23.760	28.783	1.00	25.75	C
원자	1863	CG	PHE	B	29	-16.276	23.273	27.548	1.00	26.74	C
원자	1864	CD1	PHE	B	29	-15.982	21.919	27.380	1.00	26.20	C
원자	1865	CE1	PHE	B	29	-15.341	21.460	26.243	1.00	26.09	C
원자	1866	CZ	PHE	B	29	-14.998	22.350	25.240	1.00	27.40	C
원자	1867	CE2	PHE	B	29	-15.298	23.715	25.379	1.00	28.46	C
원자	1868	CD2	PHE	B	29	-15.927	24.167	26.533	1.00	28.06	C
원자	1869	C	PHE	B	29	-14.904	23.785	30.162	1.00	25.01	C

[0564]

원자	1870	O	PHE	B	29	-13.967	23.014	29.914	1.00	25.13	O
원자	1871	N	ILE	B	30	-14.735	25.052	30.525	1.00	24.10	N
원자	1872	CA	ILE	B	30	-13.432	25.700	30.503	1.00	23.24	C
원자	1873	CB	ILE	B	30	-13.588	27.231	30.321	1.00	23.43	C
원자	1874	CG1	ILE	B	30	-14.584	27.822	31.330	1.00	22.61	C
원자	1875	CD1	ILE	B	30	-14.171	29.174	31.872	1.00	18.95	C
원자	1876	CG2	ILE	B	30	-14.088	27.545	28.914	1.00	23.32	C
원자	1877	C	ILE	B	30	-12.558	25.328	31.725	1.00	23.10	C
원자	1878	O	ILE	B	30	-11.415	25.783	31.851	1.00	22.47	O
원자	1879	N	ASP	B	31	-13.104	24.477	32.601	1.00	22.87	N
원자	1880	CA	ASP	B	31	-12.383	23.958	33.770	1.00	22.50	C
원자	1881	CB	ASP	B	31	-13.357	23.650	34.900	1.00	22.90	C
원자	1882	CG	ASP	B	31	-13.697	24.868	35.727	1.00	24.41	C
원자	1883	OD1	ASP	B	31	-13.003	25.910	35.585	1.00	27.88	O
원자	1884	OD2	ASP	B	31	-14.659	24.779	36.523	1.00	24.82	O
원자	1885	C	ASP	B	31	-11.559	22.708	33.497	1.00	21.87	C
원자	1886	O	ASP	B	31	-10.853	22.235	34.379	1.00	22.00	O
원자	1887	N	HIS	B	32	-11.650	22.167	32.285	1.00	21.15	N
원자	1888	CA	HIS	B	32	-10.965	20.918	31.946	1.00	20.01	C
원자	1889	CB	HIS	B	32	-11.919	19.747	32.151	1.00	19.95	C
원자	1890	CG	HIS	B	32	-12.388	19.582	33.566	1.00	20.91	C
원자	1891	ND1	HIS	B	32	-13.548	20.160	34.040	1.00	21.35	N
원자	1892	CE1	HIS	B	32	-13.717	19.833	35.309	1.00	21.38	C
원자	1893	NE2	HIS	B	32	-12.713	19.054	35.674	1.00	21.71	N
원자	1894	CD2	HIS	B	32	-11.865	18.883	34.605	1.00	21.13	C
원자	1895	C	HIS	B	32	-10.401	20.932	30.507	1.00	19.05	C
원자	1896	O	HIS	B	32	-10.639	21.872	29.756	1.00	18.84	O
원자	1897	N	THR	B	33	-9.634	19.905	30.151	1.00	17.58	N
원자	1898	CA	THR	B	33	-9.182	19.719	28.784	1.00	16.51	C
원자	1899	CB	THR	B	33	-7.694	19.362	28.711	1.00	16.45	C
원자	1900	OG1	THR	B	33	-7.401	18.364	29.695	1.00	16.97	O
원자	1901	CG2	THR	B	33	-6.792	20.597	28.890	1.00	15.58	C
원자	1902	C	THR	B	33	-9.935	18.559	28.139	1.00	16.25	C
원자	1903	O	THR	B	33	-10.325	17.609	28.820	1.00	16.38	O
원자	1904	N	ILE	B	34	-10.131	18.631	26.825	1.00	15.50	N
원자	1905	CA	ILE	B	34	-10.718	17.526	26.084	1.00	14.92	C
원자	1906	CB	ILE	B	34	-11.887	17.994	25.192	1.00	14.75	C
원자	1907	CG1	ILE	B	34	-13.017	18.551	26.048	1.00	13.74	C
원자	1908	CD1	ILE	B	34	-13.721	17.510	26.891	1.00	14.88	C
원자	1909	CG2	ILE	B	34	-12.424	16.850	24.338	1.00	14.22	C
원자	1910	C	ILE	B	34	-9.616	16.855	25.267	1.00	14.88	C
원자	1911	O	ILE	B	34	-8.774	17.548	24.698	1.00	15.37	O
원자	1912	N	HIS	B	35	-9.611	15.519	25.242	1.00	14.34	N
원자	1913	CA	HIS	B	35	-8.548	14.746	24.585	1.00	14.13	C
원자	1914	CB	HIS	B	35	-7.731	13.919	25.584	1.00	13.75	C
원자	1915	CG	HIS	B	35	-7.105	14.717	26.682	1.00	11.36	C
원자	1916	ND1	HIS	B	35	-5.739	14.816	26.838	1.00	9.39	N
원자	1917	CE1	HIS	B	35	-5.477	15.562	27.895	1.00	9.64	C
원자	1918	NE2	HIS	B	35	-6.623	15.952	28.425	1.00	9.37	N
원자	1919	CD2	HIS	B	35	-7.656	15.421	27.696	1.00	8.90	C
원자	1920	C	HIS	B	35	-9.173	13.783	23.610	1.00	14.55	C
원자	1921	O	HIS	B	35	-10.270	13.298	23.849	1.00	14.94	O
원자	1922	N	TRP	B	36	-8.464	13.502	22.522	1.00	14.98	N
원자	1923	CA	TRP	B	36	-8.961	12.635	21.473	1.00	15.16	C
원자	1924	CB	TRP	B	36	-8.946	13.343	20.119	1.00	15.36	C

[0565]

원자	1925	CG	TRP	B	36	-10.042	14.333	19.976	1.00	15.59	C
원자	1926	CD1	TRP	B	36	-9.947	15.683	20.134	1.00	16.43	C
원자	1927	NE1	TRP	B	36	-11.167	16.271	19.932	1.00	16.56	N
원자	1928	CE2	TRP	B	36	-12.089	15.299	19.652	1.00	15.76	C
원자	1929	CD2	TRP	B	36	-11.411	14.059	19.671	1.00	15.69	C
원자	1930	CE3	TRP	B	36	-12.131	12.885	19.404	1.00	16.61	C
원자	1931	CZ3	TRP	B	36	-13.495	12.992	19.123	1.00	16.89	C
원자	1932	CH2	TRP	B	36	-14.140	14.258	19.110	1.00	16.52	C
원자	1933	CZ2	TRP	B	36	-13.453	15.411	19.364	1.00	15.35	C
원자	1934	C	TRP	B	36	-8.129	11.381	21.399	1.00	15.30	C
원자	1935	O	TRP	B	36	-6.893	11.445	21.307	1.00	15.15	O
원자	1936	N	MET	B	37	-8.826	10.249	21.440	1.00	15.21	N
원자	1937	CA	MET	B	37	-8.211	8.936	21.327	1.00	15.41	C
원자	1938	CB	MET	B	37	-8.523	8.076	22.559	1.00	15.43	C
원자	1939	CG	MET	B	37	-7.356	7.796	23.487	1.00	14.95	C
원자	1940	SD	MET	B	37	-6.800	9.225	24.409	1.00	15.11	S
원자	1941	CE	MET	B	37	-8.328	9.814	25.155	1.00	14.73	C
원자	1942	C	MET	B	37	-8.732	8.231	20.096	1.00	15.57	C
원자	1943	O	MET	B	37	-9.941	8.248	19.803	1.00	15.35	O
원자	1944	N	ARG	B	38	-7.798	7.612	19.387	1.00	15.75	N
원자	1945	CA	ARG	B	38	-8.099	6.728	18.279	1.00	15.82	C
원자	1946	CB	ARG	B	38	-7.082	6.957	17.172	1.00	15.58	C
원자	1947	CG	ARG	B	38	-7.294	6.078	15.981	1.00	14.65	C
원자	1948	CD	ARG	B	38	-6.418	6.494	14.848	1.00	14.15	C
원자	1949	NE	ARG	B	38	-5.081	5.930	14.974	1.00	13.82	N
원자	1950	CZ	ARG	B	38	-4.172	5.979	14.006	1.00	13.97	C
원자	1951	NH1	ARG	B	38	-4.479	6.558	12.854	1.00	12.44	N
원자	1952	NH2	ARG	B	38	-2.965	5.447	14.189	1.00	13.53	N
원자	1953	C	ARG	B	38	-8.008	5.267	18.730	1.00	16.38	C
원자	1954	O	ARG	B	38	-7.100	4.900	19.498	1.00	16.69	O
원자	1955	N	GLN	B	39	-8.941	4.447	18.254	1.00	16.48	N
원자	1956	CA	GLN	B	39	-8.802	3.007	18.337	1.00	17.03	C
원자	1957	CB	GLN	B	39	-9.729	2.430	19.394	1.00	16.85	C
원자	1958	CG	GLN	B	39	-9.388	1.003	19.762	1.00	15.46	C
원자	1959	CD	GLN	B	39	-10.192	0.512	20.947	1.00	15.15	C
원자	1960	OE1	GLN	B	39	-11.292	0.995	21.197	1.00	15.45	O
원자	1961	NE2	GLN	B	39	-9.647	-0.454	21.681	1.00	13.32	N
원자	1962	C	GLN	B	39	-9.107	2.366	17.000	1.00	17.97	C
원자	1963	O	GLN	B	39	-10.279	2.242	16.604	1.00	17.62	O
원자	1964	N	MET	B	40	-8.044	1.959	16.308	1.00	19.04	N
원자	1965	CA	MET	B	40	-8.166	1.205	15.056	1.00	19.97	C
원자	1966	CB	MET	B	40	-6.821	1.113	14.347	1.00	19.77	C
원자	1967	CG	MET	B	40	-6.356	2.463	13.808	1.00	20.35	C
원자	1968	SD	MET	B	40	-4.678	2.443	13.165	1.00	21.95	S
원자	1969	CE	MET	B	40	-3.778	1.477	14.395	1.00	21.06	C
원자	1970	C	MET	B	40	-8.737	-0.175	15.347	1.00	20.16	C
원자	1971	O	MET	B	40	-8.400	-0.771	16.370	1.00	19.60	O
원자	1972	N	PRO	B	41	-9.614	-0.678	14.449	1.00	20.88	N
원자	1973	CA	PRO	B	41	-10.457	-1.864	14.700	1.00	21.05	C
원자	1974	CB	PRO	B	41	-11.117	-2.139	13.348	1.00	20.85	C
원자	1975	CG	PRO	B	41	-10.359	-1.311	12.355	1.00	21.42	C
원자	1976	CD	PRO	B	41	-9.835	-0.131	13.100	1.00	20.83	C
원자	1977	C	PRO	B	41	-9.672	-3.073	15.177	1.00	21.27	C
원자	1978	O	PRO	B	41	-8.727	-3.494	14.505	1.00	20.71	O
원자	1979	N	GLY	B	42	-10.069	-3.577	16.356	1.00	21.73	N

[0566]

원자	1980	CA	GLY B 42	-9.426	-4.700	17.036	1.00	22.10	C
원자	1981	C	GLY B 42	-8.045	-4.408	17.609	1.00	22.83	C
원자	1982	O	GLY B 42	-7.322	-5.332	17.976	1.00	23.07	O
원자	1983	N	GLN B 43	-7.690	-3.130	17.755	1.00	23.36	N
원자	1984	CA	GLN B 43	-6.283	-2.753	17.877	1.00	23.12	C
원자	1985	CB	GLN B 43	-5.823	-2.173	16.521	1.00	24.06	C
원자	1986	CG	GLN B 43	-4.323	-1.959	16.293	1.00	27.07	C
원자	1987	CD	GLN B 43	-3.538	-3.239	16.369	1.00	32.58	C
원자	1988	OE1	GLN B 43	-3.252	-3.742	17.465	1.00	36.00	O
원자	1989	NE2	GLN B 43	-3.173	-3.786	15.208	1.00	34.09	N
원자	1990	C	GLN B 43	-5.866	-1.845	19.054	1.00	21.99	C
원자	1991	O	GLN B 43	-4.725	-1.403	19.087	1.00	22.94	O
원자	1992	N	GLY B 44	-6.712	-1.560	20.032	1.00	20.38	N
원자	1993	CA	GLY B 44	-6.181	-0.765	21.170	1.00	19.25	C
원자	1994	C	GLY B 44	-6.041	0.757	21.026	1.00	18.45	C
원자	1995	O	GLY B 44	-6.395	1.332	19.998	1.00	18.43	O
원자	1996	N	LEU B 45	-5.520	1.422	22.060	1.00	18.00	N
원자	1997	CA	LEU B 45	-5.710	2.887	22.222	1.00	17.11	C
원자	1998	CB	LEU B 45	-6.255	3.213	23.620	1.00	16.99	C
원자	1999	CG	LEU B 45	-7.660	2.687	23.973	1.00	16.66	C
원자	2000	CD1	LEU B 45	-7.877	2.595	25.485	1.00	14.57	C
원자	2001	CD2	LEU B 45	-8.762	3.504	23.306	1.00	15.37	C
원자	2002	C	LEU B 45	-4.502	3.775	21.943	1.00	16.71	C
원자	2003	O	LEU B 45	-3.376	3.419	22.275	1.00	16.53	O
원자	2004	N	GLU B 46	-4.752	4.937	21.331	1.00	16.28	N
원자	2005	CA	GLU B 46	-3.700	5.938	21.083	1.00	15.59	C
원자	2006	CB	GLU B 46	-3.250	5.938	19.620	1.00	15.69	C
원자	2007	CG	GLU B 46	-2.610	4.653	19.133	1.00	16.96	C
원자	2008	CD	GLU B 46	-2.752	4.488	17.626	1.00	19.85	C
원자	2009	OE1	GLU B 46	-3.910	4.457	17.140	1.00	20.12	O
원자	2010	OE2	GLU B 46	-1.711	4.398	16.925	1.00	20.64	O
원자	2011	C	GLU B 46	-4.158	7.335	21.455	1.00	14.60	C
원자	2012	O	GLU B 46	-5.241	7.775	21.056	1.00	15.03	O
원자	2013	N	TRP B 47	-3.336	8.039	22.222	1.00	13.29	N
원자	2014	CA	TRP B 47	-3.634	9.421	22.497	1.00	11.88	C
원자	2015	CB	TRP B 47	-2.981	9.870	23.797	1.00	10.90	C
원자	2016	CG	TRP B 47	-3.239	11.327	24.159	1.00	9.67	C
원자	2017	CD1	TRP B 47	-4.324	11.829	24.825	1.00	8.66	C
원자	2018	NE1	TRP B 47	-4.196	13.193	24.982	1.00	8.27	N
원자	2019	CE2	TRP B 47	-3.014	13.595	24.414	1.00	8.02	C
원자	2020	CD2	TRP B 47	-2.383	12.445	23.889	1.00	7.08	C
원자	2021	CE3	TRP B 47	-1.143	12.583	23.261	1.00	7.29	C
원자	2022	CZ3	TRP B 47	-0.574	13.854	23.166	1.00	8.96	C
원자	2023	CH2	TRP B 47	-1.229	14.988	23.707	1.00	8.97	C
원자	2024	CZ2	TRP B 47	-2.440	14.876	24.334	1.00	8.67	C
원자	2025	C	TRP B 47	-3.165	10.250	21.299	1.00	11.93	C
원자	2026	O	TRP B 47	-1.984	10.224	20.925	1.00	11.26	O
원자	2027	N	MET B 48	-4.117	10.965	20.703	1.00	12.05	N
원자	2028	CA	MET B 48	-3.874	11.846	19.563	1.00	12.14	C
원자	2029	CB	MET B 48	-5.114	11.907	18.671	1.00	12.09	C
원자	2030	CG	MET B 48	-5.635	10.550	18.257	1.00	12.40	C
원자	2031	SD	MET B 48	-7.095	10.683	17.216	1.00	12.11	S
원자	2032	CE	MET B 48	-6.335	11.364	15.729	1.00	12.80	C
원자	2033	C	MET B 48	-3.471	13.270	19.952	1.00	12.30	C
원자	2034	O	MET B 48	-2.532	13.819	19.376	1.00	12.49	O

[0567]

원자	2035	N	GLY B 49	-4.175	13.864	20.919	1.00	12.41	N
원자	2036	CA	GLY B 49	-3.950	15.265	21.285	1.00	12.60	C
원자	2037	C	GLY B 49	-5.025	15.832	22.197	1.00	13.14	C
원자	2038	O	GLY B 49	-5.984	15.141	22.549	1.00	13.17	O
원자	2039	N	ALA B 50	-4.884	17.099	22.577	1.00	13.48	N
원자	2040	CA	ALA B 50	-5.803	17.698	23.543	1.00	13.91	C
원자	2041	CB	ALA B 50	-5.322	17.430	24.941	1.00	13.85	C
원자	2042	C	ALA B 50	-5.953	19.193	23.335	1.00	14.49	C
원자	2043	O	ALA B 50	-5.084	19.823	22.717	1.00	14.84	O
원자	2044	N	ILE B 51	-7.046	19.751	23.861	1.00	14.61	N
원자	2045	CA	ILE B 51	-7.281	21.190	23.826	1.00	15.16	C
원자	2046	CB	ILE B 51	-8.348	21.585	22.752	1.00	15.27	C
원자	2047	CG1	ILE B 51	-8.339	23.089	22.492	1.00	13.50	C
원자	2048	CD1	ILE B 51	-8.646	23.437	21.125	1.00	10.08	C
원자	2049	CG2	ILE B 51	-9.770	21.163	23.189	1.00	15.13	C
원자	2050	C	ILE B 51	-7.763	21.699	25.175	1.00	15.99	C
원자	2051	O	ILE B 51	-8.489	21.006	25.886	1.00	15.42	O
원자	2052	N	SER B 52	-7.373	22.929	25.499	1.00	17.35	N
원자	2053	CA	SER B 52	-7.942	23.659	26.625	1.00	18.64	C
원자	2054	CB	SER B 52	-6.839	24.252	27.500	1.00	18.49	C
원자	2055	OG	SER B 52	-7.401	25.081	28.502	1.00	18.58	O
원자	2056	C	SER B 52	-8.827	24.781	26.108	1.00	19.64	C
원자	2057	O	SER B 52	-8.338	25.817	25.693	1.00	19.90	O
원자	2058	N	PRO B 53	-10.143	24.599	26.150	1.00	20.86	N
원자	2059	CA	PRO B 53	-10.968	25.772	25.837	1.00	22.08	C
원자	2060	CB	PRO B 53	-12.389	25.201	25.869	1.00	22.10	C
원자	2061	CG	PRO B 53	-12.281	23.990	26.792	1.00	21.39	C
원자	2062	CD	PRO B 53	-10.935	23.418	26.534	1.00	20.61	C
원자	2063	C	PRO B 53	-10.735	26.783	26.978	1.00	23.28	C
원자	2064	O	PRO B 53	-10.565	26.366	28.133	1.00	24.63	O
원자	2065	N	ARG B 54	-10.671	28.077	26.718	1.00	24.09	N
원자	2066	CA	ARG B 54	-10.049	28.957	27.746	1.00	24.86	C
원자	2067	CB	ARG B 54	-10.517	28.630	29.194	1.00	25.09	C
원자	2068	CG	ARG B 54	-9.527	29.062	30.320	1.00	24.86	C
원자	2069	CD	ARG B 54	-9.734	28.357	31.658	1.00	24.57	C
원자	2070	NE	ARG B 54	-10.571	29.137	32.577	1.00	24.72	N
원자	2071	CZ	ARG B 54	-11.064	28.686	33.733	1.00	23.37	C
원자	2072	NH1	ARG B 54	-10.832	27.438	34.139	1.00	24.13	N
원자	2073	NH2	ARG B 54	-11.814	29.473	34.479	1.00	20.39	N
원자	2074	C	ARG B 54	-8.580	28.645	27.654	1.00	24.78	C
원자	2075	O	ARG B 54	-8.166	27.557	28.045	1.00	25.17	O
원자	2076	N	HIS B 55	-7.809	29.589	27.137	1.00	24.77	N
원자	2077	CA	HIS B 55	-6.382	29.394	26.809	1.00	24.97	C
원자	2078	CB	HIS B 55	-5.686	28.309	27.659	1.00	24.28	C
원자	2079	CG	HIS B 55	-5.564	28.671	29.110	1.00	25.27	C
원자	2080	ND1	HIS B 55	-6.010	27.850	30.126	1.00	25.53	N
원자	2081	CE1	HIS B 55	-5.791	28.435	31.291	1.00	24.99	C
원자	2082	NE2	HIS B 55	-5.226	29.608	31.067	1.00	25.00	N
원자	2083	CD2	HIS B 55	-5.072	29.781	29.714	1.00	25.33	C
원자	2084	C	HIS B 55	-6.100	29.184	25.325	1.00	24.98	C
원자	2085	O	HIS B 55	-4.998	29.505	24.870	1.00	25.43	O
원자	2086	N	ASP B 56	-7.104	28.718	24.575	1.00	25.09	N
원자	2087	CA	ASP B 56	-6.898	28.087	23.264	1.00	24.95	C
원자	2088	CB	ASP B 56	-6.381	29.071	22.193	1.00	25.61	C
원자	2089	CG	ASP B 56	-7.259	29.090	20.914	1.00	27.04	C

[0568]

원자	2090	OD1 ASP B	56	-8.280	28.358	20.856	1.00	27.47	O
원자	2091	OD2 ASP B	56	-6.925	29.854	19.968	1.00	27.15	O
원자	2092	C ASP B	56	-5.902	26.977	23.568	1.00	24.14	C
원자	2093	O ASP B	56	-6.210	26.106	24.360	1.00	24.39	O
원자	2094	N ILE B	57	-4.699	27.026	23.015	1.00	23.21	N
원자	2095	CA ILE B	57	-3.686	25.974	23.289	1.00	22.64	C
원자	2096	CB ILE B	57	-3.030	26.092	24.698	1.00	22.22	C
원자	2097	CG1 ILE B	57	-2.299	27.429	24.831	1.00	22.52	C
원자	2098	CD1 ILE B	57	-1.704	27.674	26.196	1.00	22.30	C
원자	2099	CG2 ILE B	57	-2.048	24.938	24.930	1.00	21.59	C
원자	2100	C ILE B	57	-4.098	24.502	23.022	1.00	22.13	C
원자	2101	O ILE B	57	-5.021	23.964	23.622	1.00	21.67	O
원자	2102	N THR B	58	-3.369	23.871	22.112	1.00	22.02	N
원자	2103	CA THR B	58	-3.571	22.482	21.794	1.00	21.95	C
원자	2104	CB THR B	58	-4.148	22.311	20.369	1.00	21.86	C
원자	2105	OG1 THR B	58	-3.214	22.821	19.411	1.00	22.43	O
원자	2106	CG2 THR B	58	-5.449	23.065	20.206	1.00	21.50	C
원자	2107	C THR B	58	-2.226	21.768	21.886	1.00	22.14	C
원자	2108	O THR B	58	-1.174	22.351	21.605	1.00	22.37	O
원자	2109	N LYS B	59	-2.272	20.509	22.294	1.00	22.33	N
원자	2110	CA LYS B	59	-1.132	19.628	22.224	1.00	22.76	C
원자	2111	CB LYS B	59	-0.799	19.089	23.614	1.00	23.50	C
원자	2112	CG LYS B	59	0.449	19.721	24.278	1.00	25.33	C
원자	2113	CD LYS B	59	0.389	21.253	24.461	1.00	26.73	C
원자	2114	CE LYS B	59	1.809	21.806	24.640	1.00	27.90	C
원자	2115	NZ LYS B	59	1.850	23.300	24.806	1.00	31.09	N
원자	2116	C LYS B	59	-1.459	18.495	21.257	1.00	22.73	C
원자	2117	O LYS B	59	-2.626	18.113	21.086	1.00	22.87	O
원자	2118	N TYR B	60	-0.434	17.976	20.602	1.00	22.20	N
원자	2119	CA TYR B	60	-0.627	16.884	19.678	1.00	22.00	C
원자	2120	CB TYR B	60	-0.503	17.365	18.237	1.00	21.59	C
원자	2121	CG TYR B	60	-1.570	18.329	17.805	1.00	21.32	C
원자	2122	CD1 TYR B	60	-2.781	17.871	17.275	1.00	21.43	C
원자	2123	CE1 TYR B	60	-3.764	18.760	16.863	1.00	19.82	C
원자	2124	CZ TYR B	60	-3.532	20.111	16.978	1.00	19.83	C
원자	2125	OH TYR B	60	-4.488	21.004	16.590	1.00	21.01	O
원자	2126	CE2 TYR B	60	-2.347	20.583	17.497	1.00	19.99	C
원자	2127	CD2 TYR B	60	-1.372	19.698	17.902	1.00	20.03	C
원자	2128	C TYR B	60	0.419	15.827	19.930	1.00	22.23	C
원자	2129	O TYR B	60	1.544	16.142	20.297	1.00	22.20	O
원자	2130	N ASN B	61	0.038	14.570	19.740	1.00	22.44	N
원자	2131	CA ASN B	61	0.993	13.500	19.670	1.00	22.88	C
원자	2132	CB ASN B	61	0.238	12.172	19.591	1.00	22.64	C
원자	2133	CG ASN B	61	1.139	10.945	19.734	1.00	20.80	C
원자	2134	OD1 ASN B	61	2.313	10.953	19.354	1.00	19.86	O
원자	2135	ND2 ASN B	61	0.565	9.867	20.248	1.00	17.61	N
원자	2136	C ASN B	61	1.811	13.743	18.412	1.00	23.87	C
원자	2137	O ASN B	61	1.253	14.071	17.375	1.00	23.36	O
원자	2138	N GLU B	62	3.131	13.598	18.518	1.00	25.70	N
원자	2139	CA GLU B	62	4.055	13.774	17.387	1.00	27.51	C
원자	2140	CB GLU B	62	5.497	13.372	17.767	1.00	28.02	C
원자	2141	CG GLU B	62	6.159	14.211	18.912	1.00	31.13	C
원자	2142	CD GLU B	62	5.747	13.769	20.335	1.00	33.16	C
원자	2143	OE1 GLU B	62	4.848	14.404	20.929	1.00	32.69	O
원자	2144	OE2 GLU B	62	6.324	12.778	20.855	1.00	35.49	O

[0569]

원자	2145	C	GLUB	62	3.619	13.000	16.148	1.00	28.33	C
원자	2146	O	GLUB	62	3.671	13.531	15.041	1.00	28.91	O
원자	2147	N	METB	63	3.185	11.749	16.314	1.00	29.21	N
원자	2148	CA	METB	63	2.833	10.926	15.145	1.00	30.32	C
원자	2149	CB	METB	63	2.890	9.407	15.461	1.00	29.95	C
원자	2150	CG	METB	63	1.542	8.706	15.741	1.00	31.66	C
원자	2151	SD	METB	63	1.423	6.905	15.320	1.00	33.85	S
원자	2152	CE	METB	63	1.847	6.802	13.564	1.00	31.65	C
원자	2153	C	METB	63	1.507	11.384	14.497	1.00	29.46	C
원자	2154	O	METB	63	1.073	10.828	13.494	1.00	29.00	O
원자	2155	N	PHEB	64	0.893	12.420	15.066	1.00	29.52	N
원자	2156	CA	PHEB	64	-0.377	12.953	14.567	1.00	29.64	C
원자	2157	CB	PHEB	64	-1.501	12.738	15.590	1.00	29.68	C
원자	2158	CG	PHEB	64	-1.964	11.317	15.693	1.00	29.43	C
원자	2159	CD1	PHEB	64	-2.874	10.800	14.767	1.00	29.07	C
원자	2160	CE1	PHEB	64	-3.305	9.483	14.847	1.00	28.96	C
원자	2161	CZ	PHEB	64	-2.819	8.667	15.867	1.00	30.11	C
원자	2162	CE2	PHEB	64	-1.904	9.182	16.805	1.00	29.03	C
원자	2163	CD2	PHEB	64	-1.489	10.494	16.711	1.00	28.16	C
원자	2164	C	PHEB	64	-0.360	14.425	14.141	1.00	29.86	C
원자	2165	O	PHEB	64	-1.328	14.883	13.548	1.00	29.70	O
원자	2166	N	ARGB	65	0.706	15.168	14.454	1.00	30.20	N
원자	2167	CA	ARGB	65	0.801	16.560	14.003	1.00	31.02	C
원자	2168	CB	ARGB	65	2.078	17.266	14.496	1.00	30.92	C
원자	2169	CG	ARGB	65	1.929	18.034	15.826	1.00	32.57	C
원자	2170	CD	ARGB	65	2.834	19.302	15.976	1.00	33.22	C
원자	2171	NE	ARGB	65	4.068	19.283	15.174	1.00	38.25	N
원자	2172	CZ	ARGB	65	5.113	18.468	15.367	1.00	40.31	C
원자	2173	NH1	ARGB	65	5.108	17.548	16.344	1.00	40.59	N
원자	2174	NH2	ARGB	65	6.169	18.561	14.559	1.00	40.44	N
원자	2175	C	ARGB	65	0.740	16.592	12.484	1.00	30.29	C
원자	2176	O	ARGB	65	1.361	15.768	11.821	1.00	30.18	O
원자	2177	N	GLYB	66	-0.034	17.525	11.941	1.00	29.97	N
원자	2178	CA	GLYB	66	-0.135	17.673	10.501	1.00	29.24	C
원자	2179	C	GLYB	66	-1.322	16.964	9.880	1.00	28.97	C
원자	2180	O	GLYB	66	-1.873	17.454	8.881	1.00	29.45	O
원자	2181	N	GLNB	67	-1.723	15.821	10.448	1.00	27.96	N
원자	2182	CA	GLNB	67	-2.864	15.063	9.911	1.00	27.02	C
원자	2183	CB	GLNB	67	-2.715	13.556	10.132	1.00	27.45	C
원자	2184	CG	GLNB	67	-1.970	12.823	9.011	1.00	30.51	C
원자	2185	CD	GLNB	67	-0.457	12.824	9.218	1.00	33.16	C
원자	2186	OE1	GLNB	67	0.098	13.712	9.881	1.00	34.38	O
원자	2187	NE2	GLNB	67	0.214	11.818	8.662	1.00	33.20	N
원자	2188	C	GLNB	67	-4.213	15.513	10.431	1.00	25.58	C
원자	2189	O	GLNB	67	-5.220	15.307	9.766	1.00	25.61	O
원자	2190	N	VALB	68	-4.244	16.086	11.631	1.00	24.23	N
원자	2191	CA	VALB	68	-5.511	16.504	12.243	1.00	22.67	C
원자	2192	CB	VALB	68	-6.049	15.470	13.309	1.00	22.71	C
원자	2193	CG1	VALB	68	-6.158	14.071	12.725	1.00	22.14	C
원자	2194	CG2	VALB	68	-5.193	15.456	14.572	1.00	21.21	C
원자	2195	C	VALB	68	-5.403	17.891	12.872	1.00	21.99	C
원자	2196	O	VALB	68	-4.305	18.385	13.140	1.00	21.62	O
원자	2197	N	THRB	69	-6.549	18.514	13.100	1.00	21.26	N
원자	2198	CA	THRB	69	-6.601	19.717	13.914	1.00	21.00	C
원자	2199	CB	THRB	69	-6.884	21.000	13.049	1.00	21.14	C

[0570]

원자	2200	OG1 THR B 69	-5.808	21.201	12.126	1.00	20.20	O
원자	2201	CG2 THR B 69	-7.016	22.246	13.914	1.00	20.10	C
원자	2202	C THR B 69	-7.663	19.519	14.986	1.00	21.01	C
원자	2203	O THR B 69	-8.776	19.066	14.705	1.00	21.01	O
원자	2204	N ILE B 70	-7.300	19.836	16.221	1.00	21.17	N
원자	2205	CA ILE B 70	-8.253	19.831	17.328	1.00	21.34	C
원자	2206	CB ILE B 70	-7.631	19.222	18.621	1.00	21.11	C
원자	2207	CG1 ILE B 70	-7.219	17.769	18.358	1.00	20.53	C
원자	2208	CD1 ILE B 70	-6.339	17.175	19.389	1.00	19.18	C
원자	2209	CG2 ILE B 70	-8.610	19.274	19.795	1.00	20.67	C
원자	2210	C ILE B 70	-8.649	21.280	17.528	1.00	21.71	C
원자	2211	O ILE B 70	-7.810	22.166	17.427	1.00	22.36	O
원자	2212	N SER B 71	-9.927	21.526	17.770	1.00	21.86	N
원자	2213	CA SER B 71	-10.415	22.882	17.968	1.00	22.11	C
원자	2214	CB SER B 71	-10.834	23.517	16.631	1.00	21.85	C
원자	2215	OG SER B 71	-12.088	23.013	16.191	1.00	22.26	O
원자	2216	C SER B 71	-11.574	22.835	18.964	1.00	22.42	C
원자	2217	O SER B 71	-11.967	21.753	19.398	1.00	22.02	O
원자	2218	N ALA B 72	-12.097	24.004	19.338	1.00	23.21	N
원자	2219	CA ALA B 72	-13.197	24.085	20.296	1.00	23.82	C
원자	2220	CB ALA B 72	-12.681	23.986	21.709	1.00	24.15	C
원자	2221	C ALA B 72	-14.044	25.332	20.148	1.00	24.20	C
원자	2222	O ALA B 72	-13.666	26.289	19.473	1.00	23.91	O
원자	2223	N ASP B 73	-15.197	25.293	20.811	1.00	24.86	N
원자	2224	CA ASP B 73	-16.178	26.349	20.776	1.00	25.51	C
원자	2225	CB ASP B 73	-17.298	25.914	19.861	1.00	25.85	C
원자	2226	CG ASP B 73	-18.191	27.051	19.458	1.00	28.68	C
원자	2227	OD1 ASP B 73	-19.306	27.186	20.029	1.00	31.01	O
원자	2228	OD2 ASP B 73	-17.766	27.816	18.565	1.00	32.44	O
원자	2229	C ASP B 73	-16.735	26.518	22.178	1.00	25.80	C
원자	2230	O ASP B 73	-17.610	25.742	22.572	1.00	25.96	O
원자	2231	N LYS B 74	-16.251	27.505	22.939	1.00	26.02	N
원자	2232	CA LYS B 74	-16.731	27.654	24.321	1.00	26.77	C
원자	2233	CB LYS B 74	-15.888	28.591	25.214	1.00	27.01	C
원자	2234	CG LYS B 74	-15.049	29.655	24.540	1.00	29.87	C
원자	2235	CD LYS B 74	-13.546	29.374	24.710	1.00	33.55	C
원자	2236	CE LYS B 74	-12.732	30.685	24.851	1.00	34.43	C
원자	2237	NZ LYS B 74	-13.131	31.410	26.099	1.00	34.57	N
원자	2238	C LYS B 74	-18.214	27.971	24.453	1.00	26.61	C
원자	2239	O LYS B 74	-18.844	27.561	25.423	1.00	26.76	O
원자	2240	N SER B 75	-18.781	28.659	23.470	1.00	26.74	N
원자	2241	CA SER B 75	-20.185	29.052	23.549	1.00	26.87	C
원자	2242	CB SER B 75	-20.548	30.026	22.424	1.00	26.67	C
원자	2243	OG SER B 75	-20.229	29.477	21.158	1.00	28.20	O
원자	2244	C SER B 75	-21.119	27.841	23.572	1.00	26.78	C
원자	2245	O SER B 75	-22.202	27.899	24.155	1.00	26.91	O
원자	2246	N SER B 76	-20.688	26.738	22.962	1.00	26.77	N
원자	2247	CA SER B 76	-21.489	25.499	22.943	1.00	26.36	C
원자	2248	CB SER B 76	-21.751	25.078	21.497	1.00	26.36	C
원자	2249	OG SER B 76	-20.532	24.803	20.827	1.00	25.86	O
원자	2250	C SER B 76	-20.875	24.305	23.696	1.00	26.20	C
원자	2251	O SER B 76	-21.352	23.174	23.543	1.00	26.37	O
원자	2252	N SER B 77	-19.830	24.548	24.493	1.00	25.68	N
원자	2253	CA SER B 77	-19.062	23.478	25.160	1.00	25.20	C
원자	2254	CB SER B 77	-19.828	22.933	26.360	1.00	25.28	C

[0571]

원자	2255	OG	SER B 77	-20.112	23.958	27.281	1.00	27.12	O
원자	2256	C	SER B 77	-18.648	22.301	24.249	1.00	24.56	C
원자	2257	O	SER B 77	-18.658	21.141	24.683	1.00	24.51	O
원자	2258	N	THR B 78	-18.277	22.589	23.002	1.00	23.44	N
원자	2259	CA	THR B 78	-17.975	21.516	22.062	1.00	22.46	C
원자	2260	CB	THR B 78	-18.850	21.589	20.803	1.00	22.23	C
원자	2261	OG1	THR B 78	-20.221	21.594	21.192	1.00	21.72	O
원자	2262	CG2	THR B 78	-18.623	20.379	19.922	1.00	22.65	C
원자	2263	C	THR B 78	-16.510	21.467	21.686	1.00	22.01	C
원자	2264	O	THR B 78	-15.878	22.502	21.465	1.00	22.46	O
원자	2265	N	ALAB 79	-15.969	20.257	21.631	1.00	21.34	N
원자	2266	CA	ALAB 79	-14.625	20.050	21.116	1.00	21.12	C
원자	2267	CB	ALAB 79	-13.794	19.215	22.079	1.00	20.96	C
원자	2268	C	ALAB 79	-14.714	19.376	19.759	1.00	20.88	C
원자	2269	O	ALAB 79	-15.638	18.589	19.501	1.00	20.79	O
원자	2270	N	TYR B 80	-13.744	19.673	18.904	1.00	20.56	N
원자	2271	CA	TYR B 80	-13.795	19.234	17.530	1.00	20.69	C
원자	2272	CB	TYR B 80	-14.044	20.418	16.588	1.00	20.95	C
원자	2273	CG	TYR B 80	-15.447	20.987	16.682	1.00	21.22	C
원자	2274	CD1	TYR B 80	-16.524	20.305	16.117	1.00	21.74	C
원자	2275	CE1	TYR B 80	-17.810	20.805	16.196	1.00	21.89	C
원자	2276	CZ	TYR B 80	-18.045	22.008	16.845	1.00	21.58	C
원자	2277	OH	TYR B 80	-19.340	22.468	16.894	1.00	21.85	O
원자	2278	CE2	TYR B 80	-17.002	22.715	17.427	1.00	20.34	C
원자	2279	CD2	TYR B 80	-15.700	22.200	17.340	1.00	20.76	C
원자	2280	C	TYR B 80	-12.518	18.559	17.163	1.00	20.74	C
원자	2281	O	TYR B 80	-11.448	18.989	17.563	1.00	20.89	O
원자	2282	N	LEUB 81	-12.648	17.488	16.400	1.00	21.22	N
원자	2283	CA	LEUB 81	-11.519	16.845	15.759	1.00	21.98	C
원자	2284	CB	LEUB 81	-11.372	15.404	16.262	1.00	22.06	C
원자	2285	CG	LEUB 81	-10.356	14.471	15.595	1.00	21.41	C
원자	2286	CD1	LEUB 81	-8.944	14.842	16.005	1.00	21.72	C
원자	2287	CD2	LEUB 81	-10.647	13.027	15.968	1.00	21.96	C
원자	2288	C	LEUB 81	-11.777	16.866	14.255	1.00	22.46	C
원자	2289	O	LEUB 81	-12.895	16.598	13.821	1.00	22.80	O
원자	2290	N	GLNB 82	-10.754	17.179	13.464	1.00	22.76	N
원자	2291	CA	GLNB 82	-10.951	17.305	12.034	1.00	23.19	C
원자	2292	CB	GLNB 82	-11.448	18.705	11.690	1.00	23.48	C
원자	2293	CG	GLNB 82	-10.351	19.741	11.672	1.00	26.24	C
원자	2294	CD	GLNB 82	-10.797	21.029	11.035	1.00	29.49	C
원자	2295	OE1	GLNB 82	-11.589	21.785	11.611	1.00	30.35	O
원자	2296	NE2	GLNB 82	-10.285	21.297	9.836	1.00	29.64	N
원자	2297	C	GLNB 82	-9.735	16.950	11.169	1.00	23.19	C
원자	2298	O	GLNB 82	-8.570	17.127	11.583	1.00	22.99	O
원자	2299	N	TRPB 83	-10.046	16.483	9.953	1.00	23.01	N
원자	2300	CA	TRPB 83	-9.067	16.123	8.942	1.00	22.95	C
원자	2301	CB	TRPB 83	-9.284	14.675	8.562	1.00	21.66	C
원자	2302	CG	TRPB 83	-8.879	13.666	9.555	1.00	20.27	C
원자	2303	CD1	TRPB 83	-7.698	12.994	9.589	1.00	19.07	C
원자	2304	NE1	TRPB 83	-7.698	12.097	10.623	1.00	18.52	N
원자	2305	CE2	TRPB 83	-8.897	12.172	11.278	1.00	18.20	C
원자	2306	CD2	TRPB 83	-9.673	13.144	10.625	1.00	18.28	C
원자	2307	CE3	TRPB 83	-10.963	13.403	11.093	1.00	18.02	C
원자	2308	CZ3	TRPB 83	-11.428	12.706	12.198	1.00	18.44	C
원자	2309	CH2	TRPB 83	-10.635	11.747	12.831	1.00	19.49	C

[0572]

원자	2310	CZ2 TRP B 83	-9.363	11.465	12.387	1.00	19.67	C
원자	2311	C TRP B 83	-9.191	16.948	7.645	1.00	23.96	C
원자	2312	O TRP B 83	-10.278	17.415	7.296	1.00	24.16	O
원자	2313	N SER B 84	-8.072	17.112	6.937	1.00	24.92	N
원자	2314	CA SER B 84	-8.085	17.498	5.518	1.00	25.90	C
원자	2315	CB SER B 84	-7.033	18.560	5.227	1.00	25.58	C
원자	2316	OG SER B 84	-7.356	19.761	5.890	1.00	27.38	O
원자	2317	C SER B 84	-7.729	16.259	4.716	1.00	26.37	C
원자	2318	O SER B 84	-6.592	15.777	4.782	1.00	27.15	O
원자	2319	N SER B 85	-8.683	15.728	3.968	1.00	26.31	N
원자	2320	CA SER B 85	-8.426	14.511	3.191	1.00	25.96	C
원자	2321	CB SER B 85	-7.440	14.768	2.022	1.00	25.96	C
원자	2322	OG SER B 85	-6.092	14.661	2.418	1.00	25.67	O
원자	2323	C SER B 85	-8.057	13.273	4.046	1.00	25.55	C
원자	2324	O SER B 85	-6.905	13.071	4.467	1.00	24.91	O
원자	2325	N LEU B 86	-9.078	12.454	4.287	1.00	25.49	N
원자	2326	CA LEU B 86	-8.954	11.203	5.024	1.00	25.04	C
원자	2327	CB LEU B 86	-10.346	10.621	5.226	1.00	24.89	C
원자	2328	CG LEU B 86	-11.253	10.948	6.414	1.00	24.38	C
원자	2329	CD1 LEU B 86	-10.467	11.549	7.533	1.00	24.15	C
원자	2330	CD2 LEU B 86	-12.393	11.823	6.042	1.00	23.24	C
원자	2331	C LEU B 86	-8.125	10.192	4.241	1.00	25.20	C
원자	2332	O LEU B 86	-8.131	10.205	3.002	1.00	25.31	O
원자	2333	N LYS B 87	-7.412	9.325	4.952	1.00	24.99	N
원자	2334	CA LYS B 87	-6.757	8.183	4.323	1.00	25.40	C
원자	2335	CB LYS B 87	-5.281	8.052	4.739	1.00	25.35	C
원자	2336	CG LYS B 87	-4.474	9.360	4.815	1.00	27.71	C
원자	2337	CD LYS B 87	-2.949	9.155	4.648	1.00	26.99	C
원자	2338	CE LYS B 87	-2.598	8.895	3.165	1.00	30.49	C
원자	2339	NZ LYS B 87	-1.130	8.734	2.870	1.00	30.67	N
원자	2340	C LYS B 87	-7.548	6.945	4.753	1.00	24.86	C
원자	2341	O LYS B 87	-8.266	6.994	5.753	1.00	25.17	O
원자	2342	N ALA B 88	-7.430	5.839	4.021	1.00	23.90	N
원자	2343	CA ALA B 88	-8.133	4.617	4.416	1.00	23.16	C
원자	2344	CB ALA B 88	-7.903	3.503	3.393	1.00	23.17	C
원자	2345	C ALA B 88	-7.747	4.142	5.829	1.00	22.52	C
원자	2346	O ALA B 88	-8.586	3.624	6.583	1.00	21.88	O
원자	2347	N SER B 89	-6.484	4.324	6.191	1.00	21.81	N
원자	2348	CA SER B 89	-6.023	3.846	7.485	1.00	21.57	C
원자	2349	CB SER B 89	-4.504	3.642	7.497	1.00	21.63	C
원자	2350	OG SER B 89	-3.827	4.848	7.213	1.00	22.16	O
원자	2351	C SER B 89	-6.495	4.732	8.646	1.00	21.11	C
원자	2352	O SER B 89	-6.108	4.523	9.795	1.00	21.02	O
원자	2353	N ASP B 90	-7.341	5.714	8.341	1.00	20.60	N
원자	2354	CA ASP B 90	-7.984	6.524	9.382	1.00	20.03	C
원자	2355	CB ASP B 90	-8.225	7.968	8.909	1.00	19.97	C
원자	2356	CG ASP B 90	-6.936	8.759	8.782	1.00	21.21	C
원자	2357	OD1 ASP B 90	-5.964	8.442	9.493	1.00	23.46	O
원자	2358	OD2 ASP B 90	-6.870	9.698	7.969	1.00	24.03	O
원자	2359	C ASP B 90	-9.264	5.874	9.877	1.00	19.17	C
원자	2360	O ASP B 90	-9.889	6.363	10.795	1.00	19.41	O
원자	2361	N THR B 91	-9.643	4.762	9.270	1.00	18.79	N
원자	2362	CA THR B 91	-10.738	3.948	9.771	1.00	18.76	C
원자	2363	CB THR B 91	-10.927	2.707	8.889	1.00	19.19	C
원자	2364	OG1 THR B 91	-11.290	3.122	7.561	1.00	19.20	O

[0573]

원자	2365	CG2 THR B 91	-11.986	1.744	9.484	1.00	18.10	C
원자	2366	C THR B 91	-10.456	3.517	11.215	1.00	18.62	C
원자	2367	O THR B 91	-9.443	2.861	11.501	1.00	18.61	O
원자	2368	N ALA B 92	-11.345	3.908	12.120	1.00	18.07	N
원자	2369	CA ALA B 92	-11.169	3.622	13.531	1.00	17.85	C
원자	2370	CB ALA B 92	-9.877	4.264	14.041	1.00	18.08	C
원자	2371	C ALA B 92	-12.356	4.138	14.327	1.00	17.67	C
원자	2372	O ALA B 92	-13.237	4.783	13.781	1.00	18.00	O
원자	2373	N MET B 93	-12.377	3.852	15.622	1.00	17.40	N
원자	2374	CA MET B 93	-13.300	4.521	16.514	1.00	17.01	C
원자	2375	CB MET B 93	-13.741	3.594	17.650	1.00	17.88	C
원자	2376	CG MET B 93	-14.994	4.067	18.371	1.00	18.61	C
원자	2377	SD MET B 93	-16.307	3.404	17.379	1.00	26.75	S
원자	2378	CE MET B 93	-17.660	3.214	18.554	1.00	23.50	C
원자	2379	C MET B 93	-12.562	5.713	17.092	1.00	15.92	C
원자	2380	O MET B 93	-11.406	5.598	17.487	1.00	15.64	O
원자	2381	N TYR B 94	-13.221	6.858	17.146	1.00	15.01	N
원자	2382	CA TYR B 94	-12.625	7.996	17.829	1.00	14.18	C
원자	2383	CB TYR B 94	-12.456	9.189	16.892	1.00	14.09	C
원자	2384	CG TYR B 94	-11.523	8.864	15.758	1.00	13.74	C
원자	2385	CD1 TYR B 94	-11.985	8.191	14.627	1.00	13.89	C
원자	2386	CE1 TYR B 94	-11.133	7.870	13.588	1.00	14.34	C
원자	2387	CZ TYR B 94	-9.805	8.204	13.691	1.00	14.23	C
원자	2388	OH TYR B 94	-8.955	7.876	12.669	1.00	15.43	O
원자	2389	CE2 TYR B 94	-9.315	8.857	14.815	1.00	12.94	C
원자	2390	CD2 TYR B 94	-10.172	9.184	15.831	1.00	12.31	C
원자	2391	C TYR B 94	-13.357	8.356	19.105	1.00	14.02	C
원자	2392	O TYR B 94	-14.600	8.423	19.153	1.00	12.84	O
원자	2393	N PHE B 95	-12.547	8.559	20.147	1.00	14.18	N
원자	2394	CA PHE B 95	-13.035	8.875	21.475	1.00	13.87	C
원자	2395	CB PHE B 95	-12.585	7.795	22.434	1.00	13.85	C
원자	2396	CG PHE B 95	-13.305	6.489	22.274	1.00	13.24	C
원자	2397	CD1 PHE B 95	-14.612	6.341	22.728	1.00	11.83	C
원자	2398	CE1 PHE B 95	-15.269	5.135	22.603	1.00	11.68	C
원자	2399	CZ PHE B 95	-14.614	4.051	22.037	1.00	12.23	C
원자	2400	CE2 PHE B 95	-13.313	4.184	21.587	1.00	12.50	C
원자	2401	CD2 PHE B 95	-12.658	5.397	21.715	1.00	12.04	C
원자	2402	C PHE B 95	-12.509	10.198	21.994	1.00	13.91	C
원자	2403	O PHE B 95	-11.307	10.459	21.941	1.00	13.95	O
원자	2404	N CYS B 96	-13.419	11.025	22.498	1.00	14.03	N
원자	2405	CA CYS B 96	-13.038	12.162	23.326	1.00	14.19	C
원자	2406	CB CYS B 96	-13.855	13.422	22.995	1.00	13.46	C
원자	2407	SG CYS B 96	-15.577	13.309	23.486	1.00	15.73	S
원자	2408	C CYS B 96	-13.180	11.743	24.804	1.00	14.25	C
원자	2409	O CYS B 96	-14.120	11.011	25.177	1.00	14.05	O
원자	2410	N ALA B 97	-12.232	12.186	25.631	1.00	14.13	N
원자	2411	CA ALA B 97	-12.295	11.965	27.074	1.00	14.21	C
원자	2412	CB ALA B 97	-11.368	10.821	27.481	1.00	13.90	C
원자	2413	C ALA B 97	-11.926	13.262	27.788	1.00	13.89	C
원자	2414	O ALA B 97	-11.279	14.115	27.192	1.00	14.74	O
원자	2415	N ARG B 98	-12.343	13.415	29.044	1.00	13.31	N
원자	2416	CA ARG B 98	-11.996	14.595	29.853	1.00	12.77	C
원자	2417	CB ARG B 98	-13.131	14.942	30.825	1.00	12.54	C
원자	2418	CG ARG B 98	-13.023	16.348	31.381	1.00	12.76	C
원자	2419	CD ARG B 98	-14.195	16.703	32.243	1.00	15.44	C

[0574]

원자	2420	NE ARG B 98	-14.042	16.132	33.582	1.00	20.13	N
원자	2421	CZ ARG B 98	-14.940	16.196	34.567	1.00	20.76	C
원자	2422	NH1 ARG B 98	-14.660	15.618	35.721	1.00	22.02	N
원자	2423	NH2 ARG B 98	-16.108	16.810	34.410	1.00	21.15	N
원자	2424	C ARG B 98	-10.655	14.490	30.618	1.00	12.69	C
원자	2425	O ARG B 98	-10.264	13.416	31.099	1.00	12.15	O
원자	2426	N GLY B 99	-9.965	15.622	30.730	1.00	12.88	N
원자	2427	CA GLY B 99	-8.686	15.702	31.429	1.00	13.05	C
원자	2428	C GLY B 99	-8.514	16.983	32.229	1.00	13.21	C
원자	2429	O GLY B 99	-9.472	17.729	32.435	1.00	13.70	O
원자	2430	N GLY B 100	-7.282	17.225	32.674	1.00	13.10	N
원자	2431	CA GLY B 100	-6.928	18.378	33.490	1.00	12.90	C
원자	2432	C GLY B 100	-5.760	19.108	32.859	1.00	13.01	C
원자	2433	O GLY B 100	-5.657	19.170	31.645	1.00	13.25	O
원자	2434	N PHE B 101	-4.881	19.662	33.682	1.00	13.09	N
원자	2435	CA PHE B 101	-3.784	20.498	33.210	1.00	13.66	C
원자	2436	CB PHE B 101	-4.044	21.972	33.611	1.00	13.74	C
원자	2437	CG PHE B 101	-5.386	22.527	33.127	1.00	13.84	C
원자	2438	CD1 PHE B 101	-6.590	22.204	33.787	1.00	13.93	C
원자	2439	CE1 PHE B 101	-7.824	22.697	33.341	1.00	11.66	C
원자	2440	CZ PHE B 101	-7.865	23.546	32.225	1.00	12.27	C
원자	2441	CE2 PHE B 101	-6.691	23.893	31.582	1.00	11.17	C
원자	2442	CD2 PHE B 101	-5.449	23.382	32.037	1.00	12.41	C
원자	2443	C PHE B 101	-2.447	19.996	33.780	1.00	13.95	C
원자	2444	O PHE B 101	-2.410	19.008	34.500	1.00	13.50	O
원자	2445	N TYR B 102	-1.347	20.670	33.460	1.00	14.88	N
원자	2446	CA TYR B 102	-0.074	20.376	34.097	1.00	15.69	C
원자	2447	CB TYR B 102	1.009	21.335	33.603	1.00	16.07	C
원자	2448	CG TYR B 102	1.464	21.027	32.187	1.00	16.43	C
원자	2449	CD1 TYR B 102	0.721	21.438	31.084	1.00	15.95	C
원자	2450	CE1 TYR B 102	1.124	21.126	29.778	1.00	16.82	C
원자	2451	CZ TYR B 102	2.290	20.403	29.560	1.00	17.20	C
원자	2452	OH TYR B 102	2.699	20.087	28.266	1.00	16.69	O
원자	2453	CE2 TYR B 102	3.049	19.983	30.646	1.00	17.84	C
원자	2454	CD2 TYR B 102	2.630	20.296	31.955	1.00	17.92	C
원자	2455	C TYR B 102	-0.296	20.504	35.591	1.00	16.51	C
원자	2456	O TYR B 102	-0.814	21.535	36.068	1.00	17.43	O
원자	2457	N GLY B 103	0.019	19.437	36.328	1.00	16.77	N
원자	2458	CA GLY B 103	-0.260	19.403	37.760	1.00	16.75	C
원자	2459	C GLY B 103	-1.422	18.516	38.177	1.00	16.91	C
원자	2460	O GLY B 103	-1.422	18.002	39.292	1.00	16.54	O
원자	2461	N SER B 104	-2.413	18.328	37.298	1.00	17.17	N
원자	2462	CA SER B 104	-3.536	17.420	37.617	1.00	17.20	C
원자	2463	CB SER B 104	-4.825	17.735	36.852	1.00	17.16	C
원자	2464	OG SER B 104	-4.586	18.641	35.816	1.00	18.18	O
원자	2465	C SER B 104	-3.222	15.932	37.547	1.00	16.89	C
원자	2466	O SER B 104	-2.281	15.486	36.886	1.00	16.29	O
원자	2467	N THR B 105	-4.095	15.180	38.208	1.00	17.06	N
원자	2468	CA THR B 105	-3.773	13.888	38.771	1.00	16.41	C
원자	2469	CB THR B 105	-3.671	14.096	40.309	1.00	16.20	C
원자	2470	OG1 THR B 105	-2.353	13.780	40.754	1.00	16.32	O
원자	2471	CG2 THR B 105	-4.781	13.407	41.141	1.00	15.04	C
원자	2472	C THR B 105	-4.802	12.834	38.347	1.00	16.70	C
원자	2473	O THR B 105	-4.659	11.662	38.661	1.00	17.40	O
원자	2474	N ILE B 106	-5.830	13.263	37.621	1.00	16.63	N

[0575]

원자	2475	CA ILE B 106	-6.899	12.383	37.164	1.00	17.06	C
원자	2476	CB ILE B 106	-8.234	12.690	37.858	1.00	17.08	C
원자	2477	CG1 ILE B 106	-8.166	12.311	39.355	1.00	17.13	C
원자	2478	CD1 ILE B 106	-9.107	13.131	40.275	1.00	14.56	C
원자	2479	CG2 ILE B 106	-9.379	11.969	37.138	1.00	15.82	C
원자	2480	C ILE B 106	-7.093	12.532	35.668	1.00	17.59	C
원자	2481	O ILE B 106	-7.314	13.622	35.174	1.00	17.87	O
원자	2482	N TRP B 107	-7.006	11.438	34.924	1.00	18.64	N
원자	2483	CA TRP B 107	-7.055	11.606	33.479	1.00	18.89	C
원자	2484	CB TRP B 107	-5.747	11.230	32.784	1.00	18.59	C
원자	2485	CG TRP B 107	-4.692	12.149	33.346	1.00	18.84	C
원자	2486	CD1 TRP B 107	-3.875	11.900	34.415	1.00	19.16	C
원자	2487	NE1 TRP B 107	-3.086	12.998	34.681	1.00	19.47	N
원자	2488	CE2 TRP B 107	-3.402	13.997	33.797	1.00	19.44	C
원자	2489	CD2 TRP B 107	-4.429	13.505	32.951	1.00	18.83	C
원자	2490	CE3 TRP B 107	-4.935	14.340	31.947	1.00	18.26	C
원자	2491	CZ3 TRP B 107	-4.411	15.623	31.823	1.00	19.06	C
원자	2492	CH2 TRP B 107	-3.383	16.084	32.679	1.00	18.46	C
원자	2493	CZ2 TRP B 107	-2.867	15.288	33.663	1.00	18.30	C
원자	2494	C TRP B 107	-8.353	11.235	32.810	1.00	19.15	C
원자	2495	O TRP B 107	-9.339	11.957	32.942	1.00	20.64	O
원자	2496	N PHE B 108	-8.430	10.126	32.121	1.00	18.55	N
원자	2497	CA PHE B 108	-9.606	10.018	31.269	1.00	17.84	C
원자	2498	CB PHE B 108	-9.217	9.348	29.970	1.00	16.87	C
원자	2499	CG PHE B 108	-8.004	9.980	29.362	1.00	15.75	C
원자	2500	CD1 PHE B 108	-6.882	9.231	29.069	1.00	13.87	C
원자	2501	CE1 PHE B 108	-5.755	9.840	28.526	1.00	14.97	C
원자	2502	CZ PHE B 108	-5.743	11.228	28.310	1.00	14.18	C
원자	2503	CE2 PHE B 108	-6.850	11.983	28.633	1.00	11.83	C
원자	2504	CD2 PHE B 108	-7.965	11.368	29.160	1.00	14.18	C
원자	2505	C PHE B 108	-10.797	9.442	32.031	1.00	18.09	C
원자	2506	O PHE B 108	-11.110	8.248	31.960	1.00	18.26	O
원자	2507	N ASP B 109	-11.430	10.322	32.797	1.00	17.80	N
원자	2508	CA ASP B 109	-12.413	9.884	33.765	1.00	18.17	C
원자	2509	CB ASP B 109	-12.321	10.655	35.108	1.00	18.10	C
원자	2510	CG ASP B 109	-12.385	12.172	34.960	1.00	18.16	C
원자	2511	OD1 ASP B 109	-12.138	12.721	33.860	1.00	18.83	O
원자	2512	OD2 ASP B 109	-12.666	12.825	35.988	1.00	17.33	O
원자	2513	C ASP B 109	-13.818	9.847	33.212	1.00	18.19	C
원자	2514	O ASP B 109	-14.662	9.141	33.755	1.00	18.69	O
원자	2515	N PHE B 110	-14.056	10.593	32.136	1.00	17.96	N
원자	2516	CA PHE B 110	-15.327	10.573	31.428	1.00	17.75	C
원자	2517	CB PHE B 110	-16.150	11.808	31.760	1.00	18.06	C
원자	2518	CG PHE B 110	-16.749	11.770	33.111	1.00	20.04	C
원자	2519	CD1 PHE B 110	-16.065	12.322	34.212	1.00	22.90	C
원자	2520	CE1 PHE B 110	-16.625	12.287	35.504	1.00	21.72	C
원자	2521	CZ PHE B 110	-17.867	11.677	35.695	1.00	21.14	C
원자	2522	CE2 PHE B 110	-18.555	11.125	34.598	1.00	22.55	C
원자	2523	CD2 PHE B 110	-17.992	11.175	33.315	1.00	21.41	C
원자	2524	C PHE B 110	-15.066	10.530	29.939	1.00	17.46	C
원자	2525	O PHE B 110	-14.212	11.281	29.431	1.00	17.37	O
원자	2526	N TRP B 111	-15.791	9.654	29.240	1.00	16.70	N
원자	2527	CA TRP B 111	-15.631	9.528	27.792	1.00	16.30	C
원자	2528	CB TRP B 111	-15.140	8.124	27.414	1.00	15.35	C
원자	2529	CG TRP B 111	-13.811	7.754	28.006	1.00	14.43	C

[0576]

원자	2530	CD1 TRP B 111	-13.485	7.717	29.333	1.00	12.67	C
원자	2531	NE1 TRP B 111	-12.174	7.339	29.489	1.00	12.73	N
원자	2532	CE2 TRP B 111	-11.624	7.103	28.257	1.00	13.38	C
원자	2533	CD2 TRP B 111	-12.630	7.351	27.293	1.00	13.88	C
원자	2534	CE3 TRP B 111	-12.325	7.172	25.935	1.00	13.50	C
원자	2535	CZ3 TRP B 111	-11.015	6.761	25.582	1.00	13.86	C
원자	2536	CH2 TRP B 111	-10.041	6.524	26.573	1.00	13.59	C
원자	2537	CZ2 TRP B 111	-10.331	6.685	27.909	1.00	13.49	C
원자	2538	C TRP B 111	-16.919	9.845	27.055	1.00	16.60	C
원자	2539	O TRP B 111	-17.987	9.982	27.657	1.00	16.61	O
원자	2540	N GLY B 112	-16.804	9.984	25.741	1.00	17.20	N
원자	2541	CA GLY B 112	-17.974	10.001	24.861	1.00	17.45	C
원자	2542	C GLY B 112	-18.215	8.577	24.415	1.00	17.38	C
원자	2543	O GLY B 112	-17.353	7.728	24.603	1.00	17.39	O
원자	2544	N GLN B 113	-19.384	8.314	23.843	1.00	17.81	N
원자	2545	CA GLN B 113	-19.758	6.964	23.412	1.00	18.46	C
원자	2546	CB GLN B 113	-21.267	6.880	23.117	1.00	18.32	C
원자	2547	CG GLN B 113	-21.704	7.432	21.761	1.00	19.38	C
원자	2548	CD GLN B 113	-21.815	8.963	21.689	1.00	20.48	C
원자	2549	OE1 GLN B 113	-21.091	9.708	22.373	1.00	20.00	O
원자	2550	NE2 GLN B 113	-22.727	9.437	20.836	1.00	19.11	N
원자	2551	C GLN B 113	-18.918	6.500	22.216	1.00	18.84	C
원자	2552	O GLN B 113	-18.930	5.336	21.841	1.00	18.87	O
원자	2553	N GLY B 114	-18.169	7.430	21.640	1.00	19.69	N
원자	2554	CA GLY B 114	-17.326	7.147	20.492	1.00	20.17	C
원자	2555	C GLY B 114	-18.051	7.444	19.202	1.00	20.45	C
원자	2556	O GLY B 114	-19.272	7.317	19.127	1.00	20.35	O
원자	2557	N THR B 115	-17.291	7.868	18.200	1.00	21.13	N
원자	2558	CA THR B 115	-17.791	7.954	16.829	1.00	21.91	C
원자	2559	CB THR B 115	-17.969	9.415	16.345	1.00	21.81	C
원자	2560	OG1 THR B 115	-17.639	9.505	14.956	1.00	22.14	O
원자	2561	CG2 THR B 115	-17.097	10.346	17.111	1.00	22.51	C
원자	2562	C THR B 115	-16.939	7.115	15.860	1.00	21.91	C
원자	2563	O THR B 115	-15.749	7.381	15.684	1.00	21.75	O
원자	2564	N MET B 116	-17.564	6.093	15.268	1.00	22.35	N
원자	2565	CA MET B 116	-16.915	5.251	14.256	1.00	22.21	C
원자	2566	CB MET B 116	-17.707	3.937	14.026	1.00	22.51	C
원자	2567	CG MET B 116	-17.098	2.924	13.015	1.00	23.67	C
원자	2568	SD MET B 116	-15.428	2.274	13.384	1.00	29.60	S
원자	2569	CE MET B 116	-15.842	0.739	14.240	1.00	31.29	C
원자	2570	C MET B 116	-16.726	6.034	12.956	1.00	21.86	C
원자	2571	O MET B 116	-17.636	6.722	12.483	1.00	21.48	O
원자	2572	N VAL B 117	-15.528	5.937	12.398	1.00	21.70	N
원자	2573	CA VAL B 117	-15.215	6.580	11.129	1.00	21.94	C
원자	2574	CB VAL B 117	-14.189	7.723	11.294	1.00	22.15	C
원자	2575	CG1 VAL B 117	-13.698	8.203	9.922	1.00	21.51	C
원자	2576	CG2 VAL B 117	-14.768	8.881	12.143	1.00	20.34	C
원자	2577	C VAL B 117	-14.681	5.537	10.158	1.00	22.45	C
원자	2578	O VAL B 117	-13.710	4.828	10.446	1.00	22.57	O
원자	2579	N THR B 118	-15.336	5.436	9.011	1.00	23.06	N
원자	2580	CA THR B 118	-14.968	4.455	8.005	1.00	23.62	C
원자	2581	CB THR B 118	-16.131	3.493	7.720	1.00	23.55	C
원자	2582	OG1 THR B 118	-16.889	3.299	8.918	1.00	23.55	O
원자	2583	CG2 THR B 118	-15.612	2.166	7.238	1.00	23.77	C
원자	2584	C THR B 118	-14.547	5.186	6.727	1.00	24.31	C

[0577]

원자	2585	O	THR B 118	-15.257	6.082	6.235	1.00	24.06	O
원자	2586	N	VAL B 119	-13.382	4.808	6.211	1.00	24.80	N
원자	2587	CA	VAL B 119	-12.826	5.438	5.032	1.00	25.65	C
원자	2588	CB	VAL B 119	-11.553	6.268	5.373	1.00	25.92	C
원자	2589	CG1	VAL B 119	-11.093	7.087	4.167	1.00	24.55	C
원자	2590	CG2	VAL B 119	-11.819	7.190	6.582	1.00	26.05	C
원자	2591	C	VAL B 119	-12.506	4.372	3.996	1.00	26.32	C
원자	2592	O	VAL B 119	-11.546	3.604	4.170	1.00	26.37	O
원자	2593	N	SER B 120	-13.310	4.344	2.924	1.00	26.67	N
원자	2594	CA	SER B 120	-13.195	3.346	1.841	1.00	26.96	C
원자	2595	CB	SER B 120	-14.163	2.187	2.098	1.00	26.76	C
원자	2596	OG	SER B 120	-13.828	1.024	1.357	1.00	26.72	O
원자	2597	C	SER B 120	-13.511	3.970	0.478	1.00	27.30	C
원자	2598	O	SER B 120	-14.099	5.052	0.396	1.00	28.04	O
원자	2599	N	SER B 121	-13.131	3.296	-0.597	1.00	26.97	N
원자	2600	CA	SER B 121	-13.549	3.735	-1.919	1.00	26.51	C
원자	2601	CB	SER B 121	-12.567	3.249	-2.959	1.00	26.23	C
원자	2602	OG	SER B 121	-11.372	3.960	-2.758	1.00	27.20	O
원자	2603	C	SER B 121	-14.958	3.275	-2.263	1.00	26.32	C
원자	2604	O	SER B 121	-15.590	3.823	-3.173	1.00	26.91	O
원자	2605	N	ALA B 122	-15.455	2.283	-1.531	1.00	25.43	N
원자	2606	CA	ALA B 122	-16.714	1.654	-1.869	1.00	24.89	C
원자	2607	CB	ALA B 122	-17.006	0.521	-0.925	1.00	24.94	C
원자	2608	C	ALA B 122	-17.848	2.655	-1.860	1.00	24.53	C
원자	2609	O	ALA B 122	-17.715	3.760	-1.351	1.00	24.30	O
원자	2610	N	SER B 123	-18.963	2.258	-2.446	1.00	24.51	N
원자	2611	CA	SER B 123	-20.154	3.082	-2.464	1.00	24.48	C
원자	2612	CB	SER B 123	-20.561	3.400	-3.904	1.00	24.31	C
원자	2613	OG	SER B 123	-19.576	4.210	-4.527	1.00	23.96	O
원자	2614	C	SER B 123	-21.235	2.290	-1.774	1.00	24.53	C
원자	2615	O	SER B 123	-21.145	1.066	-1.673	1.00	24.17	O
원자	2616	N	THR B 124	-22.256	2.978	-1.285	1.00	24.84	N
원자	2617	CA	THR B 124	-23.350	2.271	-0.649	1.00	25.30	C
원자	2618	CB	THR B 124	-24.456	3.218	-0.237	1.00	24.84	C
원자	2619	OG1	THR B 124	-23.865	4.296	0.489	1.00	25.11	O
원자	2620	CG2	THR B 124	-25.439	2.524	0.668	1.00	24.69	C
원자	2621	C	THR B 124	-23.834	1.166	-1.588	1.00	25.95	C
원자	2622	O	THR B 124	-23.959	1.370	-2.793	1.00	26.25	O
원자	2623	N	LYS B 125	-24.026	-0.024	-1.029	1.00	26.49	N
원자	2624	CA	LYS B 125	-24.475	-1.192	-1.782	1.00	26.73	C
원자	2625	CB	LYS B 125	-23.276	-1.970	-2.329	1.00	26.77	C
원자	2626	CG	LYS B 125	-23.354	-2.349	-3.806	1.00	28.48	C
원자	2627	CD	LYS B 125	-24.437	-3.403	-4.142	1.00	32.39	C
원자	2628	CE	LYS B 125	-23.891	-4.831	-4.127	1.00	32.33	C
원자	2629	NZ	LYS B 125	-22.536	-4.852	-4.725	1.00	32.13	N
원자	2630	C	LYS B 125	-25.266	-2.076	-0.823	1.00	26.39	C
원자	2631	O	LYS B 125	-24.760	-2.438	0.244	1.00	26.12	O
원자	2632	N	GLY B 126	-26.518	-2.365	-1.185	1.00	25.95	N
원자	2633	CA	GLY B 126	-27.342	-3.329	-0.473	1.00	25.04	C
원자	2634	C	GLY B 126	-26.769	-4.726	-0.645	1.00	24.99	C
원자	2635	O	GLY B 126	-25.982	-4.975	-1.571	1.00	24.94	O
원자	2636	N	PRO B 127	-27.117	-5.644	0.272	1.00	24.86	N
원자	2637	CA	PRO B 127	-26.622	-7.008	0.197	1.00	24.81	C
원자	2638	CB	PRO B 127	-26.643	-7.443	1.652	1.00	24.68	C
원자	2639	CG	PRO B 127	-27.804	-6.733	2.209	1.00	24.49	C

[0578]

원자	2640	CD	PRO B 127	-27.943	-5.438	1.471	1.00	24.71	C
원자	2641	C	PRO B 127	-27.510	-7.957	-0.592	1.00	24.79	C
원자	2642	O	PRO B 127	-28.725	-7.785	-0.652	1.00	24.98	O
원자	2643	N	SER B 128	-26.886	-8.961	-1.183	1.00	24.50	N
원자	2644	CA	SER B 128	-27.597	-10.137	-1.620	1.00	24.37	C
원자	2645	CB	SER B 128	-26.796	-10.844	-2.698	1.00	24.47	C
원자	2646	OG	SER B 128	-26.387	-9.928	-3.703	1.00	25.31	O
원자	2647	C	SER B 128	-27.709	-11.028	-0.398	1.00	23.99	C
원자	2648	O	SER B 128	-26.767	-11.102	0.396	1.00	24.61	O
원자	2649	N	VAL B 129	-28.852	-11.691	-0.238	1.00	23.33	N
원자	2650	CA	VAL B 129	-29.063	-12.631	0.865	1.00	22.20	C
원자	2651	CB	VAL B 129	-30.285	-12.252	1.727	1.00	22.03	C
원자	2652	CG1	VAL B 129	-30.378	-13.170	2.950	1.00	21.20	C
원자	2653	CG2	VAL B 129	-30.227	-10.793	2.150	1.00	20.54	C
원자	2654	C	VAL B 129	-29.302	-14.025	0.308	1.00	22.26	C
원자	2655	O	VAL B 129	-30.276	-14.239	-0.405	1.00	22.63	O
원자	2656	N	PHE B 130	-28.427	-14.973	0.635	1.00	22.12	N
원자	2657	CA	PHE B 130	-28.578	-16.359	0.169	1.00	21.91	C
원자	2658	CB	PHE B 130	-27.339	-16.798	-0.616	1.00	21.66	C
원자	2659	CG	PHE B 130	-26.934	-15.846	-1.702	1.00	20.51	C
원자	2660	CD1	PHE B 130	-27.773	-15.604	-2.786	1.00	18.80	C
원자	2661	CE1	PHE B 130	-27.414	-14.722	-3.794	1.00	18.36	C
원자	2662	CZ	PHE B 130	-26.188	-14.069	-3.744	1.00	20.03	C
원자	2663	CE2	PHE B 130	-25.329	-14.294	-2.659	1.00	21.33	C
원자	2664	CD2	PHE B 130	-25.710	-15.198	-1.647	1.00	20.61	C
원자	2665	C	PHE B 130	-28.838	-17.330	1.318	1.00	22.19	C
원자	2666	O	PHE B 130	-28.452	-17.062	2.448	1.00	21.94	O
원자	2667	N	PRO B 131	-29.506	-18.464	1.036	1.00	23.00	N
원자	2668	CA	PRO B 131	-29.765	-19.441	2.097	1.00	23.37	C
원자	2669	CB	PRO B 131	-30.974	-20.226	1.572	1.00	23.12	C
원자	2670	CG	PRO B 131	-30.861	-20.151	0.088	1.00	22.70	C
원자	2671	CD	PRO B 131	-30.084	-18.896	-0.256	1.00	23.24	C
원자	2672	C	PRO B 131	-28.607	-20.386	2.336	1.00	23.86	C
원자	2673	O	PRO B 131	-27.921	-20.790	1.399	1.00	24.23	O
원자	2674	N	LEU B 132	-28.392	-20.708	3.604	1.00	24.57	N
원자	2675	CA	LEU B 132	-27.497	-21.766	4.016	1.00	25.27	C
원자	2676	CB	LEU B 132	-26.537	-21.277	5.107	1.00	24.96	C
원자	2677	CG	LEU B 132	-25.684	-20.053	4.724	1.00	24.08	C
원자	2678	CD1	LEU B 132	-25.298	-19.214	5.938	1.00	23.95	C
원자	2679	CD2	LEU B 132	-24.462	-20.485	3.974	1.00	21.96	C
원자	2680	C	LEU B 132	-28.465	-22.810	4.516	1.00	26.10	C
원자	2681	O	LEU B 132	-28.986	-22.717	5.621	1.00	25.51	O
원자	2682	N	ALA B 133	-28.737	-23.780	3.648	1.00	27.87	N
원자	2683	CA	ALA B 133	-29.848	-24.708	3.833	1.00	29.33	C
원자	2684	CB	ALA B 133	-30.480	-25.038	2.494	1.00	28.90	C
원자	2685	C	ALA B 133	-29.413	-25.976	4.560	1.00	30.72	C
원자	2686	O	ALA B 133	-28.275	-26.446	4.370	1.00	31.09	O
원자	2687	N	PRO B 134	-30.314	-26.531	5.395	1.00	32.09	N
원자	2688	CA	PRO B 134	-30.066	-27.773	6.143	1.00	33.42	C
원자	2689	CB	PRO B 134	-31.165	-27.759	7.206	1.00	33.41	C
원자	2690	CG	PRO B 134	-32.308	-26.999	6.548	1.00	32.74	C
원자	2691	CD	PRO B 134	-31.658	-25.974	5.667	1.00	32.01	C
원자	2692	C	PRO B 134	-30.196	-29.034	5.273	1.00	34.75	C
원자	2693	O	PRO B 134	-30.902	-29.014	4.261	1.00	34.91	O
원자	2694	N	SER B 135	-29.507	-30.102	5.686	1.00	36.45	N

[0579]

원자	2695	CA	SER B 135	-29.494	-31.429	5.033	1.00	38.03	C
원자	2696	CB	SER B 135	-28.944	-31.373	3.587	1.00	38.24	C
원자	2697	OG	SER B 135	-27.753	-30.598	3.479	1.00	38.36	O
원자	2698	C	SER B 135	-28.670	-32.395	5.898	1.00	38.80	C
원자	2699	O	SER B 135	-28.859	-32.432	7.117	1.00	38.96	O
원자	2700	N	SER B 136	-27.768	-33.153	5.256	1.00	39.78	N
원자	2701	CA	SER B 136	-26.803	-34.094	5.896	1.00	40.20	C
원자	2702	CB	SER B 136	-25.341	-33.772	5.466	1.00	40.61	C
원자	2703	OG	SER B 136	-24.760	-32.714	6.225	1.00	39.90	O
원자	2704	C	SER B 136	-26.912	-34.253	7.427	1.00	40.11	C
원자	2705	O	SER B 136	-25.912	-34.230	8.150	1.00	39.83	O
원자	2706	N	SER B 140	-33.465	-39.250	11.718	1.00	47.15	N
원자	2707	CA	SER B 140	-32.771	-37.963	11.660	1.00	47.10	C
원자	2708	CB	SER B 140	-33.775	-36.808	11.818	1.00	47.30	C
원자	2709	OG	SER B 140	-34.648	-37.008	12.924	1.00	47.48	O
원자	2710	C	SER B 140	-31.633	-37.846	12.695	1.00	46.83	C
원자	2711	O	SER B 140	-31.702	-38.449	13.787	1.00	46.79	O
원자	2712	N	GLY B 141	-30.598	-37.071	12.336	1.00	46.09	N
원자	2713	CA	GLY B 141	-29.435	-36.805	13.218	1.00	44.73	C
원자	2714	C	GLY B 141	-29.626	-35.600	14.142	1.00	43.58	C
원자	2715	O	GLY B 141	-29.885	-34.492	13.668	1.00	43.54	O
원자	2716	N	GLY B 142	-29.500	-35.831	15.455	1.00	42.37	N
원자	2717	CA	GLY B 142	-29.694	-34.821	16.510	1.00	40.47	C
원자	2718	C	GLY B 142	-30.288	-33.472	16.105	1.00	39.33	C
원자	2719	O	GLY B 142	-31.515	-33.283	16.120	1.00	39.31	O
원자	2720	N	THR B 143	-29.406	-32.538	15.736	1.00	37.43	N
원자	2721	CA	THR B 143	-29.781	-31.148	15.478	1.00	35.34	C
원자	2722	CB	THR B 143	-29.181	-30.184	16.550	1.00	35.66	C
원자	2723	OG1	THR B 143	-28.024	-29.525	16.023	1.00	34.92	O
원자	2724	CG2	THR B 143	-28.814	-30.930	17.849	1.00	35.39	C
원자	2725	C	THR B 143	-29.371	-30.673	14.071	1.00	33.83	C
원자	2726	O	THR B 143	-28.454	-31.223	13.466	1.00	33.65	O
원자	2727	N	ALA B 144	-30.047	-29.637	13.577	1.00	31.87	N
원자	2728	CA	ALA B 144	-29.820	-29.103	12.245	1.00	30.18	C
원자	2729	CB	ALA B 144	-31.080	-29.214	11.464	1.00	30.20	C
원자	2730	C	ALA B 144	-29.342	-27.644	12.270	1.00	29.35	C
원자	2731	O	ALA B 144	-29.573	-26.934	13.251	1.00	28.95	O
원자	2732	N	ALA B 145	-28.699	-27.196	11.181	1.00	28.38	N
원자	2733	CA	ALA B 145	-28.225	-25.800	11.050	1.00	27.02	C
원자	2734	CB	ALA B 145	-26.705	-25.753	11.206	1.00	26.87	C
원자	2735	C	ALA B 145	-28.674	-25.049	9.773	1.00	26.65	C
원자	2736	O	ALA B 145	-28.719	-25.638	8.709	1.00	26.85	O
원자	2737	N	LEU B 146	-29.013	-23.755	9.924	1.00	26.39	N
원자	2738	CA	LEU B 146	-29.342	-22.743	8.852	1.00	25.60	C
원자	2739	CB	LEU B 146	-30.841	-22.474	8.821	1.00	25.24	C
원자	2740	CG	LEU B 146	-31.710	-23.432	9.637	1.00	25.94	C
원자	2741	CD1	LEU B 146	-33.013	-22.799	10.058	1.00	26.06	C
원자	2742	CD2	LEU B 146	-31.954	-24.694	8.879	1.00	26.47	C
원자	2743	C	LEU B 146	-28.616	-21.441	9.276	1.00	24.66	C
원자	2744	O	LEU B 146	-28.190	-21.400	10.429	1.00	24.91	O
원자	2745	N	GLY B 147	-28.513	-20.355	8.484	1.00	23.79	N
원자	2746	CA	GLY B 147	-29.396	-19.963	7.387	1.00	23.02	C
원자	2747	C	GLY B 147	-28.988	-18.914	6.347	1.00	22.77	C
원자	2748	O	GLY B 147	-29.059	-19.218	5.176	1.00	23.33	O
원자	2749	N	CYS B 148	-28.606	-17.687	6.716	1.00	22.30	N

[0580]

원자	2750	CA	CYS B 148	-28.293	-16.615	5.707	1.00	21.94	C
원자	2751	CB	CYS B 148	-29.331	-15.499	5.857	1.00	21.56	C
원자	2752	SG	CYS B 148	-31.079	-16.064	5.745	1.00	19.66	S
원자	2753	C	CYS B 148	-26.892	-16.096	6.029	1.00	21.92	C
원자	2754	O	CYS B 148	-26.745	-15.519	7.088	1.00	22.91	O
원자	2755	N	LEU B 149	-25.833	-16.197	5.219	1.00	21.50	N
원자	2756	CA	LEU B 149	-25.487	-15.605	3.909	1.00	20.83	C
원자	2757	CB	LEU B 149	-25.056	-16.587	2.816	1.00	20.90	C
원자	2758	CG	LEU B 149	-23.790	-16.056	2.078	1.00	21.19	C
원자	2759	CD1	LEU B 149	-22.740	-15.394	2.977	1.00	20.62	C
원자	2760	CD2	LEU B 149	-23.096	-17.111	1.215	1.00	20.88	C
원자	2761	C	LEU B 149	-25.903	-14.189	3.417	1.00	20.47	C
원자	2762	O	LEU B 149	-26.626	-14.037	2.440	1.00	20.58	O
원자	2763	N	VAL B 150	-25.337	-13.182	4.079	1.00	19.73	N
원자	2764	CA	VAL B 150	-25.582	-11.779	3.752	1.00	18.82	C
원자	2765	CB	VAL B 150	-25.969	-10.994	4.987	1.00	18.65	C
원자	2766	CG1	VAL B 150	-26.091	-9.529	4.664	1.00	17.82	C
원자	2767	CG2	VAL B 150	-27.279	-11.549	5.564	1.00	18.74	C
원자	2768	C	VAL B 150	-24.327	-11.189	3.131	1.00	18.89	C
원자	2769	O	VAL B 150	-23.344	-10.922	3.827	1.00	17.76	O
원자	2770	N	LYS B 151	-24.370	-10.999	1.811	1.00	19.04	N
원자	2771	CA	LYS B 151	-23.146	-10.813	1.045	1.00	19.45	C
원자	2772	CB	LYS B 151	-22.923	-12.041	0.163	1.00	19.37	C
원자	2773	CG	LYS B 151	-21.500	-12.200	-0.297	1.00	20.46	C
원자	2774	CD	LYS B 151	-21.328	-13.348	-1.265	1.00	21.68	C
원자	2775	CE	LYS B 151	-19.838	-13.594	-1.555	1.00	22.65	C
원자	2776	NZ	LYS B 151	-19.274	-12.582	-2.506	1.00	22.31	N
원자	2777	C	LYS B 151	-23.062	-9.510	0.223	1.00	19.47	C
원자	2778	O	LYS B 151	-24.072	-8.975	-0.222	1.00	19.54	O
원자	2779	N	ASPB 152	-21.834	-9.033	0.039	1.00	19.52	N
원자	2780	CA	ASPB 152	-21.507	-7.831	-0.736	1.00	19.67	C
원자	2781	CB	ASPB 152	-21.379	-8.154	-2.227	1.00	19.40	C
원자	2782	CG	ASPB 152	-20.450	-9.326	-2.498	1.00	19.50	C
원자	2783	OD1	ASPB 152	-20.967	-10.404	-2.828	1.00	20.57	O
원자	2784	OD2	ASPB 152	-19.209	-9.192	-2.389	1.00	19.30	O
원자	2785	C	ASPB 152	-22.443	-6.631	-0.472	1.00	19.94	C
원자	2786	O	ASPB 152	-23.363	-6.334	-1.265	1.00	20.52	O
원자	2787	N	TYR B 153	-22.207	-5.976	0.665	1.00	19.33	N
원자	2788	CA	TYR B 153	-22.869	-4.735	1.042	1.00	18.93	C
원자	2789	CB	TYR B 153	-23.992	-4.993	2.069	1.00	18.65	C
원자	2790	CG	TYR B 153	-23.489	-5.453	3.418	1.00	18.84	C
원자	2791	CD1	TYR B 153	-23.296	-6.815	3.689	1.00	18.44	C
원자	2792	CE1	TYR B 153	-22.802	-7.246	4.930	1.00	17.60	C
원자	2793	CZ	TYR B 153	-22.506	-6.316	5.901	1.00	18.09	C
원자	2794	OH	TYR B 153	-22.039	-6.741	7.108	1.00	18.02	O
원자	2795	CE2	TYR B 153	-22.686	-4.956	5.666	1.00	18.25	C
원자	2796	CD2	TYR B 153	-23.182	-4.530	4.429	1.00	18.29	C
원자	2797	C	TYR B 153	-21.832	-3.751	1.612	1.00	19.23	C
원자	2798	O	TYR B 153	-20.751	-4.158	2.092	1.00	19.32	O
원자	2799	N	PHE B 154	-22.159	-2.460	1.559	1.00	19.12	N
원자	2800	CA	PHE B 154	-21.313	-1.425	2.149	1.00	18.95	C
원자	2801	CB	PHE B 154	-20.173	-1.084	1.198	1.00	18.60	C
원자	2802	CG	PHE B 154	-19.302	0.010	1.689	1.00	19.20	C
원자	2803	CD1	PHE B 154	-19.639	1.342	1.458	1.00	19.23	C
원자	2804	CE1	PHE B 154	-18.835	2.376	1.935	1.00	18.72	C

[0581]

원자	2805	CZ PHE B 154	-17.688	2.082	2.647	1.00	18.79	C
원자	2806	CE2 PHE B 154	-17.341	0.750	2.889	1.00	19.38	C
원자	2807	CD2 PHE B 154	-18.151	-0.276	2.413	1.00	19.79	C
원자	2808	C PHE B 154	-22.137	-0.166	2.486	1.00	19.15	C
원자	2809	O PHE B 154	-23.025	0.210	1.713	1.00	19.18	O
원자	2810	N PRO B 155	-21.867	0.486	3.645	1.00	19.19	N
원자	2811	CA PRO B 155	-20.901	0.177	4.697	1.00	19.01	C
원자	2812	CB PRO B 155	-20.697	1.541	5.353	1.00	19.01	C
원자	2813	CG PRO B 155	-22.059	2.151	5.315	1.00	18.33	C
원자	2814	CD PRO B 155	-22.638	1.707	3.982	1.00	19.06	C
원자	2815	C PRO B 155	-21.510	-0.784	5.719	1.00	19.15	C
원자	2816	O PRO B 155	-22.493	-1.448	5.412	1.00	19.28	O
원자	2817	N GLU B 156	-20.938	-0.834	6.922	1.00	19.36	N
원자	2818	CA GLU B 156	-21.564	-1.466	8.084	1.00	19.49	C
원자	2819	CB GLU B 156	-20.498	-1.706	9.157	1.00	19.41	C
원자	2820	CG GLU B 156	-19.437	-2.753	8.821	1.00	19.48	C
원자	2821	CD GLU B 156	-19.707	-4.086	9.500	1.00	21.35	C
원자	2822	OE1 GLU B 156	-20.817	-4.644	9.317	1.00	22.27	O
원자	2823	OE2 GLU B 156	-18.811	-4.580	10.229	1.00	21.47	O
원자	2824	C GLU B 156	-22.663	-0.522	8.624	1.00	19.80	C
원자	2825	O GLU B 156	-22.707	0.652	8.258	1.00	19.96	O
원자	2826	N PRO B 157	-23.566	-1.015	9.487	1.00	20.08	N
원자	2827	CA PRO B 157	-23.789	-2.367	9.943	1.00	20.53	C
원자	2828	CB PRO B 157	-24.203	-2.145	11.396	1.00	20.38	C
원자	2829	CG PRO B 157	-25.001	-0.861	11.350	1.00	19.38	C
원자	2830	CD PRO B 157	-24.480	-0.075	10.170	1.00	20.11	C
원자	2831	C PRO B 157	-24.954	-3.017	9.209	1.00	21.13	C
원자	2832	O PRO B 157	-25.697	-2.344	8.496	1.00	20.92	O
원자	2833	N VAL B 158	-25.126	-4.316	9.424	1.00	21.78	N
원자	2834	CA VAL B 158	-26.326	-5.003	8.999	1.00	22.26	C
원자	2835	CB VAL B 158	-26.005	-6.016	7.873	1.00	22.39	C
원자	2836	CG1 VAL B 158	-25.184	-7.183	8.405	1.00	22.91	C
원자	2837	CG2 VAL B 158	-27.265	-6.520	7.222	1.00	23.22	C
원자	2838	C VAL B 158	-26.950	-5.664	10.236	1.00	22.54	C
원자	2839	O VAL B 158	-26.253	-6.197	11.091	1.00	22.10	O
원자	2840	N THR B 159	-28.268	-5.574	10.331	1.00	23.30	N
원자	2841	CA THR B 159	-29.048	-6.201	11.384	1.00	23.90	C
원자	2842	CB THR B 159	-30.196	-5.270	11.770	1.00	23.75	C
원자	2843	OG1 THR B 159	-29.676	-4.262	12.627	1.00	24.51	O
원자	2844	CG2 THR B 159	-31.321	-5.996	12.507	1.00	25.04	C
원자	2845	C THR B 159	-29.603	-7.526	10.850	1.00	24.37	C
원자	2846	O THR B 159	-30.159	-7.558	9.738	1.00	24.88	O
원자	2847	N VAL B 160	-29.430	-8.611	11.607	1.00	24.09	N
원자	2848	CA VAL B 160	-30.084	-9.873	11.267	1.00	24.20	C
원자	2849	CB VAL B 160	-29.106	-11.012	10.866	1.00	24.12	C
원자	2850	CG1 VAL B 160	-29.885	-12.248	10.435	1.00	22.78	C
원자	2851	CG2 VAL B 160	-28.190	-10.571	9.752	1.00	24.05	C
원자	2852	C VAL B 160	-30.934	-10.343	12.430	1.00	24.72	C
원자	2853	O VAL B 160	-30.544	-10.231	13.592	1.00	25.29	O
원자	2854	N SER B 161	-32.089	-10.902	12.105	1.00	24.91	N
원자	2855	CA SER B 161	-33.036	-11.329	13.099	1.00	24.83	C
원자	2856	CB SER B 161	-33.992	-10.179	13.372	1.00	24.72	C
원자	2857	OG SER B 161	-35.277	-10.662	13.681	1.00	26.95	O
원자	2858	C SER B 161	-33.749	-12.540	12.512	1.00	24.65	C
원자	2859	O SER B 161	-33.712	-12.737	11.299	1.00	25.03	O

[0582]

원자	2860	N	TRP B 162	-34.381	-13.356	13.355	1.00	24.36	N
원자	2861	CA	TRP B 162	-35.046	-14.576	12.887	1.00	24.02	C
원자	2862	CB	TRP B 162	-34.313	-15.812	13.381	1.00	23.01	C
원자	2863	CG	TRP B 162	-33.009	-16.011	12.708	1.00	22.18	C
원자	2864	CD1	TRP B 162	-31.794	-15.518	13.100	1.00	20.62	C
원자	2865	NE1	TRP B 162	-30.816	-15.917	12.211	1.00	20.90	N
원자	2866	CE2	TRP B 162	-31.391	-16.676	11.226	1.00	21.11	C
원자	2867	CD2	TRP B 162	-32.776	-16.754	11.504	1.00	21.82	C
원자	2868	CE3	TRP B 162	-33.604	-17.484	10.632	1.00	21.00	C
원자	2869	CZ3	TRP B 162	-33.032	-18.103	9.528	1.00	20.50	C
원자	2870	CH2	TRP B 162	-31.657	-18.001	9.276	1.00	21.11	C
원자	2871	CZ2	TRP B 162	-30.818	-17.298	10.115	1.00	21.28	C
원자	2872	C	TRP B 162	-36.505	-14.639	13.294	1.00	24.72	C
원자	2873	O	TRP B 162	-36.867	-14.245	14.407	1.00	25.17	O
원자	2874	N	ASN B 163	-37.328	-15.171	12.392	1.00	25.22	N
원자	2875	CA	ASN B 163	-38.782	-15.082	12.491	1.00	25.90	C
원자	2876	CB	ASN B 163	-39.364	-16.320	13.162	1.00	25.82	C
원자	2877	CG	ASN B 163	-38.997	-17.604	12.419	1.00	27.28	C
원자	2878	OD1	ASN B 163	-38.427	-17.557	11.324	1.00	27.27	O
원자	2879	ND2	ASN B 163	-39.316	-18.758	13.014	1.00	27.47	N
원자	2880	C	ASN B 163	-39.237	-13.775	13.138	1.00	26.17	C
원자	2881	O	ASN B 163	-39.841	-13.754	14.204	1.00	25.93	O
원자	2882	N	SER B 164	-38.905	-12.676	12.470	1.00	26.82	N
원자	2883	CA	SER B 164	-39.289	-11.336	12.915	1.00	27.64	C
원자	2884	CB	SER B 164	-40.665	-10.932	12.338	1.00	27.72	C
원자	2885	OG	SER B 164	-41.478	-12.061	12.063	1.00	27.43	O
원자	2886	C	SER B 164	-39.256	-11.188	14.435	1.00	27.63	C
원자	2887	O	SER B 164	-40.202	-10.684	15.035	1.00	28.13	O
원자	2888	N	GLY B 165	-38.171	-11.657	15.047	1.00	27.48	N
원자	2889	CA	GLY B 165	-37.987	-11.549	16.500	1.00	27.21	C
원자	2890	C	GLY B 165	-38.176	-12.811	17.329	1.00	26.56	C
원자	2891	O	GLY B 165	-37.544	-12.963	18.363	1.00	26.59	O
원자	2892	N	ALA B 166	-39.024	-13.715	16.855	1.00	26.33	N
원자	2893	CA	ALA B 166	-39.538	-14.837	17.647	1.00	26.32	C
원자	2894	CB	ALA B 166	-40.788	-15.422	16.972	1.00	26.38	C
원자	2895	C	ALA B 166	-38.553	-15.963	17.960	1.00	26.53	C
원자	2896	O	ALA B 166	-38.736	-16.683	18.943	1.00	27.09	O
원자	2897	N	LEU B 167	-37.542	-16.145	17.112	1.00	26.35	N
원자	2898	CA	LEU B 167	-36.538	-17.188	17.311	1.00	25.65	C
원자	2899	CB	LEU B 167	-36.411	-18.036	16.055	1.00	25.08	C
원자	2900	CG	LEU B 167	-35.240	-19.002	15.904	1.00	25.01	C
원자	2901	CD1	LEU B 167	-35.416	-20.271	16.726	1.00	24.66	C
원자	2902	CD2	LEU B 167	-35.098	-19.364	14.446	1.00	24.48	C
원자	2903	C	LEU B 167	-35.206	-16.524	17.673	1.00	25.90	C
원자	2904	O	LEU B 167	-34.634	-15.773	16.875	1.00	26.27	O
원자	2905	N	THR B 168	-34.736	-16.777	18.890	1.00	25.66	N
원자	2906	CA	THR B 168	-33.493	-16.195	19.386	1.00	25.44	C
원자	2907	CB	THR B 168	-33.770	-15.148	20.472	1.00	25.55	C
원자	2908	OG1	THR B 168	-34.708	-15.690	21.410	1.00	26.69	O
원자	2909	CG2	THR B 168	-34.343	-13.873	19.869	1.00	24.44	C
원자	2910	C	THR B 168	-32.529	-17.262	19.933	1.00	25.32	C
원자	2911	O	THR B 168	-31.319	-17.038	19.979	1.00	24.95	O
원자	2912	N	SER B 169	-33.070	-18.416	20.329	1.00	25.17	N
원자	2913	CA	SER B 169	-32.268	-19.538	20.841	1.00	25.26	C
원자	2914	CB	SER B 169	-33.170	-20.594	21.495	1.00	25.41	C

[0583]

원자	2915	OG	SER B 169	-33.492	-20.248	22.828	1.00	27.17	O
원자	2916	C	SER B 169	-31.404	-20.221	19.776	1.00	24.90	C
원자	2917	O	SER B 169	-31.912	-20.734	18.755	1.00	24.74	O
원자	2918	N	GLY B 170	-30.102	-20.256	20.035	1.00	24.31	N
원자	2919	CA	GLY B 170	-29.162	-20.927	19.136	1.00	24.10	C
원자	2920	C	GLY B 170	-28.747	-20.094	17.929	1.00	23.62	C
원자	2921	O	GLY B 170	-28.056	-20.585	17.034	1.00	23.42	O
원자	2922	N	VAL B 171	-29.164	-18.831	17.911	1.00	22.90	N
원자	2923	CA	VAL B 171	-28.796	-17.914	16.833	1.00	22.39	C
원자	2924	CB	VAL B 171	-29.807	-16.738	16.738	1.00	22.26	C
원자	2925	CG1	VAL B 171	-29.341	-15.692	15.758	1.00	20.70	C
원자	2926	CG2	VAL B 171	-31.198	-17.261	16.378	1.00	22.05	C
원자	2927	C	VAL B 171	-27.374	-17.369	17.035	1.00	21.92	C
원자	2928	O	VAL B 171	-27.047	-16.854	18.097	1.00	21.72	O
원자	2929	N	HIS B 172	-26.532	-17.503	16.019	1.00	21.36	N
원자	2930	CA	HIS B 172	-25.243	-16.823	16.013	1.00	20.98	C
원자	2931	CB	HIS B 172	-24.069	-17.801	16.067	1.00	21.24	C
원자	2932	CG	HIS B 172	-23.997	-18.581	17.345	1.00	22.26	C
원자	2933	ND1	HIS B 172	-23.544	-18.034	18.525	1.00	22.95	N
원자	2934	CE1	HIS B 172	-23.609	-18.944	19.481	1.00	22.74	C
원자	2935	NE2	HIS B 172	-24.081	-20.062	18.963	1.00	21.71	N
원자	2936	CD2	HIS B 172	-24.330	-19.864	17.628	1.00	22.28	C
원자	2937	C	HIS B 172	-25.154	-15.968	14.775	1.00	20.51	C
원자	2938	O	HIS B 172	-25.254	-16.474	13.651	1.00	20.59	O
원자	2939	N	THR B 173	-24.996	-14.665	14.990	1.00	19.62	N
원자	2940	CA	THR B 173	-24.761	-13.741	13.902	1.00	18.67	C
원자	2941	CB	THR B 173	-25.786	-12.597	13.930	1.00	18.82	C
원자	2942	OG1	THR B 173	-27.095	-13.159	13.722	1.00	18.68	O
원자	2943	CG2	THR B 173	-25.510	-11.576	12.840	1.00	18.34	C
원자	2944	C	THR B 173	-23.300	-13.309	13.951	1.00	18.00	C
원자	2945	O	THR B 173	-22.854	-12.693	14.906	1.00	17.85	O
원자	2946	N	PHE B 174	-22.543	-13.689	12.926	1.00	17.55	N
원자	2947	CA	PHE B 174	-21.095	-13.471	12.926	1.00	16.71	C
원자	2948	CB	PHE B 174	-20.418	-14.427	11.952	1.00	15.79	C
원자	2949	CG	PHE B 174	-20.519	-15.841	12.377	1.00	14.96	C
원자	2950	CD1	PHE B 174	-21.595	-16.622	11.984	1.00	14.06	C
원자	2951	CE1	PHE B 174	-21.711	-17.929	12.417	1.00	13.44	C
원자	2952	CZ	PHE B 174	-20.752	-18.467	13.284	1.00	14.75	C
원자	2953	CE2	PHE B 174	-19.692	-17.695	13.699	1.00	13.90	C
원자	2954	CD2	PHE B 174	-19.577	-16.383	13.246	1.00	15.14	C
원자	2955	C	PHE B 174	-20.704	-12.024	12.674	1.00	16.71	C
원자	2956	O	PHE B 174	-21.356	-11.336	11.907	1.00	16.95	O
원자	2957	N	PRO B 175	-19.662	-11.543	13.362	1.00	16.92	N
원자	2958	CA	PRO B 175	-19.080	-10.274	12.981	1.00	17.03	C
원자	2959	CB	PRO B 175	-17.754	-10.272	13.742	1.00	16.33	C
원자	2960	CG	PRO B 175	-18.039	-11.034	14.929	1.00	16.79	C
원자	2961	CD	PRO B 175	-18.972	-12.123	14.530	1.00	17.07	C
원자	2962	C	PRO B 175	-18.813	-10.310	11.481	1.00	17.34	C
원자	2963	O	PRO B 175	-18.430	-11.368	10.962	1.00	17.27	O
원자	2964	N	ALA B 176	-19.033	-9.188	10.791	1.00	17.57	N
원자	2965	CA	ALA B 176	-18.784	-9.126	9.337	1.00	17.93	C
원자	2966	CB	ALA B 176	-19.441	-7.917	8.731	1.00	18.12	C
원자	2967	C	ALA B 176	-17.304	-9.163	8.966	1.00	17.80	C
원자	2968	O	ALA B 176	-16.440	-8.670	9.692	1.00	18.33	O
원자	2969	N	VAL B 177	-17.031	-9.743	7.813	1.00	17.69	N

[0584]

원자	2970	CA VAL B 177	-15.681	-9.876	7.288	1.00	17.54	C
원자	2971	CB VAL B 177	-15.450	-11.374	6.970	1.00	17.73	C
원자	2972	CG1 VAL B 177	-14.880	-11.600	5.605	1.00	17.61	C
원자	2973	CG2 VAL B 177	-14.641	-12.061	8.094	1.00	16.10	C
원자	2974	C VAL B 177	-15.515	-8.919	6.087	1.00	18.18	C
원자	2975	O VAL B 177	-16.463	-8.709	5.311	1.00	18.01	O
원자	2976	N LEU B 178	-14.352	-8.287	5.957	1.00	18.79	N
원자	2977	CA LEU B 178	-14.139	-7.338	4.850	1.00	19.82	C
원자	2978	CB LEU B 178	-13.193	-6.204	5.257	1.00	19.82	C
원자	2979	CG LEU B 178	-13.452	-4.752	4.817	1.00	19.72	C
원자	2980	CD1 LEU B 178	-12.242	-3.857	5.111	1.00	19.13	C
원자	2981	CD2 LEU B 178	-13.852	-4.642	3.371	1.00	17.91	C
원자	2982	C LEU B 178	-13.532	-8.084	3.681	1.00	20.58	C
원자	2983	O LEU B 178	-12.470	-8.680	3.822	1.00	20.90	O
원자	2984	N GLN B 179	-14.189	-8.067	2.530	1.00	21.86	N
원자	2985	CA GLN B 179	-13.705	-8.869	1.399	1.00	23.37	C
원자	2986	CB GLN B 179	-14.865	-9.342	0.538	1.00	23.15	C
원자	2987	CG GLN B 179	-15.810	-10.235	1.287	1.00	23.15	C
원자	2988	CD GLN B 179	-17.075	-10.483	0.527	1.00	24.29	C
원자	2989	OE1 GLN B 179	-17.925	-9.594	0.401	1.00	26.14	O
원자	2990	NE2 GLN B 179	-17.226	-11.697	0.020	1.00	23.49	N
원자	2991	C GLN B 179	-12.665	-8.107	0.578	1.00	24.46	C
원자	2992	O GLN B 179	-12.453	-6.909	0.815	1.00	24.52	O
원자	2993	N SER B 180	-12.005	-8.788	-0.367	1.00	25.46	N
원자	2994	CA SER B 180	-10.968	-8.135	-1.183	1.00	26.01	C
원자	2995	CB SER B 180	-10.232	-9.146	-2.053	1.00	26.39	C
원자	2996	OG SER B 180	-10.894	-9.318	-3.300	1.00	28.18	O
원자	2997	C SER B 180	-11.585	-7.036	-2.047	1.00	25.93	C
원자	2998	O SER B 180	-10.931	-6.050	-2.393	1.00	26.07	O
원자	2999	N SER B 181	-12.852	-7.214	-2.398	1.00	26.04	N
원자	3000	CA SER B 181	-13.643	-6.113	-2.895	1.00	26.34	C
원자	3001	CB SER B 181	-15.019	-6.610	-3.305	1.00	26.08	C
원자	3002	OG SER B 181	-15.820	-6.874	-2.164	1.00	25.65	O
원자	3003	C SER B 181	-13.771	-5.139	-1.718	1.00	27.17	C
원자	3004	O SER B 181	-13.657	-5.530	-0.542	1.00	27.55	O
원자	3005	N ASP B 182	-14.029	-3.875	-1.992	1.00	26.98	N
원자	3006	CA ASP B 182	-14.206	-2.948	-0.867	1.00	27.15	C
원자	3007	CB ASP B 182	-14.342	-1.497	-1.408	1.00	28.31	C
원자	3008	CG ASP B 182	-13.647	-1.295	-2.784	1.00	30.84	C
원자	3009	OD1 ASP B 182	-14.290	-0.700	-3.689	1.00	34.07	O
원자	3010	OD2 ASP B 182	-12.475	-1.735	-2.960	1.00	32.18	O
원자	3011	C ASP B 182	-15.397	-3.348	0.075	1.00	25.59	C
원자	3012	O ASP B 182	-15.742	-2.617	1.011	1.00	25.20	O
원자	3013	N LEU B 183	-15.971	-4.531	-0.152	1.00	24.02	N
원자	3014	CA LEU B 183	-17.310	-4.872	0.344	1.00	22.90	C
원자	3015	CB LEU B 183	-18.158	-5.365	-0.830	1.00	23.13	C
원자	3016	CG LEU B 183	-18.261	-4.460	-2.069	1.00	22.59	C
원자	3017	CD1 LEU B 183	-18.837	-5.237	-3.248	1.00	21.02	C
원자	3018	CD2 LEU B 183	-19.092	-3.214	-1.782	1.00	20.29	C
원자	3019	C LEU B 183	-17.400	-5.878	1.515	1.00	21.98	C
원자	3020	O LEU B 183	-16.500	-6.696	1.728	1.00	21.62	O
원자	3021	N TYR B 184	-18.499	-5.812	2.263	1.00	20.64	N
원자	3022	CA TYR B 184	-18.642	-6.629	3.462	1.00	19.82	C
원자	3023	CB TYR B 184	-19.172	-5.808	4.629	1.00	20.00	C
원자	3024	CG TYR B 184	-18.246	-4.753	5.195	1.00	19.34	C

[0585]

원자	3025	CD1 TYR B 184	-18.305	-3.442	4.740	1.00	19.94	C
원자	3026	CE1 TYR B 184	-17.491	-2.460	5.271	1.00	20.99	C
원자	3027	CZ TYR B 184	-16.609	-2.779	6.296	1.00	21.30	C
원자	3028	OH TYR B 184	-15.802	-1.783	6.819	1.00	20.81	O
원자	3029	CE2 TYR B 184	-16.545	-4.075	6.777	1.00	19.42	C
원자	3030	CD2 TYR B 184	-17.366	-5.048	6.226	1.00	19.08	C
원자	3031	C TYR B 184	-19.567	-7.817	3.249	1.00	19.25	C
원자	3032	O TYR B 184	-20.373	-7.832	2.328	1.00	19.29	O
원자	3033	N SER B 185	-19.452	-8.799	4.137	1.00	18.33	N
원자	3034	CA SER B 185	-20.141	-10.074	4.010	1.00	17.51	C
원자	3035	CB SER B 185	-19.399	-10.966	3.005	1.00	17.23	C
원자	3036	OG SER B 185	-20.003	-12.238	2.886	1.00	16.40	O
원자	3037	C SER B 185	-20.219	-10.754	5.379	1.00	17.23	C
원자	3038	O SER B 185	-19.226	-10.824	6.107	1.00	17.02	O
원자	3039	N LEU B 186	-21.406	-11.231	5.737	1.00	17.12	N
원자	3040	CA LEU B 186	-21.574	-11.987	6.965	1.00	17.28	C
원자	3041	CB LEU B 186	-21.971	-11.077	8.132	1.00	17.56	C
원자	3042	CG LEU B 186	-23.335	-10.438	8.343	1.00	16.45	C
원자	3043	CD1 LEU B 186	-24.434	-11.431	8.674	1.00	13.38	C
원자	3044	CD2 LEU B 186	-23.145	-9.473	9.491	1.00	15.93	C
원자	3045	C LEU B 186	-22.560	-13.108	6.837	1.00	17.69	C
원자	3046	O LEU B 186	-23.237	-13.240	5.820	1.00	18.24	O
원자	3047	N SER B 187	-22.638	-13.919	7.884	1.00	18.46	N
원자	3048	CA SER B 187	-23.563	-15.032	7.930	1.00	19.15	C
원자	3049	CB SER B 187	-22.811	-16.320	7.662	1.00	19.44	C
원자	3050	OG SER B 187	-21.686	-16.367	8.520	1.00	20.70	O
원자	3051	C SER B 187	-24.217	-15.105	9.288	1.00	19.51	C
원자	3052	O SER B 187	-23.762	-14.478	10.248	1.00	19.44	O
원자	3053	N SER B 188	-25.272	-15.914	9.347	1.00	20.33	N
원자	3054	CA SER B 188	-26.136	-16.103	10.499	1.00	20.55	C
원자	3055	CB SER B 188	-26.858	-14.771	10.747	1.00	20.16	C
원자	3056	OG SER B 188	-27.969	-14.895	11.630	1.00	20.00	O
원자	3057	C SER B 188	-27.150	-17.140	10.020	1.00	21.13	C
원자	3058	O SER B 188	-27.524	-17.079	8.858	1.00	21.18	O
원자	3059	N VAL B 189	-27.624	-18.133	10.765	1.00	22.08	N
원자	3060	CA VAL B 189	-27.060	-19.157	11.652	1.00	22.81	C
원자	3061	CB VAL B 189	-25.588	-19.651	11.506	1.00	23.00	C
원자	3062	CG1 VAL B 189	-25.033	-19.406	10.094	1.00	22.94	C
원자	3063	CG2 VAL B 189	-24.690	-19.168	12.648	1.00	24.13	C
원자	3064	C VAL B 189	-27.772	-19.533	12.942	1.00	23.26	C
원자	3065	O VAL B 189	-27.698	-18.837	13.954	1.00	23.42	O
원자	3066	N VAL B 190	-28.529	-20.615	12.845	1.00	23.83	N
원자	3067	CA VAL B 190	-29.292	-21.121	13.964	1.00	24.72	C
원자	3068	CB VAL B 190	-30.719	-20.480	14.022	1.00	24.43	C
원자	3069	CG1 VAL B 190	-31.428	-20.527	12.676	1.00	25.06	C
원자	3070	CG2 VAL B 190	-31.558	-21.111	15.079	1.00	24.94	C
원자	3071	C VAL B 190	-29.299	-22.644	13.918	1.00	25.43	C
원자	3072	O VAL B 190	-29.540	-23.240	12.872	1.00	25.77	O
원자	3073	N THR B 191	-28.956	-23.265	15.040	1.00	26.40	N
원자	3074	CA THR B 191	-29.167	-24.693	15.223	1.00	27.47	C
원자	3075	CB THR B 191	-28.194	-25.293	16.243	1.00	27.32	C
원자	3076	OG1 THR B 191	-28.337	-24.603	17.495	1.00	27.61	O
원자	3077	CG2 THR B 191	-26.767	-25.168	15.758	1.00	26.90	C
원자	3078	C THR B 191	-30.593	-24.883	15.734	1.00	28.49	C
원자	3079	O THR B 191	-31.063	-24.122	16.581	1.00	28.08	O

[0586]

원자	3080	N	VAL B 192	-31.279	-25.887	15.196	1.00	30.17	N
원자	3081	CA	VAL B 192	-32.669	-26.186	15.548	1.00	31.74	C
원자	3082	CB	VAL B 192	-33.663	-25.636	14.495	1.00	31.76	C
원자	3083	CG1	VAL B 192	-33.670	-24.107	14.477	1.00	30.79	C
원자	3084	CG2	VAL B 192	-33.364	-26.227	13.108	1.00	31.38	C
원자	3085	C	VAL B 192	-32.839	-27.704	15.614	1.00	33.22	C
원자	3086	O	VAL B 192	-31.991	-28.438	15.092	1.00	33.12	O
원자	3087	N	PRO B 193	-33.933	-28.187	16.242	1.00	34.61	N
원자	3088	CA	PRO B 193	-34.139	-29.644	16.251	1.00	35.73	C
원자	3089	CB	PRO B 193	-35.406	-29.835	17.100	1.00	35.28	C
원자	3090	CG	PRO B 193	-36.085	-28.522	17.078	1.00	35.58	C
원자	3091	CD	PRO B 193	-35.005	-27.472	16.959	1.00	34.73	C
원자	3092	C	PRO B 193	-34.353	-30.179	14.841	1.00	36.86	C
원자	3093	O	PRO B 193	-35.186	-29.658	14.087	1.00	36.88	O
원자	3094	N	SER B 194	-33.597	-31.213	14.498	1.00	38.16	N
원자	3095	CA	SER B 194	-33.696	-31.816	13.191	1.00	39.64	C
원자	3096	CB	SER B 194	-32.808	-33.046	13.122	1.00	39.83	C
원자	3097	OG	SER B 194	-32.767	-33.548	11.800	1.00	41.68	O
원자	3098	C	SER B 194	-35.134	-32.183	12.853	1.00	40.42	C
원자	3099	O	SER B 194	-35.514	-32.155	11.690	1.00	40.58	O
원자	3100	N	SER B 195	-35.930	-32.501	13.873	1.00	41.65	N
원자	3101	CA	SER B 195	-37.309	-32.976	13.690	1.00	42.80	C
원자	3102	CB	SER B 195	-37.870	-33.547	14.997	1.00	42.75	C
원자	3103	OG	SER B 195	-38.124	-32.512	15.926	1.00	42.49	O
원자	3104	C	SER B 195	-38.265	-31.924	13.135	1.00	43.49	C
원자	3105	O	SER B 195	-38.899	-32.146	12.105	1.00	43.95	O
원자	3106	N	SER B 196	-38.372	-30.790	13.820	1.00	44.31	N
원자	3107	CA	SER B 196	-39.285	-29.715	13.417	1.00	45.11	C
원자	3108	CB	SER B 196	-39.546	-28.772	14.601	1.00	45.51	C
원자	3109	OG	SER B 196	-38.428	-27.917	14.827	1.00	46.27	O
원자	3110	C	SER B 196	-38.736	-28.929	12.216	1.00	45.10	C
원자	3111	O	SER B 196	-38.282	-27.794	12.361	1.00	45.15	O
원자	3112	N	LEU B 197	-38.813	-29.541	11.039	1.00	45.26	N
원자	3113	CA	LEU B 197	-38.064	-29.130	9.854	1.00	45.65	C
원자	3114	CB	LEU B 197	-36.577	-29.011	10.212	1.00	45.12	C
원자	3115	CG	LEU B 197	-35.420	-28.935	9.217	1.00	44.52	C
원자	3116	CD1	LEU B 197	-34.401	-27.949	9.742	1.00	43.84	C
원자	3117	CD2	LEU B 197	-34.757	-30.282	8.970	1.00	42.98	C
원자	3118	C	LEU B 197	-38.287	-30.227	8.796	1.00	46.45	C
원자	3119	O	LEU B 197	-37.729	-31.325	8.914	1.00	47.34	O
원자	3120	N	GLY B 198	-39.131	-29.981	7.793	1.00	46.56	N
원자	3121	CA	GLY B 198	-39.922	-28.770	7.677	1.00	46.41	C
원자	3122	C	GLY B 198	-41.272	-28.875	8.367	1.00	46.16	C
원자	3123	O	GLY B 198	-42.196	-29.537	7.879	1.00	45.85	O
원자	3124	N	THR B 199	-41.368	-28.215	9.518	1.00	45.76	N
원자	3125	CA	THR B 199	-42.650	-27.979	10.149	1.00	45.10	C
원자	3126	CB	THR B 199	-43.022	-29.086	11.159	1.00	45.35	C
원자	3127	OG1	THR B 199	-44.403	-29.399	10.985	1.00	46.29	O
원자	3128	CG2	THR B 199	-42.768	-28.664	12.622	1.00	45.42	C
원자	3129	C	THR B 199	-42.691	-26.584	10.756	1.00	44.16	C
원자	3130	O	THR B 199	-43.729	-25.934	10.744	1.00	44.29	O
원자	3131	N	GLN B 200	-41.567	-26.127	11.293	1.00	43.13	N
원자	3132	CA	GLN B 200	-41.419	-24.710	11.596	1.00	42.18	C
원자	3133	CB	GLN B 200	-40.610	-24.467	12.875	1.00	42.68	C
원자	3134	CG	GLN B 200	-41.458	-24.113	14.109	1.00	44.84	C

[0587]

원자	3135	CD GLN B 200	-42.117	-25.339	14.762	1.00	47.67	C
원자	3136	OE1 GLN B 200	-41.546	-25.958	15.671	1.00	48.85	O
원자	3137	NE2 GLN B 200	-43.313	-25.695	14.294	1.00	47.79	N
원자	3138	C GLN B 200	-40.751	-24.058	10.400	1.00	40.71	C
원자	3139	O GLN B 200	-39.781	-24.577	9.857	1.00	40.62	O
원자	3140	N THR B 201	-41.305	-22.940	9.962	1.00	38.96	N
원자	3141	CA THR B 201	-40.718	-22.194	8.877	1.00	37.13	C
원자	3142	CB THR B 201	-41.773	-21.387	8.102	1.00	37.27	C
원자	3143	OG1 THR B 201	-42.365	-20.425	8.986	1.00	37.93	O
원자	3144	CG2 THR B 201	-42.862	-22.301	7.546	1.00	36.41	C
원자	3145	C THR B 201	-39.672	-21.263	9.482	1.00	35.86	C
원자	3146	O THR B 201	-39.858	-20.718	10.580	1.00	35.38	O
원자	3147	N TYR B 202	-38.567	-21.106	8.763	1.00	34.33	N
원자	3148	CA TYR B 202	-37.449	-20.284	9.214	1.00	32.81	C
원자	3149	CB TYR B 202	-36.196	-21.157	9.457	1.00	33.09	C
원자	3150	CG TYR B 202	-36.400	-22.210	10.535	1.00	32.85	C
원자	3151	CD1 TYR B 202	-36.412	-21.861	11.888	1.00	33.52	C
원자	3152	CE1 TYR B 202	-36.617	-22.819	12.887	1.00	34.44	C
원자	3153	CZ TYR B 202	-36.811	-24.148	12.532	1.00	35.04	C
원자	3154	OH TYR B 202	-37.012	-25.109	13.514	1.00	35.25	O
원자	3155	CE2 TYR B 202	-36.803	-24.515	11.189	1.00	34.09	C
원자	3156	CD2 TYR B 202	-36.600	-23.543	10.203	1.00	33.10	C
원자	3157	C TYR B 202	-37.182	-19.152	8.223	1.00	31.33	C
원자	3158	O TYR B 202	-36.856	-19.387	7.054	1.00	31.29	O
원자	3159	N ILE B 203	-37.364	-17.928	8.703	1.00	29.39	N
원자	3160	CA ILE B 203	-37.161	-16.732	7.916	1.00	27.56	C
원자	3161	CB ILE B 203	-38.461	-15.919	7.780	1.00	27.50	C
원자	3162	CG1 ILE B 203	-39.545	-16.748	7.081	1.00	26.72	C
원자	3163	CD1 ILE B 203	-40.953	-16.236	7.303	1.00	26.23	C
원자	3164	CG2 ILE B 203	-38.193	-14.582	7.055	1.00	26.63	C
원자	3165	C ILE B 203	-36.145	-15.869	8.622	1.00	26.84	C
원자	3166	O ILE B 203	-36.281	-15.625	9.815	1.00	27.05	O
원자	3167	N CYS B 204	-35.127	-15.413	7.893	1.00	25.89	N
원자	3168	CA CYS B 204	-34.174	-14.448	8.420	1.00	24.75	C
원자	3169	CB CYS B 204	-32.741	-14.813	8.020	1.00	24.41	C
원자	3170	SG CYS B 204	-32.236	-14.471	6.323	1.00	23.29	S
원자	3171	C CYS B 204	-34.565	-13.058	7.939	1.00	24.63	C
원자	3172	O CYS B 204	-34.925	-12.890	6.788	1.00	24.50	O
원자	3173	N ASN B 205	-34.536	-12.077	8.839	1.00	24.70	N
원자	3174	CA ASN B 205	-34.852	-10.690	8.504	1.00	24.65	C
원자	3175	CB ASN B 205	-35.844	-10.093	9.499	1.00	24.54	C
원자	3176	CG ASN B 205	-36.900	-11.084	9.924	1.00	25.23	C
원자	3177	OD1 ASN B 205	-36.868	-11.583	11.045	1.00	26.19	O
원자	3178	ND2 ASN B 205	-37.827	-11.399	9.022	1.00	24.22	N
원자	3179	C ASN B 205	-33.593	-9.848	8.471	1.00	24.72	C
원자	3180	O ASN B 205	-32.922	-9.665	9.487	1.00	24.58	O
원자	3181	N VAL B 206	-33.288	-9.337	7.284	1.00	24.86	N
원자	3182	CA VAL B 206	-32.080	-8.580	7.034	1.00	24.60	C
원자	3183	CB VAL B 206	-31.342	-9.142	5.800	1.00	24.45	C
원자	3184	CG1 VAL B 206	-30.095	-8.361	5.517	1.00	24.68	C
원자	3185	CG2 VAL B 206	-30.994	-10.602	6.003	1.00	24.13	C
원자	3186	C VAL B 206	-32.492	-7.139	6.798	1.00	24.94	C
원자	3187	O VAL B 206	-33.454	-6.871	6.074	1.00	24.68	O
원자	3188	N ASN B 207	-31.783	-6.223	7.450	1.00	25.56	N
원자	3189	CA ASN B 207	-31.972	-4.792	7.275	1.00	25.96	C

[0588]

원자	3190	CB	ASN B 207	-32.734	-4.187	8.462	1.00	25.94	C
원자	3191	CG	ASN B 207	-33.147	-2.712	8.240	1.00	26.68	C
원자	3192	OD1	ASN B 207	-32.827	-2.088	7.221	1.00	28.22	O
원자	3193	ND2	ASN B 207	-33.860	-2.158	9.210	1.00	25.84	N
원자	3194	C	ASN B 207	-30.601	-4.155	7.132	1.00	26.54	C
원자	3195	O	ASN B 207	-29.727	-4.347	7.970	1.00	26.26	O
원자	3196	N	HIS B 208	-30.412	-3.434	6.035	1.00	27.71	N
원자	3197	CA	HIS B 208	-29.212	-2.658	5.810	1.00	29.08	C
원자	3198	CB	HIS B 208	-28.414	-3.239	4.636	1.00	29.08	C
원자	3199	CG	HIS B 208	-27.294	-2.367	4.165	1.00	29.38	C
원자	3200	ND1	HIS B 208	-26.137	-2.178	4.889	1.00	30.05	N
원자	3201	CE1	HIS B 208	-25.335	-1.362	4.228	1.00	30.69	C
원자	3202	NE2	HIS B 208	-25.929	-1.016	3.100	1.00	30.29	N
원자	3203	CD2	HIS B 208	-27.156	-1.632	3.038	1.00	29.65	C
원자	3204	C	HIS B 208	-29.686	-1.225	5.566	1.00	30.20	C
원자	3205	O	HIS B 208	-29.939	-0.816	4.429	1.00	30.28	O
원자	3206	N	LYS B 209	-29.817	-0.472	6.660	1.00	31.48	N
원자	3207	CA	LYS B 209	-30.436	0.853	6.621	1.00	32.64	C
원자	3208	CB	LYS B 209	-30.640	1.444	8.035	1.00	33.23	C
원자	3209	CG	LYS B 209	-29.382	2.035	8.669	1.00	36.11	C
원자	3210	CD	LYS B 209	-29.571	3.508	9.107	1.00	39.87	C
원자	3211	CE	LYS B 209	-28.294	4.337	8.832	1.00	40.46	C
원자	3212	NZ	LYS B 209	-27.086	3.694	9.449	1.00	41.53	N
원자	3213	C	LYS B 209	-29.759	1.864	5.680	1.00	32.45	C
원자	3214	O	LYS B 209	-30.468	2.659	5.053	1.00	33.14	O
원자	3215	N	PRO B 210	-28.408	1.844	5.569	1.00	32.09	N
원자	3216	CA	PRO B 210	-27.723	2.811	4.692	1.00	31.86	C
원자	3217	CB	PRO B 210	-26.245	2.422	4.824	1.00	31.77	C
원자	3218	CG	PRO B 210	-26.147	1.727	6.106	1.00	31.83	C
원자	3219	CD	PRO B 210	-27.436	0.975	6.255	1.00	32.07	C
원자	3220	C	PRO B 210	-28.134	2.776	3.217	1.00	31.78	C
원자	3221	O	PRO B 210	-27.942	3.754	2.503	1.00	31.88	O
원자	3222	N	SER B 211	-28.682	1.655	2.765	1.00	31.97	N
원자	3223	CA	SER B 211	-29.125	1.523	1.385	1.00	31.94	C
원자	3224	CB	SER B 211	-28.413	0.348	0.730	1.00	32.07	C
원자	3225	OG	SER B 211	-28.850	-0.865	1.329	1.00	32.00	O
원자	3226	C	SER B 211	-30.621	1.267	1.339	1.00	31.91	C
원자	3227	O	SER B 211	-31.161	0.914	0.284	1.00	31.88	O
원자	3228	N	ASN B 212	-31.278	1.444	2.484	1.00	31.80	N
원자	3229	CA	ASN B 212	-32.688	1.087	2.664	1.00	32.25	C
원자	3230	CB	ASN B 212	-33.602	2.203	2.148	1.00	32.77	C
원자	3231	CG	ASN B 212	-34.042	3.164	3.251	1.00	34.32	C
원자	3232	OD1	ASN B 212	-35.243	3.406	3.415	1.00	36.37	O
원자	3233	ND2	ASN B 212	-33.078	3.703	4.020	1.00	33.42	N
원자	3234	C	ASN B 212	-33.080	-0.269	2.060	1.00	31.98	C
원자	3235	O	ASN B 212	-34.125	-0.400	1.406	1.00	32.36	O
원자	3236	N	THR B 213	-32.225	-1.265	2.277	1.00	31.15	N
원자	3237	CA	THR B 213	-32.473	-2.627	1.839	1.00	30.44	C
원자	3238	CB	THR B 213	-31.182	-3.268	1.326	1.00	30.49	C
원자	3239	OG1	THR B 213	-30.652	-2.464	0.270	1.00	30.85	O
원자	3240	CG2	THR B 213	-31.422	-4.683	0.826	1.00	29.90	C
원자	3241	C	THR B 213	-32.974	-3.445	3.013	1.00	30.06	C
원자	3242	O	THR B 213	-32.299	-3.530	4.035	1.00	30.00	O
원자	3243	N	LYS B 214	-34.165	-4.019	2.854	1.00	29.72	N
원자	3244	CA	LYS B 214	-34.760	-4.973	3.794	1.00	29.45	C

[0589]

원자	3245	CB	LYS	B	214	-35.990	-4.378	4.486	1.00	29.13	C
원자	3246	CG	LYS	B	214	-35.714	-3.672	5.810	1.00	29.96	C
원자	3247	CD	LYS	B	214	-37.020	-3.425	6.597	1.00	30.77	C
원자	3248	CE	LYS	B	214	-36.869	-3.777	8.108	1.00	33.33	C
원자	3249	NZ	LYS	B	214	-36.747	-5.277	8.420	1.00	33.09	N
원자	3250	C	LYS	B	214	-35.157	-6.233	3.021	1.00	28.98	C
원자	3251	O	LYS	B	214	-35.815	-6.141	1.973	1.00	29.33	O
원자	3252	N	VAL	B	215	-34.747	-7.398	3.524	1.00	28.32	N
원자	3253	CA	VAL	B	215	-35.061	-8.687	2.900	1.00	27.42	C
원자	3254	CB	VAL	B	215	-33.846	-9.280	2.174	1.00	27.45	C
원자	3255	CG1	VAL	B	215	-34.179	-10.659	1.612	1.00	26.97	C
원자	3256	CG2	VAL	B	215	-33.345	-8.345	1.074	1.00	26.85	C
원자	3257	C	VAL	B	215	-35.510	-9.709	3.934	1.00	27.52	C
원자	3258	O	VAL	B	215	-34.842	-9.915	4.954	1.00	27.61	O
원자	3259	N	ASP	B	216	-36.648	-10.342	3.675	1.00	27.23	N
원자	3260	CA	ASP	B	216	-37.085	-11.465	4.482	1.00	26.96	C
원자	3261	CB	ASP	B	216	-38.539	-11.306	4.914	1.00	26.27	C
원자	3262	CG	ASP	B	216	-38.736	-10.161	5.891	1.00	25.31	C
원자	3263	OD1	ASP	B	216	-37.874	-9.958	6.778	1.00	24.58	O
원자	3264	OD2	ASP	B	216	-39.758	-9.461	5.780	1.00	22.77	O
원자	3265	C	ASP	B	216	-36.925	-12.665	3.593	1.00	27.63	C
원자	3266	O	ASP	B	216	-37.600	-12.775	2.582	1.00	28.05	O
원자	3267	N	LYS	B	217	-35.997	-13.543	3.947	1.00	28.45	N
원자	3268	CA	LYS	B	217	-35.707	-14.720	3.147	1.00	29.42	C
원자	3269	CB	LYS	B	217	-34.230	-14.728	2.723	1.00	29.36	C
원자	3270	CG	LYS	B	217	-33.688	-16.076	2.259	1.00	29.81	C
원자	3271	CD	LYS	B	217	-34.201	-16.472	0.883	1.00	30.52	C
원자	3272	CE	LYS	B	217	-33.128	-16.384	-0.170	1.00	30.29	C
원자	3273	NZ	LYS	B	217	-33.576	-17.114	-1.379	1.00	30.42	N
원자	3274	C	LYS	B	217	-36.071	-15.992	3.903	1.00	30.14	C
원자	3275	O	LYS	B	217	-35.757	-16.141	5.077	1.00	30.05	O
원자	3276	N	ARG	B	218	-36.750	-16.897	3.211	1.00	31.24	N
원자	3277	CA	ARG	B	218	-37.085	-18.203	3.738	1.00	32.23	C
원자	3278	CB	ARG	B	218	-38.349	-18.702	3.059	1.00	32.64	C
원자	3279	CG	ARG	B	218	-38.901	-19.995	3.612	1.00	34.29	C
원자	3280	CD	ARG	B	218	-40.389	-19.978	3.445	1.00	36.99	C
원자	3281	NE	ARG	B	218	-40.975	-21.291	3.630	1.00	40.51	N
원자	3282	CZ	ARG	B	218	-42.286	-21.518	3.641	1.00	43.95	C
원자	3283	NH1	ARG	B	218	-42.733	-22.760	3.820	1.00	45.16	N
원자	3284	NH2	ARG	B	218	-43.152	-20.506	3.478	1.00	42.95	N
원자	3285	C	ARG	B	218	-35.940	-19.145	3.439	1.00	32.52	C
원자	3286	O	ARG	B	218	-35.398	-19.126	2.337	1.00	32.49	O
원자	3287	N	VAL	B	219	-35.570	-19.954	4.430	1.00	33.15	N
원자	3288	CA	VAL	B	219	-34.527	-20.966	4.285	1.00	33.58	C
원자	3289	CB	VAL	B	219	-33.487	-20.872	5.413	1.00	33.12	C
원자	3290	CG1	VAL	B	219	-32.290	-21.754	5.117	1.00	32.72	C
원자	3291	CG2	VAL	B	219	-33.049	-19.449	5.624	1.00	32.94	C
원자	3292	C	VAL	B	219	-35.196	-22.337	4.336	1.00	34.78	C
원자	3293	O	VAL	B	219	-35.702	-22.753	5.371	1.00	34.93	O
원자	3294	N	GLU	B	220	-35.235	-23.034	3.214	1.00	36.20	N
원자	3295	CA	GLU	B	220	-35.828	-24.354	3.214	1.00	37.67	C
원자	3296	CB	GLU	B	220	-36.869	-24.463	2.098	1.00	37.58	C
원자	3297	CG	GLU	B	220	-38.305	-24.421	2.627	1.00	38.80	C
원자	3298	CD	GLU	B	220	-39.355	-24.108	1.560	1.00	38.78	C
원자	3299	OE1	GLU	B	220	-39.171	-24.516	0.393	1.00	40.22	O

[0590]

원자	3300	OE2 GLU B 220	-40.379	-23.461	1.902	1.00	40.32	O
원자	3301	C GLU B 220	-34.762	-25.448	3.116	1.00	38.24	C
원자	3302	O GLU B 220	-33.678	-25.201	2.591	1.00	38.07	O
원자	3303	N PRO B 221	-35.050	-26.647	3.668	1.00	39.25	N
원자	3304	CA PRO B 221	-34.274	-27.859	3.348	1.00	39.91	C
원자	3305	CB PRO B 221	-35.146	-28.979	3.912	1.00	39.70	C
원자	3306	CG PRO B 221	-35.900	-28.341	5.025	1.00	39.32	C
원자	3307	CD PRO B 221	-36.109	-26.912	4.663	1.00	39.11	C
원자	3308	C PRO B 221	-34.153	-28.004	1.828	1.00	40.78	C
원자	3309	O PRO B 221	-35.078	-27.615	1.111	1.00	40.82	O
원자	3310	N LYS B 222	-33.045	-28.550	1.328	1.00	41.84	N
원자	3311	CA LYS B 222	-32.761	-28.440	-0.120	1.00	42.82	C
원자	3312	CB LYS B 222	-31.265	-28.178	-0.386	1.00	43.17	C
원자	3313	CG LYS B 222	-30.310	-29.399	-0.243	1.00	45.07	C
원자	3314	CD LYS B 222	-30.156	-30.192	-1.577	1.00	48.01	C
원자	3315	CE LYS B 222	-29.948	-29.268	-2.804	1.00	48.25	C
원자	3316	NZ LYS B 222	-30.358	-29.916	-4.076	1.00	48.65	N
원자	3317	C LYS B 222	-33.332	-29.551	-1.020	1.00	42.79	C
원자	3318	O LYS B 222	-33.363	-30.725	-0.650	1.00	42.87	O
원자	3319	MG MG M301	2.841	11.391	39.790	1.00	8.56	MG
원자	3320	MG MG M302	5.388	12.268	36.963	1.00	18.93	MG
원자	3321	MG MG M303	-5.933	-18.358	36.217	1.00	21.89	MG
원자	3322	O25 SIP S 401	3.817	13.000	38.270	1.00	16.16	O
원자	3323	P22 SIP S 401	3.655	14.241	39.119	1.00	13.18	P
원자	3324	O23 SIP S 401	3.754	13.948	40.575	1.00	15.50	O
원자	3325	O24 SIP S 401	4.460	15.415	38.652	1.00	15.05	O
원자	3326	O1 SIP S 401	2.092	14.603	38.970	1.00	13.56	O
원자	3327	C1 SIP S 401	1.636	15.415	37.900	1.00	14.35	C
원자	3328	C2 SIP S 401	1.331	14.595	36.642	1.00	15.91	C
원자	3329	N2 SIP S 401	1.053	13.159	36.959	1.00	13.57	N
원자	3330	C3 SIP S 401	0.155	15.223	35.858	1.00	15.55	C
원자	3331	O3 SIP S 401	-0.017	16.639	36.204	1.00	12.84	O
원자	3332	C4 SIP S 401	0.301	14.960	34.334	1.00	15.87	C
원자	3333	C5 SIP S 401	1.474	14.826	33.661	1.00	14.59	C
원자	3334	C6 SIP S 401	1.345	14.559	32.129	1.00	13.79	C
원자	3335	C7 SIP S 401	1.875	15.700	31.195	1.00	15.17	C
원자	3336	C8 SIP S 401	1.066	17.100	31.114	1.00	16.31	C
원자	3337	C9 SIP S 401	-0.506	16.916	30.812	1.00	15.46	C
원자	3338	C10 SIP S 401	-0.991	18.201	30.160	1.00	16.66	C
원자	3339	C11 SIP S 401	-2.469	17.863	29.502	1.00	17.84	C
원자	3340	C12 SIP S 401	-2.393	18.695	27.985	1.00	17.29	C
원자	3341	C13 SIP S 401	-3.547	19.687	27.832	1.00	19.49	C
원자	3342	C14 SIP S 401	-3.284	20.566	26.751	1.00	20.27	C
원자	3343	C15 SIP S 401	-3.587	22.102	27.308	1.00	19.06	C
원자	3344	C16 SIP S 401	-2.345	22.906	28.099	1.00	17.62	C
원자	3345	C17 SIP S 401	-3.003	23.690	29.282	1.00	18.69	C
원자	3346	C18 SIP S 401	-2.805	25.197	29.120	1.00	18.34	C

[0591]

[0592]

2. 구조 결정 및 정밀화. 완전한 X선 회절 데이터를 단일 Fab/SIP 복합체 공결정에 대해 수집하였고, X선 결정 구조를 해석하였다. 데이터 수집을 완료하였다. 물 분자 및 Ca^{2+} 가 제거된 Q425 모노클로날 항체 Fab 단편 (pdb 코드 2ADG) (문헌 [T. Zhou et al., 2005 PNAS 102: 14575])에 대한 좌표를 프로브로 사용하기 위해 제조하였고, 프로그램 페이저(Phaser)를 이용하여 분자 대체를 10.0 내지 4.0 Å 사이의 모든 데이터에 대해 수행하였다 (문헌 [McCoy, A.J., et al., Phaser Crystallography Software. J. Appl Crystallogr., 2007. 40: p. 658-674]).

[0593]

분리체(separate body)로서 처리된 각각의 4개의 이뮤노글로빈 도메인으로의 3.50Å에 대한 모든 데이터를 이용한 프로그램 Refmac5에 의한 강체(rigid body) 정밀화 (문헌 [Murshudov, G.N., A.A. Vagin, and E.J. Dodson (1997) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr. 53: 240-55])는 R-인자를 45.7% (R-자유 45.3%)로 낮추었다. 모든 데이터에 대한 구속 정밀화는 추가로 R-인자를 36.1% (R-자유 41.0%)로 낮추었다. 이 시점에서, 아미노산 측쇄가 항-SIP 서열로 변경되었고, 루프 재건을 프로그램 엑스탈뷰(Xtalview)에서 $2|F_0-F_C|$ 차이 전자 밀도 맵으로 수행하였다 (문헌 [McRee, D.E. (1999) J Struct Biol., 125 : 156-65]). 추가 정밀화시, 명백한 양성 전자 밀도가 항체 Fab 단편의 에피토프 결합 부위 내에 F_0-F_C 차이 맵에서 관찰되었다.

[0594]

스핑고신-1-포스페이트에 대한 좌표를 Hic-up 서버 (헤테로-화합물 정보 센터 - 읍살라)로부터 입수한 스팅고신의 3-히드록실 기에 포스페이트 기를 첨가함으로써 제조하였다. 문헌 [Kleywegt, G.J. and T.A. Jones(1998) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr. 54: 1119-31]. 생성된 지질 구조에 대한 라이브러리를 모노머 라이브러리 스케처(Monomer Library Sketcher) 프로그램에서 제조하였고 (문헌 [Collaborative Computational Project, Number 4, Acta Crystallogr D Biol Crystallogr, 1994. 50(Pt 5): 760-3.]), 양성 피크 전자 밀도

로 도입하였다. 추가로, 2개의 Ca^{2+} , 1개의 Mg^{2+} , 1개의 에틸렌 글리콜 분자 및 20개의 H_2O 분자를 첨가하였다. 본 발명자들의 현재 항-S1P Fab/S1P 복합체 결정 모델은 탁월한 입체화학, 및 20%의 최종 결정 R-인자 및 26%의 R-자유를 나타내었다 (도 1d).

[0595] 본원에 보고된 2.7Å에서의 LT1009Fab/S1P 복합체의 거의 완전한 X선 결정 구조 이외에도, 본 발명자들은 또한 최근에 버클리 국립 연구소(Berkeley National Laboratory)의 어드밴스드 라이트 소스(Advanced Light Source) 빔라인 5.0.1의 ADSC 200 CCD 검출기 상에서 고에너지 싱크로트론 방사선을 이용하여 1.9Å 분해능으로 정밀화된 X선 반사 강도의 완전한 세트를 기록하는 것에 성공하였다.

[0596] 1.9Å 분해능에서의 좌표를 하기 표 11에 나타내었고, RCSB 단백질 데이터뱅크에 제출하였다. 표 11의 정밀화 pdb 파일은 항체 단편-항원 결정의 가교 금속이 칼슘임을 명백하게 한다. 게다가, 5개의 마그네슘 원자 및 64개의 물 원자를 정밀화 모델에 첨가하여, S1P의 적절한 입체화학으로 간주하였다.

표 11

1.9Å 분해능에서의 FaB/S1P 공결정 X선 좌표

```

헤더 ---                XX-XXX-XX  xxxx
화합물 ---
비고 3
비고 3 정밀화.
비고 3 프로그램      : REFMAC 5.2.0019
비고 3 제작자       : MURSHUDOV,VAGIN,DODSON
비고 3
비고 3 정밀화 목적 : 최대 우도
비고 3
비고 3 정밀화에 사용된 데이터.
비고 3 분해능 범위 고 (옹스트롬): 1.90
비고 3 분해능 범위 저 (옹스트롬): 69.34
비고 3 데이터 컷오프      (시그마(F)): 없음
비고 3 범위에 대한 완전성 (%) : 96.96
비고 3 반사 횟수          : 47882
비고 3
비고 3 정밀화에 사용된 데이터에 적합화.
비고 3 교차-검증 방법      : 전반에 걸쳐
비고 3 자유 R 값 시험 세트 선별 : 무작위
비고 3 R 값      (작업 + 시험 세트): 0.19159
비고 3 R 값      (작업 세트): 0.19016
    
```

[0597]

- 비고 3 자유 R 값 : 0.21902
- 비고 3 자유 R 값 시험 세트 크기 (%) : 5.1
- 비고 3 자유 R 값 시험 세트 계수 : 2548
- 비고 3
- 비고 3 가장 높은 분해능 빈에서의 적합화.
- 비고 3 사용된 빈의 총 수 : 20
- 비고 3 빈 분해능 범위 고 : 1.901
- 비고 3 빈 분해능 범위 저 : 1.951
- 비고 3 빈에서의 반사 (작업 세트): 2601
- 비고 3 빈 완전성 (작업+시험) (%) : 72.83
- 비고 3 빈 R 값 (작업 세트): 0.257
- 비고 3 빈 자유 R 값 세트 계수 : 147
- 비고 3 빈 자유 R 값 : 0.276
- 비고 3
- 비고 3 정밀화에 사용된 비-수소 원자의 수.
- 비고 3 모든 원자 : 3676
- 비고 3
- 비고 3 B 값.
- 비고 3 월슨 플롯으로부터 (A**2): 널
- 비고 3 평균 B 값 (전체, A**2): 28.232
- 비고 3 전체 비등방성 B 값.
- 비고 3 B11 (A**2): 0.54
- 비고 3 B22 (A**2): -1.26
- 비고 3 B33 (A**2): 0.72
- 비고 3 B12 (A**2): 0.00
- 비고 3 B13 (A**2): 0.00
- 비고 3 B23 (A**2): 0.00
- 비고 3
- 비고 3 추정 전체 좌표 오차.
- 비고 3 R 값에 기초한 ESU (A): 0.124
- 비고 3 자유 R 값에 기초한 ESU (A): 0.119
- 비고 3 최대 우도에 기초한 ESU (A): 0.082
- 비고 3 최대 우도에 기초한 B 값에 대한 ESU (A**2): 2.810
- 비고 3
- 비고 3 상관 계수.
- 비고 3 상관 계수 FO-FC : 0.958
- 비고 3 상관 계수 FO-FC 자유 : 0.943
- 비고 3
- 비고 3 이상 값으로부터의 RMS 편차
- 비고 3 결합 길이 정밀화 원자 (A): 계수 RMS 가중치 3471 ; 0.013 ; 0.022
- 비고 3 결합 각도 정밀화 원자 (°): 4715 ; 1.542 ; 1.954
- 비고 3 비틀림각, 기간 1 (°): 433 ; 8.849 ; 5.000
- 비고 3 비틀림각, 기간 2 (°): 141 ; 35.921 ; 24.752
- 비고 3 비틀림각, 기간 3 (°): 567 ; 15.264 ; 15.000
- 비고 3 비틀림각, 기간 4 (°): 11 ; 21.612 ; 15.000
- 비고 3 키랄-중심 속박 (A**3): 527 ; 0.106 ; 0.200
- 비고 3 일반 평면 정밀화 원자 (A): 2595 ; 0.005 ; 0.020
- 비고 3 비-결합 접촉 정밀화 원자 (A): 1442 ; 0.194 ; 0.200
- 비고 3 비-결합 비틀림 정밀화 원자 (A): 2341 ; 0.299 ; 0.200
- 비고 3 H-결합 (X...Y) 정밀화 원자 (A): 287 ; 0.137 ; 0.200
- 비고 3 POTENTIAL METAL-ION 정밀화 원자 (A): 12 ; 0.223 ; 0.200
- 비고 3 대칭 VDW 정밀화 원자 (A): 27 ; 0.110 ; 0.200
- 비고 3 대칭 H-결합 정밀화 원자 (A): 13 ; 0.153 ; 0.200
- 비고 3

[0598]

비고 3 등방성 열 인자 속박. 계수 RMS 가중치
 비고 3 주쇄 결합 정밀화 원자 (A**2): 2235 ; 0.913 ; 1.500
 비고 3 주쇄 각도 정밀화 원자 (A**2): 3527 ; 1.506 ; 2.000
 비고 3 측쇄 결합 정밀화 원자 (A**2): 1431 ; 2.102 ; 3.000
 비고 3 측쇄 각도 정밀화 원자 (A**2): 1188 ; 3.370 ; 4.500
 비고 3
 비고 3 NCS 속박 통계
 비고 3 NCS 군의 수 : 널
 비고 3
 비고 3
 비고 3 TLS 상세
 비고 3 TLS 군의 수 : 널
 비고 3
 비고 3
 비고 3 벌크 용매 모델링.
 비고 3 이용된 방법 : 차폐
 비고 3 차폐 계산용 파라미터
 비고 3 VDW 프로브 반경 : 1.40
 비고 3 이온 프로브 반경 : 0.80
 비고 3 수축 반경 : 0.80
 비고 3
 비고 3 기타 정밀화 비고:
 비고 3 수소가 라이딩 위치에 첨가됨
 비고 3
 비고 40
 비고 40 볼프로비티 (MOLPROBITY) 구조 검증
 비고 40 프로그램 : 볼프로비티 (KING, REDUCE, AND PROBE)
 비고 40 제작자 : I.W.DAVIS,V.B.CHEN,
 비고 40 : R.MIMMORMINO,J.J.HEADD,W.B.ARENDALL,J.M.WORD
 비고 40 URL : HTTP://KINEMAGE.BIOCHEM.DUKE.EDU/MOLPROBITY/
 비고 40 제작자 : I.W.DAVIS,A.LEAVER-FAY,V.B.CHEN,J.N.BLOCK,
 비고 40 : G.J.KAPRAL,X.WANG,L.W.MURRAY,W.B.ARENDALL,
 비고 40 : J.SNOEYINK,J.S.RICHARDSON,D.C.RICHARDSON
 비고 40 참고문헌 : MOLPROBITY: ALL-ATOM CONTACTS AND STRUCTURE
 비고 40 : VALIDATION FOR PROTEINS AND NUCLEIC ACIDS
 비고 40 : NUCLEIC ACIDS RESEARCH. 2007;35:W375-83.
 비고 40 볼프로비티 출력 스코어:
 비고 40 전체-원자 충돌스코어 : 8.01
 비고 40 불량한 회전이상질체 : 2.9% 11/380 (표적 0-1%)
 비고 40 라마찬드란 이상치 : 0.2% 1/431 (표적 0.2%)
 비고 40 지지되는 (FAVORED) 라마찬드란 : 96.5% 416/431 (표적 98.0%)
 SS결합 1 CYS H 140 CYS H 196
 SS결합 2 CYS L 23 CYS L 88
 SS결합 3 CYS L 134 CYS L 194
 SS결합 4 CYS H 22 CYS H 92
 CISPEP 1 GLN H 105 GLY H 106 0.00
 CISPEP 2 PHE H 146 PRO H 147 0.00
 CISPEP 3 GLU H 148 PRO H 149 0.00
 CISPEP 4 SER H 173 GLY H 174 0.00
 CISPEP 5 GLY H 174 LEU H 175 0.00
 CISPEP 6 SER H 188 LEU H 189 0.00
 CISPEP 7 LEU H 189 GLY H 190 0.00
 CISPEP 8 SER L 7 PRO L 8 0.00
 CISPEP 9 LEU L 94 PRO L 95 0.00
 CISPEP 10 TYR L 140 PRO L 141 0.00

[0599]

CRYST1	66.052	70.889	138.719	90.00	90.00	90.00	P 21 21 21	0
스케일 1	0.015140	0.000000	0.000000	0.000000				
스케일 2	0.000000	0.014107	0.000000	0.000000				
스케일 3	0.000000	0.000000	0.007209	0.000000				
원자	1	N	GLU H 1	-25.584	14.762	35.504	1.00 42.70	N
원자	2	CA	GLU H 1	-24.140	14.508	35.738	1.00 42.38	C
원자	3	CB	GLU H 1	-23.924	13.093	36.291	1.00 43.50	C
원자	4	CG	GLU H 1	-23.011	13.058	37.553	1.00 47.73	C
원자	5	CD	GLU H 1	-21.512	12.964	37.237	1.00 51.40	C
원자	6	OE1	GLU H 1	-21.144	12.225	36.301	1.00 53.87	O
원자	7	OE2	GLU H 1	-20.698	13.611	37.939	1.00 53.58	O
원자	8	C	GLU H 1	-23.337	14.731	34.457	1.00 40.58	C
원자	9	O	GLU H 1	-23.872	15.201	33.442	1.00 40.25	O
원자	10	N	VAL H 2	-22.047	14.422	34.525	1.00 38.73	N
원자	11	CA	VAL H 2	-21.122	14.671	33.432	1.00 36.63	C
원자	12	CB	VAL H 2	-19.648	14.455	33.881	1.00 36.74	C
원자	13	CG1	VAL H 2	-18.693	14.651	32.712	1.00 36.33	C
원자	14	CG2	VAL H 2	-19.285	15.392	35.036	1.00 36.09	C
원자	15	C	VAL H 2	-21.464	13.748	32.258	1.00 35.63	C
원자	16	O	VAL H 2	-21.556	12.532	32.423	1.00 35.55	O
원자	17	N	GLN H 3	-21.684	14.332	31.085	1.00 33.92	N
원자	18	CA	GLN H 3	-21.805	13.548	29.866	1.00 33.06	C
원자	19	CB	GLN H 3	-23.252	13.444	29.398	1.00 33.60	C
원자	20	CG	GLN H 3	-24.234	12.931	30.418	1.00 37.43	C
원자	21	CD	GLN H 3	-25.648	12.977	29.871	1.00 42.54	C
원자	22	OE1	GLN H 3	-25.916	12.486	28.766	1.00 43.38	O
원자	23	NE2	GLN H 3	-26.556	13.591	30.626	1.00 44.39	N
원자	24	C	GLN H 3	-21.015	14.206	28.765	1.00 31.21	C
원자	25	O	GLN H 3	-21.075	15.422	28.602	1.00 30.88	O
원자	26	N	LEU H 4	-20.293	13.385	28.007	1.00 29.21	N
원자	27	CA	LEU H 4	-19.610	13.801	26.787	1.00 27.36	C
원자	28	CB	LEU H 4	-18.136	13.378	26.826	1.00 26.77	C
원자	29	CG	LEU H 4	-17.151	14.334	27.538	1.00 26.93	C
원자	30	CD1	LEU H 4	-17.563	14.680	28.967	1.00 26.48	C
원자	31	CD2	LEU H 4	-15.724	13.789	27.510	1.00 26.44	C
원자	32	C	LEU H 4	-20.352	13.115	25.645	1.00 27.52	C
원자	33	O	LEU H 4	-20.476	11.886	25.641	1.00 26.87	O
원자	34	N	VAL H 5	-20.892	13.906	24.718	1.00 26.33	N
원자	35	CA	VAL H 5	-21.694	13.352	23.619	1.00 26.62	C
원자	36	CB	VAL H 5	-23.160	13.890	23.613	1.00 26.60	C
원자	37	CG1	VAL H 5	-23.993	13.170	22.554	1.00 27.97	C
원자	38	CG2	VAL H 5	-23.790	13.710	24.987	1.00 26.56	C
원자	39	C	VAL H 5	-21.038	13.583	22.274	1.00 26.22	C
원자	40	O	VAL H 5	-20.810	14.730	21.863	1.00 26.22	O
원자	41	N	GLN H 6	-20.742	12.480	21.586	1.00 25.02	N
원자	42	CA	GLN H 6	-20.087	12.537	20.307	1.00 24.44	C
원자	43	CB	GLN H 6	-19.005	11.445	20.195	1.00 24.68	C
원자	44	CG	GLN H 6	-17.894	11.575	21.273	1.00 23.01	C
원자	45	CD	GLN H 6	-16.725	10.626	21.059	1.00 24.34	C
원자	46	OE1	GLN H 6	-16.373	9.856	21.951	1.00 24.47	O
원자	47	NE2	GLN H 6	-16.121	10.669	19.881	1.00 24.70	N
원자	48	C	GLN H 6	-21.072	12.474	19.142	1.00 24.51	C
원자	49	O	GLN H 6	-22.188	11.976	19.286	1.00 24.52	O
원자	50	N	SER H 7	-20.626	12.973	17.999	1.00 24.55	N
원자	51	CA	SER H 7	-21.401	12.991	16.770	1.00 24.74	C

[0600]

원자	52	CB	SER H	7	-20.842	14.031	15.797	1.00	24.69	C
원자	53	OG	SER H	7	-19.459	13.832	15.528	1.00	25.46	O
원자	54	C	SER H	7	-21.428	11.586	16.159	1.00	25.32	C
원자	55	O	SER H	7	-20.657	10.702	16.583	1.00	25.24	O
원자	56	N	GLY H	8	-22.323	11.379	15.190	1.00	24.82	N
원자	57	CA	GLY H	8	-22.606	10.035	14.649	1.00	24.98	C
원자	58	C	GLY H	8	-21.567	9.453	13.716	1.00	25.25	C
원자	59	O	GLY H	8	-20.640	10.158	13.278	1.00	25.03	O
원자	60	N	ALAH	9	-21.729	8.159	13.393	1.00	24.59	N
원자	61	CA	ALAH	9	-20.777	7.435	12.565	1.00	25.05	C
원자	62	CB	ALAH	9	-21.230	5.976	12.335	1.00	24.99	C
원자	63	C	ALAH	9	-20.581	8.128	11.232	1.00	25.21	C
원자	64	O	ALAH	9	-21.511	8.714	10.702	1.00	25.34	O
원자	65	N	GLUH	10	-19.374	8.042	10.698	1.00	25.39	N
원자	66	CA	GLUH	10	-19.040	8.690	9.439	1.00	26.02	C
원자	67	CB	GLUH	10	-17.981	9.778	9.670	1.00	26.03	C
원자	68	CG	GLUH	10	-18.455	10.898	10.595	1.00	27.77	C
원자	69	CD	GLUH	10	-19.276	11.985	9.878	1.00	30.78	C
원자	70	OE1	GLUH	10	-19.411	11.959	8.624	1.00	31.23	O
원자	71	OE2	GLUH	10	-19.780	12.879	10.588	1.00	32.65	O
원자	72	C	GLUH	10	-18.504	7.677	8.459	1.00	26.07	C
원자	73	O	GLUH	10	-17.748	6.777	8.826	1.00	25.43	O
원자	74	N	VAL H	11	-18.901	7.828	7.204	1.00	26.26	N
원자	75	CA	VAL H	11	-18.352	7.024	6.135	1.00	26.79	C
원자	76	CB	VAL H	11	-19.383	5.983	5.599	1.00	27.14	C
원자	77	CG1	VAL H	11	-18.728	5.104	4.551	1.00	26.07	C
원자	78	CG2	VAL H	11	-19.944	5.122	6.750	1.00	26.92	C
원자	79	C	VAL H	11	-17.869	7.960	5.025	1.00	27.42	C
원자	80	O	VAL H	11	-18.633	8.775	4.518	1.00	27.77	O
원자	81	N	LYSH	12	-16.600	7.833	4.660	1.00	28.18	N
원자	82	CA	LYSH	12	-15.936	8.782	3.775	1.00	29.27	C
원자	83	CB	LYSH	12	-15.092	9.766	4.606	1.00	29.50	C
원자	84	CG	LYSH	12	-15.924	10.639	5.523	1.00	29.78	C
원자	85	CD	LYSH	12	-16.455	11.830	4.741	1.00	34.08	C
원자	86	CE	LYSH	12	-17.610	12.450	5.445	1.00	34.63	C
원자	87	NZ	LYSH	12	-17.926	13.743	4.802	1.00	36.50	N
원자	88	C	LYSH	12	-15.037	8.073	2.794	1.00	30.18	C
원자	89	O	LYSH	12	-14.688	6.908	2.991	1.00	30.40	O
원자	90	N	LYSH	13	-14.663	8.792	1.738	1.00	30.69	N
원자	91	CA	LYSH	13	-13.685	8.336	0.764	1.00	32.21	C
원자	92	CB	LYSH	13	-14.113	8.787	-0.634	1.00	32.87	C
원자	93	CG	LYSH	13	-14.722	7.705	-1.488	1.00	35.72	C
원자	94	CD	LYSH	13	-16.200	7.808	-1.550	1.00	38.02	C
원자	95	CE	LYSH	13	-16.685	7.002	-2.718	1.00	38.58	C
원자	96	NZ	LYSH	13	-18.158	6.895	-2.636	1.00	41.40	N
원자	97	C	LYSH	13	-12.303	8.912	1.065	1.00	32.26	C
원자	98	O	LYSH	13	-12.206	10.005	1.618	1.00	32.37	O
원자	99	N	PRO H	14	-11.235	8.196	0.679	1.00	32.82	N
원자	100	CA	PRO H	14	-9.898	8.768	0.839	1.00	33.44	C
원자	101	CB	PRO H	14	-8.977	7.741	0.178	1.00	33.65	C
원자	102	CG	PRO H	14	-9.764	6.460	0.163	1.00	33.39	C
원자	103	CD	PRO H	14	-11.203	6.848	0.082	1.00	32.65	C
원자	104	C	PRO H	14	-9.786	10.117	0.129	1.00	33.97	C
원자	105	O	PRO H	14	-10.321	10.283	-0.983	1.00	34.04	O
원자	106	N	GLY H	15	-9.110	11.064	0.783	1.00	33.80	N

[0601]

원자	107	CA	GLY H 15	-8.945	12.423	0.267	1.00	33.42	C
원자	108	C	GLY H 15	-9.993	13.413	0.742	1.00	33.33	C
원자	109	O	GLY H 15	-9.806	14.619	0.584	1.00	33.64	O
원자	110	N	GLUH 16	-11.103	12.930	1.302	1.00	32.65	N
원자	111	CA	GLUH 16	-12.174	13.817	1.765	1.00	32.37	C
원자	112	CB	GLUH 16	-13.509	13.085	1.848	1.00	33.21	C
원자	113	CG	GLUH 16	-14.016	12.555	0.508	1.00	33.94	C
원자	114	CD	GLUH 16	-15.461	12.105	0.551	1.00	38.29	C
원자	115	OE1	GLUH 16	-16.122	12.222	-0.505	1.00	40.04	O
원자	116	OE2	GLUH 16	-15.944	11.622	1.609	1.00	37.08	O
원자	117	C	GLUH 16	-11.831	14.406	3.127	1.00	32.13	C
원자	118	O	GLUH 16	-10.989	13.864	3.841	1.00	32.05	O
원자	119	N	SER H 17	-12.485	15.502	3.490	1.00	31.67	N
원자	120	CA	SER H 17	-12.224	16.136	4.783	1.00	31.67	C
원자	121	CB	SER H 17	-12.124	17.662	4.644	1.00	31.54	C
원자	122	OG	SER H 17	-13.409	18.231	4.467	1.00	34.51	O
원자	123	C	SER H 17	-13.321	15.751	5.748	1.00	30.76	C
원자	124	O	SER H 17	-14.395	15.287	5.333	1.00	31.35	O
원자	125	N	LEUH 18	-13.066	15.922	7.042	1.00	29.23	N
원자	126	CA	LEUH 18	-14.022	15.491	8.052	1.00	27.95	C
원자	127	CB	LEUH 18	-13.929	13.957	8.252	1.00	27.91	C
원자	128	CG	LEUH 18	-14.707	13.332	9.427	1.00	26.77	C
원자	129	CD1	LEUH 18	-16.197	13.438	9.192	1.00	26.43	C
원자	130	CD2	LEUH 18	-14.293	11.862	9.651	1.00	27.87	C
원자	131	C	LEUH 18	-13.780	16.198	9.379	1.00	27.37	C
원자	132	O	LEUH 18	-12.641	16.346	9.802	1.00	27.23	O
원자	133	N	LYSH 19	-14.862	16.607	10.026	1.00	27.05	N
원자	134	CA	LYSH 19	-14.812	17.161	11.347	1.00	27.65	C
원자	135	CB	LYSH 19	-15.040	18.687	11.325	1.00	28.06	C
원자	136	CG	LYSH 19	-15.181	19.333	12.724	1.00	30.76	C
원자	137	CD	LYSH 19	-14.609	20.766	12.772	1.00	34.77	C
원자	138	CE	LYSH 19	-15.520	21.786	12.160	1.00	37.70	C
원자	139	NZ	LYSH 19	-15.028	23.170	12.446	1.00	39.11	N
원자	140	C	LYSH 19	-15.848	16.443	12.198	1.00	27.22	C
원자	141	O	LYSH 19	-17.048	16.398	11.866	1.00	27.13	O
원자	142	N	ILE H 20	-15.370	15.834	13.279	1.00	25.36	N
원자	143	CA	ILE H 20	-16.260	15.212	14.240	1.00	24.49	C
원자	144	CB	ILE H 20	-15.888	13.701	14.495	1.00	24.49	C
원자	145	CG1	ILE H 20	-14.527	13.554	15.189	1.00	23.69	C
원자	146	CD1	ILE H 20	-14.163	12.053	15.516	1.00	24.14	C
원자	147	CG2	ILE H 20	-15.912	12.911	13.182	1.00	22.81	C
원자	148	C	ILE H 20	-16.245	16.036	15.522	1.00	24.86	C
원자	149	O	ILE H 20	-15.338	16.858	15.724	1.00	24.16	O
원자	150	N	SER H 21	-17.228	15.815	16.386	1.00	24.93	N
원자	151	CA	SER H 21	-17.410	16.659	17.549	1.00	25.93	C
원자	152	CB	SER H 21	-18.507	17.703	17.277	1.00	25.57	C
원자	153	OG	SER H 21	-19.782	17.087	17.197	1.00	27.68	O
원자	154	C	SER H 21	-17.751	15.892	18.822	1.00	25.98	C
원자	155	O	SER H 21	-18.177	14.739	18.782	1.00	26.02	O
원자	156	N	CYSH 22	-17.567	16.574	19.946	1.00	26.41	N
원자	157	CA	CYSH 22	-17.794	16.061	21.280	1.00	25.98	C
원자	158	CB	CYSH 22	-16.462	15.549	21.873	1.00	25.90	C
원자	159	SG	CYSH 22	-16.480	15.066	23.619	1.00	29.58	S
원자	160	C	CYSH 22	-18.338	17.216	22.117	1.00	26.37	C
원자	161	O	CYSH 22	-17.628	18.202	22.383	1.00	25.92	O

[0602]

원자	162	N	GLNH	23	-19.588	17.094	22.539	1.00	26.72	N
원자	163	CA	GLNH	23	-20.224	18.139	23.328	1.00	27.85	C
원자	164	CB	GLNH	23	-21.585	18.522	22.722	1.00	27.62	C
원자	165	CG	GLNH	23	-22.251	19.716	23.433	1.00	28.84	C
원자	166	CD	GLNH	23	-23.440	20.260	22.654	1.00	29.75	C
원자	167	OE1	GLNH	23	-24.180	19.505	22.014	1.00	31.53	O
원자	168	NE2	GLNH	23	-23.638	21.566	22.721	1.00	29.67	N
원자	169	C	GLNH	23	-20.387	17.741	24.787	1.00	27.91	C
원자	170	O	GLNH	23	-20.912	16.669	25.090	1.00	27.65	O
원자	171	N	SERH	24	-19.940	18.623	25.686	1.00	28.29	N
원자	172	CA	SERH	24	-19.937	18.362	27.121	1.00	29.03	C
원자	173	CB	SERH	24	-18.694	18.964	27.770	1.00	28.96	C
원자	174	OG	SERH	24	-17.536	18.268	27.352	1.00	30.05	O
원자	175	C	SERH	24	-21.159	18.936	27.807	1.00	29.93	C
원자	176	O	SERH	24	-21.588	20.046	27.484	1.00	30.30	O
원자	177	N	PHEH	25	-21.700	18.171	28.754	1.00	30.53	N
원자	178	CA	PHEH	25	-22.838	18.578	29.581	1.00	30.91	C
원자	179	CB	PHEH	25	-24.113	17.822	29.175	1.00	31.55	C
원자	180	CG	PHEH	25	-24.494	17.988	27.722	1.00	32.15	C
원자	181	CD1	PHEH	25	-23.952	17.156	26.742	1.00	33.62	C
원자	182	CE1	PHEH	25	-24.299	17.303	25.390	1.00	33.50	C
원자	183	CZ	PHEH	25	-25.216	18.290	25.006	1.00	34.10	C
원자	184	CE2	PHEH	25	-25.769	19.128	25.976	1.00	33.96	C
원자	185	CD2	PHEH	25	-25.408	18.973	27.330	1.00	34.42	C
원자	186	C	PHEH	25	-22.516	18.265	31.035	1.00	31.14	C
원자	187	O	PHEH	25	-21.734	17.339	31.319	1.00	31.16	O
원자	188	N	GLYH	26	-23.096	19.051	31.946	1.00	30.56	N
원자	189	CA	GLYH	26	-23.089	18.739	33.375	1.00	30.56	C
원자	190	C	GLYH	26	-21.873	19.188	34.170	1.00	30.54	C
원자	191	O	GLYH	26	-21.704	18.798	35.317	1.00	30.59	O
원자	192	N	TYRH	27	-21.028	20.018	33.567	1.00	30.77	N
원자	193	CA	TYRH	27	-19.856	20.561	34.260	1.00	30.70	C
원자	194	CB	TYRH	27	-18.720	19.510	34.351	1.00	30.09	C
원자	195	CG	TYRH	27	-17.959	19.253	33.046	1.00	29.59	C
원자	196	CD1	TYRH	27	-16.778	19.952	32.761	1.00	29.68	C
원자	197	CE1	TYRH	27	-16.082	19.744	31.579	1.00	27.94	C
원자	198	CZ	TYRH	27	-16.559	18.807	30.659	1.00	27.90	C
원자	199	OH	TYRH	27	-15.860	18.600	29.488	1.00	27.86	O
원자	200	CE2	TYRH	27	-17.724	18.095	30.913	1.00	27.86	C
원자	201	CD2	TYRH	27	-18.429	18.331	32.100	1.00	29.32	C
원자	202	C	TYRH	27	-19.402	21.823	33.517	1.00	31.13	C
원자	203	O	TYRH	27	-19.917	22.127	32.439	1.00	31.42	O
원자	204	N	ILEH	28	-18.431	22.538	34.081	1.00	31.17	N
원자	205	CA	ILEH	28	-17.920	23.753	33.466	1.00	31.31	C
원자	206	CB	ILEH	28	-17.407	24.768	34.549	1.00	31.56	C
원자	207	CG1	ILEH	28	-18.533	25.109	35.540	1.00	32.47	C
원자	208	CD1	ILEH	28	-18.049	25.662	36.901	1.00	33.38	C
원자	209	CG2	ILEH	28	-16.885	26.046	33.887	1.00	32.01	C
원자	210	C	ILEH	28	-16.816	23.374	32.486	1.00	29.91	C
원자	211	O	ILEH	28	-15.756	22.892	32.894	1.00	29.97	O
원자	212	N	PHEH	29	-17.091	23.581	31.201	1.00	29.12	N
원자	213	CA	PHEH	29	-16.219	23.185	30.077	1.00	28.42	C
원자	214	CB	PHEH	29	-16.855	23.708	28.787	1.00	28.86	C
원자	215	CG	PHEH	29	-16.195	23.253	27.519	1.00	28.68	C
원자	216	CD1	PHEH	29	-15.932	21.901	27.282	1.00	27.96	C

[0603]

원자	217	CE1 PHE H 29	-15.359	21.490	26.077	1.00	27.89	C
원자	218	CZ PHE H 29	-15.061	22.425	25.091	1.00	28.95	C
원자	219	CE2 PHE H 29	-15.349	23.799	25.316	1.00	27.14	C
원자	220	CD2 PHE H 29	-15.906	24.187	26.513	1.00	24.67	C
원자	221	C PHE H 29	-14.783	23.720	30.220	1.00	28.33	C
원자	222	O PHE H 29	-13.808	22.975	30.051	1.00	26.93	O
원자	223	N ILE H 30	-14.661	25.008	30.561	1.00	27.01	N
원자	224	CA ILE H 30	-13.352	25.652	30.684	1.00	26.37	C
원자	225	CB ILE H 30	-13.465	27.204	30.574	1.00	26.33	C
원자	226	CG1 ILE H 30	-14.304	27.782	31.718	1.00	27.61	C
원자	227	CD1 ILE H 30	-14.087	29.319	31.894	1.00	27.16	C
원자	228	CG2 ILE H 30	-14.037	27.586	29.216	1.00	25.65	C
원자	229	C ILE H 30	-12.535	25.231	31.924	1.00	25.33	C
원자	230	O ILE H 30	-11.359	25.579	32.051	1.00	25.01	O
원자	231	N ASP H 31	-13.149	24.466	32.823	1.00	25.20	N
원자	232	CA ASP H 31	-12.429	23.912	33.983	1.00	24.86	C
원자	233	CB ASP H 31	-13.377	23.664	35.155	1.00	25.23	C
원자	234	CG ASP H 31	-13.737	24.946	35.901	1.00	29.57	C
원자	235	OD1 ASP H 31	-13.174	26.014	35.582	1.00	30.60	O
원자	236	OD2 ASP H 31	-14.576	24.873	36.809	1.00	32.57	O
원자	237	C ASP H 31	-11.606	22.646	33.698	1.00	23.97	C
원자	238	O ASP H 31	-10.888	22.173	34.574	1.00	23.45	O
원자	239	N HIS H 32	-11.694	22.120	32.483	1.00	23.34	N
원자	240	CA HIS H 32	-10.995	20.870	32.119	1.00	22.80	C
원자	241	CB HIS H 32	-11.970	19.684	32.245	1.00	22.13	C
원자	242	CG HIS H 32	-12.519	19.518	33.627	1.00	24.88	C
원자	243	ND1 HIS H 32	-11.863	18.806	34.609	1.00	27.98	N
원자	244	CE1 HIS H 32	-12.562	18.856	35.728	1.00	27.73	C
원자	245	NE2 HIS H 32	-13.654	19.566	35.506	1.00	26.42	N
원자	246	CD2 HIS H 32	-13.649	19.994	34.202	1.00	25.80	C
원자	247	C HIS H 32	-10.355	20.913	30.737	1.00	21.79	C
원자	248	O HIS H 32	-10.504	21.897	29.993	1.00	22.35	O
원자	249	N THR H 33	-9.627	19.850	30.379	1.00	20.36	N
원자	250	CA THR H 33	-9.121	19.696	29.014	1.00	19.25	C
원자	251	CB THR H 33	-7.609	19.437	28.977	1.00	19.51	C
원자	252	OG1 THR H 33	-7.297	18.362	29.880	1.00	18.58	O
원자	253	CG2 THR H 33	-6.786	20.731	29.336	1.00	18.51	C
원자	254	C THR H 33	-9.873	18.534	28.313	1.00	18.79	C
원자	255	O THR H 33	-10.449	17.679	28.975	1.00	18.97	O
원자	256	N ILE H 34	-9.924	18.555	26.987	1.00	18.85	N
원자	257	CA ILE H 34	-10.583	17.480	26.228	1.00	19.29	C
원자	258	CB ILE H 34	-11.761	17.988	25.347	1.00	19.49	C
원자	259	CG1 ILE H 34	-12.913	18.528	26.203	1.00	19.49	C
원자	260	CD1 ILE H 34	-13.678	17.504	27.074	1.00	23.13	C
원자	261	CG2 ILE H 34	-12.286	16.879	24.386	1.00	20.74	C
원자	262	C ILE H 34	-9.527	16.836	25.363	1.00	19.11	C
원자	263	O ILE H 34	-8.775	17.521	24.692	1.00	18.91	O
원자	264	N HIS H 35	-9.495	15.498	25.368	1.00	18.46	N
원자	265	CA HIS H 35	-8.428	14.756	24.727	1.00	17.90	C
원자	266	CB HIS H 35	-7.716	13.907	25.785	1.00	17.38	C
원자	267	CG HIS H 35	-7.101	14.713	26.881	1.00	17.80	C
원자	268	ND1 HIS H 35	-5.740	14.798	27.056	1.00	17.25	N
원자	269	CE1 HIS H 35	-5.483	15.581	28.092	1.00	18.91	C
원자	270	NE2 HIS H 35	-6.633	16.018	28.581	1.00	17.02	N
원자	271	CD2 HIS H 35	-7.661	15.469	27.855	1.00	16.01	C

[0604]

원자	272	C	HIS H 35	-9.075	13.842	23.703	1.00	17.93	C
원자	273	O	HIS H 35	-10.204	13.457	23.895	1.00	18.34	O
원자	274	N	TRP H 36	-8.364	13.520	22.625	1.00	18.68	N
원자	275	CA	TRP H 36	-8.895	12.627	21.603	1.00	19.05	C
원자	276	CB	TRP H 36	-8.920	13.299	20.215	1.00	19.08	C
원자	277	CG	TRP H 36	-10.011	14.321	20.081	1.00	19.92	C
원자	278	CD1	TRP H 36	-9.896	15.687	20.278	1.00	22.72	C
원자	279	NE1	TRP H 36	-11.114	16.291	20.091	1.00	23.04	N
원자	280	CE2	TRP H 36	-12.048	15.331	19.769	1.00	22.42	C
원자	281	CD2	TRP H 36	-11.391	14.076	19.770	1.00	22.13	C
원자	282	CE3	TRP H 36	-12.137	12.918	19.473	1.00	22.63	C
원자	283	CZ3	TRP H 36	-13.505	13.050	19.181	1.00	22.29	C
원자	284	CH2	TRP H 36	-14.127	14.324	19.189	1.00	21.94	C
원자	285	CZ2	TRP H 36	-13.417	15.462	19.486	1.00	21.57	C
원자	286	C	TRP H 36	-8.048	11.366	21.541	1.00	18.64	C
원자	287	O	TRP H 36	-6.835	11.452	21.434	1.00	18.10	O
원자	288	N	MET H 37	-8.724	10.215	21.563	1.00	19.06	N
원자	289	CA	MET H 37	-8.100	8.889	21.479	1.00	19.29	C
원자	290	CB	MET H 37	-8.577	8.012	22.657	1.00	19.69	C
원자	291	CG	MET H 37	-7.510	7.697	23.732	1.00	20.61	C
원자	292	SD	MET H 37	-6.920	9.209	24.563	1.00	23.44	S
원자	293	CE	MET H 37	-8.380	9.748	25.420	1.00	22.21	C
원자	294	C	MET H 37	-8.524	8.204	20.180	1.00	19.55	C
원자	295	O	MET H 37	-9.672	8.366	19.758	1.00	20.05	O
원자	296	N	ARG H 38	-7.589	7.471	19.557	1.00	19.27	N
원자	297	CA	ARG H 38	-7.890	6.628	18.389	1.00	19.91	C
원자	298	CB	ARG H 38	-6.843	6.822	17.288	1.00	19.47	C
원자	299	CG	ARG H 38	-7.186	6.105	15.992	1.00	20.48	C
원자	300	CD	ARG H 38	-6.249	6.428	14.848	1.00	21.31	C
원자	301	NE	ARG H 38	-4.920	5.858	15.042	1.00	24.22	N
원자	302	CZ	ARG H 38	-3.952	5.896	14.137	1.00	25.20	C
원자	303	NH1	ARG H 38	-4.156	6.502	12.972	1.00	27.06	N
원자	304	NH2	ARG H 38	-2.766	5.359	14.411	1.00	25.31	N
원자	305	C	ARG H 38	-7.855	5.176	18.845	1.00	20.28	C
원자	306	O	ARG H 38	-6.990	4.815	19.633	1.00	19.65	O
원자	307	N	GLN H 39	-8.787	4.356	18.347	1.00	20.70	N
원자	308	CA	GLN H 39	-8.700	2.909	18.537	1.00	20.82	C
원자	309	CB	GLN H 39	-9.681	2.440	19.609	1.00	20.48	C
원자	310	CG	GLN H 39	-9.599	0.926	19.913	1.00	20.32	C
원자	311	CD	GLN H 39	-10.284	0.568	21.201	1.00	20.03	C
원자	312	OE1	GLN H 39	-11.397	1.003	21.455	1.00	22.57	O
원자	313	NE2	GLN H 39	-9.616	-0.215	22.039	1.00	21.68	N
원자	314	C	GLN H 39	-8.990	2.252	17.189	1.00	21.74	C
원자	315	O	GLN H 39	-10.146	2.175	16.763	1.00	21.34	O
원자	316	N	MET H 40	-7.925	1.842	16.508	1.00	22.94	N
원자	317	CA	MET H 40	-8.058	1.143	15.231	1.00	26.12	C
원자	318	CB	MET H 40	-6.714	1.071	14.510	1.00	25.56	C
원자	319	CG	MET H 40	-6.274	2.448	13.955	1.00	27.70	C
원자	320	SD	MET H 40	-4.707	2.341	13.123	1.00	32.83	S
원자	321	CE	MET H 40	-3.597	1.865	14.455	1.00	30.11	C
원자	322	C	MET H 40	-8.697	-0.224	15.446	1.00	26.15	C
원자	323	O	MET H 40	-8.629	-0.771	16.570	1.00	25.78	O
원자	324	N	PRO H 41	-9.411	-0.736	14.414	1.00	27.21	N
원자	325	CA	PRO H 41	-10.146	-1.995	14.578	1.00	27.56	C
원자	326	CB	PRO H 41	-10.642	-2.298	13.156	1.00	27.98	C

[0605]

원자	327	CG	PRO	H	41	-10.834	-0.921	12.557	1.00	28.03	C
원자	328	CD	PRO	H	41	-9.619	-0.165	13.063	1.00	26.90	C
원자	329	C	PRO	H	41	-9.267	-3.122	15.132	1.00	27.39	C
원자	330	O	PRO	H	41	-8.196	-3.407	14.589	1.00	26.96	O
원자	331	N	GLY	H	42	-9.722	-3.701	16.240	1.00	27.74	N
원자	332	CA	GLY	H	42	-9.014	-4.790	16.903	1.00	28.12	C
원자	333	C	GLY	H	42	-7.757	-4.385	17.664	1.00	27.88	C
원자	334	O	GLY	H	42	-7.051	-5.259	18.178	1.00	27.93	O
원자	335	N	GLN	H	43	-7.471	-3.079	17.740	1.00	26.29	N
원자	336	CA	GLN	H	43	-6.238	-2.600	18.384	1.00	26.35	C
원자	337	CB	GLN	H	43	-5.460	-1.656	17.476	1.00	27.00	C
원자	338	CG	GLN	H	43	-5.502	-2.008	16.031	1.00	32.32	C
원자	339	CD	GLN	H	43	-4.221	-2.577	15.569	1.00	38.12	C
원자	340	OE1	GLN	H	43	-3.507	-1.948	14.779	1.00	41.64	O
원자	341	NE2	GLN	H	43	-3.887	-3.767	16.062	1.00	39.21	N
원자	342	C	GLN	H	43	-6.526	-1.878	19.685	1.00	24.36	C
원자	343	O	GLN	H	43	-7.683	-1.791	20.115	1.00	23.60	O
원자	344	N	GLY	H	44	-5.457	-1.383	20.302	1.00	23.49	N
원자	345	CA	GLY	H	44	-5.534	-0.683	21.584	1.00	22.70	C
원자	346	C	GLY	H	44	-5.786	0.804	21.390	1.00	22.77	C
원자	347	O	GLY	H	44	-6.223	1.229	20.315	1.00	22.66	O
원자	348	N	LEU	H	45	-5.467	1.581	22.420	1.00	21.61	N
원자	349	CA	LEU	H	45	-5.763	3.023	22.464	1.00	21.24	C
원자	350	CB	LEU	H	45	-6.370	3.353	23.820	1.00	20.85	C
원자	351	CG	LEU	H	45	-7.746	2.728	24.090	1.00	21.38	C
원자	352	CD1	LEU	H	45	-7.980	2.585	25.584	1.00	21.24	C
원자	353	CD2	LEU	H	45	-8.885	3.556	23.463	1.00	21.32	C
원자	354	C	LEU	H	45	-4.520	3.873	22.215	1.00	21.14	C
원자	355	O	LEU	H	45	-3.434	3.521	22.644	1.00	20.40	O
원자	356	N	GLU	H	46	-4.692	4.972	21.482	1.00	21.10	N
원자	357	CA	GLU	H	46	-3.620	5.924	21.205	1.00	21.00	C
원자	358	CB	GLU	H	46	-3.268	5.919	19.730	1.00	21.08	C
원자	359	CG	GLU	H	46	-2.715	4.610	19.204	1.00	23.69	C
원자	360	CD	GLU	H	46	-2.851	4.518	17.711	1.00	26.08	C
원자	361	OE1	GLU	H	46	-1.839	4.723	17.025	1.00	26.27	O
원자	362	OE2	GLU	H	46	-3.972	4.254	17.232	1.00	27.93	O
원자	363	C	GLU	H	46	-4.095	7.333	21.529	1.00	20.37	C
원자	364	O	GLU	H	46	-5.160	7.734	21.064	1.00	19.66	O
원자	365	N	TRP	H	47	-3.304	8.076	22.303	1.00	19.97	N
원자	366	CA	TRP	H	47	-3.628	9.473	22.599	1.00	19.08	C
원자	367	CB	TRP	H	47	-2.934	9.886	23.899	1.00	19.31	C
원자	368	CG	TRP	H	47	-3.146	11.339	24.306	1.00	18.27	C
원자	369	CD1	TRP	H	47	-4.204	11.862	24.999	1.00	18.96	C
원자	370	NE1	TRP	H	47	-4.014	13.227	25.190	1.00	18.10	N
원자	371	CE2	TRP	H	47	-2.824	13.589	24.617	1.00	18.50	C
원자	372	CD2	TRP	H	47	-2.250	12.423	24.051	1.00	18.26	C
원자	373	CE3	TRP	H	47	-1.008	12.520	23.411	1.00	16.45	C
원자	374	CZ3	TRP	H	47	-0.373	13.772	23.352	1.00	20.21	C
원자	375	CH2	TRP	H	47	-0.975	14.912	23.912	1.00	18.14	C
원자	376	CZ2	TRP	H	47	-2.190	14.842	24.559	1.00	18.88	C
원자	377	C	TRP	H	47	-3.184	10.371	21.417	1.00	19.51	C
원자	378	O	TRP	H	47	-2.014	10.365	21.013	1.00	19.44	O
원자	379	N	MET	H	48	-4.130	11.112	20.840	1.00	19.18	N
원자	380	CA	MET	H	48	-3.830	11.916	19.662	1.00	20.22	C
원자	381	CB	MET	H	48	-5.046	11.980	18.727	1.00	19.65	C

[0606]

원자	382	CG	METH	48	-5.526	10.613	18.191	1.00	20.25	C
원자	383	SD	METH	48	-7.103	10.767	17.325	1.00	21.59	S
원자	384	CE	METH	48	-6.496	11.433	15.792	1.00	22.51	C
원자	385	C	METH	48	-3.422	13.352	20.020	1.00	19.82	C
원자	386	O	METH	48	-2.567	13.932	19.364	1.00	20.50	O
원자	387	N	GLYH	49	-4.069	13.921	21.030	1.00	19.62	N
원자	388	CA	GLYH	49	-3.839	15.335	21.379	1.00	19.20	C
원자	389	C	GLYH	49	-4.916	15.829	22.303	1.00	18.84	C
원자	390	O	GLYH	49	-5.830	15.094	22.635	1.00	18.62	O
원자	391	N	ALAH	50	-4.821	17.095	22.718	1.00	18.40	N
원자	392	CA	ALAH	50	-5.733	17.657	23.686	1.00	18.14	C
원자	393	CB	ALAH	50	-5.247	17.391	25.142	1.00	17.40	C
원자	394	C	ALAH	50	-5.851	19.160	23.466	1.00	17.98	C
원자	395	O	ALAH	50	-5.010	19.753	22.802	1.00	18.59	O
원자	396	N	ILEH	51	-6.901	19.728	24.034	1.00	18.98	N
원자	397	CA	ILEH	51	-7.151	21.188	23.995	1.00	19.51	C
원자	398	CB	ILEH	51	-8.209	21.591	22.902	1.00	19.52	C
원자	399	CG1	ILEH	51	-8.291	23.133	22.772	1.00	20.57	C
원자	400	CD1	ILEH	51	-8.726	23.604	21.416	1.00	21.15	C
원자	401	CG2	ILEH	51	-9.619	20.977	23.204	1.00	19.78	C
원자	402	C	ILEH	51	-7.635	21.660	25.345	1.00	19.52	C
원자	403	O	ILEH	51	-8.419	20.975	26.003	1.00	19.63	O
원자	404	N	SERH	52	-7.153	22.845	25.756	1.00	19.90	N
원자	405	CA	SERH	52	-7.757	23.605	26.844	1.00	20.20	C
원자	406	CB	SERH	52	-6.671	24.272	27.721	1.00	19.83	C
원자	407	OG	SERH	52	-7.265	25.104	28.725	1.00	21.34	O
원자	408	C	SERH	52	-8.633	24.692	26.212	1.00	20.90	C
원자	409	O	SERH	52	-8.097	25.660	25.654	1.00	20.66	O
원자	410	N	PROH	52A	-9.967	24.525	26.266	1.00	21.94	N
원자	411	CA	PROH	52A	-10.844	25.599	25.768	1.00	22.43	C
원자	412	CB	PROH	52A	-12.258	25.053	25.986	1.00	22.92	C
원자	413	CG	PROH	52A	-12.120	23.841	26.882	1.00	22.95	C
원자	414	CD	PROH	52A	-10.716	23.349	26.757	1.00	21.85	C
원자	415	C	PROH	52A	-10.650	26.953	26.498	1.00	23.25	C
원자	416	O	PROH	52A	-10.780	27.995	25.863	1.00	22.08	O
원자	417	N	ARGH	53	-10.340	26.922	27.799	1.00	23.83	N
원자	418	CA	ARGH	53	-10.078	28.143	28.585	1.00	25.36	C
원자	419	CB	ARGH	53	-9.788	27.798	30.055	1.00	24.39	C
원자	420	CG	ARGH	53	-9.525	29.012	30.954	1.00	25.38	C
원자	421	CD	ARGH	53	-9.151	28.618	32.369	1.00	26.50	C
원자	422	NE	ARGH	53	-10.290	28.140	33.155	1.00	29.56	N
원자	423	CZ	ARGH	53	-11.072	28.915	33.904	1.00	31.94	C
원자	424	NH1	ARGH	53	-10.871	30.229	33.965	1.00	32.57	N
원자	425	NH2	ARGH	53	-12.069	28.374	34.596	1.00	31.70	N
원자	426	C	ARGH	53	-8.917	28.955	28.000	1.00	25.47	C
원자	427	O	ARGH	53	-9.023	30.172	27.855	1.00	26.34	O
원자	428	N	HISH	54	-7.814	28.284	27.668	1.00	25.20	N
원자	429	CA	HISH	54	-6.591	28.956	27.221	1.00	25.28	C
원자	430	CB	HISH	54	-5.377	28.375	27.955	1.00	25.10	C
원자	431	CG	HISH	54	-5.506	28.431	29.443	1.00	26.18	C
원자	432	ND1	HISH	54	-5.359	29.605	30.154	1.00	24.75	N
원자	433	CE1	HISH	54	-5.539	29.363	31.442	1.00	25.53	C
원자	434	NE2	HISH	54	-5.796	28.076	31.591	1.00	27.14	N
원자	435	CD2	HISH	54	-5.776	27.468	30.355	1.00	25.07	C
원자	436	C	HISH	54	-6.329	28.945	25.722	1.00	25.76	C

[0607]

원자	437	O	HIS H 54	-5.335	29.533	25.265	1.00	25.49	O
원자	438	N	ASPH 55	-7.199	28.259	24.973	1.00	25.84	N
원자	439	CA	ASPH 55	-7.044	28.022	23.541	1.00	27.14	C
원자	440	CB	ASPH 55	-7.384	29.275	22.700	1.00	28.37	C
원자	441	CG	ASPH 55	-7.526	28.968	21.202	1.00	33.43	C
원자	442	OD1	ASPH 55	-7.271	29.882	20.387	1.00	40.89	O
원자	443	OD2	ASPH 55	-7.885	27.826	20.829	1.00	38.48	O
원자	444	C	ASPH 55	-5.668	27.475	23.210	1.00	26.39	C
원자	445	O	ASPH 55	-5.001	27.940	22.279	1.00	26.74	O
원자	446	N	ILE H 56	-5.246	26.483	23.993	1.00	25.14	N
원자	447	CA	ILE H 56	-3.962	25.833	23.799	1.00	24.78	C
원자	448	CB	ILE H 56	-3.087	25.971	25.071	1.00	24.55	C
원자	449	CG1	ILE H 56	-2.476	27.385	25.119	1.00	24.60	C
원자	450	CD1	ILE H 56	-1.727	27.697	26.396	1.00	25.61	C
원자	451	CG2	ILE H 56	-1.987	24.921	25.110	1.00	24.01	C
원자	452	C	ILE H 56	-4.185	24.351	23.437	1.00	23.99	C
원자	453	O	ILE H 56	-4.974	23.684	24.074	1.00	23.30	O
원자	454	N	THR H 57	-3.482	23.881	22.418	1.00	23.55	N
원자	455	CA	THR H 57	-3.577	22.492	21.969	1.00	23.91	C
원자	456	CB	THR H 57	-3.972	22.384	20.497	1.00	23.75	C
원자	457	OG1	THR H 57	-3.122	23.237	19.727	1.00	26.43	O
원자	458	CG2	THR H 57	-5.383	22.808	20.285	1.00	20.62	C
원자	459	C	THR H 57	-2.226	21.824	22.126	1.00	24.19	C
원자	460	O	THR H 57	-1.171	22.466	22.013	1.00	24.02	O
원자	461	N	LYS H 58	-2.260	20.526	22.400	1.00	23.98	N
원자	462	CA	LYS H 58	-1.057	19.717	22.429	1.00	24.31	C
원자	463	CB	LYS H 58	-0.759	19.312	23.880	1.00	25.72	C
원자	464	CG	LYS H 58	-0.289	20.498	24.785	1.00	27.05	C
원자	465	CD	LYS H 58	1.240	20.599	24.767	1.00	33.87	C
원자	466	CE	LYS H 58	1.747	22.003	24.462	1.00	39.38	C
원자	467	NZ	LYS H 58	1.499	23.077	25.486	1.00	42.38	N
원자	468	C	LYS H 58	-1.326	18.506	21.536	1.00	24.26	C
원자	469	O	LYS H 58	-2.452	17.993	21.519	1.00	23.62	O
원자	470	N	TYR H 59	-0.330	18.088	20.758	1.00	23.87	N
원자	471	CA	TYR H 59	-0.495	16.924	19.883	1.00	24.59	C
원자	472	CB	TYR H 59	-0.445	17.326	18.413	1.00	24.48	C
원자	473	CG	TYR H 59	-1.539	18.267	17.967	1.00	22.65	C
원자	474	CD1	TYR H 59	-1.370	19.659	18.048	1.00	24.35	C
원자	475	CE1	TYR H 59	-2.387	20.539	17.630	1.00	22.93	C
원자	476	CZ	TYR H 59	-3.569	20.023	17.114	1.00	24.21	C
원자	477	OH	TYR H 59	-4.568	20.862	16.700	1.00	23.71	O
원자	478	CE2	TYR H 59	-3.764	18.636	17.019	1.00	23.44	C
원자	479	CD2	TYR H 59	-2.743	17.771	17.430	1.00	22.27	C
원자	480	C	TYR H 59	0.582	15.878	20.123	1.00	25.43	C
원자	481	O	TYR H 59	1.727	16.201	20.449	1.00	25.60	O
원자	482	N	ASN H 60	0.206	14.618	19.951	1.00	25.86	N
원자	483	CA	ASN H 60	1.170	13.544	19.830	1.00	26.42	C
원자	484	CB	ASN H 60	0.404	12.218	19.823	1.00	25.58	C
원자	485	CG	ASN H 60	1.303	10.992	19.856	1.00	25.68	C
원자	486	OD1	ASN H 60	2.436	11.005	19.371	1.00	26.23	O
원자	487	ND2	ASN H 60	0.772	9.902	20.411	1.00	23.21	N
원자	488	C	ASN H 60	1.911	13.771	18.510	1.00	28.01	C
원자	489	O	ASN H 60	1.282	13.996	17.474	1.00	26.72	O
원자	490	N	GLU H 61	3.241	13.720	18.556	1.00	30.75	N
원자	491	CA	GLU H 61	4.100	13.916	17.376	1.00	34.52	C

[0608]

원자	492	CB	GLU	H	61	5.566	13.610	17.733	1.00	34.43	C
원자	493	CG	GLU	H	61	6.576	13.753	16.584	1.00	38.56	C
원자	494	CD	GLU	H	61	8.013	13.309	16.965	1.00	39.74	C
원자	495	OE1	GLU	H	61	8.233	12.872	18.132	1.00	46.54	O
원자	496	OE2	GLU	H	61	8.921	13.394	16.093	1.00	46.38	O
원자	497	C	GLU	H	61	3.644	13.071	16.184	1.00	35.00	C
원자	498	O	GLU	H	61	3.698	13.524	15.032	1.00	34.51	O
원자	499	N	MET	H	62	3.168	11.853	16.443	1.00	36.28	N
원자	500	CA	MET	H	62	2.731	11.007	15.323	1.00	38.37	C
원자	501	CB	MET	H	62	2.710	9.505	15.680	1.00	38.91	C
원자	502	CG	MET	H	62	1.509	8.958	16.440	1.00	40.52	C
원자	503	SD	MET	H	62	1.330	7.150	16.117	1.00	44.64	S
원자	504	CE	MET	H	62	0.603	6.541	17.654	1.00	43.64	C
원자	505	C	MET	H	62	1.448	11.506	14.637	1.00	36.77	C
원자	506	O	MET	H	62	1.172	11.125	13.509	1.00	36.60	O
원자	507	N	PHE	H	63	0.696	12.387	15.297	1.00	35.74	N
원자	508	CA	PHE	H	63	-0.534	12.942	14.702	1.00	35.04	C
원자	509	CB	PHE	H	63	-1.742	12.750	15.630	1.00	34.49	C
원자	510	CG	PHE	H	63	-2.121	11.315	15.823	1.00	33.12	C
원자	511	CD1	PHE	H	63	-1.637	10.608	16.910	1.00	31.83	C
원자	512	CE1	PHE	H	63	-1.964	9.261	17.100	1.00	32.15	C
원자	513	CZ	PHE	H	63	-2.779	8.612	16.181	1.00	32.86	C
원자	514	CE2	PHE	H	63	-3.272	9.314	15.060	1.00	32.78	C
원자	515	CD2	PHE	H	63	-2.934	10.663	14.888	1.00	33.26	C
원자	516	C	PHE	H	63	-0.433	14.408	14.297	1.00	35.24	C
원자	517	O	PHE	H	63	-1.314	14.917	13.618	1.00	34.45	O
원자	518	N	ARG	H	64	0.621	15.090	14.731	1.00	35.62	N
원자	519	CA	ARG	H	64	0.770	16.509	14.399	1.00	36.77	C
원자	520	CB	ARG	H	64	1.971	17.107	15.130	1.00	37.06	C
원자	521	CG	ARG	H	64	1.979	18.637	15.182	1.00	40.15	C
원자	522	CD	ARG	H	64	2.893	19.166	16.294	1.00	45.47	C
원자	523	NE	ARG	H	64	4.102	18.351	16.448	1.00	49.47	N
원자	524	CZ	ARG	H	64	4.454	17.691	17.557	1.00	50.64	C
원자	525	NH1	ARG	H	64	3.707	17.746	18.659	1.00	49.02	N
원자	526	NH2	ARG	H	64	5.577	16.979	17.561	1.00	51.00	N
원자	527	C	ARG	H	64	0.879	16.687	12.877	1.00	36.31	C
원자	528	O	ARG	H	64	1.615	15.964	12.217	1.00	36.49	O
원자	529	N	GLY	H	65	0.119	17.627	12.328	1.00	36.56	N
원자	530	CA	GLY	H	65	0.085	17.833	10.876	1.00	36.53	C
원자	531	C	GLY	H	65	-0.944	17.002	10.125	1.00	36.27	C
원자	532	O	GLY	H	65	-1.191	17.242	8.938	1.00	36.71	O
원자	533	N	GLN	H	66	-1.547	16.028	10.811	1.00	35.35	N
원자	534	CA	GLN	H	66	-2.563	15.149	10.222	1.00	34.31	C
원자	535	CB	GLN	H	66	-2.360	13.706	10.691	1.00	35.43	C
원자	536	CG	GLN	H	66	-0.928	13.224	10.682	1.00	39.28	C
원자	537	CD	GLN	H	66	-0.407	13.007	9.291	1.00	45.86	C
원자	538	OE1	GLN	H	66	-1.034	12.315	8.478	1.00	48.61	O
원자	539	NE2	GLN	H	66	0.749	13.599	8.996	1.00	48.43	N
원자	540	C	GLN	H	66	-3.953	15.568	10.639	1.00	32.49	C
원자	541	O	GLN	H	66	-4.919	15.377	9.898	1.00	31.84	O
원자	542	N	VAL	H	67	-4.051	16.125	11.846	1.00	30.26	N
원자	543	CA	VAL	H	67	-5.330	16.507	12.432	1.00	28.34	C
원자	544	CB	VAL	H	67	-5.835	15.451	13.483	1.00	28.58	C
원자	545	CG1	VAL	H	67	-6.095	14.090	12.822	1.00	26.58	C
원자	546	CG2	VAL	H	67	-4.857	15.313	14.643	1.00	25.70	C

[0609]

원자	547	C	VAL H 67	-5.259	17.876	13.117	1.00	27.39	C
원자	548	O	VAL H 67	-4.183	18.344	13.469	1.00	27.12	O
원자	549	N	THR H 68	-6.421	18.484	13.307	1.00	26.62	N
원자	550	CA	THR H 68	-6.552	19.694	14.093	1.00	25.79	C
원자	551	CB	THR H 68	-6.890	20.927	13.196	1.00	26.17	C
원자	552	OG1	THR H 68	-5.866	21.070	12.219	1.00	27.51	O
원자	553	CG2	THR H 68	-6.956	22.200	14.010	1.00	25.71	C
원자	554	C	THR H 68	-7.625	19.517	15.130	1.00	24.83	C
원자	555	O	THR H 68	-8.741	19.069	14.835	1.00	24.40	O
원자	556	N	ILE H 69	-7.287	19.907	16.353	1.00	23.61	N
원자	557	CA	ILE H 69	-8.213	19.878	17.455	1.00	23.03	C
원자	558	CB	ILE H 69	-7.566	19.203	18.705	1.00	22.67	C
원자	559	CG1	ILE H 69	-7.236	17.730	18.369	1.00	22.16	C
원자	560	CD1	ILE H 69	-6.231	17.042	19.348	1.00	21.67	C
원자	561	CG2	ILE H 69	-8.498	19.278	19.893	1.00	22.81	C
원자	562	C	ILE H 69	-8.592	21.327	17.731	1.00	23.85	C
원자	563	O	ILE H 69	-7.728	22.203	17.695	1.00	23.84	O
원자	564	N	SER H 70	-9.873	21.564	17.976	1.00	23.98	N
원자	565	CA	SER H 70	-10.371	22.906	18.235	1.00	25.09	C
원자	566	CB	SER H 70	-10.766	23.566	16.904	1.00	25.50	C
원자	567	OG	SER H 70	-11.852	22.870	16.315	1.00	25.49	O
원자	568	C	SER H 70	-11.546	22.810	19.202	1.00	25.59	C
원자	569	O	SER H 70	-11.982	21.704	19.533	1.00	24.80	O
원자	570	N	ALAH 71	-12.058	23.953	19.668	1.00	25.99	N
원자	571	CA	ALAH 71	-13.178	23.992	20.616	1.00	27.17	C
원자	572	CB	ALAH 71	-12.676	23.979	22.050	1.00	26.99	C
원자	573	C	ALAH 71	-14.034	25.232	20.401	1.00	28.64	C
원자	574	O	ALAH 71	-13.547	26.243	19.916	1.00	28.68	O
원자	575	N	ASPH 72	-15.302	25.140	20.775	1.00	29.78	N
원자	576	CA	ASPH 72	-16.198	26.281	20.774	1.00	31.70	C
원자	577	CB	ASPH 72	-17.315	26.066	19.738	1.00	32.28	C
원자	578	CG	ASPH 72	-18.367	27.191	19.733	1.00	36.32	C
원자	579	OD1	ASPH 72	-19.538	26.910	19.394	1.00	40.31	O
원자	580	OD2	ASPH 72	-18.038	28.346	20.051	1.00	39.31	O
원자	581	C	ASPH 72	-16.748	26.385	22.192	1.00	31.78	C
원자	582	O	ASPH 72	-17.543	25.540	22.623	1.00	31.34	O
원자	583	N	LYSH 73	-16.305	27.413	22.919	1.00	32.21	N
원자	584	CA	LYSH 73	-16.736	27.644	24.297	1.00	32.98	C
원자	585	CB	LYSH 73	-15.997	28.847	24.911	1.00	33.75	C
원자	586	CG	LYSH 73	-14.515	28.628	25.175	1.00	35.44	C
원자	587	CD	LYSH 73	-13.962	29.671	26.140	1.00	39.58	C
원자	588	CE	LYSH 73	-13.656	31.014	25.479	1.00	41.99	C
원자	589	NZ	LYSH 73	-12.319	31.023	24.818	1.00	46.35	N
원자	590	C	LYSH 73	-18.229	27.874	24.423	1.00	33.30	C
원자	591	O	LYSH 73	-18.834	27.466	25.418	1.00	33.09	O
원자	592	N	SER H 74	-18.828	28.531	23.426	1.00	33.94	N
원자	593	CA	SER H 74	-20.250	28.895	23.500	1.00	34.69	C
원자	594	CB	SER H 74	-20.663	29.844	22.361	1.00	35.24	C
원자	595	OG	SER H 74	-20.528	29.242	21.079	1.00	37.48	O
원자	596	C	SER H 74	-21.176	27.678	23.579	1.00	34.41	C
원자	597	O	SER H 74	-22.167	27.698	24.320	1.00	34.61	O
원자	598	N	SER H 75	-20.832	26.614	22.847	1.00	33.51	N
원자	599	CA	SER H 75	-21.626	25.373	22.852	1.00	32.85	C
원자	600	CB	SER H 75	-21.825	24.897	21.424	1.00	33.09	C
원자	601	OG	SER H 75	-20.566	24.769	20.794	1.00	34.11	O

[0610]

원자	602	C	SER H 75	-21.001	24.229	23.666	1.00	32.29	C
원자	603	O	SER H 75	-21.533	23.112	23.666	1.00	32.16	O
원자	604	N	SER H 76	-19.895	24.516	24.358	1.00	31.01	N
원자	605	CA	SER H 76	-19.108	23.512	25.094	1.00	30.01	C
원자	606	CB	SER H 76	-19.837	23.051	26.352	1.00	30.17	C
원자	607	OG	SER H 76	-20.098	24.143	27.195	1.00	30.59	O
원자	608	C	SER H 76	-18.756	22.306	24.219	1.00	29.30	C
원자	609	O	SER H 76	-18.927	21.164	24.636	1.00	28.66	O
원자	610	N	THR H 77	-18.258	22.571	23.013	1.00	28.30	N
원자	611	CA	THR H 77	-17.980	21.501	22.046	1.00	28.11	C
원자	612	CB	THR H 77	-18.857	21.643	20.758	1.00	28.16	C
원자	613	OG1	THR H 77	-20.242	21.663	21.119	1.00	27.56	O
원자	614	CG2	THR H 77	-18.639	20.478	19.808	1.00	27.91	C
원자	615	C	THR H 77	-16.501	21.494	21.671	1.00	27.52	C
원자	616	O	THR H 77	-15.923	22.549	21.422	1.00	27.43	O
원자	617	N	ALAH 78	-15.901	20.304	21.651	1.00	26.15	N
원자	618	CA	ALAH 78	-14.560	20.090	21.106	1.00	25.60	C
원자	619	CB	ALAH 78	-13.730	19.240	22.092	1.00	25.33	C
원자	620	C	ALAH 78	-14.665	19.368	19.764	1.00	24.99	C
원자	621	O	ALAH 78	-15.617	18.620	19.559	1.00	25.17	O
원자	622	N	TYR H 79	-13.682	19.561	18.884	1.00	24.68	N
원자	623	CA	TYR H 79	-13.717	19.024	17.522	1.00	25.32	C
원자	624	CB	TYR H 79	-14.007	20.126	16.474	1.00	26.65	C
원자	625	CG	TYR H 79	-15.297	20.880	16.698	1.00	28.05	C
원자	626	CD1	TYR H 79	-16.515	20.423	16.174	1.00	28.19	C
원자	627	CE1	TYR H 79	-17.707	21.117	16.408	1.00	29.27	C
원자	628	CZ	TYR H 79	-17.672	22.302	17.154	1.00	31.24	C
원자	629	OH	TYR H 79	-18.812	23.025	17.425	1.00	30.75	O
원자	630	CE2	TYR H 79	-16.476	22.768	17.674	1.00	31.16	C
원자	631	CD2	TYR H 79	-15.300	22.061	17.437	1.00	29.27	C
원자	632	C	TYR H 79	-12.387	18.381	17.179	1.00	24.83	C
원자	633	O	TYR H 79	-11.345	18.785	17.682	1.00	23.84	O
원자	634	N	LEU H 80	-12.441	17.387	16.300	1.00	24.37	N
원자	635	CA	LEU H 80	-11.264	16.768	15.727	1.00	24.57	C
원자	636	CB	LEU H 80	-11.087	15.321	16.244	1.00	24.32	C
원자	637	CG	LEU H 80	-9.958	14.446	15.682	1.00	23.62	C
원자	638	CD1	LEU H 80	-8.576	15.003	15.989	1.00	22.28	C
원자	639	CD2	LEU H 80	-10.081	12.999	16.239	1.00	23.71	C
원자	640	C	LEU H 80	-11.472	16.759	14.224	1.00	25.52	C
원자	641	O	LEU H 80	-12.514	16.305	13.744	1.00	25.36	O
원자	642	N	GLN H 81	-10.489	17.241	13.473	1.00	26.70	N
원자	643	CA	GLN H 81	-10.675	17.336	12.032	1.00	27.87	C
원자	644	CB	GLN H 81	-11.206	18.721	11.597	1.00	28.22	C
원자	645	CG	GLN H 81	-10.238	19.862	11.703	1.00	30.77	C
원자	646	CD	GLN H 81	-10.907	21.212	11.412	1.00	31.42	C
원자	647	OE1	GLN H 81	-11.422	21.433	10.314	1.00	37.62	O
원자	648	NE2	GLN H 81	-10.907	22.102	12.395	1.00	33.52	N
원자	649	C	GLN H 81	-9.483	16.922	11.213	1.00	27.02	C
원자	650	O	GLN H 81	-8.337	17.121	11.609	1.00	27.62	O
원자	651	N	TRP H 82	-9.790	16.344	10.053	1.00	26.86	N
원자	652	CA	TRP H 82	-8.814	15.973	9.048	1.00	26.74	C
원자	653	CB	TRP H 82	-8.977	14.510	8.672	1.00	25.81	C
원자	654	CG	TRP H 82	-8.683	13.502	9.751	1.00	24.27	C
원자	655	CD1	TRP H 82	-7.538	12.778	9.896	1.00	24.74	C
원자	656	NE1	TRP H 82	-7.654	11.926	10.979	1.00	24.05	N

[0611]

원자	657	CE2 TRP H 82	-8.893	12.082	11.540	1.00	23.91	C
원자	658	CD2 TRP H 82	-9.579	13.056	10.785	1.00	23.94	C
원자	659	CE3 TRP H 82	-10.890	13.388	11.149	1.00	24.81	C
원자	660	CZ3 TRP H 82	-11.467	12.736	12.248	1.00	24.47	C
원자	661	CH2 TRP H 82	-10.755	11.787	12.967	1.00	24.28	C
원자	662	CZ2 TRP H 82	-9.474	11.435	12.624	1.00	24.65	C
원자	663	C TRP H 82	-9.136	16.772	7.797	1.00	28.23	C
원자	664	O TRP H 82	-10.318	16.959	7.456	1.00	27.86	O
원자	665	N SER H 82A	-8.113	17.201	7.074	1.00	29.58	N
원자	666	CA SER H 82A	-8.393	17.887	5.815	1.00	31.68	C
원자	667	CB SER H 82A	-7.438	19.063	5.584	1.00	31.62	C
원자	668	OG SER H 82A	-6.117	18.594	5.416	1.00	33.95	O
원자	669	C SER H 82A	-8.352	16.901	4.655	1.00	32.04	C
원자	670	O SER H 82A	-8.986	17.130	3.641	1.00	32.80	O
원자	671	N SER H 82B	-7.642	15.787	4.831	1.00	32.68	N
원자	672	CA SER H 82B	-7.540	14.761	3.797	1.00	33.19	C
원자	673	CB SER H 82B	-6.352	15.064	2.889	1.00	33.52	C
원자	674	OG SER H 82B	-6.265	14.130	1.841	1.00	35.84	O
원자	675	C SER H 82B	-7.409	13.349	4.383	1.00	32.57	C
원자	676	O SER H 82B	-6.304	12.898	4.706	1.00	32.57	O
원자	677	N LEU H 82C	-8.543	12.656	4.486	1.00	32.02	N
원자	678	CA LEU H 82C	-8.606	11.323	5.092	1.00	31.67	C
원자	679	CB LEU H 82C	-10.061	10.904	5.295	1.00	30.73	C
원자	680	CG LEU H 82C	-10.871	11.625	6.358	1.00	30.44	C
원자	681	CD1 LEU H 82C	-12.331	11.356	6.103	1.00	27.28	C
원자	682	CD2 LEU H 82C	-10.456	11.174	7.763	1.00	29.03	C
원자	683	C LEU H 82C	-7.892	10.250	4.285	1.00	32.21	C
원자	684	O LEU H 82C	-7.807	10.321	3.055	1.00	32.92	O
원자	685	N LYS H 83	-7.380	9.249	4.991	1.00	32.79	N
원자	686	CA LYS H 83	-6.767	8.084	4.376	1.00	33.09	C
원자	687	CB LYS H 83	-5.290	8.009	4.767	1.00	33.66	C
원자	688	CG LYS H 83	-4.369	8.913	3.948	1.00	37.58	C
원자	689	CD LYS H 83	-3.372	9.656	4.837	1.00	43.21	C
원자	690	CE LYS H 83	-2.239	8.766	5.344	1.00	46.43	C
원자	691	NZ LYS H 83	-1.539	9.373	6.540	1.00	47.70	N
원자	692	C LYS H 83	-7.517	6.834	4.859	1.00	32.46	C
원자	693	O LYS H 83	-8.169	6.877	5.908	1.00	31.45	O
원자	694	N ALA H 84	-7.423	5.731	4.106	1.00	32.09	N
원자	695	CA ALA H 84	-8.094	4.470	4.493	1.00	31.70	C
원자	696	CB ALA H 84	-7.794	3.350	3.466	1.00	31.55	C
원자	697	C ALA H 84	-7.657	4.045	5.899	1.00	31.04	C
원자	698	O ALA H 84	-8.452	3.521	6.691	1.00	31.31	O
원자	699	N SER H 85	-6.396	4.307	6.210	1.00	30.94	N
원자	700	CA SER H 85	-5.813	3.918	7.488	1.00	31.17	C
원자	701	CB SER H 85	-4.281	3.969	7.404	1.00	31.91	C
원자	702	OG SER H 85	-3.847	5.269	7.054	1.00	34.04	O
원자	703	C SER H 85	-6.317	4.745	8.682	1.00	29.89	C
원자	704	O SER H 85	-5.980	4.435	9.822	1.00	30.07	O
원자	705	N ASP H 86	-7.103	5.793	8.410	1.00	28.95	N
원자	706	CA ASP H 86	-7.806	6.566	9.446	1.00	27.90	C
원자	707	CB ASP H 86	-8.141	7.978	8.948	1.00	28.08	C
원자	708	CG ASP H 86	-6.905	8.831	8.756	1.00	29.88	C
원자	709	OD1 ASP H 86	-6.869	9.630	7.792	1.00	31.11	O
원자	710	OD2 ASP H 86	-5.953	8.692	9.554	1.00	30.83	O
원자	711	C ASP H 86	-9.074	5.876	9.937	1.00	26.85	C

[0612]

원자	712	O	ASPH	86	-9.720	6.347	10.872	1.00	25.17	O
원자	713	N	THR	H 87	-9.428	4.753	9.302	1.00	25.73	N
원자	714	CA	THR	H 87	-10.552	3.944	9.752	1.00	24.79	C
원자	715	CB	THR	H 87	-10.786	2.729	8.817	1.00	24.62	C
원자	716	OG1	THR	H 87	-11.123	3.212	7.512	1.00	24.59	O
원자	717	CG2	THR	H 87	-11.933	1.836	9.342	1.00	24.65	C
원자	718	C	THR	H 87	-10.296	3.471	11.188	1.00	24.56	C
원자	719	O	THR	H 87	-9.323	2.760	11.450	1.00	24.89	O
원자	720	N	ALAH	88	-11.163	3.902	12.098	1.00	23.72	N
원자	721	CA	ALAH	88	-11.004	3.645	13.526	1.00	23.95	C
원자	722	CB	ALAH	88	-9.712	4.300	14.056	1.00	23.27	C
원자	723	C	ALAH	88	-12.203	4.172	14.290	1.00	23.32	C
원자	724	O	ALAH	88	-13.050	4.896	13.737	1.00	24.31	O
원자	725	N	METH	89	-12.282	3.805	15.563	1.00	22.27	N
원자	726	CA	METH	89	-13.170	4.444	16.510	1.00	21.63	C
원자	727	CB	METH	89	-13.566	3.470	17.624	1.00	21.36	C
원자	728	CG	METH	89	-14.638	4.031	18.581	1.00	24.67	C
원자	729	SD	METH	89	-16.300	4.186	17.875	1.00	31.34	S
원자	730	CE	METH	89	-16.745	2.473	17.607	1.00	29.47	C
원자	731	C	METH	89	-12.408	5.611	17.130	1.00	21.29	C
원자	732	O	METH	89	-11.233	5.466	17.476	1.00	21.53	O
원자	733	N	TYR	H 90	-13.091	6.739	17.298	1.00	20.67	N
원자	734	CA	TYR	H 90	-12.489	7.931	17.922	1.00	20.55	C
원자	735	CB	TYR	H 90	-12.431	9.104	16.928	1.00	20.48	C
원자	736	CG	TYR	H 90	-11.474	8.805	15.817	1.00	19.73	C
원자	737	CD1	TYR	H 90	-11.908	8.166	14.647	1.00	20.39	C
원자	738	CE1	TYR	H 90	-11.013	7.850	13.632	1.00	20.43	C
원자	739	CZ	TYR	H 90	-9.685	8.153	13.791	1.00	21.46	C
원자	740	OH	TYR	H 90	-8.770	7.840	12.819	1.00	19.76	O
원자	741	CE2	TYR	H 90	-9.234	8.782	14.949	1.00	21.51	C
원자	742	CD2	TYR	H 90	-10.133	9.087	15.949	1.00	19.44	C
원자	743	C	TYR	H 90	-13.252	8.279	19.173	1.00	20.31	C
원자	744	O	TYR	H 90	-14.483	8.346	19.173	1.00	20.79	O
원자	745	N	PHE	H 91	-12.510	8.457	20.268	1.00	20.49	N
원자	746	CA	PHE	H 91	-13.106	8.809	21.545	1.00	19.39	C
원자	747	CB	PHE	H 91	-12.697	7.804	22.613	1.00	19.61	C
원자	748	CG	PHE	H 91	-13.276	6.427	22.421	1.00	19.67	C
원자	749	CD1	PHE	H 91	-14.601	6.164	22.768	1.00	21.37	C
원자	750	CE1	PHE	H 91	-15.143	4.884	22.610	1.00	22.01	C
원자	751	CZ	PHE	H 91	-14.341	3.860	22.110	1.00	19.12	C
원자	752	CE2	PHE	H 91	-13.015	4.108	21.761	1.00	19.65	C
원자	753	CD2	PHE	H 91	-12.486	5.399	21.918	1.00	21.93	C
원자	754	C	PHE	H 91	-12.607	10.169	22.017	1.00	19.75	C
원자	755	O	PHE	H 91	-11.446	10.459	21.870	1.00	19.38	O
원자	756	N	CYS	H 92	-13.491	10.959	22.619	1.00	20.54	N
원자	757	CA	CYS	H 92	-13.067	12.111	23.416	1.00	21.81	C
원자	758	CB	CYS	H 92	-13.952	13.351	23.126	1.00	22.19	C
원자	759	SG	CYS	H 92	-15.684	13.126	23.574	1.00	27.12	S
원자	760	C	CYS	H 92	-13.124	11.703	24.898	1.00	21.09	C
원자	761	O	CYS	H 92	-13.922	10.826	25.288	1.00	21.10	O
원자	762	N	ALAH	93	-12.271	12.315	25.727	1.00	20.26	N
원자	763	CA	ALAH	93	-12.276	12.056	27.158	1.00	19.21	C
원자	764	CB	ALAH	93	-11.305	10.882	27.479	1.00	19.04	C
원자	765	C	ALAH	93	-11.833	13.312	27.921	1.00	19.60	C
원자	766	O	ALAH	93	-11.046	14.095	27.395	1.00	18.50	O

[0613]

원자	767	N	ARG H 94	-12.300	13.471	29.154	1.00	18.93	N
원자	768	CA	ARG H 94	-11.955	14.664	29.967	1.00	19.56	C
원자	769	CB	ARG H 94	-13.138	15.024	30.878	1.00	19.56	C
원자	770	CG	ARG H 94	-13.121	16.441	31.427	1.00	20.98	C
원자	771	CD	ARG H 94	-14.304	16.669	32.373	1.00	21.44	C
원자	772	NE	ARG H 94	-14.153	15.986	33.654	1.00	24.69	N
원자	773	CZ	ARG H 94	-14.933	16.197	34.709	1.00	28.00	C
원자	774	NH1	ARG H 94	-14.710	15.540	35.837	1.00	28.57	N
원자	775	NH2	ARG H 94	-15.940	17.067	34.641	1.00	28.31	N
원자	776	C	ARG H 94	-10.665	14.481	30.784	1.00	19.16	C
원자	777	O	ARG H 94	-10.364	13.383	31.274	1.00	18.67	O
원자	778	N	GLY H 95	-9.871	15.553	30.894	1.00	18.36	N
원자	779	CA	GLY H 95	-8.692	15.558	31.758	1.00	19.06	C
원자	780	C	GLY H 95	-8.437	16.913	32.422	1.00	19.30	C
원자	781	O	GLY H 95	-9.297	17.812	32.417	1.00	18.33	O
원자	782	N	GLY H 96	-7.237	17.058	32.975	1.00	19.80	N
원자	783	CA	GLY H 96	-6.851	18.288	33.677	1.00	19.40	C
원자	784	C	GLY H 96	-5.694	18.994	32.983	1.00	19.08	C
원자	785	O	GLY H 96	-5.578	18.971	31.745	1.00	18.73	O
원자	786	N	PHE H 97	-4.830	19.604	33.794	1.00	18.91	N
원자	787	CA	PHE H 97	-3.744	20.447	33.310	1.00	20.23	C
원자	788	CB	PHE H 97	-4.012	21.915	33.742	1.00	20.27	C
원자	789	CG	PHE H 97	-5.352	22.437	33.290	1.00	20.73	C
원자	790	CD1	PHE H 97	-6.496	22.181	34.028	1.00	21.65	C
원자	791	CE1	PHE H 97	-7.742	22.646	33.590	1.00	23.51	C
원자	792	CZ	PHE H 97	-7.841	23.376	32.421	1.00	20.05	C
원자	793	CE2	PHE H 97	-6.724	23.633	31.675	1.00	22.58	C
원자	794	CD2	PHE H 97	-5.469	23.168	32.114	1.00	22.91	C
원자	795	C	PHE H 97	-2.404	19.962	33.866	1.00	20.81	C
원자	796	O	PHE H 97	-2.347	18.892	34.484	1.00	21.28	O
원자	797	N	TYR H 98	-1.322	20.723	33.668	1.00	20.56	N
원자	798	CA	TYR H 98	-0.038	20.362	34.311	1.00	20.77	C
원자	799	CB	TYR H 98	1.112	21.262	33.831	1.00	20.27	C
원자	800	CG	TYR H 98	1.516	21.025	32.397	1.00	21.12	C
원자	801	CD1	TYR H 98	2.607	20.212	32.089	1.00	20.22	C
원자	802	CE1	TYR H 98	2.981	19.976	30.775	1.00	19.05	C
원자	803	CZ	TYR H 98	2.251	20.550	29.731	1.00	19.82	C
원자	804	OH	TYR H 98	2.638	20.311	28.424	1.00	20.79	O
원자	805	CE2	TYR H 98	1.154	21.350	30.003	1.00	20.25	C
원자	806	CD2	TYR H 98	0.783	21.583	31.336	1.00	19.94	C
원자	807	C	TYR H 98	-0.201	20.418	35.823	1.00	21.37	C
원자	808	O	TYR H 98	-0.651	21.429	36.368	1.00	21.85	O
원자	809	N	GLY H 99	0.081	19.303	36.502	1.00	20.56	N
원자	810	CA	GLY H 99	-0.216	19.179	37.914	1.00	19.82	C
원자	811	C	GLY H 99	-1.441	18.372	38.311	1.00	18.93	C
원자	812	O	GLY H 99	-1.549	17.964	39.457	1.00	20.35	O
원자	813	N	SER H 100	-2.366	18.138	37.386	1.00	18.70	N
원자	814	CA	SER H 100	-3.575	17.355	37.670	1.00	18.54	C
원자	815	CB	SER H 100	-4.612	17.574	36.574	1.00	18.95	C
원자	816	OG	SER H 100	-4.993	18.935	36.564	1.00	20.38	O
원자	817	C	SER H 100	-3.263	15.846	37.742	1.00	18.25	C
원자	818	O	SER H 100	-2.323	15.378	37.101	1.00	17.20	O
원자	819	N	THR H 100A	-4.078	15.117	38.489	1.00	19.15	N
원자	820	CA	THR H 100A	-3.743	13.722	38.831	1.00	19.94	C
원자	821	CB	THR H 100A	-3.451	13.565	40.341	1.00	20.49	C

[0614]

원자	822	OG1 THR H 100A	-4.590	13.970	41.100	1.00	21.87	O
원자	823	CG2 THR H 100A	-2.230	14.406	40.770	1.00	19.59	C
원자	824	C THR H 100A	-4.814	12.727	38.376	1.00	20.37	C
원자	825	O THR H 100A	-4.717	11.533	38.661	1.00	20.82	O
원자	826	N ILE H 100B	-5.858	13.228	37.713	1.00	20.20	N
원자	827	CA ILE H 100B	-6.967	12.375	37.253	1.00	20.92	C
원자	828	CB ILE H 100B	-8.320	12.656	37.969	1.00	21.22	C
원자	829	CG1 ILE H 100B	-8.207	12.473	39.484	1.00	21.37	C
원자	830	CD1 ILE H 100B	-9.414	12.953	40.252	1.00	22.49	C
원자	831	CG2 ILE H 100B	-9.454	11.786	37.417	1.00	20.48	C
원자	832	C ILE H 100B	-7.115	12.593	35.764	1.00	21.04	C
원자	833	O ILE H 100B	-7.264	13.746	35.315	1.00	21.10	O
원자	834	N TRP H 100C	-7.083	11.494	34.996	1.00	19.74	N
원자	835	CA TRP H 100C	-7.073	11.549	33.530	1.00	19.44	C
원자	836	CB TRP H 100C	-5.676	11.228	32.961	1.00	18.83	C
원자	837	CG TRP H 100C	-4.687	12.205	33.489	1.00	19.56	C
원자	838	CD1 TRP H 100C	-3.885	12.058	34.584	1.00	19.01	C
원자	839	NE1 TRP H 100C	-3.168	13.214	34.809	1.00	20.07	N
원자	840	CE2 TRP H 100C	-3.517	14.143	33.857	1.00	19.91	C
원자	841	CD2 TRP H 100C	-4.495	13.541	33.018	1.00	18.56	C
원자	842	CE3 TRP H 100C	-5.049	14.289	31.963	1.00	18.55	C
원자	843	CZ3 TRP H 100C	-4.581	15.614	31.757	1.00	18.91	C
원자	844	CH2 TRP H 100C	-3.605	16.182	32.612	1.00	18.30	C
원자	845	CZ2 TRP H 100C	-3.069	15.474	33.672	1.00	17.75	C
원자	846	C TRP H 100C	-8.106	10.597	32.948	1.00	20.31	C
원자	847	O TRP H 100C	-8.112	9.399	33.274	1.00	19.85	O
원자	848	N PHE H 100D	-8.980	11.154	32.109	1.00	20.09	N
원자	849	CA PHE H 100D	-9.959	10.392	31.307	1.00	20.47	C
원자	850	CB PHE H 100D	-9.270	9.411	30.317	1.00	19.92	C
원자	851	CG PHE H 100D	-8.035	9.956	29.657	1.00	20.69	C
원자	852	CD1 PHE H 100D	-6.963	9.112	29.368	1.00	18.73	C
원자	853	CE1 PHE H 100D	-5.800	9.600	28.743	1.00	21.25	C
원자	854	CZ PHE H 100D	-5.697	10.966	28.438	1.00	20.72	C
원자	855	CE2 PHE H 100D	-6.766	11.817	28.740	1.00	17.41	C
원자	856	CD2 PHE H 100D	-7.917	11.323	29.336	1.00	19.27	C
원자	857	C PHE H 100D	-10.955	9.698	32.241	1.00	21.17	C
원자	858	O PHE H 100D	-11.239	8.483	32.151	1.00	20.42	O
원자	859	N ASP H 101	-11.495	10.487	33.163	1.00	21.62	N
원자	860	CA ASP H 101	-12.515	9.983	34.059	1.00	22.26	C
원자	861	CB ASP H 101	-12.570	10.757	35.389	1.00	22.69	C
원자	862	CG ASP H 101	-12.701	12.270	35.221	1.00	23.79	C
원자	863	OD1 ASP H 101	-12.966	12.930	36.258	1.00	25.89	O
원자	864	OD2 ASP H 101	-12.550	12.791	34.105	1.00	23.90	O
원자	865	C ASP H 101	-13.886	9.859	33.392	1.00	22.80	C
원자	866	O ASP H 101	-14.648	8.970	33.742	1.00	22.68	O
원자	867	N PHE H 102	-14.197	10.752	32.447	1.00	22.56	N
원자	868	CA PHE H 102	-15.399	10.629	31.611	1.00	22.88	C
원자	869	CB PHE H 102	-16.405	11.762	31.893	1.00	23.70	C
원자	870	CG PHE H 102	-16.864	11.798	33.320	1.00	25.81	C
원자	871	CD1 PHE H 102	-16.164	12.550	34.273	1.00	26.95	C
원자	872	CE1 PHE H 102	-16.575	12.579	35.612	1.00	28.40	C
원자	873	CZ PHE H 102	-17.693	11.835	36.003	1.00	28.10	C
원자	874	CE2 PHE H 102	-18.395	11.079	35.054	1.00	29.27	C
원자	875	CD2 PHE H 102	-17.973	11.060	33.722	1.00	28.21	C
원자	876	C PHE H 102	-15.019	10.596	30.154	1.00	22.43	C

[0615]

원자	877	O	PHE	H	102	-14.091	11.312	29.728	1.00	22.22	O
원자	878	N	TRP	H	103	-15.715	9.739	29.401	1.00	21.58	N
원자	879	CA	TRP	H	103	-15.459	9.507	27.982	1.00	21.43	C
원자	880	CB	TRP	H	103	-15.033	8.056	27.759	1.00	21.24	C
원자	881	CG	TRP	H	103	-13.707	7.677	28.313	1.00	20.04	C
원자	882	CD1	TRP	H	103	-13.351	7.569	29.642	1.00	20.11	C
원자	883	NE1	TRP	H	103	-12.039	7.183	29.741	1.00	18.15	N
원자	884	CE2	TRP	H	103	-11.523	7.035	28.483	1.00	15.71	C
원자	885	CD2	TRP	H	103	-12.555	7.333	27.558	1.00	18.44	C
원자	886	CE3	TRP	H	103	-12.292	7.225	26.181	1.00	17.68	C
원자	887	CZ3	TRP	H	103	-11.014	6.838	25.777	1.00	19.23	C
원자	888	CH2	TRP	H	103	-10.005	6.543	26.732	1.00	19.56	C
원자	889	CZ2	TRP	H	103	-10.247	6.635	28.083	1.00	19.53	C
원자	890	C	TRP	H	103	-16.738	9.694	27.196	1.00	21.67	C
원자	891	O	TRP	H	103	-17.826	9.398	27.705	1.00	21.52	O
원자	892	N	GLY	H	104	-16.618	10.177	25.957	1.00	22.19	N
원자	893	CA	GLY	H	104	-17.738	10.121	25.019	1.00	22.32	C
원자	894	C	GLY	H	104	-17.950	8.669	24.588	1.00	23.75	C
원자	895	O	GLY	H	104	-17.154	7.779	24.921	1.00	22.16	O
원자	896	N	GLN	H	105	-18.990	8.423	23.806	1.00	23.82	N
원자	897	CA	GLN	H	105	-19.347	7.046	23.472	1.00	25.56	C
원자	898	CB	GLN	H	105	-20.883	6.979	23.368	1.00	25.05	C
원자	899	CG	GLN	H	105	-21.485	7.424	21.980	1.00	25.43	C
원자	900	CD	GLN	H	105	-21.552	8.960	21.748	1.00	25.95	C
원자	901	OE1	GLN	H	105	-21.002	9.756	22.516	1.00	22.95	O
원자	902	NE2	GLN	H	105	-22.225	9.361	20.662	1.00	23.46	N
원자	903	C	GLN	H	105	-18.822	6.339	22.211	1.00	25.66	C
원자	904	O	GLN	H	105	-18.844	5.135	22.133	1.00	26.16	O
원자	905	N	GLY	H	106	-18.405	6.995	21.151	1.00	26.76	N
원자	906	CA	GLY	H	106	-17.143	7.443	20.731	1.00	24.57	C
원자	907	C	GLY	H	106	-17.733	7.484	19.289	1.00	24.36	C
원자	908	O	GLY	H	106	-18.957	7.344	19.129	1.00	24.17	O
원자	909	N	THR	H	107	-16.926	7.705	18.257	1.00	24.35	N
원자	910	CA	THR	H	107	-17.423	7.932	16.881	1.00	23.67	C
원자	911	CB	THR	H	107	-17.213	9.428	16.453	1.00	23.39	C
원자	912	OG1	THR	H	107	-18.047	10.264	17.259	1.00	22.54	O
원자	913	CG2	THR	H	107	-17.547	9.646	14.977	1.00	22.82	C
원자	914	C	THR	H	107	-16.684	7.044	15.897	1.00	23.79	C
원자	915	O	THR	H	107	-15.465	7.154	15.750	1.00	23.39	O
원자	916	N	MET	H	108	-17.419	6.178	15.193	1.00	24.11	N
원자	917	CA	MET	H	108	-16.785	5.312	14.216	1.00	24.68	C
원자	918	CB	MET	H	108	-17.620	4.034	13.982	1.00	25.31	C
원자	919	CG	MET	H	108	-16.957	3.074	13.013	1.00	25.67	C
원자	920	SD	MET	H	108	-15.480	2.352	13.765	1.00	31.04	S
원자	921	CE	MET	H	108	-14.576	1.930	12.285	1.00	26.79	C
원자	922	C	MET	H	108	-16.582	6.064	12.892	1.00	24.93	C
원자	923	O	MET	H	108	-17.521	6.644	12.355	1.00	25.08	O
원자	924	N	VAL	H	109	-15.361	6.017	12.372	1.00	24.94	N
원자	925	CA	VAL	H	109	-15.031	6.603	11.082	1.00	24.92	C
원자	926	CB	VAL	H	109	-13.972	7.754	11.226	1.00	24.82	C
원자	927	CG1	VAL	H	109	-13.561	8.305	9.851	1.00	24.84	C
원자	928	CG2	VAL	H	109	-14.527	8.887	12.152	1.00	23.50	C
원자	929	C	VAL	H	109	-14.521	5.513	10.149	1.00	25.01	C
원자	930	O	VAL	H	109	-13.536	4.852	10.435	1.00	25.29	O
원자	931	N	THR	H	110	-15.204	5.333	9.024	1.00	25.18	N

[0616]

원자	932	CA	THR	H	110	-14.780	4.392	8.006	1.00	25.22	C
원자	933	CB	THR	H	110	-15.946	3.451	7.607	1.00	25.30	C
원자	934	OG1	THR	H	110	-16.431	2.796	8.784	1.00	26.93	O
원자	935	CG2	THR	H	110	-15.478	2.401	6.590	1.00	26.14	C
원자	936	C	THR	H	110	-14.347	5.180	6.787	1.00	25.26	C
원자	937	O	THR	H	110	-15.093	6.030	6.298	1.00	25.33	O
원자	938	N	VAL	H	111	-13.150	4.890	6.306	1.00	25.59	N
원자	939	CA	VAL	H	111	-12.637	5.521	5.108	1.00	26.34	C
원자	940	CB	VAL	H	111	-11.347	6.337	5.354	1.00	26.10	C
원자	941	CG1	VAL	H	111	-10.950	7.063	4.077	1.00	26.10	C
원자	942	CG2	VAL	H	111	-11.534	7.333	6.511	1.00	26.25	C
원자	943	C	VAL	H	111	-12.363	4.450	4.067	1.00	26.72	C
원자	944	O	VAL	H	111	-11.513	3.577	4.257	1.00	26.43	O
원자	945	N	SER	H	112	-13.092	4.531	2.959	1.00	27.44	N
원자	946	CA	SER	H	112	-12.956	3.533	1.899	1.00	28.07	C
원자	947	CB	SER	H	112	-13.873	2.342	2.210	1.00	27.61	C
원자	948	OG	SER	H	112	-13.890	1.410	1.151	1.00	27.46	O
원자	949	C	SER	H	112	-13.298	4.119	0.531	1.00	28.87	C
원자	950	O	SER	H	112	-14.120	5.028	0.441	1.00	28.96	O
원자	951	N	SER	H	113	-12.682	3.565	-0.515	1.00	30.38	N
원자	952	CA	SER	H	113	-13.043	3.862	-1.916	1.00	32.37	C
원자	953	CB	SER	H	113	-12.031	3.230	-2.866	1.00	32.26	C
원자	954	OG	SER	H	113	-10.758	3.822	-2.700	1.00	37.30	O
원자	955	C	SER	H	113	-14.406	3.311	-2.293	1.00	32.51	C
원자	956	O	SER	H	113	-14.996	3.755	-3.274	1.00	33.02	O
원자	957	N	ALA	H	114	-14.902	2.341	-1.527	1.00	32.59	N
원자	958	CA	ALA	H	114	-16.164	1.677	-1.843	1.00	32.67	C
원자	959	CB	ALA	H	114	-16.388	0.473	-0.922	1.00	31.96	C
원자	960	C	ALA	H	114	-17.343	2.625	-1.768	1.00	32.93	C
원자	961	O	ALA	H	114	-17.279	3.651	-1.096	1.00	33.11	O
원자	962	N	SER	H	115	-18.410	2.283	-2.484	1.00	33.22	N
원자	963	CA	SER	H	115	-19.659	3.036	-2.441	1.00	33.87	C
원자	964	CB	SER	H	115	-20.079	3.488	-3.855	1.00	34.54	C
원자	965	OG	SER	H	115	-19.090	4.331	-4.451	1.00	37.30	O
원자	966	C	SER	H	115	-20.761	2.199	-1.819	1.00	33.28	C
원자	967	O	SER	H	115	-20.668	0.971	-1.785	1.00	33.30	O
원자	968	N	THR	H	116	-21.803	2.876	-1.343	1.00	33.15	N
원자	969	CA	THR	H	116	-22.969	2.241	-0.735	1.00	32.83	C
원자	970	CB	THR	H	116	-24.034	3.269	-0.391	1.00	33.36	C
원자	971	OG1	THR	H	116	-23.449	4.287	0.432	1.00	34.31	O
원자	972	CG2	THR	H	116	-25.226	2.623	0.347	1.00	33.36	C
원자	973	C	THR	H	116	-23.562	1.168	-1.641	1.00	32.82	C
원자	974	O	THR	H	116	-23.754	1.385	-2.841	1.00	32.60	O
원자	975	N	LYS	H	117	-23.812	0.000	-1.053	1.00	31.88	N
원자	976	CA	LYS	H	117	-24.313	-1.152	-1.788	1.00	31.29	C
원자	977	CB	LYS	H	117	-23.160	-1.879	-2.471	1.00	31.25	C
원자	978	CG	LYS	H	117	-23.628	-3.047	-3.326	1.00	34.57	C
원자	979	CD	LYS	H	117	-22.496	-3.714	-4.053	1.00	36.80	C
원자	980	CE	LYS	H	117	-22.988	-5.038	-4.614	1.00	41.23	C
원자	981	NZ	LYS	H	117	-22.609	-5.216	-6.050	1.00	45.90	N
원자	982	C	LYS	H	117	-25.063	-2.070	-0.820	1.00	30.69	C
원자	983	O	LYS	H	117	-24.535	-2.413	0.244	1.00	30.16	O
원자	984	N	GLY	H	118	-26.306	-2.415	-1.162	1.00	29.56	N
원자	985	CA	GLY	H	118	-27.098	-3.367	-0.380	1.00	28.50	C
원자	986	C	GLY	H	118	-26.624	-4.811	-0.545	1.00	28.00	C

[0617]

원자	987	O	GLY H 118	-26.021	-5.157	-1.557	1.00	27.57	O
원자	988	N	PRO H 119	-26.888	-5.676	0.454	1.00	27.79	N
원자	989	CA	PRO H 119	-26.423	-7.051	0.295	1.00	27.73	C
원자	990	CB	PRO H 119	-26.459	-7.583	1.728	1.00	27.35	C
원자	991	CG	PRO H 119	-27.572	-6.837	2.362	1.00	27.58	C
원자	992	CD	PRO H 119	-27.580	-5.471	1.735	1.00	27.46	C
원자	993	C	PRO H 119	-27.333	-7.916	-0.577	1.00	27.79	C
원자	994	O	PRO H 119	-28.502	-7.593	-0.764	1.00	28.10	O
원자	995	N	SER H 120	-26.774	-8.998	-1.106	1.00	28.21	N
원자	996	CA	SER H 120	-27.550	-10.141	-1.573	1.00	27.55	C
원자	997	CB	SER H 120	-26.804	-10.846	-2.688	1.00	28.20	C
원자	998	OG	SER H 120	-26.735	-10.014	-3.830	1.00	30.35	O
원자	999	C	SER H 120	-27.666	-11.077	-0.389	1.00	26.87	C
원자	1000	O	SER H 120	-26.720	-11.198	0.395	1.00	26.59	O
원자	1001	N	VAL H 121	-28.821	-11.716	-0.227	1.00	25.47	N
원자	1002	CA	VAL H 121	-29.026	-12.635	0.895	1.00	23.54	C
원자	1003	CB	VAL H 121	-30.213	-12.212	1.808	1.00	23.53	C
원자	1004	CG1	VAL H 121	-30.308	-13.118	3.029	1.00	21.62	C
원자	1005	CG2	VAL H 121	-30.063	-10.746	2.256	1.00	22.73	C
원자	1006	C	VAL H 121	-29.225	-14.032	0.302	1.00	24.51	C
원자	1007	O	VAL H 121	-30.157	-14.241	-0.496	1.00	23.74	O
원자	1008	N	PHE H 122	-28.329	-14.964	0.650	1.00	23.39	N
원자	1009	CA	PHE H 122	-28.404	-16.344	0.148	1.00	23.23	C
원자	1010	CB	PHE H 122	-27.089	-16.719	-0.539	1.00	23.67	C
원자	1011	CG	PHE H 122	-26.736	-15.819	-1.693	1.00	24.08	C
원자	1012	CD1	PHE H 122	-25.559	-15.081	-1.678	1.00	25.45	C
원자	1013	CE1	PHE H 122	-25.229	-14.234	-2.756	1.00	27.82	C
원자	1014	CZ	PHE H 122	-26.099	-14.138	-3.851	1.00	25.47	C
원자	1015	CE2	PHE H 122	-27.289	-14.861	-3.856	1.00	24.66	C
원자	1016	CD2	PHE H 122	-27.600	-15.699	-2.792	1.00	24.63	C
원자	1017	C	PHE H 122	-28.714	-17.329	1.280	1.00	23.57	C
원자	1018	O	PHE H 122	-28.275	-17.107	2.400	1.00	23.32	O
원자	1019	N	PRO H 123	-29.475	-18.419	0.995	1.00	23.83	N
원자	1020	CA	PRO H 123	-29.785	-19.372	2.076	1.00	23.97	C
원자	1021	CB	PRO H 123	-30.986	-20.160	1.527	1.00	24.41	C
원자	1022	CG	PRO H 123	-30.773	-20.163	0.010	1.00	24.21	C
원자	1023	CD	PRO H 123	-30.058	-18.832	-0.308	1.00	23.34	C
원자	1024	C	PRO H 123	-28.608	-20.303	2.325	1.00	24.91	C
원자	1025	O	PRO H 123	-27.863	-20.618	1.402	1.00	24.63	O
원자	1026	N	LEU H 124	-28.423	-20.682	3.582	1.00	25.76	N
원자	1027	CA	LEU H 124	-27.495	-21.727	3.975	1.00	26.78	C
원자	1028	CB	LEU H 124	-26.572	-21.240	5.108	1.00	26.61	C
원자	1029	CG	LEU H 124	-25.548	-20.138	4.765	1.00	25.91	C
원자	1030	CD1	LEU H 124	-24.905	-19.550	6.025	1.00	25.76	C
원자	1031	CD2	LEU H 124	-24.466	-20.656	3.839	1.00	24.98	C
원자	1032	C	LEU H 124	-28.446	-22.828	4.426	1.00	27.92	C
원자	1033	O	LEU H 124	-28.929	-22.832	5.546	1.00	26.89	O
원자	1034	N	ALA H 125	-28.752	-23.742	3.509	1.00	30.27	N
원자	1035	CA	ALA H 125	-29.903	-24.634	3.690	1.00	32.38	C
원자	1036	CB	ALA H 125	-30.486	-25.048	2.316	1.00	32.30	C
원자	1037	C	ALA H 125	-29.536	-25.855	4.526	1.00	33.90	C
원자	1038	O	ALA H 125	-28.438	-26.398	4.374	1.00	34.04	O
원자	1039	N	PRO H 126	-30.447	-26.291	5.417	1.00	35.72	N
원자	1040	CA	PRO H 126	-30.135	-27.487	6.189	1.00	38.01	C
원자	1041	CB	PRO H 126	-31.188	-27.481	7.306	1.00	37.37	C

[0618]

원자	1042	CG	PRO H 126	-32.342	-26.737	6.743	1.00	36.75	C
원자	1043	CD	PRO H 126	-31.778	-25.743	5.747	1.00	35.68	C
원자	1044	C	PRO H 126	-30.252	-28.749	5.316	1.00	40.39	C
원자	1045	O	PRO H 126	-31.063	-28.805	4.384	1.00	40.40	O
원자	1046	N	SER H 127	-29.407	-29.727	5.604	1.00	43.54	N
원자	1047	CA	SER H 127	-29.399	-31.003	4.887	1.00	46.65	C
원자	1048	CB	SER H 127	-28.566	-30.913	3.586	1.00	46.79	C
원자	1049	OG	SER H 127	-27.160	-30.904	3.832	1.00	47.72	O
원자	1050	C	SER H 127	-28.842	-32.041	5.854	1.00	48.58	C
원자	1051	O	SER H 127	-28.900	-31.835	7.079	1.00	49.22	O
원자	1052	N	SER H 128	-28.326	-33.153	5.321	1.00	50.65	N
원자	1053	CA	SER H 128	-27.627	-34.161	6.146	1.00	52.23	C
원자	1054	CB	SER H 128	-27.617	-35.533	5.451	1.00	52.16	C
원자	1055	OG	SER H 128	-27.435	-35.400	4.049	1.00	53.02	O
원자	1056	C	SER H 128	-26.202	-33.715	6.537	1.00	52.97	C
원자	1057	O	SER H 128	-25.747	-33.979	7.661	1.00	53.12	O
원자	1058	N	LYS H 129	-25.528	-33.027	5.608	1.00	53.97	N
원자	1059	CA	LYS H 129	-24.178	-32.460	5.809	1.00	54.80	C
원자	1060	CB	LYS H 129	-23.629	-31.908	4.480	1.00	54.91	C
원자	1061	CG	LYS H 129	-22.903	-32.931	3.600	1.00	55.44	C
원자	1062	CD	LYS H 129	-23.859	-33.880	2.847	1.00	56.96	C
원자	1063	CE	LYS H 129	-23.106	-34.844	1.922	1.00	56.54	C
원자	1064	NZ	LYS H 129	-22.134	-35.739	2.636	1.00	56.65	N
원자	1065	C	LYS H 129	-24.169	-31.362	6.892	1.00	55.40	C
원자	1066	O	LYS H 129	-23.096	-30.889	7.338	1.00	54.26	O
원자	1067	N	SER H 130	-25.382	-30.967	7.291	1.00	56.23	N
원자	1068	CA	SER H 130	-25.597	-30.001	8.363	1.00	57.08	C
원자	1069	CB	SER H 130	-25.859	-28.585	7.797	1.00	56.98	C
원자	1070	OG	SER H 130	-27.207	-28.396	7.405	1.00	57.41	O
원자	1071	C	SER H 130	-26.698	-30.477	9.337	1.00	57.51	C
원자	1072	O	SER H 130	-27.629	-29.732	9.660	1.00	57.43	O
원자	1073	N	THR H 131	-26.565	-31.731	9.787	1.00	58.11	N
원자	1074	CA	THR H 131	-27.422	-32.325	10.829	1.00	58.78	C
원자	1075	CB	THR H 131	-28.639	-33.135	10.232	1.00	58.97	C
원자	1076	OG1	THR H 131	-29.546	-32.248	9.560	1.00	59.44	O
원자	1077	CG2	THR H 131	-29.407	-33.906	11.328	1.00	58.69	C
원자	1078	C	THR H 131	-26.571	-33.215	11.754	1.00	58.96	C
원자	1079	O	THR H 131	-26.413	-34.414	11.507	1.00	59.33	O
원자	1080	N	SER H 132	-26.026	-32.614	12.814	1.00	59.12	N
원자	1081	CA	SER H 132	-25.125	-33.309	13.753	1.00	58.99	C
원자	1082	CB	SER H 132	-24.565	-32.327	14.801	1.00	59.18	C
원자	1083	OG	SER H 132	-23.524	-32.917	15.575	1.00	59.96	O
원자	1084	C	SER H 132	-25.787	-34.533	14.419	1.00	58.41	C
원자	1085	O	SER H 132	-25.517	-35.679	14.031	1.00	58.99	O
원자	1086	N	GLY H 133	-26.645	-34.302	15.412	1.00	57.26	N
원자	1087	CA	GLY H 133	-27.368	-35.404	16.051	1.00	55.37	C
원자	1088	C	GLY H 133	-28.810	-35.332	15.601	1.00	53.80	C
원자	1089	O	GLY H 133	-29.123	-35.561	14.415	1.00	54.40	O
원자	1090	N	GLY H 134	-29.688	-35.004	16.547	1.00	51.66	N
원자	1091	CA	GLY H 134	-31.030	-34.536	16.211	1.00	48.65	C
원자	1092	C	GLY H 134	-31.014	-33.016	16.069	1.00	46.25	C
원자	1093	O	GLY H 134	-32.036	-32.360	16.270	1.00	45.87	O
원자	1094	N	THR H 135	-29.839	-32.465	15.742	1.00	43.80	N
원자	1095	CA	THR H 135	-29.645	-31.014	15.568	1.00	41.05	C
원자	1096	CB	THR H 135	-28.542	-30.461	16.509	1.00	41.28	C

[0619]

원자	1097	OG1 THR H 135	-29.012	-30.492	17.859	1.00	42.36	O
원자	1098	CG2 THR H 135	-28.182	-29.015	16.164	1.00	40.80	C
원자	1099	C THR H 135	-29.283	-30.682	14.136	1.00	38.89	C
원자	1100	O THR H 135	-28.346	-31.251	13.573	1.00	39.04	O
원자	1101	N ALA H 136	-30.035	-29.759	13.551	1.00	35.97	N
원자	1102	CA ALA H 136	-29.757	-29.264	12.212	1.00	33.42	C
원자	1103	CB ALA H 136	-31.023	-29.310	11.374	1.00	33.23	C
원자	1104	C ALA H 136	-29.241	-27.817	12.317	1.00	31.47	C
원자	1105	O ALA H 136	-29.617	-27.106	13.236	1.00	31.03	O
원자	1106	N ALA H 137	-28.382	-27.407	11.386	1.00	29.29	N
원자	1107	CA ALA H 137	-28.006	-25.994	11.247	1.00	27.40	C
원자	1108	CB ALA H 137	-26.491	-25.788	11.382	1.00	26.67	C
원자	1109	C ALA H 137	-28.509	-25.409	9.943	1.00	26.14	C
원자	1110	O ALA H 137	-28.531	-26.064	8.903	1.00	25.00	O
원자	1111	N LEU H 138	-28.907	-24.147	10.013	1.00	25.43	N
원자	1112	CA LEU H 138	-29.295	-23.402	8.823	1.00	25.36	C
원자	1113	CB LEU H 138	-30.802	-23.554	8.555	1.00	25.53	C
원자	1114	CG LEU H 138	-31.771	-23.383	9.724	1.00	28.73	C
원자	1115	CD1 LEU H 138	-32.461	-22.045	9.629	1.00	31.80	C
원자	1116	CD2 LEU H 138	-32.800	-24.500	9.700	1.00	32.31	C
원자	1117	C LEU H 138	-28.888	-21.930	8.996	1.00	24.48	C
원자	1118	O LEU H 138	-28.525	-21.511	10.090	1.00	23.70	O
원자	1119	N GLY H 139	-28.924	-21.163	7.915	1.00	23.93	N
원자	1120	CA GLY H 139	-28.555	-19.752	8.020	1.00	23.64	C
원자	1121	C GLY H 139	-28.786	-18.956	6.756	1.00	23.58	C
원자	1122	O GLY H 139	-29.409	-19.438	5.807	1.00	23.16	O
원자	1123	N CYS H 140	-28.290	-17.722	6.777	1.00	22.59	N
원자	1124	CA CYS H 140	-28.300	-16.839	5.641	1.00	23.05	C
원자	1125	CB CYS H 140	-29.312	-15.702	5.878	1.00	23.73	C
원자	1126	SG CYS H 140	-31.061	-16.224	5.597	1.00	29.99	S
원자	1127	C CYS H 140	-26.914	-16.268	5.483	1.00	22.44	C
원자	1128	O CYS H 140	-26.285	-15.891	6.475	1.00	21.56	O
원자	1129	N LEU H 141	-26.443	-16.230	4.246	1.00	21.47	N
원자	1130	CA LEU H 141	-25.220	-15.529	3.878	1.00	21.78	C
원자	1131	CB LEU H 141	-24.445	-16.343	2.831	1.00	20.93	C
원자	1132	CG LEU H 141	-23.193	-15.744	2.173	1.00	21.83	C
원자	1133	CD1 LEU H 141	-22.117	-15.397	3.195	1.00	20.96	C
원자	1134	CD2 LEU H 141	-22.655	-16.701	1.114	1.00	22.94	C
원자	1135	C LEU H 141	-25.591	-14.126	3.355	1.00	22.20	C
원자	1136	O LEU H 141	-26.324	-13.977	2.374	1.00	22.36	O
원자	1137	N VAL H 142	-25.115	-13.094	4.035	1.00	22.88	N
원자	1138	CA VAL H 142	-25.456	-11.722	3.689	1.00	23.58	C
원자	1139	CB VAL H 142	-25.869	-10.903	4.950	1.00	23.67	C
원자	1140	CG1 VAL H 142	-26.188	-9.455	4.593	1.00	22.88	C
원자	1141	CG2 VAL H 142	-27.070	-11.565	5.668	1.00	23.57	C
원자	1142	C VAL H 142	-24.201	-11.188	3.008	1.00	24.52	C
원자	1143	O VAL H 142	-23.223	-10.823	3.675	1.00	24.73	O
원자	1144	N LYS H 143	-24.204	-11.167	1.681	1.00	25.01	N
원자	1145	CA LYS H 143	-22.940	-10.982	0.969	1.00	26.70	C
원자	1146	CB LYS H 143	-22.698	-12.167	0.012	1.00	27.16	C
원자	1147	CG LYS H 143	-21.213	-12.371	-0.325	1.00	28.83	C
원자	1148	CD LYS H 143	-20.982	-13.419	-1.382	1.00	29.13	C
원자	1149	CE LYS H 143	-19.504	-13.414	-1.799	1.00	32.32	C
원자	1150	NZ LYS H 143	-19.220	-12.338	-2.761	1.00	34.54	N
원자	1151	C LYS H 143	-22.857	-9.631	0.238	1.00	26.53	C

[0620]

원자	1152	O	LYS	H 143	-23.856	-9.152	-0.289	1.00	26.26	O
원자	1153	N	ASPH	144	-21.660	-9.031	0.230	1.00	26.61	N
원자	1154	CA	ASPH	H 144	-21.342	-7.871	-0.630	1.00	26.77	C
원자	1155	CB	ASPH	H 144	-21.441	-8.250	-2.118	1.00	26.82	C
원자	1156	CG	ASPH	H 144	-20.407	-9.271	-2.531	1.00	27.55	C
원자	1157	OD1	ASPH	144	-19.395	-9.477	-1.815	1.00	28.59	O
원자	1158	OD2	ASPH	144	-20.611	-9.891	-3.591	1.00	30.09	O
원자	1159	C	ASPH	144	-22.125	-6.584	-0.357	1.00	26.60	C
원자	1160	O	ASPH	144	-22.850	-6.073	-1.223	1.00	26.70	O
원자	1161	N	TYR	H 145	-21.978	-6.052	0.848	1.00	25.29	N
원자	1162	CA	TYR	H 145	-22.623	-4.796	1.198	1.00	24.21	C
원자	1163	CB	TYR	H 145	-23.741	-5.013	2.239	1.00	23.46	C
원자	1164	CG	TYR	H 145	-23.240	-5.473	3.604	1.00	23.37	C
원자	1165	CD1	TYR	H 145	-23.099	-6.840	3.893	1.00	22.28	C
원자	1166	CE1	TYR	H 145	-22.616	-7.266	5.118	1.00	22.34	C
원자	1167	CZ	TYR	H 145	-22.286	-6.333	6.093	1.00	22.18	C
원자	1168	OH	TYR	H 145	-21.821	-6.795	7.288	1.00	22.39	O
원자	1169	CE2	TYR	H 145	-22.392	-4.972	5.852	1.00	21.10	C
원자	1170	CD2	TYR	H 145	-22.884	-4.541	4.602	1.00	22.24	C
원자	1171	C	TYR	H 145	-21.562	-3.801	1.691	1.00	24.46	C
원자	1172	O	TYR	H 145	-20.449	-4.187	2.097	1.00	24.17	O
원자	1173	N	PHE	H 146	-21.919	-2.521	1.648	1.00	25.18	N
원자	1174	CA	PHE	H 146	-21.084	-1.450	2.169	1.00	24.65	C
원자	1175	CB	PHE	H 146	-19.966	-1.055	1.183	1.00	25.03	C
원자	1176	CG	PHE	H 146	-19.088	0.060	1.698	1.00	25.06	C
원자	1177	CD1	PHE	H 146	-19.443	1.398	1.486	1.00	24.96	C
원자	1178	CE1	PHE	H 146	-18.655	2.451	1.999	1.00	24.91	C
원자	1179	CZ	PHE	H 146	-17.511	2.164	2.708	1.00	25.23	C
원자	1180	CE2	PHE	H 146	-17.151	0.820	2.951	1.00	26.49	C
원자	1181	CD2	PHE	H 146	-17.945	-0.224	2.441	1.00	24.62	C
원자	1182	C	PHE	H 146	-21.998	-0.264	2.455	1.00	24.74	C
원자	1183	O	PHE	H 146	-22.878	0.037	1.672	1.00	24.97	O
원자	1184	N	PRO	H 147	-21.812	0.413	3.596	1.00	25.06	N
원자	1185	CA	PRO	H 147	-20.865	0.129	4.669	1.00	24.93	C
원자	1186	CB	PRO	H 147	-20.602	1.528	5.238	1.00	24.58	C
원자	1187	CG	PRO	H 147	-21.964	2.187	5.139	1.00	25.08	C
원자	1188	CD	PRO	H 147	-22.594	1.640	3.875	1.00	25.14	C
원자	1189	C	PRO	H 147	-21.520	-0.744	5.733	1.00	24.94	C
원자	1190	O	PRO	H 147	-22.688	-1.138	5.594	1.00	24.43	O
원자	1191	N	GLU	H 148	-20.798	-1.000	6.814	1.00	24.72	N
원자	1192	CA	GLU	H 148	-21.415	-1.546	8.018	1.00	25.52	C
원자	1193	CB	GLU	H 148	-20.318	-1.837	9.052	1.00	25.67	C
원자	1194	CG	GLU	H 148	-19.460	-3.043	8.719	1.00	27.14	C
원자	1195	CD	GLU	H 148	-20.036	-4.306	9.335	1.00	31.59	C
원자	1196	OE1	GLU	H 148	-21.166	-4.737	8.946	1.00	31.31	O
원자	1197	OE2	GLU	H 148	-19.368	-4.857	10.235	1.00	27.87	O
원자	1198	C	GLU	H 148	-22.440	-0.547	8.576	1.00	25.79	C
원자	1199	O	GLU	H 148	-22.347	0.637	8.286	1.00	25.98	O
원자	1200	N	PRO	H 149	-23.409	-1.011	9.393	1.00	26.18	N
원자	1201	CA	PRO	H 149	-23.732	-2.373	9.777	1.00	26.60	C
원자	1202	CB	PRO	H 149	-24.129	-2.196	11.239	1.00	26.52	C
원자	1203	CG	PRO	H 149	-24.914	-0.911	11.206	1.00	26.38	C
원자	1204	CD	PRO	H 149	-24.242	-0.055	10.144	1.00	26.37	C
원자	1205	C	PRO	H 149	-24.940	-2.945	9.042	1.00	27.43	C
원자	1206	O	PRO	H 149	-25.697	-2.200	8.398	1.00	27.58	O

[0621]

원자	1207	N	VAL H 150	-25.123	-4.258	9.169	1.00	27.96	N
원자	1208	CA	VAL H 150	-26.402	-4.905	8.857	1.00	29.00	C
원자	1209	CB	VAL H 150	-26.312	-6.004	7.742	1.00	29.30	C
원자	1210	CG1	VAL H 150	-25.951	-5.400	6.412	1.00	29.80	C
원자	1211	CG2	VAL H 150	-25.342	-7.098	8.107	1.00	30.66	C
원자	1212	C	VAL H 150	-26.947	-5.524	10.136	1.00	29.02	C
원자	1213	O	VAL H 150	-26.176	-5.891	11.025	1.00	29.11	O
원자	1214	N	THR H 151	-28.269	-5.618	10.246	1.00	29.10	N
원자	1215	CA	THR H 151	-28.865	-6.393	11.329	1.00	29.20	C
원자	1216	CB	THR H 151	-29.813	-5.554	12.230	1.00	29.53	C
원자	1217	OG1	THR H 151	-30.879	-5.017	11.449	1.00	31.39	O
원자	1218	CG2	THR H 151	-29.048	-4.408	12.915	1.00	30.40	C
원자	1219	C	THR H 151	-29.611	-7.594	10.758	1.00	28.59	C
원자	1220	O	THR H 151	-30.147	-7.531	9.643	1.00	28.31	O
원자	1221	N	VAL H 152	-29.613	-8.677	11.530	1.00	27.93	N
원자	1222	CA	VAL H 152	-30.303	-9.914	11.196	1.00	27.73	C
원자	1223	CB	VAL H 152	-29.322	-11.059	10.789	1.00	27.98	C
원자	1224	CG1	VAL H 152	-30.112	-12.271	10.220	1.00	28.34	C
원자	1225	CG2	VAL H 152	-28.319	-10.579	9.758	1.00	27.70	C
원자	1226	C	VAL H 152	-31.124	-10.380	12.393	1.00	27.92	C
원자	1227	O	VAL H 152	-30.614	-10.470	13.510	1.00	27.83	O
원자	1228	N	SER H 153	-32.398	-10.674	12.160	1.00	26.86	N
원자	1229	CA	SER H 153	-33.173	-11.429	13.118	1.00	27.23	C
원자	1230	CB	SER H 153	-34.299	-10.572	13.710	1.00	27.54	C
원자	1231	OG	SER H 153	-35.178	-10.128	12.695	1.00	29.43	O
원자	1232	C	SER H 153	-33.703	-12.677	12.411	1.00	26.62	C
원자	1233	O	SER H 153	-33.549	-12.827	11.185	1.00	25.68	O
원자	1234	N	TRP H 154	-34.287	-13.579	13.192	1.00	26.51	N
원자	1235	CA	TRP H 154	-34.900	-14.794	12.675	1.00	27.06	C
원자	1236	CB	TRP H 154	-34.152	-16.032	13.179	1.00	25.80	C
원자	1237	CG	TRP H 154	-32.849	-16.207	12.455	1.00	24.10	C
원자	1238	CD1	TRP H 154	-31.636	-15.636	12.779	1.00	24.00	C
원자	1239	NE1	TRP H 154	-30.676	-16.008	11.854	1.00	22.56	N
원자	1240	CE2	TRP H 154	-31.260	-16.813	10.911	1.00	22.86	C
원자	1241	CD2	TRP H 154	-32.631	-16.960	11.261	1.00	22.95	C
원자	1242	CE3	TRP H 154	-33.458	-17.756	10.445	1.00	23.01	C
원자	1243	CZ3	TRP H 154	-32.904	-18.371	9.331	1.00	22.96	C
원자	1244	CH2	TRP H 154	-31.541	-18.206	9.006	1.00	24.04	C
원자	1245	CZ2	TRP H 154	-30.701	-17.442	9.786	1.00	22.72	C
원자	1246	C	TRP H 154	-36.374	-14.838	13.057	1.00	28.56	C
원자	1247	O	TRP H 154	-36.730	-14.607	14.215	1.00	28.46	O
원자	1248	N	ASN H 155	-37.221	-15.142	12.075	1.00	30.38	N
원자	1249	CA	ASN H 155	-38.669	-15.218	12.284	1.00	32.42	C
원자	1250	CB	ASN H 155	-39.046	-16.516	13.015	1.00	32.19	C
원자	1251	CG	ASN H 155	-38.751	-17.764	12.199	1.00	32.74	C
원자	1252	OD1	ASN H 155	-38.377	-17.689	11.039	1.00	33.50	O
원자	1253	ND2	ASN H 155	-38.916	-18.928	12.820	1.00	31.79	N
원자	1254	C	ASN H 155	-39.203	-13.982	13.028	1.00	33.72	C
원자	1255	O	ASN H 155	-39.903	-14.101	14.052	1.00	34.03	O
원자	1256	N	SER H 156	-38.834	-12.801	12.518	1.00	34.89	N
원자	1257	CA	SER H 156	-39.251	-11.502	13.074	1.00	36.49	C
원자	1258	CB	SER H 156	-40.740	-11.235	12.774	1.00	36.85	C
원자	1259	OG	SER H 156	-40.950	-11.197	11.374	1.00	38.09	O
원자	1260	C	SER H 156	-38.956	-11.334	14.563	1.00	36.85	C
원자	1261	O	SER H 156	-39.666	-10.611	15.269	1.00	37.32	O

[0622]

원자	1262	N	GLY H 157	-37.905	-11.998	15.038	1.00	37.07	N
원자	1263	CA	GLY H 157	-37.482	-11.875	16.434	1.00	36.78	C
원자	1264	C	GLY H 157	-38.020	-12.954	17.358	1.00	37.00	C
원자	1265	O	GLY H 157	-37.614	-13.039	18.521	1.00	36.44	O
원자	1266	N	ALA H 158	-38.925	-13.780	16.845	1.00	36.81	N
원자	1267	CA	ALA H 158	-39.451	-14.919	17.606	1.00	37.33	C
원자	1268	CB	ALA H 158	-40.712	-15.480	16.928	1.00	37.16	C
원자	1269	C	ALA H 158	-38.424	-16.042	17.842	1.00	37.33	C
원자	1270	O	ALA H 158	-38.555	-16.802	18.801	1.00	37.67	O
원자	1271	N	LEU H 159	-37.430	-16.165	16.957	1.00	36.62	N
원자	1272	CA	LEU H 159	-36.380	-17.187	17.094	1.00	35.76	C
원자	1273	CB	LEU H 159	-36.163	-17.909	15.764	1.00	35.56	C
원자	1274	CG	LEU H 159	-35.727	-19.374	15.688	1.00	35.63	C
원자	1275	CD1	LEU H 159	-35.003	-19.629	14.370	1.00	33.48	C
원자	1276	CD2	LEU H 159	-34.902	-19.861	16.875	1.00	35.23	C
원자	1277	C	LEU H 159	-35.069	-16.540	17.551	1.00	35.53	C
원자	1278	O	LEU H 159	-34.440	-15.792	16.796	1.00	35.00	O
원자	1279	N	THR H 160	-34.665	-16.825	18.788	1.00	35.10	N
원자	1280	CA	THR H 160	-33.458	-16.239	19.359	1.00	34.87	C
원자	1281	CB	THR H 160	-33.771	-15.249	20.518	1.00	35.28	C
원자	1282	OG1	THR H 160	-34.591	-15.902	21.498	1.00	36.53	O
원자	1283	CG2	THR H 160	-34.474	-13.988	20.009	1.00	35.84	C
원자	1284	C	THR H 160	-32.493	-17.302	19.876	1.00	34.30	C
원자	1285	O	THR H 160	-31.289	-17.105	19.837	1.00	33.96	O
원자	1286	N	SER H 161	-33.021	-18.428	20.349	1.00	33.97	N
원자	1287	CA	SER H 161	-32.183	-19.510	20.872	1.00	33.69	C
원자	1288	CB	SER H 161	-33.029	-20.586	21.546	1.00	34.09	C
원자	1289	OG	SER H 161	-33.140	-20.321	22.929	1.00	37.94	O
원자	1290	C	SER H 161	-31.358	-20.158	19.780	1.00	32.36	C
원자	1291	O	SER H 161	-31.888	-20.495	18.715	1.00	32.47	O
원자	1292	N	GLY H 162	-30.068	-20.329	20.054	1.00	31.17	N
원자	1293	CA	GLY H 162	-29.159	-21.010	19.136	1.00	29.93	C
원자	1294	C	GLY H 162	-28.750	-20.186	17.930	1.00	28.48	C
원자	1295	O	GLY H 162	-28.099	-20.702	17.020	1.00	28.64	O
원자	1296	N	VAL H 163	-29.128	-18.907	17.915	1.00	27.49	N
원자	1297	CA	VAL H 163	-28.711	-17.989	16.848	1.00	25.70	C
원자	1298	CB	VAL H 163	-29.685	-16.770	16.677	1.00	25.45	C
원자	1299	CG1	VAL H 163	-29.173	-15.821	15.600	1.00	25.34	C
원자	1300	CG2	VAL H 163	-31.055	-17.231	16.316	1.00	23.76	C
원자	1301	C	VAL H 163	-27.271	-17.484	17.053	1.00	25.30	C
원자	1302	O	VAL H 163	-26.908	-17.064	18.141	1.00	25.63	O
원자	1303	N	HIS H 164	-26.464	-17.543	15.999	1.00	24.50	N
원자	1304	CA	HIS H 164	-25.150	-16.898	15.970	1.00	24.02	C
원자	1305	CB	HIS H 164	-23.989	-17.917	15.961	1.00	24.13	C
원자	1306	CG	HIS H 164	-23.879	-18.736	17.215	1.00	26.21	C
원자	1307	ND1	HIS H 164	-23.709	-18.175	18.464	1.00	28.31	N
원자	1308	CE1	HIS H 164	-23.646	-19.133	19.372	1.00	28.81	C
원자	1309	NE2	HIS H 164	-23.741	-20.298	18.756	1.00	29.74	N
원자	1310	CD2	HIS H 164	-23.873	-20.078	17.405	1.00	28.23	C
원자	1311	C	HIS H 164	-25.055	-16.040	14.730	1.00	23.43	C
원자	1312	O	HIS H 164	-24.983	-16.554	13.609	1.00	23.11	O
원자	1313	N	THR H 165	-25.027	-14.728	14.930	1.00	22.98	N
원자	1314	CA	THR H 165	-24.730	-13.823	13.834	1.00	23.01	C
원자	1315	CB	THR H 165	-25.696	-12.621	13.803	1.00	23.29	C
원자	1316	OG1	THR H 165	-27.029	-13.121	13.614	1.00	23.59	O

[0623]

원자	1317	CG2 THR H 165	-25.376	-11.690	12.638	1.00	23.34	C
원자	1318	C THR H 165	-23.263	-13.429	13.946	1.00	23.12	C
원자	1319	O THR H 165	-22.825	-12.862	14.952	1.00	23.09	O
원자	1320	N PHE H 166	-22.501	-13.754	12.912	1.00	22.38	N
원자	1321	CA PHE H 166	-21.051	-13.541	12.946	1.00	22.68	C
원자	1322	CB PHE H 166	-20.345	-14.523	11.997	1.00	22.38	C
원자	1323	CG PHE H 166	-20.430	-15.933	12.476	1.00	22.94	C
원자	1324	CD1 PHE H 166	-21.489	-16.763	12.074	1.00	23.27	C
원자	1325	CE1 PHE H 166	-21.591	-18.088	12.566	1.00	22.41	C
원자	1326	CZ PHE H 166	-20.630	-18.552	13.465	1.00	23.84	C
원자	1327	CE2 PHE H 166	-19.577	-17.712	13.874	1.00	24.19	C
원자	1328	CD2 PHE H 166	-19.487	-16.423	13.378	1.00	24.13	C
원자	1329	C PHE H 166	-20.663	-12.096	12.658	1.00	23.11	C
원자	1330	O PHE H 166	-21.378	-11.400	11.927	1.00	22.52	O
원자	1331	N PRO H 167	-19.556	-11.625	13.272	1.00	23.52	N
원자	1332	CA PRO H 167	-18.975	-10.361	12.832	1.00	23.45	C
원자	1333	CB PRO H 167	-17.666	-10.277	13.636	1.00	23.99	C
원자	1334	CG PRO H 167	-17.913	-11.084	14.864	1.00	24.08	C
원자	1335	CD PRO H 167	-18.798	-12.228	14.384	1.00	23.52	C
원자	1336	C PRO H 167	-18.658	-10.438	11.327	1.00	23.28	C
원자	1337	O PRO H 167	-18.160	-11.475	10.843	1.00	22.33	O
원자	1338	N ALA H 168	-18.944	-9.356	10.603	1.00	22.81	N
원자	1339	CA ALA H 168	-18.684	-9.295	9.176	1.00	23.55	C
원자	1340	CB ALA H 168	-19.268	-8.013	8.575	1.00	23.33	C
원자	1341	C ALA H 168	-17.206	-9.353	8.882	1.00	23.60	C
원자	1342	O ALA H 168	-16.396	-8.915	9.701	1.00	23.54	O
원자	1343	N VAL H 169	-16.856	-9.908	7.725	1.00	23.65	N
원자	1344	CA VAL H 169	-15.475	-9.824	7.211	1.00	24.63	C
원자	1345	CB VAL H 169	-14.886	-11.192	6.771	1.00	24.34	C
원자	1346	CG1 VAL H 169	-14.740	-12.130	7.977	1.00	25.01	C
원자	1347	CG2 VAL H 169	-15.738	-11.850	5.653	1.00	26.18	C
원자	1348	C VAL H 169	-15.407	-8.842	6.041	1.00	25.60	C
원자	1349	O VAL H 169	-16.384	-8.677	5.307	1.00	24.83	O
원자	1350	N LEU H 170	-14.251	-8.196	5.886	1.00	26.00	N
원자	1351	CA LEU H 170	-14.042	-7.246	4.810	1.00	27.19	C
원자	1352	CB LEU H 170	-13.209	-6.050	5.288	1.00	27.10	C
원자	1353	CG LEU H 170	-12.898	-4.955	4.260	1.00	27.23	C
원자	1354	CD1 LEU H 170	-14.179	-4.444	3.669	1.00	25.96	C
원자	1355	CD2 LEU H 170	-12.150	-3.807	4.951	1.00	27.54	C
원자	1356	C LEU H 170	-13.320	-8.006	3.734	1.00	27.45	C
원자	1357	O LEU H 170	-12.226	-8.514	3.966	1.00	27.65	O
원자	1358	N GLN H 171	-13.957	-8.129	2.577	1.00	28.52	N
원자	1359	CA GLN H 171	-13.425	-8.929	1.482	1.00	30.60	C
원자	1360	CB GLN H 171	-14.574	-9.405	0.585	1.00	30.11	C
원자	1361	CG GLN H 171	-15.636	-10.214	1.335	1.00	30.75	C
원자	1362	CD GLN H 171	-16.910	-10.441	0.505	1.00	31.57	C
원자	1363	OE1 GLN H 171	-17.238	-11.570	0.138	1.00	34.21	O
원자	1364	NE2 GLN H 171	-17.625	-9.372	0.219	1.00	32.56	N
원자	1365	C GLN H 171	-12.431	-8.079	0.698	1.00	31.73	C
원자	1366	O GLN H 171	-12.404	-6.849	0.865	1.00	31.62	O
원자	1367	N SER H 172	-11.618	-8.709	-0.152	1.00	33.24	N
원자	1368	CA SER H 172	-10.647	-7.950	-0.951	1.00	34.93	C
원자	1369	CB SER H 172	-9.672	-8.858	-1.699	1.00	35.41	C
원자	1370	OG SER H 172	-10.356	-9.735	-2.561	1.00	37.40	O
원자	1371	C SER H 172	-11.303	-6.938	-1.890	1.00	34.85	C

[0624]

원자	1372	O	SER H 172	-10.656	-5.978	-2.289	1.00	35.77	O
원자	1373	N	SER H 173	-12.588	-7.140	-2.195	1.00	35.02	N
원자	1374	CA	SER H 173	-13.414	-6.158	-2.936	1.00	34.53	C
원자	1375	CB	SER H 173	-14.791	-6.723	-3.297	1.00	34.58	C
원자	1376	OG	SER H 173	-15.469	-7.191	-2.155	1.00	34.22	O
원자	1377	C	SER H 173	-13.545	-4.738	-2.323	1.00	34.51	C
원자	1378	O	SER H 173	-13.851	-3.815	-3.071	1.00	34.55	O
원자	1379	N	GLY H 174	-13.508	-4.522	-1.001	1.00	34.27	N
원자	1380	CA	GLY H 174	-14.368	-5.153	-0.009	1.00	34.47	C
원자	1381	C	GLY H 174	-15.377	-4.032	0.218	1.00	32.34	C
원자	1382	O	GLY H 174	-15.061	-2.960	0.716	1.00	32.92	O
원자	1383	N	LEU H 175	-16.641	-4.228	-0.068	1.00	31.28	N
원자	1384	CA	LEU H 175	-17.554	-5.237	0.375	1.00	28.56	C
원자	1385	CB	LEU H 175	-18.235	-5.869	-0.834	1.00	28.36	C
원자	1386	CG	LEU H 175	-18.378	-4.855	-2.004	1.00	28.86	C
원자	1387	CD1	LEU H 175	-19.296	-5.425	-3.075	1.00	28.60	C
원자	1388	CD2	LEU H 175	-18.841	-3.442	-1.603	1.00	27.38	C
원자	1389	C	LEU H 175	-17.336	-6.160	1.578	1.00	27.01	C
원자	1390	O	LEU H 175	-16.459	-7.018	1.610	1.00	26.58	O
원자	1391	N	TYR H 176	-18.215	-5.947	2.549	1.00	25.66	N
원자	1392	CA	TYR H 176	-18.375	-6.814	3.707	1.00	24.79	C
원자	1393	CB	TYR H 176	-19.039	-6.039	4.830	1.00	24.80	C
원자	1394	CG	TYR H 176	-18.178	-4.932	5.358	1.00	25.13	C
원자	1395	CD1	TYR H 176	-18.285	-3.637	4.842	1.00	25.33	C
원자	1396	CE1	TYR H 176	-17.480	-2.599	5.326	1.00	24.56	C
원자	1397	CZ	TYR H 176	-16.559	-2.875	6.316	1.00	25.61	C
원자	1398	OH	TYR H 176	-15.761	-1.869	6.795	1.00	26.81	O
원자	1399	CE2	TYR H 176	-16.421	-4.167	6.835	1.00	25.47	C
원자	1400	CD2	TYR H 176	-17.240	-5.185	6.345	1.00	24.82	C
원자	1401	C	TYR H 176	-19.276	-7.981	3.386	1.00	24.37	C
원자	1402	O	TYR H 176	-20.117	-7.911	2.486	1.00	24.36	O
원자	1403	N	SER H 177	-19.148	-9.025	4.193	1.00	24.26	N
원자	1404	CA	SER H 177	-19.999	-10.176	4.089	1.00	24.06	C
원자	1405	CB	SER H 177	-19.394	-11.124	3.066	1.00	24.17	C
원자	1406	OG	SER H 177	-20.007	-12.388	3.099	1.00	27.52	O
원자	1407	C	SER H 177	-20.094	-10.797	5.475	1.00	24.01	C
원자	1408	O	SER H 177	-19.109	-10.823	6.217	1.00	23.61	O
원자	1409	N	LEU H 178	-21.295	-11.225	5.855	1.00	23.33	N
원자	1410	CA	LEU H 178	-21.464	-12.000	7.082	1.00	22.78	C
원자	1411	CB	LEU H 178	-21.914	-11.124	8.268	1.00	22.71	C
원자	1412	CG	LEU H 178	-23.272	-10.436	8.386	1.00	22.99	C
원자	1413	CD1	LEU H 178	-24.447	-11.398	8.670	1.00	20.96	C
원자	1414	CD2	LEU H 178	-23.150	-9.469	9.542	1.00	23.86	C
원자	1415	C	LEU H 178	-22.453	-13.126	6.886	1.00	22.24	C
원자	1416	O	LEU H 178	-23.203	-13.145	5.902	1.00	21.47	O
원자	1417	N	SER H 179	-22.451	-14.043	7.851	1.00	22.00	N
원자	1418	CA	SER H 179	-23.411	-15.131	7.925	1.00	22.90	C
원자	1419	CB	SER H 179	-22.692	-16.466	7.860	1.00	23.69	C
원자	1420	OG	SER H 179	-22.340	-16.732	6.511	1.00	28.09	O
원자	1421	C	SER H 179	-24.122	-15.065	9.242	1.00	21.75	C
원자	1422	O	SER H 179	-23.540	-14.659	10.244	1.00	21.26	O
원자	1423	N	SER H 180	-25.382	-15.474	9.243	1.00	21.46	N
원자	1424	CA	SER H 180	-26.119	-15.669	10.476	1.00	21.23	C
원자	1425	CB	SER H 180	-27.262	-14.662	10.589	1.00	21.34	C
원자	1426	OG	SER H 180	-27.965	-14.844	11.814	1.00	21.68	O

[0625]

원자	1427	C	SER H 180	-26.655	-17.098	10.446	1.00	21.87	C
원자	1428	O	SER H 180	-27.256	-17.507	9.448	1.00	21.98	O
원자	1429	N	VAL H 181	-26.405	-17.849	11.515	1.00	21.95	N
원자	1430	CA	VAL H 181	-26.792	-19.255	11.583	1.00	22.58	C
원자	1431	CB	VAL H 181	-25.586	-20.217	11.577	1.00	22.14	C
원자	1432	CG1	VAL H 181	-24.727	-20.029	10.316	1.00	22.00	C
원자	1433	CG2	VAL H 181	-24.760	-20.079	12.898	1.00	22.75	C
원자	1434	C	VAL H 181	-27.649	-19.532	12.819	1.00	23.10	C
원자	1435	O	VAL H 181	-27.616	-18.785	13.801	1.00	22.90	O
원자	1436	N	VAL H 182	-28.441	-20.596	12.744	1.00	23.77	N
원자	1437	CA	VAL H 182	-29.178	-21.064	13.901	1.00	25.42	C
원자	1438	CB	VAL H 182	-30.605	-20.414	13.998	1.00	25.27	C
원자	1439	CG1	VAL H 182	-31.437	-20.676	12.765	1.00	26.02	C
원자	1440	CG2	VAL H 182	-31.346	-20.885	15.229	1.00	25.86	C
원자	1441	C	VAL H 182	-29.179	-22.594	13.910	1.00	26.26	C
원자	1442	O	VAL H 182	-29.241	-23.222	12.857	1.00	26.30	O
원자	1443	N	THR H 183	-29.026	-23.190	15.089	1.00	27.87	N
원자	1444	CA	THR H 183	-29.200	-24.638	15.222	1.00	28.84	C
원자	1445	CB	THR H 183	-28.126	-25.305	16.112	1.00	29.13	C
원자	1446	OG1	THR H 183	-28.050	-24.620	17.366	1.00	28.39	O
원자	1447	CG2	THR H 183	-26.773	-25.281	15.449	1.00	28.25	C
원자	1448	C	THR H 183	-30.590	-24.906	15.782	1.00	30.38	C
원자	1449	O	THR H 183	-31.053	-24.218	16.701	1.00	30.73	O
원자	1450	N	VAL H 184	-31.254	-25.894	15.197	1.00	32.38	N
원자	1451	CA	VAL H 184	-32.648	-26.227	15.513	1.00	34.13	C
원자	1452	CB	VAL H 184	-33.635	-25.649	14.450	1.00	33.81	C
원자	1453	CG1	VAL H 184	-33.512	-24.113	14.353	1.00	34.01	C
원자	1454	CG2	VAL H 184	-33.420	-26.290	13.079	1.00	33.12	C
원자	1455	C	VAL H 184	-32.784	-27.754	15.571	1.00	36.08	C
원자	1456	O	VAL H 184	-31.926	-28.477	15.033	1.00	36.49	O
원자	1457	N	PRO H 185	-33.852	-28.257	16.226	1.00	37.79	N
원자	1458	CA	PRO H 185	-34.101	-29.704	16.173	1.00	39.05	C
원자	1459	CB	PRO H 185	-35.397	-29.874	16.986	1.00	38.63	C
원자	1460	CG	PRO H 185	-35.430	-28.702	17.894	1.00	38.98	C
원자	1461	CD	PRO H 185	-34.845	-27.563	17.072	1.00	37.92	C
원자	1462	C	PRO H 185	-34.298	-30.182	14.735	1.00	40.06	C
원자	1463	O	PRO H 185	-35.041	-29.565	13.970	1.00	40.30	O
원자	1464	N	SER H 186	-33.623	-31.267	14.373	1.00	41.68	N
원자	1465	CA	SER H 186	-33.769	-31.868	13.055	1.00	43.78	C
원자	1466	CB	SER H 186	-32.915	-33.118	12.953	1.00	44.04	C
원자	1467	OG	SER H 186	-32.673	-33.425	11.597	1.00	46.55	O
원자	1468	C	SER H 186	-35.227	-32.200	12.737	1.00	44.80	C
원자	1469	O	SER H 186	-35.658	-32.091	11.594	1.00	44.87	O
원자	1470	N	SER H 187	-35.988	-32.591	13.753	1.00	46.21	N
원자	1471	CA	SER H 187	-37.417	-32.839	13.584	1.00	47.74	C
원자	1472	CB	SER H 187	-37.983	-33.545	14.826	1.00	47.71	C
원자	1473	OG	SER H 187	-37.929	-32.720	15.982	1.00	47.83	O
원자	1474	C	SER H 187	-38.214	-31.559	13.249	1.00	48.84	C
원자	1475	O	SER H 187	-39.450	-31.589	13.219	1.00	49.25	O
원자	1476	N	SER H 188	-37.496	-30.461	12.968	1.00	49.89	N
원자	1477	CA	SER H 188	-38.081	-29.116	12.750	1.00	50.75	C
원자	1478	CB	SER H 188	-37.040	-27.996	12.840	1.00	50.68	C
원자	1479	OG	SER H 188	-37.068	-27.422	14.130	1.00	51.37	O
원자	1480	C	SER H 188	-38.981	-28.920	11.532	1.00	50.95	C
원자	1481	O	SER H 188	-40.007	-28.297	11.696	1.00	51.41	O

[0626]

원자	1482	N	LEU H 189	-38.593	-29.254	10.301	1.00	51.40	N
원자	1483	CA	LEU H 189	-37.377	-28.834	9.624	1.00	51.55	C
원자	1484	CB	LEU H 189	-36.297	-29.912	9.523	1.00	51.29	C
원자	1485	CG	LEU H 189	-34.834	-29.462	9.752	1.00	50.01	C
원자	1486	CD1	LEU H 189	-33.884	-30.148	8.780	1.00	48.53	C
원자	1487	CD2	LEU H 189	-34.621	-27.943	9.704	1.00	48.60	C
원자	1488	C	LEU H 189	-37.809	-28.379	8.210	1.00	52.29	C
원자	1489	O	LEU H 189	-37.139	-27.516	7.621	1.00	53.20	O
원자	1490	N	GLY H 190	-38.912	-28.897	7.648	1.00	51.91	N
원자	1491	CA	GLY H 190	-39.791	-29.914	8.237	1.00	51.50	C
원자	1492	C	GLY H 190	-41.220	-29.405	8.394	1.00	51.16	C
원자	1493	O	GLY H 190	-42.037	-29.488	7.469	1.00	51.69	O
원자	1494	N	THR H 191	-41.507	-28.856	9.569	1.00	50.10	N
원자	1495	CA	THR H 191	-42.825	-28.339	9.906	1.00	48.99	C
원자	1496	CB	THR H 191	-43.522	-29.236	10.966	1.00	49.54	C
원자	1497	OG1	THR H 191	-44.908	-28.876	11.060	1.00	51.93	O
원자	1498	CG2	THR H 191	-42.864	-29.118	12.357	1.00	49.24	C
원자	1499	C	THR H 191	-42.785	-26.883	10.389	1.00	47.47	C
원자	1500	O	THR H 191	-43.821	-26.212	10.433	1.00	47.72	O
원자	1501	N	GLN H 192	-41.595	-26.402	10.755	1.00	45.31	N
원자	1502	CA	GLN H 192	-41.404	-25.017	11.200	1.00	43.36	C
원자	1503	CB	GLN H 192	-40.595	-24.971	12.507	1.00	44.02	C
원자	1504	CG	GLN H 192	-40.151	-23.578	12.977	1.00	45.57	C
원자	1505	CD	GLN H 192	-41.293	-22.671	13.420	1.00	47.90	C
원자	1506	OE1	GLN H 192	-41.986	-22.948	14.401	1.00	49.12	O
원자	1507	NE2	GLN H 192	-41.475	-21.566	12.708	1.00	48.35	N
원자	1508	C	GLN H 192	-40.743	-24.176	10.102	1.00	41.32	C
원자	1509	O	GLN H 192	-39.785	-24.606	9.466	1.00	40.65	O
원자	1510	N	THR H 193	-41.290	-22.988	9.877	1.00	39.22	N
원자	1511	CA	THR H 193	-40.782	-22.065	8.870	1.00	37.26	C
원자	1512	CB	THR H 193	-41.926	-21.205	8.287	1.00	37.67	C
원자	1513	OG1	THR H 193	-42.755	-22.042	7.468	1.00	37.42	O
원자	1514	CG2	THR H 193	-41.391	-20.040	7.436	1.00	37.11	C
원자	1515	C	THR H 193	-39.645	-21.219	9.454	1.00	35.67	C
원자	1516	O	THR H 193	-39.759	-20.704	10.573	1.00	35.71	O
원자	1517	N	TYR H 194	-38.547	-21.114	8.700	1.00	33.96	N
원자	1518	CA	TYR H 194	-37.375	-20.329	9.110	1.00	31.82	C
원자	1519	CB	TYR H 194	-36.143	-21.233	9.262	1.00	31.97	C
원자	1520	CG	TYR H 194	-36.322	-22.237	10.376	1.00	30.73	C
원자	1521	CD1	TYR H 194	-36.583	-23.581	10.101	1.00	31.27	C
원자	1522	CE1	TYR H 194	-36.777	-24.501	11.143	1.00	32.22	C
원자	1523	CZ	TYR H 194	-36.737	-24.061	12.461	1.00	32.29	C
원자	1524	OH	TYR H 194	-36.931	-24.943	13.511	1.00	33.59	O
원자	1525	CE2	TYR H 194	-36.502	-22.725	12.746	1.00	32.05	C
원자	1526	CD2	TYR H 194	-36.294	-21.827	11.704	1.00	29.34	C
원자	1527	C	TYR H 194	-37.098	-19.205	8.123	1.00	30.84	C
원자	1528	O	TYR H 194	-36.844	-19.454	6.947	1.00	30.77	O
원자	1529	N	ILE H 195	-37.172	-17.974	8.615	1.00	29.22	N
원자	1530	CA	ILE H 195	-36.957	-16.779	7.803	1.00	28.56	C
원자	1531	CB	ILE H 195	-38.281	-15.985	7.601	1.00	27.86	C
원자	1532	CG1	ILE H 195	-39.284	-16.814	6.788	1.00	29.42	C
원자	1533	CD1	ILE H 195	-40.731	-16.295	6.878	1.00	29.78	C
원자	1534	CG2	ILE H 195	-38.026	-14.656	6.864	1.00	27.86	C
원자	1535	C	ILE H 195	-35.924	-15.868	8.472	1.00	27.51	C
원자	1536	O	ILE H 195	-36.069	-15.521	9.644	1.00	26.80	O

[0627]

원자	1537	N	CYS H 196	-34.891	-15.471	7.730	1.00	27.43	N
원자	1538	CA	CYS H 196	-33.969	-14.445	8.246	1.00	27.17	C
원자	1539	CB	CYS H 196	-32.501	-14.750	7.896	1.00	27.16	C
원자	1540	SG	CYS H 196	-32.137	-14.555	6.176	1.00	30.36	S
원자	1541	C	CYS H 196	-34.405	-13.063	7.749	1.00	26.68	C
원자	1542	O	CYS H 196	-34.697	-12.878	6.562	1.00	27.52	O
원자	1543	N	ASN H 197	-34.472	-12.110	8.670	1.00	26.00	N
원자	1544	CA	ASN H 197	-34.842	-10.734	8.362	1.00	26.11	C
원자	1545	CB	ASN H 197	-35.850	-10.206	9.391	1.00	26.22	C
원자	1546	CG	ASN H 197	-36.861	-11.268	9.815	1.00	27.02	C
원자	1547	OD1	ASN H 197	-36.835	-11.755	10.956	1.00	27.64	O
원자	1548	ND2	ASN H 197	-37.749	-11.638	8.896	1.00	26.54	N
원자	1549	C	ASN H 197	-33.590	-9.882	8.382	1.00	25.77	C
원자	1550	O	ASN H 197	-32.966	-9.715	9.425	1.00	25.48	O
원자	1551	N	VAL H 198	-33.226	-9.359	7.217	1.00	25.74	N
원자	1552	CA	VAL H 198	-31.972	-8.644	7.027	1.00	26.22	C
원자	1553	CB	VAL H 198	-31.156	-9.251	5.842	1.00	25.83	C
원자	1554	CG1	VAL H 198	-29.874	-8.441	5.561	1.00	26.31	C
원자	1555	CG2	VAL H 198	-30.818	-10.739	6.104	1.00	25.53	C
원자	1556	C	VAL H 198	-32.285	-7.167	6.772	1.00	26.99	C
원자	1557	O	VAL H 198	-33.129	-6.855	5.934	1.00	26.38	O
원자	1558	N	ASN H 199	-31.613	-6.275	7.505	1.00	27.84	N
원자	1559	CA	ASN H 199	-31.777	-4.825	7.333	1.00	28.76	C
원자	1560	CB	ASN H 199	-32.523	-4.235	8.529	1.00	29.42	C
원자	1561	CG	ASN H 199	-33.097	-2.828	8.264	1.00	31.43	C
원자	1562	OD1	ASN H 199	-32.934	-2.233	7.191	1.00	33.84	O
원자	1563	ND2	ASN H 199	-33.789	-2.304	9.262	1.00	34.83	N
원자	1564	C	ASN H 199	-30.416	-4.141	7.154	1.00	29.04	C
원자	1565	O	ASN H 199	-29.559	-4.185	8.050	1.00	29.05	O
원자	1566	N	HIS H 200	-30.212	-3.545	5.984	1.00	28.83	N
원자	1567	CA	HIS H 200	-29.051	-2.709	5.726	1.00	29.91	C
원자	1568	CB	HIS H 200	-28.297	-3.189	4.484	1.00	29.32	C
원자	1569	CG	HIS H 200	-27.005	-2.473	4.238	1.00	28.76	C
원자	1570	ND1	HIS H 200	-26.734	-1.813	3.059	1.00	29.38	N
원자	1571	CE1	HIS H 200	-25.524	-1.284	3.119	1.00	30.12	C
원자	1572	NE2	HIS H 200	-25.000	-1.579	4.296	1.00	27.90	N
원자	1573	CD2	HIS H 200	-25.904	-2.322	5.014	1.00	27.09	C
원자	1574	C	HIS H 200	-29.558	-1.284	5.527	1.00	30.90	C
원자	1575	O	HIS H 200	-29.920	-0.897	4.416	1.00	30.89	O
원자	1576	N	LYS H 201	-29.587	-0.518	6.614	1.00	32.56	N
원자	1577	CA	LYS H 201	-30.141	0.847	6.601	1.00	34.28	C
원자	1578	CB	LYS H 201	-30.252	1.408	8.016	1.00	34.79	C
원자	1579	CG	LYS H 201	-31.217	0.625	8.891	1.00	37.62	C
원자	1580	CD	LYS H 201	-31.823	1.505	9.965	1.00	42.65	C
원자	1581	CE	LYS H 201	-32.820	0.732	10.832	1.00	44.13	C
원자	1582	NZ	LYS H 201	-32.228	0.341	12.151	1.00	45.56	N
원자	1583	C	LYS H 201	-29.418	1.831	5.667	1.00	34.72	C
원자	1584	O	LYS H 201	-30.081	2.639	5.005	1.00	35.59	O
원자	1585	N	PRO H 202	-28.070	1.777	5.597	1.00	35.03	N
원자	1586	CA	PRO H 202	-27.364	2.644	4.647	1.00	35.19	C
원자	1587	CB	PRO H 202	-25.918	2.168	4.774	1.00	35.02	C
원자	1588	CG	PRO H 202	-25.817	1.698	6.162	1.00	34.64	C
원자	1589	CD	PRO H 202	-27.116	0.998	6.413	1.00	34.59	C
원자	1590	C	PRO H 202	-27.832	2.602	3.172	1.00	35.98	C
원자	1591	O	PRO H 202	-27.798	3.624	2.477	1.00	36.11	O

[0628]

원자	1592	N	SER H 203	-28.255	1.439	2.682	1.00	35.85	N
원자	1593	CA	SER H 203	-28.749	1.342	1.301	1.00	35.70	C
원자	1594	CB	SER H 203	-28.119	0.143	0.592	1.00	35.66	C
원자	1595	OG	SER H 203	-28.561	-1.066	1.215	1.00	33.45	O
원자	1596	C	SER H 203	-30.265	1.182	1.279	1.00	36.22	C
원자	1597	O	SER H 203	-30.847	0.932	0.223	1.00	36.35	O
원자	1598	N	ASN H 204	-30.887	1.315	2.446	1.00	36.69	N
원자	1599	CA	ASN H 204	-32.310	1.026	2.639	1.00	37.81	C
원자	1600	CB	ASN H 204	-33.188	2.174	2.102	1.00	39.13	C
원자	1601	CG	ASN H 204	-33.033	3.452	2.912	1.00	41.72	C
원자	1602	OD1	ASN H 204	-33.357	3.496	4.108	1.00	45.33	O
원자	1603	ND2	ASN H 204	-32.542	4.505	2.261	1.00	45.42	N
원자	1604	C	ASN H 204	-32.749	-0.324	2.056	1.00	37.46	C
원자	1605	O	ASN H 204	-33.819	-0.433	1.435	1.00	37.90	O
원자	1606	N	THR H 205	-31.912	-1.344	2.255	1.00	35.89	N
원자	1607	CA	THR H 205	-32.201	-2.700	1.798	1.00	34.41	C
원자	1608	CB	THR H 205	-30.939	-3.369	1.222	1.00	34.53	C
원자	1609	OG1	THR H 205	-30.427	-2.555	0.165	1.00	33.48	O
원자	1610	CG2	THR H 205	-31.240	-4.765	0.673	1.00	34.29	C
원자	1611	C	THR H 205	-32.756	-3.522	2.954	1.00	33.72	C
원자	1612	O	THR H 205	-32.111	-3.654	4.000	1.00	32.92	O
원자	1613	N	LYS H 206	-33.965	-4.046	2.761	1.00	32.67	N
원자	1614	CA	LYS H 206	-34.629	-4.931	3.724	1.00	32.11	C
원자	1615	CB	LYS H 206	-35.831	-4.256	4.380	1.00	32.79	C
원자	1616	CG	LYS H 206	-35.527	-3.315	5.517	1.00	35.73	C
원자	1617	CD	LYS H 206	-36.670	-3.306	6.533	1.00	39.56	C
원자	1618	CE	LYS H 206	-37.933	-2.654	5.968	1.00	42.60	C
원자	1619	NZ	LYS H 206	-39.093	-2.802	6.928	1.00	43.56	N
원자	1620	C	LYS H 206	-35.114	-6.171	2.974	1.00	30.93	C
원자	1621	O	LYS H 206	-35.785	-6.046	1.951	1.00	30.29	O
원자	1622	N	VAL H 207	-34.754	-7.352	3.480	1.00	29.36	N
원자	1623	CA	VAL H 207	-35.021	-8.628	2.815	1.00	27.90	C
원자	1624	CB	VAL H 207	-33.753	-9.200	2.109	1.00	27.96	C
원자	1625	CG1	VAL H 207	-33.992	-10.662	1.614	1.00	27.56	C
원자	1626	CG2	VAL H 207	-33.303	-8.315	0.950	1.00	27.15	C
원자	1627	C	VAL H 207	-35.477	-9.639	3.850	1.00	27.74	C
원자	1628	O	VAL H 207	-34.873	-9.754	4.928	1.00	26.70	O
원자	1629	N	ASPH 208	-36.557	-10.358	3.532	1.00	27.30	N
원자	1630	CA	ASPH 208	-36.992	-11.496	4.336	1.00	27.46	C
원자	1631	CB	ASPH 208	-38.460	-11.374	4.748	1.00	27.50	C
원자	1632	CG	ASPH 208	-38.715	-10.220	5.708	1.00	29.18	C
원자	1633	OD1	ASPH 208	-37.883	-9.968	6.611	1.00	31.64	O
원자	1634	OD2	ASPH 208	-39.773	-9.559	5.583	1.00	30.26	O
원자	1635	C	ASPH 208	-36.747	-12.746	3.495	1.00	27.25	C
원자	1636	O	ASPH 208	-37.361	-12.923	2.447	1.00	27.66	O
원자	1637	N	LYS H 209	-35.812	-13.585	3.934	1.00	27.14	N
원자	1638	CA	LYS H 209	-35.406	-14.755	3.178	1.00	27.94	C
원자	1639	CB	LYS H 209	-33.887	-14.731	2.923	1.00	28.16	C
원자	1640	CG	LYS H 209	-33.294	-16.000	2.281	1.00	29.27	C
원자	1641	CD	LYS H 209	-33.922	-16.322	0.937	1.00	30.53	C
원자	1642	CE	LYS H 209	-32.956	-16.176	-0.188	1.00	33.59	C
원자	1643	NZ	LYS H 209	-33.549	-16.855	-1.380	1.00	33.42	N
원자	1644	C	LYS H 209	-35.843	-16.025	3.920	1.00	28.87	C
원자	1645	O	LYS H 209	-35.387	-16.305	5.025	1.00	27.96	O
원자	1646	N	ARG H 210	-36.765	-16.759	3.301	1.00	29.84	N

[0629]

원자	1647	CA	ARG H 210	-37.165	-18.085	3.754	1.00	31.09	C
원자	1648	CB	ARG H 210	-38.425	-18.512	2.992	1.00	32.15	C
원자	1649	CG	ARG H 210	-38.770	-19.977	3.127	1.00	35.45	C
원자	1650	CD	ARG H 210	-39.997	-20.138	3.956	1.00	42.75	C
원자	1651	NE	ARG H 210	-40.618	-21.427	3.675	1.00	47.70	N
원자	1652	CZ	ARG H 210	-41.929	-21.640	3.659	1.00	50.55	C
원자	1653	NH1	ARG H 210	-42.785	-20.645	3.902	1.00	52.48	N
원자	1654	NH2	ARG H 210	-42.380	-22.853	3.384	1.00	52.35	N
원자	1655	C	ARG H 210	-36.048	-19.088	3.468	1.00	30.67	C
원자	1656	O	ARG H 210	-35.538	-19.152	2.357	1.00	30.42	O
원자	1657	N	VAL H 211	-35.674	-19.867	4.474	1.00	31.05	N
원자	1658	CA	VAL H 211	-34.626	-20.882	4.319	1.00	31.81	C
원자	1659	CB	VAL H 211	-33.464	-20.703	5.353	1.00	30.81	C
원자	1660	CG1	VAL H 211	-32.404	-21.798	5.182	1.00	30.96	C
원자	1661	CG2	VAL H 211	-32.831	-19.320	5.222	1.00	29.65	C
원자	1662	C	VAL H 211	-35.260	-22.279	4.463	1.00	33.24	C
원자	1663	O	VAL H 211	-35.775	-22.624	5.516	1.00	32.57	O
원자	1664	N	GLU H 212	-35.211	-23.051	3.386	1.00	35.77	N
원자	1665	CA	GLU H 212	-35.830	-24.373	3.322	1.00	38.55	C
원자	1666	CB	GLU H 212	-36.797	-24.429	2.143	1.00	39.17	C
원자	1667	CG	GLU H 212	-37.985	-23.514	2.328	1.00	42.95	C
원자	1668	CD	GLU H 212	-39.132	-23.873	1.434	1.00	47.77	C
원자	1669	OE1	GLU H 212	-38.988	-23.728	0.200	1.00	48.74	O
원자	1670	OE2	GLU H 212	-40.178	-24.302	1.974	1.00	51.82	O
원자	1671	C	GLU H 212	-34.781	-25.469	3.164	1.00	39.73	C
원자	1672	O	GLU H 212	-33.757	-25.242	2.522	1.00	39.19	O
원자	1673	N	PRO H 213	-35.043	-26.662	3.747	1.00	41.42	N
원자	1674	CA	PRO H 213	-34.185	-27.846	3.655	1.00	42.98	C
원자	1675	CB	PRO H 213	-35.027	-28.937	4.316	1.00	42.91	C
원자	1676	CG	PRO H 213	-35.894	-28.227	5.245	1.00	42.25	C
원자	1677	CD	PRO H 213	-36.223	-26.922	4.593	1.00	41.53	C
원자	1678	C	PRO H 213	-33.827	-28.274	2.234	1.00	44.79	C
원자	1679	O	PRO H 213	-34.559	-27.972	1.284	1.00	45.13	O
원자	1680	N	LYS H 214	-32.702	-28.984	2.121	1.00	46.74	N
원자	1681	CA	LYS H 214	-32.151	-29.490	0.850	1.00	48.38	C
원자	1682	CB	LYS H 214	-32.860	-30.790	0.388	1.00	48.81	C
원자	1683	CG	LYS H 214	-34.216	-30.622	-0.328	1.00	50.48	C
원자	1684	CD	LYS H 214	-34.077	-30.595	-1.854	1.00	53.36	C
원자	1685	CE	LYS H 214	-34.040	-32.004	-2.438	1.00	54.86	C
원자	1686	NZ	LYS H 214	-33.445	-32.008	-3.803	1.00	55.56	N
원자	1687	C	LYS H 214	-32.100	-28.423	-0.252	1.00	48.81	C
원자	1688	O	LYS H 214	-31.126	-27.675	-0.350	1.00	49.46	O
원자	1689	N	GLU L 1	8.876	8.780	23.421	1.00	27.08	N
원자	1690	CA	GLU L 1	7.742	8.546	24.354	1.00	27.71	C
원자	1691	CB	GLU L 1	6.462	8.207	23.574	1.00	27.12	C
원자	1692	CG	GLU L 1	6.486	6.892	22.796	1.00	29.33	C
원자	1693	CD	GLU L 1	5.153	6.555	22.128	1.00	30.55	C
원자	1694	OE1	GLU L 1	4.429	7.470	21.675	1.00	32.02	O
원자	1695	OE2	GLU L 1	4.816	5.351	22.054	1.00	34.53	O
원자	1696	C	GLU L 1	8.089	7.429	25.343	1.00	26.22	C
원자	1697	O	GLU L 1	8.988	6.612	25.089	1.00	26.80	O
원자	1698	N	THR L 2	7.378	7.395	26.461	1.00	25.01	N
원자	1699	CA	THR L 2	7.512	6.304	27.426	1.00	23.33	C
원자	1700	CB	THR L 2	6.922	6.712	28.768	1.00	23.52	C
원자	1701	OG1	THR L 2	7.706	7.790	29.299	1.00	21.93	O

[0630]

원자	1702	CG2	THR L	2	6.940	5.547	29.767	1.00	23.00	C
원자	1703	C	THR L	2	6.743	5.126	26.843	1.00	23.38	C
원자	1704	O	THR L	2	5.575	5.273	26.467	1.00	22.88	O
원자	1705	N	THR L	3	7.407	3.978	26.727	1.00	22.46	N
원자	1706	CA	THR L	3	6.739	2.780	26.206	1.00	22.28	C
원자	1707	CB	THR L	3	7.719	1.903	25.400	1.00	21.89	C
원자	1708	OG1	THR L	3	8.106	2.604	24.229	1.00	24.94	O
원자	1709	CG2	THR L	3	7.101	0.540	25.004	1.00	24.71	C
원자	1710	C	THR L	3	6.186	2.030	27.398	1.00	20.96	C
원자	1711	O	THR L	3	6.833	1.956	28.446	1.00	20.94	O
원자	1712	N	VAL L	4	4.972	1.509	27.247	1.00	20.65	N
원자	1713	CA	VAL L	4	4.292	0.774	28.314	1.00	20.40	C
원자	1714	CB	VAL L	4	2.919	1.400	28.642	1.00	20.59	C
원자	1715	CG1	VAL L	4	2.276	0.662	29.789	1.00	20.06	C
원자	1716	CG2	VAL L	4	3.033	2.939	28.990	1.00	20.26	C
원자	1717	C	VAL L	4	4.096	-0.681	27.816	1.00	20.94	C
원자	1718	O	VAL L	4	3.478	-0.885	26.770	1.00	21.08	O
원자	1719	N	THR L	5	4.650	-1.651	28.548	1.00	20.75	N
원자	1720	CA	THR L	5	4.548	-3.078	28.212	1.00	20.66	C
원자	1721	CB	THR L	5	5.940	-3.768	28.212	1.00	21.68	C
원자	1722	OG1	THR L	5	6.804	-3.084	27.296	1.00	23.52	O
원자	1723	CG2	THR L	5	5.829	-5.244	27.767	1.00	22.68	C
원자	1724	C	THR L	5	3.620	-3.781	29.196	1.00	18.96	C
원자	1725	O	THR L	5	3.944	-3.941	30.376	1.00	18.57	O
원자	1726	N	GLN L	6	2.465	-4.203	28.694	1.00	18.67	N
원자	1727	CA	GLN L	6	1.432	-4.827	29.498	1.00	17.97	C
원자	1728	CB	GLN L	6	0.059	-4.284	29.093	1.00	17.74	C
원자	1729	CG	GLN L	6	-1.063	-4.767	29.978	1.00	19.63	C
원자	1730	CD	GLN L	6	-2.356	-4.002	29.803	1.00	21.45	C
원자	1731	OE1	GLN L	6	-2.410	-2.960	29.126	1.00	20.03	O
원자	1732	NE2	GLN L	6	-3.413	-4.505	30.425	1.00	19.37	N
원자	1733	C	GLN L	6	1.467	-6.342	29.268	1.00	18.81	C
원자	1734	O	GLN L	6	1.557	-6.785	28.121	1.00	18.70	O
원자	1735	N	SER L	7	1.376	-7.120	30.347	1.00	19.47	N
원자	1736	CA	SER L	7	1.285	-8.578	30.199	1.00	20.51	C
원자	1737	CB	SER L	7	2.656	-9.249	30.010	1.00	21.92	C
원자	1738	OG	SER L	7	3.597	-8.799	30.929	1.00	28.65	O
원자	1739	C	SER L	7	0.451	-9.253	31.280	1.00	19.99	C
원자	1740	O	SER L	7	0.306	-8.723	32.382	1.00	19.25	O
원자	1741	N	PRO L	8	-0.167	-10.411	30.942	1.00	19.92	N
원자	1742	CA	PRO L	8	-0.159	-11.036	29.620	1.00	20.04	C
원자	1743	CB	PRO L	8	-0.632	-12.471	29.927	1.00	19.38	C
원자	1744	CG	PRO L	8	-1.637	-12.245	31.045	1.00	19.90	C
원자	1745	CD	PRO L	8	-0.987	-11.168	31.908	1.00	19.90	C
원자	1746	C	PRO L	8	-1.168	-10.360	28.686	1.00	20.14	C
원자	1747	O	PRO L	8	-2.029	-9.627	29.146	1.00	21.71	O
원자	1748	N	SER L	9	-1.097	-10.621	27.390	1.00	20.48	N
원자	1749	CA	SER L	9	-2.093	-10.062	26.460	1.00	21.45	C
원자	1750	CB	SER L	9	-1.590	-10.200	25.029	1.00	21.99	C
원자	1751	OG	SER L	9	-0.329	-9.553	24.927	1.00	27.19	O
원자	1752	C	SER L	9	-3.459	-10.725	26.595	1.00	20.76	C
원자	1753	O	SER L	9	-4.492	-10.141	26.271	1.00	18.97	O
원자	1754	N	PHE L	10	-3.458	-11.975	27.050	1.00	20.80	N
원자	1755	CA	PHE L	10	-4.682	-12.772	27.105	1.00	21.21	C
원자	1756	CB	BPHE L	10	-4.812	-13.680	25.866	0.35	21.35	C

[0631]

원자	1757	CB APHE L 10	-4.839	-13.601	25.823	0.65	21.85	C
원자	1758	CG BPHE L 10	-4.797	-12.949	24.550	0.35	21.60	C
원자	1759	CG APHE L 10	-6.138	-14.366	25.731	0.65	22.87	C
원자	1760	CD1BPHE L 10	-3.622	-12.838	23.815	0.35	21.89	C
원자	1761	CD1APHE L 10	-7.283	-13.769	25.204	0.65	24.22	C
원자	1762	CE1BPHE L 10	-3.600	-12.168	22.597	0.35	21.49	C
원자	1763	CE1APHE L 10	-8.480	-14.485	25.091	0.65	25.65	C
원자	1764	CZ BPHE L 10	-4.772	-11.614	22.093	0.35	22.42	C
원자	1765	CZ APHE L 10	-8.526	-15.810	25.495	0.65	24.88	C
원자	1766	CE2BPHE L 10	-5.954	-11.727	22.811	0.35	22.42	C
원자	1767	CE2APHE L 10	-7.393	-16.415	26.028	0.65	25.21	C
원자	1768	CD2BPHE L 10	-5.965	-12.396	24.030	0.35	21.84	C
원자	1769	CD2APHE L 10	-6.203	-15.696	26.137	0.65	24.67	C
원자	1770	C PHE L 10	-4.576	-13.651	28.332	1.00	21.08	C
원자	1771	O PHE L 10	-3.499	-14.195	28.615	1.00	20.83	O
원자	1772	N LEUL 11	-5.671	-13.783	29.069	1.00	21.19	N
원자	1773	CA LEUL 11	-5.665	-14.609	30.272	1.00	21.96	C
원자	1774	CB LEUL 11	-5.279	-13.761	31.507	1.00	22.05	C
원자	1775	CG LEUL 11	-5.044	-14.418	32.868	1.00	22.21	C
원자	1776	CD1LEUL 11	-3.890	-15.412	32.806	1.00	24.75	C
원자	1777	CD2LEUL 11	-4.756	-13.295	33.857	1.00	23.72	C
원자	1778	C LEUL 11	-7.024	-15.256	30.481	1.00	21.79	C
원자	1779	O LEUL 11	-8.060	-14.580	30.439	1.00	21.15	O
원자	1780	N SER L 12	-7.021	-16.575	30.708	1.00	21.32	N
원자	1781	CA SER L 12	-8.254	-17.288	31.081	1.00	21.02	C
원자	1782	CB SER L 12	-8.357	-18.628	30.337	1.00	20.95	C
원자	1783	OG SER L 12	-8.120	-18.431	28.948	1.00	21.75	O
원자	1784	C SER L 12	-8.288	-17.512	32.574	1.00	20.92	C
원자	1785	O SER L 12	-7.271	-17.838	33.190	1.00	21.26	O
원자	1786	N ALAL 13	-9.452	-17.306	33.156	1.00	21.02	N
원자	1787	CA ALAL 13	-9.653	-17.527	34.561	1.00	21.50	C
원자	1788	CB ALAL 13	-9.293	-16.246	35.376	1.00	21.43	C
원자	1789	C ALAL 13	-11.087	-17.920	34.806	1.00	21.78	C
원자	1790	O ALAL 13	-11.989	-17.636	34.002	1.00	21.20	O
원자	1791	N SER L 14	-11.318	-18.573	35.936	1.00	22.43	N
원자	1792	CA SER L 14	-12.670	-18.952	36.300	1.00	23.23	C
원자	1793	CB SER L 14	-12.670	-20.250	37.130	1.00	23.08	C
원자	1794	OG SER L 14	-12.042	-21.288	36.381	1.00	24.09	O
원자	1795	C SER L 14	-13.327	-17.826	37.062	1.00	23.67	C
원자	1796	O SER L 14	-12.645	-17.055	37.747	1.00	23.18	O
원자	1797	N VAL L 15	-14.650	-17.727	36.946	1.00	23.78	N
원자	1798	CA VAL L 15	-15.417	-16.868	37.840	1.00	25.03	C
원자	1799	CB VAL L 15	-16.947	-17.029	37.652	1.00	25.36	C
원자	1800	CG1 VAL L 15	-17.714	-16.289	38.744	1.00	27.37	C
원자	1801	CG2 VAL L 15	-17.380	-16.530	36.281	1.00	27.27	C
원자	1802	C VAL L 15	-15.011	-17.206	39.276	1.00	25.06	C
원자	1803	O VAL L 15	-14.900	-18.387	39.633	1.00	24.98	O
원자	1804	N GLYL 16	-14.748	-16.172	40.079	1.00	24.59	N
원자	1805	CA GLYL 16	-14.293	-16.350	41.457	1.00	24.25	C
원자	1806	C GLYL 16	-12.789	-16.362	41.676	1.00	23.83	C
원자	1807	O GLYL 16	-12.352	-16.242	42.805	1.00	24.48	O
원자	1808	N ASP L 17	-12.000	-16.513	40.610	1.00	23.46	N
원자	1809	CA ASP L 17	-10.527	-16.547	40.693	1.00	23.35	C
원자	1810	CB ASP L 17	-9.919	-16.978	39.367	1.00	23.63	C
원자	1811	CG ASP L 17	-9.922	-18.475	39.173	1.00	25.79	C

[0632]

원자	1812	OD1 ASPL 17	-9.485	-18.931	38.083	1.00	27.09	O
원자	1813	OD2 ASPL 17	-10.379	-19.180	40.094	1.00	26.70	O
원자	1814	C ASPL 17	-9.956	-15.160	40.975	1.00	23.97	C
원자	1815	O ASPL 17	-10.646	-14.161	40.809	1.00	23.45	O
원자	1816	N ARG L 18	-8.680	-15.122	41.341	1.00	23.32	N
원자	1817	CA ARG L 18	-7.949	-13.873	41.475	1.00	24.25	C
원자	1818	CB ARG L 18	-7.345	-13.753	42.878	1.00	24.17	C
원자	1819	CG ARG L 18	-6.256	-12.655	43.011	1.00	27.71	C
원자	1820	CD ARG L 18	-5.772	-12.508	44.452	1.00	28.35	C
원자	1821	NE ARG L 18	-6.929	-12.343	45.326	1.00	38.39	N
원자	1822	CZ ARG L 18	-6.961	-12.671	46.611	1.00	42.62	C
원자	1823	NH1 ARG L 18	-5.873	-13.163	47.202	1.00	44.40	N
원자	1824	NH2 ARG L 18	-8.087	-12.503	47.305	1.00	43.69	N
원자	1825	C ARG L 18	-6.871	-13.899	40.415	1.00	22.95	C
원자	1826	O ARG L 18	-6.256	-14.944	40.190	1.00	22.28	O
원자	1827	N VAL L 19	-6.652	-12.763	39.747	1.00	21.44	N
원자	1828	CA VAL L 19	-5.608	-12.635	38.741	1.00	20.28	C
원자	1829	CB VAL L 19	-6.159	-12.638	37.277	1.00	21.25	C
원자	1830	CG1 VAL L 19	-7.223	-11.531	37.072	1.00	20.25	C
원자	1831	CG2 VAL L 19	-6.721	-14.052	36.852	1.00	19.58	C
원자	1832	C VAL L 19	-4.797	-11.346	38.963	1.00	20.28	C
원자	1833	O VAL L 19	-5.309	-10.392	39.532	1.00	19.64	O
원자	1834	N THRL 20	-3.559	-11.338	38.485	1.00	20.33	N
원자	1835	CA THRL 20	-2.690	-10.137	38.525	1.00	20.70	C
원자	1836	CB THRL 20	-1.590	-10.215	39.606	1.00	20.07	C
원자	1837	OG1 THRL 20	-2.202	-10.391	40.885	1.00	19.52	O
원자	1838	CG2 THRL 20	-0.757	-8.912	39.626	1.00	21.16	C
원자	1839	C THRL 20	-2.085	-9.910	37.154	1.00	21.02	C
원자	1840	O THRL 20	-1.488	-10.830	36.560	1.00	20.99	O
원자	1841	N ILE L 21	-2.260	-8.675	36.665	1.00	20.03	N
원자	1842	CA ILE L 21	-1.775	-8.200	35.374	1.00	21.34	C
원자	1843	CB ILE L 21	-2.871	-7.368	34.634	1.00	21.76	C
원자	1844	CG1 ILE L 21	-4.128	-8.167	34.342	1.00	25.48	C
원자	1845	CD1 ILE L 21	-5.215	-7.256	33.708	1.00	23.52	C
원자	1846	CG2 ILE L 21	-2.320	-6.727	33.334	1.00	25.60	C
원자	1847	C ILE L 21	-0.690	-7.179	35.681	1.00	20.49	C
원자	1848	O ILE L 21	-0.771	-6.487	36.699	1.00	19.49	O
원자	1849	N THRL 22	0.304	-7.074	34.810	1.00	20.33	N
원자	1850	CA THRL 22	1.459	-6.207	35.061	1.00	21.79	C
원자	1851	CB THRL 22	2.770	-7.024	35.312	1.00	21.81	C
원자	1852	OG1 THRL 22	3.132	-7.755	34.132	1.00	22.26	O
원자	1853	CG2 THRL 22	2.603	-8.009	36.472	1.00	23.05	C
원자	1854	C THRL 22	1.656	-5.221	33.910	1.00	22.18	C
원자	1855	O THRL 22	1.248	-5.491	32.785	1.00	21.29	O
원자	1856	N CYS L 23	2.252	-4.064	34.214	1.00	23.53	N
원자	1857	CA CYS L 23	2.715	-3.095	33.213	1.00	23.89	C
원자	1858	CB CYS L 23	1.737	-1.891	33.053	1.00	25.47	C
원자	1859	SG CYS L 23	0.303	-2.344	32.026	1.00	32.49	S
원자	1860	C CYS L 23	4.100	-2.598	33.619	1.00	23.22	C
원자	1861	O CYS L 23	4.327	-2.285	34.788	1.00	23.22	O
원자	1862	N ILE L 24	5.008	-2.541	32.651	1.00	22.42	N
원자	1863	CA ILE L 24	6.370	-2.090	32.862	1.00	22.72	C
원자	1864	CB ILE L 24	7.413	-3.218	32.527	1.00	22.83	C
원자	1865	CG1 ILE L 24	7.178	-4.528	33.331	1.00	24.94	C
원자	1866	CD1 ILE L 24	6.710	-4.403	34.760	1.00	26.97	C

[0633]

원자	1867	CG2 ILE L 24	8.856	-2.735	32.688	1.00	24.27	C
원자	1868	C ILE L 24	6.594	-0.890	31.933	1.00	22.12	C
원자	1869	O ILE L 24	6.271	-0.947	30.744	1.00	22.40	O
원자	1870	N THR L 25	7.158	0.189	32.466	1.00	21.29	N
원자	1871	CA THR L 25	7.422	1.365	31.641	1.00	20.80	C
원자	1872	CB THR L 25	6.862	2.629	32.312	1.00	20.74	C
원자	1873	OG1 THR L 25	7.514	2.790	33.571	1.00	19.13	O
원자	1874	CG2 THR L 25	5.359	2.455	32.563	1.00	20.69	C
원자	1875	C THR L 25	8.912	1.531	31.369	1.00	20.80	C
원자	1876	O THR L 25	9.735	1.115	32.186	1.00	20.68	O
원자	1877	N THR L 26	9.256	2.131	30.223	1.00	20.61	N
원자	1878	CA THR L 26	10.655	2.350	29.858	1.00	20.88	C
원자	1879	CB THR L 26	10.850	2.554	28.345	1.00	21.29	C
원자	1880	OG1 THR L 26	9.974	3.604	27.891	1.00	21.39	O
원자	1881	CG2 THR L 26	10.584	1.260	27.574	1.00	22.20	C
원자	1882	C THR L 26	11.283	3.560	30.563	1.00	21.17	C
원자	1883	O THR L 26	12.494	3.752	30.488	1.00	21.66	O
원자	1884	N THR L 27	10.473	4.376	31.232	1.00	20.85	N
원자	1885	CA THR L 27	11.017	5.473	32.033	1.00	20.99	C
원자	1886	CB THR L 27	10.839	6.860	31.346	1.00	20.61	C
원자	1887	OG1 THR L 27	9.454	7.173	31.272	1.00	22.68	O
원자	1888	CG2 THR L 27	11.402	6.846	29.922	1.00	21.16	C
원자	1889	C THR L 27	10.332	5.438	33.384	1.00	20.10	C
원자	1890	O THR L 27	9.264	4.837	33.529	1.00	19.06	O
원자	1891	N ASPL 28	10.967	6.057	34.385	1.00	20.01	N
원자	1892	CA ASPL 28	10.407	6.112	35.716	1.00	20.13	C
원자	1893	CB ASPL 28	11.478	6.565	36.715	1.00	20.17	C
원자	1894	CG ASPL 28	11.023	6.484	38.166	1.00	19.36	C
원자	1895	OD1 ASPL 28	9.907	6.911	38.499	1.00	22.39	O
원자	1896	OD2 ASPL 28	11.808	6.008	39.005	1.00	20.42	O
원자	1897	C ASPL 28	9.253	7.108	35.660	1.00	20.48	C
원자	1898	O ASPL 28	9.470	8.327	35.449	1.00	20.73	O
원자	1899	N ILE L 29	8.042	6.598	35.861	1.00	19.02	N
원자	1900	CA ILE L 29	6.831	7.414	35.845	1.00	18.34	C
원자	1901	CB ILE L 29	5.729	6.790	34.931	1.00	18.13	C
원자	1902	CG1 ILE L 29	5.297	5.398	35.454	1.00	17.25	C
원자	1903	CD1 ILE L 29	3.869	5.027	35.027	1.00	17.99	C
원자	1904	CG2 ILE L 29	6.196	6.737	33.506	1.00	17.51	C
원자	1905	C ILE L 29	6.250	7.665	37.230	1.00	17.91	C
원자	1906	O ILE L 29	5.075	8.000	37.368	1.00	17.09	O
원자	1907	N ASPL 30	7.080	7.506	38.259	1.00	18.12	N
원자	1908	CA ASPL 30	6.654	7.628	39.645	1.00	17.89	C
원자	1909	CB ASPL 30	6.690	9.113	40.164	1.00	17.52	C
원자	1910	CG ASPL 30	5.756	10.049	39.404	1.00	15.64	C
원자	1911	OD1 ASPL 30	4.615	10.203	39.823	1.00	15.15	O
원자	1912	OD2 ASPL 30	6.200	10.662	38.422	1.00	17.54	O
원자	1913	C ASPL 30	5.380	6.822	39.949	1.00	19.49	C
원자	1914	O ASPL 30	5.385	5.587	39.726	1.00	19.56	O
원자	1915	N ASPL 31	4.311	7.447	40.449	1.00	18.32	N
원자	1916	CA ASPL 31	3.046	6.750	40.663	1.00	18.41	C
원자	1917	CB ASPL 31	2.451	7.110	42.040	1.00	18.82	C
원자	1918	CG ASPL 31	2.090	8.593	42.158	1.00	22.01	C
원자	1919	OD1 ASPL 31	2.222	9.328	41.154	1.00	21.36	O
원자	1920	OD2 ASPL 31	1.657	9.030	43.235	1.00	22.69	O
원자	1921	C ASPL 31	1.985	7.007	39.577	1.00	18.02	C

[0634]

원자	1922	O	ASPL	31	0.813	6.798	39.822	1.00	18.49	O
원자	1923	N	ASPL	32	2.376	7.484	38.394	1.00	17.60	N
원자	1924	CA	ASPL	32	1.373	7.943	37.417	1.00	15.50	C
원자	1925	CB	ASPL	32	1.978	8.980	36.493	1.00	15.07	C
원자	1926	CG	ASPL	32	2.466	10.208	37.255	1.00	15.08	C
원자	1927	OD1	ASPL	32	1.914	10.486	38.330	1.00	15.52	O
원자	1928	OD2	ASPL	32	3.402	10.831	36.773	1.00	16.22	O
원자	1929	C	ASPL	32	0.830	6.806	36.541	1.00	16.08	C
원자	1930	O	ASPL	32	0.826	6.917	35.326	1.00	15.37	O
원자	1931	N	METL	33	0.383	5.730	37.173	1.00	16.24	N
원자	1932	CA	METL	33	-0.199	4.626	36.425	1.00	16.98	C
원자	1933	CB	METL	33	0.439	3.302	36.896	1.00	17.04	C
원자	1934	CG	METL	33	-0.114	2.040	36.232	1.00	19.44	C
원자	1935	SD	METL	33	-0.045	2.093	34.463	1.00	23.58	S
원자	1936	CE	METL	33	1.668	2.229	34.036	1.00	22.42	C
원자	1937	C	METL	33	-1.704	4.663	36.636	1.00	16.02	C
원자	1938	O	METL	33	-2.182	4.938	37.729	1.00	17.68	O
원자	1939	N	ASNL	34	-2.449	4.399	35.570	1.00	15.94	N
원자	1940	CA	ASNL	34	-3.894	4.457	35.585	1.00	15.86	C
원자	1941	CB	ASNL	34	-4.396	5.675	34.778	1.00	14.74	C
원자	1942	CG	ASNL	34	-3.754	6.997	35.237	1.00	14.84	C
원자	1943	OD1	ASNL	34	-4.308	7.701	36.074	1.00	15.00	O
원자	1944	ND2	ASNL	34	-2.572	7.316	34.685	1.00	14.94	N
원자	1945	C	ASNL	34	-4.413	3.180	34.916	1.00	15.88	C
원자	1946	O	ASNL	34	-3.774	2.682	33.996	1.00	16.56	O
원자	1947	N	TRPL	35	-5.550	2.687	35.371	1.00	16.04	N
원자	1948	CA	TRPL	35	-6.116	1.436	34.825	1.00	16.65	C
원자	1949	CB	TRPL	35	-6.058	0.306	35.868	1.00	16.50	C
원자	1950	CG	TRPL	35	-4.659	-0.088	36.260	1.00	17.69	C
원자	1951	CD1	TRPL	35	-3.913	0.429	37.299	1.00	19.42	C
원자	1952	NE1	TRPL	35	-2.682	-0.180	37.351	1.00	17.50	N
원자	1953	CE2	TRPL	35	-2.598	-1.099	36.332	1.00	19.15	C
원자	1954	CD2	TRPL	35	-3.833	-1.074	35.628	1.00	18.86	C
원자	1955	CE3	TRPL	35	-4.019	-1.952	34.539	1.00	18.41	C
원자	1956	CZ3	TRPL	35	-2.968	-2.826	34.194	1.00	18.31	C
원자	1957	CH2	TRPL	35	-1.757	-2.827	34.928	1.00	17.50	C
원자	1958	CZ2	TRPL	35	-1.545	-1.963	35.978	1.00	18.60	C
원자	1959	C	TRPL	35	-7.538	1.633	34.338	1.00	16.02	C
원자	1960	O	TRPL	35	-8.358	2.270	35.015	1.00	16.74	O
원자	1961	N	PHEL	36	-7.823	1.060	33.164	1.00	16.78	N
원자	1962	CA	PHEL	36	-9.125	1.163	32.493	1.00	16.46	C
원자	1963	CB	PHEL	36	-8.960	1.913	31.156	1.00	16.50	C
원자	1964	CG	PHEL	36	-8.540	3.360	31.330	1.00	16.76	C
원자	1965	CD1	PHEL	36	-7.190	3.700	31.430	1.00	16.05	C
원자	1966	CE1	PHEL	36	-6.804	5.055	31.640	1.00	17.36	C
원자	1967	CZ	PHEL	36	-7.788	6.048	31.737	1.00	16.63	C
원자	1968	CE2	PHEL	36	-9.148	5.713	31.631	1.00	16.21	C
원자	1969	CD2	PHEL	36	-9.513	4.360	31.424	1.00	17.83	C
원자	1970	C	PHEL	36	-9.664	-0.223	32.161	1.00	17.14	C
원자	1971	O	PHEL	36	-8.875	-1.125	31.902	1.00	16.40	O
원자	1972	N	GLNL	37	-10.991	-0.334	32.127	1.00	17.23	N
원자	1973	CA	GLNL	37	-11.691	-1.529	31.640	1.00	18.66	C
원자	1974	CB	GLNL	37	-12.673	-1.983	32.697	1.00	17.96	C
원자	1975	CG	GLNL	37	-13.460	-3.246	32.394	1.00	20.47	C
원자	1976	CD	GLNL	37	-14.555	-3.413	33.420	1.00	25.35	C

[0635]

원자	1977	OE1	GLNL	37	-15.521	-2.643	33.439	1.00	26.60	O
원자	1978	NE2	GLNL	37	-14.391	-4.383	34.319	1.00	24.91	N
원자	1979	C	GLNL	37	-12.467	-1.122	30.410	1.00	20.01	C
원자	1980	O	GLNL	37	-13.081	-0.033	30.398	1.00	19.85	O
원자	1981	N	GLNL	38	-12.453	-1.970	29.377	1.00	20.10	N
원자	1982	CA	GLNL	38	-13.237	-1.707	28.198	1.00	21.15	C
원자	1983	CB	GLNL	38	-12.361	-1.210	27.044	1.00	20.42	C
원자	1984	CG	GLNL	38	-13.196	-0.699	25.866	1.00	21.30	C
원자	1985	CD	GLNL	38	-12.358	-0.288	24.655	1.00	20.60	C
원자	1986	OE1	GLNL	38	-11.258	-0.805	24.425	1.00	22.27	O
원자	1987	NE2	GLNL	38	-12.877	0.651	23.878	1.00	22.43	N
원자	1988	C	GLNL	38	-13.966	-2.962	27.738	1.00	22.95	C
원자	1989	O	GLNL	38	-13.334	-3.998	27.488	1.00	21.53	O
원자	1990	N	GLUL	39	-15.285	-2.848	27.615	1.00	25.02	N
원자	1991	CA	GLUL	39	-16.104	-3.914	27.015	1.00	28.73	C
원자	1992	CB	GLUL	39	-17.452	-3.983	27.714	1.00	29.15	C
원자	1993	CG	GLUL	39	-17.334	-4.042	29.222	1.00	35.04	C
원자	1994	CD	GLUL	39	-18.677	-4.183	29.899	1.00	43.08	C
원자	1995	OE1	GLUL	39	-19.709	-4.009	29.206	1.00	45.79	O
원자	1996	OE2	GLUL	39	-18.705	-4.468	31.124	1.00	48.21	O
원자	1997	C	GLUL	39	-16.283	-3.669	25.521	1.00	29.81	C
원자	1998	O	GLUL	39	-16.154	-2.519	25.067	1.00	29.85	O
원자	1999	N	PROL	40	-16.565	-4.744	24.733	1.00	31.26	N
원자	2000	CA	PROL	40	-16.678	-4.571	23.280	1.00	31.55	C
원자	2001	CB	PROL	40	-16.986	-5.995	22.789	1.00	31.89	C
원자	2002	CG	PROL	40	-16.411	-6.886	23.854	1.00	31.69	C
원자	2003	CD	PROL	40	-16.739	-6.160	25.119	1.00	31.35	C
원자	2004	C	PROL	40	-17.785	-3.561	22.896	1.00	31.44	C
원자	2005	O	PROL	40	-18.873	-3.565	23.474	1.00	31.30	O
원자	2006	N	GLYL	41	-17.468	-2.657	21.982	1.00	31.84	N
원자	2007	CA	GLYL	41	-18.422	-1.630	21.564	1.00	31.95	C
원자	2008	C	GLYL	41	-18.635	-0.464	22.514	1.00	32.06	C
원자	2009	O	GLYL	41	-19.452	0.414	22.233	1.00	32.62	O
원자	2010	N	LYSL	42	-17.907	-0.434	23.636	1.00	30.95	N
원자	2011	CA	LYSL	42	-18.063	0.640	24.616	1.00	29.82	C
원자	2012	CB	LYSL	42	-18.487	0.075	25.975	1.00	29.52	C
원자	2013	CG	LYSL	42	-19.867	-0.619	26.017	1.00	31.69	C
원자	2014	CD	LYSL	42	-20.129	-1.093	27.448	1.00	33.02	C
원자	2015	CE	LYSL	42	-21.550	-1.635	27.679	1.00	38.79	C
원자	2016	NZ	LYSL	42	-21.745	-1.893	29.160	1.00	39.88	N
원자	2017	C	LYSL	42	-16.794	1.485	24.782	1.00	27.72	C
원자	2018	O	LYSL	42	-15.698	1.071	24.408	1.00	26.74	O
원자	2019	N	ALAL	43	-16.954	2.673	25.356	1.00	25.53	N
원자	2020	CA	ALAL	43	-15.806	3.489	25.751	1.00	24.41	C
원자	2021	CB	ALAL	43	-16.267	4.891	26.126	1.00	24.05	C
원자	2022	C	ALAL	43	-15.097	2.835	26.947	1.00	23.21	C
원자	2023	O	ALAL	43	-15.742	2.150	27.753	1.00	23.80	O
원자	2024	N	PROL	44	-13.779	3.045	27.074	1.00	22.34	N
원자	2025	CA	PROL	44	-13.117	2.630	28.314	1.00	22.53	C
원자	2026	CB	PROL	44	-11.644	3.010	28.076	1.00	21.83	C
원자	2027	CG	PROL	44	-11.491	3.037	26.579	1.00	22.43	C
원자	2028	CD	PROL	44	-12.815	3.585	26.090	1.00	22.09	C
원자	2029	C	PROL	44	-13.680	3.298	29.571	1.00	22.53	C
원자	2030	O	PROL	44	-14.322	4.368	29.516	1.00	22.45	O
원자	2031	N	LYSL	45	-13.484	2.631	30.696	1.00	21.67	N

[0636]

원자	2032	CA	LYS	L	45	-13.952	3.108	31.971	1.00	21.39	C
원자	2033	CB	LYS	L	45	-14.988	2.110	32.510	1.00	22.55	C
원자	2034	CG	LYS	L	45	-15.409	2.299	33.952	1.00	26.71	C
원자	2035	CD	LYS	L	45	-16.303	1.125	34.329	1.00	31.95	C
원자	2036	CE	LYS	L	45	-17.238	1.437	35.478	1.00	36.74	C
원자	2037	NZ	LYS	L	45	-16.473	1.551	36.738	1.00	40.13	N
원자	2038	C	LYS	L	45	-12.769	3.201	32.922	1.00	20.31	C
원자	2039	O	LYS	L	45	-12.039	2.226	33.100	1.00	19.19	O
원자	2040	N	LEUL		46	-12.595	4.346	33.578	1.00	19.16	N
원자	2041	CA	LEUL		46	-11.477	4.505	34.501	1.00	18.87	C
원자	2042	CB	LEUL		46	-11.225	5.994	34.790	1.00	18.78	C
원자	2043	CG	LEUL		46	-10.118	6.372	35.779	1.00	19.15	C
원자	2044	CD1	LEUL		46	-8.739	5.959	35.264	1.00	17.38	C
원자	2045	CD2	LEUL		46	-10.157	7.903	36.086	1.00	17.89	C
원자	2046	C	LEUL		46	-11.735	3.757	35.818	1.00	18.84	C
원자	2047	O	LEUL		46	-12.763	3.969	36.477	1.00	20.15	O
원자	2048	N	LEUL		47	-10.802	2.893	36.199	1.00	18.71	N
원자	2049	CA	LEUL		47	-10.927	2.124	37.425	1.00	18.42	C
원자	2050	CB	LEUL		47	-10.455	0.677	37.214	1.00	18.71	C
원자	2051	CG	LEUL		47	-11.191	-0.124	36.127	1.00	19.97	C
원자	2052	CD1	LEUL		47	-10.426	-1.412	35.872	1.00	22.84	C
원자	2053	CD2	LEUL		47	-12.647	-0.410	36.501	1.00	22.27	C
원자	2054	C	LEUL		47	-10.102	2.747	38.541	1.00	17.85	C
원자	2055	O	LEUL		47	-10.582	2.883	39.657	1.00	17.07	O
원자	2056	N	ILEL		48	-8.849	3.062	38.222	1.00	17.42	N
원자	2057	CA	ILEL		48	-7.843	3.493	39.198	1.00	18.01	C
원자	2058	CB	ILEL		48	-6.912	2.297	39.601	1.00	18.44	C
원자	2059	CG1	ILEL		48	-7.695	1.242	40.411	1.00	17.84	C
원자	2060	CD1	ILEL		48	-6.945	-0.086	40.550	1.00	19.90	C
원자	2061	CG2	ILEL		48	-5.676	2.799	40.395	1.00	17.71	C
원자	2062	C	ILEL		48	-6.994	4.604	38.590	1.00	17.80	C
원자	2063	O	ILEL		48	-6.509	4.454	37.482	1.00	17.32	O
원자	2064	N	SERL		49	-6.815	5.709	39.317	1.00	18.59	N
원자	2065	CA	SERL		49	-6.024	6.850	38.828	1.00	18.36	C
원자	2066	CB	SERL		49	-6.822	8.161	38.992	1.00	17.90	C
원자	2067	OG	SERL		49	-7.138	8.389	40.349	1.00	17.81	O
원자	2068	C	SERL		49	-4.665	6.940	39.552	1.00	18.56	C
원자	2069	O	SERL		49	-4.401	6.165	40.483	1.00	18.55	O
원자	2070	N	GLUL		50	-3.796	7.851	39.106	1.00	18.18	N
원자	2071	CA	GLUL		50	-2.453	8.027	39.693	1.00	18.71	C
원자	2072	CB	GLUL		50	-1.845	9.406	39.342	1.00	18.24	C
원자	2073	CG	GLUL		50	-1.919	9.817	37.887	1.00	16.78	C
원자	2074	CD	GLUL		50	-1.319	11.224	37.650	1.00	18.34	C
원자	2075	OE1	GLUL		50	-1.140	11.600	36.474	1.00	17.75	O
원자	2076	OE2	GLUL		50	-0.992	11.920	38.645	1.00	18.88	O
원자	2077	C	GLUL		50	-2.425	7.888	41.213	1.00	19.24	C
원자	2078	O	GLUL		50	-3.271	8.451	41.916	1.00	18.42	O
원자	2079	N	GLYL		51	-1.449	7.125	41.702	1.00	19.64	N
원자	2080	CA	GLYL		51	-1.279	6.900	43.144	1.00	20.27	C
원자	2081	C	GLYL		51	-2.168	5.794	43.683	1.00	21.29	C
원자	2082	O	GLYL		51	-2.504	5.772	44.875	1.00	20.74	O
원자	2083	N	ASN L		52	-2.526	4.850	42.806	1.00	22.05	N
원자	2084	CA	ASN L		52	-3.385	3.713	43.167	1.00	22.95	C
원자	2085	CB	ASN L		52	-2.642	2.760	44.125	1.00	23.85	C
원자	2086	CG	ASN L		52	-1.323	2.349	43.574	1.00	24.82	C

[0637]

원자	2087	OD1	ASNL	52	-1.257	1.728	42.519	1.00	25.35	O
원자	2088	ND2	ASNL	52	-0.245	2.740	44.250	1.00	28.10	N
원자	2089	C	ASNL	52	-4.707	4.108	43.765	1.00	23.54	C
원자	2090	O	ASNL	52	-5.185	3.452	44.700	1.00	24.81	O
원자	2091	N	ILE L	53	-5.337	5.145	43.218	1.00	22.73	N
원자	2092	CA	ILE L	53	-6.580	5.616	43.801	1.00	23.29	C
원자	2093	CB	ILE L	53	-6.665	7.168	43.819	1.00	23.41	C
원자	2094	CG1	ILE L	53	-5.526	7.747	44.682	1.00	23.24	C
원자	2095	CD1	ILE L	53	-5.427	9.273	44.629	1.00	25.04	C
원자	2096	CG2	ILE L	53	-8.040	7.619	44.309	1.00	24.68	C
원자	2097	C	ILE L	53	-7.756	4.996	43.060	1.00	22.93	C
원자	2098	O	ILE L	53	-7.931	5.200	41.867	1.00	22.21	O
원자	2099	N	LEUL	54	-8.535	4.196	43.778	1.00	23.67	N
원자	2100	CA	LEUL	54	-9.710	3.566	43.211	1.00	24.31	C
원자	2101	CB	LEUL	54	-10.238	2.510	44.184	1.00	24.58	C
원자	2102	CG	LEUL	54	-11.303	1.512	43.747	1.00	25.63	C
원자	2103	CD1	LEUL	54	-10.802	0.696	42.590	1.00	26.10	C
원자	2104	CD2	LEUL	54	-11.668	0.586	44.930	1.00	26.03	C
원자	2105	C	LEUL	54	-10.758	4.644	42.973	1.00	24.73	C
원자	2106	O	LEUL	54	-11.052	5.418	43.871	1.00	24.75	O
원자	2107	N	ARG L	55	-11.343	4.691	41.786	1.00	24.95	N
원자	2108	CA	ARG L	55	-12.362	5.715	41.511	1.00	26.09	C
원자	2109	CB	ARG L	55	-12.618	5.876	40.004	1.00	26.02	C
원자	2110	CG	ARG L	55	-11.373	6.171	39.152	1.00	24.85	C
원자	2111	CD	ARG L	55	-10.477	7.317	39.695	1.00	26.09	C
원자	2112	NE	ARG L	55	-11.258	8.499	40.082	1.00	26.24	N
원자	2113	CZ	ARG L	55	-10.854	9.408	40.966	1.00	26.22	C
원자	2114	NH1	ARG L	55	-9.650	9.314	41.542	1.00	25.54	N
원자	2115	NH2	ARG L	55	-11.657	10.429	41.257	1.00	27.29	N
원자	2116	C	ARG L	55	-13.671	5.428	42.263	1.00	27.35	C
원자	2117	O	ARG L	55	-13.997	4.258	42.527	1.00	26.75	O
원자	2118	N	PROL	56	-14.435	6.490	42.612	1.00	28.76	N
원자	2119	CA	PROL	56	-15.701	6.284	43.332	1.00	29.63	C
원자	2120	CB	PROL	56	-16.305	7.702	43.390	1.00	30.26	C
원자	2121	CG	PROL	56	-15.131	8.603	43.340	1.00	30.06	C
원자	2122	CD	PROL	56	-14.194	7.925	42.352	1.00	29.53	C
원자	2123	C	PROL	56	-16.622	5.331	42.566	1.00	29.80	C
원자	2124	O	PROL	56	-16.701	5.411	41.337	1.00	30.16	O
원자	2125	N	GLY L	57	-17.253	4.396	43.278	1.00	29.78	N
원자	2126	CA	GLY L	57	-18.151	3.420	42.646	1.00	29.98	C
원자	2127	C	GLY L	57	-17.494	2.177	42.041	1.00	30.42	C
원자	2128	O	GLY L	57	-18.190	1.246	41.613	1.00	31.07	O
원자	2129	N	VAL L	58	-16.164	2.156	41.979	1.00	29.04	N
원자	2130	CA	VAL L	58	-15.460	0.979	41.459	1.00	28.45	C
원자	2131	CB	VAL L	58	-14.090	1.354	40.810	1.00	28.13	C
원자	2132	CG1	VAL L	58	-13.420	0.112	40.189	1.00	28.19	C
원자	2133	CG2	VAL L	58	-14.296	2.405	39.736	1.00	26.29	C
원자	2134	C	VAL L	58	-15.314	-0.039	42.597	1.00	28.16	C
원자	2135	O	VAL L	58	-14.876	0.333	43.691	1.00	27.62	O
원자	2136	N	PROL	59	-15.696	-1.322	42.352	1.00	27.80	N
원자	2137	CA	PROL	59	-15.601	-2.357	43.395	1.00	27.99	C
원자	2138	CB	PROL	59	-16.009	-3.646	42.649	1.00	27.88	C
원자	2139	CG	PROL	59	-16.868	-3.189	41.560	1.00	28.13	C
원자	2140	CD	PROL	59	-16.249	-1.877	41.101	1.00	27.66	C
원자	2141	C	PROL	59	-14.197	-2.506	44.005	1.00	27.89	C

[0638]

원자	2142	O	PROL	59	-13.196	-2.386	43.302	1.00	27.28	O
원자	2143	N	SERL	60	-14.131	-2.783	45.305	1.00	28.03	N
원자	2144	CA	SERL	60	-12.848	-2.904	45.989	1.00	28.35	C
원자	2145	CB	SERL	60	-13.032	-2.740	47.500	1.00	28.93	C
원자	2146	OG	SERL	60	-14.115	-3.542	47.921	1.00	32.55	O
원자	2147	C	SERL	60	-12.118	-4.210	45.667	1.00	27.57	C
원자	2148	O	SERL	60	-11.005	-4.433	46.149	1.00	27.42	O
원자	2149	N	ARGL	61	-12.728	-5.068	44.840	1.00	26.41	N
원자	2150	CA	ARGL	61	-12.007	-6.237	44.325	1.00	24.85	C
원자	2151	CB	ARGL	61	-12.972	-7.301	43.768	1.00	24.62	C
원자	2152	CG	ARGL	61	-13.795	-6.897	42.557	1.00	25.03	C
원자	2153	CD	ARGL	61	-14.641	-8.087	42.057	1.00	24.66	C
원자	2154	NE	ARGL	61	-15.414	-7.752	40.864	1.00	24.65	N
원자	2155	CZ	ARGL	61	-16.573	-7.095	40.875	1.00	24.74	C
원자	2156	NH1	ARGL	61	-17.121	-6.724	42.023	1.00	28.72	N
원자	2157	NH2	ARGL	61	-17.197	-6.816	39.736	1.00	26.65	N
원자	2158	C	ARGL	61	-10.905	-5.840	43.321	1.00	24.22	C
원자	2159	O	ARGL	61	-10.035	-6.642	43.010	1.00	22.43	O
원자	2160	N	PHEL	62	-10.949	-4.591	42.833	1.00	23.38	N
원자	2161	CA	PHEL	62	-9.875	-4.045	41.994	1.00	22.83	C
원자	2162	CB	PHEL	62	-10.454	-3.035	40.987	1.00	22.43	C
원자	2163	CG	PHEL	62	-11.340	-3.654	39.974	1.00	21.87	C
원자	2164	CD1	PHEL	62	-10.811	-4.128	38.785	1.00	20.70	C
원자	2165	CE1	PHEL	62	-11.631	-4.746	37.839	1.00	20.27	C
원자	2166	CZ	PHEL	62	-12.997	-4.901	38.091	1.00	20.37	C
원자	2167	CE2	PHEL	62	-13.531	-4.447	39.285	1.00	21.98	C
원자	2168	CD2	PHEL	62	-12.699	-3.828	40.228	1.00	21.98	C
원자	2169	C	PHEL	62	-8.876	-3.333	42.898	1.00	23.18	C
원자	2170	O	PHEL	62	-9.285	-2.490	43.681	1.00	23.24	O
원자	2171	N	SERL	63	-7.596	-3.692	42.818	1.00	23.05	N
원자	2172	CA	SERL	63	-6.538	-2.977	43.543	1.00	24.41	C
원자	2173	CB	SERL	63	-6.194	-3.660	44.875	1.00	24.76	C
원자	2174	OG	SERL	63	-5.739	-4.974	44.633	1.00	27.73	O
원자	2175	C	SERL	63	-5.304	-2.926	42.666	1.00	23.98	C
원자	2176	O	SERL	63	-5.154	-3.747	41.761	1.00	24.23	O
원자	2177	N	SERL	64	-4.416	-1.971	42.930	1.00	23.63	N
원자	2178	CA	SERL	64	-3.188	-1.859	42.157	1.00	22.90	C
원자	2179	CB	SERL	64	-3.351	-0.758	41.086	1.00	23.14	C
원자	2180	OG	SERL	64	-3.493	0.522	41.688	1.00	24.38	O
원자	2181	C	SERL	64	-1.987	-1.582	43.052	1.00	23.03	C
원자	2182	O	SERL	64	-2.136	-1.221	44.220	1.00	22.98	O
원자	2183	N	SERL	65	-0.795	-1.757	42.510	1.00	22.60	N
원자	2184	CA	SERL	65	0.411	-1.400	43.230	1.00	23.12	C
원자	2185	CB	SERL	65	0.893	-2.587	44.087	1.00	22.93	C
원자	2186	OG	SERL	65	1.359	-3.616	43.228	1.00	25.96	O
원자	2187	C	SERL	65	1.477	-1.011	42.245	1.00	22.36	C
원자	2188	O	SERL	65	1.360	-1.284	41.024	1.00	22.65	O
원자	2189	N	GLYL	66	2.537	-0.389	42.761	1.00	22.22	N
원자	2190	CA	GLYL	66	3.715	-0.122	41.963	1.00	21.69	C
원자	2191	C	GLYL	66	4.132	1.330	41.979	1.00	22.54	C
원자	2192	O	GLYL	66	3.287	2.221	42.138	1.00	22.79	O
원자	2193	N	TYRL	67	5.431	1.555	41.812	1.00	22.87	N
원자	2194	CA	TYRL	67	6.016	2.896	41.787	1.00	23.02	C
원자	2195	CB	TYRL	67	6.347	3.382	43.210	1.00	23.92	C
원자	2196	CG	TYRL	67	6.711	4.849	43.250	1.00	23.40	C

[0639]

원자	2197	CD1 TYR L	67	5.741	5.796	43.537	1.00	24.77	C
원자	2198	CE1 TYR L	67	6.043	7.163	43.562	1.00	25.31	C
원자	2199	CZ TYR L	67	7.315	7.590	43.273	1.00	26.13	C
원자	2200	OH TYR L	67	7.535	8.962	43.313	1.00	28.95	O
원자	2201	CE2 TYR L	67	8.317	6.683	42.970	1.00	24.96	C
원자	2202	CD2 TYR L	67	8.010	5.295	42.961	1.00	24.61	C
원자	2203	C TYR L	67	7.284	2.838	40.965	1.00	23.46	C
원자	2204	O TYR L	67	8.136	1.982	41.204	1.00	24.90	O
원자	2205	N GLY L	68	7.428	3.733	39.996	1.00	21.87	N
원자	2206	CA GLY L	68	8.671	3.843	39.276	1.00	20.81	C
원자	2207	C GLY L	68	8.502	3.302	37.874	1.00	20.95	C
원자	2208	O GLY L	68	8.026	4.013	36.988	1.00	20.05	O
원자	2209	N THR L	69	8.887	2.037	37.675	1.00	19.38	N
원자	2210	CA THR L	69	8.755	1.381	36.365	1.00	19.90	C
원자	2211	CB THR L	69	10.128	1.035	35.757	1.00	20.15	C
원자	2212	OG1 THR L	69	10.840	0.162	36.659	1.00	21.15	O
원자	2213	CG2 THR L	69	10.949	2.318	35.525	1.00	18.64	C
원자	2214	C THR L	69	7.907	0.091	36.364	1.00	20.22	C
원자	2215	O THR L	69	7.593	-0.423	35.299	1.00	21.12	O
원자	2216	N ASP L	70	7.560	-0.439	37.533	1.00	20.53	N
원자	2217	CA ASP L	70	6.853	-1.747	37.598	1.00	20.13	C
원자	2218	CB ASP L	70	7.692	-2.815	38.321	1.00	19.79	C
원자	2219	CG ASP L	70	9.088	-2.966	37.744	1.00	23.13	C
원자	2220	OD1 ASP L	70	9.218	-3.266	36.551	1.00	29.38	O
원자	2221	OD2 ASP L	70	10.074	-2.789	38.493	1.00	29.24	O
원자	2222	C ASP L	70	5.534	-1.598	38.312	1.00	19.08	C
원자	2223	O ASP L	70	5.495	-1.114	39.438	1.00	18.82	O
원자	2224	N PHE L	71	4.461	-2.063	37.674	1.00	17.66	N
원자	2225	CA PHE L	71	3.101	-1.857	38.159	1.00	17.61	C
원자	2226	CB PHE L	71	2.452	-0.677	37.399	1.00	17.22	C
원자	2227	CG PHE L	71	3.246	0.605	37.522	1.00	16.65	C
원자	2228	CD1 PHE L	71	4.264	0.887	36.625	1.00	15.00	C
원자	2229	CE1 PHE L	71	5.039	2.070	36.763	1.00	16.19	C
원자	2230	CZ PHE L	71	4.760	2.939	37.825	1.00	14.90	C
원자	2231	CE2 PHE L	71	3.736	2.675	38.714	1.00	16.55	C
원자	2232	CD2 PHE L	71	2.983	1.498	38.567	1.00	17.41	C
원자	2233	C PHE L	71	2.225	-3.097	38.000	1.00	17.97	C
원자	2234	O PHE L	71	2.418	-3.881	37.070	1.00	18.64	O
원자	2235	N THR L	72	1.240	-3.242	38.879	1.00	17.97	N
원자	2236	CA THR L	72	0.291	-4.365	38.782	1.00	18.22	C
원자	2237	CB THR L	72	0.605	-5.478	39.838	1.00	18.49	C
원자	2238	OG1 THR L	72	0.297	-4.999	41.157	1.00	19.60	O
원자	2239	CG2 THR L	72	2.058	-5.907	39.782	1.00	17.17	C
원자	2240	C THR L	72	-1.128	-3.925	39.044	1.00	17.86	C
원자	2241	O THR L	72	-1.368	-2.914	39.732	1.00	17.44	O
원자	2242	N LEU L	73	-2.060	-4.693	38.502	1.00	16.35	N
원자	2243	CA LEU L	73	-3.459	-4.627	38.846	1.00	17.12	C
원자	2244	CB LEU L	73	-4.299	-4.216	37.620	1.00	16.00	C
원자	2245	CG LEU L	73	-5.831	-4.190	37.716	1.00	19.07	C
원자	2246	CD1 LEU L	73	-6.435	-4.145	36.285	1.00	18.15	C
원자	2247	CD2 LEU L	73	-6.379	-3.039	38.601	1.00	18.19	C
원자	2248	C LEU L	73	-3.870	-6.035	39.241	1.00	17.83	C
원자	2249	O LEU L	73	-3.629	-6.978	38.482	1.00	17.67	O
원자	2250	N THR L	74	-4.521	-6.146	40.386	1.00	19.15	N
원자	2251	CA THR L	74	-5.079	-7.406	40.850	1.00	20.68	C

[0640]

원자	2252	CB	THR L	74	-4.493	-7.775	42.250	1.00	19.81	C
원자	2253	OG1	THR L	74	-3.074	-7.962	42.114	1.00	19.75	O
원자	2254	CG2	THR L	74	-5.156	-9.058	42.837	1.00	21.02	C
원자	2255	C	THR L	74	-6.592	-7.279	40.879	1.00	21.38	C
원자	2256	O	THR L	74	-7.131	-6.310	41.404	1.00	22.39	O
원자	2257	N	ILE L	75	-7.283	-8.254	40.294	1.00	22.17	N
원자	2258	CA	ILE L	75	-8.721	-8.384	40.472	1.00	23.46	C
원자	2259	CB	ILE L	75	-9.472	-8.464	39.118	1.00	22.97	C
원자	2260	CG1	ILE L	75	-8.967	-7.372	38.159	1.00	22.33	C
원자	2261	CD1	ILE L	75	-9.284	-7.610	36.685	1.00	23.37	C
원자	2262	CG2	ILE L	75	-11.025	-8.421	39.335	1.00	23.12	C
원자	2263	C	ILE L	75	-8.990	-9.654	41.282	1.00	25.21	C
원자	2264	O	ILE L	75	-8.612	-10.743	40.870	1.00	25.50	O
원자	2265	N	SER L	76	-9.633	-9.500	42.430	1.00	27.09	N
원자	2266	CA	SER L	76	-9.982	-10.639	43.277	1.00	29.49	C
원자	2267	CB	SER L	76	-9.858	-10.257	44.737	1.00	29.18	C
원자	2268	OG	SER L	76	-8.538	-9.829	44.967	1.00	33.93	O
원자	2269	C	SER L	76	-11.398	-11.060	42.996	1.00	29.71	C
원자	2270	O	SER L	76	-12.202	-10.270	42.484	1.00	30.82	O
원자	2271	N	LYS L	77	-11.699	-12.320	43.284	1.00	30.01	N
원자	2272	CA	LYS L	77	-13.053	-12.808	43.187	1.00	30.21	C
원자	2273	CB	LYS L	77	-13.837	-12.461	44.457	1.00	31.27	C
원자	2274	CG	LYS L	77	-13.525	-13.407	45.621	1.00	35.66	C
원자	2275	CD	LYS L	77	-14.729	-13.608	46.577	1.00	42.78	C
원자	2276	CE	LYS L	77	-16.086	-13.843	45.851	1.00	45.82	C
원자	2277	NZ	LYS L	77	-16.145	-15.052	44.954	1.00	46.66	N
원자	2278	C	LYS L	77	-13.747	-12.305	41.916	1.00	28.75	C
원자	2279	O	LYS L	77	-14.796	-11.671	41.968	1.00	29.45	O
원자	2280	N	LEUL	78	-13.154	-12.645	40.776	1.00	27.18	N
원자	2281	CA	LEUL	78	-13.663	-12.282	39.454	1.00	25.61	C
원자	2282	CB	LEUL	78	-12.896	-13.045	38.375	1.00	24.54	C
원자	2283	CG	LEUL	78	-11.552	-12.467	37.958	1.00	24.62	C
원자	2284	CD1	LEUL	78	-10.740	-13.520	37.201	1.00	20.19	C
원자	2285	CD2	LEUL	78	-11.785	-11.175	37.101	1.00	22.38	C
원자	2286	C	LEUL	78	-15.148	-12.548	39.305	1.00	25.90	C
원자	2287	O	LEUL	78	-15.619	-13.659	39.609	1.00	25.00	O
원자	2288	N	GLNL	79	-15.892	-11.527	38.869	1.00	25.29	N
원자	2289	CA	GLNL	79	-17.327	-11.669	38.584	1.00	25.75	C
원자	2290	CB	GLNL	79	-18.134	-10.511	39.201	1.00	26.42	C
원자	2291	CG	BGLNL	79	-18.098	-10.543	40.748	0.35	25.94	C
원자	2292	CG	AGLNL	79	-18.007	-10.362	40.695	0.65	28.63	C
원자	2293	CD	BGLNL	79	-19.127	-9.654	41.453	0.35	25.72	C
원자	2294	CD	AGLNL	79	-18.639	-11.512	41.427	0.65	31.43	C
원자	2295	OE1	BGLNL	79	-19.973	-9.022	40.830	0.35	25.51	O
원자	2296	OE1	AGLNL	79	-19.778	-11.889	41.145	0.65	34.39	O
원자	2297	NE2	BGLNL	79	-19.046	-9.617	42.778	0.35	25.40	N
원자	2298	NE2	AGLNL	79	-17.904	-12.088	42.371	0.65	33.43	N
원자	2299	C	GLNL	79	-17.507	-11.729	37.068	1.00	25.60	C
원자	2300	O	GLNL	79	-16.628	-11.259	36.345	1.00	25.41	O
원자	2301	N	PRO L	80	-18.632	-12.306	36.565	1.00	25.66	N
원자	2302	CA	PRO L	80	-18.791	-12.392	35.107	1.00	25.63	C
원자	2303	CB	PRO L	80	-20.230	-12.920	34.942	1.00	26.02	C
원자	2304	CG	PRO L	80	-20.444	-13.743	36.176	1.00	26.40	C
원자	2305	CD	PRO L	80	-19.779	-12.920	37.267	1.00	26.19	C
원자	2306	C	PRO L	80	-18.606	-11.059	34.349	1.00	25.47	C

[0641]

원자	2307	O	PRO L	80	-18.025	-11.049	33.262	1.00	24.76	O
원자	2308	N	GLUL	81	-19.077	-9.953	34.924	1.00	25.14	N
원자	2309	CA	GLUL	81	-18.932	-8.634	34.289	1.00	25.55	C
원자	2310	CB	GLUL	81	-19.855	-7.596	34.962	1.00	26.22	C
원자	2311	CG	GLUL	81	-19.606	-7.384	36.468	1.00	29.13	C
원자	2312	CD	GLUL	81	-20.380	-8.347	37.367	1.00	34.46	C
원자	2313	OE1	GLUL	81	-20.665	-7.933	38.521	1.00	36.81	O
원자	2314	OE2	GLUL	81	-20.693	-9.506	36.944	1.00	33.00	O
원자	2315	C	GLUL	81	-17.471	-8.142	34.244	1.00	24.50	C
원자	2316	O	GLUL	81	-17.161	-7.181	33.524	1.00	24.82	O
원자	2317	N	ASPL	82	-16.572	-8.802	34.990	1.00	22.57	N
원자	2318	CA	ASPL	82	-15.147	-8.442	34.986	1.00	21.79	C
원자	2319	CB	ASPL	82	-14.442	-8.925	36.265	1.00	21.58	C
원자	2320	CG	ASPL	82	-15.033	-8.331	37.522	1.00	22.64	C
원자	2321	OD1	ASPL	82	-15.699	-7.264	37.444	1.00	23.05	O
원자	2322	OD2	ASPL	82	-14.846	-8.944	38.600	1.00	23.81	O
원자	2323	C	ASPL	82	-14.381	-8.937	33.764	1.00	20.90	C
원자	2324	O	ASPL	82	-13.229	-8.539	33.535	1.00	19.72	O
원자	2325	N	PHE L	83	-14.997	-9.825	32.979	1.00	20.38	N
원자	2326	CA	PHE L	83	-14.269	-10.430	31.868	1.00	20.97	C
원자	2327	CB	PHE L	83	-14.750	-11.870	31.584	1.00	19.85	C
원자	2328	CG	PHE L	83	-14.362	-12.828	32.665	1.00	18.63	C
원자	2329	CD1	PHE L	83	-13.179	-13.566	32.572	1.00	17.92	C
원자	2330	CE1	PHE L	83	-12.795	-14.444	33.623	1.00	17.93	C
원자	2331	CZ	PHE L	83	-13.590	-14.554	34.749	1.00	19.25	C
원자	2332	CE2	PHE L	83	-14.777	-13.798	34.864	1.00	19.98	C
원자	2333	CD2	PHE L	83	-15.138	-12.925	33.812	1.00	18.75	C
원자	2334	C	PHE L	83	-14.347	-9.522	30.652	1.00	21.87	C
원자	2335	O	PHE L	83	-15.308	-9.584	29.884	1.00	24.46	O
원자	2336	N	ALAL	84	-13.332	-8.675	30.503	1.00	22.54	N
원자	2337	CA	ALAL	84	-13.314	-7.584	29.516	1.00	22.16	C
원자	2338	CB	ALAL	84	-13.929	-6.312	30.140	1.00	22.71	C
원자	2339	C	ALAL	84	-11.852	-7.356	29.162	1.00	22.12	C
원자	2340	O	ALAL	84	-11.001	-8.205	29.471	1.00	22.07	O
원자	2341	N	THRL	85	-11.529	-6.229	28.524	1.00	20.20	N
원자	2342	CA	THRL	85	-10.140	-5.926	28.218	1.00	19.52	C
원자	2343	CB	THRL	85	-9.963	-5.509	26.749	1.00	19.95	C
원자	2344	OG1	THRL	85	-10.379	-6.589	25.906	1.00	20.14	O
원자	2345	CG2	THRL	85	-8.508	-5.171	26.406	1.00	19.02	C
원자	2346	C	THRL	85	-9.685	-4.818	29.171	1.00	19.80	C
원자	2347	O	THRL	85	-10.442	-3.880	29.413	1.00	20.61	O
원자	2348	N	TYRL	86	-8.484	-4.962	29.718	1.00	19.00	N
원자	2349	CA	TYRL	86	-7.907	-3.967	30.646	1.00	18.46	C
원자	2350	CB	TYRL	86	-7.484	-4.658	31.962	1.00	17.71	C
원자	2351	CG	TYRL	86	-8.704	-5.122	32.710	1.00	17.62	C
원자	2352	CD1	TYRL	86	-9.271	-6.386	32.448	1.00	18.11	C
원자	2353	CE1	TYRL	86	-10.444	-6.789	33.073	1.00	17.58	C
원자	2354	CZ	TYRL	86	-11.057	-5.937	33.978	1.00	18.35	C
원자	2355	OH	TYRL	86	-12.211	-6.326	34.605	1.00	18.91	O
원자	2356	CE2	TYRL	86	-10.544	-4.656	34.220	1.00	16.44	C
원자	2357	CD2	TYRL	86	-9.370	-4.265	33.583	1.00	17.42	C
원자	2358	C	TYRL	86	-6.738	-3.266	29.983	1.00	18.94	C
원자	2359	O	TYRL	86	-5.955	-3.901	29.270	1.00	19.50	O
원자	2360	N	TYRL	87	-6.616	-1.949	30.207	1.00	18.80	N
원자	2361	CA	TYRL	87	-5.514	-1.165	29.644	1.00	18.44	C

[0642]

원자	2362	CB TYRL 87	-6.028	-0.144	28.597	1.00	18.80	C
원자	2363	CG TYRL 87	-6.527	-0.759	27.324	1.00	19.61	C
원자	2364	CD1 TYRL 87	-5.632	-1.179	26.344	1.00	18.37	C
원자	2365	CE1 TYRL 87	-6.070	-1.734	25.157	1.00	18.72	C
원자	2366	CZ TYRL 87	-7.431	-1.867	24.936	1.00	17.38	C
원자	2367	OH TYRL 87	-7.819	-2.426	23.758	1.00	20.42	O
원자	2368	CE2 TYRL 87	-8.359	-1.479	25.883	1.00	18.25	C
원자	2369	CD2 TYRL 87	-7.908	-0.905	27.083	1.00	18.72	C
원자	2370	C TYRL 87	-4.870	-0.373	30.779	1.00	18.65	C
원자	2371	O TYRL 87	-5.578	0.181	31.614	1.00	18.32	O
원자	2372	N CYS L 88	-3.539	-0.344	30.820	1.00	18.87	N
원자	2373	CA CYS L 88	-2.851	0.605	31.694	1.00	19.40	C
원자	2374	CB CYS L 88	-1.601	-0.032	32.348	1.00	21.18	C
원자	2375	SG CYS L 88	-0.446	-0.635	31.157	1.00	25.43	S
원자	2376	C CYS L 88	-2.532	1.875	30.902	1.00	18.65	C
원자	2377	O CYS L 88	-2.578	1.890	29.686	1.00	17.56	O
원자	2378	N LEUL 89	-2.242	2.965	31.610	1.00	18.11	N
원자	2379	CA LEUL 89	-1.963	4.234	30.962	1.00	17.42	C
원자	2380	CB LEUL 89	-3.256	5.066	30.869	1.00	17.84	C
원자	2381	CG LEUL 89	-2.992	6.587	30.641	1.00	19.53	C
원자	2382	CD1 LEUL 89	-2.638	6.842	29.180	1.00	19.40	C
원자	2383	CD2 LEUL 89	-4.136	7.460	31.142	1.00	19.28	C
원자	2384	C LEUL 89	-0.970	4.964	31.865	1.00	16.60	C
원자	2385	O LEUL 89	-1.223	5.071	33.058	1.00	17.07	O
원자	2386	N GLNL 90	0.154	5.401	31.307	1.00	16.69	N
원자	2387	CA GLNL 90	1.050	6.332	32.006	1.00	16.66	C
원자	2388	CB GLNL 90	2.539	6.075	31.671	1.00	15.44	C
원자	2389	CG GLNL 90	3.018	6.542	30.255	1.00	17.44	C
원자	2390	CD GLNL 90	3.326	8.062	30.141	1.00	19.63	C
원자	2391	OE1 GLNL 90	3.546	8.763	31.155	1.00	19.07	O
원자	2392	NE2 GLNL 90	3.365	8.562	28.898	1.00	16.42	N
원자	2393	C GLNL 90	0.607	7.794	31.736	1.00	16.20	C
원자	2394	O GLNL 90	0.341	8.191	30.585	1.00	17.09	O
원자	2395	N SERL 91	0.513	8.566	32.817	1.00	17.31	N
원자	2396	CA SERL 91	0.183	9.987	32.748	1.00	17.49	C
원자	2397	CB SERL 91	-1.177	10.235	33.374	1.00	16.54	C
원자	2398	OG SERL 91	-1.215	9.722	34.691	1.00	18.45	O
원자	2399	C SERL 91	1.265	10.794	33.451	1.00	18.11	C
원자	2400	O SERL 91	0.964	11.758	34.151	1.00	19.57	O
원자	2401	N ASPL 92	2.515	10.391	33.245	1.00	18.29	N
원자	2402	CA ASPL 92	3.667	11.110	33.735	1.00	19.55	C
원자	2403	CB ASPL 92	4.862	10.175	33.928	1.00	18.06	C
원자	2404	CG ASPL 92	6.123	10.920	34.336	1.00	17.32	C
원자	2405	OD1 ASPL 92	7.087	10.973	33.528	1.00	16.35	O
원자	2406	OD2 ASPL 92	6.145	11.461	35.465	1.00	17.82	O
원자	2407	C ASPL 92	4.100	12.228	32.789	1.00	19.47	C
원자	2408	O ASPL 92	4.561	13.272	33.236	1.00	20.64	O
원자	2409	N ASN L 93	4.045	11.965	31.492	1.00	20.11	N
원자	2410	CA ASN L 93	4.639	12.871	30.523	1.00	20.10	C
원자	2411	CB ASN L 93	6.165	12.698	30.476	1.00	19.89	C
원자	2412	CG ASN L 93	6.598	11.390	29.829	1.00	20.90	C
원자	2413	OD1 ASN L 93	6.756	11.308	28.602	1.00	21.42	O
원자	2414	ND2 ASN L 93	6.806	10.365	30.657	1.00	19.08	N
원자	2415	C ASN L 93	4.010	12.714	29.155	1.00	20.68	C
원자	2416	O ASN L 93	3.462	11.654	28.839	1.00	19.82	O

[0643]

원자	2417	N	LEUL	94	4.087	13.768	28.339	1.00	20.43	N
원자	2418	CA	LEUL	94	3.526	13.708	26.974	1.00	20.22	C
원자	2419	CB	LEUL	94	3.108	15.120	26.470	1.00	20.02	C
원자	2420	CG	LEUL	94	1.980	15.844	27.212	1.00	19.15	C
원자	2421	CD1	LEUL	94	1.596	17.153	26.449	1.00	17.92	C
원자	2422	CD2	LEUL	94	0.744	14.956	27.433	1.00	17.16	C
원자	2423	C	LEUL	94	4.489	13.061	25.997	1.00	20.14	C
원자	2424	O	LEUL	94	5.710	13.290	26.083	1.00	20.31	O
원자	2425	N	PROL	95	3.961	12.243	25.053	1.00	19.65	N
원자	2426	CA	PROL	95	2.538	11.890	24.893	1.00	19.50	C
원자	2427	CB	PROL	95	2.475	11.352	23.458	1.00	19.45	C
원자	2428	CG	PROL	95	3.824	10.771	23.200	1.00	19.35	C
원자	2429	CD	PROL	95	4.812	11.619	24.017	1.00	19.50	C
원자	2430	C	PROL	95	2.073	10.818	25.901	1.00	19.43	C
원자	2431	O	PROL	95	2.877	9.964	26.271	1.00	19.93	O
원자	2432	N	PHEL	96	0.819	10.905	26.350	1.00	18.63	N
원자	2433	CA	PHEL	96	0.161	9.825	27.110	1.00	18.11	C
원자	2434	CB	PHEL	96	-1.329	10.094	27.303	1.00	17.84	C
원자	2435	CG	PHEL	96	-1.631	11.240	28.266	1.00	20.04	C
원자	2436	CD1	PHEL	96	-1.695	11.029	29.630	1.00	21.59	C
원자	2437	CE1	PHEL	96	-1.982	12.096	30.526	1.00	23.75	C
원자	2438	CZ	PHEL	96	-2.193	13.376	30.029	1.00	20.58	C
원자	2439	CE2	PHEL	96	-2.156	13.597	28.686	1.00	21.07	C
원자	2440	CD2	PHEL	96	-1.882	12.525	27.788	1.00	21.43	C
원자	2441	C	PHEL	96	0.319	8.550	26.288	1.00	17.87	C
원자	2442	O	PHEL	96	0.176	8.580	25.057	1.00	16.11	O
원자	2443	N	THRL	97	0.636	7.442	26.959	1.00	17.19	N
원자	2444	CA	THRL	97	0.823	6.185	26.235	1.00	17.72	C
원자	2445	CB	THRL	97	2.318	5.850	25.958	1.00	17.26	C
원자	2446	OG1	THRL	97	3.091	6.029	27.144	1.00	19.75	O
원자	2447	CG2	THRL	97	2.896	6.711	24.823	1.00	18.85	C
원자	2448	C	THRL	97	0.166	5.081	27.021	1.00	17.29	C
원자	2449	O	THRL	97	0.171	5.102	28.250	1.00	16.17	O
원자	2450	N	PHEL	98	-0.440	4.143	26.290	1.00	18.46	N
원자	2451	CA	PHEL	98	-1.224	3.060	26.868	1.00	18.45	C
원자	2452	CB	PHEL	98	-2.588	2.934	26.163	1.00	19.06	C
원자	2453	CG	PHEL	98	-3.571	4.062	26.434	1.00	19.04	C
원자	2454	CD1	PHEL	98	-3.573	5.223	25.641	1.00	19.54	C
원자	2455	CE1	PHEL	98	-4.525	6.254	25.868	1.00	18.85	C
원자	2456	CZ	PHEL	98	-5.476	6.117	26.869	1.00	19.62	C
원자	2457	CE2	PHEL	98	-5.495	4.942	27.658	1.00	20.56	C
원자	2458	CD2	PHEL	98	-4.543	3.925	27.418	1.00	19.01	C
원자	2459	C	PHEL	98	-0.491	1.727	26.628	1.00	18.37	C
원자	2460	O	PHEL	98	0.205	1.575	25.631	1.00	18.13	O
원자	2461	N	GLYL	99	-0.657	0.786	27.553	1.00	18.97	N
원자	2462	CA	GLYL	99	-0.297	-0.616	27.326	1.00	19.34	C
원자	2463	C	GLYL	99	-1.190	-1.213	26.253	1.00	20.02	C
원자	2464	O	GLYL	99	-2.249	-0.654	25.914	1.00	18.81	O
원자	2465	N	GLNL	100	-0.750	-2.341	25.696	1.00	20.93	N
원자	2466	CA	GLNL	100	-1.448	-2.956	24.562	1.00	22.35	C
원자	2467	CB	GLNL	100	-0.488	-3.851	23.763	1.00	23.80	C
원자	2468	CG	GLNL	100	-0.705	-5.377	23.946	1.00	31.56	C
원자	2469	CD	GLNL	100	0.095	-6.036	25.085	1.00	38.44	C
원자	2470	OE1	GLNL	100	1.328	-6.135	25.019	1.00	44.12	O
원자	2471	NE2	GLNL	100	-0.611	-6.544	26.096	1.00	36.58	N

[0644]

원자	2472	C	GLN	L	100	-2.717	-3.710	24.962	1.00	21.83	C
원자	2473	O	GLN	L	100	-3.462	-4.155	24.097	1.00	21.94	O
원자	2474	N	GLY	L	101	-2.970	-3.849	26.259	1.00	20.20	N
원자	2475	CA	GLY	L	101	-4.202	-4.449	26.715	1.00	20.28	C
원자	2476	C	GLY	L	101	-4.077	-5.895	27.186	1.00	19.66	C
원자	2477	O	GLY	L	101	-3.176	-6.631	26.755	1.00	19.71	O
원자	2478	N	THR	L	102	-4.974	-6.270	28.091	1.00	19.91	N
원자	2479	CA	THR	L	102	-5.118	-7.657	28.553	1.00	20.05	C
원자	2480	CB	THR	L	102	-4.672	-7.829	30.027	1.00	19.53	C
원자	2481	OG1	THR	L	102	-3.289	-7.475	30.157	1.00	18.74	O
원자	2482	CG2	THR	L	102	-4.871	-9.300	30.466	1.00	19.61	C
원자	2483	C	THR	L	102	-6.576	-8.067	28.429	1.00	20.31	C
원자	2484	O	THR	L	102	-7.435	-7.509	29.108	1.00	20.34	O
원자	2485	N	LYS	L	103	-6.862	-9.060	27.583	1.00	20.65	N
원자	2486	CA	LYS	L	103	-8.209	-9.564	27.467	1.00	21.50	C
원자	2487	CB	LYS	L	103	-8.512	-9.933	26.000	1.00	22.54	C
원자	2488	CG	LYS	L	103	-9.802	-10.765	25.732	1.00	26.83	C
원자	2489	CD	LYS	L	103	-11.058	-10.254	26.426	1.00	28.72	C
원자	2490	CE	LYS	L	103	-12.279	-11.177	26.175	1.00	29.90	C
원자	2491	NZ	LYS	L	103	-13.350	-11.081	27.246	1.00	26.67	N
원자	2492	C	LYS	L	103	-8.391	-10.764	28.423	1.00	21.55	C
원자	2493	O	LYS	L	103	-7.651	-11.761	28.326	1.00	20.54	O
원자	2494	N	LEU	L	104	-9.367	-10.649	29.319	1.00	21.15	N
원자	2495	CA	LEU	L	104	-9.706	-11.725	30.262	1.00	22.74	C
원자	2496	CB	LEU	L	104	-10.128	-11.180	31.616	1.00	22.06	C
원자	2497	CG	LEU	L	104	-9.152	-10.459	32.521	1.00	25.59	C
원자	2498	CD1	LEU	L	104	-9.761	-10.523	33.893	1.00	26.70	C
원자	2499	CD2	LEU	L	104	-7.742	-11.075	32.515	1.00	28.39	C
원자	2500	C	LEU	L	104	-10.888	-12.512	29.731	1.00	22.63	C
원자	2501	O	LEU	L	104	-11.938	-11.935	29.437	1.00	22.42	O
원자	2502	N	GLU	L	105	-10.714	-13.825	29.643	1.00	22.55	N
원자	2503	CA	GLU	L	105	-11.702	-14.722	29.090	1.00	22.33	C
원자	2504	CB	GLU	L	105	-11.042	-15.540	27.961	1.00	23.24	C
원자	2505	CG	GLU	L	105	-11.918	-16.659	27.525	1.00	26.51	C
원자	2506	CD	GLU	L	105	-11.208	-17.874	27.028	1.00	26.94	C
원자	2507	OE1	GLU	L	105	-11.357	-18.139	25.825	1.00	27.79	O
원자	2508	OE2	GLU	L	105	-10.551	-18.584	27.829	1.00	26.69	O
원자	2509	C	GLU	L	105	-12.182	-15.690	30.197	1.00	22.04	C
원자	2510	O	GLU	L	105	-11.392	-16.056	31.069	1.00	21.35	O
원자	2511	N	ILE	L	106	-13.452	-16.101	30.162	1.00	21.49	N
원자	2512	CA	ILE	L	106	-13.980	-17.050	31.152	1.00	22.66	C
원자	2513	CB	ILE	L	106	-15.531	-17.001	31.268	1.00	22.90	C
원자	2514	CG1	ILE	L	106	-15.994	-15.615	31.743	1.00	24.68	C
원자	2515	CD1	ILE	L	106	-17.514	-15.370	31.703	1.00	24.18	C
원자	2516	CG2	ILE	L	106	-16.058	-18.081	32.243	1.00	23.54	C
원자	2517	C	ILE	L	106	-13.505	-18.461	30.794	1.00	22.30	C
원자	2518	O	ILE	L	106	-13.728	-18.959	29.684	1.00	21.43	O
원자	2519	N	LYS	L	107	-12.841	-19.091	31.748	1.00	22.40	N
원자	2520	CA	LYS	L	107	-12.394	-20.471	31.596	1.00	22.77	C
원자	2521	CB	LYS	L	107	-11.230	-20.750	32.568	1.00	23.17	C
원자	2522	CG	LYS	L	107	-10.814	-22.210	32.643	1.00	24.37	C
원자	2523	CD	LYS	L	107	-9.481	-22.494	33.338	1.00	25.57	C
원자	2524	CE	LYS	L	107	-8.838	-21.378	34.174	1.00	27.57	C
원자	2525	NZ	LYS	L	107	-7.948	-22.032	35.229	1.00	25.71	N
원자	2526	C	LYS	L	107	-13.571	-21.432	31.834	1.00	21.76	C

[0645]

원자	2527	O	LYS	L 107	-14.327	-21.283	32.782	1.00	21.01	O
원자	2528	N	ARG	L 108	-13.721	-22.418	30.961	1.00	20.77	N
원자	2529	CA	ARG	L 108	-14.719	-23.465	31.170	1.00	20.09	C
원자	2530	CB	ARG	L 108	-16.005	-23.142	30.394	1.00	20.55	C
원자	2531	CG	ARG	L 108	-15.802	-22.904	28.895	1.00	19.59	C
원자	2532	CD	ARG	L 108	-17.013	-23.350	28.035	1.00	21.22	C
원자	2533	NE	ARG	L 108	-17.198	-24.805	28.109	1.00	24.50	N
원자	2534	CZ	ARG	L 108	-18.367	-25.450	28.135	1.00	25.15	C
원자	2535	NH1	ARG	L 108	-18.371	-26.788	28.234	1.00	23.76	N
원자	2536	NH2	ARG	L 108	-19.528	-24.787	28.082	1.00	22.95	N
원자	2537	C	ARG	L 108	-14.138	-24.798	30.713	1.00	20.25	C
원자	2538	O	ARG	L 108	-12.969	-24.868	30.329	1.00	19.46	O
원자	2539	N	THR	L 109	-14.952	-25.857	30.739	1.00	20.12	N
원자	2540	CA	THR	L 109	-14.470	-27.175	30.290	1.00	20.72	C
원자	2541	CB	THR	L 109	-15.377	-28.325	30.812	1.00	20.85	C
원자	2542	OG1	THR	L 109	-16.730	-28.075	30.424	1.00	20.32	O
원자	2543	CG2	THR	L 109	-15.320	-28.389	32.317	1.00	20.82	C
원자	2544	C	THR	L 109	-14.335	-27.288	28.761	1.00	20.71	C
원자	2545	O	THR	L 109	-14.996	-26.583	27.978	1.00	20.60	O
원자	2546	N	VAL	L 110	-13.471	-28.186	28.320	1.00	20.70	N
원자	2547	CA	VAL	L 110	-13.335	-28.392	26.890	1.00	21.26	C
원자	2548	CB	VAL	L 110	-12.164	-29.362	26.560	1.00	21.56	C
원자	2549	CG1	VAL	L 110	-12.406	-30.753	27.139	1.00	22.47	C
원자	2550	CG2	VAL	L 110	-11.932	-29.431	25.053	1.00	22.20	C
원자	2551	C	VAL	L 110	-14.699	-28.820	26.283	1.00	21.86	C
원자	2552	O	VAL	L 110	-15.455	-29.596	26.897	1.00	20.95	O
원자	2553	N	ALA	L 111	-15.042	-28.237	25.134	1.00	21.33	N
원자	2554	CA	ALA	L 111	-16.225	-28.606	24.360	1.00	22.14	C
원자	2555	CB	ALA	L 111	-17.357	-27.603	24.547	1.00	22.56	C
원자	2556	C	ALA	L 111	-15.841	-28.681	22.896	1.00	22.25	C
원자	2557	O	ALA	L 111	-15.446	-27.679	22.308	1.00	22.17	O
원자	2558	N	ALA	L 112	-15.973	-29.865	22.302	1.00	21.89	N
원자	2559	CA	ALA	L 112	-15.734	-30.038	20.864	1.00	21.96	C
원자	2560	CB	ALA	L 112	-15.753	-31.547	20.509	1.00	22.19	C
원자	2561	C	ALA	L 112	-16.786	-29.292	20.036	1.00	21.42	C
원자	2562	O	ALA	L 112	-17.919	-29.204	20.456	1.00	22.07	O
원자	2563	N	PRO	L 113	-16.411	-28.735	18.866	1.00	21.24	N
원자	2564	CA	PRO	L 113	-17.431	-28.107	18.010	1.00	22.05	C
원자	2565	CB	PRO	L 113	-16.602	-27.387	16.941	1.00	21.89	C
원자	2566	CG	PRO	L 113	-15.304	-28.147	16.877	1.00	21.57	C
원자	2567	CD	PRO	L 113	-15.065	-28.666	18.272	1.00	21.31	C
원자	2568	C	PRO	L 113	-18.320	-29.139	17.306	1.00	22.70	C
원자	2569	O	PRO	L 113	-17.855	-30.245	17.023	1.00	22.79	O
원자	2570	N	SER	L 114	-19.585	-28.792	17.069	1.00	23.78	N
원자	2571	CA	SER	L 114	-20.383	-29.470	16.049	1.00	23.90	C
원자	2572	CB	SER	L 114	-21.864	-29.336	16.332	1.00	24.70	C
원자	2573	OG	SER	L 114	-22.136	-29.770	17.643	1.00	28.55	O
원자	2574	C	SER	L 114	-20.053	-28.761	14.752	1.00	23.86	C
원자	2575	O	SER	L 114	-20.015	-27.527	14.691	1.00	23.00	O
원자	2576	N	VAL	L 115	-19.800	-29.545	13.714	1.00	23.19	N
원자	2577	CA	VAL	L 115	-19.328	-29.010	12.452	1.00	22.82	C
원자	2578	CB	VAL	L 115	-17.938	-29.613	12.056	1.00	22.35	C
원자	2579	CG1	VAL	L 115	-17.409	-28.983	10.771	1.00	21.20	C
원자	2580	CG2	VAL	L 115	-16.918	-29.422	13.195	1.00	22.74	C
원자	2581	C	VAL	L 115	-20.370	-29.239	11.367	1.00	23.29	C

[0646]

원자	2582	O	VAL L 115	-20.937	-30.343	11.256	1.00	22.15	O
원자	2583	N	PHE L 116	-20.623	-28.198	10.576	1.00	22.29	N
원자	2584	CA	PHE L 116	-21.595	-28.257	9.489	1.00	23.04	C
원자	2585	CB	PHE L 116	-22.874	-27.481	9.842	1.00	23.27	C
원자	2586	CG	PHE L 116	-23.482	-27.875	11.157	1.00	24.06	C
원자	2587	CD1	PHE L 116	-24.484	-28.837	11.214	1.00	26.12	C
원자	2588	CE1	PHE L 116	-25.064	-29.207	12.436	1.00	26.52	C
원자	2589	CZ	PHE L 116	-24.629	-28.622	13.599	1.00	26.50	C
원자	2590	CE2	PHE L 116	-23.619	-27.655	13.557	1.00	26.75	C
원자	2591	CD2	PHE L 116	-23.050	-27.293	12.341	1.00	24.59	C
원자	2592	C	PHE L 116	-20.994	-27.625	8.264	1.00	23.12	C
원자	2593	O	PHE L 116	-20.236	-26.661	8.374	1.00	22.63	O
원자	2594	N	ILE L 117	-21.328	-28.163	7.094	1.00	22.30	N
원자	2595	CA	ILE L 117	-20.859	-27.576	5.831	1.00	23.13	C
원자	2596	CB	ILE L 117	-19.797	-28.488	5.088	1.00	22.45	C
원자	2597	CG1	ILE L 117	-19.147	-27.751	3.902	1.00	22.47	C
원자	2598	CD1	ILE L 117	-17.880	-28.460	3.342	1.00	24.39	C
원자	2599	CG2	ILE L 117	-20.397	-29.869	4.672	1.00	22.05	C
원자	2600	C	ILE L 117	-22.077	-27.221	4.957	1.00	23.87	C
원자	2601	O	ILE L 117	-23.073	-27.974	4.918	1.00	24.10	O
원자	2602	N	PHE L 118	-22.000	-26.067	4.296	1.00	23.61	N
원자	2603	CA	PHE L 118	-23.055	-25.579	3.420	1.00	24.06	C
원자	2604	CB	PHE L 118	-23.635	-24.255	3.936	1.00	24.30	C
원자	2605	CG	PHE L 118	-24.214	-24.337	5.322	1.00	25.05	C
원자	2606	CD1	PHE L 118	-25.514	-24.819	5.524	1.00	26.42	C
원자	2607	CE1	PHE L 118	-26.061	-24.890	6.802	1.00	25.99	C
원자	2608	CZ	PHE L 118	-25.321	-24.467	7.893	1.00	26.35	C
원자	2609	CE2	PHE L 118	-24.030	-23.979	7.711	1.00	27.55	C
원자	2610	CD2	PHE L 118	-23.484	-23.916	6.420	1.00	26.30	C
원자	2611	C	PHE L 118	-22.512	-25.374	2.012	1.00	24.93	C
원자	2612	O	PHE L 118	-21.614	-24.526	1.794	1.00	24.11	O
원자	2613	N	PRO L 119	-23.060	-26.128	1.030	1.00	25.52	N
원자	2614	CA	PRO L 119	-22.677	-25.868	-0.363	1.00	25.94	C
원자	2615	CB	PRO L 119	-23.425	-26.962	-1.159	1.00	25.76	C
원자	2616	CG	PRO L 119	-23.841	-27.965	-0.174	1.00	26.94	C
원자	2617	CD	PRO L 119	-24.041	-27.224	1.133	1.00	25.38	C
원자	2618	C	PRO L 119	-23.190	-24.502	-0.789	1.00	26.50	C
원자	2619	O	PRO L 119	-24.079	-23.947	-0.131	1.00	26.05	O
원자	2620	N	PRO L 120	-22.630	-23.942	-1.873	1.00	26.69	N
원자	2621	CA	PRO L 120	-23.206	-22.696	-2.365	1.00	27.49	C
원자	2622	CB	PRO L 120	-22.308	-22.310	-3.550	1.00	27.24	C
원자	2623	CG	PRO L 120	-21.480	-23.495	-3.840	1.00	27.50	C
원자	2624	CD	PRO L 120	-21.476	-24.403	-2.665	1.00	27.38	C
원자	2625	C	PRO L 120	-24.637	-22.922	-2.829	1.00	28.36	C
원자	2626	O	PRO L 120	-24.973	-24.013	-3.341	1.00	28.05	O
원자	2627	N	SER L 121	-25.478	-21.916	-2.638	1.00	28.83	N
원자	2628	CA	SER L 121	-26.858	-21.963	-3.144	1.00	29.93	C
원자	2629	CB	SER L 121	-27.704	-20.895	-2.443	1.00	29.83	C
원자	2630	OG	SER L 121	-27.347	-19.602	-2.898	1.00	29.22	O
원자	2631	C	SER L 121	-26.946	-21.776	-4.674	1.00	30.86	C
원자	2632	O	SER L 121	-26.083	-21.138	-5.303	1.00	30.69	O
원자	2633	N	ASPL 122	-28.009	-22.310	-5.271	1.00	32.08	N
원자	2634	CA	ASPL 122	-28.214	-22.168	-6.715	1.00	33.72	C
원자	2635	CB	ASPL 122	-29.399	-23.024	-7.190	1.00	34.76	C
원자	2636	CG	ASPL 122	-29.114	-24.521	-7.097	1.00	37.92	C

[0647]

원자	2637	OD1	ASPL	122	-30.028	-25.283	-6.696	1.00	41.61	O
원자	2638	OD2	ASPL	122	-27.971	-24.935	-7.403	1.00	42.08	O
원자	2639	C	ASPL	122	-28.400	-20.707	-7.114	1.00	33.38	C
원자	2640	O	ASPL	122	-27.908	-20.272	-8.157	1.00	32.72	O
원자	2641	N	GLUL	123	-29.081	-19.949	-6.256	1.00	33.79	N
원자	2642	CA	GLUL	123	-29.265	-18.510	-6.478	1.00	33.78	C
원자	2643	CB	BGLUL	123	-30.133	-17.912	-5.370	0.35	33.73	C
원자	2644	CB	AGLUL	123	-30.218	-17.888	-5.451	0.65	34.30	C
원자	2645	CG	BGLUL	123	-30.710	-16.533	-5.690	0.35	33.71	C
원자	2646	CG	AGLUL	123	-30.206	-18.510	-4.061	0.65	36.42	C
원자	2647	CD	BGLUL	123	-31.178	-15.777	-4.455	0.35	33.62	C
원자	2648	CD	AGLUL	123	-31.223	-19.634	-3.881	0.65	38.00	C
원자	2649	OE1	BGLUL	123	-31.297	-14.538	-4.546	0.35	33.38	O
원자	2650	OE1	AGLUL	123	-30.926	-20.791	-4.267	0.65	38.11	O
원자	2651	OE2	BGLUL	123	-31.422	-16.405	-3.396	0.35	33.54	O
원자	2652	OE2	AGLUL	123	-32.305	-19.354	-3.320	0.65	38.28	O
원자	2653	C	GLUL	123	-27.928	-17.765	-6.557	1.00	33.46	C
원자	2654	O	GLUL	123	-27.739	-16.927	-7.437	1.00	33.40	O
원자	2655	N	GLNL	124	-26.983	-18.091	-5.672	1.00	33.06	N
원자	2656	CA	GLNL	124	-25.670	-17.459	-5.736	1.00	32.67	C
원자	2657	CB	GLNL	124	-24.831	-17.741	-4.481	1.00	31.91	C
원자	2658	CG	GLNL	124	-23.532	-16.953	-4.509	1.00	30.33	C
원자	2659	CD	GLNL	124	-22.550	-17.306	-3.425	1.00	26.60	C
원자	2660	OE1	GLNL	124	-22.586	-18.397	-2.838	1.00	24.14	O
원자	2661	NE2	GLNL	124	-21.629	-16.380	-3.169	1.00	26.85	N
원자	2662	C	GLNL	124	-24.901	-17.892	-6.988	1.00	33.66	C
원자	2663	O	GLNL	124	-24.252	-17.068	-7.641	1.00	33.15	O
원자	2664	N	LEUL	125	-24.959	-19.186	-7.304	1.00	34.80	N
원자	2665	CA	LEUL	125	-24.291	-19.706	-8.502	1.00	36.98	C
원자	2666	CB	LEUL	125	-24.476	-21.227	-8.626	1.00	36.73	C
원자	2667	CG	LEUL	125	-23.673	-22.079	-7.624	1.00	36.84	C
원자	2668	CD1	LEUL	125	-23.987	-23.581	-7.727	1.00	36.94	C
원자	2669	CD2	LEUL	125	-22.178	-21.823	-7.786	1.00	37.70	C
원자	2670	C	LEUL	125	-24.733	-18.963	-9.775	1.00	38.12	C
원자	2671	O	LEUL	125	-23.923	-18.716	-10.666	1.00	38.53	O
원자	2672	N	LYSL	126	-26.002	-18.562	-9.821	1.00	39.88	N
원자	2673	CA	LYSL	126	-26.536	-17.782	-10.945	1.00	41.95	C
원자	2674	CB	LYSL	126	-28.029	-17.489	-10.757	1.00	41.95	C
원자	2675	CG	LYSL	126	-28.953	-18.683	-10.996	1.00	43.66	C
원자	2676	CD	LYSL	126	-30.404	-18.333	-10.634	1.00	43.80	C
원자	2677	CE	LYSL	126	-31.195	-19.596	-10.250	1.00	47.81	C
원자	2678	NZ	LYSL	126	-32.381	-19.288	-9.398	1.00	49.05	N
원자	2679	C	LYSL	126	-25.800	-16.467	-11.182	1.00	42.22	C
원자	2680	O	LYSL	126	-25.812	-15.947	-12.300	1.00	42.59	O
원자	2681	N	SERL	127	-25.167	-15.929	-10.138	1.00	42.21	N
원자	2682	CA	SERL	127	-24.519	-14.623	-10.232	1.00	42.14	C
원자	2683	CB	SERL	127	-24.770	-13.800	-8.965	1.00	42.53	C
원자	2684	OG	SERL	127	-24.309	-14.483	-7.802	1.00	44.06	O
원자	2685	C	SERL	127	-23.025	-14.707	-10.537	1.00	41.75	C
원자	2686	O	SERL	127	-22.369	-13.670	-10.687	1.00	42.36	O
원자	2687	N	GLYL	128	-22.487	-15.924	-10.635	1.00	40.45	N
원자	2688	CA	GLYL	128	-21.096	-16.119	-11.063	1.00	39.09	C
원자	2689	C	GLYL	128	-20.068	-16.411	-9.978	1.00	37.99	C
원자	2690	O	GLYL	128	-18.871	-16.560	-10.268	1.00	37.88	O
원자	2691	N	THR L	129	-20.528	-16.502	-8.732	1.00	36.92	N

[0648]

원자	2692	CA	THR L 129	-19.647	-16.780	-7.588	1.00	35.62	C
원자	2693	CB	THR L 129	-19.430	-15.497	-6.732	1.00	36.15	C
원자	2694	OG1	THR L 129	-18.860	-14.484	-7.559	1.00	37.35	O
원자	2695	CG2	THR L 129	-18.478	-15.740	-5.543	1.00	35.54	C
원자	2696	C	THR L 129	-20.185	-17.928	-6.733	1.00	34.08	C
원자	2697	O	THR L 129	-21.394	-18.170	-6.693	1.00	33.70	O
원자	2698	N	ALAL 130	-19.273	-18.643	-6.078	1.00	32.60	N
원자	2699	CA	ALAL 130	-19.627	-19.737	-5.174	1.00	31.58	C
원자	2700	CB	ALAL 130	-19.173	-21.041	-5.754	1.00	31.72	C
원자	2701	C	ALAL 130	-18.995	-19.542	-3.787	1.00	30.97	C
원자	2702	O	ALAL 130	-17.762	-19.493	-3.657	1.00	31.59	O
원자	2703	N	SER L 131	-19.829	-19.437	-2.755	1.00	28.80	N
원자	2704	CA	SER L 131	-19.316	-19.382	-1.393	1.00	27.33	C
원자	2705	CB	SER L 131	-19.955	-18.231	-0.613	1.00	26.83	C
원자	2706	OG	SER L 131	-19.756	-17.002	-1.275	1.00	25.85	O
원자	2707	C	SER L 131	-19.633	-20.681	-0.694	1.00	26.24	C
원자	2708	O	SER L 131	-20.806	-21.074	-0.631	1.00	26.15	O
원자	2709	N	VAL L 132	-18.604	-21.344	-0.168	1.00	25.09	N
원자	2710	CA	VAL L 132	-18.803	-22.554	0.637	1.00	24.54	C
원자	2711	CB	VAL L 132	-17.881	-23.721	0.195	1.00	24.90	C
원자	2712	CG1	VAL L 132	-18.381	-25.050	0.781	1.00	24.94	C
원자	2713	CG2	VAL L 132	-17.797	-23.792	-1.341	1.00	25.49	C
원자	2714	C	VAL L 132	-18.544	-22.209	2.106	1.00	24.89	C
원자	2715	O	VAL L 132	-17.516	-21.607	2.429	1.00	24.41	O
원자	2716	N	VAL L 133	-19.483	-22.571	2.983	1.00	23.98	N
원자	2717	CA	VAL L 133	-19.395	-22.185	4.388	1.00	23.55	C
원자	2718	CB	VAL L 133	-20.605	-21.319	4.824	1.00	23.05	C
원자	2719	CG1	VAL L 133	-20.512	-20.957	6.346	1.00	23.64	C
원자	2720	CG2	VAL L 133	-20.718	-20.062	3.935	1.00	23.79	C
원자	2721	C	VAL L 133	-19.264	-23.401	5.304	1.00	23.72	C
원자	2722	O	VAL L 133	-19.984	-24.389	5.161	1.00	23.80	O
원자	2723	N	CYS L 134	-18.342	-23.310	6.245	1.00	24.14	N
원자	2724	CA	CYS L 134	-18.186	-24.309	7.277	1.00	23.96	C
원자	2725	CB	CYS L 134	-16.789	-24.911	7.181	1.00	24.69	C
원자	2726	SG	CYS L 134	-16.411	-26.240	8.326	1.00	27.59	S
원자	2727	C	CYS L 134	-18.404	-23.631	8.618	1.00	23.61	C
원자	2728	O	CYS L 134	-17.810	-22.573	8.892	1.00	23.50	O
원자	2729	N	LEUL 135	-19.281	-24.224	9.428	1.00	22.01	N
원자	2730	CA	LEUL 135	-19.646	-23.707	10.734	1.00	21.09	C
원자	2731	CB	LEUL 135	-21.172	-23.606	10.849	1.00	20.96	C
원자	2732	CG	LEUL 135	-21.779	-23.342	12.226	1.00	22.14	C
원자	2733	CD1	LEUL 135	-21.416	-21.911	12.722	1.00	22.27	C
원자	2734	CD2	LEUL 135	-23.292	-23.567	12.206	1.00	21.66	C
원자	2735	C	LEUL 135	-19.121	-24.643	11.828	1.00	21.34	C
원자	2736	O	LEUL 135	-19.356	-25.860	11.787	1.00	20.12	O
원자	2737	N	LEUL 136	-18.404	-24.072	12.791	1.00	20.33	N
원자	2738	CA	LEUL 136	-18.020	-24.791	14.018	1.00	20.91	C
원자	2739	CB	LEUL 136	-16.542	-24.581	14.337	1.00	20.66	C
원자	2740	CG	LEUL 136	-15.487	-25.322	13.499	1.00	21.16	C
원자	2741	CD1	LEUL 136	-15.578	-25.001	12.006	1.00	20.51	C
원자	2742	CD2	LEUL 136	-14.088	-24.968	14.046	1.00	21.49	C
원자	2743	C	LEUL 136	-18.831	-24.176	15.126	1.00	21.70	C
원자	2744	O	LEUL 136	-18.698	-22.970	15.425	1.00	21.62	O
원자	2745	N	ASN L 137	-19.679	-24.979	15.741	1.00	21.40	N
원자	2746	CA	ASN L 137	-20.637	-24.434	16.673	1.00	22.97	C

[0649]

원자	2747	CB ASN L 137	-22.049	-24.913	16.321	1.00	23.60	C
원자	2748	CG ASN L 137	-23.104	-24.003	16.867	1.00	27.83	C
원자	2749	OD1 ASN L 137	-23.132	-22.817	16.539	1.00	34.20	O
원자	2750	ND2 ASN L 137	-23.957	-24.527	17.741	1.00	30.09	N
원자	2751	C ASN L 137	-20.315	-24.804	18.118	1.00	22.77	C
원자	2752	O ASN L 137	-20.059	-25.977	18.419	1.00	23.33	O
원자	2753	N ASN L 138	-20.327	-23.786	18.987	1.00	22.81	N
원자	2754	CA ASN L 138	-20.305	-23.937	20.455	1.00	22.41	C
원자	2755	CB ASN L 138	-21.626	-24.510	20.999	1.00	23.47	C
원자	2756	CG ASN L 138	-22.850	-23.631	20.708	1.00	26.82	C
원자	2757	OD1 ASN L 138	-22.758	-22.479	20.277	1.00	27.15	O
원자	2758	ND2 ASN L 138	-24.019	-24.205	20.937	1.00	32.67	N
원자	2759	C ASN L 138	-19.115	-24.743	21.003	1.00	21.76	C
원자	2760	O ASN L 138	-19.289	-25.799	21.623	1.00	21.36	O
원자	2761	N PHE L 139	-17.914	-24.230	20.783	1.00	20.42	N
원자	2762	CA PHE L 139	-16.700	-24.935	21.181	1.00	19.93	C
원자	2763	CB PHE L 139	-15.889	-25.331	19.943	1.00	19.63	C
원자	2764	CG PHE L 139	-15.388	-24.166	19.114	1.00	19.05	C
원자	2765	CD1 PHE L 139	-16.111	-23.702	18.025	1.00	18.43	C
원자	2766	CE1 PHE L 139	-15.646	-22.636	17.232	1.00	16.08	C
원자	2767	CZ PHE L 139	-14.427	-22.031	17.538	1.00	19.19	C
원자	2768	CE2 PHE L 139	-13.681	-22.496	18.627	1.00	17.61	C
원자	2769	CD2 PHE L 139	-14.162	-23.556	19.413	1.00	18.36	C
원자	2770	C PHE L 139	-15.852	-24.133	22.180	1.00	20.58	C
원자	2771	O PHE L 139	-16.031	-22.907	22.336	1.00	19.55	O
원자	2772	N TYR L 140	-14.940	-24.841	22.850	1.00	19.48	N
원자	2773	CA TYR L 140	-14.026	-24.241	23.813	1.00	18.82	C
원자	2774	CB TYR L 140	-14.719	-23.967	25.168	1.00	19.04	C
원자	2775	CG TYR L 140	-13.783	-23.200	26.081	1.00	19.03	C
원자	2776	CD1 TYR L 140	-12.827	-23.873	26.855	1.00	19.31	C
원자	2777	CE1 TYR L 140	-11.909	-23.175	27.645	1.00	19.23	C
원자	2778	CZ TYR L 140	-11.953	-21.771	27.655	1.00	19.12	C
원자	2779	OH TYR L 140	-11.065	-21.085	28.435	1.00	20.17	O
원자	2780	CE2 TYR L 140	-12.890	-21.069	26.886	1.00	19.20	C
원자	2781	CD2 TYR L 140	-13.788	-21.797	26.084	1.00	17.94	C
원자	2782	C TYR L 140	-12.853	-25.222	23.980	1.00	19.36	C
원자	2783	O TYR L 140	-13.102	-26.438	24.136	1.00	19.41	O
원자	2784	N PRO L 141	-11.589	-24.728	23.952	1.00	19.60	N
원자	2785	CA PRO L 141	-11.145	-23.330	23.896	1.00	19.50	C
원자	2786	CB PRO L 141	-9.667	-23.414	24.300	1.00	19.78	C
원자	2787	CG PRO L 141	-9.218	-24.778	23.715	1.00	19.50	C
원자	2788	CD PRO L 141	-10.435	-25.664	23.961	1.00	19.79	C
원자	2789	C PRO L 141	-11.304	-22.723	22.492	1.00	20.63	C
원자	2790	O PRO L 141	-11.763	-23.390	21.556	1.00	19.61	O
원자	2791	N ARG L 142	-10.942	-21.450	22.375	1.00	20.97	N
원자	2792	CA ARG L 142	-11.153	-20.670	21.159	1.00	21.99	C
원자	2793	CB ARG L 142	-10.885	-19.185	21.483	1.00	21.82	C
원자	2794	CG ARG L 142	-11.302	-18.196	20.395	1.00	22.19	C
원자	2795	CD ARG L 142	-10.963	-16.773	20.855	1.00	25.11	C
원자	2796	NE ARG L 142	-11.437	-15.759	19.905	1.00	30.07	N
원자	2797	CZ ARG L 142	-10.819	-15.449	18.767	1.00	32.56	C
원자	2798	NH1 ARG L 142	-9.703	-16.076	18.414	1.00	30.59	N
원자	2799	NH2 ARG L 142	-11.327	-14.509	17.969	1.00	33.48	N
원자	2800	C ARG L 142	-10.285	-21.150	19.988	1.00	22.33	C
원자	2801	O ARG L 142	-10.692	-21.039	18.827	1.00	21.74	O

[0650]

원자	2802	N	GLUL	143	-9.098	-21.696	20.289	1.00	22.92	N
원자	2803	CA	GLUL	143	-8.161	-22.165	19.260	1.00	24.07	C
원자	2804	CB	BGLUL	143	-6.831	-22.555	19.928	0.35	23.44	C
원자	2805	CB	AGLUL	143	-6.796	-22.605	19.840	0.65	23.86	C
원자	2806	CG	BGLUL	143	-6.300	-21.505	20.951	0.35	22.55	C
원자	2807	CG	AGLUL	143	-5.745	-23.003	18.765	0.65	25.27	C
원자	2808	CD	BGLUL	143	-6.801	-21.719	22.388	0.35	20.74	C
원자	2809	CD	AGLUL	143	-4.485	-23.709	19.327	0.65	27.91	C
원자	2810	OE1B	GLUL	143	-6.384	-22.718	23.023	0.35	22.80	O
원자	2811	OE1A	GLUL	143	-4.294	-23.761	20.567	0.65	33.84	O
원자	2812	OE2B	GLUL	143	-7.568	-20.874	22.899	0.35	16.18	O
원자	2813	OE2A	GLUL	143	-3.673	-24.221	18.522	0.65	32.44	O
원자	2814	C	GLUL	143	-8.767	-23.339	18.460	1.00	24.18	C
원자	2815	O	GLUL	143	-9.191	-24.342	19.036	1.00	22.92	O
원자	2816	N	ALAL	144	-8.801	-23.182	17.144	1.00	24.59	N
원자	2817	CA	ALAL	144	-9.375	-24.180	16.231	1.00	26.27	C
원자	2818	CB	ALAL	144	-10.896	-24.009	16.114	1.00	25.73	C
원자	2819	C	ALAL	144	-8.693	-23.991	14.880	1.00	27.19	C
원자	2820	O	ALAL	144	-8.425	-22.857	14.479	1.00	27.17	O
원자	2821	N	LYSL	145	-8.370	-25.091	14.208	1.00	27.34	N
원자	2822	CA	LYSL	145	-7.778	-25.031	12.874	1.00	29.29	C
원자	2823	CB	LYSL	145	-6.510	-25.894	12.823	1.00	29.17	C
원자	2824	CG	LYSL	145	-5.887	-26.075	11.438	1.00	31.91	C
원자	2825	CD	LYSL	145	-4.879	-27.229	11.459	1.00	32.92	C
원자	2826	CE	LYSL	145	-3.999	-27.220	10.213	1.00	39.49	C
원자	2827	NZ	LYSL	145	-2.867	-28.217	10.294	1.00	42.65	N
원자	2828	C	LYSL	145	-8.799	-25.543	11.861	1.00	28.38	C
원자	2829	O	LYSL	145	-9.305	-26.648	12.002	1.00	27.75	O
원자	2830	N	VAL L	146	-9.077	-24.745	10.836	1.00	28.25	N
원자	2831	CA	VAL L	146	-10.005	-25.144	9.766	1.00	28.60	C
원자	2832	CB	VAL L	146	-11.218	-24.164	9.679	1.00	29.16	C
원자	2833	CG1	VAL L	146	-12.122	-24.477	8.472	1.00	28.60	C
원자	2834	CG2	VAL L	146	-12.013	-24.196	10.977	1.00	29.61	C
원자	2835	C	VAL L	146	-9.250	-25.205	8.440	1.00	28.97	C
원자	2836	O	VAL L	146	-8.659	-24.207	8.010	1.00	29.29	O
원자	2837	N	GLNL	147	-9.232	-26.373	7.808	1.00	28.34	N
원자	2838	CA	GLNL	147	-8.615	-26.497	6.488	1.00	29.09	C
원자	2839	CB	GLNL	147	-7.434	-27.475	6.505	1.00	29.70	C
원자	2840	CG	GLNL	147	-6.272	-27.006	7.378	1.00	34.13	C
원자	2841	CD	GLNL	147	-4.935	-27.614	6.965	1.00	39.58	C
원자	2842	OE1	GLNL	147	-3.925	-26.910	6.887	1.00	42.82	O
원자	2843	NE2	GLNL	147	-4.925	-28.920	6.688	1.00	41.24	N
원자	2844	C	GLNL	147	-9.614	-26.883	5.389	1.00	28.49	C
원자	2845	O	GLNL	147	-10.399	-27.831	5.545	1.00	28.45	O
원자	2846	N	TRPL	148	-9.564	-26.138	4.284	1.00	27.00	N
원자	2847	CA	TRPL	148	-10.397	-26.403	3.129	1.00	26.51	C
원자	2848	CB	TRPL	148	-10.803	-25.095	2.457	1.00	26.15	C
원자	2849	CG	TRPL	148	-11.894	-24.353	3.171	1.00	26.57	C
원자	2850	CD1	TRPL	148	-11.766	-23.211	3.930	1.00	25.46	C
원자	2851	NE1	TRPL	148	-13.009	-22.830	4.412	1.00	25.63	N
원자	2852	CE2	TRPL	148	-13.951	-23.726	3.966	1.00	24.89	C
원자	2853	CD2	TRPL	148	-13.283	-24.703	3.192	1.00	24.60	C
원자	2854	CE3	TRPL	148	-14.032	-25.738	2.605	1.00	25.27	C
원자	2855	CZ3	TRPL	148	-15.389	-25.777	2.813	1.00	24.65	C
원자	2856	CH2	TRPL	148	-16.032	-24.792	3.604	1.00	25.90	C

[0651]

원자	2857	CZ2 TRPL 148	-15.330	-23.765	4.186	1.00	25.47	C
원자	2858	C TRPL 148	-9.615	-27.252	2.145	1.00	26.90	C
원자	2859	O TRPL 148	-8.425	-26.998	1.892	1.00	25.41	O
원자	2860	N LYS L 149	-10.290	-28.261	1.599	1.00	27.06	N
원자	2861	CA LYS L 149	-9.724	-29.112	0.562	1.00	29.06	C
원자	2862	CB LYS L 149	-9.318	-30.480	1.120	1.00	28.83	C
원자	2863	CG LYS L 149	-7.949	-30.469	1.808	1.00	31.53	C
원자	2864	CD LYS L 149	-7.680	-31.760	2.578	1.00	33.56	C
원자	2865	CE LYS L 149	-7.742	-31.521	4.103	1.00	41.96	C
원자	2866	NZ LYS L 149	-8.069	-32.769	4.899	1.00	45.19	N
원자	2867	C LYS L 149	-10.736	-29.245	-0.565	1.00	28.83	C
원자	2868	O LYS L 149	-11.928	-29.492	-0.327	1.00	28.33	O
원자	2869	N VAL L 150	-10.263	-29.013	-1.786	1.00	28.53	N
원자	2870	CA VAL L 150	-11.090	-29.136	-2.976	1.00	29.43	C
원자	2871	CB VAL L 150	-11.187	-27.787	-3.714	1.00	29.25	C
원자	2872	CG1 VAL L 150	-11.993	-27.917	-4.998	1.00	30.38	C
원자	2873	CG2 VAL L 150	-11.794	-26.714	-2.802	1.00	28.89	C
원자	2874	C VAL L 150	-10.418	-30.195	-3.844	1.00	30.11	C
원자	2875	O VAL L 150	-9.288	-29.993	-4.303	1.00	29.56	O
원자	2876	N ASPL 151	-11.097	-31.329	-4.043	1.00	31.20	N
원자	2877	CA ASPL 151	-10.485	-32.490	-4.695	1.00	32.15	C
원자	2878	CB ASPL 151	-10.457	-32.312	-6.230	1.00	32.16	C
원자	2879	CG ASPL 151	-11.826	-32.526	-6.881	1.00	32.91	C
원자	2880	OD1 ASPL 151	-12.698	-33.185	-6.273	1.00	35.01	O
원자	2881	OD2 ASPL 151	-12.027	-32.052	-8.018	1.00	32.85	O
원자	2882	C ASPL 151	-9.078	-32.762	-4.139	1.00	32.88	C
원자	2883	O ASPL 151	-8.117	-32.938	-4.904	1.00	33.53	O
원자	2884	N ASN L 152	-8.967	-32.769	-2.807	1.00	33.13	N
원자	2885	CA ASN L 152	-7.708	-33.021	-2.070	1.00	34.01	C
원자	2886	CB ASN L 152	-7.085	-34.365	-2.461	1.00	35.33	C
원자	2887	CG ASN L 152	-8.043	-35.507	-2.303	1.00	39.37	C
원자	2888	OD1 ASN L 152	-8.594	-35.721	-1.216	1.00	43.68	O
원자	2889	ND2 ASN L 152	-8.256	-36.263	-3.391	1.00	43.06	N
원자	2890	C ASN L 152	-6.639	-31.928	-2.133	1.00	32.77	C
원자	2891	O ASN L 152	-5.551	-32.092	-1.589	1.00	33.09	O
원자	2892	N ALA L 153	-6.941	-30.823	-2.796	1.00	31.31	N
원자	2893	CA ALA L 153	-5.995	-29.724	-2.875	1.00	30.43	C
원자	2894	CB ALA L 153	-6.118	-28.994	-4.224	1.00	30.03	C
원자	2895	C ALA L 153	-6.271	-28.777	-1.724	1.00	29.70	C
원자	2896	O ALA L 153	-7.379	-28.256	-1.605	1.00	29.20	O
원자	2897	N LEU L 154	-5.265	-28.556	-0.882	1.00	29.33	N
원자	2898	CA LEU L 154	-5.381	-27.627	0.237	1.00	29.29	C
원자	2899	CB LEU L 154	-4.154	-27.740	1.153	1.00	29.60	C
원자	2900	CG LEU L 154	-4.084	-26.718	2.296	1.00	30.79	C
원자	2901	CD1 LEU L 154	-5.134	-27.003	3.413	1.00	31.48	C
원자	2902	CD2 LEU L 154	-2.657	-26.635	2.868	1.00	30.52	C
원자	2903	C LEU L 154	-5.532	-26.187	-0.251	1.00	29.07	C
원자	2904	O LEU L 154	-4.694	-25.692	-1.013	1.00	28.17	O
원자	2905	N GLN L 155	-6.579	-25.504	0.208	1.00	28.15	N
원자	2906	CA GLN L 155	-6.831	-24.125	-0.228	1.00	28.02	C
원자	2907	CB GLN L 155	-8.328	-23.826	-0.292	1.00	27.75	C
원자	2908	CG GLN L 155	-9.121	-24.811	-1.134	1.00	27.58	C
원자	2909	CD GLN L 155	-8.681	-24.807	-2.587	1.00	28.17	C
원자	2910	OE1 GLN L 155	-8.170	-25.806	-3.102	1.00	29.00	O
원자	2911	NE2 GLN L 155	-8.880	-23.689	-3.250	1.00	25.79	N

[0652]

원자	2912	C	GLN L 155	-6.157	-23.166	0.735	1.00	28.21	C
원자	2913	O	GLN L 155	-6.357	-23.251	1.947	1.00	28.29	O
원자	2914	N	SER L 156	-5.363	-22.251	0.196	1.00	27.99	N
원자	2915	CA	SER L 156	-4.612	-21.311	1.031	1.00	28.54	C
원자	2916	CB	SER L 156	-3.128	-21.705	1.031	1.00	28.68	C
원자	2917	OG	SER L 156	-2.402	-21.001	2.023	1.00	29.28	O
원자	2918	C	SER L 156	-4.797	-19.888	0.504	1.00	28.49	C
원자	2919	O	SER L 156	-4.511	-19.640	-0.661	1.00	28.93	O
원자	2920	N	GLY L 157	-5.304	-18.978	1.344	1.00	28.21	N
원자	2921	CA	GLY L 157	-5.523	-17.570	0.965	1.00	28.30	C
원자	2922	C	GLY L 157	-6.861	-17.292	0.297	1.00	28.96	C
원자	2923	O	GLY L 157	-7.124	-16.186	-0.168	1.00	28.46	O
원자	2924	N	ASN L 158	-7.697	-18.326	0.301	1.00	28.71	N
원자	2925	CA	ASN L 158	-8.932	-18.470	-0.433	1.00	29.31	C
원자	2926	CB	ASN L 158	-8.945	-19.928	-0.930	1.00	29.71	C
원자	2927	CG	ASN L 158	-8.907	-20.033	-2.398	1.00	34.57	C
원자	2928	OD1	ASN L 158	-9.470	-20.972	-2.969	1.00	38.68	O
원자	2929	ND2	ASN L 158	-8.256	-19.061	-3.057	1.00	38.94	N
원자	2930	C	ASN L 158	-10.168	-18.311	0.455	1.00	27.91	C
원자	2931	O	ASN L 158	-11.309	-18.360	-0.036	1.00	27.25	O
원자	2932	N	SER L 159	-9.932	-18.177	1.761	1.00	27.11	N
원자	2933	CA	SER L 159	-10.998	-18.241	2.751	1.00	26.33	C
원자	2934	CB	SER L 159	-11.043	-19.620	3.416	1.00	26.30	C
원자	2935	OG	SER L 159	-9.800	-19.964	4.011	1.00	26.52	O
원자	2936	C	SER L 159	-10.851	-17.151	3.794	1.00	26.14	C
원자	2937	O	SER L 159	-9.757	-16.588	3.977	1.00	25.94	O
원자	2938	N	GLN L 160	-11.959	-16.845	4.459	1.00	25.42	N
원자	2939	CA	GLN L 160	-11.984	-15.883	5.553	1.00	25.49	C
원자	2940	CB	GLN L 160	-12.589	-14.568	5.080	1.00	25.52	C
원자	2941	CG	GLN L 160	-11.655	-13.803	4.155	1.00	27.30	C
원자	2942	CD	GLN L 160	-12.153	-12.415	3.881	1.00	28.83	C
원자	2943	OE1	GLN L 160	-13.082	-12.234	3.107	1.00	29.83	O
원자	2944	NE2	GLN L 160	-11.548	-11.424	4.518	1.00	29.23	N
원자	2945	C	GLN L 160	-12.801	-16.464	6.697	1.00	25.85	C
원자	2946	O	GLN L 160	-13.811	-17.134	6.458	1.00	25.87	O
원자	2947	N	GLUL 161	-12.345	-16.224	7.923	1.00	25.41	N
원자	2948	CA	GLUL 161	-12.976	-16.745	9.142	1.00	25.97	C
원자	2949	CB	GLUL 161	-11.968	-17.459	10.055	1.00	26.37	C
원자	2950	CG	GLUL 161	-11.485	-18.799	9.628	1.00	28.84	C
원자	2951	CD	GLUL 161	-10.599	-19.443	10.674	1.00	28.32	C
원자	2952	OE1	GLUL 161	-10.351	-20.655	10.547	1.00	36.41	O
원자	2953	OE2	GLUL 161	-10.143	-18.757	11.628	1.00	31.01	O
원자	2954	C	GLUL 161	-13.511	-15.599	9.962	1.00	25.01	C
원자	2955	O	GLUL 161	-12.946	-14.489	9.966	1.00	24.52	O
원자	2956	N	SER L 162	-14.558	-15.894	10.717	1.00	23.90	N
원자	2957	CA	SER L 162	-15.080	-14.965	11.686	1.00	23.34	C
원자	2958	CB	SER L 162	-16.302	-14.264	11.087	1.00	23.46	C
원자	2959	OG	SER L 162	-16.910	-13.454	12.051	1.00	25.24	O
원자	2960	C	SER L 162	-15.457	-15.753	12.945	1.00	22.84	C
원자	2961	O	SER L 162	-15.977	-16.870	12.843	1.00	21.62	O
원자	2962	N	VAL L 163	-15.215	-15.164	14.122	1.00	21.34	N
원자	2963	CA	VAL L 163	-15.460	-15.842	15.398	1.00	21.39	C
원자	2964	CB	VAL L 163	-14.106	-16.193	16.125	1.00	20.89	C
원자	2965	CG1	VAL L 163	-14.326	-17.027	17.386	1.00	20.69	C
원자	2966	CG2	VAL L 163	-13.161	-16.930	15.183	1.00	22.08	C

[0653]

원자	2967	C	VAL L 163	-16.338	-14.956	16.268	1.00	21.41	C
원자	2968	O	VAL L 163	-16.121	-13.747	16.347	1.00	21.54	O
원자	2969	N	THR L 164	-17.340	-15.539	16.902	1.00	21.57	N
원자	2970	CA	THR L 164	-18.186	-14.801	17.835	1.00	22.33	C
원자	2971	CB	THR L 164	-19.481	-15.579	18.207	1.00	23.01	C
원자	2972	OG1	THR L 164	-19.130	-16.867	18.727	1.00	23.86	O
원자	2973	CG2	THR L 164	-20.428	-15.750	16.990	1.00	21.95	C
원자	2974	C	THR L 164	-17.454	-14.491	19.141	1.00	22.98	C
원자	2975	O	THR L 164	-16.451	-15.139	19.489	1.00	23.56	O
원자	2976	N	GLUL 165	-17.971	-13.509	19.881	1.00	23.44	N
원자	2977	CA	GLUL 165	-17.548	-13.302	21.252	1.00	24.34	C
원자	2978	CB	GLUL 165	-18.116	-12.007	21.841	1.00	25.72	C
원자	2979	CG	GLUL 165	-17.645	-10.714	21.125	1.00	30.45	C
원자	2980	CD	GLUL 165	-16.210	-10.261	21.476	1.00	37.95	C
원자	2981	OE1	GLUL 165	-15.789	-9.190	20.968	1.00	40.37	O
원자	2982	OE2	GLUL 165	-15.503	-10.942	22.260	1.00	41.28	O
원자	2983	C	GLUL 165	-18.017	-14.487	22.081	1.00	23.73	C
원자	2984	O	GLUL 165	-18.991	-15.179	21.732	1.00	22.11	O
원자	2985	N	GLNL 166	-17.314	-14.721	23.183	1.00	22.99	N
원자	2986	CA	GLNL 166	-17.640	-15.817	24.090	1.00	23.46	C
원자	2987	CB	GLNL 166	-16.666	-15.736	25.269	1.00	23.14	C
원자	2988	CG	GLNL 166	-16.755	-16.830	26.215	1.00	23.53	C
원자	2989	CD	GLNL 166	-15.549	-16.926	27.115	1.00	22.84	C
원자	2990	OE1	GLNL 166	-15.012	-15.905	27.602	1.00	20.06	O
원자	2991	NE2	GLNL 166	-15.136	-18.167	27.393	1.00	20.24	N
원자	2992	C	GLNL 166	-19.104	-15.728	24.531	1.00	24.41	C
원자	2993	O	GLNL 166	-19.557	-14.670	24.979	1.00	24.42	O
원자	2994	N	ASPL 167	-19.856	-16.821	24.400	1.00	25.11	N
원자	2995	CA	ASPL 167	-21.286	-16.820	24.719	1.00	27.28	C
원자	2996	CB	ASPL 167	-21.926	-18.178	24.412	1.00	26.92	C
원자	2997	CG	ASPL 167	-23.449	-18.151	24.520	1.00	30.45	C
원자	2998	OD1	ASPL 167	-23.976	-18.608	25.547	1.00	33.41	O
원자	2999	OD2	ASPL 167	-24.123	-17.642	23.596	1.00	30.83	O
원자	3000	C	ASPL 167	-21.540	-16.447	26.178	1.00	28.49	C
원자	3001	O	ASPL 167	-20.897	-16.985	27.083	1.00	27.86	O
원자	3002	N	SER L 168	-22.485	-15.533	26.408	1.00	29.98	N
원자	3003	CA	SER L 168	-22.772	-15.075	27.773	1.00	31.83	C
원자	3004	CB	SER L 168	-23.712	-13.874	27.756	1.00	32.34	C
원자	3005	OG	SER L 168	-24.979	-14.291	27.275	1.00	34.96	O
원자	3006	C	SER L 168	-23.389	-16.176	28.640	1.00	32.45	C
원자	3007	O	SER L 168	-23.329	-16.104	29.865	1.00	33.37	O
원자	3008	N	LYS L 169	-24.000	-17.182	28.019	1.00	32.79	N
원자	3009	CA	LYS L 169	-24.595	-18.268	28.793	1.00	33.43	C
원자	3010	CB	LYS L 169	-25.961	-18.678	28.221	1.00	34.08	C
원자	3011	CG	LYS L 169	-27.052	-17.608	28.428	1.00	36.65	C
원자	3012	CD	LYS L 169	-28.368	-17.974	27.713	1.00	36.89	C
원자	3013	CE	LYS L 169	-29.535	-17.026	28.095	1.00	40.13	C
원자	3014	NZ	LYS L 169	-29.880	-17.083	29.562	1.00	44.24	N
원자	3015	C	LYS L 169	-23.673	-19.481	28.996	1.00	31.60	C
원자	3016	O	LYS L 169	-23.514	-19.940	30.120	1.00	31.53	O
원자	3017	N	ASPL 170	-23.060	-19.999	27.931	1.00	29.59	N
원자	3018	CA	ASPL 170	-22.254	-21.216	28.091	1.00	28.40	C
원자	3019	CB	ASPL 170	-22.789	-22.356	27.203	1.00	28.85	C
원자	3020	CG	ASPL 170	-22.572	-22.115	25.720	1.00	30.98	C
원자	3021	OD1	ASPL 170	-21.851	-21.166	25.330	1.00	30.86	O

[0654]

원자	3022	OD2	ASPL	170	-23.114	-22.907	24.913	1.00	34.32	O
원자	3023	C	ASPL	170	-20.735	-21.013	27.910	1.00	26.33	C
원자	3024	O	ASPL	170	-19.971	-21.972	27.988	1.00	26.05	O
원자	3025	N	SERL	171	-20.323	-19.764	27.676	1.00	24.41	N
원자	3026	CA	SERL	171	-18.912	-19.386	27.547	1.00	22.90	C
원자	3027	CB	SERL	171	-18.170	-19.594	28.884	1.00	23.85	C
원자	3028	OG	SERL	171	-18.784	-18.857	29.940	1.00	25.39	O
원자	3029	C	SERL	171	-18.177	-20.067	26.364	1.00	21.58	C
원자	3030	O	SERL	171	-16.950	-20.172	26.355	1.00	21.73	O
원자	3031	N	THRL	172	-18.924	-20.527	25.362	1.00	19.82	N
원자	3032	CA	THRL	172	-18.302	-21.127	24.176	1.00	19.46	C
원자	3033	CB	THRL	172	-19.121	-22.335	23.619	1.00	19.47	C
원자	3034	OG1	THRL	172	-20.403	-21.877	23.152	1.00	18.98	O
원자	3035	CG2	THRL	172	-19.288	-23.456	24.684	1.00	19.85	C
원자	3036	C	THRL	172	-18.161	-20.078	23.062	1.00	19.85	C
원자	3037	O	THRL	172	-18.654	-18.955	23.202	1.00	19.88	O
원자	3038	N	TYRL	173	-17.500	-20.482	21.975	1.00	19.71	N
원자	3039	CA	TYRL	173	-17.280	-19.693	20.782	1.00	20.14	C
원자	3040	CB	TYRL	173	-15.775	-19.610	20.496	1.00	20.26	C
원자	3041	CG	TYRL	173	-14.999	-18.850	21.546	1.00	21.14	C
원자	3042	CD1	TYRL	173	-14.395	-19.515	22.629	1.00	19.67	C
원자	3043	CE1	TYRL	173	-13.683	-18.805	23.610	1.00	21.70	C
원자	3044	CZ	TYRL	173	-13.573	-17.414	23.488	1.00	21.40	C
원자	3045	OH	TYRL	173	-12.894	-16.681	24.424	1.00	22.53	O
원자	3046	CE2	TYRL	173	-14.165	-16.741	22.414	1.00	21.71	C
원자	3047	CD2	TYRL	173	-14.869	-17.460	21.456	1.00	20.32	C
원자	3048	C	TYRL	173	-17.922	-20.450	19.630	1.00	20.29	C
원자	3049	O	TYRL	173	-18.117	-21.688	19.705	1.00	19.17	O
원자	3050	N	SERL	174	-18.257	-19.713	18.573	1.00	20.09	N
원자	3051	CA	SERL	174	-18.590	-20.319	17.296	1.00	20.51	C
원자	3052	CB	SERL	174	-20.096	-20.264	17.018	1.00	20.44	C
원자	3053	OG	SERL	174	-20.811	-20.942	18.055	1.00	20.85	O
원자	3054	C	SERL	174	-17.769	-19.618	16.226	1.00	20.67	C
원자	3055	O	SERL	174	-17.303	-18.487	16.441	1.00	20.88	O
원자	3056	N	LEUL	175	-17.550	-20.301	15.111	1.00	19.89	N
원자	3057	CA	LEUL	175	-16.679	-19.830	14.058	1.00	20.97	C
원자	3058	CB	LEUL	175	-15.260	-20.431	14.216	1.00	20.77	C
원자	3059	CG	LEUL	175	-14.163	-20.174	13.153	1.00	20.94	C
원자	3060	CD1	LEUL	175	-12.782	-20.282	13.761	1.00	22.60	C
원자	3061	CD2	LEUL	175	-14.258	-21.123	11.953	1.00	21.72	C
원자	3062	C	LEUL	175	-17.268	-20.211	12.711	1.00	22.46	C
원자	3063	O	LEUL	175	-17.769	-21.335	12.530	1.00	22.42	O
원자	3064	N	SERL	176	-17.221	-19.278	11.765	1.00	22.98	N
원자	3065	CA	SERL	176	-17.539	-19.617	10.404	1.00	24.31	C
원자	3066	CB	SERL	176	-18.752	-18.833	9.900	1.00	24.93	C
원자	3067	OG	SERL	176	-18.348	-17.523	9.616	1.00	28.67	O
원자	3068	C	SERL	176	-16.313	-19.379	9.514	1.00	24.68	C
원자	3069	O	SERL	176	-15.503	-18.448	9.746	1.00	24.63	O
원자	3070	N	SERL	177	-16.151	-20.255	8.532	1.00	23.12	N
원자	3071	CA	SERL	177	-15.112	-20.116	7.544	1.00	23.22	C
원자	3072	CB	SERL	177	-14.088	-21.243	7.674	1.00	23.40	C
원자	3073	OG	SERL	177	-13.073	-21.121	6.676	1.00	22.81	O
원자	3074	C	SERL	177	-15.791	-20.172	6.179	1.00	23.55	C
원자	3075	O	SERL	177	-16.546	-21.100	5.896	1.00	23.97	O
원자	3076	N	THRL	178	-15.526	-19.170	5.352	1.00	23.53	N

[0655]

원자	3077	CA	THR L 178	-16.115	-19.085	4.038	1.00	23.66	C
원자	3078	CB	THR L 178	-16.883	-17.769	3.864	1.00	24.17	C
원자	3079	OG1	THR L 178	-17.922	-17.709	4.848	1.00	24.46	O
원자	3080	CG2	THR L 178	-17.500	-17.681	2.477	1.00	24.14	C
원자	3081	C	THR L 178	-15.043	-19.207	2.971	1.00	24.08	C
원자	3082	O	THR L 178	-14.110	-18.408	2.939	1.00	23.83	O
원자	3083	N	LEUL 179	-15.191	-20.208	2.108	1.00	24.06	N
원자	3084	CA	LEUL 179	-14.307	-20.418	0.963	1.00	25.23	C
원자	3085	CB	LEUL 179	-14.070	-21.918	0.755	1.00	24.42	C
원자	3086	CG	LEUL 179	-13.273	-22.343	-0.484	1.00	25.12	C
원자	3087	CD1	LEUL 179	-11.787	-22.041	-0.283	1.00	25.30	C
원자	3088	CD2	LEUL 179	-13.484	-23.816	-0.773	1.00	24.69	C
원자	3089	C	LEUL 179	-14.978	-19.831	-0.275	1.00	26.28	C
원자	3090	O	LEUL 179	-16.117	-20.195	-0.594	1.00	25.88	O
원자	3091	N	THR L 180	-14.303	-18.908	-0.953	1.00	27.54	N
원자	3092	CA	THR L 180	-14.893	-18.257	-2.133	1.00	30.50	C
원자	3093	CB	THR L 180	-14.918	-16.698	-2.003	1.00	31.23	C
원자	3094	OG1	THR L 180	-15.640	-16.332	-0.817	1.00	33.71	O
원자	3095	CG2	THR L 180	-15.614	-16.058	-3.204	1.00	33.01	C
원자	3096	C	THR L 180	-14.157	-18.664	-3.403	1.00	30.72	C
원자	3097	O	THR L 180	-12.928	-18.534	-3.469	1.00	30.94	O
원자	3098	N	LEUL 181	-14.912	-19.188	-4.372	1.00	31.24	N
원자	3099	CA	LEUL 181	-14.403	-19.523	-5.713	1.00	32.23	C
원자	3100	CB	LEUL 181	-14.430	-21.044	-5.961	1.00	32.36	C
원자	3101	CG	LEUL 181	-13.904	-22.149	-5.046	1.00	34.23	C
원자	3102	CD1	LEUL 181	-14.934	-22.436	-3.986	1.00	36.95	C
원자	3103	CD2	LEUL 181	-13.671	-23.424	-5.851	1.00	32.77	C
원자	3104	C	LEUL 181	-15.301	-18.900	-6.784	1.00	32.18	C
원자	3105	O	LEUL 181	-16.469	-18.602	-6.524	1.00	31.69	O
원자	3106	N	SER L 182	-14.773	-18.750	-8.004	1.00	32.75	N
원자	3107	CA	SER L 182	-15.612	-18.433	-9.167	1.00	33.05	C
원자	3108	CB	SER L 182	-14.758	-18.126	-10.415	1.00	33.21	C
원자	3109	OG	SER L 182	-13.994	-19.261	-10.837	1.00	32.93	O
원자	3110	C	SER L 182	-16.567	-19.600	-9.447	1.00	33.75	C
원자	3111	O	SER L 182	-16.258	-20.750	-9.107	1.00	33.11	O
원자	3112	N	LYS L 183	-17.722	-19.304	-10.055	1.00	34.47	N
원자	3113	CA	LYS L 183	-18.632	-20.361	-10.516	1.00	35.91	C
원자	3114	CB	LYS L 183	-19.846	-19.778	-11.244	1.00	35.76	C
원자	3115	CG	LYS L 183	-20.854	-20.821	-11.788	1.00	37.36	C
원자	3116	CD	LYS L 183	-21.819	-20.148	-12.775	1.00	38.16	C
원자	3117	CE	LYS L 183	-23.106	-20.944	-12.998	1.00	43.87	C
원자	3118	NZ	LYS L 183	-23.033	-21.891	-14.158	1.00	46.94	N
원자	3119	C	LYS L 183	-17.882	-21.356	-11.414	1.00	35.43	C
원자	3120	O	LYS L 183	-18.033	-22.568	-11.253	1.00	35.32	O
원자	3121	N	ALAL 184	-17.061	-20.825	-12.325	1.00	35.48	N
원자	3122	CA	ALAL 184	-16.240	-21.624	-13.222	1.00	35.69	C
원자	3123	CB	ALAL 184	-15.418	-20.730	-14.161	1.00	35.96	C
원자	3124	C	ALAL 184	-15.345	-22.601	-12.473	1.00	35.66	C
원자	3125	O	ALAL 184	-15.355	-23.794	-12.789	1.00	35.59	O
원자	3126	N	ASPL 185	-14.593	-22.117	-11.474	1.00	35.48	N
원자	3127	CA	ASPL 185	-13.737	-23.007	-10.676	1.00	35.66	C
원자	3128	CB	ASPL 185	-12.787	-22.236	-9.746	1.00	36.33	C
원자	3129	CG	ASPL 185	-11.511	-21.775	-10.446	1.00	39.58	C
원자	3130	OD1	ASPL 185	-11.065	-22.429	-11.424	1.00	41.74	O
원자	3131	OD2	ASPL 185	-10.952	-20.740	-10.010	1.00	42.57	O

[0656]

원자	3132	C	ASPL	185	-14.543	-24.016	-9.861	1.00	34.76	C
원자	3133	O	ASPL	185	-14.172	-25.190	-9.789	1.00	34.58	O
원자	3134	N	TYRL	186	-15.635	-23.552	-9.249	1.00	33.92	N
원자	3135	CA	TYRL	186	-16.500	-24.423	-8.450	1.00	33.62	C
원자	3136	CB	TYRL	186	-17.692	-23.635	-7.881	1.00	32.18	C
원자	3137	CG	TYRL	186	-18.666	-24.493	-7.103	1.00	30.92	C
원자	3138	CD1	TYRL	186	-18.297	-25.069	-5.887	1.00	28.61	C
원자	3139	CE1	TYRL	186	-19.165	-25.872	-5.182	1.00	29.15	C
원자	3140	CZ	TYRL	186	-20.444	-26.097	-5.663	1.00	29.73	C
원자	3141	OH	TYRL	186	-21.296	-26.884	-4.925	1.00	29.28	O
원자	3142	CE2	TYRL	186	-20.855	-25.534	-6.866	1.00	29.69	C
원자	3143	CD2	TYRL	186	-19.959	-24.735	-7.584	1.00	30.68	C
원자	3144	C	TYRL	186	-17.001	-25.631	-9.255	1.00	34.55	C
원자	3145	O	TYRL	186	-17.013	-26.765	-8.769	1.00	33.88	O
원자	3146	N	GLUL	187	-17.412	-25.367	-10.489	1.00	36.04	N
원자	3147	CA	GLUL	187	-17.991	-26.401	-11.345	1.00	37.76	C
원자	3148	CB	GLUL	187	-18.950	-25.757	-12.346	1.00	38.15	C
원자	3149	CG	GLUL	187	-20.063	-25.051	-11.593	1.00	40.93	C
원자	3150	CD	GLUL	187	-21.248	-24.684	-12.432	1.00	45.06	C
원자	3151	OE1	GLUL	187	-22.385	-24.767	-11.895	1.00	46.94	O
원자	3152	OE2	GLUL	187	-21.043	-24.304	-13.608	1.00	46.70	O
원자	3153	C	GLUL	187	-16.996	-27.379	-11.996	1.00	38.14	C
원자	3154	O	GLUL	187	-17.400	-28.397	-12.553	1.00	38.44	O
원자	3155	N	LYSL	188	-15.701	-27.100	-11.885	1.00	38.77	N
원자	3156	CA	LYSL	188	-14.704	-28.036	-12.398	1.00	39.42	C
원자	3157	CB	LYSL	188	-13.588	-27.311	-13.164	1.00	39.73	C
원자	3158	CG	LYSL	188	-12.595	-26.549	-12.314	1.00	41.75	C
원자	3159	CD	LYSL	188	-11.265	-26.291	-13.051	1.00	42.10	C
원자	3160	CE	LYSL	188	-10.467	-27.594	-13.267	1.00	45.93	C
원자	3161	NZ	LYSL	188	-8.987	-27.427	-13.075	1.00	47.19	N
원자	3162	C	LYSL	188	-14.160	-28.986	-11.319	1.00	38.50	C
원자	3163	O	LYSL	188	-13.240	-29.764	-11.572	1.00	38.20	O
원자	3164	N	HISL	189	-14.759	-28.946	-10.128	1.00	37.01	N
원자	3165	CA	HISL	189	-14.329	-29.809	-9.041	1.00	35.78	C
원자	3166	CB	HISL	189	-13.535	-29.006	-8.016	1.00	36.11	C
원자	3167	CG	HISL	189	-12.237	-28.487	-8.544	1.00	36.79	C
원자	3168	ND1	HISL	189	-12.065	-27.179	-8.941	1.00	38.51	N
원자	3169	CE1	HISL	189	-10.827	-27.012	-9.374	1.00	38.99	C
원자	3170	NE2	HISL	189	-10.194	-28.167	-9.281	1.00	39.06	N
원자	3171	CD2	HISL	189	-11.055	-29.109	-8.773	1.00	37.42	C
원자	3172	C	HISL	189	-15.502	-30.511	-8.392	1.00	35.27	C
원자	3173	O	HISL	189	-16.634	-30.065	-8.509	1.00	34.62	O
원자	3174	N	LYSL	190	-15.217	-31.615	-7.711	1.00	34.96	N
원자	3175	CA	LYSL	190	-16.258	-32.471	-7.150	1.00	34.68	C
원자	3176	CB	LYSL	190	-16.108	-33.914	-7.658	1.00	35.49	C
원자	3177	CG	LYSL	190	-17.239	-34.857	-7.188	1.00	38.15	C
원자	3178	CD	LYSL	190	-17.374	-36.079	-8.099	1.00	43.36	C
원자	3179	CE	LYSL	190	-18.119	-37.238	-7.422	1.00	45.94	C
원자	3180	NZ	LYSL	190	-17.190	-38.203	-6.749	1.00	46.63	N
원자	3181	C	LYSL	190	-16.328	-32.468	-5.625	1.00	33.43	C
원자	3182	O	LYSL	190	-17.383	-32.172	-5.066	1.00	33.31	O
원자	3183	N	VALL	191	-15.228	-32.818	-4.961	1.00	32.24	N
원자	3184	CA	VALL	191	-15.243	-32.983	-3.502	1.00	31.62	C
원자	3185	CB	VALL	191	-14.379	-34.173	-3.027	1.00	31.68	C
원자	3186	CG1	VALL	191	-14.483	-34.348	-1.508	1.00	31.10	C

[0657]

원자	3187	CG2 VAL L 191	-14.802	-35.452	-3.745	1.00	32.55	C
원자	3188	C VAL L 191	-14.818	-31.709	-2.768	1.00	30.64	C
원자	3189	O VAL L 191	-13.691	-31.236	-2.928	1.00	30.33	O
원자	3190	N TYRL 192	-15.741	-31.175	-1.969	1.00	29.80	N
원자	3191	CA TYRL 192	-15.488	-30.004	-1.098	1.00	28.19	C
원자	3192	CB TYRL 192	-16.534	-28.921	-1.368	1.00	28.22	C
원자	3193	CG TYRL 192	-16.341	-28.344	-2.737	1.00	27.90	C
원자	3194	CD1 TYRL 192	-16.814	-29.011	-3.877	1.00	26.64	C
원자	3195	CE1 TYRL 192	-16.596	-28.494	-5.148	1.00	26.72	C
원자	3196	CZ TYRL 192	-15.885	-27.319	-5.287	1.00	28.00	C
원자	3197	OH TYRL 192	-15.653	-26.792	-6.529	1.00	28.70	O
원자	3198	CE2 TYRL 192	-15.394	-26.644	-4.178	1.00	27.75	C
원자	3199	CD2 TYRL 192	-15.617	-27.162	-2.913	1.00	27.48	C
원자	3200	C TYRL 192	-15.509	-30.435	0.349	1.00	27.63	C
원자	3201	O TYRL 192	-16.527	-30.944	0.819	1.00	26.78	O
원자	3202	N ALAL 193	-14.380	-30.251	1.039	1.00	26.50	N
원자	3203	CA ALAL 193	-14.200	-30.711	2.416	1.00	26.99	C
원자	3204	CB ALAL 193	-13.257	-31.916	2.472	1.00	26.82	C
원자	3205	C ALAL 193	-13.689	-29.608	3.346	1.00	27.17	C
원자	3206	O ALAL 193	-12.814	-28.826	2.964	1.00	26.56	O
원자	3207	N CYS L 194	-14.252	-29.561	4.549	1.00	27.30	N
원자	3208	CA CYS L 194	-13.793	-28.701	5.627	1.00	27.24	C
원자	3209	CB CYS L 194	-14.988	-27.892	6.173	1.00	27.54	C
원자	3210	SG CYS L 194	-14.599	-26.894	7.601	1.00	32.30	S
원자	3211	C CYS L 194	-13.254	-29.647	6.697	1.00	26.65	C
원자	3212	O CYS L 194	-14.009	-30.476	7.206	1.00	26.06	O
원자	3213	N GLUL 195	-11.962	-29.537	7.020	1.00	26.33	N
원자	3214	CA GLUL 195	-11.332	-30.334	8.080	1.00	27.36	C
원자	3215	CB GLUL 195	-10.061	-31.060	7.580	1.00	26.96	C
원자	3216	CG GLUL 195	-9.535	-32.078	8.640	1.00	29.95	C
원자	3217	CD GLUL 195	-8.227	-32.768	8.258	1.00	33.25	C
원자	3218	OE1 GLUL 195	-8.108	-34.002	8.500	1.00	39.87	O
원자	3219	OE2 GLUL 195	-7.321	-32.078	7.726	1.00	39.79	O
원자	3220	C GLUL 195	-11.000	-29.508	9.339	1.00	26.21	C
원자	3221	O GLUL 195	-10.289	-28.500	9.257	1.00	26.12	O
원자	3222	N VAL L 196	-11.492	-29.960	10.491	1.00	24.96	N
원자	3223	CA VAL L 196	-11.416	-29.213	11.745	1.00	24.53	C
원자	3224	CB VAL L 196	-12.831	-28.969	12.328	1.00	24.30	C
원자	3225	CG1 VAL L 196	-12.775	-28.313	13.738	1.00	23.51	C
원자	3226	CG2 VAL L 196	-13.657	-28.139	11.353	1.00	23.54	C
원자	3227	C VAL L 196	-10.576	-29.950	12.774	1.00	24.95	C
원자	3228	O VAL L 196	-10.830	-31.121	13.078	1.00	24.81	O
원자	3229	N THR L 197	-9.596	-29.237	13.308	1.00	25.03	N
원자	3230	CA THR L 197	-8.743	-29.717	14.387	1.00	25.61	C
원자	3231	CB THR L 197	-7.256	-29.617	13.965	1.00	25.91	C
원자	3232	OG1 THR L 197	-7.078	-30.331	12.742	1.00	27.13	O
원자	3233	CG2 THR L 197	-6.324	-30.193	15.048	1.00	27.09	C
원자	3234	C THR L 197	-9.006	-28.851	15.621	1.00	25.53	C
원자	3235	O THR L 197	-9.003	-27.613	15.547	1.00	25.03	O
원자	3236	N HIS L 198	-9.233	-29.511	16.755	1.00	25.16	N
원자	3237	CA HIS L 198	-9.585	-28.833	17.988	1.00	24.90	C
원자	3238	CB HIS L 198	-11.070	-28.513	17.979	1.00	24.07	C
원자	3239	CG HIS L 198	-11.503	-27.674	19.135	1.00	22.88	C
원자	3240	ND1 HIS L 198	-12.056	-28.210	20.277	1.00	20.71	N
원자	3241	CE1 HIS L 198	-12.329	-27.236	21.127	1.00	20.71	C

[0658]

원자	3242	NE2 HIS L 198	-11.969	-26.088	20.578	1.00	19.69	N
원자	3243	CD2 HIS L 198	-11.444	-26.335	19.333	1.00	20.93	C
원자	3244	C HIS L 198	-9.271	-29.757	19.160	1.00	25.81	C
원자	3245	O HIS L 198	-9.382	-30.969	19.031	1.00	26.26	O
원자	3246	N GLN L 199	-8.905	-29.178	20.301	1.00	26.36	N
원자	3247	CA GLN L 199	-8.419	-29.949	21.463	1.00	27.04	C
원자	3248	CB GLN L 199	-7.668	-29.033	22.475	1.00	26.71	C
원자	3249	CG BGLN L 199	-6.280	-28.577	22.009	0.35	26.30	C
원자	3250	CG AGLN L 199	-6.264	-28.598	21.936	0.65	26.26	C
원자	3251	CD BGLN L 199	-5.167	-29.573	22.314	0.35	26.46	C
원자	3252	CD AGLN L 199	-5.722	-27.246	22.460	0.65	27.86	C
원자	3253	OE1BGLN L 199	-5.407	-30.769	22.494	0.35	26.15	O
원자	3254	OE1AGLN L 199	-6.338	-26.181	22.289	0.65	26.63	O
원자	3255	NE2BGLN L 199	-3.934	-29.076	22.368	0.35	26.85	N
원자	3256	NE2AGLN L 199	-4.535	-27.293	23.067	0.65	27.07	N
원자	3257	C GLN L 199	-9.512	-30.800	22.106	1.00	27.56	C
원자	3258	O GLN L 199	-9.209	-31.726	22.870	1.00	28.27	O
원자	3259	N GLY L 200	-10.770	-30.508	21.770	1.00	27.20	N
원자	3260	CA GLY L 200	-11.909	-31.302	22.219	1.00	28.09	C
원자	3261	C GLY L 200	-12.204	-32.531	21.363	1.00	28.90	C
원자	3262	O GLY L 200	-13.085	-33.325	21.703	1.00	28.94	O
원자	3263	N LEU L 201	-11.473	-32.667	20.257	1.00	29.50	N
원자	3264	CA LEU L 201	-11.586	-33.803	19.328	1.00	30.26	C
원자	3265	CB LEU L 201	-11.779	-33.281	17.893	1.00	29.52	C
원자	3266	CG LEU L 201	-12.961	-32.365	17.541	1.00	28.35	C
원자	3267	CD1 LEU L 201	-12.746	-31.648	16.179	1.00	26.71	C
원자	3268	CD2 LEU L 201	-14.293	-33.111	17.548	1.00	26.81	C
원자	3269	C LEU L 201	-10.321	-34.688	19.396	1.00	31.44	C
원자	3270	O LEU L 201	-9.183	-34.182	19.326	1.00	30.91	O
원자	3271	N SER L 202	-10.514	-36.005	19.535	1.00	33.15	N
원자	3272	CA SER L 202	-9.369	-36.941	19.577	1.00	34.45	C
원자	3273	CB SER L 202	-9.786	-38.337	20.054	1.00	34.80	C
원자	3274	OG SER L 202	-10.962	-38.780	19.399	1.00	37.15	O
원자	3275	C SER L 202	-8.632	-37.026	18.246	1.00	34.82	C
원자	3276	O SER L 202	-7.399	-37.186	18.210	1.00	35.35	O
원자	3277	N SER L 203	-9.379	-36.899	17.151	1.00	34.66	N
원자	3278	CA SER L 203	-8.772	-36.670	15.840	1.00	34.62	C
원자	3279	CB SER L 203	-8.627	-38.000	15.078	1.00	34.64	C
원자	3280	OG SER L 203	-9.907	-38.546	14.825	1.00	36.77	O
원자	3281	C SER L 203	-9.593	-35.639	15.025	1.00	34.09	C
원자	3282	O SER L 203	-10.763	-35.379	15.348	1.00	33.57	O
원자	3283	N PRO L 204	-8.983	-35.051	13.975	1.00	33.65	N
원자	3284	CA PRO L 204	-9.688	-34.095	13.114	1.00	33.17	C
원자	3285	CB PRO L 204	-8.713	-33.885	11.960	1.00	33.38	C
원자	3286	CG PRO L 204	-7.367	-34.127	12.564	1.00	33.79	C
원자	3287	CD PRO L 204	-7.581	-35.235	13.549	1.00	33.78	C
원자	3288	C PRO L 204	-11.018	-34.616	12.560	1.00	32.86	C
원자	3289	O PRO L 204	-11.147	-35.799	12.231	1.00	32.89	O
원자	3290	N VAL L 205	-11.992	-33.721	12.459	1.00	31.83	N
원자	3291	CA VAL L 205	-13.298	-34.025	11.894	1.00	31.12	C
원자	3292	CB VAL L 205	-14.445	-33.557	12.832	1.00	31.12	C
원자	3293	CG1 VAL L 205	-15.757	-33.414	12.088	1.00	31.97	C
원자	3294	CG2 VAL L 205	-14.605	-34.539	13.988	1.00	31.94	C
원자	3295	C VAL L 205	-13.398	-33.388	10.512	1.00	30.52	C
원자	3296	O VAL L 205	-13.047	-32.219	10.335	1.00	29.60	O

[0659]

원자	3297	N	THR L 206	-13.843	-34.179	9.535	1.00	29.77	N
원자	3298	CA	THR L 206	-14.026	-33.705	8.166	1.00	29.75	C
원자	3299	CB	THR L 206	-13.208	-34.528	7.122	1.00	29.74	C
원자	3300	OG1	THR L 206	-11.805	-34.375	7.377	1.00	30.25	O
원자	3301	CG2	THR L 206	-13.461	-34.023	5.714	1.00	28.67	C
원자	3302	C	THR L 206	-15.508	-33.733	7.832	1.00	30.13	C
원자	3303	O	THR L 206	-16.198	-34.747	8.047	1.00	30.02	O
원자	3304	N	LYS L 207	-15.997	-32.605	7.336	1.00	29.68	N
원자	3305	CA	LYS L 207	-17.314	-32.519	6.729	1.00	30.21	C
원자	3306	CB	LYS L 207	-18.105	-31.388	7.370	1.00	30.49	C
원자	3307	CG	LYS L 207	-19.242	-31.824	8.234	1.00	33.26	C
원자	3308	CD	LYS L 207	-18.779	-32.640	9.384	1.00	36.76	C
원자	3309	CE	LYS L 207	-19.846	-33.625	9.777	1.00	38.45	C
원자	3310	NZ	LYS L 207	-19.558	-34.208	11.117	1.00	40.08	N
원자	3311	C	LYS L 207	-17.140	-32.231	5.252	1.00	30.17	C
원자	3312	O	LYS L 207	-16.412	-31.304	4.885	1.00	29.53	O
원자	3313	N	SER L 208	-17.802	-33.009	4.399	1.00	30.22	N
원자	3314	CA	SER L 208	-17.666	-32.811	2.964	1.00	30.66	C
원자	3315	CB	SER L 208	-16.543	-33.681	2.403	1.00	31.17	C
원자	3316	OG	SER L 208	-16.820	-35.050	2.599	1.00	31.75	O
원자	3317	C	SER L 208	-18.950	-33.035	2.183	1.00	31.13	C
원자	3318	O	SER L 208	-19.921	-33.567	2.710	1.00	31.35	O
원자	3319	N	PHE L 209	-18.941	-32.617	0.922	1.00	31.74	N
원자	3320	CA	PHE L 209	-20.014	-32.926	-0.027	1.00	31.70	C
원자	3321	CB	PHE L 209	-21.133	-31.867	0.018	1.00	30.83	C
원자	3322	CG	PHE L 209	-20.712	-30.485	-0.445	1.00	29.65	C
원자	3323	CD1	PHE L 209	-20.839	-30.112	-1.782	1.00	26.17	C
원자	3324	CE1	PHE L 209	-20.449	-28.833	-2.224	1.00	27.96	C
원자	3325	CZ	PHE L 209	-19.957	-27.904	-1.305	1.00	28.37	C
원자	3326	CE2	PHE L 209	-19.833	-28.266	0.045	1.00	27.10	C
원자	3327	CD2	PHE L 209	-20.218	-29.549	0.468	1.00	28.25	C
원자	3328	C	PHE L 209	-19.407	-33.063	-1.420	1.00	32.95	C
원자	3329	O	PHE L 209	-18.310	-32.566	-1.670	1.00	31.62	O
원자	3330	N	ASN L 210	-20.101	-33.778	-2.314	1.00	34.95	N
원자	3331	CA	ASN L 210	-19.754	-33.749	-3.739	1.00	36.94	C
원자	3332	CB	ASN L 210	-19.838	-35.133	-4.378	1.00	37.48	C
원자	3333	CG	ASN L 210	-19.135	-36.188	-3.560	1.00	39.50	C
원자	3334	OD1	ASN L 210	-17.962	-36.046	-3.206	1.00	41.41	O
원자	3335	ND2	ASN L 210	-19.855	-37.251	-3.234	1.00	42.09	N
원자	3336	C	ASN L 210	-20.688	-32.808	-4.441	1.00	37.62	C
원자	3337	O	ASN L 210	-21.896	-32.854	-4.215	1.00	38.08	O
원자	3338	N	ARG L 211	-20.132	-31.940	-5.278	1.00	39.23	N
원자	3339	CA	ARG L 211	-20.932	-31.006	-6.037	1.00	41.18	C
원자	3340	CB	ARG L 211	-20.051	-30.112	-6.904	1.00	40.66	C
원자	3341	CG	ARG L 211	-20.826	-29.105	-7.721	1.00	39.54	C
원자	3342	CD	ARG L 211	-19.930	-28.393	-8.710	1.00	40.28	C
원자	3343	NE	ARG L 211	-19.116	-29.341	-9.468	1.00	41.53	N
원자	3344	CZ	ARG L 211	-19.511	-29.952	-10.583	1.00	42.42	C
원자	3345	NH1	ARG L 211	-20.709	-29.711	-11.100	1.00	42.22	N
원자	3346	NH2	ARG L 211	-18.698	-30.803	-11.184	1.00	42.61	N
원자	3347	C	ARG L 211	-21.927	-31.785	-6.895	1.00	43.42	C
원자	3348	O	ARG L 211	-21.576	-32.817	-7.486	1.00	43.21	O
원자	3349	N	GLY L 212	-23.162	-31.288	-6.944	1.00	45.79	N
원자	3350	CA	GLY L 212	-24.246	-31.957	-7.653	1.00	49.09	C
원자	3351	C	GLY L 212	-25.109	-32.735	-6.681	1.00	51.14	C

[0660]

원자	3352	O	GLY L 212	-26.285	-32.410	-6.489	1.00	51.91	O
원자	3353	N	GLUL 213	-24.509	-33.751	-6.058	1.00	52.80	N
원자	3354	CA	GLUL 213	-25.175	-34.604	-5.066	1.00	54.32	C
원자	3355	CB	GLUL 213	-24.240	-35.749	-4.659	1.00	54.45	C
원자	3356	CG	GLUL 213	-23.579	-36.464	-5.849	1.00	55.42	C
원자	3357	CD	GLUL 213	-22.446	-37.401	-5.440	1.00	55.62	C
원자	3358	OE1	GLUL 213	-21.577	-37.686	-6.302	1.00	57.08	O
원자	3359	OE2	GLUL 213	-22.417	-37.847	-4.264	1.00	56.94	O
원자	3360	C	GLUL 213	-25.617	-33.827	-3.818	1.00	54.71	C
원자	3361	O	GLUL 213	-26.800	-33.828	-3.450	1.00	55.34	O
원자	3362	CAA	CAM 301	2.809	11.227	40.181	1.00	30.07	CA
원자	3363	CAA	CAM 302	5.052	12.087	37.218	1.00	31.38	CA
원자	3364	MG	MG M 303	-6.126	-19.192	35.780	1.00	54.37	MG
원자	3365	MG	MG M 304	-4.969	-16.621	44.481	1.00	49.90	MG
원자	3366	MG	MG M 305	-1.899	-14.872	49.621	1.00	49.83	MG
원자	3367	MG	MG M 306	-20.983	-17.017	33.275	1.00	62.74	MG
원자	3368	MG	MG M 307	-9.444	-23.948	-7.001	1.00	66.32	MG
원자	3369	O25	SIP S 401	3.775	12.880	38.888	1.00	20.25	O
원자	3370	P22	SIP S 401	3.627	14.289	39.455	1.00	20.86	P
원자	3371	O23	SIP S 401	3.053	14.337	40.809	1.00	19.18	O
원자	3372	O24	SIP S 401	4.897	15.019	39.186	1.00	18.76	O
원자	3373	O1	SIP S 401	2.576	15.024	38.468	1.00	18.31	O
원자	3374	C1	SIP S 401	1.176	14.756	38.557	1.00	17.79	C
원자	3375	C2	SIP S 401	0.688	14.320	37.182	1.00	19.53	C
원자	3376	N2	SIP S 401	1.387	13.099	36.758	1.00	20.13	N
원자	3377	C3	SIP S 401	0.926	15.438	36.154	1.00	21.30	C
원자	3378	O3	SIP S 401	0.042	16.520	36.452	1.00	21.66	O
원자	3379	C4	SIP S 401	0.619	14.958	34.749	1.00	21.02	C
원자	3380	C5	SIP S 401	1.576	15.002	33.828	1.00	23.12	C
원자	3381	C6	SIP S 401	1.297	14.528	32.422	1.00	23.95	C
원자	3382	C7	SIP S 401	1.727	15.648	31.470	1.00	28.61	C
원자	3383	C8	SIP S 401	0.517	16.100	30.691	1.00	32.59	C
원자	3384	C9	SIP S 401	-0.211	17.316	31.203	1.00	30.96	C
원자	3385	C10	SIP S 401	-0.685	18.029	29.949	1.00	30.95	C
원자	3386	C11	SIP S 401	-2.190	17.987	29.693	1.00	32.47	C
원자	3387	C12	SIP S 401	-2.461	18.528	28.287	1.00	34.85	C
원자	3388	C13	SIP S 401	-3.474	19.662	28.391	1.00	36.76	C
원자	3389	C14	SIP S 401	-3.533	20.629	27.190	1.00	38.45	C
원자	3390	C15	SIP S 401	-2.735	21.920	27.414	1.00	37.32	C
원자	3391	C16	SIP S 401	-3.160	22.741	28.632	1.00	37.31	C
원자	3392	C17	SIP S 401	-2.258	23.951	28.796	1.00	35.54	C
원자	3393	C18	SIP S 401	-2.816	24.962	29.780	1.00	36.84	C
원자	3394	O	HOH W 501	0.824	11.943	40.612	1.00	19.98	O
원자	3395	O	HOH W 502	4.276	13.744	36.006	1.00	17.28	O
원자	3396	O	HOH W 503	6.607	13.568	38.001	1.00	17.68	O
원자	3397	O	HOH W 504	3.756	11.938	42.195	1.00	23.46	O
원자	3398	O	HOH W 505	4.574	17.517	38.814	1.00	29.12	O
원자	3399	O	HOH W 506	1.020	15.426	42.199	1.00	35.02	O
원자	3400	O	HOH W 507	-9.825	24.571	29.761	1.00	22.69	O
원자	3401	O	HOH W 508	-6.828	8.879	35.739	1.00	16.34	O
원자	3402	O	HOH W 509	-5.205	10.170	41.045	1.00	18.48	O
원자	3403	O	HOH W 510	-5.387	1.967	17.917	1.00	25.09	O
원자	3404	O	HOH W 511	-12.291	0.183	17.113	1.00	28.82	O
원자	3405	O	HOH W 512	-0.471	4.572	23.400	1.00	21.49	O
원자	3406	O	HOH W 513	-0.545	7.168	22.885	1.00	20.71	O

[0661]

원자	3407	O	HOH W 514	5.571	9.590	26.750	1.00	19.94	O
원자	3408	O	HOH W 515	3.193	2.037	24.991	1.00	28.25	O
원자	3409	O	HOH W 516	3.017	-0.609	24.036	1.00	40.97	O
원자	3410	O	HOH W 517	8.253	-1.176	28.438	1.00	26.15	O
원자	3411	O	HOH W 518	-18.258	0.166	7.283	1.00	30.32	O
원자	3412	O	HOH W 519	-18.316	4.293	10.146	1.00	27.68	O
원자	3413	O	HOH W 520	-20.244	5.981	15.650	1.00	24.44	O
원자	3414	O	HOH W 521	-20.993	8.014	17.362	1.00	22.96	O
원자	3415	O	HOH W 522	-20.756	10.161	6.876	1.00	32.93	O
원자	3416	O	HOH W 523	-19.354	12.496	13.382	1.00	27.56	O
원자	3417	O	HOH W 524	2.460	-10.578	34.042	1.00	30.01	O
원자	3418	O	HOH W 525	4.462	-6.240	31.647	1.00	27.29	O
원자	3419	O	HOH W 526	-2.599	-16.724	29.170	1.00	27.65	O
원자	3420	O	HOH W 527	13.354	3.893	38.562	1.00	22.17	O
원자	3421	O	HOH W 528	-1.272	4.316	40.264	1.00	18.91	O
원자	3422	O	HOH W 529	0.467	2.310	40.847	1.00	35.93	O
원자	3423	O	HOH W 530	-0.466	0.297	39.306	1.00	20.31	O
원자	3424	O	HOH W 531	-14.744	6.267	33.346	1.00	20.98	O
원자	3425	O	HOH W 532	-16.352	-0.367	28.680	1.00	24.47	O
원자	3426	O	HOH W 533	-13.595	9.174	38.721	1.00	28.77	O
원자	3427	O	HOH W 534	9.092	9.341	32.872	1.00	24.35	O
원자	3428	O	HOH W 535	5.268	16.241	29.120	1.00	22.45	O
원자	3429	O	HOH W 536	4.748	18.694	28.001	1.00	19.24	O
원자	3430	O	HOH W 537	-24.818	-19.204	-1.634	1.00	29.30	O
원자	3431	O	HOH W 538	-25.007	-19.612	0.792	1.00	34.66	O
원자	3432	O	HOH W 539	-22.858	-21.381	1.033	1.00	27.49	O
원자	3433	O	HOH W 540	-20.275	-28.261	20.948	1.00	39.95	O
원자	3434	O	HOH W 541	-17.948	-15.353	-0.198	1.00	41.26	O
원자	3435	O	HOH W 542	-17.456	-13.708	1.762	1.00	41.05	O
원자	3436	O	HOH W 543	-20.860	-20.138	20.977	1.00	24.33	O
원자	3437	O	HOH W 544	-20.528	-17.362	20.937	1.00	27.11	O
원자	3438	O	HOH W 545	-26.282	-22.684	17.905	1.00	32.97	O
원자	3439	O	HOH W 546	-13.832	-14.132	20.099	1.00	25.48	O
원자	3440	O	HOH W 547	-9.977	-20.125	24.696	1.00	25.93	O
원자	3441	O	HOH W 548	-8.297	-26.459	20.521	1.00	23.39	O
원자	3442	O	HOH W 549	-7.631	-23.918	4.194	1.00	29.20	O
원자	3443	O	HOH W 550	-8.198	-21.011	2.169	1.00	27.95	O
원자	3444	O	HOH W 551	-19.140	-13.334	8.959	1.00	27.09	O
원자	3445	O	HOH W 552	-19.410	-16.353	29.047	1.00	31.43	O
원자	3446	O	HOH W 553	-16.792	-16.600	7.315	1.00	31.10	O
원자	3447	O	HOH W 554	-13.859	-16.124	1.240	1.00	35.96	O
원자	3448	O	HOH W 555	-16.994	-18.094	-13.080	1.00	40.00	O
원자	3449	O	HOH W 556	-11.331	-32.574	-1.047	1.00	31.45	O
원자	3450	O	HOH W 557	-19.026	6.675	0.750	1.00	43.84	O
원자	3451	O	HOH W 558	-3.228	0.342	23.623	1.00	25.25	O
원자	3452	O	HOH W 559	-7.873	16.179	36.237	1.00	33.99	O
원자	3453	O	HOH W 560	-6.301	8.483	12.206	1.00	29.35	O
원자	3454	O	HOH W 561	1.231	-11.726	36.069	1.00	23.25	O
원자	3455	O	HOH W 562	-28.446	-5.885	-4.728	1.00	49.36	O
원자	3456	O	HOH W 563	-7.799	-17.674	42.640	1.00	28.44	O
원자	3457	O	HOH W 564	7.378	14.971	27.581	1.00	33.35	O
원자	3458	O	HOH W 565	-4.536	-19.044	33.036	1.00	24.34	O
원자	3459	O	HOH W 566	-40.151	-8.655	10.415	1.00	38.88	O
원자	3460	O	HOH W 567	-38.280	-22.624	6.174	1.00	31.53	O
원자	3461	O	HOH W 568	-33.750	-22.096	1.050	1.00	43.85	O

[0662]

원자	3462	○	HOH W 569	-28.207	-1.296	9.210	1.00	32.67	○
원자	3463	○	HOH W 570	-33.819	-0.072	5.884	1.00	40.20	○
원자	3464	○	HOH W 571	-38.113	-25.517	7.865	1.00	42.85	○
원자	3465	○	HOH W 572	-39.835	-19.298	15.903	1.00	35.56	○
원자	3466	○	HOH W 573	-44.311	-22.483	10.239	1.00	46.07	○
원자	3467	○	HOH W 574	-32.828	-22.855	18.112	1.00	32.73	○
원자	3468	○	HOH W 575	-13.971	-1.059	2.058	1.00	24.89	○
원자	3469	○	HOH W 576	-14.364	-0.525	4.876	1.00	26.88	○
원자	3470	○	HOH W 577	-28.920	-11.799	15.040	1.00	34.67	○
원자	3471	○	HOH W 578	-35.957	-18.794	20.455	1.00	34.68	○
원자	3472	○	HOH W 579	-34.023	-13.306	15.964	1.00	32.81	○
원자	3473	○	HOH W 580	-9.769	-12.387	6.634	1.00	50.80	○
원자	3474	○	HOH W 581	-19.543	-15.571	5.702	1.00	41.67	○
원자	3475	○	HOH W 582	-9.812	-14.909	8.065	1.00	34.14	○
원자	3476	○	HOH W 583	-8.192	-22.074	10.960	1.00	31.57	○
원자	3477	○	HOH W 584	-11.724	-15.239	0.211	1.00	48.80	○
원자	3478	○	HOH W 585	-20.055	-6.988	11.780	1.00	33.34	○
원자	3479	○	HOH W 586	-22.910	-5.728	10.984	1.00	38.73	○
원자	3480	○	HOH W 587	-27.847	-8.424	14.011	1.00	32.64	○
원자	3481	○	HOH W 588	-25.526	-13.352	17.553	1.00	32.04	○
원자	3482	○	HOH W 589	-33.108	-7.029	10.784	1.00	42.66	○
원자	3483	○	HOH W 590	-24.544	-8.862	-4.697	1.00	46.11	○
원자	3484	○	HOH W 591	-27.644	-1.480	-3.674	1.00	37.77	○
원자	3485	○	HOH W 592	-16.854	5.112	1.280	1.00	31.89	○
원자	3486	○	HOH W 593	-19.280	6.717	27.118	1.00	37.56	○
원자	3487	○	HOH W 594	-20.471	4.238	19.223	1.00	40.76	○
원자	3488	○	HOH W 595	-19.645	10.773	29.084	1.00	32.87	○
원자	3489	○	HOH W 596	-15.020	5.372	36.660	1.00	32.03	○
원자	3490	○	HOH W 597	-17.561	5.304	34.813	1.00	59.51	○
원자	3491	○	HOH W 598	-23.216	-11.554	-4.085	1.00	41.82	○
원자	3492	○	HOH W 599	-23.414	7.532	18.732	1.00	31.24	○
원자	3493	○	HOH W 600	-17.999	2.943	29.181	1.00	35.33	○
원자	3494	○	HOH W 601	-19.561	3.698	25.916	1.00	36.44	○
원자	3495	○	HOH W 602	-10.961	15.521	34.703	1.00	40.08	○
원자	3496	○	HOH W 603	-5.861	12.210	42.585	1.00	24.72	○
원자	3497	○	HOH W 604	-8.955	11.465	43.451	1.00	34.28	○
원자	3498	○	HOH W 605	3.221	22.746	27.353	1.00	27.64	○
원자	3499	○	HOH W 606	-16.226	5.757	30.752	1.00	34.40	○
원자	3500	○	HOH W 607	-6.721	19.447	38.399	1.00	43.41	○
원자	3501	○	HOH W 608	-11.898	0.766	5.528	1.00	41.85	○
원자	3502	○	HOH W 609	-5.066	11.504	7.144	1.00	37.24	○
원자	3503	○	HOH W 610	-22.369	25.575	26.590	1.00	44.69	○
원자	3504	○	HOH W 611	-10.219	26.177	19.149	1.00	29.52	○
원자	3505	○	HOH W 612	-1.609	19.413	14.017	1.00	33.56	○
원자	3506	○	HOH W 613	4.700	13.529	20.901	1.00	30.87	○
원자	3507	○	HOH W 614	3.107	15.182	22.806	1.00	36.91	○
원자	3508	○	HOH W 615	-3.991	23.412	16.797	1.00	33.21	○
원자	3509	○	HOH W 616	4.807	-3.394	40.896	1.00	26.91	○
원자	3510	○	HOH W 617	1.697	7.155	20.800	1.00	30.08	○
원자	3511	○	HOH W 618	-11.564	-2.380	18.140	1.00	39.20	○
원자	3512	○	HOH W 619	-13.459	0.701	19.759	1.00	32.30	○
원자	3513	○	HOH W 620	-21.929	16.425	19.619	1.00	43.86	○
원자	3514	○	HOH W 621	-18.995	18.796	13.183	1.00	38.42	○
원자	3515	○	HOH W 622	-17.500	16.957	8.479	1.00	39.20	○
원자	3516	○	HOH W 623	-18.584	10.462	0.984	1.00	49.75	○

[0663]

원자	3517	○	HOH W 624	-1.689	7.637	46.558	1.00	44.24	○
원자	3518	○	HOH W 625	-5.544	0.360	44.496	1.00	26.11	○
원자	3519	○	HOH W 626	-1.845	-5.706	42.625	1.00	28.22	○
원자	3520	○	HOH W 627	-7.810	-7.058	44.426	1.00	26.36	○
원자	3521	○	HOH W 628	-9.091	-1.938	46.371	1.00	32.33	○
원자	3522	○	HOH W 629	-8.079	3.917	46.830	1.00	32.07	○
원자	3523	○	HOH W 630	-8.978	-24.957	32.160	1.00	25.73	○
원자	3524	○	HOH W 631	1.918	-3.343	25.978	1.00	23.98	○
원자	3525	○	HOH W 632	-6.787	16.620	39.445	1.00	25.33	○
원자	3526	○	HOH W 633	0.099	11.308	42.995	1.00	23.18	○
원자	3527	○	HOH W 634	-16.388	-4.863	36.397	1.00	25.88	○
원자	3528	○	HOH W 635	10.290	8.659	40.738	1.00	23.30	○
원자	3529	○	HOH W 636	-7.725	-29.211	10.406	1.00	26.70	○
원자	3530	○	HOH W 637	-17.712	-25.639	32.105	1.00	29.88	○
원자	3531	○	HOH W 638	2.701	0.440	45.518	1.00	29.53	○
원자	3532	○	HOH W 639	-15.151	-12.957	23.893	1.00	29.76	○
원자	3533	○	HOH W 640	-35.626	-20.012	0.086	1.00	45.54	○
원자	3534	○	HOH W 641	-9.469	-19.060	6.461	1.00	45.91	○
원자	3535	○	HOH W 642	-17.551	-14.320	6.704	1.00	42.38	○
원자	3536	○	HOH W 643	-2.631	22.940	37.209	1.00	30.23	○
원자	3537	○	HOH W 644	-20.337	-12.020	18.768	1.00	30.14	○
원자	3538	○	HOH W 645	-23.313	-15.294	18.757	1.00	37.24	○
원자	3539	○	HOH W 646	-10.698	-21.036	7.766	1.00	38.06	○
원자	3540	○	HOH W 647	-2.682	-5.162	44.835	1.00	39.66	○
원자	3541	○	HOH W 648	-19.591	-35.121	5.603	1.00	32.03	○
원자	3542	○	HOH W 649	9.307	9.691	27.931	1.00	28.31	○
원자	3543	○	HOH W 650	-1.605	25.746	21.137	1.00	29.95	○
원자	3544	○	HOH W 651	-17.148	-9.099	-3.068	1.00	36.38	○
원자	3545	○	HOH W 652	-17.242	17.832	37.024	1.00	32.96	○
원자	3546	○	HOH W 653	-6.518	-2.554	12.665	1.00	41.45	○
원자	3547	○	HOH W 654	-16.701	12.587	17.808	1.00	28.83	○
원자	3548	○	HOH W 655	-5.608	-19.638	4.184	1.00	39.47	○
원자	3549	○	HOH W 656	11.330	5.299	26.474	1.00	32.36	○
원자	3550	○	HOH W 657	-16.439	-2.000	36.299	1.00	38.09	○
원자	3551	○	HOH W 658	-6.485	-18.160	37.598	1.00	39.80	○
원자	3552	○	HOH W 659	3.939	-3.916	43.300	1.00	31.13	○
원자	3553	○	HOH W 660	-15.384	-31.429	28.890	1.00	27.37	○
원자	3554	○	HOH W 661	-40.328	-13.398	9.658	1.00	36.21	○
원자	3555	○	HOH W 662	-9.574	-21.769	37.452	1.00	38.86	○
원자	3556	○	HOH W 663	-4.216	10.859	9.937	1.00	45.15	○
원자	3557	○	HOH W 664	-6.764	-32.872	22.648	1.00	39.27	○
원자	3558	○	HOH W 665	4.766	9.437	19.966	1.00	35.94	○
원자	3559	○	HOH W 666	7.455	-0.935	41.916	1.00	41.42	○
원자	3560	○	HOH W 667	11.790	-0.488	32.706	1.00	39.38	○
원자	3561	○	HOH W 668	-17.547	7.966	31.049	1.00	30.71	○
원자	3562	○	HOH W 669	-22.145	9.870	26.121	1.00	38.43	○
원자	3563	○	HOH W 670	-20.898	9.657	31.006	1.00	45.35	○
원자	3564	○	HOH W 671	-24.162	6.650	14.644	1.00	37.63	○
원자	3565	○	HOH W 672	-19.626	14.215	7.115	1.00	43.28	○
원자	3566	○	HOH W 673	-19.184	15.532	10.260	1.00	43.63	○
원자	3567	○	HOH W 674	-24.099	13.420	14.560	1.00	35.98	○
원자	3568	○	HOH W 675	-24.487	9.116	23.719	1.00	42.28	○
원자	3569	○	HOH W 676	-7.220	1.614	10.311	1.00	39.24	○
원자	3570	○	HOH W 677	-13.735	11.957	38.568	1.00	37.02	○
원자	3571	○	HOH W 678	-24.709	-6.787	-3.065	1.00	44.50	○

[0664]

원자	3572	○	HOH W 679	-30.963	-8.326	-1.786	1.00	38.52	○
원자	3573	○	HOH W 680	-28.011	-23.355	0.538	1.00	46.03	○
원자	3574	○	HOH W 681	6.256	3.141	22.428	1.00	34.50	○
원자	3575	○	HOH W 682	8.269	11.757	25.666	1.00	35.57	○
원자	3576	○	HOH W 683	1.533	7.650	45.463	1.00	36.83	○
원자	3577	○	HOH W 684	-10.929	20.884	14.703	1.00	27.30	○
원자	3578	○	HOH W 685	-16.687	-1.227	31.322	1.00	34.49	○
원자	3579	○	HOH W 686	-10.594	-3.458	23.819	1.00	34.73	○
원자	3580	○	HOH W 687	-10.076	-3.266	20.053	1.00	31.57	○
원자	3581	○	HOH W 688	-6.341	-4.252	22.649	1.00	38.67	○
원자	3582	○	HOH W 689	-14.206	-2.269	8.985	1.00	39.01	○
원자	3583	○	HOH W 690	-17.017	-3.292	46.868	1.00	45.86	○
원자	3584	○	HOH W 691	-9.047	-6.104	46.557	1.00	39.86	○
원자	3585	○	HOH W 692	-12.587	-14.066	24.333	1.00	35.27	○
원자	3586	○	HOH W 693	-15.903	-20.078	35.287	1.00	34.71	○
원자	3587	○	HOH W 694	-17.853	-30.531	30.440	1.00	38.13	○
원자	3588	○	HOH W 695	-16.901	-32.067	23.836	1.00	36.27	○
원자	3589	○	HOH W 696	-14.639	-33.038	24.369	1.00	42.76	○
원자	3590	○	HOH W 697	-17.861	-32.991	15.916	1.00	43.00	○
원자	3591	○	HOH W 698	-19.710	-32.451	14.184	1.00	36.07	○
원자	3592	○	HOH W 699	-1.805	10.726	43.920	1.00	37.85	○
원자	3593	○	HOH W 700	0.245	17.607	41.383	1.00	40.42	○
원자	3594	○	HOH W 701	-24.478	15.410	15.865	1.00	51.66	○
원자	3595	○	HOH W 702	-23.107	3.151	8.887	1.00	41.69	○
원자	3596	○	HOH W 703	-13.372	20.361	29.208	1.00	36.79	○
원자	3597	○	HOH W 704	-20.277	2.830	10.049	1.00	41.79	○
원자	3598	○	HOH W 705	-26.251	-4.626	-4.755	1.00	44.59	○
원자	3599	○	HOH W 706	-23.181	-16.517	21.345	1.00	34.78	○
원자	3600	○	HOH W 707	-15.088	-14.195	2.651	1.00	37.47	○
원자	3601	○	HOH W 708	9.096	10.280	42.002	1.00	38.22	○
원자	3602	○	HOH W 709	-31.375	-10.882	-1.954	1.00	39.23	○
원자	3603	○	HOH W 710	-22.875	-34.970	-1.453	1.00	38.62	○
원자	3604	○	HOH W 711	12.023	1.583	39.188	1.00	35.24	○
원자	3605	○	HOH W 712	-8.539	-19.832	-10.528	1.00	43.05	○
원자	3606	○	HOH W 713	-14.847	29.667	21.417	1.00	38.57	○
원자	3607	○	HOH W 714	-17.487	26.781	30.405	1.00	35.07	○
원자	3608	○	HOH W 715	9.817	0.134	39.814	1.00	33.47	○
원자	3609	○	HOH W 716	-3.304	21.603	39.371	1.00	56.99	○
원자	3610	○	HOH W 717	-13.510	-12.755	14.071	1.00	33.66	○
원자	3611	○	HOH W 718	-14.555	-8.812	26.160	1.00	32.65	○
원자	3612	○	HOH W 719	-26.444	-22.733	20.513	1.00	41.61	○
원자	3613	○	HOH W 720	-21.920	-13.798	-4.676	1.00	42.42	○
원자	3614	○	HOH W 721	-10.602	-14.788	44.542	1.00	39.52	○
원자	3615	○	HOH W 722	-12.133	-8.492	8.067	1.00	38.14	○
원자	3616	○	HOH W 723	-14.469	-31.919	33.144	1.00	33.64	○
원자	3617	○	HOH W 724	-36.342	-7.658	6.870	1.00	36.83	○
원자	3618	○	HOH W 725	-0.639	23.471	19.643	1.00	38.79	○
원자	3619	○	HOH W 726	-8.338	-22.755	28.821	1.00	37.08	○
원자	3620	○	HOH W 727	-11.025	-36.039	9.326	1.00	46.76	○
원자	3621	○	HOH W 728	-11.744	-19.152	-7.938	1.00	38.97	○
원자	3622	○	HOH W 729	-15.402	-13.197	27.634	1.00	38.55	○
원자	3623	○	HOH W 730	-10.296	-24.819	30.039	1.00	41.80	○
원자	3624	○	HOH W 731	-12.921	-19.822	41.188	1.00	33.00	○
원자	3625	○	HOH W 732	13.393	7.336	33.798	1.00	35.87	○
원자	3626	○	HOH W 733	-27.293	-18.355	20.786	1.00	41.24	○

[0665]

원자	3627	O	HOH W 734	-6.448	19.350	9.844	1.00	44.49	O
원자	3628	O	HOH W 735	-19.860	-5.245	42.361	1.00	41.62	O
원자	3629	O	HOH W 736	-30.306	-14.500	19.382	1.00	41.32	O
원자	3630	O	HOH W 737	-16.918	30.827	21.795	1.00	50.39	O
원자	3631	O	HOH W 738	-13.221	-25.401	34.257	1.00	38.89	O
원자	3632	O	HOH W 739	-27.161	-26.802	2.573	1.00	33.63	O
원자	3633	O	HOH W 740	-11.449	12.710	42.956	1.00	36.60	O
원자	3634	O	HOH W 741	-10.838	27.330	22.536	1.00	47.83	O
원자	3635	O	HOH W 742	-9.659	-19.612	16.326	1.00	46.80	O
원자	3636	O	HOH W 743	-21.049	5.899	-1.234	1.00	45.30	O
원자	3637	O	HOH W 744	-6.418	26.814	34.285	1.00	39.41	O
원자	3638	O	HOH W 745	-36.117	-6.079	8.649	1.00	47.81	O
원자	3639	O	HOH W 746	-18.235	0.901	38.751	1.00	39.64	O
원자	3640	O	HOH W 747	-10.474	1.692	0.133	1.00	40.40	O
원자	3641	O	HOH W 748	-11.850	-11.777	-0.062	1.00	44.61	O
원자	3642	O	HOH W 749	-14.284	16.866	1.353	1.00	40.34	O
원자	3643	O	HOH W 750	-0.652	-13.819	26.307	1.00	37.72	O
원자	3644	O	HOH W 751	-16.718	18.776	24.986	1.00	35.76	O
원자	3645	O	HOH W 752	1.865	25.663	24.649	1.00	47.61	O
원자	3646	O	HOH W 753	-13.737	24.546	15.075	1.00	37.78	O
원자	3647	O	HOH W 754	-9.395	-6.980	23.658	1.00	37.95	O
원자	3648	O	HOH W 755	-7.242	-17.338	3.484	1.00	35.71	O
원자	3649	O	HOH W 756	-14.551	7.995	36.684	1.00	42.33	O
원자	3650	O	HOH W 757	6.004	-10.173	33.271	1.00	43.20	O
원자	3651	O	HOH W 758	-22.433	-25.916	24.612	1.00	44.28	O
원자	3652	O	HOH W 759	-11.987	33.018	34.560	1.00	45.59	O
원자	3653	O	HOH W 760	-34.763	-33.480	16.275	1.00	41.73	O
원자	3654	O	HOH W 761	-19.578	24.676	30.283	1.00	41.97	O
원자	3655	O	HOH W 762	-11.338	15.011	37.069	1.00	44.56	O
원자	3656	O	HOH W 763	-24.696	21.287	30.967	1.00	42.14	O
원자	3657	O	HOH W 764	-16.602	15.421	38.319	1.00	45.73	O
원자	3658	O	HOH W 765	-19.820	-5.270	39.671	1.00	45.41	O
원자	3659	O	HOH W 766	-15.889	-6.150	45.231	1.00	40.67	O
원자	3660	O	HOH W 767	10.088	4.184	24.167	1.00	37.00	O
원자	3661	O	HOH W 768	5.869	-2.731	24.759	1.00	44.55	O
원자	3662	O	HOH W 769	-13.598	-13.136	-1.207	1.00	43.50	O
원자	3663	O	HOH W 770	-16.943	-12.615	-4.052	1.00	42.67	O
원자	3664	O	HOH W 771	-19.506	-15.461	8.721	1.00	34.82	O
원자	3665	O	HOH W 772	-6.812	24.654	17.245	1.00	38.59	O
원자	3666	O	HOH W 773	-6.135	26.262	19.363	1.00	43.16	O
원자	3667	O	HOH W 774	-3.497	26.708	19.343	1.00	42.73	O
원자	3668	O	HOH W 775	6.433	11.419	20.694	1.00	38.53	O
원자	3669	O	HOH W 776	8.201	11.377	22.722	1.00	44.78	O
원자	3670	O	HOH W 777	-22.217	20.942	19.327	1.00	45.24	O
원자	3671	O	HOH W 778	-4.105	12.384	2.883	1.00	47.83	O
원자	3672	O	HOH W 779	-11.571	-1.576	1.513	1.00	40.69	O
원자	3673	O	HOH W 780	-36.583	-21.486	19.922	1.00	47.00	O
원자	3674	O	HOH W 781	-3.029	-33.084	-1.044	1.00	42.25	O
원자	3675	O	HOH W 782	7.916	-2.787	43.504	1.00	52.20	O
원자	3676	O	HOH W 783	-20.356	3.411	23.314	1.00	39.22	O

[0666]

[0667]

3. 전체 복합체 구조:

[0668]

LT1009 Fab 단편 구조는 표준 이뮤노글로불린 도메인 폴드를 나타내었다. 항체의 구조적 신규성은 도 3a에 나타난 바와 같이, 생물활성 지질 ($K_D = 10^{-5} \sim \text{nM}$)에 대한 그의 높은 친화성 결합, 및 SIP 결합에서의 한 쌍의 Ca^{2+} 이온의 직접적 참여로부터 유래하였다. 이는 결정 구조에서 항체 및 그의 에피토프를 가교시키는 금속 이온의 최초 공지된 예인 것으로 여겨진다.

[0669]

SIP 리간드는 그의 복합체-결합 상태에서 약간 컬(cur1)진 입체구조가 이상적 입체화학, 결합 길이 및 각도에 가까운 정밀화 전자 밀도에 완벽하게 적합하기 때문에 이를 채택한다. 2개의 가교 금속 이온 이외에도, SIP:LT1009Fab 복합체 구조의 가장 두드러진 특징은 그의 항체에 의해 리간드가 거의 완전히 탐식되는 정도 (대략 70%)이다. 면역화를 위해 유도체화된 SIP 합텐을 제조하는 경우, 노출부는 부착 지점인 탄화수소 꼬리의 말단 탄소 원자 및 대부분의 포스페이트 머리를 포함한다. 따라서, LT1009 Fab는 거의 모든 SIP 원자와 친밀하게 접촉한다.

[0670]

본 발명의 정밀화 구조 내의 금속 이온의 공급원을 결정하기 위한 노력으로, 본 발명자들은 용액 중의 복합체에 대해 유도 커플링 혈장 (ICP) 분광분석법을 수행하였다. 이들 연구에서 결정화 이전에 단백질의 복합체에 대해 대략 2:1 화학량론적 비에서 Ca^{2+} 의 존재가 나타났다. Mg^{2+} 또는 Mn^{2+} 이온은 이들 복합체에 존재하지 않았다. 이 결과는 본 발명자들이 X선 구조에서 관찰한 2개의 이온 또는 Ca^{2+} 가 항체/리간드 복합체에 대해 고유한 반면,

전자 밀도에서 관찰된 Mg^{2+} 이온 및 에틸렌 글리콜 분자는 결정이 성장된 조건의 결과로서 거의 확실히 나타나는 것을 보여준다.

[0671] 두드러지게, 이들 2개의 칼슘 원자는 항체 경쇄의 측쇄와 지질의 포스페이트 기 사이의 상호작용을 조정하는 것으로 보여졌다. 금속 가교의 이러한 유형은 항체-항원 상호작용에서 매우 비정상적이다. 특히, 칼슘 원자는 무손상 IgG의 정제, 단백질분해적 소화, Fab 정제 및 광범위한 투석 전반에 걸쳐 결합된 채로 유지되었고, 이들 모두는 첨가된 칼슘이 없는 완충제에서 수행하였다. 칼슘에 대한 LT1009의 이러한 명백한 강한 친화성은 결정 구조와 일치하였으며; LT1009의 칼슘 원자 및 배위결합된 산소 원자 사이의 모든 거리는 2.3 Å 미만이었으며, 양호한 기하학적 구조를 나타내었다. 구조에서, 금속 원자는 CDR L1의 아스파르트산 D30 및 D32로부터의 두 2가 상호작용을 포함하여, 4개의 아스파르트산 잔기의 측쇄에 의해 배위결합되었다 (도 3a). 흥미롭게도, 비결합 전체 LT1009 IgG 또는 Fab 단편을 ICP로 분석한 경우, 검출된 Ca^{2+} 의 양은 결합 부위당 하나 미만의 금속 이온에 상응하였다.

[0672] LT1009-S1P 상호작용에서의 칼슘의 역할을 금속 킬레이트화제를 이용하여 조사하였다. 일반적으로 킬레이트 2가 금속인 EDTA, 또는 특이적으로 킬레이트 Ca^{2+} 인 EGTA를 사용하는 LT1009의 적정에서, 약 100배 과량의 킬레이터가 S1P 결합을 파괴하는 것으로 나타났다 (도 3b). 이론에 얽매이지 않기를 바라면서, 이는 결합 금속의 대체물보다 결합 Ca^{2+} 에 대해 S1P와 경쟁하는 EDTA/EGTA로 인한 것 같고, 이는 고농도의 EDTA로 항체를 스파이킹한 후에 LT1009를 광범위하게 투석하는 것이 항체가 불활성이 되도록하지 않기 때문이다. 전체 LT1009 IgG가 50 μM EDTA 또는 EGTA로 먼저 예비 배양된 경우, S1P 결합은 Mg^{2+} 또는 Ca^{2+} 의 첨가에 의해 해방될 수 있다. 이러한 결과는 Mg^{2+} 및 Ca^{2+} 가 둘 다 LT1009 항체 및 그의 S1P 에피토프를 가교할 수 있음을 시사하며, 복합체에서의 Ca^{2+} 의 매우 안정한 결합을 설명한다.

[0673] 배위권은 LT1009 경쇄로부터의 양쪽 아미노산 측쇄 및 S1P의 포스페이트 기로 구성되었다. Ca^{2+} 는 둘 다 하나의 칼슘 (Ca1로 지정)에 대한 항체 경쇄의 아스파르트산 D31 또는 다른 칼슘 (Ca2로 지정)에 대한 항체 경쇄의 아스파르트산 D92로부터의 하나의 말단 $syn\ n^1$ 결합을 통해 8면체로 배위 결합된다. 경쇄의 위치 30 및 32에서의 아스파르트산의 측쇄와의 2개의 가교 상호작용은 각각의 금속 이온에 대한 또 다른 쌍의 결합을 제공한다. 물 분자의 2개의 별도의 쌍은 이온에 대하여 대칭적으로 유사한 위치를 차지하여 제4 및 제5 리간드를 제공한다. 최종적으로, S1P의 포스페이트 머리기로부터의 산소 원자는 가교를 통해 양쪽 이온의 배위를 완성한다. 이 리간드 배열은 2개의 Ca^{2+} 가 그들 사이에 직접적으로 원자를 임의로 연결하지 않으면서 서로 3.81 Å 이내에 포함되도록 한다.

[0674] 포스페이트 머리기로부터의 산소 및 2개의 결합 Ca^{2+} 원자와 사이의 이 정전기 상호작용 이외에도, 또한 LT1009 및 S1P의 아미노 알콜 영역 사이의 수소 결합이 존재한다. S1P의 C2-아미노 및 C3-히드록실기는 둘 다 2개의 수소 결합에 참여한다. 단지 LT1009 경쇄의 글루탐산 E50의 카르복실산기와 S1P의 아미노기 사이의 수소 결합만이 아미노산 측쇄를 포함한다. 이 상호작용은 특이성에 있어서 결정적인 것으로 여겨진다. C3-히드록실 모이어티는 글리신 99 및 세린 100 (둘 다 CDR-H3으로부터)의 주쇄 아미드와 수소 결합을 형성한다.

[0675] S1P 및 LT1009 Fab 사이에 남아있는 접촉은 사실상 소수성이다. 이들은 경쇄로부터의 아미노산 잔기 류신 L94와 페닐알라닌 F96, 및 항체 중쇄로부터의 트레오닌 T33, 히스티딘 H35, 알라닌 A50, 세린 S52, 히스티딘 H54, 이소류신 I56, 리신 K58, 페닐알라닌 F97, 티로신 Y98, 트레오닌 T100A 및 트립토판 W100C (카바트 넘버링)를 포함한다. 이들의 일부는 극성 또는 대전된 측쇄를 함유하지만, 각각 밀접하게 패키징된 탄소 원자의 네트워크를 생성하는데, 및 지질 지방족 꼬리를 둘러싼 소수성 채널을 생성하는데 기여한다. 중쇄의 CDR-H3 루프는, 항체에 결합하는 S1P에서, 지질의 상단 위에서 접히는 것으로 보여지고, 여기서 티로신 Y98은 결합 S1P 분자를 통과하여 반데르발스 힘을 통해 중쇄의 위치 58의 리신 및 경쇄의 위치 94의 류신의 측쇄에 고정시키는 "게이트 (gate)" 또는 "래치(latch)"로서 기능하는 것으로 여겨진다.

[0676] Fab-S1P 상호작용에서의 2가 금속에 대한 기능 역할의 이득을 입증하기 위해, 고정화된 S1P 유도체에 결합하는 LT1009 Fab를 칼슘의 존재 및 부재하에 표면 플라즈몬 공명 (SPR)을 이용하여 측정하였다. LT1009 Fab를, 술포-MBS 커플링을 이용하여 프로테온(Protein) GLM 센서 칩 상에 코팅된 C18 티올화S1P (S1P-SH)에 통과시켰다. 결과는, 50 μM $CaCl_2$ 의 존재가 평형 해리 결합 상수 (K_D)를 100배 넘게 감소시킴으로써 복합체 형성을 유의하게

촉진하는 것을 나타내었다 (표 12). 이들 데이터는 결정 구조, 돌연변이유발, 및 칼슘을 비롯한 2가 금속이 LT1009 Fab-S1P 복합체의 형성에 있어서 주요 역할을 담당한다는 것을 입증하는 킬레이터의 존재 하의 결합 연구와 전적으로 일치하였다.

표 12

칼슘의 존재 및 부재 하에서의 S1P에 대한 LT1009 결합

완충제 10 mM HEPES pH 7.4, 150 mM NaCl, 0.005% 트윈-20, 0.1 mg/ml BSA	S1P-SH 밀도 (RU)	ka (M ⁻¹ s ⁻¹)	kd (s ⁻¹)	K _D (nM)
CaCl ₂ 함유하지 않음	600	5.5E+4	7.03E-3	131
+ 50 μM CaCl ₂	900	3.03E+5	3.00E-4	0.99

[0677]

[0678] **실시예 18: 항체-지질 복합체의 돌연변이유발 및 생화학적 특성화**

[0679] 엘파스의 면역 Y2 기술은 많은 항체 변이체의 지질-결합 특성을 신속하게 분석하기 위한 강력하며 민감하고 확고한 방법을 제공한다. 이 플랫폼은 엘파스의 특허 출원 US20070281320 (대리인 문서 번호 LPT-3100-UT1), US20080138334 (대리인 문서 번호 LPT-3100-UT2) 및 US20080090303A1 (대리인 문서 번호 LPT-3100-UT3)에 개시되어 있으며, 이들 모두가 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 포함된다.

[0680] 면역 Y2 플랫폼은 면역원 제조, 및 검출 및 특성화 방법에 있어서 유도체화된 생물활성 지질에 의존한다. 지방족 지질 쇄의 말단 탄소에 공유적으로 부착된 고도로 반응성인 술포히드릴 기는, 표면 플라즈마 공명 (SPR) 칩에 직접적으로 결합되거나 단백질 (예를 들어, 알부민)과 접합되는 티올화 S1P 및 LPA (C12 및 C18 이소형 포함)를 가능하게 하여 효소 면역흡착 검정 (ELISA)을 위한 코팅 물질로서 작용한다. 이 기술로, 직접적으로, 또는 플레이트에 코팅된 지질 및 용액에 존재하는 다른 지질 사이의 경쟁을 통해 항체-지질 상호작용을 연구할 수 있다. 이 경쟁 ELISA로 야생형 (WT) 또는 돌연변이체 항체의 다양한 구조적으로 관련된 지질에 대한 교차반응성을 측정하였다. ELISA는 실시예 1 및 2, 및 하기에 기재되어 있다. ELISA 결과에서 항-S1P 및 항-LPA 항체 LT1009 및 LT3015가 그의 지질 표적에 고도로 특이적이라는 것이 확인되었다. 직접 결합 ELISA, 경쟁 ELISA 및 SPR 방법을 이용하여 지질을 인지하고 그에 결합하는 이들 변이체의 능력에 대한 항-S1P 및 항-LPA 항체의 가변 도메인에서의 아미노산 돌연변이의 효과를 측정하였다.

[0681] **1. 항체 변이체의 생산**

[0682] 이들 기술은 여러 실용적인 이점, 예컨대 실험을 수행하는데 필요한 물질의 상대적으로 적은 양을 갖는다. SPR은 오직 마이크로그램 단위의 양을 필요로 하는 반면, 직접-결합 및 경쟁 ELISA는 특정 항체의 단지 나노그램 단위를 사용한다. 따라서, 본질적으로 임의의 바람직한 돌연변이를 갖는 항체는 일시적으로 HEK 293 세포를 형질감염시킴으로써 생산될 수 있다. 이러한 배양은 전형적으로 항체의 10-50 μg/ml을 생산함으로써, 소량의 시약을 필요로 하고 비용 효율적 효과적인 방법을 제공하여 각각의 항체 변이체를 충분히 특성화하기에 충분한 물질을 생성한다. 이들 실험의 또 다른 이점은 결합 연구가 맑아진 상청액을 사용하여 수행될 수 있으며 그로 인해 정제 단계를 생략할 수 있다는 것이다. 그러나, 상청액 내로 분비되는 항체는 원하는 경우 단백질-A 친화성 크로마토그래피를 이용하여 용이하게 정제된다. 이 생산 기술을 이용하여, 여러 항체 변이체를 동시에 연구할 수 있다. 결정 구조에서 지질에 접촉하는 아미노산의 포괄적 분석을 평가하여, 지질 결합 및 특이성에 대한 그의 효과를 결정할 수 있다.

[0683] a. 돌연변이유발. 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인 내에 돌연변이를 함유하는 플라스미드 구축물을 퀵체인지 부위-지정 돌연변이유발 키트 (스트라타진, 캘리포니아주 샌디에고, Cat. 번호 200524)를 이용하여 생성하였다. 개별 반응을, 50 ng의 이중-가닥 DNA 주형, 2.5 U의 Pfu 울트라 HF DNA 폴리머라제 및 그의 상응하는 완충제 (스트라타진, Cat. 번호 200524), 10 mM dNTP 혼합물 및 125 ng의 각각의 돌연변이유발성 올리고뉴클레오티드 (키트에 제공) (5 mM 트리스-HCl (pH 8.0) 중에 재현탁됨), 및 0.1 mM EDTA를 사용하여 수행하였다. 초기 변성을 95°C에서 30 초 동안 수행하고, 이어서 16 사이클의 증폭 (95°C 30초, 55°C 1분 및 68°C 8분)을 수행하였다. 온도 사이클링 후, 최종 반응물을 37°C에서 1 시간 동안 DpnI 소화물로 소화시켜 메틸화 모 DNA를 제거하였다. 생성된 돌연변이체를 항체반응을 일으키는 XL1-블루 이.콜라이로 형질전환시키고, 50 μg/ml 암피실린을 함유하

는 LB-한천에 플레이팅하였다. 콜로니를 DNA 서열분석에 의해 스크리닝하여 돌연변이의 존재를 확인하였다. 각각의 돌연변이체를 1 리터 진탕기 플라스크에서 배양하고, 퀴아젠 (캘리포니아주 발렌시아)으로부터의 엔도프리 플라스미드 정제 키트 (Cat. 번호 12362)를 이용하여 정제하였다.

[0684] b. 포유동물 세포의 돌연변이체 항체의 발현 및 생산. 돌연변이를 함유하는 정제된 플라스미드를 인간 배아 신장 세포주 293F 내로 293펙틴을 사용하여 형질감염시키고, 배양을 위해 293F-프리스타일 배지 (인비트로젠)를 사용하였다. 경쇄 및 중쇄 플라스미드를 둘 다 제조업체의 지침에 따라 0.5 µg/mL로 형질감염시켰다. 순도 및 구조적 완전성을 SDS-PAGE를 이용하여 판단하였다. 감소 조건하에, 중쇄 및 경쇄의 예상된 질량은 25 kDa 및 50 kDa인 반면, 단일 밴드는 비-감소 조건하에 약 150 kDa의 예상 질량으로 관찰되었다.

[0685] c. 돌연변이체 항체의 정제. 일시적 형질감염으로부터 발현된 돌연변이체 항체를, 야생형 항체에 대해 기재한 바와 같이 단백질-A 친화성 크로마토그래피를 이용하여 정제하였다. 항체 농도는 정량적 ELISA를 이용하여 측정하였다.

[0686] d. 정량적 ELISA. 염소-항 인간 IgG-Fc 항체 (베틸(Bethyl), 텍사스주 몽고메리, Cat 번호 A80-104A, 1 mg/ml)를 카르보네이트 완충제 (100 mM NaHCO₃, 33.6 mM Na₂CO₃, pH 9.5)로 1:100 희석하였다. 플레이트를 100 ul/웰의 코팅 용액으로 코팅하고, 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 플레이트를 TBS-T (50 mM 트리스, 0.14 M NaCl, 0.05% 트윈-20, pH 8.0)로 4회 세척하고, 200 µl/웰의 TBS/BSA (50 mM 트리스, 0.14 M NaCl, + 1% BSA, pH 8.0)로 37°C에서 1시간 동안 차단하였다. 샘플 및 표준물을 비-결합 플레이트 상에서 복제를 수행하기에 충분한 부피로 제조하였다.

[0687] 표준물을, TBS-T/BSA (50 mM 트리스, 0.14 NaCl, 1% BSA, 0.05 % 트윈-20, pH 8.0) 중에 인간 참조 혈청 (베틸 RS10-110; 4 mg/ml)을 희석함으로써 다음의 희석물로 제조하였다: 500 ng/ml, 250 ng/ml, 125 ng/ml, 62.5 ng/ml, 31.25 ng/ml, 15.625 ng/ml, 7.8125 ng/ml 및 0.0 ng/ml. 샘플을, 샘플 OD가 상기 표준 곡선의 범위 내에 속하도록 (가장 선형인 범위는 125 ng/ml 내지 15.625 ng/ml임) TBS-T/BSA 중에 적절히 희석하여 제조하였다. 플레이트를 TBS-T로 4회 세척한 후, 표준물/샘플 제제 100 µl를 각 웰에 첨가하고, 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 플레이트를 TBS-T로 4회 세척한 후, TBS-T/BSA 중에 1:150,000 희석된 100 ul/웰의 HRP-염소 항-인간 IgG 항체 (베틸 A80-104P, 1 mg/ml)와 함께 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 TBS-T로 추가 4회 세척하고, 4°C에서 100 µl/웰의 TMB 기질을 이용하여 발색시켰다. 7 분 후, 100 µl/웰의 1 M H₂SO₄를 첨가함으로써 반응을 중지시켰다. 450 nm에서 OD를 측정하였다. 데이터를 그래프패드 프리즘 (Graphpad Prizm) 소프트웨어를 사용하여 분석하였다.

[0688] e. 직접 결합 ELISA. 마이크로타이터 ELISA 플레이트 (코스타, 코닝 인크, 매사추세츠주 로웰, Cat 번호 336 1)를 37°C에서 1 시간 동안 0.1 M 카르보네이트 완충제 (pH 9.5)에 희석된 탈지 BSA에 접합된 S1P 또는 LPA로 밤새 코팅시켰다. 플레이트를 PBS (137 mM NaCl, 2.68 mM KCl, 10.1 mM Na₂HPO₄, 1.76 mM KH₂PO₄; pH 7.4)로 세척하고, PBS/BSA/트윈-20을 사용하여 실온에서 1시간 동안 또는 4°C에서 밤새 차단하였다. 1차 인큐베이션 (실온에서 1시간)을 위해, 야생형 또는 돌연변이체 항체의 희석 곡선 (0.4 µg/mL, 0.2 µg/mL, 0.1 µg/mL, 0.05 µg/mL, 0.0125 µg/mL 및 0 µg/mL)을 만들었다 (100 µl/웰). 플레이트를 세척하고, 100 µl/웰의 HRP 결합 염소 항-마우스 (1:20,000 희석) (잭슨 이뮤노리서치(Jackson Immunoresearch), 펜실베이니아주 웨스트 그로브, Cat 번호 115-035-003) 또는 HRP 결합 염소 항-인간 (H+L) (1:50,000 희석) (잭슨, Cat 번호 109-035-003)과 함께 실온에서 1 시간 동안 인큐베이션하였다. 세척한 후, 퍼옥시다제를 테트라메틸벤지딘 기질 (시그마, cat 번호 T0440)로 발색시키고, 1 M H₂SO₄를 첨가하여 쉐킹하였다. 썬모 멀티스칸(Thermo Multiskan) EX를 이용하여 광학 밀도 (OD)를 450nm에서 측정하였다. 기초 자료를 그래프패드 소프트웨어로 옮기고, 절반 최대 효과 (EC₅₀) 및 최대 결합 흡광도 (V_{max})를 생성하는 지질 농도를 포화 결합 곡선의 4-파라미터 비선형 최소 자승법을 이용하여 계산하였다.

[0689] f. 지질 경쟁 검정. WT/돌연변이체 항체에 의해 직접-S1P 또는 직접-LPA 결합을 억제하는 용액 중 다양한 지질의 능력을, ELISA 검정 포맷을 이용하여 시험하였다. 마이크로타이터 ELISA 플레이트 (코스타, Cat 번호 336 1)를 37°C에서 1시간 동안 0.1 M 카르보네이트 완충제 (pH 9.5)에 희석된 S1P로 코팅하였다. 플레이트를 PBS (137 mM NaCl, 2.68 mM KCl, 10.1 mM Na₂HPO₄, 1.76 mM KH₂PO₄; pH 7.4)로 세척하고, PBS/BSA/트윈-20을 사용하여 실온에서 1시간 동안 또는 4°C에서 밤새 차단하였다. 1차 인큐베이션을 위해, 0.4 µg/mL의 항체 및 지정된 양의 지질을 ELISA 플레이트의 웰에 첨가하고, 실온에서 1 시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 세척하고,

실온에서 1 시간 동안 웰 당 100 μl 의 HRP 접합 염소 항-마우스 (1:20,000 희석) (잭슨, Cat 번호 115-035-003) 또는 HRP 접합 염소 항-인간 (H+L) (1:50,000 희석) (잭슨, Cat 번호 109-035-003)와 함께 인큐베이션하였다. 세척한 후, 퍼옥시다제 반응을 테트라메틸벤지딘 기질로 발색시키고, 1 M H_2SO_4 를 첨가함으로써 중지시켰다. 광학 밀도 (OD)를 써모 멀티스캔 EX를 이용하여 450nm에서 측정하였다. 최대 결합 흡광도 (V_{max}) 및 퍼센트 억제율, 엑셀 소프트웨어를 이용하는 라인위버-버크(Lineweaver-Burke) 플롯의 선형 회귀에 의해 계산하였다.

[0690] g. 표면 플라즈몬 공명. 모든 결합 데이터를 프로테온 광학 바이오센서 (바이오래드(BioRad), 캘리포니아주 허클레스) 상에 수집하였다. 티올화 지질을 말레이미드 변형된 GLC 센서 칩 (Cat. 번호 176-5011)에 커플링시켰다. 먼저, GLC 칩을 7 분 동안 술폰-NHS/EDC의 동등 혼합물로 활성화시키고, 이어서 에틸디아민을 사용하여 7 분간 차단 단계를 수행하였다. 이어서, 술폰-MBS (피어스 컴퍼니, 일리노이주 록포드, cat # 22312는)를 HBS 러닝 완충제 (10 mM HEPES, 150 mM NaCl, 0.005% 트윈-20, pH 7.4)에 0.5 mM의 농도로 표면 상에 통과시켰다. 티올화 지질을 10, 1 및 0.1 μM 의 농도로 HBS 러닝 완충제로 희석하고, 7분 동안 주입하여, 다양한 지질 밀도 표면 (약 100, 약 300 및 약 1400 RU)을 생산하였다. 이어서, WT 및 돌연변이체 항체에 대한 결합 데이터를, 최고 농도로서의 25 nM로 출발하는 3배 연속 희석을 이용하여 수집하였다. 표면을 100 mM HCl의 10 초 펄스로 재생하였다. 모든 데이터는 25°C에서 수집하였다. 기준 표면, 뿐만 아니라 블랭크 주입을 이용하여 대조군을 프로세싱하였다. 결합 파라미터를 추출하기 위해, 데이터를 1-부위 및 2-부위 모델을 이용하여 전체적으로 적합화시켰다.

[0691] 2. 지질 결합을 파괴하기 위해 설계된 돌연변이

[0692] 먼저, 생화학적 기술로 X선 구조를 시험하기 위해 항-S1P 및 항-LPA 항체의 돌연변이를 설계하였다. 복합체에서 지질에 직접적으로 접촉하는 가변 도메인의 아미노산을, SPR 및 직접 결합 ELISA에서 결합을 감소시키도록 설계된 아미노산으로 치환하였다. 따라서, 아미노산의 정전기 전하, 극성 및 소수성의 중요성을 조사하였다. 예비 데이터를 기초로, 정전기 및 수소 결합 상호작용을 이용하여 아미노산이 S1P 머리를 인지하는 반면, 소수성 잔기는 S1P의 지방족 탄소 쇄를 안정화시키는 것으로 현재 여겨진다. 따라서, 지질 머리에 접촉하는 잔기를 알라닌 또는 반대 전하의 잔기로 돌연변이시키는 것이 지질 결합을 파괴시킬 것으로 여겨진다. 또한, 소수성 포켓을 형성하는 선택 잔기를, 가변 도메인의 정전기 표면을 극적으로 변경시키고 물을 소수성 결합 포켓으로 고립시키고 복합체의 안정성을 극적으로 감소시키도록 설계된, 하전된 극성 잔기 (예컨대 글루탐산)로 치환하였다.

[0693] 이들 실험으로 또한 지질 결합 및 특이성에 영향을 미치는 가변 도메인에서 위치를 확인하였다. 가변 도메인의 제한된 수의 위치가 지질 인식에 있어서 주요 결정자를 제공하는 것으로 현재 여겨진다. 이들 위치에서, 미묘한 아미노산 치환 (예컨대, 글루타민 → 아스파라긴)은 지질 결합 또는 특이성에서 극적인 효과를 유발하는 것으로 여겨진다. 여기서, 조사는 측쇄의 크기 뿐만 아니라 지질에 직접 접촉하는 잔기의 위치 및 배향을 지지하는 프레임워크 잔기의 역할을 검사하도록 설계하였다. 보존적 돌연변이유발을 통하여 항체-지질 상호작용을 '미세 조정'함으로써, 동족성 지질에 대한 항체의 전체 친화성을 향상시키거나, 또는 복합체의 수명을 향상시키는 것이 가능한 것으로 여겨진다. 이는 생물활성 지질 표적을 고립시키고 증립화시키는 능력을 증가시킴으로써 항체의 치료 잠재성을 개선하는 것으로 여겨진다.

[0694] 인간화 모노클로날 항-S1P 항체 LT1009의 개발 동안, 상기 기재된 바와 같이 다수의 생화학적 연구가 S1P 결합, 교차반응성, 열안정성 및 용해도를 특징규명하기 위해 시작되었다. 항체의 몇몇 변이체는 중쇄 및 경쇄에서 항원-결합 표면 내에 위치한 점 돌연변이로 설계되었다. 이들 변이체를 생산하고, 정제하고, 그의 S1P-결합 친화성을 상기 기재된 직접-결합 ELISA를 이용하여 측정하였다. 몇몇 용매-노출된 아르기닌 잔기 (순차 넘버링을 이용하여 CDRL2의 R55, CDRH2의 R54 및 CDRH2의 R65)를 돌연변이시키는 것은 S1P 결합 친화성에 영향을 미치지 않았다 (도 2a). 그러나, CDR H1의 히스티딘 H35의 돌연변이는 야생형과 비교하여 두드러지게 변경된 S1P 결합을 일으켰다. 이 잔기의 알라닌으로의 돌연변이는 유의하게 S1P 결합을 변화시키지 않은 반면, 이 위치에 글루타민 치환을 포함하는 변이체는 EC50에서 2배 증가를 나타냈고 (야생형에 대해 대략 80 ng/ml에서 H35Q에 대해 대략 160 ng/ml로), 이는 감소된 S1P 결합을 나타내며, 상기 위치 (H35E)에서의 글루탐산으로의 돌연변이는 측정가능한 S1P 결합을 전적으로 제거하였다 (도 2a). 이론에 얽매이지 않기를 바라면서, 이들 데이터는 CDR H1의 위치 35가 아마도 복합체에서 S1P와의 소수성 접촉을 형성하는 것을 시사한다. 사실상, 돌연변이의 위치가 초기 X선 구조에 맵핑될 때, 중쇄의 히스티딘 H35는 S1P의 소수성 꼬리에 대하여 타이트하게 패키징되는 것으로 보이고, 글루탐산으로의 치환은 불리한 결합 포켓을 생성하기 위해 정전기 환경을 극적으로 변경하였다 (도

2b). 이는 효과적으로 유리한 소수성 상호작용을 형성하는 알라닌 변이체가 S1P 결합을 보유한다는 관찰과 일치하였다. 중쇄의 티로신 98의 알라닌으로의 돌연변이는 또한 결합의 유의한 감소를 유발하였다. WT와 비교하여 S1P 결합에서 유의한 차이를 보여주지 않는, 아르기닌 돌연변이를 함유하는 다른 LT1009 변이체 (CDR L2의 R55, CDR H2의 R54 및 CDR H2의 R65)는 LT1009Fab/S1P 복합체의 결합 S1P와는 거리가 멀다. 이들 데이터는 구조적 및 생화학적 데이터가 탁월하게 일치함을 입증하고, LT1009Fab/S1P 및 LT3015Fab/LPA 복합체의 결정 구조가 지질 인식을 위한 주요 결정자의 역할을 하는 항체에서의 특정 아미노산 잔기의 이해 및 조작을 위한 믿을 만한 구조적 기저를 제공할 것임을 시사한다.

[0695] LT1009Fab/S1P 구조에서 검출된 흥미로운 특징은 CDR H3의 Y102의 위치이다. S1P-결합 확인에서, 상기 티로신 잔기의 측쇄는 지질을 아래로 조임으로써 S1P의 탄화수소 꼬리 상에서 접히는 것으로 보인다. 상기 구조에서, 지질은 항체로부터 자유롭게 분리될 수 없다. 구조를 기반으로, CDR H3 또는 Y102 측쇄 로토머 위치의 구조 변화가 발생하여 지질이 분리되도록 하는 것으로 여겨진다. 이론에 얽매이지 않기를 바라면서, 이는 LT1009-S1P 복합체의 수명에서 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다.

[0696] 추가로 상기 '티로신 게이트' 메카니즘을 조사하기 위해, CDRH3의 위치 102를 알라닌으로 돌연변이시키고 돌연변이체의 S1P 결합을 측정하였다. Y102A 돌연변이체의 평형 S1P 결합 상수는 WT보다 약 4배 높았으며, 이는 지질에 대한 돌연변이체의 친화성이 현저하게 감소된 것을 나타내었다. 그러나, 결합의 손실은 칼슘 결합 부위의 돌연변이에서와 같이 절대적이지 않았다 (도 3c). 표면 플라즈몬 공명 (SPR)을 이용하는 항후의 실험을, Y102 돌연변이의 역학 효과가 평형에서 더 클지의 여부를 결정하기 위해 계획하였다. 또한 이론에 얽매이지 않기를 바라며, 돌연변이체의 해리 속도(off-rate)가 야생형 항체보다 훨씬 빠를 것으로 기대된다.

[0697] 최종적으로, LT1009 CDR L2의 글루탐산 E50을 돌연변이시키는 효과를 조사하였고; 상기 아미노산은 S1P와의 특이적 상호작용을 형성하는 것으로 예측되었다. 컴퓨터 연구는, S1P의 암모늄기가 아마도 "유리" 지질에 +1 전하를 함유하는 것을 시사한다. 이는 CDR L2에서의 E50의 음으로 하전된 측쇄와의 정전기 상호작용을 형성하는 암모늄 이온을 나타내는, 관찰된 구조와 일치하였다. 본 발명자들은 이 상호작용이 아마도 S1P 특이성의 주요 결정자이며 이 위치를 돌연변이시키는 것이 S1P 결합을 극적으로 감소시킬 것으로 가정하였다. 기대한 대로, 이 위치를 알라닌으로 돌연변이시키자 S1P 결합이 파괴되었다 (도 3c). 전적으로, 이들 연구는 LT1009Fab/S1P 결정 구조를 확인하고, 지질 결합에 중요한 LT1009의 위치를 밝혀내었다.

[0698] 3. 지질 특이성을 조정하기 위해 설계된 돌연변이

[0699] 지질 인식을 통제하는 주요 결정자가 확인되면, 항체 변이체를 생성하고, 경쟁 ELISA를 이용하여 다른 지질과의 교차-반응성을 측정하였다. 구조적으로 관련된 지질 내로 S1P와 LPA를 모핑(morph)하기 위해 분자 모델링 소프트웨어를 이용하여, 치환되는 가변 도메인의 위치를 확인하였다. 결과적으로, 변이체의 라이브러리를 구축하여 다양한 지질의 신속한 분석을 제공하였다. 생물활성 지질을 비롯한 지질의 구조 공간이 작기 때문에, 항체의 지질 특이성을 조정하는 과제는 2차 및 3차 구조의 훨씬 크고 보다 가변적인 단백질 항원에 대한 항체의 경우와는 달리, 다루기 쉬운 것이다.

[0700] 단일 글루탐산 잔기가 확인된 S1P₁에 대한 종래의 모델링 연구에서 글루타민으로 돌연변이되는 경우, 수용체가 LPA에 의해 내재화되고 활성화되는 것이 유발되었다. 문헌 [Wang, D.A., et al.(2001) J Biol Chem, 2001. 276: 49213-20]. 또한, 동일 연구 군에서 LPA 수용체, LPA₁₋₃의 단일 위치가 확인되었으며, 여기서 단일 글루타민의 글루탐산으로의 치환은 수용체가 보다 S1P에 반응성이 될 수 있도록 하였다. 문헌 [Valentine, W.J., et al. (2008) J Biol Chem. 283: 12175-87]. 모델링 연구는 글루탐산/글루타민 잔기가 S1P의 1급 아민기와 상호작용하는 것을 예상하였다. 흥미롭게도, LT1009Fab/S1P 복합체에서 상기 모이어티는 CDR L2 경쇄에서 글루탐산 E50과의 유사한 정전기 상호작용을 형성하였다. 따라서, 글루타민으로 CDR L2의 글루탐산 E50을 돌연변이시키는 것이, LT1009가 LPA-결합 활성을 얻도록 유도할 것이하고 여겨진다. 대안적으로, 글루탐산 E50이 직접적으로 지질에 접촉하는 CDR L2의 유일한 위치이기 때문에, 본 발명자들은 항-LPA mAb로부터 전체 CDR L2를 치환할 수 있다. 본 발명자들은 지질 포스페이트 기를 접촉시킨 LT1009 또는 LT3015, 또는 그의 조합으로부터의 CDR을 사용하여 다른 생물활성 지질, 특히 리소지질에 대항하는 항체를 설계할 수 있는 것으로 생각한다.

[0701] 또한, Vh 프레임워크가 리소지질에 대해 유리한 보편적 결합 포켓을 제공할 수 있는 것으로 여겨진다. LT1009 및 LT3015 Vh 서열은 CDR 외부가 93% 동일하다 (예상된 것처럼, CDR이 더 낮은 동일성을 가짐, 이 경우에 46%). Vk 서열은 CDR 외부가 59% 동일하다 (CDR 내에서는 19% 동일성). LT1009Fab/S1P 구조에서, 덜 보존된 Vk 도메인은 LPA와 달리 S1P의 머리에 독점적으로 접촉한 반면, 대단히 보존된 Vh 도메인은 S1P 및 LPA 사

이에 화학적으로 보존된 탄화수소 쇠에 주로 접촉하였다. 가변 도메인 중의 상동성이 지질 영역 중의 화학적 유사성과 직접적으로 관련된다는 사실은 항체-지질 상호작용에서의 공통 메카니즘을 시사하며, 이를 이용하여 본 발명자들은 생물활성 지질을 구별하는 다양한 구조 및 관능기를 특이적으로 인지하는 CDR의 라이브러리를 생성할 수 있었다. CDR의 다양한 조합을 이용하여, 폭넓은 범위의 치료 표적에 대하여 신규 항체를 인실리코로 개발할 수 있을 것으로 여겨진다. SIP-LT1009에 대해 본원에 개시된 결정 구조는 인실리코 모델링의 지시를 위한 주형으로서 이용될 것이다. 다양한 생물활성 지질은 SIP 결합 포켓에 도킹되고 항체는 인실리코로 모델링되어, 신규 항체가 LT1009 및 SIP에 대해 본원에 기재된 것과 유사하거나 비슷한 안정화 상호작용을 형성하도록 한다. 추가의 공결정이 이용가능하면 (예를 들어, 인간화 항-LPA 항체 및 LPA), 다중 공결정, 특히 생물활성 지질-항체 공결정으로부터의 정보가 신규 항-지질 항체의 설계에서 함께 이용될 수 있다는 것이 계획된다.

[0702] 본 발명에 이르러, 경쇄의 위치 50에서 글루타민으로 글루탐산이 돌연변이되는 것이 항체 특이성을 변경시킨다는 것이 입증되었다. 이론에 얽매이지 않기를 바라며, LT1009의 Fab 단편과의 복합체에서 스펅고신-1-포스페이 트(SIP)의 결정 구조는, 항체의 SIP 특이성이 지질의 C2 위치에 위치한 암모늄 기와의 상호작용에 의해 통제될 수 있음을 시사한다. 생리적 상태하에서, 이 모이어티는 아마도 Fab에 대한 높은 친화성을 나타내는 SIP 및 디히드로 SIP 둘 다에서 양으로 하전되고, Fab에 대해 상대적으로 낮은 친화성을 갖는 스펅고신 및 스펅고실포스 포틸콜린에서는 중성이다. SIP 구조에서, 암모늄 기는 항체 경쇄로부터 튀어나온 위치 50에서의 글루탐산의 측쇄와의 단일, 정전기 상호작용을 형성하였다. 이들 관측은 이 위치에서 아미노산을 변경하는 것이 다른 지질 표적, 예컨대 리소포스파티드산(LPA)에 대한 항체의 특이성을 조정할 수 있다는 추론을 이끌어 냈다.

[0703] 상기 아이디어를 시험하기 위해, 상기 글루탐산(Glu50)을 글루타민(Gln50)으로 돌연변이시키고, SIP 또는 LPA에 대한 이들 항체의 결합을 직접 ELISA를 이용하여 검정하였다. 예상대로, 야생형(WT) LT1009는 SIP-BSA 코팅 물질에 대해 높은 친화성을 보여준 반면, 플레이트 상에서 코팅된 C12 LPA-BSA에 대해서 결합 활성은 관찰되지 않았다. 대조적으로, LT1009 Gln50 돌연변이체 항체는 SIP-BSA와 비교하여 C12 LPA-BSA 접합체에 대해 유의하게 더 높은 친화성을 보여주었고(도 4), 이는 상기 아미노산이 SIP 특이성에서 중요한 역할을 하며 상기 위치에서의 변화가 표적 특이성을 변경시킴을 시사한다.

[0704] 이론에 얽매이지 않기를 바라며, 이들 결과는 지질 표적에서 아미노산 측쇄 및 관능기의 화학적 특성과 일치하였다. Fab-SIP 결정 구조에서, SIP의 양으로 하전된 암모늄 기는 음으로 하전된 Glu50 측쇄와의 정전기 상호작용을 형성하였다. LPA에서, 암모늄 기를 하전되지 않은 히드록실 기로 대체하여, 유리한 정전기 상호작용이 WT 항체에 대한 결합에 이용가능하지 않도록 하였다. Gln50 돌연변이는 LPA의 히드록실 기와 수소 결합을 형성할 수 있는 중성 극성 측쇄를 도입하였다. 이 상호작용의 존재는 명백히 LPA에 대한 돌연변이체 LT1009의 결합을 안정화시키고, SIP에 대한 결합을 불안정하게 하였다. 따라서, 본원에서 항체 인실리코 항체 설계를 이용하여, 항-SIP 항체를 SIP에 결합하는 것보다 LPA에 더 잘 결합하는 항체로 전환하였다.

[0705] 4. 칼슘 결합 부위를 파괴하는 돌연변이:

[0706] SIP 결합의 결합 칼슘의 효과를, 부위-지정 돌연변이유발을 이용하여 추가로 연구하였다. CDR L1의 아스파르트산 D30 및 D32를 알라닌으로 변경하여 칼슘-결합 부위를 파괴하였다. 이들 돌연변이 중 하나를 갖는 항체는 어떤 SIP에도 결합하지 않았다(도 3c). 유도 커플링 플라즈마(ICP) 분광분석법을 이용하여 야생형 LT1009 항체의 금속 함량을 D30A 및 D32A 돌연변이체와 비교함으로써(2:1 Ca²⁺:LT1009 화학량론 측정), 칼슘의 부재를 확인하였다.

[0707] 실시예 19: 항-LPA 항체의 정제 및 생성

[0708] 본 출원인은 최근에 >0.5 mg/ml의 인간화, 항-LPA mAb, LT3015를 발현하는 포유동물 세포주(CHO CK1sv)를 개발하였다. 이 안정적 세포주를 50 리터 생물반응기 캠페인에서 사용하여 많은 양의 비-GMP 물질을 생산하였다. 생물반응기 상청액으로부터의 LT3015의 정제로 >10 g의 항체 물질이 생성되었다. LT3015를 24 mM PBS, 148 mM NaCl, pH 6.5 중에서 18 mg/ml로 제제화하였고, 이 제제는 순도, 응집 및 LPA-결합 특성에 대해 엄격한 사양을 충족하였다. 따라서, 적합한 물질은 파파인 소화, Fab 단편의 단리, LPA와의 복합체 형성 및 LT3015Fab/LPA 복합체의 결정화에 이용가능하다.

[0709] 실시예 20: 항-SIP 및 항-LPA 인간화 항체의 비교로부터 얻은 정보

[0710] 주요 구조(아미노산 서열) 및 3차원(결정) 구조에 기초하여, LT1009 및 LT3015를 비교하였다. 항체 추가변 영역의 아미노산 서열의 상대적으로 작은 차이는 높은 구조적 및 화학적 동일성을 갖는 두 생물활성 지질인 LPA 및 SIP를 구별하는 기능을 한다. 항-LPA 및 항-SIP VH 서열(중쇄 가변 도메인)은 CDR 외부가 93% 동일하다

(예상된 것처럼, CDR이 더 낮은 동일성을 가짐, 이 경우에 46%). Vk 서열 (경쇄 가변 도메인)은 CDR 외부가 59% 동일하다 (CDR 내에서는 19% 동일성). 두 항체 서열 사이의 차이의 위치와 성질 (예를 들어, 아미노산 측쇄의 크기 및/또는 전하)에 대한 정보는 SAR 시험을 위한 변이체의 설계를 보조하는데 사용될 것이다.

[0711] 상기 구별에 대한 더 많은 정보는 2.7A 분해능에서 정밀화된 LT1009Fab/S1P 복합체 결정 구조를 기반으로 하였다. 유사한 접근법을 이용하여 상기 실시예에 기재된 바와 같이 LT3015Fab/LPA 복합체 결정 구조의 구조를 결정하였다. Ch1-3 도메인의 아미노산 조성물은 LT1009 및 LT3015 사이에서 동일하고, 따라서 LT1009Fab 및 S1P의 공결정화에 이용된 방법이 또한 LT3015Fab과 LPA의 공결정을 생성할 것으로 여겨진다.

[0712] * * *

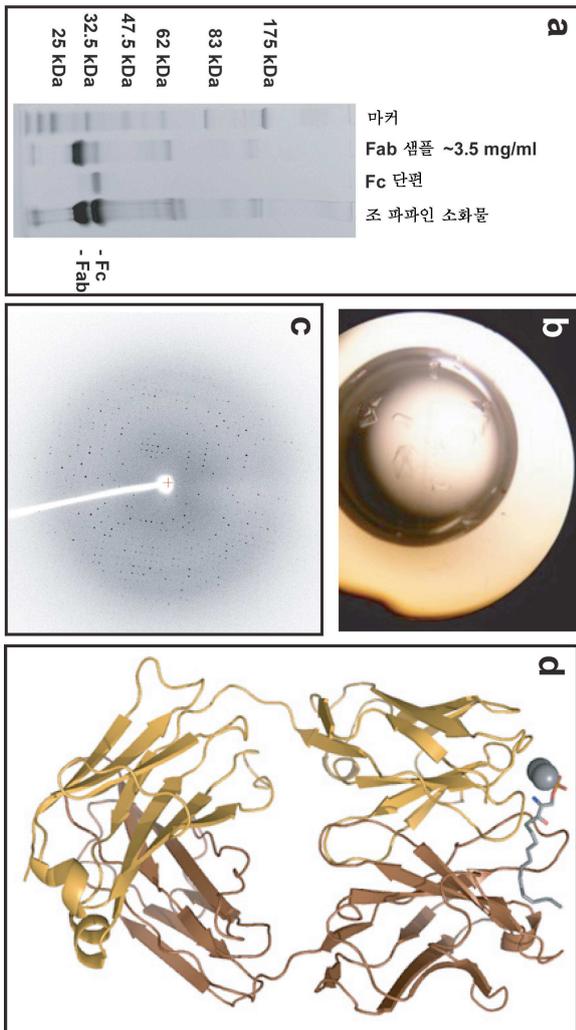
[0713] 본원에 기재되고 청구되는 모든 조성물 및 방법은 과도한 실험 없이도 본 개시내용에 비추어 제조 및 실행될 수 있다. 본 발명의 조성물 및 방법이 바람직한 실시양태에 의하여 기재되지만, 변형이 조성물 및 방법에 적용될 수 있다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 당업자에게 명백한 이러한 모든 유사한 치환 및 변형은 첨부된 청구범위에 의해 정의되는 바와 같은 본 발명의 취지 및 범주에 속하는 것으로 간주된다.

[0714] 본 명세서 언급된 모든 특허, 특허 출원 및 공보는 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자의 수준을 나타내는 것이다. 모든 특허, 특허 출원 및 공보 (우선권 및 기타 이익이 청구되는 것 포함)는 각각의 개별적인 공보가 참조로 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 지시되는 것과 동일한 정도로 본원에 참조로 포함된다.

[0715] 본원에 예시적으로 기재된 본 발명은 적합하게는 본원에 명백히 개시되지 않은 임의의 요소(들)의 부재 하에 수행될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 본원의 각각의 경우에서 용어 "포함하는", "본질적으로 이루어진" 및 "이루어진" 중 어느 하나는 다른 두 용어 중 하나로 대체될 수 있다. 사용된 용어 및 표현들은 설명을 위해서 사용된 것이지 제한적인 것이 아니며, 그러한 용어 및 표현들을 사용함에 있어 제시되고 설명된 특징들 또는 그 일부의 어떠한 등가물도 배제하려는 의도는 없으며, 다양한 변형법들이 청구된 발명의 범위 안에서 가능하다고 인정된다. 따라서, 본 발명이 바람직한 실시양태 및 최적의 특징들로 구체적으로 개시되어 있지만, 본원에 개시된 개념들의 변형 및 변경이 당업자에 의해 이루어질 수 있으며, 그러한 변형 및 변경이 첨부된 청구범위에 정의된 바와 같은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주된다는 것을 이해해야 한다.

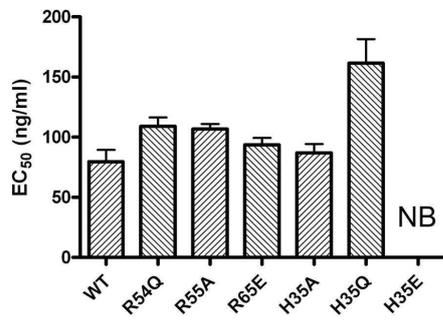
도면

도면1

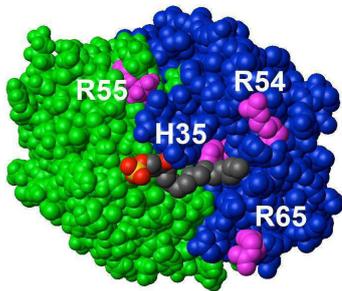


도면2

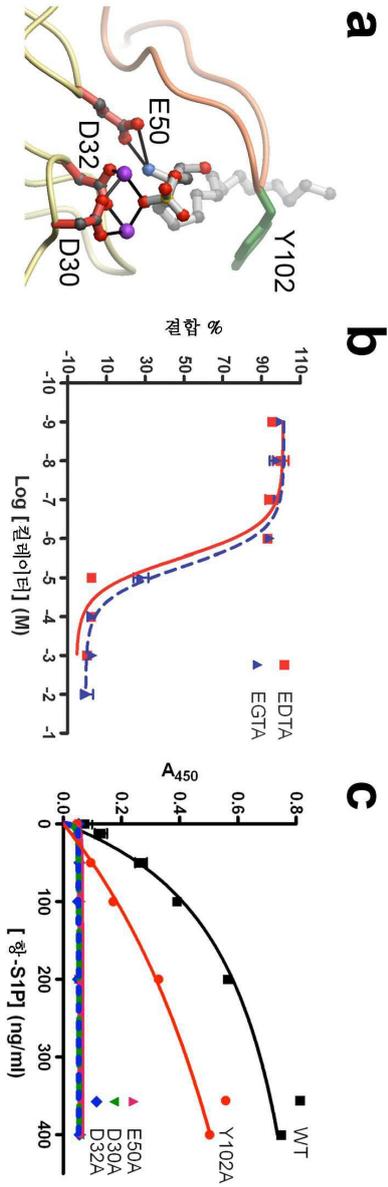
a LT1009 변이체의 S1P 결합



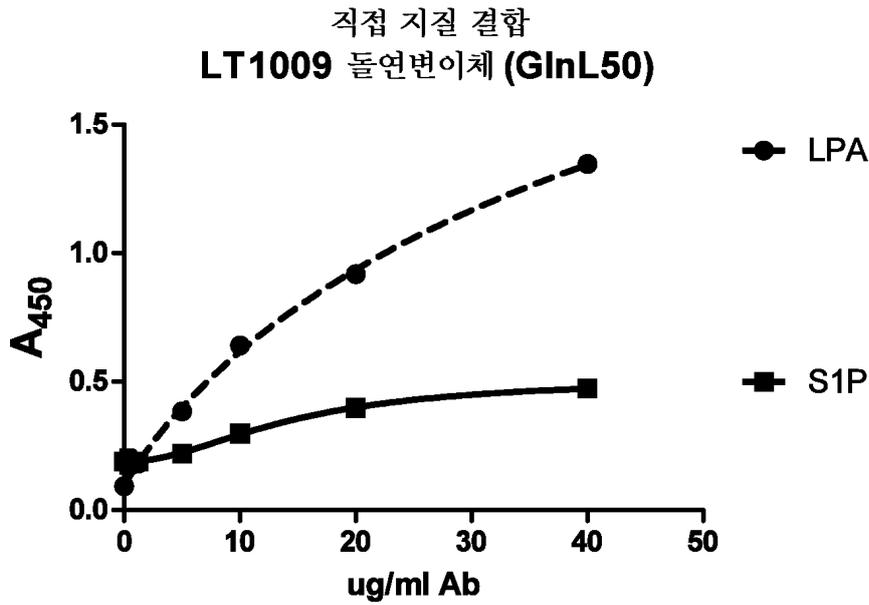
b



도면3



도면4



서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> Lpath, Inc.
Sabbadini, Roger
Huxford, Tom
Wojciak, Jon
- <120> ANTIBODY DESIGN USING ANTI-LIPID ANTIBODY CRYSTAL STRUCTURES
- <130> LPT-4000-PC
- <140> PCT/US09/66862
- <141> 2009-12-04
- <150> 61/120318
- <151> 2008-12-05
- <150> 61/155895
- <151> 2009-02-26
- <150> 61/231258
- <151> 2009-08-04
- <160> 36
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 26
- <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> primer

<400> 1
 atggratgga gckggrtctt tmtctt 26

<210> 2
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> primer

<400> 2
 cagtggatag acagatgggg g 21

<210> 3
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> primer

<400> 3
 cagtggatag accgatgggg c 21

<210> 4
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> primer

<400> 4
 cagtggatag actgatgggg g 21

<210> 5
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> primer

<400> 5
 caagggatag acagatgggg c 21

<210> 6

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> primer

<400> 6

gtctctgatt ctagggca

18

<210> 7

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> primer

<400> 7

actggatggt gggaagatgg

20

<210> 8

<211> 82

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 8

Ala His Ser Asp Ala Val Lys Gly Ala Ser Val Lys Ser Cys Lys Val

1 5 10 15

Ser Gly Asp His Thr His Trp Met Lys Arg Gly Trp Gly Cys Ser Arg

 20 25 30

His Asp Thr Lys Tyr Asn Met Arg Gly Lys Ala Thr Thr Ala Asp Lys

 35 40 45

Ser Ser Thr Thr Ala Tyr Val Asn Ser Thr Asp Ser Ala Val Tyr Cys

 50 55 60

Ala Arg Gly Gly Tyr Gly Ser Thr Trp Asp Trp Gly Gly Thr Thr Thr

65 70 75 80

Val Ser

<210> 9

<211> 66

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 9

Thr Thr Val Thr Ser Ala Ser Ser Met Ala Gly Lys Val Thr Arg Cys

1 5 10 15

Thr Thr Thr Asp Asp Asp Met Asn Trp Lys Gly Asn Ser Gly Asn

 20 25 30

Arg Gly Val Ser Arg Ser Ser Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Thr Asn Met

 35 40 45

Ser Asp Val Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Asp Asn Thr Gly Ser Gly Thr

 50 55 60

Lys Lys

65

<210> 10

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 10

Ile Thr Thr Thr Asp Ile Asp Asp Asp Met Asn

1 5 10

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 11

Glu Gly Asn Ile Leu Arg Pro

1 5

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 12

Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Phe Thr

1 5

<210> 13

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 13

Asp His Thr Ile His

1 5

<210> 14

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 14

Cys Ile Ser Pro Arg His Asp Ile Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 15

<211> 12

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 15

Gly Gly Phe Tyr Gly Ser Thr Ile Trp Phe Asp Phe

1 5 10

<210> 16

<211> 147

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 16

Met Gly Ser Thr Ala Ile Leu Ala Leu Leu Ala Val Leu Gln Gly

1 5 10 15

Val Cys Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys

20 25 30

Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Gln Ser Phe Gly Tyr Ile Phe

Ile Ser Lys Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
 100 105 110

Ser Asp Asn Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 115 120 125

Lys Arg Glu Trp Ile Pro
 130

<210> 18

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 18

Ala Ile Ser Pro Arg His Asp Ile Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe Arg
 1 5 10 15

Gly

<210> 19

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> humanized antibody sequence

<400> 19

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
 1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
 20 25 30

Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Gln Ser Phe Gly Tyr Ile Phe
 35 40 45

Ile Asp His Thr Ile His Trp Met Arg Gln Met Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60

Glu Trp Met Gly Ala Ile Ser Pro Arg His Asp Ile Thr Lys Tyr Asn
 65 70 75 80

Glu Met Phe Arg Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ser Ser

85 90 95
 Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met
 100 105 110
 Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly Phe Tyr Gly Ser Thr Ile Trp Phe Asp
 115 120 125
 Phe Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 130 135 140

<210> 20

<211

> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> humanized antibody sequence

<400> 20

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

50 55 60
 Lys Leu Leu Ile Ser Glu Gly Asn Ile Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser
 65 70 75 80
 Arg Phe Ser Ser Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 85 90 95
 Lys Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp
 100 105 110
 Asn Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

115 120 125

<210> 21

<211> 435

<212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> humanized antibody sequence
 <400> 21
 aagcttgccg ccaccatgga atggagctgg gtgttcctgt tctttctgtc cgtgaccaca 60
 gccgtgcatt ctgaggtgca gctggtgcag tctggagcag aggtgaaaaa gcccggggag 120
 tctctgaaga tctcctgtca gagttttgga tacatcttta tcgaccatac tattcaactgg 180
 atgcgccaga tgccccggca aggcctggag tggatggggg ctatttctcc cagacatgat 240
 attactaaat acaatgatgat gtccaggggc caggtcacca tctcagccga caagtccagc 300

agcaccgcct acttgcaagt gagcagcctg aaggcctcgg acaccgcat gtatttctgt 360
 gcgagagggg ggttctacgg tagtactatc tggtttgact tttggggcca agggacaatg 420
 gtcaccgtct cttca 435

<210> 22

<211> 396

<212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> humanized antibody sequence
 <400> 22
 aagcttgccg ccaccatgtc tgtgcctacc caggtgctgg gactgctgct gctgtggctg 60
 acagacgcc gctgtgaaac gacagtgacg cagtctccat ccttctgtc tgcactgtga 120
 ggagacagag tcaccatcac ttgcataacc accactgata ttgatgatga tatgaactgg 180
 ttccagcagg aaccagggaa agcccctaag ctctgatct ccgaaggcaa tatttctgt 240
 cctggggctc catcaagatt cagcagcagt ggatatggca cagatttcac tctcaccatc 300
 agcaaattgc agcctgaaga ttttgcaact tattactgtt tgcagagtga taacttacca 360
 ttcactttcg gccaaaggac caagctggag atcaaa 396

<210> 23

<211> 1428

<212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> humanized antibody sequence
 <400> 23
 aagcttgccg ccaccatgga atggagctgg gtgttcctgt tctttctgtc cgtgaccaca 60
 gccgtgcatt ctgaggtgca gctggtgcag tctggagcag aggtgaaaaa gcccggggag 120

tctctgaaga tctcctgtca gagttttgga tacatcttta tcgaccatac tattcactgg 180
 atgcgccaga tgcccggca aggcctggag tggatggggg ctatttctcc cagacatgat 240
 attactaaat acaatgagat gttcaggggc caggtcacca tctcagccga caagtccagc 300
 agcaccgcct acttgcagtg gagcagcctg aaggcctcgg acaccgccat gtatttctgt 360
 gcgagagggg ggttctacgg tagtactatc tggtttgact tttggggcca agggacaatg 420
 gtcaccgtct cttcagcctc caccaagggc ccatcggtct tccccctggc accctcctcc 480
 aagagcacct ctgggggcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 540

ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgct 600
 gtccctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 660
 ttgggcacc agacctacat ctgcaacgtg aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 720
 aagagagttg agcccaaatc ttgtgacaaa actcacacat gccaccctg cccagcacct 780
 gaactcctgg ggggaccgtc agtcttctc tccccccaa aaccaagga caccctcatg 840
 atctcccga ccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 900
 gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg 960

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020
 tggctgaatg gcaaggagta caagtgaag gttccaaca aagccctccc agccccatc 1080
 gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1140
 ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200
 tatccagcg acatgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260
 accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctatagcaa gctcaccgtg 1320
 gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctcgg gtaaatag 1428

<210> 24

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> humanized antibody sequence

<400> 24

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys

20 25 30

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

ggagacagag tcaccatcac ttgcataacc accactgata ttgatgatga tatgaactgg 180
 ttccagcagg aaccagggaa agcccctaag ctctgatct ccgaaggcaa tattttcgt 240
 cctgggggcc catcaagatt cagcagcagt ggatatggca cagatttcac tctcaccatc 300
 agcaaattgc agcctgaaga ttttgcaact tattactgtt tgcagagtga taacttacca 360
 ttcactttcg gccaaaggac caagctggag atcaaacgta cggaggctgc accatctgtc 420
 ttcactttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgctg 480
 ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgcctccaa 540

tctggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 600
 agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 660
 gtcaccatc agggcctgag ctgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 720

<210> 26

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> humanized antibody sequence

<400> 26

Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Trp Leu Thr

1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser

20 25 30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Thr Thr Asp

35 40 45

Ile Asp Asp Asp Met Asn Trp Phe Gln Gln Glu Pro Gly Lys Ala Pro

50 55 60

Lys Leu Leu Ile Ser Glu Gly Asn Ile Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser

65 70 75 80

Arg Phe Ser Ser Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

85 90 95

Lys Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp

100 105 110

Asn Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

115 120 125

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 130 135 140
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 145 150 155 160
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 165 170 175
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 195 200 205
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 210 215 220
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230
 <210> 27
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> humanized antibody sequence
 <400> 27
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Gln Ser Phe Gly Tyr Ile Phe Ile Asp His
 20 25 30
 Thr Ile His Trp Met Arg Gln Met Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ala Ile Ser Pro Arg His Asp Ile Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe
 50 55 60
 Arg Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys

85

90

95

Ala Arg Gly Gly Phe Tyr Gly Ser Thr Ile Trp Phe Asp Phe Trp Gly

100

105

110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 28

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> humanized antibody sequence

<400> 28

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtcaga gttttggata catctttatc gaccatacta ttcactggat gcgccagatg 120

ccccggcaag gcctggagtg gatgggggct atttctccca gacatgatat tactaaatac 180

aatgagatgt tcaggggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccagcag caccgcctac 240

ttgcagtgga gcagcctgaa gcctcggac accgccatgt atttctgtgc gagagggggg 300

ttctacgcta gtactatctg gtttgacttt tggggccaag ggacaatggt caccgtctct 360

tca 363

<210> 29

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> humanized antibody sequence

<400> 29

Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1

5

10

15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Thr Thr Asp Ile Asp Asp Asp

20

25

30

Met Asn Trp Phe Gln Gln Glu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35

40

45

Ser Glu Gly Asn Ile Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser

50

55

60

305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys
 450
 <210> 32
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> humanized antibody sequence
 <400> 32
 Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

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

ttgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgcatgt atttctgtgc gagagggggg 300
 ttctacggta gtactatctg gtttgacttt tggggccaag ggacaatggt caccgtctct 360
 tcagcctcca ccaagggccc atcggctctc ccctcggcac cctcctccaa gagcacctct 420
 gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480
 tcgtggaact caggcgcctt gaccagcggc gtgcacacct tcccggtgt cctacagtcc 540
 tcaggactct actccctcag cagcgtgggt accgtgcctt ccagcagctt gggcacccag 600
 acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagttgag 660

cccaaattct gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 720
 ggaccgtcag tcttctcttt cccccaaaa cccaaggaca cctcatgat ctcccgacc 780
 cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 840
 tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gcccaagaaa agcccgaggga ggagcagtac 900
 aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 960
 aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gcctcccag ccccatcga gaaaaccatc 1020
 tccaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca cctgcccc atcccgaggag 1080

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgctgtgca aaggcttcta tcccagcgac 1140
 atcgcctgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc 1200
 gtgctggact ccgacgctc ttctctctc tatagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260
 tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggtctgca caaccactac 1320
 acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaatag 1356

<210> 34

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> humanized antibody sequence

<400> 34

gaaacgacag tgacgcagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca taaccaccac tgatattgat gatgatatga actggttcca gcaggaacca 120
 gggaaaagccc ctaagctcct gatctccgaa ggcaatattc ttcgtcctgg ggtcccatca 180
 agattcagca gcagtggata tggcacagat ttactctca ccatcagcaa attgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtttgcag agtgataact taccattcac ttteggccaa 300
 gggaccaagc tggagatcaa acgtacgggt gctgcacat ctgtcttcat cttcccacca 360
 tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gccaagtac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 645

<210> 35

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> humanized antibody sequence

<400> 35

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Gln Ser Phe Gly Tyr Ile Phe Ile Asp His

 20 25 30

Thr Ile His Trp Met Arg Gln Met Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

 35 40 45

Gly Ala Ile Ser Pro Arg His Asp Ile Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe

 50 55 60

Arg Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys

 85 90 95

Ala Arg Gly Gly Phe Tyr Gly Ser Thr Ile Trp Phe Asp Phe Trp Gly

 100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

 115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

 130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

 145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445

Pro Gly
 450

<210> 36

<211> 1959

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> humanized antibody sequence

<400> 36

gaggtgcagc tggatgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc cgggggagtc tctgaagatc 60

tctgtcaga gttttggata catctttatc gaccatacta ttcactggat gcgccagatg 120

cccgggcaag gcctggagtg gatgggggct atttctcca gacatgatat tactaaatac 180

aatgagatgt tcaggggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccagcag caccgcctac 240

ttgcagtgga gcagcctgaa ggccctggac accgcatgt atttctgtgc gagagggggg 300

ttctacggta gtactatctg gtttgacttt tggggccaag ggacaatggt caccgtctct 360

tcagcctcca ccaagggccc atcggctctc ccctggcac cctcctcaa gacacactct 420

gggggcacag cgccctggg ctgcctggtc aaggactact tcccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgcctt gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgcctt ccagcagctt gggcaccag 600

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagtgggt 660

gagagccag cacagggagg gaggtgtct gctggaagcc aggtcagcg ctctgcctg 720

gacgcatccc ggctatgcag tcccagtcca gggcagcaag gcaggccccg tctgctctt 780

cacccggagg cctctgcccc cccactcat gctcaggag agggctcttct ggctttttcc 840

ccaggctctg ggcaggcaca ggctaggtgc ccctaacca ggccctgcac acaaaggggc 900

aggtgctggg ctcagacctg ccaagagcca tatccgggag gacctgccc ctgacctaa 960

cccacccaa aggccaaact ctccactccc tcagctcgga caccttctct cctcccagat 1020

tccagtaact cccaatcttc tctctgcaga gcccaaatct tgtgacaaaa ctcacacatg 1080

cccaccgtgc ccaggtaaag cagcccaggc ctgcctctcc agctcaaggc gggacaggtg 1140

ccctagagta gcctgcatcc agggacaggc ccagccggg tgctgacacg tccacctcca 1200

tctcttctc agcacctgaa ctcttggggg gaccgtcagt cttctcttc ccccaaac	1260
ccaaggacac cctcatgac tcccggacc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggactga	1320
gccacgaaga cctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg	1380
ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca	1440
ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaag	1500
ccctcccage ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa aggtgggacc cgtggggtgc	1560
gagggccaca tggacagagg ccggctcggc ccaccctctg ccctgagagt gaccgtgta	1620
ccaacctctg tcctacagg gcagccccga gaaccacagg tgtaccct gccccatcc	1680
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaagg cttctatcc	1740
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg	1800
ctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttctctata gcaagctcac cgtggacaag	1860
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgagc tctgcacaac	1920
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct cgggttag	1959