(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 545 759**

(51) Int. CI.:

C07K 16/28 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2009 E 13163955 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2015 EP 2617734**

(54) Título: **Anticuerpos anti-TSHR humanos**

(30) Prioridad:

24.12.2008 GB 0823562
22.05.2009 GB 0908945

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.09.2015

(73) Titular/es:

RSR LIMITED (100.0%)
Avenue Park, Pentwyn
Cardiff South Glamorgan CF23 8HE, GB

(72) Inventor/es:

SMITH, BERNARD;
SANDERS, JANE y
FURMANIAK, JADWIGA

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

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

DESCRIPCIÓN

Anticuerpos anti-TSHR humanos

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un autoanticuerpo monoclonal humano (MAb) reactivo con el receptor de la hormona estimulante de tiroides (TSH) (TSHR). El MAb humano (K1-18) tiene la capacidad de unirse al TSHR y de estimular la actividad de AMP cíclico de TSHR. El MAb humano se aisló de los linfocitos periféricos de un paciente que presentaba síntomas clínicos de hipotiroidismo.

Antecedentes

La función tiroidea está regulada por TSH secretada por la hipófisis (Szkudlinski MW, *et al* 2002. Physiological Reviews 82: 473-502). La TSH se une con TSHR en la superficie de tirocitos y esto es la primera etapa en el inicio de la cascada de señalización de TSHR. La unión de TSH con el TSHR da lugar a la estimulación de la formación o liberación de hormonas tiroideas; tirosina (T4) y tri-yodotironina (T3). Un mecanismo de retroalimentación que implica los niveles de T4 y T3 en la circulación y hormona liberadora de tirotropina (TRH) secretada por el hipotálamo controla la liberación de TSH que a su vez controla la estimulación de la tiroides y los niveles de hormonas tiroideas en suero (Szkudlinski MW, *et al*, 2002, mencionado anteriormente). El TSHR es un receptor acoplado a proteína G y está compuesto de tres dominios: un dominio de repetición rico en leucina (LRD), un dominio de escisión (CD) y un dominio transmembrana (TMD) (Núñez Miguel R, *et al* 2004. Thyroid 14: 991-1011).

Está bien documentado en la técnica que algunos pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria (AITD) desarrollan autoanticuerpos que son reactivos con el TSHR (Rees Smith B, *et al* 1988. Endocrine Reviews 9: 106-121). Hay dos tipos principales de autoanticuerpos de TSHR (TRAb); un tipo estimulante y un tipo de bloqueo. Los autoanticuerpos de tipo estimulante de la tiroides se unen con el TSHR e imitan las acciones de la TSH estimulando de este modo la tiroides para que produzca altos niveles de T4 y T3; estos autoanticuerpos también se describen como TRAb con actividad estimulante o actividad agonista de TSH (Rees Smith B, *et al* 2007. Thyroid 17: 923-938). El mecanismo de control de retroalimentación de la función tiroidea ya no es eficaz en presencia de autoanticuerpos estimulantes de la tiroides y pacientes que presentan los síntomas clínicos de una tiroides hiperactiva caracterizado por un exceso de hormonas tiroideas en suero y sus consecuencias metabólicas. Esta afección se conoce como enfermedad de Graves. Los TRAb con actividad estimulante también pueden interaccionar con los TSHR en tejido – orbital y contribuir al desarrollo de las señales oculares de enfermedad de Graves. Se ha descrito en detalle en el documento WO 2004/050708A2 un autoanticuerpo monoclonal humano que actúa como un estimulador potente de la tiroides (hMAb TSHR1; también denominado M22). La estructura del complejo de M22 Fab unido con el TSHR LRD se ha resuelto por cristalografía de rayos X a una resolución de 2,55 A como se describe en el documento WO 2008/025991A1. El análisis de la estructura del complejo de TSHR - M22 proporciona información detallada acerca de los restos del receptor y los restos del autoanticuerpo estimulante implicados en las interacciones entre sí.

Se ha usado M22 en ELISA para medición del anticuerpo de TSHR (Zöphel, K *et al*, Clinica Chimica Acta 2009 y Zöphel, K *et al*, Clinica Chimica Acta 2008).

Los TRAb de tipo de bloqueo aparecen menos frecuentemente en pacientes con AITD que los autoanticuerpos estimulantes. Los autoanticuerpos de tipo de bloqueo se unen con el TSHR, evitan que TSH se una con el receptor pero no tienen capacidad para estimular la actividad de TSHR. En consecuencia la formación y secreción de hormonas tiroideas (T4 y T3) se reduce en gran medida y los pacientes con este tipo de TRAb pueden presentar síntomas clínicos de un tiroides infraactivo (hipotiroidismo). Los autoanticuerpos de tipo bloqueo se conocen como TRAb con actividad de bloqueo o actividad antagonista de TSH (Rees Smith B, *et al* 1988 mencionado anteriormente y Rees Smith B, 2007 *et al* mencionado anteriormente). Los TRAb con actividad de bloqueo cuando están presentes en suero de mujeres embarazadas cruzan la placenta y pueden bloquear los TSHR en la tiroides fetal conduciendo a hipotiroidismo neonatal y graves consecuencias para el desarrollo. Además, los TRAb con actividad de bloqueo pueden encontrarse en leche materna de madres afectadas y pueden provocar hipotiroidismo clínico en el bebé (Evans C, *et al* 2004 European Journal of Endocrinology 150: 265-268). Un autoanticuerpos humano para el TSHR con actividad antagonista de TSHR (5C9) se ha descrito en detalle en el documento WO 2008/099185A1. Los síntomas clínicos en pacientes con AITD y TRAb en circulación están relacionados con el efecto de autoanticuerpos en la actividad de TSHR, es decir si los TRAb provocan estimulación o bloqueo. Se ha propuesto, sin embargo, que en algunos pacientes puede estar presente simultáneamente una mezcla de TRAb de estimulación y bloqueo con la presentación clínica general relacionada con mayor concentración y/o actividad de un tipo de los TRAbs (Rees Smith B *et al* 1988 mencionado anteriormente; Furmaniak J *et al* 1993 Springer Seminars in Immunopathology 14: 309-321 y Schott M *et al* 2005 Trends in Endocrinology and Metabolism 16: 243-248). Además, las concentraciones y/o actividades de TRAb estimulantes o de bloqueo pueden variar en el mismo paciente durante la evolución de la enfermedad y de hecho se ha presentado fluctuación de síntomas de hipo a hipertiroidismo en el mismo paciente a lo largo del tiempo (Rees Smith B *et al* 1988 mencionado anteriormente; Furmaniak J y Rees Smith B 1993 mencionado anteriormente y Schott M *et al* 2005 mencionado anteriormente). Sin embargo, los intentos de separar los TRAb con diferente bioactividad o de diferenciar entre estos TRAb en muestras de suero usando bioensayos

disponibles en la actualidad son difíciles. Más recientemente, la invención descrita en el documento WO2006/016121A1 proporciona un medio para diferenciar entre tipos de TRAb estimulantes y de bloqueo usando bioensayos que emplean TSHR mutado en R255.

La TSH recombinante humana (Thyrogen®) es una preparación de TSH humana producida según las regulaciones de GMPc como una proteína recombinante y aprobada por la FDA de Estados Unidos como una ayuda para el diagnóstico de cáncer tiroideo residual o recurrente (Duntas LH, Cooper DS 2008 Thyroid 18: 509-516). El control de los pacientes con cáncer tiroideo después del tratamiento incluye la estimulación de restos de tiroides o metástasis con TSH humana recombinante seguido de una exploración de tiroides y/o medida de los niveles de tiroglobulina en suero (Duntas LH y Cooper DS 2008 mencionado anteriormente). La gonadotropina coriónica humana es una hormona producida durante el embarazo que tiene efectos leves estimulantes de la tiroides (Grossmann M *et al* 1997 Endocrine Reviews 18: 476-501). La caracterización de los tipos de TRAb estimulantes o de bloqueo y cómo interaccionan con el TSHR tiene importancia clínica para el desarrollo de métodos mejorados para diagnosticar y controlar diferentes formas de AITD. Además estos estudios son críticos para desarrollar nuevas estrategias para el control de enfermedades asociadas con una respuesta autoinmunitaria al TSHR. La disponibilidad de estimuladores de la tiroides potentes diferentes de TSH humana recombinante proporcionan nuevas alternativas para controlar y tratar a pacientes con cáncer de tiroides.

Solicitudes de Patente previas relacionadas

La invención descrita en el documento WO2004/050708A2 proporciona detalles de las propiedades de un autoanticuerpo monoclonal humano (MAb) con actividad estimulante potente y su interacción con el TSHR. Las interacciones entre este otro autoanticuerpo (M22) y el TSHR LRD se han resuelto a nivel molecular a partir de un análisis de difracción de rayos X (resolución de 2,55 Å) de un complejo entre las dos moléculas como se describe en el documento WO2008/025991A. El documento WO2006/016121A1 desvela una preparación del TSHR mutado que incluye al menos una mutación puntual que puede usarse en la exploración diferencial e identificación de autoanticuerpos de TSHR estimulantes en suero del paciente, autoanticuerpos de TSHR de bloqueo en suero del paciente y TSH en una muestra de fluido corporal de un paciente que se está explorando. También se describe en el documento WO2004/050708A2 la generación y caracterización de un MAb de ratón (9D33) con actividad de bloqueos de TSRH. 9D33 se une con el TSHR con alta afinidad (2 x 10^{10} l/mol) y es un antagonista eficaz de TSH, hMAb TSHR1 (M22) y TRAb en suero de paciente con actividades estimulantes o de bloqueo. El documento WO2008/099185A1 desvela el aislamiento y caracterización de MAb humano (5C9) para el TSHR que es un antagonista eficaz del TSH y el TRAb estimulante en sueros de pacientes. Se ha descubierto que 5C9 inesperadamente inhibía la actividad constitutiva de TSHR (también denominada la actividad basal de TSHR), es decir la producción de AMP cíclico en un sistema de ensayo en ausencia de TSH o M22. Además, se ha descubierto que 5C9 inhibe la actividad de AMP cíclico de TSHR asociada con mutaciones de activación de TSHR. El documento WO2008/091981A2 describe un MAb de ratón que tiene la capacidad de suprimir la actividad constitutiva de TSHR y los métodos para usar el MAb para tratar enfermedades tiroideas incluyendo hipertiroidismo cáncer de tiroides. Las propiedades del MAb descrito en el documento WO2008/091981A2 también se desvelan en Chen CR *et al* 2007 Endocrinology 148: 2375-2382.

Presente invención

Se han aislado anticuerpos K1-18 y K1-70 de linfocitos de sangre periférica de una paciente de 54 años de edad con hipotiroidismo y altos niveles de autoanticuerpos de TSHR. La paciente tenía un historial de 8 años de AITD y presentó en primer lugar hipertiroidismo y respondió al tratamiento con metimazol que continuó durante 3 años. Sin embargo, aproximadamente 10 meses después de alcanzar el estado eutiroideo (es decir que tiene función normal) la paciente desarrolló hipotiroidismo y se trató con tirosina. La paciente tuvo hipotiroidismo durante aproximadamente 4,5 años en el momento de la recogida de sangre. En el momento del aislamiento de linfocitos los niveles de TRAb en suero eran de 160 unidades/l medidos por el ensayo de inhibición de la unión a TSH. El suero también mostró la capacidad de bloquear la estimulación por TSH del TSHR (ensayo basado en AMP cíclico). Los autoanticuerpos en suero para peroxidasa tiroidea fueron positivos a >500 unidades/ml (las Unidades son de la preparación de referencia 66/367 del Instituto Nacional para Patrones y Control (NIBSC) Potters Bar, Reino Unido).

Los linfocitos del paciente se inmortalizaron por infección con virus de Epstein Barr (EBV) y los sobrenadantes de cultivos de las células infectadas se exploraron con respecto a su capacidad para inhibir la unión de ^{125}I-TSH con tubos recubiertos con TSHR. Se fusionaron células de cultivos celulares positivos con una línea celular de ratón/humana y se exploraron como anteriormente. Se obtuvieron 2 clones estables que secretaban autoanticuerpos de TSHR. Se purificaron IgG de sobrenadantes en los cultivos de clones y se evaluó la capacidad de los 2 MAb (K1-18 y K1-70) IgG para unirse con el TSHR e influir en la actividad de TSHR. En particular, se estudió la capacidad de K1-18 y K1-70 para inhibir la unión de TSH con el TSHR. La capacidad de K1-18 para estimular el TSHR también se estudió y se comparó con la actividad de diversos otros estimulantes de la tiroides. La capacidad de K1-70 para inhibir la capacidad de TSH para estimular el TSHR se estudió y se comparó con las actividades de otros antagonistas de TSH. Además, se evaluó la capacidad de TRAb de suero de paciente estimulantes o de bloqueo para inhibir la unión de TSHR y la actividad biológica de K1-18 y K1-70. Además, se investigó el uso de K1-18 y K1-70 en ensayos para anticuerpos de TSHR, TSH y compuestos relacionados. Los genes de región variable (región V)

de las cadenas pesadas (HC) y ligeras (LC) de K1-18 y K1-70 se secuenciaron y se asignaron las regiones determinantes de complementariedad (CDR). Además, se cristalizaron preparaciones purificadas de K1-70 Fab y se analizaron usando métodos de difracción de rayos X. Estos análisis proporcionaron detalles a nivel molecular acerca de la estructura general de K1-70 Fab y la topografía del sitio de unión a antígeno de K1-70.

Sumario de la invención

De acuerdo con un aspecto de la invención se proporciona una molécula de anticuerpo humano aislada que se une a un TSHR para estimular dicho TSHR que comprende las SEC ID Nº: 24 (CDR I), SEC ID Nº: 25 (CDR II) y SEC ID Nº: 26 (CDR III) y SEC ID Nº: 6 (CDR I), SEC ID Nº: 7 (CDR II) y SEC ID Nº: 8 (CDR III).

La molécula de anticuerpo aislada de la invención puede comprender un dominio VL de anticuerpo seleccionado de las secuencias de aminoácidos de las Figuras 4b y 4d (SEC ID Nº 23 y 33, respectivamente) y/o un dominio VH de anticuerpo seleccionado de las secuencias de aminoácidos de las Figuras 3b y 3d (SEC ID Nº 5 y 15, respectivamente). La union de la molécula de anticuerpo aislada al TSHR puede inhibirse por los anticuerpos de TSHR de suero de pacientes con actividades bloqueantes o estimulantes del tiroides.

La unión de la molécula de anticuerpo aislada al TSHR puede inhibirse por al menos uno de M22, K1-70, 5C9, 9D33 y anticuerpos monoclonales de ratón estimulantes del tiroides.

En la mayoría de las aplicaciones un dominio VH en una molécula de anticuerpo de acuerdo con la invención se dispondrá con un dominio VL para proporcionar un sitio de unión a TSHR. En algunas aplicaciones puede proporcionarse un dominio VH solamente para unirse con un TSHR.

Se conocen bien en la técnica métodos para injertar dominios de anticuerpo de modo que pueda construirse alguna molécula de anticuerpo de acuerdo con la invención usando dominios VH y VL o partes de los mismos de diferentes fuentes.

La expresión “molécula de anticuerpo” y términos afines, tales como “moléculas de anticuerpo”, usados en el presente documento en relación con moléculas de anticuerpo de la invención abarca, de acuerdo con el contexto, restos de unión basados en inmunoglobulina tales como anticuerpos monoclonales, recombinantes, sintéticos y policlonales, anticuerpos monocatenarios, anticuerpos multiespecíficos y también restos de unión, que pueden sustituirse por el destinatario experto en la materia para dichos restos de unión basados en inmunoglobulina, tales como anticuerpos de dominio, diacuerpos, así como restos lgG[Delta]CH2, $F(ab')_2$), Fab, scFv, VL, VH, dsFv, Minicuerpos, Triacuerpos, Tetracuerpos, $(scFv)_2$, scFv-Fc, $F(ab')_3$ (Holliger P, *et al* 1993 Proc Natl Acad Sci USA 90: 6444-6448.), (Carter PJ 2006 Nat Rev Immunol 6: 343-357). La expresión también abarca fragmentos de dichas entidades, preferentemente fragmentos que se unen con TSHR, y más preferentemente tienen los efectos de K1-18 o K1-70.

Las expresiones “receptor de hormona estimulante de la tiroides” y “TSHR” se refieren a un TSHR humano de longitud completa que tienen la secuencia de aminoácidos mostrada en la Figura 7a (SEC ID Nº: 74) o variantes o fragmentos de la misma que tienen alta homología con dicho TSHR. Preferentemente, dichas variantes y fragmentos tienen del 70 al 99,9 % de homología con la secuencia de aminoácidos mostrada en la Figura 7a (SEC ID Nº: 74). En realizaciones preferidas dichas variantes o fragmentos son al menos el 70 % idénticos, más preferentemente al menos 80 % idénticos, altamente preferentemente al menos 90 % idénticos, particularmente preferentemente al menos 95 % idénticos y especialmente preferentemente 99,9 % idénticos a esa secuencia.

El anticuerpo aislado de la invención puede estar preferentemente en forma de un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo recombinante o un anticuerpo sintético. Pueden incorporarse las CDR I, II o III de los dominios VH o VL de K1-70 en un armazón adecuado. Pueden producirse variantes de los dominios VH y VL de K1-70 y sus CDR por modificaciones usando métodos bien conocidos por los expertos en la materia. Dichas variantes pueden comprender una o más variaciones de secuencias de aminoácidos, incluyendo las mutaciones de adición, deleción, sustitución o inserción. El armazón de K1-70 también puede modificarse en moléculas de anticuerpo de acuerdo con la invención. El anticuerpo aislado de acuerdo con la invención puede tener un armazón que sea humano o no humano.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona un nucleótido aislado que codifica una molécula de anticuerpo aislada o fragmento de la misma de acuerdo con la invención.

Puede proporcionarse una pluralidad de dichos nucleótidos, por ejemplo en una biblioteca de presentación en bacteriófagos. Dichas bibliotecas de presentación en bacteriófagos pueden usarse para expresar diversas moléculas de anticuerpo o fragmentos de las mismas tales como dominios aislados.

La invención también proporciona un vector que incluye un nucleótido aislado de acuerdo con la invención, o una célula hospedadora incluyendo dicho vector o un nucleótido de acuerdo con la invención. El vector puede ser un plásmido, virus o fragmento del mismo. Los destinatarios expertos en la materia conocen muchos tipos diferentes de vectores. La célula aislada puede expresar un anticuerpo de acuerdo con la invención. Preferentemente, la célula

aislada secreta un anticuerpo de acuerdo con la invención. Preferentemente, una célula aislada de acuerdo con la invención es de una línea celular de hetero-hibridoma estable.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende una molécula de anticuerpo aislada de acuerdo con la invención y un vehículo.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede ser adecuada para administración a seres humanos. Preferentemente, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención no tiene ningún efecto adverso significativo en el sistema inmunitario del sujeto.

Se contemplan diversos formatos para composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención. Una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para uso en el tratamiento de una afección relacionada con la tiroides puede estar en un formato inyectable. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un anticuerpo aislado de acuerdo con la invención, con un vehículo, adyuvante o transportador farmacéuticamente aceptable. Los vehículos, adyuvantes y transportadores farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias de tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato magnésico, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, poliletilenglicol y lanolina. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, por pulverización, por inhalación, por vía tópica, por colirios, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o mediante un depósito implantado. Los inventores prefieren la administración oral o administración por inyección. El término “parenteral” como se usa en el presente documento incluye técnicas de infusión o inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con técnicas conocidas en este campo usando agentes de dispersión o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están manitol, agua, solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites estériles, fijos, como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite no volátil insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Son útiles ácidos grasos tales como ácido oleico y sus derivados de glicéridos en la preparación de inyectables, así como aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones en aceite también pueden contener un diluyente de alcohol de cadena larga o dispersante tal como Ph. Helv o un alcohol similar. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable incluyendo, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, y suspensiones y soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos que se usan habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden normalmente agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. Para administración oral en una fórmula de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se administran suspensiones acuosas por vía oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes y/o saporíferos y/o colorantes. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden proporcionarse en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones pueden prepararse mezclando un compuesto de la presente invención con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar los componentes activos. Dichos materiales incluyen pero sin limitación, manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles. La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de la presente invención es especialmente útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica. Para aplicación por vía tópica a la piel, la composición farmacéutica debería formularse en una pomada adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en un vehículo. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de polixoetileno-polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, la composición farmacéutica puede formularse con una loción o crema adecuada que contiene el compuesto activo disuelto o suspendido en un vehículo. Los vehículos adecuados, incluyen pero sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de cetil ésteres, alcohol ceterarílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden aplicarse por vía tópica al tracto intestinal inferior por formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada. También se incluyen en la presente invención parches transdérmicos por vía tópica. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por aerosol nasal o inhalación. Dichas composición se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en este campo de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para potenciar la

biodisponibilidad, fluorocarburos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

Los anticuerpos tales como K1-18 tienen aplicaciones potenciales para estimular al TSHR en distintas afecciones clínicas y situaciones de tratamiento. Estas afecciones incluyen el diagnóstico y control del cáncer de tiroides y sus metástasis, bocio multinodular o hipertiroidismo congénito.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona el uso de una molécula de anticuerpo aislada o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención en terapia. La invención también proporciona una molécula de anticuerpo aislada o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para su uso en terapia. De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona un método para caracterizar la actividad de los anticuerpos de TSHR, TSH o gonadotropina coriónica humana, comprendiendo el método una etapa que incluye el uso de una molécula de anticuerpo aislada de acuerdo con la invención.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona un método *in vitro* para estimular al TSHR en células de mamífero, comprendiendo el método poner en contacto las células con una molécula de anticuerpo aislada de acuerdo con la invención.

El sujeto tratado en los diversos métodos de la invención anteriormente descrita es preferentemente un ser humano.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona un método diagnóstico para detectar autoanticuerpos para TSHR, comprendiendo el método poner en contacto una muestra, que se ha aislado de un sujeto del que se cree que contiene dichos autoanticuerpos y una molécula de anticuerpos de acuerdo con la invención con un TSHR.

Un marcador detectable adecuado que puede emplearse en un método de acuerdo con la presente invención puede seleccionarse del grupo que consiste en marcadores enzimáticos, marcadores isotópicos, marcadores quimioluminiscentes, colorantes fluorescentes y similares.

En caso de que se emplee un marcador isotópico (tal como ^{125}I, ^{14}C, ^{3}H o ^{35}S), el control puede comprender por lo tanto medir la radioactividad que depende de la unión de una molécula de anticuerpo de acuerdo con la presente invención. La radioactividad se mide en general usando un contador gamma, o contador de centelleo líquido. La presente invención puede proporcionar medios nuevos y/o mejorados para:

1. Estimular al TSHR en el tiroides o tejidos que expresan el TSHR, tales como cáncer de tiroides y metástasis de cáncer de tiroides.
2. Determinar los aminoácidos de TSHR críticos para unir TRAb con actividades estimulantes.
3. Comparar los aminoácidos de TSHR críticos para la unión de TRAb con actividades estimulantes y de bloqueo.
4. Desarrollar nuevos ensayos para TRAb que diferencian entre anticuerpos de bloqueo y estimulantes.
5. Desarrollar nuevos ensayos para TRAb basados en fragmentos de TSHR termoestables.
6. Determinar los aminoácidos de TSHR críticos para activación de TSHR inducida por ligando.
7. Determinar los aminoácidos de un autoanticuerpo de bloqueo críticos para afectar a la activación de TSHR mediada por anticuerpo estimulante de TSH o tiroideo.
8. Controlar el hipertiroidismo relacionado con la presencia de TRAb con actividad de bloqueo en pacientes con AITD, o hipotiroidismo neonatal debido a la transferencia de TRAb de tipo bloqueo materno (a través de la placenta o leche materna).
9. Desarrollar medios para explorar respecto de candidatos a fármaco de molécula pequeña para controlar la enfermedad del tiroides causada por los autoanticuerpos que se unen al TSHR.
10. Entender las diferencias moleculares entre autoanticuerpos de TSHR con actividad estimulante o de bloqueo del tiroides producidos por el sistema inmunitario del mismo paciente y por el sistema inmunitario de diferentes pacientes.
11. Entender los mecanismos inmunológicos implicados en el desarrollo y producción de autoanticuerpos de TSHR estimulantes y de bloqueo.
12. Entender los mecanismos incluyendo fuerzas impulsoras evolutivas que son la base de la mimésis molecular entre autoanticuerpos de TSH y TSHR.

Breve descripción de los dibujos

Se describirán ahora moléculas de anticuerpo y métodos de acuerdo con la invención, solamente como ejemplo, con referencia a los dibujos adjuntos, Figuras 1 a 9, en las que:

La Figura 1 muestra las características de asociación y disociación de la unión de K1-70 marcado con ^{125}I o K1-18 marcado con ^{125}I con el TSHR: (a) el ciclo temporal de unión de K1-70 IgG y Fab marcado con ^{125}I con TSHR de longitud completa; (b) el ciclo temporal de la unión de K1-70 IgG marcado con ^{125}I con TSHR260; (c) el ciclo temporal de K1-70 Fab marcado con ^{125}I con TSHR260; (d) la disociación de K1-70 IgG marcado con ^{125}I del TSHR (longitud completa) en presencia de diversos ligandos; (e) la disociación de K1-70 IgG marcado con ^{125}I de

TSHR (longitud completa) en presencia de K1-18 Fab; (f) la disociación de K1-70 Fab marcado con ^{125}I del TSHR (longitud completa) en presencia de diversos ligandos; (g) la disociación de K1-70 IgG marcado con ^{125}I de TSHR260 en presencia de diversos ligandos; (h) la disociación de K1-70 IgG marcado con ^{125}I de TSHR260 en presencia de K1-18 Fab; (i) la disociación de K1-70 Fab marcado con ^{125}I de TSHR260 en presencia de diversos ligandos; (j) el ciclo temporal de la unión de K1-18 IgG marcado con ^{125}I con TSHR de longitud completa y TSHR260; (k) la disociación de K1-18 IgG marcado con ^{125}I de TSHR de longitud completa en presencia de diversos ligandos; y (l) la disociación de K1-18 IgG marcado con ^{125}I de TSHR260 en presencia de diversos ligandos;

La Figura 2 muestra los resultados de las mediciones de los autoanticuerpos de TSHR en sueros de pacientes: (a) comparación de las mediciones en un ensayo de tubo recubierto con TRAb (basado en la inhibición de la unión con TSH) y en un ELISA de TSHR260-AP; (b) comparación de las mediciones por ELISA basándose en la inhibición de la unión del Fab M22 con TSHR de longitud completa y por la inhibición de la unión de Fab M22 con TSHR260 en el ELISA; (c) comparación de las mediciones en un ensayo de tubo recubierto de TRAb (basándose en la inhibición de la unión con TSH) y por inhibición de la unión de Fab M22 con placas recubiertas con TSHR260 en un ELISA; y (d) comparación de las mediciones es un ELISA de TRAb (basándose en la inhibición de la unión del Fab M22) y en un ELISA de TSHR260-AP;

La Figura 3 proporciona las secuencias de región variable de cadena pesada de K1-18 (HC): (a) la secuencia oligonucleotídica de K1-18 HC (SEC ID Nº 1) mostrada en formas anotadas y no anotadas. En las formas anotadas, las secuencias usadas para cebadores de PCR están subrayadas; para Regiones Determinantes de Complementariedad (CDR) están encuadradas; y las regiones constantes están en negrita; (b) la secuencia de aminoácidos de K1-18 HC (SEC ID Nº 5) derivada de la secuencia oligonucleotídica mostrada en (Figura 3a) en formas anotadas y no anotadas; (c) la secuencia oligonucleotídica preferida de K1-18 HC (SEC ID Nº 10) con la secuencia N terminal real (la secuencia líder) mostrada en formas anotadas y no anotadas. En las formas anotadas, las secuencias usadas para cebadores de PCR están subrayadas, la secuencia líder se muestra en letras minúsculas; las CDR individuales están encuadradas; y las regiones constantes están en negrita; y (d) la secuencia de aminoácidos preferida de K1-18 HC (SEC ID Nº 15) con la secuencia líder derivada de la secuencia oligonucleotídica mostrada en la Figura 3c en forma anotadas y no anotadas.

La Figura 4 proporciona las secuencias de región variable de la cadena ligera de K1-18 (LC): (a) la secuencia oligonucleotídica de K1-18 LC (SEC ID Nº 19) mostrada en formas anotadas y no anotadas. En las En las formas anotadas, las secuencias usadas para cebadores de PCR están subrayadas; las CDR individuales están encuadradas; y las regiones constantes están en negrita; (b) la secuencia de aminoácidos de K1-18 LC (SEC ID Nº 23) derivada de la secuencia de oligonucleótidos mostrada en la Figura 4a en formas anotadas y no anotadas; (c) la secuencia oligonucleotídica preferida de K1-18 LC (SEC ID Nº 28) con la secuencia N terminal real (la secuencia líder) mostrada en formas anotadas y no anotadas. En las formas anotadas, las secuencias usadas para cebadores de PCR están subrayadas, la secuencia líder se muestra en letras minúsculas, las CDR individuales están encuadradas; y las regiones constantes están en negrita; y (d) la secuencia de aminoácidos preferida de K1-18 LC (SEC ID Nº 33) con la secuencia líder derivada de la secuencia oligonucleotídica mostrada en la Figura 4c en formas anotadas y no anotadas;

La Figura 5 proporciona las secuencias de región variable de la cadena pesada de K1-70 (HC): (a) la secuencia oligonucleotídica de K1-70 HC (SEC ID Nº 37) mostrada en formas anotadas y no anotadas. En las En las formas anotadas, las secuencias usadas para cebadores de PCR están subrayadas; las CDR individuales están encuadradas; y las regiones constantes están en negrita; (b) la secuencia de aminoácidos de K1-70 LC (SEC ID Nº 41) derivada de la secuencia de oligonucleótidos mostrada en la Figura 5a en formas anotadas y no anotadas; (c) la secuencia oligonucleotídica preferida de K1-70 HC (SEC ID Nº 46) con la secuencia N terminal real (la secuencia líder) mostrada en formas anotadas y no anotadas. En las formas anotadas, las secuencias usadas para cebadores de PCR están subrayadas, la secuencia líder se muestra en letras minúsculas, las CDR individuales están encuadradas; y las regiones constantes están en negrita; y (d) la secuencia de aminoácidos preferida de K1-70 HC (SEC ID Nº 51) con la secuencia líder derivada de la secuencia oligonucleotídica mostrada en la Figura 5c en formas anotadas y no anotadas;

La Figura 6 proporciona las secuencias de región variable de la cadena ligera de K1-70 (LC): (a) la secuencia oligonucleotídica de K1-70 LC (SEC ID Nº 55) mostrada en formas anotadas y no anotadas. En las En las formas anotadas, las secuencias usadas para cebadores de PCR están subrayadas; las CDR individuales están encuadradas; y las regiones constantes están en negrita; (b) la secuencia de aminoácidos de K1-70 LC (SEC ID Nº 59) derivada de la secuencia de oligonucleótidos mostrada en la Figura 6a en formas anotadas y no anotadas; (c) la secuencia oligonucleotídica preferida de K1-70 LC (SEC ID Nº 64) con la secuencia N terminal real (la secuencia líder) mostrada en formas anotadas y no anotadas. En las formas anotadas, las secuencias usadas para cebadores de PCR están subrayadas, la secuencia líder se muestra en letras minúsculas, las CDR individuales están encuadradas; y las regiones constantes están en negrita; y (d) la secuencia de aminoácidos preferida de K1-70 LC (SEC ID Nº 69) con la secuencia líder derivada de la secuencia oligonucleotídica mostrada en la Figura 6c en formas anotadas y no anotadas; y (e) la secuencia de aminoácidos N terminal real (aminoácidos 2-21) SEC ID Nº 73) determinada por reacción de degradación de Edran;

La Figura 7 proporciona la secuencia de aminoácidos del TSHR humano: (a) ilustra la secuencia de aminoácidos consenso del TSHR humano (aminoácidos 1-764 (SEC ID Nº 74) (nº de referencia P16473; http://www.ncbi.nlm.nih.govlentrezlviewer.fcgi?db=protein&val=62298994); (b) ilustra la secuencia de aminoácidos consenso de los aminoácidos 1-260 de TSHR humano. La secuencia líder (aminoácidos 1-21) se muestra en minúscula y la secuencia de histidina añadido para fines de purificación se muestra en el extremo C

terminal en negrita (SEC ID Nº 75); y (c) ilustra la secuencia de aminoácidos del extremo C terminal de TSHR LRD. La secuencia líder (aminoácidos 1-21) se muestra en minúscula y la secuencia de histidina añadida para fines de purificación se muestra en el extremo C terminal en negrita (SEC ID Nº 76);
La Figura 8 proporciona las coordenadas de K1-70 Fab a una resolución de 2,22 Å.
La Figura 9 muestra: (a) la estructura de K1-70 Fab – representación de la estructura en formato Joy; (b) el potencial electrostático del sitio de combinación de K1-70 Fab; y (c) aminoácidos aromáticos del sitio de combinación de K1-70 Fab.

Métodos

Aislamiento de linfocitos y clonación de autoanticuerpos de TSHR monoclonales humanos

Los autoanticuerpos monoclonales K1-18 y K1-70 se aislaron usando el procedimiento descrito en el documento WO2004/050708A2. Los linfocitos se aislaron de una muestra de sangre recogida de una paciente con un historial clínico de 8 años de AITD de altos niveles de TRAb. Se obtuvieron el consentimiento de la paciente y la aprobación del Comité de Ética Local. Se diagnosticó a la paciente por primera vez hipertiroidismo, ésta alcanzó el estado eutiroideo después de tratamiento con metimazol, sin embargo, aproximadamente 4,5 años antes de la recogida de sangre desarrolló hipotiroidismo. En el momento de la recogida de sangre la paciente se estaba tratando con tiroxina (50 µg diarios). Los linfocitos se infectaron con Virus de Epstein Barr (Colección Europea de Cultivos Celulares – ECACC; Porton Down, SP4 0JG, Reino Unido) y se cultivaron en capas de alimentación de macrófagos como se describe en el documento WO2004/050708A2. Se fusionaron linfocitos inmortalizados que secretaban autoanticuerpos de TSHR con una línea celular híbrida de ratón/humana K6H6/B5 (ECACC) y se clonaron cuatro veces por dilución limitante para obtener una única colonia. La presencia de autoanticuerpo de TSHR en sobrenadantes de cultivos celulares en diferentes estadios de clonación se detectó por la inhibición de la unión de TSH marcada con el TSHR (documento WO2004/050708A2). Se expandieron dos clones individuales que producían los autoanticuerpos de TSHR y se recogieron sobrenadantes de los cultivos para purificación de autoanticuerpos. Un clon se designó K1-18 y el otro K1-70.

Purificación, caracterización y marcaje de K1.18 y K1.70

Se purificaron MAb IgG humanos de TSHR de sobrenadantes de cultivo usando cromatografía de afinidad de proteína A en MabSelect™ (GE Healthcare, Reino Unido) como se describe en Sanders J *et al* 2004 (Thyroid 2004 14: 560-570) y se evaluó la pureza por electroforesis en gel de poliacrilamida-SDS (PAGE). El isotipo de cadena pesada se determinó usando un ensayo de difusión radial (The Binding Site; Birmingham, B29 6AT, Reino Unido), y el isotipo de cadena ligera se determinó por transferencia de Western con anticuerpos monoclonales de ratón específicos anti-cadena kappa humana y anti-cadena lambda humana (Sigma-Aldrich, Company Ltd., Poole, Reino Unido). Se trató IgG K1-18 purificada con mercuripapaína (Sigma Aldrich, Poole, Reino Unido) a una relación de IgG/enzima de 100:1 en solución salina tamponada con fosfato (PBS; NaCl 137 mmol/l, Na_2HPO_4 8,1 mmol/l, KCL 2,7 mmol/l, KH_2PO_4 1,47 mmol/l, pH 7,4 que contenía cisteína a una concentración final de 1 mmol/l y EDTA a una concentración final de 2 mmol/l) durante 4 horas a 37 ºC. La reacción se detuvo mediante la adición de yodoacetamida (concentración final de 50 mmol/l) durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se pasó a través de una columna de MabSelect para retirar cualquier IgG intacta o fragmentos Fc de la preparación de Fab. La solución que contenía Fab se dializó en PBS que contenía NaN_3 3,1 mmol/l y se concentró usando un concentrador Centriprep (Millipore, Watford, WD18 8YH, Reino Unido) cuando fue apropiado. Se obtuvieron las preparaciones de K1-70 Fab usando un método similar excepto que se usó una relación de IgG/enzima de 200:1 y la digestión con enzima fue durante una hora a 37 ºC. El análisis por SDS-PAGE indicó que IgG intacta era indetectable en las preparaciones Fab. Las preparaciones de IgG se marcaron con ^{125}I como se describe en Sanders J *et al* 1999. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1999 84: 3797-3802) o con hidrazida de biotina (Perbio Science, Cramlington, Reino Unido) (Rees Smith *et al* 2004. Thyroid 14: 830-835).

Inhibición de la unión de ^{125}I-TSH o MAb humanos marcados con ^{125}I con el TSHR

Se llevaron a cabo ensayos de inhibición de unión usando tubos recubiertos con TSHR como se describe en el documento WO2004/050708A2. En el ensayo, se incubaron 100 µl de muestra de ensayo (preparación de MAb, suero de paciente o TSH no marcada) y 50 µl de tampón de inicio (RSR Ltd.) en tubos recubiertos con TSHR durante 2 horas a temperatura ambiente con agitación suave. Después de la aspiración, los tubos se lavaron y se añadieron 100 µl de proteína marcada con ^{121}I (5×10^4 cpm) y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación. Los tubos se aspiraron después, se lavaron y se contaron en un contador gamma. Se calculó la inhibición de unión de proteína marcada como 100 x [1 –(cpm unido en presencia de material de ensayo/cpm unido en presencia de material de control)]. Las preparaciones de MAb usadas en estos experimentos fueron K1-18, K1-70, M22, 5C9, 9D33 descritos anteriormente. TSMAb 1-7 son MAb estimulantes de tiroides de ratón (documento WO 03/01863 y Sanders J *et al* 2002, mencionado anteriormente). El material de control fue un grupo de sueros de donante de sangre sanos o sueros de donantes de sangre sanos individuales u otros materiales como se indica en los resultados de diversos experimentos.

Análisis de Scatchard de la unión de MAb IgG humana con el TSHR

Se incubaron IgG K1-18 o K1-70 no marcadas en 50 µl de tampón de ensayo (NaCl 50 mmol/l, Tris 10 mmol/l pH 7,8 y Triton X-100 al 0,1 %) y 50 µl de tampón de inicio (RSR Ltd) y 50 µl de IgG K1-18 o K1-70 marcada con ^{125}I respectivamente (30.000 cpm en tampón de ensayo) en tubos recubiertos con TSHR durante 2 horas a temperatura ambiente con agitación (se produjo unión máxima en estas condiciones), se aspiraron, se lavaron dos veces con 1 ml de tampón de ensayo y se contaron en un contador gamma. La concentración de IgG unida frente a unida/libre se representó (Scatchard G 1949. Annals of the New York Academy of Sciences 51: 660-672) para derivar la constante de asociación.

Inhibición de la unión de TSH con el TSHR medida por ELISA

Se usó un ELISA de TRAb basado en la unión de TSH-biotina con pocillos de ELISA recubiertos con TSHR como se ha descrito anteriormente (Bolton J, *et al* 1999 Clinical Chemistry 45: 2285-2287). En el ensayo se añadieron 75 µl de muestra de ensayo a 75 µl de tampón de inicio en los pocillos de las placas y se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente con agitación a aproximadamente 500 agitaciones/minuto. Después de lavar se añadieron 100 µl de TSH-biotina y la incubación continuó durante 25 minutos sin agitación. Los pocillos se lavaron de nuevo, la reacción se reveló usando procedimientos convencionales descritos y se leyó la absorbancia de cada pocillo a 450 nm.

Se calculó la inhibición de la unión de TSH-biotina como: 100 x [1 – (absorbancia de muestra de ensayo a 450 nm/absorbancia de muestra de control negativo a 450 nm)]. Las preparaciones de MAb usadas en estos experimentos fueron K1-18, K1-70, M22, 5C9, 9D33 descritos anteriormente. Los TSMAbs 1-7 son MAb estimulantes de tiroides de ratón (documento WO03/01863 y Sanders J, *et al* 2002 mencionado anteriormente). El material de muestra de control fue un grupo de sueros de donantes de sangre sanos u otros materiales como se indica en los resultados de diversos experimentos.

Inhibición de la unión de M22 con el TSHR en ELISA

Se usó un ELISA de TRAb basado en la unión de M22 marcado (M22 Fab-POD) con pocillos de ELISA recubiertos con TSHR (Rees Smith B *et al* 2004 mencionado anteriormente). El ensayo se llevó a cabo como el ELISA basado en TSH-biotina excepto en que la primera incubación fue durante 1 hora. Los resultados se expresaron como inhibición de la unión de M22 usando la fórmula: 100 x [1 – (absorbancia de muestra de ensayo a 450 nm/absorbancia de muestra de control negativo a 450 nm)]. Las preparaciones de MAb usadas en estos experimentos fueron K1-18, K1-70, M22, 5C9, 9D33 descritos anteriormente. Los TSMAb 1-7 son MAb estimulantes de tiroides de ratón (número de Solicitud de Patente WO03/01863 y Sanders J, 2002 mencionado anteriormente). El material de control fue un grupo de sueros de donantes de sangre sanos u otros materiales como se indica en los resultados de diversos experimentos.

Análisis de la estimulación de TSHR

La capacidad de IgG K1-18 o K1-70 y otras preparaciones para estimular la producción de AMP cíclico en células de ovario de hámster Chino (CHO) transfectadas con el TSHR humano se ensayó como se describe en el documento WO2004/0507080A2. Se sembraron células CHO que expresaban aproximadamente 5 x 10^4 o aproximadamente 5 x 10^5 TSHR por célula en placas de 96 pocillos a 3 x 10^4 células por pocillo, se adaptaron a DMEM (Invitrogen Ltd, Paisley, Reino Unido) sin suero de ternero fetal y después se añadieron muestras de ensayo (TSH, IgG o suero de paciente) (100 µl diluidos en tampón de ensayo de AMP cíclico, es decir, solución de Sales Tamponadas de Hank sin NaCl que contiene glucosa 1 g/l, HEPES 20 mmol/l, sacarosa 222 mmol/l, albúmina de suero bovino 15 g/l y 3-isobutil-1-metilxantina 0,5 mmol/l pH 7,4; tampón hipotónico de ensayo de AMP cíclico) y se incubó durante 1 hora a 37 ºC. Después de retirar las soluciones de ensayo, las células se lisaron y se ensayó la concentración de AMP cíclico en los lisados usando kits de Correlación Directa de AMP Cíclico-EIA de Assay Designs; Cambridge Bioscience, Reino Unido. Los resultados se expresan como pmol/ml de AMP cíclico en el lisado celular (200 µl). Algunos experimentos se llevaron a cabo en condiciones de tampón isotónico. En estos experimentos se usó tampón de Hepes de Krebs-Ringer (tampón KRH) (NaCl 124 mmol/l, KCl 5 mmol/l, $MgSO_4$ 1,25 mmol/l, $CaCl_2$ 1,45 mmol/l, KH_2PO_4 1,25 mmol/l, HEPES 25 mmol/l, glucosa 8 mmol/l, albúmina de suero bovino 0,5 g/l, 3-isobutil-1-metilxantina 0,5 mmol/l, pH 7,4). Se permitió que las células alcanzaran la densidad requerida, el medio de cultivo se retiró y las células se lavaron con 1 ml de tampón KRH. Después se añadió tampón KRH nuevo y las células se incubaron durante 30 minutos a 37 ºC. El tampón se retiró después y se reemplazó con tampón KRH nuevo que contenía muestras de ensayo (TSH, preparaciones de MAb, muestras de suero, etc.). Las siguientes etapas se llevaron a cabo posteriormente como se ha descrito con anterioridad para los experimentos en las condiciones hipotónicas (es decir, en tampón de ensayo de AMP cíclico). En algunos experimentos se evaluó el efecto de diversos de MAb en la actividad estimulante de TSHR de diversas preparaciones (por ejemplo, TSH, MAb humanos, sueros de pacientes) medido como se ha descrito anteriormente. Esto se llevó a cabo comparando (a) la actividad estimulante de la muestra sola con (b) actividad estimulante en presencia de diversos MAb.

Medición de la actividad antagonista (de bloqueo)

Se evaluó la capacidad de IgG K1-70 y otras preparaciones para inhibir la actividad estimulante de TSH porcina (p), TSH humana nativa (h) y TSH humana recombinante (rh), MAb M22, MAb K1-18 y TRAb del suero de paciente en células CHO que expresaban TSHR. Esto se llevó a cabo comparando el efecto estimulador de TSH, M22, K1-18 0 TRAb en ausencia y en presencia de IgG K1-70 (u otras preparaciones que se ensayan). El ensayo se llevó a cabo como se ha descrito anteriormente excepto en que se añadieron 50 µl de K1-70 (u otras preparaciones que se ensayan) diluidos en tampón de ensayo de AMP cíclico a los pocillos celulares seguido de 50 µl de TSH o M22 o K1-18 o suero del paciente (diluido según sea apropiado en tampón de ensayo de AMP cíclico) y se incubó y se ensayó como para el ensayo de estimulación descrito anteriormente. Otros MAb y sueros de pacientes con TRAb de tipo de bloqueo se ensayaron en ese ensayo además de K1-70.

Asociación y disociación de la unión de K1-18 y K1-70 con el TSHR

La asociación y disociación de la unión IgG K1-18, Fab K1-K18, IgG K1-70 y Fab K1-K70 con el TSHR de longitud completa y el TSHR260 se estudió usando el método como se describe en: Nakatake N, *et al* Thyroid 2006, 16; 1077-1084. Se usó TSHR de longitud completa o TSHR260 para recubrir tubos de plástico que se habían recubierto previamente con un MAb de ratón adecuado al TSHR. En experimentos de asociación, se incubaron 100 µl de IgG o Fab marcado con ^{125}I en los tubos recubiertos con TSHR a temperatura ambiente durante 5-180 min. Los tubos se aspiraron después, se lavaron con tampón de ensayo y se contaron en un contador gamma. En los experimentos de disociación se incubaron 100 µl de IgG o Fab marcado con ^{125}I en tubos recubiertos con TSHR durante 180 min a temperatura ambiente seguido de la adición de 10 µl de 1 mg/ml de diversas preparaciones de MAb IgG o Fab e incubación durante 0-180 min a temperatura ambiente. En diferentes puntos temporales los tubos se aspiraron, se lavaron y se contaron. En algunos experimentos se añadió TSH o tampón en lugar de una preparación de MAb.

Mutaciones de aminoácidos en el TSHR

Los métodos usados para introducir mutaciones específicas en la secuencia de TSHR se han descrito en la Solicitud de Patente WO2006/016121A. Además, la transfección de construcciones de TSHR mutado en células CHO usando el sistema de Flp-in también se describe en el documento WO2006/016121A. Se sembraron células Flp-In-CHO que expresaban TSHR de tipo silvestre o mutados en placas de 96 pocillos y se usaron para ensayar la capacidad de diversas preparaciones para estimular la actividad de AMP cíclico en las células de CHO que expresaban el TSHR que contenía mutaciones de aminoácidos. Estos experimentos se compararon con experimentos similares llevados a cabo usando células CHO que expresaban TSHR de tipo silvestre. También se usaron células Flp-In-CHO que expresaban TSHR bien de tipo silvestre o bien mutados en experimentos para estudiar la capacidad de diversas preparaciones para bloquear la actividad estimulante de TSH, estimular anticuerpos o TRAb de suero del paciente como se ha descrito anteriormente.

Producción de construcción de TSHR260-fosfatasa alcalina (TSHR260-AP)

La construcción de TSHR 260 (que codifica los aminoácidos 1-260 del TSHR humano; siendo los aminoácidos 1-21 la secuencia líder) se amplificó usando TSHR humano de longitud completa como molde (Oda Y, *et al* 1998. Journal of Molecular Endocrinology 20: 233-244) y se unió con la secuencia codificante de una fosfatasa alcalina secretada (menos la secuencia líder de fosfatasa alcalina de 17 aminoácidos) usando el vector de clonación pSEAP2-basic (Clontech) como molde. Se llevaron a cabo dos reacciones de PCR, la primera usaba el TSHR de longitud completa amplificado con cebadores específicos de SEC ID Nº 77 y SEC ID Nº 78 (Sigma Genosys) que añadieron un sitio de restricción EcoRI en el extremo N terminal, y un enlazador de 1 aminoácido (Asparagina) y los primeros 8 aminoácidos (excluyendo la secuencia líder de 17 aminoácidos) de la fosfatasa alcalina secretada en el extremo C terminal. La segunda PCR se llevó a cabo usando el vector de clonación pSEAP2-basic amplificado con los cebadores SEC ID Nº 79 y SEC ID Nº 80 que añaden los aminoácidos 254-260 del TSHR y 1 enlazador de un aminoácido (Asparagina) al extremo N terminal de la fosfatasa alcalina secretada y un marcador de 6 histidinas, un codon de parada y un sitio de restricción XhoI en el extremo C terminal del gen la fosfatasa alcalina secretada. Las reacciones de PCR se llevaron a cabo durante 30 ciclos de 1 minuto a 94 ºC, 1 minuto a 40 ºC y 1 minuto a 72 ºC seguido de 7 minutos a 72 ºC. Los productos de PCR se procesaron en geles de agarosa al 1 % y el ADN se extrajo usando un kit geneclean II (Anachem Ltd., Luton) siguiendo las instrucciones del fabricante. Después se usaron productos de purificados de las PCR 1 y 2 para preparar una tercera PCR para construir el gen de fosfatasa alcalina de TSHR 260 completo. La reacción de PCR 3 contenía 200 ng de PCR 1 y 200 ng de producto de PCR 2 y la PCR 3 se llevo a cabo durante 7 ciclos a 94 ºC durante 1,5 minutos, 65 ºC durante 1,5 minutos y 72 ºC durante 1,5 minutos. La temperatura se aumentó después a 94 ºC de nuevo durante 2 minutos y se añadieron los cebadores SEC ID Nº 77 y 80 seguido de 30 ciclos de 94 ºC durante 1 minuto, 52 ºC durante 1 minuto y 72 ºC durante 2 minutos. El producto de PCR 3 se clonó en pFastBac1 usando sitios de restricción EcoRI y XhoI y la presencia de la mutación se verificó usando secuenciación por el método de Sanger-Coulson (Sanger F *et al* 1997. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 74: 5463-5467). Se preparó ADN recombinante usando el sistema de expresión de Baculovirus Bac to Bac (Invitrogen, Reino Unido) y se transfectó en células Sf-9 para obtener y amplificar una reserva de baculovirus recombinante como se describe en el documento WO2008/025991A1. TSHR260-AP se expresó en células de insecto como se describe en el documento WO2008/025991A1.

ELISA basado en TSHR260-AP

Se estableció un ELISA basado en la capacidad de los anticuerpos de TSHR divalentes para unirse a un sitio de unión a antígeno para TSHR que recubre un pocillo de placa de ELISA y con el otro sitio de unión a antígeno para TSHR260-AP en una fase líquida, es decir, formando un enlace. El TSHR en forma de receptor de longitud completa solubilizado por detergente expresado en células CHO se usó para recubrir pocillos de placas de ELISA con un anticuerpo C terminal como se ha descrito previamente (Bolton J *et al* 1999 mencionado anteriormente). En el ensayo se añadieron 75 µl de tampón de inicio (como se describe para ELISA de TRAb; Bolton J *et al* 1999 mencionado anteriormente) y 75 µl de muestra de ensayo (sueros de pacientes o anticuerpos monoclonales) a los pocillos de placas de ELISA con el TSHR de longitud completa solubilizado en detergente y se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente con agitación (500 rpm). Después se retiraron los contenidos de los pocillos, los pocillos se lavaron 3 veces con tampón de lavado (NaCl 50 mmol/l, Tris 20 mmol/l pH 7,8 Triton X-100 1 %) seguido de la adición de 100 µl de TSHR260-AP (diluido en tampón de lavado que contenía $MgCl_2$-$6H_2O$ 0,2 g/l y BSA 2 g/l). Después de incubación durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación (500 rpm) los pocillos se vaciaron, se lavaron (3 veces) y se añadieron 100 µl de sustrato de p-nitrofenil fosfato (pNpp) (Europa Bioproducts Ltd, Ely, Cambridge Reino Unido) y la placa se incubó en oscuridad durante 45 minutos. A continuación se añadieron 100 µl de solución de parada (NaOH 1 mol/l) y la absorbancia se leyó a 450 nm en un lector de placas de ELISA. Los resultados se expresaron como valores de absorbancia a DO_{405} nm, los valores mayores que los observados con un panel de sueros de donantes de sangre sanos (HBD) indicaron la presencia de autoanticuerpos de TSHR en la muestra. En algunos experimentos se usaron preparaciones solubilizadas de TSHR expresado en CHO recombinante que contenía la mutación R255D para recubrir los pocillos de placas de ELISA.

Producción de construcción de TSHR LRD C-CAP

La construcción de TSHR LRD C-CAP que codificaba los aminoácidos de 1-409 de TSHR humano con los aminoácidos 306-384 retirados, se amplificó usando TSHR humano de longitud completa como el molde (Oda Y, *et al* 1998. Journal of Molecular Endocrinology **20**: 233-244). Se llevaron a cabo dos reacciones de PCR, la primera usó el TSHR de longitud completa amplificado con cebador T7 (SEC ID Nº: 81) y cebador específico SEC ID Nº: 82 (Sigma Genosys, Gillingham, Dorset, Reino Unido) que añadió los aminoácidos 385-342 de TSHR al extremo C terminal del aminoácido 305 del TSHR. La segunda PCR se llevó a cabo usando el TSHR de longitud completa amplificado con el cebador inverso de BGH SEC ID Nº 83 y el cebador específico (SEC ID Nº 84), que añade los aminoácidos 298-305 del TSHR al extremo N terminal del aminoácido 385 del TSHR. Las reacciones de PCR se llevaron a cabo durante 30 ciclos de 1 minuto a 94 ºC, 1 minuto a 40 ºC y 2 minutos a 72 ºC seguido de 7 minutos a 72 ºC. Los productos de PCR se procesaron en geles de agarosa al 1 % y el ADN se extrajo usando un kit Geneclean II (Anachem Ltd, Luton, Reino Unido) siguiendo las instrucciones del fabricante. Después se usaron los productos de PCR purificados 1 y 2 para preparar una tercera PCR para construir una secuencia de TSHR continua uniendo Ser305 con Tyr385 con los aminoácidos 308-384 retirados. La reacción de PCR 3 que contenía 200 ng de producto de PCR 1 y 200 ng de producto de PCR 2 y la PCR 3 se llevó a cabo durante 7 ciclos a 94 ºC durante 1,5 minutos, 65 ºC durante 1,5 minutos y 72 ºC durante 1,5 minutos. La temperatura se aumentó después a 94 ºC de nuevo durante 2 minutos y se añadieron cebador T7 (SEC ID Nº: 81) y cebador BGHR (SEC ID Nº 83) seguido de 30 ciclos de 94 ºC durante 1 minuto, 52 ºC durante 1 minuto y 72 ºC durante 2 minutos. El producto de PCR 3 que contenía la secuencia de TSHR que omitía los aminoácidos 306-384, se procesó después en un gel de agarosa al 1 % y el ADN se extrajo usando un kit Geneclean II (Anachem Ltd) siguiendo las instrucciones del fabricante. Se usó un producto de PCR3 purificado como el molde para construcción del gen de TSHR LRD C-CAP en PCR 4. La reacción de PCR 4 contenía 200 ng de PCR 3 como ADN molde y se amplificó con cebador T7 (SEC ID Nº 81) y el cebador específico (SEC ID Nº 85) que añade un marcador de 6 histidinas, un codon de parada y un sitio de restricción XhoI al extremo C terminal del aminoácido 409 de la secuencia de TSHR (1-409 con los aminoácidos 306-384 suprimidos). Se llevó a cabo PCR 4 durante 30 ciclos de 1 minuto a 94 º C, 1 minuto a 40 ºC y 1 minuto a 72 ºC, seguido de 10 minutos a 72 ºC. El producto de PCR 4 se clonó en pFastBac1 usando sitios de restricción BamHI y XhoI y la presencia de la mutación se verificó usando secuenciación por el método de Sanger-Coulson (Sanger F. *et al* 1997. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 74: 5463-5467). Se preparó ADN recombinante usando el sistema de expresión de Baculovirus Bac to Bac (Invitrogen, Paisley, Reino Unido) y se transfectó en células Sf-9 para obtener y amplificar reserva de baculovirus recombinante como se describe en el documento WO2008/025991A1. Se expresó TSHR LRD C-CAP (Figura 7c; SEC ID Nº 76) en células de insecto usando el procedimiento descrito en el documento WO2008/025991A1.

Comparación de la estabilidad de diferentes preparaciones de TSHR

Se comparó estabilidad de temperatura de diferentes preparaciones de TSHR recombinante. Se ensayaron TSHR solubilizado de longitud completa expresado en células CHO, TSHR260 expresado en células de insecto, TSHR260-AP expresado en células de insecto y TSHR LRD C-CAP expresado en células de insecto. Se retiró una alícuota de cada una de las preparaciones anteriormente enumeradas de almacenamiento a -80 ºC, se descongeló en hielo, se devolvió una muestra a -80 ºC como un control mientras que el grueso se almacenó a temperatura ambiente (20-25 ºC) durante 24 o 48 horas. Después de 24 o 48 horas a temperatura ambiente las preparaciones de TSHR se almacenaron a -80 ºC y después se ensayaron como se describe posteriormente. Se recubrieron pocillos de placas

de ELISA con una preparación $F(ab')_2$ del MAb de TSHR 14C4 (Jeffreys J *et al* 2002, Thyroid 12: 1051-1061 y Sanders J *et al* 2007 Thyroid 17: 395-410) a 1 µg/ml en tampón de recubrimiento (Bolton J *et al* 1999 mencionado anteriormente). Se diluyeron preparaciones de TSHR que se investigan en el NaCl 20 mmol/l, Tris 10 mmol/l, pH 7,8, Triton X-1000 1 % v/v, BSA 1 g/l, NaN3 200 mg/ml y se añadieron 150 µl a pocillos de placas de ELISA (por cuadruplicado). Después de incubación durante una noche a 4 ºC para permitir que las preparaciones de TSHR se unieran con los pocillos recubiertos con anticuerpo (F(ab')2) 14C4), los pocillos se lavaron y se incubaron con 75 µl de tampón de ensayo (NaCl 50 mmol/l, Tris 20 mmol/l pH 7,8, Triton X-100 1 % v/v, BSA 1 g/l) y 75 µl de suero de donante de sangre sano durante 1 hora a temperatura ambiente a 500 agitaciones por minuto en un agitador de placas de ELISA. A continuación los contenidos de los pocillos se vaciaron, los pocillos se lavaron y se añadieron 100 µl de conjugado de peroxidasa-Fab M22 (véase anteriormente) a cada pocillo. Después de 25 minutos de incubación a temperatura ambiente sin agitación los pocillos de las placas se lavaron de nuevo seguido de la adición de 100 µl de tetrametilbenzidina y una incubación adicional de 25 minutos a temperatura ambiente sin agitación. La reacción se detuvo mediante la adición de 50 µl de H_2SO_4 de 0,5 mol/l y se leyó la absorbancia de cada pocillo a 450 nm en un lector de placas de ELISA.

Análisis de genes de región variable

Los genes de región variable (V) de cadenas pesadas y ligeras K1-18 o K1-70 se determinaron como se describe en el documento WO2004/050708A2, usando ARN total preparado a partir de 1 x 10^7 células de hetero-hibridoma (que secreta IgG K1-18 o IgG K1-70) para producir ARNm para reacciones de RT-PCR (PCR de transcriptasa inversa). Se usaron cebadores oligonucleotídicos de cadena con sentido y antisentido IgG1 HC y kappa LC específicos diseñados usando la V-base del Consejo de Investigación Médica (http://vbase.mrccpe.cam.ac.uk/) y se sintetizaron por Invitrogen (Paisley, PA4 9RF, Reino Unido), se usaron en reacciones de RT-PCR con ARNm de K1-18. Se usaron cebadores de IgG HC y lambda LC específicos preparados como se ha descrito anteriormente en reacciones de RT-PCR con ARNm de K1-70. La reacción de RT se llevó a cabo a 50 ºC durante 15 minutos seguido de 40 ciclos de PCR a 94 ºC durante 15 segundos, 50 ºC durante 30 segundos y 72 ºC durante 30 segundos. Los productos de ADN se clonaron en pUC18 y se secuenciaron por el método de Sanger-Coulson (Sanger F, *et al* 1977 mencionado anteriormente). Las secuencias de región V se compararon con secuencias disponibles de genes Ig humanos usando blast de Ig (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gblast/). Las CDR se asignaron por el método de Kabat (Kabat E *et al* 1991 Sequences of proteins of immunological interest (US Public Health service, Bethesda, MD) Quinta edición) y blast de Ig (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast/). Se llevó a cabo un segundo ciclo de aislamiento de ARNm a partir de las líneas celulares de hibridoma tanto K1-70 como K1-18 que HC habían experimentos reclonación adicional por dilución limitante. Las secuencias de región V (HC K1-18, LC K1-18, K1-70 y LC K1-70) se obtuvieron por RT-PCR a partir del ARNm seguido de clonación y secuenciación como se ha descrito anteriormente. Además las reacciones de RT-PCR también se llevaron a cabo usando cebadores de PCR diseñados específicamente correspondientes al extremo 5' de las secuencias líder respectivas para cada una de las regiones V. Esto permitió la identificación de las secuencias oligonucleotídicas reales (y secuencias de aminoácidos derivadas) en los extremos N terminales de las regiones V HC y LC de K1-18 y K1-70. Además, la secuencia de aminoácidos N terminal de la proteína LC K1-70 se analizó por reacción de degradación de Edman por Alta Bioscience (Birmingham, Reino Unido). Esto fue posible después del "desbloqueo" N terminal de la preparación de proteína LC K1-70 con piroglutamato aminopeptidasa. Se trataron Fab K1-70 purificados (10 µg) con 2,5 mU de piroglutamato aminopeptidasa (en Na_2HPO_4 50 mmol/l pH 7,0: ditiotreitol 10 mmol/l y EDTA 1 mmol/l) durante 6 horas a 75 ºC. Se añadió un volumen igual de tampón de muestra de SDS-PAGE y después de calentar a 100 ºC durante 5 minutos, se resolvió el Fab K1-70 en el HC (parte Fd) y el LC en SDS-PAGE 15 %. La banda de LC se cortó cuidadosamente del gel y se determinó la secuencia proteica N terminal. Los ciclos de repetición de RT-PCR y secuenciación de HC K1-18, LC K1-18 y HC K1-70 confirmaron que las secuencias de región V eran iguales que las obtenidas antes mientras que la secuencia de región V de LC K1-70 era diferente. La secuencia de LC K1-70 obtenida en el ciclo de repetición de experimentos fue coherente con la secuencia proteica de los 2-21 aminoácidos N terminales consecutivos obtenidos por la reacción de Edman (Figura 6e; SEC ID N 73) y la densidad electrónica de los aminoácidos de LC en la estructura cristalina de Fab K1-70 (Figura 8) y en consecuencia se concluyó como la secuencia de LC K1-70 preferida (Figuras 6c y 6d; (SEC ID Nº 64 y 69, respectivamente).

Análisis por difracción de rayos X de Fab K1-70

Se concentraron soluciones de Fab K1-70 preparadas como se ha descrito anteriormente a 15,5 mg/ml usando concentradores iCON (ThermoFisher Scientific, Loughborough, Reino Unido) con un punto de corte de 9000 Da y se almacenaron a -20 ºC en alícuotas. Se cultivaron cristales de Fab K1-70 usando el método de gota colgante de difusión de vapor usando la exploración de matriz dispersa Exploración de Estructura 1 de Molecular Dimensions (Newmarket, Reino Unido). Se obtuvieron varios cristales en varias condiciones y todos se exploraron para identificar el cristal más adecuado para el análisis por difracción de rayos X en Biofocus DPI (Saffron Walden, Reino Unido). Se eligió un cristal que había crecido en PEG 400 al 30 %, Hepes sódico 0,1 M pH 7,5, cloruro de magnesio 0,2 M. Se lavó en solución de pocillo y se congeló instantáneamente sumergiéndolo en nitrógeno líquido. El conjunto de datos se recogió en un detector de placa de imágenes R-Axis IV de Rigaku y se clasificó, se integró y se cambió de escala usando MOSFLM y SCALA (del conjunto de programas CCP4 (Collaborative computational project, número 4. 1994. "The CCP4 Suite: Programs for Protein Crystallography". Acta Cryst. D50, 760-763). Se eligieron

tres estructuras del Banco de Datos de Proteínas (http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do) 1LIL (dominios VL y CL), 2BOS (dominio VH) y 2EH7 (dominio VL) para su uso en reemplazo molecular, basándose en el alineamiento de secuencias. Hubo dos moléculas Fab K1-70 completas en la unidad asimétrica y se proporciona al modelo resultante diez ciclos de refinamiento atómico con ponderaciones geométricas estrechas usando REFMAC5 (CCP4). Los mapas de densidad electrónica calculados de reemplazo molecular y el refinamiento inicial se examinaron en el programa de construcción de modelos COOT (Emsley P, Cowtan K 2004. Nature 355: 472-475) y se realizó reconstrucción de modelo automática usando BUCCANEER (CCP4). El modelo se reexaminó y se construyó manualmente cualquier elemento ausente restante y el modelo se refinó usando REFMAC5 (CCP4). Se añadieron después moléculas de agua usando la opción de posicionamiento en agua en COOT y se refinó usando REFMAC5 (CCP4). La geometría estructural de Fab K1-70 se comprobó usando PROCHECK (CCP4) y RAMPAGE (CCP4). Finalmente, los restos en el modelo se reenumeraron de acuerdo con el sistema de numeración de Kabat (Kabat E *et al* 1991 mencionado anteriormente).

Clonación y expresión de Fab K1-70 recombinante en *E. coli*

El producto de RT-PCR de HC K1-70 se cortó con endonucleasas de restricción XhoI y SpeI y el producto de PCR de LC K1-70 se cortó con endonucleasas de restricción SacI y XabI y se clonaron ADNc tanto de HC como de LC en el vector Immunozap H/L (Stratagene Europe; Ámsterdam, Países Bajos) (Matthews I, *et al* 2002 Laboratory Investigation 82: 1-11) bajo el control del promotor lacZ. Se preparó ADN plasmídico usando el kit de purificación de plásmido midi Qiagen (Qiagen Ltd, Crawley, Reino Unido) y se confirmó la presencia de ADNc de HC y LC K1-70 por secuenciación usando el método de Sanger-Coulson (Sanger F, *et al* 1977, mencionado anteriormente). Se transformó ADN plasmídico en la cepa de *E. coli* HB2151 (GE Life Sciences, Little Chalfont, REINO UNIDO) y se cultivó durante una noche a 37 ºC en placas de agar con ampicilina LB (Triptona 10 g/l, Extracto de Levadura 5 g/l, NaCl 10 g/l, concentración final de ampicilina 100 µg/ml) (agar 15 g/l). Se dejaron crecer precultivos (una colonia en 3 ml de ampicilina LB `glucosa 1 %) durante una noche a 30 ºC con agitación. Se inhibe la producción del Fab recombinante en presencia de glucosa. Se diluyeron precultivos después de incubación durante una noche 1/100 (0,5 ml en 50 ml de ampicilina LB) y se cultivaron a 30 ºC hasta que la DO_{600} fue de 1,2 seguido de la adición de sacarosa (concentración final 0,3 mol/l) y se dejó crecer en cultivo a 30 ºC hasta que la DO_{600} volvió a 1,2. A continuación se añadió isopropilo-β-D-tiogalactósido (IPTG) a una concentración final de 1 mmol/l y los cultivos continuaron incubándose durante 24 horas a 23 ºC con agitación. Los cultivos se centrifugaron después a través de un filtro de 0,45 µm y se dializaron durante una noche en PBS (Na_2HPO_4 8,1 mmol/l, KH_2PO_4 1,5 mmol/l, KCl 2,7 mmol, NaCl 137 mmol/l pH 7,4). El sobrenadante de cultivo de células HB2151 transformadas con el plásmido de K1-70 (HB215/K1-70) cultivadas con glucosa sin IPTG es decir no inducidas, se usaron como controles negativos. Los sobrenadantes de cultivo se ensayaron con respecto a (a) su capacidad para inhibir la unión de TSH con el TSHR y (b) su capacidad para inhibir la estimulación mediada por TSH de la producción de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR.

Resultados

Aislamiento y clonación de líneas celulares estables que secretan K1-18 o K1-70

Se infectaron linfocitos (26 x 10^6) obtenidos de 20 ml de sangre del paciente con VEB y se sembraron en placas a 1 x 10^6 células por pocillo en una placa de 48 pocillos en capas de alimentación de macrófagos de ratón. El día 13 después de la infección por VEB los sobrenadantes de pocillos de placa se controlaron con respecto a inhibición de la unión con ^{125}I-TSH. Los clones positivos se ensayaron adicionalmente con respecto a sus efectos (estimulantes o de bloqueo) en el TSHR. Las células de pocillos positivos (positivos en cualquiera de los ensayos usados) se expandieron y se fusionaron con la línea celular de hibridoma K6H6/B5 y se sembraron en placas de 96 pocillos. Se obtuvieron dos clones que producían de forma estable anticuerpos con actividad inhibidora de la unión con ^{125}I-TSH y se volvieron a clonar 4 veces. Uno de los clones secretó un MAb humano designado K1-18 que tenía actividad estimulante de TSHR. El anticuerpo K1-18 purificado de los sobrenadantes de cultivo de hetero-hibridoma fue de la subclase IgG1 con cadenas ligeras kappa. El otro clon estable secretó un MAb humano designado K1-70 que tenía la capacidad para bloquear la estimulación por TSH de la producción de AMP cíclico en células CHO transfectadas con TSHR. El anticuerpo K1-70 purificado a partir de sobrenadantes de cultivo de hetero-hibridoma fue de la subclase IgG1 con cadenas ligeras lamba.

Inhibición de la unión de ^{125}I-TSH con tubos recubiertos con TSHR

La capacidad de diferentes concentraciones de IgG K1-18 o K1-70 para inhibir la unión de TSH marcada con tubos recubiertos con TSHR se muestra en las Tablas 1a y 1b. Como se muestra en la Tabla 1a, IgG K1-18 diluido en suero de donantes de sangre sanos (HBD) mostró inhibición máxima de la unión de ^{125}I-TSH de aprox. 95 % a concentraciones de 1 µg/ml. El efecto inhibidor de IgG K1-18 a concentraciones entre 1-0,001 µg/ml fue dependiente de la dosis. El efecto inhibidor de K1-18 fue comparable al efecto de IgG M22 a las mismas concentraciones. IgG K1-18 a 1 µg/ml es un inhibidor más potente de la unión con ^{125}I-TSH que IgG 5C9, IgG TSMAb 1-7 o IgG 9D33 (Tabla 1a). Se muestran efectos inhibidores de IgG o Fab K1-70 en la unión con ^{125}I-TSH en la Tabla 1b. IgG K1-70 diluido en suero de HBD mostró inhibición dependiente de dosis que variaba de 13,5 ± 2,3 % a 0,03 µg/ml a 95,9 ±

0,8 % a 100 µg/ml. Los efectos inhibidores de Fab K1-70 fueron comparables a los efectos de IgG K1-70 a las mismas concentraciones (Tabla 1b). Las Tablas 1a y 1b también muestran los efectos en la unión de ^{125}I-TSH con tubos recubiertos con TSHR por K1-18 y K1-70 y diferentes MAb IgG diluidos en el tampón de ensayo de tubo recubierto; en el caso de todos los MAb excepto 5C9 estos efectos fueron comparables con los resultados observados cuando se diluyeron MAb en suero de HBD. La Tabla 2a muestra inhibición de la unión de ^{125}I-TSH con tubos recubiertos con TSHR por diferentes preparaciones de K1-18, suero de donante de K1 y suero de donante de K1-IgG. En este experimento, se observó una inhibición de aproximadamente el 12 % con tan poco como 0,01 µg/ml de IgG K1-18 diluido en sueros de HBD y la inhibición aumentó de una manera dependiente de dosis hasta el 95 % de inhibición a 10 µg/ml de IgG K1-18. Fab K1-18 a 0,01 µg/ml en sueros de HBD mostró inhibición del 5,6 ± 7,3 % y la inhibición aumentó de una manera dependiente de dosis hasta una inhibición máxima de 82,2 ± 0,9 % a 10 µg/ml. Esto puede compararse con la inhibición de la unión de ^{125}I-TSH por IgG en suero de donante diluido en sueros de HBD; inhibición de 13,7 ± 1,3 % a 0,125 mg/ml que aumenta de una manera dependiente de dosis a inhibición de 76,5 ± 1,5 % a 1 mg/ml. El suero de donante a diferentes diluciones también mostró inhibición dependiente de dosis de la unión de ^{125}I-TSH; inhibición de 9,1 ± 0,8 % y dilución de 1/160 a inhibición de 81,1 ± 0,4 % a dilución 1/10. Los datos en la Tabla 2a mostraron que IgG K1-18 purificado era 6600 veces más activo con respecto a inhibición de la unión con TSH en comparación con IgG de suero de donante K1. Cuando se diluyeron IgG de K1-18 e IgG de suero donante en tampón de ensayo la capacidad de IgG K1-18 para inhibir la unión con TSH fue de 4700 veces mayor que la de la IgG de suero donante (Tabla 2a). La Tabla 2b muestra inhibición de la unión de ^{125}I-TSH con el TSHR en ensayo de tubos recubiertos por diferentes preparaciones de K1-18 en comparación con el efecto de la preparación de referencia de Autoanticuerpo Estimulante de Tiroides 90/672 del Instituto Nacional para Patrones Biológicos y Control (NIBSC; Potters Bar, Reino Unido). IgG K1-18 diluido en suero de HBD mostró actividad inhibidora de la unión de ^{125}I-TSH de 69 NIBSC 90/672 unidades/mg (la media de la actividad calculada a tres concentraciones de IgG K1-18; 30 ng/ml, 100ng/ml y 300 ng/ml) (Tabla 2b). La actividad inhibidora de la unión de ^{125}I-TSH de Fab K1-18 (diluido en suero) calculada en el mismo experimento de 46 NIBSC 90/672 unidades/mg (actividad a 30 ng/ml, 100 ng/ml y 300 ng/ml de Fab K1-18 se usó para los cálculos) (Tabla 2b). Esto puede compararse con la actividad inhibidora de la unión con ^{125}I-TSH de IgG M22 de 131 NIBSC unidades/mg (Tabla 2b). Las actividades inhibidores de la unión con ^{125}I-TSH de diluciones de suero de donante e IgG de suero de donante en comparación con la actividad de NIBSC 90/672 se muestran en la Tabla 2c. La actividad inhibidora de la unión con ^{125}I-TSH del suero de donante fue de 0,075 NIBSC 90/672 unidades/ml (media de los valores a diluciones 40x y 20x) y de IgG de suero de donante diluido en suero de HBD fue de 0,011 unidades/mg (media de los valores a 0,1; 0,3 y 1,0 mg/ml) (Tabla 2c). Esto puede compararse con la actividad de IgG K1-18 (diluido en suero de HBD) medida en el mismo experimento de 63,3 unidades de NIBSC 90/672/mg (medio de los valores a 30, 100 y 300 ng/ml) y la actividad de IgG K1-70 (diluido en suero de HBD) de 114 unidades/mg (media de los valores a 10, 30 y 100 ng/ml) (Tabla 2c). En consecuencia, en este sistema de ensayo la actividad específica de IgG K1-18 fue de 5755x la de la IgG de suero de donante. De forma similar, la actividad específica de IgG K1-70 fue de 10.364x la de la IgG de suero de donante.

Análisis de Scatchard de la unión de K1-18 y K1-70 con tubos recubiertos de TSHR

La afinidad de unión de IgG K1-18 por el TSHR (longitud completa) fue de 6,7 ± 1,0 x 10^9 l/mol (media ± DT; n =3) mientras que la afinidad de unión de Fab K1-18 fue de 1,8 ± 1,0 x 10^9 l/mol (media ± DT; n =3). La afinidad de unión de IgG K1-18 por el TSHR260 fue de 5,9 ± 1,0 x 10^9 l/mol (media ± DT; n =3). La afinidad de unión de IgG K1-70 por el TSHR (longitud completa) fue de 3,9 ± 0,8 x 10^{10} l/mol (media ± DT; n =3) mientras que la afinidad de unión de Fab K1-70 fue de 2,3 ±0,3 x 10^{10} l/mol (media ± DT; n =3). La afinidad de unión de IgG K1-70 por el TSHR260 fue de 3,1 ± 0,4 x 10^{10} (media ± DT; n =3) y de Fab K1-70 fue de 9,3 ± 0,4 x 10^9 l/mol (media ± DT; n =3). Esto puede compararse con la afinidad de unión de TSH porcina por el TSHR (longitud completa) de 0,6 ± 0,9 x 10^9 l/mol (media ± DT; n = 5) (Nakatake *et al* 2006 mencionado anteriormente).

Inhibición de la unión de TSH-biotina con el TSHR medida por ELISA

Los efectos de IgG K1-18 en la unión de TSH-biotina con pocillos de placas de ELISA recubiertas por TSHR se estudiaron y se compararon con los efectos de otros diversos MAb. Como se muestra en la Tabla 3a, IgG K1-18 diluido en suero de HBD tenía un efecto inhibidor dependiente de la dosis en la unión de TSH-biotina con inhibición del 10,0 ± 08 % en 0,01 µg/ml, esencialmente inhibición máxima de 96,2 ± 0,2 % a 1 µg/ml y una estabilización de inhibición máxima a concentraciones de 3 µg/ml y superiores. Esto puede compararse con el efecto inhibidor de IgG M22 (diluido en suero de HBD) DE 17,5 ± 2,0 % a 0,01 µg/ml y 98,3 ± 0,0 % a 1 µg/ml (Tabla 3a). La actividad inhibidora de la unión de TSH-biotina de IgG K1-18 a 1 µg/ml (diluido en suero de HBD) fue mayor de IgG 5C9, IgG TSMAb 1-7 e IgG 9D33 como se ilustra por los ejemplos mostrados en la Tabla 3a. Cuando se ensayó IgG K1-18 diluido en tampón de ensayo de ELISA (NaCl 50 mmol/l, Tris 10 mmol/l pH 7,8, Triton X-100 0,1 % v/v, BSA 1 mg/ml) los efectos inhibidores fueron esencialmente los mismos que cuando las diluciones se realizaron en suero de HBD (Tabla 3a). Como se muestra por los ejemplos en la Tabla 3b Fab K1-18 diluido en suero de HBD o en tampón de ensayo de ELISA también fue un inhibidor eficaz de la unión de TSH-biotina en el ELISA. Los efectos inhibidores de IgG K1-18 diluido en tampón de ensayo de ELISA con adición de MAb IgG de control (5B3 que es un MAb humano para ácido glutámico descarboxilasa) a 100 µg/ml se muestra en la Tabla 3c. Cuando se diluye en el tampón que

contiene MaB de control IgG K1-18 mostró actividad de inhibición de unión de TSH-biotina similar a cuando se diluyó en tampón que contenía BSA o en suero de HBD (Tabla 3c). En consecuencia, la presencia de un MAb IgG humano no relacionado a alta concentración (100 µg/ml) no tuvo ningún efecto en la actividad inhibidora de IgG K1-18 ni IgG M22 ni IgG 5C9. La Tabla 3d muestra los efectos de K1-70 en la unión de TSH-biotina con el TSHR y estos son comparables con los efectos de K1-18 o M22 (Tablas 3a y 3b). IgG K1-70 diluido en suero de HBD tuvo un efecto inhibidor dependiente de la dosis en la unión de TSH-biotina con 13,6 ± 1,4 %; 74,1 ± 0,4 % y 97,4 ± 0,2 % de inhibición a 0,01 µg/ml; 0,1 µg/ml y 1 µg/ml, respectivamente. Fab K1-70 fue similarmente activo con inhibiciones de 18,2 ± 0,6 %; 88,3 ± 0,3 % y 96,9 ± 0,1 % a 0,01 µg/ml; 0,1 µg/ml y 1 µg/ml, respectivamente. Cuando se diluyeron preparaciones de IgG o Fab K1-70 en tampón de ensayo de ELISA las actividades inhibidoras fueron esencialmente las mismas en comparación con diluciones realizadas en suero de HBD (Tabla 3d). La capacidad de IgG K1-18 para inhibir la unión de Fab M22-POD con pocillos de placas de ELISA recubiertos con TSHR se muestra en la Tabla 4a. IgG K1-18 diluido en suero de HBD inhibió la unión de Fab M22-POD de una manera dependiente de dosis; en particular se observaron inhibiciones a 0,03 mg/ml, 0,3 mg/ml y 3 mg/ml, respectivamente. Este efecto fue comparable al efecto inhibidor de IgG M22 (diluido en suero de HBD) de 51,0 ± 2,4 %, 93,2 ± 0,3 % y 98,0 ± 0,2 % a 0,03 mg/ml, 0,3 mg/ml y 3 mg/ml, respectivamente. Fab K1-18 mostró capacidad similar para inhibir la unión de Fab M22-POD como IgG K1-18 (Tabla 4b). Como se muestra en la Tabla 4a, la capacidad de K1-18 y M22 para inhibir la unión de M22 marcado con el TSHR fue mayor que las actividades inhibidoras de 5C9, TSMAb 1-7 y 9D33. Los efectos inhibidores de todos los MAb estudiados cuando se diluyeron en tampón de ensayo de ELISA fueron similares a los observadores cuando se diluyeron en suero de HBD (Tabla 4a y b). Los efectos inhibidores de K1-18 y la unión de Fab-POD M22 con el TSHR pueden compararse con los efectos de K1-70 (Tabla 4c). IgG K1-70 diluido en suero de HBD mostró inhibición de 34,5 ± 3,8 %, 91,1 ± 0,3 % y 97,6 ± 0,1 % a 0,03 mg/ml, 0,3 mg/ml y 3 mg/ml, respectivamente. Se observaron porcentajes de inhibición similares cuando IgG K1-70 se diluyó en tampón de ensayo de ELISA (Tabla 4c). Como se ilustra en la Tabla 4c Fab K1-70 diluido en suero de HBD o en tampón de ensayo de ELISA mostró actividad inhibidora de unión de M22-POD similar a IgG K1-70.

Inhibición de la unión de IgG o Fab K1-18 marcado con ^{125}I con tubos recubiertos con TSHR

En presencia de un IgG MAb 4B4 humano de control a concentraciones de 0,01 – 100 µg/ml (diluido en suero de HBD) la unión de ^{125}I-IgG K1-18 esencialmente no se vio afectada (Tabla 5a). Esto puede compararse con los efectos de diferentes concentraciones de IgG K1-18 no marcado (diluido en suero de HBD); dosis crecientes de 0,001; 0,01; 0,1 y 1,0 µg/ml provocaron inhibición de la unión de K118 marcado con ^{125}I de 11,1 ± 4,4 %, 22,9 ±2,4 %, 69,0 ± 0,5 % y 91,7 % ± 0,8 %, respectivamente. El Fab K1-18 no marcado ensayado a concentraciones de 0,001 – 100 ng/ml mostró inhibiciones que variaban de 10,3 ± 2,2 % (a 0,03 µg/ml) hasta 84,8 ± 0,9 % (a 100 µg/ml) (Tabla 5b). IgG y Fab K1-70 (ambos ensayados en el intervalo de concentraciones de 0,001 – 100 µg/ml) también inhibieron la unión de ^{125}I-IgG K1-18 de una manera dependiente de dosis hasta una inhibición esencialmente completa de 95,1 ± 0,3 % a 10 µg/ml de IgG K1-70 y 9,28 ± 1,1 % a 3 µg/ml de Fab K1-70 (Tabla 5b). Además, la unión de ^{125}I-IgG K1-18 se inhibió de una manera dependiente de dosis por IgG M22, Fab M22, IgG 5C9, IgG TSMAb 1-7 e IgG 9D33 (Tabla 5a y 5b). Cuando se llevaron a cabo los mismos experimentos usando diversas preparaciones de MAb diluidas en tampón de ensayo de tubo recubierto los efectores inhibidores de las preparaciones respectivas fueron comparables con el efecto observado cuando se diluyeron en suero de HBD excepto en el caso de IgG 5C9 (Tabla 5a). En el caso de 5C9 diluido en tampón de ensayo la inhibición máxima a 100 µg/ml fue de 91,3 ± 0,4 % en comparación con 57,7 ± 2,4 % cuando se diluyó en suero de HDB y las inhibiciones a 0,01 µg/ml fueron de 11,7 ± 1,8 % y -1,8 ± 2,7 %, respectivamente (Tabla 5a). La unión de ^{125}I-IgG K1-18 con tubos recubiertos con TSHR se inhibió por el suero donante de linfocitos dando como resultado una inhibición de 35,2 % y 59,3 % en diluciones en suero de 1:20 y 1:10, respectivamente (Tabla 5c). Los sueros de 20 pacientes de Graves inhibieron la unión de ^{125}I-IgG K1-18 y el efecto inhibidor fue comparable al efecto inhibidor en la unión de ^{125}I-TSH (Tabla 5c). La Tabla 5c también muestra el efecto de diluciones de suero de dos pacientes con TRAb de bloqueo (B1 y B2) y sueros de dos pacientes con TRAb estimulantes (S1 y S2) en la unión tanto de IgG I-K1-18 como de ^{125}I-TSH. El efecto de diversos MAb en la unión de ^{125}I-Fab K1-18 con los tubos recubiertos con TSHR se muestra en la Tabla 5d. Ambos, IgG K1-18 y Fab K1-18 no marcados tuvieron efecto inhibidor dependiente de la dosis en la unión de ^{125}I-Fab K1-18 y estos efectos fueron comparables a los efectos de IgG M22, Fab M22 e IgG K1-70 (Tabla 5d). IgG 5C9, IgG TSMAb 1-7 e IgG 9D33 también inhibieron la unión de ^{125}I-Fab K1-18, sin embargo, sus efectos fueron menores en comparación con preparaciones de M22, K1-18 y K1-70 (Tabla 5d).

Estimulación de la producción de AMP cíclico en células CHO que expresan el TSHR

IgG K1-18 estimuló la producción de AMP cíclico en células CHO que expresaban el TSHR de una manera dependiente de dosis como se muestra en la Tabla 6a. En tampón hipotónico, los niveles de AMP cíclico en presencia de IgG K1-18 0,1 ng/ml fueron de 1,56 ±0,32 pmol/l, a 1,0 ng/ml fueron de 4,08 ± 0,28 pmol/l, a 10 ng/ml fueron de 31,66 ± 5,06 pmol/l, a 100 ng/ml fueron de 64,95 ± 9,61 pmol/l y a 1000 ng/ml fueron de 67,90 ± 10,44 pmol/l. Los niveles de AMP cíclico a diferentes concentraciones de Fab K1-18 en tampón hipotónico fueron de 1,72 ± 0,82 pmol/l, 9,99 ± 3,52 pmol/ l, 53,22 pmol/l y 66,94 ± 6,93 pmol/l a 1 ng/ml, 10 ng/ml, 100 ng/ml y 1000 ng/ml de Fab K1-18 Fab, respectivamente. Fab M22 Fab a 1 ng/ml en tampón hipotónico estimuló la producción de AMP cíclico de 29,80 ± 0,97 pmol/l y a 10 ng/ml de 57,41 ± 5,05 pmol/l (Tabla 6a). La Tabla 6a también muestra el efecto de IgG o Fab K1-18 en la estimulación de AMP cíclico en células CHO que expresan el

TSHR ensayado en las condiciones isotónicas. Como se ilustra por los ejemplos de la Tabla 6a tanto IgG como Fab K1-18 provocaron aumento de la producción de AMP cíclico en condiciones isotónicas aunque los niveles de AMP cíclico producido fueron menores en comparación con experimentos usando condiciones hipotónicas. Se muestra en la Tabla 6b la comparación de la actividad estimulante de IgG M22 e IgG K1-18 ensayados en tampón hipotónico. A una concentración de 3 ng/ml IgG M22 estimuló 24,3 ± 2,3 pmol/ml de AMP cíclico mientras que IgG K1-18, 8,3 ± 0,5 pmol/ml. A 10 ng/ml IgG M22 e IgG K1-18 provocó estimulación de 50,3 ± 1,6 y 25,0 ± 1,0 pmol/ml de AMP cíclico respectivamente y a 100 ng/ml 64,6 ± 1,9 y 62,6 ± 2,7 pmol/ml respectivamente. La actividad estimulante de IgG y Fab K1-18 también se evaluó en relación con la actividad de la preparación de referencia de NIBSC 90/672 (Tabla 6c). La actividad estimulante de AMP cíclico calculada de IgG K1-18 fue de 155 unidades de NIBSC 90/672 unidades/mg (media de la actividad calculada a las tres concentraciones de IgG K1-18; 1 ng/ml, 3 ng/ml y 10 ng/ml) (Tabla 6c). La actividad estimulante de AMP cíclico de Fab K1-18 calculada en el mismo experimento fue de 22 unidades de NIBSC 90/672/mg (actividad a 10 ng/ml, 30 ng/ml y 100 ng/ml de Fab K1-18 se usó para los cálculos) (Tabla 6c). Esto puede compararse con la actividad estimulante de AMP cíclico de IgG M22 de 286 unidades de NIBSC/mg (Tabla 6c). Para fines comparativos las actividades estimulantes de TSH porcina, TSH humana nativa y TSH humana recombinante en tampones isotónico e hipotónicos se muestran en la Tabla 6d.

Se muestran ejemplos adicionales en la Tabla 6e con respecto a los efectos estimulantes de IgG K1-18, IgG M22 o pTSH cuando se mezclan entre sí en diferentes combinaciones. El efecto estimulante de pTSH, M22 o K1-18 parece estar potenciado cuando dos estimulantes se mezclan entre sí en comparación con el efecto del estimulador solo a las mismas concentraciones. En particular, la producción de AMP cíclico de 11,01 ± 0,99 pmol/ml (media ± DT) a 0,1 ng/ml de pTSH solo y de 35,17 ± 6,38 pmol/ml (media ± DT) a 1 ng/ml de IgG M22 aumentó a 47,22 ± 3,89 pmol/ml (media ± DT) cuando se mezclaron entre sí pTSH 0,1 ng/ml e IgG M22 1 ng/ml. También una mezcla de 0,1 ng/ml de pTSH y 10 ng/ml de IgG K1-18 tuvo un efecto estimulante mayor que estos estimulantes por sí solos (Tabla 6e). Además, dos anticuerpos estimulantes mezclados entre sí fueron más potentes que un único anticuerpo a las mismas concentraciones. Por ejemplo, se produjeron 29,95 ± 1,18 pmol/ml (media ± DT) de AMP cíclico en respuesta a 5 ng/ml de IgG K1-18, se produjeron 20,20 ± 2,48 pmol/ml (media ± DT) en respuesta a 0,5 ng/ml de IgG M22 mientras que se produjeron 4,01 ± 7,19 pmol/ml (media ± DT) de AMP cíclico en respuesta a 5 ng/ml de K1-18 y 0,5 ng/ml de M22 mezclados entre sí (Tabla 6e).

Los resultados de dos experimentos en los que se compararon la capacidad de la IgG suero de donante de K1-18 y K1-70 para estimular AMP cíclico con la actividad estimulante de NIBSC 91/672 se muestran en las Tablas 6f y 6g. En el experimento 1, la actividad estimulante del suero del donante fue de 4,7 ± 0,1 pmol/ml de AMP cíclico a una dilución 30 veces en comparación con el efecto del suero de HBD a la misma dilución de 1,7 ± 0,4 pmol/ml mientras que la actividad estimulante da IgG del suero de donante fue de 7,7 ± 1,0 pmol/ml a 30 μg/ml lo que representó una actividad relativa a NIBSC 90/672 de 0,013 unidades/mg (Tabla 6f). En el experimento 2, el suero del donante diluido 30 veces provocó estimulación de AMP cíclico hasta 9,5 ± 0,7 pmol/ml mientras que la IgG del suero de donante a 30 μg/ml provocó estimulación a 15,6 ±0,7 pmol/ml que representaba actividad relativa a NIBSC 90/672 de 0,014 unidades/mg (Tabla 6g). Se inhibición la actividad estimulación TSHR por IgG K1-18 por MAb humanos con actividad antagonista de TSH (K1-70 y 5C9) como se ilustra por los ejemplos mostrados en la Tabla 6h. En particular, IgG K1-18 a 10 ng/ml provocó estimulación de AMP cíclico a 50,0 ± 3,3 pmol/ml y ésta se redujo a 3,8 ± 1,0 pmol/ml en presencia de 0,1 μg/ml de IgG K1-70 (inhibición del 92 %). En presencia de 10 ng/ml de IgG K1-18 y 0,1 μg/ml de IgG 5C9 los niveles de AMP cíclico fueron de 4,4 ± 1,5 pmol/ml (inhibición el 91 %). A concentraciones mayores de IgG K1-70 e IgG 5C9 el efecto inhibidor era completo (inhibición del 100 %) (Tabla 6h). En experimentos adicionales el efecto de IgG K1-70 mezclado junto con IgG 5C9 en actividad estimulante de IgG K1-18 se estudió (Tabla 6i). Como se muestra en la Tabla 6i la estimulación de IgG K1-18 a 10 ng/ml se inhibió eficazmente por 0,1 μg/ml de IgG 5C9 o 0,1 μg (ml de IgG K1-70. Cuando se mezclaron IgG K1-70 e IgG 5C9 para proporcionar una concentración total final de 0,1 μg/ml la actividad estimulante de IgG K1-18 también se inhibió eficazmente (97,3 % de inhibición). Sin embargo a concentraciones menores IgG K1-70 e IgG 5C9 cuando se mezclaron entre sí fueron inhibidores más eficaces de la actividad estimulante de IgG K1-18 que un anticuerpo solamente. Por ejemplo, a 0,001 μg/ml IgG K1-70 e IgG 5C9 no provocaron individualmente ninguna inhibición (0 % y 1 % respectivamente) mientras que cuando se mezclaron entre sí con la misma concentración final de IgG total (es decir 0,001 μg/ml) la inhibición fue del 25, 5 %.

La Tabla 6i también muestra que la concentración de AMP cíclico en presencia de IgG K1-70 (100 μg/ml) era similar a la observada en presencia de tampón de ensayo mientras que en presencia de IgG K1-5C9 (100 μg/ml) la concentración de AMP cíclico fue menor (0,89 ± 0,13; 0,89 ± 0,15 y 0,55 ± 0,14, respectivamente) (media ± DT de determinaciones por triplicado). Cuando IgG K1-70 e IgG 5C9 se mezclaron entre sí (concentración final de 100 μg/ml de IgG total) las concentraciones de AMP cíclico no se redujeron por debajo de los niveles observados en presencia de tampón (es decir, no menores de los niveles de actividad basal o constitutiva). Para comparación se observó inhibición esencialmente completa de la actividad estimulante de IgG M22 (3 ng/ml) a 1 μg/ml de IgG 5C9 o 1 μg/ml de IgG K1-70 (97,1 % y 96,6 % de inhibición respectivamente) e inhibiciones de 0,1 μg/ml de IgG 5C9 o 0,1 μg/ml de IgG K1-70 fueron de 92,8 % y 75,5 %, respectivamente (Tabla 6j). Sin embargo, cuando 5C9 y K1-70 se mezclaron entre sí hasta una concentración final de IgG total de 0,1 μg/ml se observó una observación una inhibición del 91,9 % (Tabla 6j). Los efectos de las mezclas de IgG K1-70 e IgG 9D33 en la actividad estimulante de

IgG K1-18 se muestran en la Tabla 6k. En el caso de IgG 9D33 se observó una inhibición del 95 % a 1 μg/ml mientras que IgG K1-70 a 0,1 μg/ml mostró la misma inhibición (95 % de inhibición). Cuando los dos MAb de bloqueo (9D33 y K1-70) se mezclaron entre sí hasta una concentración final de IgG total de 0,1 μg/ml se observó también inhibición del 95 % (Tabla 6k). IgG 9D33 a 10 μg/ml fue capaz de inhibir esencialmente de forma completa la estimulación de AMP cíclico por IgG M22 (94 % de inhibición) mientras que concentraciones menores de IgG K1-70 (1 μg/ml) tuvieron un efecto similar (inhibición del 96 %) (Tabla 6l). La inhibición esencialmente completa de la actividad de M22 (inhibición del 96 %) fue evidente a 1 μg/ml de la mezcla 9D33 y K1-70 (Tabla 6l). Esto es comparable con el efecto inhibidor de una mezcla de 9D33 y K1-70 (1 μg/ml) en la actividad estimulante de TSH (inhibición del 97 %) (Tabla 6m). Sin embargo, debería observarse que la actividad estimulante de TSH se inhibió más eficazmente por IgG K1-70 solamente (inhibición del 98 % a 1 μg/ml) que por IgG 9D33 solamente (inhibición 95 % a 100 μg/ml) (Tabla 6m). La Tabla 6n muestra el efecto del suero de donante de linfocitos y tres sueros de pacientes que contenían TRAb con actividad de bloqueo (B1-B3) en la actividad estimulante de TSHR de TSH, IgG M22 e IgG K1-18. El suero de donante inhibió las actividades estimulantes de TSH, IgG M22 e IgG K1-18 (inhibiciones del 63,8 %, 80,1 % y 79,5 %, respectivamente). Tres sueros diferentes con TRAb de bloqueo que tenían un fuerte efecto inhibidor en TSH y la estimulación de IgG M22 también inhibieron la actividad estimulante de IgG K1-18 (Tabla 6n). Los efectos inhibidores de los diferentes sueros de pacientes en las actividades estimulantes de TSH, IgG M22 o IgG K1-18 fueron comparables.

Medición de la actividad antagonista (de bloqueo)

La incubación de células CHO que expresaban el TSHR con TSH porcina a 3 ng/ml provocó la estimulación de la producción de AMP cíclico a 62,6 ± 3,9 pmol/ml (Tabla 7a). En presencia de cantidades crecientes de IgG K1-70 la actividad estimulante de TSH porcina se inhibió de una manera dependiente de dosis. En particular en presencia de 0,01, 0,05, 0,1 y 1 mg/ml de IgG K1-70 los niveles de AMP cíclicos fueron 60,1 ± 1,6, 31,4 ± 1,9, 5,8 ± 2,8 y 2,0 ± 0,2 pmol/ml respectivamente lo que representa una inhibición de 4,0 %, 49,8 %, 90,7 % y 96,8 % respectivamente en relación con el efecto del MAb IgG de control (5B3) (Tabla 7a). La Tabla 7a también muestra los efectos inhibidores de IgG 5C9 para comparación. Los efectos de Fab K1-70 en la actividad estimulante de TSH en 2 condiciones experimentales diferentes se muestran en la Tabla 7b. En presencia de Fab K1-70 a 1 μg/ml la actividad estimulante de TSH porcina se inhibió esencialmente de forma completa en ambas condiciones (es decir en medio isotónico y en medio hipotónico). El efecto de Fab K1-70 dependió de la dosis en el intervalo de concentraciones estudiado (0,003 μg/ml a 3 μg/ml) mostrando tan poco como 0,5 μg/ml de Fab una capacidad para reducir la estimulación de TSH porcina hasta 28,9 ± 1,1 pmol/ml de AMP cíclico desde 39,5 ± 1,9 pmol/ml en presencia de 1 μg/ml de MAb de control (condiciones isotónicas) (Tabla 7b). La potencia de Fab K1-70 en condiciones hipotónicas fue similar a la observada en condiciones isotónicas (Tabla 7b).

Concentraciones crecientes de IgG K1-70 (intervalo de 0,001 – 100 μg/ml) no mostraron ninguna capacidad para inhibir la actividad constitutiva (basal) de TSHR como se ilustra por los ejemplos mostrados en la Tabla 7c. Esto contrasta con los efectos de IgG 5C9 como se muestra en la Tabla 7c para comparación. El anticuerpo de ratón de bloqueo 9D33 ensayado en el mismo experimento no tuvo ninguna capacidad para afectar a la actividad constitutiva de TSHR (Tabla 7c) y se observó algo de actividad estimulante débil (aproximadamente 2 x la basal) con altas concentraciones de 9D33.

La actividad de bloqueo de IgG K1-70 se comparó con la actividad de bloqueo del suero de donante de linfocitos como se muestra en la Tabla 7d. Los niveles de AMP cíclico después de incubación con TSH porcina a 1 ng/ml fueron de 61,7 ± 4,3 pmol/ml y los niveles descendieron en presencia de suero donante (dilución 10x) hasta 14,9 ± 1,2 pmol/ml (inhibición del 75,9 %) y hasta 51,6 ± 2,6 pmol/ml con suero diluido 20 veces (inhibición del 16,4 %). El suero del donante a diluciones mayores no tuvo un efecto detectable en la actividad estimulante de la TSH. El efecto del suero de donante puede compararse con el efecto de IgG K1-70 que a 0,1 μg/ml tuvo efecto similar al suero diluido 10 veces (inhibición del 67,6 % y 75,9 % respectivamente) (Tabla 7d). IgG K1-70 tuvo la capacidad para bloquear la actividad estimulante de AMP cíclico de TSH porcina, TSH humana y TSH recombinante humana como se ilustra por los ejemplos en la Tabla 7e. IgG K1-70 a 0,1 μg/ml fue un bloqueador eficaz de la actividad estimulante de las tres preparaciones de TSH ensayadas en condiciones de medio hipotónico. La actividad de bloqueo de IgG K1-70 fue menos eficaz en condiciones de medio isotónico (Tabla 7e). Los efectos de IgG K1-70 en la estimulación mediada por IgG M22 de la producción de AMP cíclico en células CHO que expresaban el TSHR se muestran en la Tabla 7f. Los niveles de AMP cíclico observados a 3 ng/ml de IgG M22 fueron de 33,1 ± 1,8 pmol/l y éstos se redujeron en presencia de IgG K1-70 por ejemplo, 4,3 ± 2,4 pmol/l a 0,1 μg/ml (inhibición del 87 %) (Tabla 7f). Los efectos de IgG K1-70 fueron comparables a los efectos de IgG 5C9 ensayados en el mismo experimento (Tabla 7f). Además, IgG K1-70 mostró la capacidad para bloquear la actividad estimulante de AMP cíclico de TRAb en sueros de pacientes con enfermedad de Graves y los ejemplos en las Tablas 7g – 7k ilustran que concentraciones de 100 μg/ml de IgG K1-70 provocaron la inhibición completa de la actividad estimulante en los 15 sueros estudiados (la inhibición de T1-T15 varió de 90,8 % a 98,7 %). Los efectos de IgG K1-70 en las actividades estimulantes de sueros T1-T15 fueron comparables a los efectos de IgG 5C9 e IgG 9D33 ensayados en el mismo experimento excepto por un suero, es decir T11 (Tabla 7j). La actividad estimulante del suero T11 solamente se inhibió débilmente por 100 μg/ml de IgG 5C9 (inhibición del 8,5 %) mientras que en presencia de 100 μg/ml de K1-70 la inhibición fue

esencialmente completa (inhibición del 95,1 %) (Tabla 7j). También se observó inhibición eficaz (87,1 %) de T11 con 9D33 100 μg/ml (Tabla 7j). El efecto de diferentes MAb de bloqueo a diferentes concentraciones (0,01 – 100 μg/ml) en las actividades estimulantes de tres sueros de Graves (incluyendo suero T11) se muestra en más detalle en las Tablas 7l-7n. Estos experimentos mostraron que IgG K1-70, IgG 5C9 e IgG 9D33 son inhibidores eficaces a concentraciones tan bajas como 0,1 μg/ml excepto en el caso del suero T11 en el que IgG 5C9 tuvo poco o ningún efecto (Tabla 7n). La Tabla 7o muestra la inhibición de la estimulación de TSH porcina por IgG K1-70 e IgG 5C9 cuando los dos MAb de bloqueo se mezclaron entre sí en un experimento. Estos experimentos mostraron que los dos MAb de bloqueo fueron eficaces en combinación en su capacidad para inhibir la estimulación de TSH de la producción de AMP cíclico. Además, se ensayó el efecto de IgG K1-70 e IgG 5C9 mezclados entre sí en la actividad constitutiva del TSHR. Como se muestra en las Tablas 7c y 7p IgG K1-70 no tuvo ningún efecto en la actividad basal del TSHR en contraste con IgG 5C9. Cuando se mezclaron entre sí IgG K1-70 y 5C9 para proporcionar una concentración de IgG final de 2 μg/ml los niveles de AMP cíclico descendieron ligeramente de 58,04 ± 8,52 pmol/ml (media ± DT, n = 3), en presencia de tampón solamente hasta 55,28 ± 6,17 pmol/ml (media ± DT, n = 3), es decir inhibición del 4,8 % (Tabla 7p). Sin embargo, cuando se mezcló IgG 5C9 con IgG 5B3 (anticuerpo de control para ácido glutámico descarboxilasa) para proporcionar una concentración de IgG final de 2 μg/ml se inhibió la actividad constitutiva del TSHR hasta el 52,1 % de los valores basales (nivel de AMP cíclico 27,78 ±2,96 pmol/ml; media ± DT, n = 3) (Tabla 7p). Estos experimentos muestran que en presencia de IgG K1-70, IgG 5C9 es incapaz de actuar como un inhibidor eficaz de la actividad constitutiva de TSHR.

Efecto de las mutaciones de TSHR en la actividad estimulante de K1-18

El efecto de IgG K1-18 en la estimulación de la producción de AMP cíclico se ensayó usando células CHO que expresaban TSHR con las siguientes mutaciones de aminoácidos: Lys58Ala, Arg80Ala, Tyr82Ala, Glu107Ala, Arg109Ala, Lys129Ala, Phe130Ala, Phe134Ala, Lys183Ala, Asp203Ala, Arg255Asp (Tabla 8a-k y resumido en la Tabla 10). La mutación de los aminoácidos de TSHR Lys58, Arg80, Tyr82, Glu107, Arg109, Lys129, Phe130, Phe 134 y Asp203 a alanina no tuvo ningún efecto en la capacidad de IgG K1-18 para estimular la producción de AMP cíclico. La capacidad de IgG K1-18 para estimular la producción de AMP cíclico se perdió completamente con células CHO que expresaban TSHR que contenía mutaciones Lys183Ala y Arg255Asp y las concentraciones de AMP cíclico en respuesta a IgG K1-18 fueron similares a las concentraciones observadas en presencia del tampón de AMP cíclico solamente (Tabla 8i y 8k). Sin embargo, se conservó la sensibilidad a TSH con las mutaciones Lys183Ala y Arg255Asp. En una serie adicional de experimentos los efectos de las mutaciones de diversos aminoácidos del TSHR en la actividad estimulante de AMP cíclico de IgG K1-18 se ensayaron adicionalmente (Tablas 14a-14v y resumido en la Tabla 16). Las mutaciones (a alanina) de los restos de TSHR Asp43, Ile60, Glu61, Thr104, His105, Lys250, Arg255, Thr257, Asp276 y Ser281 no tuvieron ningún efecto en la capacidad de IgG K1-18 para estimular la producción de AMP cíclico. Las mutaciones de TSHR Asp151, Glu178, Lys209, Gln235, Glu251 a alanina provocaron una reducción pequeña de la actividad estimulante de IgG K1-18, sin embargo, estas mutaciones también afectaron a la actividad estimulante de TSH, por lo tanto, las interacciones con estos restos de TSHR no se consideraron específicos para K1-18. Por el contrario, las mutaciones de TSHR Glu157Ala, Lys183Asp, Tyr185Ala y Asp232Ala dieron como resultado pérdida de la capacidad de IgG K1-18 para estimular el AMP cíclico (menos del 20 % de la actividad de tipo silvestre; Tablas 14g, 14i, 14j, 14m). Además, la capacidad de IgG K1-18 para estimular el TSHR mutado en Tyr206, Trp258 y Arg274 a alanina se redujo a aproximadamente 40-60 % de la actividad de tipo silvestre (Tablas 14k, 14s, 14t).

Efecto de las mutaciones de TSHR en la actividad de bloqueo K1-70

El efecto de IgG K1-70 en la estimulación por TSH de la producción de AMP cíclico se ensayó en células CHO que expresaban TSHR que contiene mutaciones de los siguientes aminoácidos a alanina: Lys58, Arg80, Tyr82, Glu107, Arg109, Lys129, Phe130, Phe134, Lys183 y Asp203. Además del efecto de TSHR se ensayó la mutación Arg255Asp. (Tabla 9 a-k y resumido en la Tabla 10). La mutación de los aminoácidos de TSHR Arg80, Glu107, Lys129, Phe130, Phe134 y Asp203 a alanina no tuvo ningún efecto en la capacidad de IgG K1-70 para inhibir la producción de AMP cíclico estimulada por TSH. La capacidad de K1-70 para inhibir la producción de AMP cíclico estimulada por TSH se redujo por la mutación de Lys58, Tyr82, Arg109 y Lys183 de TSHR a alanina. La mutación Lys58Ala tuvo el mayor efecto (Tabla 9a) seguido de Arg109Ala, Lys183Ala y Tyr82Ala que tuvo el menor efecto (Tablas 9e, 9i, 9c respectivamente y Tabla 10). Sin embargo, ninguna de las mutaciones estudiadas provocó una pérdida completa de la capacidad de IgG K1-70 para bloquear la producción de AMP cíclico estimulada por TSH. En una serie adicional de experimentos los efectos de las mutaciones de diversos aminoácidos del TSHR en la actividad de bloqueo de IgG K1-70 se ensayó adicionalmente (Tablas 15a-15v y resumido en la Tabla 16). La capacidad de K1-70 para inhibir la producción de AMP cíclico estimulada por TSHR en células CHO transfectadas con TSHR no se vio afectada por las mutaciones de TSHR Asp43, Thr104, His105, Asp151, Tyr185, Tyr206, Lys209, Asp232, Gln235, Glu251, Arg255, Thr257, Trp258, y Arg274 a alanina ni las mutaciones Asp160Lys y Lys183Asp. Las mutaciones (a alanina) en Glu178 y Ser281 de TSHR tuvieron un efecto pequeño en la capacidad de IgG K1-70 para bloquear la actividad estimulante de TSH (80-100 % de la actividad de tipo silvestre; Tablas 15h y 15v). Las mutaciones de TSHR Glu61, Lys250 y Asp276 a alanina provocaron algún efecto (60-80 % del tipo silvestre) en la actividad de bloqueo IgG K1-70 (Tablas 15c, 15o, 15u) mientras que la mutación de TSHR Ille60Ala provocó una reducción de la actividad de bloqueo de IgG K1-70 al 40-60 % de la actividad de tipo silvestre (Tabla 15b).

Inhibición de la unión de IgG o Fab K1-70 marcado con ^{125}I con el TSHR

La unión de ^{125}I-IgG K1-70 con tubos recubiertos con TSHR se inhibió de una manera dependiente de dosis por IgG K1-70 no marcado y a concentraciones de 0,003 µg/ml, 0,03 µg/ml, 0,3 µg/ml y 3 µg/ml (diluido en suero de HBD). Las inhibiciones fueron de 10,2 ± 2,4 %; 36,5 ± 1,9 %; 84,4 ± 0,8 % y 92,0 ± 0,5 %, respectivamente (Tabla 11 a). Como se muestra en la Tabla 11a la unión de ^{125}I-IgG K1-70 se inhibió de una manera muy similar a IgG M22 (diluido en suero de HBD); inhibiciones del 6,2 % (media de determinaciones por duplicado); 33,8 ± 0,9 %; 84,6 ± 1,1 % y 91,6 ± 0,5 % a concentraciones de 0,003 µg/ml, 0,03 µg/ml, 0,3 µg/ml y 3 µg/ml. Fab M22 mostró una mayor potencia para inhibir la unión de ^{125}I-IgG K1-70 a concentraciones menores con las inhibiciones de 16,7 ± 6,0 %; 60,2 ± 1,8 %; 89,9 **±** 01 % y 92,0 ± 0,3 % a concentraciones de 0,003 µg/ml, 0,03 µg/ml, 0,3 µg/ml y 3 µg/ml (en suero de HBD) (Tabla 11a). Además, IgG y Fab K1-18 inhibieron la unión de ^{125}I-IgG K1-70 con el TSHR de una manera dependiente de dosis (Tabla 11b). Las diluciones de IgG K1-18 a 0,03 µg/ml, 0,3 µg/ml y 3 µg/ml (en suero de HBD) mostraron una inhibición del 20,0 ± 1,9 %, 73,9 ± 0,6 % y 91,0 ± 0,3 % respectivamente y Fab K1-18 a 0,03 µg/ml, 0,3 µg/ml y 3 µg/ml (en suero de HBD) mostró una inhibición del 10,2 ± 2,1 %, 60,9 ± 1,1 % y 80,5 6 0,6 % respectivamente (Tabla 11b). Por el contrario, se requirieron mayores concentraciones de IgG 5C9 para inhibir la unión de ^{125}I-IgG K1-70; fue necesario 1 µg/ml para inhibición de 15,4 ± 3,4 % y 100 µg/ml mostraron inhibición de 68,5 ± 0,7 % (Tabla 11a). Las Tablas 11a y 11b también muestras los efectos de diversos MAb humanos en la unión de ^{125}I-IgG K1-70 en tampón de ensayo. Los efectos son más fuertes cuando se realizan diluciones en tampón de ensayo en comparación con sueros de HBD. Los efectos de diferentes anticuerpos monoclonales de ratón para el TSHR con la actividad estimulante de TSHR (TSMAb 1-7) y con actividad de bloqueo de TSHR (9D33) en la unión de ^{125}I-IgG K1-70 con el TSHR se muestran en la Tabla 11c. Todos los TSMAb ensayados tuvieron la capacidad para inhibir la unión de ^{125}I-IgG K1-70 y concentraciones de 100 µg/ml (en suero de HBD) provocaron una inhibición que varió de 33,5 ± 3,7 % (TSMAb 3) a 59,6 ± 0,6 % (TSMAb 5) (Tabla 11c). IgG 9D33 a 100 µg/ml (en suero de HBD) mostró inhibición de 51,1 ± 1,7 % (Tabla 11c). Cuando estos MAb se diluyeron en tampón de ensayo los % de inhibición fueron ligeramente mayores en comparación con sueros de HBD en algunos casos y ligeramente menores en otros (Tabla 11c). Experimentos adicionales mostraron que la unión de ^{125}I-Fab K1-70 con el TSHR también se inhibía eficazmente por IgG K1-18, Fab K1-18, IgG M22, Fab M22, IgG K1-70, Fab K1-70, y TSMAb de ratón de una manera dependiente de dosis (Tabla 11d). Los sueros de pacientes de Graves (n=20) que contenían autoanticuerpos de TSHR con actividad de inhibición de la unión de ^{125}I-TSH en el intervalo de 15,9 % a 80,0 % (en el ensayo de tubo recubierto con TSHR) también mostraron la capacidad para inhibir la unión de ^{125}I-IgG o Fab K1-70 con el TSHR (intervalo de 19,2 % a 77,6 % y 15,9 % a 72,8 %, respectivamente) (Tabla 11e). El % de inhibición para los tres ligandos marcados ensayados fue comparable en el caso de cada suero (Tabla 11e). Ninguno de los sueros de HBD (n=10) tuvo efecto en la unión con TSH marcado con ^{125}I, IgG o Fab K1-70 (Tabla 11e). La Tabla 11e muestra ejemplos de experimentos usando dos sueros con actividad estimulante de TSHR (S1 y S2) y dos sueros con actividad de bloqueo de TSHR (B1 y B2). Los sueros con uno de los tipos de actividad inhibieron la unidad de IgG o Fab K1-70, TSH marcado con ^{125}I de una manera dependiente de dosis y el grado de inhibición de la unión de los diferentes ligandos fue comparable para cada suero (Tabla 11e).

Cinética de la unión de K1-18 y K1-70 con el TSHR

La unión de IgG y Fab K1-70 marcado con ^{125}I con tubos recubiertos con TSHR (de longitud completa) a temperatura ambiente alcanzó un máximo después de 180 min (45,5 % y 37,1 % de unión respectivamente). Se produjo 50 % de la unión máxima después de aproximadamente 35 min (Figura 1a). La unión IgG K1-70 marcado con ^{125}I con tubos recubiertos con TSHR260 alcanzó el 36,2 % a 180 min y se observó 50 % de la unión máxima después de 60 min de incubación (Figura 1b). El ciclo temporal de la unión de Fab K1-70 marcado con ^{125}I con el TSHR260 fue similar al observado para IgG K1-70 con la unión máxima después de 60 min de incubación de 37,3 % y 50 % de unión máxima después de aproximadamente 60 min (Figura 1c). La adición de IgG o Fab K1-70, IgG o Fab K1-19, IgG M22 no marcados (todos a 1 mg/ml), TSH porcino (100 mU/ml) o tampón de ensayo a ^{125}I-IgG K1-70 o ^{125}I-Fab K1-70 unido con tubos recubiertos con TSHR (longitud completa) no dio como resultado asociación detectable incluso después de 180 min de incubación (Figura 1d, 1e y 1f). Sin embargo, después de la adición de Fab M22 no marcado (1 mg/ml) a ^{125}I-IgG K1-70 o ^{125}I-Fab K1-70 unido con tubos recubiertos de TSHR 41,2 % y 27,9 % respectivamente de los recuentos unidos se disociaron después de 180 min de incubación (Figura 1d y 1f). El efecto de disociación de diversos ligandos no marcados en IgG K1-70 marcado con ^{125}I unido con TSHR260 se muestra en la Figura 1g. TSH porcino, IgG M22 e IgG K1-18 no tuvieron ningún efecto mientras que Fab M22 y Fab K1-70 provocaron que aproximadamente el 30 % de IgG K1-70 marcado con ^{125}I unido se disociara de TSHR260 después de 30 min de incubación y a continuación la disociación no aumentó más hasta 180 min (Figura 1g). Fab K1-18 tuvo efecto similar como se muestra en la Figura 1h. La unión de ^{125}I-Fab K1-70 con tubos recubiertos con TSHR260 no se disoció por incubación con IgG K1-70, IgG K1-18, IgG M22 no marcados (todos a 1 mg/ml), TSH porcino (100 mU/ml) o tampón de ensayo. La incubación con Fab M22 o Fab K1-70 no marcado (1 mg/ml) provocó disociación de la unión de ^{125}I-Fab K1-70 con TSHR260 (58,9 % y 62 % respectivamente) (Figura 1i). La unión de IgG K1-18 marcado con ^{125}I con tubos recubiertos con TSHR a temperatura ambiente alcanzó un máximo después de 180 min de 32,7 % en el caso de tubos recubiertos con el TSHR de longitud completa y 23,3 % en el caso de tubos recubiertos con TSHR260 (Figura 1j). Se observó 50 % de unión máxima después de aprox. 45 min en el caso de TSHR de longitud completa y después de aprox. 50 min en el caso de TSHR260 (Figura 1j). IgG K-18 marcado

con ^{125}I unido con tubos de TSHR de longitud completa no se disoció en un pequeño grado por incubación con TSHR porcina no marcada mientras que la incubación con IgG K1-18, IgG M22, IgG K1-70, Fab K1-18 y Fab K1-70 no marcados tuvo un efecto ligeramente mayor (aprox. 25 % de disociación después de 180 min) (Figura 1k). Por el contrario, Fab M22 provocó un 29 % de disociación de ^{125}I-IgG K1-18 unido con TSHR de longitud completa después de 60 min de incubación que aumentaba al 43 % de disociación después de 180 min de incubación (34,5 % de ^{125}I-IgG K1-18 unido en ausencia de Fab M22 en comparación con 24,5 % y 19,8 % después de 60 y 180 min de incubación con Fab M22 respectivamente) (Figura 1k). En el caso de IgG K1-18 marcado con ^{125}I unido con tubos recubiertos con TSHR260 la incubación con TSH porcino no tuvo ningún efecto de disociación (Figura 1l). Por el contrario, la incubación con Fab M22, Fab K1-70 y Fab K1-18 no marcado provocó que ^{125}I-IgG K1-18 unido se disociara de TSHR260. En presencia de Fab M22 y Fab K1-70 la disociación fue rápida (aproximadamente 50 % después de 30 min de incubación) mientras que la incubación con Fab K1-18 provocó 50 % de disociación después de 90 min (Figura 1l). IgG M22, IgG K1-70 e IgG K1-18 tuvieron menor capacidad para disociar ^{125}I-IgG K1-18 de TSHR260 con aproximadamente 30 % de disociación observada después de 180 min de incubación (Figura 1l). Una serie de experimentos separada mostró que TSH porcina marcada con ^{125}I no fue capaz de unirse con tubos recubiertos con TSHR260. La unión de ^{125}I-TSH con tubos recubiertos con el TSHR de longitud completa se ha descrito anteriormente (Nakatake *et al* 2006 mencionado anteriormente).

Efectos de IgG K1-18 o K1-70 en un ELISA basado en TSHR260-AP

La capacidad de IgG K1-18 para formar un "puente" entre el TSHR de longitud completa inmovilizado en pocillos de placas de ELISA y TSHR260-AP en la fase líquida se ilustra por los ejemplos mostrados en la Tabla 12a. Los valores de DO_{405} nm aumentaron de una manera dependiente de la dosis con concentraciones crecientes de IgG K1-18 (diluido en suero de HBD). En particular, los valores de DO_{405} nm fueron de 0,013, 0,191, 0,511, 0,660 y 0,706 a 0,005, 0,05, 0,5, 10 y 100 μg/ml de IgG K1-18 respectivamente en comparación con DO_{405} nm de -0,002 en presencia de suero de HBD solo. IgG K1-70 (diluido en sueros de HBD) también se unión bien en el ELISA de enlace y mostró valores de DO_{405} nm de 0,045, 0,290, 0,661, 0,738 y 0,794 a concentraciones de K1-70 IgG de 0,005, 0,05, 0,5, 10 y 100 μ/ml (Tabla 12a). Los efectos de IgG K1-18 y K1-70 pueden compararse con la capacidad de IgG M22 para unirse con preparaciones de TSHR260-AP como se muestra en la Tabla 12a. En el ensayo, dosis crecientes de IgG M22 (que variaban de 0,005 μg/ml a 10 μg/ml diluido en sueros de HBD) se unieron con cantidades crecientes de los TSHR variando los valores de DO_{405} nm entre 0,045 y 0,796. Cuando se realizaron diluciones de MAb en tampón de ensayo de ELISA en lugar de sueros de HBD, las absorbancias a 450 nm fueron mayores particularmente en el caso de 5C9 (Tabla 12a). El principio del ELISA de "tipo puente" en el que IgG divalente se une con dos moléculas del TSHR se ha validado adicionalmente por los resultados de los experimentos mostrados en la Tabla 12b. Los IgG intactos de MAb humanos para el TSHR (M22, 5C9, K1-18 y K1-70) mostraron unión dependiente de dosis en el ELISA mientras que los fragmentos Fab monovalentes de los mismos MAb mostraron poca o ninguna respuesta (Tabla 12b). Los TSMAb 1-7 de ratón también se unieron bien en el ELISA de TSHR260-AP como se ilustra por los ejemplos en la Tabla 12c. La señal de DO_{405} nm varió de 0,103 a 0,561 a concentraciones de 10 μg/ml de TSMAb 1-7 (Tabla 12c). El MAb 9D33 de bloque de TSHR de ratón también se unión en este sistema de ensayo con una señal de DO_{405} nm de 0,481 a 10 μg/ml (Tabla 12d). Los sueros de pacientes que contenían TRAb con actividad estimulante, es decir, sueros que mostraban una capacidad para estimular la actividad de AMP cíclico en células CHO que expresaban el TSHR reaccionaron bien en el ELISA de TSHR260-AP. La Tabla 12e muestra ejemplos de 6 sueros diferentes ensayados a diferentes diluciones y la señal de DO_{405} nm varió de 0,407 a 0,924 a diluciones 1/5 en sueros de HBD. Además los sueros de pacientes con autoanticuerpos de TSHR de tipo bloqueo se unieron bien en el ELISA de TSHR260-AP como se ilustra por los ejemplos en la Tabla 12f variando la señal de DO_{405} nm de 0,323 a 0,896 a diluciones 1/10 en sueros de HBD. La Tabla 12g muestra más ejemplos de unión de sueros de pacientes en el ELISA de TSHR260-AP. Se calcularon las concentraciones de TRAb en el ELISA de TSHR260-AP a partir de una curva de calibración preparada a partir de la preparación de referencia de NIBSC 90/672 y se comparó con concentraciones de TRAb (expresadas como un NIBSC U/L) medidas en los mismos sueros usando un ensayo de tubos recubiertos con TSHR. Hubo en general un buen acuerdo e las mediciones de TRAb realizadas usando el ELISA de TSHR260-AP y mediante inhibición de la unión de TSH con TSHR de longitud completa (ensayo de tubo recubierto) (r=0,913, n=57) (Figura 2a). La Tabla 12h muestra que los TRAb de suero del paciente tienen la capacidad para inhibir la unión de Fab M22 marcado con peroxidasa con TSHR260 que recubre pocillos de placas de ELISA. La comparación de la medición de TRAb en un ensayo basado en la inhibición de la unión de Fab M22 con TSHR de longitud completa se correlacionó bien con resultados en el ensayo basado en la inhibición de la unión de Fab M22 con TSHR260 (r=0,761; n=56) (Figura 2b). Otros datos de comparación se muestran en las Figuras 2c y 2d. Se ensayó el efecto de la mutación de TSHR R255D en la unión de anticuerpos en el ELISA de TSHR260-AP. En estos experimentos se usaron preparaciones de longitud completa de TSHR que contenía la mutación R255D para recubrir los pocillos de placas y el ELISA se llevó a cabo usando el protocolo convencional descrito anteriormente. Como se muestra en la Tabla 12i la unión de IgG K1-70 o IgG 9D33 se vio afectada solamente de forma ligera por la mutación de TSHR R255D. Por el contrario, la unión de IgG M22 se vio afectada notablemente por la mutación de TSHR R255D reduciéndose la señal de DO a todas las concentraciones estudiadas (Tabla 12i). La mutación de TSHR R255D tuvo poco efecto en concentraciones superiores de IgG K1-18 pero concentraciones menores (0,1 μg/ml e inferiores) eran mucho menos eficaces en el ensayo usando el receptor mutado (Tabla 12i). La Tabla 12j también muestra que la señal de DO 405 nm con 10 sueros de Graves (no seleccionados para actividad estimulante de bloqueo de TSHR) se redujo

cuando se usaron placas recubiertas con TSHR R255D en comparación con TSHR de tipo silvestre. En el grado de la reducción de señal varió con diferentes sueros (Tabla 12j). Los sueros de bloqueo de TSHR del paciente se unieron bien en el ELISA de TSHR260-AP (Tabla 12f) y la unión de los mismos sueros con TSHR R255D se muestra en la Tabla 12k. Los valores de señal de DO_{405} nm en experimentos con TSHR de tipo silvestre y TSHR mutado en R255D son similares y en consecuencia el efecto de la mutación de TSHR R255D en la unión de los sueros de bloqueo no parece evidente en este sistema de ensayo. El efecto de la mutación de R255D en la unión de sueros de bloqueo del paciente en el ELISA de TSHR260-AP puede compararse con el efecto de la misma mutación en la unión de sueros del paciente con actividad estimulante del tiroides. La Tabla 121 muestra la unión de seis sueros estimulantes (los sueros S1-S6 son los mismos que en la Tabla 12e) con TSHR R255D. En el caso de los seis sueros de los valores de DO_{405} nm fueron menores en los ensayos con TSHR R255D en comparación con TSHR de tipo silvestre. El grado de la reducción de señal varió; en el caso de los sueros S4, S5 y S6 (diluidos 1:5 en suero agrupado de HBD) la señal descendió de 0,646, 0,407 y 0,531 en los experimentos con el TSHR de tipo silvestre a 0,193, 0,133 y 0,342 en los experimentos con TSHR R255D, respectivamente (Tabla 12l). La reducción de los valores de DO_{405} nm en el caso de sueros con altos niveles de TRAb (sueros S1-S3 en la Tabla 12e y 12l) fue claramente evidente a diluciones de suero mayores. Por ejemplo, la señal de DO_{405} nm en el caso de sueros S1, S2 y S3 (diluidos 1:20 en grupo de HBD) de 0,583, 0,407 y 0,453 en los experimentos con el TSHR de tipo silvestre se redujeron claramente a 0,193, 0,117 y 0,210 en los experimentos con TSHR R255D, respectivamente. Los ejemplos mostrados en las Tablas 12k y 12l sugieren que los sueros con actividades estimulantes de TSHR pueden diferenciarse de los sueros con actividades de bloqueo de TSHR en algunos casos al menos basados en las diferencias en la unión con el TSHR que contiene la mutación R255D. La unión de sueros de pacientes con actividades estimulantes tiende a verse afectada por la mutación mientras que la unión de sueros de pacientes con actividades de bloqueo tiende a no estarlo.

Estabilidad frente a temperatura de diferentes preparaciones de TSHR

En los experimentos de estabilidad frente a temperatura los valores de $DO_{450\ nm}$ de la unión de Fab M22-peroxidasa con el TSHR de longitud completa en el ELISA fueron de 0,748, 0,268 y 0,126 respectivamente para (a) preparaciones almacenadas a -80 ºC (no tratadas), (b) incubadas durante 24 horas a temperatura ambiente seguido de devolución a -80 ºC y (c) incubadas durante 48 horas a temperatura ambiente seguido de devolución a -80 ºC, respectivamente. En consecuencia las preparaciones de TSHR de longitud completa almacenadas a temperatura ambiente durante 48 a 24 horas mostraron respectivamente solamente 7 % y 15 % de actividad en relación con preparaciones no tratadas. Los valores de $DO_{450\ nm}$ de unión de Fab M22-peroxidasa fueron de 2,293 para TSHR260 no tratado y 1,836 y 1,676 para TSHR260 almacenado a temperatura ambiente durante 24 y 48 horas respectivamente. La actividad de TSHR260 almacenada a temperatura ambiente durante 24 a 48 horas en relación con preparaciones no tratadas fue del 80 % y 73 % respectivamente. Se observaron resultados similares en el caso de TSHR260-AP con $DO_{450\ nm}$ de 2,106 y 1,983 para muestras almacenadas a temperatura ambiente durante 24 y 48 horas respectivamente en comparación con 2,395 para muestras no tratadas. Esto representó el 88 % y 83 % de actividad de unión después de 24 y 48 horas de almacenamiento a temperatura ambiente en relación con TSHR260-AP no tratado. En los experimentos con TSHR LRD C-CAP no tratado la $DO_{450\ nm}$ fue de 1,826 y después de 24 y 48 horas de almacenamiento a temperatura ambiente 1,158 y 1,155, respectivamente. TSHR LRD C-CAP mostró 63 % de actividad en relación con preparaciones no tratadas después de 24 y 48 horas de almacenamiento a temperatura ambiente. Los experimentos anteriormente descritos mostraron que la capacidad para unirse con M22 de TSHR260, TSHR260-AP y TSHR LRD C-CAP después de tratamiento a temperatura ambiente fue mayor que las preparaciones de TSHR de longitud completa. Esto indica que TSHR260, TSHR260-AP y TSHR LRD C-CAP son más estables a temperatura ambiente en comparación con TSHR de longitud completa.

Secuencias de región variable

El análisis de secuencia de los genes que codificaban K1-18 indicó que los genes de región V HC fueron de la familia de VH5-51*01, los genes D de la familia D3-16*02 (o D3-16* 01) y los genes JH de la familia J3*02. En el caso del LC, los genes de región V fueron de la familia V3-20*01 y los genes de región J fueron de la línea germinal de JK-1*01. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de HC se muestran en la Figura 3 (SEC ID Nº 1-18) y las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de LC se muestran en la Figura 4 (SEC ID Nº 19-36). Hay mutaciones somáticas en la secuencia génica de HC en comparación con las secuencias de línea germinal; en particular una mutación silenciosa y una mutación de reemplazo en CDR 1, 1 mutación silenciosa y 3 de reemplazo en CDR 2, 3 mutaciones de reemplazo en FRW3 y 1 mutación silenciosa y 1 de reemplazo en CDR 3. La relación de mutación de reemplazo/silenciosa (R/S) para las CDR es de 2,7, sin embargo, además de las mutaciones hay una inserción de 8 pares de bases de longitud en la CDR 3. La CDR1 de HC (SEC ID Nº 6 y 16) es de 5 aminoácidos de longitud, la CDR 2 (SEC ID Nº 7 y 17) es de 17 aminoácidos de longitud y la CDR 3 (SEC ID Nº 8 y 18) es de 13 aminoácidos de longitud (Figuras 3b y 3d, respectivamente). En la secuencia de LC hay: 2 mutaciones de reemplazo en CDR1, 1 mutación silenciosa en FWR2 y 3 mutaciones de reemplazo en CDR 3 con la relación de mutación de R/S general de 5,0 (FWR y CDR). La CDR 1 de LC (SEC ID Nº 24 y 34) está compuesta de 12 aminoácidos, la CDR 2 (SEC ID Nº 25 y 35) de 7 aminoácidos y la CDR 3 (SEC ID Nº 26 y 36) de 9 aminoácidos (Figuras 4b y 4d, respectivamente). La región V de HC de K1-70 es de la línea germinal VH5-51*01, los genes D de la familia D1-7*01 y los genes JH de la familia J4*02. Los genes de LC son de la línea germinal LV1-51*01 combinada con genes JL de la LJ7*01. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de HC se muestran en la Figura 5 (SEC ID Nº 37-54), las secuencias de

nucleótidos y aminoácidos de LC preferidas se muestran en las Figuras 6c y 6d (SEC ID Nº 63-72). En la secuencia de HC de K1-70 hay tres puntuaciones de reemplazo en FWR1, 3 mutaciones de reemplazo den CDR1, 1 mutación de reemplazo en FWR2, 2 mutaciones silenciosas en CDR 2, 4 mutaciones de reemplazo en FWR3 y 1 mutación de reemplazo en FWR4. La relación general de mutación R/S (FWR y CDR) es de 6,0. Además hay 2 inserciones en la CDR 3; un inserción de 5 pares de bases en el punto de unión entre los genes V y D y una inserción de 12 pares de bases en el punto de unión entre los genes D y J (Figura 5b y 5d; SEC ID Nº 41 y 51)). La CDR 1 de HC (SEC ID Nº 42 y 52) es de 5 aminoácidos de longitud, la CDR 2 (SEC ID Nº 43 y 53) es de 17 aminoácidos de longitud y la CDR 3 (SEC ID Nº 44 y 54) es de 10 aminoácidos de longitud (Figuras 5b y 5d, respectivamente). Los genes de LC de K1-70 muestran 1 mutación silenciosa en FWR1, 1 mutación silenciosa y 1 de reemplazo en FWR2 y 1 mutación de remplazo en FWR3. Hay 1 mutación silenciosa y 2 de reemplazo en la CDR1 y 2 mutaciones de reemplazo en la CDR3. La relación general de mutaciones R/S (FWR y CDR) es de 2,0. Además hay una inserción de 2 pares de bases entre los genes V y J de LC. La CDR 1 de LC (SEC ID Nº 70) está compuesta de 13 aminoácidos, CDR 2 (SEC ID Nº 71) de 7 aminoácidos y CDR 3 (SEC ID Nº 72) de 11 aminoácidos (Figura 6d).

Estructura de Fab K1-70

Se ha determinado la estructura de Fab K1-70 a una resolución de 2,22 Å (Figura 8). Los parámetros de representación de Ramachandran y la estadística de refinamiento estuvieron dentro del intervalo aceptable para el refinamiento de estructura correcto. La unidad asimétrica contiene dos moléculas de Fab K1-70 completas, Fab A y Fab B. Fab A contiene la cadena pesada A y cadena ligera B, mientras que Fab B contiene cadena pesada C y cadena ligera D. Las dos moléculas de Fab no están relacionadas por simetría no cristalográfica debido a diferencias en los ángulos de codo (Fab A = 145,5º, Fab B = 163,1º). No hay roturas en la densidad electrónica de la cadena principal en la estructura, pero algunos restos están ausentes en los extremos terminales. En Fab A la cadena pesada A y cadena ligera B consisten en los restos 1 a 227 y 4 a 211, respectivamente, y en Fab B la cadena pesada C y la cadena ligera D consisten en los restos 1 a 227 y 2 a 212, respectivamente. Los restos en Fab A y Fab B están numerados de acuerdo con (el sistema de Kabat (Kabat E *et al* 1991 mencionado anteriormente). Véanse las Figuras 8 y 9a para más detalles. La densidad electrónica no pudo observarse para las cadenas laterales de los restos 1, 58, 129 y 213 de la cadena pesada A; las cadenas laterales de los restos 18, 94, 110, 126, 156, 163 y 166 de la cadena ligera B; las cadenas laterales de los restos 1, 58 y 218 de la cadena pesada C; y las cadenas laterales de los restos 17, 18, 94, 108, 156, 172, 184, 187 y 190 de la cadena ligera D. La ausencia de estas cadenas laterales en el mapa de densidad electrónica indica que son altamente móviles, principalmente debido a su posicionamiento en regiones accesibles al disolvente de la estructura cristalina. La raíz cuadrática media de la desviación (r.m.s.d) para las dos moléculas de Fab, calculada usado LSQKAB (CCP4), es de 0,20 Å para los dominios VH (117 átomos Cα), 0,23 Å para dominios VL (106 átomos Cα), 0,22 Å para dominios CH (96 átomos Cα) y 0,29 Å para dominios CL (97 átomos Cα). Esto demuestra que incluso aunque los ángulos de codo entre las dos moléculas de Fab difieren, los dominios en sí mismos muestran diferencias mínimas. La estructura de Fab K1-70 es convencional (Figura 9a); las estructuras canónicas adoptadas por las seis CDR son 1,1 y 2 para LC CDR1, LC CDR2 y LC CDR3 respectivamente y 1 y 2A para HC CDR1 y HC CDR2 respectivamente. La HC CDR3 no se ha asignado a ninguna clase canónica debido a mayores variaciones en la secuencia y conformación. Están presentes enlaces disulfuro entre los restos de cisteína LC23-LC88, LC134-LC194, HC22-HC92, HC142-HC208. En la estructura cristalina de Fab K1-70 LC CDR1 es de 13 restos de longitud, LC CDR2 es de 7 restos de longitud y LC CDR3 es de 1 restos de longitud. HC CDR1 está compuesta de 5 restos, HC CDR2 de 17 restos y HC CDR3 de 12 restos. Para análisis adicional de la estructura las cadenas laterales de LC CDR3 Arg94 y HC CDR2 Arg58 (para las que la densidad electrónica estaba ausente en el conjunto de datos de difracción) se añadieron. En la descripción de la estructura posterior los valores entre paréntesis se refieren a los valores obtenidos incluyendo estas cadenas laterales. Hay 158 enlaces de hidrógeno dentro del LC y 177 dentro del HC. 52 (52) restos del LC están implicados en el contacto interfacial con 44 (45) restos del HC. Hay 7 enlaces de hidrógeno y 2 puentes salinos que mantienen las dos cadenas en su posición relativa. El área de superficie accesible al disolvente (ASA) para la LC CDR1 es de 525(485) $Å^2$, para LC CDR2 es 508(508) $Å^2$, para LC CDR3 es 257(442) $Å^2$, para HC CDR1 es 120 $Å^2$, para HC CDR2 es 759 (842) $Å^2$ y para HC CDR3 es 557(528) $Å^2$. La distribución de aminoácidos con carga en la superficie del sitio de unión a antígeno de Fab K1-70 se ha analizado y se muestra en la Figura 9b. La superficie del sitio de combinación está dominada por restos con carga negativa en un lado y por restos con carga positiva en el otro lado. Los parches ácidos en la superficie de unión a antígeno tienen contribuciones de los restos de LC: Asp27B (CDR1), Asp50 (CDR2), Asp92 (CDR3) y de los restos de HC: Asp31 (CDR1), Asp54 y Asp56 (CDR2) y Asp96 (CDR3). Los parches básicos tienen contribuciones de los restos de LC: Lys53 y Arg54 (CDR1) y Arg94 (CDR3) y de los restos de HC: Arg58 (CDR2) y Arg 101 (CDR3). Además, LC Lys 66 que está fuera de las regiones CDR también contribuye a un parche básico en la superficie. En general, el área con carga positiva en la superficie de unión a antígeno de K1-70 está compuesta predominantemente por los restos de LC mientras que el área con carga negativa por los restos de HC. La superficie de unión a antígeno de K1-70 también es rica en restos aromáticos con 5 tirosinas, una fenilalanina y tres triptófanos de las CDR de HC y LC (Figura 9c). Además, cuatro tirosinas y una fenilalanina de las regiones FRW contribuyen al área superficial.

La superficie global del área de unión a antígeno de K1-70 es altamente irregular con una cavidad cerca del centro. La cavidad está rodeada principalmente por restos aromáticos y por LC Asp50 (Figuras 9b y 9c). Además, el interior de la cavidad también está poblado por restos aromáticos. Esto sugiere que los contactos aromáticos pueden ser

importantes para la interacción entre K1-70 y el TSHR con el resto aromático prominente en la superficie del TSHR "ajustándose" a la cavidad de la superficie de K1-70.

Fab K1-70 recombinante

La Tabla 17a muestra que Fab K1-70 recombinante en sobrenadante de cultivo de *E. coli* tuvo la capacidad para inhibir la unión de ^{125}I-TSH con el TSHR. El efecto inhibidor fue completo a diluciones menores de los sobrenadantes de cultivo (91,9 % a dilución 1:2) mientras que diluciones crecientes del sobrenadante provocan efecto inhibidor dependiente de dosis (27,9 % de inhibición a dilución 1:256) (Tabla 17a). El efecto de Fab K1-70 recombinante en la estimulación mediada por TSH de la producción de AMP cíclico en células CHO que expresan el TSHR se muestra en la Tabla 17b. Las diferentes diluciones de sobrenadantes de cultivo mostraron inhibición dependiente de dosis de la estimulación de AMP cíclico; del 89,3 % de inhibición a dilución 1:5 a 39,7 % de inhibición a dilución 1:40 (Tabla 17b). Los sobrenadantes de cultivo de control de cultivos de *E. coli* no inducidos no produjeron inhibición detectable de la unión de TSH o inhibición de estimulación de AMP cíclico mediada por TSH (Tablas 17a y b).

Sumario y conclusiones

Los experimentos descritos anteriormente muestran que dos autoanticuerpos monoclonales para el TSHR con actividades biológicas muy diferentes (K1-18 estimulante y K1-70 de bloqueo) pueden aislarse de una única preparación de linfocitos de un paciente. En consecuencia, el sistema inmunitario del paciente producía ambos tipos de autoanticuerpos de TSHR, es decir tipo estimulante y tipo de bloqueo al mismo tiempo. Una vez aislados (como se ha descrito anteriormente) en forma de autoanticuerpos monoclonales, las propiedades de los dos tipos de autoanticuerpos de TSHR pueden investigarse sin que se interfieran entre sí. Las características del nuevo MAb humano con actividad estimulante de TSHR (K1-18) se han descrito y comparado con las características de algunos otros MAb de TSHR conocidos, específicamente de un MAb humano estimulante (M22), un MAb humano de bloqueo (5C9), un Mab humano de bloqueo (K1-70), un MAb de ratón de bloqueo (9D33) y MAb estimulantes de ratón (TSMAb 1-7). Además se han descrito las características del nuevo MAb humano con actividad antagonista de TSH (K1-70) y se ha comparado con las características de MAb conocidos. Específicamente de un MAb humano de bloqueo (5C9), un MAb de ratón de bloqueo (9D33), un MAb humano estimulante (M22), un MAb humano estimulante (K1-18) y MAb estimulantes de ratón (TSMAb 1-7). Se ha mostrado que el nuevo MAB K1-18 de TSHR estimulante humano tiene propiedades similares al M22 con respecto a: inhibición de la unión de TSH marcada con el TSHR, inhibición de la unión entre sí con el TSHR, inhibición de la unión de MAb humanos de bloqueo (5C9 y K1-70) con el TSHR, inhibición de la unión de MAb de bloqueo estimulantes de ratón (9D33 y TSMAb 1-7). Además los TRAb de suero del paciente inhibieron la unión de K1-18 con el TSHR. Además, tanto M22 como K1-18 se unen con el TSHR con una alta afinidad y son capaces de unirse con un fragmento de TSHR que consiste en los aminoácidos 22-260 unidos con fosfatasa alcalina. Anticuerpos tales como M22 y K1-18 tienen la capacidad de estimular la actividad de AMP cíclico de TSHR aunque la potencia de los dos anticuerpos difiere en aproximadamente 1,5 veces. Los estudios muestran que las propiedades de los autoanticuerpos estimulantes de TSHR son similares en diferentes pacientes y que son representativas de las propiedades de los autoanticuerpos estimulantes de TSHR en todos los pacientes con enfermedad de Graves estudiados hasta el momento. Se muestra un sumario de las características de K1-18 en la Tabla 13a. Los experimentos de los inventores también mostraron que el nuevo MAb humano de tipo de bloqueo K1-70 (obtenido de la misma muestra de linfocitos que el MAb estimulante K1-18) tiene la capacidad para: inhibir la unión de TSH marcada con el TSHR, inhibir la unión de MAb humanos (M22, K1-18 y 5C9) con el TSHR, inhibir la unión de MAb de bloqueo y estimulantes de ratón (9D33 y TSMAb 1-7) con el TSHR. Además la unión de K1-70 con el TSHR se inhibió por TRAb de suero del paciente. K1-70 mostró una potente actividad antagonista de TSH y la capacidad para bloquear la estimulación del TSHR para todos los TRAb ensayados de suero del paciente. Se mostró que K1-70 era un inhibidor más eficaz de la unión de TSH con el TSHR que 5C9. K1-70 se une con el TSHR con una alta afinidad y es capaz de unirse con el fragmento de TSHR de los aminoácidos 22-260 unido a la fosfatasa alcalina. En consecuencia, K1-70 tiene las características de sueros de pacientes con TRAb de bloqueo incluyendo la alta afinidad de unión por el TSHR, la capacidad para inhibir la unión de TSH y M22 con el TSHR y la capacidad para bloquear la estimulación de TSHR inducida por ligando a bajas concentraciones de anticuerpo. Sin embargo, K1-70 no tuvo ningún efecto en la actividad constitutiva de TSHR mientras que 5C9 sí. Se muestra un sumario de las características de K1-70 en la Tabla 13b. La capacidad de K1-18 para estimular la actividad de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR se perdió cuando TSHR se mutó en Glu157Ala, Lys183Ala, Tyr185Ala, Asp232Ala o Arg255Asp. La capacidad de K1-70 para bloquear la actividad AMP cíclica mediada por TSH en células CHO que expresan TSHR se redujo en el caso de mutaciones de TSHR Lys58Ala, Ile60Ala, Arg109Ala, Lys183Ala, Lys250Ala y se redujo ligeramente por la mutación de TSHR Tyr82Ala. Tanto K1-18 como K1-70 así como M22 reaccionaron bien con el fragmento de TSHR de 22-260 en un ELISA basado en TSHR 260-AP. Además un panel de autoanticuerpos de TSHR de suero del paciente reaccionó bien con los aminoácidos de TSHR 22-260 en el mismo ensayo. Sueros de pacientes con uno de los tipos de actividades de TRAb (estimulante y de bloqueo) se unieron con TSHR260 en el ELISA. Además, los pocillos de placa de ELISA recubiertos con el fragmento de TSHR de los aminoácidos 22-260 se unieron bien con M22-peroxidasa (de RSR Ltd) y esta unión de M22-peroxidasa se inhibió por un panel de autoanticuerpos de TSHR de suero del paciente. Esta inhibición de la unión de M22-peroxidasa por los autoanticuerpos de TSHR de suero del paciente fue similar a la inhibición de la unión de M22-peroxidasa con TSHR de longitud completa. Sorprendentemente por lo tanto el fragmento de TSHR de los aminoácidos 22-260 (o quizás un fragmento menor) para que sea suficiente para

ensayos rutinarios de autoanticuerpos TSHR. Además, M22 también se unió bien con un fragmento más largo del TSHR (TSHR LRD C-CAP). En estudios de estabilidad, la capacidad de M22 para unirse con TSHR260, TSHR260-AP y TSHR LRD C-CAP después de haberse preincubado a temperatura ambiente fue mayor que las preparaciones de TSHR de longitud completa que se habían preincubado en las mismas condiciones. Esto indica que TSHR260, TSHR260-AP y TSHR LRD C-CAP son más estables a temperatura ambiente en comparación con TSHR de longitud completa. La mutación de TSHR Arg255Asp no tuvo ningún efecto en la unión de IgG K1-70 mientras que IgG K1-18 (a concentraciones menores, es decir 0,1 µg/ml e inferiores) se unió menos eficazmente con el receptor mutado. Los experimentos con diferentes TRAb de suero del paciente indican que los sueros con actividades estimulantes de THSR pueden diferenciarse de sueros con actividades de bloqueo de TSHR basándose en diferencias en la unión con el TSHR que contiene mutación R255D. La unión de sueros de pacientes con actividades estimulantes se ve afectada por la mutación mientras que la unión de sueros de pacientes con actividades de bloqueo se vio afectada menos o nada en absoluto. Los experimentos proporcionan secuencias de nucleótidos y aminoácidos de K1-18 y K1-70. Aunque genes de V de cadena pesada de L1-18, K1-70 derivan de la misma línea germinal que pertenece a la misma familia que los otros genes de V de cadena pesada de MAb humano M22 estimulantes, todos se combinan con genes D y J de diferentes familias; además K1-18 usa la cadena ligera kappa, mientras que M22 y K1-70 usan cadenas ligeras lambda. Los genes de línea germinal de 5C9 (el otro MAb humano de tipo de bloqueo) son diferentes de M22, K1-18 y K1-70 excepto que 5C9 y K1-70 usan genes de cadena pesada J4. Las secuencias de aminoácidos de las CDR de MAb estimulantes (M22 y K1-18) y MAb de bloqueo (5C9 y K1-70) son esencialmente diferentes en particular dentro de las CDR3 de cadenas pesadas y ligeras. Estas observaciones indican que cada uno de los 4 autoanticuerpos humanos se deriva de líneas germinales distintas. Además diferentes secuencias de CDR pueden mostrar actividades biológicas similares hacia el TSHR. Los datos de difracción de rayos X proporcionan detalles moleculares de la estructura de Fab K1-70 incluyendo la topografía del sitio de unión a antígeno. Un Fab K1-70 recombinante producido por clonación y expresión del HC K1-70 (SEC ID Nº 46) y LC K1-70 (SEC ID Nº 63 con SEC ID Nº 64) en *E. coli* mostró la capacidad para inhibir la unión de TSH marcada con ^{125}I con el TSHR y la capacidad para inhibir la estimulación mediada por TSH de la actividad AMP cíclico de TSHR. En general los resultados indican que los anticuerpos de acuerdo con la invención tales como K1-18 y K1-70 muestran actividad de unión a TSHR similar y efectos biológicos similares en la función de TSHR como MAb TSHR descritos previamente (M22 y 5C9) y como autoanticuerpos de TSHR hallados en diferentes sueros de pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria.

Tabla 1a Inhibición de la unión de ^{125}I-TSH con tubos recubiertos con TSHR por IgG K1-18 y diferentes anticuerpos monoclonales de TSHR

Muestra de ensayo	**Inhibición de la unión (%) de Diluciones en tampón de ensayo (media ± DT)**	**Inhibición de la unión (%) de diluciones en HBD (media ± DT)**
IgG K1-18		
100 µg/ml	91,4 ± 0,7	95,9 ± 0,2
30 µg/ml	89,5 ± 1,0	96,0 ± 0,3
10 µg/ml	91,1 ± 1,1	96,0 ± 0,5
3 µg/ml	89,1 ± 0,4	95,3 ± 0,5
1 µg/ml	89,3 ± 1,3	94,0 ± 0,7
0,3 µg/ml	89,7 ± 0,7	82,6 ± 1,0
0,1 µg/ml	78,5 ± 0,6	62,0 ± 1,6
0,03 µg/ml	45,2 ± 2,3	26,6 ± 1,2
0,01 µg/ml	21,1 ± 2,3	9,3 ± 2,1
0,003 µg/ml	0,5*	11,4 ± 3,0
0,001 µg/ml	-4,6*	1,6 ± 3,2
IgG M22		
100 µg/ml	91,4 ± 1,8	96,5 ± 0,1
30 µg/ml	89,2 ± 0,5	96,1 ± 0,5
10 µg/ml	89,3 ± 0,6	96,1 ± 0,5
3 µg/ml	89,6 ± 0,4	96,0 ± 0,6
1 µg/ml	89,9 ± 1,7	95,5 ± 0,3
0,3 µg/ml	88,6 ± 1,2	89,9 ± 0,2
0,1 µg/ml	87,2 ± 1,2	76,1 ± 2,2
0,03 µg/ml	58,3 ± 1,5	41,6 ± 3,5
0,01 µg/ml	23,4 ± 3,4	18,0 ± 0,8
0,003 µg/ml	7,1*	11,1 ± 2,9
0,001 µg/ml	1,5*	10,6 ± 8,7
IgG 5C9		
100 µg/ml	82,9 ± 1,0	35,3 ± 2,8
10 µg/ml	40,5 ± 0,3	40,9 ± 1,1
1 µg/ml	23,5 ± 2,9	19,7 ± 1,2

0,1 µg/ml	21,3*	16,2 ± 4,3
0,01 µg/ml	15,9*	4,1 ± 2,2
IgG TSMAb 1		
100 µg/ml	61,1 ± 4,1	54,1 ± 4,1
10 µg/ml	48,1 ± 1,7	43,4 ± 1,1
1 µg/ml	29,3 ± 1,5	26,5 ± 0,5
0,1 µg/ml	11,0 ± 1,7	6,8 ± 1,7
0,01 µg/ml	2,6 ± 2,1	2,4*
IgG TSMAb 2		
100 µg/ml	77,6 ± 7,7	48,0 ± 4,4
10 µg/ml	37,7 ± 2,6	39,0 ± 0,5
1 µg/ml	29,1 ± 2,5	33,6*
0,1 µg/ml	23,4 ± 2,7	15,9 ± 0,8
0,01 µg/ml	1,6 ± 1,5	0,7 ± 1,7
IgG TSMAb 3		
100 µg/ml	81,1 ± 2,9	54,3 ± 3,3
10 µg/ml	58,1 ± 1,1	44,7 ± 2,8
1 µg/ml	35,2 ± 1,5	37,7 ± 0,7
0,1 µg/ml	30,7 ± 0,8	15,7 ± 4,9
0,01 µg/ml	9,0 ± 0,5	-2,5 ± 4,1
IgG TSMAb 4		
100 µg/ml	57,2 ± 4,7	63,5 ± 5,6
10 µg/ml	40,8 ± 1,3	56,5 ± 1,2
1 µg/ml	39,8 ± 0,8	53,9 ± 2,3
0,1 µg/ml	42,8 ± 61,4	32,1 ± 3,3
0,01 µg/ml	33,3*	8,6 ± 7,2
IgG TSMAb 5		
100 µg/ml	87,8 ± 1,0	61,9 ± 2,8
10 µg/ml	64,6 ± 1,1	56,9 ± 1,9
1 µg/ml	43,9 ± 1,1	53,8 ± 2,6
0,1 µg/ml	39,7 ± 0,9	38,6 ± 2,4
0,01 µg/ml	15,9 ± 9,4	7,5 ± 0,6
IgG TSMAb 6		
100 µg/ml	68,6 ± 2,5	46,9 ± 2,6
10 µg/ml	32,8 ± 0,9	40,8 ± 2,3
1 µg/ml	28,9 ± 3,0	40,2 ± 0,9
0,1 µg/ml	24,6 ± 0,6	30,2 ± 1,3
0,01 µg/ml	9,5 ± 5,8	19,6 ± 0,6
IgG TSMAb 7		
100 µg/ml	69,4 ± 3,4	45,9 ± 1,1
10 µg/ml	43,9 ± 0,6	42,0 ± 0,7
1 µg/ml	28,5 ± 4,8	37,7 ± 1,6
0,1 µg/ml	19,8 ± 1,5	19,9 ± 1,5
0,01 µg/ml	-3,1 ± 5,2	8,0 ± 2,1
IgG 9D33		
100 µg/ml	75,6 ± 1,2	67,4 ± 4,6
10 µg/ml	58,7 ± 4,1	60,5 ± 2,6
1 µg/ml	50,9 ± 2,9	50,8 ± 2,2
0,1 µg/ml	48,3 ± 2,6	30,5 ± 2,7
0,01 µg/ml	15,8 ± 3,0	3,6 ± 3,3
IgG 5B3		
100 µg/ml	22,4 ± 1,5	-3,9 ± 5,7
10 µg/ml	-5,7 ± 2,1	-1,9 ± 1,5
1 µg/ml	-1,7 ± 5,3	-4,9 ± 3,4
0,1 µg/ml	-5,0 ± 3,7	4,4 ± 2,5
0,01 µg/ml	-5,8*	2,6*

Los resultados mostrados son la media ± DT de determinaciones por triplicado. *Media de determinaciones por duplicado. HBD = grupo de sueros de donantes de sangre sanos. 5B3 es un MAb de ácido glutámico descarboxilasa (control negativo). La unión de ^{125}I-TSH en presencia de tampón de ensayo fue del 11 %. La unión de ^{125}I-TSH en presencia de grupo de HBD fue del 11,5 %. El tampón de ensayo es NaCl 50 mmol/l, Tris 10 mmol/l pH 7,8, Triton X-100 0,1 %.

Tabla 1b Inhibición de la unión de ^{125}I-TSH con tubos recubiertos con TSHR por IgG K1-70 y Fab K1-70 y por diversos anticuerpos monoclonales de TSHR

Muestra de ensayo	**Inhibición de la unión (%) de Diluciones en tampón de ensayo (media ± DT)**	**Inhibición de la unión (%) de diluciones en HBD (media ± DT)**
IgG K1-70		
100 µg/ml	94,6 ± 0,2	95,9 ± 0,8
30 µg/ml	93,3 ± 0,4	94,9 ± 0,4
10 µg/ml	92,7 ± 0,8	93,9 ± 1,4
3 µg/ml	91,8 ± 0,5	94,1 ± 0,4
1 µg/ml	92,3 ± 0,4	91,9 ± 0,9
0,3 µg/ml	91,3 ± 1,1	83,5 ± 1,3
0,1 µg/ml	86,9 ± 1,1	50,0 ± 1,6
0,03 µg/ml	50,5 ± 2,0	13,5 ± 2,3
0,01 µg/ml	8,3 ± 2,8	-7,0 ± 1,9
0,003 µg/ml	-3,7 ± 1,6	0,8 ± 4,7
0,001 µg/ml	-6,1 ± 5,5	-3,0 ± 2,2
Fab K1-70		
100 µg/ml	87,3 ± 0,9	93,3 ± 1,2
30 µg/ml	89,0 ± 0,1	92,5 ± 0,8
10 µg/ml	87,2 ± 0,9	91,2 ± 0,2
3 µg/ml	88,2 ± 0,4	91,6 ± 0,5
1 µg/ml	88,1 ± 0,7	91,8 ± 1,3
0,3 µg/ml	87,5 ± 0,3	88,1 ± 2,3
0,1 µg/ml	85,0 ± 0,4	71,6 ± 3,1
0,03 µg/ml	70,3 ± 0,6	40,7 ± 0,6
0,01 µg/ml	24,8 ± 1,3	18,9 ± 0,5
0,003 µg/ml	2,7 ± 2,8	*-1,7
0,001 µg/ml	-2,6 ± 3,5	7,2 ± 2,8
IgG M22		
100 µg/ml	88,5 ± 0,9	96,2 ± 0,5
30 µg/ml	90,0 ± 2,4	94,3 ± 0,3
10 µg/ml	87,5 ± 1,4	93,4 ± 1,6
3 µg/ml	89,5 ± 2,5	94,6 ± 0,7
1 µg/ml	91,6 ± 0,8	92,6 ± 1,6
0,3 µg/ml	89,9 ± 0,6	82,2 ± 2,0
0,1 µg/ml	84,3 ± 0,9	62,1 ± 1,7
0,03 µg/ml	48,3 ± 0,9	31,4 ± 3,8
0,01 µg/ml	7,5 ± 1,1	-0,3 ± 5,5
0,003 µg/ml	-1,5 ± 5,5	-1,8 ± 4,0
0,001 µg/ml	-11,0 ± 0,7	1,2 ± 6,9
Fab M22		
100 µg/ml	91,3 ± 0,1	94,4 ± 0,8
30 µg/ml	89,9 ± 3,1	93,5 ± 0,7
10 µg/ml	90,1 ± 1,6	93,9 ± 0,7
3 µg/ml	87,5 ± 1,2	93,4 ± 0,5
1 µg/ml	89,2 ± 0,4	92,5 ± 0,5
0,3 µg/ml	87,3 ± 0,7	90,0 ± 0,2
0,1 µg/ml	86,7 ± 0,5	77,1 ± 2,9
0,03 µg/ml	71,4 ± 1,4	35,3 ± 3,3
0,01 µg/ml	27,1 ± 2,7	8,7 ± 4,9
0,003 µg/ml	1,1 ± 6,8	-7,9 ± 0,3
0,001 µg/ml	-9,3 ± 2,1	-11,2 ± 1,9
IgG 5C9		
100 µg/ml	92,5 ± 0,4	59,2 ± 5,3
10 µg/ml	76,7 ± 1,3	39,9 ± 5,6
1 µg/ml	38,7 ± 0,7	24,8 ± 0,8
0,1 µg/ml	24,4 ± 4,5	7,0 ± 2,4
0,01 µg/ml	8,3 ± 3,3	-5,5 ± 4,8

0,001 µg/ml	-11,2 ± 2,9	-8,0 ± 1,1
Véase leyenda de la Tabla 1a para detalles. La unión de ^{125}I-TSH en presencia de tampón de ensayo fue del 13,4 %. La unión de ^{125}I-TSH en presencia de grupos de HBD fue del 11,5 %.		

Tabla 2a Inhibición de la unión de ^{125}I-TSH con tubos recubiertos con TSHR por suero de donante K1 e IgG y por IgG y Fab K1-18

Muestra de ensayo	**Inhibición de la unión (%) de Diluciones en tampón de ensayo (media ± DT)**	**Inhibición de la unión (%) de diluciones en HBD (media ± DT)**
Dilución de suero de donante K1		
1/10	94,7 ± 0,9	81,1 ± 0,4
1/20	89,3 ± 0,7	62,4 ± 3,5
1/40	67,0 ± 1,0	39,0 ± 0,9
1/80	34,0 ± 3,8	19,8 ± 1,9
1/160	13,1 ± 3,1	9,1 ± 0,8
1/320	6,6 ± 0,9	2,17 ± 1,5
IgG de suero de donante K1		
1 µg/ml	89,6 ± 0,8	76,5 ± 1,5
0,5 µg/ml	79,4 ± 0,7	52,3 ± 0,7
0,25 µg/ml	52,1 ± 2,0	27,8 ± 0,4
0,125 µg/ml	29,5 ± 2,6	13,7 ± 1,3
IgG K1-18		
100 µg/ml	93,7 ± 0,6	95,7 ± 0,6
30 µg/ml	93,3 ± 0,5	95,3 ± 0,0
10 µg/ml	93,3 ± 1,1	95,3 ± 0,4
3 µg/ml	94,2 ± 1,4	94,3 ± 0,6
1 µg/ml	93,3 ± 1,0	92,0 ± 0,4
0,3 µg/ml	90,9 ± 1,3	80,9 ± 2,2
0,1 µg/ml	78,0 ± 0,4	54,0 ± 2,4
0,03 µg/ml	38,8 ± 2,2	25,5 ± 3,2
0,01 µg/ml	14,6 ± 5,2	11,8 ± 6,1
0,003 µg/ml	0,2 ± 0,2	2,4 ± 4,2
0,001 µg/ml	0,5 ± 0,9	0,9 ± 1,5
Fab K1-18		
100 µg/ml	88,9 ± 0,8	81,7 ± 1,6
30 µg/ml	85,6 ± 0,3	81,3 ± 1,4
10 µg/ml	82,9 ± 1,1	82,2 ± 0,9
3 µg/ml	79,3 ± 0,9	80,9 ± 2,1
1 µg/ml	77,0 ± 1,8	76,8 ± 1,6
0,3 µg/ml	72,4 ± 1,1	60,6 ± 1,3
0,1 µg/ml	56,2 ± 4,2	35,7 ± 3,3
0,03 µg/ml	25,6 ± 4,9	15,9 ± 4,6
0,01 µg/ml	7,4 ± 4,8	5,6 ± 7,3
0,003 µg/ml	2,4 ± 3,9	0,5 ± 0,86
0,001 µg/ml	0,0 ± 0,0	2,1 ± 2,2
Véase leyenda de la Tabla 1a para detalles. La unión de ^{125}I-TSH en presencia de tampón de ensayo fue del 10,8 %. La unión de ^{125}I-TSH en presencia de grupo de HBD fue del 12,4 %.		

Tabla 2b Inhibición de la unión de ^{125}I-TSH con tubos recubiertos con TSHR por preparación de referencia de la OMS NIBSC 90/672 y por preparaciones de IgG y Fab K1-18

Muestra de ensayo	Muestras diluidas en suero				Muestras diluidas en tampón de ensayo			
	Inhibición de la unión (%) (media ± DT)	unidades/l	unidades/mg	media de unidades/mg	Inhibición de la unión (%) (media ± DT)	unidades/l	unidades/mg	media de unidades/mg
NIBSC 90/672								

0,125 unidades/l	0				0			
0,25 unidades/l	0				0			
0,5 unidades/l	5,6 ± 2,5				3,1 ± 1,6			
1,0 unidades/l	8,1 ± 5,8				14,0 ± 2,6			
2,0 unidades/l	18,2 ± 1,2				26,2 ± 4,2			
4,0 unidades/l	34,8 ± 0,6				49,0 ± 4,3			
8,0 unidades/l	65,3 ± 0,3				62,7 ± 0,2			
40,0 unidades/l	90,9 ± 0,5				91,0 ± 0,6			
IgG M22								
0,3 ng/ml	0				0			
1 ng/ml	0				4,5 ± 1,6			
3 ng/ml	0				10,9 ± 3,5			
10 ng/ml	13,0 ± 1,51	1,5	150		26,4 ± 0,1	2,5	250	
30 ng/ml	37,6 ± 1,7	4,3	143	131	64,1 ± 3,2	8,6	287	266
100 ng/ml	70,4 ± 1,1	9,9	99		87,6 ± 0,6	26	260	
300 ng/ml	87,9 ± 0,1				87,6 ± 0,5			
1000 ng/ml	92,5 ± 0,5				91,2 ± 0,3			
IgG K1-18								
0,3 ng/ml	0				0,6 ± 1,9			
1 ng/ml	0				4,5 ± 2,9			
3 ng/ml	0				7,8 ± 2,1			
10 ng/ml	6,4 ± 0,8				21,4 ± 1,8	1,52	152	
30 ng/ml	24,7 ± 4,7	2,7	90		49,9 ± 4,2	5,3	177	181
100 ng/ml	60,2 ± 1,7	7	70	69	84,3 ± 0,9	21,5	215	
300 ng/ml	79,9 ± 1,7	14,5	48		87,8 ± 1,1			
1000 ng/ml	90,7 ± 0,8				90,1 ± 0,3			
Fab K1-18								
0,3 ng/ml	0				2,0 ± 0,9			
1 ng/ml	0				5,7 ± 3,0			
3 ng/ml	0				7,8 ± 5,4			
10 ng/ml	2,6 ± 3,2				16,6 ± 1,9	1,2	120	
30 ng/ml	17,1 ± 1,0	1,9	63		34,5 ± 1,1	3,12	104	86
100 ng/ml	41,0 ± 2,4	4,6	46	46	58,7 ± 0,7	7,1	71	
300 ng/ml	66,6 ± 0,9	8,4	28		70,8 ± 2,5	15	50	
1000 ng/ml	74,4 ± 4,3				75,7 ± 0,8			
IgG 4B4								
0,3 ng/ml	0				5,0 ± 3,5			
3 ng/ml	0				0,8 ± 1,9			
30 ng/ml	0				1,9 ± 0,8			
300 ng/ml	0				0,7 ± 2,0			
Fab 4B4								
0,3 ng/ml	0				10,7 ± 3,9			
3 ng/ml	0				8,9 ± 2,5			
30 ng/ml	0				0			
300 ng/ml	0				0,5 ± 0,5			
Véase leyenda de la Tabla 1a para detalles. La unión de ^{125}I-TSH en presencia de tampón de ensayo fue del 17,7 %. La unión de ^{125}I-TSH en presencia de grupo de HBD fue del 16,0 %.								

Tabla 2c Inhibición de la unión de ^{121}I-TSH con tubos recubiertos con TSHR por IgG de suero del donante de linfocitos

	Muestras diluidas en suero				Muestras diluidas en tampón de ensayo			
Muestra de ensayo	Inhibición de la unión (%) (media ± DT)	unidades/l	unidades/mg (o U/ml en suero no diluido)	media de unidades/mg (o medio de unidades/ml)	Inhibición de la unión (%) (media ± DT)	unidades/l	unidades/mg (o U/ml en suero no diluido)	media de unidades/mg (o media de unidades/ml)
NIBSC 90/672								
0,125 unidades/l	2,4 ± 0,7				5,1 ± 4,2			
0,25 unidades/l	3,5 ± 2,0				0,9 ± 1,4			
0,5 unidades/l	9,3 ± 2,7				2,8 ± 2,2			
1 unidad/l	15,5 ± 1,7				14,1 ± 2,7			
2 unidades/l	22,9 ± 6,4				27,2 ± 5,4			
4 unidades/l	49,2 ± 1,2				53,3 ± 2,1			
8 unidades/l	63,2 ± 1,1				62,2 ± 1,8			
40 unidades/l	90,0 ± 0,1				90,9 ± 1,0			
suero del donante								
diluido 160x	3,5 ± 1,9				5,3 ± 0,7			
diluido 80x	10,4 ± 1,0				17,9 ± 2,9	1,25	(0,1)	
diluido 40x	23,3 ± 2,6	2	(0,08)	(0,075)	39,5 ± 1,3	2,8	(0,112)	(0,144)
diluido 20x	39,7 ± 4,4	3,3	(0,07)		67,8 ± 1,6	11	(0,22)	
IgG de suero del donante								
0,01 mg/ml	0				5,1 ± 8,5			
0,03 mg/ml	0,4 ± 2,7				4,4 ± 2,7			
0,1 mg/ml	13,5 ± 1,6	0,8	0,008		19,8 ± 1,5	1,4	0,014	
0,3 mg/ml	36,1 ± 3,0	3,0	0,010	0,011	60,6 ± 2,8	7	0,023	0,024
1 mg/ml	72,3 ± 1,2	13,5	0,014		87,2 ± 2,0	34	0,034	
HBD								
diluido 160x	0				0			
diluido 80x	0				0			
diluido 40x	0				0			
diluido 20x	0				0			
IgG HBD								
0,01 mg/ml	0				0			
0,1 mg/ml	0				0			
1 mg/ml	0				0			
IgG K1-18								
0,3 ng/ml	0				0			
1 ng/ml	0				1,7 ± 4,4			
3 ng/ml	0				12,9 ± 7,0			
10 ng/ml	6,0 ± 1,3				20,5 ± 6,4	1,4	140	
30 ng/ml	24,4 ± 1,8	2,1	70,0		48,1 ± 5,5	3,5	116,7	150,4
100 ng/ml	53,6 ± 0,6	5,0	50,0	63,3	79,7 ± 2,8	22,5	225	
300 ng/ml	79,7 ± 0,6	21	70,0		88,5 ± 2,6	36	120	
1000 ng/ml	91,3 ± 0,7				± 5,3			
IgG K1-70								
0,3 ng/ml	0				0			
1 ng/ml	0				0			

3 ng/ml	1,0 ± 5,9				5,2 ± 4,0	0,56	186,7	
10 ng/ml	14,9 ± 2,1	1,0	100		21,1 ± 2,1	1,45	145	166,1
30 ng/ml	36,4 ± 1,6	3,5	117	114	55,8 ± 0,6	5	166,7	
100 ng/ml	71,9 ± 1,4	12,5	125		89,8 ± 0,7			
300 ng/ml	89,4 ± 0,6				89,2 ± 0,6			
1000 ng/ml	93,2 ± 0,7				90,7 ± 1,4			
Véase leyenda de la Tabla 1a para detalles. La unión de ^{125}I-TSH en presencia de tampón de ensayo fue del 12,6 %. La unión de ^{125}I-TSH en presencia de grupo de HBD fue del 12,9 %.								

Tabla 3a Inhibición de la unión de TSH-biotina con pocillos de placas de ELISA recubiertos con TSHR por IgG ^{125}I-18 y diferentes anticuerpos monoclonales de TSHR

Muestra de ensayo	**Inhibición de la unión (%) de Diluciones en tampón de ensayo (media ± DT)**	**Inhibición de la unión (%) de diluciones en HBD (media ± DT)**
IgG K1-18		
100 µg/ml	96,9 ± 0,2	98,6 ± 0,1
30 µg/ml	96,7 ± 0,2	98,4 ± 0,1
10 µg/ml	96,2 ± 0,2	98,3 ± 0,1
3 µg/ml	96,6 ± 0,2	98,2 ± 0,1
1 µg/ml	96,6 ± 0,3	96,2 ± 0,2
0,3 µg/ml	93,8 ± 0,4	90,7 ± 0,3
0,1 µg/ml	76,3 ± 1,8	55,0 ± 0,2
0,03 µg/ml	33,8 ± 1,2	31,9 ± 0,2
0,01 µg/ml	12,9 ± 2,8	10,0 ± 0,8
0,003 µg/ml	1,6 ± 0,5	1,4 ± 2,1
0,001 µg/ml	-4,2 ± 0,9	-3,7 ± 1,1
IgG M22		
100 µg/ml	96,8 ± 0,2	98,8 ± 0,1
30 µg/ml	97,0 ± 0,1	98,8 ± 0,1
10 µg/ml	97,0 ± 0,1	98,7 ± 0,1
3 µg/ml	97,1 ± 0,1	98,6 ± 0,1
1 µg/ml	97,0 ± 0,1	98,3 ± 0,0
0,3 µg/ml	96,0 ± 0,2	95,5 ± 0,1
0,1 µg/ml	88,3 ± 1,1	78,2 ± 0,7
0,03 µg/ml	35,2 ± 2,4	33,3 ± 2,0
0,01 µg/ml	14,9 ± 2,0	17,5 ± 2,0
0,003 µg/ml	9,2 ± 3,4	12,1 ± 4,7
0,001 µg/ml	0,4*	7,8 ± 5,1
IgG SC9		
100 µg/ml	54,3 ± 1,3	37,1 ± 2,2
10 µg/ml	37,8 ± 2,1	37,4 ± 0,9
1 µg/ml	31,4 ± 1,9	28,5 ± 1,6
0,1 µg/ml	26,1 ± 3,2	10,4 ± 1,6
0,01 µg/ml	7,5 ± 0,9	-2,6 ± 2,3
IgG TSMAb 1		
100 µg/ml	84,3 ± 0,8	82,6 ± 2,2
10 µg/ml	73,4 ± 2,8	74,6 ± 1,3
1 µg/ml	44,3 ± 1,2	47,9*
0,1 µg/ml	3,8 ± 5,9	21,2 ± 1,5
0,01 µg/ml	-6,3 ± 3,3	12,8 ± 2,9
IgG TSMAb 2		
100 µg/ml	85,2 ± 0,3	78,6 ± 1,4
10 µg/ml	77,0 ± 0,7	75,1 ± 0,6
1 µg/ml	67,3 ± 1,5	65,0 ± 1,0
0,1 µg/ml	39,6 ± 0,8	29,1 ± 0,7
0,01 µg/ml	8,8 ± 0,4	7,5 ± 0,1
IgG TSMAb 3		I
100 µg/ml	82,6 ± 0,1	78,6 ± 1,4
10 µg/ml	77,0 ± 0,7	75,1 ± 0,6
1 µg/ml	67,3 ± 1,5	65,0 ± 1,0

0,1 µg/ml	39,6 ± 0,8	29,1 ± 0,7
0,01 µg/ml	8,8 ± 0,4	7,5 ± 0,1
IgG TSMAb 4		
100 µg/ml	73,1 ± 1,8	81,0 ± 1,5
10 µg/ml	72,0 ± 0,5	79,6 ± 0,3
1 µg/ml	73,1 ± 1,3	73,3 ± 1,3
0,1 µg/ml	59,0 ± 1,7	50,1 ± 1,6
0,01 µg/ml	18,9 ± 0,7	14,8 ± 3,8
IgG TSMAb 5		
100 µg/ml	89,9 ± 0,3	85,2 ± 0,1
10 µg/ml	85,8 ± 0,7	82,8 ± 0,4
1 µg/ml	79,0 ± 2,2	79,2 ± 0,7
0,1 µg/ml	60,9 ± 4,0	55,2 ± 0,9
0,01 µg/ml	19,1 ± 3,1	19,3 ± 0,4
IgG TSMAb 6		
100 µg/ml	80,3 ± 1,0	77,8 ± 0,6
10 µg/ml	73,0 ± 0,6	75,6 ± 0,4
1 µg/ml	69,5 ± 2,5	73,6 ± 0,9
0,1 µg/ml	58,5 ± 3,1	54,7 ± 2,3
0,01 µg/ml	16,9 ± 3,1	19,2 ± 1,8
IgG TSMAb 7		
100 µg/ml	83,1 ± 0,7	77,6 ± 0,5
10 µg/ml	75,3 ± 0,2	73,4 ± 0,8
1 µg/ml	62,8 ± 2,3	67,4 ± 1,9
0,1 µg/ml	38,2 ± 7,1	36,8 ± 3,4
0,01 µg/ml	14,1 ± 3,8	20,5 ± 1,7
IgG 9D33		
100 µg/ml	86,8 ± 0,3	84,0 ± 0,3
10 µg/ml	84,8 ± 0,2	83,2 ± 0,2
1 µg/ml	81,8 ± 0,1	76,0 ± 0,4
0,1 µg/ml	59,7 ± 0,5	39,0 ± 1,5
0,01 µg/ml	15,3 ± 0,9	10,1 ± 4,2
IgG 5B3		
100 µg/ml	1,3 ± 1,9	-2,3 ± 2,2
10 µg/ml	-8,4 ± 2,3	-1,6 ± 3,3
1 µg/ml	-8,3 ± 3,8	-3,5 ± 0,5
0,1 µg/ml	-7,8 ± 10,0	-1,2 ± 4,3
0,01 µg/ml	-5,9 ± 4,4	-5,1 ± 3,3
Los resultados mostrados son la media ± DT de determinación por triplicado. *Media de determinaciones por duplicado. HBD = grupo de sueros de donantes de sangre sanos. 5B3 es un MAb humano para ácido glutámico descarboxilasa (control negativo). El tampón de ensayo es NaCl 50 mmol/l, Tris 10 mmol/l pH 7,8, Triton X-100 0,1 %, BSA 1 g/ml.		

Tabla 3b Inhibición de la unión de TSH-biotina con pocillos de placas de ELISA recubiertos con TSHR por IgG K1-18 y Fab K1-18

Muestra de ensayo	**Inhibición de la unión (%) de Diluciones en tampón de ensayo (media ± DT)**	**Inhibición de la unión (%) de diluciones en HBD (media ± DT)**
IgG K1-18		
100 µg/ml	97,0 ± 0,2	98,1 ± 0,0
30 µg/ml	97,0 ± 0,1	97,9 ± 0,2
10 µg/ml	96,9 ± 0,1	97,9 ± 0,1
3 µg/ml	96,8 ± 0,2	97,9 ± 0,0
1 µg/ml	96,3 ± 0,1	96,8 ± 0,0
0,3 µg/ml	94,2 ± 0,1	87,8 ± 0,1
0,1 µg/ml	78,1 ± 0,3	61,8 ± 1,2
0,03 µg/ml	34,9 ± 0,3	26,3 ± 1,1
0,01 µg/ml	13,7 ± 0,4	8,2 ± 1,2
0,003 µg/ml	8,5 ± 1,1	3,0 ± 2,9
0,001 µg/ml	0,8 ± 2,6	-1,9 ± 0,1

Fab K1-18		
100 µg/ml	93,8 ± 0,2	95,6 ± 0,1
30 µg/ml	93,6 ± 0,2	95,6 ± 0,1
10 µg/ml	93,3 ± 0,1	95,6 ± 0,3
3 µg/ml	92,9 ± 0,6	95,3 ± 0,2
1 µg/ml	91,2 ± 0,2	92,9 ± 0,4
0,3 µg/ml	85,1 ± 0,4	80,3 ± 0,2
0,1 µg/ml	61,7 ± 1,6	47,7 ± 0,7
0,03 µg/ml	28,9 ± 2,6	18,2 ± 1,6
0,01 µg/ml	10,5 ± 3,0	5,7*
0,003 µg/ml	5,1 ± 0,9	3,1 ± 4,7
0,001 µg/ml	-0,1 ± 2,3	0,3 ± 2,2
Fab M22		
0,1 µg/ml	92,9 ± 0,3	89,7 ± 0,5
0,03 µg/ml	57,0 ± 1,5	49,9 ± 2,2
0,01 µg/ml	18,6 ± 3,0	16,3 ± 3,2
0,003 µg/ml	5,3 ± 1,8	5,4 ± 5,6
0,001 µg/ml	-0,1 ± 0,5	-1,4 ± 7,0
Véase leyenda de la Tabla 3a para detalles. Los resultados de MAb de control negativo (IgG 5B3) se muestran en la Tabla 3a.		

Tabla 3c Inhibición de la unión de TSH-biotina con pocillos de placas recubiertos con TSHR por IgG K1-18 (efecto de diferentes condiciones de ensayo)

Muestra de ensayo	**% de Inhibición (media ± DT) de Diluciones en tampón de ensayo**	**% de Inhibición (media ± DT) de Diluciones en HBD**	**% de Inhibición (media ± DT) de Diluciones en tampón de ensayo + IgG 5B3 100 µg/ml**
IgG K1-18			
100 µg/ml	96,9 ± 0,2	98,6 ± 0,1	96,7 ± 0,1
30 µg/ml	96,7 ± 0,2	98,4 ± 0,1	96,7 ± 0,2
10 µg/ml	96,2 ± 0,2	98,3 ± 0,1	96,6 ± 0,1
3 µg/ml	96,6 ± 0,2	98,2 ± 0,1	96,6 ± 0,1
1 µg/ml	96,6 ± 0,3	96,2 ± 0,2	96,4 ± 0,0
0,3 µg/ml	93,8 ± 0,4	90,7 ± 0,3	94,8 ± 0,1
0,1 µg/ml	76,3 ± 1,8	55,0 ± 0,2	82,8 ± 0,4
0,03 µg/ml	33,8 ± 1,2	31,9 ± 0,2	45,6 ± 1,1
0,01 µg/ml	12,9 ± 2,8	10,0 ± 0,8	17,6 ± 4,9
0,003 µg/ml	1,6 ± 0,5	1,4 ± 2,1	4,6 ± 1,3
0,001 µg/ml	-4,2 ± 0,9	-3,7 ± 1,1	-4,0 ± 5,2
IgG M22			
100 µg/ml	96,8 ± 0,2	98,8 ± 0,1	97,2 ± 0,9
30 µg/ml	97,0 ± 0,1	98,8 ± 0,1	97,0 ± 0,1
10 µg/ml	97,0 ± 0,1	98,7 ± 0,1	97,0 ± 0,0
3 µg/ml	97,1 ± 0,1	98,6 ± 0,1	96,9 ± 0,0
1 µg/ml	97,0 ± 0,1	98,3 ± 0,0	96,8 ± 0,0
0,3 µg/ml	96,0 ± 0,2	95,5 ± 0,1	96,4 ± 0,0
0,1 µg/ml	88,3 ± 1,1	78,2 ± 0,7	91,2 ± 0,1
0,03 µg/ml	35,2 ± 2,4	33,3 ± 2,0	43,6 ± 3,4
0,01 µg/ml	14,9 ± 2,0	17,5 ± 2,0	12,9 ± 2,0
0,003 µg/ml	9,2 ± 3,4	12,1 ± 4,7	-0,5 ± 5,1
0,001 µg/ml	0,4*	7,8 ± 5,1	-7,7 ± 5,8
IgG 5C9			
100 µg/ml	91,2 ± 0,8	48,6 ± 1,8	92,3 ± 0,3
10 µg/ml	58,2 ± 0,5	42,6 ± 4,6	63,9 ± 0,8
1 µg/ml	42,9 ± 1,6	35,7 ± 4,0	46,7 ± 1,7
0,1 µg/ml	34,9 ± 4,0	21,6 ± 4,7	36,3 ± 2,0
0,01 µg/ml	16,1 ± 2,9	7,5 ± 5,4	20,7 ± 2,9
IgG 5B3			
100 µg/ml	8,3 ± 2,4	10,9 ± 2,9	1,1 ± 3,6
10 µg/ml	0,9 ± 0,6	11,6 ± 3,3	-4,8 ± 1,8

1 µg/ml	-1,0 ± 0,2	8,0 ± 1,7	-4,8 ± 3,2
0,1 µg/ml	-2,0 ± 0,7	8,6 ± 1,9	-6,4 ± 2,6
Véase leyenda de la Tabla 3a para detalles.			

Tabla 3d Inhibición de la unión de TSH-biotina con pocillos de placa recubiertos con TSHR por IgG K1-70 y Fab K1-70

Muestra de ensayo	**Inhibición de la unión (%) de Diluciones en tampón de ensayo (media ± DT)**	**Inhibición de la unión (%) de Diluciones en HBD (media ± DT)**
IgG K1-70		
100 µg/ml	97,2 ± 0,2	98,2 ± 0,1
30 µg/ml	97,2 ± 0,1	98,2 ± 0,1
10 µg/ml	97,3 ± 0,1	97,9 ± 0
3 µg/ml	97,2 ± 0,2	97,8 ± 0,1
1 µg/ml	97,3 ± 0,1	97,4 ± 0,2
0,3 µg/ml	97,0 ± 0,1	93,8 ± 0,1
0,1 µg/ml	91,3 ± 0,8	74,1 ± 0,4
0,03 µg/ml	45,0 ± 3,1	35,0 ± 1,0
0,01 µg/ml	10,7 ± 0,7	13,6 ± 1,4
0,003 µg/ml	-1,7 ± 2,6	12,1 ± 2,8
0,001 µg/ml	-0,1 ± 3,9	3,5 ± 1,8
Fab K1-70		
100 µg/ml	96,5 ± 0,2	97,3 ± 0,1
30 µg/ml	96,4 ± 0	97,4 ± 0,2
10 µg/ml	96,3 ± 0,1	97,3 ± 0
3 µg/ml	97,3 ± 0,2	97,3 ± 0,1
1 µg/ml	96,2 ± 0,1	96,9 ± 0,1
0,3 µg/ml	95,8 ± 0,1	95,8 ± 0,7
0,1 µg/ml	94,2 ± 0,6	88,3 ± 0,3
0,03 µg/ml	57,6 ± 1,2	55,5 ± 1,5
0,01 µg/ml	23,4 ± 3,1	18,2 ± 0,6
0,003 µg/ml	18,3 ± 0,6	9,2 ± 5,6
0,001 µg/ml	-3,2 ± 3,3	4,8 ± 4,7
Véase leyenda de la Tabla 3a para detalles. Los resultados de MAb de control negativo (IgG 5B3) se muestran en la Tabla 3a.		

Tabla 4a Inhibición de la unión de M22-peroxidasa con pocillos de placas de ELISA recubiertos con TSHR por IgG K1-18 y diferentes anticuerpos monoclonales de TSHR

Muestra de ensayo	**Inhibición de la unión (%) de Diluciones en tampón de ensayo (media ± DT)**	**Inhibición de la unión (%) de Diluciones en HBD (media ± DT)**
IgG K1-18		
100 µg/ml	98,4 ± 0,1	98,0 ± 0,1
30 µg/ml	98,2 ± 0,1	97,8 ± 0,1
10 µg/ml	98,2 ± 0,1	97,6 ± 0,2
3 µg/ml	98,1 ± 0,1	97,2 ± 0,1
1 µg/ml	97,2 ± 0,3	94,5 ± 0,0
0,3 µg/ml	92,1 ± 0,7	81,6 ± 0,5
0,1 µg/ml	73,9 ± 7,1	49,8 ± 0,6
0,03 µg/ml	29,9 ± 5,3	21,0 ± 1,3
0,01 µg/ml	9,1 ± 3,7	1,2 ± 4,6
0,003 µg/ml	-1,7 ± 4,0	0,4 ± 4,3
0,001 µg/ml	-5,2 ± 4,7	-0,0 ± 2,0
IgG M22		
100 µg/ml	98,9 ± 0,1	98,6 ± 0,1
30 µg/ml	98,6 ± 0,1	98,4 ± 0,0
10 µg/ml	98,6 ± 0,1	98,4 ± 0,1
3 µg/ml	98,4 ± 0,1	98,0 ± 0,2
1 µg/ml	98,3 ± 0,0	97,4 ± 0,1
0,3 µg/ml	96,7 ± 0,3	93,2 ± 0,3

0,1 µg/ml	90,6 ± 0,9	79,4 ± 0,5
0,03 µg/ml	66,0 ± 2,1	51,0 ± 2,4
0,01 µg/ml	29,5 ± 0,9	22,7 ± 3,7
0,003 µg/ml	5,7 ± 1,4	8,8 ± 4,4
0,001 µg/ml	2,0 ± 4,1	2,6 ± 3,4
IgG 5C9		
100 µg/ml	24,6 ± 1,3	19,6 ± 5,3
10 µg/ml	13,2 ± 2,6	13,0 ± 2,6
1 µg/ml	12,1 ± 2,1	7,8 ± 2,4
0,1 µg/ml	7,1 ± 0,9	6,3 ± 2,7
0,01 µg/ml	0,6 ± 3,6	0,9 ± 1,0
IgG TSMAb 1		
100 µg/ml	74,0 ± 0,6	71,0 ± 1,2
10 µg/ml	68,6 ± 0,4	63,5 ± 1,9
1 µg/ml	39,0 ± 1,8	30,6 ± 3,8
0,1 µg/ml	8,8 ± 1,8	2,4 ± 3,4
0,01 µg/ml	4,3 ± 1,7	-6,3 ± 1,1
IgG TSMAb 2		
100 µg/ml	63,1 ± 0,2	65,2 ± 3,9
10 µg/ml	58,3 ± 1,2	62,4 ± 1,2
1 µg/ml	52,8 ± 0,7	56,4 ± 3,9
0,1 µg/ml	29,5 ± 1,6	25,8 ± 2,8
0,01 µg/ml	5,6 ± 2,8	8,4 ± 3,8
IgG TSMAb 3		
100 µg/ml	34,5 ± 0,5	42,7 ± 2,9
10 µg/ml	38,4 ± 1,5	40,7 ± 3,1
1 µg/ml	34,3 ± 1,5	29,8 ± 2,5
0,1 µg/ml	19,4 ± 1,6	16,7 ± 7,1
0,01 µg/ml	8,2 ± 1,3	3,8 ± 3,1
IgG TSMAb 4		
100 µg/ml	56,6 ± 2,8	55,2 ± 3,1
10 µg/ml	56,0 ± 1,7	55,4 ± 1,8
1 µg/ml	55,6 ± 1,3	52,4 ± 1,3
0,1 µg/ml	**40,2 ± 1,6**	**25,2 ± 0,7**
0,01 µg/ml	13,7 ± 3,5	11,6 ± 5,0
IgG TSMAb 5		
100 µg/ml	67,2 ± 1,2	63,7 ± 1,7
10 µg/ml	65,4 ± 1,0	63,6 ± 2,3
1 µg/ml	63,4 ± 1,0	59,2 ± 1,1
0,1 µg/ml	54,3 ± 2,8	37,1 ± 1,9
0,01 µg/ml	22,6 ± 1,3	9,1 ± 2,9
IgG TSMAb 6		
100 µg/ml	62,9 ± 4,4	56,3 ± 2,0
10 µg/ml	55,8 ± 1,1	52,2 ± 1,5
1 µg/ml	54,7 ± 0,7	51,3 ± 1,1
0,1 µg/ml	40,7 ± 2,5	37,3 ± 5,7
0,01 µg/ml	11,6 ± 2,5	2,9 ± 1,6
IgG TSMAb 7		
100 µg/ml	51,2 ± 1,0	46,8 ± 0,2
10 µg/ml	54,1 ± 4,4	46,1 ± 1,2
1 µg/ml	46,9 ± 1,1	44,9 ± 2,2
0,1 µg/ml	28,9 ± 2,9	28,3 ± 8,5
0,01 µg/ml	3,9 ± 1,5	1,4 ± 1,4
IgG 9D33		
100 µg/ml	64,1 ± 1,7	65,9 ± 0,3
10 µg/ml	64,2 ± 1,7	66,7 ± 1,4
1 µg/ml	60,1 ± 0,9	57,8 ± 1,2
0,1 µg/ml	35,1 ± 2,0	24,1 ± 1,9

0,01 µg/ml	14,8 ± 3,5	6,2 ± 4,9
IgG 5B3		
100 µg/ml	8,1 ± 0,9	3,8 ± 2,5
10 µg/ml	2,4 ± 1,2	4,9 ± 7,1
1 µg/ml	3,4 ± 1,7	9,7 ± 3,9
0,1 µg/ml	1,4 ± 1,9	3,0 ± 3,1
0,01 µg/ml	2,2 ± 6,1	4,3 ± 3,0
Los resultados mostrados son la media ± DT de determinaciones por triplicado. *Media de determinaciones por duplicado. HBD = grupo de sueros de donantes de sangre sanos. 5B3 es un MAb humano para ácido glutámico descarboxilasa (control negativo). El tampón de ensayo es NaCl 50 mmol/l, Tris 10 mmol/l pH 7,8, Triton X-100 0,1 %, BSA 1 mg/ml.		

Tabla 4b Inhibición de la unión de M22-peroxidasa con pocillos de placas de ELISA recubiertos con TSHR por preparaciones de IgG K1-18, Fab K1-18 y Fab M22

Muestra de ensayo	**Inhibición de la unión (%) de Diluciones en tampón de ensayo (media ± DT)**	**Inhibición de la unión (%) de Diluciones en HBD (media ± DT)**
IgG K1-18		
3 µg/ml	97,7 ± 0,1	96,7 ± 0,3
1 µg/ml	96,5 ± 0,4	93,2 ± 0,3
0,3 µg/ml	91,9 ± 0,8	82,2 ± 1,2
0,1 µg/ml	71,9 ± 0,6	45,3 ± 1,5
0,03 µg/ml	37,2 ± 2,6	24,4 ± 1,7
0,01 µg/ml	16,7 ± 0,9	4,7 ± 0,6
0,003 µg/ml	6,5*	2,6*
Fab K1-18		
100 µg/ml	95,1 ± 0,8	93,4 ± 0,4
30 µg/ml	94,8 ± 0,1	92,6 ± 0,2
10 µg/ml	93,6 ± 0,4	92,0 ± 0,3
3 µg/ml	92,5 ± 0,1	91,7 ± 0,5
1 µg/ml	90,4 ± 0,1	87,5 ± 0,9
0,3 µg/ml	79,5 ± 0,1	70,4 ± 1,7
0,1 µg/ml	53,5 ± 0,3	47,3 ± 6,3
0,03 µg/ml	24,6 ± 3,4	14,5 ± 4,7
0,01 µg/ml	11,2 ± 1,9	11,7 ± 7
0,003 µg/ml	6,3 ± 1,1	4,9 ± 7,9
0,001 µg/ml	3,6*	2,4 ± 5,0
M22 Fab		
3 µg/ml	97,5 ± 0,3	96,8 ± 0,3
1 µg/ml	97,2 ± 0,3	96,4 ± 0,2
0,3 µg/ml	96,9 ± 0,1	94,7 ± 0,3
0,1 µg/ml	93,9 ± 0,5	85,2 ± 0,3
0,03 µg/ml	80,0 ± 1,1	60,0 ± 4,9
0,01 µg/ml	44,7 ± 2,0	28,8 ± 1,1
0,003 µg/ml	17,4 ± 3,8	13,1 ± 3,1
0,001 µg/ml	5,0*	8,5*
Véase leyenda de la Tabla 4a para detalles. Los resultados del MAb de control negativo (IgG 5B3) se muestran en la Tabla 4a.		

Tabla 4c Inhibición de la unión de M22-peroxidasa con pocillos de placas de ELISA recubiertos por TSHR por preparaciones de IgG K1-70 y Fab K1-70

Muestra de ensayo	**Inhibición de la unión (%) de Diluciones en tampón de ensayo (media ± DT)**	**Inhibición de la unión (%) de Diluciones en HBD (media ± DT)**
IgG K1-70		
100 µg/ml	98,5 ± 0,3	98,3 ± 0,2
30 µg/ml	98,2 ± 0,1	97,9 ± 0,1
10 µg/ml	97,9 ± 0,2	97,8 ± 0,1
3 µg/ml	98,1 ± 0,2	97,6 ± 0,1
1 µg/ml	98,1 ± 0,1	96,4 ± 0,2

0,3 µg/ml	97,3 ± 0,3	91,1 ± 0,3
0,1 µg/ml	93,0 ± 0,3	69,7 ± 0,7
0,03 µg/ml	71,8 ± 4,2	34,5 ± 3,8
0,01 µg/ml	28,0 ± 2,8	92 ± 2,6
0,003 µg/ml	6,4 ± 3,1	9,6*
0,001 µg/ml	-5,0 ± 2,7	0,8*
Fab K1-70		
100 µg/ml	97,4 ± 0,1	97,4 ± 0,1
30 µg/ml	97,6 ± 0,05	97,5 ± 0,2
10 µg/ml	97,5 ± 0,1	97,1 ± 0,1
3 µg/ml	97,2 ± 0,2	96,5 ± 0,5
1 µg/ml	97,2 ± 0,1	96,1 ± 0,3
0,3 µg/ml	96,8 ± 0,2	94,4 ± 0,1
0,1 µg/ml	94,6 ± 0,2	86,0 ± 0,4
0,03 µg/ml	82,0 ± 0,7	58,8 ± 1,2
0,01 µg/ml	57,5 ± 3,7	27,9 ± 3,2
0,003 µg/ml	21,8 ± 3,9	8,2 ± 2,1
0,001 µg/ml	4,9 ± 0,4	-6,6 ± 1,9
IgG K1-18		
1 µg/ml	96,3 ± 0,2	94,6 ± 0,2
0,1 µg/ml	71,9 ± 0,9	56,3 ± 1,1
0,03 µg/ml	35,7 ± 4,2	13,6 ± 0,8
0,01 µg/ml	8,9 ± 3,2	-4,0 ± 4,9
0,003 µg/ml	-1,9*	-1,3 ± 2,9
Véase leyenda de la Tabla 4a para detalles. Los resultados del MAb de control negativo (IgG 5B3) se muestran en la Tabla 4a.		

Tabla 5a Inhibición de la unión de ^{125}I-IgG K1-18 con tubos recubiertos con TSHR por IgG K1-18, Fab K1-18, IgG K1-70 y otros MAb

Muestra de ensayo	**Inhibición de la unión (%) de Diluciones en tampón de ensayo (media ± DT)**	**Inhibición de la unión (%) de Diluciones en HBD (media ± DT)**
IgG K1-18		
100 µg/ml	94,0 ± 0,9	94,9 ± 0,2
30 µg/ml	93,2 ± 0,3	94,7 ± 0,2
10 µg/ml	92,4 ± 1,5	93,6 ± 0,9
3 µg/ml	93,0 ± 0,3	93,5 ± 0,8
1 µg/ml	92,6 ± 0,4	91,7 ± 0,8
0,3 µg/ml	91,0 ± 0,5	84,6 ± 0,5
0,1 µg/ml	82,9 ± 1,8	69,0 ± 0,5
0,03 µg/ml	52,7 ± 0,9	36,0 ± 1,8
0,01 µg/ml	19,4 ± 4,1	22,9 ± 2,4
0,003 µg/ml	9,2 ± 2,6	7,2 ± 3,5
0,001 µg/ml	1,9 ± 7,2	11,1 ± 4,4
IgG M22		
100 µg/ml	94,5 ± 1,2	95,5 ± 0,9
30 µg/ml	93,3 ± 0,9	94,3 ± 1,2
10 µg/ml	93,3 ± 0,8	94,9 ± 0,7
3 µg/ml	93,4 ± 0,6	94,6 ± 0,1
1 µg/ml	92,3 ± 0,4	94,1 ± 0,4
0,3 µg/ml	92,2 ± 0,3	92,4 ± 0,6
0,1 µg/ml	87,1 ± 0,5	80,9 ± 0,3
0,03 µg/ml	53,3 ± 3,4	56,5 ± 1,7
0,01 µg/ml	18,3 ± 5,3	36,9 ± 5,4
0,003 µg/ml	5,1 ± 3,1	14,3 ± 3,4
0,001 µg/ml	-1,6 ± 3,8	11,0 ± 0,4
Fab M22		
100 µg/ml	95,0 ± 0,6	94,1 ± 0,9
10 µg/ml	91,8 ± 0,8	92,6 ± 1,2
1 µg/ml	91,6 ± 0,8	92,8 ± 0,2

0,1 µg/ml	90,2 ± 0,1	87,4 ± 0,5
0,01 µg/ml	39,1 ± 2,8	48,0 ± 1,0
0,001 µg/ml	2,9 ± 2,8	9,3*
IgG K1-70		
100 µg/ml	94,6 ± 1,2	95,2 ± 2,0
30 µg/ml	94,6 ± 0,6	95,2 ± 0,1
10 µg/ml	93,6 ± 0,8	94,5 ± 0,3
3 µg/ml	93,1 ± 1,0	94,6 ± 0,5
1 µg/ml	93,6 ± 1,4	93,1 ± 0,1
0,3 µg/ml	92,7 ± 0,5	88,6 ± 0,3
0,1 µg/ml	89,0 ± 1,9	87,1 ± 1,3
0,03 µg/ml	55,7 ± 1,4	58,6 ± 2,0
0,01 µg/ml	18,5 ± 4,1	48,7 ± 1,3
0,003 µg/ml	1,5 ± 2,9	17,5 ± 3,9
0,001 µg/ml	1,3 ± 4,1	10,7 ± 0,9
IgG 484		
100 µg/ml	20,7 ± 2,7	-1,6 ± 2,3
10 µg/ml	5,1 ± 3,9	0,6 ± 3,0
1 µg/ml	4,5 ± 2,9	7,4 ± 5,4
0,1 µg/ml	-2,3 ± 2,0	1,8 ± 4,3
0,01 µg/ml	-3,5 ± 4,24	-0,8 ± 1,3
Fab 4B4		
100 µg/ml	-6,3 ± 0,8	-0,2 ± 1,0
10 µg/ml	-4,9 ± 3,9	3,0 ± 1,5
IgG 5C9		
100 µg/ml	91,3 ± 0,4	57,7 ± 2,4
10 µg/ml	65,9 ± 1,4	46,7 ± 0,6
1 µg/ml	48,0 ± 7,5	26,8*
0,1 µg/ml	33,4 ± 0,2	21,3 ± 6,4
0,01 µg/ml	11,7 ± 1,8	-1,8 ± 2,7
IgG TSMAb 1		
100 µg/ml	56,1 ± 2,0	62,5 ± 4,0
10 µg/ml	46,0 ± 2,2	57,8 ± 1,5
1 µg/ml	41,0 ± 0,4	36,3 ± 1,0
0,1 µg/ml	17,6 ± 4,5	3,8 ± 3,8
0,01 µg/ml	3,6 ± 9,5	-6,9 ± 3,4
IgG TSMAb 2		
100 µg/ml	72,8 ± 5,9	64,5 ± 7,3
10 µg/ml	48,2 ± 1,5	62,0 ± 2,6
1 µg/ml	43,2 ± 2,0	48,8 ± 2,8
0,1 µg/ml	37,1 ± 0,6	30,2 ± 3,2
0,01 µg/ml	7,6 ± 1,2	4,9 ± 2,0
IgG TSMAb 3		
100 µg/ml	62,7 ± 1,2	64,8 ± 7,4
10 µg/ml	54,2 ± 0,4	55,6 ± 0,4
1 µg/ml	54,3 ± 1,3	46,1 ± 1,3
0,1 µg/ml	45,7 ± 5,1	24,0 ± 8,5
0,01 µg/ml	23,4 ± 3,8	-1,5 ± 2,0
IgG TSMAb 4		
100 µg/ml	64,4 ± 2,0	81,6 ± 3,8
10 µg/ml	59,7 ± 0,4	75,7 ± 2,1
1 µg/ml	57,5 ± 1,5	70,5 ± 4,6
0,1 µg/ml	48,5 ± 0,7	39,2 ± 0,3
0,01 µg/ml	12,3 ± 2,9	5,1 ± 0,9
IgG TSMAb 5		
100 µg/ml	71,9 ± 1,0	85,3 ± 3,4
10 µg/ml	67,7 ± 1,5	78,9 ± 1,6
1 µg/ml	60,5 ± 1,0	70,8 ± 1,1

0,1 µg/ml	52,7 ± 0,7	47,7 ± 1,8
0,01 µg/ml	14,4 ± 1,5	17,5 ± 9,9
IgG TSMAb 6		
100 µg/ml	72,0 ± 1,6	71,3 ± 1,6
10 µg/ml	49,3 ± 0,6	60,5 ± 1,1
1 µg/ml	46,9 ± 1,1	57,0 ± 0,6
0,1 µg/ml	40,4 ± 2,4	38,6 ± 3,8
0,01 µg/ml	19,1 ± 2,4	9,6 ± 2,4
IgG TSMAb 7		
100 µg/ml	68,7 ± 1,0	65,3 ± 4,1
10 µg/ml	53,4 ± 0,5	59,9 ± 1,3
1 µg/ml	41,0 ± 0,2	54,8 ± 2,3
0,1 µg/ml	29,4 ± 1,4	28,6 ± 1,0
0,01 µg/ml	4,3 ± 2,0	-1,0 ± 3,0
IgG 9D33		
100 µg/ml	72,5 ± 0,8	68,7 ± 2,2
10 µg/ml	63,2 ± 0,8	68,1 ± 1,5
1 µg/ml	63,0 ± 0,9	62,1 ± 2,1
0,1 µg/ml	54,8 ± 1,4	33,8 ± 3,0
0,01 µg/ml	20,9 ± 0,7	5,3 ± 1,5
IgG 5B3		
100 µg/ml	6,7 ± 2,1	29,4 ± 3,4
10 µg/ml	-2,7 ± 1,1	-0,1*
1 µg/ml	-3,8 ± 1,0	-6,2 ± 0,7
0,1 µg/ml	-4,8 ± 1,8	-7,8 ± 0,6
0,01 µg/ml	-4,2 ± 3,2	-8,1 ± 1,4
Los resultados mostrados son la media ± DT de determinaciones por triplicado. *Media de determinaciones por duplicado. HBD = grupo de sueros de donantes de sangre sanos. 4B4 es un MAb humano para ácido glutámico descarboxilasa (control negativo). 5B3 es un MAb humano para ácido glutámico descarboxilasa (control negativo). La unión de ^{125}I-IgG K1-18 en presencia de tampón de ensayo fue del 13,6 %. La unión de ^{125}I-IgG K1-18 en presencia del grupo de HBD fue del 13,8 %. El tampón de ensayo es NaCl 50 mmol/l, Tris 10 mmol/l pH 7,8, Triton X-100 0,1 %.		

Tabla 5b Inhibición de la unión de ^{125}I-IgG K1-18 con tubos recubiertos con TSHR por preparaciones de IgG K1-18, Fab K1-18, IgG K1-70 y Fab K1-70

Muestra de ensayo	**Inhibición de la unión (%) de Diluciones en tampón de ensayo (media ± DT)**	**Inhibición de la unión (%) de Diluciones en HBD (media ± DT)**
IgG K1-18		
100 µg/ml	94,5 ± 0,8	96,1 ± 0,0
30 µg/ml	93,8 ± 1,2	95,6 ± 0,8
10 µg/ml	92,5 ± 1,4	94,0 ± 1,2
3 µg/ml	93,0 ± 0,5	94,0 ± 0,3
1 µg/ml	92,8 ± 1,0	91,1 ± 0,5
0,3 µg/ml	90,9 ± 0,5	78,3 ± 3,4
0,1 µg/ml	78,9 ± 2,9	49,4 ± 2,3
0,03 µg/ml	39,3 ± 1,6	15,1 ± 2,9
0,01 µg/ml	14,9 ± 2,1	5,8 ± 5,5
0,003 µg/ml	2,9 ± 5,4	-0,3 ± 2,5
0,001 µg/ml	6,9 ± 5,1	2,7 ± 1,8
Fab K1-18		
100 µg/ml	86,2 ± 2,2	84,8 ± 0,9
30 µg/ml	83,0 ± 0,8	85,0 ± 0,8
10 µg/ml	81,8 ± 0,7	83,0 ± 1,7
3 µg/ml	81,9 ± 1,3	83,4 ± 1,1
1 µg/ml	77,5 ± 1,6	80,2 ± 1,1
0,3 µg/ml	71,1 ± 0,8	65,5 ± 1,5
0,1 µg/ml	56,7 ± 0,8	39,0 ± 2,3
0,03 µg/ml	24,8 ± 0,2	10,3 ± 2,2
0,01 µg/ml	8,8 ± 2,6	1,8 ± 2,0

0,003 µg/ml	0,8 ± 4,5	1,0 ± 1,6
0,001 µg/ml	-2,6 ± 5,2	-1,0 ± 3,4
IgG K1-70		
100 µg/ml	94,5 ± 0,6	95,3 ± 0,1
30 µg/ml	93,1 ± 1,0	93,9 ± 1,9
10 µg/ml	91,9 ± 0,4	95,1 ± 0,3
3 µg/ml	92,9 ± 0,9	94,1 ± 0,6
1 µg/ml	92,0 ± 0,7	92,9 ± 0,4
0,3 µg/ml	91,5 ± 0,2	82,2 ± 0,6
0,1 µg/ml	89,2 ± 1,5	55,6 ± 1,2
0,03 µg/ml	45,6 ± 2,8	17,8 ± 2,1
0,01 µg/ml	6,8 ± 1,0	6,1 ± 4,2
0,003 µg/ml	0,1 ± 2,2	2,1 ± 3,4
0,001 µg/ml	-1,7 ± 2,2	-0,0 ± 2,3
Fab K1-70		
100 µg/ml	93,3 ± 0,6	92,5 ± 0,3
30 µg/ml	92,2 ± 1,5	91,8 ± 2,1
10 µg/ml	92,4 ± 1,2	92,6 ± 0,4
3 µg/ml	91,1 ± 0,8	92,8 ± 1,1
1 µg/ml	91,0 ± 0,5	92,1 ± 0,2
0,3 µg/ml	89,6 ± 0,1	88,1 ± 1,1
0,1 µg/ml	87,6 ± 1,5	75,2 ± 1,1
0,03 µg/ml	68,8 ± 2,3	35,0 ± 3,5
0,01 µg/ml	25,6 ± 4,3	16,2 ± 1,2
0,003 µg/ml	4,1 ± 4,8	3,7 ± 2,6
0,001 µg/ml	-3,9 ± 0,8	-3,2 ± 4,0
Fab M22		
1 µg/ml	90,5 ± 0,7	91,8 ± 0,4
0,3 µg/ml	87,7 ± 4,0	87,8 ± 1,8
0,01 µg/ml	90,2 ± 0,6	77,4 ± 1,7
0,03 µg/ml	77,0 ± 1,1	39,5 ± 0,7
0,01 µg/ml	29,1 ± 6,0	10,5 ± 2,9
0,003 µg/ml	1,9 ± 3,1	1,0 ± 0,5
0,001 µg/ml	-7,3 ± 3,5	3,8 ± 2,6
IgG 4B4		
100 µg/ml	17,7 ± 1,8	-3,5 ± 2,2
10 µg/ml	-0,5 ± 2,1	0,6 ± 5,3
1 µg/ml	2,1 ± 1,5	-1,2 ± 1,5
Véase leyenda de la Tabla 5a para detalles. La unión de ^{125}I-IgG K1-18 en presencia de tampón de ensayo fue del 19,1 %. La unión de ^{125}I-IgG K1-18 en presencia del grupo de HBD fue del 15,3 %.		

Tabla 5c Inhibición de la unión de ^{125}I-IgG K1-18 con tubos recubiertos con TSHR por sueros de pacientes positivos para TRAb (estimulante y de bloqueo) y por K1 de suero de donante

Muestra de ensayo	**% de inhibición de la unión de ^{125}I-IgG K1-18**	**% de inhibición de la unión de ^{125}I-TSH**
G1	37,8	38,6
G2	43,1	31,5
G3	36,5	35,6
G4	44,1	47,1
G5	42,6	44,7
G6	54,5	52,1
G7	25,5	15,9
G8	48,2	41,8
G9	79,5	80,0
G10	63,1	68,7
G11	37,2	31,0
G12	37,2	29,7
G13	63,1	57,9
G14	56,4	49,3

G15	43,8	38,6
G16	44,0	42,9
G17	27,7	24,5
G18	44,5	39,1
G19	23,2	20,6
G20	54,4	38,4
HBD 1	1,9	-12,6
HBD 2	-1,2	-4,2
HBD 3	7,7	-5,4
HBD 4	5,7	-11,8
HBD 5	14,7	-4,7
HBD 6	11,8	1,8
HBD 7	0,0	-13,7
HBD 8	1,5	-12,8
HBD 9	0,2	-11,0
HBD 10	1,1	-10,6
suero de donante K1		
diluido 10x	59,3	67,2
diluido 20x	35,2	44,0
diluido 40x	14,2	24,8
diluido 80x	6,9	11,9
diluido 160x	5,1	2,7
diluido 320x	5,7	2,1
B1		
diluido 5x	88,1	91,5
diluido 10x	77,6	83,9
diluido 20x	57,1	65,8
diluido 40x	35,5	39,6
diluido 80x	18,7	20,7
diluido 160x	11,6	7,5
diluido 320x	5,4	-2,5
B2		
diluido 20x	90,3	93,5
diluido 40x	79,1	86,5
diluido 80x	58,7	68,7
diluido 160x	32,9	42,8
diluido 320x	32,6	20,4
diluido 640x	10,7	10,5
diluido 1280x	9,6	14,1
S1		
diluido 5x	80,6	82,0
diluido 10x	66,9	66,5
diluido 20x	52,0	47,1
diluido 40x	32,4	32,5
diluido 80x	13,6	17,4
diluido 160x	15,8	5,2
diluido 320x	10,2	2,3
S2		
diluido 5x	58,0	55,1
diluido 10x	41,5	33,7
diluido 20x	27,9	18,4
diluido 40x	19,5	9,5
diluido 80x	10,6	7,7
diluido 160x	6,7	-0,7
G1-G20 son sueros de pacientes con enfermedad de Graves positiva para TRAb. HBD 1-10 son sueros individuales de donantes de sangre sanos. B1 y B2 son sueros de pacientes con TRAb de tipo bloqueo. S1 y S2 son sueros de pacientes con TRAb de tipo estimulante.		

Tabla 5d Inhibición de la unión de ^{125}I-Fab K1-18 con tubos recubiertos con TSHR por preparaciones de IgG K1-18, Fab K1-18 e IgG K1-70

Muestra de ensayo	**Inhibición de la unión (%) de Diluciones en tampón de ensayo (media ± DT)**	**Inhibición de la unión (%) de Diluciones en HBD (media ± DT)**
IgG K1-18		
100 µg/ml	94,8 ± 0,8	96,0 ± 0,8
30 µg/ml	94,5 ± 0,8	95,7 ± 1,2
10 µg/ml	94,8 ± 2,6	94,5 ± 1,6
3 µg/ml	93,7 ± 0,5	94,0 ± 0,2
1 µg/ml	93,3 ± 0,7	91,9 ± 0,7
0,3 µg/ml	91,1 ± 0,9	83,5 ± 1,9
0,1 µg/ml	78,5 ± 2,5	57,0 ± 2,8
0,3 µg/ml	22,0 ± 1,4	23,5 ± 2,1
0,01 µg/ml	8,6 ± 1,4	11,0 ± 2,7
0,003 µg/ml	1,4 ± 1,7	9,0 ± 2,5
0,001 µg/ml	-3,0 ± 6,1	9,4 ± 5,3
Fab K1-18		
100 µg/ml	86,2 ± 3,3	84,8 ± 1,0
30 µg/ml	84,2 ± 2,6	82,6 ± 0,9
10 µg/ml	83,5 ± 3,0	81,6 ± 1,8
3 µg/ml	81,1 ± 0,1	82,8 ± 1,0
1 µg/ml	81,5 ± 3,8	79,2 ± 1,4
0,1 µg/ml	62,5 ± 0,9	43,9 ± 1,3
IgG M22		
100 µg/ml	94,9 ± 0,3	95,9 ± 0,2
30 µg/ml	93,9 ± 2,0	95,2 ± 2,4
10 µg/ml	95,3 ± 1,1	95,5 ± 0,2
3 µg/ml	94,4 ± 0,7	95,1 ± 0,4
1 µg/ml	93,4 ± 0,5	93,6 ± 1,0
0,3 µg/ml	92,5 ± 0,5	87,1 ± 0,6
0,1 µg/ml	69,8 ± 2,0	61,5 ± 1,4
0,03 µg/ml	14,7 ± 3,2	23,8 ± 1,9
0,01 µg/ml	8,0 ± 10,2	10,9 ± 2,5
0,003 µg/ml	9,0 ± 10,3	10,8 ± 5,8
0,001 µg/ml	2,9 ± 2,4	2,9 ± 3,7
Fab M22		
100 µg/ml	94,5 ± 0,4	94,5 ± 1,1
10 µg/ml	92,0 ± 2,1	92,8 ± 1,5
1 µg/ml	91,4 ± 0,5	92,8 ± 0,4
0,1 µg/ml	79,5 ± 1,2	84,5 ± 0,2
0,01 µg/ml	3,1 ± 3,3	20,4 ± 5,6
0,001 µg/ml	-0,7 ± 6,4	4,7 ± 3,9
IgG K1-70		
100 µg/ml	94,8 ± 2,2	95,6 ± 1,8
30 µg/ml	95,1 ± 0,4	95,5 ± 0,6
10 µg/ml	94,6 ± 1,0	95,8 ± 0,4
3 µg/ml	94,5 ± 0,5	95,3 ± 0,3
1 µg/ml	94,0 ± 0,5	94,0 ± 0,2
0,3 µg/ml	93,4 ± 0,6	87,7 ± 0,9
0,1 µg/ml	73,8 ± 0,6	60,1 ± 2,8
0,03 µg/ml	24,1 ± 5,8	28,7 ± 1,5
0,01 µg/ml	4,8 ± 3,5	11,7 ± 4,6
0,003 µg/ml	2,2 ± 2,2	6,4 ± 2,2
0,001 µg/ml	-3,9 ± 4,3	4,7 ± 3,5
IgG 4B4		
100 µg/ml	17,9 ± 3,9	2,7 ± 5,2
10 µg/ml	-1,35 ± 3,2	1,3 ± 0,7
1 µg/ml	-2,16 ± 0,6	5,5 ± 3,6

0,1 µg/ml	-4,5 ± 2,4	1,6 ± 1,7
0,01 µg/ml	-8,9 ± 1,3	1,9 ± 1,1
Fab 4B4		
100 µg/ml	-7,8 ± 3,5	-0,8 ± 2,2
10 µg/ml	-8,5 ± 1,4	1,6 ± 2,8
IgG 5C9		
100 µg/ml	85,2 ± 1,0	61,3 ± 1,6
10 µg/ml	63,8 ± 2,1	49,8 ± 1,6
1 µg/ml	52,5 ± 1,3	23,2 ± 1,9
0,1 µg/ml	27,7 ± 1,5	6,3 ± 0,4
0,01 µg/ml	3,0 ± 2,7	5,7 ± 8,8
IgG TSMAb 1		
100 µg/ml	67,0 ± 2,0	76,8 ± 1,5
10 µg/ml	61,1 ± 3,1	67,7 ± 5,0
1 µg/ml	48,5 ± 0,8	43,4 ± 1,6
0,1 µg/ml	13,1 ± 2,0	12,8 ± 2,7
0,01 µg/ml	-0,1 ± 2,6	6,3 ± 2,7
IgG TSMAb 2		
100 µg/ml	82,8 ± 1,8	83,9 ± 3,1
10 µg/ml	60,5 ± 2,5	77,1 ± 1,4
1 µg/ml	57,5 ± 0,9	63,1 ± 2,9
0,1 µg/ml	39,5 ± 1,4	32,1 ± 2,8
0,01 µg/ml	4,7 ± 4,2	6,5 ± 3,8
IgG TSMAb 3		
100 µg/ml	76,5 ± 2,4	78,5 ± 4,1
10 µg/ml	68,6 ± 1,3	72,4 ± 1,1
1 µg/ml	66,0 ± 1,9	59,4 ± 1,8
0,1 µg/ml	41,3 ± 1,2	19,7 ± 3,9
0,01 µg/ml	5,5 ± 0,4	1,4 ± 3,9
IgG TSMAb 4		
100 µg/ml	71,4 ± 1,5	82,7 ± 2,4
10 µg/ml	67,6 ± 0,6	80,5 ± 1,1
1 µg/ml	66,2 ± 0,2	70,3 ± 1,5
0,1 µg/ml	46,1 ± 0,6	31,1 ± 4,0
0,01 µg/ml	8,1 ± 2,1	2,5 ± 1,9
IgG TSMAb 5		
100 µg/ml	87,3 ± 0,9	86,4 ± 2,7
10 µg/ml	79,8 ± 1,3	81,1 ± 2,1
1 µg/ml	69,9 ± 0,9	75,9 ± 1,4
0,1 µg/ml	50,0 ± 3,0	44,1 ± 0,6
0,01 µg/ml	4,2 ± 2,5	3,3 ± 4,5
IgG TSMAb 6		
100 µg/ml	75,8 ± 2,5	77,5 ± 1,9
10 µg/ml	59,0 ± 0,7	75,4 ± 0,5
1 µg/ml	56,3 ± 4,0	70,0 ± 1,8
0,1 µg/ml	43,9 ± 0,8	40,2 ± 2,5
0,01 µg/ml	*5,6	7,1 ± 3,4
IgG TSMAb 7		
100 µg/ml	78,0 ± 0,4	77,4 ± 1,3
10 µg/ml	61,8 ± 2,2	72,5 ± 2,9
1 µg/ml	51,1 ± 1,5	62,8 ± 1,0
0,1 µg/ml	30,2 ± 1,2	31,3 ± 1,5
0,01 µg/ml	2,0 ± 7,0	5,6 ± 0,8
IgG 9D33		
100 µg/ml	81,5 ± 2,0	77,3 ± 2,2
10 µg/ml	69,5 ± 3,9	73,9 ± 0,9
1 µg/ml	66,5 ± 0,9	64,8 ± 0,7
0,1 µg/ml	48,6 ± 2,7	32,2 ± 1,1

0,01 µg/ml	7,9 ± 1,8	2,3 ± 3,0
IgG 5B3		
100 µg/ml	6,3 ± 4,5	-1,1 ± 4,8
10 µg/ml	0,6 ± 3,9	-0,1 ± 0,8
1 µg/ml	-0,9 ± 1,7	-3,1 ± 3,5
0,1 µg/ml	-3,6 ± 2,5	-8,3 ± 2,0
0,01 µg/ml	-0,0 ± 2,3	-8,6 ± 1,3
Véase leyenda de la Tabla 5a para detalles. La unión de ^{125}I-Fab K1-18 en presencia de tampón de ensayo fue del 10 %. La unión de ^{125}I-Fab K1-18 en presencia de grupo de HBD fue del 9,4 %.		

Tabla 6a Comparación de la estimulación de la producción de AMP cíclico por IgG K1-18, Fab K1-18 y Fab M22 en células CHO que expresan el TSHR

Muestra de ensayo	**Estimulación de la producción de AMP cíclico en tampón isotónico (media de pmol/ml de AMP cíclico ± DT)**	**Estimulación de la producción de AMP cíclico en tampón hipotónico (media de pmol/ml de AMP cíclico ± DT)**
Tampón de AMP cíclico	0,88 ± 0,12	1,48 ± 0,13
IgG K1-18		
1000 ng/ml	51,16 ± 5,29	67,90 ± 10,44
100 ng/ml	22,95 ± 2,90	64,95 ± 9,61
30 ng/ml	9,63 ± 0,76	50,72 ± 3,69
10 ng/ml	4,81 ± 0,22	31,66 ± 5,06
3 ng/ml	1,61 ± 0,77	12,55 ± 1,75
1 ng/ml	1,56 ± 0,40	4,08 ± 0,28
0,3 ng/ml	1,14 ± 0,10	2,32 ± 0,47
0,1 ng/ml	1,29 ± 0,31	1,56 ± 0,32
0,03 ng/ml	0,95 ± 0,04	1,26 ± 0,30
Fab K1-18		
1000 ng/ml	35,73 ± 2,25	66,94 ± 6,93
100 ng/ml	8,93 ± 0,18	* 53,22
30 ng/ml	2,97 ± 0,82	27,99 ± 6,25
10 ng/ml	1,65 ± 0,20	9,99 ± 3,52
3 ng/ml	1,14 ± 0,19	2,93 ± 0,17
1 ng/ml	0,79 ± 0,10	1,72 ± 0,82
0,3 ng/ml	0,71 ± 0,10	1,13 ± 0,24
0,1 ng/ml	0,84 ± 0,41	1,33 ± 0,53
0,03 ng/ml	0,50 ± 0,44	0,68 ± 0,18
Fab M22		
10 ng/ml	34,71 ± 1,43	57,41 ± 5,05
3 ng/ml	16,30 ± 1,49	55,34 ± 7,49
1 ng/ml	9,14 ± 0,82	29,80 ± 0,97
0,3 ng/ml	2,19 ± 0,19	10,08 ± 0,95
0,1 ng/ml	1,38 ± 0,07	3,83 ± 0,30
Los resultados mostrados son la media ± DT de determinaciones por triplicado. “Media de determinaciones por duplicado. Las muestras de ensayo se diluyeron en tampón de AMP cíclico.		

Tabla 6b Estimulación de la producción de AMP cíclico por IgG K1-18, IgG M22 y pTSH en células CHO que expresan el TSHR

Muestra de ensayo	**Concentración de producción de AMP cíclico (media de pmol/ml ± DT)**
Tampón de AMP	1,3 ± 0,2
IgG K1-18	
300 ng/ml	63,3 ± 3,7
100 ng/ml	62,6 ± 2,7
30 ng/ml	38,4 ± 3,1
10 ng/ml	25,0 ± 1,0
3 ng/ml	8,3 ± 0,5

1 ng/ml	3,0 ± 1,0
0,3 ng/ml	1,7 ± 0,3
0,1 ng/ml	0,9 ± 0,2
0,03 ng/ml	1,0 ± 0,2
0,01 ng/ml	1,0 ± 0,2
IgG M22	
100 ng/ml	64,6 ± 1,9
30 ng/ml	60,9 ± 3,5
10 ng/ml	50,3 ± 1,6
3 ng/ml	24,3 ± 2,3
1 ng/ml	8,1 ± 1,2
0,3 ng/ml	2,9 ± 0,9
pTSH	
3 ng/ml	55,4 ± 7,3
1 ng/ml	51,7 ± 3,6
0,3 ng/ml	18,5 ± 1,5
0,1 ng/ml	7,2 ± 0,6
0,03 ng/ml	2,4 ± 0,7
0,01 ng/ml	1,4 ± 0,3
Véase leyenda de la Tabla 6a para detalles.	

Tabla 6c Estimulación de la producción de AMP cíclico por la preparación de referencia de NIBSC 90/672 y por preparaciones de IgG y Fab K1-18 en comparación con IgG M22

Muestra de ensayo	**Concentración de AMP cíclico (media de pmol/ml ± DT)**	**unidades/l**	**unidades/mg**	**media de unidades/mg**
Tampón de AMP cíclico	1,36 ± 0,39			
NIBSC 90/672				
3 unidades/l	60,37 ± 3,73			
1 unidad/l	27,43 ± 3,52			
0,3 unidades/l	12,47 ± 0,23			
0,1 unidades/l	5,00 ± 0,69			
IgG K1-18				
100 ng/ml	73,05 ± 3,43			
30 ng/ml	63,68 ± 1,54			
10 ng/ml	41,91 ± 3,97	1,85	185	
3 ng/ml	16,87 ± 0,96	0,48	160	155
1 ng/ml	5,36 ± 0,68	0,12	120	
0,3 ng/ml	1,91 ± 0,45			
Fab K1-18				
100 ng/ml	51,38 ± 1,87	2,40	24	
30 ng/ml	22,25 ± 0,81	0,70	23	22
10 ng/ml	8,34 ± 1,91	0,18	18	
3 ng/ml	3,40 ± 0,52			
1 ng/ml	1,91 ± 0,30			
0,3 ng/ml	1,30 ± 0,32			
IgG M22				
10 ng/ml	58,88 ± 8,96	2,9	290	
3 ng/ml	24,57 ± 6,55	0,8	267	286
1 ng/ml	12,01 ± 2,52	0,3	300	
0,3 ng/ml	2,36 ± 0,29			
IgG 4B4				
10 ng/ml	1,00 ± 0,33			
1 ng/ml	1,09 ± 0,22			
Fab 4B4				
10 ng/ml	0,89 ± 0,11			
1 ng/ml	0,68*			

Véase leyenda de la Tabla 6a para detalles. 4B4 es un MAb humano para ácido glutámico descarboxilasa (control negativo). Las muestras de ensayo se diluyeron en tampón de AMP cíclico hipotónico.

Tabla 6d Comparación de la estimulación de la producción de AMP cíclico por TSH porcina (p), humana nativa (h) y humana recombinante (rh) en células CHO que expresan el TSHR

Muestra de ensayo	**Cíclico en tampón isotónico (media de pmol/ml ± DT)**	**Concentración de AMP cíclico en tampón hipotónico (media de pmol/ml ± DT)**
Tampón de AMP cíclico	1,3 ± 0,5	2,0 ± 0,1
pTSH		
20 ng/ml	73,9 ± 12,7	89,9 ± 10,1
3 ng/ml	46,6 ± 3,3	76,6 ± 0,0
2 ng/ml	49,5 ± 3,9	77,6 ± 9,2
1 ng/ml	37,8 ± 3,8	69,0 ± 1,4
0,3 ng/ml	14,3 ± 1,1	34,1 ± 2,8
0,1 ng/ml	4,0 ± 0,4	11,0 ± 0,6
0,03 ng/ml	2,0 ± 0,3	4,1 ± 0,3
0,01 ng/ml	1,4 ± 0,2	2,4 ± 0,2
hTSH nativa		
250 ng/ml	57,9 ± 7,2	79,3 ± 1,0
100 ng/ml	41,6 ± 3,0	74,4 ± 0,9
50 ng/ml	29,0 ± 0,8	69,4 ± 11,7
25 ng/ml	19,9 ± 1,2	55,2 ± 2,7
10 ng/ml	9,6 ± 1,7	37,8 ± 2,0
2,5 ng/ml	3,7 ± 0,4	11,6 ± 0,2
1 ng/ml	2,0 ± 1,2	6,1 ± 0,6
rhTSH		
250 ng/ml	46,2 ± 10,2	67,4 ± 4,6
100 ng/ml	35,4 ± 2,5	63,0 ± 7,9
50 ng/ml	24,5 ± 1,3	44,7 ± 4,3
25 ng/ml	14,4 ± 0,6	30,6 ± 1,4
10 ng/ml	6,2 ± 1,1	14,3 ± 1,2
2,5 ng/ml	2,1 ± 0,4	6,0 ± 1,9
1 ng/ml	1,4 ± 0,3	3,0 ± 0,3
Véase leyenda de la Tabla 6a para detalles. pTSH fue de RSR Ltd, Cardiff, CF23 8HE, RU. hTSH nativa fue una preparación de referencia de NIBSC 81/565. rhTSH fue una preparación de referencia de NIBSC 94/674.		

Tabla 6e Estimulación de la producción de AMP cíclico en células CHO transfectadas con TSHR por pTSH, IgG M22 e IgG K1-18 mezclados entre sí en diferentes combinaciones

Muestra de ensayo	**AMP cíclico (pmol/ml; media ± DT)**
Tampón de AMP cíclico	1,00 ± 0,72
IgG 5B3 10 ng/ml	1,58*
IgG 5B3 1 ng/ml	1,19*
IgG 5B3 0,1 ng/ml	1,53*
pTSH 0,1 ng/ml	11,01 ± 0,99
IgG M22 1 ng/ml	35,17 ± 6,38
pTSH 0,1 ng/ml + IgG M22 1 ng/ml	47,22 ± 3,89
pTSH 0,05 ng/ml	5,83*
IgG M22 0,5 ng/ml	20,20*
pTSH 0,05 ng/ml + IgG M22 0,5 ng/ml	25,99 ± 2,19
pTSH 0,1 ng/ml	11,01 ± 0,99
IgG K1-18 10 ng/ml	45,09 ± 6,15
pTSH 0,1 ng/ml + IgG K1-18 10 ng/ml	52,84 ± 6,76
pTSH 0,05 ng/ml	5,83*
IgG K1-18 5 ng/ml	29,95*
pTSH 0,05 ng/ml + IgG K1-18 5 ng/ml	29,87 ± 4,34
IgG K1-18 10 ng/ml	45,09 ± 6,15
IgG M221 ng/ml	35,17 ± 6,38
IgG K1-18 10 ng/ml + IgG M22 1 ng/ml	52,84 ± 6,76
IgG K1-18 5 ng/ml	29,95*

IgG M22 0,5 ng/ml	20,20*
IgG K1-18 5 ng/ml + IgG M22 0,5 ng/ml	44,01 ± 7,19
Véase leyenda de la Tabla 6a para detalles. 5B3 es un MAb humano para ácido glutámico descarboxilasa (control negativo). Las muestras del ensayo se diluyeron en tampón de AMP cíclico hipotónico.	

Tabla 6f Estimulación de la producción de AMP cíclico en células CHO transfectadas con TSHR por la preparación de referencia de NIBSC 90/672 y por IgG K1-18, suero de donante e IgG de suero de donante (experimento 1)

Muestra de ensayo	**Concentración de AMP cíclico (media de pmol/ml ± DT)**	**unidades/l**	**unidades/mg**	**media de unidades/mg**
Tampón de AMP cíclico	1,5 ± 0,3			
NIBSC 90/672				
3 unidades/l	37,6 ± 3,9			
1 unidad/l	19,0 ± 1,4			
0,3 unidades/l	6,8 ± 0,5			
0,1 unidades/l	2,7 ± 0,3			
IgG de donante K1				
30 µg/ml	7,7 ± 1,0	0,45	0,013	0,013
10 µg/ml	3,3 ± 0,2			
3 µg/ml	1,8 ± 0,3			
suero de donante K1				
diluido 10x	3,2 ± 0,4			
diluido 30x	4,7 ± 0,1	0,29		
diluido 100x	2,8 ± 0,0			
diluido 300x	2,4 ± 0,3			
suero de HBD				
diluido 10x	1,8 ± 0,1			
diluido 30x	1,7 ± 0,4			
diluido 100x	1,4 ± 0,4			
IgG de suero de HBD				
30 µg/ml	1,2 ± 0,2			
10 µg/ml	1,2 ± 0,2			
3 µg/ml	2,1 ± 0,2			
Véase leyenda de la Tabla 6a para detalles. HBD = suero de un donante de sangre sano (se aisló IgG de HBD del mismo suero). Las muestras de ensayo se diluyeron en tampón de AMP cíclico hipotónico.				

Tabla 6g Estimulación de la producción de AMP cíclico en células CHO transfectadas con TSHR por la preparación de referencia de NIBSC 90/672 y por IgG K1-18, suero de donante e IgG de suero de donante (experimento 2)

Muestra de ensayo	**Concentración de AMP cíclico (media de pmol/ml ± DT)**	**unidades/l**	**unidades/mg**	**media de unidades/mg**
Tampón de AMP cíclico	2,5*			
NIBSC 90/672				
3 unidades/l	64,6 ± 6,9			
1 unidad/l	36,4 ± 4,6			
0,3 unidades/l	10,2 ± 1,0			
0,1 unidades/l	4,3 ± 0,5			
IgG de donante K1				
30 µg/ml	15,6 ± 0,7	0,42	0,014	0,014
10 µg/ml	* 5,7			
3 µg/ml	2,2 ± 0,3			
suero de donante K1				
diluido 10x	6,9 ± 0,6			
diluido 30x	9,5 ± 0,7	0,28		

diluido 100x	6,6 ± 0,9			
diluido 300x	3,9 ± 2,4			
suero de HBD				
diluido 10x	3,0 ± 0,7			
diluido 30x	1,5 ± 1,5			
diluido 100x	2,1 ± 0,3			
IgG de suero de HBD				
30 µg/ml	2,0 ± 0,2			
10 µg/ml	2,1 ± 0,2			
3 µg/ml	2,3 ± 0,9			
Véase leyenda de la Tabla 6a para detalles. HBD = suero de un donante de sangre sano (se aisló IgG de HBD del mismo suero). Las muestras de ensayo se diluyeron en tampón de AMP cíclico hipotónico.				

Tabla 6h Inhibición de la actividad estimulante de TSHR de IgG K1-18 por MAb humanos IgG K1-70 y 5C9 con actividad antagonista de TSH

Muestra de ensayo	**Concentración de AMP cíclico (media de pmol/ml ± DT)**	**% de inhibición**
Tampón de AMP cíclico	1,6 ± 0,2	
IgG K1-70 100 µg/ml	1,1 ± 0,2	
IgG 5B3 100 µg/ml	1,6 ± 0,5	
IgG 5C9 100 µg/ml	1,0 ± 0,1	
IgG K1-18 10 ng/ml	50,0 ± 3,3	
IgG K1-18 10 ng/ml + IgG 5B3 100 µg/ml	61,1 ± 5,9	0
IgG K1-18 10 ng/ml + IgG K1-70 100 µg/ml	1,3 ± 1,7	97
IgG K1-18 10 ng/ml + IgG K1-70 50 µg/ml	0,9 ± 1,5	98
IgG K1-18 10 ng/ml + IgG K1-70 10 µg/ml	0,1 ± 0,0	100
IgG K1-18 10 ng/ml + IgG K1-70 5 µg/ml	0,0 ± 0,0	100
IgG K1-18 10 ng/ml + IgG K1-70 1 µg/ml	0,1 ± 0,0	100
IgG K1-18 10 ng/ml + IgG K1-70 0,5 µg/ml	0,0 ± 0,0	100
IgG K1-18 10 ng/ml + IgG K1-70 0,1 µg/ml	3,8 ± 1,0	92
IgG K1-18 10 ng/ml + IgG K1-70 0,01 µg/ml	48,6 ± 1,7	3
IgG K1-18 10 ng/ml + IgG K1-70 0,001 µg/ml	52,1 ± 11,4	0
IgG K1-18 10 ng/ml + IgG 5C9 100 µg/ml	0,1 ± 0,0	100
IgG K1-18 10 ng/ml + IgG 5C9 50 µg/ml	0,1*	100
IgG K1-18 10 ng/ml + IgG 5C9 10 µg/ml	1,4 ± 1,5	97
IgG K1-18 10 ng/ml + IgG 5C9 5 µg/ml	1,5 ± 2,4	97
IgG K1-18 10 ng/ml + IgG 5C9 1 µg/ml	0,9 ± 1,4	98
IgG K1-18 10 ng/ml + IgG 5C9 0,5 µg/ml	0,3*	99
IgG K1-18 10 ng/ml + IgG 5C9 0,1 µg/ml	4,4 ± 1,5	91
IgG K1-18 10 ng/ml + IgG 5C9 0,01 µg/ml	51,8 ± 4,9	0
IgG K1-18 10 ng/ml + IgG 5C9 0,001 µg/ml	40,4 ± 7,0	19

Véase leyenda de la Tabla 6a para detalles. 5B3 es un MAb humano para ácido glutámico descarboxilasa (control negativo). Las muestras de ensayo se diluyeron en tampón de AMP cíclico hipotónico.

Tabla 6i Inhibición de la estimulación por IgG K1-18 de la producción de AMP cíclico en células CHO transfectadas con TSHR por IgG K1-70 y 5C9 mezclados entre sí

Muestra de ensayo	**Concentración de AMP cíclico (pmol/ml; media ± DT)**	**% de inhibición**
Tampón de AMP cíclico	0,89 ± 0,15	
IgG K1-18 10 ng/ml	50,3 ± 4,97	
IgG 5B3 100 µg/ml	1,20 ± 0,24	
IgG 5C9 100 µg/ml	0,55 ± 0,14	
IgG K1-70 100 µg/ml	0,89 ± 0,13	
(IgG K1-70 + IgG 5C9)[a] 100 µg/ml	0,86 ± 0,17	
K1-18 10 ng/ml + IgG 5B3 100 µg/ml	52,8 ± 0,21	0
K1-18 10 ng/ml + IgG 5B3 10 µg/ml	48,5 ± 2,16	3,5
K1-18 10 ng/ml + IgG 5C9 100 µg/ml	0,66 ± 0,25	98,7
K1-18 10 ng/ml + IgG 5C9 10 µg/ml	0,21 ± 0,18	99,6
K1-18 10 ng/ml + IgG 5C9 1 µg/ml	0,29 ± 0,25	99,4
K1-18 10 ng/ml + IgG 5C9 0,1 µg/ml	0,50 ± 0,62	99,0
K1-18 10 ng/ml + IgG 5C9 0,01 µg/ml	37,7 ± 1,75	25,0
K1-18 10 ng/ml + IgG 5C9 0,001 µg/ml	51,2 ± 2,6	0
K1-18 10 ng/ml + IgG K1-70 100 µg/ml	0,74 ± 0,12	98,5
K1-18 10 ng/ml + IgG K1-70 10 µg/ml	0,38 ± 0,19	99,2
K1-18 10 ng/ml + IgG K1-70 1 µg/ml	0,37 ± 0,15	99,3
K1-18 10 ng/ml + IgG K1-70 0,1 µg/ml	1,88 ± 0,06	96,3
K1-18 10 ng/ml + IgG K1-70 0,01 µg/ml	40,4 ± 3,19	19,6
K1-18 10 ng/ml + K1-70 0,001 µg/ml	49,74 ± 1,73	1,0
K1-18 10 ng/ml + (IgG K1-70 + IgG 5C9)[a] 100 µg/ml	0,57 ± 0,18	98,9
K1-18 10 ng/ml + (IgG K1-70 + IgG 5C9)[a] 10 µg/ml	0,59 ± 0,11	98,8
K1-18 10 ng/ml + (IgG K1-70 + IgG 5C9)[a] 1 µg/ml	0,39 ± 0,09	99,2
K1-18 10 ng/ml + (IgG K1-70 + IgG 5C9)[a] 0,1 µg/ml	1,37 ± 0,92	97,3
K1-18 10 ng/ml + (IgG K1-70 + IgG 5C9)[a] 0,01 µg/ml	34,15 ± 0,62	32,0
18 10 ng/ml + (IgG K1-70 + IgG 5C9)[a] 0,001 µg/ml	37,4 ± 1,84	25,5
Véase leyenda de la Tabla 6a para detalles. 5B3 es un MAb humano para ácido glutámico descarboxilasa (control negativo). [a]Se muestra la concentración final total de la mezcla de IgG; es decir en el caso de (IgG K1-70 + IgG 5C9) 100 µg/ml la mezcla contiene IgG K1-70 50 µg/ml e IgG 5C9 50 µg/ml. En consecuencia, el efecto combinado de dos IgG a 100 µg/ml puede compararse con el efecto del IgG individual a la misma concentración (100 µg/ml). Las muestras de ensayo se diluyeron en tampón de AMP cíclico hipotónico.		

Tabla 6j Inhibición de la estimulación por IgG M22 de la producción de AMP cíclico en células CHO transfectadas con TSHR por IgG K1-70 y 5C9 mezclados entre sí

Muestra de ensayo	**Concentración de AMP cíclico (pmol/ml; media ± DT)**	**% de inhibición**
Tampón de AMP cíclico	1,8 ± 0,2	
IgG M22 3 ng/ml	44,4 ± 7,1	
IgG 5B3 100 µg/ml	2,3 ± 0,2	
IgG 5C9 100 µg/ml	1,7 ± 0,2	
IgG K1-70 100 µg/ml	1,8 ± 0,2	
(IgG K1-70 + IgG 5C9)[a] 100 µg/ml	1,9 ± 0,2	
IgG M22 3 ng/ml + IgG 5B3 100 µg/ml	51,3 ± 1,2	0
IgG M22 3 ng/ml + IgG 5B3 10 µg/ml	44,7 ± 4,3	0
IgG M22 3 ng/ml + IgG 5C9 100 µg/ml	1,3 ± 0,2	97,1
IgG M22 3 ng/ml + IgG 5C9 10 µg/ml	2,5 ± 1,6	94,4
IgG M22 3 ng/ml + IgG 5C9 1 µg/ml	1,3 ± 0,1	97,1
IgG M22 3 ng/ml + IgG 5C9 0,1 µg/ml	3,2 ± 0,5	92,8
IgG M22 3 ng/ml + IgG 5C9 0,01 µg/ml	33,2 ± 1,5	25,2
IgG M22 3 ng/ml + IgG 5C9 0,001 µg/ml	41,0 ± 1,9	7,7
IgG M22 3 ng/ml + IgG K1-70 100 µg/ml	1,4 ± 0,1	96,8
IgG M22 3 ng/ml + IgG K1-70 10 µg/ml	1,2 ± 0,1	97,3
IgG M22 3 ng/ml + IgG K1-70 1 µg/ml	1,5 ± 0,2	96,6
IgG M22 3 ng/ml + IgG K1-70 0,1 µg/ml	10,9 ± 3,7	75,5
IgG M22 3 ng/ml + IgG K1-70 0,01 µg/ml	38,4 ± 3,2	13,5
IgG M22 3 ng/ml + IgG K1-70 0,001 µg/ml	40,5 ± 1,3	8,8
IgG M22 3 ng/ml + (IgG K1-70 + IgG 5C9)[a] 100 µg/ml	1,7 ± 0,1	96,2
IgG M22 3 ng/ml +(IgG K1-70 + IgG 5C9)[a] 10 µg/ml	1,8 ± 0,2	95,9
IgG M22 3 ng/ml + (IgG K1-70 + IgG 5C9)[a] 1 µg/ml	1,4 ± 0,1	96,8
IgG M22 3 ng/ml + (IgG K1-70 + IgG 5C9)[a] 0,1 µg/ml	3,6 ± 0,4	91,9
IgG M22 3 ng/ml + (IgG K1-70 + IgG 5C9)[a] 0,01 µg/ml	39,1 ± 7,9	11,9
IgG M22 3 ng/ml + (IgG K1-70 + IgG 5C9)[a] 0,001 µg/ml	36,5 ± 2,8	17,8
Véase leyenda de la Tabla 6i para detalles.		

Tabla 6k Inhibición de la estimulación por IgG K1-18 de la producción de AMP cíclico en células CHO transfectadas con TSHR por IgG K1-70 y 9D33 mezclados entre sí

Muestra de ensayo	**Concentración de AMP cíclico (pmol/ml; media ± DT)**	**% de inhibición**
Tampón de AMP cíclico	1,5 ± 0,05	
IgG K1-18 10 ng/ml	37,0 ± 0,9	
IgG 5B3 100 µg/ml	1,3 ± 0,1	
IgG 9D33 100 µg/ml	2,0 ± 0,6	
IgG K1-70 100 µg/ml	1,3 ± 0,1	
(IgG K1-70 + IgG 9D33)[a] 100 µg/ml	1,3 ± 0,2	

IgG K1-18 10 ng/ml + IgG 5B3 100 µg/ml	41,9 ± 4,3	-13
IgG K1-18 10 ng/ml + IgG 5B3 10 µg/ml	35,4 ± 1,6	4
IgG K1-18 10 ng/ml + IgG 9D33 100 µg/ml	2,2 ± 0,7	94
IgG K1-18 10 ng/ml + IgG 9D33 10 µg/ml	1,9 ± 0,6	95
IgG K1-18 10 ng/ml + IgG 9D33 1 µg/ml	1,9 ± 0,2	95
IgG K1-18 10 ng/ml + IgG 9D33 0,1 µg/ml	5,3 ± 1,1	86
IgG K1-18 10 ng/ml + IgG 9D33 0,01 µg/ml	31,32 ± 3,3	15
IgG K1-18 10 ng/ml + IgG 9D33 0,001 µg/ml	35,8 ± 2,3	3
IgG K1-18 10 ng/ml + IgG K1-70 100 µg/ml	1,4 ± 0,4	96
IgG K1-18 10 ng/ml + IgG K1-70 10 µg/ml	0,9 ± 0,1	98
IgG K1-18 10 ng/ml + IgG K1-70 1 µg/ml	1,1 ± 0,5	97
IgG K1-18 10 ng/ml + IgG K1-70 0,1 µg/ml	1,7 ± 0,8	95
IgG K1-18 10 ng/ml + IgG K1-70 0,01 µg/ml	27,7 ± 0,8	25
IgG K1-18 10 ng/ml + IgG K1-70 0,001 µg/ml	37,4 ± 1,3	-1
IgG K1-18 10 ng/ml + (IgG K1-70 + IgG 9D33)[a] 100 µg/ml	1,2 ± 0,1	97
IgG K1-18 10 ng/ml + (IgG K1-70 + IgG 9D33)[a] 10 µg/ml	0,9 ± 0,2	98
IgG K1-18 10 ng/ml + (IgG K1-70 + IgG 9D33)[a] 1 µg/ml	1,1 ± 0,1	97
IgG K1-18 10 ng/ml + (IgG K1-70 + IgG 9D33)[a] 0,1 µg/ml	1,7 ± 0,05	95
IgG K1-18 10 ng/ml + (IgG K1-70 + IgG 9D33)[a] 0,01 µg/ml	29,4 ± 0,6	20
IgG K1-18 10 ng/ml + (IgG K1-70 + IgG 9D33)[a] 0,001 µg/ml	35,2 ± 1,7	5
Véase leyenda de la Tabla 6i para detalles. [a]Se muestra la concentración total final de mezcla de IgG; es decir en el caso de (IgG K1-70 + IgG 9D33) 100 µg/ml la mezcla contiene IgG K1-70 50 µg/ml e IgG 9D33 50 ng/ml. En consecuencia, el efecto combinado de dos IgG a 100 µg/ml puede compararse con el efecto del IgG individual a la misma concentración (100 µg/ml).		

Tabla 6l Inhibición de la estimulación por IgG M22 de la producción de AMP cíclico en células CHO transfectadas con TSHR por IgG K1-70 y 9D33 mezclados entre sí

Muestra de ensayo	**Concentración de AMP cíclico (pmol/ml; media ± DT)**	**% de inhibición**
Tampón de AMP cíclico	0,52 ± 0,3	
IgG M22 3 ng/ml	21,33 ± 1,3	
IgG 5B3 100 µg/ml	1,10 ± 0,3	
IgG 9D33 100 µg/ml	1,31 ± 0,4	
IgG K1-70 100 µg/ml	0,47 ± 0,1	
(IgG K1-70 + IgG 9D33)[a] 100 µg/ml	0,45 ± 0,02	
IgG M22 3 ng/ml + IgG 5B3 100 µg/ml	28,13 ± 3,9	0
IgG M22 3 ng/ml + IgG 5B3 10 µg/ml	21,55 ± 1,2	0
IgG M22 3 ng/ml + IgG 9D33 100 µg/ml	1,01 ± 0,18	95

IgG M22 3 ng/ml + IgG 9D33 10 µg/ml	1,20 ± 0,1	94
IgG M22 3 ng/ml + IgG 9D33 1 µg/ml	1,48 ± 0,1	93
IgG M22 3 ng/ml + IgG 9D33 0,1 µg/ml	7,19 ± 1,6	66
IgG M22 3 ng/ml + IgG 9D33 0,01 µg/ml	21,00 ± 1,25	2
IgG M22 3 ng/ml + IgG 9D33 0,001 µg/ml	19,36 ± 7,3	9
IgG M22 3 ng/ml + IgG K1-70 100 µg/ml	0,77 ± 0,3	96
IgG M22 3 ng/ml + IgG K1-70 10 µg/ml	0,72 ± 0,3	97
IgG M22 3 ng/ml + IgG K1-70 1 µg/ml	0,82 ± 0,1	96
IgG M22 3 ng/ml + IgG K1-70 0,1 µg/ml	4,82 ± 0,7	77
IgG M22 3 ng/ml + IgG K1-70 0,01 µg/ml	18,67 ± 1,9	12
IgG M22 3 ng/ml + IgG K1-70 0,001 µg/ml	19,82 ± 0,3	7
IgG M22 3 ng/ml + (IgG K1-70 + IgG 9D33)[a] 100 µg/ml	0,77 ± 0,1	96
IgG M22 3 ng/ml + (IgG K1-70 + IgG 9D33)[a] 10 µg/ml	0,56 ± 0,4	97
IgG M22 3 ng/ml + (IgG K1-70 + IgG 9D33)[a] 1 µg/ml	0,90 ± 0,4	96
IgG M22 3 ng/ml + (IgG K1-70 + IgG 9D33)[a] 0,1 µg/ml	3,34 ± 2,4	84
IgG M22 3 ng/ml + (IgG K1-70 + IgG 9D33)[a] 0,01 µg/ml	18,20 ± 2,0	15
IgG M22 3 ng/ml + (IgG K1-70 + IgG 9D33)[a] 0,001 µg/ml	21,09 ± 0,6	1
Véase leyenda de la Tabla 6i para detalles. [a]Se muestra la concentración total final de mezcla de IgG; es decir en el caso de (IgG K1-70 + IgG 9D33) 100 µg/ml la mezcla contiene IgG K1-70 50 µg/ml e IgG 9D33 50 µg/ml. En consecuencia, el efecto combinado de dos IgG a 100 µg/ml puede compararse con el efecto del IgG individual a la misma concentración (100 µg/ml).		

Tabla 6m Inhibición de la estimulación por pTSH de la producción de AMP cíclico en células CHO transfectadas con TSHR por IgG K1-70 y 9D33 mezclados entre sí

Muestra de ensayo	**Concentración de AMP cíclico (pmol/ml; media ± DT)**	**% de inhibición**
Tampón de AMP cíclico	6,04 ± 1,78	
pTSH 3 ng/ml	70,82 ± 1,75	
IgG 5B3 100 µg/ml	3,29 ± 0,18	
IgG 9D33 100 µg/ml	1,58 ± 0,25	
IgG K1-70 100 µg/ml	1,27 ± 0,17	
(IgG K1-70 + IgG 9D33)[a] 100 µg/ml	0,41 ± 0,68	
pTSH 3 ng/ml + IgG 5B3 100 µg/ml	65,74*	7
pTSH 3 ng/ml + IgG 5B3 10 µg/ml	65,97 ± 7,7	7
pTSH 3 ng/ml + IgG 9D33 100 µg/ml	3,26 ± 0,17	95
pTSH 3 ng/ml + IgG 9D33 10 µg/ml	9,17 ± 1,46	87
pTSH 3 ng/ml + IgG 9D33 1 µg/ml	23,60 ± 1,33	67

pTSH 3 ng/ml + IgG 9D33 0,1 µg/ml	50,73 ± 5,03	28
pTSH 3 ng/ml + IgG 9D33 0,01 µg/ml	67,60 ± 7,15	5
pTSH 3 ng/ml + IgG 9D33 0,001 µg/ml	61,65 ± 6,60	13
pTSH 3 ng/ml + IgG K1-70 100 µg/ml	1,46 ± 0,11	98
pTSH 3 ng/ml + IgG K1-70 10 µg/ml	1,52 ± 0,25	98
pTSH 3 ng/ml + IgG K1-70 1 µg/ml	1,70 ± 0,19	98
pTSH 3 ng/ml + IgG K1-70 0,1 µg/ml	27,50 ± 3,26	61
pTSH 3 ng/ml + IgG K1-70 0,01 µg/ml	74,70 ± 9,2	0
pTSH 3 ng/ml + IgG K1-70 0,001 µg/ml	86,95 ± 4,38	0
pTSH 3 ng/ml + (IgG K1-70 + IgG 9D33)[a] 100 µg/ml	1,69 ± 0,12	98
pTSH 3 ng/ml + (IgG K1-70 + IgG 9D33)[a] 10 µg/ml	1,39 ± 0,08	98
pTSH 3 ng/ml + (IgG K1-70 + IgG 9D33)[a] 1 µg/ml	1,90 ± 0,13	97
3 ng/ml pTSH + (IgG K1-70 + IgG 9D33)[a] 0,1 µg/ml	16,30 ± 1,16	77
pTSH 3 ng/ml +(IgG K1-70 + IgG 9D33)[a] 0,01 µg/ml	61,50 ± 5,06	13
pTSH 3 ng/ml + (IgG K1-70 + IgG 9D33)[a] 0,001 µg/ml	72,11 ± 5,5	0
Véase leyenda de la Tabla 6i para detalles. [a]Se muestra la concentración total final de mezcla de IgG; es decir en el caso de (IgG K1-70 + IgG 9D33) 100 µg/ml la mezcla contiene IgG K1-70 50 µg/ml e IgG 9D33 50 ng/ml. En consecuencia, el efecto combinado de dos IgG a 100 µg/ml puede compararse con el efecto del IgG individual a la misma concentración (100 µg/ml).		

Tabla 6n Efecto de suero de donante K1 y TRAb del suero con actividad de bloqueo en la actividad estimulante de TSH, IgG M22 e IgG K1-18

Muestra de ensayo	**Concentración de AMP cíclico (media de pmol/ml ± DT)**	**% de inhibición**
Tampón de AMP cíclico	0,9 ± 0,2	
pTSH 3 ng/ml	73,7 ± 6,0	
IgG M22 3 ng/ml	42,0 ± 9,5	
IgG K1-18 10 ng/ml	44,1 ± 3,3	
control de HBD	0,5 ± 0,4	
HBD + pTSH 3 ng/ml	99,4 ± 4,3	0
HBD + IgG M22 3 ng/ml	34,7 ± 3,9	0
HBD + IgG K1-18 10 ng/ml	22,0 ± 3,1	0
B1	2,0 ± 0,1	
B1 + pTSH 3 ng/ml	32,0 ± 5,2	67,8
B1 + IgG M22 3 ng/ml	4,5 ± 1,3	87,0
B1 + IgG K1-18 10 ng/ml	3,8 ± 1,2	82,7
B2	1,0 ± 0,7	
B2 + pTSH 3 ng/ml	1,7 ± 0,2	98,3
B2 + IgG M22 3 ng/ml	0,9 ± 0,1	97,4
B2 + IgG K1-18 10 ng/ml	0,6 ± 0,3	97,3
B3	0,4 ± 0,1	
B3 + pTSH 3 ng/ml	9,3 ± 2,2	90,6
B3 + IgG M22 3 ng/ml	4,9 ± 0,7	85,9
B3 + IgG K1-18 10 ng/ml	6,1 ± 0,6	72,3
Donante K1	3,8 ± 1,5	

K1 + pTSH 3 ng/ml	36,0 ± 3,7	63,8
K1 + IgG M22 3 ng/ml	6,9 ± 0,8	80,1
K1 + IgG K1-18 10 ng/ml	4,5 ± 0,2	79,5
Véase leyenda de la Tabla 6a para detalles. pTSH = TSH porcina. B1-B3 son sueros de pacientes con TRAb de tipo bloqueo. HBD = suero de donante de sangre sano. Las muestras de ensayo se diluyeron en tampón de AMP cíclico hipotónico.		

Tabla 7a Inhibición de la estimulación por TSH porcina (p) de la producción de AMP cíclico en células CHO transfectadas con TSHR por IgG K1-70 e IgG 5C9

Muestra de ensayo	**Concentración de AMP cíclico (media de pmol/ml ± DT)**	**% de inhibición**
Tampón de AMP cíclico solamente	1,6 ± 0,3	
pTSH 3 ng/ml	62,6 ± 3,9	0
IgG 5B3		
100 µ g/ml + pTSH 3 ng/ml	66,7 ± 3,7	0
10 µ g/ml + pTSH 3 ng/ml	67,8 ± 3,7	0
IgG K1-70		
3 µg/ml + pTSH 3 ng/ml	1,7 ± 0,6	97,3
1 ng/ml + pTSH 3 ng/ml	2,0 ± 0,2	96,8
0,3 µ g/ml + pTSH 3 ng/ml	2,5 ± 0,9	96,0
0,1 µg/ml + pTSH 3 ng/ml	5,8 ± 2,8	90,7
0,075 µg/ml + pTSH 3 ng/ml	11,6 ± 2,0	81,5
0,05 µg/ml + pTSH 3 ng/ml	31,4 ± 1,9	49,8
0,025 µg/ml + pTSH 3 ng/ml	50,5 ± 7,3	19,3
0,01 µg/ml + pTSH 3 ng/ml	60,1 ± 1,6	4,0
0,003 µg/ml + pTSH 3 ng/ml	59,5 ± 5,1	5,0
3 µg/ml + sin pTSH	0,8 ± 0,1	
IgG 5C9		
3 µg/ml + pTSH 3 ng/ml	4,5 ± 1,5	92,8
1 µg/ml + pTSH 3 ng/ml	4,8 ± 0,7	92,3
0,3 µ g/ml + pTSH 3 ng/ml	7,8 ± 2,1	87,5
0,1 µg/ml + pTSH 3 ng/ml	11,4 ± 1,1	81,8
0,0075 + 3	14,7 ± 0,6	76,5
0,05 µg/ml + pTSH 3 ng/ml	23,3 ± 2,9	62,8
0,025 µg/ml + pTSH 3 ng/ml	46,3 ± 4,6	26,0
0,01 µg/ml + pTSH 3 ng/ml	61,8 ± 4,8	1,0
0,003 µg/ml + pTSH 3 ng/ml	56,1 ± 7,5	10,4
3 µg/ml + sin pTSH	0,9 ± 0,1	
Los resultados mostrados son la media ± DT de determinaciones por triplicado. 5B3 es un MAb humano para ácido glutámico descarboxilasa (control negativo). Las muestras de ensayo se diluyeron en tampón de AMP cíclico hipotónico.		

Tabla 7b Inhibición de la estimulación por TSH porcina (p) de la producción de AMP cíclico en células CHO transfectadas con TSHR por preparaciones de IgG y Fab K1-70

Muestra de ensayo	**Concentración de AMP cíclico en medio hipotónico (media de pmol/ml ± DT)**	**Concentración de AMP cíclico en medio isotónico (media de pmol/ml ± DT)**
Tampón de AMP cíclico solamente	2,4 ± 0,4	0,7 ± 0,1
IgG 5B3 3 µg/ml	1,9 ± 0,3	0,5 ± 0,1
IgG K1-70 3 µg/ml	2,3 ± 0,9	0,5 ± 0,1
Fab K1-70 3 µg/ml	2,3 ± 0,8	0,8 ± 0,2
pTSH 3 ng/ml	65,2 ± 11,2	42,4 ± 1,1
IgG 5B3		
3 µg/ml + pTSH 3 ng/ml	75,7 ± 11,4	42,5 ± 2,8
1 µg/ml + pTSH 3 ng/ml	71,9 ± 14,3	39,5 ± 1,9
IgG K1-70		
3 µg/ml + pTSH 3 ng/ml	3,0 ± 1,2	1,1 ± 0,2
1 µg/ml + pTSH 3 ng/ml	4,0 ± 0,7	2,2 ± 0,2

0,3 µg/ml + pTSH 3 ng/ml	4,5 ± 0,6	8,2 ± 0,4
0,1 µg/ml + pTSH 3 ng/ml	6,4 ± 0,9	27,0 ± 3,5
0,075 µg/ml + pTSH 3 ng/ml	16,3 ± 1,3	33,3 ± 0,7
0,05 µg/ml + pTSH 3 ng/ml	24,5 ± 5,2	36,5 ± 2,2
0,025 µg/ml + pTSH 3 ng/ml	71,0 ± 4,5	38,1 ± 3,8
0,01 µg/ml + pTSH 3 ng/ml	64,0 ± 9,9	45,0 ± 3,0
0,003 µg/ml + pTSH 3 ng/ml	72,5 ± 16,2	40,8 ± 3,5
Fab K1-70		
3 µg/ml + pTSH 3 ng/ml	3,7 ± 0,3	1,8 ± 0,5
1 µg/ml + pTSH 3 ng/ml	3,8 ± 0,2	2,1 ± 0,8
0,3 µg/ml + pTSH 3 ng/ml	5,2 ± 1,0	5,6 ± 1,3
0,1 µg/ml + pTSH 3 ng/ml	12,9 ± 1,4	18,5 ± 2,1
0,075 µg/ml + pTSH 3 ng/ml	14,1 ± 1,0	22,4 ± 0,4
0,05 µg/ml + pTSH 3 ng/ml	28,9 ± 1,5	28,9 ± 1,1
0,025 µg/ml + pTSH 3 ng/ml	59,9 ± 5,8	42,4 ± 1,1
0,01 µg/ml + pTSH 3 ng/ml	58,8 ± 1,5	43,2 ± 4,0
0,003 µg/ml + pTSH 3 ng/ml	56,3 ± 6,0	41,2 ± 1,0
Véase leyenda de la Tabla 7a para detalles. Las muestras de ensayo se diluyeron en tampón de AMP cíclico.		

Tabla 7c El efecto de MAb de bloqueo de TSHR humano y de ratón (K1-70, 5C9 y 9D33) en la actividad constitutiva (es decir actividad basal) del TSHR

Muestra de ensayo	**Concentración de AMP cíclico (media de pmol/ml ± DT)**	**% de inhibición**
Tampón de AMP solamente	18,7 ± 2,3	0
IgG K1-70		
100 µg/ml	17,6 ± 1,6	6
10 µg/ml	17,3 ± 0,3	7
3 µg/ml	18,1 ± 0,7	3
1 µg/ml	16,8 ± 0,5	10
0,3 µg/ml	18,9 ± 1,2	0
0,1 µg/ml	19,6 ± 0,8	0
0,01 µg/ml	19,1 ± 2,6	0
0,001 µg/ml	20,3 ± 3,1	0
IgG 5C9		
100 µg/ml	9,0 ± 1,0	52
10 µg/ml	8,3 ± 0,9	56
3 µg/ml	6,9 ± 0,8	63
1 µg/ml	7,4 ± 1,3	61
0,3 g/ml	9,3 ± 1,2	50
0,1 µg/ml	16,3 ± 0,9	13
0,01 µg/ml	18,6 ± 1,7	1
0,001 µg/ml	19,1 ± 0,8	0
IgG 9D33		
100 µg/ml	38,0 ± 1,9	0
10 µg/ml	34,3 ± 1,4	0
3 µg/ml	32,3 ± 2,3	0
1 µg/ml	35,5 ± 4,3	0
0,3 µg/ml	26,4 ± 1,2	0
0,1 µg/ml	23,9 ± 2,7	0
0,01 µg/ml	20,3 ± 1,2	0

0,001 µg/ml	18,8 ± 2,1	0
Véase leyenda de la Tabla 7a para detalles. Los experimentos se llevaron a cabo usando la línea celular CHO que expresa TSHR de tipo silvestre a aproximadamente 5 x 10^5 receptores por célula.		

Tabla 7d Efecto del suero de donante K1 en la estimulación mediada por TSH del AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR

Muestra de ensayo	**Concentración de AMP cíclico (media de pmol/ml ± DT)**	**% de inhibición**
Tampón de AMP cíclico	1,7 ± 1,0	
pTSH 1 ng/ml	61,7 ± 4,3	
IgG K1-70 3 µg/ml	1,7 ± 0,1	
1 ng/ml + IgG K1-70 3	3,6 ± 0,6	94,2
pTSH 1 ng/ml + IgG K1-70 1 µg/ml	3,9 ± 0,1	93,7
pTSH 1 ng/ml + IgG K1-70 0,3 µg/ml	3,3 ± 0,4	94,7
pTSH 1 ng/ml + IgG K1-70 0,1 µg/ml	20,0 ± 1,2	67,6
pTSH 1 ng/ml + IgG K1-70 0,03 µg/ml	52,2 ± 11,2	18,2
pTSH 1 ng/ml + IgG K1-70 0,01 µg/ml	67,7 ± 3,7	0
pTSH 1 ng/ml + IgG K1-70 0,003 µg/ml	72,4 ± 5,5	0
pTSH 1 ng/ml + IgG K1-70 0,001 µg/ml	58,7 ± 2,2	4,9
pTSH 1 ng/ml + IgG K1-70 0,0003 µg/ml	66,2 ± 1,7	0
IgG 5B3 100 µg/ml	2,6 ± 0,2	
pTSH 1 ng/ml + IgG 5B3 100 µg/ml	79,3 ± 8,9	0
pTSH 1 ng/ml + IgG 5B3 10 µg/ml	80,7 ± 1,1	0
pTSH 1 ng/ml + suero de donante K1 diluido 10x	14,9 ± 1,2	75,9
pTSH 1 ng/ml + suero de donante K1 diluido 20x	51,6 ± 2,6	16,4
pTSH 1 ng/ml + suero de donante K1 diluido 40x	63,0 ± 3,4	0
pTSH 1 ng/ml + suero de donante K1 diluido 80x	64,4 ± 3,5	0
pTSH 1 ng/ml + suero de donante K1 diluido 160x	63,9 ± 3,6	0
suero de donante K1 diluido 10x	4,7 ± 0,3	
pTSH 1 ng/ml + HBD diluido 10x	101,3 ± 5,1	0
pTSH 1 ng/ml + HBD diluido 20x	88,6 ± 6,4	0
HBD diluido 10x	2,2 ± 1,0	
Véase leyenda de la Tabla 7a para detalles. HBD = grupo de sueros de donantes de sangre sanos. pTSH = TSH porcina.		

Tabla 7e Efecto de IgG K1-70 en la estimulación de la producción de AMP cíclico por TSH porcina (p), humana (h) y humana recombinante (rh) en células CHO que expresan el TSHR

Muestra de ensayo	**Concentración de AMP cíclico en medio hipotónico (media de pmol/ml ± DT)**	**Concentración de AMP cíclico en medio isotónico (media de pmol/ml ± DT)**
Tampón de AMP cíclico	2,5 ± 0,5	1,1 ± 0,4
IgG 5B3 100 µg/ml	2,2 ± 0,6	1,4 ± 0,5
IgG K1-70 100 µg/ml	2,5 ± 0,5	1,1 ± 0,2
3 ng/ml	48,1 ± 0,9	41,1 ± 2,2
pTSH 3 ng/ml + IgG K1-70 100 µg/ml	0,1 ± 0,0	1,3 ± 0,3
pTSH 3 ng/ml + IgG K1-70 10 µg/ml	0,2 ± 0,1	1,2 ± 0,3
pTSH 3 ng/ml + IgG K1-70 1 µg/ml	0,1*	2,0 ± 0,4
pTSH 3 ng/ml + IgG K1-70 0,1 µg/ml	3,3 ± 2,8	24,4 ± 1,2
pTSH 3 ng/ml + IgG K1-70 0,01 µg/ml	53,8 ± 3,4	39,7 ± 3,0
pTSH 3 ng/ml + IgG K1-70 0,001 µg/ml	44,9 ± 1,8	36,6 ± 5,8
hTSH 100	56,8 ± 0,1	42,3 ± 4,5
hTSH 100 ng/ml + IgG K1-70 100 µg/ml	0,1*	1,3 ± 0,3

hTSH 100 ng/ml + IgG K1-70 10 µg/ml	0,1 ± 0,0	1,0 ± 0,3
hTSH 100 ng/ml + IgG K1-70 1 µg/ml	0,2 ± 0,1	1,9 ± 0,2
100 ng/ml hTSH + IgG K1-70 0,1 µg/ml	0,1 ± 0,0	29,8 ± 1,5
hTSH 100 ng/ml + IgG K1-70 0,01 µg/ml	55,2*	37,9 ± 2,7
hTSH 100 ng/ml + IgG K1-70 0,001 µg/ml	55,0 ± 3,0	38,8 ± 2,8
rhTSH 100 ng/ml	37,8 ± 4,9	29,9 ± 2,3
rhTSH 100 ng/ml + IgG K1-70 100 µg/ml	0,3 ± 0,1	0,9 ± 0,1
rhTSH 100 ng/ml + IgG K1-70 10 µg/ml	0,2 ± 0,1	0,7 ± 0,2
rhTSH 100 ng/ml + IgG K1-70 1 µg/ml	0,3*	1,3 ± 0,6
rhTSH 100 ng/ml + IgG K1-70 0,1 µg/ml	0,3 ± 0,1	10,2 ± 0,9
rhTSH 100 ng/ml + IgG K1-70 0,01 µg/ml	27,3 ± 5,5	21,4 ± 1,0
rhTSH 100 ng/ml + IgG K1-70 0,001 µg/ml	30,8 ± 1,4	23,0 ± 3,8
rhTSH 100 ng/ml + IgG K1-70 100 µg/ml	36,7 ± 3,4	28,1 ± 1,5
Véase leyenda de la Tabla 7a para detalles. *media de determinaciones por duplicado. Las muestras de ensayo se diluyeron en tampón de AMP cíclico.		

Tabla 7f Efecto de IgG K1-70 en la estimulación mediada por IgG M22 de la producción de AMP cíclico en células CHO que expresan el TSHR

Muestra de ensayo	**Concentración de AMP cíclico (media de pmol/ml ± DT)**	**% de inhibición**
Tampón de AMP cíclico	1,4 ± 0,4	
IgG K1-70 100 µg/ml	1,1 ± 0,5	
IgG 5B3 100 µg/ml	1,2 ± 0,5	
IgG 5C9 100 µg/ml	0,5 ± 0,2	
IgG M22 3 ng/ml	33,1 ± 1,8	0
IgG M22 3 ng/ml + IgG 5B3 100 µg/ml	41,8 ± 5,3	0
IgG M22 3 ng/ml + IgG K1-70 100 µg/ml	0,6 ± 0,3	98,2
IgG M22 3 ng/ml + IgG K1-70 50 µg/ml	0,8 ± 0,4	97,6
IgG M22 3 ng/ml + IgG K1-70 10 µg/ml	0,6 ± 0,4	98,2
IgG M22 3 ng/ml + IgG K1-70 5 g/ml	0,1 ± 0,2	99,7
IgG M22 3 ng/ml + IgG K1-70 1 µg/ml	0,6 ± 0,2	98,2
IgG M22 3 ng/ml + IgG K1-70 0,5 µg/ml	0,5 ± 0,3	98,5
IgG M22 3 ng/ml + IgG K1-70 0,1 µg/ml	4,3 ± 2,4	87,0
IgG M22 3 ng/ml + IgG K1-70 0,01 µg/ml	33,0 ± 3,2	0
IgG M22 3 ng/ml + IgG K1-70 0,001 µg/ml	35,9 ± 3,2	0
IgG M22 3 ng/ml + IgG 5C9 100 µg/ml	0,4 ± 0,4	98,8
IgG M22 3 ng/ml + IgG 5C9 50 µg/ml	0,3 ± 0,1	99,1

IgG M22 3 ng/ml + IgG 5C9 10 µg/ml	0,3 ± 0,1	99,1
IgG M22 3 ng/ml + IgG 5C9 5 µg/ml	0,2 ± 0,2	99,4
IgG M22 3 ng/ml + IgG 5C9 1 µg/ml	0,8 ± 0,4	97,6
IgG M22 3 ng/ml + IgG 5C9 0,5 µg/ml	1,0 ± 0,1	97,0
IgG M22 3 ng/ml + IgG 5C9 0,1 µg/ml	2,9 ± 0,6	91,2
IgG M22 3 ng/ml + IgG 5C9 0,01 µg/ml	42,3 ± 7,1	0
IgG M22 3 ng/ml + IgG 5C9 0,001 µg/ml	39,3 ± 3,6	0
Véase leyenda de la Tabla 7a para detalles. HBD = sueros de donantes de sangre sanos.		

Tabla 7g Efecto de IgG K1-70 en la actividad estimulante de TSHR de sueros de pacientes positivos para TRAb (T1-T3)

Muestra de ensayo	**Concentración de AMP cíclico (media de pmol/ml ± DT)**	**% de inhibición**
Tampón de AMP cíclico	2,0 ± 0,6	
HBD	1,7 ± 0,2	
HBD + IgG 5B3 100 µg/ml	2,0 ± 0,1	
HBD + IgG K1-70 100 µg/ml	1,2 ± 0,1	
HBD + IgG 5C9 100 µg/ml	0,9 ± 0,3	
HBD + IgG 9D33 100 µg/ml	1,9 ± 0,1	
suero T1	99,8 ± 6,1	0
Suero T1 + IgG 5B3 100 µg/ml	94,9 ± 14,2	4,9
Suero T1 + IgG K1-70 100 µg/ml	1,4 ± 0,3	98,6
Suero T1 + IgG 5C9 100 µg/ml	1,3 ± 0,2	98,7
Suero T1 + IgG 9D33 100 µg/ml	4,6 ± 0,7	95,4
Suero T2	61,8 ± 6,3	0
Suero T2 + IgG 5B3 100 µg/ml	62,0 ± 14,6	0
Suero T2 + IgG K1-70 100 µg/ml	1,5 ± 0,1	97,6
Suero T2 + IgG 5C9 100 µg/ml	1,1 ± 0,3	98,2
Suero T2 + IgG 9D33 100 µg/ml	2,0 ± 0,2	96,8
Suero T3	63,3 ± 9,7	0
Suero T3 + IgG 5B3 100 µg/ml	54,2 ± 3,8	14,4
Suero T3 + IgG K1-70 100 µg/ml	1,2 ± 0,3	98,1
Suero T3 + IgG 5C9 100 µg/ml	1,4 ± 0,2	97,8
Suero T3 + IgG 9D33 100 µg/ml	3,7 ± 1,0	94,2
IgG 5B3 100 µg/ml	1,0 ± 0,4	
IgG K1-70 100 µg/ml	0,8 ± 0,1	
IgG 5C9 100 µg/ml	1,0 ± 0,5	
IgG 9D33 100 µg/ml	2,1 ± 0,5	
Véase leyenda de la Tabla 7a para detalles. HBD = grupo de sueros de donantes de sangre sanos. Los sueros se diluyeron hasta una concentración final de 1:10 en tampón de ensayo de AMP cíclico hipotónico.		

Tabla 7h Efecto de IgG K1-70 en la actividad estimulante de TSHR de sueros de pacientes positivos para TRAb (T4-T6)

Muestra de ensayo	**Concentración de AMP cíclico (media de pmol/ml ± DT)**	**% de inhibición**
Tampón de AMP cíclico	1,9 ± 0,4	
HBD	2,4 ± 0,1	

HBD + IgG 5B3 100 µg/ml	3,0 ± 0,1	
HBD + IgG K1-70 100 µg/ml	2,1 ± 0,2	
HBD + IgG 5C9 100 µg/ml	1,8 ± 0,9	
HBD + 9D33 100 µg/ml	3,9 ± 0,5	
Suero T4	78,9 ± 8,2	0
Suero T4 + IgG 5B3 100 µg/ml	55,0 ± 14,0	30,3
Suero T4 + IgG K1-70 100 µg/ml	3,0 ± 0,4	96,2
Suero T4 + IgG 5C9 100 µg/ml	1,9 ± 0,3	97,6
Suero T4 + 9D33 100 µg/ml	4,1 ± 1,1	94,8
Suero T5	66,6*	0
Suero T5 + IgG 5B3 100 µg/ml	66,7 ± 5,3	0
Suero T5 + IgG K1-70 100 µg/ml	1,6 ± 0,4	97,6
Suero T5 + IgG 5C9 100 µg/ml	1,1 ± 0,2	98,3
Suero T5 + 9D33 100 µg/ml	2,9 ± 0,2	95,6
Suero T6	83,0 ± 6,9	0
Suero T6 + IgG 5B3 100 µg/ml	81,5 ± 20,5	1,8
Suero T6 + IgG K1-70 100 µg/ml	2,5 ± 0,1	97,0
Suero T6 + IgG 5C9 100 µg/ml	1,8 ± 0,4	97,8
Suero T6 + 9D33 100 µg/ml	5,0 ± 1,0	94,0
IgG 5B3 100 µg/ml	2,6 ± 0,7	
IgG K1-70 100 µg/ml	1,4 ± 0,5	
IgG 5C9 100 µg/ml	1,2 ± 0,3	
9D33 100 µg/ml	2,0 ± 0,6	
Véase leyenda de la Tabla 7g para detalles. *Media de determinaciones por duplicado. HBD = grupo de sueros de donantes de sangre sanos.		

Tabla 7i Efecto de IgG K1-70 en la actividad estimulante de TSHR de sueros de pacientes positivos para TRAb (T7-T9)

Muestra de ensayo	**Concentración de AMP cíclico (media de pmol/ml ± DT)**	**% de inhibición**
Tampón de AMP cíclico	2,9 ± 1,1	
HBD	3,1 ± 0,4	
HBD + IgG 5B3 100 µg/ml	4,0 ± 0,4	
HBD + IgG K1-70 100 µg/ml	2,7 ± 0,1	
HBD + IgG 5C9 100 µg/ml	2,7 ± 1,4	
HBD + IgG 9D33 100 µg/ml	5,4 ± 0,3	
Suero T7	90,6*	
Suero T7 + IgG 5B3 100 µg/ml	91,9 ± 29,6	0
Suero T7 + IgG K1-70 100 µg/ml	3,2 ± 0,4	96,5
Suero T7 + IgG 5C9 100 µg/ml	2,1 ± 0,5	97,7
Suero T7 + IgG 9D33 100 µg/ml	6,3 ± 1,2	93,0
Suero T8	85,6*	0
Suero T8 + IgG 5B3 100 µg/ml	76,3 ± 10,7	10,9
Suero T8 + IgG K1-70 100 µg/ml	3,2 ± 0,5	96,3
Suero T8 + IgG 5C9 100 µg/ml	1,8 ± 0,3	97,9
Suero T8 + IgG 9D33 100 µg/ml	4,3 ± 0,6	95,0
Suero T9	56,4 ± 0,0	0
Suero T9 + IgG 5B3 100 µg/ml	53,2*	0
Suero T9 + IgG K1-70 100 µg/ml	5,2 ± 0,5	90,8
Suero T9 + 5C9 100	3,0 ± 0,4	94,7
Suero T9 + IgG 9D33 100 µg/ml	7,2 ± 1,1	87,2

IgG 5B3 100 µg/ml	2,7 ± 0,3	
IgG K1-70 100 µg/ml	1,6 ± 0,4	
IgG 5C9 100 µg/ml	1,0 ± 0,5	
IgG 9D33 100 µg/ml	2,4 ± 0,4	
Véase leyenda de la Tabla 7g para detalles. *Media de determinaciones por duplicado. HBD = grupo de sueros de donantes de sangre sanos.		

Tabla 7j Efecto de IgG K1-70 en la actividad estimulante de TSHR de sueros de pacientes positivos para TRAb (T10-T12)

Muestra de ensayo	**Concentración de AMP cíclico (media de pmol/ml ± DT)**	**% de inhibición**
Tampón de AMP cíclico	1,8 ± 0,2	
HBD	2,2 ± 0,2	
HBD + IgG 5B3 100 µg/ml	2,4 ± 0,4	
HBD + IgG K1-70 100 µg/ml	1,7 ± 0,0	
HBD + IgG 5C9 100 µg/ml	1,1 ± 0,3	
HBD + IgG 9D33 100 µg/ml	3,2 ± 0,6	
Suero T10	56,3 ± 5,2	0
Suero T10 + IgG 5B3 100 µg/ml	59,3 ± 7,1	0
Suero T10 + IgG K1-70 100 µg/ml	1,8 ± 0,2	96,8
Suero T10 + IgG 5C9 100 µg/ml	0,9 ± 0,1	98,4
Suero T10 + IgG 9D33 100 µg/ml	2,6 ± 0,3	95,4
Suero T11	41,0 ± 4,5	0
Suero T11 + IgG 5B3 100 µg/ml	39,7 ± 1,8	3,2
Suero T11 + IgG K1-70 100 µg/ml	2,0 ± 0,2	95,1
Suero T11 + IgG 5C9 100 µg/ml	37,5 ± 3,9	8,5
Suero T11 + IgG 9D33 100 µg/ml	5,3 ± 1,6	87,1
Suero T12	43,2 ± 3,1	0
Suero T12 + IgG 5B3 100 µg/ml	43,3 ± 4,0	0
Suero T12 + IgG K1-70 100 µg/ml	1,8 ± 0,0	95,8
Suero T12 + IgG 5C9 100 µg/ml	1,6 ± 0,7	96,3
Suero T12 + IgG 9D33 100 µg/ml	3,6 ± 0,1	91,7
IgG 5B3 100 µg/ml	2,0 ± 0,4	
IgG K1-70 100 µg/ml	1,1 ± 0,1	
IgG 5C9 100 µg/ml	0,9 ± 0,1	
IgG 9D33 100 µg/ml	1,9 ± 0,4	
Véase leyenda de la Tabla 7g para detalles. HBD = grupo de sueros de donantes de sangre sanos.		

Tabla 7k Efecto de IgG K1-70 en la actividad estimulante de TSHR de sueros de pacientes positivos para TRAb (T13-T15)

Muestra de ensayo	**Concentración de AMP cíclico (media de pmol/ml ± DT)**	**% de inhibición**
Tampón de AMP cíclico	1,6 ± 0,2	
HBD	2,2 ± 0,4	
HBD + IgG 5B3 100 µg/ml	5,1 ± 1,2	
HBD + IgG K1-70 100 µg/ml	2,1 ± 0,8	
HBD + IgG 5C9 100 µg/ml	1,0 ± 0,2	
HBD + IgG 9D33 100 µg/ml	3,3 ± 0,3	
Suero T13	48,5 ± 3,8	0
Suero T13 + IgG 5B3 100 µg/ml	37,6 ± 3,4	22,5
Suero T13 + IgG K1-70 100 µg/ml	2,1 ± 0,3	95,7

Suero T13 + IgG 5C9 100 µg/ml	1,2 ± 0,3	97,5
Suero T13 + IgG 9D33 100 µg/ml	3,8 ± 0,3	92,2
Suero T14	27,2 ± 3,6	0
Suero T14 + IgG 5B3 100 µg/ml	20,5 ± 2,3	24,6
Suero T14 + IgG K1-70 100 µg/ml	1,9 ± 0,4	
Suero T14 + IgG 5C9 100 µg/ml	1,4 ± 0,5	94,9
Suero T14 + IgG 9D33 100 µg/ml	2,8 ± 0,3	89,7
Suero T15	51,3*	0
Suero T15 + IgG 5B3 100 µg/ml	41,9 ± 4,0	18,3
Suero T15 + IgG K1-70 100 µg/ml	2,7 ± 0,1	94,7
Suero T15 + IgG 5C9 100 µg/ml	1,6 ± 0,3	96,9
Suero T15 + IgG 9D33 100 µg/ml	3,9 ± 0,2	92,4
IgG 5B3 100 µg/ml	4,1 ± 0,9	
IgG K1-70 100 µg/ml	2,6 ± 1,5	
IgG 5C9 100 µg/ml	0,9 ± 0,2	
IgG 9D33 100 µg/ml	2,3 ± 0,2	
Véase leyenda de la Tabla 7g para detalles. *media de determinaciones por duplicado. HBD = grupo de sueros de donantes de sangre sanos.		

Tabla 7l Efecto en la actividad estimulante de suero T5 de diferentes concentraciones de anticuerpos monoclonales de bloqueo de TSHR (K1-70, 5C9, 9D33)

Muestra de ensayo	**Concentración de AMP cíclico (media de pmol/ml ± DT)**	**% de inhibición**
Tampón de AMP cíclico	1,4 ± 0,5	
HBD diluido 10x	2,8 ± 0,7	
Suero T5 diluido 10x	63,9 ± 5,9	
IgG 5B3 (control negativo)		
100 µg/ml	1,1 ± 0,5	
100 µg/ml + T5	55,9 ± 5,5	12,5
10 µg/ml + T5	61,9 ± 2,6	3,1
1 µg/ml + T5	61,3 ± 5,5	4,1
0,1 µg/ml + T5	59,4*	7,0
IgG K1-70		
100 µg/ml	1,0 ± 0,3	
100 µg/ml + T5	1,4 ± 0,6	97,8
10 µg/ml + T5	0,9 ± 0,1	98,6
1 µg/ml + T5	1,4 ± 0,1	97,8
0,1 µg/ml + T5	8,3 ± 1,1	87,0
0,01 µg/ml + T5	52,4 ± 4,8	18,0
IgG 5C9		
100 µg/ml	1,1 ± 0,3	
100 µg/ml + T5	0,7 ± 0,1	98,9
10 µg/ml + T5	0,7 ± 0,0	98,9
1 µg/ml + T5	1,4 ± 0,5	97,8
0,1 µg/ml + T5	5,6 ± 0,3	91,2
0,01 µg/ml + T5	52,9 ± 2,0	17,2
IgG 9D33		
100 µg/ml	2,4 ± 0,2	
100 µg/ml + T5	3,0 ± 0,2	95,3
10 µg/ml + T5	2,3 ± 0,2	96,4

1 µg/ml + T5	4,1 ± 0,3	93,6
0,1 µg/ml + T5	28,3 ± 0,8	55,7
0,01 µg/ml + T5	49,2 ± 3,5	23,0
Véase leyenda de la Tabla 7a para detalles. T5 = Suero positivo para TRAb con actividad estimulante del tiroides; el suero T5 se diluyó hasta una concentración final de 1:10 en tampón de AMP cíclico hipotónico. HBD = grupo de sueros de donantes de sangre sanos.		

Tabla 7m Efecto en la actividad estimulante de suero T8 de diferentes concentraciones de anticuerpos monoclonales de bloqueo de TSHR (K1-70, 5C9, 9D33)

Muestra de ensayo	**Concentración de AMP cíclico (media de pmol/ml ± DT)**	**% de inhibición**
Tampón de AMP cíclico	1,7 ± 0,2	
HBD diluido 10x	2,5 ± 1,0	
Suero T8 diluido 10x	52,3 ± 10,5	
IgG 5B3		
100 µg/ml	2,1 ± 0,5	
100 µg/ml + T8	50,5 ± 3,1	3
10 µg/ml + T8	56,0 ± 14,7	0
1 µg/ml + T8	51,4 ± 2,7	2
0,1 µg/ml + T8	50,7 ± 10,2	3
IgG K1-70		
100 µg/ml	1,8 ± 0,2	
100 µg/ml + T8	2,4 ± 0,3	95
10 µg/ml + T8	2,1 ± 0,7	96
1 µg/ml + T8	2,5 ± 0,2	95
0,1 µg/ml + T8	5,8 ± 0,3	89
0,01 µg/ml + T8	63,4 ± 8,0	0
IgG 5C9		
100 µg/ml	1,2 ± 0,2	
100 µg/ml + T8	1,7 ± 0,8	97
10 µg/ml + T8	1,7 ± 0,2	97
1 µg/ml + T8	2,2 ± 0,3	96
0,1 µg/ml + T8	4,6 ± 0,5	91
0,01 µg/ml + T8	53,7 ± 7,1	0
IgG 9D33		
100 µg/ml	2,4 ± 0,5	
100 µg/ml + T8	3,6 ± 0,8	93
10 µg/ml + T8	3,7 ± 0,5	93
1 µg/ml + T8	4,7 ± 0,2	91
0,1 µg/ml + T8	22,9 ± 0,4	56
0,01 µg/ml + T8	45,8 ± 4,9	12
Véase leyenda de la Tabla 7a para detalles. T8 = Suero positivo para TRAb con actividad estimulante del receptor de TSH; el suero T8 se diluyó hasta una concentración final de 1:10 en tampón de AMP cíclico hipotónico. HBD = grupo de sueros de donantes de sangre sanos.		

Tabla 7n Efecto en la actividad estimulante de suero T11 de diferentes concentraciones de anticuerpos monoclonales de bloqueo de TSHR (K1-70, 5C9, 9D33)

Muestra de ensayo	**Concentración de AMP cíclico (media de pmol/ml ± DT)**	**% de inhibición**
Tampón de AMP cíclico	1,2 ± 0,4	
HBD diluido 10x	1,8 ± 0,4	
Suero T11 diluido 10x	25,2 ± 4,4	
IgG 5B3		
100 µg/ml	1,0 ± 0,2	
100 µg/ml + T11	18,4 ± 1,3	27,0
10 µg/ml + T11	18,8 ± 1,3	25,4
1 µg/ml + T11	19,8 ± 1,2	21,4
0,1 µg/ml + T11	17,7 ± 2,1	29,8
IgG K1-70		

100 µg/ml	0,9 ± 0,2	
100 µg/ml + T11	1,0 ± 0,3	96,0
10 µg/ml + T11	1,1 ± 0,1	95,6
1 µg/ml + T11	1,1 ± 0,1	95,6
0,1 µg/ml + T11	2,4 ± 0,3	90,5
0,01 µg/ml + T11	22,1 ± 0,8	12,3
IgG 5C9		
100 µg/ml	0,9 ± 0,1	
100 µg/ml + T11	22,4 ± 1,9	11,1
10 µg/ml + T11	21,7 ± 0,5	13,9
1 µg/ml + T11	19,4 ± 2,2	23,0
0,1 µg/ml + T11	20,2 ± 0,4	19,8
0,01 µg/ml + T11	24,1 ± 0,5	4,3
IgG 9D33		
100 µg/ml	1,3 ± 0,2	
100 µg/ml + T11	2,1 ± 0,1	94,8
10 µg/ml + T11	2,5 ± 0,1	90,1
1 µg/ml + T11	3,1 ± 0,3	87,7
0,1 µg/ml + T11	12,5 ± 0,3	50,4
0,01 µg/ml + T11	20,9 ± 0,3	17,1
Véase leyenda de la Tabla 7a para detalles. T11 = Suero positivo para TRAb con actividad estimulante del receptor de TSH; el suero T11 se diluyó hasta una concentración final de 1:10 en tampón de AMP cíclico hipotónico. HBD = grupo de sueros de donantes de sangre sanos.		

Tabla 7o Inhibición de la estimulación por TSH porcina (p) de la producción de AMP cíclico en células CHO transfectadas con TSHR por K1-70 y 5C9 mezclados entre sí

Muestra de ensayo	**Concentración de AMP cíclico (media de pmol/ml ± DT)**	**% de inhibición**
Tampón de AMP cíclico	0,6 ± 0,1	
pTSH 3 ng/ml	64,2 ± 3,5	
5B3 100 µg/ml	0,9 ± 0,2	
5C9 100 µg/ml	0,2 ± 0,0	
K1-70 100 µg/ml	0,6 ± 0,2	
(K1-70 + 5C9)[a] 100 µg/ml	0,7 ± 0,5	
pTSH 3 ng/ml + 5B3 100 µg/ml	63,9 ± 5,1	0,5
pTSH 3 ng/ml + 5B3 10 µg/ml	66,9 ± 6,5	0
pTSH 3 ng/ml + 5C9 100 µg/ml	0,5 ± 0,0	99,2
pTSH 3 ng/ml + 5C9 10 µg/ml	1,3 ± 0,4	98,0
pTSH 3 ng/ml + 5C9 1 µg/ml	4,2 ± 0,6	93,5
pTSH 3 ng/ml + 5C9 0,1 µg/ml	13,7 ± 4,9	78,7
pTSH 3 ng/ml + 5C9 0,01 µg/ml	64,6 ± 1,4	0
pTSH 3 ng/ml + 5C9 0,001 µg/ml	64,1 ± 7,3	0,2
pTSH 3 ng/ml + K1-70 100 µg/ml	0,7 ± 0,1	98,9
pTSH 3 ng/ml + K1-70 10 µg/ml	1,0 ± 0,6	98,4
pTSH 3 ng/ml + K1-70 1 µg/ml	0,7 ± 0,4	98,9
pTSH 3 ng/ml + K1-70 0,1 µg/ml	5,9 ± 2,8	90,8
pTSH 3 ng/ml + K1-70 0,01 µg/ml	52,0 ± 3,0	19,0
pTSH 3 ng/ml + K1-70 0,001 µg/ml	59,4 ± 3,7	7,5
pTSH 3 ng/ml + (K1-70 + 5C9)[a] 100 µg/ml	1,1 ± 0,4	98,3

pTSH 3 ng/ml + (K1-70 + 5C9)[a] 10 μg/ml	0,5 ± 0,1	99,2
pTSH 3 ng/ml + (K1-70 + 5C9)[a] 1 μg/ml	2,5 ± 0,3	96,1
pTSH 3 ng/ml + (K1-70 + 5C9)[a] 0,1 μg/ml	9,4 ± 4,0	85,4
pTSH 3 ng/ml + (K1-70 + 5C9)[a] 0,01 g/ml	49,4 ± 2,9	23,0
pTSH 3 ng/ml + (K1-70 + 5C9)[a] 0,001 μg/ml	48,3 ± 4,8	24,8
Véase leyenda de la Tabla 7a para detalles. K1-70, 5C9 y 5B3: se usaron IgG purificados de los MAb en todos los experimentos. [a]En algunos experimentos los MAb se mezclaron en proporciones iguales y la concentración mostrada para una mezcla representa la cantidad total de IgG añadida, es decir: (K1-70 + 5C9) 100 μg/ml = 50 μg/ml de K1-70 + 50 μg/ml de 5C9 usado en el experimento.		

Tabla 7p El efecto de IgG K1-70 y 5C9 mezclados entre sí en la actividad constitutiva (es decir actividad basal) del TSHR

Muestra de ensayo	**Concentración de AMP cíclico (media de pmol/ml ± DT)**	**% de inhibición**
Tampón de AMP cíclico solamente	58,04 ± 8,52	
IgG 5C9 0,1 μg/ml	68,21 ± 2,81	0
IgG 5C9 0,2 μg/ml	58,75 ± 3,92	0
IgG 5C9 1 μg/ml	31,40 ± 0,89	45,9
IgG 5C9 2 μg/ml	31,75 ± 2,73	45,3
IgG K1-70 0,01 μg/ml	92,24 ± 3,92	0
IgG K1-70 0,1 μg/ml	62,77 ± 2,18	0
IgG K1-70 0,2 μg/ml	58,75 ± 3,92	0
IgG K1-70 1 μg/ml	61,52 ± 5,04	0
IgG K1-70 2 μg/ml	52,12 ± 1,84	10,2
IgG 5B3 0,01 μg/ml	58,16 ± 9,42	0
IgG 5B3 0,1 μg/ml	58,75 ± 3,92	0
IgG 5B3 0,2 μg/ml	53,30 ± 3,36	8,2
IgG 5B3 1 μg/ml	54,39 ± 2,62	6,3
IgG 5B3 2 μg/ml	50,57 ± 2,39	12,9
IgG 5C9 0,01 μg/ml + IgG K1-70[a]	83,80 ± 5,12	0
IgG 5C9 0,1 μg/ml + IgG K1-70[a]	76,28 ± 1,72	0
IgG 5C9 0,2 μg/ml + IgG K1-70[a]	71,85 ± 5,96	0
IgG 5C9 1 μg/ml + IgG K1-70[a]	67,70 ± 12,58	0
IgG 5C9 2 μg/ml + IgG K1-70[a]	55,28 ± 6,17	4,8
IgG 5C9 0,01 μg/ml + IgG 5B3[a]	73,53 ± 4,31	0
IgG 5C9 0,1 μg/ml + IgG 5B3[a]	82,26 ± 12,07	0
IgG 5C9 0,2 μg/ml + IgG 5B3[a]	62,03 ± 1,22	0
IgG 5C9 1 μg/ml + IgG 5B3[a]	36,49 ± 1,10	37,1
IgG 5C9 2 μg/ml + IgG 5B3[a]	27,78 ± 2,96	52,1
Véase leyenda de la Tabla 7a para detalles. Los experimentos se llevaron a cabo usando células CHO que expresaban TSHR de tipo silvestre a aproximadamente a 5 x 10^5 receptores por células. [a]Se muestra la concentración total final de la mezcla de IgG; es decir en el caso de IgG K1-70 + IgG 5C9 2 μg/ml, la mezcla contiene IgG K1-70 1 μg/ml e IgG 5C9 1 μg/ml. En consecuencia, el efecto combinado de dos IgG a 2 μg/ml puede compararse con el efecto del IgG individual a la misma concentración (2 μg/ml).		

Tabla 8a Niveles de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Lys58 mutado a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-18) con actividad agonista de TSH

	AMP cíclico producido (pmol/mlpmol/ml) media ± DT (n = 3)		
	TSHR de tipo silvestre	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**

Tampón de ensayo de AMP cíclico	2,32 ± 0,37	8,23 ± 0,00	355
K1-18			
0,3 ng/ml	4,69 ± 0,95	12,02 ± 1,52	256
1 ng/ml	8,95 ± 0,18	19,35 ± 3,45	216
3 ng/ml	25,47 ± 4,30	43,07 ± 13,04	169
10 ng/ml	66,57 ± 3,17	69,61 ± 1,25	105
30 ng/ml	84,18 ± 11,86	79,39 ± 9,40	94
100 ng/ml	98,12 ± 5,31	102,88 ± 3,31	105
TSH			
0,01 ng/ml	3,11 ± 1,09	7,16 ± 0,97	230
0,03 ng/ml	4,43 ± 0,67	10,00 ± 0,29	226
0,1 ng/ml	10,11 ± 1,27	17,24 ± 1,77	171
0,3 ng/ml	41,25 ± 5,41	45,94 ± 1,43	111
1 ng/ml	74,52 ± 3,07	75,22*	101
3 ng/ml	95,34 ± 6,60	83,71 ± 7,10	88
Los resultados mostrados son la media ± DT de determinaciones por triplicado. *determinación por duplicado. Muestra diluidas en tampón de AMP cíclico hipotónico.			

Tabla 8b Niveles de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Arg80 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-18) con actividad agonista de TSH

	AMP cíclico producido (pmol/mlpmol/ml) media ± DT (n = 3)		
	TSHR de tipo silvestre	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico	1,65 ± 0,40	4,76 ± 1,30	288
K1-18			
0,3 ng/ml	2,46 ± 0,49	4,59 ± 0,41	187
1 ng/ml	5,11 ± 0,77	7,22 ± 0,69	141
3 ng/ml	10,65 ± 1,17	13,81 ± 2,53	130
10 ng/ml	31,34 ± 5,31	31,72 ± 1,53	101
30 ng/ml	50,15 ± 6,02	45,47 ± 3,59	91
100 ng/ml	66,30 ± 6,93	64,50 ± 0,51	97
TSH			
0,01 ng/ml	2,00 ± 0,81	4,06 ± 0,36	203
0,03 ng/ml	3,68 ± 0,28	6,19 ± 0,95	168
0,1 ng/ml	9,10 ± 1,19	13,31 ± 1,94	146
0,3 ng/ml	22,19 ± 1,46	27,66 ± 2,20	125
1 ng/ml	57,48 ± 4,57	54,55 ± 10,40	95
3 ng/ml	58,48 ± 8,87	56,95 ± 3,97	97
Véase leyenda de la Tabla 8a para detalles.			

Tabla 8c Niveles de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Tyr82 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-18) con actividad agonista de TSH

	AMP cíclico producido (pmol/mlpmol/ml) media ± DT (n = 3)		
	TSHR de tipo silvestre	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico	0,52 ± 0,09	1,88 ± 0,25	362
K1-18			
0,3 ng/ml	1,39 ± 0,10	4,72 ± 0,95	340
1 ng/ml	2,95 ± 0,51	5,48 ± 0,91	186
3 ng/ml	7,22 ± 1,08	13,26 ± 1,61	184
10 ng/ml	26,07 ± 1,15	28,73 ± 2,65	110
30 ng/ml	36,96 ± 2,55	41,91 ± 5,06	113
100 ng/ml	50,72 ± 6,93	57,64 ± 1,84	114
TSH			
0,01 ng/ml	1,01 ± 0,42	2,60 ± 0,44	257

0,03 ng/ml	4,39 ± 1,65	4,10 ± 0,63	93
0,1 ng/ml	9,67 ± 1,07	9,64 ± 1,49	100
0,3 ng/ml	29,80 ± 2,51	33,66 ± 4,57	113
1 ng/ml	53,34 ± 4,68	49,96 ± 0,72	94
3 ng/ml	56,56 ± 4,76	61,34 ± 4,96	108
Véase leyenda de la Tabla 8a para detalles.			

Tabla 8d Niveles de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Glu107 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-18) con actividad agonista de TSH

	AMP cíclico producido (pmol/mlpmol/ml) media ± DT (n = 3)		
	TSHR de tipo silvestre	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico	0,91 ± 0,15	7,16 ± 0,17	787
K1-18 (ng/ml)			
0,3 ng/ml	1,78 ± 0,20	9,30 ± 1,48	522
1 ng/ml	3,73 ± 0,09	10,96 ± 0,69	294
3 ng/ml	11,06 ± 1,45	20,55 ± 3,83	186
10 ng/ml	30,04 ± 2,34	31,49 ± 2,70	105
30 ng/ml	49,28 ± 3,28	40,92 ± 2,03	83
100 ng/ml	57,80 ± 5,23	53,62 ± 3,86	93
TSH (ng/ml)			
0,01 ng/ml	1,41 ± 0,10	8,20 ± 1,87	582
0,03 ng/ml	1,99 ± 0,09	8,92 ± 2,93	448
0,1 ng/ml	5,54 ± 0,60	8,24 ± 0,60	149
0,3 ng/ml	16,27 ± 4,48	15,72 ± 0,81	97
1 ng/ml	44,20 ± 3,64	30,22 ± 2,62	68
3 ng/ml	53,86 ± 7,00	43,91 ± 2,61	82
Véase leyenda de la Tabla 8a para detalles.			

Tabla 8e Niveles de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Arg109 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-18) con actividad agonista de TSH

	AMP cíclico producido (pmol/mlpmol/ml) media ± DT (n = 3)		
	TSHR de tipo silvestre	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico	1,75 ± 0,35	3,42 ± 0,41	195
K1-18 (ng/ml)			
0,3 ng/ml	2,66 ± 0,13	5,31 ± 0,11	200
1 ng/ml	5,81 ± 0,13	9,39 ± 0,88	162
3 ng/ml	12,86 ± 0,77	17,99 ± 3,94	140
10 ng/ml	40,46 ± 1,76	40,55 ± 3,48	100
30 ng/ml	58,91 ± 9,28	50,84 ± 1,01	86
100 ng/ml	66,01 ± 4,85	59,9 ± 1,25	91
TSH (ng/ml)			
0,01 ng/ml	2,74 ± 0,37	3,15 ± 0,22	115
0,03 ng/ml	4,24 ± 0,24	4,92 ± 0,54	116
0,1 ng/ml	9,39 ± 1,16	8,39 ± 0,46	89
0,3 ng/ml	39,63 ± 2,57	39,17 ± 1,70	99
1 ng/ml	61,19 ± 8,50	43,82 ± 1,69	72
3 ng/ml	70,6 ± 10,03	55,16 ± 2,59	78
Véase leyenda de la Tabla 8a para detalles.			

Tabla 8f Niveles de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Lys129 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-18) con actividad agonista de TSH

	AMP cíclico producido (pmol/mlpmol/ml) media ± DT (n = 3)		
	TSHR de tipo silvestre	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico	1,72 ± 0,44	2,69 ± 0,25	156
K1-18			
0,3 ng/ml	2,49 ± 0,34	3,24 ± 0,03	130
1 ng/ml	4,78 ± 0,88	5,53 ± 1,04	116
3 ng/ml	12,22 ± 0,32	10,58 ± 0,61	87
10 ng/ml	30,88 ± 3,70	23,53 ± 1,04	76
30 ng/ml	44,61 ± 4,59	33,46 ± 2,66	75
100 ng/ml	52,57 ± 1,30	52,88 ± 2,31	101
TSH			
0,01 ng/ml	2,01 ± 0,40	2,69 ± 0,44	134
0,03 ng/ml	3,32 ± 0,26	5,34 ± 0,05	161
0,1 ng/ml	9,69 ± 0,91	12,69 ± 1,06	131
0,3 ng/ml	26,14 ± 2,72	29,0 ± 1,07	111
1 ng/ml	46,33 ± 2,29	40,78 ± 5,20	88
3 ng/ml	48,07 ± 2,77	48,50 ± 5,38	101
Véase leyenda de la Tabla 8a para detalles.			

Tabla 8g Niveles de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Phe130 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-18) con actividad agonista de TSH

	AMP cíclico producido (pmol/mlpmol/ml) media ± DT (n = 3)		
	TSHR de tipo silvestre	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico	1,96 ± 0,22	3,38 ± 0,47	172
K1-18			
0,3 ng/ml	3,23 ± 0,26	4,01 ± 0,03	124
1 ng/ml	6,24 ± 0,70	6,71 ± 0,35	108
3 ng/ml	15,42 ± 1,00	14,89 ± 12,46	97
10 ng/ml	49,72 ± 5,36	36,36 ± 2,23	73
30 ng/ml	51,57 ± 8,02	54,0 ± 2,20	66
100 ng/ml	98,73 ± 8,67	78,11 ± 7,43	79
TSH			
0,01 ng/ml	2,28 ± 0,15	3,05 ± 0,29	134
0,03 ng/ml	3,77 ± 0,83	4,12 ± 0,55	109
0,1 ng/ml	9,55 ± 0,15	9,61 ± 1,14	101
0,3 ng/ml	28,77 ± 1,08	35,64 ± 3,00	124
1 ng/ml	76,83 ± 10,33	66,16 ± 4,97	86
3 ng/ml	93,08 ± 7,22	80,37 ± 3,05	86
Véase leyenda de la Tabla 8a para detalles.			

Tabla 8h Niveles de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Phe134 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-18) con actividad agonista de TSH

	AMP cíclico producido (pmol/ml) media ± DT (n = 3)		
	TSHR de tipo silvestre	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico	1,85 ± 0,37	4,62 ± 0,89	250
K1-18			
0,3 ng/ml	2,44 ± 0,12	2,71 ± 0,65	234
1 ng/ml	5,97 ± 0,63	9,56 ± 0,52	160
3 ng/ml	13,43 ± 0,46	24,24 ± 1,93	180
10 ng/ml	35,49 ± 1,71	43,41 ± 1,29	122
30 ng/ml	46,48 ± 3,34	66,25 ± 11,73	143
100 ng/ml	58,93 ± 10,42	78,69 ± 6,43	134
TSH			

0,01 ng/ml	2,50 ± 0,43	4,73 ± 0,24	189
0,03 ng/ml	4,29 ± 0,33	6,05 ± 0,21	141
0,1 ng/ml	10,60 ± 0,56	12,70 ± 2,22	120
0,3 ng/ml	28,93 ± 3,07	27,28 ± 1,96	94
1 ng/ml	52,55 ± 3,97	53,68 ± 4,76	102
3 ng/ml	61,09 ± 8,26	61,51 ± 0,99	101
Véase leyenda de la Tabla 8a para detalles.			

Tabla 8i Niveles de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Lys183 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-18) con actividad agonista de TSH

	AMP cíclico producido (pmol/ml) media ± DT (n = 3)		
	TSHR de tipo silvestre	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Experimento 1			
Tampón de ensayo de AMP cíclico	1,49 ± 0,31	4,54 ± 0,23	305
K1-18			
0,3 ng/ml	2,67 ± 0,30	4,41 ± 0,07	165
1 ng/ml	5,69 ± 0,26	4,72 ± 0,53	83
3 ng/ml	14,43 ± 2,30	4,55 ± 0,32	32
10 ng/ml	43,94 ± 2,59	4,73 ± 0,57	11
30 ng/ml	73,60 ± 9,07	4,58 ± 0,29	6
100 ng/ml	84,59 ± 5,65	5,31 ± 1,38	6
TSH			
0,01 ng/ml	1,80 ± 0,13	4,95 ± 0,23	275
0,03 ng/ml	3,91 ± 0,06	6,94 ± 1,04	177
0,1 ng/ml	8,92 ± 1,47	13,04 ± 1,12	146
0,3 ng/ml	33,01 ± 3,49	34,95 ± 1,12	106
1 ng/ml	76,07 ± 4,42	57,18 ± 2,97	75
3 ng/ml	86,17 ± 2,02	69,15 ± 3,34	80
Experimento 2			
Tampón de ensayo de AMP cíclico	0,53 ± 0,27	3,72 ± 0,19	702
K1-18			
0,3 ng/ml	1,93 ± 0,92	3,25 ± 0,23	168
1 ng/ml	3,59 ± 0,47	2,77 ± 1,32	77
3 ng/ml	6,56 ± 2,29	3,24 ± 0,63	49
10 ng/ml	27,79 ± 1,77	0,58 ± 0,89	2
30 ng/ml	46,16 ± 5,72	1,97 ± 0,11	4
100 ng/ml	61,78 ± 3,78	0,92 ± 1,17	1
TSH			
0,01 ng/ml	1,30 ± 0,20	3,73 ± 0,10	287
0,03 ng/ml	3,00 ± 0,12	5,37 ± 0,31	179
0,1 ng/ml	6,69 ± 0,41	10,08 ± 0,82	151
0,3 ng/ml	26,22 ± 6,92	27,84 ± 2,8	106
1 ng/ml	68,12 ± 15,71	55,78 ± 2,52	82
3 ng/ml	69,75 ± 13,30	72,17 ± 8,74	103
Véase leyenda de la Tabla 8a para detalles.			

Tabla 8j Niveles de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Asp203 mutado a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-18) con actividad agonista de TSH

	AMP cíclico producido (pmol/ml) media ± DT (n = 3)		
	TSHR de tipo silvestre	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico	1,64 ± 0,17	6,06 ± 0,16	370
K1-18			
0,3 ng/ml	2,68 ± 0,21	8,14 ± 0,24	304

1 ng/ml	5,60 ± 0,27	12,54 ± 0,46	224
3 ng/ml	11,54 ± 2,20	26,08 ± 2,19	226
10 ng/ml	38,16 ± 0,90	49,54 ± 2,38	130
30 ng/ml	60,04 ± 6,18	67,45 ± 4,04	112
100 ng/ml	76,63 ± 4,54	78,94 ± 3,75	103
TSH			
0,01 ng/ml	2,29 ± 0,18	5,30 ± 0,53	231
0,03 ng/ml	3,56 ± 0,21	7,13 ± 0,29	200
0,1 ng/ml	8,45 ± 0,07	13,02 ± 2,00	154
0,3 ng/ml	26,33 ± 1,63	33,77 ± 1,37	128
1 ng/ml	65,72 ± 5,74	58,56 ± 3,02	89
3 ng/ml	77,11 ± 4,86	69,26 ± 0,68	90
Véase leyenda de la Tabla 8a para detalles.			

Tabla 8k Niveles de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Arg255 mutada a Asp. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-18) con actividad agonista de TSH

	AMP cíclico producido (pmol/ml) media ± DT (n = 3)		
	TSHR de tipo silvestre	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Experimento 1			
Tampón de ensayo de AMP cíclico	2,65 ± 0,20	1,89 ± 0,28	71
K1-18			
0,3 ng/ml	4,40 ± 0,67	1,93 ± 0,23	44
1 ng/ml	8,93 ± 2,17	2,19 ± 0,25	25
3 ng/ml	16,31 ± 1,29	4,14 ± 0,95	25
10 ng/ml	42,50 ± 3,42	7,87 ± 0,53	19
30 ng/ml	49,10 ± 9,27	15,59 ± 1,15	32
100 ng/ml	55,17 ± 10,84	31,58 ± 6,83	57
TSH			
0,01 ng/ml	4,36 ± 1,05	2,59 ± 0,31	59
0,03 ng/ml	v9,19 ± 1,74	6,47 ± 0,10	70
0,1 ng/ml	26,86 ± 2,67	19,18 ± 2,69	71
0,3 ng/ml	42,03 ± 6,15	51,67 ± 3,38	123
1 ng/ml	60,08 ± 4,20	68,59 ± 7,07	114
3 ng/ml	61,27 ± 2,99	57,72 ± 9,50	94
Experimento 2			
Tampón de ensayo de AMP cíclico	1,80 ± 0,14	2,35 ± 0,45	131
K1-18			
0,3 ng/ml	2,26 ± 0,22	2,13 ± 0,19	94
1 ng/ml	5,21 ± 0,60	1,93 ± 0,67	37
3 ng/ml	11,23 ± 1,35	3,49 ± 0,08	31
10 ng/ml	30,58 ± 1,89	6,08 ± 0,93	20
30 ng/ml	51,91 ± 5,11	7,96 ± 0,29	15
100 ng/ml	67,17 ± 5,84	20,23 ± 0,48	30
TSH			
0,01 ng/ml	2,21 ± 0,25	1,49 ± 0,25	67
0,03 ng/ml	3,61 ± 0,28	2,81 ± 0,38	78
0,1 ng/ml	7,86 ± 3,02	6,92 ± 0,35	88
0,3 ng/ml	27,07 ± 2,08	21,24*	78
1 ng/ml	54,24 ± 5,41	41,06 ± 1,0	76
3 ng/ml	58,14 ± 3,02	52,35 ± 3,20	90
Experimento 3			
Tampón de ensayo de AMP cíclico	4,02 ± 0,14	5,88 ± 0,27	146
K1-18			

0,3 ng/ml	5,65 ± 0,61	5,76 ± 0,33	102
1 ng/ml	9,40 ± 0,97	5,93 ± 0	63
3 ng/ml	21,39 ± 0,55	6,06 ± 0,40	28
10 ng/ml	67,31 ± 4,56	9,44 ± 0,82	14
30 ng/ml	131,53 ± 5,0	13,46 ± 1,25	10
100 ng/ml	226,28 ± 15,17	30,07 ± 5,98	13
TSH			
0,01 ng/ml	5,19 ± 0,15	6,46 ± 0,13	124
0,03 ng/ml	9,82 ± 0,96	9,44 ± 0,27	96
0,1 ng/ml	24,96*	22,74 ± 2,24	91
0,3 ng/ml	91,70 ± 3,45	68,89 ± 3,12	75
1 ng/ml	191,94 ± 11,08	154,26 ± 4,66	80
3 ng/ml	226,42 ± 16,78	201,17 ± 16,22	89
Véase leyenda de la Tabla 8a para detalles.			

Tabla 9a Producción de AMP cíclico inducida por TSH en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Lys58 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-70) con actividad antagonista de TSH

Experimento 1			
	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n=3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico solamente	1,86 ± 0,41	5,03 ± 0,29	270
TSH[b]	68,83 ± 0,70	78,46 ± 4,71	114
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	82,85 ± 10,89	81,62 ± 5,07	99
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	80,67 ± 13,25	81,61 ± 5,04	101
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	92,76 ± 13,12	104,76 ± 7,65	113
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	82,54 ± 2,17	108,22 ± 8,17	131
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	4,26 ± 0,83	85,28 ± 6,13	2002
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	1,56 ± 0,20	61,47 ± 2,61	3940
K1-70 10 µg + TSH[b]	1,72 ± 0,34	33,11 ± 4,67	1925
K1-70 100 µg + TSH[b]	1,58 ± 0,05	18,75 ± 4,91	1187
K1-70 100 µg	1,04 ± 0,61	4,06 ± 0,66	390
TSH (2)	74,30 ± 18,86	85,20 ± 4,48	115
	% de inhibición de la estimulación de TSH[c]		
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	
5B3 10 µg/ml	0	0	
5B3 100 µg/ml	0	0	
K1-70 0,001 µg	0	0	
K1-70 0,01 µg/ml	0	0	
K1-70 0,1 µg/ml	94	0	
K1-70 1 µg/ml	98	22	
K1-70 10 µg/ml	98	58	
K1-70 100 µg/ml	98	76	
TSH (2)	0	0	
Experimento 2			
Cíclico	**AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n=3)**		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico solamente	1,49 ± 0,21	3,68 ± 0,45	247
TSH[b]	97,87 ± 4,55	96,77 ± 9,54	99
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	105,71 ± 16,43	92,91 ± 1,17	88
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	90,43 ± 5,84	95,85 ± 6,56	106
K1-70 0,001 µg+TSH[b]	101,80 ± 13,32	105,33 ± 11,55	103

K1-70 0,01 µg + TSH[b]	115,21 ± 7,84	107,32 ± 11,90	93
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	8,94 ± 2,47	83,06 ± 10,21	929
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	1,71 ± 0,40	60,95 ± 3,72	3564
K1-70 10 µg + TSH[b]	1,27 ± 0,47	25,12 ± 4,15	1978
K1-70 100 µg + TSH[b]	1,31 ± 0,33	17,34 ± 1,35	1324
K1-70 100 µg	1,38 ± 1,81	2,56 ± 0,20	186
TSH (2)	102,41 ± 6,78	95,84 ± 1,30	94

	% de inhibición de la estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**
5B3 10 µg/ml	0	4
5B3 100 µg/ml	8	1
K1-70 0,001 µg	0	0
K1-70 0,01 µg/ml	0	0
K1-70 0,1 µg/ml	91	14
K1-70 1 µg/ml	98	37
K1-70 10 µg/ml	99	74
K1-70 100 µg/ml	99	82
TSH (2)	0	1

[a]Muestras de ensayo en tampón de ensayo de AMP cíclico hipotónico.
[b]Concentración final de TSH = 3 ng/ml
[c] % de inhibición = 100 x [1 - (AMP cíclico en presencia de muestras de ensayo y TSH/AMP cíclico en presencia de tampón de AMP cíclico y TSH)], 5B3 es un anticuerpo monoclonal humano para GAD (control negativo para K1-70)

Tabla 9b Producción de AMP cíclico inducida por TSH en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Arg80 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-70) con actividad antagonista de TSH

	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n=3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico solamente	3,44 ± 0,35	4,01 ± 0,07	117
TSH[b]	85,04 ± 5,88	105,33 ± 10,10	124
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	103,34 ± 14,25	104,97 ± 12,48	102
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	94,76 ± 19,53	101,43 ± 4,34	107
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	79,24 ± 9,29	90,78 ± 8,65	115
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	83,30 ± 7,42	99,26 ± 7,04	119
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	40,75 ± 8,82	38,83 ± 8,04	95
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	5,0 ± 0,72	6,71 ± 1,42	134
K1-70 10 µg + TSH[b]	3,17 ± 0,18	5,14 ± 1,43	162
K1-70 100 µg + TSH[b]	4,67 ± 0,32	4,83 ± 0,25	103
K1-70 100 µg	2,98 ± 0,13	3,19 ± 0,51	107
TSH (2)	93,53 ± 17,83	88,18 ± 2,24	94

	% de inhibición de la estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**
5B3 10 µg/ml	0	0,3
5B3 100 µg/ml	0	4
K1-70 0,001 µg	7	14
K1-70 0,01 µg/ml	2	6
K1-70 0,1 µg/ml	52	63
K1-70 11 µg/ml	94	94
K1-70 10 µg/ml	96	95
K1-70 100 µg/ml	95	95
TSH (2)	0	16

Véase leyenda de la Tabla 9a para detalles.

Tabla 9c Producción de AMP cíclico inducida por TSH en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Tyr82 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-70) con actividad antagonista de TSH

Experimento 1			
	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n=3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico solamente	1,38 ± 0,19	2,00 ± 0,22	145
TSH[b]	153,65 ± 17,41	165,92 ± 11,45	108
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	163,14 ± 13,71	139,01 ± 5,40	85
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	146,23 ± 19,81	139,28 ± 11,07	95
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	172,63 ± 16,69	103,81 ± 9,73	60
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	146,19 ± 29,10	99,95 ± 12,23	68
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	21,73 ± 3,85	69,85 ± 16,62	321
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	1,88 ± 0,24	31,82 ± 3,29	1696
K1-70 10 µg + TSH[b]	1,35 ± 0,26	11,74 ± 1,33	870
K1-70 100 µg + TSH[b]	1,05 ± 0,07	7,88 ± 2,09	750
K1-70 100 µg	0,84 ± 0,12	1,81 ± 0,13	215
TSH (2)	159,76 ± 4,28	92,29 ± 5,79	58
	% de inhibición de la estimulación de TSH[c]		
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	
5B3 10 µg/ml	0	16	
5B3 100 µg/ml	5	16	
K1-70 0,001 µg	0	62	
K1-70 0,01 µg/ml	5	40	
K1-70 0,1 µg/ml	86	60	
K1-70 1 µg/ml	99	81	
K1-70 10 µg/ml	99	93	
K1-70 100 µg/ml	99	95	
TSH (2)	0	44	
Experimento 2			
	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n=3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico solamente	0,62 ± 0,16	5,67 ± 0,29	915
TSH[b]	59,91 ± 5,85	74,61 ± 6,62	125
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	73,66 ± 23,18	71,92 ± 5,39	96
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	68,87 ± 10,44	68,46 ± 3,41	99
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	97,15 ± 2,87	89,47 ± 9,17	92
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	81,95 ± 4,74	95,68 ± 7,62	117
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	5,79 ± 0,68	50,57 ± 19,35	873
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	1,01 ± 0,36	14,55 ± 0,65	1440
K1-70 10 µg + TSH[b]	1,02 ± 0,19	9,07 ± 0,70	889
K1-70 100 µg + TSH[b]	1,00 ± 0,19	7,28 ± 0,44	728
K1-70 100 µg	0,84 ± 0,14	5,32 ± 0,74	633
TSH (2)	61,54 ± 7,58	57,87 ± 1,52	94
	% de inhibición de la estimulación de TSH[c]		
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	
5B3 10 µg/ml	0	4	
5B3 100 µg/ml	0	8	
K1-70 0,001 g	0	0	
K1-70 0,01 µg/ml	0	0	
K1-70 0,1 µg/ml	90	32	

K1-70 1 µg/ml	98	80
K1-70 10 µg/ml	98	88
K1-70 100 µg/ml	98	90
TSH (2)	0	22
Véase leyenda de la Tabla 9a para detalles.		

Tabla 9d Producción de AMP cíclico inducida por TSH en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Glu107 mutado a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-70) con actividad antagonista de TSH

	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n=3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico solamente	1,60 ± 0,19	5,29 ± 0,36	331
TSH[b]	76,22 ± 4,52	83,70 ± 3,92	110
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	85,30 ± 5,68	70,93 ± 5,64	83
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	81,64 ± 5,48	66,84 ± 7,24	82
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	103,6 ± 5,93	94,45 ± 8,21	91
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	89,43 ± 19,6	82,88 ± 4,50	93
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	12,10 ± 2,22	4,97 ± 0,59	41
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	1,71 ± 0,32	2,71 ± 0,05	158
K1-70 10 µg + TSH[b]	1,49 ± 0,16	2,45 ± 0,13	164
K1-70 100 µg + TSH[b]	1,86 ± 0,23	2,75 ± 0,17	148
K1-70 100 µg	1,60 ± 0,07	1,80 ± 0,30	113
TSH (2)	93,75 ± 9,25	73,24 ± 5,57	78

	% de inhibición de la estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**
5B3 10 µg/ml	0	15
5B3 100 µg/ml	0	17
K1-70 0,001 µg	0	0
K1-70 0,01 µg/ml	0	1
K1-70 0,1 µg/ml	84	94
K1-70 1 µg/ml	98	97
K1-70 10 µg/ml	98	97
K1-70 100 µg/ml	98	97
TSH (2)	0	12
Véase leyenda de la Tabla 9a para detalles.		

Tabla 9e Producción de AMP cíclico inducida por TSH en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Arg109 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-70) con actividad antagonista de TSH

Experimento 1			
	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n=3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico solamente	1,94 ± 0,35	4,42 ± 0,55	228
TSH[b]	67,67 ± 4,90	32,90 ± 2,55	49
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	65,84 ± 1,73	34,41 ± 1,67	52
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	68,54 ± 1,22	34,51 ± 5,03	50
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	66,99 ± 8,59	34,24 ± 0,25	51
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	66,85 ± 2,02	32,56 ± 1,04	49
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	6,41 ± 0,32	24,84 ± 1,94	388
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	1,60 ± 0,28	24,45 ± 0,49	1528
K1-70 10 µg + TSH[b]	1,51 ± 0,08	18,92 ± 2,16	1253
K1-70 100 µg + TSH[b]	1,36 ± 0,17	14,05 ± 3,4	1033
K1-70 100 µg	1,48 ± 0,1	3,39 ± 0,29	229
TSH (2)	67,54 ± 2,56	33,30 ± 2,27	49

	% de inhibición de la estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**
5B3 10 µg/ml	3	0
5B3 100 µg/ml	0	0
K1-70 0,001 µg	1	0
K1-70 0,01 µg/ml	1	0
K1-70 0,1 µg/ml	91	24
K1-70 1 µg/ml	98	26
K1-70 10 µg/ml	98	42
K1-70 100 µg/ml	98	57
TSH (2)	0,1	0

Experimento 2

	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n=3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico solamente	0,89 ± 0,19	1,61 ± 0,14	181
TSH[b]	60,73 ± 7,97	53,41 ± 3,69	88
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	68,59 ± 2,26	60,65 ± 0,63	88
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	66,50 ± 2,55	56,57 ± 3,26	85
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	55,89 ± 6,77	61,82 ± 17,17	111
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	61,90 ± 1,57	46,01 ± 0,91	74
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	5,54 ± 1,21	30,32 ± 3,35	547
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	1,32 ± 0,21	25,25 ± 1,54	1913
K1-70 10 µg + TSH[b]	0,97*	14,80 ± 0	1526
K1-70 100 µg + TSH[b]	0,88 ± 0,11	9,14 ± 0,91	1039
K1-70 100 µg	1,02 ± 0,06	126 ± 0,41	124
TSH (2)	67,80 ± 3,83	50,39 ± 2,52	74

*Determinación por duplicado

	% de inhibición de la estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**
5B3 10 µg/ml	0	0
5B3 100 µg/ml	0	0
K1-70 0,001 µg	8	0
K1-70 0,01 µg/ml	0	14
K1-70 0,1 µg/ml	91	43
K1-70 1,0 µg/ml	98	53
K1-70 10 µg/ml	98	72
K1-70 100 µg/ml	99	83
TSH (2)	0	6

Véase leyenda de la Tabla 9a para detalles.

Tabla 9f Producción de AMP cíclico inducida por TSH en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Lys129 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-70) con actividad antagonista de TSH

	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n=3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico solamente	3,10 ± 2,74	3,37 ± 0,85	109
TSH[b]	50,03 ± 3,0	49,2 ± 6,7	98
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	53,88 ± 3,67	50,5 ± 3,43	94
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	52,60 ± 6,43	42,63 ± 2,35	81
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	49,48 ± 6,51	44,76 ± 2,58	90
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	51,04 ± 0,00	38,66 ± 2,03	76
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	4,70 ± 1,25	9,86 ± 1,14	210

K1-70 1,0 µg + TSH[b]	0,74 ± 0,06	3,23 ± 0,15	436
K1-70 10 µg + TSH[b]	0,80 ± 0,33	2,83 ± 0,71	354
K1-70 100 µg + TSH[b]	1,12 ± 0,46	2,82 ± 0,21	251
K1-70 100 µg	0,88 ± 0,21	3,06 ± 1,11	348
TSH (2)	53,1 ± 8,0	47,9 ± 0,41	90

	% de inhibición de la estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**
5B3 10 µg/ml	0	0
5B3 100 µg/ml	0	13
K1-70 0,001 µg	1	9
K1-70 0,01 µg/ml	0	21
K1-70 0,1 µg/ml	91	80
K1-70 1 µg/ml	99	93
K1-70 10 µg/ml	98	94
K1-70 100 µg/ml	98	94
TSH (2)	0	3
Véase leyenda de la Tabla 9a para detalles.		

Tabla 9 g Producción de AMP cíclico inducida por TSH en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Phe130 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-70) con actividad antagonista de TSH

	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n=3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico solamente	1,39 ± 0,29	3,53 ± 0,49	254
TSH[b]	79,42 ± 5,15	120,74 ± 2,87	152
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	78,18 ± 1,95	110,76 ± 1,49	142
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	86,94 ± 15,80	113,8 ± 11,11	131
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	82,73 ± 3,36	102,43 ± 7,59	124
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	83,95 ± 5,31	103,90 ± 7,14	124
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	4,86 ± 1,52	12,71 ± 3,24	262
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	1,56 ± 0,61	2,87 ± 0,28	184
K1-70 10 µg + TSH[b]	1,27 ± 0,15	2,22 ± 0,40	175
K1-70 100 µg + TSH[b]	1,18 ± 0,09	2,68 ± 0,41	242
K1-70 100 µg	1,23 ± 0,08	2,37 ± 0,26	193
TSH (2)	89,12 ± 4,45	95,39 ± 7,44	107

	% de inhibición de la estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**
5B3 10 µg/ml	2	8
5B3 100 µg/ml	0	6
K1-70 0,001 µg	0	15
K1-70 0,01 µg/ml	0	14
K1-70 0,1 µg/ml	94	89
K1-70 1 µg/ml	98	98
K1-70 10 µg/ml	98	98
K1-70 100 µg/ml	99	98
TSH (2)	0	0
Véase leyenda de la Tabla 9a para detalles.		

Tabla 9h Producción de AMP cíclico inducida por TSH en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Phe134 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-70) con actividad antagonista de TSH

	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n=3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**

Tampón de ensayo de AMP cíclico solamente	6,83 ± 1,44	14,86 ± 2,75	218
TSH[b]	108,08 ±13,83	111,16 ± 2,0	103
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	131,38 ± 6,77	101,30 ± 8,44	77
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	112,49 ± 2,66	115,54 ± 9,72	103
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	137,02 ± 27,32	106,92 ± 15,54	78
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	120,16 ± 3,88	111,84 ± 6,01	93
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	8,09 ± 1,00	27,86 ± 3,72	344
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	2,02 ± 0,39	5,59 ± 1,40	277
K1-70 10 µg + TSH[b]	1,88 ± 0,35	4,00 ± 1,77	213
K1-70 100 µg + TSH[b]	1,48 ± 0,33	3,50 ± 0,09	236
K1-70 100 µg	1,34 ± 0,40	2,86 ± 0,41	213
TSH (2)	142,29 ± 13,46	101,70 ± 1,33	71

	% de inhibición de la estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**
5B3 10 µg/ml	0	9
5B3 100 µg/ml	0	0
K1-70 0,001 µg	0	4
K1-70 0,01 µg/ml	0	0
K1-70 0,1 µg/ml	93	75
K1-70 1 µg/ml	98	95
K1-70 10 µg/ml	98	96
K1-70 100 µg/ml	99	97
TSH (2)	0	9

Véase leyenda de la Tabla 9a para detalles.

Tabla 9i Producción de AMP cíclico inducida por TSH en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Lys183 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-70) con actividad antagonista de TSH

Experimento 1

	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n=3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico solamente	0,43 ± 0,69	3,20 ± 0,15	744
TSH[b]	61,1 ± 2,48	75,8 ± 8,25	124
583 10 µg/ml + TSH[b]	62,03 ± 12,77	57,82 ± 7,43	93
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	69,24 ± 6,19	63,12 ± 10,69	91
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	83,86 ± 6,22	64,26 ± 2,45	77
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	91,30 ± 15,24	61,76 ± 5,46	68
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	9,35 ± 4,52	35,73 ± 5,57	382
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	0,94 ± 0,34	4,02 ± 0,35	428
K1-70 10 µg + TSH[b]	0,52 ± 0,44	2,13 ± 0,89	410
K1-70 100 µg + TSH[b]	1,22 ± 0,32	1,88 ± 0,17	154
K1-70 100 µg	0,02 ± 0,01	1,42 ± 0,18	7100
TSH (2)	83,6 ± 2,95	62,16 ± 4,39	74

	% de inhibición de la estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**
5B3 10 µg/ml	0	24
5B3 100 µg/ml	0	17
K1-70 0,001 µg	0	15
K1-70 0,01 µg/ml	0	19
K1-70 0,1 µg/ml	85	53
K1-70 1 µg/ml	98	95
K1-70 10 µg/ml	99	97

K1-70 100 µg/ml	98	98
TSH (2)	0	18

Experimento 2

	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n=3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico solamente	2,28 ± 0,08	4,86 ± 0,69	213
TSH[b]	78,45 ± 5,2	100,68 ± 6,89	128
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	87,4 ± 1,07	91,25 ± 1,14	104
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	82,72 ± 3,42	91,89 ± 0,00	111
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	94,13 ± 3,00	98,03 ± 9,02	104
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	101,52 ± 6,79	103,40 ± 5,88	102
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	19,94 ± 4,38	69,63 ± 3,65	349
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	2,26 ± 0,17	13,36 ± 3,85	591
K1-70 10 µg + TSH[b]	2,24 ± 0,33	4,32 ± 0,30	193
K1-70 100 µg + TSH[b]	2,29 ± 0,42	4,01 ± 0,56	175
K1-70 100 µg	2,32 ± 0,21	3,26 ± 0,08	141
TSH (2)	79,45 ± 4,3	77,34 ± 3,86	97

	% de inhibición de la estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**
5B3 10 µg/ml	0	9
5B3 100 µg/ml	0	9
K1-70 0,001 µg	0	3
K1-70 0,01 µg/ml	0	0
K1-70 0,1 µg/ml	75	31
K1-70 1 µg/ml	97	87
K1-70 10 µg/ml	97	96
K1-70 100 µg/ml	97	96
TSH (2)	0	23

Véase leyenda de la Tabla 9a para detalles.

Tabla 9j Producción de AMP cíclico inducida por TSH en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Asp203 mutado a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-70) con actividad antagonista de TSH

	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n=3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico solamente	1,55 ± 0,40	5,22 ± 0,77	337
TSH[b]	71,0 ± 6,52	53,85 ± 2,96	76
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	72,22 ± 3,73	64,34 ± 5,43	89
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	72,78 ± 4,65	61,38 ± 1,95	84
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	79,43 ± 2,28	65,83 ± 4,66	83
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	80,84 ± 4,72	63,32± 8,41	78
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	7,51 ± 0,12	15,13 ± 3,92	201
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	1,33 ± 0,03	4,43 ± 0,96	333
K1-70 10 µg + TSH[b]	0,39 ± 0,31	4,37 ± 0,56	1121
K1-70 100 µg + TSH[b]	0,62 ± 0,45	4,55 ± 1,57	734
K1-70 100 µg	0,53 ± 0,27	3,79 ± 0,59	715
TSH (2)	68,0 ± 3,15	59,29 ± 9,87	87

	% de inhibición de la estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**
5B3 10 µg/ml	0	0
5B3 100 µg/ml	0	0

K1-70 0,001 µg	0	0
K1-70 0,01 µg/ml	0	0
K1-70 0,1 µg/ml	89	72
K1-70 1 µg/ml	98	92
K1-70 10 µg/ml	99	92
K1-70 100 µg/ml	99	92
TSH (2)	0	0
Véase leyenda de la Tabla 9a para detalles.		

Tabla 9k Producción de AMP cíclico inducida por TSH en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Arg255 mutada a Asp. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-70) con actividad antagonista de TSH

	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n=3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado R255D**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico solamente	1,95 ± 0,25	2,17 ± 0,78	111
TSH[b]	66,48 ± 5,07	57,84 ± 4,45	87
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	69,15 ± 0,73	59,42 ± 3,05	86
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	83,38 ± 7,53	62,20 ± 10,14	75
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	74,70 ± 1,78	55,65 ± 3,99	74
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	77,09 ± 6,60	56,26 ± 3,14	73
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	24,06 ± 0,32	5,67 ± 1,26	24
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	3,22 ± 0,64	1,56 ± 0,34	48
K1-70 10 µg + TSH[b]	2,38 ± 0,28	0,10 ± 0,08	4
K1-70 100 µg + TSH[b]	1,99 ± 0,14	1,05 ± 0,56	53
K1-70 100 µg	1,85 ± 0,44	0,60 ± 0,47	32
TSH (2)	64,84 ± 8,16	50,21 ± 5,27	77
	% de inhibición de la estimulación de TSH[c]		
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	
5B3 10 µg/ml	0	0	
5B3 100 µg/ml	0	0	
K1-70 0,001 g	0	4	
K1-70 0,01 µg/ml	0	3	
K1-70 0,1 µg/ml	64	90	
K1-70 1 µg/ml	95	97	
K1-70 10 µg/ml	96	100	
K1-70 100 µg/ml	97	98	
TSH (2)	2	13	
Véase leyenda de la Tabla 9a para detalles.			

Tabla 10 Sumario de los efectos de mutaciones de TSHR (en relación con el tipo silvestre) en la capacidad de IgG K1-18 para estimular el TSHR y de IgG K1-70 para bloquear la estimulación por TSH del TSHR

Mutación de TSHR	**Estimulación de la producción de AMP cíclico por IgG K1-18**	**Bloqueo por K1-70 de la estimulación por TSH de la producción de AMP cíclico**
Tipo silvestre	+++++	+++++
Lys58 Ala	+++++	++
Arq80 Ala	+++++	+++++
Tyr82 Ala	+++++	++++
Glu107 Ala	+++++	+++++
Arg109 Ala	+++++	+++
Lys129 Ala	+++++	+++++
Phe130 Ala	+++++	+++++
Phe134 Ala	+++++	+++++
Lys183 Ala	0	+++
Asp203 Ala	+++++	+++++
Arq255 Asp	0	+++++

Los efectos de las mutaciones de TSHR se expresaron como porcentaje de la actividad observada con el tipo silvestre de la siguiente manera: +++++ = 100 % de actividad de tipo silvestre; ++++ = <100-80 % de la actividad de tipo silvestre; +++ = <80-60 % de la actividad de tipo silvestre; ++ = <60-40 % de la actividad de tipo silvestre; + = <40-20 % de la actividad de tipo silvestre; 0 = <20 % de la actividad de tipo silvestre.

Tabla 11a Inhibición de la unión de ^{125}I-IgG K1-70 con tubos recubiertos con TSHR por autoanticuerpos de TSHR monoclonales humanos

Muestra de ensayo	**Inhibición de la unión (%) de Diluciones en tampón de ensayo (media ± DT)**	**Inhibición de la unión (%) de Diluciones en HBD (media ± DT)**
IgG M22		
100 µg/ml	92,2 ± 0,2	94,0 ± 0,6
30 µg/ml	90,5 ± 0,4	94,4 ± 1,1
10 µg/ml	90,2 ± 0,7	92,5 ± 0,1
3 µg/ml	89,5 ± 1,0	91,6 ± 0,5
1 µg/ml	89,0 ± 0,1	90,4 ± 0,7
0,3 µg/ml	87,7 ± 0,4	84,6 ± 1,1
0,1 µg/ml	84,5 ± 0,4	65,5 ± 0,2
0,03 µg/ml	70,4 ± 1,1	33,8 ± 0,9
0,01 µg/ml	43,4 ± 1,9	17,1 ± 2,4
0,003 µg/ml	16,7 ± 3,7	6,2*
0,001 µg/ml	5,5 ± 0,7	3,0 ± 3,6
Fab M22		
100 µg/ml	93,2 ± 0,5	93,1 ± 0,2
30 µg/ml	92,2 ± 0,7	93,2 ± 0,3
10 µg/ml	89,4 ± 1,3	92,6 ± 0,4
3 µg/ml	89,1 ± 1,0	92,0 ± 0,3
1 µg/ml	88,8 ± 0,8	91,7 ± 0,7
0,3 µg/ml	88,0 ± 0,4	89,9 ± 0,1
0,1 µg/ml	86,5 ± 0,1	82,5 ± 0,4
0,03 µg/ml	79,7 ± 0,4	60,2 ± 1,8
0,01 µg/ml	63,5 ± 0,8	34,0 ± 2,1
0,003 µg/ml	31,0 ± 3,3	16,7 ± 6,0
0,001 µg/ml	15,9 ± 3,1	9,3 ± 1,3
IgG K1-70		
100 µg/ml	93,0 ± 0,3	94,6 ± 0,7
30 µg/ml	92,3 ± 0,2	93,7 ± 0,5
10 µg/ml	90,8 ± 1,0	92,6 ± 0,4
3 µg/ml	89,7 ± 0,4	92,0 ± 0,5
1 µg/ml	89,9 ± 0,7	91,8 ± 0,9
0,3 µg/ml	89,0 ± 0,5	84,4 ± 0,8
0,1 µg/ml	86,7 ± 0,5	67,4 ± 0,7
0,03 µg/ml	77,0 ± 0,6	36,5 ± 1,9
0,01 µg/ml	50,7 ± 1,5	19,9 ± 5,8
0,003 µg/ml	17,0 ± 0,8	10,2 ± 2,4
0,001 µg/ml	3,4 ± 0,7	4,8 ± 4,8
IgG 5C9		
100 µg/ml	93,3 ± 0,2	68,5 ± 0,7
10 µg/ml	84,8 ± 0,8	22,7 ± 1,0
1 µg/ml	56,4 ± 0,9	15,4 ± 3,4
0,1 µg/ml	24,6 ± 0,4	4,4 ± 2,7
0,01 µg/ml	4,5 ± 2,4	2,8 ± 4,5
IgG 5B3		
100 µg/ml	15,2 ± 2,5	1,1*
10 µg/ml	-2,1 ± 1,3	-0,7 ± 2,2
1 µg/ml	-2,6 ± 1,1	0,0*
0,1 µg/ml	1,0 ± 2,7	9,4 ± 4,2
0,01 µg/ml	3,2 ± 3,4	3,2 ± 3,4
0,001 µg/ml	-1,5 ± 4,3	3,7 ± 2,1

Los resultados mostrados son la media ± DT de determinaciones por triplicado. *Determinación por duplicado. HBD = grupo de sueros de donantes de sangre sanos. 5B3 es un MAb humano para ácido glutámico descarboxilasa (control negativo). ^{125}I-IgG K1-70 en presencia de tampón de ensayo proporcionó 20,4 % de unión. ^{125}I-IgG K1-70 en presencia del grupo de HBD proporcionó 20,5 % de unión. El tampón de ensayo es NaCl 50 mmol/l, Tris 10 mmol/l pH 7,8, Triton X-100 0,1 %.

Tabla 11b Inhibición de la unión de ^{125}I-IgG K1-70 con tubos recubiertos con TSHR por autoanticuerpos de TSHR monoclonales humanos

Muestra de ensayo	**Inhibición de la unión (%) de Diluciones en tampón de ensayo (media ± DT)**	**Inhibición de la unión (%) de Diluciones en HBD (media ± DT)**
IgG K1-18		
100 µg/ml	92,9 ± 0,2	93,5 ± 0,2
30 µg/ml	91,2 ± 0,7	92,2 ± 0,6
10 µg/ml	91,8 ± 0,3	92,5 ± 0,7
3 µg/ml	90,5 ± 1,0	91,0 ± 0,3
1 µg/ml	89,6 ± 1,2	85,8 ± 0,3
0,3 µg/ml	86,4 ± 0,8	73,9 ± 0,6
0,1 µg/ml	77,9 ± 0,2	48,6 ± 0,9
0,03 µg/ml	53,9 ± 1,9	20,0 ± 1,9
0,01 µg/ml	30,2 ± 2,1	3,1 ± 2,0
0,003 µg/ml	17,0 ± 3,1	-2,7 ± 7,9
0,001 µg/ml	7,2 ± 2,5	-3,0 ± 3,9
Fab K1-18		
100 µg/ml	86,0 ± 1,4	83,6 ± 0,3
30 µg/ml	83,3 ± 1,5	83,2 ± 1,4
10 µg/ml	81,9 ± 0,9	82,0 ± 0,2
3 µg/ml	79,4 ± 1,1	80,5 ± 0,6
1 µg/ml	78,5 ± 1,8	75,6 ± 1,0
0,3 µg/ml	71,4 ± 1,7	60,9 ± 1,1
0,1 µg/ml	62,8 ± 5,1	38,4 ± 1,2
0,03 µg/ml	31,3 ± 1,0	10,2 ± 2,1
0,01 µg/ml	23,7 ± 5,4	1,1 ± 2,6
0,003 µg/ml	15,2 ± 3,4	-3,5 ± 3,1
0,001 µg/ml	13,8 ± 5,9	0,5 ± 4,4
IgG K1-70		
100 µg/ml	93,8 ± 0,2	93,6 ± 0,4
30 µg/ml	93,1 ± 0,5	94,3 ± 0,2
10 µg/ml	92,3 ± 0,3	93,1 ± 0,6
3 µg/ml	90,7 ± 0,4	91,7 ± 0,4
1 µg/ml	90,8 ± 0,4	90,4 ± 0,3
0,3 µg/ml	89,2 ± 0,6	82,7 ± 0,6
0,1 µg/ml	87,1 ± 0,6	62,8 ± 1,1
0,03 µg/ml	74,2 ± 1,5	33,6 ±1,8
0,01 µg/ml	50,9 ± 0,8	11,4 ± 3,6
0,003 µg/ml	24,0 ± 4,5	2,2 ± 6,2
0,001 µg/ml	15,3 ± 1,1	-7,6 ± 2,8
Fab K1-70		
100 µg/ml	91,5 ± 0,2	90,8 ± 0,6
30 µg/ml	90,7 ± 0,1	91,0 ± 0,7
10 µg/ml	89,8 ± 1,2	90,6 ± 0,1
3 µg/ml	89,4 ± 0,3	90,9 ± 0,4
1 µg/ml	88,3 ± 0,4	89,5 ± 0,3
0,3 µg/ml	88,0 ± 0,1	87,3 ± 0,6
0,1 µg/ml	87,5 ± 0,8	76,5 ± 0,4
0,03 µg/ml	81,7 ± 0,6	49,6 ± 0,4
0,01 µg/ml	64,8 ± 2,7	21,6 ± 3,8
0,003 µg/ml	32,7 ± 2,7	5,6 ± 6,0
0,001 µg/ml	12,2 ± 2,3	-3,6 ± 1,0

Véase leyenda de la Tabla 11a para detalles. ^{125}I-IgG K1-70 en presencia de tampón de ensayo proporcionó 20,4 % de unión. ^{125}I-IgG K1-70 en presencia del grupo de HBD proporcionó 20,5 % de unión. El efecto de IgG 5B3 (MAb humano para ácido glutámico descarboxilasa; control negativo) se muestra en la Tabla 11a.

Tabla 11c Inhibición de la unión de ^{125}I-IgG K1-70 con tubos recubiertos con TSHR por autoanticuerpos de TSHR monoclonales de ratón

Muestra de ensayo	**Inhibición de la unión (%) de Diluciones en tampón de ensayo (media ± DT)**	**Inhibición de la unión (%) de Diluciones en HBD (media ± DT)**
IgG TSMAb 1		
100 µg/ml	47,4 ± 1,2	44,7 ± 0,5
10 µg/ml	23,0 ± 0,5	37,7 ± 1,2
1 µg/ml	14,8 ± 0,5	16,8 ± 2,3
0,1 µg/ml	2,3 ± 2,3	-2,2 ± 1,9
0,01 µg/ml	-1,0 ± 4,4	-3,3 ± 2,9
IgG TSMAb 2		
100 µg/ml	53,7 ± 1,4	43,8 ± 0,9
10 µg/ml	14,5 ± 1,4	35,5 ± 1,3
1 µg/ml	9,3 ± 1,6	28,6 ± 0,6
0,1 µg/ml	6,5 ± 2,3	10,2 ± 0,8
0,01 µg/ml	0,3 ± 3,4	1,2 ± 3,6
IgG TSMAb 3		
100 µg/ml	54,8 ± 2,8	33,5 ± 3,7
10 µg/ml	25,4 ± 2,9	24,9 ± 2,8
1 µg/ml	14,6 ± 0,9	18,5 ± 0,8
0,1 µg/ml	13,1 ± 0,7	4,8 ± 1,7
0,01 µg/ml	5,3 ± 0,7	-1,3 ± 0,3
IgG TSMAb 4		
100 µg/ml	47,7 ± 2,6	54,2 ± 1,7
10 µg/ml	31,9 ± 0,7	52,8 ± 2,5
1 µg/ml	29,9 ± 1,0	42,8 ± 1,2
0,1 µg/ml	22,6 ± 1,6	18,6 ± 0,2
0,01 µg/ml	6,7 ± 0,6	2,3 ± 3,1
IgG TSMAb 5		
100 µg/ml	72,5 ± 1,3	59,6 ± 0,6
10 µg/ml	53,1 ± 1,6	53,8 ± 0,7
1 µg/ml	33,8 ± 3,9	46,3 ± 1,3
0,1 µg/ml	25,7 ± 0,7	30,6 ± 1,5
0,01 µg/ml	10,9 ± 3,1	7,2 ± 1,4
IgG TSMAb 6		
100 µg/ml	59,5 ± 3,2	48,1 ± 2,1
10 µg/ml	23,9 ± 3,0	47,4 ± 4,1
1 µg/ml	19,2 ± 2,3	37,0 ± 1,4
0,1 µg/ml	16,6 ± 1,1	22,0 ± 1,2
0,01 µg/ml	7,8 ± 0,5	3,6 ± 1,6
IgG TSMAb 7		
100 µg/ml	61,2 ± 0,8	44,7 ± 1,6
10 µg/ml	41,2 ± 2,3	41,8 ± 2,7
1 µg/ml	19,4 ± 3,7	33,1 ± 1,4
0,1 µg/ml	13,4 ± 1,5	13,0 ± 1,2
0,01 µg/ml	2,9 ± 1,2	-2,1 ± 0,4
IgG 9D33		
100 µg/ml	61,4 ± 0,4	51,1 ± 1,7
10 µg/ml	41,7 ± 1,6	48,0 ± 2,2
1 µg/ml	37,2 ± 4,0	40,5 ± 3,6
0,1 µg/ml	24,8 ± 1,1	14,8 ± 0,2
0,01 µg/ml	9,4 ± 1,1	0,6 ± 0,4
IgG 5B3		
100 µg/ml	1,3 ± 0,6	-0,9 ± 2,6
10 µg/ml	2,3 ± 2,3	-1,5 ± 1,5

1 µg/ml	4,2 ± 5,3	-1,5 ± 5,4
0,1 µg/ml	-1,2 ± 1,3	-3,6 ± 3,3
0,01 µg/ml	-3,6 ± 1,8	-5,8 ± 1,9
Véase leyenda de la Tabla 11a para detalles. ^{125}I-IgG K1-70 en presencia de tampón de ensayo proporcionó 20,3 % de unión. ^{125}I-IgG K1-70 en presencia del grupo de HBD proporcionó 19,5 % de unión.		

Tabla 11d Inhibición de la unión de ^{125}I-Fab K1-70 con tubos recubiertos con TSHR por autoanticuerpos de TSHR monoclonales humanos y de ratón

Muestra de ensayo	**Inhibición de la unión (%) de Diluciones en tampón de ensayo (media ± DT)**	**Inhibición de la unión (%) de Diluciones en HBD (media ± DT)**
IgG K1-18		
100 µg/ml	95,3 ± 0,2	96,0 ± 0,0
30 µg/ml	94,5 ± 0,1	95,6 ± 0,4
10 µg/ml	94,0 ± 0,4	94,8 ± 0,3
3 µg/ml	93,3 ± 0,5	93,0 ± 0,5
1 µg/ml	93,1 ± 0,3	89,4 ± 0,7
0,3 µg/ml	92,6 ± 0,8	77,7 ± 1,5
0,1 µg/ml	83,6 ± 0,3	51,0 ± 3,2
0,03 µg/ml	63,1 ± 0,6	17,2 ± 2,6
0,01 µg/ml	30,3 ± 2,1	2,2 ± 7,8
0,003 µg/ml	11,4 ± 4,1	-9,4 ± 3,1
0,001 µg/ml	5,9 ± 5,6	-6,8 ± 5,4
Fab K1-18		
100 µg/ml	86,4 ± 0,5	85,7 ± 1,6
30 µg/ml	83,2 ± 0,1	85,4 ± 0,8
10 µg/ml	80,8 ± 0,9	83,2 ± 0,7
3 µg/ml	80,6 ± 1,9	82,6 ± 0,5
1 µg/ml	79,0 ± 1,5	78,7 ± 1,6
0,3 µg/ml	75,9 ± 0,2	63,9 ± 1,3
0,1 µg/ml	62,9 ± 0,7	36,9 ± 2,2
0,03 µg/ml	38,8 ± 0,4	7,9 ± 1,5
0,01 µg/ml	16,7 ± 0,4	-0,8 ± 4,7
0,003 µg/ml	5,0 ± 4,6	-9,6 ± 4,8
0,001 µg/ml	3,8 ± 5,8	-8,2 ± 5,6
IgG M22		
100 µg/ml	97,2 ± 0,3	96,5 ± 0,5
30 µg/ml	96,3 ± 0,5	95,8 ± 0,3
10 µg/ml	95,8 ± 0,5	95,4 ± 0,7
3 µg/ml	95,4 ± 0,4	95,1 ± 0,4
1 µg/ml	94,5 ± 0,9	93,1 ± 0,2
0,3 µg/ml	93,1 ± 0,3	86,6 ± 3,3
0,1 µg/ml	89,4 ± 0,4	68,2 ± 0,4
0,03 µg/ml	72,7 ± 1,3	32,7 ± 1,3
0,01 µg/ml	41,0 ± 2,4	5,7 ± 2,0
0,003 µg/ml	19,3 ± 3,1	-5,8 ± 2,8
0,001 µg/ml	12,1 ± 4,8	-3,1 ± 5,5
M22 Fab		
100 µg/ml	97,7 ± 0,1	94,9 ± 0,5
30 µg/ml	96,2 ± 0,3	95,3 ± 0,2
10 µg/ml	95,5 ± 0,1	94,8 ± 0,5
3 µg/ml	94,2 ± 0,2	94,1 ± 0,4
1 µg/ml	93,6 ± 0,5	93,7 ± 0,7
0,3 µg/ml	92,7 ± 0,4	92,2 ± 0,7
0,1 µg/ml	91,8 ± 0,2	86,4 ± 1,8
0,03 µg/ml	83,9 ± 0,8	66,8 ± 0,8
0,01 µg/ml	61,6 ± 1,2	36,6 ± 1,0
0,003 µg/ml	29,7 ± 1,4	11,5 ± 1,9
0,001 µg/ml	10,9 ± 0,5	7,7 ± 7,3
IgG K1-70		

100 µg/ml	97,7 ± 0,2	97,7 ± 0,2
30 µg/ml	97,7 ± 0,2	97,4 ± 0,2
10 µg/ml	96,9 ± 0,3	96,6 ± 0,2
3 µg/ml	95,5 ± 0,5	96,2 ± 0,5
1 µg/ml	95,2 ± 0,3	94,1 ± 0,4
0,3 µg/ml	94,2 ± 0,2	97,0 ± 1,0
0,1 µg/ml	93,5 ± 0,7	66,5 ± 1,4
0,03 µg/ml	89,0 ± 0,5	37,8 ± 3,3
0,01 µg/ml	66,2 ± 2,1	10,6 ± 1,6
0,003 µg/ml	27,7 ± 3,8	-0,8 ± 2,6
0,001 µg/ml	5,5 ± 1,0	-8,8 ± 2,4
Fab K1-70		
100 µg/ml	96,7 ± 0,4	96,3 ± 0,1
30 µg/ml	95,1 ± 0,9	95,7 ± 0,4
10 g/ml	93,6 ± 0,0	94,8 ± 0,5
3 µg/ml	93,5 ± 0,2	94,9 ± 0,3
1 µg/ml	93,5 ± 0,1	94,2 ± 0,3
0,3 µg/ml	92,7 ± 0,4	91,4 ± 0,8
0,1 µg/ml	92,2 ± 0,3	81,9 ± 0,5
0,03 µg/ml	89,0 ± 0,3	57,2 ± 2,6
0,01 µg/ml	75,6 ± 1,3	25,3 ± 3,9
0,003 µg/ml	40,0 ± 3,9	2,5 ± 5,8
0,001 µg/ml	11,9 ± 2,6	-2,5 ± 3,2
IgG 5C9		
100 µg/ml	93,3 ± 0,9	40,6 ± 3,8
10 µg/ml	80,4 ± 2,4	20,7 ± 1,1
1 µg/ml	41,5 ± 3,2	8,1 ± 5,5
0,1 µg/ml	21,9 ± 0,6	6,0 ± 8,6
0,01 µg/ml	10,9 ± 1,6	-4,4 ± 5,9
IgG TSMAb 1		
100 µg/ml	48,8 ± 1,9	46,3 ± 1,6
10 µg/ml	29,9 ± 0,4	41,4 ± 1,3
1 µg/ml	21,9 ± 1,5	25,0 ± 2,0
0,1 µg/ml	4,1 ± 3,0	8,4 ± 4,3
0,01 µg/ml	-2,5 ± 2,5	3,5 ± 3,5
IgG TSMAb 2		
100 µg/ml	56,3 ± 2,1	38,3 ± 3,0
10 µg/ml	24,0 ± 3,8	34,7 ± 1,2
1 µg/ml	16,8 ± 1,4	26,9 ± -2,9
0,1 µg/ml	13,0 ± 2,2	12,5 ± 1,7
0,01 µg/ml	4,0 ± 2,1	8,6 ± 8,6
IgG TSMAb 3		
100 µg/ml	58,9 ± 3,2	32,6 ± 2,6
10 µg/ml	30,3 ± 1,8	29,0 ± 3,4
1 µg/ml	29,3 ± 3,2	18,2 ± 2,1
0,1 µg/ml	21,1 ± 1,9	3,6 ± 1,3
0,01 µg/ml	7,2 ± 1,7	2,4 ±3,7
IgG TSMAb 4		
100 µg/ml	53,8 ± 3,4	57,8 ± 3,3
10 µg/ml	41,8 ± 2,1	53,5 ± 1,4
1 µg/ml	38,8 ± 2,2	41,2 ± 0,1
0,1 µg/ml	29,9 ± 1,3	12,8 ± 1,6
0,01 µg/ml	8,6 ± 1,2	-1,4 ±1,7
IgG TSMAb 5		
100 µg/ml	81,8 ± 1,5	57,5 ± 1,6
10 µg/ml	62,0 ± 5,7	57,0 ± 2,6
1 µg/ml	41,2 ± 0,9	52,3 ± 1,2
0,1 µg/ml	34,4 ± 1,4	28,8 ± 1,2

0,01 µg/ml	14,4 ± 1,9	6,8 ± 0,4
IgG TSMAb 6		
100 µg/ml	68,3 ± 2,9	43,9 ± 1,0
10 µg/ml	28,9 ± 3,7	39,2 ± 3,8
1 µg/ml	25,4 ± 2,4	36,9 ± 4,7
0,1 µg/ml	19,5 ± 2,0	19,2 ± 1,6
0,01 µg/ml	4,9 ± 0,7	0,2 ± 0,9
IgG TSMAb 7		
100 µg/ml	59,8 ± 2,8	38,2 ± 2,1
10 µg/ml	40,6 ± 1,2	39,5 ± 5,5
1 µg/ml	21,7 ± 2,1	30,7 ± 2,8
0,1 µg/ml	13,5 ± 1,7	9,3 ± 2,7
0,01 µg/ml	-1,7 ± 1,6	-2,9 ± 2,3
IgG 9D33		
100 µg/ml	62,7 ± 2,5	55,7 ± 7,1
10 µg/ml	48,0 ± 2,6	47,7 ± 1,7
1 µg/ml	43,8 ± 1,8	38,8 ± 3,3
0,1 µg/ml	29,7 ± 3,4	12,7 ± 1,8
0,01 µg/ml	5,0 ± 0,4	-1,2 ± 2,7
IgG 5B3		
100 µg/ml	1,4 ± 0,6	-8,6 ± 1,2
10 µg/ml	-2,1 ± 2,6	-5,7 ± 4,4
1 µg/ml	-1,7 ± 0,2	-7,8 ± 2,2
0,1 µg/ml	2,2 ± 0,8	-8,7 ± 0,8
0,01 µg/ml	-1,7 ± 1,7	-5,3 ± 7,0
0,001 µg/ml	-1,8 ± 3,1	-12,1 ± 2,8
Véase leyenda de la Tabla 11a para detalles. ^{125}I-Fab K1-70 en presencia de tampón de ensayo proporcionó 20,3 % de unión. ^{125}I-Fab K1-70 en presencia del grupo de HBD proporcionó 19,5 % de unión.		

Tabla 11e Inhibición de la unión de ^{125}I-Fab K1-70, ^{125}I-IgG K1-70 y ^{125}I-TSH con tubos recubiertos con TSHR por sueros de pacientes

Muestra de ensayo	**% de inhibición de la unión de ^{125}I-Fab K1- 70**	**% de inhibición de la unión de ^{125}I-IgG K1-70**	**% de inhibición de la unión de ^{125}I-TSH**
G1	43,7	47,6	38,6
G2	29,0	33,8	31,5
G3	33,3	44,7	35,6
G4	39,2	47,5	47,1
G5	40,9	41,1	44,7
G6	50,2	55,1	52,1
G7	15,9	19,2	15,9
G8	34,6	41,5	41,8
G9	72,8	77,6	80,0
G10	55,2	62,4	68,7
G11	32,7	38,3	31,0
G12	30,8	42,1	29,7
G13	47,3	51,8	57,9
G14	49,7	53,3	49,3
G15	41,1	48,4	38,6
G16	36,9	43,3	42,9
G17	17,5	23,3	24,5
G18	33,9	40,6	39,1
G19	22,2	33,4	20,6
G20	33,5	38,1	38,4
HBD 1	-4,7	-6,5	-12,6
HBD 2	-1,7	-3,5	-4,2
HBD 3	1,2	-2,8	-5,4
HBD 4	-3,4	0,8	-11,8
HBD 5	-0,5	5,6	-4,7
HBD	1,6	4,1	1,8
HBD 7	-9,0	-2,4	-13,7

HBD 8	-4,6	0,8	-12,8
HBD 9	-0,6	1,2	-11,0
HBD 10	-4,3	2,1	-10,6
Suero de donante K1			
diluido 10x	72,9	73,7	67,2
diluido 20x	52,2	56,6	44,0
diluido 40x	29,5	39,5	24,8
diluido 80x	15,5	26,2	11,9
diluido 160x	7,8	15,3	2,7
diluido 320x	3,2	8,0	2,1
B1			
diluido 5x	85,7	89,0	91,5
diluido 10x	76,5	81,7	83,9
diluido 20x	60,6	68,1	65,8
diluido 40x	38,4	51,3	39,6
diluido 80x	21,0	36,9	20,7
diluido 160x	8,6	20,4	7,5
diluido 320x	3,6	10,7	-2,5
B2			
diluido 5x	90,4	89,9	93,5
diluido 10x	84,6	86,6	86,5
diluido 20x	71,9	78,1	68,7
diluido 40x	52,4	63,1	42,8
diluido 80x	34,9	45,1	20,4
diluido 160x	18,6	29,5	10,5
diluido 320x	10,7	16,6	14,1
S1			
diluido 5x	73,6	72,1	82,0
diluido 10x	58,6	60,2	66,5
diluido 20x	45,1	45,7	47,1
diluido 40x	32,9	34,5	32,5
diluido 80x	19,7	21,6	17,4
diluido 160x	9,7	13,7	5,2
diluido 320x	2,2	4,7	2,3
S2			
diluido 5x	50,0	54,7	55,1
diluido 10x	34,8	38,9	33,7
diluido 20x	24,2	22,9	18,4
diluido 40x	11,8	16,0	9,5
diluido 80x	5,6	9,4	7,7
diluido 160x	0,3	4,9	-0,7
Véase leyenda de la Tabla 11a para detalles. Se realizaron diluciones en el suero de grupo de HBD. HBD 1-10 = sueros de donantes de sangre sanos 1-10. B1, B2 = sueros de dos pacientes diferentes con autoanticuerpos de bloqueo de TSHR. S1, S2 = sueros de dos pacientes diferentes con autoanticuerpos estimulantes de TSHR.			

Tabla 12a Unión de MAb humanos con TSHR260-AP en un ELISA

	Absorbancia media a 405 nm	
Muestra de ensayo	**Muestra de ensayo diluida en HBD**	**Muestra de ensayo diluida en tampón de ensayo**
Tampón de ensayo		-0,005
Suero de HBD	-0,002	
IgG K1-18		
250 µg/ml	0,722	1,197
100 µg/ml	0,706	0,993
10 µg/ml	0,660	0,800
1 µg/ml	0,578	0,715
0,5 µg/ml	0,511	0,673
0,1 µg/ml	0,292	0,545
0,05 µg/ml	0,191	0,396
0,01 µg/ml	0,053	0,255

0,005 µg/ml	0,013	0,136
IgG K1-70		
250 µg/ml	0,817	1,134
100 µg/ml	0,794	1,030
10 µg/ml	0,738	0,885
1 µg/ml	0,677	0,806
0,5 µg/ml	0,661	0,802
0,1 µg/ml	0,440	0,713
0,05 µg/ml	0,290	0,593
0,01 µg/ml	0,086	0,183
0,005 µg/ml	0,045	0,085
IgG M22		
250 µg/ml	0,833	1,007
100 µg/ml	0,851	0,967
10 µg/ml	0,796	0,872
1 µg/ml	0,726	0,821
0,5 µg/ml	0,657	0,776
0,1 µg/ml	0,365	0,653
0,05 µg/ml	0,204	0,484
0,01 µg/ml	0,030	0,101
0,005 µg/ml	0,045	0,075
IgG 5C9		
250 µg/ml	0,058	1,124
100 µg/ml	0,027	0,669
10 µg/ml	0,004	0,099
1 µg/ml	0,045	0,011
0,5 µg/ml	0,016	-0,005
0,1 µg/ml	-0,005	-0,013
0,05 µg/ml	-0,003	-0,008
0,01 µg/ml	0,017	-0,001
0,005 µg/ml	0,020	-0,009
IgG 5B3		
250 µg/ml	0,012	0,018
100 µg/ml	0,003	-0,011
10 µg/ml	-0,006	-0,014
1 µg/ml	0,049	-0,004
0,5 µg/ml	-0,001	-0,006
0,1 µg/ml	-0,002	-0,013
0,05 µg/ml	-0,006	-0,009
0,01 µg/ml	0,027	0,012
0,005 µg/ml	-0,002	-0,012
TSHR260-AP es una proteína de fusión que consiste en un fragmento de TSHR humano (aminoácidos 22-260) con fosfatasa alcalina. HBD = grupo de sueros de donantes de sangre sanos. Las muestras de ensayo se diluyeron en suero de HBD o tampón de ensayo. El tampón de ensayo es NaCl 50 mmol/l, Tris 10 mmol/l pH 7,8, Triton X-100 0,1 %, BSA 1 µg/ml. 5B3 es un MAb humano para ácido glutámico descarboxilasa (control negativo). Absorbancia media = media de determinaciones por duplicado.		

Tabla 12b Unión de MAb de TSHR humanos (preparaciones de IgG y Fab) en el ELISA basado en TSHR260-AP

Muestra de ensayo	**Absorbancia media a 405 nm de Diluciones en HBD**		**Absorbancia media a 405 nm de Diluciones en tampón de ensayo**	
	IgG	**Fab**	**IgG**	**Fab**
IgG M22				
250 µg/ml	0,833	0,031	1,007	0,077
100 µg/ml	0,851	-	0,967	-
10 µg/ml	0,796	0,010	0,872	0,034
1 µg/ml	0,726	-	0,821	-
0,5 µg/ml	0,657	-	0,776	-
0,1 µg/ml	0,365	-0,007	0,653	0,015
0,05 µg/ml	0,204	-	0,484	-

0,01 µg/ml	0,030	-	0,101	-
0,005 µg/ml	0,045	-0,013	0,075	-0,004
IgG 5C9				
250 µg/ml	0,058	-0,008	1,124	0,204
100 µg/ml	0,027	-	0,669	-
10 µg/ml	0,004	-0,008	0,099	0,016
1 µg/ml	0,045	-	0,011	-
0,5 µg/ml	0,016	-	-0,005	-
0,1 µg/ml	-0,005	-0,009	-0,013	-0,009
0,05 µg/ml	-0,003	-	-0,008	-
0,01 µg/ml	0,017	-	-0,001	-
0,005 µg/ml	0,020	-0,012	-0,009	0,000
IgG K1-18				
250 µg/ml	0,722	-0,007	1,197	0,049
100 µg/ml	0,706	-	0,993	-
10 µg/ml	0,660	-0,002	0,800	0,008
1 µg/ml	0,578	-	0,715	-
0,5 µg/ml	0,511	-	0,673	-
0,1 µg/ml	0,292	-0,011	0,545	0,002
0,05 µg/ml	0,191	-	0,396	-
0,01 µg/ml	0,053	-	0,255	-
0,005 µg/ml	0,013	-0,011	0,136	-0,004
IgG K1-70				
250 µg/ml	0,817	0,020	1,134	0,056
100 µg/ml	0,794	-	1,030	-
10 µg/ml	0,738	0,018	0,885	0,033
1 g/ml	0,677	-	0,806	-
0,5 µg/ml	0,661	-	0,802	-
0,1 µg/ml	0,440	-0,010	0,713	0,007
0,05 µg/ml	0,290	-	0,593	-
0,01 µg/ml	0,086	-	0,183	-
0,005 µg/ml	0,045	-0,010	0,085	-0,004
IgG 5B3				
250 µg/ml	0,012	-	0,018	-
100 µg/ml	0,003	-	-0,011	-
10 µg/ml	-0,006	-	-0,014	-
1 µg/ml	0,049	-	-0,004	-
0,5 µg/ml	-0,001	-	-0,006	-
0,1 µg/ml	-0,002	-	-0,013	-
0,05 µg/ml	-0,006	-	-0,009	-
0,01 µg/ml	0,027	-	0,012	-
0,005 µg/ml	-0,002	-	-0,012	-
IgG 4B4				
250 µg/ml	-	-0,009	-	-0,004
100 µg/ml	-	-	-	-
10 µg/ml	-	-0,009	-	0,012
1 µg/ml	-	-	-	-
0,5 µg/ml	-	-	-	-
0,1 µg/ml	-	-0,001	-	-0,006
0,05 µg/ml	-	-	-	-
0,01 µg/ml	-	-	-	-
0,005 µg/ml	-	-0,014	-	0,000
Véase leyenda de la Tabla 12a para detalles. 4B4 es un MAb humano para ácido glutámico descarboxilasa (control negativo).				

Tabla 12c Unión de TSMAb de ratón en el ELISA de TSHR260-AP

Muestra de ensayo	**Absorbancia media a 405 nm de diluciones en HBD**
HBD	-0,010

TSMAb 1	
10 µg/ml	0,166
0,5 µg/ml	0,036
0,05 µg/ml	-0,002
0,005 µg/ml	0,006
TSMAb 2	
10 µg/ml	0,410
0,5 µg/ml	0,191
0,05 µg/ml	0,033
0,005 µg/ml	0,003
TSMAb 3	
10 µg/ml	0,103
0,5 µg/ml	0,029
0,05 µg/ml	-0,001
0,005 µg/ml	0,003
TSMAb 4	
10 µg/ml	0,428
0,5 µg/ml	0,253
0,05 µg/ml	0,048
0,005 µg/ml	0,013
TSMAb 5	
10 µg/ml	0,561
0,5 µg/ml	0,319
0,05 µg/ml	0,054
0,005 µg/ml	0,011
TSMAb 6	
10 µg/ml	0,486
0,5 µg/ml	0,310
0,05 µg/ml	0,090
0,005 µg/ml	0,002
TSMAb 7	
10 µg/ml	0,357
0,5 µg/ml	0,184
0,05 µg/ml	0,027
0,005 µg/ml	0,004
IgG K1-70	
10 µg/ml	1,252
1 µg/ml	1,122
0,5 µg/ml	1,038
0,1 µg/ml	0,606
0,05 µg/ml	0,348
0,01 µg/ml	0,069
0,005 µg/ml	0,076
IgG M22	
10 µg/ml	1,272
1 µg/ml	1,094
0,5 µg/ml	1,018
0,1 µg/ml	0,548

0,05 µg/ml	0,292
0,01 µg/ml	0,043
0,005 µg/ml	0,011
Véase la leyenda de la Tabla 12a para detalles. La unión de 5B3 y 4B4 (MAb humanos para ácido glutámico descarboxilasa; controles negativos) se muestra en la Tabla 12b.	

Tabla 12d Unión de MAb de bloqueo de TSHR de ratón (9D33) en el ELISA de TSHR260-AP

Muestra de ensayo	**Absorbancia media a 405 nm de diluciones en HBD**
HBD	0,003
IgG 9D33	
10 µg/ml	0,481
1 µg/ml	0,329
0,5 µg/ml	0,273
0,1 µg/ml	0,102
0,05 µg/ml	0,056
0,01 µg/ml	0,011
0,005 µg/ml	0,006
IgG K1-70	
10 µg/ml	1,324
1 µg/ml	1,164
0,5 µg/ml	1,083
0,1 µg/ml	0,639
0,05 µg/ml	0,388
0,01 µg/ml	0,094
0,005 µg/ml	0,059
IgG M22	
10 µg/ml	1,360
1 µg/ml	1,172
0,5 µg/ml	1,093
0,1 µg/ml	0,599
0,05 µg/ml	0,332
0,01 µg/ml	0,064
0,005 µg/ml	0,032
Véase la leyenda de la Tabla 12a para detalles. La unión de 5B3 y 4B4 (MAb humanos para ácido glutámico descarboxilasa; controles negativos) se muestra en la Tabla 12b.	

Tabla 12e Unión de sueros de pacientes con actividad estimulante de TSHR en el ELISA de TSHR260-AP

Muestra de ensayo	**ELISA de TSHR260-AP**			**Inhibición de ELISA de la unión de TSH**	
	Absorbancia media a 405 nm	**conc. de TRAb[1] (µg/ml)**	**conc. de TRAb[2] (U/l)**	**conc. de TRAb[2] (U/l)**	**Estimulación de la producción de AMP cíclico[3] (pmol/ml)**
HBD	0,003	0	0	0	
S1					
diluido 1:5	0,924	0,31	38,0	>40	37,2
diluido 1:10	0,788	0,18	19,7	31,1	
diluido 1:20	0,583	0,10	9,5	16,2	
diluido 1:40	0,378	0,05	5,2	7,1	

S2					
diluido 1:5	0,740	0,17	17,9	36,0	47,6
diluido 1:10	0,595	0,10	9,8	23,6	
diluido 1:20	0,407	0,06	5,7	13,6	
diluido 1:40	0,235	0,03	2,9	6,6	
S3					
diluido 1:5	0,868	0,25	28,5	>40	35,9
diluido 1:10	0,651	0,12	11,8	34,0	
diluido 1:20	0,453	0,06	6,5	23,5	
diluido 1:40	0,290	0,04	3,8	12,2	
S4					
diluido 1:5	0,646	0,11	11,6	19,8	107,5
diluido 1:10	0,362	0,05	4,9	7,6	
diluido 1:20	0,171	0,02	2,0	3,1	
diluido 1:40	0,080	0,01	1,0	1,4	
S5					
diluido 1:5	0,407	0,06	5,7	9,4	40,6
diluido 1:10	0,221	0,03	2,7	4,4	
diluido 1:20	0,109	0,01	1,3	2,1	
diluido 1:40	0,059	0,01	0,9	1,1	
S6					
diluido 1:5	0,531	0,08	8,2	19,9	43,5
diluido 1:10	0,363	0,05	5,0	9,2	
diluido 1:20	0,213	0,03	2,6	4,7	
diluido 1:40	0,124	0,02	1,5	2,0	
Véase leyenda de la Tabla 12a para detalles. Lectura de la curva de calibración de IgG M22 (se procesó 0,005, 0,001, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0 y 10 µg/ml en cada ensayo). [2]Las unidades son NIBSC 90/672. [·3]Se ensayó la estimulación de la producción de AMP cíclico (suero diluido 1:10 en tampón de AMP cíclico hipotónico) usando células CHO que expresan el TSHR de longitud completa. S1 = suero 1 de paciente estimulante de TSHR, S2 = suero 2 de paciente estimulante de TSHR, S3 = suero 3 de paciente estimulante de TSHR, S4 = suero 4 de paciente estimulante de TSHR, S5 = suero 5 de paciente estimulante de TSHR, S6 = suero 6 de paciente estimulante de TSHR. Se realizaron diluciones del suero para ambos ELISA en HBD.					

Tabla 12f Unión de sueros de pacientes con actividad de bloqueo de TSHR en el ELISA de TSHR260-AP

Muestra de ensayo	**ELISA de TSHR260-AP**		**Nivel de TRAb medido en ensayo de tubo recubierto con TSHR**	
	Diluido en HBD	**Diluido en tampón de ensayo**		
	Absorbancia media a 405 nm	**Absorbancia media a 405 nm**	**% de inhibición de la unión de ^{125}I-TSH**	**U/l**
B1				
no diluido	0,859	0,859	NT	NT

diluido1:10	0,484	0,667	73	16,8
diluido1:20	0,284	0,457	45	4,3
diluido1:40	0,154	0,243	22	1,4
diluido1:80	0,078	0,119	4	0,1
diluido1:160	0,037	0,062	0	0
diluido1:320	0,021	0,032	NT	NT
B2				
no diluido	0,323	0,323	NT	NT
diluido1:10	0,097	0,165	82	25,6
diluido1:20	0,052	0,114	70	14,6
diluido1:40	0,029	0,063	47	4,5
diluido1:80	0,015	0,036	23	2
diluido1:160	0,008	0,018	9	0,7
diluido1:320	0,007	0,014	NT	NT
B3				
diluido1:10	0,896	1,061	85[a]	NT
diluido1:20	0,588	0,768	73[a]	NT
diluido1:40	0,320	0,443	51[a]	NT
diluido1:80	0,168	0,218	34[a]	NT
diluido1:160	0,091	0,104	22[a]	NT
diluido1:320	0,041	0,054	13[a]	NT
B4				
diluido1:10	0,729	0,826	94[a]	NT
diluido1:20	0,612	0,734	91[a]	NT
diluido1:40	0,453	0,592	80[a]	NT
diluido1:80	0,270	0,353	55[a]	NT
diluido1:160	0,141	0,153	33[a]	NT
diluido1:320	0,068	0,066	17[a]	NT
B5				
diluido1:10	0,772	0,910	98	>40
diluido1:20	0,652	0,835	97	>40
diluido1:40	0,470	0,735	95	>40
diluido1:80	0,291	0,522	90	36,2
diluido1:160	0,155	0,276	76	12,0
diluido1:320	0,077	0,130	45	3,0

Véase leyenda de la Tabla 12a para detalles. NT = no ensayado. B1 = Suero 1 de paciente de bloqueo de TSHR (suero de donante de linfocitos K1). B2 = Suero 2 de paciente de bloqueo de TSHR, B3 = TSHR Suero 3 de paciente de bloqueo de TSHR, B4 = Suero 4 de paciente de bloqueo de TSHR, B5 = Suero 5 de paciente de bloqueo de TSHR. Se realizaron diluciones en suero en HBD o tampón de ensayo. [a]La inhibición de la unión de ^{125}I-TSH se llevó a cabo usando el ensayo de precipitación de PEG (Southgate K, Creagh F, Teece M, Kingwood C, Rees Smith B. A receptor assay for the measurement of TSH receptor antibodies in unextracted Suero. Clin Endocrinol 1984; 20: 539-548).

Tabla 12g Unión de sueros de pacientes en el ELISA de TSHR260-AP

Muestra de ensayo	**Absorbancia media a 405 nm**	**Concentración de TRAb leída de la curva de calibración de IgG M22 (µg/ml)**	**Concentración de TRAb en ELISA de TSHR260-AP (U/l)**	**Concentración de TRAb en ensayo de tubo recubierto con TSHR (U/l)**
Suero 1	0,06	0,007	0,7	1,0
Suero 2	0,072	0,008	0,9	1,0
Suero 3	0,067	0,008	0,8	1,1
Suero 4	-0,004	0,000	0	1,1

Suero 5	0,38	0,052	5,2	1,2
Suero 6	0,099	0,012	1,2	1,2
Suero 7	0,051	0,006	0,6	1,2
Suero 8	0,113	0,014	1,3	1,4
Suero 9	0,07	0,008	0,8	1,4
Suero 10	0,157	0,019	1,9	1,5
Suero 11	0,191	0,025	2,5	2,0
Suero 12	0,157	0,019	1,9	2,1
Suero 13	0,23	0,029	2,9	2,2
Suero 14	0,047	0,006	0,7	2,7
Suero 15	0,198	0,026	2,6	2,7
Suero 16	0,238	0,032	3,2	3,0
Suero 17	0,296	0,041	4,1	3,0
Suero 18	0,322	0,042	4,3	3,6
Suero 19	0,326	0,043	4,3	3,7
Suero 20	0,088	0,011	1,1	4,7
Suero 21	0,005	<0,005	<0,6	5,1
Suero 22	0,383	0,056	5,5	5,1
Suero 23	0,211	0,026	2,6	5,7
Suero 24	0,461	0,071	7	6,4
Suero 25	0,453	0,067	6,6	6,6
Suero 26	0,295	0,038	3,8	6,7
Suero 27	0,419	0,062	6,2	7,1
Suero 28	0,363	0,050	5	8,1
Suero 29	0,526	0,086	8,6	8,5
Suero 30	0,611	0,112	11,3	11,8
Suero 31	0,49	0,077	7,7	14,3
Suero 32	0,621	0,116	11,7	16,9
Suero 33	0,696	0,150	15,6	17,8
Suero 34	0,592	0,104	10,4	19,0

Suero 35	0,832	0,259	30,4	21,1
Suero 36	0,78	0,222	24,5	21,2
Suero 37	0,782	0,224	24,6	21,5
Suero 38	0,754	0,196	21,1	21,7
Suero 39	1,008	1,375	>61	26,2
Suero 40	-0,008	0	0	0
Suero 41	-0,005	0	0	0
Suero 42	-0,006	0	0	0
Suero 43	-0,004	0	0	0
Suero 44	-0,007	0	0	0
Suero 45	-0,007	0	0	0
Suero 46	-0,002	<0,005	<0,6	0
Suero 47	-0,001	0	0	0
Suero 48	0,0095	<0,005	<0,6	0
Suero 49	-0,002	0	0	0
Suero 50	0,003	0	0	0
Suero 51	0,005	<0,005	<0,6	0
Suero 52	0,008	<0,005	<0,6	0
Suero 53	-0,003	0	0	0
Suero 54	-0,005	0	0	0
Suero 55	-0,006	0	0	<1
Suero 56	0,0065	<0,005	<0,6	0
Suero 57	-0,004	0	0	0
Suero 58	0,001	0	0,0	<1
Suero 59	0,041	0,005	0,6	0

Véase leyenda de la Tabla 12a para detalles. Los sueros 1-39 son de pacientes a los que se ha diagnosticado o se sospecha que tienen enfermedad de Graves. Los sueros 1-39 fueron positivos para TRAb en el ensayo de tubo recubierto (basado en la inhibición de la unión de ^{125}I con TSHR de longitud completa que recubre los tubos). Los sueros 40-59 fueron de donantes de sangre sanos y fueron negativos para TRAb en el ensayo de tubo recubierto.

Tabla 12h Medición de TRAb en suero por la inhibición de la unión de M22-peroxidasa con el TSHR260 en un ELISA

Muestra de ensayo	ELISA de TRAb (TSHR de longitud completa que recubre placas)			ELISA de TRAb (TSHR260 que recubre placas)		
	Absorbancia media a 450 nm	% de inhibición de unión de TSH-biotina	concentr. de TRAb (U/l)	Absorbancia media a 450 nm	% de inhibición de la unión de Fab M22-peroxidasa	concentr. de TRAb (U/l)
Suero 60	0,224	90	30,7	0,196	92	>40
Suero 61	0,514	77	15,2	0,569	77	14,7
Suero 62	0,605	73	12,4	0,470	81	24,7
Suero 63	1,555	30	2,1	1,109	55	3,7
Suero 64	1,639	26	1,7	1,208	51	3,1
Suero 65	1,488	33	2,4	1,341	45	2,4
Suero 66	1,267	43	3,6	0,706	71	8,5
Suero 67	1,066	52	5,1	0,908	63	5,3
Suero 68	1,341	40	3,1	0,704	71	8,6
Suero 69	1,414	37	2,7	0,764	69	7,3
Suero 70	0,704	68	10,0	0,797	67	6,7
Suero 71	1,691	24	1,5	0,797	67	6,7
Suero 72	2,404	-8	0	2,791	-14	0
Suero 73	2,203	1	0,1	2,509	-3	0
Suero 74	2,228	0	0,1	2,737	-12	0
Suero 75	2,274	-2	0	2,758	-13	0
Suero 76	2,178	2	0,2	2,215	10	0,3
Suero 77	2,292	-3	0	2,152	12	0,3
Suero 78	2,425	-9	0	2,676	-9	0
Suero 79	2,397	-8	0	3,363	-37	0
Suero 80	2,410	-8	0	2,905	-19	0
Suero 81	2,148	4	0,2	2,523	-3	0

Los sueros 60-71 son de pacientes a los que se ha diagnostico o se sospecha que tienen enfermedad de Graves. Los sueros 60-71 fueron positivos para TRAb en el ensayo de tubo recubierto (basado en la inhibición de la unión de ^{125}I-TSH con TSHR de longitud completa que recubre los tubos). Los sueros 72-81 fueron de donantes de sangre sanos que fueron negativos para TRAb en el ensayo de tubo recubierto.

Tabla 12i Capacidad de los MAb de TSHR para unirse con TSHR de tipo silvestre de longitud completa y TSHR Arg255 Asp que recubre pocillos de una placa de ELISA. TSHR260-AP usado para detectar la unión de MAb

	TSHR de tipo silvestre	**TSHR Arg255 Asp**
Muestra de ensayo	**Absorbancia media a 405 nm**	**Absorbancia media a 405 nm**
HBD	0,003	0,005
IgG K1-70		
10 µg/ml	1,324	1,357
1 µg/ml	1,164	1,141
0,5 µg/ml	1,083	0,998
0,1 µg/ml	0,639	0,322
0,05 µg/ml	0,388	0,146
0,01 µg/ml	0,094	0,021
0,005 µg/ml	0,059	0,008
IgG M22		
10 µg/ml	1,360	0,551
1 µg/ml	1,172	0,340
0,5 µg/ml	1,093	0,262
0,1 µg/ml	0,599	0,050
0,05 µg/ml	0,332	0,017
0,01 µg/ml	0,064	-0,002
0,005 µg/ml	0,032	-0,007
IgG K1-18		
10 µg/ml	1,187	1,111
1 µg/ml	0,986	0,888
0,5 µg/ml	0,876	0,710
0,1 µg/ml	0,452	0,176
0,05 µg/ml	0,301	0,099
0,01 µg/ml	0,072	0,014
0,005 µg/ml	0,038	0,002
IgG 9D33		
10 µg/ml	0,481	0,534
1 µg/ml	0,329	0,322
0,5 µg/ml	0,273	0,242
0,1 µg/ml	0,102	0,053
0,05 µg/ml	0,056	0,020
0,01 µg/ml	0,011	-0,004
0,005 µg/ml	0,006	0,001
Véase leyenda de la Tabla 12a para detalles. Se realizaron diluciones en suero en HBD.		

Tabla 12j Capacidad de los sueros de los pacientes para unirse con TSHR de longitud completa de tipo silvestre y TSHR Arg255 Asp que recubre pocillos de placas de ELISA. Se usó TSHR260-AP para detector la unión

Muestra de ensayo	**TSHR de tipo silvestre**		**TSHR Arg255 Asp**		**nivel de TRAb en ensayo de tubo recubierto con TSHR**
	Absorbancia media a 405 nm	**µg/ml (leído de la calibración de IgG K1-70)**	**Absorbancia media a 405 nm**	**µg/ml (leído de la calibración de IgG K1-70)**	**U/l**
Sueros de los pacientes					

Suero 1	0,707	0,121	0,558	0,176	14,7
Suero 2	0,798	0,159	0,677	0,227	17,1
Suero 3	0,647	0,102	0,237	0,076	8,1
Suero 4	0,692	0,116	0,585	0,187	12,3
Suero 5	0,560	0,081	0,169	0,057	9,9
Suero 6	0,278	0,034	0,096	0,036	5,9
Suero 7	0,388	0,050	0,167	0,056	5,6
Suero 8	0,367	0,047	0,112	0,040	8,3
Suero 9	0,198	0,023	0,074	0,029	11,3
Suero 10	0,788	0,154	0,447	0,137	17
HBD	0,003	0	0,005	0	0
Véase leyenda de la Tabla 12a para detalles. Los sueros 1-10 son de pacientes con niveles de TRAb detectables en el ensayo de tubo recubierto. Se procesó una curva de calibración usando IgG K1-70 (0,005, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0 y 10 µg/ml) en cada ensayo.					

Tabla 12k Capacidad de los sueros de los pacientes con actividad de bloqueo de TSHR para unirse con TSHR de tipo silvestre de longitud completa y TSHR Arg255 Asp que recubre pocillos de placas de ELISA. Se usó TSHR260-AP para detectar la unión

Muestra de ensayo	**ELISA de TSHR260-AP**			
	TSHR de tipo silvestre		**TSHR Arg255 Asp**	
	Absorbancia media a 405 nm	**µg/ml de IgG[a] leído de la calibración de IgG M22)**	**Absorbancia media a 405 nm**	**µg/ml de IgG[b] leído de la calibración de IgG K1-70)**
Suero 1				
no diluido	0,859	0,30	0,879	0,47
1:10	0,484	0,09	0,202	0,08
1:20	0,284	0,05	NT	NT
1:40	0,154	0,02	NT	NT
1:50	NT	NT	0,027	0,02
1:80	0,078	0,01	NT	NT
1:100	NT	NT	0,015	0,02
1:160	0,037	0,01	NT	NT
1:320	0,021	0,00	NT	NT
Suero 2				
no diluido	0,323	0,05	0,274	0,11
1:10	0,097	0,02	0,021	0,02
1:20	0,052	0,01	NT	NT
1:40	0,029	0,00	NT	NT
1:50	NT	NT	0,005	0,00
1:80	0,015	0,00	NT	NT
1:100	NT	NT	0,009	0,00
1:160	0,008	0,00	NT	NT
1:320	0,007	0,00	NT	NT
Suero 3				
1:10	0,896	0,46	0,510	0,19
1:20	0,588	0,13	NT	NT
1:40	0,320	0,06	NT	NT
1:50	NT	NT	0,056	0,04
1:80	0,168	0,03	NT	NT
1:100	NT	NT	0,020	0,02
1:160	0,091	0,02	NT	NT
1:320	0,041	0,01	NT	NT

Suero 4				
1:10	0,729	0,21	0,639	0,25
1:20	0,612	0,14	NT	NT
1:40	0,453	0,08	NT	NT
1:50	NT	NT	0,107	0,05
1:80	0,270	0,05	NT	NT
1:100	NT	NT	0,040	0,03
1:160	0,141	0,02	NT	NT
1:320	0,068	0,01	NT	NT
Suero 5				
1:10	0,772	0,21	0,536	0,2
1:20	0,652	0,14	NT	NT
1:40	0,470	0,08	NT	NT
1:50	NT	NT	0,114	0,06
1:80	0,291	0,05	NT	NT
1:100	NT	NT	0,035	0,03
1:160	0,155	0,03	NT	NT
1:320	0,077	0,01	NT	NT
Véase leyenda de la Tabla 12a para detalles. NT = no ensayado. Suero 1 = Suero de donante de linfocitos K1. Suero 2 = Suero de paciente con autoanticuerpos de bloqueo de TSHR. Suero 3 = Suero de paciente con autoanticuerpos de bloqueo de TSHR. Suero 4 = Suero de paciente con autoanticuerpos de bloqueo de TSHR. Suero 5 = Suero de paciente con autoanticuerpos de bloqueo de TSHR. Se realizaron diluciones de suero en HBD. [a]Se procesó una curva de calibración usando IgG M22 (0,005, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0 y 10 µg/ml) en cada ensayo. [b]Se procesó una curva de calibración usando IgG K1-70 (0,005, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0 y 10 µg/ml) en cada ensayo.				

Tabla 12l Capacidad de los sueros de los pacientes con actividad estimulante de TSHR para unirse con TSHR de tipo silvestre de longitud completa y TSHR Arg255 Asp que recubre pocillos de placas de ELISA. Se usó TSHR260-AP para detectar la unión

Muestra de ensayo	**ELISA de TSHR260-AP**			
	TSHR de tipo silvestre		**TSHR Arg255 Asp**	
	Absorbancia media a 405 nm	**µg/ml de IgG[a] leído de la calibración de IgG M22**	**Absorbancia media a 405 nm**	**µg/ml de IgG[b] leído de la calibración de IgG K1-70**
HBD	0,003	0	-0,01	0
S1				
diluido 1:5	0,924	0,31	0,66	0,26
diluido 1:10	0,788	0,18	0,40	0,15
diluido 1:20	0,583	0,10	0,19	0,08
diluido 1:40	0,378	0,05	0,09	0,04
S2				
diluido 1:5	0,740	0,17	0,50	0,19
diluido 1:10	0,595	0,10	0,26	0,10
diluido 1:20	0,407	0,06	0,12	0,05
diluido 1:40	0,235	0,03	0,05	0,03
S3				
diluido 1:5	0,868	0,25	0,75	0,32

diluido 1:10	0,651	0,12	0,74	0,16
diluido 1:20	0,453	0,06	0,21	0,09
diluido 1:40	0,290	0,04	0,10	0,04
S4				
diluido 1:5	0,646	0,11	0,19	0,08
diluido 1:10	0,362	0,05	0,07	0,04
diluido 1:20	0,171	0,02	0,02	0,02
diluido 1:40	0,080	0,01	0,00	0,01
S5				
diluido 1:5	0,407	0,06	0,13	0,06
diluido 1:10	0,221	0,03	0,04	0,02
diluido 1:20	0,109	0,01	0,01	0,01
diluido 1:40	0,059	0,01	0,01	0,01
S6				
diluido 1:5	0,531	0,08	0,34	0,13
diluido 1:10	0,363	0,05	0,16	0,07
diluido 1:20	0,213	0,03	0,06	0,03
diluido 1:40	0,124	0,02	0,03	0,02
Véase leyenda de la Tabla 12a para detalles. Se realizaron diluciones de suero en HBD. Los sueros S1-S6 son los mismos sueros mostrados en Tabla 12e. [a]Se procesó una curva de calibración usando IgG M22 (0,005, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0 y 10 µg/ml) en cada ensayo. [b]Se procesó una curva de calibración usando IgG K1-70 (0,005, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0 y 10 µg/ml) en cada ensayo.				

Tabla 13a Sumario de las propiedades de MAb estimulante K1-18 (IgG1 kappa)

Afinidad de unión con TSHR	IgG	0,7 x 10^{10} l/mol	
	Fab	0,13 x 10^{10} l/mol	
Inhibición de la unión de ^{125}I-TSH con el TSHR	IgG (1 µg/ml)	94 % 181 unidades/mg (NIBSC 90/672)	Tabla 1a Tabla 2b
	Fab (1 µg/ml)	77 % 86 unidades/mg (NIBSC 90/672)	Tabla 2a Tabla 2b
Inhibición de la unión de TSH-biotina con el TSHR	IgG (1 µg/ml)	96 %	Tabla 3a
	Fab (1 µg/ml)	93 %	Tabla 3b
Inhibición de la unión de Fab M22 peroxidasa con el TSHR	IgG (1 µg/ml)	95 %	Tabla 4a
	Fab (1 µg/ml)	88 %	Tabla 4b
Estimulación de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR	IgG (100 ng/ml)	40x basal 155 unidades/mg (NIBSC 90/672)	Tabla 6a Tabla 6c

	Fab (100 ng/ml)	35x basal 22 unidades/mg (NIBSC 90/672)	Tabla 6a Tabla 6c
Unión con 260-AP TSHR	IgG (1 µg/ml)	DO405 = 0,578	Tabla 12a
Regiones V	Cadena pesada (IgG1)	VH5-51*01 D3-16*02 (D3-16*01) J3*02	Figura 3a y Figura 3c
	Cadena ligera (kappa)	V3-20*01 JK-1*01	Figura 4a y Figura 4c

Tabla 13b Sumario de las propiedades de MAb K1-70 de bloqueo (IgG1 lambda)

Afinidad de unión con TSHR	IgG	3,9 ± 6 0,8 x 10^{10} l/mol	
Inhibición de la unión de ^{125}I-TSH con el TSHR	IgG (1 µg/ml)	92 % 166 unidades/mg (NIBSC 90/672)	Tabla 1b y Tabla 2c
	Fab (1 µg/ml)	92 %	Tabla 1b
Inhibición de la unión de TSH-biotina con el TSHR	IgG (1 µg/ml)	97 %	Tabla 3d Tabla 3d
	Fab (1 µg/ml)	97 %	Tabla 3d
Inhibición de la unión de Fab M22 peroxidasa con el TSHR	IgG (1 µg/ml)	96 %	Tabla 4c
	Fab (1 µg/ml)	96 %	Tabla 4c
Estimulación de AMP cíclico mediada por TSH de bloqueo en células CHO que expresan TSHR	IgG (1 µg/ml)	94 %	Tabla 7b
	Fab (1 µg/ml)	94 %	Tabla 7b
Unión con TSHR 260-AP	IgG (1 µg/ml)	DO405 = 0,677	Tabla 12a
Regiones V	Cadena pesada (IgG1)	VH5-51*01 D1-7*01 J4*02	Figura 5a y Figura 5c
	Cadena ligera (lambda)	LV1-51*01 LJ7*01	Figura 6c

Tabla 14a Producción de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Asp43 mutado a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-18) con actividad agonista de TSH

	Media de AMP cíclico producido (pmol/ml) ± DT (n = 3)		
	TSHR de tipo silvestre	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico	2,52 ± 0,23	2,60 ± 0,33	103
K1-18			
0,3 ng/ml	3,84 ± 0,42	3,35 ± 0,20	87
1 ng/ml	7,35 ± 0,07	5,53 ± 0,15	75
3 ng/ml	17,04 ± 0,62	11,59 ± 0,42	68
10 ng/ml	37,74 ± 0,67	26,69 ± 1,57	71
30 nq/ml	51,46 ± 2,52	40,80 ± 0,74	79
100 ng/ml	57,08 ± 4,79	48,50 ± 4,25	85
TSH			
0,01 ng/ml	2,85 ± 0,08	2,84 ± 0,14	100
0,03 ng/ml	3,81 ± 0,06	4,30 ± 0,10	113
0,1 ng/ml	8,70 ± 0,49	10,35 ± 2,47	119
0,3 ng/ml	22,78 ± 1,49	19,69 ± 1,60	86

1 ng/ml	46,09 ± 0,00	39,56 ± 0,31	86
3 ng/ml	54,16 ± 3,56	47,87 ± 0,09	88
Los resultados mostrados son la media ± DT de determinaciones por triplicado. Las muestras de ensayo se diluyeron en tampón de ensayo AMP cíclico hipotónico.			

Tabla 14b Producción de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Ile60 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-18) con actividad agonista de TSH

	Media de AMP cíclico producido (pmol/ml) ± DT (n = 3)		
	TSHR de tipo silvestre	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico	1,00 ± 0,09	5,02 ± 1,03	502
K1-18			
0,3 ng/ml	2,58 ± 0,33	7,76 ± 0,36	301
1 ng/ml	5,33 ± 0,59	10,94 ± 0,61	205
3 ng/ml	12,64 ± 2,43	23,29 ± 1,42	184
10 ng/ml	51,08 ± 11,46	44,53 ± 4,03	87
30 ng/ml	69,95 ± 3,59	57,58 ± 2,07	82
100 ng/ml	87,39 ± 6,54	67,02 ± 4,87	77
TSH			
0,01 ng/ml	1,51 ± 0,49	5,40 ± 0,84	358
0,03 ng/ml	3,34 ± 1,14	5,93 ± 0,56	178
0,1 ng/ml	5,58 ± 2,31	11,24 ± 1,18	201
0,3 ng/ml	29,97 ± 6,61	28,85 ± 1,39	96
1 ng/ml	64,61 ± 4,81	49,65 ± 5,10	77
3 ng/ml	73,22 ± 4,70	60,45 ± 7,70	83
Véase leyenda de la Tabla 14a para detalles.			

Tabla 14c Producción de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Glu61 mutado a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-18) con actividad agonista de TSH

	Media de AMP cíclico producido (pmol/ml) ± DT (n = 3)		
	TSHR de tipo silvestre	**TSHR Mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico	1,47 ± 0,15	5,22 ± 0,71	355
K1-18			
0,3 ng/ml	1,79 ± 0,19	6,02 ± 0,33	336
1 ng/ml	3,6 8 ± 0,26	8,45 ± 0,76	230
3 ng/ml	9,15 ± 0,43	15,04 ± 1,6 9	164
10 ng/ml	32,03 ± 0,84	34,30 ± 1,21	107
30 ng/ml	63,25 ± 0,99	55,51 ± 6,57	88
100 ng/ml	73,14 ± 1,81	81,13 ± 7,20	111
TSH			
0,01 ng/ml	1,09 ± 0,28	5,12 ± 0,48	470
0,03 ng/ml	1,75 ± 0,06	6,46 ± 0,67	369
0,1 ng/ml	2,91 ± 0,16	7,88 ± 0,56	271
0,3 ng/ml	7,29 ± 0,10	13,74 ± 0,45	188
1 ng/ml	26,58 ± 1,60	34,30 ± 1,21	129

3 ng/ml	57,99 ± 3,45	63,63 ± 5,01	110
Véase leyenda de la Tabla 14a para detalles			

Tabla 14d Producción de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Thr104 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-18) con actividad agonista de TSH

	Media de AMP cíclico producido (pmol/ml) ± DT (n = 3)		
Experimento 1	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR Mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico	1,34 ± 0,29	3,56 ± 0,24	266
K1-18			
0,3 ng/ml	2,95 ± 0,47	4,64 ± 0,14	157
1 ng/ml	6,14 ± 0,36	7,38 ± 0,38	120
3 ng/ml	14,80 ± 1,02	14,53 ± 1,12	98
10 ng/ml	39,45 ± 12,99	21,62 ± 16,74	55
30 ng/ml	68,16 ± 7,99	35,85 ± 26,65	53
100 ng/ml	83,92 ± 10,03	62,56 ± 6,94	75
TSH			
0,01 ng/ml	1,37 ± 0,21	2,58 ± 0,21	188
0,03 ng/ml	1,58 ± 0,10	3,20 ± 0,60	203
0,1 ng/ml	1,83 ± 0,88	3,64 ± 0,19	199
0,3 ng/ml	3,20**	5,38 ± 0,07	168
1 ng/ml	15,90 ± 0,95	15,80 ± 0,41	99
3 ng/ml	47,64 ± 6,10	34,47 ± 1,54	72
Experimento 2			
Tampón de ensayo de AMP cíclico	1,04 ± 0,26	3,70 ± 0,49	356
K1-18			
0,3 ng/ml	4,94 ± 0,29	6,65 ± 0,23	135
1 ng/ml	9,47 ± 0,98	10,37 ± 1,18	110
3 ng/ml	26,53 ± 2,22	21,47 ± 3,41	81
10 ng/ml	54,89 ± 1,67	38,87 ± 3,69	71
30 ng/ml	79,51 ± 5,35	50,95 ± 3,65	64
100 ng/ml	78,3 ± 6,52	64,82 ± 5,61	83
TSH			
0,01 ng/ml	2,10 ± 0,39	4,28 ± 0,18	204
0,03 ng/ml	4,48 ± 0,53	5,71 ± 0,77	127
0,1 ng/ml	10,27 ± 1,87	9,80 ± 0,53	95
0,3 ng/ml	35,72 ± 5,54	35,74 ± 1,21	100
1 ng/ml	71,99 ± 7,40	57,09 ± 2,53	79
3 ng/ml	79,18 ± 6,82	58,46 ± 0,86	74
Véase leyenda de la Tabla 14a para detalles. **determinación individual			

Tabla 14e Producción de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con His105 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-18) con actividad agonista de TSH

	Media de AMP cíclico producido (pmol/ml) ± DT (n = 3)	

	TSHR de tipo silvestre	TSHR Mutado	Mutado/Tipo silvestre (%)
Tampón de ensayo de AMP cíclico	2,02 ± 0,26	3,51 ± 0,31	173
K1-18			
0,3 ng/ml	2,51 ± 0,14	3,91 ± 0,29	156
1 ng/ml	4,59 ± 0,48	4,99 ± 0,14	109
3 ng/ml	9,26 ± 0,49	10,42 ± 0,32	113
10 ng/ml	39,21 ± 2,49	27,25 ± 0,37	69
30 ng/ml	69,70 ± 5,97	51,22 ± 4,24	73
100 ng/ml	99,18 ± 3,6 3	78,03 ± 4,40	79
TSH			
0,01 ng/ml	1,56 ± 0,28	4,80 ± 2,6 0	308
0,03 ng/ml	2,42 ± 0,39	3,55 ± 0,20	147
0,1 ng/ml	4,09 ± 0,79	4,82 ± 0,29	118
0,3 ng/ml	11,44 ± 2,32	11,88 ± 2,77	104
1 ng/ml	45,6 2 ± 1,99	34,56 ±1,21	76
3 ng/ml	77,89 ± 8,17	58,28 ± 4,6 6	75
Véase leyenda de la Tabla 14a para detalles.			

Tabla 14f Producción de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Asp151 mutado a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-18) con actividad agonista de TSH

	Media de AMP cíclico producido (pmol/ml) ± DT (n = 3)		
	TSHR de tipo silvestre	TSHR mutado	Mutado/Tipo silvestre (%)
Tampón de ensayo de AMP cíclico	1,90 ± 0,61	5,93 ± 0,60	312
K1-18			
0,3 ng/ml	4,01 ± 0,43	7,36 ± 0,35	184
1 ng/ml	9,64 ± 0,27	11,42 ± 2,31	118
3 ng/ml	20,53 ± 1,64	18,27 ± 0,51	89
10 ng/ml	54,20 ± 1,61	40,81 ± 7,12	75
30 ng/ml	81,74 ± 5,92	51,20 ± 5,41	63
100 ng/ml	79,82 ± 4,86	66,01 ± 5,14	83
TSH			
0,01 ng/ml	2,96 ± 0,26	6,19 ± 0,36	209
0,03 ng/ml	5,36 ± 0,60	7,99 ± 1,12	149
0,1 ng/ml	14,33 ± 1,46	14,12 ± 0,67	99
0,3 ng/ml	43,55 ± 6,31	35,02 ± 4,18	80
1 ng/ml	73,50 ± 9,55	48,53 ± 6,40	66
3 ng/ml	80,67 ± 3,49	54,55 ± 3,53	68
Véase leyenda de la Tabla 14a para detalles.			

Tabla 14g Producción de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Glu 57 mutado a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-18) con actividad agonista de TSH

	Media de AMP cíclico producido (pmol/ml) ± DT (n = 3)		
	TSHR de tipo silvestre	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico	1,89 ± 0,08	9,18 ± 0,08	485
K1-18			
0,3 ng/ml	3,77 ± 0,18	11,44 ± 3,6 3	303
1 ng/ml	7,52 ± 0,26	9,76 ± 0,93	130
3 ng/ml	19,14 ± 0,40	9,31 ± 0,91	49
10 ng/ml	45,88 ± 1,10	14,37 ± 6,84	31
30 ng/ml	56,81 ± 5,21	11,01 ± 3,30	19
100 ng/ml	64,73 ± 5,17	9,39 ± 2,46	15
TSH			
0,01 ng/ml	2,55 ± 0,32	11,48 ± 1,6 3	450
0,03 ng/ml	3,56 ± 0,17	11,6 7 ± 1,56	328
0,1ng/ml	8,19 ± 0,96	13,43 ± 1,26	164
0,3 ng/ml	21,83 ± 0,73	25,78 ± 4,6 4	118
1 ng/ml	46,44 ± 3,10	40,14 ± 1,6 0	86
3 ng/ml	52,73 ± 2,18	60,81 ± 5,71	115
Véase leyenda de la Tabla 14a para detalles.			

Tabla 14h Producción de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Glu178 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-18) con actividad agonista de TSH

	Media de AMP cíclico producido (pmol/ml) ± DT (n = 3)		
	TSHR de tipo silvestre	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico	1,39 ± 0,21	9,71 ± 0,36	699
K1-18			
0,3 ng/ml	3,10 ± 0,45	10,89 ± 0,67	351
1 ng/ml	7,67 ± 0,57	13,37 ± 0,56	174
3 ng/ml	19,48 ± 2,03	20,66*	106
10 ng/ml	56,35 ± 2,84	40,02*	71
30 ng/ml	72,19 ± 2,66	46,23 ± 1,87	64
100 ng/ml	77,30 ± 4,83	61,85 ± 3,91	80
TSH			
0,01 ng/ml	1,99 ± 0,11	9,29 ± 1,00	467
0,03 ng/ml	4,84 ± 0,30	11,60 ± 0,21	240
0,1 ng/ml	12,93 ± 0,64	14,83 ± 2,25	115
0,3 ng/ml	47,70 ± 4,82	33,72 ± 3,43	71
1 ng/ml	79,36 ± 7,46	43,12 ± 1,05	54
3 ng/ml	74,89 ± 8,91	54,84 ± 4,58	73
Véase leyenda de la Tabla 14a para detalles. *media de duplicados.			

Tabla 14i Producción de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Lys183 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-18) con actividad agonista de TSH

	Media de AMP cíclico producido (pmol/ml) ± DT (n = 3)		
	TSHR de tipo silvestre	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico	2,23 ± 0,06	2,51 ± 0,63	113
K1-18			
0,3 ng/ml	4,15 ± 0,47	2,40 ± 0,34	58
1 ng/ml	8,37 ± 2,15	2,20 ± 0,54	26
3 ng/ml	18,71 ± 2,79	3,05 ± 0,46	16
10 ng/ml	54,30 ± 2,14	2,35 ±0,77	4
30 ng/ml	89,01 ± 13,58	2,24 ±0,79	3
100 ng/ml	109,78 ± 16,33	2,30 ±0,72	2
TSH			
0,01 ng/ml	2,48 ± 0,32	4,08 ± 1,06	165
0,03 ng/ml	4,62 ± 0,25	7,18 ± 0,78	155
0,1 ng/ml	17,59 ± 8,60	19,10 ± 3,55	109
0,3 ng/ml	40,35 ± 5,38	51,68 ± 4,48	128
1 ng/ml	92,49 ± 2,61	93,34 ± 4,90	101
3 ng/ml	103,97 ± 13,32	106,27 ± 8,71	102
Véase leyenda de la Tabla 14a para detalles.			

Tabla 14j Producción de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Tyr185 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-18) con actividad agonista de TSH

	Media de AMP cíclico producido (pmol/ml) ± DT (n = 3)		
Experimento 1	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico	2,04 ± 0,15	3,02 ± 0,58	148
K1-18 (ng/ml)			
0,3 ng/ml	3,69 ± 0,22	2,68 ± 0,19	73
1 ng/ml	7,76 ± 1,36	2,95 ± 0,51	38
3 ng/ml	22,97 ± 1,30	2,31 ± 0,50	10
10 ng/ml	55,05 ± 5,19	3,21 ± 0,80	6
30 ng/ml	97,56 ± 6,65	4,58 ± 0,63	5
100 ng/ml	120,10 ± 15,75	5,57 ± 1,20	5
TSH (ng/ml)			
0,01 ng/ml	2,60 ± 0,30	3,33 ± 0,81	128
0,03 ng/ml	4,27 ± 0,38	3,85 ± 0,37	90
0,1 ng/ml	10,94 ± 1,68	8,36 ± 0,98	76
0,3 ng/ml	32,33 ± 2,26	21,15 ± 3,60	65
1 ng/ml	84,95 ± 2,47	37,84 ± 1,45	45
3 ng/ml	124,05 ± 7,70	42,9 ± 5,23	35
Experimento 2			
Tampón de ensayo de AMP cíclico	2,15 ± 0,04	4,23 ± 0,89	197
K1-18 (ng/ml)			
0,3 ng/ml	7,38 ± 0,53	4,33 ± 0,20	59

1 ng/ml	7,51 ± 1,67	4,39 ± 0,45	58
3 ng/ml	28,12 ± 0,86	4,10 ± 0,68	15
10 ng/ml	50,76 ± 7,00	4,38 ± 1,82	9
30 ng/ml	89,92 ± 4,11	3,90 ± 1,06	4
100 ng/ml	105,22 ± 5,18	7,08 ± 0,31	7
TSH (ng/ml)			
0,01 ng/ml	3,89 ± 0,51	3,82 ± 0,64	98
0,03 ng/ml	5,52 ± 0,31	5,60 ± 1,20	101
0,1 ng/ml	13,28 ± 0,63	12,32 ± 0,57	93
0,3 ng/ml	35,35 ± 2,72	30,54 ± 3,00	86
1 ng/ml	82,08 ± 4,80	50,65 ± 1,32	62
3 ng/ml	91,67 ± 10,28	56,30 ± 6,87	61
Véase leyenda de la Tabla 14a para detalles.			

Tabla 14k Producción de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Tyr206 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-18) con actividad agonista de TSH

	Media de AMP cíclico producido (pmol/ml) ± DT (n = 3)		
Experimento 1	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico	1,50 ± 0,27	2,47 ± 0,13	165
K1-18			
0,3 ng/ml	1,19 ± 1,22	2,68 ± 0,23	225
1 ng/ml	6,57 ± 0,16	3,11 ± 0,24	47
3 ng/ml	16,50 ± 1,42	1,75 ± 0,81	11
10 ng/ml	31,40 ± 14,65	8,14 ± 2,38	26
30 ng/ml	62,92 ± 1,83	15,07 ± 1,02	24
100 ng/ml	61,48 ± 14,14	20,32 ± 12,27	33
TSH			
0,01 ng/ml	2,09 ± 0,51	1,74 ± 1,50	83
0,03 ng/ml	2,93 ± 0,48	3,64 ± 0,84	124
0,1 ng/ml	9,04 ± 0,73	8,40 ± 0,72	93
0,3 ng/ml	19,08 ± 12,79	19,83 ± 6,50	104
1 ng/ml	59,48 ± 1,26	38,98 ± 1,84	66
3 ng/ml	75,64 ± 2,36	46,68 ± 2,01	62
Experimento 2			
Tampón de ensayo de AMP cíclico	1,96 ± 0,19	4,35 ± 0,24	222
K1-18			
0,3 ng/ml	5,09 ± 1,70	4,50 ± 0,37	88
1 ng/ml	7,69 ± 1,28	6,23 ± 0,55	81
3 ng/ml	18,47 ± 1,00	8,07 ± 0,28	44
10 ng/ml	55,94 ± 8,77	22,41 ± 2,17	40
30 ng/ml	69,92 ± 4,84	33,57 ± 1,65	48
100 ng/ml	85,46 ±15,91	45,40 ± 3,53	53
TSH			
0,01 ng/ml	3,63 ± 1,30	4,90 ± 1,14	135

0,03 ng/ml	4,60 ± 0,31	6,64 ± 0,51	144
0,1 ng/ml	10,82 ± 0,50	19,25 ± 5,14	178
0,3 ng/ml	34,70 ± 5,34	38,33 ± 1,28	110
1 ng/ml	65,17 ± 6,68	60,87 ± 6,66	93
3 ng/ml	75,13 ± 8,64	73,06 ± 3,01	97
Véase leyenda de la Tabla 14a para detalles.			

Tabla 14l Producción de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Lys209 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-18) con actividad agonista de TSH

	Media de AMP cíclico producido (pmol/ml) ± DT (n = 3)		
	TSHR de tipo silvestre	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico	1,97 ± 0,24	4,79 ± 0,77	243
K1-18			
0,3 ng/ml	4,08 ± 0,19	5,52 ± 0,33	135
1 ng/ml	9,47 ± 0,42	8,07 ± 0,57	85
3 ng/ml	21,43 ± 1,03	12,65 ± 1,18	59
10 ng/ml	62,15 ± 8,08	32,55 ± 4,45	52
30 ng/ml	91,57 ± 5,64	43,71 ± 9,76	48
100 ng/ml	99,88 ± 10,13	69,49 ± 7,10	70
TSH			
0,01 ng/ml	3,02 ± 0,62	5,16 ± 0,11	171
0,03 ng/ml	4,59 ± 0,54	5,87 ± 0,17	128
0,1 ng/ml	14,25 ± 1,09	9,27 ± 0,81	65
0,3 ng/ml	38,20 ± 6,84	24,27 ± 1,60	64
1 ng/ml	87,25 ± 1,51	39,31 ± 5,78	45
3 ng/ml	101,72 ± 11,82	63,25 ± 6,11	62
Véase leyenda de la Tabla 14a para detalles.			

Tabla 14m Producción de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Asp232 mutado a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-18) con actividad agonista de TSH

	Media de AMP cíclico producido (µmol/ml) ± DT (n = 3)		
Experimento 1	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico	2,02 ± 0,09	1,33 ± 0,21	66
K1-18			
0,3 ng/ml	2,54 ± 0,06	0,99 ± 0,10	39
1 ng/ml	6,16 ± 0,44	1,31 ± 0,05	21
3 ng/ml	14,61 ± 0,83	1,80 ± 0,36	12
10 ng/ml	38,90 ± 1,79	3,61 ± 0,02	9
30 ng/ml	60,13 ± 3,16	8,21 ± 0,04	14
100 ng/ml	65,85 ± 1,99	16,17 ± 0,08	25
TSH			
0,01 ng/ml	1,69 ± 0,21	1,40 ± 0,08	83
0,03 ng/ml	2,46 ± 0,20	2,16 ± 0,13	88
0,1 ng/ml	6,18 ± 0,69	5,39 ± 0,28	87

0,3 ng/ml	18,94 ± 0,29	15,11 ± 0,50	80
1 ng/ml	45,19 ± 3,19	31,85 ± 1,24	70
3 ng/ml	61,65 ± 5,29	40,95 ± 2,42	66
Experimento 2			
Tampón de ensayo de AMP cíclico	1,74 ± 1,29	2,80 ± 0,16	161
K1-18			
0,3 ng/ml	4,93 ± 0,61	2,86 ± 0,15	58
1 ng/ml	8,65 ± 0,84	3,53 ± 0,52	41
3 ng/ml	21,61 ± 0,47	4,78 ± 0,27	22
10 ng/ml	54,40 ± 0,93	1,76 ± 0,18	3
30 ng/ml	86,44 ± 6,25	3,79 ± 0,17	4
100 ng/ml	99,65 ± 10,16	6,49 ± 0,05	7
TSH			
0,01 ng/ml	4,16 ± 1,96	2,58 ± 0,09	62
0,03 ng/ml	4,92 ± 0,92	4,10 ± 0,23	83
0,1 ng/ml	11,24 ± 1,01	9,44 ± 0,60	84
0,3 ng/ml	31,44 ± 1,09	23,47 ± 1,51	75
1 ng/ml	74,30 ± 2,40	44,35 ± 1,57	60
3 ng/ml	96,39 ± 4,85	62,02 ± 8,15	64
Véase leyenda de la Tabla 14a para detalles.			

Tabla 14n Producción de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Gln235 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-18) con actividad agonista de TSH

	Media de AMP cíclico producido (pmol/ml) ± DT (n = 3)		
Experimento 1	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico	0,70 ± 0,09	1,98 ± 0,62	283
K1-18			
0,3 ng/ml	1,80 ± 0,35	2,51 ± 0,43	139
1 ng/ml	4,34 ± 0,52	4,48 ± 0,64	103
3 ng/ml	9,25 ± 2,14	6,01 ± 1,95	65
10 ng/ml	33,66 ± 5,21	18,80 ± 1,99	56
30 ng/ml	79,70 ± 7,46	30,92 ± 2,83	39
100 ng/ml	74,66 ± 3,56	47,71 ± 1,54	64
TSH			
0,01 ng/ml	1,09 ± 0,35	1,75 ± 0,00	161
0,03 ng/ml	2,31 ± 0,17	2,89 ± 0,03	125
0,1 ng/ml	6,54 ± 0,20	5,97 ± 1,62	91
0,3 ng/ml	26,48 ± 0,68	17,61 ± 0,48	67
1 ng/ml	67,72 ± 7,23	44,19 ± 18,05	65
3 ng/ml	83,50*	46,59 ± 8,21	56
Experimento 2			
Tampón de ensayo de AMP cíclico	1,85 ± 0,32	4,10 ± 0,42	222

K1-18			
0,3 ng/ml	2,58 ± 0,21	4,27 ± 1,53	166
1 ng/ml	5,15 ± 0,85	7,30 ± 0,74	142
3 ng/ml	14,11 ± 0,27	12,33 ± 3,43	87
10 ng/ml	32,68 ± 5,49	24,02 ± 3,07	74
30 ng/ml	58,74 ± 1,82	32,71 ± 2,05	56
100 ng/ml	66,70 ± 2,49	43,93 ± 0,41	66
TSH			
0,01 ng/ml	1,9,3 ± 0,13	3,42 ± 0,30	177
0,03 ng/ml	2,75 ± 0,41	4,55 ± 0,24	165
0,1 ng/ml	7,25 ± 1,02	7,77 ± 1,16	107
0,3 ng/ml	25,26 ± 0,96	17,14 ± 0,56	68
1 ng/ml	50,96 ± 2,69	31,70 ± 1,10	62
3 ng/ml	69,68 ± 2,04	37,14 ± 1,16	53
Véase leyenda de la Tabla 14a para detalles. *media de duplicados.			

Tabla 14o Producción de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Lys250 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-18) con actividad agonista de TSH

	Media de AMP cíclico producido (pmol/ml) ± DT (n = 3)		
	TSHR de tipo silvestre	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico	1,41 ± 0,87	6,48 ± 0,22	460
K1-18			
0,3 ng/ml	3,20 ± 0,31	10,50 ± 0,55	328
1 ng/ml	8,57 ± 0,31	23,44 ± 6,81	274
3 ng/ml	27,68 ± 3,34	35,88 ± 0,55	130
10 ng/ml	54,04 ± 4,74	68,33 ± 5,39	126
30 ng/ml	85,58 ± 3,88	91,29 ± 2,75	107
100 ng/ml	81,79 ± 1,55	100,62 ± 8,66	123
TSH			
0,01 ng/ml	4,00 ± 0,10	8,29 ± 0,69	207
0,03 ng/ml	6,66 ± 0,59	12,58 ± 0,44	189
0,1 ng/ml	19,66 ± 2,56	28,81 ± 3,56	147
0,3 ng/ml	44,98 ± 3,85	66,19 ± 0,67	147
1 ng/ml	75,67 ± 6,21	87,90 ± 5,38	116
3 ng/ml	87,19 ± 1,94	110,23 ± 9,68	126
Véase leyenda de la Tabla 14a para detalles.			

Tabla 14p Producción de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Glu251 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-18) con actividad agonista de TSH

	Media de AMP cíclico producido (pmol/ml) ± DT (n = 3))		
	TSHR de tipo silvestre	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico	1,22 ± 0,42	6,69 ± 2,73	548
K1-18			
0,3 ng/ml	2,36 ± 0,37	6,85 ± 0,56	290

1 ng/ml	6,40 ± 0,43	9,70 ± 1,01	152
3 ng/ml	19,16 ± 1,47	19,57 ± 1,63	102
10 ng/ml	55,42 ± 4,77	39,70 ± 4,02	72
30 ng/ml	84,02*	66,74 ± 3,34	79
100 ng/ml	111,09 ± 6,17	78,15 ± 0,89	70
TSH			
0,01 ng/ml	1,64 ± 0,28	3,99 ± 0,94	243
0,03 ng/ml	2,67 ± 0,32	5,99 ± 2,43	224
0,1 ng/ml	9,75 ± 1,97	11,18 ± 1,33	115
0,3 ng/ml	33,26 ± 9,03	22,15 ± 3,42	67
1 ng/ml	77,73 ± 4,07	53,68 ± 1,90	69
3 ng/ml	109,36 ± 2,78	71,71*	66
Véase leyenda de la Tabla 14a para detalles. *media de duplicados.			

Tabla 14q Producción de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Arg255 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-18) con actividad agonista de TSH

	Media de AMP cíclico producido (pmol/ml) ± DT (n = 3)		
	TSHR de tipo silvestre	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico	2,29 ± 1,04	4,37 ± 0,75	191
K1-18			
0,3 ng/ml	4,64 ± 0,55	5,46 ± 0,19	118
1 ng/ml	8,87 ± 0,31	8,37 ± 0,20	94
3 ng/ml	18,48 ± 0,81	13,80 ± 1,77	75
10 ng/ml	55,33 ± 0,69	42,85 ± 1,72	77
30 ng/ml	73,94 ± 4,06	59,25 ± 2,70	80
100 ng/ml	79,57 ± 6,78	77,80 ± 4,90	98
TSH			
0,01 ng/ml	2,94 ± 0,54	4,72 ± 0,33	161
0,03 ng/ml	4,82 ± 0,70	6,78 ± 0,49	141
0,1 ng/ml	9,25 ± 0,11	11,66 ± 0,75	126
0,3 ng/ml	36,20 ± 3,81	36,72 ± 3,56	101
1 ng/ml	69,17 ± 5,01	61,95 ± 3,97	90
3 ng/ml	88,05*	80,08 ± 0,72	91
Véase leyenda de la Tabla 14a para detalles. *media de duplicados.			

Tabla 14r Producción de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Thr275 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-18) con actividad agonista de TSH

	Media de AMP cíclico producido (pmol/ml) ± DT (n = 3)		
	TSHR de tipo silvestre	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico	1,01 ± 0,34	1,13 ± 0,45	112
K1-18			
0,3 ng/ml	1,50 ± 0,68	1,54 ± 0,29	103
1 ng/ml	3,60 ± 0,36	2,69 ± 1,11	75

3 ng/ml	8,09 ± 0,45	7,13 ± 0,88	88
10 ng/ml	27,52 ± 3,28	20,22 ± 1,90	73
30 ng/ml	64,52 ± 1,71	39,26± 3,48	61
100 ng/ml	100,30 ± 2,04	81,11 ± 5,12	81
TSH			
0,01 ng/ml	1,67 ± 0,27	1,50 ± 0,29	90
0,03 ng/ml	3,13 ± 0,68	2,92 ± 0,45	93
0,1 ng/ml	8,30 ± 0,37	7,65 ± 1,51	92
0,3 ng/ml	24,05 ± 2,75	25,30 ± 0,41	105
1 ng/ml	64,57 ± 3,16	60,69 ± 3,98	94
3 ng/ml	102,12 ± 9,89	88,24 ± 12,78	86
Véase leyenda de la Tabla 14a para detalles.			

Tabla 14s Producción de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Trp258 mutado a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-18) con actividad agonista de TSH

	Media de AMP cíclico producido (pmol/ml) ± DT (n = 3)		
Experimento 1	**Tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico	0,90 ± 0,08	2,05 ± 0,38	228
K1-18			
0,3 ng/ml	2,29 ± 0,25	2,93 ± 0,39	128
1 ng/ml	5,47 ± 0,90	4,39 ± 0,24	80
3 ng/ml	15,27 ± 1,02	11,47 ± 0,72	75
10 ng/ml	45,65 ± 2,67	25,35 ± 2,59	56
30 ng/ml	70,22 ± 8,09	40,36 ± 0,00	57
100 ng/ml	77,74 ± 5,05	52,44 ± 4,72	67
TSH			
0,01 ng/ml	1,22 ± 0,34	1,93 ± 0,24	158
0,03 ng/ml	1,85 ± 0,62	2,88 ± 0,09	156
0,1 ng/ml	4,89 ± 0,35	7,51 ± 1,57	154
0,3 ng/ml	17,37 ± 0,87	22,29 ± 3,45	128
1 ng/ml	52,88 ± 6,38	45,6 9 ± 7,63	86
3 ng/ml	70,6 3 ± 3,87	53,97 ± 3,81	76
Experimento 2			
Tampón de ensayo de AMP cíclico	1,45 ± 0,28	0,92 ± 0,21	63
K1-18			
0,3 ng/ml	1,68 ± 0,21	1,53 ± 0,31	91
1 ng/ml	5,21 ± 0,29	3,29 ± 0,75	63
3 ng/ml	15,99 ± 1,07	6,25 ± 0,22	39
10 ng/ml	41,40 ± 4,90	15,6 4 ± 0,90	38
30 ng/ml	77,09 ± 1,32	38,59 ± 1,52	50
100 ng/ml	106,57 ± 3,64	57,31 ± 2,41	54
TSH			
0,01 ng/ml	2,02 ± 0,51	1,56 ± 0,18	77
0,03 ng/ml	1,96 ± 0,06	2,76 ± 0,71	141

0,1 ng/ml	4,49 ± 0,81	7,04 ± 0,83	156
0,3 ng/ml	13,47 ± 1,96	17,26 ± 4,12	128
1 ng/ml	43,24 ± 1,20	49,17 ± 5,52	114
3 ng/ml	84,76 ± 9,98	84,70*	100
Véase leyenda de la Tabla 14a para detalles. *media de duplicados.			

Tabla 14t Producción de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Arg274 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-18) con actividad agonista de TSH

	Media de AMP cíclico producido (pmol/ml) ± DT (n = 3)		
Experimento 1	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico	1,58 ± 0,21	1,71 ± 0,07	108
K1-18			
0,3 ng/ml	1,75 ± 0,14	1,74 ± 0,17	99
1 ng/ml	3,17 ± 0,20	1,97 ± 0,82	62
3 ng/ml	10,91 ± 1,52	3,46 ± 0,07	32
10 ng/ml	28,17 ± 2,38	9,44 ± 0,80	34
30 ng/ml	71,50 ± 3,54	27,91 ± 1,72	39
100 ng/ml	96,37 ± 4,71	70,48 ± 5,61	73
TSH			
0,01 ng/ml	1,86 ± 0,23	1,97 ± 0,06	106
0,03 ng/ml	3,32 ± 0,07	4,14 ± 1,36	125
0,1 ng/ml	14,60 ± 1,90	9,38 ± 0,23	64
0,3 ng/ml	48,54 ± 4,12	27,28 ± 1,62	56
1 ng/ml	91,18 ± 4,31	67,63 ± 0,93	74
3 ng/ml	118,63 ± 16,76	98,80 ± 7,10	83
Experimento 2			
Tampón de ensayo de AMP cíclico	2,08 ± 0,14	1,65 ± 0,12	79
K1-18			
0,3 ng/ml	2,70 ± 0,08	1,71 ± 0,13	63
1 ng/ml	5,96 ± 0,25	2,65 ± 0,20	44
3 ng/ml	14,95 ± 0	5,45 ± 0,28	36
10 ng/ml	51,80 ± 4,35	14,83 ± 1,86	29
30 ng/ml	81,16 ± 2,80	35,53 ± 0,93	44
100 ng/ml	97,09 ± 10,91	60,73 ± 3,26	63
TSH			
0,01 ng/ml	2,49 ± 0,39	1,37 ± 0,18	55
0,03 ng/ml	5,12 ± 0,22	2,94 ± 0,11	57
0,1 ng/ml	13,66 ± 1,00	8,29 ± 0,74	61
0,3 ng/ml	39,93 ± 2,47	25,47 ± 0,43	64
1 ng/ml	74,35 ± 5,04	58,49 ± 4,84	79
3 ng/ml	88,28 ± 15,49	73,19 ± 3,18	82
Véase leyenda de la Tabla 14a para detalles.			

Tabla 14u Producción de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Asp276 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-18) con actividad

agonista de TSH

	Media de AMP cíclico producido (pmol/ml) ± DT (n = 3)		
	TSHR de tipo silvestre	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico	1,05 ± 0,23	13,94 ± 2,05	1328
K1-18			
0,3 ng/ml	2,27 ± 0,23	17,17 ± 0,64	756
1 ng/ml	6,16 ± 0,90	23,79 ± 1,67	386
3 ng/ml	17,36 ± 0,80	32,67 ± 3,05	188
10 ng/ml	52,57 ± 0	56,94 ± 0,50	108
30 ng/ml	81,08 ± 11,47	65,05 ± 4,25	80
100 ng/ml	87,81 ± 14,82	86,02 ± 6,77	98
TSH			
0,01 ng/ml	2,45 ± 0,68	14,29 ± 1,97	583
0,03 ng/ml	4,78 ± 0,57	17,64 ± 0,44	369
0,1 ng/ml	16,19 ± 0,95	21,70 ± 4,65	134
0,3 ng/ml	44,34 ± 6,02	45,58 ± 1,03	103
1 ng/ml	77,19 ± 4,48	68,31 ± 7,05	88
3 ng/ml	95,50 ± 7,45	76,02 ± 5,12	80
Véase leyenda de la Tabla 14a para detalles.			

Tabla 14v Producción de AMP cíclico en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Ser281 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-18) con actividad agonista de TSH

	Media de AMP cíclico producido (pmol/ml) ± DT (n = 3)		
	TSHR de tipo silvestre	**TSHR mutado**	**Mutado/Tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico	1,72 ± 0,28	2,04 ± 0,29	119
K1-18 (ng/ml)			
0,3 ng/ml	3,09 ± 0,17	3,62 ± 0,35	117
1 ng/ml	6,04 ± 0,42	7,01 ± 0,55	116
3 ng/ml	18,37 ± 1,19	15,23 ± 0,92	83
10 ng/ml	43,48 ± 0,76	31,25 ± 1,85	72
30 ng/ml	72,75 ± 5,88	55,19 ± 0,59	76
100 ng/ml	81,95 ± 2,57	65,22 ± 6,42	80
TSH (ng/ml)			
0,01 ng/ml	2,03 ± 0,30	2,84 ± 0,06	140
0,03 ng/ml	3,65 ± 0,64	4,69 ± 0,05	128
0,1 ng/ml	9,65 ± 1,53	11,33 ± 0,62	117
0,3 ng/ml	31,40 ± 0,93	27,48 ± 2,15	88
1 ng/ml	61,04 ± 3,63	51,63 ± 0,54	85
3 ng/ml	82,58 ± 2,92	67,98 ± 2,73	82
Véase leyenda de la Tabla 14a para detalles.			

Tabla 15a Producción de AMP cíclico inducida por TSH en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Asp43 mutado a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-70) con actividad antagonista de TSH

	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n = 3)	

Muestra de ensayo[a]	TSHR de tipo silvestre	TSHR mutado	Mutado/tipo silvestre (%)
Tampón de ensayo de AMP cíclico solamente	3,57 ± 1,18	1,40 ± 0,04	39
TSH[b]	93,92 ± 3,88	ND	ND
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	106,48 ± 12,76	73,73 ± 6,47	69
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	104,40 ± 2,12	57,99 ± 7,76	56
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	109,98 ± 20,13	65,19 ± 11,37	59
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	118,99 ± 3,21	61,42 ± 3,26	52
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	82,87 ± 8,78	23,56 ± 12,03	28
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	3,37 ± 0,81	1,82 ± 0,25	54
K1-70 10 µg + TSH[b]	2,05 ± 0,10	0,97 ± 0,16	47
K1-70 100 µg + TSH[b]	2,34 ± 0,18	1,16 ± 0,25	50
K1-70 100 µg	1,89 ± 0,12	1,64 ± 0,98	87
[b]TSH (2)	92,19 ± 5,64	60,27 ± 7,64	65

	% de inhibición de estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR Mutado**
5B3 10 µg/ml	0	0
5B3 100 µg/ml	0	4
K1-70 0,001 µg	0	0
K1-70 0,01 µg/ml	0	0
K1-70 0,1 µg/ml	12	61
K1-70 1 µg/ml	96	97
K1-70 10 µg/ml	98	98
K1-70 100 µg/ml	98	98
[b]TSH (2)	2	0

[a]Muestras de ensayo en tampón de AMP cíclico hipotónico, [b]concentración final de TSH = 3 ng/ml. [c]% de inhibición = 100 x [1 – (AMP cíclico en presencia de muestras de ensayo y TSH/AMP cíclico en presencia de tampón de AMP cíclico y TSH)]. 5B3 es un anticuerpo monoclonal humano para GAD (control negativo para K1-70). ND = no determinado. TSH(2) = procesado al final del ensayo.

Tabla 15b Producción de AMP cíclico inducida por TSH en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Ile60 mutado a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-70) con actividad antagonista de TSH

Experimento 1			
	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n = 3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico solamente	1,78 ± 0,12	4,07 ± 0,08	229
TSH[b]	90,09 ± 1,19	51,32 ±3,85	57
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	95,17 ± 4,45	54,77 ± 12,78	58
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	88,16 ± 5,03	43,98 ± 3,05	50
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	91,53 ± 28,48	42,91 ± 2,83	47
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	92,89 ± 10,08	47,49 ± 2,80	51
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	8,45 ± 0,58	44,85 ± 7,20	531
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	2,39 ± 0,42	21,99 ± 1,61	920
K1-70 10 µg + TSH[b]	1,78 ± 0,21	10,90 ± 0,67	612

K1-70 100 µg + TSH[b]	1,54 ± 021	7,61 ± 0,53	494
K1-70 100 µg	1,12 ± 0,51	3,84 ± 0,56	343
[b]TSH (2)	82,90 ± 1,87	45,09 ± 0,90	54

	% de inhibición de estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR Mutado**
5B3 10 µg/ml	0	0
5B3 100 µg/ml	2	14
K1-70 0,001 µg	0	16
K1-70 0,01 µg/ml	0	7
K1-70 0,1 µg/ml	91	13
K1-70 1 µg/ml	97	57
K1-70 10 µg/ml	98	79
K1-70 100 µg/ml	98	85
[b]TSH (2)	8	12

Experimento 2

	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n = 3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico solamente	1,16 ± 0,21	5,06 ± 0,31	436
TSH[b]	81,69 ± 3,88	65,78 ± 5,98	81
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	102,63 ± 13,71	54,69 ± 7,88	53
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	107,64 ± 13,05	66,83 ± 6,83	62
K1-70 0,001 µg+ TSH[b]	93,21 ± 9,01	57,98 ± 6,22	62
K1-70 0,01 µg +TSH[b]	92,99 ± 6,39	58,40 ± 1,47	63
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	4,12 ± 0,54	54,06 ± 5,59	1312
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	1,16 ± 0,09	14,82 ± 1,13	1278
K1-70 10 µg + TSH[b]	1,85 ± 0,28	11,15 ± 2,09	603
K1-70 100 µg + TSH[b]	1,71 ± 0,56	7,87 ± 0,63	460
K1-70 100 µg	1,50 ± 0,25	4,13 ± 0,28	275
[b]TSH (2)	82,55 ± 7,76	56,96 ± 7,01	69

	% de inhibición de estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR Mutado**
5B3 10 µg/ml	0	17
5B3 100 µg/ml	0	0
K1-70 0,001 µg	0	12
K1-70 0,01 µg/ml	0	11
K1-70 0,1 µg/ml	95	18
K1-70 1 µg/ml	99	77
K1-70 10 µg/ml	98	83
K1-70 100 µg/ml	98	88
[b]TSH (2)	0	13

Véase leyenda de la Tabla 15a para detalles.

Tabla 15c Producción de AMP cíclico inducida por TSH en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Glu61 mutado a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-70) con actividad antagonista de TSH

	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n = 3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/tipo silvestre (%)**
Tampón de AMP cíclico solamente	0,63 ± 0,27	1,49 ± 0,48	237
TSH[b]	115,33 ± 1,56	77,74 ± 6,57	67
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	114,68 ± 8,12	77,87 ± 8,10	68
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	127,08 ± 6,55	70,47 ± 2,85	55
K1-70 0,001 µg+TSH[b]	102,62 ± 6,91	72,39 ± 4,36	71
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	109,66 ± 14,99	71,93 ± 9,10	66
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	43,68 ± 13,73	54,35 ± 9,85	124
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	1,35 ± 0,08	1,18 ± 0,23	87
K1-70 10 µg + TSH[b]	1,25 ± 0,35	0,76 ± 0,23	60,8
K1-70 100 µg + TSH[b]	0,61 ± 0,46	0,91 ± 0,36	149
K1-70 100 µg	0,49 ± 0,47	1,69 ± 0,34	345
[b]TSH (2)	126,05 ± 6,29	64,74 ± 4,96	51

	% de inhibición de estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR Mutado**
5B3 10 µg/ml	1	0
5B3 100 µg/ml	0	9
K1-70 0,001 µg	11	7
K1-70 0,01 µg/ml	5	7
K1-70 0,1 µg/ml	62	30
K1-70 1 µg/ml	99	98
K1-70 10 µg/ml	99	99
K1-70 100 µg/ml	99	99
[b]TSH (2)	0	17
Véase leyenda de la Tabla 15a para detalles.		

Tabla 15d Producción de AMP cíclico inducida por TSH en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Thr104 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-70) con actividad antagonista de TSH

	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n = 3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/tipo silvestre (%)**
Tampón de AMP cíclico solamente	0,89 ± 0,29	1,36 ± 0,89	153
TSH[b]	83,78 ± 6,86	63,69 ± 1,38	76
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	83,61 ± 3,29	59,13 ± 0,82	71
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	88,04 ± 5,58	60,01 ± 3,04	68
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	90,15 ± 15,94	64,74 ± 6,20	72
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	92,33 ± 8,48	54,64 ± 1,42	59
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	34,13 ± 3,95	24,89 ± 3,39	73
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	1,58 ± 0,16	2,55 ± 0,11	161
K1-70 10 µg + TSH[b]	1,07 ± 0,33	2,15 ± 1,06	201
K1-70 100 µg + TSH[b]	1,19 ± 0,35	1,86 ± 0,06	156
K1-70 100 µg	0,74 ± 0,30	1,48 ± 0,13	200

[b]TSH (2)	83,61 ± 3,30	57,01 ± 1,62	68

	% de inhibición de estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR Mutado**
5B3 10 µg/ml	0	7
5B3 100 µg/ml	0	6
K1-70 0,001 µg	0	0
K1-70 0,01 µg/ml	0	14
K1-70 0,1 µg/ml	59	61
K1-70 1 µg/ml	98	96
K1-70 10 µg/ml	99	97
K1-70 100 µg/ml	99	97
[b]TSH (2)	0,2	10
Véase leyenda de la Tabla 15a para detalles.		

Tabla 15e Producción de AMP cíclico inducida por TSH en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con His105 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-70) con actividad antagonista de TSH

	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n = 3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico solamente	0,64 ± 0,08	0,99 ± 0,06	155
TSH[b]	93,59 ± 6,12	65,93 ± 4,03	70
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	91,63 ± 10,00	75,20 ± 5,73	82
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	133,84 ± 27,40	66,67 ± 1,51	50
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	135,86 ± 3,01	89,32 ± 7,04	66
K1-70 TSH[b]	119,40 ± 22,33	82,69 ± 6,53	69
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	24,43 ± 4,03	10,46 ± 2,84	43
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	1,34 ± 0,26	1,47 ± 0,40	110
K1-70 10 µg + TSH[b]	1,96 ± 2,03	0,70 ± 0,16	36
K1-70 100 µg + TSH[b]	0,70 ± 0,24	0,80 ± 0,24	114
K1-70 100 µg	0,89 ± 0,19	0,66 ± 0,13	74
[b]TSH (2)	116,74 ± 5,43	58,53 ± 2,95	50

	% de inhibición de estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR Mutado**
5B3 10 µg/ml	2	0
5B3 100 µg/ml	0	0
K1-70 0,001 µg	0	0
K1-70 0,01 µg/ml	0	0
K1-70 0,1 µg/ml	74	84
K1-70 1 µg/ml	99	98
K1-70 10 µg/ml	98	99
K1-70 100 µg/ml	99	99
[b]TSH (2)	0	11
Véase leyenda de la Tabla 15a para detalles.		

Tabla 15f Producción de AMP cíclico inducida por TSH en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y

TSHR con Asp151 mutado a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-70) con actividad antagonista de TSH

	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n = 3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico solamente	1,06 ± 0,22	2,03 ± 0,48	192
TSH[D]	74,09 ± 8,63	45,72 ± 0,43	62
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	76,94 ± 7,67	40,70 ± 2,59	53
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	81,59 ± 6,54	46,24 ± 1,77	57
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	80,09 ± 1,95	45,85 ± 4,25	57
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	80,41 ± 8,03	44,71 ± 2,24	56
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	13,74 ± 6,49	10,24 ± 0,91	75
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	1,10 ± 0,24	2,04 ± 0,41	185
K1-70 10 µg + TSH[b]	1,21 ± 0,33	1,60 ± 0,35	132
K1-70 100 µg + TSH[b]	1,06 ± 0,54	1,68 ± 0,19	158
K1-70 100 µg	1,20 ± 0,13	1,72 ± 0,68	143
[b]TSH (2)	95,46 ± 17,64	41,53 ± 1,51	44

	% de inhibición de estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR Mutado**
5B3 10 µg/ml	0	11
5B3 100 µg/ml	0	0
K1-70 0,001 µg	0	0
K1-70 0,01 µg/ml	0	2
K1-70 0,1 µg/ml	81	78
K1-70 1 µg/ml	99	96
K1-70 10 µg/ml	98	97
K1-70 100 µg/ml	99	96
[b]TSH (2)	0	9
Véase leyenda de la Tabla 15a para detalles.		

Tabla 15g Producción de AMP cíclico inducida por TSH en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Asp160 mutado a Lys. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-70) con actividad antagonista de TSH

	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n = 3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico solamente	0,71 ± 0,10	5,83 ± 0,11	821
M22[b]	65,25 ± 4,95	51,70 ± 2,57	79
5B3 10 µg/ml + M22[b]	75,97 ± 4,49	52,50 ± 4,25	69
5B3 100 µg/ml + M22[b]	76,92 ± 9,97	45,83 ± 3,53	60
K1-70 0,001 µg + M22[b]	88,89 ± 11,87	51,99 ± 6,36	58
K1-70 0,01 µg + M22[b]	81,52 ± 12,62	41,02 ± 6,06	50
K1-70 0,1 µg + M22[b]	10,95 ± 1,07	9,26 ± 2,35	85
K1-70 1,0 µg + M22[b]	0,46 ± 0,06	0,25 ± 0,06	54
K1-70 10 µg + M22[b]	0,63 ± 0,33	0,07 ± 0,08	11
K1-70 100 µg + M22[b]	0,52 ± 0,46	0,27 ± 0,12	52
K1-70 100 µg	1,00 ± 0,68	0,09 ± 0,06	9
[b]M22 (2)	71,04 ± 1,30	45,81 ± 5,56	64

	% de inhibición de estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR Mutado**
5B3 10 µg/ml	0	0
5B3 100 µg/ml	0	11
K1-70 0,001 µg	0	0
K1-70 0,01 µg/ml	0	21
K1-70 0,1 µg/ml	83	82
K1-70 1 µg/ml	99	99
K1-70 10 µg/ml	99	100
K1-70 100 µg/ml	99	99
[b]M22 (2)	0	11
Véase leyenda de la Tabla 15a para detalles.		

Tabla 15h Producción de AMP cíclico inducida por TSH en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Glu178 mutado a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-70) con actividad antagonista de TSH

Experimento 1			
	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n = 3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/tipo silvestre (%)**
Tampón de AMP cíclico solamente	0,35 ± 0,47	9,18 ± 0,59	2623
TSH[b]	52,9 ± 3,27	56,61 ± 6,05	107
563 10 µg/ml + TSH[b]	65,73 ± 1,11	57,61 ± 2,52	88
5B3 + TSH[b]	65,49 ± 4,50	57,04 ± 7,63	87
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	63,14 ± 5,08	45,91 ± 1,28	73
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	60,67 ± 7,43	47,28 ± 2,68	78
K1-70 TSH[b]	6,32 ± 2,70	37,53 ± 7,25	594
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	0,78 ± 0,64	6,96 ± 0,61	892
K1-70 10 µg + TSH[b]	0,66 ± 0,34	5,65 ± 0,22	856
+ TSH[b]	0,42 ± 0,22	6,80 ± 0,16	1619
K1-70 100 µg	0,01*	6,11 ± 0,14	61100
[b]TSH (2)	77,16 ± 8,61	50,08 ± 5,73	65

	% de inhibición de estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR Mutado**
5B3 10 µg/ml	0	0
5B3 100 µg/ml	0	0
K1-70 0,001 µg	0	19
K1-70 0,01 µg/ml	0	16
K1-70 0,1 µg/ml	88	34
K1-70 1 µg/ml	99	88
K1-70 10 µg/ml	99	90
K1-70 100 µg/ml	99	88
[b]TSH	0	12
Experimento 2		

	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n = 3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico solamente	1,83 ± 0,13	6,13 ± 0,45	335
TSH[b]	87,25 ± 10,43	46,20 ± 2,13	53
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	100,35 ± 7,09	54,97 ± 4,10	55
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	98,11 ± 11,88	44,98 ± 4,80	46
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	103,37 ± 16,45	49,40 ± 4,23	48
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	96,22 ± 16,49	48,01 ± 5,37	50
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	20,35 ± 9,35	30,71 ± 3,37	151
K1-70 1,0 µg + TSHb	1,13 ± 0,62	5,78 ± 0,42	512
K1-70 10 µg + TSH[b]	1,43 ± 0,34	4,88 ± 0,15	341
K1-70 100 µg + TSH[b]	1,54 ± 0,24	4,84 ± 0,32	314
K1-70 100 µg	1,08 ± 0,32	3,73 ± 0,64	345
[b]TSH (2)	88,09 ± 7,60	44,11 ± 1,34	50

	% de inhibición de estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**
5B3 10 µg/ml	0	0
5B3 100 µg/ml	0	3
K1-70 0,001 µg	0	0
K1-70 0,01 µg/ml	0	0
K1-70 0,1 µg/ml	77	34
K1-70 1 µg/ml	99	87
K1-70 10 µg/ml	98	89
K1-70 100 µg/ml	98	90
[b]TSH (2)	0	5
Véase leyenda de la Tabla 15a para detalles.		

Tabla 15i Producción de AMP cíclico inducida por TSH en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Lys183 mutada a Asp. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-70) con actividad antagonista de TSH

	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n = 3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico solamente	0,83 ± 0,70	1,26 ± 0,02	152
TSH[b]	85,81 ± 4,18	117,28 ± 3,46	137
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	93,70 ± 8,12	104,75 ± 8,56	112
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	108,83 ± 3,13	127,83 ± 6,64	117
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	90,69 ± 2,74	101,41 ± 11,08	112
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	97,27 ± 2,97	101,74 ± 14,23	105
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	69,05 ± 10,81	33,97 ± 2,51	49
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	2,33 ± 0,54	3,04 ± 1,07	130
K1-70 10 µg + TSH[b]	1,74 ± 0,11	0,85 ± 0,38	49
K1-70 100 µg + TSH[b]	1,61 ± 0,27	0,98 ± 0,23	61
K1-70 100 µg	1,46 ± 0,16	0,84 ± 0,26	58
[b]TSH (2)	97,81 ± 21,58	93,44 ± 3,40	96

	% de inhibición de estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR Mutado**
5B3 10 µg/ml	0	11
5B3 100 µg/ml	0	0
K1-70 0,001 µg	0	14
K1-70 0,01 µg/ml	0	13
K1-70 0,1 µg/ml	20	71
K1-70 1 µg/ml	97	97
K1-70 10 µg/ml	98	99
K1-70 100 µg/ml	98	99
[b]TSH (2)	0	20
Véase leyenda de la Tabla 15a para detalles.		

Tabla 15j Producción de AMP cíclico inducida por TSH en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Tyr185 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-70) con actividad antagonista de TSH

	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n = 3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico solamente	1,20 ± 0,46	2,17 ± 0,33	181
TSH[b]	100,81 ± 7,98	52,49 ± 3,51	52
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	125,53 ± 9,18	47,02 ± 2,22	37
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	97,32 ± 11,29	56,13 ± 6,76	58
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	118,92 ± 0 5	1,39 ± 4,61	43
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	120,80 ± 7,93	46,06 ± 1,89	38
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	15,05 ± 4,72	10,84 ± 2,53	72
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	1,30 ± 0,32	2,10 ± 0,52	162
K1-70 10 µg + TSH[b]	1,61 ± 0,80	1,64 ± 0,49	102
K1-70 100 µg + TSH[b]	1,38 ± 0,09	2,07 ± 0,62	150
K1-70 100 ng	1,30 ± 0,17	1,54 ± 0,39	118
[b]TSH	131,33 ± 9,02	41,01 ± 1,66	31,2

	% de inhibición de estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR Mutado**
5B3 10 µg/ml	0	10
5B3 100 µg/ml	3	0
K1-70 0,001 µg	0	2
K1-70 0,01 µg/ml	0	12
K1-70 0,1 µg/ml	85	79
K1-70 1 µg/ml	99	96
K1-70 10 µg/ml	98	97
K1-70 100 µg/ml	99	96
[b]TSH (2)	0	22
Véase leyenda de la Tabla 15a para detalles.		

Tabla 15k Producción de AMP cíclico inducida por TSH en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Tyr206 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-70) con actividad antagonista de TSH

	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n = 3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo AMP cíclico solamente	1,45 ± 0,33	2,33 ± 0,17	161
TSH[b]	92,20 ± 5,95	82,89 ± 7,13	90
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	94,47 ± 3,74	74,63 ± 5,45	79
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	101,41 ± 6,91	75,18 ± 4,79	74
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	102,14 ± 23,36	68,25 ± 5,23	67
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	92,18 ± 10,18	73,26 ± 6,48	79
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	9,63 ± 0,78	7,55 ± 0,73	78
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	2,01 ± 1,50	2,46 ± 0,55	122
K1-70 10 µg + TSH[b]	1,45 ± 0,19	2,18 ± 0,16	150
K1-70 100 µg + TSH[b]	1,62 ± 0,44	2,31 ± 0,08	143
K1-70 100 µg	1,44 ± 0,23	2,13 ± 0,38	148
[b]TSH (2)	107,85 ± 5,97	69,48 ± 2,42	64

	% de inhibición de estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR Mutado**
5B3 10 µg/ml	0	10
5B3 100 µg/ml	0	9
K1-70 0,001 µg	0	18
K1-70 0,01 µg/ml	0	12
K1-70 0,1 µg/ml	90	91
K1-70 1 µg/ml	98	97
K1-70 10 µg/ml	98	97
K1-70 100 µg/ml	98	97
[b]TSH (2)	0	16
Véase leyenda de la Tabla 15a para detalles.		

Tabla 15l Producción de AMP cíclico inducida por TSH en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Lys209 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-70) con actividad antagonista de TSH

	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n = 3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/tipo silvestre (%)**
Tampón de AMP cíclico solamente	0,88 ± 0,03	2,14 ± 0,56	243
TSH[b]	78,97 ± 8,73	57,94 ± 4,39	73
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	76,61 ± 6,55	56,52 ± 4,26	74
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	87,72 ± 5,48	55,93 ± 3,69	64
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	97,83 ± 2,41	52,17 ± 7,95	53
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	99,22*	42,31 ± 6,68	43
K1-70 0,1 mg + TSH[b]	9,58 ± 1,13	5,45 ± 2,69	57
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	1,36 ± 0,10	1,43 ± 0,13	105
K1-70 10 µg + TSH[b]	0,88 ± 0	1,37 ± 0,29	156
K1-70 100 µg + TSH[b]	0,98 ± 0,24	1,58 ± 0,10	161
K1-70 100 µg	0,81 ± 0,09	1,84 ± 0,32	227

[b]TSH (2)	91,50 ± 6,84	47,73 ± 3,41	52

	% de inhibición de estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR Mutado**
5B3 10 µg/ml	3	2
5B3 100 µg/ml	0	3
K1-70 0,001 µg	0	10
K1-70 0,01 µg/ml	0	27
K1-70 0,1 µg/ml	88	91
K1-70 1 µg/ml	98	98
K1-70 10 µg/ml	99	98
K1-70 100 µg/ml	99	97
[b]TSH (2)	0	18
Véase leyenda de la Tabla 15a para detalles.		

Tabla 15m Producción de AMP cíclico inducida por TSH en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Asp232 mutado a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-70) con actividad antagonista de TSH

	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n = 3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico solamente	1,93 ± 0,10	2,61 ± 0,62	135
TSH[b]	82,02 ± 7,26	57,02 ± 6,10	70
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	86,80 ± 8,83	51,42 ± 3,83	59
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	92,84 ± 3,94	53,61 ± 5,00	58
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	96,66 ± 2,53	56,21 ± 2,78	58
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	93,85 ± 4,23	32,28 ± 7,68	34
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	4,46 ± 1,38	2,98 ± 0,19	67
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	1,66 ± 0,13	2,03 ± 0,10	122
K1-70 10 µg + TSH[b]	1,71 ± 0,25	2,35 ± 0,21	137
K1-70 100 µg + TSH[b]	1,81 ± 0,34	2,62 ± 0,17	145
K1-70 100 µg	1,13 ± 0,97	2,18 ± 0,32	193
[b]TSH (2)	82,64 ± 7,95	62,58 ± 3,86	76

	% de inhibición de estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR Mutado**
5B3 10 µg/ml	0	10
5B3 100 µg/ml	0	6
K1-70 0,001 µg	0	1
K1-70 0,01 µg/ml	0	43
K1-70 0,1 µg/ml	95	95
K1-70 1 µg/ml	98	96
K1-70 10 µg/ml	98	96
K1-70 100 µg/ml	98	95
[b]TSH (2)	0	0
Véase leyenda de la Tabla 15a para detalles.		

Tabla 15n Producción de AMP cíclico inducida por TSH en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Gln235 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-70) con actividad antagonista de TSH

Experimento 1			
	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n = 3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico solamente	1,55 ± 0,63	3,85 ± 0,62	248
TSH[b]	79,85 ± 5,00	55,54 ± 2,28	70
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	80,10 ± 8,09	63,73 ± 3,15	80
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	93,18 ± 7,43	58,27 ± 3,67	63
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	75,94 ± 9,09	50,44 ± 3,80	66
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	83,71 ± 2,23	51,03 ± 3,63	61
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	7,69 ± 0,71	23,70 ± 3,03	308
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	1,05 ± 0,12	5,05 ± 0,37	481
K1-70 10 µg + TSH[b]	1,81 ± 0,58	3,76 ± 0,11	208
K1-70 100 µg + TSH[b]	1,43 ± 0,56	4,93 ± 0,84	345
K1-70 100 µg	0,76 ± 0,42	3,59 ± 0,48	472
[b]TSH (2)	80,04 ± 7,76	48,55 ± 4,54	61

	% de inhibición de estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR Mutado**
5B3 10 µg/ml	0	0
5B3 100 µg/ml	0	0
K1-70 0,001 µg	5	9
K1-70 0,01 µg/ml	0	8
K1-70 0,11 µg/ml	90	57
K1-70 1 µg/ml	99	91
K1-70 10 µg/ml	98	93
K1-70 100 µg/ml	98	91
[b]TSH (2)	0	13

Experimento 2			
	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n = 3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/tipo silvestre (%)**
Tampón de AMP cíclico solamente	0,88 ± 0,09	2,06 ± 0,39	234
TSH[b]	56,39 ± 3,44	56,59 ± 2,20	100
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	62,97 ± 1,58	48,72 ± 6,02	77
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	60,63 ± 1,31	57,90 ± 6,25	95
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	61,57 ± 5,25	54,73 ± 13,72	89
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	55,31 ± 5,21	61,63 ± 17,52	111
K1-70 0,1 µg+TSH[b]	30,91 ± 2,16	27,18 ± 5,31	88
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	1,95 ± 1,37	2,82 ± 0,34	145
K1-70 10 µg + TSH[b]	1,15 ± 0,35	1,40 ± 0,15	122
K1-70 100 µg + TSH[b]	1,12 ± 0,41	1,65 ± 0,29	147
K1-70 100 µg	0,63 ± 0,11	1,20 ± 0,07	190
[b]TSH (2)	77,33 ± 18,51	55,10 ± 2,99	71

	% de inhibición de estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR Mutado**
5B3 10 µg/ml	0	14
5B3 100 µg/ml	0	0
K1-70 0,001 µg	0	3
K1-70 0,01 µg/ml	2	0
K1-70 0,1 µg/ml	45	52
K1-70 1 µg/ml	97	95
K1-70 10 µg/ml	98	98
K1-70 100 µg/ml	98	97
[b]TSH (2)	0	3
Véase leyenda de la Tabla 15a para detalles.		

Tabla 15o Producción de AMP cíclico inducida por TSH en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Lys250 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-70) con actividad antagonista de TSH

Experimento 1			
	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n = 3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/tipo silvestre (%)**
Tampón de AMP cíclico solamente	1,37 ± 0,11	5,15 ± 0,63	376
TSH[b]	77,89 ± 4,29	64,69 ± 4,82	83
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	77,80 ± 3,64	67,66 ± 1,21	87
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	79,92 ± 5,52	66,12 ± 2,92	83
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	80,20 ± 4,04	64,15 ± 0	80
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	68,64 ± 9,75	57,52 ± 4,14	84
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	5,75 ± 0,88	42,40 ± 1,47	737
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	1,67 ± 0,29	6,09 ± 0,05	365
K1-70 10 µg + TSH[b]	1,37 ± 0,06	4,29 ± 0,62	313
K1-70 100 µg + TSH[b]	1,48 ± 0,08	4,75 ± 0,08	319
K1-70 100 µg	1,66 ± 0,33	3,17 ± 0,19	191
[b]TSH (2)	84,45 ± 1,63	58,26 ± 3,24	69
	% de inhibición de estimulación de TSH[c]		
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR Mutado**	
5B3 10 µg/ml	0,1	0	
5B3 100 µg/ml	0	0	
K1-70 0,001 µg	0	1	
K1-70 0,01 µg/ml	12	11	
K1-70 0,1 µg/ml	93	34	
K1-70 1 µg/ml	98	91	
K1-70 10 µg/ml	98	93	
K1-70 100 µg/ml	98	93	
[b]TSH (2)	0	10	
Experimento 2			
	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n = 3)		

Muestra de ensayo[a]	TSHR de tipo silvestre	TSHR mutado	Mutado/tipo silvestre (%)
Tampón de ensayo de AMP cíclico solamente	0,36 ± 0,14	0,90 ± 0,36	250
TSH[b]	86,55 ± 2,19	54,99 ± 5,70	64
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	90,58 ± 4,34	47,09 ± 1,88	52
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	87,52 ± 2,25	54,67 ± 4,74	62
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	88,48 ± 4,56	44,31 ± 3,00	50
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	86,20 ± 7,37	45,44 ± 2,16	53
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	8,81 ± 0,84	27,64 ± 1,41	314
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	1,05 ± 0,35	1,98 ± 0,29	189
K1-70 10 µg + TSH[b]	0,76 ± 0,58	0,72 ± 0,11	95
K1-70 100 µg + TSH[b]	0,40 ± 0,09	0,64 ± 0,16	160
K1-70 100 µg	0,61 ± 0,20	0,90 ± 0,15	148
[b]TSH (2)	75,91 ± 7,48	51,08 ± 3,64	67

	% de inhibición de estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR Mutado**
5B3 10 µg/ml	0	14
5B3 100 µg/ml	0	1
K1-70 0,001 µg	0	19
K1-70 0,01 µg/ml	0	17
K1-70 0,1 µg/ml	90	50
K1-70 1 µg/ml	99	96
K1-70 10 µg/ml	99	99
K1-70 100 µg/ml	99	99
[b]TSH (2)	12	7

Véase leyenda de la Tabla 15a para detalles.

Tabla 15p Producción de AMP cíclico inducida por TSH en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Glu251 mutado a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-70) con actividad antagonista de TSH

	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n = 3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico solamente	1,78 ± 0,15	4,76 ± 0,73	267
TSH[b]	97,46 ± 6,92	76,06 ± 10,78	78
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	92,91 ± 4,18	68,71 ± 3,38	74
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	86,30 ± 10,26	76,69 ± 7,01	89
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	90,50 ± 10,61	76,43 ± 13,91	84
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	88,13 ± 2,76	60,62 ± 2,31	69
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	4,06 ± 0,74	6,28 ± 2,22	155
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	1,73 ± 0,11	2,17 ± 0,04	125
K1-70 10 µg + TSH[b]	1,58 ± 0,15	3,18 ± 1,36	201
K1-70 100 µg + TSH[b]	1,66 ± 0,03	2,72 ± 0,52	164
K1-70 100 µg	1,54 ± 0,15	4,41 ± 1,24	286
[b]TSH (2)	104,06 ± 3,26	87,36 ± 14,82	84

	% de inhibición de estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR Mutado**
5B3 10 µg/ml	5	10
5B3 100 µg/ml	11	0
K1-70 0,001 µg	7	0
K1-70 0,01 µg/ml	10	20
K1-70 0,1 µg/ml	96	92
K1-70 1 µg/ml	98	97
K1-70 10 µg/ml	98	96
K1-70100 µg/ml	98	96
[b]TSH (2)	0	0
Véase leyenda de la Tabla 15a para detalles.		

Tabla 15q Producción de AMP cíclico inducida por TSH en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Arg255 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-70) con actividad antagonista de TSH

	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n = 3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/tipo silvestre (%)**
Tampón de AMP cíclico solamente	1,65 ± 0,42	2,04 ± 0,48	124
TSH[b]	62,43 ± 4,24	63,86 ± 4,18	102
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	75,59*	56,36 ± 3,72	75
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	68,28 ± 4,90	62,53 ± 5,33	92
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	89,67 ± 5,46	65,87 ± 8,49	73
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	87,27 ± 9,27	55,02 ± 4,02	63
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	33,63 ± 2,97	19,38 ± 3,27	58
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	2,30 ± 0,34	3,96 ± 1,02	172
K1-70 10 µg + TSH[b]	1,28 ± 1,09	2,38 ± 0,52	186
K1-70 100 µg + TSH[b]	2,88 ± 1,98	1,94 ± 0,45	67
K1-70 100 µg	1,16 ± 0,45	1,34 ± 0,50	116
[b]TSH (2)	68,39 ± 1,88	59,58 ± 1,64	87

	% de inhibición de estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR Mutado**
5B3 10 µg/ml	0	12
5B3 100 µg/ml	0	2
K1-70 0,001 µg	0	0
K1-70 0,01 µg/ml	0	14
K1-70 0,1 µg/ml	46	70
K1-70 11 µg/ml	96	94
K1-70 10 µg/ml	98	96
K1-70 100 µg/ml	95	97
[b]TSH (2)	0	7
Véase leyenda de la Tabla 15a para detalles.		

Tabla 15r Producción de AMP cíclico inducida por TSH en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Thr257 mutado a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-70) con actividad antagonista de TSH

	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n = 3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico solamente	0,67 ± 0,13	2,08 ± 0,22	310
TSH[b]	66,07 ± 7,95	93,16 ± 6,69	141
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	85,93 ± 3,35	94,23 ± 2,23	110
5B3 100 µg/ml +TSH[b]	83,73 ± 9,86	86,78 ± 13,03	104
K1-70 0,001 µg +TSH[b]	88,71 ± 7,01	87,21 ± 14,51	98
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	84,72 ± 18,03	97,91 ± 10,18	116
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	55,12 ± 14,21	80,13 ± 9,78	145
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	1,66 ± 0,44	3,97 ± 0,06	239
K1-70 10 µg + TSH[b]	0,91 ± 0,37	2,00 ± 0,28	220
K1-70 100 µg + TSH[b]	0,87 ± 0,31	2,25 ± 0,24	259
K1-70 100 µg	1,14 ± 0,11	1,44 ± 0,15	126
[b]TSH (2)	92,96 ± 1,88	85,41 ± 4,14	92

	% de inhibición de estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR Mutado**
5B3 10 µg/ml	0	0
5B3 100 µg/ml	0	7
K1-70 0,001 µg	0	6
K1-70 0,01 µg/ml	0	0
K1-70 0,1 µg/ml	17	14
K1-70 1 µg/ml	97	96
K1-70 10 µg/ml	99	98
K1-70 100 µg/ml	99	98
[b]TSH (2)	0	8
Véase leyenda de la Tabla 15a para detalles.		

Tabla 15s Producción de AMP cíclico inducida por TSH en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Trp258 mutado a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-70) con actividad antagonista de TSH

	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n = 3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico solamente	1,09 ± 0,13	1,93 ± 0,27	177
TSH[b]	58,81 ± 3,32	59,87 ± 5,65	102
5B3 10 µg/ml+TSH[b]	67,66 ± 2,16	50,71 ± 1,58	75
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	72,85 ± 11,12	57,62 ± 12,06	79
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	64,08 ± 4,50	51,10 ± 5,86	80
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	68,76 ± 7,18	51,22 ± 2,22	74
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	12,46 ± 3,44	11,56 ± 5,39	93
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	0,99 ± 0,52	1,38 ± 0,12	139
K1-70 10 µg+TSH[b]	0,64 ± 0,08	1,06 ± 0,21	166
K1-70 100 µg + TSH[b]	0,77 ± 0,27	1,38 ± 0,65 1	79
K1-70 100 µg	0,52 ± 0,23	1,34 ± 0,29	258
[b]TSH (2)	69,57 ± 4,31	47,82 ± 3,23	69

	% de inhibición de estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR Mutado**
5B3 10 µg/ml	0	15
5B3 100 µg/ml	0	4
K1-70 0,001 µg	0	15
K1-70 0,01 µg/ml	0	14
K1-70 0,1 µg/ml	79	81
K1-70 1 µg/ml	98	98
K1-70 10 µg/ml	99	98
K1-70 100 µg/ml	99	98
[b]TSH (2)	0	20
Véase leyenda de la Tabla 15a para detalles.		

Tabla 15t Producción de AMP cíclico inducida por TSH en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Arg274 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-70) con actividad antagonista de TSH

	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n = 3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico solamente	1,91 ± 0,23	2,61 ± 0,37	137
TSH[b]	97,06 ± 3,16	99,22 ± 9,24	102
5[b]3 10 µg/ml + TSH[b]	115,56 ± 7,73	106,00 ± 9,5	92
5[b]3 100 µg/ml + TSH[b]	120,83 ± 30,02	95,33 ± 4,48	79
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	146,34 ± 0 11	7,54 ± 6,34	80
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	133,74 ± 11,45	105,88 ± 9,33	79
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	9,83 ± 1,02	4,09 ± 0,09	42
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	1,99 ± 0,45	1,70 ± 0,34	85
K1-70 10 µg + TSH[b]	1,49 ± 0,15	1,90 ± 0,14	128
K1-70 100 µg + TSH[b]	1,54 ± 0,16	1,62 ± 0,21	105
K1-70 100 µg	1,30 ± 0,25	1,75 ± 0,34	135
[b]TSH (2)	109,43 ± 12,79	100,21 ± 9,82	92

	% de inhibición de estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR Mutado**
5B3 10 µg/ml	0	0
5B3 100 µg/ml	0	4
K1-70 0,001 µg	0	0
K1-70 0,01 µg/ml	0	0
K1-70 0,1 µg/ml	90	96
K1-70 1 µg/ml	98	98
K1-70 10 µg/ml	98	98
K1-70 100 µg/ml	98	98
[b]TSH (2)	0	0
Véase leyenda de la Tabla 15a para detalles.		

Tabla 15u Producción de AMP cíclico inducida por TSH en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Asp276 mutado a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-70) con actividad antagonista de TSH

Experimento 1			
	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n = 3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico solamente	1,19 ± 0,45	7,20 ± 0,74	605
TSH[b]	78,01 ± 7,81	71,24 ± 4,72	91
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	79,58 ± 5,41	66,78 ± 3,68	84
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	72,68 ± 2,09	68,46 ± 7,03	94
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	76,64 ± 4,38	68,87 ± 4,91	90
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	71,64 ± 8,57	63,50 ± 3,61	89
K1-70 0,1 µg TSH[b]	9,89 ± 3,19	67,79 ± 9,74	685
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	1,02 ± 0,24	10,21 ± 0,58	1001
K1-7010 µg + TSH[b]	0,36 ± 0,31	5,07 ± 1,35	1408
K1-70 100 µg + TSH[b]	0,70 ± 0,26	5,14 ± 3,18	734
K1-70 100 µg	0,21 ± 0,30	3,56 ± 0,74	1695
[b]TSH (2)	74,30 ± 8,20	67,04 ± 6,95	90
	% de inhibición de estimulación de TSH[c]		
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR Mutado**	
5B3 10 µg/ml	0	6	
5B3 100 µg/ml	7	4	
K1-70 0,001 µg	2	3	
K1-70 0,01 µg/ml	8	11	
K1-70 0,1 µg/ml	87	5	
K1-70 1 µg/ml	99	86	
K1-70 10 µg/ml	99	93	
K1-70100 µg/ml	99	93	
[b]TSH (2)	5	6	
Experimento 2			
	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n = 3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico solamente	0,65 ± 0,27	12,17 ± 1,47	1872
TSH[b]	95,81 ± 9,24	74,82 ± 9,47	78
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	106,73 ± 8,52	71,56 ± 4,30	67
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	101,10 ± 2,58	75,93 ± 6,03	75
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	104,99 ± 10,76	72,63 ± 9,99	69
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	108,84 ± 12,41	78,47 ± 3,50	72
K-70 0,1 µg + TSH[b]	18,40 ± 12,30	66,36 ± 5,38	361
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	1,49 ± 0,67	9,63 ± 1,53	646
K1-70 10 µg + TSH[b]	0,85 ± 0,28	6,66 ± 0,81	784
K1-70 100 µg + TSH[b]	1,58 ± 0,41	6,53 ± 1,33	413
K1-70 100 µg	0,64 ± 0,04	5,88 ± ,36	919
[b]TSH (2)	92,86 ± 4,90	61,21 ± 1,70	66
	% de inhibición de estimulación de TSH[c]		

Concentración de anticuerpo	TSHR de tipo silvestre	TSHR Mutado
5B3 10 µg/ml	0	4
5B3 100 µg/ml	0	0
K1-70 0,001 µg	0	3
K1-70 0,01 µg/ml	0	0
K1-70 0,1 µg/ml	81	11
K1-70 1 µg/ml	98	87
K1-70 10 µg//ml	99	91
K1-70 100 µg/ml	98	91
[b]TSH (2)	3	18
Véase leyenda de la Tabla 15a para detalles.		

Tabla 15v Producción de AMP cíclico inducida por TSH en células CHO que expresan TSHR de tipo silvestre y TSHR con Ser281 mutada a Ala. Efecto de diferentes diluciones de anticuerpo monoclonal humano para el TSHR (K1-70) con actividad antagonista de TSH

Experimento 1			
	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n = 3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/tipo silvestre (%)**
Tampón de ensayo de AMP cíclico solamente	1,27 ± 0,10	1,47 ± 0,26	116
TSH[b]	87,93 ± 17,36	69,80 ± 10,34	79
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	84,72 ± 5,57	56,72 ± 2,69	67
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	87,99 ± 4,63	62,11 ± 5,75	71
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	86,36*	56,42 ± 8,88	65
K1-70 TSH[b]	79,79 ± 8,53	50,66 ± 7,96	63
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	25,52 ± 8,47	40,25 ± 1,49	158
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	1,47 ± 0,12	2,19 ± 0,52	150
K1-70 10 µg + TSH[b]	1,51 ± 0,11	2,08 ± 0,95	138
K1-70 100 µg + TSH[b]	1,18 ± 0,32	1,52 ± 0,19	129
K1-70 100 µg	0,99 ± 0,29	1,22 ± 0,07	123
[b]TSH (2)	99,13 ± 16,11	56,62 ± 5,48	57

	% de inhibición de estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR Mutado**
5B3 10 µg/ml	4	19
5B3 100 µg/ml	0	11
K1-70 0,001 µg	2	19
K1-70 0,01 µg/ml	9	27
K1-70 0,1 µg/ml	71	42
K1-70 1 µg/ml	98	97
K1-70 10 µg/ml	98	97
K1-70 100 µg/ml	99	98
[b]TSH (2)	0	19

Experimento 2			
	AMP cíclico producido (pmol/ml; media ± DT, n = 3)		
Muestra de ensayo[a]	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR mutado**	**Mutado/tipo silvestre (%)**

Tampón de ensayo de AMP cíclico solamente	60,51 ± 0,27	2,70 ± 0,22	529
TSH[b]	75,33 ± 3,18	68,98 ± 3,03	92
5B3 10 µg/ml + TSH[b]	82,84 ± 2,66	66,07 ± 3,09	80
5B3 100 µg/ml + TSH[b]	82,89 ± 4,01	72,42 ± 3,12	87
K1-70 0,001 µg + TSH[b]	77,43 ± 3,86	53,94 ± 3,95	70
K1-70 0,01 µg + TSH[b]	87,16 ± 9,24	51,53 ± 6,84	59
K1-70 0,1 µg + TSH[b]	18,38 ± 2,79	40,45 ± 9,45	220
K1-70 1,0 µg + TSH[b]	0,60 ± 0,27	2,56 ± 0,63	427±
K1-70 10 µg + TSH[b]	0,38 ± 0,07	2,17 ± 0,83	571
K1-70 100 µg + TSH[b]	0,42 ± 0,20	1,85 ± 0,40	440
K1-70 100 µg	0,22± 0,07	2,08 ± 1,29	945
[b]TSH (2)	83,91 ± 6,87	5,94 ± 6,27	79

	% de inhibición de estimulación de TSH[c]	
Concentración de anticuerpo	**TSHR de tipo silvestre**	**TSHR Mutado**
5B3 10 µg/ml	0	4
5B3 100 µg/ml	0	0
K1-70 0,001 µg	0	22
K1-70 0,01 µg/ml	0	25
K1-70 0,1 µg/ml	76	41
K1-70 11 µg/ml	99	96
K1-70 10 µg/ml	99	97
K1-70 100 µg/ml	99	97
[b]TSH	0	4

Véase leyenda de la Tabla 15a para detalles.

Tabla 16 Sumario de los efectos de mutaciones de TSHR (en relación con tipo silvestre) en la capacidad de IgG K1-18 IgG para estimular AMP cíclico e IgG K1-70 para bloquear la estimulación por TSH de la producción de AMP cíclico en células CHO transfectadas con TSHR

Mutación de TSHR	**Estimulación (en relación con el tipo silvestre) de la producción de AMP cíclico por TSH**	**Estimulación (en relación con el tipo silvestre) de la producción de AMP cíclico por IgG K1-18**	**Bloqueo (en relación con el tipo silvestre) de la estimulación por TSH de la producción de AMP cíclico por IgG K1-70**
Tipo silvestre	+++++	+++++	+++++
Asp43 Ala	+++++	+++++	+++++
Ile60 Ala	+++++	+++++	++
Glu61 Ala	+++++	+++++	+++
Thr104 Ala	+++++	+++++	+++++
His105 Ala	+++++	+++++	+++++
Asp151 Ala	++++	++++	+++++
Glu157 Ala	+++++	0	NT
Glu178 Ala	+++	++++	++++
Tyr185 Ala	++++	0	+++++
Tyr206 Ala	+++++	++	+++++
Lys209 Ala	++++	++++	+++++
Asp232 Ala	++++	0	+++++
Gln235 Ala	++++	++++	+++++
Lys250 Ala	+++++	+++++	+++
Glu251 Ala	++++	++++	+++++
Arg255 Ala	+++++	+++++	+++++
Thr257 Ala	+++++	+++++	+++++
Trp258 Ala	+++++	++	+++++

Arg274 Ala	+++++	++	+++++
Asp276 Ala	+++++	+++++	+++
Ser281 Ala	+++++	+++++	++++
Asp160 Lys	0	NT	+++++
Lys163 Asp*	+++++	0	+++++
Los efectos relativos de las mutaciones de TSHR se expresaron como un porcentaje de la actividad observada con el tipo silvestre de la siguiente manera: +++++ = 100 % de la actividad de tipo silvestre; ++++ = <100-80 % de la actividad de tipo silvestre; +++ = <80-60 % de la actividad de tipo silvestre; ++ = <60-40 % de la actividad de tipo silvestre; + = <40-20 % de la actividad de tipo silvestre; 0 = <20 % de la actividad de tipo silvestre. *Se llevó a cabo bloqueo de la estimulación para esta mutación usando estimulación por M22 ya que el mutante no respondió a la estimulación con TSH. Concentración final de Fab M22 = 3 ng/ml.			

Tabla 17a Inhibición de la unión de ^{125}I-TSH con tubos recubiertos con TSHR por Fab K1-70 recombinante expresado en células de *E. coli* HB2151

Muestra de ensayo	**Dilución de sobrenadante de cultivo (o concentration[1] de Fab K1- 70 ng/ml)**	**% de unión de ^{125}I-TSH**	**% de inhibición[2]**
Tampón de ensayo solamente		12,4	0
Células transformadas con Fab K1-70 pero no inducidas	1:2	11,4	8,0
	1:4	12,3	0,7
	1:8	10,9	12,4
	1:16	11,8	5,0
	1:32	12,6	-1,4
	1:64	11,9	3,9
	1:128	11,5	7,6
	1:256	10,8	13,5
	1:512	10,4	16,3
	1:1024	10,7	14,2
Células transformadas con Fab K1-70 e inducidas	1:2 (700)	1,0	91,9
	1:4 (350)	1,3	89,4
	1:8 (175)	1,5	87,8
	1:16 (87,5)	1,3	89,6
	1:32 (44,8)	1,5	88,0
	1:64 (22,4)	3,4	72,9
	1:128 (11,2)	6,1	51,3
	1:256 (5,6)	9,0	27,9
	1:512 (2,8)	10,8	13,1
	1:1024 (1,4)	11,6	6,6
Fab K1-70 (de IgG producido de hibridoma)	(100)	1,6	87,5
	(50)	1,7	86,1
	(25)	2,2	81,9
	(10)	6,6	47,0
	(5)	9,9	20,0
	(2,5)	11,0	11,5
	(1)	12,4	0,4
Concentración de Fab K1-70 recombinante en sobrenadante de cultivo medida usando el kit de ensayo de IgG Humano de Easy-Titer (H=L) (Pierce Biotechnology) usando diferentes concentraciones de Fab K1-70 producido por hibridoma como una curva de calibración, [2]La inhibición de la unión se calculó usando la fórmula: % de inhibición = 100 – [A/B x 100] en la que A = % de unión de ^{125}I-TSH en presencia de la muestra en ensayo; y B = % de la unión de ^{125}I-TSH en presencia de tampón de ensayo (NaCl 50 mM, Tris 10 mM, pH 7,8, Triton X-100 1 % y BSA 1 mg/ml),			

Tabla 17b Inhibición de la estimulación mediada por TSH de la producción de AMP cíclico en células CHO que expresan el TSHR por Fab K1-70 recombinante expresado en células de *E. coli* HB2151

Muestra de ensayo	**Dilución[2] de sobrenadante de cultivo (o concentration[3] de Fab K1-70 ng/ml)**	**Media AMP cíclico (pmol/ml) ± DT (n = 3)**	**% de inhibición de la estimulación por TSH del AMP cíclico[4]**
Tampón de ensayo[1] solamente		2,39 ± 0,20	
TSH 3 ng/ml		61,87 ± 2,74	0
Células transformadas con Fab K1-70 pero no inducidas	1:10	5,67 ± 0,31	
Células transformadas con Fab K1-70 pero no inducidas + TSH 3 ng/ml	1:5 1:10 1:20 1:40 1:80	70,95 ± 6,32 76,24 ± 6,55 67,11 ± 3,51 61,05 ± 8,44 64,94 ± 5,20	-14,7 -23,2 -8,5 1,3 -5,0
Células inducidas y transformadas con Fab K1-70	1:10(140)	274 ± 0,59	
Células inducidas y transformadas con Fab K1-70 + TSH 3 ng/ml	1:5 (280) 1:10 (140) 1:20 (70) 1:40 (35) 1:80 (17,5)	6,64 ± 0,07 9,71 ± 1,50 18,55 ± 3,30 37,29 ± 6,47 51,68 ± 3,59	89,3 84,3 70,0 39,7 16,5
Fab K1-70 (de IgG producido por hibridoma)	(100.000)	1,71 ± 0,36	
Fab K1-70 (de IgG producido por hibridoma) + TSH 3ng/ml	(100.000) (10.000) (1.000) (100) (10)	1,66 ± 0,08 2,20 ± 0,17 3,11 ± 0,09 6,52 ± 0,07 55,13 ± 5,26	97,3 96,4 95,0 89,5 10,9

[1]Tampón de ensayo: Solución salina tamponada de Hank (sin NaCl) que contiene glucosa 1 g/l, HEPES 20 mmol/l, sacarosa 222 mmol/l, BSA 15 g/l y 2-isobutil-1-metilxantina 0,5 mmol/l pH 7,4

[2] Diluciones en tampón de ensayo

[3] Concentración de Fab K1-70 recombinante en sobrenadante de cultivo medido usando el kit de ensayo de IgG Humana (H=L) Easy-Titer (Pierce Biotechnology) usando diferentes concentraciones de Fab K1-70 producido por hibridoma como una curva de calibración

[4]% de inhibición de la estimulación por TSH del AMP cíclico: % de inhibición = 100 – [A/B x 100] en la que A = estimulación de AMP cíclico por TSH 3 ng/ml en presencia de muestra de ensayo; y B = estimulación de AMP cíclico por TSH 3 ng/ml.

Cláusulas:

1. Una molécula de anticuerpo humano aislada que se une al TSHR y que reduce la estimulación inducida por ligando del TSHR pero no tiene efecto en la actividad constitutiva de TSHR, en la que la molécula de anticuerpo humano aislada tiene las características de los autoanticuerpos de TSHR de suero de pacientes de inhibir la unión de TSH y M22 al TSHR.

2. Una molécula de anticuerpo humano aislada de acuerdo con la cláusula 1 que tiene al menos una característica adicional de autoanticuerpos de TSHR de suero de pacientes seleccionado de una afinidad de unión para el TSHR de al menos 10^8 l/mol, preferentemente al menos 10^9 l/mol y la capacidad de bloquear la estimulación inducida por ligando de TSHR a una concentración de anticuerpo de menos de 1 mg/ml, preferentemente menos de 0,1 mg/ml.

3. Una molécula de anticuerpo humano aislada de acuerdo con la cláusula 1 o 2 que es un antagonista de TSH, autoanticuerpos estimulantes de tiroides o gonadotropina coriónica humana.

4. Una molécula de anticuerpo humano aislada de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas anteriores que es un inhibidor de la unión al receptor de TSH por al menos un TSH, M22 o K1-18.

5. Una molécula de anticuerpo humano aislada de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas anteriores que es un anticuerpo monoclonal, anticuerpo recombinante o anticuerpo sintético o fragmento del mismo.

6. Una molécula de anticuerpo aislada de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas anteriores que comprende un dominio VH de anticuerpo seleccionado de las secuencias de aminoácidos de las Figuras 5b Y 5d (SEC ID Nº 41 y 51, respectivamente), preferentemente una molécula de anticuerpo aislada que comprende un dominio VH de anticuerpo que consiete en las secuencias de aminoácidos de las Figuras 5b Y 5d (SEC ID Nº 41 y 51, respectivamente).

7. Una molécula de anticuerpo aislada de acuerdo una cualquiera de las cláusulas anteriores que comprende una CDR seleccionada de CDR I, II y III de las Figuras 5b y 5d (SEC ID Nº 42-44 y 52-54, respectivamente), preferentemente una molécula de anticuerpo aislada que comprende una CDR I, II y III de las Figuras 5b y 5d (SEC ID Nº 42-44 y 52-54, respectivamente).

8. Una molécula de anticuerpo aislada de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas anteriores que comprende un dominio VL de anticuerpo seleccionado de una secuencia de aminoácidos de la Figura 6d (SEC ID Nº 41 y 6), preferentemente una molécula de anticuerpo aislada que comprende un dominio VL de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la Figura 6d (SEC ID Nº 69)

9. Una molécula de aintícuerpo aislada de acuerdo un una cualquiera de las cláusulas anteriores que comprende una CDR seleccionada de CDR I, II y III de las Figuras 6d (SEC ID Nº 70-72, preferentemente una molécula de anticuerpo aislada que comprende una CDR I, II y III de la Figura 6d (SEC ID Nº 70-72).

10. Una molécula de anticuerpo aislada o fragmento de la misma de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1 a 9 que tiene un armazón que es humano o no humano.

11. Una molécula de anticuerpo aislada que se une al TSHR de modo que estimula el TSHR, las molécula de anticuerpo que comprende un dominio VL de anticuerpo seleccionado de las secuencias de aminoácidos de las Figuras 4b y 4d (SEC ID Nº 23 y 33, respectivamente) y/o que comprende una o más CDR seleccionadas de CDR I, II y III de las Figuras 4b (SEC ID Nº 24-26) y 4d (SEC ID Nº 34-36), y/o un dominio VH de anticuerpo seleccionado de las secuencias de aminoácidos de las Figuras 3b (SEC ID Nº 5) y 3d (SEC ID Nº 15) y/o que comprende una o más CDR seleccionadas de CDR I, II y III de las Figuras 3b (SEC ID Nº 6-8) y 3d (SEC ID Nº 16-18).

12. Una molécula de anticuerpo aislada de acuerdo con la cláusula 11 en la que la unión de la molécula de anticuerpo aislada al TSHR se inhibe por anticuerpos de TSHR de suero de paciente con actividades estimulantes o bloqueantes del tiroides.

13. Una molécula de anticuerpo aislada de acuerdo con la cláusula 11 o 12, en la que la unión de la molécula de anticuerpo aislada al TSHR se inhibe por al menos uno de M22, K1-70, 5C9, 9D33 y anticuerpos monoclonales de ratón estimulantes del tiroides.

14. Una molécula de anticuerpo aislada de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 11 a 13 que comprende un dominio VL de anticuerpo seleccionado de las secuencias de aminoácidos de las Figuras 4b (SEC ID Nº 23) y 4d (SEC IF Nº 33) y un dominio de VH de anticuerpo seleccionado de las secuencias de aminoácidos de las Figuras 3b (SEC ID Nº 5) y 3d (SEC ID Nº 15).

15. Una molécula de anticuerpo aislada de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 11 a 14 que comprende CDR 1, II y III de las Figuras 3b (SEC ID Nº 6-8) o 3d (SEC ID Nº 16-18).

16. Una molécula de anticuerpo aislada de acuerdo con la cláusula 14 o 15 que comprende un dominio VL de anticuerpo que consiste en una secuencia de aminoácidos de las Figuras 4b (SEC ID Nº 23) o 4d (SEC ID Nº 33).

17. Una molécula de anticuerpo aislada de acuerdo con la cláusula 14, 15 o 16 que comprende un dominio VH de anticuerpo que consiste en una secuencia de aminoácidos de las Figuras 3b (SEC ID Nº 5) o 3d (SEC ID Nº 15).

18. Una molécula de anticuerpo aislada de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 16 o 17 que comprende CDR I, II y III de las Figuras 3b (SEC ID Nº 24-26) o 3d (SEC ID Nº 34-36).

19. Una molécula de anticuerpo aislada de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 11-18 que es un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo recombinante o un anticuerpo sintético.

20. Una molécula de anticuerpo aislada de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 11-19 que tiene un armazón que es humano o no humano.

21. Un nucleótido aislado que codifica

a. una molécula de anticuerpo aislada de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-20; o

b. un dominio VL de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de las Figuras 4b (SEC ID Nº 23), 4d (SEC ID Nº 33) o 6d (SEC ID Nº 69); o

c. un dominio VH de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de las Figuras 3b (SEC ID Nº 23), 3d (SEC ID Nº 15), 4d (SEC ID Nº 41) o 6d (SEC ID Nº 51); o

d. CDR I, II o III de las Figura 3b (SEC ID Nº 6-8). 3d (SEC ID Nº 16-18), 4b (SEC ID Nº 24-26), 4d (SEC ID Nº 34-36), 5b (SEC ID Nº 42-44), 5d (SEC ID Nº -54) o 6d (SEC ID Nº -72); o

e. una combinación de estos.

22. Un nucleótido aislado de acuerdo con la cláusula 21 que comprende una secuencia de nucleótidos de las Figuras 3a (SEC ID Nº 1), 3c (SEC ID Nº 10), 4a (SEC ID Nº: 19), 4c (SEC ID Nº 28), 5a (SEC ID Nº: 37), 5c (SEC ID Nº 46), o 6c (SEC ID Nº 64).

23. Un vector que incluye un nucleótido aislado de acuerdo con las cláusulas 21 o 22.

24. Una célula hospedadora que incluye un nucleótido aislado de acuerdo con las cláusulas 21 o 22, o un vector de acuerdo con la cláusula 23.

25. Una composición farmacéutica que comprende una molécula de anticuerpo aislada de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-20.

26. El uso de una molécula de anticuerpo aislada de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-20 o una composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 25 en terapia.

27. Una molécula de anticuerpo aislada de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-20 o una composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 25 en terapia.

28. Un método para caracterizar la actividad de los anticuerpos de TSHR, TSH o gonadotropina coriónica humana, comprendiendo el método una etapa que incluye el uso de una molécula aislada de anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-20.

29. Un método *in vitro* de estimular el TSHR en células de mamífero, comprendiendo el método poner en contacto las células con una molécula de anticuerpo aislada de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 11-20 o una composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 25.

30. Un método *in vivo* de estimular el TSHR en células de mamífero, comprendiendo el método poner en contacto las células con una molécula de anticuerpo aislada de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 11-20 o una composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 25.

31. Un método de acuerdo con la cláusula 30, en el que las células de un sujeto con cáncer de tiroides y sus metástasis, bocio multinodular y/o hipotiroidismo congénito se ponen en contacto con un anticuerpo aislado de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-10 o una composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 25.

32. Un método *in vivo* para prevenir la estimulación inducida por ligando de TSHR en células de mamífero, comprendiendo el método poner en contacto el TSHR con una molécula de anticuerpo aislada de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-20 o una composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 25.

33. Un método de acuerdo con la cláusula 32 en el que el ligando es un autoanticuerpo estimulante del tiroides, TSH o gonadotropina coriónica humana.

34. Un método de acuerdo con las cláusulas 32 o 33 en el que las células de mamífero son células del tiroides o células extratiroidales.

35. Un método de acuerdo con la cláusula 34 en el que las células extratiroidales de mamífero son tejido retro-orbital o tejido pre-tibial.

36. Un método de acuerdo con las cláusulas 32-35 en el que la molécula de anticuerpo aislada se usa en combinación un anticuerpo de unión a TSHR adicional.

37. Un método de acuerdo con la cláusula 36 en el que el anticuerpo de unión a TSHR adicional es 5C9 y/o 9D33.

38. Un método diagnóstico para detectar autoanticuerpos de analitos para el TSHR, comprendiendo el método poner en contacto una muestra, que se ha aislado de un sujeto del que se cree que contiene dichos autoanticuerpos de analitos, y una molécula de anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-20 con un TSHR o un fragmento del mismo.

39. Un método diagnóstico para detectar anticuerpos de analitos para el TSHR que comprende poner en contacto una muestra que contiene los anticuerpos de analitos con un fragmento de TSHR que comprende los aminoácidos 22-260 del TSHR (SEC ID Nº 75).

40. Un método diagnóstico para detectar anticuerpos de analitos para el TSHR de acuerdo con las cláusulas 38 o 39 en las que el TSHR o el fragmento del mismo está mutado en la arginina 255 de modo que en dicho método diagnóstico dicho TSHR mutado o fragmento del mismo interacciona preferentemente con anticuerpos de analitos de TSHR de tipo bloqueante en comparación con anticuerpos de analitos de TSHR de tipo estimulante.

41. Un método diagnóstico de acuerdo con la cláusula 39 o 40 que comprende:

a. proporcionar una muestra de fluido corporal de un sujeto animal

b. proporcionar una o más primeras fuentes de TSHR

c. proporcionar una o más segundas fuentes de TSHR en las que dicha segunda fuente de TSHR es TSHR260 mutada en la arginina 255

d. poner en contacto dicha primera y segunda fuente de TSHR simultáneamente o sucesivamente con dicha muestra de fluido corporal por lo que dichos anticuerpos para la el TSHR forman uno o más complejos que comprenden [TSHR de primera fuente]-[anticuerpo TSHR]-[TSHR de segunda fuente]

e. antes de, o en concurrencia con o posteriormente a la etapa (d), proporcionando medios de inmovilización por lo que dicha primera fuente de TSHR tal como está presente en un complejo como se forma en la etapa (d) se inmoviliza en un soporte sólido antes de, o en concurrencia con, o posteriormente a la etapa (d)

f. antes de, o en concurrencia con o posteriormente a la etapa (d) proporcionando medios de marcaje detectable directos o indirectos por lo que se proporciona dicha segunda fuente de TSHR tal como está presente en el complejo como se forma en la etapa (d) con dichos medios de marcaje directo o indirecto antes de, o en concurrencia con o posteriormente a la etapa (d); y

g. detectar la presencia de complejos formados en (d) de acuerdo con (e) de modo que proporcionen una indicación de la presencia de anticuerpos de TSHR dicha muestra de fluido corporal.

42. Un método diagnóstico de acuerdo con la cláusula 41 en el que dicha primera fuente de TSHR proporcionada en (b) es TSHR de longitud completa, incluyendo uno o más epítopos de un receptor de TSH o un polipéptido que comprende uno o más epítopos de un receptor de TSH.

43. Un método diagnóstico de acuerdo con la cláusula 41 o 42 en el que dicha primera fuente de TSHR proporcionada en (b) es TSHR de longitud completa, incluyendo uno o más epítopos de un receptor de TSH o un polipéptido que comprende uno o más epítopos de un receptor de TSH en el que dicha primera fuente de TSHR está mutada en arginina 255.

44. Un método diagnóstico de acuerdo con la cláusula 39 o 40 en la que el anticuerpo de analitos de TSHR que se une a TSHR260 o TSHR260 mutado en arginina 255 se detecta por inhibición de la unión de un anticuerpo de TSHR marcado directamente o indirectamente o un fragmento del mismo para dicho TSH260 O TSHR260 mutado en arginina 255.

45. Un método diagnóstico de acuerdo con la cláusula 44 en el que dicho anticuerpo de TSHR marcado es un anticuerpo monoclonal, recombinante o sintético, o fragmento del mismo.

46. Un método para identificar moléculas pequeñas que previene que el autoanticuerpo de TSHR se una a TSHR260, comprendiendo el método determinar la inhibición de la unión del autoanticuerpo de TSHR para TSHR260 en presencia de una muestra que comprende al menos una molécula pequeña candidata y seleccionar de la muestra aquellas moléculas pequeñas candidatas que inhiben la unión de autoanticuerpo de TSHR.

47. Un método de acuerdo con la cláusula 46 en el que dicho autoanticuerpo es un anticuerpo monoclonal, anticuerpo recombinante, anticuerpo sintético o fragmento del mismo.

48. Un método de acuerdo con la cláusula 46 en el que la unión de dicho autoanticuerpo para el TSHR se detecta por un método de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 41, 42 o 43.

<110> RSR Limited
<120> Anticuerpos
<130> P110921GB
<160> 85
<170> PatentIn versión 3.5
<210> 1
<211> 687
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 1

gaagtgcagc tggtggagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgcaagg gttctggata cagctttacc aactactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctt atgactctga taccagatat 180

agcccgtcct tcgaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag gaccgcctac 240

ctgcactgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgt gagaccccgc 300

gatgggagct atccttatga tgcttttgat atctggggcc aagggacaat ggtcaccgtc 360

tcttcagcct ccaccaaggg cccatcggtc ttcccctgg caccctcctc caagagcacc 420

tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 480

gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag 540

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 600

cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagagagtt 660

gagcccaaat cttgtgacaa aactagt 687

<210> 2
<211> 15
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 2
aactactgga tcggc 15
<210> 3
<211> 51
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 3
atcatctatc cttatgactc tgataccaga tatagcccgt ccttcgaagg c 51
<210> 4
<211> 39
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 4
ccccgcgatg ggagctatcc ttatgatgct tttgatatc 39
<210> 5
<211> 229
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 5

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

<210> 6
<211> 5
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 6

```
Asn Tyr Trp Ile Gly
1               5
```

<210> 7
<211> 17
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 7

```
Ile Ile Tyr Pro Tyr Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Glu
1               5                   10                  15
Gly
```

<210> 8
<211> 13
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 8

```
Pro Arg Asp Gly Ser Tyr Pro Tyr Asp Ala Phe Asp Ile
1               5                   10
```

<210> 9
<211> 57
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 9
atggggtcaa ccgccatcct cgccctcctc ctgggtgttc tccaaggagt ctgtggc 57
<210> 10
<211> 672
<212> ADN

<213> *Homo sapiens*
<400> 10

gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgcaagg gttctggata cagctttacc aactactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctt atgactctga taccagatat 180

agcccgtcct tcgaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag gaccgcctac 240

ctgcactgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgt gagaccccgc 300

gatgggagct atccttatga tgcttttgat atctggggcc aagggacaat ggtcaccgtc 360

tcttcagcct ccaccaaggg cccatcggtc ttcccctgg caccctcctc caagagcacc 420

tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 480

gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag 540

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 600

cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagacagtt 660

gagcgcaaat ct 672

<210> 11
<211> 15
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 11
aactactgga tcggc 15
<210> 12
<211> 51
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 12
atcatctatc cttatgactc tgataccaga tatagcccgt ccttcgaagg c 51
<210> 13
<211> 39
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 13
ccccgcgatg ggagctatcc ttatgatgct tttgatatc 3 9
<210> 14
<211> 19
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 14

Met Gly Ser Thr Ala Ile Leu Ala Leu Leu Leu Gly Val Leu Gln Gly
1 5 10 15
Val Cys Gly

<210> 15
<211> 224
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 15

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

<210> 16
<211> 5
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 16

```
Asn Tyr Trp Ile Gly
1               5
```

<210> 17
<211> 17
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 17

```
Ile Ile Tyr Pro Tyr Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Glu
1               5                  10                  15
Gly
```

<210> 18
<211> 13
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 18

```
Pro Arg Asp Gly Ser Tyr Pro Tyr Asp Ala Phe Asp Ile
1               5                  10
```

<210> 19
<211> 618
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 19

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc aacaactact tagcctggta ccagcagaag 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cattgtggta gctcactgag ggcgttcggc 300

caagggacca aggtggaaat caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaactctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtc 618

<210> 20
<211> 36
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 20
agggccagtc agagtgttag caacaactac ttagcc 36
<210> 21
<211> 21
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 21
ggtgcatcca gcagggccac t 21
<210> 22
<211> 27
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 22
cagcattgtg gtagctcact gagggcg 27
<210> 23
<211> 206
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 23

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

<210> 24
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 24

```
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asn Tyr Leu Ala
1               5                  10
```

<210> 25
<211> 7
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 25

```
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asn Tyr Leu Ala
1               5                  10
```

<210> 26
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 26

```
Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1               5
```

<210> 27
<211> 60
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 27

atggaaaccc cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga 60

<210> 28
<211> 621
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 28

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc aacaactact tagcctggta ccagcagaag 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cattgtggta gctcactgag ggcgttcggc 300

caagggacca aggtggaaat caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaactctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac a 621

<210> 29
<211> 36
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 29
agggccagtc agagtgttag caacaactac ttagcc 36
<210> 30
<211> 21
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 30
ggtgcatcca gcagggccac t 21
<210> 31
<211> 27
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 31
cagcattgtg gtagctcact gagggcg 27
<210> 32
<211> 20
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 32

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15
Asp Thr Thr Gly
20

<210> 33
<211> 207
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 33

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

<210> 34
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 34

```
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asn Tyr Leu Ala
1               5                   10
```

<210> 35
<211> 7
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 35

```
Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1               5
```

<210> 36
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 36

```
Gln His Cys Gly Ser Ser Leu Arg Ala
1               5
```

<210> 37
<211> 679
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 37

caggttcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccgggcagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg cttctggata cagcttaacc gacaactgga tcggctgggt gcgccagaag 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga caccagatac 180

agtccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcaa caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatat attactgtgt gggactcgat 300

tggaactaca acccccctgcg atactggggc ccgggaaccc tggtcaccgt ctcctcagcc 360

tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc 420

acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 480

aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga 540

ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac 600

atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagaaagt tgagcccaaa 660

tcttgtgaca aaactagtg 679

<210> 38
<211> 15
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 38
gacaactgga tcggc 15
<210> 39
<211> 51
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 39
atcatctatc ctggtgactc tgacaccaga tacagtccgt ccttccaagg c 51
<210> 40
<211> 30
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 40
ctcgattgga actacaaccc cctgcgatac 30
<210> 41
<211> 226
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 41

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

<210> 42
<211> 5
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 42

```
Asp Asn Trp Ile Gly
1               5
```

<210> 43
<211> 17
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 43

```
Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1               5                  10                  15
Gly
```

<210> 44
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 44

```
Leu Asp Trp Asn Tyr Asn Pro Leu Arg Tyr
1               5                  10
```

<210> 45
<211> 57
<212> ADN

<213> *Homo sapiens*
<400> 45
atggggtcaa ccgccatcct cgccctcctc ctggctgttc tccagggagt ctgtgcc 57
<210> 46
<211> 663
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 46

gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccgggcagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg cttctggata cagcttaacc gacaactgga tcggctgggt gcgccagaag 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga caccagatac 180

agtccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcaa caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatat attactgtgt gggactcgat 300

tggaactaca acccccctgcg atactggggc ccgggaaccc tggtcaccgt ctcctcagcc 360

tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc 420

acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 480

aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga 540

ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac 600

atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagacagt tgagcgcaaa 660

tct 663

<210> 47
<211> 15
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 47
gacaactgga tcggc 15
<210> 48
<211> 51
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 48
atcatctatc ctggtgactc tgacaccaga tacagtccgt ccttccaagg c 51
<210> 49
<211> 30
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 49
ctcgattgga actacaaccc cctgcgatac 30
<210> 50
<211> 19
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 50

Met Gly Ser Thr Ala Ile Leu Ala Leu Leu Leu Ala Val Leu Gln Gly
1 5 10 15
Val Cys Ala

<210> 51
<211> 221
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 51

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

<210> 52
<211> 5
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 52

```
Asp Asn Trp Ile Gly
1               5
```

<210> 53
<211> 17
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 53

```
Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1               5                  10                  15
Gly
```

<210> 54
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 54

```
Leu Asp Trp Asn Tyr Asn Pro Leu Arg Tyr
1               5                   10
```

<210> 55
<211> 639
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 55

ctgcctgtgc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagcatc 60

acctgctctg gagataaatt gggggataaa tatgcttgct ggtatcagca gaagccaggc 120
cagtcccctg tgctggtcat ctatcaagat agcaagcggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctatg 240

gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagcagca ctgccgtggt attcggcgga 300

gggaccaagc tgaccgtcct aggtcagccc aaggctgccc cctcggtcac tctgttcccg 360

ccctcctctg aggagcttca agccaacaag gccacactgg tgtgtctcat aagtgacttc 420

tacccgggag ccgtgacagt ggcctggaag gcagatagca gccccgtcaa ggcgggagtg 480

gagaccacca caccctccaa acaaagcaac aacaagtacg cggccagcag ctatctgagc 540

ctgacgcctg agcagtggaa gtcccacaga agctacagct gccaggtcac gcatgaaggg 600

agcaccgtgg agaagacagt ggcccctaca gaatgttca 639

<210> 56
<211> 33
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 56
tctggagata aattggggga taaatatgct tgc 33
<210> 57
<211> 21
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 57
caagatagca agcggccctc a 21
<210> 58
<211> 30
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 58
caggcgtggg acagcagcac tgccgtggta 30
<210> 59
<211> 213
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 59

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

<210> 60
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 60

```
Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala Cys
1               5                   10
```

<210> 61
<211> 7
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 61

```
Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser
1               5
```

<210> 62
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 62

```
Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Ala Val Val
1               5                   10
```

<210> 63
<211> 57
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 63
atggcctggt ctcctctcct cctcaccctt ctcattcact gcacagggtc ctgggcc 57

<210> 64
<211> 648
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 64

```
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatt      60

tcctgctccg gaagcagctc cgacattggg agtaattatg tatcctggta ccagcagttc     120

ccgggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agcgattcct     180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag     240

actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagactggg tattgctgtg     300

ttcggaggag gcacccagct gaccgtcctc ggtcagccca aggctgcccc atcggtcact     360

ctgttcccac cctcctctga ggagcttcaa gccaacaagg ccacactggt gtgtctcgta     420

agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg gcctggaagg cagatggcag ccccgtcaag     480

gtgggagtgg agaccaccaa accctccaaa caaagcaaca acaagtatgc ggccagcagc     540

tacctgagcc tgacgcccga gcagtggaag tcccacagaa gctacagctg ccgggtcacg     600

catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg gcccctacag aatgttca                  648
```

<210> 65
<211> 39
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 65
tccggaagca gctccgacat tgggagtaat tatgtatcc 39
<210> 66
<211> 21
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 66
gacaataata agcgaccctc a 21
<210> 67
<211> 33
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 67
ggaacatggg atagcagact gggtattgct gtg 33
<210> 68
<211> 19
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 68

```
Met Ala Trp Ser Pro Leu Leu Leu Thr Leu Leu Ile His Cys Thr Gly
1               5                  10                  15
Ser Trp Ala
```

<210> 69
<211> 216
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 69

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

<210> 70
<211> 13
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 70

```
Ser Gly Ser Ser Ser Asp Ile Gly Ser Asn Tyr Val Ser
1               5                  10
```

<210> 71
<211> 7
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 71

```
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1               5
```

<210> 72
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 72

```
Gly Thr Trp Asp Ser Arg Leu Gly Ile Ala Val
1               5                  10
```

<210> 73
<211> 20
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Secuencia de proteína Kl-70 LC de los aminoácidos consecutivos 2-21 N-terminales obtenidos por la reacción de Edman.
<400> 73

Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln Lys
1 5 10 15
Val Thr Ile Ser
20

<210> 74
<211> 764
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 74

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

```
Asn Glu Thr Leu Thr Leu Lys Leu Tyr Asn Asn Gly Phe Thr Ser Val
            180                 185                 190
Gln Gly Tyr Ala Phe Asn Gly Thr Lys Leu Asp Ala Val Tyr Leu Asn
        195                 200                 205
Lys Asn Lys Tyr Leu Thr Val Ile Asp Lys Asp Ala Phe Gly Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Ser Gly Pro Ser Leu Leu Asp Val Ser Gln Thr Ser Val Thr Ala
225                 230                 235                 240
Leu Pro Ser Lys Gly Leu Glu His Leu Lys Glu Leu Ile Ala Arg Asn
                245                 250                 255
Thr Trp Thr Leu Lys Lys Leu Pro Leu Ser Leu Ser Phe Leu His Leu
            260                 265                 270
Thr Arg Ala Asp Leu Ser Tyr Pro Ser His Cys Cys Ala Phe Lys Asn
        275                 280                 285
Gln Lys Lys Ile Arg Gly Ile Leu Glu Ser Leu Met Cys Asn Glu Ser
    290                 295                 300
Ser Met Gln Ser Leu Arg Gln Arg Lys Ser Val Asn Ala Leu Asn Ser
305                 310                 315                 320
Pro Leu His Gln Glu Tyr Glu Glu Asn Leu Gly Asp Ser Ile Val Gly
                325                 330                 335
Tyr Lys Glu Lys Ser Lys Phe Gln Asp Thr His Asn Asn Ala His Tyr
            340                 345                 350
Tyr Val Phe Phe Glu Glu Gln Glu Asp Glu Ile Ile Gly Phe Gly Gln
        355                 360                 365
Glu Leu Lys Asn Pro Gln Glu Glu Thr Leu Gln Ala Phe Asp Ser His
    370                 375                 380
Tyr Asp Tyr Thr Ile Cys Gly Asp Ser Glu Asp Met Val Cys Thr Pro
385                 390                 395                 400
Lys Ser Asp Glu Phe Asn Pro Cys Glu Asp Ile Met Gly Tyr Lys Phe
                405                 410                 415
Leu Arg Ile Val Val Trp Phe Val Ser Leu Leu Ala Leu Leu Gly Asn
            420                 425                 430
Val Phe Val Leu Leu Ile Leu Leu Thr Ser His Tyr Lys Leu Asn Val
        435                 440                 445
Pro Arg Phe Leu Met Cys Asn Leu Ala Phe Ala Asp Phe Cys Met Gly
    450                 455                 460
Met Tyr Leu Leu Leu Ile Ala Ser Val Asp Leu Tyr Thr His Ser Glu
465                 470                 475                 480
Tyr Tyr Asn His Ala Ile Asp Trp Gln Thr Gly Pro Gly Cys Asn Thr
                485                 490                 495
Ala Gly Phe Phe Thr Val Phe Ala Ser Glu Leu Ser Val Tyr Thr Leu
            500                 505                 510
Thr Val Ile Thr Leu Glu Arg Trp Tyr Ala Ile Thr Phe Ala Met Arg
        515                 520                 525
Leu Asp Arg Lys Ile Arg Leu Arg His Ala Cys Ala Ile Met Val Gly
    530                 535                 540
Gly Trp Val Cys Cys Phe Leu Leu Ala Leu Leu Pro Leu Val Gly Ile
545                 550                 555                 560
Ser Ser Tyr Ala Lys Val Ser Ile Cys Leu Pro Met Asp Thr Glu Thr
                565                 570                 575
Pro Leu Ala Leu Ala Tyr Ile Val Phe Val Leu Thr Leu Asn Ile Val
            580                 585                 590
Ala Phe Val Ile Val Cys Cys Cys Tyr Val Lys Ile Tyr Ile Thr Val
        595                 600                 605
Arg Asn Pro Gln Tyr Asn Pro Gly Asp Lys Asp Thr Lys Ile Ala Lys
    610                 615                 620
Arg Met Ala Val Leu Ile Phe Thr Asp Phe Ile Cys Met Ala Pro Ile
625                 630                 635                 640
Ser Phe Tyr Ala Leu Ser Ala Ile Leu Asn Lys Pro Leu Ile Thr Val
                645                 650                 655
Ser Asn Ser Lys Ile Leu Leu Val Leu Phe Tyr Pro Leu Asn Ser Cys
            660                 665                 670
Ala Asn Pro Phe Leu Tyr Ala Ile Phe Thr Lys Ala Phe Gln Arg Asp
        675                 680                 685
Val Phe Ile Leu Leu Ser Lys Phe Gly Ile Cys Lys Arg Gln Ala Gln
```

```
    690                 695                 700
Ala Tyr Arg Gly Gln Arg Val Pro Pro Lys Asn Ser Thr Asp Ile Gln
705                 710                 715                 720
Val Gln Lys Val Thr His Asp Met Arg Gln Gly Leu His Asn Met Glu
                725                 730                 735
Asp Val Tyr Glu Leu Ile Glu Asn Ser His Leu Thr Pro Lys Lys Gln
            740                 745                 750
Gly Gln Ile Ser Glu Glu Tyr Met Gln Thr Val Leu
        755                 760
```

<210> 75
<211> 267
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 75

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

<210> 76
<211> 336
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 76

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

<210> 77
<211> 36
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 77
cactgcgaat tcaaaatgag gccggcggac ttgctg 36
<210> 78
<211> 48
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 78
gttctcctcc tcaactggga tgatgttaag agtccaggtg tttcttgc 48
<210> 79
<211> 48
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 79
gcaagaaaca cctggactct taacatcatc ccagttgagg aggagaac 48
<210> 80
<211> 54
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 80
gcagctctcg agtcagtggt ggtggtggtg gtgtgtctgc tcgaagcggc cggc 54
<210> 81
<211> 20
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 81
taatacgact cactataggg 20
<210> 82
<211> 50
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 82
tgtccccaca tatggtgtag tcataactgc tctcattaca catcaaggac 50
<210> 83
<211> 18
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 83
tagaaggcac agtcgagg 18
<210> 84
<211> 50
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 84
gtccttgatg tgtaatgaga gcagttatga ctacaccata tgtggggaca 50
<210> 85
<211> 59
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 85
gctactcgag ctagtggtgg tggtggtggt gttcacacgg gttgaactca tcggacttg 59

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de anticuerpo aislada que se une al TSHR para estimular al TSHR, comprendiendo la molécula de anticuerpo un dominio VL de anticuerpo que comprende SEC ID Nº:24 para CDR I, SEC ID Nº:25 para CDR II y SEC ID Nº:26 para CDR III y un dominio VH de anticuerpo que comprende SEC ID Nº:6 para CDR I, SEC ID Nº:7 para CDR II y SEC ID Nº:8 para CDR III.

2. Una molécula de anticuerpo aislada de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende un dominio VL de anticuerpo seleccionado de las secuencias de aminoácidos de SEC ID Nº 23 y SEC ID Nº 33 y/o un dominio de VH de anticuerpo seleccionado de las secuencias de aminoácidos de SEC ID Nº 5 y SEC ID Nº 15.

3. Un nucleótido aislado que codifica una molécula de anticuerpo aislada de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2.

4. Un vector que incluye un nucleótido aislado de acuerdo con la reivindicación 3.

5. Una célula hospedadora que incluye un nucleótido de acuerdo con la reivindicación 3 o un vector de acuerdo con la reivindicación 4.

6. Una composición farmacéutica que comprende una molécula de anticuerpo aislada de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2.

7. Una molécula de anticuerpo aislada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 para su uso en terapia.

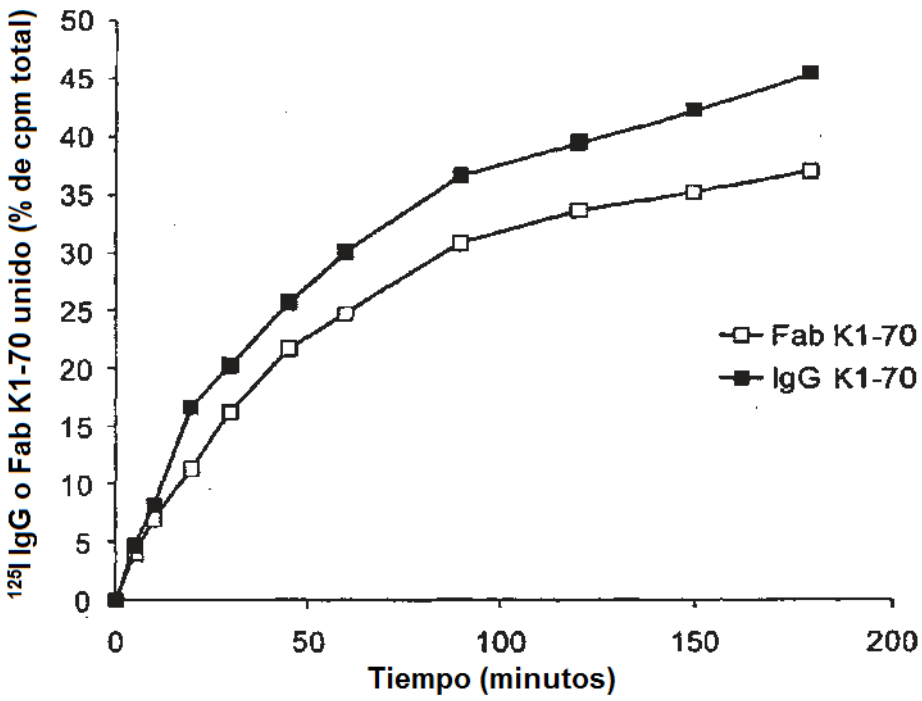
8. Un método para caracterizar la actividad de los anticuerpos de TSHR, TSH o gonadotropina coriónica humana, comprendiendo el método una etapa que incluye el uso de una molécula de anticuerpo aislada de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2.

9. Un método *in vitro* para estimular el TSHR en células de mamífero, comprendiendo el método poner en contacto las células con una molécula de anticuerpo aislada de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6.

10. Una molécula de anticuerpo aislada de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 para su uso en el tratamiento de cáncer de tiroides, bocio multinodular de tiroides o hipotiroidismo congénito.

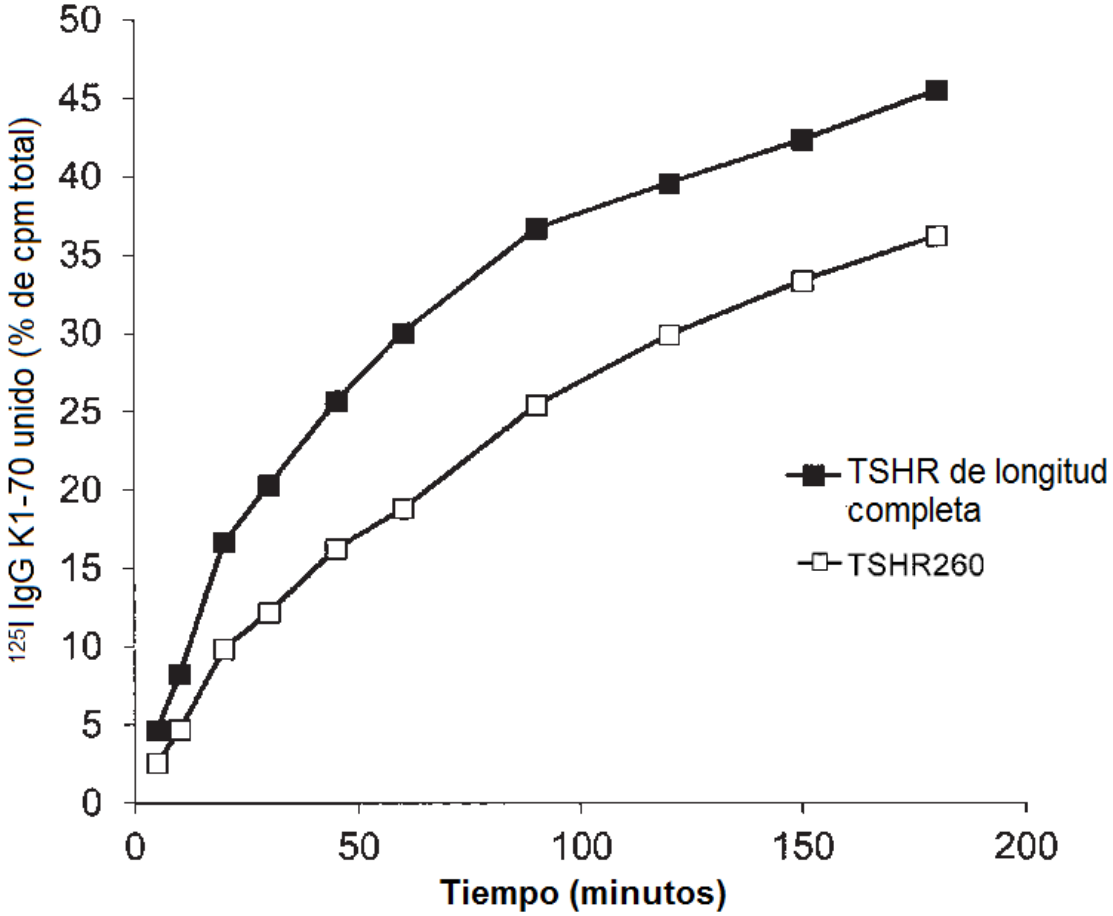
11. Un método diagnóstico para detectar autoanticuerpos de analitos para el TSHR, comprendiendo el método poner en contacto una muestra, que se ha aislado de un sujeto del que se cree que contiene dichos autoanticuerpos de analitos, y una molécula de anticuerpo de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 con un TSHR o un fragmento del mismo.

Figura 1a Ciclo temporal de la unión de IgG y Fab K1-70 marcado con ^{125}I con tubos recubiertos con TSHR (longitud completa)



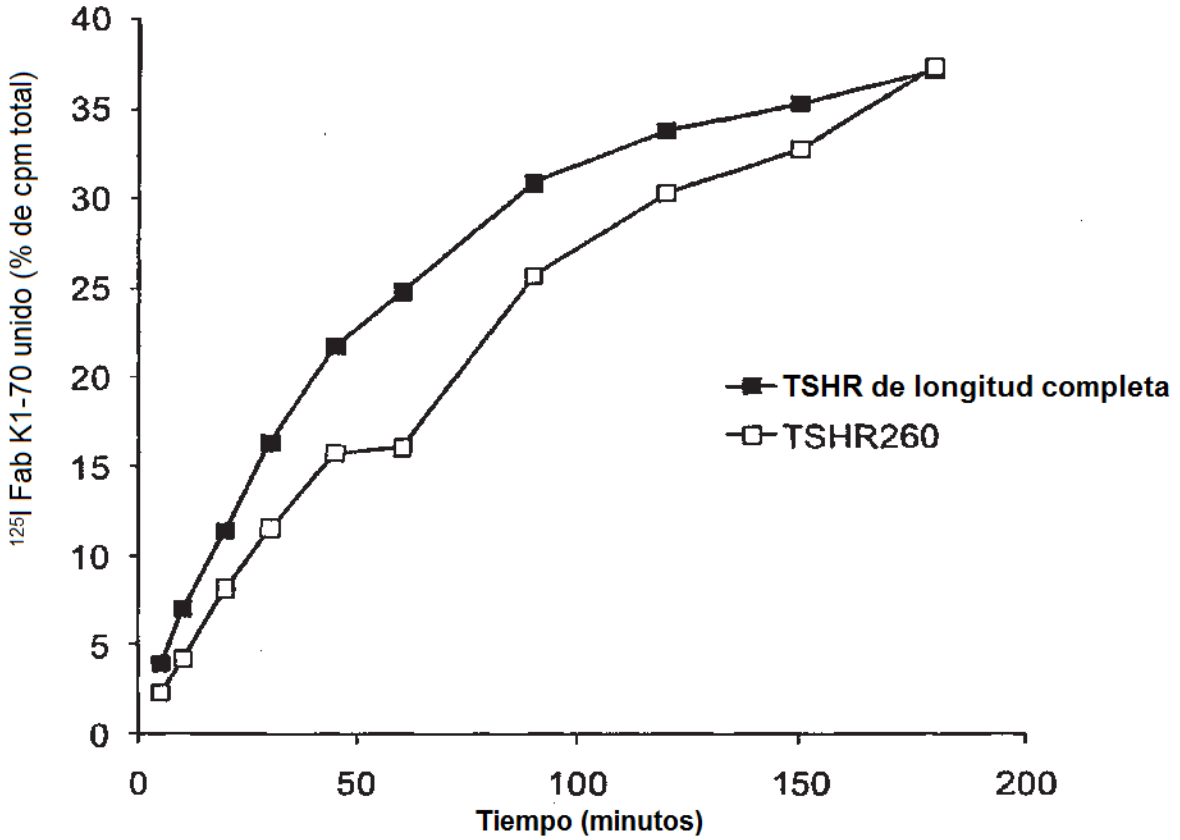
La unión no específica, es decir, la unión de IgG/Fab K1-70 marcado con tubos no recubiertos con el TSHR estaba por debajo del 2 % de cpm total añadido y no se restó de los datos mostrados en la Figura.

Figura 1b Ciclo temporal de la unión de IgG K1-70 marcado con ^{125}I con tubos recubiertos con TSHR de longitud completa y TSHR260



La unión no específica, es decir, la unión de IgG K1-70 marcado con tubos no recubiertos con el TSHR estaba por debajo del 2 % de cpm total añadido y no se restó de los datos mostrados en la Figura.

Figura 1c Ciclo temporal de la unión de Fab K1-70 marcado con ^{125}I con tubos recubiertos con TSHR de longitud completa y TSHR260



La unión no específica, es decir, la unión de IgG K1-70 marcado con tubos no recubiertos con el TSHR estaba por debajo del 2 % de cpm total añadido y no se restó de los datos mostrados en la Figura.

Figura 1d Disociación de ^{125}I-IgG K1-70 de tubos recubiertos con TSHR (longitud completa) en presencia de diversos ligandos no marcados

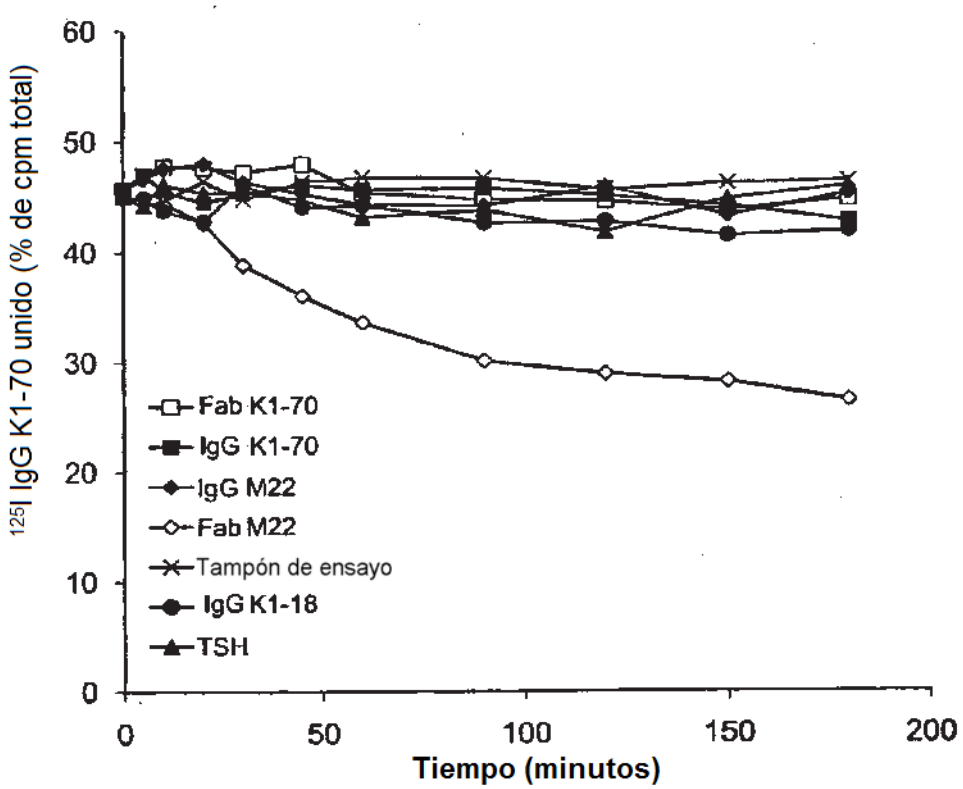


Figura 1e Disociación de ^{12S}I-IgG K1-70 de tubos recubiertos con TSHR (longitud completa) en presencia de Fab K1-18

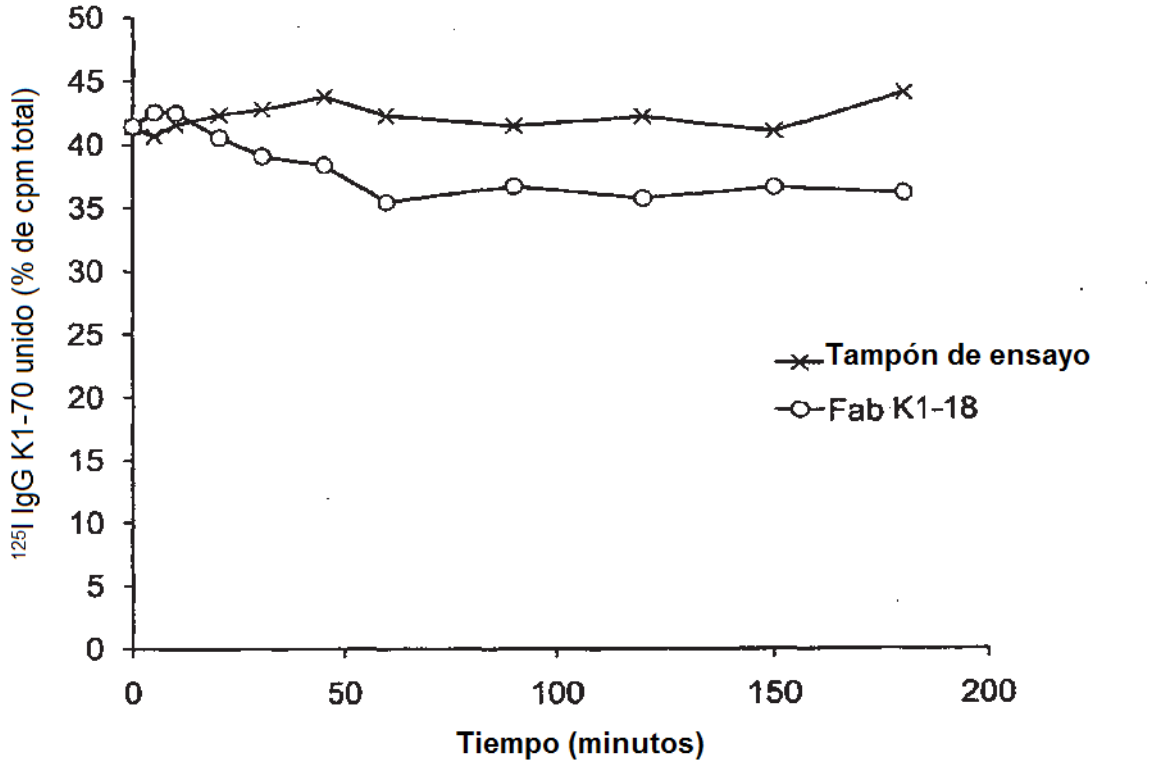
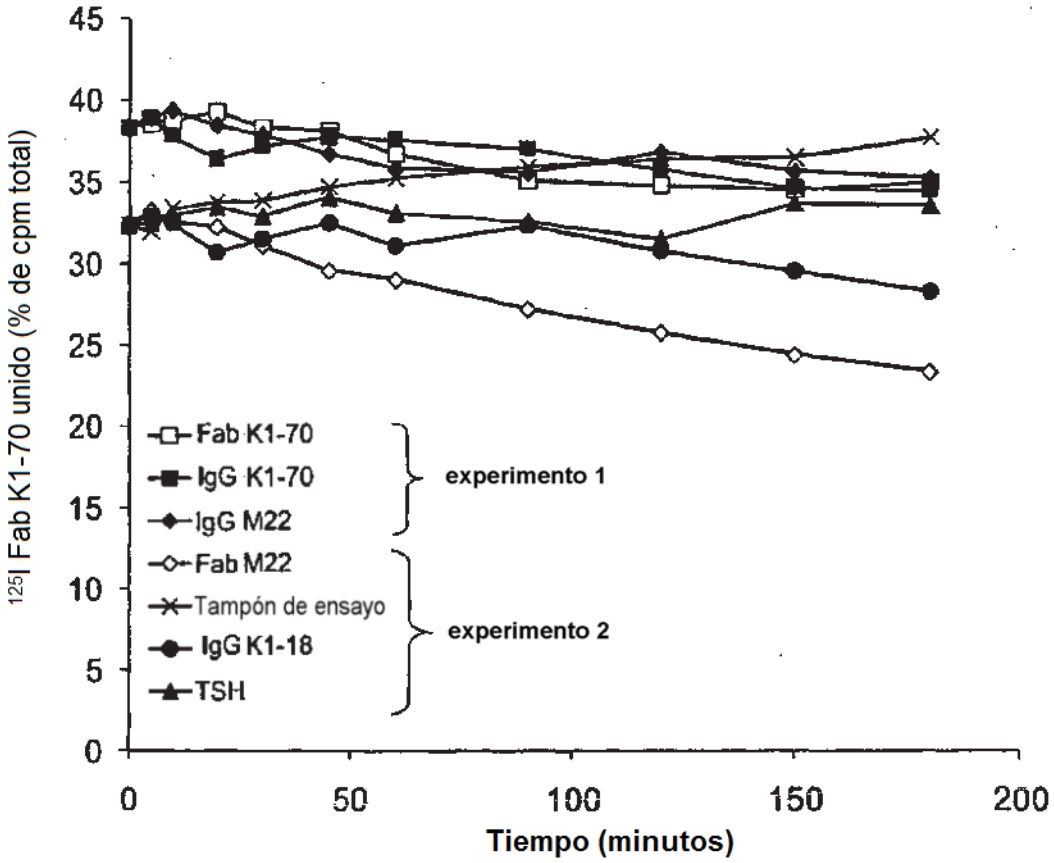


Figura 1f Disociación de ^{12S}I-Fab K1-70 de tubos recubiertos con TSHR (longitud completa) en presencia de diversos ligandos no marcados



Los experimentos 1 y 2 se llevaron a cabo en días separados, con diferentes lotes de tubos recubiertos con TSHR.

Figura 1g Disociación de ^{125}I-IgG K1-70 de tubos recubiertos con TSHR260 en presencia de diversos ligandos no marcados

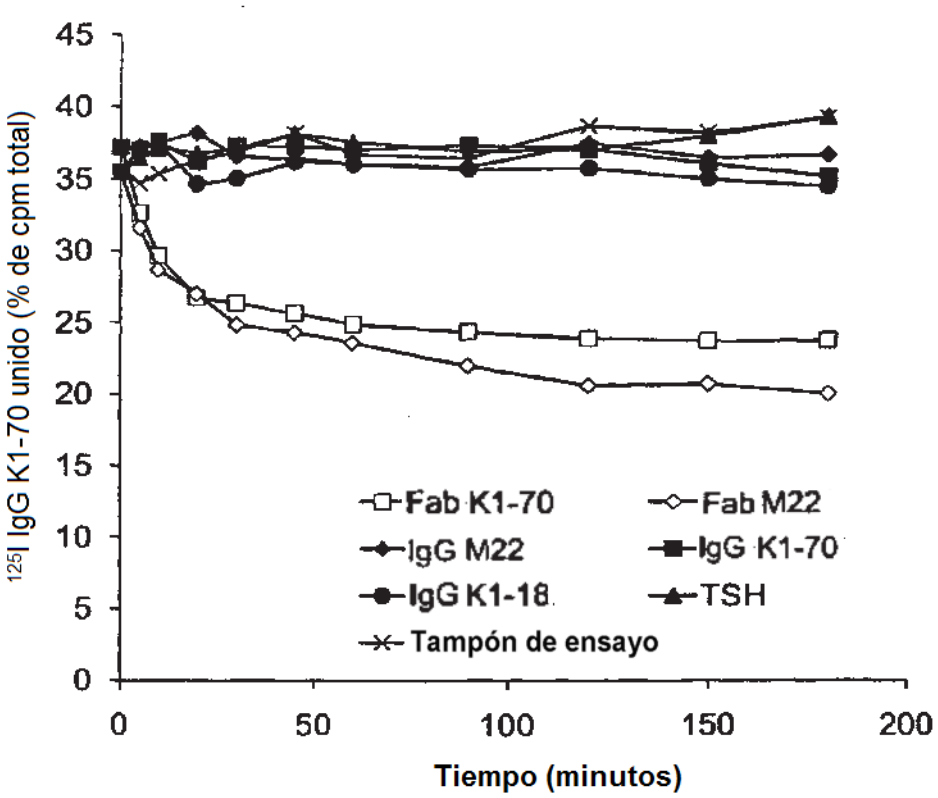


Figura 1h Disociación de ^{125}I-IgG K1-70 de tubos recubiertos con TSHR260 en presencia de Fab K1-18

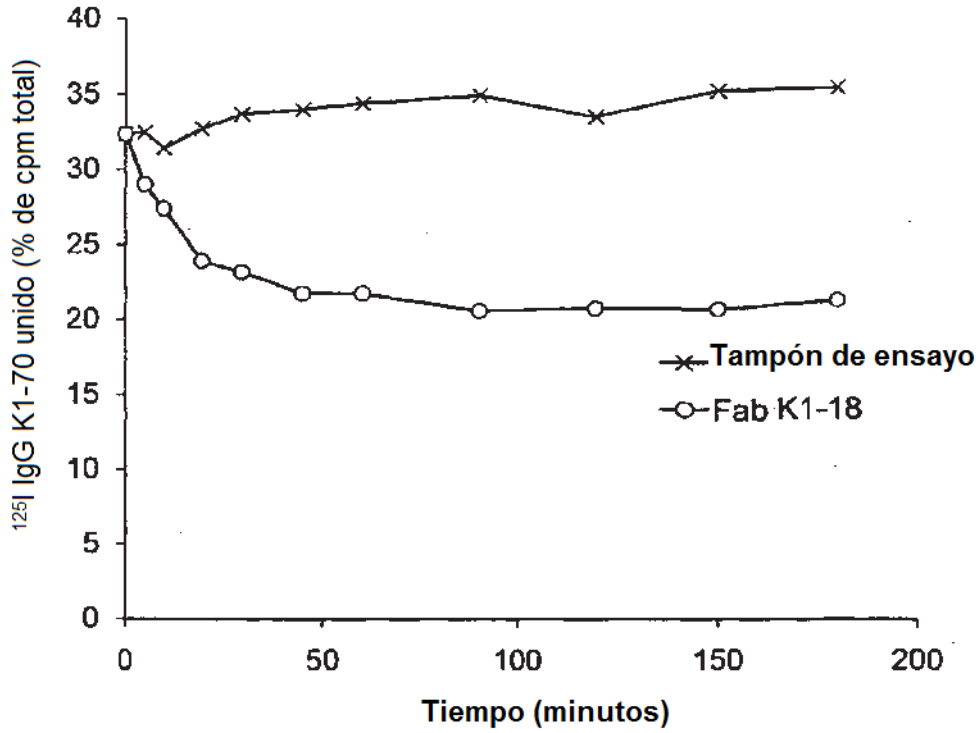


Figura 1i Disociación de ^{125}I-Fab K1-70 de tubos recubiertos con TSHR260 en presencia de diversos ligandos no marcados,

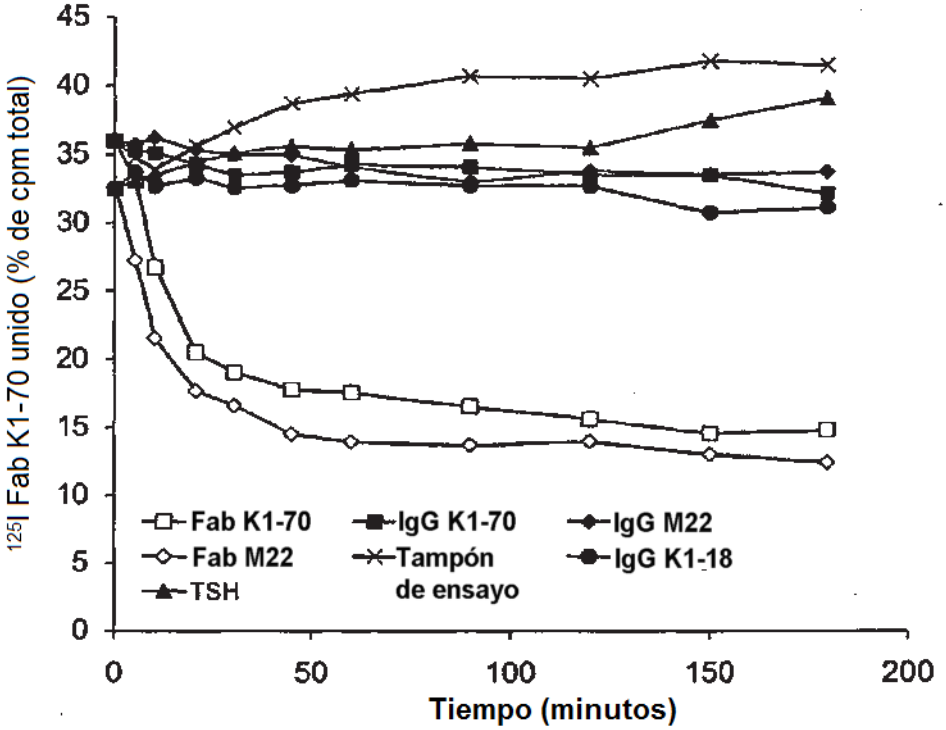


Figura 1j Ciclo temporal de la unión de IgG K1-18 marcado con ^{125}I con tubos recubiertos con TSHR de longitud completa y TSHR260

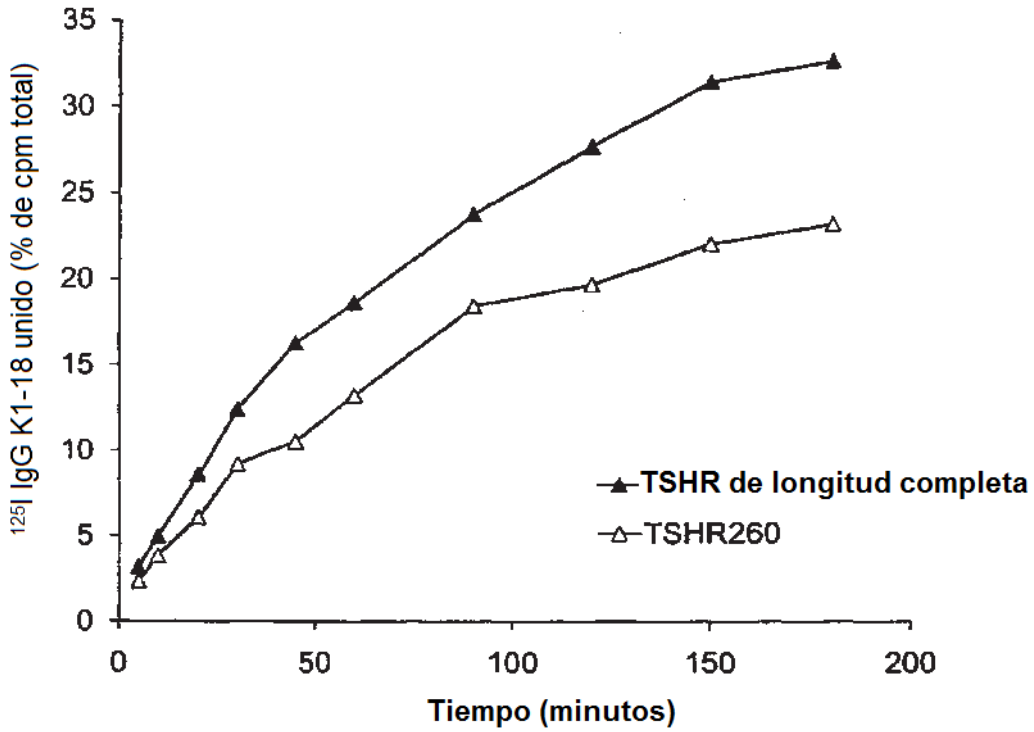


Figura 1k Disociación de ^{125}I-IgG K1-18 de tubos recubiertos con TSHR260 (longitud completa) en presencia de diversos ligandos no marcados,

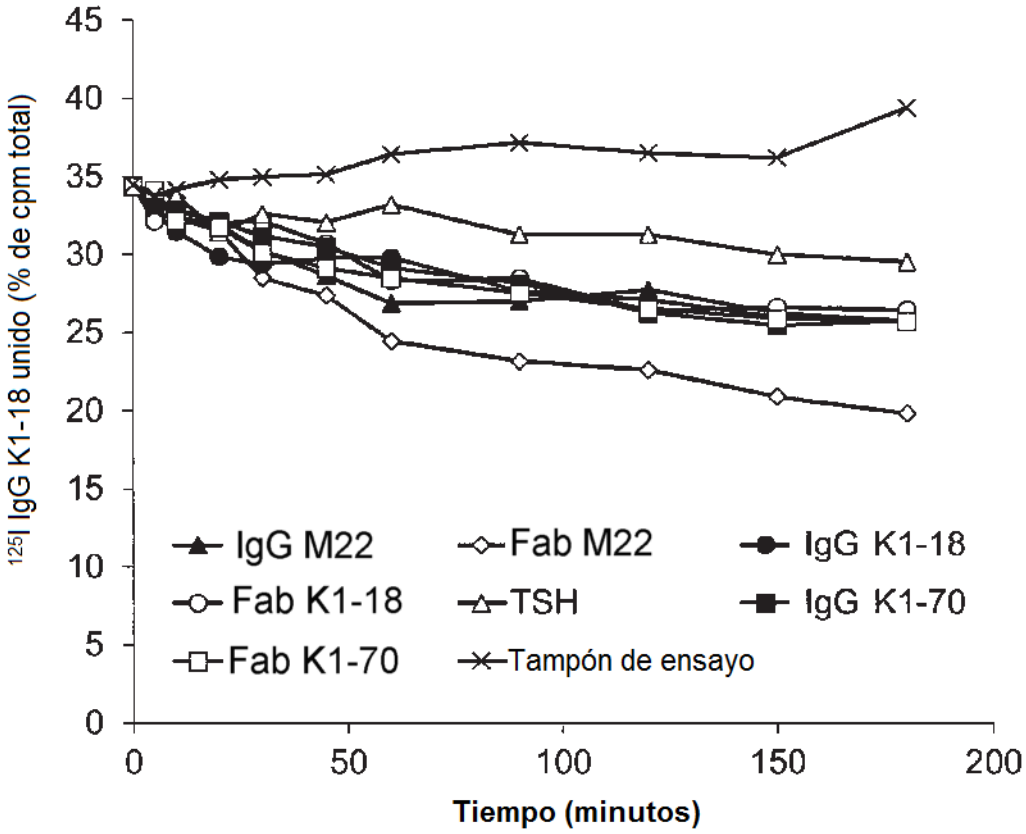


Figura 1l Disociación de ^{125}I-IgG K1-18 de tubos recubiertos con TSHR260 en presencia de diversos ligandos no marcados,

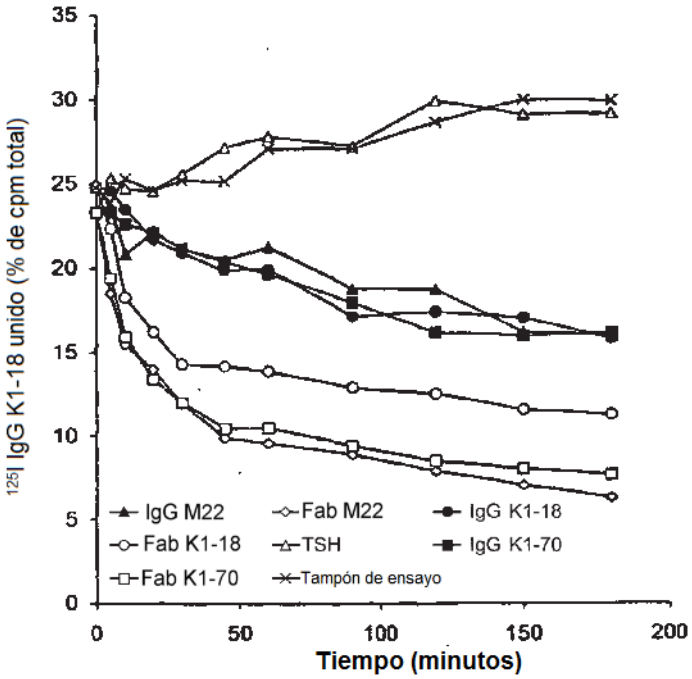


Figura 2a Comparación de las mediciones de TRAb de suero del paciente en un ensayo de tubo recubierto con TRAb (basado en la inhibición de la unión de TSH) y en un ELISA de TSHR260-AP

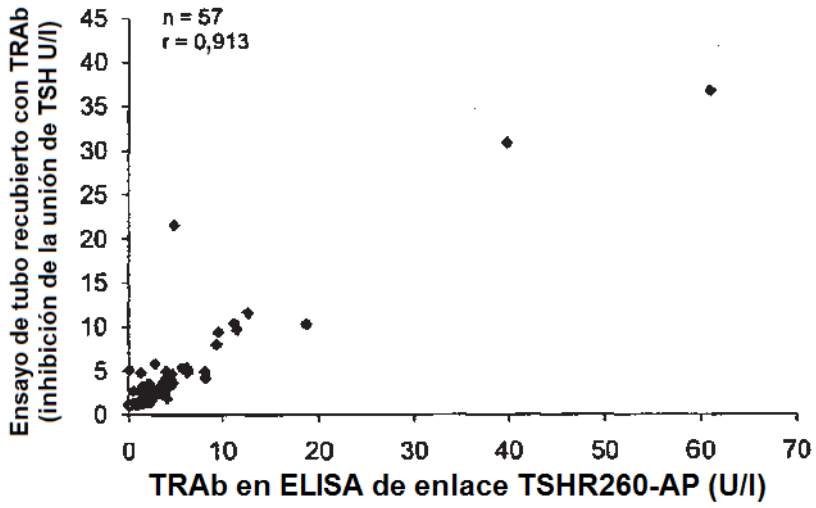


Figura 2b Comparación de las mediciones por ELISA basada en la inhibición de la unión de Fab M22 con TSHR de longitud completa y por la inhibición de la unión de Fab M22 con TSHR260

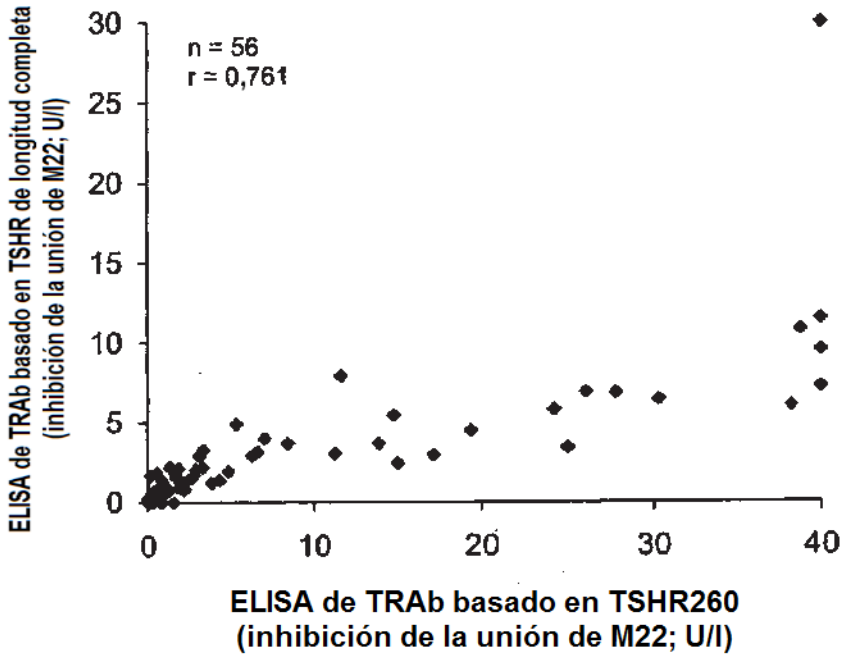


Figura 2c Comparación de las mediciones de TRAb de suero de paciente en un ensayo de tubo recubierto con TRAb (basado en la inhibición de la unión de TSH con TSHR de longitud completa) y por inhibición de la unión de Fab M22 con placas recubiertas con TSHR260 en un ELISA

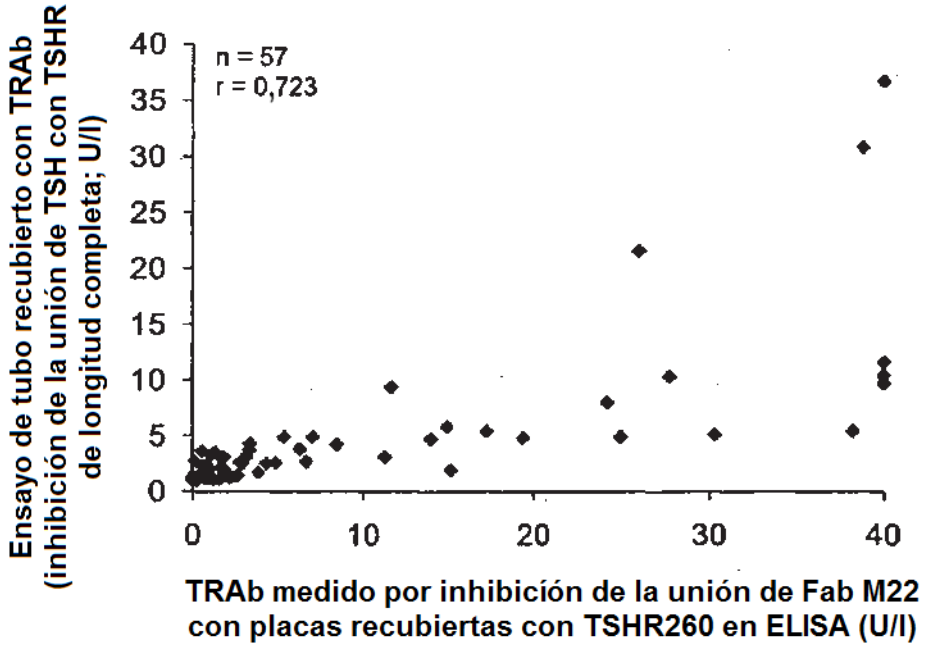


Figura 2d Comparación de las mediciones de TRAb del suero del paciente en un ELISA de TRAb (basado en la inhibición de la unión de Fab M22 con TSHR de longitud completa) y en un ELISA de TSHR260-AP

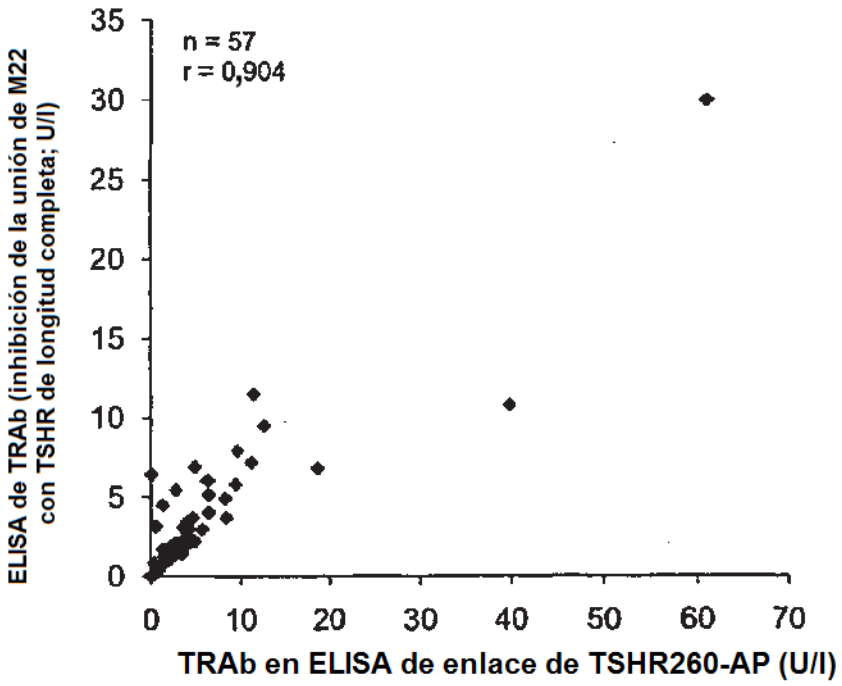


Figura 3a ADN de cadena pesada de K1-18

GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTC

TCTGAAGATCTCCTGCAAGGGTTCTGGATACAGCTTTACCAACTACTGGA

TCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATC

ATCTATCCTTATGACTCTGATACCAGATATAGCCCGTCCTTCGAAGGCCA

GGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGGACCGCCTACCTGCACTGGA

GCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGTGAGACCCCGC

GATGGGAGCTATCCTTATGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAAT

GGTCACCGTCTCTTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGG

CACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG

GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC

CCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC

TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACC

CAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGA

CAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTAGT

GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTC 50

cebador de PCR

TCTGAAGATCTCCTGCAAGGGTTCTGGATACAGCTTTACCAACTACTGGA 100

CDR I

TCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATC 150

CDR II

ATCTATCCTTATGACTCTGATACCAGATATAGCCCGTCCTTCGAAGGCCA 200

GGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGGACCGCCTACCTGCACTGGA 250

GCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGTGAGACCCCGC 300

CDR III

GATGGGAGCTATCCTTATCATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAAT 350

GGTCACCGTCTCTTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGG 400

región constante

CACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG 450

GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC 500

CCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC 550

TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACC 600

CAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGA 650

CAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTAGT 687

cebador de PCR

Figura 3b Proteína de cadena pesada de K1 -18

EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMGI

IYPYDSDTRYSPSFEGQVTISADKSIRTAYLHWSSLKASDTAMYYCVRPR

DGSYPYDAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL

VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT

QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTS

EVQLVESGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMGI 50

cebador de PCR CDR I

IYPYDSDTRYSPSFEGQVTISADKSIRTAYLHWSSLKASDTAMYYCVRPR 100

CDR II

DGSYPYDAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL 150

CDR III región constante

VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT 200

QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTS 229

cebador de PCR

Figura 3c ADN de cadena pesada de K1-18

ATGGGGTCAACCGCCATCCTCGCCCTCCTCCTGGGTGTTCTCCAAGGAGTCTGTGGCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTC

TGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGCAAGGGTTCTGGATACAGCTTTACCAACTACT

GGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTTATGACTCTGATACC

AGATATAGCCCGTCCTTCGAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGGACCGCCTACCTGCACTGGAG

CAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGTGAGACCCCGCGATGGGAGCTATCCTTATGATGCTTTTG

ATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCC

TCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGT

GTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCC

TCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGC

AACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATCT

Figura 3d Proteína de cadena pesada de K1-18

MGSTAILALLLGVLQGVCGEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPYDSDT

RYSPSFEGQVTISADKSIRTAYLHWSSLKASDTAMYYCVRPRDGSYPYDAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAP

SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS

NTKVDKTVERKS

mgstailalllgvlqgvcgEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTN

cebador de PCR

secuencia líder

CDR I

YWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPYDSDTRYSPSFEGQVTISADKSIRTAYL

CDR II

HWSSLKASDTAMYYCVRPRDGSYPYDAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVF

CDR III

región constante

PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS

SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKTVERKS

cebador de PCR

Figura 4a ADN de cadena ligera de K1-18

GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGA

AAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAACAACTACT

TAGCCTGGTACCAGCAGAAGCCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT

GGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGG

GTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATT

TTGCAGTGTATTACTGTCAGCATTGTGGTAGCTCACTGAGGGCGTTCGGC

CAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTT

CATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTG

TGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAG

GTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCA

GGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCA

AAGCAGACTACGAGAAACACAAACTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG

GGCCTGAGCTCGCCCGTC

GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGA 50

cebador de PCR

AAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAACAACTACT 100

CDR I

TAGCCTGGTACCAGCAGAAGCCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT 150

GGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGG 200

CDR II

GTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATT 250

TTGCAGTGTATTACTGTCAGCATTGTGGTAGCTCACTGAGGGCGTTCGGC 300

CDR III

CAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTT 350

región constante

CATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTG 400

TGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAG 450

GTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCA 500

GGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCA 550

AAGCAGACTACGAGAAACACAAACTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG 600

GGCCTGAGCTCGCCCGTC 618

cebador de PCR

Figura 4b Proteína de cadena ligera de K1-18

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSNNYLAWYQQKPGQAPRLLIY

GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHCGSSLRAFG

QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK

VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKLYACEVTHQ

GLSSPV

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSNNYLAWYQQKPGQAPRLLIY 50

cebador de PCR CDR I

GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHCGSSLRAFG 100

CDR II CDR III

QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK 150

región constante

VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKLYACEVTHQ 200

GLSSPV 206

cebador de PCR

Figura 4c ADN de cadena ligera de K1-18

ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACGCA

GTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAACA

ACTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAGCCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACT

GGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGA

TTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCATTGTGGTAGCTCACTGAGGGCGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

GAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTG

TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTC

CCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAG

ACTACGAGAAACACAAACTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACA

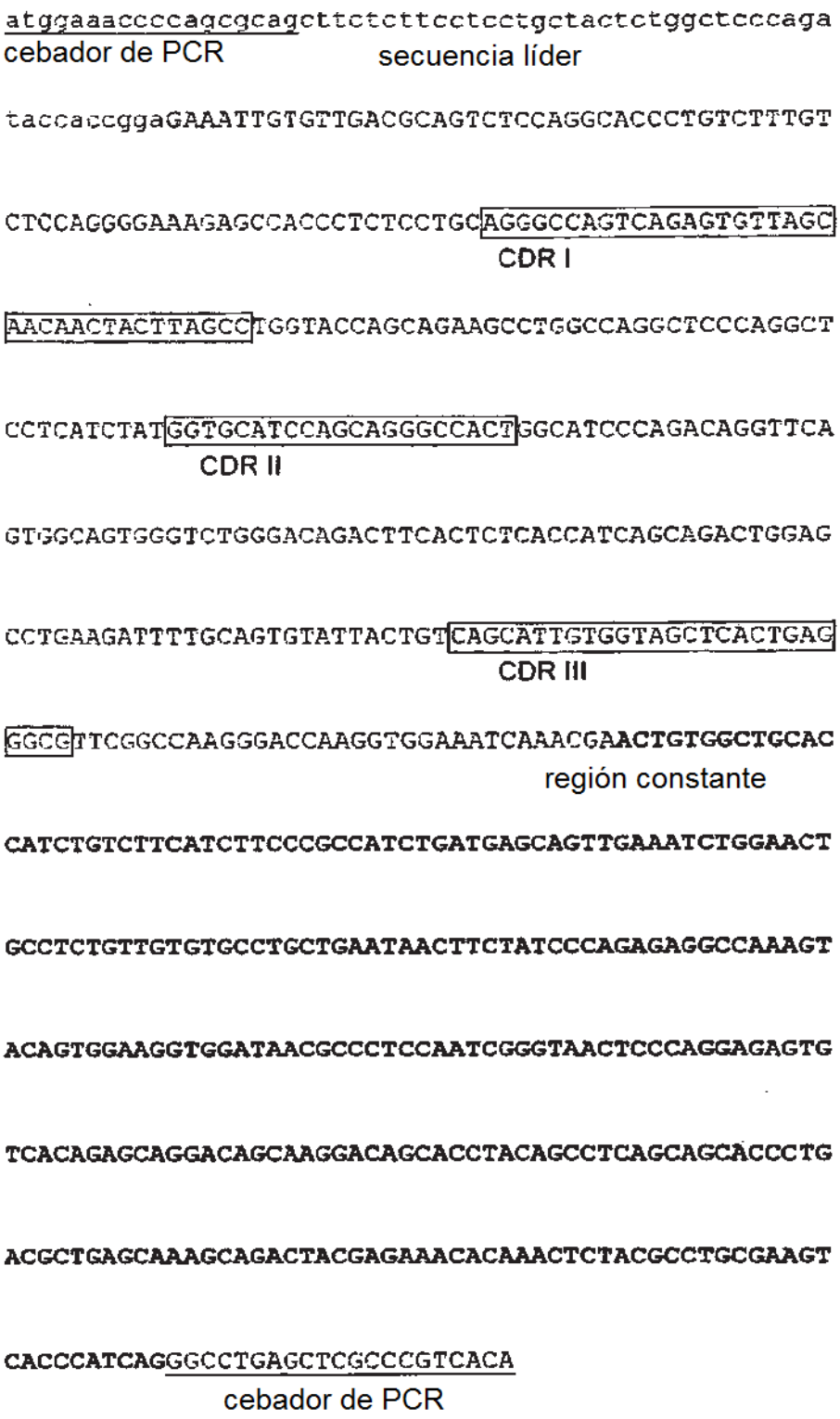

atggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccaga
cebador de PCR
secuencia líder
taccaccggaGAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGT
CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC
CDR I
AACAACTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAGCCTGGCCAGGCTCCCAGGCT
CCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCA
CDR II
GTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCATTGTGGTAGCTCACTGAG
CDR III
GGCGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGAACTGTGGCTGCAC
región constante
CATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACT
GCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGT
ACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTG
TCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTG
ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAACTCTACGCCTGCGAAGT
CACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACA
cebador de PCR

Figura 4d Proteína de cadena ligera de K1-18

METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSNNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT

GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHCGSSLRAFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV

CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKLYACEVTHQGLSSPVT

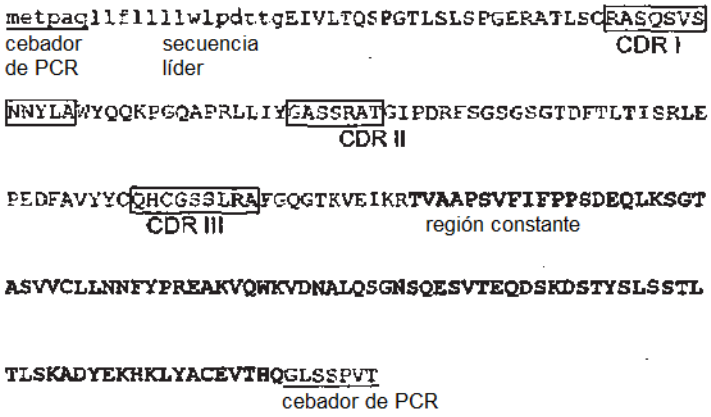


Figura 5a ADN de cadena pesada de K1-70

CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGCAGTC

TCTGAAGATCTCCTGTAAGGCTTCTGGATACAGCTTAACCGACAACTGGA

TCGGCTGGGTGCGCCAGAAGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATC

ATCTATCCTGGTGACTCTGACACCAGATACAGTCCGTCCTTCCAAGGCCA

GGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAACACCGCCTACCTGCAGTGGA

GCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATATATTACTGTGTGGGACTCGAT

TGGAACTACAACCCCCTGCGATACTGGGGCCCGGGAACCCTGGTCACCGT

CTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCT

CCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC

TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAG

CGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCC

TCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTAC

ATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGT

TGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTAGTG

CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGCAGTC 50

cebador de PCR

TCTGAAGATCTCCTGTAAGGCTTCTGGATACAGCTTAACCGACAACTGGA 100

CDR I

TCGGCTGGGTGCGCCAGAAGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATC 150

CDR II

ATCTATCCTGGTGACTCTGACACCAGATACAGTCCGTCCTTCCAAGGCCA 200

GGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAACACCGCCTACCTGCAGTGGA 250

GCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATATATTACTGTGTGGGACTCGAT 300

CDR III

TGGAACTACAACCCCCTGCGATACTGGGGCCCGGGAACCCTGGTCACCGT 350

CTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCT 400

región constante

CCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC 450

TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAG 500

CGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCC 550

TCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTAC 600

ATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGT 650

TGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTAGTG 679

cebador de PCR

Figura 5b Proteína de cadena pesada de K1-70

QVQLVQSGAEVKKPGQSLKISCKASGYSLTDNWIGWVRQKPGKGLEWMGI

IYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSINTAYLQWSSLKASDTAIYYCVGLD

WNYNPLRYWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD

YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY

ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTS

QVQLVQSGAEVKKPGQSLKISCKASGYSLTDNWIGWVRQKPGKGLEWMGI 50

cebador de PCR CDR I CDR II

IYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSINTAYLQWSSLKASDTAIYYCVGLD 100

CDR III

WNYNPLRYWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD 150

región constante

YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY 200

ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTS 226

cebador de PCR

Figura 5c ADN de cadena pesada de K1-70

ATGGGGTCAACCGCCATCCTCGCCCTCCTCCTGGCTGTTCTCCAGGGAGTCTGTGCCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTC

TGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGCAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGCTTCTGGATACAGCTTAACCGACAACT

GGATCGGCTGGGTGCGCCAGAAGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGACACC

AGATACAGTCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAACACCGCCTACCTGCAGTGGAG

CAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATATATTACTGTGTGGGACTCGATTGGAACTACAACCCCCTGCGATACTGGG

GCCCGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAG

AGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA

CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCG

TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAG

GTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATCT

atggggtcaaccgccatcctcgccctcctcctggctgttctccagggagt

cebador de PCR **secuencia líder**

ctgtgccGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCG

GGCAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGCTTCTGGATACAGCTTAACCGAC

CDR I

AACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGAAGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGAT

GGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGACACCAGATACAGTCCGTCCTTCC

CDR II

AAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAACACCGCCTACCTG

CAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATATATTACTGTGTGGG

ACTCGATTGGAACTACAACCCCCTGCGATACTGGGGCCCGGGAACCCTGG

CDR III

TCACCGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCA

región constante

CCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT

CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCC

TGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC

TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA

GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA

AGACAGTTGAGCGCAAATCT

cebador de PCR

Figura 5d Proteína de cadena pesada de K1-70

MGSTAILALLLAVLQGVCAEVQLVQSGAEVKKPGQSLKISCKASGYSLTDNWIGWVRQKPGKGLEWMGIIYPGDSDT

RYSPSFQGQVTISADKSINTAYLQWSSLKASDTAIYYCVGLDWNYNPLRYWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK

STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK

VDKTVERKS

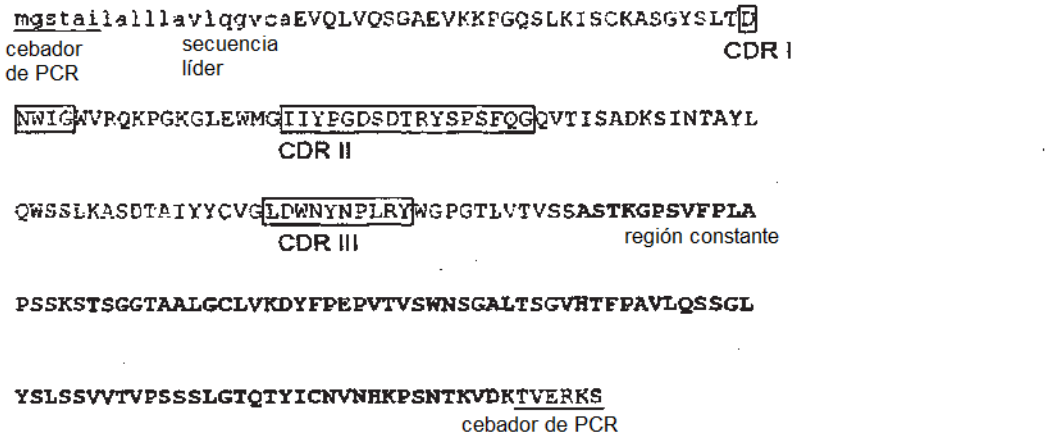


Figura 6a ADN de cadena ligera de K1-70

CTGCCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGTGTCCCCAGGACAGAC

AGCCAGCATCACCTGCTCTGGAGATAAATTGGGGGATAAATATGCTTGCT

GGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGTCCCCTGTGCTGGTCATCTATCAAGAT

AGCAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGG

GAACACAGCCACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTATGGATGAGGCTG

ACTATTACTGTCAGGCGTGGGACAGCAGCACTGCCGTGGTATTCGGCGGA

GGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCAC

TCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGG

TGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAG

GCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAA

ACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTG

AGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGG

AGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

CTGCCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGTGTCCCCAGGACAGAC 50

cebador de PCR

AGCCAGCATCACCTGCTCTGGAGATAAATTGGGGGATAAATATGCTTGCT 100

CDR I

GGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGTCCCCTGTGCTGGTCATCTATCAAGAT 150

CDR II

AGCAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGG 200

GAACACAGCCACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTATGGATGAGGCTG 250

ACTATTACTGTCAGGCGTGGGACAGCAGCACTGCCGTGGTATTCGGCGGA 300

CDR III

GGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCAC 350

región constante

TCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGG 400

TGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAG 450

GCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAA 500

ACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTG 550

AGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGG 600

AGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA 639

cebador de PCR

Figura 6b Proteína de cadena ligera de K1-70

LPVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWYQQKPGQSPVLVIYQD

SKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTAVVFGG

GTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK

ADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEG

STVEKTVAPTECS

LPVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWYQQKPGQSPVLVIYQD 50

cebador de PCR CDR I

CDR II

SKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTAVVFGG 100

CDR III

GTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK 150

región constante

ADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEG 200

STVEKTVAPTECS 213

cebador de PCR

Figura 6c ADN de cadena ligera de K1-70 (preferido)

ATGGCCTGGTCTCCTCTCCTCCTCACCCTTCTCATTCACTGCACAGGGTCCTGGGCCCAGTCTGTGTTGACGCAGCC
GCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTCACCATTTCCTGCTCCGGAAGCAGCTCCGACATTGGGAGTAATT
ATGTATCCTGGTACCAGCAGTTCCCGGGAACAGCCCCCAAACTCCTCATTTATGACAATAATAAGCGACCCTCAGCG
ATTCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCCTGGGCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGA
GGCCGATTATTACTGCGGAACATGGGATAGCAGACTGGGTATTGCTGTGTTCGGAGGAGGCACCCAGCTGACCGTCC
TCGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCATCGGTCACTCTGTTCCCACCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACA
CTGGTGTGTCTCGTAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATGGCAGCCCCGTCAAGGT
GGGAGTGGAGACCACCAAACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTATGCGGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACGCCCG
AGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCGGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCT
ACAGAATGTTCA

atggcctggtctcctctcctcctcaccttctcattcactgcacagggtc
cebador de PCR **secuencia líder**

ctgggccCAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAG

GACAGAAGGTCACCATTTCCTGCTCCGGAAGCAGCTCCGACATTGGGAGT
CDR I

AATTATGTATCCTGGTACCAGCAGTTCCCGGGAACAGCCCCCAAACTCCT

CATTTATGACAATAATAAGCGACCCTCAGCGATTCCTGACCGATTCTCTG
CDR II

GCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCCTGGGCATCACCGGACTCCAGACT

GGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACATGGGATAGCAGACTGGGTAT
CDR III

TGCTGTGTTCGGAGGAGGCACCCAGCTGACCGTCCTCGGT**CAGCCCAAGG**
región constante

CTGCCCCATCGGTCACTCTGTTCCCACCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCC

AACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCGTAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGT

GACAGTGGCCTGGAAGGCAGATGGCAGCCCCGTCAAGGTGGGAGTGGAGA

CCACCAAACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTATGCGGCCAGCAGCTAC

CTGAGCCTGACGCCCGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCG

GGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAAT
cebador de PCR

GTTCA

Figura 6d Proteína de cadena ligera de K1-70 (preferida)

MAWSPLLLTLLIHCTGSWAQSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSDIGSNYVSWYQQFPGTAPKLLIYDNNKRPSA
IPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSRLGIAVFGGGTQLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKAT
LVCLVSDFYPGAVTVAWKADGSPVKVGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCRVTHEGSTVEKTVAP
TECS

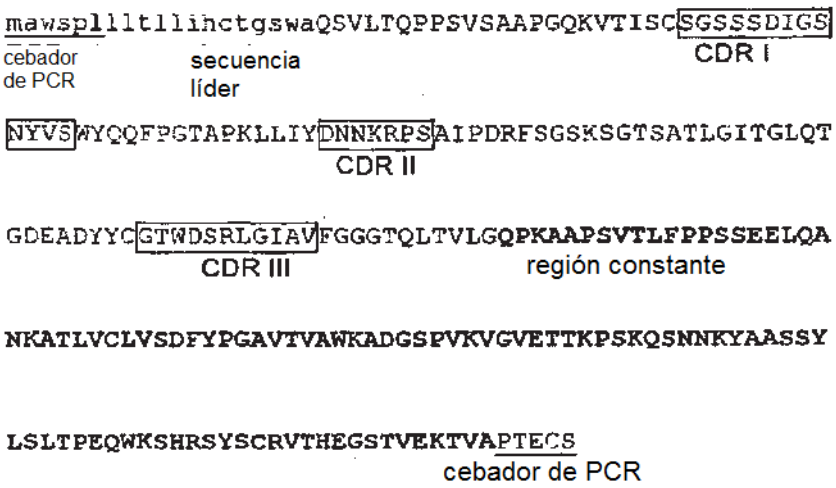


Figura 6e Secuencia N-terminal de cadena ligera de K1-70 (aminoácidos 2-21; el primer aminoácido N-terminal se retiró por tratamiento con piroglutamato aminopeptidasa para permitir la reacción de Edman)

SVLTQPPSVSAAPGQKVTIS

Figura 7a La secuencia de aminoácidos consenso del TSHR humano (nº de referencia P16473, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/viewer.fcoi7db=protein&val=62298994). La secuencia líder (secuencia de aminoácidos 1-21) se muestra en minúsculas.

mrpadllqlv	llldlprdlg	gMGCSSPPCE	CHQEEDFRVT	CKDIQRIPSL	PPSTQTLKLI
ETHLRTIPSH	AFSNLPNISR	IYVSIDVTLQ	QLESHSFYNL	SKVTHIEIRN	TRNLTYIDPD
ALKELPLLKF	LGIFNTGLKM	FPDLTKVYST	DIFFILEITD	NPYMTSIPVN	AFQGLCNETL
TLKLYNNGFT	SVQGYAFNGT	KLDAVYLNKN	KYLTVIDKDA	FGGVYSGPSL	LDVSQTSVTA
LPSKGLEHLK	ELIARNTWTL	KKLPLSLSFL	HLTRADLSYP	SHCCAFKNQK	KIRGILESLM
CNESSMQSLR	QRKSVNALNS	PLHQEYEENL	GDSIVGYKEK	SKFQDTHNNA	HYYVFFEEQE
DEIIGFGQEL	KNPQEETLQA	FDSHYDYTIC	GDSEDMVCTP	KSDEFNPCED	IMGYKFLRIV
VWFVSLLALL	GNVFVLLILL	TSHYKLNVPR	FLMCNLAFAD	FCMGMYLLLI	ASVDLYTHSE
YYNHAIDWQT	GPGCNTAGFF	TVFASELSVY	TLTVITLERW	YAITFAMRLD	RKIRLRHACA
IMVGGWVCCF	LLALLPLVGI	SSYAKVSICL	PMDTETPLAL	AYIVFVLTLN	IVAFVIVCCC
YVKIYITVRN	PQYNPGDKDT	KIAKRMAVLI	FTDFICMAPI	SFYALSAILN	KPLITVSNSK
ILLVLFYPLN	SCANPFLYAI	FTKAFQRDVF	ILLSKFGICK	RQAQAYRGQR	VPPKNSTDIQ
VQKVTHDMRQ	GLHNMEDVYE	LIENSHLTPK	KQGQISEEYM	QTVL	

Figura 7b La secuencia de aminoácidos consenso de TSHR humano (aminoácidos 1-260 incluyendo la secuencia líder (aminoácidos 1-21) mostrados en minúscula), Una secuencia de 6 histidinas añadida en el extremo C-terminal (después de asparaginas en la posición 260) se muestra en **negrita**

mrpadllqlv llldlprdlg gMGCSSPPCE CHQEEDFRVT CKDIQRIPSL PPSTQTLKLI

ETHLRTIPSH AFSNLPNISR IYVSIDVTLQ QLESHSFYNL SKVTHIEIRN TRNLTYIDPD

ALKELPLLKF LGIFNTGLKM FPDLTKVYST DIFFILEITD NPYMTSIPVN AFQGLCNETL

TLKLYNNGFT SVQGYAFNGT KLDAVYLNKN KYLTVIDKDA FGGVYSGPSL LDVSQTSVTA

LPSKGLEHLK ELIARNTWTL **NHHHHHH**

Figura 7c La secuencia de aminoácidos del TSHR LRD C-CAP humano con un marcador de 6 histidinas C-terminal. La secuencia líder (aminoácidos 1-21) se muestra en minúscula

mrpadllqlv lldlprdlg gMGCSSPPCE CHQEEDFRVT CKDIQRIPSL PPSTQTLKLI
ETHLRTIPSH AFSNLPNISR IYVSIDVTLQ QLESHSFYNL SKVTHIEIRN TRNLTYIDPD
ALKELPLLKF LGIFNTGLKM FPDLTKVYST DIFFILEITD NPYMTSIPVN AFQGLCNETL
TLKLYNNGFT SVQGYAFNGT KLDAVYLNKN KYLTVIDKDA FGGVYSGPSL LDVSQTSVTA
LPSKGLEHLK ELIARNTWTL KKLPLSLSFL HLTRADLSYP SHCCAFKNQK KIRGILESLM
CNESSYDYTI CGDSEDMVCT PKSDEFNPCE HHHHHH

Figura 8 Coordenadas de Fab K1-70

```
HEADER        ----                                                XX-XXX-9-        xxxx
COMPND        ---
REMARK     3
REMARK     3     REFINAMIENTO.
REMARK     3          PROGRAMA : REFMAC 5,5,0072
REMARK     3           AUTORES : MURSHUDOV,VAGINDODSON
REMARK     3
REMARK     3  DIANA DE REFINAMIENTO: MÁXIMA PROBABILIDAD
REMARK     3
REMARK     3  DATOS USADOS EN EL REFINAMIENTO.
REMARK     3    INTERVALO DE RESOLUCIÓN ALTO           (ANGSTROMS) : 2,22
REMARK     3    INTERVALO DE RESOLUCIÓN BAJO           (ANGSTROMS) : 44,86
REMARK     3    PUNTO DE CORTE DE LOS DATOS             (SIGMA(F)) : NINGUNO
REMARK     3    COMPLECIÓN PARA INTERVALO                      (%) : 97,66
REMARK     3    NÚMERO DE REFLEJOS                                 : 51482
REMARK     3
REMARK     3  AJUSTE A DATOS USADOS EN EL REFINAMIENTO.
REMARK     3    MÉTODO DE VALIDACIÓN CRUZADA:                        : COMPLETAMENTE
REMARK     3    SELECCIÓN DE CONJUNTO DE ENSAYO DE VALOR R LIBRE     : ALEATORIA
REMARK     3    VALOR R(CONJUNTO DE TRABAJO + ENSAYO)                : 0,21907
REMARK     3    VALOR R (CONJUNTO DE TRABAJO)                        : 0,21667
REMARK     3    VALOR R LIBRE                                        : 0,26396
REMARK     3    TAMAÑO DE CONJUNTO DE ENSAYO DE VALOR R LIBRE (%)    : 5,1
REMARK     3    RECUENTO DE CONJUNTO DE ENSAYO DE VALOR R LIBRE      : 2775
REMARK     3
REMARK     3  AJUSTE EN EL GRUPO DE MAYOR RESOLUCIÓN.
REMARK     3    NÚMERO TOTAL DE GRUPOS USADOS:                          : 20
REMARK     3    INTERVALO DE RESOLUCIÓN DE GRUPO ALTO:                  : 2,220
REMARK     3    INTERVALO DE RESOLUCIÓN DE GRUPO BAJO:                  : 2,278
REMARK     3    REFLEJO EN EL GRUPO(CONJUNTO DE TRABAJO)                : 3724
REMARK     3    COMPLECIÓN DEL GRUPO (TRABAJO + ENSAYO (%)              : 96,83
REMARK     3    VALOR DE R DE GRUPO (CONJUNTO DE TRABAJO)               : 0,307
REMARK     3    RECUENTO DEL CONJUNTO DE VALOR R LIBRE DEL GRUPO        : 217
REMARK     3    VALOR R LIBRE DEL GRUPO                                 : 0,378
REMARK     3
REMARK     3  NÚMERO DE ÁTOMOS NO DE HIDRÓGENO USADOS EN EL REFINAMIENTO.
REMARK     3    TODOS LOS ÁTOMOS                    : 6699
REMARK     3
REMARK     3  VALORES B,
REMARK     3    DE LA REPRESENTACIÓN DE WILSON                      (A**2) : NULO
REMARK     3    VALOR B MEDIO                          (GENERAL, A**2) : 32,714
REMARK     3    VALOR B ANISOTRÓPICO GENERAL,
REMARK     3    B11 (A**2)    :    -1,25
REMARK     3    B22 (A**2)    :    2,71
REMARK     3    B33 (A**2)    :    -1,25
REMARK     3    B12 (A**2)    :    0,00
REMARK     3    B13 (A**2)    :    0,75
REMARK     3    B23 (A**2)    :    0,00
REMARK     3
REMARK     3  ERROR DE COORDENADA GENERAL ESTIMADO.
REMARK     3    ESU BASADO EN VALOR R                                    (A): 0,257
REMARK     3    ESU BASADO EN VALOR R LIBRE                              (A): 0,217
REMARK     3    ESU BASADO EN PROBABILIDAD MÁXIMA                        (A): 0,158
REMARK     3    ESU PARA VALORES B BASADOS EN PROBABILIDAD MÁXIMA       (A**2): 6,315
REMARK     3
REMARK     3  COEFICIENTES DE CORRELACIÓN
REMARK     3    COEFICIENTE DE CORRELACIÓN FO-FC              : 0,949
REMARK     3    COEFICIENTE DE CORRELACIÓN FO-FC LIBRE        : 0,927
REMARK     3
```

```
REMARK  3  DESVIACIONES DE RMS DE LOS VALORES IDEALES                          RECUENTO      RMS       PESO
REMARK  3    ÁTOMOS REFINADOS A LONGITUDES DE ENLACE                  (A):      6514 ;    0,014 ;  0,022
REMARK  3    OTRAS LONGITUDES DE ENLACE                               (A):      4237 ;    0,001 ;  0,020
REMARK  3    ÁTOMOS REFINADOS PARA ÁNGULOS DE ENLACE                (GRADOS):    8927 ;    1,488 ;  1,955
REMARK  3    OTROS ÁNGULOS DE ENLACE                                (GRADOS):   10432 ;    0,888 ;  3,003
REMARK  3    ÁNGULOS DE TORSIÓN, PERIODO 1                          (GRADOS):     857 ;    6,849 ;  5,000
REMARK  3    ÁNGULOS DE TORSIÓN, PERIODO 2                          (GRADOS):     216 ;   36,386 ; 24,861
REMARK  3    ÁNGULOS DE TORSIÓN, PERIODO 3                          (GRADOS):     951 ;   16,906 ; 15,000
REMARK  3    ÁNGULOS DE TORSIÓN, PERIODO 4                          (GRADOS):      11 ;   18,673 ; 15,000
REMARK  3    RESTRICCIONES DE CENTROS QUIRALES                        (A**3):    1017 ;    0,087 ;  0,200
REMARK  3    ÁTOMOS REFINADOS PARA PLANOS GENERALES                     (A):     7293 ;    0,007 ;  0,021
REMARK  3    OTROS PLANOS GENERALES                                     (A):     1216 ;    0,001 ;  0,020
REMARK  3
REMARK  3  RESTRICCIONES DE FACTOR TÉRMICO ISOTRÓPICO,                         RECUENTO      RMS       PESO
REMARK  3    ÁTOMOS REFINADOS PARA ENLACE DE CADENA PRINCIPAL         (A**2):    4278 ;      0,743   1,500
REMARK  3    OTROS ÁTOMOS CON ENLACE DE CADENA PRINCIPAL              (A**2):    1731 ;      0,144   1,500
REMARK  3    ÁTOMOS REFINADOS PARA ÁNGULO DE CADENA PRINCIPAL         (A**2):    6916 ;      1,379   2,000
REMARK  3    ÁTOMOS REFINADOS PARA ENLACE DE CADENA LATERAL           (A**2):    2236 ;      1,903   3,000
REMARK  3    ÁTOMOS REFINADOS PARA ÁNGULO DE CADENA LATERAL           (A**2):    2010 ;      3,036   4,500
REMARK  3
REMARK  3  ESTADÍSTICA DE RESTRICCIONES DE NCS
REMARK  3  NÚMERO DE GRUPO DE NCS: NULO
REMARK  3
REMARK  3  DETALLES DOBLES
REMARK  3  NÚMERO DE DOMINIOS DOBLES: NULO
REMARK  3
REMARK  3
REMARK  3  DETALLES DE TLS
REMARK  3  NÚMERO DE GRUPOS TLS: NULO
REMARK  3
REMARK  3
REMARK  3  MODELADO DE DISOLVENTE A GRANEL,
REMARK  3  MÉTODO USADO : MÁSCARA
REMARK  3  PARÁMETROS PARA CÁLCULO DE MÁSCARA
REMARK  3    RADIO DE SONDA VDW            :1,40
REMARK  3    RADIO DE SONDA IÓNICA         :0,80
REMARK  3    RADIO DE CONTRACCIÓN          :0,80
REMARK  3
REMARK  3  OTRAS OBSERVACIONES DE REFINAMIENTO:
REMARK  3  SE HAN AÑADIDO HIDRÓGENOS EN LAS POSICIONES DE SUPERPOSICIÓN
REMARK  3  VALORES U: REFINANDOS INDIVIDUALMENTE
REMARK  3
REMARK  [no se proporciona título]
SSBOND  1  CYS A         22            CYS A         92
SSBOND  2  CYS A         142           CYS A         208
SSBOND  3  CYS C         22            CYS C         92
SSBOND  4  CYS C         142           CYS C         208
SSBOND  5  CYS B         23            CYS B         88
SSBOND  6  CYS B         134           CYS B         194
SSBOND  7  CYS D         23            CYS D         88
SSBOND  8  CYS D         134           CYS D         194
CISPEP  1  PHE A         148           PRO A         149                    0,00
CISPEP  2  GLU A         150           PRO A         151                    0,00
CISPEP  3  TYR B         140           PRO B         141                    0,00
CISPEP  4  PHE C         148           PRO C         149                    0,00
CISPEP  5  GLU C         150           PRO C         151                    0,00
CISPEP  6  TYR D         140           PRO D         141                    0,00
CRYST1  70,180           62,140        131,030         90,00,    98,29     90,00     P 1      21  1
SCALE1      0,014249          0,000000          0,002076                 0,00000
SCALE2                        0,016093             0,000000              0,00000
```

```
SCALE3        0,000000            0,000000   0,007712            0,00000
ATOM      1   N          GLN   A       1       38,061    -3,592   66,895   1,00   41,03   A   N
ATOM      2   CA         GLN   A       1       36,758    -3,846   67,593   1,00   39,95   A   C
ATOM      4   CB         GLN   A       1       36,944    -4,668   68,859   1,00   40,33   A   C
ATOM     11   C          GLN   A       1       36,080    -2,516   67,908   1,00   39,20   A   C
ATOM     12   O          GLN   A       1       34,930    -2,338   67,534   1,00   39,71   A   O
ATOM     16   N          VAL   A       2       36,777    -1,598   68,586   1,00   38,20   A   N
ATOM     17   CA         VAL   A       2       36,258    -0,226   68,806   1,00   37,19   A   C
ATOM     19   CB         VAL   A       2       36,917     0,479   70,008   1,00   37,15   A   C
ATOM     21   CG1        VAL   A       2       36,330     1,908   70,212   1,00   34,81   A   C
ATOM     25   CG2        VAL   A       2       36,773    -0,372   71,272   1,00   36,30   A   C
ATOM     29   C          VAL   A       2       36,483     0,662   67,575   1,00   37,15   A   C
ATOM     30   O          VAL   A       2       37,612     0,841   67,128   1,00   37,22   A   O
ATOM     32   N          GLN   A       3       35,404     1,211   67,031   1,00   36,48   A   N
ATOM     33   CA         GLN   A       3       35,485     2,095   65,887   1,00   36,23   A   C
ATOM     35   CB         GLN   A       3       35,074     1,355   64,601   1,00   36,36   A   C
ATOM     38   CG         GLN   A       3       35,996     1,588   63,378   1,00   41,25   A   C
ATOM     41   CD         GLN   A       3       35,251     1,585   62,005   1,00   45,22   A   C
ATOM     42   OE1        GLN   A       3       35,582     2,372   61,100   1,00   45,42   A   0
ATOM     43   NE2        GLN   A       3       34,243     0,714   61,863   1,00   46,72   A   N
ATOM     46   C          GLN   A       3       34,537     3,266   66,148   1,00   34,98   A   C
ATOM     47   O          GLN   A       3       33,350     3,051   66,434   1,00   34,03   A   O
ATOM     49   N          LEU   A       4       35,060     4,485   66,068   1,00   33,47   A   N
ATOM     50   CA         LEU   A       4       34,230     5,674   66,077   1,00   32,90   A   C
ATOM     52   CB         LEU   A       4       34,876     6,789   66,887   1,00   32,86   A   C
ATOM     55   CG         LEU   A       4       34,993     6,528   68,385   1,00   33,36   A   C
ATOM     57   CD1        LEU   A       4       35,732     7,660   69,092   1,00   32,38   A   C
ATOM     61   CD2        LEU   A       4       33,607     6,282   69,018   1,00   32,62   A   C
ATOM     65   C          LEU   A       4       34,035     6,115   64,631   1,00   32,85   A   C
ATOM     66   O          LEU   A       4       35,002     6,357   63,918   1,00   34,56   A   O
ATOM     68   N          VAL   A       5       32,785     6,198   64,211   1,00   32,01   A   N
ATOM     69   CA         VAL   A       5       32,393     6,423   62,855   1,00   31,72   A   C
ATOM     71   CB         VAL   A       5       31,324     5,386   62,500   1,00   32,43   A   C
ATOM     73   CG1        VAL   A       5       30,791     5,589   61,074   1,00   32,92   A   C
ATOM     77   CG2        VAL   A       5       31,879     3,968   62,721   1,00   33,09   A   C
ATOM     81   C          VAL   A       5       31,775     7,807   62,728   1,00   30,89   A   C
ATOM     82   O          VAL   A       5       30,715     8,061   63,283   1,00   31,93   A   O
ATOM     84   N          GLN   A       6       32,437     8,713   62,027   1,00   29,82   A   N
ATOM     85   CA         GLN   A       6       31,972    10,097   61,912   1,00   28,45   A   C
ATOM     87   CB         GLN   A       6       33,130    11,087   62,064   1,00   27,80   A   C
ATOM     90   CG         GLN   A       6       33,716    11,042   63,462   1,00   26,92   A   C
ATOM     93   CD         GLN   A       6       34,628    12,206   63,821   1,00   25,67   A   C
ATOM     94   OE1        GLN   A       6       35,734    11,990   64,257   1,00   27,99   A   O
ATOM     95   NE2        GLN   A       6       34,129    13,421   63,738   1,00   24,61   A   N
ATOM     98   C          GLN   A       6       31,248    10,323   60,618   1,00   28,45   A   C
ATOM     99   O          GLN   A       6       31,564     9,709   59,611   1,00   29,25   A   O
ATOM    101   N          SER   A       7       30,288    11,237   60,637   1,00   28,18   A   N
ATOM    102   CA         SER   A       7       29,512    11,565   59,456   1,00   27,75   A   C
ATOM    104   CB         SER   A       7       28,270    12,395   59,846   1,00   28,05   A   C
ATOM    107   OG         SER   A       7       28,647    13,553   60,597   1,00   29,10   A   O
ATOM    109   C          SER   A       7       30,383    12,312   58,465   1,00   26,46   A   C
ATOM    110   O          SER   A       7       31,472    12,766   58,795   1,00   26,06   A   O
ATOM    112   N          GLY   A       8       29,911    12,420   57,235   1,00   26,33   A   N
ATOM    113   CA         GLY   A       8       30,765    12,828   56,151   1,00   25,91   A   C
ATOM    116   C          GLY   A       8       31,005    14,328   56,130   1,00   26,32   A   C
ATOM    117   O          GLY   A       8       30,308    15,105   56,806   1,00   26,37   A   O
ATOM    119   N          ALA   A       9       31,958    14,731   55,303   1,00   26,31   A   N
ATOM    120   CA         ALA   A       9       32,346    16,144   55,150   1,00   26,77   A   C
ATOM    122   CB         ALA   A       9       33,390    16,307   54,042   1,00   25,41   A   C
ATOM    126   C          ALA   A       9       31,139    16,989   54,852   1,00   26,28   A   C
```

ATOM	127	O	ALA	A	9	30,180	16,527	54,275	1,00	28,00	A	O
ATOM	129	N	GLU	A	10	31,196	18,249	55,238	1,00	26,25	A	N
ATOM	130	CA	GLU	A	10	30,062	19,110	55,111	1,00	25,55	A	C
ATOM	132	CB	GLU	A	10	29,462	19,384	56,511	1,00	26,10	A	C
ATOM	135	CG	GLU	A	10	28,805	18,148	57,192	1,00	27,86	A	C
ATOM	138	CD	GLU	A	10	27,379	17,933	56,784	1,00	29,00	A	C
ATOM	139	OE1	GLU	A	10	26,859	18,679	55,926	1,00	29,68	A	O
ATOM	140	OE2	GLU	A	10	26,770	17,025	57,356	1,00	30,45	A	O
ATOM	141	C	GLU	A	10	30,502	20,423	54,537	1,00	24,06	A	C
ATOM	142	O	GLU	A	10	31,543	20,947	54,918	1,00	23,45	A	O
ATOM	144	N	VAL	A	11	29,671	21,004	53,696	1,00	23,28	A	N
ATOM	145	CA	VAL	A	11	30,011	22,300	53,111	1,00	23,88	A	C
ATOM	147	CB	VAL	A	11	30,266	22,203	51,620	1,00	24,18	A	C
ATOM	149	CG1	VAL	A	11	30,668	23,620	51,067	1,00	21,94	A	C
ATOM	153	CG2	VAL	A	11	31,342	21,101	51,361	1,00	21,31	A	C
ATOM	157	C	VAL	A	11	28,834	23,190	53,303	1,00	24,69	A	C
ATOM	158	O	VAL	A	11	27,768	22,863	52,854	1,00	25,13	A	O
ATOM	160	N	LYS	A	12	29,029	24,310	53,986	1,00	25,04	A	N
ATOM	161	CA	LYS	A	12	27,914	25,103	54,459	1,00	26,04	A	C
ATOM	163	CB	LYS	A	12	27,657	24,807	55,959	1,00	26,27	A	C
ATOM	166	CG	LYS	A	12	27,128	23,391	56,246	1,00	28,22	A	C
ATOM	169	CD	LYS	A	12	25,686	23,341	55,916	1,00	31,62	A	C
ATOM	172	CE	LYS	A	12	25,064	22,070	56,293	1,00	33,33	A	C
ATOM	175	NZ	LYS	A	12	23,648	22,167	56,008	1,00	33,77	A	N
ATOM	179	C	LYS	A	12	28,197	26,577	54,277	1,00	26,04	A	C
ATOM	180	O	LYS	A	12	29,335	26,991	54,144	1,00	25,17	A	O
ATOM	182	N	LYS	A	13	27,131	27,357	54,265	1,00	27,42	A	N
ATOM	183	CA	LYS	A	13	27,239	28,813	54,251	1,00	28,77	A	C
ATOM	185	CB	LYS	A	13	26,158	29,390	53,367	1,00	30,06	A	C
ATOM	188	CG	LYS	A	13	26,400	29,072	51,905	1,00	32,35	A	C
ATOM	191	CD	LYS	A	13	25,417	29,806	51,032	1,00	36,42	A	C
ATOM	194	CE	LYS	A	13	25,374	29,252	49,594	1,00	39,04	A	C
ATOM	197	NZ	LYS	A	13	24,008	28,736	49,231	1,00	41,62	A	N
ATOM	201	C	LYS	A	13	27,094	29,348	55,663	1,00	28,55	A	C
ATOM	202	O	LYS	A	13	26,458	28,702	56,505	1,00	27,17	A	O
ATOM	204	N	PRO	A	14	27,674	30,532	55,925	1,00	28,34	A	N
ATOM	205	CA	PRO	A	14	27,589	31,129	57,258	1,00	27,11	A	C
ATOM	207	CB	PRO	A	14	28,312	32,468	57,099	1,00	27,85	A	C
ATOM	210	CG	PRO	A	14	29,224	32,251	55,877	1,00	28,50	A	C
ATOM	213	CD	PRO	A	14	28,338	31,443	54,965	1,00	28,38	A	C
ATOM	216	C	PRO	A	14	26,134	31,344	57,598	1,00	26,49	A	C
ATOM	217	O	PRO	A	14	25,347	31,635	56,718	1,00	23,98	A	O
ATOM	218	N	GLY	A	15	25,775	31,118	58,862	1,00	26,74	A	N
ATOM	219	CA	GLY	A	15	24,390	31,237	59,286	1,00	27,03	A	C
ATOM	222	C	GLY	A	15	23,597	29,961	59,262	1,00	28,01	A	C
ATOM	223	O	GLY	A	15	22,561	29,844	59,945	1,00	28,00	A	O
ATOM	225	N	GLN	A	16	24,071	28,974	58,513	1,00	27,70	A	N
ATOM	226	CA	GLN	A	16	23,319	27,750	58,431	1,00	28,22	A	C
ATOM	228	CB	GLN	A	16	23,713	26,915	57,207	1,00	28,21	A	C
ATOM	231	CG	GLN	A	16	23,205	27,536	55,895	1,00	28,83	A	C
ATOM	234	CD	GLN	A	16	23,486	26,658	54,713	1,00	30,43	A	C
ATOM	235	OE1	GLN	A	16	24,624	26,277	54,482	1,00	30,66	A	O
ATOM	236	NE2	GLN	A	16	22,438	26,278	53,992	1,00	32,45	A	N
ATOM	239	C	GLN	A	16	23,545	26,991	59,694	1,00	28,82	A	C
ATOM	240	O	GLN	A	16	24,550	27,173	60,369	1,00	29,45	A	O
ATOM	242	N	SER	A	17	22,580	26,152	60,013	1,00	29,04	A	N
ATOM	243	CA	SER	A	17	22,699	25,186	61,087	1,00	29,86	A	C
ATOM	245	CB	SER	A	17	21,297	24,786	61,568	1,00	29,97	A	C
ATOM	248	OG	SER	A	17	20,911	25,749	62,516	1,00	34,60	A	O
ATOM	250	C	SER	A	17	23,406	23,914	60,641	1,00	28,94	A	C

ATOM	251	O	SER	A	17	23,327	23,516	59,462	1,00	28,78	A	O
ATOM	253	N	LEU	A	18	24,038	23,248	61,597	1,00	28,07	A	N
ATOM	254	CA	LEU	A	18	24,675	21,975	61,334	1,00	27,68	A	C
ATOM	256	CB	LEU	A	18	26,114	22,167	60,811	1,00	27,02	A	C
ATOM	259	CG	LEU	A	18	26,868	20,868	60,410	1,00	25,74	A	C
ATOM	261	CD1	LEU	A	18	26,153	20,012	59,309	1,00	25,00	A	C
ATOM	265	CD2	LEU	A	18	28,241	21,191	59,919	1,00	25,43	A	C
ATOM	269	C	LEU	A	18	24,745	21,104	62,567	1,00	27,62	A	C
ATOM	270	O	LEU	A	18	25,151	21,557	63,602	1,00	26,27	A	0
ATOM	272	N	LYS	A	19	24,460	19,820	62,381	1,00	28,08	A	N
ATOM	273	CA	LYS	A	19	24,627	18,821	63,396	1,00	28,78	A	C
ATOM	275	CB	LYS	A	19	23,239	18,294	63,775	1,00	29,10	A	C
ATOM	278	CG	LYS	A	19	23,204	17,335	64,935	1,00	31,63	A	C
ATOM	281	CD	LYS	A	19	21,732	17,030	65,332	1,00	33,60	A	C
ATOM	284	CE	LYS	A	19	21,623	16,747	66,827	1,00	34,80	A	C
ATOM	287	NZ	LYS	A	19	20,219	16,487	67,341	1,00	32,71	A	N
ATOM	291	C	LYS	A	19	25,470	17,700	62,807	1,00	28,19	A	C
ATOM	292	O	LYS	A	19	25,046	17,062	61,850	1,00	28,77	A	0
ATOM	294	N	ILE	A	20	26,643	17,450	63,356	1,00	27,75	A	N
ATOM	295	CA	ILE	A	20	27,430	16,303	62,914	1,00	28,12	A	C
ATOM	297	CB	ILE	A	20	28,859	16,705	62,450	1,00	27,37	A	C
ATOM	299	CG1	ILE	A	20	29,725	17,116	63,618	1,00	28,36	A	C
ATOM	302	CD1	ILE	A	20	31,137	17,549	63,210	1,00	28,24	A	C
ATOM	306	CG2	ILE	A	20	28,757	17,817	61,410	1,00	27,20	A	C
ATOM	310	C	ILE	A	20	27,470	15,211	63,984	1,00	28,35	A	C
ATOM	311	O	ILE	A	20	27,205	15,458	65,178	1,00	28,28	A	O
ATOM	313	N	SER	A	21	27,798	14,003	63,564	1,00	29,14	A	N
ATOM	314	CA	SER	A	21	27,590	12,854	64,429	1,00	30,25	A	C
ATOM	316	CB	SER	A	21	26,418	12,018	63,911	1,00	30,68	A	C
ATOM	319	OG	SER	A	21	26,754	11,341	62,711	1,00	31,84	A	O
ATOM	321	C	SER	A	21	28,777	11,976	64,564	1,00	30,78	A	C
ATOM	322	O	SER	A	21	29,643	11,887	63,667	1,00	31,08	A	O
ATOM	324	N	CYS	A	22	28,786	11,276	65,682	1,00	30,73	A	N
ATOM	325	CA	CYS	A	22	29,808	10,317	65,975	1,00	31,75	A	C
ATOM	327	CB	CYS	A	22	30,803	10,920	66,912	1,00	31,48	A	C
ATOM	330	SG	CYS	A	22	31,894	9,691	67,511	1,00	33,53	A	S
ATOM	332	C	CYS	A	22	29,202	9,061	66,624	1,00	33,03	A	C
ATOM	333	O	CYS	A	22	28,734	9,112	67,762	1,00	32,76	A	O
ATOM	335	N	LYS	A	23	29,237	7,947	65,900	1,00	33,70	A	N
ATOM	336	CA	LYS	A	23	28,571	6,716	66,288	1,00	34,58	A	C
ATOM	338	CB	LYS	A	23	27,655	6,289	65,126	1,00	35,41	A	C
ATOM	341	CG	LYS	A	23	26,748	5,082	65,354	1,00	38,61	A	C
ATOM	344	CD	LYS	A	23	26,202	4,638	64,029	1,00	44,88	A	C
ATOM	347	CE	LYS	A	23	25,278	3,428	64,110	1,00	48,06	A	C
ATOM	350	NZ	LYS	A	23	25,501	2,443	62,966	1,00	50,08	A	N
ATOM	354	C	LYS	A	23	29,637	5,641	66,602	1,00	34,46	A	C
ATOM	355	O	LYS	A	23	30,544	5,361	65,786	1,00	34,70	A	O
ATOM	357	N	ALA	A	24	29,584	5,082	67,797	1,00	33,77	A	N
ATOM	358	CA	ALA	A	24	30,580	4,095	68,170	1,00	34,00	A	C
ATOM	360	CB	ALA	A	24	30,931	4,176	69,639	1,00	32,50	A	C
ATOM	364	C	ALA	A	24	30,089	2,696	67,772	1,00	33,62	A	C
ATOM	365	O	ALA	A	24	28,890	2,435	67,758	1,00	33,12	A	O
ATOM	367	N	SER	A	25	31,045	1,850	67,382	1,00	33,88	A	N
ATOM	368	CA	SER	A	25	30,834	0,430	67,099	1,00	33,69	A	C
ATOM	370	CB	SER	A	25	31,206	0,118	65,641	1,00	34,01	A	C
ATOM	373	OG	SER	A	25	30,056	0,230	64,825	1,00	37,14	A	O
ATOM	375	C	SER	A	25	31,714	-0,357	68,040	1,00	32,87	A	C
ATOM	376	O	SER	A	25	32,825	0,055	68,335	1,00	33,66	A	O
ATOM	378	N	GLY	A	26	31,241	-1,504	68,503	1,00	32,68	A	N
ATOM	379	CA	GLY	A	26	32,019	-2,309	69,441	1,00	32,53	A	C

ATOM	382	C	GLY	A	26	32,344	-1,587	70,746	1,00	31,91	A	C
ATOM	383	O	GLY	A	26	33,295	-1,925	71,423	1,00	31,77	A	O
ATOM	385	N	TYR	A	27	31,536	-0,602	71,095	1,00	32,81	A	N
ATOM	386	CA	TYR	A	27	31,833	0,368	72,184	1,00	33,89	A	C
ATOM	388	CB	TYR	A	27	32,808	1,428	71,653	1,00	33,69	A	C
ATOM	391	CG	TYR	A	27	33,524	2,344	72,655	1,00	33,81	A	C
ATOM	392	CD1	TYR	A	27	33,362	3,732	72,611	1,00	34,40	A	C
ATOM	394	CE1	TYR	A	27	34,040	4,566	73,501	1,00	33,86	A	C
ATOM	396	CZ	TYR	A	27	34,897	4,035	74,401	1,00	35,93	A	C
ATOM	397	OH	TYR	A	27	35,597	4,839	75,292	1,00	40,96	A	O
ATOM	399	CE2	TYR	A	27	35,079	2,660	74,455	1,00	36,03	A	C
ATOM	401	CD2	TYR	A	27	34,393	1,840	73,581	1,00	34,01	A	C
ATOM	403	C	TYR	A	27	30,501	1,033	72,534	1,00	34,21	A	C
ATOM	404	O	TYR	A	27	29,891	1,633	71,665	1,00	34,34	A	O
ATOM	406	N	SER	A	28	30,020	0,885	73,767	1,00	35,63	A	N
ATOM	407	CA	SER	A	28	28,781	1,555	74,190	1,00	36,57	A	C
ATOM	409	CB	SER	A	28	27,918	0,699	75,138	1,00	37,09	A	C
ATOM	412	OG	SER	A	28	26,642	1,322	75,357	1,00	36,34	A	O
ATOM	414	C	SER	A	28	29,049	2,897	74,859	1,00	36,63	A	C
ATOM	415	O	SER	A	28	29,811	3,015	75,800	1,00	36,48	A	O
ATOM	417	N	LEU	A	29	28,330	3,896	74,395	1,00	37,55	A	N
ATOM	418	CA	LEU	A	29	28,407	5,220	74,996	1,00	37,99	A	C
ATOM	420	CB	LEU	A	29	27,957	6,278	73,983	1,00	37,33	A	C
ATOM	423	CG	LEU	A	29	28,830	6,539	72,756	1,00	38,98	A	C
ATOM	425	CD1	LEU	A	29	28,543	7,956	72,208	1,00	38,20	A	C
ATOM	429	CD2	LEU	A	29	30,297	6,386	73,064	1,00	38,44	A	C
ATOM	433	C	LEU	A	29	27,573	5,318	76,272	1,00	38,35	A	C
ATOM	434	O	LEU	A	29	27,523	6,384	76,898	1,00	37,68	A	O
ATOM	436	N	THR	A	30	26,928	4,227	76,689	1,00	39,71	A	N
ATOM	437	CA	THR	A	30	26,251	4,251	77,994	1,00	40,66	A	C
ATOM	439	CB	THR	A	30	25,051	3,234	78,127	1,00	40,53	A	C
ATOM	441	OG1	THR	A	30	25,523	1,921	78,373	1,00	44,75	A	O
ATOM	443	CG2	THR	A	30	24,189	3,218	76,894	1,00	37,82	A	C
ATOM	447	C	THR	A	30	27,275	4,158	79,134	1,00	40,96	A	C
ATOM	448	O	THR	A	30	27,033	4,669	80,209	1,00	41,65	A	O
ATOM	450	N	ASP	A	31	28,431	3,554	78,877	1,00	41,88	A	N
ATOM	451	CA	ASP	A	31	29,476	3,386	79,897	1,00	42,66	A	C
ATOM	453	CB	ASP	A	31	29,764	1,892	80,128	1,00	43,71	A	C
ATOM	456	CG	ASP	A	31	28,497	1,066	80,379	1,00	47,27	A	C
ATOM	457	OD1	ASP	A	31	27,522	1,603	80,964	1,00	49,89	A	O
ATOM	458	OD2	ASP	A	31	28,495	-0,137	79,998	1,00	51,66	A	O
ATOM	459	C	ASP	A	31	30,803	4,065	79,519	1,00	42,08	A	C
ATOM	460	O	ASP	A	31	31,847	3,746	80,105	1,00	42,10	A	O
ATOM	462	N	ASP	A	32	30,782	4,954	78,518	1,00	40,76	A	N
ATOM	463	CA	ASP	A	32	31,979	5,704	78,146	1,00	39,74	A	C
ATOM	465	CB	ASP	A	32	32,679	5,052	76,946	1,00	39,76	A	C
ATOM	468	CG	ASP	A	32	33,186	3,644	77,260	1,00	39,91	A	C
ATOM	469	OD1	ASP	A	32	34,193	3,484	77,937	1,00	40,69	A	O
ATOM	470	ND2	ASP	A	32	32,472	2,626	76,780	1,00	38,56	A	N
ATOM	473	C	ASP	A	32	31,612	7,134	77,830	1,00	38,72	A	C
ATOM	474	O	ASP	A	32	30,444	7,427	77,628	1,00	38,68	A	O
ATOM	476	N	TRP	A	33	32,624	8,002	77,788	1,00	37,54	A	N
ATOM	477	CA	TRP	A	33	32,464	9,419	77,513	1,00	36,78	A	C
ATOM	479	CB	TRP	A	33	33,245	10,222	78,521	1,00	36,96	A	C
ATOM	482	CG	TRP	A	33	32,726	10,175	79,920	1,00	39,80	A	C
ATOM	483	CD1	TRP	A	33	32,510	9,061	80,687	1,00	41,28	A	C
ATOM	485	NE1	TRP	A	33	32,064	9,434	81,937	1,00	42,35	A	N
ATOM	487	CE2	TRP	A	33	32,011	10,798	82,010	1,00	40,99	A	C
ATOM	488	CD2	TRP	A	33	32,414	11,303	80,749	1,00	39,55	A	C
ATOM	489	CE3	TRP	A	33	32,435	12,684	80,550	1,00	39,02	A	C

ATOM	491	CZ3	TRP	A	33	32,039	13,520	81,597	1,00	39,76	A	C
ATOM	493	CH2	TRP	A	33	31,629	12,983	82,837	1,00	40,90	A	C
ATOM	495	CZ2	TRP	A	33	31,607	11,626	83,057	1,00	40,06	A	C
ATOM	497	C	TRP	A	33	33,010	9,795	76,133	1,00	35,78	A	C
ATOM	498	O	TRP	A	33	33,983	9,192	75,642	1,00	35,20	A	O
ATOM	500	N	ILE	A	34	32,415	10,823	75,534	1,00	33,55	A	N
ATOM	501	CA	ILE	A	34	32,837	11,284	74,221	1,00	32,00	A	C
ATOM	503	CB	ILE	A	34	31,721	11,140	73,191	1,00	31,80	A	C
ATOM	505	CG1	ILE	A	34	31,506	9,670	72,845	1,00	31,67	A	C
ATOM	508	CD1	ILE	A	34	32,758	9,004	72,292	1,00	30,73	A	C
ATOM	512	CG2	ILE	A	34	32,053	11,975	71,906	1,00	29,12	A	C
ATOM	516	C	ILE	A	34	33,220	12,754	74,289	1,00	31,86	A	C
ATOM	517	O	ILE	A	34	32,426	13,577	74,739	1,00	30,29	A	O
ATOM	519	N	GLY	A	35	34,436	13,059	73,846	1,00	31,21	A	N
ATOM	520	CA	GLY	A	35	34,873	14,439	73,658	1,00	31,94	A	C
ATOM	523	C	GLY	A	35	34,943	14,887	72,192	1,00	31,44	A	C
ATOM	524	O	GLY	A	35	34,911	14,064	71,256	1,00	30,69	A	O
ATOM	526	N	TRP	A	36	35,090	16,192	72,009	1,00	31,05	A	N
ATOM	527	CA	TRP	A	36	35,222	16,767	70,675	1,00	31,30	A	C
ATOM	529	CB	TRP	A	36	33,982	17,552	70,305	1,00	30,75	A	C
ATOM	532	CG	TRP	A	36	32,807	16,706	70,007	1,00	31,05	A	C
ATOM	533	CD1	TRP	A	36	31,810	16,394	70,862	1,00	29,48	A	C
ATOM	535	NE1	TRP	A	36	30,892	15,590	70,234	1,00	31,27	A	N
ATOM	537	CE2	TRP	A	36	31,270	15,394	68,937	1,00	29,21	A	C
ATOM	538	CD2	TRP	A	36	32,479	16,070	68,752	1,00	30,88	A	C
ATOM	539	CE3	TRP	A	36	33,087	16,027	67,494	1,00	26,80	A	C
ATOM	541	CZ3	TRP	A	36	32,476	15,337	66,495	1,00	27,08	A	C
ATOM	543	CH2	TRP	A	36	31,275	14,655	66,699	1,00	26,62	A	C
ATOM	545	CZ2	TRP	A	36	30,648	14,682	67,915	1,00	29,81	A	C
ATOM	547	C	TRP	A	36	36,436	17,672	70,581	1,00	30,61	A	C
ATOM	548	O	TRP	A	36	36,633	18,500	71,439	1,00	31,74	A	O
ATOM	550	N	VAL	A	37	37,233	17,481	69,535	1,00	29,53	A	N
ATOM	551	CA	VAL	A	37	38,476	18,216	69,311	1,00	29,28	A	C
ATOM	553	CB	VAL	A	37	39,674	17,267	69,298	1,00	29,40	A	C
ATOM	555	CG1	VAL	A	37	41,007	18,019	69,037	1,00	30,04	A	C
ATOM	559	CG2	VAL	A	37	39,786	16,553	70,607	1,00	29,50	A	C
ATOM	563	C	VAL	A	37	38,374	18,931	67,955	1,00	28,98	A	C
ATOM	564	O	VAL	A	37	37,968	18,331	66,944	1,00	28,41	A	O
ATOM	566	N	ARG	A	38	38,675	20,223	67,967	1,00	29,32	A	N
ATOM	567	CA	ARG	A	38	38,788	21,009	66,747	1,00	29,81	A	C
ATOM	569	CB	ARG	A	38	38,198	22,387	66,940	1,00	29,72	A	C
ATOM	572	CG	ARG	A	38	38,161	23,221	65,658	1,00	30,20	A	C
ATOM	575	CD	ARG	A	38	37,463	24,537	65,859	1,00	30,02	A	C
ATOM	578	NE	ARG	A	38	38,304	25,547	66,498	1,00	33,82	A	N
ATOM	580	CZ	ARG	A	38	37,895	26,793	66,733	1,00	36,47	A	C
ATOM	581	NH1	ARG	A	38	36,681	27,164	66,379	1,00	37,44	A	N
ATOM	584	NH2	ARG	A	38	38,704	27,678	67,291	1,00	38,80	A	N
ATOM	587	C	ARG	A	38	40,252	21,127	66,302	1,00	30,14	A	C
ATOM	588	O	ARG	A	38	41,162	21,273	67,129	1,00	30,80	A	O
ATOM	590	N	GLN	A	39	40,475	21,024	64,995	1,00	29,78	A	N
ATOM	591	CA	GLN	A	39	41,777	21,297	64,406	1,00	29,38	A	C
ATOM	593	CB	GLN	A	39	42,523	20,016	64,062	1,00	29,55	A	C
ATOM	596	CG	GLN	A	39	43,906	20,276	63,422	1,00	29,62	A	C
ATOM	599	CD	GLN	A	39	44,778	19,050	63,417	1,00	30,20	A	C
ATOM	600	OE1	GLN	A	39	44,343	17,986	63,004	1,00	31,83	A	O
ATOM	601	NE2	GLN	A	39	46,020	19,194	63,861	1,00	31,03	A	N
ATOM	604	C	GLN	A	39	41,527	22,114	63,164	1,00	30,19	A	C
ATOM	605	O	GLN	A	39	41,010	21,592	62,184	1,00	28,48	A	O
ATOM	607	N	LYS	A	40	41,795	23,419	63,257	1,00	31,74	A	N
ATOM	608	CA	LYS	A	40	41,702	24,329	62,108	1,00	33,03	A	C

```
ATOM   610  CB   LYS  A  40   41,774   25,795   62,557   1,00   33,43   A   C
ATOM   613  CG   LYS  A  40   40,554   26,289   63,320   1,00   36,51   A   C
ATOM   616  CD   LYS  A  40   40,273   27,822   63,150   1,00   40,28   A   C
ATOM   619  CE   LYS  A  40   40,322   28,579   64,483   1,00   43,84   A   C
ATOM   622  NZ   LYS  A  40   39,271   29,689   64,609   1,00   45,71   A   N
ATOM   626  C    LYS  A  40   42,830   24,015   61,103   1,00   33,81   A   C
ATOM   627  O    LYS  A  40   43,832   23,362   61,448   1,00   33,52   A   O
ATOM   629  N    PRO  A  41   42,664   24,440   59,852   1,00   34,32   A   N
ATOM   630  CA   PRO  A  41   43,664   24,018   58,878   1,00   35,22   A   C
ATOM   632  CB   PRO  A  41   43,119   24,533   57,525   1,00   35,80   A   C
ATOM   635  CG   PRO  A  41   41,729   25,058   57,780   1,00   34,99   A   C
ATOM   638  CD   PRO  A  41   41,605   25,288   59,268   1,00   35,10   A   C
ATOM   641  C    PRO  A  41   45,050   24,596   59,169   1,00   35,61   A   C
ATOM   642  O    PRO  A  41   45,195   25,817   59,340   1,00   35,22   A   O
ATOM   643  N    GLY  A  42   46,030   23,692   59,254   1,00   36,25   A   N
ATOM   644  CA   GLY  A  42   47,424   24,017   59,550   1,00   37,18   A   C
ATOM   647  C    GLY  A  42   47,681   24,372   61,000   1,00   37,91   A   C
ATOM   648  O    GLY  A  42   48,728   24,931   61,320   1,00   38,86   A   O
ATOM   650  N    LYS  A  43   46,721   24,093   61,887   1,00   38,20   A   N
ATOM   651  CA   LYS  A  43   46,843   24,507   63,282   1,00   37,59   A   C
ATOM   653  CB   LYS  A  43   45,746   25,505   63,683   1,00   38,43   A   C
ATOM   656  CG   LYS  A  43   45,542   26,717   62,748   1,00   41,36   A   C
ATOM   659  CD   LYS  A  43   46,808   27,587   62,538   1,00   45,27   A   C
ATOM   662  CE   LYS  A  43   46,935   28,739   63,552   1,00   47,69   A   C
ATOM   665  NZ   LYS  A  43   48,136   29,621   63,266   1,00   50,39   A   N
ATOM   669  C    LYS  A  43   46,778   23,261   64,151   1,00   36,49   A   C
ATOM   670  O    LYS  A  43   46,718   22,138   63,647   1,00   34,96   A   O
ATOM   672  N    GLY  A  44   46,808   23,475   65,465   1,00   35,85   A   N
ATOM   673  CA   GLY  A  44   46,851   22,382   66,422   1,00   35,65   A   C
ATOM   676  C    GLY  A  44   45,484   21,909   66,864   1,00   35,17   A   C
ATOM   677  O    GLY  A  44   44,454   22,242   66,264   1,00   34,99   A   O
ATOM   679  N    LEU  A  45   45,486   21,120   67,926   1,00   35,75   A   N
ATOM   680  CA   LEU  A  45   44,262   20,521   68,480   1,00   35,33   A   C
ATOM   682  CB   LEU  A  45   44,577   19,150   69,073   1,00   35,55   A   C
ATOM   685  CG   LEU  A  45   45,366   18,223   68,157   1,00   35,03   A   C
ATOM   687  CD1  LEU  A  45   45,697   16,905   68,844   1,00   32,57   A   C
ATOM   691  CD2  LEU  A  45   44,566   18,001   66,857   1,00   34,27   A   C
ATOM   695  C    LEU  A  45   43,717   21,447   69,549   1,00   35,66   A   C
ATOM   696  O    LEU  A  45   44,495   22,036   70,312   1,00   35,74   A   O
ATOM   698  N    GLU  A  46   42,388   21,592   69,585   1,00   35,51   A   N
ATOM   699  CA   GLU  A  46   41,701   22,338   70,625   1,00   35,35   A   C
ATOM   701  CB   GLU  A  46   41,088   23,603   70,062   1,00   35,03   A   C
ATOM   704  CG   GLU  A  46   42,032   24,534   69,368   1,00   35,81   A   C
ATOM   707  CD   GLU  A  46   41,259   25,511   68,523   1,00   37,54   A   C
ATOM   708  OE1  GLU  A  46   41,034   25,201   67,328   1,00   36,49   A   O
ATOM   709  OE2  GLU  A  46   40,801   26,534   69,074   1,00   35,91   A   O
ATOM   710  C    GLU  A  46   40,581   21,491   71,242   1,00   35,90   A   C
ATOM   711  O    GLU  A  46   39,798   20,879   70,507   1,00   36,50   A   O
ATOM   713  N    TRP  A  47   40,530   21,445   72,579   1,00   35,61   A   N
ATOM   714  CA   TRP  A  47   39,486   20,728   73,308   1,00   35,62   A   C
ATOM   716  CB   TRP  A  47   39,874   20,551   74,781   1,00   35,83   A   C
ATOM   719  CG   TRP  A  47   38,923   19,682   75,558   1,00   38,06   A   C
ATOM   720  CD1  TRP  A  47   38,090   20,068   76,589   1,00   38,95   A   C
ATOM   722  NE1  TRP  A  47   37,379   18,984   77,048   1,00   38,23   A   N
ATOM   724  CE2  TRP  A  47   37,736   17,880   76,323   1,00   38,31   A   C
ATOM   725  CD2  TRP  A  47   38,695   18,281   75,371   1,00   37,86   A   C
ATOM   726  CE3  TRP  A  47   39,223   17,326   74,504   1,00   39,33   A   C
ATOM   728  CZ3  TRP  A  47   38,777   16,019   74,594   1,00   39,47   A   C
ATOM   730  CH2  TRP  A  47   37,818   15,644   75,552   1,00   40,29   A   C
ATOM   732  CZ2  TRP  A  47   37,292   16,559   76,426   1,00   39,63   A   C
```

ATOM	734	C	TRP	A	47	38,235	21,537	73,263	1,00	34,55	A	C
ATOM	735	O	TRP	A	47	38,268	22,719	73,603	1,00	34,14	A	O
ATOM	737	N	MET	A	48	37,125	20,931	72,842	1,00	33,49	A	N
ATOM	738	CA	MET	A	48	35,862	21,673	72,822	1,00	32,83	A	C
ATOM	740	CB	MET	A	48	35,118	21,405	71,527	1,00	32,10	A	C
ATOM	743	CG	MET	A	48	35,941	21,688	70,274	1,00	31,48	A	C
ATOM	746	SD	MET	A	48	34,973	21,325	68,798	1,00	25,00	A	S
ATOM	747	CE	MET	A	48	33,732	22,617	68,878	1,00	24,93	A	C
ATOM	751	C	MET	A	48	34,949	21,333	74,015	1,00	33,05	A	C
ATOM	752	O	MET	A	48	34,203	22,179	74,516	1,00	32,70	A	O
ATOM	754	N	GLY	A	49	34,975	20,082	74,439	1,00	32,45	A	N
ATOM	755	CA	GLY	A	49	34,122	19,657	75,534	1,00	32,59	A	C
ATOM	758	C	GLY	A	49	33,835	18,168	75,454	1,00	32,99	A	C
ATOM	759	O	GLY	A	49	34,340	17,440	74,563	1,00	31,48	A	O
ATOM	761	N	ILE	A	50	32,988	17,727	76,378	1,00	33,00	A	N
ATOM	762	CA	ILE	A	50	32,812	16,315	76,627	1,00	32,98	A	C
ATOM	764	CB	ILE	A	50	33,790	15,874	77,721	1,00	33,24	A	C
ATOM	766	CG1	ILE	A	50	34,053	14,367	77,652	1,00	33,21	A	C
ATOM	769	CD1	ILE	A	50	35,191	13,968	78,530	1,00	34,22	A	C
ATOM	773	CG2	ILE	A	50	33,274	16,289	79,106	1,00	32,52	A	C
ATOM	777	C	ILE	A	50	31,389	16,073	77,066	1,00	33,14	A	C
ATOM	778	O	ILE	A	50	30,738	16,982	77,577	1,00	33,05	A	O
ATOM	780	N	ILE	A	51	30,910	14,854	76,853	1,00	33,23	A	N
ATOM	781	CA	ILE	A	51	29,594	14,446	77,285	1,00	33,73	A	C
ATOM	783	CB	ILE	A	51	28,544	14,585	76,144	1,00	33,08	A	C
ATOM	785	CG1	ILE	A	51	27,154	14,184	76,648	1,00	32,16	A	C
ATOM	788	CD1	ILE	A	51	25,978	14,743	75,875	1,00	28,16	A	C
ATOM	792	CG2	ILE	A	51	28,939	13,739	74,933	1,00	33,52	A	C
ATOM	796	C	ILE	A	51	29,651	12,993	77,771	1,00	35,33	A	C
ATOM	797	O	ILE	A	51	30,361	12,182	77,191	1,00	34,69	A	O
ATOM	799	N	TYR	A	52	28,928	12,696	78,853	1,00	37,35	A	N
ATOM	800	CA	TYR	A	52	28,657	11,328	79,275	1,00	38,70	A	C
ATOM	802	CB	TYR	A	52	28,803	11,139	80,794	1,00	39,14	A	C
ATOM	805	CG	TYR	A	52	28,552	9,699	81,273	1,00	41,31	A	C
ATOM	806	CD1	TYR	A	52	28,899	8,601	80,474	1,00	41,96	A	C
ATOM	808	CE1	TYR	A	52	28,672	7,298	80,890	1,00	44,89	A	C
ATOM	810	CZ	TYR	A	52	28,105	7,045	82,143	1,00	45,29	A	C
ATOM	811	OH	TYR	A	52	27,900	5,737	82,517	1,00	44,43	A	O
ATOM	813	CE2	TYR	A	CO	27,758	8,107	82,972	1,00	45,28	A	C
ATOM	815	CD2	TYR	A	52	27,981	9,436	82,533	1,00	44,42	A	C
ATOM	817	C	TYR	A	52	27,239	10,998	78,851	1,00	39,57	A	C
ATOM	818	O	TYR	A	52	26,291	11,414	79,516	1,00	40,07	A	O
ATOM	820	N	PRO	A	52A	27,079	10,268	77,724	1,00	41,19	A	N
ATOM	821	CA	PRO	A	52A	25,753	9,980	77,151	1,00	41,70	A	C
ATOM	823	CB	PRO	A	52A	26,084	9,143	75,909	1,00	41,57	A	C
ATOM	826	CG	PRO	A	52A	27,480	9,406	75,620	1,00	41,16	A	C
ATOM	829	CD	PRO	A	52A	28,150	9,651	76,912	1,00	41,38	A	C
ATOM	832	C	PRO	A	52A	24,824	9,195	78,086	1,00	42,86	A	C
ATOM	833	O	PRO	A	52A	23,603	9,291	77,969	1,00	43,51	A	O
ATOM	834	N	GLY	A	53	25,407	8,413	78,989	1,00	44,26	A	N
ATOM	835	CA	GLY	A	53	24,648	7,645	79,970	1,00	45,66	A	C
ATOM	838	C	GLY	A	53	23,625	8,471	80,729	1,00	46,42	A	C
ATOM	839	O	GLY	A	53	22,466	8,047	80,876	1,00	46,33	A	O
ATOM	841	N	ASP	A	54	24,058	9,651	81,180	1,00	47,22	A	N
ATOM	842	CA	ASP	A	54	23,195	10,579	81,899	1,00	48,16	A	C
ATOM	844	CB	ASP	A	54	23,577	10,558	83,389	1,00	48,65	A	C
ATOM	847	CG	ASP	A	54	24,876	11,296	83,673	1,00	50,90	A	C
ATOM	848	OD1	ASP	A	54	25,282	11,397	84,855	1,00	52,26	A	O
ATOM	849	OD2	ASP	A	54	25,487	11,794	82,701	1,00	55,93	A	O
ATOM	850	C	ASP	A	54	23,210	12,036	81,331	1,00	47,98	A	C

```
ATOM   851  O     ASP  A   54   22,661   12,955   81,955  1,00   47,95   A   O
ATOM   853  N     SER  A   55   23,834   12,237   80,162  1,00   47,67   A   N
ATOM   854  CA    SER  A   55   23,839   13,550   79,458  1,00   46,90   A   C
ATOM   856  CB    SER  A   55   22,423   14,030   79,155  1,00   46,83   A   C
ATOM   859  OG    SER  A   55   21,640   12,966   78,659  1,00   48,59   A   O
ATOM   861  C     SER  A   55   24,571   14,668   80,178  1,00   45,76   A   C
ATOM   862  O     SER  A   55   24,314   15,845   79,922  1,00   46,32   A   O
ATOM   864  N     ASP  A   56   25,480   14,312   81,063  1,00   44,12   A   N
ATOM   865  CA    ASP  A   56   26,333   15,288   81,704  1,00   43,56   A   C
ATOM   867  CB    ASP  A   56   27,068   14,579   82,850  1,00   43,39   A   C
ATOM   870  CG    ASP  A   56   27,897   15,506   83,702  1,00   44,43   A   C
ATOM   871  OD1   ASP  A   56   27,864   16,737   83,517  1,00   44,77   A   O
ATOM   872  OD2   ASP  A   56   28,611   14,970   84,579  1,00   48,72   A   O
ATOM   873  C     ASP  A   56   27,319   15,874   80,656  1,00   43,06   A   C
ATOM   874  O     ASP  A   56   28,128   15,150   80,074  1,00   41,91   A   O
ATOM   876  N     THR  A   57   27,237   17,182   80,432  1,00   42,55   A   N
ATOM   877  CA    THR  A   57   28,011   17,861   79,400  1,00   42,74   A   C
ATOM   879  CB    THR  A   57   27,057   18,540   78,386  1,00   42,72   A   C
ATOM   881  OG1   THR  A   57   26,157   17,560   77,841  1,00   43,16   A   O
ATOM   883  CG2   THR  A   57   27,827   19,153   77,249  1,00   42,99   A   C
ATOM   887  C     THR  A   57   28,950   18,892   80,037  1,00   42,82   A   C
ATOM   888  O     THR  A   57   28,561   19,584   80,970  1,00   43,34   A   O
ATOM   890  N     ARG  A   58   30,193   18,978   79,578  1,00   42,64   A   N
ATOM   891  CA    ARG  A   58   31,118   20,010   80,078  1,00   43,02   A   C
ATOM   893  CB    ARG  A   58   32,043   19,457   81,186  1,00   42,65   A   C
ATOM   902  C     ARG  A   58   31,947   20,617   78,937  1,00   43,10   A   C
ATOM   903  O     ARG  A   58   32,693   19,914   78,269  1,00   44,44   A   O
ATOM   905  N     TYR  A   59   31,827   21,930   78,755  1,00   43,46   A   N
ATOM   906  CA    TYR  A   59   32,446   22,657   77,650  1,00   42,85   A   C
ATOM   908  CB    TYR  A   59   31,495   23,708   77,101  1,00   42,17   A   C
ATOM   911  CG    TYR  A   59   30,236   23,158   76,512  1,00   40,72   A   C
ATOM   912  CD1   TYR  A   59   29,075   23,027   77,278  1,00   39,43   A   C
ATOM   914  CE1   TYR  A   59   27,900   22,530   76,720  1,00   37,31   A   C
ATOM   916  CZ    TYR  A   59   27,888   22,149   75,393  1,00   35,86   A   C
ATOM   917  OH    TYR  A   59   26,738   21,651   74,821  1,00   33,81   A   O
ATOM   919  CE2   TYR  A   59   29,013   22,281   74,624  1,00   37,37   A   C
ATOM   921  CD2   TYR  A   59   30,179   22,785   75,171  1,00   38,00   A   C
ATOM   923  C     TYR  A   59   33,678   23,395   78,090  1,00   43,80   A   C
ATOM   924  O     TYR  A   59   33,738   23,936   79,206  1,00   44,75   A   O
ATOM   926  N     SER  A   60   34,644   23,459   77,190  1,00   43,96   A   N
ATOM   927  CA    SER  A   60   35,753   24,365   77,334  1,00   44,35   A   C
ATOM   929  CB    SER  A   60   36,759   24,114   76,215  1,00   44,47   A   C
ATOM   932  OG    SER  A   60   37,920   24,914   76,380  1,00   47,76   A   O
ATOM   934  C     SER  A   60   35,208   25,795   77,305  1,00   44,29   A   C
ATOM   935  O     SER  A   60   34,313   26,108   76,523  1,00   44,38   A   O
ATOM   937  N     PRO  A   61   35,705   26,667   78,195  1,00   44,88   A   N
ATOM   938  CA    PRO  A   61   35,208   28,065   78,238  1,00   45,02   A   C
ATOM   940  CB    PRO  A   61   36,176   28,779   79,199  1,00   44,99   A   C
ATOM   943  CG    PRO  A   61   36,865   27,697   79,961  1,00   45,76   A   C
ATOM   946  CD    PRO  A   61   36,739   26,397   79,210  1,00   44,78   A   C
ATOM   949  C     PRO  A   61   35,217   28,770   76,879  1,00   44,75   A   C
ATOM   950  O     PRO  A   61   34,276   29,477   76,550  1,00   44,94   A   O
ATOM   951  N     SER  A   62   36,267   28,566   76,095  1,00   44,64   A   N
ATOM   952  CA    SER  A   62   36,325   29,140   74,740  1,00   44,75   A   C
ATOM   954  CB    SER  A   62   37,718   28,952   74,149  1,00   45,07   A   C
ATOM   957  OG    SER  A   62   38,495   28,069   74,952  1,00   47,60   A   O
ATOM   959  C     SER  A   62   35,254   28,633   73,750  1,00   43,80   A   C
ATOM   960  O     SER  A   62   35,063   29,259   72,711  1,00   44,42   A   O
ATOM   962  N     PHE  A   63   34,580   27,515   74,062  1,00   42,13   A   N
ATOM   963  CA    PHE  A   63   33,474   26,976   73,240  1,00   40,78   A   C
```

ATOM	965	CB	PHE	A	63	33,808	25,554	72,774	1,00	40,41	A	C
ATOM	968	CG	PHE	A	63	34,963	25,505	71,830	1,00	39,48	A	C
ATOM	969	CD1	PHE	A	63	34,763	25,673	70,463	1,00	37,74	A	C
ATOM	971	CE1	PHE	A	63	35,810	25,670	69,595	1,00	36,52	A	C
ATOM	973	CZ	PHE	A	63	37,115	25,498	70,073	1,00	37,30	A	C
ATOM	975	CE2	PHE	A	63	37,339	25,343	71,435	1,00	37,41	A	C
ATOM	977	CD2	PHE	A	63	36,260	25,358	72,308	1,00	38,86	A	C
ATOM	979	C	PHE	A	63	32,113	26,992	73,935	1,00	40,59	A	C
ATOM	980	O	PHE	A	63	31,078	26,746	73,312	1,00	39,47	A	O
ATOM	982	N	GLN	A	64	32,111	27,284	75,230	1,00	40,77	A	N
ATOM	983	CA	GLN	A	64	30,870	27,442	75,956	1,00	40,99	A	C
ATOM	985	CB	GLN	A	64	31,164	27,941	77,381	1,00	41,38	A	C
ATOM	988	CG	GLN	A	64	29,911	28,176	78,238	1,00	43,82	A	C
ATOM	991	CD	GLN	A	64	29,182	26,886	78,583	1,00	45,77	A	C
ATOM	992	OE1	GLN	A	64	28,001	26,705	78,243	1,00	48,79	A	O
ATOM	993	NE2	GLN	A	64	29,874	25,987	79,269	1,00	45,19	A	N
ATOM	996	C	GLN	A	64	29,982	28,445	75,241	1,00	40,20	A	C
ATOM	997	O	GLN	A	64	30,407	29,555	74,980	1,00	40,26	A	O
ATOM	999	N	GLY	A	65	28,750	28,052	74,941	1,00	39,76	A	N
ATOM	1000	CA	GLY	A	65	27,814	28,903	74,237	1,00	39,82	A	C
ATOM	1003	C	GLY	A	65	27,935	29,008	72,718	1,00	39,99	A	C
ATOM	1004	O	GLY	A	65	27,037	29,549	72,078	1,00	40,05	A	O
ATOM	1006	N	GLN	A	66	29,015	28,494	72,139	1,00	39,72	A	N
ATOM	1007	CA	GLN	A	66	29,221	28,546	70,682	1,00	40,48	A	C
ATOM	1009	CB	GLN	A	66	30,715	28,672	70,358	1,00	40,75	A	C
ATOM	1012	CG	GLN	A	66	31,415	29,833	71,069	1,00	43,12	A	C
ATOM	1015	CD	GLN	A	66	30,705	31,162	70,846	1,00	45,98	A	C
ATOM	1016	OE1	GLN	A	66	30,628	31,659	69,721	1,00	46,21	A	O
ATOM	1017	NE2	GLN	A	66	30,154	31,728	71,924	1,00	49,51	A	N
ATOM	1020	C	GLN	A	66	28,657	27,296	69,989	1,00	39,72	A	C
ATOM	1021	O	GLN	A	66	28,154	27,365	68,881	1,00	40,22	A	O
ATOM	1023	N	VAL	A	67	28,680	26,177	70,693	1,00	38,73	A	N
ATOM	1024	CA	VAL	A	67	28,303	24,914	70,130	1,00	37,89	A	C
ATOM	1026	CB	VAL	A	67	29,581	24,233	69,645	1,00	37,43	A	C
ATOM	1028	CG1	VAL	A	67	30,311	23,557	70,800	1,00	37,62	A	C
ATOM	1032	CG2	VAL	A	67	29,276	23,325	68,545	1,00	38,96	A	C
ATOM	1036	C	VAL	A	67	27,533	24,082	71,157	1,00	37,27	A	C
ATOM	1037	O	VAL	A	67	27,625	24,339	72,342	1,00	37,74	A	O
ATOM	1039	N	THR	A	68	26,744	23,114	70,694	1,00	36,10	A	N
ATOM	1040	CA	THR	A	68	26,031	22,219	71,583	1,00	35,19	A	C
ATOM	1042	CB	THR	A	68	24,519	22,348	71,394	1,00	35,75	A	C
ATOM	1044	OG1	THR	A	68	24,131	23,712	71,632	1,00	35,81	A	O
ATOM	1046	CG2	THR	A	68	23,766	21,431	72,340	1,00	35,62	A	C
ATOM	1050	C	THR	A	68	26,478	20,774	71,384	1,00	34,20	A	C
ATOM	1051	O	THR	A	68	26,332	20,197	70,307	1,00	34,38	A	O
ATOM	1053	N	ILE	A	69	27,053	20,205	72,436	1,00	32,55	A	N
ATOM	1054	CA	ILE	A	69	27,362	18,795	72,493	1,00	31,48	A	C
ATOM	1056	CB	ILE	A	69	28,624	18,564	73,318	1,00	31,20	A	C
ATOM	1058	CG1	ILE	A	69	29,795	19,239	72,602	1,00	30,37	A	C
ATOM	1061	CD1	ILE	A	69	31,020	19,384	73,459	1,00	28,68	A	C
ATOM	1065	CG2	ILE	A	69	28,865	17,069	73,564	1,00	28,27	A	C
ATOM	1069	C	ILE	A	69	26,162	18,020	73,071	1,00	31,77	A	C
ATOM	1070	O	ILE	A	69	25,626	18,379	74,128	1,00	31,83	A	O
ATOM	1072	N	SER	A	70	25,729	16,981	72,361	1,00	30,60	A	N
ATOM	1073	CA	SER	A	70	24,611	16,158	72,808	1,00	30,60	A	C
ATOM	1075	CB	SER	A	70	23,280	16,622	72,196	1,00	30,96	A	C
ATOM	1078	OG	SER	A	70	23,144	16,257	70,827	1,00	31,95	A	O
ATOM	1080	C	SER	A	70	24,844	14,701	72,451	1,00	30,63	A	C
ATOM	1081	O	SER	A	70	25,859	14,342	71,856	1,00	28,70	A	O
ATOM	1083	N	ALA	A	71	23,890	13,863	72,818	1,00	31,11	A	N

ATOM	1084	CA	ALA	A	71	24,050	12,434	72,632	1,00	31,93	A	C
ATOM	1086	CB	ALA	A	71	25,048	11,865	73,640	1,00	31,57	A	C
ATOM	1090	C	ALA	A	71	22,714	11,748	72,736	1,00	32,53	A	C
ATOM	1091	O	ALA	A	71	21,806	12,228	73,425	1,00	33,20	A	O
ATOM	1093	N	ASP	A	72	22,605	10,639	72,018	1,00	33,06	A	N
ATOM	1094	CA	ASP	A	72	21,427	9,781	72,002	1,00	33,73	A	C
ATOM	1096	CB	ASP	A	72	20,636	9,949	70,690	1,00	34,23	A	C
ATOM	1099	CG	ASP	A	72	19,399	9,049	70,627	1,00	35,55	A	C
ATOM	1100	OD1	ASP	A	72	18,540	9,249	69,743	1,00	38,48	A	O
ATOM	1101	OD2	ASP	A	72	19,311	8,109	71,438	1,00	38,47	A	O
ATOM	1102	C	ASP	A	72	21,956	8,360	72,210	1,00	33,45	A	C
ATOM	1103	O	ASP	A	72	22,450	7,702	71,290	1,00	32,90	A	O
ATOM	1105	N	LYS	A	73	21,910	7,922	73,461	1,00	33,46	A	N
ATOM	1106	CA	LYS	A	73	22,490	6,641	73,846	1,00	33,23	A	C
ATOM	1108	CB	LYS	A	73	22,572	6,493	75,357	1,00	33,80	A	C
ATOM	1111	CG	LYS	A	73	21,257	6,363	76,067	1,00	35,47	A	C
ATOM	1114	CD	LYS	A	73	21,493	6,499	77,585	1,00	39,67	A	C
ATOM	1117	CE	LYS	A	73	20,223	6,117	78,377	1,00	42,22	A	C
ATOM	1120	NZ	LYS	A	73	20,476	6,151	79,845	1,00	45,12	A	N
ATOM	1124	C	LYS	A	73	21,773	5,460	73,259	1,00	32,52	A	C
ATOM	1125	O	LYS	A	73	22,373	4,424	73,053	1,00	31,83	A	O
ATOM	1127	N	SER	A	74	20,503	5,630	72,952	1,00	32,90	A	N
ATOM	1128	CA	SER	A	74	19,722	4,559	72,368	1,00	33,19	A	C
ATOM	1130	CB	SER	A	74	18,240	4,941	72,357	1,00	33,02	A	C
ATOM	1133	OG	SER	A	74	17,910	5,706	71,204	1,00	33,57	A	O
ATOM	1135	C	SER	A	74	20,203	4,145	70,947	1,00	33,34	A	C
ATOM	1136	O	SER	A	74	19,959	3,012	70,514	1,00	33,75	A	O
ATOM	1138	N	ILE	A	75	20,857	5,060	70,225	1,00	33,58	A	N
ATOM	1139	CA	ILE	A	75	21,534	4,724	68,959	1,00	32,91	A	C
ATOM	1141	CB	ILE	A	75	20,907	5,471	67,755	1,00	33,22	A	C
ATOM	1143	CG1	ILE	A	75	21,117	7,006	67,847	1,00	34,23	A	C
ATOM	1146	CD1	ILE	A	75	20,339	7,830	66,752	1,00	32,37	A	C
ATOM	1150	CG2	ILE	A	75	19,414	5,109	67,601	1,00	31,33	A	C
ATOM	1154	C	ILE	A	75	23,057	4,933	69,035	1,00	33,28	A	C
ATOM	1155	O	ILE	A	75	23,727	5,030	68,004	1,00	34,45	A	O
ATOM	1157	N	ASN	A	76	23,598	5,017	70,252	1,00	33,03	A	N
ATOM	1158	CA	ASN	A	76	25,031	5,091	70,508	1,00	32,93	A	C
ATOM	1160	CB	ASN	A	76	25,679	3,732	70,190	1,00	33,54	A	C
ATOM	1163	CG	ASN	A	76	26,860	3,419	71,089	1,00	32,89	A	C
ATOM	1164	OD1	ASN	A	76	26,758	3,548	72,307	1,00	32,46	A	O
ATOM	1165	ND2	ASN	A	76	28,014	3,032	70,490	1,00	30,43	A	N
ATOM	1168	C	ASN	A	76	25,788	6,210	69,773	1,00	33,66	A	C
ATOM	1169	O	ASN	A	76	26,962	6,028	69,393	1,00	35,07	A	O
ATOM	1171	N	THR	A	77	25,156	7,373	69,630	1,00	32,33	A	N
ATOM	1172	CA	THR	A	77	25,660	8,455	68,792	1,00	31,88	A	C
ATOM	1174	CB	THR	A	77	24,724	8,645	67,571	1,00	32,12	A	C
ATOM	1176	OG1	THR	A	77	24,682	7,416	66,808	1,00	31,80	A	O
ATOM	1178	CG2	THR	A	77	25,171	9,814	66,675	1,00	31,37	A	C
ATOM	1182	C	THR	A	77	25,817	9,742	69,603	1,00	31,75	A	C
ATOM	1183	O	THR	A	77	24,911	10,109	70,363	1,00	31,65	A	O
ATOM	1185	N	ALA	A	78	26,987	10,386	69,508	1,00	30,61	A	N
ATOM	1186	CA	ALA	A	78	27,187	11,740	70,059	1,00	29,81	A	C
ATOM	1188	CB	ALA	A	78	28,482	11,850	70,844	1,00	29,41	A	C
ATOM	1192	C	ALA	A	78	27,177	12,760	68,939	1,00	29,38	A	C
ATOM	1193	O	ALA	A	78	27,474	12,425	67,789	1,00	29,65	A	O
ATOM	1195	N	TYR	A	79	26,823	14,011	69,268	1,00	28,24	A	N
ATOM	1196	CA	TYR	A	79	26,671	15,023	68,261	1,00	27,58	A	C
ATOM	1198	CB	TYR	A	79	25,220	15,306	67,953	1,00	27,23	A	C
ATOM	1201	CG	TYR	A	79	24,348	14,144	67,592	1,00	27,91	A	C
ATOM	1202	CD1	TYR	A	79	24,233	13,705	66,268	1,00	27,66	A	C

```
ATOM   1204  CE1  TYR  A   79    23,393   12,662   65,947   1,00   29,08   A   C
ATOM   1206  CZ   TYR  A   79    22,643   12,053   66,950   1,00   30,52   A   C
ATOM   1207  OH   TYR  A   79    21,781   11,015   66,675   1,00   30,38   A   O
ATOM   1209  CE2  TYR  A   79    22,718   12,506   68,245   1,00   28,75   A   C
ATOM   1211  CD2  TYR  A   79    23,554   13,537   68,556   1,00   27,70   A   C
ATOM   1213  C    TYR  A   79    27,334   16,360   68,633   1,00   27,75   A   C
ATOM   1214  O    TYR  A   79    27,553   16,661   69,803   1,00   27,38   A   O
ATOM   1216  N    LEU  A   80    27,646   17,144   67,598   1,00   27,53   A   N
ATOM   1217  CA   LEU  A   80    28,156   18,496   67,734   1,00   27,88   A   C
ATOM   1219  CB   LEU  A   80    29,608   18,552   67,311   1,00   28,35   A   C
ATOM   1222  CG   LEU  A   80    30,520   19,725   67,688   1,00   29,17   A   C
ATOM   1224  CD1  LEU  A   80    30,583   19,933   69,203   1,00   27,30   A   C
ATOM   1228  CD2  LEU  A   80    31,902   19,420   67,122   1,00   26,46   A   C
ATOM   1232  C    LEU  A   80    27,297   19,335   66,829   1,00   28,21   A   C
ATOM   1233  O    LEU  A   80    27,001   18,938   65,684   1,00   27,75   A   O
ATOM   1235  N    GLN  A   81    26,867   20,481   67,346   1,00   28,36   A   N
ATOM   1236  CA   GLN  A   81    25,808   21,203   66,727   1,00   28,94   A   C
ATOM   1238  CB   GLN  A   81    24,555   20,818   67,465   1,00   30,50   A   C
ATOM   1241  CG   GLN  A   81    23,248   21,164   66,870   1,00   33,95   A   C
ATOM   1244  CD   GLN  A   81    22,049   20,625   67,735   1,00   40,77   A   C
ATOM   1245  OE1  GLN  A   81    20,878   20,817   67,374   1,00   45,24   A   O
ATOM   1246  NE2  GLN  A   81    22,351   19,951   68,860   1,00   39,31   A   N
ATOM   1249  C    GLN  A   81    26,026   22,709   66,805   1,00   27,75   A   C
ATOM   1250  O    GLN  A   81    26,453   23,231   67,821   1,00   27,75   A   O
ATOM   1252  N    TRP  A   82    25,679   23,390   65,730   1,00   26,47   A   N
ATOM   1253  CA   TRP  A   82    25,816   24,818   65,632   1,00   26,71   A   C
ATOM   1255  CB   TRP  A   82    26,853   25,167   64,575   1,00   26,51   A   C
ATOM   1258  CG   TRP  A   82    28,266   24,933   64,949   1,00   24,55   A   C
ATOM   1259  CD1  TRP  A   82    29,099   25,817   65,549   1,00   22,00   A   C
ATOM   1261  NE1  TRP  A   82    30,325   25,266   65,698   1,00   22,96   A   N
ATOM   1263  CE2  TRP  A   82    30,311   23,989   65,201   1,00   22,28   A   C
ATOM   1264  CD2  TRP  A   82    29,035   23,756   64,697   1,00   22,62   A   C
ATOM   1265  CE3  TRP  A   82    28,761   22,532   64,083   1,00   23,71   A   C
ATOM   1267  CZ3  TRP  A   82    29,762   21,591   63,992   1,00   22,26   A   C
ATOM   1269  CH2  TRP  A   82    31,034   21,854   64,491   1,00   23,34   A   C
ATOM   1271  CZ2  TRP  A   82    31,332   23,054   65,104   1,00   23,33   A   C
ATOM   1273  C    TRP  A   82    24,505   25,285   65,102   1,00   27,67   A   C
ATOM   1274  O    TRP  A   82    23,977   24,676   64,176   1,00   27,76   A   O
ATOM   1276  N    SER  A   82A   23,983   26,376   55,633   1,00   28,10   A   N
ATOM   1277  CA   SER  A   82A   22,777   26,972   65,053   1,00   28,72   A   C
ATOM   1279  CB   SER  A   82A   21,898   27,548   66,160   1,00   28,87   A   C
ATOM   1282  OG   SER  A   82A   22,658   28,416   66,948   1,00   30,93   A   O
ATOM   1284  C    SER  A   82A   23,092   28,059   64,007   1,00   28,34   A   C
ATOM   1285  O    SER  A   82A   22,262   28,382   63,165   1,00   29,96   A   O
ATOM   1287  N    SER  A   82B   24,276   28,622   64,062   1,00   28,05   A   N
ATOM   1288  CA   SER  A   82B   24,690   29,675   63,116   1,00   27,99   A   C
ATOM   1290  CB   SER  A   82B   24,282   31,055   63,637   1,00   28,00   A   C
ATOM   1293  OG   SER  A   82B   24,578   32,089   62,717   1,00   29,16   A   O
ATOM   1295  C    SER  A   82B   26,203   29,615   62,899   1,00   26,85   A   C
ATOM   1296  O    SER  A   82B   26,977   30,113   63,723   1,00   27,31   A   O
ATOM   1298  N    LEU  A   82C   26,608   28,944   61,815   1,00   24,83   A   N
ATOM   1299  CA   LEU  A   82C   28,004   28,717   61,525   1,00   23,64   A   C
ATOM   1301  CB   LEU  A   82C   28,156   27,690   60,389   1,00   23,36   A   C
ATOM   1304  CG   LEU  A   82C   27,802   26,213   60,676   1,00   19,96   A   C
ATOM   1306  CD1  LEU  A   82C   27,537   25,450   59,388   1,00   21,81   A   C
ATOM   1310  CD2  LEU  A   82C   28,908   25,531   61,446   1,00   16,23   A   C
ATOM   1314  C    LEU  A   82C   28,689   29,999   61,106   1,00   23,79   A   C
ATOM   1315  O    LEU  A   82C   28,095   30,840   60,437   1,00   21,28   A   O
ATOM   1317  N    LYS  A   83    29,968   30,083   61,451   1,00   24,55   A   N
ATOM   1318  CA   LYS  A   83    30,841   31,152   61,007   1,00   26,23   A   C
```

```
ATOM   1320  CB    LYS   A   83   31,591   31,783   62,196   1,00   27,12   A   C
ATOM   1323  CG    LYS   A   83   30,743   32,167   63,389   1,00   30,85   A   C
ATOM   1326  CD    LYS   A   83   31,635   32,621   64,588   1,00   33,74   A   C
ATOM   1329  CE    LYS   A   83   30,809   32,888   65,859   1,00   36,36   A   C
ATOM   1332  NZ    LYS   A   83   30,174   31,649   66,454   1,00   39,07   A   N
ATOM   1336  C     LYS   A   83   31,898   30,555   60,107   1,00   26,07   A   C
ATOM   1337  O     LYS   A   83   32,324   29,416   60,346   1,00   26,07   A   O
ATOM   1339  N     ALA   A   84   32,385   31,338   59,140   1,00   26,68   A   N
ATOM   1340  CA    ALA   A   84   33,484   30,897   58,233   1,00   27,36   A   C
ATOM   1342  CB    ALA   A   84   33,997   32,037   57,327   1,00   27,24   A   C
ATOM   1346  C     ALA   A   84   34,633   30,364   59,045   1,00   27,22   A   C
ATOM   1347  O     ALA   A   84   35,317   29,374   58,651   1,00   26,83   A   O
ATOM   1349  N     SER   A   85   34,855   31,013   60,178   1,00   26,67   A   N
ATOM   1350  CA    SER   A   85   35,935   30,594   61,066   1,00   27,57   A   C
ATOM   1352  CB    SER   A   85   36,237   31,671   62,108   1,00   27,49   A   C
ATOM   1355  OG    SER   A   85   35,172   31,727   63,029   1,00   29,15   A   O
ATOM   1357  C     SER   A   85   35,661   29,239   61,764   1,00   27,13   A   C
ATOM   1358  O     SER   A   85   36,564   28,671   62,353   1,00   28,51   A   O
ATOM   1360  N     ASP   A   86   34,458   28,691   61,682   1,00   27,17   A   N
ATOM   1361  CA    ASP   A   86   34,261   27,290   62,133   1,00   27,30   A   C
ATOM   1363  CB    ASP   A   86   32,784   27,006   62,365   1,00   27,34   A   C
ATOM   1366  CG    ASP   A   86   32,221   27,807   63,529   1,00   27,89   A   C
ATOM   1367  OD1   ASP   A   86   32,934   27,889   64,567   1,00   25,26   A   O
ATOM   1368  OD2   ASP   A   86   31,087   28,345   63,382   1,00   25,55   A   O
ATOM   1369  C     ASP   A   86   34,837   26,233   61,179   1,00   27,15   A   C
ATOM   1370  O     ASP   A   86   34,691   25,023   61,432   1,00   27,64   A   O
ATOM   1372  N     THR   A   87   35,501   26,675   60,102   1,00   26,60   A   N
ATOM   1373  CA    THR   A   87   36,060   25,764   59,083   1,00   25,29   A   C
ATOM   1375  CB    THR   A   87   36,599   26,532   57,838   1,00   25,27   A   C
ATOM   1377  OG1   THR   A   87   35,499   27,193   57,205   1,00   22,56   A   O
ATOM   1379  CG2   THR   A   87   37,225   25,525   56,803   1,00   26,27   A   C
ATOM   1383  C     THR   A   87   37,138   24,951   59,699   1,00   24,58   A   C
ATOM   1384  O     THR   A   87   38,128   25,492   60,136   1,00   25,12   A   0
ATOM   1386  N     ALA   A   88   36,971   23,635   59,762   1,00   24,07   A   N
ATOM   1387  CA    ALA   A   88   37,949   22,845   60,496   1,00   23,53   A   C
ATOM   1389  CB    ALA   A   88   37,940   23,237   62,026   1,00   23,75   A   C
ATOM   1393  C     ALA   A   88   37,618   21,398   60,338   1,00   23,40   A   C
ATOM   1394  O     ALA   A   88   36,570   21,068   59,813   1,00   22,83   A   O
ATOM   1396  N     ILE   A   89   38,536   20,545   60 770   1,00   24,57   A   N
ATOM   1397  CA    ILE   A   89   38,242   19,114   60,991   1,00   25,53   A   C
ATOM   1399  CB    ILE   A   89   39,452   18,210   60,639   1,00   25,68   A   C
ATOM   1401  CG1   ILE   A   89   39,775   18,349   59,150   1,00   28,20   A   C
ATOM   1404  CD1   ILE   A   89   41,020   17,588   58,744   1,00   30,18   A   C
ATOM   1408  CG2   ILE   A   89   39,123   16,716   60,861   1,00   24,48   A   C
ATOM   1412  C     ILE   A   89   37,846   18,959   62,446   1,00   25,04   A   C
ATOM   1413  O     ILE   A   89   38,472   19,551   63,312   1,00   24,66   A   O
ATOM   1415  N     TYR   A   90   36,780   18,203   62,696   1,00   26,11   A   N
ATOM   1416  CA    TYR   A   90   36,273   17,932   64,058   1,00   26,13   A   C
ATOM   1418  CB    TYR   A   90   34,826   18,392   64,202   1,00   25,90   A   C
ATOM   1421  CG    TYR   A   90   34,698   19,895   64,141   1,00   25,39   A   C
ATOM   1422  CD1   TYR   A   90   34,491   20,543   62,928   1,00   23,85   A   C
ATOM   1424  CE1   TYR   A   90   34,407   21,925   62,850   1,00   24,38   A   C
ATOM   1426  CZ    TYR   A   90   34,557   22,675   63,979   1,00   23,66   A   C
ATOM   1427  OH    TYR   A   90   34,509   24,027   63,879   1,00   22,74   A   O
ATOM   1429  CE2   TYR   A   90   34,802   22,063   65,213   1,00   25,60   A   C
ATOM   1431  CD2   TYR   A   90   34,860   20,673   65,283   1,00   24,00   A   C
ATOM   1433  C     TYR   A   90   36,402   16,439   64,331   1,00   26,99   A   C
ATOM   1434  O     TYR   A   90   35,803   15,634   63,641   1,00   27,36   A   O
ATOM   1436  N     TYR   A   91   37,225   16,091   65,309   1,00   27,77   A   N
ATOM   1437  CA    TYR   A   91   37,429   14,720   65,709   1,00   28,43   A   C
```

ATOM	1439	CB	TYR	A	91	38,881	14,461	66,074	1,00	27,77	A	C
ATOM	1442	CG	TYR	A	91	39,868	14,759	64,971	1,00	28,69	A	C
ATOM	1443	CD1	TYR	A	91	40,061	13,867	63,922	1,00	28,54	A	C
ATOM	1445	CE1	TYR	A	91	40,957	14,151	62,895	1,00	28,98	A	C
ATOM	1447	CZ	TYR	A	91	41,687	15,319	62,930	1,00	30,92	A	C
ATOM	1448	OH	TYR	A	91	42,574	15,612	61,909	1,00	32,35	A	O
ATOM	1450	CE2	TYR	A	91	41,519	16,223	63,975	1,00	30,62	A	C
ATOM	1452	CD2	TYR	A	91	40,620	15,944	64,981	1,00	30,22	A	C
ATOM	1454	C	TYR	A	91	36,562	14,379	66,922	1,00	30,62	A	C
ATOM	1455	O	TYR	A	91	36,498	15,117	67,895	1,00	30,23	A	O
ATOM	1457	N	CYS	A	92	35,901	13,237	66,791	1,00	32,19	A	N
ATOM	1458	CA	CYS	A	92	35,229	12,505	67,835	1,00	34,04	A	C
ATOM	1460	CB	CYS	A	92	34,272	11,481	67,139	1,00	34,17	A	C
ATOM	1463	SG	CYS	A	92	33,400	10,741	68,304	1,00	43,42	A	S
ATOM	1465	C	CYS	A	92	36,329	11,776	68,637	1,00	33,85	A	C
ATOM	1466	O	CYS	A	92	37,218	11,166	68,058	1,00	33,88	A	O
ATOM	1468	N	VAL	A	93	36,291	11,864	69,959	1,00	34,67	A	N
ATOM	1469	CA	VAL	A	93	37,234	11,148	70,817	1,00	35,23	A	C
ATOM	1471	CB	VAL	A	93	38,176	12,100	71,504	1,00	35,46	A	C
ATOM	1473	CG1	VAL	A	93	38,955	11,359	72,539	1,00	37,41	A	C
ATOM	1477	CG2	VAL	A	93	39,127	12,694	70,481	1,00	37,14	A	C
ATOM	1481	C	VAL	A	93	36,517	10,298	71,900	1,00	35134	A	C
ATOM	1482	O	VAL	A	93	35,590	10,772	72,564	1,00	34,92	A	O
ATOM	1484	N	GLY	A	94	36,948	9,048	72,046	1,00	34,89	A	N
ATOM	1485	CA	GLY	A	94	36,369	8,114	73,006	1,00	35,14	A	C
ATOM	1488	C	GLY	A	94	37,262	8,012	74,239	1,00	35,05	A	C
ATOM	1489	O	GLY	A	94	38,458	7,744	74,113	1,00	35,02	A	O
ATOM	1491	N	LEU	A	95	36,683	8,255	75,413	1,00	34,78	A	N
ATOM	1492	CA	LEU	A	95	37,401	8,197	76,716	1,00	35,40	A	C
ATOM	1494	CB	LEU	A	95	37,472	9,573	77,388	1,00	34,94	A	C
ATOM	1497	CG	LEU	A	95	37,930	10,776	76,552	1,00	36,57	A	C
ATOM	1499	CD1	LEU	A	95	38,518	11,854	77,479	1,00	35,63	A	C
ATOM	1503	CD2	LEU	A	95	36,788	11,371	75,695	1,00	35,22	A	C
ATOM	1507	C	LEU	A	95	36,683	7,229	77,667	1,00	35,40	A	C
ATOM	1508	O	LEU	A	95	35,454	7,142	77,655	1,00	34,45	A	O
ATOM	1510	N	ASP	A	96	37,458	6,517	78,494	1,00	36,80	A	N
ATOM	1511	CA	ASP	A	96	36,908	5,516	79,435	1,00	37,42	A	C
ATOM	1513	CB	ASP	A	96	38,034	4,734	80,092	1,00	37,47	A	C
ATOM	1516	CG	ASP	A	96	38,862	3,928	79,097	1,00	38,55	A	n
ATOM	1517	OD1	ASP	A	96	40,102	3,913	79,251	1,00	39,27	A	O
ATOM	1518	OD2	ASP	A	96	38,296	3,323	78,174	1,00	39,34	A	O
ATOM	1519	C	ASP	A	96	36,086	6,210	80,537	1,00	38,15	A	C
ATOM	1520	O	ASP	A	96	35,105	5,659	81,067	1,00	37,85	A	O
ATOM	1522	N	TRP	A	97	36,526	7,408	80,893	1,00	38,41	A	N
ATOM	1523	CA	TRP	A	97	35,811	8,245	81,812	1,00	39,41	A	C
ATOM	1525	CB	TRP	A	97	35,975	7,752	83,255	1,00	39,03	A	C
ATOM	1528	CG	TRP	A	97	34,869	8,226	84,167	1,00	38,59	A	C
ATOM	1529	CD1	TRP	A	97	34,938	9,251	85,064	1,00	38,82	A	C
ATOM	1531	NE1	TRP	A	97	33,731	9,396	85,691	1,00	39,23	A	N
ATOM	1533	CE2	TRP	A	97	32,849	8,470	85,199	1,00	37,11	A	C
ATOM	1534	CD2	TRP	A	97	33,529	7,714	84,242	1,00	35,85	A	C
ATOM	1535	CE3	TRP	A	97	32,845	6,689	83,586	1,00	39,57	A	C
ATOM	1537	CZ3	TRP	A	97	31,522	6,449	83,913	1,00	40,31	A	C
ATOM	1539	CH2	TRP	A	97	30,868	7,227	84,877	1,00	41,08	A	C
ATOM	1541	CZ2	TRP	A	97	31,513	8,244	85,523	1,00	38,87	A	C
ATOM	1543	C	TRP	A	97	36,392	9,639	81,651	1,00	40,74	A	C
ATOM	1544	O	TRP	A	97	37,346	9,811	80,922	1,00	41,00	A	O
ATOM	1546	N	ASN	A	98	35,810	10,620	82,336	1,00	42,17	A	N
ATOM	1547	CA	ASN	A	98	36,349	11,975	82,418	1,00	43,06	A	C
ATOM	1549	CB	ASN	A	98	35,430	12,827	83,305	1,00	43,42	A	C

ATOM	1552	CG	ASN	A	98	35,356	14,295	82,881	1,00	44,11	A	C
ATOM	1553	OD1	ASN	A	98	34,386	14,981	83,230	1,00	46,73	A	O
ATOM	1554	ND2	ASN	A	98	36,351	14,779	82,143	1,00	39,76	A	N
ATOM	1557	C	ASN	A	98	37,752	11,962	82,999	1,00	44,18	A	C
ATOM	1558	O	ASN	A	98	38,092	11,065	83,771	1,00	44,47	A	O
ATOM	1560	N	TYR	A	99	38,566	12,949	82,613	1,00	45,47	A	N
ATOM	1561	CA	TYR	A	99	39,956	13,088	83,076	1,00	46,38	A	C
ATOM	1563	CB	TYR	A	99	39,964	13,380	84,581	1,00	47,16	A	C
ATOM	1566	CG	TYR	A	99	39,007	14,490	84,942	1,00	49,54	A	C
ATOM	1567	CD1	TYR	A	99	39,167	15,760	84,394	1,00	53,72	A	C
ATOM	1569	CE1	TYR	A	99	38,285	16,799	84,694	1,00	55,48	A	C
ATOM	1571	CZ	TYR	A	99	37,232	16,577	85,556	1,00	55,37	A	C
ATOM	1572	OH	TYR	A	99	36,382	17,619	85,835	1,00	56,89	A	O
ATOM	1574	CE2	TYR	A	99	37,042	15,322	86,118	1,00	53,88	A	C
ATOM	1576	CD2	TYR	A	99	37,930	14,276	85,796	1,00	51,82	A	C
ATOM	1578	C	TYR	A	99	40,836	11,871	82,733	1,00	46,34	A	C
ATOM	1579	O	TYR	A	99	41,816	11,584	83,445	1,00	47,97	A	O
ATOM	1581	N	ASN	A	100	40,487	11,169	81,650	1,00	45,38	A	N
ATOM	1582	CA	ASN	A	100	41,227	9,992	81,168	1,00	44,97	A	C
ATOM	1584	CB	ASN	A	100	40,283	8,797	81,014	1,00	45,22	A	C
ATOM	1587	CG	ASN	A	100	40,073	8,032	82,325	1,00	46,01	A	C
ATOM	1588	OD1	ASN	A	100	39,792	8,629	83,375	1,00	46,33	A	O
ATOM	1589	ND2	ASN	A	100	40,214	6,709	82,261	1,00	44,08	A	N
ATOM	1592	C	ASN	A	100	41,914	10,292	79,831	1,00	44,70	A	C
ATOM	1593	O	ASN	A	100	41,708	11,369	79,238	1,00	44,74	A	O
ATOM	1595	N	PRO	A	100A	42,755	9,365	79,358	1,00	44,02	A	N
ATOM	1596	CA	PRO	A	100A	43,421	9,681	78,103	1,00	43,60	A	C
ATOM	1598	CB	PRO	A	100A	44,513	8,598	77,990	1,00	43,55	A	C
ATOM	1601	CG	PRO	A	100A	44,156	7,542	78,930	1,00	43,58	A	C
ATOM	1604	CD	PRO	A	100A	43,261	8,120	79,970	1,00	44,17	A	C
ATOM	1607	C	PRO	A	100A	42,458	9,662	76,906	1,00	43,06	A	C
ATOM	1608	O	PRO	A	100A	41,457	8,922	76,914	1,00	42,88	A	O
ATOM	1609	N	LEU	A	100B	42,757	10,487	75,900	1,00	41,90	A	N
ATOM	1610	CA	LEU	A	100B	41,974	10,512	74,672	1,00	41,09	A	C
ATOM	1612	CB	LEU	A	100B	42,214	11,783	73,862	1,00	40,86	A	C
ATOM	1615	CG	LEU	A	100B	42,253	13,133	74,584	1,00	40,65	A	C
ATOM	1617	CD1	LEU	A	100B	41,662	14,192	73,686	1,00	40,25	A	C
ATOM	1621	CD2	LEU	A	100B	41,519	13,115	75,919	1,00	42,40	A	C
ATOM	1625	C	LEU	A	100B	42,398	9,293	73,892	1,00	41,02	A	C
ATOM	1626	O	LEU	A	100B	43,342	9,327	73,092	1,00	40,83	A	O
ATOM	1628	N	ARG	A	101	41,669	8,212	74,130	1,00	40,24	A	N
ATOM	1629	CA	ARG	A	101	42,102	6,892	73,769	1,00	39:70	A	C
ATOM	1631	CB	ARG	A	101	41,511	5,910	74,780	1,00	40,24	A	C
ATOM	1634	CG	ARG	A	101	41,855	4,475	74,547	1,00	42,55	A	C
ATOM	1637	CD	ARG	A	101	41,881	3,691	75,867	1,00	45,19	A	C
ATOM	1640	NE	ARG	A	101	41,495	2,316	75,624	1,00	46,70	A	N
ATOM	1642	CZ	ARG	A	101	42,025	1,262	76,229	1,00	50,81	A	C
ATOM	1643	NH1	ARG	A	101	41,592	0,040	75,913	1,00	49,45	A	N
ATOM	1646	NH2	ARG	A	101	42,996	1,416	77,142	1,00	54,96	A	N
ATOM	1649	C	ARG	A	101	41,696	6,502	72,368	1,00	38,55	A	C
ATOM	1650	O	ARG	A	101	42,484	5,899	71,652	1,00	39,34	A	O
ATOM	1652	N	TYR	A	102	40,464	6,809	71,983	1,00	37,16	A	N
ATOM	1653	CA	TYR	A	102	39,934	6,413	70,685	1,00	35,86	A	C
ATOM	1655	CB	TYR	A	102	38,706	5,507	70,826	1,00	35,34	A	C
ATOM	1658	CG	TYR	A	102	38,918	4,195	71,590	1,00	37,22	A	C
ATOM	1659	CD1	TYR	A	102	39,592	3,129	71,024	1,00	37,21	A	C
ATOM	1661	CE1	TYR	A	102	39,770	1,917	71,728	1,00	37,64	A	C
ATOM	1663	CZ	TYR	A	102	39,249	1,784	73,018	1,00	39,53	A	C
ATOM	1664	OH	TYR	A	102	39,416	0,618	73,743	1,00	36,66	A	O
ATOM	1666	CE2	TYR	A	102	38,558	2,834	73,595	1,00	38,93	A	C

```
ATOM   1668  CD2 TYR A 102   38,390   4,023   72,887  1,00  38,50   A   C
ATOM   1670  C   TYR A 102   39,583   7,676   69,866  1,00  34,62   A   C
ATOM   1671  O   TYR A 102   39,012   8,643   70,364  1,00  34,31   A   O
ATOM   1673  N   TRP A 103   39,915   7,656   68,592  1,00  33,17   A   N
ATOM   1674  CA  TRP A 103   39,738   8,831   67,755  1,00  31,66   A   C
ATOM   1676  CB  TRP A 103   41,096   9,317   67,302  1,00  32,00   A   C
ATOM   1679  CG  TRP A 103   41,858   9,899   68,403  1,00  30,14   A   C
ATOM   1680  CD1 TRP A 103   42,482   9,235   69,395  1,00  31,06   A   C
ATOM   1682  NE1 TRP A 103   43,089  10,128   70,248  1,00  28,68   A   N
ATOM   1684  CE2 TRP A 103   42,834  11,394   69,814  1,00  25,92   A   C
ATOM   1685  CD2 TRP A 103   42,073  11,287   68,644  1,00  27,28   A   C
ATOM   1686  CE3 TRP A 103   41,715  12,448   67,968  1,00  27,73   A   C
ATOM   1688  CZ3 TRP A 103   42,100  13,687   68,505  1,00  25,84   A   C
ATOM   1690  CH2 TRP A 103   42,856  13,751   69,663  1,00  27,09   A   C
ATOM   1692  CZ2 TRP A 103   43,241  12,619   70,333  1,00  27,26   A   C
ATOM   1694  C   TRP A 103   38,907   8,453   66,561  1,00  30,98   A   C
ATOM   1695  O   TRP A 103   39,123   7,406   65,967  1,00  31,17   A   O
ATOM   1697  N   GLY A 104   37,919   9,272   66,239  1,00  29,29   A   N
ATOM   1698  CA  GLY A 104   37,275   9,164   64,958  1,00  29,48   A   C
ATOM   1701  C   GLY A 104   38,194   9,701   63,856  1,00  28,58   A   C
ATOM   1702  O   GLY A 104   39,226  10,270   64,147  1,00  28,16   A   O
ATOM   1704  N   PRO A 105   37,840   9,484   62,590  1,00  28,63   A   N
ATOM   1705  CA  PRO A 105   38,732   9,903   61,478  1,00  29,12   A   C
ATOM   1707  CB  PRO A 105   38,243   9,088   60,276  1,00  29,01   A   C
ATOM   1710  CG  PRO A 105   36,926   8,582   60,626  1,00  28,98   A   C
ATOM   1713  CD  PRO A 105   36,734   8,645   62,133  1,00  27,88   A   C
ATOM   1716  C   PRO A 105   38,611  11,374   61,152  1,00  29,49   A   C
ATOM   1717  O   PRO A 105   39,421  11,889   60,374  1,00  31,88   A   O
ATOM   1718  N   GLY A 106   37,594  12,036   61,693  1,00  28,76   A   N
ATOM   1719  CA  GLY A 106   37,430  13,449   61,505  1,00  27,46   A   C
ATOM   1722  C   GLY A 106   36,302  13,730   60,546  1,00  27,43   A   C
ATOM   1723  O   GLY A 106   36,019  12,940   59,643  1,00  27,18   A   O
ATOM   1725  N   THR A 107   35,609  14,842   60,791  1,00  27,31   A   N
ATOM   1726  CA  THR A 107   34,643  15,378   59,858  1,00  26,44   A   C
ATOM   1728  CB  THR A 107   33,261  15,465   60,504  1,00  26,68   A   C
ATOM   1730  OG1 THR A 107   32,768  14,142   60,756  1,00  25,37   A   O
ATOM   1732  CG2 THR A 107   32,318  16,216   59,609  1,00  28,54   A   C
ATOM   1736  C   THR A 107   35,097  16,770   59,456  1,00  25,74   A   C
ATOM   1737  O   THR A 107   35,194  17,675   60,319  1,00  25,40   A   O
ATOM   1739  N   LEU A 108   35,340  16,957   58,152  1,00  24,68   A   N
ATOM   1740  CA  LEU A 108   35,705  18,254   57,613  1,00  24,57   A   C
ATOM   1742  CB  LEU A 108   36,402  18,138   56,227  1,00  24,92   A   C
ATOM   1745  CG  LEU A 108   36,690  19,542   55,590  1,00  25,99   A   C
ATOM   1747  CD1 LEU A 108   37,297  19,429   54,159  1,00  29,31   A   C
ATOM   1751  CD2 LEU A 108   37,600  20,471   56,473  1,00  23,79   A   C
ATOM   1755  C   LEU A 108   34,453  19,074   57,471  1,00  23,74   A   C
ATOM   1756  O   LEU A 108   33,475  18,660   56,839  1,00  24,03   A   O
ATOM   1758  N   VAL A 109   34,478  20,257   58,031  1,00  23,35   A   N
ATOM   1759  CA  VAL A 109   33,363  21,176   57,901  1,00  22,89   A   C
ATOM   1761  CB  VAL A 109   32,718  21,505   59,273  1,00  22,83   A   C
ATOM   1763  CG1 VAL A 109   31,712  22,625   59,140  1,00  23,49   A   C
ATOM   1767  CG2 VAL A 109   32,040  20,300   59,837  1,00  19,85   A   C
ATOM   1771  C   VAL A 109   33,944  22,428   57,290  1,00  23,58   A   C
ATOM   1772  O   VAL A 109   34,855  23,049   57,877  1,00  23,81   A   O
ATOM   1774  N   THR A 110   33,440  22,768   56,101  1,00  23,92   A   N
ATOM   1775  CA  THR A 110   33,872  23,939   55,367  1,00  23,03   A   C
ATOM   1777  CB  THR A 110   34,177  23,634   53,849  1,00  24,19   A   C
ATOM   1779  OG1 THR A 110   35,261  22,692   53,722  1,00  24,94   A   O
ATOM   1781  CG2 THR A 110   34,471  24,949   53,078  1,00  21,39   A   C
ATOM   1785  C   THR A 110   32,718  24,841   55,397  1,00  23,60   A   C
```

ATOM	1786	O	THR	A	110	31,640	24,447	54,972	1,00	24,16	A	O
ATOM	1788	N	VAL	A	111	32,945	26,069	55,857	1,00	24,07	A	N
ATOM	1789	CA	VAL	A	111	31,925	27,062	55,924	1,00	24,57	A	C
ATOM	1791	CB	VAL	A	111	31,699	27,545	57,376	1,00	24,61	A	C
ATOM	1793	CG1	VAL	A	111	30,514	28,480	57,431	1,00	22,21	A	C
ATOM	1797	CG2	VAL	A	111	31,545	26,330	58,338	1,00	23,01	A	C
ATOM	1801	C	VAL	A	111	32,419	28,217	55,113	1,00	25,98	A	C
ATOM	1802	O	VAL	A	111	33,446	28,775	55,426	1,00	26,08	A	O
ATOM	1804	N	SER	A	112	31,699	28,573	54,062	1,00	28,32	A	N
ATOM	1805	CA	SER	A	112	32,051	29,770	53,268	1,00	30,32	A	C
ATOM	1807	CB	SER	A	112	33,230	29,513	52,296	1,00	30,72	A	C
ATOM	1810	OG	SER	A	112	32,778	28,842	51,111	1,00	31,46	A	O
ATOM	1812	C	SER	A	112	30,868	30,187	52,479	1,00	31,00	A	C
ATOM	1813	O	SER	A	112	29,893	29,458	52,363	1,00	30,87	A	O
ATOM	1815	N	SER	A	113	30,980	31,365	51,893	1,00	33,92	A	N
ATOM	1816	CA	SER	A	113	29,929	31,902	51,025	1,00	34,78	A	C
ATOM	1818	CB	SER	A	113	30,209	33,369	50,748	1,00	35,72	A	C
ATOM	1821	OG	SER	A	113	30,192	34,115	51,970	1,00	36,27	A	O
ATOM	1823	C	SER	A	113	29,765	31,113	49,724	1,00	36,14	A	C
ATOM	1824	O	SER	A	113	28,651	31,024	49,196	1,00	37,02	A	O
ATOM	1826	N	ALA	A	114	30,819	30,466	49,233	1,00	37,15	A	N
ATOM	1827	CA	ALA	A	114	30,698	29,714	47,967	1,00	37,89	A	C
ATOM	1829	CB	ALA	A	114	32,049	29,654	47,251	1,00	37,91	A	C
ATOM	1833	C	ALA	A	114	30,180	28,316	48,248	1,00	39,05	A	C
ATOM	1834	O	ALA	A	114	30,503	27,732	49,286	1,00	40,56	A	O
ATOM	1836	N	SER	A	115	29,353	27,749	47,375	1,00	39,67	A	N
ATOM	1837	CA	SER	A	115	28,901	26,358	47,612	1,00	39,83	A	C
ATOM	1839	CB	SER	A	115	27,409	26,155	47,312	1,00	40,04	A	C
ATOM	1842	OG	SER	A	115	26,993	26,885	46,179	1,00	41,24	A	O
ATOM	1844	C	SER	A	115	29,765	25,396	46,814	1,00	39,55	A	C
ATOM	1845	O	SER	A	115	30,619	25,813	46,042	1,00	38,70	A	O
ATOM	1847	N	THR	A	116	29,537	24,113	47,003	1,00	39,36	A	N
ATOM	1848	CA	THR	A	116	30,349	23,129	46,334	1,00	40,65	A	C
ATOM	1850	CB	THR	A	116	30,003	21,708	46,822	1,00	40,56	A	C
ATOM	1852	OG1	THR	A	116	30,660	21,537	48,079	1,00	44,01	A	O
ATOM	1854	CG2	THR	A	116	30,540	20,622	45,912	1,00	43,56	A	C
ATOM	1858	C	THR	A	116	30,286	23,310	44,814	1,00	40,20	A	C
ATOM	1859	O	THR	A	116	29,228	23,638	44,265	1,00	39,87	A	O
ATOM	1861	N	LYS	A	117	31,458	23,168	44,180	1,00	39,61	A	N
ATOM	1862	CA	LYS	A	117	31,609	23,147	42,732	1,00	39,11	A	C
ATOM	1864	CB	LYS	A	117	32,273	24,438	42,215	1,00	39,92	A	C
ATOM	1867	CG	LYS	A	117	32,261	24,516	40,672	1,00	40,13	A	C
ATOM	1870	CD	LYS	A	117	33,175	25,589	40,089	1,00	40,87	A	C
ATOM	1873	CE	LYS	A	117	33,307	25,416	38,542	1,00	39,90	A	C
ATOM	1876	NZ	LYS	A	117	33,942	24,114	38,119	1,00	38,37	A	N
ATOM	1880	C	LYS	A	117	32,454	21,938	42,305	1,00	38,16	A	C
ATOM	1881	O	LYS	A	117	33,555	21,715	42,811	1,00	37,03	A	O
ATOM	1883	N	GLY	A	118	31,912	21,157	41,383	1,00	36,96	A	N
ATOM	1884	CA	GLY	A	118	32,651	20,104	40,746	1,00	36,67	A	C
ATOM	1887	C	GLY	A	118	33,724	20,627	39,795	1,00	36,02	A	C
ATOM	1888	O	GLY	A	118	33,675	21,777	39,341	1,00	36,53	A	O
ATOM	1890	N	PRO	A	119	34,718	19,783	39,497	1,00	34,91	A	N
ATOM	1891	CA	PRO	A	119	35,773	20,177	38,593	1,00	34,20	A	C
ATOM	1893	CB	PRO	A	119	36,891	19,218	38,960	1,00	34,04	A	C
ATOM	1896	CG	PRO	A	119	36,108	17,912	39,301	1,00	34,88	A	C
ATOM	1899	CD	PRO	A	119	34,737	18,331	39,753	1,00	34,74	A	C
ATOM	1902	C	PRO	A	119	35,370	19,942	37,146	1,00	33,37	A	C
ATOM	1903	O	PRO	A	119	34,514	19,104	36,864	1,00	33,09	A	O
ATOM	1904	N	SER	A	120	35,991	20,678	36,244	1,00	32,97	A	N
ATOM	1905	CA	SER	A	120	36,067	20,277	34,847	1,00	32,61	A	C

ATOM	1907	CB	SER	A	120	35,927	21,487	33,908	1,00	32,81	A	C
ATOM	1910	OG	SER	A	120	34,777	22,278	34,203	1,00	33,20	A	O
ATOM	1912	C	SER	A	120	37,444	19,650	34,678	1,00	32,07	A	C
ATOM	1913	O	SER	A	120	38,450	20,125	35,213	1,00	31,82	A	O
ATOM	1915	N	VAL	A	121	37,486	18,584	33,905	1,00	32,10	A	N
ATOM	1916	CA	VAL	A	121	38,688	17,814	33,767	1,00	32,04	A	C
ATOM	1918	CB	VAL	A	121	38,458	16,375	34,109	1,00	31,60	A	C
ATOM	1920	CG1	VAL	A	121	39,802	15,631	34,023	1,00	32,48	A	C
ATOM	1924	CG2	VAL	A	121	37,855	16,261	35,508	1,00	31,41	A	C
ATOM	1928	C	VAL	A	121	39,188	17,887	32,349	1,00	31,75	A	C
ATOM	1929	O	VAL	A	121	38,437	17,647	31,410	1,00	32,19	A	O
ATOM	1931	N	PHE	A	122	40,466	18,205	32,210	1,00	30,71	A	N
ATOM	1932	CA	PHE	A	122	41,055	18,404	30,898	1,00	30,31	A	C
ATOM	1934	CB	PHE	A	122	41,496	19,854	30,736	1,00	29,67	A	C
ATOM	1937	CG	PHE	A	122	40,388	20,845	30,813	1,00	29,85	A	C
ATOM	1938	CD1	PHE	A	122	39,380	20,842	29,893	1,00	31,76	A	C
ATOM	1940	CE1	PHE	A	122	38,364	21,794	29,951	1,00	32,41	A	C
ATOM	1942	CZ	PHE	A	122	38,385	22,775	30,947	1,00	32,84	A	C
ATOM	1944	CE2	PHE	A	122	39,389	22,814	31,848	1,00	29,89	A	C
ATOM	1946	CD2	PHE	A	122	40,384	21,836	31,798	1,00	33,68	A	C
ATOM	1948	C	PHE	A	122	42,239	17,454	30,727	1,00	30,21	A	C
ATOM	1949	O	PHE	A	122	42,971	17,216	31,665	1,00	30,03	A	O
ATOM	1951	N	PRO	A	123	42,415	16,890	29,524	1,00	30,69	A	N
ATOM	1952	CA	PRO	A	123	43,562	16,014	29,286	1,00	30,93	A	C
ATOM	1954	CB	PRO	A	123	43,202	15,364	27,952	1,00	31,10	A	C
ATOM	1957	CG	PRO	A	123	42,531	16,489	27,206	1,00	30,26	A	C
ATOM	1960	CD	PRO	A	123	41,739	17,245	28,264	1,00	30,62	A	C
ATOM	1963	C	PRO	A	123	44,906	16,789	29,186	1,00	31,03	A	C
ATOM	1964	O	PRO	A	123	44,941	17,917	28,710	1,00	30,52	A	O
ATOM	1965	N	LEU	A	124	45,973	16,211	29,726	1,00	31,47	A	N
ATOM	1966	CA	LEU	A	124	47,313	16,729	29,548	1,00	32,14	A	C
ATOM	1968	CB	LEU	A	124	48,045	16,885	30,879	1,00	31,69	A	C
ATOM	1971	CG	LEU	A	124	47,365	17,885	31,833	1,00	31,03	A	C
ATOM	1973	CD1	LEU	A	124	48,056	17,917	33,148	1,00	28,70	A	C
ATOM	1977	CD2	LEU	A	124	47,316	19,295	31,235	1,00	28,96	A	C
ATOM	1981	C	LEU	A	124	47,975	15,724	28,607	1,00	33,30	A	C
ATOM	1982	O	LEU	A	124	48,504	14,701	29,024	1,00	32,71	A	0
ATOM	1984	N	ALA	A	125	47,870	16,021	27,320	1,00	34,64	A	N
ATOM	1985	CA	ALA	A	125	48,202	15,059	26,280	1,00	36,33	A	C
ATOM	1987	CB	ALA	A	125	47,691	15,561	24,925	1,00	36,13	A	C
ATOM	1991	C	ALA	A	125	49,714	14,798	26,204	1,00	37,52	A	C
ATOM	1992	O	ALA	A	125	50,503	15,736	26,265	1,00	36,34	A	0
ATOM	1994	N	PRO	A	126	50,104	13,518	26,038	1,00	39,55	A	N
ATOM	1995	CA	PRO	A	126	51,488	13,146	25,754	1,00	40,70	A	C
ATOM	1997	CB	PRO	A	126	51,443	11,622	25,701	1,00	40,71	A	C
ATOM	2000	CG	PRO	A	126	50,063	11,281	25,316	1,00	40,57	A	C
ATOM	2003	CD	PRO	A	126	49,171	12,416	25,739	1,00	40,13	A	C
ATOM	2006	C	PRO	A	126	51,931	13,715	24,419	1,00	41,71	A	C
ATOM	2007	O	PRO	A	126	51,118	13,860	23,513	1,00	41,57	A	O
ATOM	2008	N	SER	A	127	53,199	14,092	24,315	1,00	43,99	A	N
ATOM	2009	CA	SER	A	127	53,703	14,708	23,070	1,00	45,68	A	C
ATOM	2011	CB	SER	A	127	53,383	16,198	23,052	1,00	45,12	A	C
ATOM	2014	OG	SER	A	127	54,308	16,880	23,856	1,00	44,45	A	O
ATOM	2016	C	SER	A	127	55,200	14,512	22,952	1,00	47,25	A	C
ATOM	2017	O	SER	A	127	55,790	13,893	23,820	1,00	48,05	A	O
ATOM	2019	N	SER	A	128	55,821	15,039	21,895	1,00	49,42	A	N
ATOM	2020	CA	SER	A	128	57,289	14,944	21,769	1,00	51,18	A	C
ATOM	2022	CB	SER	A	128	57,788	15,264	20,344	1,00	51,30	A	C
ATOM	2025	OG	SER	A	128	57,308	16,504	19,863	1,00	51,68	A	O
ATOM	2027	C	SER	A	128	57,950	15,829	22,831	1,00	52,47	A	C

```
ATOM   2028  O     SER   A   128   58,908   15,405   23,476   1,00   52,84   A   O
ATOM   2030  N     LYS   A   129   57,394   17,025   23,060   1,00   53,97   A   N
ATOM   2031  CA    LYS   A   129   57,843   17,907   24,167   1,00   54,90   A   C
ATOM   2033  CB    LYS   A   129   57,132   19,286   24,114   1,00   55,14   A   C
ATOM   2036  CG    LYS   A   129   57,840   20,358   23,253   1,00   55,12   A   C
ATOM   2042  C     LYS   A   129   57,725   17,295   25,590   1,00   55,30   A   C
ATOM   2043  O     LYS   A   129   58,434   17,741   26,514   1,00   55,79   A   O
ATOM   2045  N     SER   A   130   56,872   16,282   25,771   1,00   55,74   A   N
ATOM   2046  CA    SER   A   130   56,732   15,599   27,083   1,00   56,20   A   C
ATOM   2048  CB    SER   A   130   55,242   15,552   27,509   1,00   56,35   A   C
ATOM   2051  OG    SER   A   130   54,536   14,445   26,952   1,00   54,91   A   O
ATOM   2053  C     SER   A   130   57,345   14,181   27,151   1,00   57,08   A   C
ATOM   2054  O     SER   A   130   57,095   13,431   28,114   1,00   56,53   A   O
ATOM   2056  N     THR   A   133   58,149   13,822   26,147   1,00   58,30   A   N
ATOM   2057  CA    THR   A   133   58,665   12,454   26,005   1,00   59,19   A   C
ATOM   2059  CB    THR   A   133   58,010   11,709   24,811   1,00   59,61   A   C
ATOM   2061  OG1   THR   A   133   58,430   12,309   23,584   1,00   61,18   A   O
ATOM   2063  CG2   THR   A   133   56,491   11,745   24,883   1,00   58,93   A   C
ATOM   2067  C     THR   A   133   60,181   12,429   25,780   1,00   59,77   A   C
ATOM   2068  O     THR   A   133   60,715   13,151   24,937   1,00   59,56   A   O
ATOM   2070  N     SER   A   134   60,867   11,569   26,525   1,00   60,10   A   N
ATOM   2071  CA    SER   A   134   62,303   11,473   26,418   1,00   60,32   A   C
ATOM   2073  CB    SER   A   134   62,959   12,608   27,207   1,00   60,91   A   C
ATOM   2076  OG    SER   A   134   62,522   13,879   26,750   1,00   61,32   A   O
ATOM   2078  C     SER   A   134   62,782   10,129   26,950   1,00   59,85   A   C
ATOM   2079  O     SER   A   134   62,249    9,616   27,943   1,00   59,63   A   O
ATOM   2081  N     GLY   A   135   63,784    9,566   26,274   1,00   58,96   A   N
ATOM   2082  CA    GLY   A   135   64,408    8,325   26,707   1,00   58,18   A   C
ATOM   2085  C     GLY   A   135   63,431    7,183   26,835   1,00   57,49   A   C
ATOM   2086  O     GLY   A   135   63,508    6,404   27,779   1,00   57,70   A   O
ATOM   2088  N     GLY   A   136   62,486    7,101   25,904   1,00   56,86   A   N
ATOM   2089  CA    GLY   A   136   61,599    5,942   25,815   1,00   56,44   A   C
ATOM   2092  C     GLY   A   136   60,357    5,924   26,699   1,00   55,76   A   C
ATOM   2093  O     GLY   A   136   59,509    5,038   26,541   1,00   56,25   A   O
ATOM   2095  N     THR   A   137   60,236    6,850   27,649   1,00   54,54   A   N
ATOM   2096  CA    THR   A   137   58,955    6,995   28,366   1,00   53,57   A   C
ATOM   2098  CB    THR   A   137   59,077    6,644   29,867   1,00   53,90   A   C
ATOM   2100  OG1   THR   A   137   60,078    7,457   30,482   1,00   53,59   A   O
ATOM   2102  CG2   THR   A   137   59,413    5,122   30,053   1,00   54,05   A   C
ATOM   2106  C     THR   A   137   58,308    8,377   28,144   1,00   51,96   A   C
ATOM   2107  O     THR   A   137   58,987    9,359   27,885   1,00   51,65   A   O
ATOM   2109  N     ALA   A   138   56,979    8,415   28,186   1,00   50,47   A   N
ATOM   2110  CA    ALA   A   138   56,211    9,652   27,962   1,00   48,82   A   C
ATOM   2112  CB    ALA   A   138   55,270    9,482   26,767   1,00   48,79   A   C
ATOM   2116  C     ALA   A   138   55,415   10,055   29,216   1,00   46,92   A   C
ATOM   2117  O     ALA   A   138   55,007    9,194   30,014   1,00   47,22   A   O
ATOM   2119  N     ALA   A   139   55,214   11,363   29,382   1,00   44,56   A   N
ATOM   2120  CA    ALA   A   139   54,370   11,919   30,454   1,00   42,81   A   C
ATOM   2122  CB    ALA   A   139   55,072   13,098   31,140   1,00   42,04   A   C
ATOM   2126  C     ALA   A   139   53,011   12,359   29,887   1,00   41,02   A   C
ATOM   2127  O     ALA   A   139   52,947   13,069   28,894   1,00   40,89   A   O
ATOM   2129  N     LEU   A   140   51,933   11,908   30,518   1,00   39,64   A   N
ATOM   2130  CA    LEU   A   140   50,577   12,431   30,266   1,00   37,80   A   C
ATOM   2132  CB    LEU   A   140   49,761   11,485   29,394   1,00   37,45   A   C
ATOM   2135  CG    LEU   A   140   49,658   10,102   30,017   1,00   37,70   A   C
ATOM   2137  CD1   LEU   A   140   48,291    9,506   29,868   1,00   38,85   A   C
ATOM   2141  CD2   LEU   A   140   50,695    9,207   29,405   1,00   40,18   A   C
ATOM   2145  C     LEU   A   140   49,884   12,581   31,604   1,00   36,42   A   C
ATOM   2146  O     LEU   A   140   50,363   12,083   32,601   1,00   36,09   A   O
ATOM   2148  N     GLY   A   141   48,747   13,265   31,614   1,00   34,99   A   N
```

```
ATOM   2149  CA   GLY  A  141   48,017   13,511   32,854   1,00   33,65   A   C
ATOM   2152  C    GLY  A  141   46,651   14,183   32,659   1,00   32,45   A   C
ATOM   2153  O    GLY  A  141   46,170   14,375   31,519   1,00   29,54   A   O
ATOM   2155  N    CYS  A  142   46,011   14,500   33,786   1,00   31,15   A   N
ATOM   2156  CA   CYS  A  142   44,724   15,178   33,751   1,00   30,33   A   C
ATOM   2158  CB   CYS  A  142   43,628   14,284   34,275   1,00   30,26   A   C
ATOM   2161  SG   CYS  A  142   43,166   12,996   33,064   1,00   35,05   A   S
ATOM   2163  C    CYS  A  142   44,835   16,394   34,590   1,00   28,59   A   C
ATOM   2164  O    CYS  A  142   45,453   16,369   35,647   1,00   28,39   A   O
ATOM   2166  N    LEU  A  143   44,244   17,461   34,102   1,00   27,31   A   N
ATOM   2167  CA   LEU  A  143   44,138   18,696   34,829   1,00   26,81   A   C
ATOM   2169  CB   LEU  A  143   44,347   19,862   33,883   1,00   25,52   A   C
ATOM   2172  CG   LEU  A  143   44,089   21,265   34,435   1,00   25,10   A   C
ATOM   2174  CD1  LEU  A  143   44,910   21,552   35,637   1,00   21,58   A   C
ATOM   2178  CD2  LEU  A  143   44,324   22,307   33,370   1,00   21,21   A   C
ATOM   2182  C    LEU  A  143   42,704   18,721   35,399   1,00   27,61   A   C
ATOM   2183  O    LEU  A  143   41,730   18,670   34,650   1,00   27,90   A   O
ATOM   2185  N    VAL  A  144   42,613   18,793   36,721   1,00   28,25   A   N
ATOM   2186  CA   VAL  A  144   41,366   18,883   37,442   1,00   28,70   A   C
ATOM   2188  CB   VAL  A  144   41,397   17,916   38,613   1,00   29,11   A   C
ATOM   2190  CG1  VAL  A  144   40,052   17,904   39,310   1,00   28,72   A   C
ATOM   2194  CG2  VAL  A  144   41,722   16,500   38,087   1,00   28,65   A   C
ATOM   2198  C    VAL  A  144   41,178   20,314   37,901   1,00   28,97   A   C
ATOM   2199  O    VAL  A  144   41,780   20,762   38,856   1,00   28,85   A   O
ATOM   2201  N    LYS  A  145   40,335   21,040   37,184   1,00   30,50   A   N
ATOM   2202  CA   LYS  A  145   40,277   22,489   37,275   1,00   31,55   A   C
ATOM   2204  CB   LYS  A  145   40,287   23,053   35,860   1,00   32,31   A   C
ATOM   2207  CG   LYS  A  145   40,551   24,520   35,786   1,00   35,59   A   C
ATOM   2210  CD   LYS  A  145   42,044   24,796   35,726   1,00   39,98   A   C
ATOM   2213  CE   LYS  A  145   42,350   26,288   35,893   1,00   42,00   A   C
ATOM   2216  NZ   LYS  A  145   41,343   27,102   35,108   1,00   44,61   A   N
ATOM   2220  C    LYS  A  145   39,014   23,008   38,003   1,00   31,76   A   C
ATOM   2221  O    LYS  A  145   37,918   22,506   37,784   1,00   30,89   A   O
ATOM   2223  N    ASP  A  146   39,219   24,032   38,828   1,00   32,28   A   N
ATOM   2224  CA   ASP  A  146   38,157   24,823   39,486   1,00   34,30   A   C
ATOM   2226  CB   ASP  A  146   37,449   25,715   38,449   1,00   34,78   A   C
ATOM   2229  CG   ASP  A  146   38,368   26,766   37,863   1,00   35,72   A   C
ATOM   2230  OD1  ASP  A  146   39,365   27,112   38,529   1,00   36,33   A   O
ATOM   2231  OD2  ASP  A  146   38,102   27,233   36,726   1,00   43,62   A   O
ATOM   2232  C    ASP  A  146   37,127   24,015   40,278   1,00   34,71   A   C
ATOM   2233  O    ASP  A  146   35,957   23,980   39,921   1,00   35,87   A   O
ATOM   2235  N    TYR  A  147   37,566   23,347   41,338   1,00   35,41   A   N
ATOM   2236  CA   TYR  A  147   36,647   22,571   42,181   1,00   35,47   A   C
ATOM   2238  CB   TYR  A  147   36,977   21,100   42,139   1,00   34,88   A   C
ATOM   2241  CG   TYR  A  147   38,308   20,745   42,748   1,00   35,13   A   C
ATOM   2242  CD1  TYR  A  147   39,449   20,621   41,958   1,00   34,68   A   C
ATOM   2244  CE1  TYR  A  147   40,677   20,271   42,511   1,00   32,33   A   C
ATOM   2246  CZ   TYR  A  147   40,763   20,042   43,863   1,00   33,42   A   C
ATOM   2247  OH   TYR  A  147   41,970   19,690   44,417   1,00   34,96   A   O
ATOM   2249  CE2  TYR  A  147   39,634   20,143   44,675   1,00   34,52   A   C
ATOM   2251  CD2  TYR  A  147   38,420   20,480   44,112   1,00   34,98   A   C
ATOM   2253  C    TYR  A  147   36,702   23,057   43,625   1,00   35,96   A   C
ATOM   2254  O    TYR  A  147   37,668   23,710   44,024   1,00   35,60   A   O
ATOM   2256  N    PHE  A  148   35,665   22,711   44,399   1,00   36,71   A   N
ATOM   2257  CA   PHE  A  148   35,544   23,197   45,768   1,00   36,98   A   C
ATOM   2259  CB   PHE  A  148   35,059   24,636   45,779   1,00   36,82   A   C
ATOM   2262  CG   PHE  A  148   35,066   25,266   47,142   1,00   38,12   A   C
ATOM   2263  CD1  PHE  A  148   36,248   25,742   47,697   1,00   38,90   A   C
ATOM   2265  CE1  PHE  A  148   36,264   26,357   48,951   1,00   37,29   A   C
ATOM   2267  CZ   PHE  A  148   35,086   26,496   49,650   1,00   38,80   A   C
```

```
ATOM   2269  CE2 PHE A 148   33,896  26,016  49,106  1,00  38,78  A  C
ATOM   2271  CD2 PHE A 148   33,889  25,410  47,864  1,00  37,90  A  C
ATOM   2273  C   PHE A 148   34,612  22,394  46,646  1,00  37,05  A  C
ATOM   2274  O   PHE A 148   33,580  21,893  46,181  1,00  37,39  A  O
ATOM   2276  N   PRO A 149   35,014  22,190  47,915  1,00  36,47  A  N
ATOM   2277  CA  PRO A 149   36,365  22,382  48,468  1,00  35,88  A  C
ATOM   2279  CB  PRO A 149   36,086  22,539  49,958  1,00  36,09  A  C
ATOM   2282  CG  PRO A 149   34,941  21,557  50,187  1,00  36,34  A  C
ATOM   2285  CD  PRO A 149   34,137  21,518  48,886  1,00  36,87  A  C
ATOM   2288  C   PRO A 149   37,149  21,090  48,204  1,00  34,64  A  C
ATOM   2289  O   PRO A 149   36,717  20,281  47,392  1,00  32,91  A  O
ATOM   2290  N   GLU A 150   38,266  20,892  48,888  1,00  34,28  A  N
ATOM   2291  CA  GLU A 150   38,988  19,625  48,840  1,00  34,72  A  C
ATOM   2293  CB  GLU A 150   40,297  19,741  49,619  1,00  35,20  A  C
ATOM   2296  CG  GLU A 150   41,300  20,700  48,984  1,00  36,93  A  C
ATOM   2299  CD  GLU A 150   42,307  19,980  48,108  1,00  37,86  A  C
ATOM   2300  OE1 GLU A 150   41,897  19,126  47,266  1,00  33,67  A  0
ATOM   2301  OE2 GLU A 150   43,516  20,267  48,308  1,00  39,30  A  O
ATOM   2302  C   GLU A 150   38,160  18,509  49,444  1,00  34,81  A  C
ATOM   2303  O   GLU A 150   37,239  18,767  50,208  1,00  35,34  A  0
ATOM   2305  N   PRO A 151   38,481  17,255  49,124  1,00  34,17  A  N
ATOM   2306  CA  PRO A 151   39,481  16,734  48,231  1,00  34,03  A  C
ATOM   2308  CB  PRO A 151   40,061  15,572  49,030  1,00  33,99  A  C
ATOM   2311  CG  PRO A 151   38,825  14,970  49,691  1,00  34,07  A  C
ATOM   2314  CD  PRO A 151   37,937  16,196  49,988  1,00  34,72  A  C
ATOM   2317  C   PRO A 151   38,956  16,140  46,927  1,00  34,11  A  C
ATOM   2318  O   PRO A 151   37,757  15,863  46,783  1,00  33,00  A  O
ATOM   2319  N   VAL A 152   39,915  15,867  46,036  1,00  33,93  A  N
ATOM   2320  CA  VAL A 152   39,700  15,119  44,842  1,00  34,62  A  C
ATOM   2322  CB  VAL A 152   39,997  15,993  43,594  1,00  34,98  A  C
ATOM   2324  CG1 VAL A 152   40,526  15,157  42,404  1,00  33,96  A  C
ATOM   2328  CG2 VAL A 152   38,779  16,768  43,211  1,00  34,31  A  C
ATOM   2332  C   VAL A 152   40,589  13,882  44,838  1,00  35,42  A  C
ATOM   2333  O   VAL A 152   41,704  13,918  45,283  1,00  36,57  A  O
ATOM   2335  N   THR A 153   40,083  12,814  44,267  1,00  36,25  A  N
ATOM   2336  CA  THR A 153   40,765  11,542  44,191  1,00  37,59  A  C
ATOM   2338  CB  THR A 153   39,832  10,452  44,818  1,00  37,54  A  C
ATOM   2340  OG1 THR A 153   40,297  10,161  46,141  1,00  42,31  A  O
ATOM   2342  CG2 THR A 153   39,788   9,177  44,018  1,00  38,59  A  C
ATOM   2346  C   THR A 153   41,017  11,276  42,710  1,00  37,26  A  C
ATOM   2347  O   THR A 153   40,096  11,453  41,915  1,00  37,23  A  0
ATOM   2349  N   VAL A 154   42,234  10,875  42,330  1,00  36,78  A  N
ATOM   2350  CA  VAL A 154   42,487  10,487  40,952  1,00  36,88  A  C
ATOM   2352  CB  VAL A 154   43,441  11,465  40,226  1,00  36,98  A  C
ATOM   2354  CG1 VAL A 154   43,552  11,118  38,731  1,00  34,44  A  C
ATOM   2358  CG2 VAL A 154   42,978  12,889  40,419  1,00  33,14  A  C
ATOM   2362  C   VAL A 154   43,051   9,086  40,915  1,00  38,30  A  C
ATOM   2363  O   VAL A 154   43,966   8,761  41,648  1,00  39,27  A  0
ATOM   2365  N   SER A 156   42,464   8,232  40,100  1,00  39,47  A  N
ATOM   2366  CA  SER A 156   43,099   6,986  39,769  1,00  40,52  A  C
ATOM   2368  CB  SER A 156   42,264   5,816  40,271  1,00  40,65  A  C
ATOM,  2371  OG  SER A 156   40,958   5,848  39,723  1,00  42,45  A  O
ATOM   2373  C   SER A 156   43,237   6,959  38,258  1,00  41,24  A  C
ATOM   2374  O   SER A 156   42,651   7,798  37,561  1,00  41,08  A  O
ATOM   2376  N   TRP A 157   44,022   6,004  37,766  1,00  42,11  A  N
ATOM   2377  CA  TRP A 157   44,193   5,776  36,349  1,00  42,86  A  C
ATOM   2379  CB  TRP A 157   45,638   6,012  35,995  1,00  41,95  A  C
ATOM   2382  CG  TRP A 157   45,990   7,467  36,027  1,00  39,47  A  C
ATOM   2383  CD1 TRP A 157   46,431   8,188  37,096  1,00  36,37  A  C
ATOM   2385  NE1 TRP A 157   46,643   9,489  36,731  1,00  34,76  A  N
```

ATOM	2387	CE2	TRP	A	157	46,342	9,632	35,406	1,00	34,24	A	C
ATOM	2388	CD2	TRP	A	157	45,915	8,377	34,931	1,00	36,62	A	C
ATOM	2389	CE3	TRP	A	157	45,560	8,243	33,575	1,00	35,48	A	C
ATOM	2391	CZ3	TRP	A	157	45,629	9,374	32,753	1,00	36,47	A	C
ATOM	2393	CH2	TRP	A	157	46,051	10,606	33,266	1,00	36,46	A	C
ATOM	2395	CZ2	TRP	A	157	46,410	10,751	34,593	1,00	35,73	A	C
ATOM	2397	C	TRP	A	157	43,760	4,361	35,953	1,00	45,14	A	C
ATOM	2398	O	TRP	A	157	44,081	3,393	36,639	1,00	45,94	A	O
ATOM	2400	N	ASN	A	162	43,024	4,258	34,852	1,00	47,51	A	N
ATOM	2401	CA	ASN	A	162	42,470	2,993	34,389	1,00	49,57	A	C
ATOM	2403	CB	ASN	A	162	43,551	2,152	33,694	1,00	50,11	A	C
ATOM	2406	CG	ASN	A	162	44,105	2,818	32,449	1,00	51,69	A	C
ATOM	2407	OD1	ASN	A	162	43,545	3,800	31,945	1,00	54,04	A	O
ATOM	2408	ND2	ASN	A	162	45,204	2,274	31,929	1,00	52,87	A	N
ATOM	2411	C	ASN	A	162	41,827	2,214	35,536	1,00	50,79	A	C
ATOM	2412	O	ASN	A	162	42,047	1,007	35,693	1,00	51,11	A	O
ATOM	2414	N	SER	A	L63	41,040	2,940	36,329	1,00	52,02	A	N
ATOM	2415	CA	SER	A	163	40,342	2,420	37,490	1,00	52,74	A	C
ATOM	2417	CB	SER	A	L63	39,136	1,609	37,034	1,00	52,90	A	C
ATOM	2420	OG	SER	A	163	38,329	2,379	36,154	1,00	53,87	A	O
ATOM	2422	C	SER	A	L63	41,202	1,593	38,446	1,00	53,22	A	C
ATOM	2423	O	SER	A	L63	40,702	0,648	39,051	1,00	53,74	A	O
ATOM	2425	N	GLY	A	L64	42,474	1,948	38,598	1,00	53,50	A	N
ATOM	2426	CA	GLY	A	L64	43,360	1,250	39,545	1,00	53,85	A	C
ATOM	2429	C	GLY	A	L64	44,380	0,310	38,917	1,00	53,92	A	C
ATOM	2430	O	GLY	A	L64	45,428	0,050	39,500	1,00	54,12	A	O
ATOM	2432	N	ALA	A	L65	44,080	-0,190	37,723	1,00	54,40	A	N
ATOM	2433	CA	ALA	A	L65	45,012	-1,049	36,963	1,00	54,69	A	C
ATOM	2435	CB	ALA	A	L65	44,398	-1,431	35,600	1,00	54,50	A	C
ATOM	2439	C	ALA	A	L65	46,410	-0,444	36,755	1,00	54,81	A	C
ATOM	2440	O	ALA	A	L65	47,398	-1,179	36,652	1,00	54,89	A	0
ATOM	2442	N	LEU	A	L66	46,488	0,886	36,690	1,00	54,73	A	N
ATOM	2443	CA	LEU	A	L66	47,744	1,591	36,485	1,00	54,50	A	C
ATOM	2445	CB	LEU	A	L66	47,620	2,516	35,268	1,00	54,33	A	C
ATOM	2448	CG	LEU	A	L66	48,834	3,336	34,834	1,00	54,33	A	C
ATOM	2450	CD1	LEU	A	L66	50,050	2,441	34,597	1,00	54,69	A	C
ATOM	2454	CD2	LEU	A	L66	48,509	4,152	33,571	1,00	53,54	A	C
ATOM	2458	C	LEU	A	L66	48,046	2,390	37,737	1,00	54,62	A	C
ATOM	2459	O	LEU	A	L66	47,255	3,243	38,140	1,00	54,80	A	O
ATOM	2461	N	THR	A	L67	49,170	2,093	38,375	1,00	54,71	A	N
ATOM	2462	CA	THR	A	L67	49,584	2,810	39,587	1,00	54,59	A	C
ATOM	2464	CB	THR	A	L67	49,391	1,930	40,817	1,00	54,90	A	C
ATOM	2466	OG1	THR	A	L67	50,154	0,731	40,642	1,00	55,75	A	O
ATOM	2468	CG2	THR	A	L67	47,910	1,587	41,022	1,00	54,45	A	C
ATOM	2472	C	THR	A	L67	51,059	3,234	39,556	1,00	54,32	A	C
ATOM	2473	O	THR	A	L67	51,454	4,185	40,237	1,00	54,11	A	O
ATOM	2475	N	SER	A	L68	51,865	2,508	38,780	1,00	54,01	A	N
ATOM	2476	CA	SER	A	L68	53,307	2,774	38,632	1,00	53,44	A	C
ATOM	2478	CB	SER	A	L68	54,007	1,501	38,124	1,00	53,53	A	C
ATOM	2481	OG	SER	A	L68	54,972	1,807	37,133	1,00	54,95	A	O
ATOM	2483	C	SER	A	L68	53,604	3,958	37,693	1,00	52,26	A	C
ATOM	2484	O	SER	A	L68	53,119	4,018	36,573	1,00	51,99	A	O
ATOM	2486	N	GLY	A	L69	54,418	4,891	38,163	1,00	51,56	A	N
ATOM	2487	CA	GLY	A	L69	54,655	6,T47	37,451	1,00	50,90	A	C
ATOM	2490	C	GLY	A	L69	53,600	7,220	37,687	1,00	49,91	A	C
ATOM	2491	O	GLY	A	L69	53,685	8,320	37,134	1,00	50,41	A	O
ATOM	2493	N	VAL	A	L71	52,606	6,918	38,506	1,00	48,81	A	N
ATOM	2494	CA	VAL	A	L71	51,508	7,837	38,726	1,00	48,16	A	C
ATOM	2496	CB	VAL	A	L71	50,244	7,124	39,190	1,00	47,77	A	C
ATOM	2498	CG1	VAL	A	L71	49,172	8,153	39,535	1,00	49,03	A	C

```
ATOM   2502  CG2 VAL   A   171   49,765   6,188   38,115  1,00  48,21   A   C
ATOM   2506  C   VAL   A   171   51,868   8,810   39,799  1,00  47,09   A   C
ATOM   2507  O   VAL   A   171   52,269   8,422   40,877  1,00  47,04   A   O
ATOM   2509  N   HIS   A   172   51,690  10,087   39,535  1,00  46,25   A   N
ATOM   2510  CA  HIS   A   172   51,821  11,025   40,615  1,00  45,20   A   C
ATOM   2512  CB  HIS   A   172   53,209  11,594   40,641  1,00  45,93   A   C
ATOM   2515  CG  HIS   A   172   53,463  12,497   41,805  1,00  47,99   A   C
ATOM   2516  ND1 HIS   A   172   54,593  13,283   41,896  1,00  50,65   A   N
ATOM   2518  CE1 HIS   A   172   54,540  13,988   43,015  1,00  52,66   A   C
ATOM   2520  NE2 HIS   A   172   53,426  13,676   43,659  1,00  51,76   A   N
ATOM   2522  CD2 HIS   A   172   52,738  12,739   42,925  1,00  50,06   A   C
ATOM   2524  C   HIS   A   172   50,769  12,113   40,540  1,00  43,87   A   C
ATOM   2525  O   HIS   A   172   50,699  12,902   39,580  1,00  43,54   A   O
ATOM   2527  N   THR   A   173   49,944  12,133   41,578  1,00  41,94   A   N
ATOM   2528  CA  THR   A   173   48,924  13,136   41,744  1,00  40,21   A   C
ATOM   2530  CB  THR   A   173   47,648  12,454   42,245  1,00  40,25   A   C
ATOM   2532  OG1 THR   A   173   47,157  11,627   41,171  1,00  39,93   A   O
ATOM   2534  CG2 THR   A   173   46,575  13,486   42,695  1,00  38,55   A   C
ATOM   2538  C   THR   A   173   49,454  14,173   42,706  1,00  38,96   A   C
ATOM   2539  O   THR   A   173   49,879  13,829   43,799  1,00  38,92   A   O
ATOM   2541  N   PHE   A   174   49,420  15,433   42,290  1,00  37,48   A   N
ATOM   2542  CA  PHE   A   174   50,044  16,520   43,015  1,00  37,25   A   C
ATOM   2544  CB  PHE   A   174   50,565  17,597   42,053  1,00  37,16   A   C
ATOM   2547  CG  PHE   A   174   51,789  17,182   41,248  1,00  36,29   A   C
ATOM   2548  CD1 PHE   A   174   53,019  17,748   41,498  1,00  36,50   A   C
ATOM   2550  CE1 PHE   A   174   54,137  17,386   40,757  1,00  37,79   A   C
ATOM   2552  CZ  PHE   A   174   54,030  16,420   39,743  1,00  37,21   A   C
ATOM   2554  CE2 PHE   A   174   52,821  15,861   39,480  1,00  37,15   A   C
ATOM   2556  CD2 PHE   A   174   51,690  16,250   40,223  1,00  36,42   A   C
ATOM   2558  C   PHE   A   174   49,087  17,172   43,982  1,00  37,44   A   C
ATOM   2559  O   PHE   A   174   47,900  17,097   43,805  1,00  38,42   A   O
ATOM   2561  N   PRO   A   175   49,611  17,821   45,022  1,00  37,95   A   N
ATOM   2562  CA  PRO   A   175   48,822  18,696   45,876  1,00  37,88   A   C
ATOM   2564  CB  PRO   A   175   49,847  19,180   46,910  1,00  37,69   A   C
ATOM   2567  CG  PRO   A   175   50,771  18,032   47,064  1,00  38,02   A   C
ATOM   2570  CD  PRO   A   175   50,858  17,391   45,692  1,00  38,34   A   C
ATOM   2573  C   PRO   A   175   48,204  19,884   45,145  1,00  37,76   A   C
ATOM   2574  O   PRO   A   175   48,892  20,584   44,403  1,00  38,15   A   O
ATOM   2575  N   ALA   A   176   46,922  20,131   45,407  1,00  37,52   A   N
ATOM   2576  CA  ALA   A   176   46,159  21,163   44,726  1,00  37,53   A   C
ATOM   2578  CB  ALA   A   176   44,706  21,094   45,167  1,00  37,86   A   C
ATOM   2582  C   ALA   A   176   46,703  22,541   45,004  1,00  37,66   A   C
ATOM   2583  O   ALA   A   176   47,319  22,733   46,050  1,00  38,23   A   O
ATOM   2585  N   VAL   A   177   46,508  23,467   44,054  1,00  37,71   A   N
ATOM   2586  CA  VAL   A   177   46,691  24,894   44,275  1,00  38,64   A   C
ATOM   2588  CB  VAL   A   177   47,132  25,735   43,006  1,00  38,04   A   C
ATOM   2590  CG1 VAL   A   177   48,591  25,694   42,824  1,00  38,77   A   C
ATOM   2594  CG2 VAL   A   177   46,397  25,344   41,754  1,00  36,42   A   C
ATOM   2598  C   VAL   A   177   45,361  25,511   44,648  1,00  39,96   A   C
ATOM   2599  O   VAL   A   177   44,329  25,111   44,116  1,00  40,05   A   O
ATOM   2601  N   LEU   A   178   45,394  26,487   45,539  1,00  41,64   A   N
ATOM   2602  CA  LEU   A   178   44,225  27,291   45,825  1,00  43,53   A   C
ATOM   2604  CB  LEU   A   178   44,070  27,544   47,323  1,00  43,53   A   C
ATOM   2607  CG  LEU   A   178   43,081  28,651   47,732  1,00  43,75   A   C
ATOM   2609  CD1 LEU   A   178   41,694  28,474   47,116  1,00  39,85   A   C
ATOM   2613  CD2 LEU   A   178   43,001  28,713   49,273  1,00  42,90   A   C
ATOM   2617  C   LEU   A   178   44,440  28,587   45,090  1,00  44,81   A   C
ATOM   2618  O   LEU   A   178   45,360  29,337   45,414  1,00  44,76   A   O
ATOM   2620  N   GLN   A   179   43,612  28,836   44,081  1,00  46,73   A   N
ATOM   2621  CA  GLN   A   179   43,785  30,020   43,234  1,00  48,30   A   C
```

ATOM	2623	CB	GLN	A	179	43,097	29,819	41,889	1,00	48,66	A	C
ATOM	2626	CG	GLN	A	179	43,510	28,540	41,169	1,00	51,00	A	C
ATOM	2629	CD	GLN	A	179	42,339	27,879	40,458	1,00	55,23	A	C
ATOM	2630	OE1	GLN	A	179	41,888	26,774	40,830	1,00	56,47	A	O
ATOM	2631	NE2	GLN	A	179	41,819	28,563	39,441	1,00	58,08	A	N
ATOM	2634	C	GLN	A	179	43,195	31,221	43,958	1,00	48,85	A	C
ATOM	2635	O	GLN	A	179	42,700	31,071	45,073	1,00	49,39	A	O
ATOM	2637	N	SER	A	180	43,260	32,398	43,328	1,00	49,37	A	N
ATOM	2638	CA	SER	A	180	42,668	33,644	43,863	1,00	49,75	A	C
ATOM	2640	CB	SER	A	180	43,221	34,880	43,129	1,00	50,42	A	C
ATOM	2643	OG	SER	A	180	44,645	34,947	43,206	1,00	52,63	A	O
ATOM	2645	C	SER	A	180	41,145	33,666	43,736	1,00	48,97	A	C
ATOM	2646	O	SER	A	180	40,490	34,491	44,376	1,00	49,47	A	O
ATOM	2648	N	SER	A	182	40,588	32,787	42,901	1,00	47,54	A	N
ATOM	2649	CA	SER	A	182	39,134	32,627	42,807	1,00	46,42	A	C
ATOM	2651	CB	SER	A	182	38,758	31,766	41,593	1,00	46,51	A	C
ATOM	2654	OG	SER	A	182	39,272	30,437	41,709	1,00	45,25	A	O
ATOM	2656	C	SER	A	182	38,531	31,970	44,056	1,00	45,51	A	C
ATOM	2657	O	SER	A	182	37,325	32,045	44,271	1,00	45,61	A	O
ATOM	2659	N	GLY	A	183	39,361	31,301	44,859	1,00	44,71	A	N
ATOM	2660	CA	GLY	A	183	38,864	30,428	45,946	1,00	43,34	A	C
ATOM	2663	C	GLY	A	183	38,599	28,998	45,485	1,00	42,18	A	C
ATOM	2664	O	GLY	A	183	38,154	28,141	46,268	1,00	42,45	A	O
ATOM	2666	N	LEO	A	184	38,848	28,723	44,206	1,00	40,25	A	N
ATOM	2667	CA	LEU	A	184	38,690	27,367	43,717	1,00	37,85	A	C
ATOM	2669	CB	LEU	A	184	38,110	27,332	42,322	1,00	38,11	A	C
ATOM	2672	CG	LEU	A	184	36,645	27,633	42,022	1,00	38,11	A	C
ATOM	2674	CD1	LEU	A	184	35,735	27,738	43,270	1,00	37,05	A	C
ATOM	2678	CD2	LEU	A	184	36,570	28,860	41,150	1,00	38,91	A	C
ATOM	2682	C	LEU	A	184	40,042	26,724	43,710	1,00	35,45	A	C
ATOM	2683	O	LEU	A	184	41,055	27,402	43,658	1,00	33,45	A	O
ATOM	2685	N	TYR	A	185	40,036	25,396	43,808	1,00	33,45	A	N
ATOM	2686	CA	TYR	A	185	41,246	24,619	43,700	1,00	32,03	A	C
ATOM	2688	CB	TYR	A	185	41,170	23,455	44,683	1,00	32,46	A	C
ATOM	2691	CG	TYR	A	185	41,151	23,866	46,151	1,00	33,17	A	C
ATOM	2692	CD1	TYR	A	185	42,328	24,053	46,855	1,00	33,88	A	C
ATOM	2694	CE1	TYR	A	185	42,320	24,402	48,218	1,00	36,18	A	C
ATOM	2696	CZ	TYR	A	185	41,106	24,558	48,880	1,00	36,80	A	C
ATOM	2697	OH	TYR	A	185	41,084	24,926	50,202	1,00	40,44	A	O
ATOM	2699	CE2	TYR	A	185	39,913	24,392	48,194	1,00	37,28	A	C
ATOM	2701	CD2	TYR	A	185	39,941	24,031	46,836	1,00	36,55	A	C
ATOM	2703	C	TYR	A	185	41,426	24,035	42,280	1,00	31,26	A	C
ATOM	2704	O	TYR	A	185	40,449	23,833	41,550	1,00	29,05	A	O
ATOM	2706	N	SER	A	186	42,677	23,713	41,935	1,00	30,50	A	N
ATOM	2707	CA	SER	A	186	42,959	22,830	40,799	1,00	29,55	A	C
ATOM	2709	CB	SER	A	186	43,330	23,643	39,551	1,00	29,57	A	C
ATOM	2712	OG	SER	A	186	42,291	24,539	39,187	1,00	27,51	A	0
ATOM	2714	C	SER	A	186	44,106	21,927	41,163	1,00	29,19	A	C
ATOM	2715	O	SER	A	186	44,993	22,312	41,918	1,00	29,36	A	0
ATOM	2717	N	LEU	A	187	44,088	20,711	40,648	1,00	27,91	A	N
ATOM	2718	CA	LEU	A	187	45,257	19,900	40,753	1,00	28,25	A	C
ATOM	2720	CB	LEU	A	187	45,159	18,923	41,947	1,00	27,44	A	C
ATOM	2723	CG	LEU	A	187	44,172	17,784	41,956	1,00	27,26	A	C
ATOM	2725	CD1	LEU	A	187	44,539	16,753	40,892	1,00	26,78	A	C
ATOM	2729	CD2	LEU	A	187	44,078	17,122	43,406	1,00	23,16	A	C
ATOM	2733	C	LEU	A	187	45,530	19,179	39,449	1,00	28,11	A	C
ATOM	2734	O	LEU	A	187	44,697	19,177	38,551	1,00	28,57	A	O
ATOM	2736	N	SER	A	188	46,705	18,563	39,366	1,00	28,53	A	N
ATOM	2737	CA	SER	A	188	47,044	17,695	38,244	1,00	28,65	A	C
ATOM	2739	CB	SER	A	188	48,149	18,320	37,398	1,00	28,14	A	C

```
ATOM   2742  OG   SER  A  188   47,832   19,654   37,037  1,00  28,40   A  O
ATOM   2744  C    SER  A  188   47,489   16,336   38,745  1,00  30,08   A  C
ATOM   2745  O    SER  A  188   48,057   16,222   39,847  1,00  29,82   A  O
ATOM   2747  N    SER  A  189   47,198   15,316   37,937  1,00  31,52   A  N
ATOM   2748  CA   SER  A  189   47,718   13,974   38,114  1,00  33,54   A  C
ATOM   2750  CB   SER  A  189   46,596   12,985   38,328  1,00  33,55   A  C
ATOM   2753  OG   SER  A  189   47,099   11,699   38,677  1,00  33,88   A  O
ATOM   2755  C    SER  A  189   48,467   13,605   36,846  1,00  35,34   A  C
ATOM   2756  O    SER  A  189   47,986   13,883   35,744  1,00  36,52   A  O
ATOM   2758  N    VAL  A  190   49,654   13,030   36,978  1,00  37,19   A  N
ATOM   2759  CA   VAL  A  190   50,441   12,640   35,795  1,00  38,24   A  C
ATOM   2761  CB   VAL  A  190   51,653   13,508   35,636  1,00  38,65   A  C
ATOM   2763  CG1  VAL  A  190   51,244   14,944   35,367  1,00  38,57   A  C
ATOM   2767  CG2  VAL  A  190   52,530   13,385   36,880  1,00  39,36   A  C
ATOM   2771  C    VAL  A  190   50,949   11,207   35,862  1,00  39,50   A  C
ATOM   2772  O    VAL  A  190   51,289   10,683   36,921  1,00  39,12   A  O
ATOM   2774  N    VAL  A  191   51,011   10,575   34,709  1,00  41,42   A  N
ATOM   2775  CA   VAL  A  191   51,619    9,271   34,628  1,00  43,23   A  C
ATOM   2777  CB   VAL  A  191   50,650    8,152   34,197  1,00  43,54   A  C
ATOM   2779  CG1  VAL  A  191   51,094    6,822   34,819  1,00  44,19   A  C
ATOM   2783  CG2  VAL  A  191   49,232    8,476   34,548  1,00  44,73   A  C
ATOM   2787  C    VAL  A  191   52,708    9,278   33,589  1,00  43,92   A  C
ATOM   2788  O    VAL  A  191   52,539    9,860   32,508  1,00  44,20   A  O
ATOM   2790  N    THR  A  192   53,803    8,591   33,920  1,00  44,90   A  N
ATOM   2791  CA   THR  A  192   54,863    8,274   32,981  1,00  45,28   A  C
ATOM   2793  CB   THR  A  192   56,221    8,500   33,628  1,00  45,44   A  C
ATOM   2795  OG1  THR  A  192   56,178    7,948   34,939  1,00  47,35   A  O
ATOM   2797  CG2  THR  A  192   56,533    9,987   33,737  1,00  44,13   A  C
ATOM   2801  C    THR  A  192   54,690    6,811   32,532  1,00  45,78   A  C
ATOM   2802  O    THR  A  192   54,502    5,893   33,342  1,00  45,42   A  O
ATOM   2804  N    VAL  A  193   54,727    6,622   31,219  1,00  46,88   A  N
ATOM   2805  CA   VAL  A  193   54,436    5,338   30,590  1,00  47,53   A  C
ATOM   2807  CB   VAL  A  193   52,988    5,322   30,066  1,00  47,54   A  C
ATOM   2809  CG1  VAL  A  193   52,028    5,683   31,188  1,00  45,97   A  C
ATOM   2813  CG2  VAL  A  193   52,820    6,274   28,871  1,00  45,32   A  C
ATOM   2817  C    VAL  A  193   55,411    5,126   29,431  1,00  48,94   A  C
ATOM   2818  O    VAL  A  193   56,087    6,067   29,019  1,00  48,97   A  O
ATOM   2820  N    PRO  A  194   55,501    3,897   28,897  1,00  50,66   A  N
ATOM   2821  CA   PRO  A  194   56,483    3,761   27,822  1,00  51,51   A  C
ATOM   2823  CB   PRO  A  194   56,672    2,247   27,688  1,00  51,67   A  C
ATOM   2826  CG   PRO  A  194   56,054    1,648   28,934  1,00  51,74   A  C
ATOM   2829  CD   PRO  A  194   54,936    2,596   29,296  1,00  50,85   A  C
ATOM   2832  C    PRO  A  194   55,928    4,375   26,546  1,00  52,48   A  C
ATOM   2833  O    PRO  A  194   54,757    4,181   26,229  1,00  52,57   A  O
ATOM   2834  N    SER  A  195   56,765    5,117   25,833  1,00  53,46   A  N
ATOM   2835  CA   SER  A  195   56,350    5,804   24,624  1,00  54,43   A  C
ATOM   2837  CB   SER  A  195   57,506    6,657   24,067  1,00  54,68   A  C
ATOM   2840  OG   SER  A  195   58,618    5,861   23,636  1,00  55,03   A  O
ATOM   2842  C    SER  A  195   55,834    4,831   23,562  1,00  55,33   A  C
ATOM   2843  O    SER  A  195   55,063    5,221   22,684  1,00  55,67   A  O
ATOM   2845  N    SER  A  196   56,250    3,570   23,639  1,00  56,25   A  N
ATOM   2846  CA   SER  A  196   55,779    2,549   22,704  1,00  57,19   A  C
ATOM   2848  CB   SER  A  196   56,653    1,293   22,801  1,00  57,17   A  C
ATOM   2851  OG   SER  A  196   56,632    0,752   24,117  1,00  58,27   A  O
ATOM   2853  C    SER  A  196   54,308    2,179   22,932  1,00  57,70   A  C
ATOM   2854  O    SER  A  196   53,650    1,701   22,018  1,00  58,48   A  O
ATOM   2856  N    SER  A  197   53,792    2,399   24,140  1,00  57,95   A  N
ATOM   2857  CA   SER  A  197   52,386    2,105   24,447  1,00  57,75   A  C
ATOM   2859  CB   SER  A  197   52,172    2,099   25,970  1,00  58,04   A  C
ATOM   2862  OG   SER  A  197   52,184    3,415   26,520  1,00  55,63   A  O
```

ATOM	2864	C	SER	A	197	51,364	3,073	23,808	1,00	58,21	A	C
ATOM	2865	O	SER	A	197	50,173	2,762	23,741	1,00	58,03	A	O
ATOM	2867	N	LEU	A	198	51,817	4,238	23,347	1,00	58,57	A	N
ATOM	2868	CA	LEU	A	198	50,905	5,359	23,126	1,00	58,78	A	C
ATOM	2870	CB	LEU	A	198	51,670	6,630	22,759	1,00	58,34	A	C
ATOM	2873	CG	LEU	A	198	52,376	7,299	23,940	1,00	58,43	A	C
ATOM	2875	CD1	LEU	A	198	53,091	8,555	23,466	1,00	58,44	A	C
ATOM	2879	CD2	LEU	A	198	51,405	7,636	25,085	1,00	58,02	A	C
ATOM	2883	C	LEU	A	198	49,797	5,100	22,112	1,00	59,28	A	C
ATOM	2884	O	LEU	A	198	48,676	5,564	22,299	1,00	59,87	A	O
ATOM	2886	N	GLY	A	199	50,098	4,374	21,045	1,00	59,86	A	N
ATOM	2887	CA	GLY	A	199	49,072	4,020	20,041	1,00	60,01	A	C
ATOM	2890	C	GLY	A	199	48,116	2,900	20,456	1,00	59,84	A	C
ATOM	2891	O	GLY	A	199	46,926	2,899	20,093	1,00	60,21	A	O
ATOM	2893	N	THF	A	200	48,629	1,954	21,233	1,00	59,41	A	N
ATOM	2894	CA	THF	A	200	47,884	0,759	21,572	1,00	59,01	A	C
ATOM	2896	CB	THF	A	200	48,835	-0,455	21,619	1,00	59,18	A	C
ATOM	2898	OG1	THF	A	200	49,855	-0,234	22,600	1,00	58,53	A	O
ATOM	2900	CG2	THF	A	200	49,493	-0,653	20,244	1,00	59,07	A	C
ATOM	2904	C	THF	A	200	47,131	0,879	22,893	1,00	58,54	A	C
ATOM	2905	O	THF	A	200	45,987	0,441	22,996	1,00	58,94	A	O
ATOM	2907	N	GLN	A	203	47,764	1,483	23,895	1,00	57,60	A	N
ATOM	2908	CA	GLN	A	203	47,238	1,462	25,251	1,00	56,60	A	C
ATOM	2910	CB	GLN	A	203	48,388	1,432	26,255	1,00	57,20	A	C
ATOM	2913	CG	GLN	A	203	47,946	1,232	27,709	1,00	57,95	A	C
ATOM	2916	CD	GLN	A	203	47,283	-0,110	27,933	1,00	59,41	A	C
ATOM	2917	OE1	GLN	A	203	47,692	-1,120	27,346	1,00	60,68	A	O
ATOM	2918	NE2	GLN	A	203	46,255	-0,133	28,781	1,00	58,11	A	N
ATOM	2921	C	GLN	A	203	46,333	2,656	25,532	1,00	55,31	A	C
ATOM	2922	O	GLN	A	203	46,639	3,788	25,149	1,00	54,76	A	O
ATOM	2924	N	THR	A	205	45,219	2,376	26,206	1,00	53,59	A	N
ATOM	2925	CA	THR	A	205	44,258	3,390	26,608	1,00	52,37	A	C
ATOM	2927	CB	THR	A	205	42,806	2,851	26,603	1,00	52,38	A	C
ATOM	2929	OG1	THR	A	205	42,426	2,514	25,264	1,00	53,77	A	O
ATOM	2931	CG2	THR	A	205	41,820	3,889	27,135	1,00	51,79	A	C
ATOM	2935	C	THR	A	205	44,581	3,847	28,007	1,00	50,81	A	C
ATOM	2936	O	THR	A	205	44,770	3,034	28,904	1,00	51,51	A	O
ATOM	2938	N	TYR	A	206	44,608	5,160	28,192	1,00	49,17	A	N
ATOM	2939	CA	TYR	A	206	44,823	5,779	29,506	1,00	47,52	A	C
ATOM	2941	CB	TYR	A	206	46,149	6,542	29,494	1,00	47,49	A	C
ATOM	2944	CG	TYR	A	206	47,352	5,651	29,269	1,00	47,87	A	C
ATOM	2945	CD1	TYR	A	206	47,869	4,880	30,310	1,00	49,10	A	C
ATOM	2947	CE1	TYR	A	206	48,977	4,038	30,123	1,00	49,38	A	C
ATOM	2949	CZ	TYR	A	206	49,584	3,974	28,895	1,00	49,15	A	C
ATOM	2950	OH	TYR	A	206	50,679	3,153	28,741	1,00	50,12	A	O
ATOM	2952	CE2	TYR	A	206	49,090	4,737	27,829	1,00	49,58	A	C
ATOM	2954	CD2	TYR	A	206	47,974	5,575	28,026	1,00	47,62	A	C
ATOM	2956	C	TYR	A	206	43,650	6,710	29,874	1,00	45,57	A	C
ATOM	2957	O	TYR	A	206	43,301	7,624	29,118	1,00	45,93	A	O
ATOM	2959	N	ILE	A	207	43,040	6,454	31,028	1,00	43,19	A	N
ATOM	2960	CA	ILE	A	207	41,858	7,176	31,480	1,00	41,35	A	C
ATOM	2962	CB	ILE	A	207	40,570	6,297	31,384	1,00	41,54	A	C
ATOM	2964	CG1	ILE	A	207	40,376	5,740	29,966	1,00	42,09	A	C
ATOM	2967	CD1	ILE	A	207	39,115	4,871	29,800	1,00	42,38	A	C
ATOM	2971	CG2	ILE	A	207	39,333	7,091	31,795	1,00	40,33	A	C
ATOM	2975	C	ILE	A	207	42,089	7,547	32,924	1,00	39,54	A	C
ATOM	2976	O	ILE	A	207	42,430	6,689	33,730	1,00	38,87	A	O
ATOM	2978	N	CYS	A	208	41,948	8,822	33,251	1,00	37,90	A	N
ATOM	2979	CA	CYS	A	208	42,012	9,236	34,648	1,00	37,10	A	C
ATOM	2981	CB	CYS	A	208	42,637	10,607	34,811	1,00	36,36	A	C

ATOM	2984	SG	CYS	A	208	41,723	11,907	34,041	1,00	35,33	A	S
ATOM	2986	C	CYS	A	208	40,596	9,229	35,191	1,00	36,90	A	C
ATOM	2987	O	CYS	A	208	39,679	9,669	34,502	1,00	37,27	A	O
ATOM	2989	N	ASN	A	209	40,420	8,677	36,386	1,00	36,32	A	N
ATOM	2990	CA	ASN	A	209	39,114	8,621	37,041	1,00	36,32	A	C
ATOM	2992	CB	ASN	A	209	38,764	7,196	37,533	1,00	35,75	A	C
ATOM	2995	CG	ASN	A	209	39,364	6,096	36,681	1,00	37,43	A	C
ATOM	2996	OD1	ASN	A	209	40,440	5,558	37,004	1,00	39,73	A	O
ATOM	2997	ND2	ASN	A	209	38,690	5,758	35,575	1,00	38,53	A	N
ATOM	3000	C	ASN	A	209	39,190	9,608	38,218	1,00	36,02	A	C
ATOM	3001	O	ASN	A	209	39,915	9,365	39,199	1,00	36,41	A	O
ATOM	3003	N	VAL	A	210	38,471	10,725	38,094	1,00	35,83	A	N
ATOM	3004	CA	VAL	A	210	38,540	11,845	39,032	1,00	35,28	A	C
ATOM	3006	CB	VAL	A	210	38,663	13,181	38,268	1,00	35,64	A	C
ATOM	3008	CG1	VAL	A	210	38,638	14,353	39,190	1,00	34,63	A	C
ATOM	3012	CG2	VAL	A	210	39,943	13,224	37,459	1,00	34,39	A	C
ATOM	3016	C	VAL	A	210	37,253	11,837	39,859	1,00	36,73	A	C
ATOM	3017	O	VAL	A	210	36,143	11,806	39,299	1,00	36,58	A	O
ATOM	3019	N	ASN	A	211	37,395	11,824	41,184	1,00	36,90	A	N
ATOM	3020	CA	ASN	A	211	36,247	11,765	42,089	1,00	37,19	A	C
ATOM	3022	CB	ASN	A	211	36,229	10,424	42,871	1,00	38,09	A	C
ATOM	3025	CG	ASN	A	211	34,922	10,213	43,700	1,00	41,74	A	C
ATOM	3026	OD1	ASN	A	211	33,867	10,793	43,406	1,00	45,98	A	O
ATOM	3027	ND2	ASN	A	211	35,009	9,379	44,748	1,00	45,29	A	N
ATOM	3030	C	ASN	A	211	36,307	12,993	42,986	1,00	36,21	A	C
ATOM	3031	O	ASN	A	211	37,356	13,301	43,591	1,00	35,01	A	O
ATOM	3033	N	HIS	A	212	35,213	13,752	42,969	1,00	34,89	A	N
ATOM	3034	CA	HIS	A	212	35,018	14,871	43,855	1,00	34,21	A	C
ATOM	3036	CB	HIS	A	212	34,874	16,147	43,068	1,00	33,97	A	C
ATOM	3039	CG	HIS	A	212	34,728	17,361	43,915	1,00	32,77	A	C
ATOM	3040	ND1	HIS	A	212	33,667	18,230	43,787	1,00	30,85	A	N
ATOM	3042	CE1	HIS	A	212	33,820	19,231	44,635	1,00	30,11	A	C
ATOM	3044	NE2	HIS	A	212	34,938	19,044	45,311	1,00	30,56	A	N
ATOM	3046	CD2	HIS	A	212	35,521	17,872	44,888	1,00	32,97	A	C
ATOM	3048	C	HIS	A	212	33,759	14,638	44,674	1,00	35,00	A	C
ATOM	3049	O	HIS	A	212	32,688	15,150	44,325	1,00	34,75	A	O
ATOM	3051	N	LYS	A	213	33,911	13,884	45,775	1,00	35,75	A	N
ATOM	3052	CA	LYS	A	213	32,805	13,533	46,687	1,00	36,62	A	C
ATOM	3054	CB	LYS	A	213	33,301	12,824	47,974	1,00	37,38	A	C
ATOM	3057	CG	LYS	A	213	33,755	11,354	47,801	1,00	38,37	A	C
ATOM	3063	C	LYS	A	213	31,891	14,682	47,075	1,00	36,18	A	C
ATOM	3064	O	LYS	A	213	30,685	14,533	46,954	1,00	36,26	A	O
ATOM	3066	N	PRO	A	214	32,439	15,836	47,501	1,00	36,50	A	N
ATOM	3067	CA	PRO	A	214	31,570	16,946	47,956	1,00	36,18	A	C
ATOM	3069	CB	PRO	A	214	32,535	18,106	48,128	1,00	36,05	A	C
ATOM	3072	CG	PRO	A	214	33,855	17,517	48,301	1,00	36,04	A	C
ATOM	3075	CD	PRO	A	214	33,867	16,170	47,641	1,00	36,74	A	C
ATOM	3078	C	PRO	A	214	30,456	17,359	46,978	1,00	37,17	A	C
ATOM	3079	O	PRO	A	214	29,382	17,764	47,419	1,00	37,50	A	O
ATOM	3080	N	SER	A	215	30,723	17,290	45,671	1,00	37,38	A	N
ATOM	3081	CA	SER	A	215	29,761	17,682	44,626	1,00	36,92	A	C
ATOM	3083	CB	SER	A	215	30,490	18,443	43,513	1,00	37,59	A	C
ATOM	3086	OG	SER	A	215	31,327	17,564	42,757	1,00	32,55	A	O
ATOM	3088	C	SER	A	215	29,130	16,441	43,994	1,00	37,81	A	C
ATOM	3089	O	SER	A	215	28,434	16,538	43,002	1,00	38,49	A	O
ATOM	3091	N	ASN	A	216	29,442	15,275	44,537	1,00	38,20	A	N
ATOM	3092	CA	ASN	A	216	28,995	14,004	44,007	1,00	38,72	A	C
ATOM	3094	CB	ASN	A	216	27,504	13,857	44,283	1,00	39,22	A	C
ATOM	3097	CG	ASN	A	216	27,206	13,643	45,738	1,00	40,12	A	C
ATOM	3098	OD1	ASN	A	216	27,595	12,624	46,337	1,00	40,63	A	O

```
ATOM   3099  ND2 ASN A 216  26,497  14,589  46,318  1,00  42,23   A   N
ATOM   3102  C   ASN A 216  29,307  13,793  42,524  1,00  38,81   A   C
ATOM   3103  O   ASN A 216  28,516  13,197  41,778  1,00  38,88   A   O
ATOM   3105  N   THR A 217  30,483  14,259  42,115  1,00  38,80   A   N
ATOM   3106  CA  THR A 217  30,899  14,228  40,728  1,00  37,87   A   C
ATOM   3108  CB  THR A 217  31,423  15,583  40,308  1,00  37,09   A   C
ATOM   3110  OG1 THR A 217  30,394  16,537  40,461  1,00  35,10   A   O
ATOM   3112  CG2 THR A 217  31,849  15,577  38,861  1,00  36,87   A   C
ATOM   3116  C   THR A 217  32,009  13,214  40,527  1,00  38,45   A   C
ATOM   3117  O   THR A 217  32,945  13,137  41,313  1,00  37,98   A   O
ATOM   3119  N   LYS A 218  31,908  12,448  39,458  1,00  38,91   A   N
ATOM   3120  CA  LYS A 218  32,979  11,548  39,085  1,00  40,05   A   C
ATOM   3122  CB  LYS A 218  32,606  10,113  39,421  1,00  40,89   A   C
ATOM   3125  CG  LYS A 218  33,752   9,259  39,913  1,00  44,54   A   C
ATOM   3128  CD  LYS A 218  33,300   7,867  40,424  1,00  47,50   A   C
ATOM   3131  CE  LYS A 218  32,157   7,974  41,469  1,00  50,32   A   C
ATOM   3134  NZ  LYS A 218  32,081   6,831  42,464  1,00  49,31   A   N
ATOM   3138  C   LYS A 218  33,159  11,754  37,597  1,00  40,02   A   C
ATOM   3139  O   LYS A 218  32,177  11,726  36,843  1,00  40,14   A   O
ATOM   3141  N   VAL A 219  34,389  12,034  37,177  1,00  39,58   A   N
ATOM   3142  CA  VAL A 219  34,676  12,264  35,768  1,00  38,80   A   C
ATOM   3144  CB  VAL A 219  35,149  13,679  35,522  1,00  38,41   A   C
ATOM   3146  CG1 VAL A 219  35,420  13,900  34,014  1,00  36,36   A   C
ATOM   3150  CG2 VAL A 219  34,138  14,654  36,046  1,00  37,51   A   C
ATOM   3154  C   VAL A 219  35,745  11,305  35,287  1,00  39,14   A   C
ATOM   3155  O   VAL A 219  36,779  11,201  35,915  1,00  39,93   A   O
ATOM   3157  N   ASP A 220  35,474  10,585  34,196  1,00  39,03   A   N
ATOM   3158  CA  ASP A 220  36,492   9,793  33,516  1,00  39,30   A   C
ATOM   3160  CB  ASP A 220  35,966   8,415  33,126  1,00  39,44   A   C
ATOM   3163  CG  ASP A 220  35,668   7,524  34,326  1,00  40,84   A   C
ATOM   3164  OD1 ASP A 220  34,724   6,710  34,211  1,00  43,99   A   O
ATOM   3165  OD2 ASP A 220  36,362   7,622  35,366  1,00  41,76   A   O
ATOM   3166  C   ASP A 220  36,914  10,519  32,231  1,00  39,45   A   C
ATOM   3167  O   ASP A 220  36,065  10,939  31,441  1,00  39,26   A   O
ATOM   3169  N   LYS A 221  38,223  10,621  32,013  1,00  39,11   A   N
ATOM   3170  CA  LYS A 221  38,775  11,329  30,868  1,00  39,15   A   C
ATOM   3172  CB  LYS A 221  39,438  12,622  31,318  1,00  39,33   A   C
ATOM   3175  CG  LYS A 221  39,665  13,604  30,220  1,00  41,19   A   C
ATOM   3178  CD  LYS A 221  38,336  14,233  29,812  1,00  43,37   A   C
ATOM   3181  CE  LYS A 221  38,454  15,074  28,592  1,00  43,33   A   C
ATOM   3184  NZ  LYS A 221  37,109  15,545  28,229  1,00  44,90   A   N
ATOM   3188  C   LYS A 221  39,794  10,469  30,172  1,00  39,04   A   C
ATOM   3189  O   LYS A 221  40,817  10,116  30,755  1,00  39,33   A   O
ATOM   3191  N   LYS A 222  39,505  10,111  28,933  1,00  39,29   A   N
ATOM   3192  CA  LYS A 222  40,488   9,451  28,087  1,00  40,11   A   C
ATOM   3194  CB  LYS A 222  39,838   8,770  26,872  1,00  40,66   A   C
ATOM   3197  CG  LYS A 222  40,741   7,758  26,169  1,00  42,54   A   C
ATOM   3200  CD  LYS A 222  39,955   6,800  25,257  1,00  46,18   A   C
ATOM   3203  CE  LYS A 222  40,887   6,033  24,286  1,00  47,18   A   C
ATOM   3206  NZ  LYS A 222  41,507   6,944  23,271  1,00  47,46   A   N
ATOM   3210  C   LYS A 222  41,527  10,491  27,665  1,00  39,30   A   C
ATOM   3211  O   LYS A 222  41,189  11,604  27,250  1,00  39,34   A   O
ATOM   3213  N   VAL A 225  42,790  10,146  27,860  1,00  38,84   A   N
ATOM   3214  CA  VAL A 225  43,887  11,008  27,459  1,00  38,59   A   C
ATOM   3216  CB  VAL A 225  44,891  11,208  28,587  1,00  37,98   A   C
ATOM   3218  CG1 VAL A 225  45,930  12,195  28,127  1,00  36,73   A   C
ATOM   3222  CG2 VAL A 225  44,194  11,671  29,875  1,00  36,08   A   C
ATOM   3226  C   VAL A 225  44,593  10,344  26,278  1,00  39,53   A   C
ATOM   3227  O   VAL A 225  45,068   9,223  26,382  1,00  38,94   A   O
ATOM   3229  N   GLU A 226  44,639  11,033  25,151  1,00  41,52   A   N
```

```
ATOM   3230  CA   GLU  A   226   45,255   10,492   23,947  1,00  42,73   A   C
ATOM   3232  CB   GLU  A   226   44,175   10,023   22,962  1,00  43,03   A   C
ATOM   3235  CG   GLU  A   226   43,249   11,101   22,399  1,00  45,15   A   C
ATOM   3238  CD   GLU  A   226   41,977   10,513   21,759  1,00  48,86   A   C
ATOM   3239  OE1  GLU  A   226   41,684    9,314   21,987  1,00  50,60   A   O
ATOM   3240  OE2  GLU  A   226   41,251   11,255   21,052  1,00  51,16   A   O
ATOM   3241  C    GLU  A   226   46,226   11,530   23,371  1,00  43,43   A   C
ATOM   3242  O    GLU  A   226   46,174   12,688   23,754  1,00  42,89   A   O
ATOM   3244  N    PRO  A   227   47,141   11,104   22,471  1,00  44,31   A   N
ATOM   3245  CA   PRO  A   227   48,228   11,956   21,987  1,00  44,04   A   C
ATOM   3247  CB   PRO  A   227   48,986   11,018   21,047  1,00  44,16   A   C
ATOM   3250  CG   PRO  A   227   48,797    9,688   21,643  1,00  44,05   A   C
ATOM   3253  CD   PRO  A   227   47,345    9,700   22,051  1,00  44,59   A   C
ATOM   3256  C    PRO  A   227   47,794   13,215   21,265  1,00  43,96   A   C
ATOM   3257  O    PRO  A   227   46,753   13,184   20,632  1,00  44,44   A   O
TER
ATOM   3258  N    LEU  B     4   49,940   24,507   76,812  1,00  48,76   B   N
ATOM   3259  CA   LEU  B     4   51,276   23,846   76,911  1,00  49,16   B   C
ATOM   3261  CB   LEU  B     4   51,151   22,322   76,877  1,00  48,29   B   C
ATOM   3264  CG   LEU  B     4   50,109   21,688   77,794  1,00  48,03   B   C
ATOM   3266  CD1  LEU  B     4   50,118   20,137   77,692  1,00  44,08   B   C
ATOM   3270  CD2  LEU  B     4   50,326   22,148   79,244  1,00  47,12   B   C
ATOM   3274  C    LEU  B     4   52,207   24,302   75,792  1,00  49,87   B   C
ATOM   3275  O    LEU  B     4   51,745   24,739   74,727  1,00  50,29   B   O
ATOM   3279  N    THR  B     5   53,518   24,179   76,030  1,00  50,57   B   N
ATOM   3280  CA   THR  B     5   54,536   24,703   75,093  1,00  51,11   B   C
ATOM   3282  CB   THR  B     5   55,298   25,902   75,687  1,00  51,06   B   C
ATOM   3284  OG1  THR  B     5   54,360   26,926   76,033  1,00  51,02   B   O
ATOM   3286  CG2  THR  B     5   56,274   26,455   74,684  1,00  50,93   B   C
ATOM   3290  C    THR  B     5   55,540   23,642   74,661  1,00  51,31   B   C
ATOM   3291  O    THR  B     5   56,221   23,040   75,483  1,00  51,33   B   O
ATOM   3293  N    GLN  B     6   55,600   23,421   73,354  1,00  51,60   B   N
ATOM   3294  CA   GLN  B     6   56,542   22,512   72,760  1,00  51,71   B   C
ATOM   3296  CB   GLN  B     6   55,826   21,382   72,008  1,00  51,57   B   C
ATOM   3299  CG   GLN  B     6   54,779   20,607   72,796  1,00  51,12   B   C
ATOM   3302  CD   GLN  B     6   54,028   19,581   71,937  1,00  49,07   B   C
ATOM   3303  OE1  GLN  B     6   52,792   19,601   71,863  1,00  48,04   B   O
ATOM   3304  NE2  GLN  B     6   54,767   18,700   71,283  1,00  46,66   B   N
ATOM   3307  C    GLN  B     6   57,357   23,332   71,789  1,00  52,16   B   C
ATOM   3308  O    GLN  B     6   56,972   24,437   71,437  1,00  52,51   B   O
ATOM   3310  N    PRO  B     7   58,504   22,809   71,361  1,00  52,87   B   N
ATOM   3311  CA   PRO  B     7   59,194   23,458   70,250  1,00  53,41   B   C
ATOM   3313  CB   PRO  B     7   60,546   22,741   70,215  1,00  53,38   B   C
ATOM   3316  CG   PRO  B     7   60,294   21,413   70,868  1,00  52,89   B   C
ATOM   3319  CD   PRO  B     7   59,233   21,637   71,878  1,00  52,88   B   C
ATOM   3322  C    PRO  B     7   58,423   23,218   68,950  1,00  53,75   B   C
ATOM   3323  O    PRO  B     7   57,823   22,147   68,801  1,00  53,64   B   O
ATOM   3324  N    PRO  B     8   58,412   24,205   68,031  1,00  54,30   B   N
ATOM   3325  CA   PRO  B     8   57,741   23,986   66,744  1,00  54,41   B   C
ATOM   3327  CB   PRO  B     8   57,957   25,301   65,988  1,00  54,43   B   C
ATOM   3330  CG   PRO  B     8   58,249   26,329   67,050  1,00  54,93   B   C
ATOM   3333  CD   PRO  B     8   58,921   25,587   68,169  1,00  54,64   B   C
ATOM   3336  C    PRO  B     8   58,332   22,825   65,953  1,00  54,73   B   C
ATOM   3337  O    PRO  B     8   57,591   22,073   65,309  1,00  54,79   B   O
ATOM   3338  N    SER  B     9   59,653   22,677   66,012  1,00  55,05   B   N
ATOM   3339  CA   SER  B     9   60,348   21,728   65,163  1,00  55,23   B   C
ATOM   3341  CB   SER  B     9   60,908   22,445   63,943  1,00  55,58   B   C
ATOM   3344  OG   SER  B     9   62,253   22,822   64,185  1,00  56,74   B   O
ATOM   3346  C    SER  B     9   61,499   21,015   65,867  1,00  55,11   B   C
ATOM   3347  O    SER  B     9   62,083   21,532   66,801  1,00  54,24   B   O
```

ATOM	3349	N	VAL	B	11	61,809	19,816	65,382	1,00	55,34	B	N
ATOM	3350	CA	VAL	B	11	62,950	19,056	65,833	1,00	55,75	B	C
ATOM	3352	CB	VAL	B	11	62,606	18,236	67,085	1,00	55,81	B	C
ATOM	3354	CG1	VAL	B	11	63,687	17,225	67,374	1,00	56,17	B	C
ATOM	3358	CG2	VAL	B	11	62,430	19,161	68,282	1,00	56,72	B	C
ATOM	3362	C	VAL	B	11	63,406	18,139	64,695	1,00	56,19	B	C
ATOM	3363	O	VAL	B	11	62,579	17,587	63,959	1,00	56,26	B	O
ATOM	3365	N	SER	B	12	64,721	17,980	64,562	1,00	56,88	B	N
ATOM	3366	CA	SER	B	12	65,336	17,314	63,404	1,00	57,56	B	C
ATOM	3368	CB	SER	B	12	65,946	18,364	62,470	1,00	57,29	B	C
ATOM	3371	OG	SER	B	12	65,160	19,539	62,465	1,00	58,47	B	O
ATOM	3373	C	SER	B	12	66,435	16,374	63,853	1,00	57,73	B	C
ATOM	3374	O	SER	B	12	67,095	16,645	64,842	1,00	57,98	B	O
ATOM	3376	N	ALA	B	13	66,631	15,274	63,135	1,00	58,21	B	N
ATOM	3377	CA	ALA	B	13	67,784	14,391	63,377	1,00	58,73	B	C
ATOM	3379	CB	ALA	B	13	67,716	13,749	64,780	1,00	58,14	B	C
ATOM	3383	C	ALA	B	13	67,902	13,319	62,290	1,00	59,00	B	C
ATOM	3384	O	ALA	B	13	66,940	13,052	61,583	1,00	59,16	B	O
ATOM	3386	N	ALA	B	14	69,093	12,733	62,159	1,00	59,55	B	N
ATOM	3387	CA	ALA	B	14	69,353	11,669	61,187	1,00	60,03	B	C
ATOM	3389	CB	ALA	B	14	70,856	11,429	61,053	1,00	60,06	B	C
ATOM	3393	C	ALA	B	14	68,691	10,374	61,612	1,00	60,49	B	C
ATOM	3394	O	ALA	B	14	68,527	10,133	62,813	1,00	60,54	B	O
ATOM	3396	N	PRO	B	15	68,343	9,517	60,639	1,00	60,99	B	N
ATOM	3397	CA	PRO	B	15	67,902	8,167	60,996	1,00	61,63	B	C
ATOM	3399	CB	PRO	B	15	67,873	7,420	59,657	1,00	61,49	B	C
ATOM	3402	CG	PRO	B	15	67,762	8,488	58,614	1,00	61,60	B	C
ATOM	3405	CD	PRO	B	15	68,388	9,731	59,182	1,00	60,99	B	C
ATOM	3408	C	PRO	B	15	68,899	7,520	61,945	1,00	62,31	B	C
ATOM	3409	O	PRO	B	15	70,097	7,773	61,835	1,00	62,55	B	O
ATOM	3410	N	GLY	B	16	68,405	6,722	62,886	1,00	62,99	B	N
ATOM	3411	CA	GLY	B	16	69,259	6,045	63,850	1,00	63,27	B	C
ATOM	3414	C	GLY	B	16	69,430	6,807	65,152	1,00	63,71	B	C
ATOM	3415	O	GLY	B	16	69,493	6,186	66,219	1,00	64,37	B	O
ATOM	3417	N	GLN	B	17	69,506	8,137	65,084	1,00	63,63	B	N
ATOM	3418	CA	GLN	B	17	69,690	8,957	66,286	1,00	63,84	B	C
ATOM	3420	CB	GLN	B	17	69,956	10,436	65,931	1,00	63,94	B	C
ATOM	3423	CG	GLN	B	17	71,359	10,721	65,412	1,00	65,42	B	C
ATOM	3426	CD	GLN	B	17	71,745	12,200	65,511	1,00	67,33	D	C
ATOM	3427	OE1	GLN	B	17	70,974	13,087	65,129	1,00	68,04	B	A
ATOM	3428	NE2	GLN	B	17	72,954	12,466	66,020	1,00	67,21	B	N
ATOM	3431	C	GLN	B	17	68,500	8,881	67,242	1,00	63,49	B	C
ATOM	3432	O	GLN	B	17	67,442	8,333	66,917	1,00	63,25	B	G
ATOM	3434	N	LYS	B	18	68,713	9,441	68,430	1,00	63,45	B	N
ATOM	3435	CA	LYS	B	18	67,699	9,562	69,459	1,00	63,18	B	C
ATOM	3437	CB	LYS	B	18	68,270	9,140	70,827	1,00	63,24	B	C
ATOM	3440	CG	LYS	B	18	67,478	9,625	72,045	1,00	63,34	B	C
ATOM	3446	C	LYS	B	18	67,231	11,023	69,458	1,00	62,83	B	C
ATOM	3447	O	LYS	B	18	68,046	11,935	69,292	1,00	62,68	B	O
ATOM	3449	N	VAL	B	19	65,921	11,234	69,626	1,00	62,05	B	N
ATOM	3450	CA	VAL	B	19	65,342	12,581	69,612	1,00	61,60	B	C
ATOM	3452	CB	VAL	B	19	64,407	12,805	68,389	1,00	61,71	B	C
ATOM	3454	CG1	VAL	B	19	64,481	14,260	67,942	1,00	61,90	B	C
ATOM	3458	CG2	VAL	B	19	64,769	11,873	67,242	1,00	61,49	B	C
ATOM	3462	C	VAL	B	19	64,528	12,841	70,877	1,00	60,79	B	C
ATOM	3463	O	VAL	B	19	64,019	11,905	71,490	1,00	61,09	B	O
ATOM	3465	N	THR	B	20	64,391	14,113	71,240	1,00	59,79	B	N
ATOM	3466	CA	THR	B	20	63,705	14,489	72,463	1,00	59,07	B	C
ATOM	3468	CB	THR	B	20	64,728	14,674	73,619	1,00	59,12	B	C
ATOM	3470	OG1	THR	B	20	64,357	13,842	74,723	1,00	58,55	B	O

ATOM	3472	CG2	THR	B	20	64,846	16,135	74,072	1,00	58,28	B	C
ATOM	3476	C	THR	B	20	62,844	15,750	72,273	1,00	58,86	B	C
ATOM	3477	O	THR	B	20	63,315	16,772	71,758	1,00	58,67	B	O
ATOM	3479	N	ILE	B	21	61,583	15,670	72,710	1,00	58,34	B	N
ATOM	3480	CA	ILE	B	21	60,621	16,762	72,551	1,00	57,78	B	C
ATOM	3482	CB	ILE	B	21	59,389	16,323	71,686	1,00	57,84	B	C
ATOM	3484	CG1	ILE	B	21	59,806	16,024	70,249	1,00	57,83	B	C
ATOM	3487	CD1	ILE	B	21	58,654	15,547	69,375	1,00	58,60	B	C
ATOM	3491	CG2	ILE	B	21	58,314	17,405	71,650	1,00	57,49	B	C
ATOM	3495	C	ILE	B	21	60,137	17,185	73,922	1,00	57,44	B	C
ATOM	3496	O	ILE	B	21	59,547	16,389	74,634	1,00	56,86	B	O
ATOM	3498	N	SER	B	22	60,377	18,440	74,280	1,00	57,43	B	N
ATOM	3499	CA	SER	B	22	59,965	18,943	75,574	1,00	57,52	B	C
ATOM	3501	CB	SER	B	22	60,839	20,119	76,019	1,00	57,51	B	C
ATOM	3504	OG	SER	B	22	60,305	21,346	75,533	1,00	58,29	B	O
ATOM	3506	C	SER	B	22	58,519	19,399	75,500	1,00	57,60	B	C
ATOM	3507	O	SER	B	22	58,041	19,807	74,442	1,00	57,66	B	O
ATOM	3509	N	CYS	B	23	57,840	19,324	76,644	1,00	57,55	B	N
ATOM	3510	CA	CYS	B	23	56,480	19,824	76,816	1,00	57,36	B	C
ATOM	3512	CB	CYS	B	23	55,477	18,669	76,749	1,00	56,63	B	C
ATOM	3515	SG	CYS	B	23	53,755	19,088	77,136	1,00	55,74	B	S
ATOM	3517	C	CYS	B	23	56,451	20,462	78,190	1,00	58,01	B	C
ATOM	3518	O	CYS	B	23	56,682	19,779	79,184	1,00	58,18	B	O
ATOM	3520	N	SER	B	24	56,200	21,760	78,272	1,00	58,48	B	N
ATOM	3521	CA	SER	B	24	56,177	22,399	79,580	1,00	59,09	B	C
ATOM	3523	CB	SER	B	24	57,408	23,310	79,755	1,00	59,26	B	C
ATOM	3526	OG	SER	B	24	57,203	24,608	79,227	1,00	58,27	B	O
ATOM	3528	C	SER	B	24	54,858	23,148	79,807	1,00	59,66	B	C
ATOM	3529	O	SER	B	24	54,408	23,924	78,960	1,00	59,89	B	O
ATOM	3531	N	GLY	B	25	54,230	22,892	80,947	1,00	59,88	B	N
ATOM	3532	CA	GLY	B	25	53,011	23,592	81,316	1,00	60,23	B	C
ATOM	3535	C	GLY	B	25	53,185	24,268	82,656	1,00	60,58	B	C
ATOM	3536	O	GLY	B	25	54,224	24,874	82,919	1,00	60,52	B	O
ATOM	3538	N	SER	B	26	52,167	24,149	83,509	1,00	60,92	B	N
ATOM	3539	CA	SER	B	26	52,178	24,761	84,837	1,00	60,96	B	C
ATOM	3541	CB	SER	B	26	51,400	26,101	84,815	1,00	61,29	B	C
ATOM	3544	OG	SER	B	26	50,019	25,924	84,547	1,00	61,74	B	O
ATOM	3546	C	SER	B	26	51,657	23,773	85,898	1,00	60,90	B	C
ATOM	3547	O	SER	B	26	51,589	22,556	85,650	1,00	60,67	B	O
ATOM	3549	N	SER	B	27	51,324	24,287	87,080	1,00	60,80	B	N
ATOM	3550	CA	SER	B	27	50,940	23,455	88,227	1,00	60,81	B	C
ATOM	3552	CB	SER	B	27	51,184	24,241	89,526	1,00	61,06	B	C
ATOM	3555	OG	SER	B	27	52,396	24,991	89,442	1,00	61,72	B	0
ATOM	3557	C	SER	B	27	49,476	22,975	88,145	1,00	60,45	B	C
ATOM	3558	O	SER	B	27	49,145	21,856	88,566	1,00	60,53	B	O
ATOM	3560	N	SER	B	27A	48,610	23,838	87,621	1,00	60,09	B	N
ATOM	3561	CA	SER	B	27A	47,243	23,464	87,236	1,00	59,71	B	C
ATOM	3563	CB	SER	B	27A	46,613	24,584	86,388	1,00	59,77	B	C
ATOM	3566	OG	SER	B	27A	47,326	25,811	86,523	1,00	60,50	B	O
ATOM	3568	C	SER	B	27A	47,219	22,159	86,421	1,00	59,16	B	C
ATOM	3569	O	SER	B	27A	46,450	21,234	86,722	1,00	58,99	B	O
ATOM	3571	N	ASP	B	27B	48,078	22,086	85,404	1,00	58,35	B	N
ATOM	3572	CA	ASP	B	27B	47,986	21,022	84,403	1,00	57,77	B	C
ATOM	3574	CB	ASP	B	27B	48,006	21,590	82,959	1,00	57,48	B	C
ATOM	3577	CG	ASP	B	27B	49,077	22,636	82,731	1,00	56,25	B	C
ATOM	3578	OD1	ASP	B	27B	501264	22,250	82,669	1,00	53,12	B	O
ATOM	3579	OD2	ASP	B	27B	48,732	23,838	82,592	1,00	54,99	B	O
ATOM	3580	C	ASP	B	27B	48,964	19,852	84,597	1,00	57,67	B	C
ATOM	3581	O	ASP	B	27B	48,613	18,867	85,243	1,00	58,22	B	O
ATOM	3583	N	ILE	B	28	50,170	19,936	84,049	1,00	57,85	B	N

ATOM	3584	CA	ILE	B	28	51,109	18,810	84,125	1,00	58,15	B	C
ATOM	3586	CB	ILE	B	28	52,361	19,034	83,239	1,00	58,20	B	C
ATOM	3588	CG1	ILE	B	28	51,953	19,187	81,770	1,00	57,74	B	C
ATOM	3591	CD1	ILE	B	28	53,120	19,391	80,839	1,00	56,74	B	C
ATOM	3595	CG2	ILE	B	28	53,356	17,875	83,389	1,00	57,23	B	C
ATOM	3599	C	ILE	B	28	51,527	18,544	85,579	1,00	58,39	B	C
ATOM	3600	O	ILE	B	28	51,721	17,400	85,975	1,00	58,15	B	O
ATOM	3602	N	GLY	B	29	51,643	19,610	86,365	1,00	59,02	B	N
ATOM	3603	CA	GLY	B	29	51,890	19,503	87,812	1,00	59,34	B	C
ATOM	3606	C	GLY	B	29	50,935	18,577	88,550	1,00	59,49	B	C
ATOM	3607	O	GLY	B	29	51,353	17,802	89,424	1,00	59,84	B	O
ATOM	3609	N	SER	B	30	49,657	18,638	88,189	1,00	59,30	B	N
ATOM	3610	CA	SER	B	30	48,633	17,892	88,900	1,00	59,08	B	C
ATOM	3612	CB	SER	B	30	47,441	18,812	89,225	1,00	59,31	B	C
ATOM	3615	OG	SER	B	30	47,851	20,112	89,634	1,00	59,69	B	O
ATOM	3617	C	SER	B	30	48,108	16,662	88,155	1,00	58,83	B	C
ATOM	3618	O	SER	B	30	47,270	15,948	88,708	1,00	58,84	B	O
ATOM	3620	N	ASN	B	31	48,561	16,404	86,922	1,00	58,47	B	N
ATOM	3621	CA	ASN	B	31	47,862	15,424	86,069	1,00	58,04	B	C
ATOM	3623	CB	ASN	B	31	46,824	16,140	85,204	1,00	57,83	B	C
ATOM	3626	CG	ASN	B	31	45,654	16,661	86,010	1,00	57,28	B	C
ATOM	3627	OD1	ASN	B	31	44,724	15,916	86,305	1,00	55,71	B	O
ATOM	3628	ND2	ASN	B	31	45,691	17,955	86,365	1,00	55,50	B	N
ATOM	3631	C	ASN	B	31	48,747	14,567	85,183	1,00	57,84	B	C
ATOM	3632	O	ASN	B	31	49,911	14,861	84,991	1,00	58,03	B	O
ATOM	3634	N	TYR	B	32	48,163	13,498	84,658	1,00	57,74	B	N
ATOM	3635	CA	TYR	B	32	48,848	12,579	83,753	1,00	57,76	B	C
ATOM	3637	CB	TYR	B	32	48,085	11,262	83,621	1,00	58,49	B	C
ATOM	3640	CG	TYR	B	32	48,193	10,328	84,808	1,00	61,38	B	C
ATOM	3641	CD1	TYR	B	32	49,439	9,910	85,286	1,00	64,01	B	C
ATOM	3643	CE1	TYR	B	32	49,546	9,035	86,377	1,00	64,65	B	C
ATOM	3645	CZ	TYR	B	32	48,398	8,567	86,987	1,00	65,78	B	C
ATOM	3646	OH	TYR	B	32	48,493	7,702	88,053	1,00	68,07	B	O
ATOM	3648	CE2	TYR	B	32	47,143	8,957	86,529	1,00	65,63	B	C
ATOM	3650	CD2	TYR	B	32	47,046	9,832	85,437	1,00	64,18	B	C
ATOM	3652	C	TYR	B	32	48,973	13,186	82,363	1,00	56,46	B	C
ATOM	3653	O	TYR	B	32	48,049	13,828	81,866	1,00	56,58	B	O
ATOM	3655	N	VAL	B	33	50,121	12,966	81,741	1,00	54,59	B	N
ATOM	3656	CA	VAL	B	33	50,449	13,580	80,469	1,00	53,12	B	C
ATOM	3658	CB	VAL	B	33	51,889	14,162	80,480	1,00	53,13	B	C
ATOM	3660	CG1	VAL	B	33	52,303	14,657	79,088	1,00	51,95	B	C
ATOM	3664	CG2	VAL	B	33	51,985	15,292	81,500	1,00	53,01	B	C
ATOM	3668	C	VAL	B	33	50,311	12,506	79,402	1,00	51,66	B	C
ATOM	3669	O	VAL	B	33	50,797	11,382	79,589	1,00	51,20	B	O
ATOM	3671	N	SER	B	34	49,627	12,838	78,307	1,00	49,43	B	N
ATOM	3672	CA	SER	B	34	49,552	11,936	77,169	1,00	47,95	B	C
ATOM	3674	CB	SER	B	34	48,099	11,672	76,791	1,00	47,75	B	C
ATOM	3677	OG	SER	B	34	47,438	10,935	77,809	1,00	46,65	B	O
ATOM	3679	C	SER	B	34	50,309	12,552	75,992	1,00	47,07	B	C
ATOM	3680	O	SER	B	34	50,522	13,760	75,951	1,00	46,69	B	O
ATOM	3682	N	TRP	B	35	50,728	11,716	75,052	1,00	45,46	B	N
ATOM	3683	CA	TRP	B	35	51,282	12,189	73,793	1,00	44,74	B	C
ATOM	3685	CB	TRP	B	35	52,750	11,788	73,641	1,00	45,20	B	C
ATOM	3688	CG	TRP	B	35	53,648	12,488	74,613	1,00	47,71	B	C
ATOM	3689	CD1	TRP	B	35	53,916	12,107	75,907	1,00	48,41	B	C
ATOM	3691	NE1	TRP	B	35	54,764	13,017	76,499	1,00	48,74	B	N
ATOM	3693	CE2	TRP	B	35	55,089	13,988	75,592	1,00	49,39	B	C
ATOM	3694	CD2	TRP	B	35	54,401	13,694	74,389	1,00	49,22	B	C
ATOM	3695	CE3	TRP	B	35	54,564	14,547	73,294	1,00	50,62	B	C
ATOM	3697	CZ3	TRP	B	35	55,398	15,639	73,423	1,00	51,20	B	C

ATOM	3699	CH2	TRP	B	35	56,071	15,903	74,630	1,00	51,80	B	C
ATOM	3701	CZ2	TRP	B	35	55,926	15,090	75,724	1,00	50,18	B	C
ATOM	3703	C	TRP	B	35	50,466	11,643	72,619	1,00	43,03	B	C
ATOM	3704	O	TRP	B	35	49,948	10,504	72,660	1,00	41,97	B	O
ATOM	3706	N	TYR	B	36	50,367	12,467	71,576	1,00	41,07	B	N
ATOM	3707	CA	TYR	B	36	49,605	12,108	70,399	1,00	40,16	B	C
ATOM	3709	CB	TYR	B	36	48,308	12,920	70,355	1,00	40,12	B	C
ATOM	3712	CG	TYR	B	36	47,491	12,731	71,609	1,00	37,82	B	C
ATOM	3713	CD1	TYR	B	36	46,596	11,686	71,737	1,00	38,29	B	C
ATOM	3715	CE1	TYR	B	36	45,849	11,525	72,908	1,00	39,22	B	C
ATOM	3717	CZ	TYR	B	36	46,045	12,397	73,970	1,00	38,29	B	C
ATOM	3718	OH	TYR	B	36	45,375	12,278	75,167	1,00	37,82	B	O
ATOM	3720	CE2	TYR	B	36	46,957	13,414	73,858	1,00	38,82	B	C
ATOM	3722	CD2	TYR	B	36	47,678	13,563	72,691	1,00	39,32	B	C
ATOM	3724	C	TYR	B	36	50,445	12,279	69,153	1,00	39,83	B	C
ATOM	3725	O	TYR	B	36	51,206	13,228	69,024	1,00	39,63	B	O
ATOM	3727	N	GLN	B	37	50,349	11,301	68,272	1,00	40,00	B	N
ATOM	3728	CA	GLN	B	37	51,105	11,272	67,033	1,00	39,70	B	C
ATOM	3730	CB	GLN	B	37	51,794	9,909	66,873	1,00	39,86	B	C
ATOM	3733	CG	GLN	B	37	52,621	9,750	65,579	1,00	40,84	B	C
ATOM	3736	CD	GLN	B	37	53,140	8,340	65,359	1,00	42,75	B	C
ATOM	3737	OE1	GLN	B	37	54,322	8,143	65,079	1,00	44,67	B	O
ATOM	3738	NE2	GLN	B	37	52,272	7,363	65,483	1,00	41,83	B	N
ATOM	3741	C	GLN	B	37	50,138	11,461	65,874	1,00	38,96	B	C
ATOM	3742	O	GLN	B	37	49,207	10,680	65,730	1,00	38,03	B	O
ATOM	3744	N	GLN	B	38	50,372	12,484	65,058	1,00	38,58	B	N
ATOM	3745	CA	GLN	B	38	49,545	12,743	63,873	1,00	38,27	B	C
ATOM	3747	CB	GLN	B	38	48,765	14,032	64,031	1,00	38,07	B	C
ATOM	3750	CG	GLN	B	38	47,849	14,368	62,827	1,00	36,38	B	C
ATOM	3753	CD	GLN	B	38	46,985	15,556	63,125	1,00	33,79	B	C
ATOM	3754	OE1	GLN	B	38	47,439	16,502	63,771	1,00	31,70	B	O
ATOM	3755	NE2	GLN	B	38	45,730	15,514	62,696	1,00	28,19	B	N
ATOM	3758	C	GLN	B	38	50,350	12,815	62,583	1,00	38,46	B	C
ATOM	3759	O	GLN	B	38	51,049	13,785	62,323	1,00	37,78	B	O
ATOM	3761	N	PHE	B	39	50,222	11,789	61,767	1,00	39,32	B	N
ATOM	3762	CA	PHE	B	39	50,751	11,839	60,410	1,00	40,54	B	C
ATOM	3764	CB	PHE	B	39	50,755	10,441	59,776	1,00	40,91	B	C
ATOM	3767	CG	PHE	B	39	51,562	9,409	60,552	1,00	41,80	B	C
ATOM	3768	CD1	PHE	B	39	52,933	9,554	60,714	1,00	43,62	B	C
ATOM	3770	CE1	PHE	B	39	53,682	8,595	61,414	1,00	43,97	B	C
ATOM	3772	CZ	PHE	B	39	53,061	7,490	61,958	1,00	43,71	B	C
ATOM	3774	CE2	PHE	B	39	51,683	7,326	61,799	1,00	44,57	B	C
ATOM	3776	CD2	PHE	B	39	50,947	8,285	61,097	1,00	44,12	B	C
ATOM	3778	C	PHE	B	39	49,868	12,783	59,586	1,00	41,16	B	C
ATOM	3779	O	PHE	B	39	48,683	12,970	59,918	1,00	40,98	B	O
ATOM	3781	N	PRO	B	40	50,433	13,387	58,511	1,00	41,43	B	N
ATOM	3782	CA	PRO	B	40	49,710	14,370	57,702	1,00	40,97	B	C
ATOM	3784	CB	PRO	B	40	50,706	14,724	56,587	1,00	41,56	B	C
ATOM	3787	CG	PRO	B	40	52,032	14,226	57,055	1,00	42,49	B	C
ATOM	3790	CD	PRO	B	40	51,726	13,023	57,898	1,00	41,87	B	C
ATOM	3793	C	PRO	B	40	48,470	13,752	57,099	1,00	40,47	B	C
ATOM	3794	O	PRO	B	40	48,505	12,585	56,735	1,00	40,37	B	O
ATOM	3795	N	GLY	B	41	47,379	14,509	57,039	1,00	39,72	B	N
ATOM	3796	CA	GLY	B	41	46,112	13,994	56,550	1,00	39,43	B	C
ATOM	3799	C	GLY	B	41	45,521	12,826	57,343	1,00	39,20	B	C
ATOM	3800	O	GLY	B	41	44,635	12,136	56,844	1,00	40,35	B	O
ATOM	3802	N	THR	B	42	45,978	12,589	58,568	1,00	37,54	B	N
ATOM	3803	CA	THR	B	42	45,410	11,517	59,379	1,00	36,48	B	C
ATOM	3805	CB	THR	B	42	46,437	10,402	59,594	1,00	36,71	B	C
ATOM	3807	OG1	THR	B	42	47,044	10,089	58,340	1,00	37,79	B	O

ATOM	3809	CG2	THR	B	42	45,786	9,145	60,154	1,00	37,99	B	C
ATOM	3813	C	THR	B	42	44,994	12,043	60,739	1,00	35,02	B	C
ATOM	3814	O	THR	B	42	45,474	13,088	61,189	1,00	32,97	B	O
ATOM	3816	N	ALA	B	43	44,107	11,289	61,384	1,00	34,44	B	N
ATOM	3817	CA	ALA	B	43	43,676	11,560	62,746	1,00	33,90	B	C
ATOM	3819	CB	ALA	B	43	42,528	10,643	63,123	1,00	33,47	B	C
ATOM	3823	C	ALA	B	43	44,841	11,337	63,707	1,00	33,90	B	C
ATOM	3824	O	ALA	B	43	45,607	10,394	63,550	1,00	34,57	B	O
ATOM	3826	N	PRO	B	44	44,975	12,199	64,708	1,00	33,41	B	N
ATOM	3827	CA	PRO	B	44	45,865	11,912	65,820	1,00	34,37	B	C
ATOM	3829	CB	PRO	B	44	45,507	12,996	66,853	1,00	34,55	B	C
ATOM	3832	CG	PRO	B	44	44,974	14,128	66,029	1,00	33,46	B	C
ATOM	3835	CD	PRO	B	44	44,221	13,434	64,910	1,00	33,51	B	C
ATOM	3838	C	PRO	B	44	45,608	10,546	66,418	1,00	35,29	B	C
ATOM	3839	O	PRO	B	44	44,518	9,976	66,278	1,00	34,84	B	O
ATOM	3840	N	LYS	B	45	46,629	9,997	67,050	1,00	36,58	B	N
ATOM	3841	CA	LYS	B	45	46,424	8,814	67,833	1,00	37,72	B	C
ATOM	3843	CB	LYS	B	45	46,640	7,553	67,006	1,00	38,16	B	C
ATOM	3846	CG	LYS	B	45	47,977	6,916	67,106	1,00	39,84	B	C
ATOM	3849	CD	LYS	B	45	48,099	5,745	66,089	1,00	42,74	B	C
ATOM	3852	CE	LYS	B	45	49,506	5,107	66,162	1,00	44,78	B	C
ATOM	3855	NZ	LYS	B	45	49,841	4,228	64,996	1,00	46,23	B	N
ATOM	3859	C	LYS	B	45	47,271	8,835	69,080	1,00	38,34	B	C
ATOM	3860	O	LYS	B	45	48,347	9,452	69,119	1,00	37,97	B	O
ATOM	3862	N	LEU	B	46	46,734	8,175	70,101	1,00	38,88	B	N
ATOM	3863	CA	LEU	B	46	47,376	8,068	71,381	1,00	40,00	B	C
ATOM	3865	CB	LEU	B	46	46,447	7,379	72,390	1,00	39,76	B	C
ATOM	3868	CG	LEU	B	46	46,967	7,299	73,834	1,00	40,52	B	C
ATOM	3870	CD1	LEU	B	46	47,005	8,678	74,481	1,00	39,66	B	C
ATOM	3874	CD2	LEU	B	46	46,115	6,310	74,663	1,00	40,14	B	C
ATOM	3878	C	LEU	B	46	48,644	7,250	71,217	1,00	40,95	B	C
ATOM	3879	O	LEU	B	46	48,587	6,116	70,726	1,00	41,18	B	O
ATOM	3881	N	LEU	B	47	49,756	7,839	71,658	1,00	42,16	B	N
ATOM	3882	CA	LEU	B	47	51,098	7,284	71,569	1,00	43,48	B	C
ATOM	3884	CB	LEU	B	47	52,024	8,332	70,927	1,00	43,27	B	C
ATOM	3887	CG	LEU	B	47	53,443	7,919	70,551	1,00	42,09	B	C
ATOM	3889	CD1	LEU	B	47	53,411	6,906	69,437	1,00	42,25	B	C
ATOM	3893	CD2	LEU	B	47	54,276	9,134	70,164	1,00	41,20	B	C
ATOM	3897	C	LEU	B	47	51,679	6,938	72,942	1,00	44,79	B	C
ATOM	3898	O	LEU	B	47	52,339	5,914	73,093	1,00	45,56	B	O
ATOM	3900	N	ILE	B	48	51,489	7,837	73,904	1,00	46,00	B	N
ATOM	3901	CA	ILE	B	48	51,882	7,639	75,298	1,00	47,15	B	C
ATOM	3903	CB	ILE	B	48	53,124	8,437	75,697	1,00	46,74	B	C
ATOM	3905	CG1	ILE	B	48	54,379	7,919	74,990	1,00	48,03	B	C
ATOM	3908	CD1	ILE	B	48	54,670	6,432	75,195	1,00	46,46	B	C
ATOM	3912	CG2	ILE	B	48	53,336	8,344	77,199	1,00	47,97	B	C
ATOM	3916	C	ILE	B	48	50,772	8,136	76,208	1,00	47,84	B	C
ATOM	3917	O	ILE	B	48	50,213	9,192	75,973	1,00	47,29	B	O
ATOM	3919	N	TYR	B	49	50,469	7,365	77,246	1,00	49,09	B	N
ATOM	3920	CA	TYR	B	49	49,495	7,760	78,256	1,00	50,25	B	C
ATOM	3922	CB	TYR	B	49	48,165	7,042	78,018	1,00	50,46	B	C
ATOM	3925	CG	TYR	B	49	48,155	5,564	78,330	1,00	51,06	B	C
ATOM	3926	CD1	TYR	B	49	47,598	5,088	79,517	1,00	50,91	B	C
ATOM	3928	CE1	TYR	B	49	47,576	3,752	79,802	1,00	50,99	B	C
ATOM	3930	CZ	TYR	B	49	48,118	2,862	78,915	1,00	50,67	B	C
ATOM	3931	OH	TYR	B	49	48,096	1,527	79,204	1,00	50,01	B	O
ATOM	3933	CE2	TYR	B	49	48,666	3,304	77,731	1,00	51,09	B	C
ATOM	3935	CD2	TYR	B	49	48,692	4,648	77,452	1,00	51,06	B	C
ATOM	3937	C	TYR	B	49	50,044	7,454	79,640	1,00	51,06	B	C
ATOM	3938	O	TYR	B	49	50,967	6,639	79,778	1,00	51,15	B	O

ATOM	3940	N	ASP	B	50	49,477	8,110	80,651	1,00	52,17	B	N
ATOM	3941	CA	ASP	B	50	49,977	8,040	82,046	1,00	53,00	B	C
ATOM	3943	CB	ASP	B	50	49,624	6,694	82,703	1,00	52,96	B	C
ATOM	3946	CG	ASP	B	50	48,122	6,529	82,982	1,00	54,23	B	C
ATOM	3947	OD1	ASP	B	50	47,321	7,434	82,651	1,00	55,45	B	O
ATOM	3948	OD2	ASP	B	50	47,742	5,469	83,543	1,00	54,90	B	O
ATOM	3949	C	ASP	B	50	51,493	8,302	82,127	1,00	53,34	B	C
ATOM	3950	O	ASP	B	50	52,250	7,533	82,717	1,00	53,00	B	O
ATOM	3952	N	ASN	B	51	51,928	9,387	81,505	1,00	53,69	B	N
ATOM	3953	CA	ASN	B	51	53,328	9,793	81,515	1,00	54,47	B	C
ATOM	3955	CB	ASN	B	51	53,870	9,881	82,942	1,00	54,75	B	C
ATOM	3958	CG	ASN	B	51	52,953	10,645	83,849	1,00	56,45	B	C
ATOM	3959	OD1	ASN	B	51	52,650	10,214	84,971	1,00	59,00	B	O
ATOM	3960	ND2	ASN	B	51	52,478	11,786	83,363	1,00	56,20	B	N
ATOM	3963	C	ASN	B	51	54,246	8,919	80,688	1,00	54,42	B	C
ATOM	3964	O	ASN	B	51	54,999	9,446	79,875	1,00	54,79	B	O
ATOM	3966	N	ASN	B	52	54,183	7,601	80,881	1,00	54,44	B	N
ATOM	3967	CA	ASN	B	52	55,189	6,702	80,315	1,00	54,54	B	C
ATOM	3969	CB	ASN	B	52	56,296	6,503	81,356	1,00	54,83	B	C
ATOM	3972	CG	ASN	B	52	55,780	5,884	82,644	1,00	55,37	B	C
ATOM	3973	OD1	ASN	B	52	54,928	4,992	82,619	1,00	57,24	B	O
ATOM	3974	ND2	ASN	B	52	56,270	6,379	83,779	1,00	56,23	B	N
ATOM	3977	C	ASN	B	52	54,710	5,325	79,826	1,00	54,45	B	C
ATOM	3978	O	ASN	B	52	55,537	4,496	79,455	1,00	54,41	B	O
ATOM	3980	N	LYS	B	53	53,406	5,074	79,815	1,00	54,28	B	N
ATOM	3981	CA	LYS	B	53	52,892	3,794	79,318	1,00	54,67	B	C
ATOM	3983	CB	LYS	B	53	51,607	3,386	80,061	1,00	54,83	B	C
ATOM	3986	CG	LYS	B	53	51,688	3,598	81,586	1,00	55,69	B	C
ATOM	3989	CD	LYS	B	53	50,584	2,869	82,345	1,00	57,43	B	C
ATOM	3992	CE	LYS	B	53	50,622	3,171	83,857	1,00	58,16	B	C
ATOM	3995	NZ	LYS	B	53	49,368	2,699	84,547	1,00	57,62	B	N
ATOM	3999	C	LYS	B	53	52,642	3,903	77,810	1,00	54,74	B	C
ATOM	4000	O	LYS	B	53	52,401	5,002	77,290	1,00	54,52	B	O
ATOM	4002	N	ARG	B	54	52,712	2,764	77,126	1,00	54,33	B	N
ATOM	4003	CA	ARG	B	54	52,455	2,679	75,693	1,00	54,55	B	C
ATOM	4005	CB	ARG	B	54	53,653	2,060	74,979	1,00	55,00	B	C
ATOM	4008	CG	ARG	B	54	54,792	3,021	74,643	1,00	56,53	B	C
ATOM	4011	CD	ARG	B	54	55,874	2,267	73,926	1,00	58,36	B	C
ATOM	4014	NE	ARG	B	54	56,455	1,228	74,782	1,00	60,98	B	N
ATOM	4016	CZ	ARG	B	54	57,470	1,409	75,633	1,00	61,84	B	C
ATOM	4017	NH1	ARG	B	54	58,058	2,604	75,772	1,00	60,97	B	N
ATOM	4020	NH2	ARG	B	54	57,911	0,374	76,349	1,00	61,83	B	N
ATOM	4023	C	ARG	B	54	51,272	1,776	75,403	1,00	54,03	B	C
ATOM	4024	O	ARG	B	54	51,142	0,742	76,022	1,00	54,23	B	O
ATOM	4026	N	PRO	B	55	50,421	2,143	74,434	1,00	53,78	B	N
ATOM	4027	CA	PRO	B	55	49,473	1,160	73,948	1,00	54,07	B	C
ATOM	4029	CB	PRO	B	55	48,578	1,958	72,997	1,00	54,08	B	C
ATOM	4032	CG	PRO	B	55	48,803	3,379	73,360	1,00	53,60	B	C
ATOM	4035	CD	PRO	B	55	50,226	3,444	73,782	1,00	53,65	B	C
ATOM	4038	C	PRO	B	55	50,225	0,061	73,216	1,00	54,46	B	C
ATOM	4039	O	PRO	B	55	51,367	0,265	72,783	1,00	53,63	B	O
ATOM	4040	N	SER	B	56	49,596	-1,101	73,100	1,00	55,41	B	N
ATOM	4041	CA	SER	B	56	50,327	-2,318	72,733	1,00	56,32	B	C
ATOM	4043	CB	SER	B	56	49,516	-3,562	73,092	1,00	56,58	B	C
ATOM	4046	OG	SER	B	56	48,366	-3,671	72,281	1,00	55,99	B	O
ATOM	4048	C	SER	B	56	50,740	-2,368	71,262	1,00	56,75	B	C
ATOM	4049	O	SER	B	56	51,609	-3,158	70,901	1,00	57,11	B	O
ATOM	4051	N	ALA	B	57	50,109	-1,539	70,428	1,00	57,18	B	N
ATOM	4052	CA	ALA	B	57	50,496	-1,402	69,017	1,00	57,50	B	C
ATOM	4054	CB	ALA	B	57	49,318	-0,897	68,193	1,00	57,47	B	C

ATOM	4058	C	ALA	B	57	51,709	-0,476	68,825	1,00	57,60	B	C
ATOM	4059	O	ALA	B	57	52,304	-0,459	67,756	1,00	57,82	B	O
ATOM	4061	N	ILE	B	58	52,066	0,291	69,852	1,00	57,79	B	N
ATOM	4062	CA	ILE	B	58	53,176	1,228	69,755	1,00	57,68	B	C
ATOM	4064	CB	ILE	B	58	52,984	2,435	70,710	1,00	57,26	B	C
ATOM	4066	CG1	ILE	B	58	51,667	3,165	70,388	1,00	56,54	B	C
ATOM	4069	CD1	ILE	B	58	51,424	3,462	68,897	1,00	54,02	B	C
ATOM	4073	CG2	ILE	B	58	54,145	3,418	70,623	1,00	56,58	B	C
ATOM	4077	C	ILE	B	58	54,477	0,497	70,053	1,00	58,63	B	C
ATOM	4078	O	ILE	B	58	54,541	-0,309	70,986	1,00	59,29	B	O
ATOM	4080	N	PRO	B	59	55,522	0,756	69,250	1,00	59,14	B	N
ATOM	4081	CA	PRO	B	59	56,801	0,108	69,511	1,00	59,40	B	C
ATOM	4083	CB	PRO	B	59	57,551	0,286	68,193	1,00	59,74	B	C
ATOM	4086	CG	PRO	B	59	57,038	1,589	67,683	1,00	60,08	B	C
ATOM	4089	CD	PRO	B	59	55,576	1,613	68,053	1,00	59,16	B	C
ATOM	4092	C	PRO	B	59	57,574	0,758	70,655	1,00	59,40	B	C
ATOM	4093	O	PRO	B	59	57,453	1,965	70,899	1,00	59,43	B	O
ATOM	4094	N	ASP	B	60	58,379	-0,062	71,323	1,00	59,19	B	N
ATOM	4095	CA	ASP	B	60	59,184	0,341	72,493	1,00	59,21	B	C
ATOM	4097	CB	ASP	B	60	59,978	-0,877	73,019	1,00	59,40	B	C
ATOM	4100	CG	ASP	B	60	60,578	-1,733	71,881	1,00	60,98	B	C
ATOM	4101	OD1	ASP	B	60	61,622	-1,325	71,312	1,00	63,05	B	O
ATOM	4102	OD2	ASP	B	60	59,990	-2,795	71,542	1,00	61,10	B	O
ATOM	4103	C	ASP	B	60	60,132	1,527	72,251	1,00	58,56	B	C
ATOM	4104	O	ASP	B	60	60,594	2,169	73,196	1,00	58,71	B	O
ATOM	4106	N	ARG	B	61	60,418	1,815	70,990	1,00	58,09	B	N
ATOM	4107	CA	ARG	B	61	61,279	2,940	70,624	1,00	57,52	B	C
ATOM	4109	CB	ARG	B	61	61,384	3,043	69,094	1,00	57,80	B	C
ATOM	4112	CG	ARG	B	61	61,912	1,796	68,414	1,00	57,40	B	C
ATOM	4115	CD	ARG	B	61	62,309	2,052	66,965	1,00	56,92	B	C
ATOM	4118	NE	ARG	B	61	61,169	2,251	66,056	1,00	54,72	B	N
ATOM	4120	CZ	ARG	B	61	60,749	3,428	65,583	1,00	52,29	B	C
ATOM	4121	NH1	ARG	B	61	61,343	4,577	65,940	1,00	51,21	B	N
ATOM	4124	NH2	ARG	B	61	59,708	3,453	64,753	1,00	50,92	B	N
ATOM	4127	C	ARG	B	61	60,794	4,283	71,180	1,00	56,95	B	C
ATOM	4128	O	ARG	B	61	61,600	5,179	71,457	1,00	56,79	B	O
ATOM	4130	N	PHE	B	62	59,476	4,428	71,316	1,00	56,30	B	N
ATOM	4131	CA	PHE	B	62	58,895	5,641	71,891	1,00	55,75	B	C
ATOM	4133	CB	PHE	B	62	57,483	5,900	71,354	1,00	55,49	B	C
ATOM	4136	CG	PHE	B	62	57,417	6,060	69,858	1,00	53,95	B	C
ATOM	4137	CD1	PHE	B	62	57,587	7,307	69,274	1,00	52,57	B	C
ATOM	4139	CE1	PHE	B	62	57,521	7,462	67,901	1,00	52,81	B	C
ATOM	4141	CZ	PHE	B	62	57,283	6,363	67,092	1,00	53,10	B	C
ATOM	4143	CE2	PHE	B	62	57,111	5,099	67,664	1,00	53,27	B	C
ATOM	4145	CD2	PHE	B	62	57,173	4,960	69,043	1,00	53,17	B	C
ATOM	4147	C	PHE	B	62	58,826	5,492	73,394	1,00	55,84	B	C
ATOM	4148	O	PHE	B	62	58,400	4,458	73,901	1,00	55,51	B	O
ATOM	4150	N	SER	B	63	59,241	6,540	74,093	1,00	55,95	B	N
ATOM	4151	CA	SER	B	63	59,196	6,573	75,541	1,00	56,11	B	C
ATOM	4153	CB	SER	B	63	60,595	6,314	76,125	1,00	56,18	B	C
ATOM	4156	OG	SER	B	63	61,461	7,432	75,955	1,00	55,61	B	0
ATOM	4158	C	SER	B	63	58,692	7,937	75,976	1,00	56,15	B	C
ATOM	4159	O	SER	B	63	58,807	8,911	75,236	1,00	56,18	B	O
ATOM	4161	N	GLY	B	64	58,130	7,999	77,173	1,00	56,48	B	N
ATOM	4162	CA	GLY	B	64	57,707	9,259	77,745	1,00	57,27	B	C
ATOM	4165	C	GLY	B	64	58,026	9,361	79,226	1,00	57,87	B	C
ATOM	4166	O	GLY	B	64	58,047	8,355	79,946	1,00	57,71	B	O
ATOM	4168	N	SER	B	65	58,261	10,580	79,686	1,00	58,39	B	N
ATOM	4169	CA	SER	B	65	58,447	10,810	81,099	1,00	59,25	B	C
ATOM	4171	CB	SER	B	65	59,924	10,745	81,435	1,00	59,14	B	C

```
ATOM   4174  OG   SER  B   65   60,611   11,750   80,722   1,00   59,39   B   O
ATOM   4176  C    SER  B   65   57,910   12,173   81,485   1,00   60,04   B   C
ATOM   4177  O    SER  B   65   57,940   13,113   80,685   1,00   60,20   B   O
ATOM   4179  N    LYS  B   66   57,432   12,255   82,726   1,00   60,91   B   N
ATOM   4180  CA   LYS  B   66   56,992   13,493   83,344   1,00   61,47   B   C
ATOM   4182  CB   LYS  B   66   55,549   13,326   83,843   1,00   61,72   B   C
ATOM   4185  CG   LYS  B   66   55,032   14,463   84,716   1,00   61,99   B   C
ATOM   4188  CD   LYS  B   66   53,676   14,138   85,337   1,00   62,27   B   C
ATOM   4191  CE   LYS  B   66   53,436   14,953   86,591   1,00   61,98   B   C
ATOM   4194  NZ   LYS  B   66   52,004   14,932   87,005   1,00   62,66   B   N
ATOM   4198  C    LYS  B   66   57,934   13,816   84,513   1,00   61,89   B   C
ATOM   4199  O    LYS  B   66   58,391   12,908   85,212   1,00   61,75   B   O
ATOM   4201  N    SER  B   67   58,211   15,110   84,706   1,00   62,33   B   N
ATOM   4202  CA   SER  B   67   58,997   15,622   85,838   1,00   62,36   B   C
ATOM   4204  CB   SER  B   67   60,504   15,572   85,537   1,00   62,68   B   C
ATOM   4207  OG   SER  B   67   60,973   14,239   85,379   1,00   63,67   B   O
ATOM   4209  C    SER  B   67   58,615   17,073   86,161   1,00   62,21   B   C
ATOM   4210  O    SER  B   67   58,954   18,003   85,415   1,00   61,91   B   O
ATOM   4212  N    GLY  B   68   57,940   17,273   87,288   1,00   62,07   B   N
ATOM   4213  CA   GLY  B   68   57,567   18,618   87,715   1,00   61,84   B   C
ATOM   4216  C    GLY  B   68   56,503   19,154   86,777   1,00   61,48   B   C
ATOM   4217  O    GLY  B   66   55,528   18,450   86,491   1,00   61,48   B   O
ATOM   4219  N    THR  B   69   56,716   20,371   86,268   1,00   60,90   B   N
ATOM   4220  CA   THR  B   69   55,764   21,034   85,375   1,00   60,25   B   C
ATOM   4222  CB   THR  B   69   55,760   22,552   85,610   1,00   60,40   B   C
ATOM   4224  OG1  THR  B   69   57,028   23,096   85,226   1,00   60,13   B   O
ATOM   4226  CG2  THR  B   69   55,474   22,878   87,068   1,00   60,27   B   C
ATOM   4230  C    THR  B   69   56,103   20,792   83,901   1,00   59,84   B   C
ATOM   4231  O    THR  B   69   55,692   21,557   83,025   1,00   59,59   B   O
ATOM   4233  N    SER  B   70   56,848   19,723   83,638   1,00   59,09   B   N
ATOM   4234  CA   SER  B   70   57,364   19,441   82,317   1,00   58,46   B   C
ATOM   4236  CB   SER  B   70   58,792   19,993   82,202   1,00   58,66   B   C
ATOM   4239  OG   SER  B   70   59,722   18,986   81,821   1,00   59,26   B   O
ATOM   4241  C    SER  B   70   57,302   17,941   82,008   1,00   57,79   B   C
ATOM   4242  O    SER  B   70   57,195   17,107   82,913   1,00   57,46   B   O
ATOM   4244  N    ALA  B   71   57,323   17,609   80,715   1,00   57,10   B   N
ATOM   4245  CA   ALA  B   71   57,371   16,215   80,269   1,00   56,35   B   C
ATOM   4247  CB   ALA  B   71   55,986   15,647   80,025   1,00   56,19   B   C
ATOM   4251  C    ALA  B   71   58,186   16,153   79,017   1,00   55,83   B   C
ATOM   4252  O    ALA  B   72   58,498   17,175   78,395   1,00   55,87   B   O
ATOM   4254  N    THR  B   72   58,555   14,941   78,660   1,00   55,16   B   N
ATOM   4255  CA   THR  B   72   59,428   14,745   77,538   1,00   54,76   B   C
ATOM   4257  CB   THR  B   72   60,921   14,720   77,972   1,00   54,98   B   C
ATOM   4259  OG1  THR  B   72   61,325   16,032   78,388   1,00   55,34   B   O
ATOM   4261  CG2  THR  B   72   61,808   14,305   76,820   1,00   55,40   B   C
ATOM   4265  C    THR  B   72   59,042   13,456   76,863   1,00   53,75   B   C
ATOM   4266  O    THR  B   72   58,774   12,464   77,524   1,00   53,50   B   O
ATOM   4268  N    LEU  B   73   58,972   13,520   75,542   1,00   52,92   B   N
ATOM   4269  CA   LEU  B   73   58,847   12,361   74,694   1,00   52,39   B   C
ATOM   4271  CB   LEU  B   73   57,820   12,615   73,572   1,00   52,00   B   C
ATOM   4274  CG   LEU  B   73   57,642   11,531   72,504   1,00   51,26   B   C
ATOM   4276  CD1  LEU  B   73   56,975   10,319   73,096   1,00   47,55   B   C
ATOM   4280  CD2  LEU  B   73   56,833   12,064   71,320   1,00   49,84   B   C
ATOM   4284  C    LEU  B   73   60,222   12,169   74,091   1,00   52,35   B   C
ATOM   4285  O    LEU  B   73   60,887   13,146   73,743   1,00   51,85   B   O
ATOM   4287  N    GLY  B   74   60,633   10,907   73,971   1,00   52,76   B   N
ATOM   4288  CA   GLY  B   74   61,907   10,536   73,367   1,00   52,60   B   C
ATOM   4291  C    GLY  B   74   61,672    9,425   72,378   1,00   52,96   B   C
ATOM   4292  O    GLY  B   74   60,834    8,546   72,603   1,00   52,64   B   O
ATOM   4294  N    ILE  B   75   62,395    9,487   71,265   1,00   53,79   B   N
```

ATOM	4295	CA	ILE	B	75	62,270	8,514	70,186	1,00	54,34	B	C
ATOM	4297	CB	ILE	B	75	61,645	9,138	68,898	1,00	54,68	B	C
ATOM	4299	CG1	ILE	B	75	60,440	10,017	69,244	1,00	54,95	B	C
ATOM	4302	CD1	ILE	B	75	60,168	11,069	68,214	1,00	56,22	B	C
ATOM	4306	CG2	ILE	B	75	61,218	8,048	67,899	1,00	53,39	B	C
ATOM	4310	C	ILE	B	75	63,676	8,033	69,880	1,00	55,20	B	C
ATOM	4311	O	ILE	B	75	64,608	8,832	69,761	1,00	55,26	B	O
ATOM	4313	N	THR	B	76	63,805	6,720	69,751	1,00	55,96	B	N
ATOM	4314	CA	THR	B	76	65,073	6,048	69,582	1,00	56,56	B	C
ATOM	4316	CB	THR	B	76	65,349	5,129	70,787	1,00	56,46	B	C
ATOM	4318	OG1	THR	B	76	66,114	5,858	71,750	1,00	57,27	B	O
ATOM	4320	CG2	THR	B	76	66,106	3,855	70,375	1,00	57,18	B	C
ATOM	4324	C	THR	B	76	64,964	5,216	68,332	1,00	57,06	B	C
ATOM	4325	O	THR	B	76	63,880	4,727	68,006	1,00	57,58	B	O
ATOM	4327	N	GLY	B	77	66,082	5,036	67,639	1,00	57,19	B	N
ATOM	4328	CA	GLY	B	77	66,082	4,275	66,396	1,00	57,31	B	C
ATOM	4331	C	GLY	B	77	65,297	5,037	65,342	1,00	57,23	B	C
ATOM	4332	O	GLY	B	77	64,597	4,443	64,515	1,00	56,64	B	O
ATOM	4334	N	LEU	B	78	65,433	6,360	65,383	1,00	57,22	B	N
ATOM	4335	CA	LEU	B	78	64,690	7,243	64,509	1,00	57,33	B	C
ATOM	4337	CB	LEU	B	78	65,334	8,619	64,499	1,00	57,18	B	C
ATOM	4340	CG	LEU	B	78	64,555	9,743	63,827	1,00	57,95	B	C
ATOM	4342	CD1	LEU	B	78	65,191	11,072	64,157	1,00	58,02	B	C
ATOM	4346	CD2	LEU	B	78	64,527	9,550	62,339	1,00	59,37	B	C
ATOM	4350	C	LEU	B	78	64,615	6,667	63,101	1,00	57,55	B	C
ATOM	4351	O	LEU	B	78	65,635	6,260	62,522	1,00	57,90	B	O
ATOM	4353	N	GLN	B	79	63,389	6,604	62,582	1,00	57,55	B	N
ATOM	4354	CA	GLN	B	79	63,102	6,110	61,242	1,00	57,47	B	C
ATOM	4356	CB	GLN	B	79	62,206	4,872	61,303	1,00	57,65	B	C
ATOM	4359	CG	GLN	B	79	62,820	3,681	62,022	1,00	58,68	B	C
ATOM	4362	CD	GLN	B	79	61,911	2,458	62,022	1,00	60,02	B	C
ATOM	4363	OE1	GLN	B	79	60,869	2,446	61,369	1,00	62,22	B	O
ATOM	4364	NE2	GLN	B	79	62,305	1,427	62,757	1,00	58,95	B	N
ATOM	4367	C	GLN	B	79	62,394	7,190	60,424	1,00	57,13	B	C
ATOM	4368	O	GLN	B	79	61,836	8,151	60,968	1,00	56,93	B	0
ATOM	4370	N	THR	B	80	62,409	7,008	59,109	1,00	56,55	B	N
ATOM	4371	CA	THR	B	80	61,717	7,905	58,209	1,00	56,23	B	C
ATOM	4373	CB	THR	B	80	61,987	7,534	56,737	1,00	56,29	B	C
ATOM	4375	OG1	THR	B	80	61,626	8,647	55,913	1,00	57,61	B	O
ATOM	4377	CG2	THR	B	80	61,187	6,292	56,320	1,00	56,10	B	C
ATOM	4381	C	THR	B	80	60,203	7,893	58,501	1,00	55,29	B	C
ATOM	4382	O	THR	B	80	59,554	8,934	58,467	1,00	54,94	B	O
ATOM	4384	N	GLY	B	81	59,669	6,712	58,822	1,00	54,38	B	N
ATOM	4385	CA	GLY	B	81	58,264	6,541	59,174	1,00	53,37	B	C
ATOM	4388	C	GLY	B	81	57,784	7,275	60,425	1,00	52,48	B	C
ATOM	4389	O	GLY	B	81	56,575	7,296	60,678	1,00	51,95	B	O
ATOM	4391	N	ASP	B	82	58,717	7,861	61,193	1,00	51,40	B	N
ATOM	4392	CA	ASP	B	82	58,428	8,626	62,423	1,00	50,58	B	C
ATOM	4394	CB	ASP	B	82	59,618	8,548	63,390	1,00	50,53	B	C
ATOM	4397	CG	ASP	B	82	59,930	7,130	63,832	1,00	50,71	B	C
ATOM	4398	OD1	ASP	B	82	59,067	6,234	63,681	1,00	50,21	B	O
ATOM	4399	OD2	ASP	B	82	61,054	6,911	64,335	1,00	50,56	B	O
ATOM	4400	C	ASP	B	82	58,105	10,112	62,222	1,00	49,95	B	C
ATOM	4401	O	ASP	B	82	57,706	10,797	63,183	1,00	49,20	B	O
ATOM	4403	N	GLU	B	83	58,318	10,607	60,998	1,00	49,24	B	N
ATOM	4404	CA	GLU	B	83	57,978	11,983	60,600	1,00	48,67	B	C
ATOM	4406	CB	GLU	B	83	58,254	12,203	59,105	1,00	49,01	B	C
ATOM	4409	CG	GLU	B	83	59,723	12,332	58,727	1,00	51,56	B	C
ATOM	4412	CD	GLU	B	83	59,921	13,035	57,387	1,00	53,83	B	C
ATOM	4413	OE1	GLU	B	83	59,249	12,656	56,392	1,00	55,88	B	O

```
ATOM   4414  OE2 GLU  B   83    60,757   13,959   57,342  1,00   54,34   B   O
ATOM   4415  C   GLU  B   83    56,505   12,253   60,823  1,00   47,08   B   C
ATOM   4416  O   GLU  B   83    55,674   11,614   60,209  1,00   47,04   B   O
ATOM   4418  N   ALA  B   84    56,182   13,207   61,682  1,00   45,51   B   N
ATOM   4419  CA  ALA  B   84    54,788   13,458   62,057  1,00   44,26   B   C
ATOM   4421  CB  ALA  B   84    54,180   12,237   62,776  1,00   43,27   B   C
ATOM   4425  C   ALA  B   84    54,773   14,651   62,970  1,00   43,21   B   C
ATOM   4426  O   ALA  B   84    55,832   15,119   63,378  1,00   42,60   B   O
ATOM   4428  N   ASP  B   85    53,574   15,132   63,286  1,00   42,27   B   N
ATOM   4429  CA  ASP  B   85    53,388   16,107   64,349  1,00   41,75   B   C
ATOM   4431  CB  ASP  B   85    52,251   17,095   64,025  1,00   41,95   B   C
ATOM   4434  CG  ASP  B   85    52,567   18,003   62,820  1,00   43,36   B   C
ATOM   4435  OD1 ASP  B   85    53,759   18,179   62,495  1,00   44,74   B   O
ATOM   4436  OD2 ASP  B   85    51,621   18,555   62,207  1,00   44,21   B   O
ATOM   4437  C   ASP  B   85    53,104   15,332   65,652  1,00   40,69   B   C
ATOM   4438  O   ASP  B   85    52,291   14,406   65,680  1,00   40,02   B   O
ATOM   4440  N   TYR  B   86    53,799   15,722   66,712  1,00   39,70   B   N
ATOM   4441  CA  TYR  B   86    53,648   15,109   68,009  1,00   39,38   B   C
ATOM   4443  CB  TYR  B   86    54,992   14,580   68,534  1,00   38,66   B   C
ATOM   4446  CG  TYR  B   86    55,458   13,390   67,746  1,00   37,96   B   C
ATOM   4447  CD1 TYR  B   86    55,150   12,117   68,152  1,00   37,28   B   C
ATOM   4449  CE1 TYR  B   86    55,537   11,026   67,421  1,00   38,35   B   C
ATOM   4451  CZ  TYR  B   86    56,246   11,188   66,250  1,00   37,20   B   C
ATOM   4452  OH  TYR  B   86    56,618   10,074   65,534  1,00   36,51   B   0
ATOM   4454  CE2 TYR  B   86    56,545   12,449   65,800  1,00   37,21   B   C
ATOM   4456  CD2 TYR  B   86    56,158   13,547   66,553  1,00   37,83   B   C
ATOM   4458  C   TYR  B   86    53,070   16,157   68,929  1,00   39,68   B   C
ATOM   4459  O   TYR  B   86    53,600   17,268   69,012  1,00   39,45   B   O
ATOM   4461  N   TYR  B   87    51,969   15,804   69,596  1,00   40,17   B   N
ATOM   4462  CA  TYR  B   87    51,296   16,722   70,523  1,00   40,76   B   C
ATOM   4464  CB  TYR  B   87    49,832   16,952   70,135  1,00   40,20   B   C
ATOM   4467  CG  TYR  B   87    49,609   17,748   68,867  1,00   39,48   B   C
ATOM   4468  CD1 TYR  B   87,   49,506   19,127   68,905  1,00   39,12   B   C
ATOM   4470  CE1 TYR  B   87    49,310   19,850   67,763  1,00   38,71   B   C
ATOM   4472  CZ  TYR  B   87    49,197   19,207   66,566  1,00   38,03   B   C
ATOM   4473  OH  TYR  B   87    48,990   19,954   65,428  1,00   38,62   B   O
ATOM   4475  CE2 TYR  B   87    49,290   17,839   66,508  1,00   37,19   B   C
ATOM   4477  CD2 TYR  B   87    49,490   17,124   67,638  1,00   36,20   B   C
ATOM   4479  C   TYR  B   87    51,329   16,147   71,940  1,00   42,30   B   C
ATOM   4480  O   TYR  B   87    51,026   14,950   72,164  1,00   42,11   B   O
ATOM   4482  N   CYS  B   88    51,674   16,997   72,898  1,00   43,70   B   N
ATOM   4483  CA  CYS  B   88    51,474   16,638   74,286  1,00   45,63   B   C
ATOM   4485  CB  CYS  B   88    52,622   17,125   75,174  1,00   45,94   B   C
ATOM   4488  SG  CYS  B   88    52,728   18,878   75,341  1,00   48,52   B   S
ATOM   4490  C   CYS  B   88    50,139   17,185   74,752  1,00   46,04   B   C
ATOM   4491  O   CYS  B   88    49,657   18,224   74,261  1,00   46,57   B   0
ATOM   4493  N   GLY  B   89    49,549   16,477   75,707  1,00   46,75   B   N
ATOM   4494  CA  GLY  B   89    48,287   16,878   76,291  1,00   47,25   B   C
ATOM   4497  C   GLY  B   89    48,110   16,351   77,699  1,00   47,91   B   C
ATOM   4498  O   GLY  B   89    48,752   15,384   78,107  1,00   47,22   B   O
ATOM   4500  N   THR  B   90    47,219   17,012   78,423  1,00   48,96   B   N
ATOM   4501  CA  THR  B   90    46,920   16,685   79,803  1,00   50,01   B   C
ATOM   4503  CB  THR  B   90    48,033   17,196   80,806  1,00   50,37   B   C
ATOM   4505  OG1 THR  B   90    47,857   16,582   82,100  1,00   50,29   B   O
ATOM   4507  CG2 THR  B   90    48,013   18,701   80,954  1,00   49,15   B   C
ATOM   4511  C   THR  B   90    45,578   17,304   80,143  1,00   50,80   B   C
ATOM   4512  0   THR  B   90    44,831   17,722   79,251  1,00   50,76   B   O
ATOM   4514  N   TRP  B   91    45,278   17,346   81,437  1,00   51,84   B   N
ATOM   4515  CA  TRP  B   91    44,065   17,956   81,947  1,00   52,22   B   C
ATOM   4517  CB  TRP  B   91    43,228   16,906   82,665  1,00   52,26   B   C
```

```
ATOM   4520  CG   TRP  B   91    42,725   15,842   81,756   1,00   51,33   B   C
ATOM   4521  CD1  TRP  B   91    43,367   14,688   81,394   1,00   51,08   B   C
ATOM   4523  NE1  TRP  B   91    42,578   13,958   80,538   1,00   50,13   B   N
ATOM   4525  CE2  TRP  B   91    41,411   14,646   80,322   1,00   49,09   B   C
ATOM   4526  CD2  TRP  B   91    41,472   15,839   81,077   1,00   49,33   B   C
ATOM   4527  CE3  TRP  B   91    40,389   16,724   81,042   1,00   48,26   B   C
ATOM   4529  CZ3  TRP  B   91    39,298   16,404   80,278   1,00   47,68   B   C
ATOM   4531  CH2  TRP  B   91    39,257   15,203   79,541   1,00   48,60   B   C
ATOM   4533  CZ2  TRP  B   91    40,306   14,314   79,546   1,00   48,00   B   C
ATOM   4535  C    TRP  B   91    44,438   19,050   82,911   1,00   53,00   B   C
ATOM   4536  O    TRP  B   91    45,499   18,996   83,522   1,00   53,26   B   O
ATOM   4538  N    ASP  B   92    43,558   20,034   83,048   1,00   53,98   B   N
ATOM   4539  CA   ASP  B   92    43,760   21,126   83,968   1,00   54,79   B   C
ATOM   4541  CB   ASP  B   92    43,579   22,458   83,253   1,00   55,10   B   C
ATOM   4544  CG   ASP  B   92    43,613   23,631   84,208   1,00   55,49   B   C
ATOM   4545  OD1  ASP  B   92    44,528   24,472   84,104   1,00   55,40   B   O
ATOM   4546  OD2  ASP  B   92    42,726   23,691   85,081   1,00   56,62   B   O
ATOM   4547  C    ASP  B   92    42,764   20,986   85,107   1,00   55,44   B   C
ATOM   4548  O    ASP  B   92    41,562   20,930   84,876   1,00   55,38   B   O
ATOM   4550  N    SER  B   93    43,277   20,963   86,339   1,00   56,49   B   N
ATOM   4551  CA   SER  B   93    42,463   20,674   87,538   1,00   56,84   B   C
ATOM   4553  CB   SER  B   93    43,365   20,341   88,733   1,00   57,06   B   C
ATOM   4556  OG   SER  B   93    44,285   19,304   88,410   1,00   58,31   B   O
ATOM   4558  C    SER  B   93    41,480   21,786   87,934   1,00   56,81   B   C
ATOM   4559  O    SER  B   93    40,403   21,485   88,466   1,00   57,15   B   O
ATOM   4561  N    ARG  B   94    41,842   23,050   87,684   1,00   56,69   B   N
ATOM   4562  CA   ARG  B   94    40,945   24,190   87,967   1,00   56,65   B   C
ATOM   4564  CB   ARG  B   94    41,724   25,522   87,961   1,00   56,98   B   C
ATOM   4573  C    ARG  B   94    39,731   24,282   87,003   1,00   56,53   B   C
ATOM   4574  O    ARG  B   94    38,594   24,471   87,464   1,00   56,66   B   O
ATOM   4576  N    LEU  B   95    39,977   24,161   85,686   1,00   55,95   B   N
ATOM   4577  CA   LEU  B   95    38,917   24,241   84,640   1,00   55,24   B   C
ATOM   4579  CB   LEU  B   95    39,466   24,838   83,352   1,00   55,37   B   C
ATOM   4582  CG   LEU  B   95    40,018   26,256   83,405   1,00   55,89   B   C
ATOM   4584  CD1  LEU  B   95    40,779   26,546   82,098   1,00   55,61   B   C
ATOM   4588  CD2  LEU  B   95    38,887   27,244   83,653   1,00   54,91   B   C
ATOM   4592  C    LEU  B   95    38,292   22,894   84,275   1,00   54,35   B   C
ATOM   4593  O    LEU  B   95    37,221   22,852   83,668   1,00   54,33   B   O
ATOM   4595  N    GLY  B   95A   38,970   21,804   84,617   1,00   53,33   8   N
ATOM   4596  CA   GLY  B   95A   38,443   20,461   84,387   1,00   52,79   B   C
ATOM   4599  C    GLY  B   95A   38,312   20,128   82,908   1,00   52,14   B   C
ATOM   4600  0    GLY  B   95A   37,469   19,306   82,515   1,00   51,68   B   O
ATOM   4602  N    ILE  B   95B   39,159   20,765   82,096   1,00   50,97   B   N
ATOM   4603  CA   ILE  B   95B   39,175   20,547   80,658   1,00   50,13   B   C
ATOM   4605  CB   ILE  B   95B   38,934   21,873   79,876   1,00   49,77   B   C
ATOM   4607  CG1  ILE  B   95B   40,102   22,836   80,014   1,00   50,47   B   C
ATOM   4610  CD1  ILE  B   95B   39,903   24,134   79,229   1,00   50,70   B   C
ATOM   4614  CG2  ILE  B   95B   37,657   22,543   80,344   1,00   50,36   B   C
ATOM   4618  C    ILE  B   95B   40,485   19,890   80,221   1,00   48,98   B   C
ATOM   4619  O    ILE  B   95B   41,504   19,988   80,901   1,00   48,50   B   O
ATOM   4621  N    ALA  B   96    40,454   19,200   79,085   1,00   47,98   B   N
ATOM   4622  CA   ALA  B   96    41,688   18,678   78,508   1,00   46,70   B   C
ATOM   4624  CB   ALA  B   96    41,414   17,566   77,538   1,00   46,36   B   C
ATOM   4628  C    ALA  B   96    42,406   19,834   77,843   1,00   45,45   B   C
ATOM   4629  O    ALA  B   96    41,816   20,857   77,557   1,00   45,26   B   O
ATOM   4631  N    VAL  B   97    43,697   19,663   77,618   1,00   44,85   B   N
ATOM   4632  CA   VAL  B   97    44,585   20,781   77,293   1,00   44,17   B   C
ATOM   4634  CB   VAL  B   97    45,048   21,491   78,631   1,00   44,38   B   C
ATOM   4636  CG1  VAL  B   97    46,524   21,654   78,714   1,00   45,55   B   C
ATOM   4640  CG2  VAL  B   97    44,343   22,821   78,800   1,00   43,63   B   C
```

ATOM	4644	C	VAL	B	97	45,718	20,236	76,431	1,00	43,15	B	C
ATOM	4645	O	VAL	B	97	46,091	19,073	76,563	1,00	43,30	B	O
ATOM	4647	N	PHE	B	98	46,220	21,048	75,513	1,00	42,40	B	N
ATOM	4648	CA	PHE	B	98	47,217	20,590	74,544	1,00	41,72	B	C
ATOM	4650	CB	PHE	B	98	46,594	20,404	73,156	1,00	41,26	B	C
ATOM	4653	CG	PHE	B	98	45,600	19,276	73,041	1,00	39,62	B	C
ATOM	4654	CD1	PHE	B	98	46,017	17,958	73,026	1,00	37,45	B	C
ATOM	4656	CE1	PHE	B	98	45,106	16,927	72,865	1,00	37,73	B	C
ATOM	4658	CZ	PHE	B	98	43,764	17,207	72,681	1,00	37,31	B	C
ATOM	4660	CE2	PHE	B	98	43,341	18,517	72,670	1,00	37,38	B	C
ATOM	4662	CD2	PHE	B	98	44,255	19,545	72,845	1,00	37,68	B	C
ATOM	4664	C	PHE	B	98	48,367	21,581	74,348	1,00	41,90	B	C
ATOM	4665	O	PHE	B	98	48,208	22,802	74,525	1,00	41,10	B	O
ATOM	4667	N	GLY	B	99	49,511	21,030	73,940	1,00	42,03	B	N
ATOM	4668	CA	GLY	B	99	50,594	21,823	73,358	1,00	42,35	B	C
ATOM	4671	C	GLY	B	99	50,375	22,144	71,894	1,00	42,41	B	C
ATOM	4672	O	GLY	B	99	49,561	21,507	71,231	1,00	42,31	B	O
ATOM	4674	N	GLY	B	100	51,102	23,146	71,393	1,00	42,83	B	N
ATOM	4675	CA	GLY	B	100	50,977	23,596	70,005	1,00	42,69	B	C
ATOM	4678	C	GLY	B	100	51,488	22,601	68,979	1,00	43,13	B	C
ATOM	4679	O	GLY	B	100	51,326	22,808	67,777	1,00	43,24	B	O
ATOM	4681	N	GLY	B	101	52,135	21,529	69,432	1,00	43,43	B	N
ATOM	4682	CA	GLY	B	101	52,633	20,491	68,521	1,00	43,57	B	C
ATOM	4685	C	GLY	B	101	54,047	20,753	68,044	1,00	43,65	B	C
ATOM	4686	O	GLY	B	101	54,479	21,904	67,938	1,00	43,13	B	O
ATOM	4688	N	THR	B	102	54,772	19,667	67,789	1,00	43,77	B	N
ATOM	4689	CA	THR	B	102	56,134	19,732	67,310	1,00	44,12	B	C
ATOM	4691	CB	THR	B	102	57,111	19,125	68,339	1,00	44,36	B	C
ATOM	4693	OG1	THR	B	102	56,974	19,799	69,599	1,00	43,89	B	O
ATOM	4695	CG2	THR	B	102	58,570	19,236	67,837	1,00	43,26	B	C
ATOM	4699	C	THR	B	102	56,243	18,935	66,030	1,00	45,17	B	C
ATOM	4700	O	THR	B	102	55,891	17,751	66,010	1,00	45,07	B	O
ATOM	4702	N	GLN	B	103	56,708	19,569	64,957	1,00	46,36	B	N
ATOM	4703	CA	GLN	B	103	56,944	18,829	63,718	1,00	47,64	B	C
ATOM	4705	CB	GLN	B	103	56,899	19,731	62,480	1,00	47,96	B	C
ATOM	4708	CG	GLN	B	103	57,203	18,939	61,197	1,00	49,71	B	C
ATOM	4711	CD	GLN	B	103	56,951	19,719	59,914	1,00	53,71	B	C
ATOM	4712	OE1	GLN	B	103	56,555	20,892	59,949	1,00	55,64	B	O
ATOM	4713	NE2	GLN	B	103	57,182	19,065	58,764	1,00	53,38	B	N
ATOM	4716	C	GLN	B	103	58,285	18,107	63,779	1,00	48,13	B	C
ATOM	4717	O	GLN	B	103	59,328	18,733	64,020	1,00	48,13	B	O
ATOM	4719	N	LEU	B	104	58,251	16,798	63,548	1,00	48,96	B	N
ATOM	4720	CA	LEU	B	104	59,465	15,972	63,510	1,00	49,87	B	C
ATOM	4722	CB	LEU	B	104	59,293	14,667	64,298	1,00	49,84	B	C
ATOM	4725	CG	LEU	B	104	60,609	13,911	64,570	1,00	50,64	B	C
ATOM	4727	CD1	LEU	B	104	61,133	14,293	65,957	1,00	52,09	B	C
ATOM	4731	CD2	LEU	B	104	60,456	12,388	64,457	1,00	49,06	B	C
ATOM	4735	C	LEU	B	104	59,864	15,649	62,060	1,00	50,32	B	C
ATOM	4736	O	LEU	B	104	59,148	14,938	61,341	1,00	49,50	B	O
ATOM	4738	N	THR	B	105	61,021	16,182	61,666	1,00	51,45	B	N
ATOM	4739	CA	THR	B	105	61,653	15,893	60,373	1,00	52,35	B	C
ATOM	4741	CB	THR	B	105	62,121	17,205	59,741	1,00	52,53	B	C
ATOM	4743	OG1	THR	B	105	60,963	17,995	59,433	1,00	52,54	B	O
ATOM	4745	CG2	THR	B	105	62,949	16,955	58,465	1,00	53,23	B	C
ATOM	4749	C	THR	B	105	62,842	14,929	60,511	1,00	52,60	B	C
ATOM	4750	O	THR	B	105	63,708	15,128	61,356	1,00	53,10	B	O
ATOM	4752	N	VAL	B	106	62,870	13,888	59,682	1,00	53,08	B	N
ATOM	4753	CA	VAL	B	106	63,975	12,940	59,648	1,00	53,68	B	C
ATOM	4755	CB	VAL	B	106	63,478	11,495	59,374	1,00	53,86	B	C
ATOM	4757	CG1	VAL	B	106	64,662	10,522	59,212	1,00	53,25	B	C

ATOM	4761	CG2	VAL	B	106	62,524	11,029	60,476	1,00	53,40	B	C
ATOM	4765	C	VAL	B	106	64,932	13,365	58,521	1,00	54,57	B	C
ATOM	4766	O	VAL	B	106	64,580	13,237	57,350	1,00	55,08	B	O
ATOM	4768	N	LEU	B	106A	66,128	13,850	58,876	1,00	54,88	B	N
ATOM	4769	CA	LEU	B	106A	67,103	14,365	57,905	1,00	55,30	B	C
ATOM	4771	CB	LEU	B	106A	68,085	15,319	58,609	1,00	55,07	B	C
ATOM	4774	CG	LEU	B	106A	67,422	16,537	59,273	1,00	54,77	B	C
ATOM	4776	CD1	LEU	B	106A	68,386	17,250	60,216	1,00	54,17	B	C
ATOM	4780	CD2	LEU	B	106A	66,881	17,491	58,215	1,00	52,39	B	C
ATOM	4784	C	LEU	B	106A	67,852	13,240	57,155	1,00	56,11	B	C
ATOM	4785	O	LEU	B	106A	67,386	12,097	57,098	1,00	56,21	B	O
ATOM	4787	N	GLY	B	107	68,979	13,592	56,524	1,00	56,88	B	N
ATOM	4788	CA	GLY	B	107	69,847	12,623	55,861	1,00	56,78	B	C
ATOM	4791	C	GLY	B	107	69,558	12,269	54,406	1,00	56,54	B	C
ATOM	4792	O	GLY	B	107	70,319	11,493	53,829	1,00	57,41	B	O
ATOM	4794	N	GLN	B	108	68,478	12,784	53,805	1,00	55,51	B	N
ATOM	4795	CA	GLN	B	108	68,172	12,476	52,380	1,00	54,74	B	C
ATOM	4797	CB	GLN	B	108	66,775	12,990	51,938	1,00	55,20	B	C
ATOM	4800	CG	GLN	B	108	65,656	11,919	51,833	1,00	57,23	B	C
ATOM	4803	CD	GLN	B	108	65,594	11,157	50,479	1,00	59,15	B	C
ATOM	4804	OE1	GLN	B	108	65,992	11,666	49,417	1,00	58,61	B	O
ATOM	4805	NE2	GLN	B	108	65,063	9,930	50,530	1,00	60,03	B	N
ATOM	4808	C	GLN	B	108	69,252	13,110	51,483	1,00	52,71	B	C
ATOM	4809	O	GLN	B	108	69,687	14,228	51,747	1,00	51,86	B	O
ATOM	4811	N	PRO	B	109	69,687	12,385	50,434	1,00	51,12	B	N
ATOM	4812	CA	PRO	B	109	70,643	12,960	49,493	1,00	50,49	B	C
ATOM	4814	CB	PRO	B	109	71,049	11,762	48,628	1,00	50,42	B	C
ATOM	4817	CG	PRO	B	109	69,885	10,809	48,721	1,00	50,78	B	C
ATOM	4820	CD	PRO	B	109	69,312	11,000	50,073	1,00	50,90	B	C
ATOM	4823	C	PRO	B	109	69,974	14,027	48,634	1,00	49,73	B	C
ATOM	4824	O	PRO	B	109	68,760	13,944	48,410	1,00	49,70	B	O
ATOM	4825	N	LYS	B	110	70,747	15,020	48,185	1,00	48,80	B	N
ATOM	4826	CA	LYS	B	110	70,258	15,994	47,211	1,00	48,13	B	C
ATOM	4828	CB	LYS	B	110	71,390	16,894	46,681	1,00	48,25	B	C
ATOM	4835	C	LYS	B	110	69,607	15,196	46,085	1,00	47,19	B	C
ATOM	4836	O	LYS	B	110	70,096	14,123	45,755	1,00	48,20	B	O
ATOM	4838	N	ALA	B	111	68,456	15,656	45,583	1,00	45,73	B	N
ATOM	4839	CA	ALA	B	111	67,861	15,134	44,349	1,00	44,50	B	C
ATOM	4841	CB	ALA	B	111	66,719	14,222	44,643	1,00	44,76	B	C
ATOM	4845	C	ALA	B	111	67,412	16,307	43,463	1,00	43,93	B	C
ATOM	4846	O	ALA	B	111	66,815	17,294	43,938	1,00	43,35	B	O
ATOM	4848	N	ALA	B	112	67,758	16,218	42,179	1,00	43,05	B	N
ATOM	4849	CA	ALA	B	112	67,404	17,238	41,201	1,00	41,97	B	C
ATOM	4851	CB	ALA	B	112	68,366	17,176	39,977	1,00	42,24	B	C
ATOM	4855	C	ALA	B	112	65,950	17,010	40,769	1,00	40,69	B	C
ATOM	4856	O	ALA	B	112	65,508	15,864	40,645	1,00	40,28	B	O
ATOM	4858	N	PRO	B	113	65,202	18,097	40,549	1,00	39,39	B	N
ATOM	4859	CA	PRO	B	113	63,789	17,967	40,180	1,00	38,89	B	C
ATOM	4861	CB	PRO	B	113	63,261	19,399	40,343	1,00	39,18	B	C
ATOM	4864	CG	PRO	B	113	64,449	20,258	40,210	1,00	38,97	B	C
ATOM	4867	CD	PRO	B	113	65,573	19,500	40,803	1,00	39,07	B	C
ATOM	4870	C	PRO	B	113	63,578	17,494	38,754	1,00	38,47	B	C
ATOM	4871	O	PRO	B	113	64,376	17,814	37,900	1,00	38,19	B	O
ATOM	4872	N	SER	B	114	62,543	16,680	38,537	1,00	38,22	B	N
ATOM	4873	CA	SER	B	114	61,973	16,440	37,211	1,00	38,09	B	C
ATOM	4875	CB	SER	B	114	61,188	15,129	37,154	1,00	38,42	B	C
ATOM	4878	OG	SER	B	114	62,062	14,032	37,145	1,00	40,70	B	O
ATOM	4880	C	SER	B	114	60,988	17,548	36,979	1,00	37,29	B	C
ATOM	4881	O	SER	B	114	60,254	17,919	37,895	1,00	37,90	B	O
ATOM	4883	N	VAL	B	115	60,970	18,080	35,774	1,00	36,03	B	N

ATOM	4884	CA	VAL	B	115	60,092	19,186	35,426	1,00	35,03	B	C
ATOM	4886	CB	VAL	B	115	60,883	20,466	35,193	1,00	35,13	B	C
ATOM	4888	CG1	VAL	B	115	59,973	21,576	34,730	1,00	35,86	B	C
ATOM	4892	CG2	VAL	B	115	61,621	20,889	36,463	1,00	34,21	B	C
ATOM	4896	C	VAL	B	115	59,356	18,800	34,170	1,00	34,59	B	C
ATOM	4897	O	VAL	B	115	59,985	18,417	33,166	1,00	34,77	B	O
ATOM	4899	N	THR	B	116	58,025	18,822	34,242	1,00	33,58	B	N
ATOM	4900	CA	THR	B	116	57,174	18,608	33,076	1,00	32,47	B	C
ATOM	4902	CB	THR	B	116	56,311	17,371	33,251	1,00	33,27	B	C
ATOM	4904	OG1	THR	B	116	57,128	16,278	33,672	1,00	32,18	B	O
ATOM	4906	CG2	THR	B	116	55,618	16,999	31,939	1,00	33,41	B	C
ATOM	4910	C	THR	B	116	56,277	19,830	32,906	1,00	31,65	B	C
ATOM	4911	O	THR	B	116	55,634	20,285	33,858	1,00	31,63	B	O
ATOM	4913	N	LEU	B	117	56,231	20,369	31,697	1,00	30,08	B	N
ATOM	4914	CA	LEU	B	117	55,371	21,487	31,396	1,00	29,80	B	C
ATOM	4916	CB	LEU	B	117	56,189	22,672	30,929	1,00	29,38	B	C
ATOM	4919	CG	LEU	B	117	55,451	23,932	30,451	1,00	30,41	B	C
ATOM	4921	CD1	LEU	B	117	54,718	24,586	31,590	1,00	29,69	B	C
ATOM	4925	CD2	LEU	B	117	56,441	24,915	29,859	1,00	30,40	B	C
ATOM	4929	C	LEU	B	117	54,370	21,070	30,331	1,00	29,32	B	C
ATOM	4930	O	LEU	B	117	54,779	20,555	29,288	1,00	30,05	B	O
ATOM	4932	N	PHE	B	118	53,077	21,303	30,590	1,00	28,64	B	N
ATOM	4933	CA	PHE	B	118	52,013	21,120	29,597	1,00	28,88	B	C
ATOM	4935	CB	PHE	B	118	50,902	20,220	30,118	1,00	28,77	B	C
ATOM	4938	CG	PHE	B	118	51,351	18,792	30,383	1,00	29,52	B	C
ATOM	4939	CD1	PHE	B	118	51,410	17,870	29,341	1,00	29,74	B	C
ATOM	4941	CE1	PHE	B	118	51,792	16,559	29,565	1,00	30,24	B	C
ATOM	4943	CZ	PHE	B	118	52,127	16,150	30,862	1,00	31,72	B	C
ATOM	4945	CE2	PHE	B	118	52,074	17,085	31,916	1,00	31,26	B	C
ATOM	4947	CD2	PHE	B	118	51,694	18,388	31,666	1,00	27,58	B	C
ATOM	4949	C	PHE	B	118	51,404	22,439	29,164	1,00	29,07	B	C
ATOM	4950	O	PHE	B	118	51,197	23,331	29,994	1,00	27,95	B	O
ATOM	4952	N	PRO	B	119	51,110	22,563	27,846	1,00	28,85	B	N
ATOM	4953	CA	PRO	B	119	50,370	23,689	27,357	1,00	29,08	B	C
ATOM	4955	CB	PRO	B	119	50,581	23,610	25,828	1,00	29,47	B	C
ATOM	4958	CG	PRO	B	119	50,825	22,173	25,551	1,00	27,59	B	C
ATOM	4961	CD	PRO	B	119	51,535	21,655	26,748	1,00	28,76	B	C
ATOM	4964	C	PRO	B	119	48,905	23,523	27,676	1,00	29,41	B	C
ATOM	4965	O	PRO	B	119	48,489	22,445	28,012	1,00	28,81	B	O
ATOM	4966	N	PRO	B	120	48,112	24,571	27,481	1,00	30,58	B	N
ATOM	4967	CA	PRO	B	120	46,667	24,402	27,534	1,00	31,63	B	C
ATOM	4969	CB	PRO	B	120	46,140	25,736	27,012	1,00	31,81	B	C
ATOM	4972	CG	PRO	B	120	47,285	26,697	27,119	1,00	31,37	B	C
ATOM	4975	CD	PRO	B	120	48,497	25,885	26,947	1,00	30,69	B	C
ATOM	4978	C	PRO	B	120	46,177	23,297	26,609	1,00	32,75	B	C
ATOM	4979	O	PRO	B	120	46,730	23,117	25,535	1,00	32,30	B	O
ATOM	4980	N	SER	B	121	45,128	22,588	27,008	1,00	33,58	B	N
ATOM	4981	CA	SER	B	121	44,468	21,639	26,116	1,00	34,68	B	C
ATOM	4983	CB	SER	B	121	43,703	20,572	26,941	1,00	34,99	B	C
ATOM	4986	OG	SER	B	121	42,631	21,129	27,682	1,00	33,73	B	O
ATOM	4988	C	SER	B	121	43,524	22,392	25,166	1,00	35,61	B	C
ATOM	4989	O	SER	B	121	43,052	23,508	25,469	1,00	34,23	B	O
ATOM	4991	N	SER	B	122	43,255	21,795	24,002	1,00	37,23	B	N
ATOM	4992	CA	SER	B	122	42,310	22,414	23,043	1,00	38,71	B	C
ATOM	4994	CB	SER	B	122	42,265	21,648	21,714	1,00	39,38	B	C
ATOM	4997	OG	SER	B	122	42,325	20,241	21,915	1,00	42,79	B	O
ATOM	4999	C	SER	B	122	40,923	22,528	23,666	1,00	39,02	B	C
ATOM	5000	O	SER	B	122	40,256	23,571	23,551	1,00	39,37	B	O
ATOM	5002	N	GLU	B	123	40,514	21,471	24,366	1,00	39,29	B	N
ATOM	5003	CA	GLU	B	123	39,284	21,479	25,159	1,00	39,64	B	C

ATOM	5005	CB	GLU	B	123	39,170	20,215	26,024	1,00	40,21	B	C
ATOM	5008	CG	GLU	B	123	38,434	19,081	25,404	1,00	42,36	B	C
ATOM	5011	CD	GLU	B	123	38,516	17,826	26,248	1,00	47,11	B	C
ATOM	5012	OE1	GLU	B	123	37,957	17,844	27,384	1,00	45,43	B	O
ATOM	5013	OE2	GLU	B	123	39,137	16,831	25,771	1,00	49,13	B	O
ATOM	5014	C	GLU	B	123	39,193	22,683	26,074	1,00	39,30	B	C
ATOM	5015	O	GLU	B	123	38,186	23,380	26,062	1,00	39,84	B	O
ATOM	5017	N	GLU	B	124	40,224	22,944	26,872	1,00	39,19	B	N
ATOM	5018	CA	GLU	B	124	40,133	24,079	27,793	1,00	39,19	B	C
ATOM	5020	CB	GLU	B	124	41,328	24,137	28,741	1,00	38,76	B	C
ATOM	5023	CG	GLU	B	124	41,245	25,283	29,723	1,00	35,14	B	C
ATOM	5026	CD	GLU	B	124	42,464	25,423	30,584	1,00	34,43	B	C
ATOM	5027	OE1	GLU	B	124	43,587	24,965	30,197	1,00	30,32	B	O
ATOM	5028	OE2	GLU	B	124	42,294	26,018	31,674	1,00	32,82	B	O
ATOM	5029	C	GLU	B	124	39,988	25,383	27,023	1,00	40,51	B	C
ATOM	5030	O	GLU	B	124	39,249	26,260	27,425	1,00	41,00	B	O
ATOM	5032	N	LEU	B	125	40,705	25,527	25,917	1,00	43,02	B	N
ATOM	5033	CA	LEU	B	125	40,477	26,688	25,022	1,00	44,42	B	C
ATOM	5035	CB	LEU	B	125	41,364	26,604	23,783	1,00	44,01	B	C
ATOM	5038	CG	LEU	B	125	42,843	26,492	24,111	1,00	43,03	B	C
ATOM	5040	CD1	LEU	B	125	43,670	26,444	22,861	1,00	43,29	B	C
ATOM	5044	CD2	LEU	B	125	43,278	27,621	25,012	1,00	40,88	B	C
ATOM	5048	C	LEU	B	125	38,997	26,813	24,623	1,00	45,91	B	C
ATOM	5049	O	LEU	B	125	38,411	27,893	24,748	1,00	46,71	B	O
ATOM	5051	N	GLN	B	126	38,375	25,696	24,239	1,00	47,41	B	N
ATOM	5052	CA	GLN	B	126	36,972	25,706	23,784	1,00	48,25	B	C
ATOM	5054	CB	GLN	B	126	36,480	24,305	23,403	1,00	48,49	B	C
ATOM	5061	C	GLN	B	126	36,084	26,265	24,860	1,00	49,05	B	C
ATOM	5062	O	GLN	B	126	35,061	26,894	24,564	1,00	50,24	B	O
ATOM	5064	N	ALA	B	127	36,482	26,034	26,113	1,00	49,04	B	N
ATOM	5065	CA	ALA	B	127	35,796	26,571	27,277	1,00	48,64	B	C
ATOM	5067	CB	ALA	B	127	35,953	25,605	28,465	1,00	49,33	B	C
ATOM	5071	C	ALA	B	127	36,292	27,967	27,660	1,00	48,29	B	C
ATOM	5072	O	ALA	B	127	35,993	28,457	28,770	1,00	48,47	B	O
ATOM	5074	N	ASN	B	128	37,016	28,625	26,751	1,00	47,24	B	N
ATOM	5075	CA	ASN	B	128	37,485	30,003	26,974	1,00	46,66	B	C
ATOM	5077	CB	ASN	B	128	36,303	30,950	27,090	1,00	47,30	B	C
ATOM	5080	CG	ASN	B	128	36,169	31,831	25,876	1,00	50,69	B	C
ATOM	5081	OD1	ASN	B	128	36,862	32,865	25,766	1,00	50,19	B	O
ATOM	5082	ND2	ASN	B	128	35,281	31,425	24,936	1,00	51,95	B	N
ATOM	5085	C	ASN	B	128	38,437	30,243	28,131	1,00	44,76	B	C
ATOM	5086	O	ASN	B	128	38,410	31,285	28,746	1,00	44,52	B	O
ATOM	5088	N	LYS	B	129	39,311	29,279	28,383	1,00	43,77	B	N
ATOM	5089	CA	LYS	B	129	40,338	29,396	29,414	1,00	42,68	B	C
ATOM	5091	CB	LYS	B	129	39,928	28,633	30,677	1,00	43,16	B	C
ATOM	5094	CG	LYS	B	129	38,716	29,189	31,450	1,00	44,82	B	C
ATOM	5097	CD	LYS	B	129	37,757	28,051	31,878	1,00	46,72	B	C
ATOM	5100	CE	LYS	B	129	38,442	26,841	32,576	1,00	46,89	B	C
ATOM	5103	NZ	LYS	B	129	37,569	25,616	32,504	1,00	45,62	B	N
ATOM	5107	C	LYS	B	129	41,625	28,783	28,896	1,00	40,13	B	C
ATOM	5108	O	LYS	B	129	41,605	28,000	27,961	1,00	38,90	B	O
ATOM	5110	N	ALA	B	130	42,736	29,114	29,545	1,00	37,07	B	N
ATOM	5111	CA	ALA	B	130	44,010	28,516	29,194	1,00	34,91	B	C
ATOM	5113	CB	ALA	B	130	44,703	29,344	28,106	1,00	34,50	B	C
ATOM	5117	C	ALA	B	130	44,882	28,434	30,422	1,00	32,48	B	C
ATOM	5118	O	ALA	B	130	45,194	29,458	31,023	1,00	32,68	B	O
ATOM	5120	N	THR	B	131	45,306	27,223	30,759	1,00	29,90	B	N
ATOM	5121	CA	THR	B	131	46,216	27,004	31,854	1,00	28,77	B	C
ATOM	5123	CB	THR	B	131	45,572	26,140	32,942	1,00	28,26	B	C
ATOM	5125	OG1	THR	B	131	44,206	26,555	33,152	1,00	27,37	B	O

ATOM	5127	CG2	THR	B	131	46,385	26,242	34,209	1,00	25,68	B	C
ATOM	5131	C	THR	B	131	47,487	26,300	31,434	1,00	28,37	B	C
ATOM	5132	O	THR	B	131	47,436	25,233	30,839	1,00	28,94	B	O
ATOM	5134	N	LEU	B	132	48,627	26,876	31,775	1,00	28,03	B	N
ATOM	5135	CA	LEU	B	132	49,893	26,201	31,610	1,00	28,70	B	C
ATOM	5137	CB	LEU	B	132	50,988	27,180	31,197	1,00	28,66	B	C
ATOM	5140	CG	LEU	B	132	50,944	27,714	29,765	1,00	29,66	B	C
ATOM	5142	CD1	LEU	B	132	49,823	28,659	29,629	1,00	27,92	B	C
ATOM	5146	CD2	LEU	B	132	52,277	28,384	29,378	1,00	29,05	B	C
ATOM	5150	C	LEU	B	132	50,224	25,541	32,946	1,00	29,06	B	C
ATOM	5151	O	LEU	B	132	50,110	26,178	34,014	1,00	29,78	B	O
ATOM	5153	N	VAL	B	133	50,587	24,266	32,897	1,00	29,37	B	N
ATOM	5154	CA	VAL	B	133	50,880	23,475	34,093	1,00	29,13	B	C
ATOM	5156	CB	VAL	B	133	50,056	22,166	34,098	1,00	29,87	B	C
ATOM	5158	CG1	VAL	B	133	50,393	21,309	35,325	1,00	28,21	B	C
ATOM	5162	CG2	VAL	B	133	48,537	22,485	34,038	1,00	31,34	B	C
ATOM	5166	C	VAL	B	133	52,340	23,095	34,088	1,00	29,42	B	C
ATOM	5167	O	VAL	B	133	52,801	22,469	33,146	1,00	29,30	B	O
ATOM	5169	N	CYS	B	134	53,064	23,483	35,132	1,00	29,29	B	N
ATOM	5170	CA	CYS	B	134	54,452	23,145	35,296	1,00	29,34	B	C
ATOM	5172	CB	CYS	B	134	55,289	24,409	35,336	1,00	29,13	B	C
ATOM	5175	SG	CYS	B	134	57,098	24,151	35,333	1,00	29,97	B	S
ATOM	5177	C	CYS	B	134	54,607	22,306	36,586	1,00	29,28	B	C
ATOM	5178	O	CYS	B	134	54,474	22,834	37,677	1,00	28,99	B	O
ATOM	5180	N	LEU	B	135	54,875	21,013	36,411	1,00	29,23	B	N
ATOM	5181	CA	LEU	B	135	54,994	20,044	37,484	1,00	30,31	B	C
ATOM	5183	CB	LEU	B	135	54,263	18,779	37,082	1,00	30,20	B	C
ATOM	5186	CG	LEU	B	135	52,844	19,148	36,640	1,00	31,16	B	C
ATOM	5188	CD1	LEU	B	135	52,150	17,981	36,015	1,00	29,38	B	C
ATOM	5192	CD2	LEU	B	135	52,027	19,749	37,823	1,00	27,60	B	C
ATOM	5196	C	LEU	B	135	56,454	19,711	37,809	1,00	31,16	B	C
ATOM	5197	O	LEU	B	135	57,252	19,341	36,937	1,00	30,32	B	O
ATOM	5199	N	VAL	B	136	56,791	19,863	39,089	1,00	31,55	B	N
ATOM	5200	CA	VAL	B	136	58,120	19,650	39,584	1,00	31,27	B	C
ATOM	5202	CB	VAL	B	136	58,613	20,933	40,182	1,00	31,12	B	C
ATOM	5204	CG1	VAL	B	136	60,137	20,867	40,439	1,00	29,99	B	C
ATOM	5208	CG2	VAL	B	136	58,219	22,087	39,268	1,00	29,83	B	C
ATOM	5212	C	VAL	B	136	58,087	18,573	40,644	1,00	32,87	B	C
ATOM	5213	O	VAL	B	136	57,399	18,712	41,658	1,00	32,71	B	O
ATOM	5215	N	SER	B	137	58,824	17,494	40,435	1,00	34,81	B	N
ATOM	5216	CA	SER	B	137	58,807	16,423	41,423	1,00	36,46	B	C
ATOM	5218	CB	SER	B	137	57,894	15,318	40,913	1,00	37,08	B	C
ATOM	5221	OG	SER	B	137	58,410	14,841	39,703	1,00	39,60	B	O
ATOM	5223	C	SER	B	137	60,171	15,820	41,733	1,00	37,09	B	C
ATOM	5224	O	SER	B	137	61,166	16,101	41,048	1,00	36,35	B	O
ATOM	5226	N	ASP	B	138	60,172	14,980	42,775	1,00	38,38	B	N
ATOM	5227	CA	ASP	B	138	61,293	14,138	43,185	1,00	39,25	B	C
ATOM	5229	CB	ASP	B	138	61,579	13,076	42,126	1,00	40,36	B	C
ATOM	5232	CG	ASP	B	138	60,402	12,124	41,942	1,00	43,81	B	C
ATOM	5233	OD1	ASP	B	138	60,046	11,448	42,938	1,00	46,17	B	O
ATOM	5234	OD2	ASP	B	138	59,832	12,052	40,819	1,00	48,58	B	O
ATOM	5235	C	ASP	B	138	62,517	14,968	43,469	1,00	39,42	B	C
ATOM	5236	O	ASP	B	138	63,614	14,654	43,024	1,00	39,90	B	O
ATOM	5238	N	PHE	B	139	62,329	16,047	44,221	1,00	39,40	B	N
ATOM	5239	CA	PHE	B	139	63,454	16,869	44,588	1,00	38,84	B	C
ATOM	5241	CB	PHE	B	139	63,360	18,221	43,887	1,00	38,73	B	C
ATOM	5244	CG	PHE	B	139	62,259	19,102	44,360	1,00	37,86	B	C
ATOM	5245	CD1	PHE	B	139	62,479	20,009	45,386	1,00	37,21	B	C
ATOM	5247	CE1	PHE	B	139	61,501	20,866	45,809	1,00	35,89	B	C
ATOM	5249	CZ	PHE	B	139	60,266	20,844	45,187	1,00	37,19	B	C

```
ATOM   5251  CE2 PHE B 139  60,028  19,946  44,144  1,00  35,88  B  C
ATOM   5253  CD2 PHE B 139  61,032  19,099  43,725  1,00  38,06  B  C
ATOM   5255  C   PHE B 139  63,692  16,992  46,103  1,00  38,94  B  C
ATOM   5256  O   PHE B 139  62,774  16,800  46,909  1,00  38,19  B  O
ATOM   5258  N   TYR B 140  64,954  17,260  46,457  1,00  38,69  B  N
ATOM   5259  CA  TYR B 140  65,400  17,416  47,849  1,00  38,87  B  C
ATOM   5261  CB  TYR B 140  65,667  16,053  48,509  1,00  38,64  B  C
ATOM   5264  CG  TYR B 140  65,840  16,259  49,975  1,00  39,71  B  C
ATOM   5265  CD1 TYR B 140  64,733  16,192  50,836  1,00  40,11  B  C
ATOM   5267  CE1 TYR B 140  64,861  16,417  52,192  1,00  41,41  B  C
ATOM   5269  CZ  TYR B 140  66,111  16,754  52,728  1,00  42,56  B  C
ATOM   5270  OH  TYR B 140  66,225  17,001  54,093  1,00  42,55  B  O
ATOM   5272  CE2 TYR B 140  67,224  16,854  51,881  1,00  41,65  B  C
ATOM   5274  CD2 TYR B 140  67,077  16,613  50,509  1,00  39,71  B  C
ATOM   5276  C   TYR B 140  66,690  18,246  47,887  1,00  38,73  B  C
ATOM   5277  O   TYR B 140  67,644  17,901  47,182  1,00  38,34  B  O
ATOM   5279  N   PRO B 141  66,758  19,301  48,723  1,00  38,58  B  N
ATOM   5280  CA  PRO B 141  65,806  19,775  49,738  1,00  38,84  B  C
ATOM   5282  CB  PRO B 141  66,551  20,911  50,469  1,00  38,35  B  C
ATOM   5285  CG  PRO B 141  67,879  21,049  49,847  1,00  38,48  B  C
ATOM   5288  CD  PRO B 141  67,977  20,125  48,662  1,00  38,82  B  C
ATOM   5291  C   PRO B 141  64,491  20,297  49,154  1,00  39,02  B  C
ATOM   5292  O   PRO B 141  64,356  20,404  47,922  1,00  38,51  B  O
ATOM   5293  N   GLY B 142  63,544  20,617  50,036  1,00  38,81  B  N
ATOM   5294  CA  GLY B 142  62,183  21,010  49,642  1,00  39,10  B  C
ATOM   5297  C   GLY B 142  62,057  22,504  49,497  1,00  39,64  B  C
ATOM   5298  O   GLY B 142  61,333  23,151  50,269  1,00  40,67  B  O
ATOM   5300  N   ALA B 143  62,775  23,054  48,520  1,00  39,66  B  N
ATOM   5301  CA  ALA B 143  62,779  24,481  48,217  1,00  39,56  B  C
ATOM   5303  CB  ALA B 143  63,810  25,234  49,104  1,00  39,91  B  C
ATOM   5307  C   ALA B 143  63,133  24,638  46,728  1,00  39,33  B  C
ATOM   5308  O   ALA B 143  64,197  24,199  46,294  1,00  39,51  B  O
ATOM   5310  N   VAL B 144  62,209  25,199  45,951  1,00  38,72  B  N
ATOM   5311  CA  VAL B 144  62,446  25,521  44,562  1,00  38,17  B  C
ATOM   5313  CB  VAL B 144  61,696  24,615  43,567  1,00  38,59  B  C
ATOM   5315  CG1 VAL B 144  62,308  23,209  43,482  1,00  39,08  B  C
ATOM   5319  CG2 VAL B 144  60,199  24,571  43,914  1,00  38,38  B  C
ATOM   5323  C   VAL B 144  61,899  26,895  44,322  1,00  37,45  B  C
ATOM   5324  O   VAL B 144  61,046  27,371  45,050  1,00  36,68  B  O
ATOM   5326  N   THR B 145  62,395  27,519  43,274  1,00  37,61  B  N
ATOM   5327  CA  THR B 145  61,813  28,732  42,754  1,00  38,07  B  C
ATOM   5329  CB  THR B 145  62,852  29,820  42,669  1,00  38,08  B  C
ATOM   5331  OG1 THR B 145  63,285  30,130  44,002  1,00  40,40  B  O
ATOM   5333  CG2 THR B 145  62,260  31,082  41,988  1,00  39,07  B  C
ATOM   5337  C   THR B 145  61,305  28,392  41,369  1,00  37,84  B  C
ATOM   5338  O   THR B 145  61,972  27,672  40,628  1,00  37,63  B  O
ATOM   5340  N   VAL B 146  60,118  28,891  41,031  1,00  37,94  B  N
ATOM   5341  CA  VAL B 146  59,553  28,710  39,693  1,00  36,89  B  C
ATOM   5343  CB  VAL B 146  58,250  27,942  39,778  1,00  36,61  B  C
ATOM   5345  CG1 VAL B 146  57,671  27,717  38,395  1,00  36,06  B  C
ATOM   5349  CG2 VAL B 146  58,473  26,634  40,507  1,00  35,72  B  C
ATOM   5353  C   VAL B 146  59,284  30,095  39,128  1,00  36,84  B  C
ATOM   5354  O   VAL B 146  58,672  30,898  39,810  1,00  35,92  B  O
ATOM   5356  N   ALA B 147  59,766  30,375  37,911  1,00  36,67  B  N
ATOM   5357  CA  ALA B 147  59,489  31,633  37,226  1,00  36,88  B  C
ATOM   5359  CB  ALA B 147  60,723  32,471  37,151  1,00  36,32  B  C
ATOM   5363  C   ALA B 147  58,952  31,335  35,825  1,00  37,33  B  C
ATOM   5364  O   ALA B 147  59,281  30,300  35,244  1,00  38,09  B  O
ATOM   5366  N   TRP B 148  58,111  32,225  35,292  1,00  37,60  B  N
ATOM   5367  CA  TRP B 148  57,531  32,044  33,965  1,00  37,08  B  C
```

```
ATOM   5369  CB   TRP  B  148   56,002   32,059   34,004  1,00  36,67   B   C
ATOM   5372  CG   TRP  B  148   55,391   30,916   34,702  1,00  34,79   B   C
ATOM   5373  CD1  TRP  B  148   55,182   30,811   36,039  1,00  31,59   B   C
ATOM   5375  NE1  TRP  B  148   54,592   29,618   36,330  1,00  32,26   B   N
ATOM   5377  CE2  TRP  B  148   54,391   28,913   35,174  1,00  32,20   B   C
ATOM   5378  CD2  TRP  B  148   54,867   29,713   34,114  1,00  32,25   B   C
ATOM   5379  CE3  TRP  B  148   54,781   29,229   32,812  1,00  32,19   B   C
ATOM   5381  CZ3  TRP  B  148   54,213   27,953   32,607  1,00  33,91   B   C
ATOM   5383  CH2  TRP  B  148   53,728   27,189   33,698  1,00  33,41   B   C
ATOM   5385  CZ2  TRP  B  148   53,819   27,651   34,979  1,00  31,18   B   C
ATOM   5387  C    TRP  B  148   57,994   33,137   33,031  1,00  37,97   B   C
ATOM   5388  O    TRP  B  148   58,302   34,244   33,455  1,00  38,59   B   O
ATOM   5390  N    LYS  B  149   58,031   32,829   31,745  1,00  38,55   B   N
ATOM   5391  CA   LYS  B  149   58,363   33,828   30,739  1,00  39,18   B   C
ATOM   5393  CB   LYS  B  149   59,815   33,701   30,318  1,00  39,83   B   C
ATOM   5396  CG   LYS  B  149   60,807   34,144   31,386  1,00  43,10   B   C
ATOM   5399  CD   LYS  B  149   62,219   33,750   31,010  1,00  47,23   B   C
ATOM   5402  CE   LYS  B  149   63,229   34,110   32,111  1,00  50,42   B   C
ATOM   5405  NZ   LYS  B  149   63,034   35,457   32,722  1,00  50,83   B   N
ATOM   5409  C    LYS  B  149   57,462   33,674   29,526  1,00  38,50   B   C
ATOM   5410  O    LYS  B  149   57,044   32,559   29,177  1,00  37,90   B   O
ATOM   5412  N    ALA  B  150   57,142   34,813   28,916  1,00  38,20   B   N
ATOM   5413  CA   ALA  B  150   56,412   34,866   27,663  1,00  38,10   B   C
ATOM   5415  CB   ALA  B  150   55,112   35,647   27,831  1,00  37,51   B   C
ATOM   5419  C    ALA  B  150   57,331   35,543   26,662  1,00  38,24   B   C
ATOM   5420  O    ALA  B  150   57,658   36,729   26,827  1,00  38,25   B   O
ATOM   5422  N    ASP  B  151   57,762   34,789   25,647  1,00  38,58   B   N
ATOM   5423  CA   ASP  B  151   58,694   35,291   24,634  1,00  39,34   B   C
ATOM   5425  CB   ASP  B  151   58,002   36,342   23,749  1,00  39,38   B   C
ATOM   5428  CG   ASP  B  151   56,932   35,748   22,856  1,00  38,28   B   C
ATOM   5429  OD1  ASP  B  151   57,105   34,619   22,345  1,00  37,99   B   O
ATOM   5430  OD2  ASP  B  151   55,907   36,422   22,654  1,00  40,49   B   O
ATOM   5431  C    ASP  B  151   59,941   35,897   25,263  1,00  40,78   B   C
ATOM   5432  O    ASP  B  151   60,359   36,997   24,884  1,00  41,31   B   O
ATOM   5434  N    GLY  B  152   60,513   35,197   26,244  1,00  42,22   B   N
ATOM   5435  CA   GLY  B  152   61,663   35,692   26,999  1,00  43,63   B   C
ATOM   5438  C    GLY  B  152   61,417   36,807   28,019  1,00  44,79   B   C
ATOM   5439  O    GLY  B  152   62,353   37,212   28,712  1,00  46,34   B   O
ATOM   5441  N    SER  B  153   60,196   37,324   28,128  1,00  44,97   B   N
ATOM   5442  CA   SER  B  153   59,892   38,335   29,146  1,00  45,44   B   C
ATOM   5444  CB   SER  B  153   58,984   39,412   28,577  1,00  45,53   B   C
ATOM   5447  OG   SER  B  153   59,726   40,243   27,711  1,00  47,92   B   O
ATOM   5449  C    SER  B  153   59,203   37,712   30,366  1,00  45,45   B   C
ATOM   5450  O    SER  B  153   58,322   36,877   30,200  1,00  44,92   B   O
ATOM   5452  N    PRO  B  154   59,590   38,133   31,591  1,00  45,21   B   N
ATOM   5453  CA   PRO  B  154   58,983   37,548   32,782  1,00  44,79   B   C
ATOM   5455  CB   PRO  B  154   59,753   38,214   33,930  1,00  45,09   B   C
ATOM   5458  CG   PRO  B  154   61,071   38,637   33,301  1,00  45,28   B   C
ATOM   5461  CD   PRO  B  154   60,652   39,095   31,944  1,00  45,11   B   C
ATOM   5464  C    PRO  B  154   57,490   37,838   32,908  1,00  44,72   B   C
ATOM   5465  O    PRO  B  154   57,037   38,931   32,614  1,00  44,69   B   O
ATOM   5466  N    VAL  B  155   56,734   36,847   33,351  1,00  44,39   B   N
ATOM   5467  CA   VAL  B  155   55,303   36,980   33,523  1,00  44,14   B   C
ATOM   5469  CB   VAL  B  155   54,560   35,939   32,663  1,00  44,34   B   C
ATOM   5471  CG1  VAL  B  155   53,080   36,251   32,611  1,00  43,73   B   C
ATOM   5475  CG2  VAL  B  155   55,157   35,886   31,252  1,00  43,97   B   C
ATOM   5479  C    VAL  B  155   55,038   36,681   34,980  1,00  44,31   B   C
ATOM   5480  O    VAL  B  155   55,504   35,659   35,462  1,00  43,71   B   O
ATOM   5482  N    LYS  B  156   54,317   37,566   35,675  1,00  44,58   B   N
ATOM   5483  CA   LYS  B  156   54,007   37,392   37,112  1,00  44,90   B   C
```

```
ATOM   5485  CB   LYS  B  156   54,625   38,535   37,933  1,00   45,11   B   C
ATOM   5488  CG   LYS  B  156   56,155   38,676   37,780  1,00   46,55   B   C
ATOM   5491  CD   LYS  B  156   56,848   39,245   39,049  1,00   47,64   B   C
ATOM   5496  C    LYS  B  156   52,490   37,316   37,360  1,00   44,50   B   C
ATOM   5497  O    LYS  B  156   51,995   36,530   38,195  1,00   44,84   B   O
ATOM   5499  N    VAL  B  157   51,763   38,148   36,629  1,00   43,41   B   N
ATOM   5500  CA   VAL  B  157   50,314   38,140   36,635  1,00   42,53   B   C
ATOM   5502  CB   VAL  B  157   49,793   39,249   35,678  1,00   42,60   B   C
ATOM   5504  CG1  VAL  B  157   48,348   38,998   35,298  1,00   42,53   B   C
ATOM   5508  CG2  VAL  B  157   50,026   40,661   36,305  1,00   41,89   B   C
ATOM   5512  C    VAL  B  157   49,763   36,772   36,205  1,00   41,68   B   C
ATOM   5513  O    VAL  B  157   50,118   36,264   35,155  1,00   42,12   B   O
ATOM   5515  N    GLY  B  158   48,905   36,179   37,027  1,00   40,39   B   N
ATOM   5516  CA   GLY  B  158   48,251   34,919   36,683  1,00   39,40   B   C
ATOM   5519  C    GLY  B  158   48,990   33,667   37,118  1,00   38,51   B   C
ATOM   5520  O    GLY  B  158   48,563   32,553   36,799  1,00   38,15   B   O
ATOM   5522  N    VAL  B  159   50,087   33,842   37,854  1,00   37,92   B   N
ATOM   5523  CA   VAL  B  159   50,917   32,719   38,334  1,00   36,78   B   C
ATOM   5525  CB   VAL  B  159   52,385   33,137   38,413  1,00   36,34   B   C
ATOM   5527  CG1  VAL  B  159   53,249   32,062   39,042  1,00   33,56   B   C
ATOM   5531  CG2  VAL  B  159   52,877   33,485   37,001  1,00   35,87   B   C
ATOM   5535  C    VAL  B  159   50,466   32,279   39,705  1,00   36,78   B   C
ATOM   5536  O    VAL  B  159   50,287   33,104   40,580  1,00   35,71   B   O
ATOM   5538  N    GLU  B  160   50,275   30,971   39,885  1,00   37,09   B   N
ATOM   5539  CA   GLU  B  160   49,961   30,414   41,196  1,00   37,61   B   C
ATOM   5541  CB   GLU  B  160   48,479   30,077   41,334  1,00   38,24   B   C
ATOM   5544  CG   GLU  B  160   47,508   31,177   40,949  1,00   41,95   B   C
ATOM   5547  CD   GLU  B  160   46,950   31,985   42,141  1,00   48,01   B   C
ATOM   5548  OE1  GLU  B  160   47,725   32,317   43,098  1,00   47,23   B   O
ATOM   5549  OE2  GLU  B  160   45,720   32,303   42,071  1,00   49,63   B   O
ATOM   5550  C    GLU  B  160   50,787   29,168   41,409  1,00   37,03   B   C
ATOM   5551  O    GLU  B  160   50,680   28,201   40,656  1,00   36,74   B   O
ATOM   5553  N    THR  B  161   51,618   29,199   42,442  1,00   36,75   B   N
ATOM   5554  CA   THR  B  161   52,545   28,116   42,705  1,00   36,96   B   C
ATOM   5556  CB   THR  B  161   53,985   28,620   42,599  1,00   37,07   B   C
ATOM   5558  OG1  THR  B  161   54,204   29,087   41,275  1,00   37,64   B   O
ATOM   5560  CG2  THR  B  161   54,985   27,513   42,926  1,00   37,00   B   C
ATOM   5564  C    THR  B  161   52,304   27,547   44,089  1,00   36,23   B   C
ATOM   5565  O    THR  B  161   52,199   28,300   45,036  1,00   36,28   B   O
ATOM   5567  N    THR  B  162   52,219   26,225   44,182  1,00   36,70   B   N
ATOM   5568  CA   THR  B  162   52,089   25,530   45,450  1,00   37,11   B   C
ATOM   5570  CB   THR  B  162   51,730   24,035   45,295  1,00   37,26   B   C
ATOM   5572  OG1  THR  B  162   52,830   23,303   44,724  1,00   34,85   B   O
ATOM   5574  CG2  THR  B  162   50,471   23,863   44,473  1,00   35,96   B   C
ATOM   5578  C    THR  B  162   53,396   25,578   46,226  1,00   38,42   B   C
ATOM   5579  O    THR  B  162   54,473   25,707   45,641  1,00   37,97   B   O
ATOM   5581  N    LYS  B  163   53,285   25,455   47,553  1,00   39,22   B   N
ATOM   5582  CA   LYS  B  163   54,446   25,267   48,423  1,00   39,56   B   C
ATOM   5584  CB   LYS  B  163   54,077   25,486   49,916  1,00   40,66   B   C
ATOM   5587  CG   LYS  B  163   53,484   26,891   50,276  1,00   39,70   B   C
ATOM   5593  C    LYS  B  163   54,902   23,835   48,192  1,00   39,65   B   C
ATOM   5594  O    LYS  B  163   54,091   22,978   47,872  1,00   38,93   B   O
ATOM   5596  N    PRO  B  164   56,202   23,559   48,357  1,00   40,07   B   N
ATOM   5597  CA   PRO  B  164   56,575   22,169   48,168  1,00   40,62   B   C
ATOM   5599  CB   PRO  B  164   58,095   22,168   48,377  1,00   40,78   B   C
ATOM   5602  CG   PRO  B  164   58,522   23,659   48,259  1,00   40,86   B   C
ATOM   5605  CD   PRO  B  164   57,325   24,387   48,824  1,00   39,70   B   C
ATOM   5608  C    PRO  B  164   55,906   21,283   49,205  1,00   41,42   B   C
ATOM   5609  O    PRO  B  164   55,646   21,727   50,319  1,00   41,50   B   O
ATOM   5610  N    SER  B  165   55,656   20,039   48,841  1,00   42,24   B   N
```

```
ATOM   5611  CA   SEP  B  165   55,031   19,093   49,735  1,00  43,51   B  C
ATOM   5613  CB   SEP  B  165   53,538   19,008   49,408  1,00  43,76   B  C
ATOM   5616  OG   SEP  B  165   53,110   17,665   49,289  1,00  46,75   B  O
ATOM   5618  C    SEP  B  165   55,732   17,728   49,625  1,00  44,15   B  C
ATOM   5619  O    SEP  B  165   56,188   17,335   48,552  1,00  43,12   B  O
ATOM   5621  N    LYS  B  166   55,842   17,029   50,751  1,00  45,13   B  N
ATOM   5622  CA   LYS  B  166   56,591   15,783   50,822  1,00  46,50   B  C
ATOM   5624  CB   LYS  B  166   56,911   15,414   52,287  1,00  46,47   B  C
ATOM   5627  CG   LYS  B  166   57,761   14,144   52,454  1,00  47,06   B  C
ATOM   5633  C    LYS  B  166   55,765   14,713   50,177  1,00  47,30   B  C
ATOM   5634  O    LYS  B  166   54,626   14,523   50,541  1,00  48,32   B  O
ATOM   5636  N    GLN  B  167   56,309   14,038   49,186  1,00  48,90   B  N
ATOM   5637  CA   GLN  B  167   55,594   12,923   48,591  1,00  50,78   B  C
ATOM   5639  CB   GLN  B  167   55,890   12,812   47,080  1,00  51,03   B  C
ATOM   5642  CG   GLN  B  167   57,326   12,520   46,683  1,00  52,14   B  C
ATOM   5645  CD   GLN  B  167   57,732   13,092   45,293  1,00  52,29   B  C
ATOM   5646  OE1  GLN  B  167   57,390   14,222   44,926  1,00  52,37   B  O
ATOM   5647  NE2  GLN  B  167   58,490   12,307   44,547  1,00  50,67   B  N
ATOM   5650  C    GLN  B  167   55,908   11,642   49,394  1,00  52,15   B  C
ATOM   5651  O    GLN  B  167   56,601   11,692   50,421  1,00  51,99   B  O
ATOM   5653  N    SER  B  168   55,376   10,509   48,948  1,00  53,70   B  N
ATOM   5654  CA   SER  B  168   55,536    9,252   49,675  1,00  54,82   B  C
ATOM   5656  CB   SER  B  168   54,660    8,147   49,057  1,00  54,87   B  C
ATOM   5659  OG   SER  B  168   55,053    7,863   47,720  1,00  56,89   B  O
ATOM   5661  C    SER  B  168   57,009    8,802   49,733  1,00  55,31   B  C
ATOM   5662  O    SER  B  168   57,455    8,237   50,745  1,00  56,02   B  O
ATOM   5664  N    ASN  B  170   57,776    9,055   48,671  1,00  55,04   B  N
ATOM   5665  CA   ASN  B  170   59,156    8,582   48,637  1,00  54,59   B  C
ATOM   5667  CB   ASN  B  170   59,598    8,252   47,196  1,00  54,95   B  C
ATOM   5670  CG   ASN  B  170   59,884    9,495   46,343  1,00  55,81   B  C
ATOM   5671  OD1  ASN  B  170   59,817   10,627   46,819  1,00  56,28   B  O
ATOM   5672  ND2  ASN  B  170   60,233    9,270   45,073  1,00  56,82   B  N
ATOM   5675  C    ASN  B  170   60,098    9,553   49,338  1,00  53,91   B  C
ATOM   5676  O    ASN  B  170   61,303    9,478   49,166  1,00  54,00   B  O
ATOM   5678  N    ASN  B  171   59,527   10,470   50,120  1,00  53,33   B  N
ATOM   5679  CA   ASN  B  171   60,267   11,404   50,981  1,00  52,76   B  C
ATOM   5681  CB   ASN  B  171   61,198   10,649   51,950  1,00  53,39   B  C
ATOM   5684  CG   ASN  B  171   60,419    9,875   52,994  1,00  55,56   B  C
ATOM   5685  OD1  ASN  B  171   59,451   10,391   53,571  1,00  57,85   B  O
ATOM   5686  ND2  ASN  B  171   60,817    8,623   53,228  1,00  58,68   B  N
ATOM   5689  C    ASN  B  171   61,008   12,527   50,276  1,00  51,09   B  C
ATOM   5690  O    ASN  B  171   61,681   13,307   50,924  1,00  49,37   B  O
ATOM   5692  N    LYS  B  172   60,852   12,614   48,952  1,00  50,53   B  N
ATOM   5693  CA   LYS  B  172   61,253   13,806   48,177  1,00  49,50   B  C
ATOM   5695  CB   LYS  B  172   61,724   13,406   46,774  1,00  49,90   B  C
ATOM   5698  CG   LYS  B  172   62,912   12,447   46,784  1,00  51,54   B  C
ATOM   5701  CD   LYS  B  172   63,163   11,827   45,417  1,00  52,55   B  C
ATOM   5704  CE   LYS  B  172   64,266   10,780   45,475  1,00  53,48   B  C
ATOM   5707  NZ   LYS  B  172   64,724   10,400   44,118  1,00  53,77   B  N
ATOM   5711  C    LYS  B  172   60,068   14,771   48,103  1,00  47,67   B  C
ATOM   5712  O    LYS  B  172   59,006   14,486   48,649  1,00  47,85   B  O
ATOM   5714  N    TYR  B  173   60,269   15,916   47,458  1,00  45,35   B  N
ATOM   5715  CA   TYR  B  173   59,280   16,963   47,405  1,00  43,81   B  C
ATOM   5717  CB   TYR  B  173   59,888   18,272   47,885  1,00  43,88   B  C
ATOM   5720  CG   TYR  B  173   60,085   18,278   49,379  1,00  46,42   B  C
ATOM   5721  CD1  TYR  B  173   59,120   18,850   50,230  1,00  46,48   B  C
ATOM   5723  CE1  TYR  B  173   59,285   18,840   51,595  1,00  48,53   B  C
ATOM   5725  CZ   TYR  B  173   60,417   18,242   52,134  1,00  48,27   B  C
ATOM   5726  OH   TYR  B  173   60,581   18,219   53,478  1,00  49,67   B  O
ATOM   5728  CE2  TYR  B  173   61,377   17,664   51,325  1,00  47,26   B  C
```

ATOM	5730	CD2	TYR	B	173	61,205	17,680	49,954	1,00	46,35	B	C
ATOM	5732	C	TYR	B	173	58,704	17,156	46,014	1,00	42,25	B	C
ATOM	5733	O	TYR	B	173	59,372	16,924	44,998	1,00	42,60	B	O
ATOM	5735	N	ALA	B	174	57,462	17,613	45,986	1,00	40,04	B	N
ATOM	5736	CA	ALA	B	174	56,792	17,988	44,756	1,00	38,72	B	C
ATOM	5738	CB	ALA	B	174	55,662	17,005	44,415	1,00	38,56	B	C
ATOM	5742	C	ALA	B	174	56,247	19,385	44,927	1,00	37,30	B	C
ATOM	5743	O	ALA	B	174	56,001	19,846	46,043	1,00	36,61	B	O
ATOM	5745	N	ALA	B	175	56,078	20,056	43,803	1,00	35,50	B	N
ATOM	5746	CA	ALA	B	175	55,457	21,357	43,755	1,00	33,86	B	C
ATOM	5748	CB	ALA	B	175	56,461	22,449	44,047	1,00	33,14	B	C
ATOM	5752	C	ALA	B	175	54,854	21,511	42,364	1,00	33,20	B	C
ATOM	5753	O	ALA	B	175	55,210	20,761	41,442	1,00	32,44	B	O
ATOM	5755	N	SER	B	176	53,936	22,466	42,244	1,00	32,17	B	N
ATOM	5756	CA	SER	B	176	53,152	22,721	41,045	1,00	31,72	B	C
ATOM	5758	CB	SER	B	176	51,708	22,274	41,248	1,00	31,34	B	C
ATOM	5761	OG	SER	B	176	51,592	20,900	41,064	1,00	34,38	B	O
ATOM	5763	C	SER	B	176	53,118	24,233	40,845	1,00	31,33	B	C
ATOM	5764	O	SER	B	176	53,034	24,973	41,837	1,00	31,20	B	O
ATOM	5766	N	SER	B	177	53,189	24,683	39,589	1,00	30,08	B	N
ATOM	5767	CA	SER	B	177	52,874	26,065	39,235	1,00	29,65	B	C
ATOM	5769	CB	SER	B	177	54,113	26,879	38,922	1,00	29,22	B	C
ATOM	5772	OG	SER	B	177	53,784	28,259	38,851	1,00	29,12	B	O
ATOM	5774	C	SER	B	177	51,912	26,095	38,062	1,00	29,83	B	C
ATOM	5775	O	SER	B	177	52,058	25,298	37,127	1,00	30,25	B	O
ATOM	5777	N	TYR	B	178	50,934	27,002	38,142	1,00	29,13	B	N
ATOM	5778	CA	TYR	B	178	49,906	27,175	37,139	1,00	28,97	B	C
ATOM	5780	CB	TYR	B	178	48,518	26,948	37,738	1,00	28,43	B	C
ATOM	5783	CG	TYR	B	178	48,301	25,510	38,112	1,00	28,69	B	C
ATOM	5784	CD1	TYR	B	178	47,701	24,636	37,233	1,00	29,90	B	C
ATOM	5786	CE1	TYR	B	178	47,525	23,275	37,561	1,00	30,52	B	C
ATOM	5788	CZ	TYR	B	178	47,984	22,785	38,776	1,00	28,98	B	C
ATOM	5789	OH	TYR	B	178	47,824	21,457	39,060	1,00	28,34	B	O
ATOM	5791	CE2	TYR	B	178	48,604	23,635	39,675	1,00	28,91	B	C
ATOM	5793	CD2	TYR	B	178	48,756	25,001	39,340	1,00	30,23	B	C
ATOM	5795	C	TYR	B	178	50,017	28,582	36,613	1,00	29,76	B	C
ATOM	5796	O	TYR	B	178	50,111	29,518	37,394	1,00	29,41	B	O
ATOM	5798	N	LEU	B	179	50,068	28,727	35,290	1,00	30,41	B	N
ATOM	5799	CA	LEU	B	179	49,954	30,037	34,664	1,00	31,13	B	C
ATOM	5801	CB	LEU	B	179	51,123	30,332	33,700	1,00	30,39	B	C
ATOM	5804	CG	LEU	B	179	51,066	31,662	32,920	1,00	30,45	B	C
ATOM	5806	CD1	LEU	B	179	50,772	32,823	33,840	1,00	29,09	B	C
ATOM	5810	CD2	LEU	B	179	52,376	31,962	32,128	1,00	28,46	B	C
ATOM	5814	C	LEU	B	179	48,614	30,040	33,956	1,00	31,80	B	C
ATOM	5815	O	LEU	B	179	48,389	29,260	33,010	1,00	32,23	B	0
ATOM	5817	N	SER	B	180	47,730	30,903	34,436	1,00	32,55	B	N
ATOM	5818	CA	SER	B	180	46,399	31,039	33,897	1,00	33,30	B	C
ATOM	5820	CB	SER	B	180	45,420	31,208	35,047	1,00	33,56	B	C
ATOM	5823	OG	SER	B	180	45,383	29,998	35,816	1,00	36,31	B	O
ATOM	5825	C	SER	B	180	46,368	32,243	32,948	1,00	33,77	B	C
ATOM	5826	O	SER	B	180	46,902	33,304	33,251	1,00	34,62	B	O
ATOM	5828	N	LEU	B	181	45,781	32,061	31,782	1,00	33,76	B	N
ATOM	5829	CA	LEU	B	181	45,821	33,085	30,740	1,00	34,18	B	C
ATOM	5831	CB	LEU	B	181	46,951	32,786	29,739	1,00	34,13	B	C
ATOM	5834	CG	LEU	B	181	48,397	32,741	30,193	1,00	35,50	B	C
ATOM	5836	CD1	LEU	B	181	49,265	32,022	29,111	1,00	35,57	B	C
ATOM	5840	CD2	LEU	B	181	48,928	34,136	30,493	1,00	33,08	B	C
ATOM	5844	C	LEU	B	181	44,523	32,992	29,982	1,00	33,46	B	C
ATOM	5845	O	LEU	B	181	43,880	31,928	29,979	1,00	33,70	B	O
ATOM	5847	N	THR	B	182	44,154	34,076	29,310	1,00	33,04	B	N

```
ATOM   5848  CA    THR   B   182   43,058   34,009   28,305   1,00   33,22   B   C
ATOM   5850  CB    THR   B   182   42,600   35,394   27,802   1,00   33,17   B   C
ATOM   5852  OG1   THR   B   182   43,702   36,027   27,128   1,00   32,74   B   O
ATOM   5854  CG2   THR   B   182   42,107   36,320   28,978   1,00   34,24   B   C
ATOM   5858  C     THR   B   182   43,611   33,257   27,091   1,00   33,14   B   C
ATOM   5859  O     THR   B   182   44,851   33,263   26,862   1,00   31,32   B   O
ATOM   5861  N     PRO   B   183   42,711   32,592   26,320   1,00   34,14   B   N
ATOM   5862  CA    PRO   B   183   43,150   31,903   25,089   1,00   35,02   B   C
ATOM   5864  CB    PRO   B   183   41,848   31,355   24,513   1,00   35,21   B   C
ATOM   5867  CG    PRO   B   183   40,951   31,146   25,742   1,00   34,73   B   C
ATOM   5870  CD    PRO   B   183   41,307   32,261   26,675   1,00   33,86   B   C
ATOM   5873  C     PRO   B   183   43,862   32,869   24,114   1,00   35,90   B   C
ATOM   5874  O     PRO   B   183   44,804   32,475   23,420   1,00   35,75   B   O
ATOM   5875  N     GLU   B   184   43,449   34,135   24,155   1,00   36,58   B   N
ATOM   5876  CA    GLU   B   184   44,033   35,211   23,366   1,00   37,86   B   C
ATOM   5878  CB    GLU   B   184   43,224   36,525   23,522   1,00   38,24   B   C
ATOM   5881  CG    GLU   B   184   41,713   36,359   23,231   1,00   41,38   B   C
ATOM   5884  CD    GLU   B   184   40,892   36,073   24,511   1,00   43,97   B   C
ATOM   5885  OE1   GLU   B   184   40,234   35,007   24,572   1,00   44,52   B   O
ATOM   5886  OE2   GLU   B   184   40,934   36,922   25,445   1,00   46,83   B   O
ATOM   5887  C     GLU   B   184   45,482   35,465   23,754   1,00   38,25   B   C
ATOM   5888  O     GLU   B   184   46,357   35,499   22,867   1,00   38,71   B   O
ATOM   5890  N     GLN   B   185   45,731   35,667   25,057   1,00   37,86   B   N
ATOM   5891  CA    GLN   B   185   47,100   35,863   25,578   1,00   37,73   B   C
ATOM   5893  CB    GLN   B   185   47,072   36,055   27,101   1,00   38,45   B   C
ATOM   5896  CG    GLN   B   185   46,594   37,430   27,532   1,00   40,63   B   C
ATOM   5899  CD    GLN   B   185   46,125   37,503   28,994   1,00   43,11   B   C
ATOM   5900  OE1   GLN   B   185   46,165   36,528   29,754   1,00   42,38   B   O
ATOM   5901  NE2   GLN   B   185   45,640   38,676   29,373   1,00   45,76   B   N
ATOM   5904  C     GLN   B   185   48,006   34,673   25,252   1,00   36,56   B   C
ATOM   5905  O     GLN   B   185   49,184   34,825   24,939   1,00   37,45   B   O
ATOM   5907  N     TRP   B   186   47,451   33,481   25,320   1,00   34,93   B   N
ATOM   5908  CA    TRP   B   186   48,206   32,274   24,993   1,00   34,36   B   C
ATOM   5910  CB    TRP   B   186   47,342   31,028   25,313   1,00   33,41   B   C
ATOM   5913  CG    TRP   B   186   47,794   29,730   24,651   1,00   31,33   B   C
ATOM   5914  CD1   TRP   B   186   47,081   28,961   23,771   1,00   28,85   B   C
ATOM   5916  NE1   TRP   B   186   47,814   27,838   23,412   1,00   28,77   B   N
ATOM   5918  CE2   TRP   B   186   49,017   27,879   24,070   1,00   30,64   B   C
ATOM   5919  CD2   TRP   B   186   49,041   29,066   24,845   1,00   28,60   B   C
ATOM   5920  CE3   TRP   B   186   50,168   29,334   25,630   1,00   30,65   B   C
ATOM   5922  CZ3   TRP   B   186   51,238   28,441   25,590   1,00   29,81   B   C
ATOM   5924  CH2   TRP   B   186   51,194   27,289   24,776   1,00   28,09   B   C
ATOM   5926  CZ2   TRP   B   186   50,102   26,991   24,022   1,00   27,61   B   C
ATOM   5928  C     TRP   B   186   48,620   32,290   23,498   1,00   34,54   B   C
ATOM   5929  O     TRP   B   186   49,764   31,999   23,167   1,00   33,63   B   0
ATOM   5931  N     LYS   B   187   47,674   32,637   22,620   1,00   35,69   B   N
ATOM   5932  CA    LYS   B   187   47,873   32,530   21,143   1,00   36,42   B   C
ATOM   5934  CB    LYS   B   187   46,522   32,364   20,433   1,00   36,06   B   C
ATOM   5937  CG    LYS   B   187   45,924   30,978   20,614   1,00   39,16   B   C
ATOM   5940  CD    LYS   B   187   44,501   30,849   19,995   1,00   42,57   B   C
ATOM   5943  CE    LYS   B   187   43,911   29,445   20,162   1,00   44,52   B   C
ATOM   5946  NZ    LYS   B   187   42,493   29,338   19,621   1,00   44,29   B   N
ATOM   5950  C     LYS   B   187   48,666   33,692   20,550   1,00   35,99   B   C
ATOM   5951  O     LYS   B   187   49,250   33,581   19,461   1,00   36,39   B   O
ATOM   5953  N     SER   B   188   48,702   34,798   21,286   1,00   36,61   B   N
ATOM   5954  CA    SER   B   188   49,411   36,014   20,860   1,00   36,32   B   C
ATOM   5956  CB    SER   B   188   48,874   37,259   21,603   1,00   36,60   B   C
ATOM   5959  OG    SER   B   188   47,503   37,484   21,296   1,00   35,90   B   O
ATOM   5961  C     SER   B   188   50,908   35,942   21,067   1,00   36,33   B   C
ATOM   5962  O     SER   B   188   51,614   36,811   20,589   1,00   36,91   B   O
```

```
ATOM   5964  N     HIS  B  189   51,407   34,923   21,763  1,00  35,84   B   N
ATOM   5965  CA    HIS  B  189   52,835   34,817   22,001  1,00  36,16   B   C
ATOM   5967  CB    HIS  B  189   53,138   34,774   23,512  1,00  36,13   B   C
ATOM   5970  CG    HIS  B  189   52,914   36,092   24,176  1,00  36,40   B   C
ATOM   5971  ND1   HIS  B  189   53,874   37,080   24,194  1,00  37,23   B   N
ATOM   5973  CE1   HIS  B  189   53,388   38,149   24,799  1,00  39,63   B   C
ATOM   5975  NE2   HIS  B  189   52,136   37,900   25,143  1,00  39,70   B   N
ATOM   5977  CD2   HIS  B  189   51,814   36,622   24,755  1,00  36,20   B   C
ATOM   5979  C     HIS  B  189   53,352   33,605   21,292  1,00  36,78   B   C
ATOM   5980  O     HIS  B  189   52,567   32,721   20,937  1,00  37,32   B   O
ATOM   5982  N     ARG  B  190   54,660   33,546   21,071  1,00  36,82   B   N
ATOM   5983  CA    ARG  B  190   55,211   32,394   20,357  1,00  37,28   B   C
ATOM   5985  CB    ARG  B  190   56,061   32,858   19,169  1,00  37,96   B   C
ATOM   5988  CG    ARG  B  190   55,065   33,269   18,052  1,00  39,08   B   C
ATOM   5991  CD    ARG  B  190   55,634   33,508   16,769  1,00  38,39   B   C
ATOM   5994  NE    ARG  B  190   56,079   32,320   16,047  1,00  38,45   B   N
ATOM   5996  CZ    ARG  B  190   55,318   31,475   15,348  1,00  36,90   B   C
ATOM   5997  NH1   ARG  B  190   53,988   31,577   15,313  1,00  36,30   B   N
ATOM   6000  NH2   ARG  B  190   55,923   30,487   14,694  1,00  34,47   B   N
ATOM   6003  C     ARG  B  190   55,881   31,341   21,206  1,00  37,06   B   C
ATOM   6004  O     ARG  B  190   55,950   30,167   20,779  1,00  36,40   B   O
ATOM   6006  N     SER  B  191   56,324   31,741   22,402  1,00  36,92   B   N
ATOM   6007  CA    SER  B  191   56,817   30,792   23,422  1,00  37,50   B   C
ATOM   6009  CB    SER  B  191   58,342   30,680   23,460  1,00  37,32   B   C
ATOM   6012  OG    SER  B  191   58,891   30,584   22,169  1,00  44,45   B   O
ATOM   6014  C     SER  B  191   56,422   31,225   24,816  1,00  35,89   B   C
ATOM   6015  O     SER  B  191   56,374   32,409   25,111  1,00  35,06   B   O
ATOM   6017  N     TYR  B  192   56,201   30,230   25,666  1,00  35,30   B   N
ATOM   6018  CA    TYR  B  192   56,140   30,420   27,112  1,00  34,75   B   C
ATOM   6020  CB    TYR  B  192   54,750   30,131   27,656  1,00  34,04   B   C
ATOM   6023  CG    TYR  B  192   53,771   31,243   27,465  1,00  33,21   B   C
ATOM   6024  CD1   TYR  B  192   53,628   32,225   28,432  1,00  35,70   B   C
ATOM   6026  CE1   TYR  B  192   52,728   33,247   28,282  1,00  35,74   B   C
ATOM   6028  CZ    TYR  B  192   51,930   33,306   27,149  1,00  36,52   B   C
ATOM   6029  OH    TYR  B  192   51,041   34,349   27,034  1,00  39,07   B   O
ATOM   6031  CE2   TYR  B  192   52,034   32,342   26,171  1,00  35,10   B   C
ATOM   6033  CD2   TYR  B  192   52,966   31,310   26,336  1,00  35,29   B   C
ATOM   6035  C     TYR  B  192   57,146   29,474   27,714  1,00  34,60   B   C
ATOM   6036  O     TYR  B  192   57,353   28,381   27,190  1,00  34,60   B   O
ATOM   6038  N     SER  B  193   57,780   29,902   28,804  1,00  34,49   B   N
ATOM   6039  CA    SER  B  193   58,704   29,039   29,513  1,00  34,69   B   C
ATOM   6041  CB    SER  B  193   60,134   29,515   29,305  1,00  34,58   B   C
ATOM   6044  OG    SER  B  193   60,392   29,575   27,911  1,00  37,42   B   O
ATOM   6046  C     SER  B  193   58,392   28,923   31,002  1,00  34,50   B   C
ATOM   6047  O     SER  B  193   57,982   29,882   31,648  1,00  33,08   B   0
ATOM   6049  N     CYS  B  194   58,558   27,710   31,504  1,00  34,35   B   N
ATOM   6050  CA    CYS  B  194   58,617   27,455   32,918  1,00  35,40   B   C
ATOM   6052  CB    CYS  B  194   57,848   26,176   33,285  1,00  34,79   B   C
ATOM   6055  SG    CYS  B  194   57,775   26,010   35,046  1,00  37,55   B   s
ATOM   6057  C     CYS  B  194   60,079   27,281   33,324  1,00  35,78   B   C
ATOM   6058  O     CYS  B  194   60,776   26,402   32,798  1,00  34,81   B   O
ATOM   6060  N     ARG  B  195   60,526   28,071   34,301  1,00  36,72   B   N
ATOM   6061  CA    ARG  B  195   61,925   28,017   34,763  1,00  37,48   B   C
ATOM   6063  CB    ARG  B  195   62,586   29,353   34,479  1,00  38,48   B   C
ATOM   6066  CG    ARG  B  195   63,882   29,595   35,174  1,00  42,76   B   C
ATOM   6069  CD    ARG  B  195   64,449   30,984   34,802  1,00  47,68   B   C
ATOM   6072  NE    ARG  B  195   65,401   30,831   33,707  1,00  52,31   B   N
ATOM   6074  CZ    ARG  B  195   66,728   30,821   33,825  1,00  54,93   B   C
ATOM   6075  NH1   ARG  B  195   67,342   31,044   34,986  1,00  55,43   B   N
ATOM   6078  NH2   ARG  B  195   67,451   30,618   32,732  1,00  58,03   B   N
```

ATOM	6081	C	ARG	B	195	61,975	27,680	36,243	1,00	37,12	B	C
ATOM	6082	O	ARG	B	195	61,473	28,442	37,090	1,00	37,42	B	O
ATOM	6084	N	VAL	B	196	62,567	26,528	36,539	1,00	36,50	B	N
ATOM	6085	CA	VAL	B	196	62,633	25,979	37,869	1,00	36,09	B	C
ATOM	6087	CB	VAL	B	196	62,004	24,602	37,886	1,00	36,09	B	C
ATOM	6089	CG1	VAL	B	196	62,115	23,975	39,265	1,00	32,48	B	C
ATOM	6093	CG2	VAL	B	196	60,535	24,717	37,427	1,00	34,70	B	C
ATOM	6097	C	VAL	B	196	64,072	25,901	38,389	1,00	37,11	B	C
ATOM	6098	O	VAL	B	196	64,907	25,171	37,843	1,00	36,57	B	O
ATOM	6100	N	THR	B	197	64,340	26,659	39,451	1,00	37,65	B	N
ATOM	6101	CA	THR	B	197	65,652	26,694	40,063	1,00	38,90	B	C
ATOM	6103	CB	THR	B	197	66,087	28,124	40,354	1,00	38,78	B	C
ATOM	6105	OG1	THR	B	197	66,017	28,872	39,137	1,00	41,53	B	O
ATOM	6107	CG2	THR	B	197	67,543	28,173	40,888	1,00	38,69	B	C
ATOM	6111	C	THR	B	197	65,663	25,854	41,349	1,00	39,44	B	C
ATOM	6112	O	THR	B	197	64,822	26,036	42,238	1,00	39,56	B	O
ATOM	6114	N	HIS	B	198	66,598	24,917	41,411	1,00	39,91	B	N
ATOM	6115	CA	HIS	B	198	66,818	24,102	42,596	1,00	41,16	B	C
ATOM	6117	CB	HIS	B	198	66,277	22,700	42,363	1,00	40,74	B	C
ATOM	6120	CG	HIS	B	198	66,543	21,752	43,490	1,00	42,35	B	C
ATOM	6121	ND1	HIS	B	198	65,785	21,726	44,644	1,00	44,35	B	N
ATOM	6123	CE1	HIS	B	198	66,233	20,768	45,435	1,00	43,74	B	C
ATOM	6125	NE2	HIS	B	198	67,242	20,166	44,835	1,00	42,92	B	N
ATOM	6127	CD2	HIS	B	198	67,458	20,766	43,621	1,00	43,20	B	C
ATOM	6129	C	HIS	B	198	68,314	24,040	42,907	1,00	41,81	B	C
ATOM	6130	O	HIS	B	198	69,101	23,540	42,082	1,00	41,20	B	O
ATOM	6132	N	GLU	B	199	68,690	24,563	44,073	1,00	42,98	B	N
ATOM	6133	CA	GLU	B	199	70,065	24,472	44,591	1,00	44,62	B	C
ATOM	6135	CB	GLU	B	199	70,441	23,009	44,959	1,00	45,16	B	C
ATOM	6138	CG	GLU	B	199	69,746	22,459	46,238	1,00	47,65	B	C
ATOM	6141	CD	GLU	B	199	69,904	23,398	47,429	1,00	50,51	B	C
ATOM	6142	OE1	GLU	B	199	71,068	23,717	47,776	1,00	51,48	B	O
ATOM	6143	OE2	GLU	B	199	68,869	23,857	47,988	1,00	52,74	B	O
ATOM	6144	C	GLU	B	199	71,037	25,036	43,569	1,00	44,77	B	C
ATOM	6145	O	GLU	B	199	71,950	24,334	43,112	1,00	45,16	B	O
ATOM	6147	N	GLY	B	200	70,807	26,292	43,179	1,00	44,59	B	N
ATOM	6148	CA	GLY	B	200	71,661	26,966	42,198	1,00	44,59	B	C
ATOM	6151	C	GLY	B	200	71,662	26,403	40,782	1,00	44,38	B	C
ATOM	6152	O	GLY	B	200	72,353	26,922	39,928	1,00	44,65	B	O
ATOM	6154	N	SER	B	203	70,875	25,362	40,531	1,00	43,68	B	N
ATOM	6155	CA	SER	B	203	70,771	24,742	39,218	1,00	43,73	B	C
ATOM	6157	CB	SER	B	203	71,254	23,304	39,348	1,00	43,17	B	C
ATOM	6160	OG	SER	B	203	70,400	22,478	38,625	1,00	46,02	B	O
ATOM	6162	C	SER	B	203	69,329	24,872	38,578	1,00	43,07	B	C
ATOM	6163	O	SER	B	203	68,313	24,776	39,274	1,00	43,36	B	O
ATOM	6165	N	THR	B	204	69,244	25,118	37,267	1,00	42,24	B	N
ATOM	6166	CA	THR	B	204	67,967	25,515	36,634	1,00	41,20	B	C
ATOM	6168	CB	THR	B	204	67,986	26,993	36,234	1,00	41,12	B	C
ATOM	6170	OG1	THR	B	204	68,118	27,801	37,408	1,00	40,14	B	O
ATOM	6172	CG2	THR	B	204	66,699	27,374	35,474	1,00	40,09	B	C
ATOM	6176	C	THR	B	204	67,593	24,747	35,383	1,00	41,34	B	C
ATOM	6177	O	THR	B	204	68,393	24,641	34,461	1,00	41,39	B	O
ATOM	6179	N	VAL	B	205	66,367	24,227	35,357	1,00	41,15	B	N
ATOM	6180	CA	VAL	B	205	65,788	23,605	34,176	1,00	40,79	B	C
ATOM	6182	CB	VAL	B	205	65,084	22,266	34,473	1,00	41,37	B	C
ATOM	6184	CG1	VAL	B	205	64,595	21,641	33,162	1,00	41,56	B	C
ATOM	6188	CG2	VAL	B	205	65,991	21,297	35,227	1,00	41,71	B	C
ATOM	6192	C	VAL	B	205	64,709	24,515	33,638	1,00	40,79	B	C
ATOM	6193	O	VAL	B	205	63,903	25,060	34,391	1,00	40,71	B	O
ATOM	6195	N	GLU	B	206	64,644	24,632	32,327	1,00	40,35	B	N

```
ATOM   6196  CA   GLU  B   206   63,698   25,535   31,719  1,00  40,17   B   C
ATOM   6198  CB   GLU  B   206   64,462   26,756   31,259  1,00  40,52   B   C
ATOM   6201  CG   GLU  B   206   63,661   27,939   30,825  1,00  41,87   B   C
ATOM   6204  CD   GLU  B   206   64,515   29,213   30,763  1,00  43,69   B   C
ATOM   6205  OE1  GLU  B   206   65,577   29,287   31,451  1,00  44,40   B   O
ATOM   6206  OE2  GLU  B   206   64,102   30,163   30,060  1,00  46,22   B   O
ATOM   6207  C    GLU  B   206   63,028   24,792   30,573  1,00  39,62   B   C
ATOM   6208  O    GLU  B   206   63,702   24,335   29,641  1,00  39,38   B   O
ATOM   6210  N    LYS  B   207   61,712   24,588   30,670  1,00  38,20   B   N
ATOM   6211  CA   LYS  B   207   60,989   23,958   29,582  1,00  36,90   B   C
ATOM   6213  CB   LYS  B   207   60,129   22,798   30,063  1,00  36,28   B   C
ATOM   6216  CG   LYS  B   207   60,812   21,763   30,917  1,00  36,84   B   C
ATOM   6219  CD   LYS  B   207   61,744   20,894   30,135  1,00  37,68   B   C
ATOM   6222  CE   LYS  B   207   61,711   19,448   30,541  1,00  38,95   B   C
ATOM   6225  NZ   LYS  B   207   62,685   19,157   31,581  1,00  40,55   B   N
ATOM   6229  C    LYS  B   207   60,134   25,012   28,909  1,00  36,63   B   C
ATOM   6230  0    LYS  B   207   59,797   26,037   29,505  1,00  36,62   B   O
ATOM   6232  N    THR  B   208   59,742   24,722   27,682  1,00  36,28   B   N
ATOM   6233  CA   THR  B   208   59,089   25,683   26,827  1,00  36,93   B   C
ATOM   6235  CB   THR  B   208   60,131   26,233   25,828  1,00  38,08   B   C
ATOM   6237  OG1  THR  B   208   61,026   27,122   26,532  1,00  39,48   B   O
ATOM   6239  CG2  THR  B   208   59,448   26,988   24,697  1,00  38,01   B   C
ATOM   6243  C    THR  B   208   57,928   25,036   26,064  1,00  36,11   B   C
ATOM   6244  O    THR  B   208   57,965   23,838   25,777  1,00  35,70   B   O
ATOM   6246  N    VAL  B   209   56,910   25,829   25,731  1,00  35,31   B   N
ATOM   6247  CA   VAL  B   209   55,811   25,351   24,892  1,00  34,99   B   C
ATOM   6249  CB   VAL  B   209   54,556   24,916   25,709  1,00  34,80   B   C
ATOM   6251  CG1  VAL  B   209   54,832   23,594   26,417  1,00  34,26   B   C
ATOM   6255  CG2  VAL  B   209   54,124   26,011   26,689  1,00  32,24   B   C
ATOM   6259  C    VAL  B   209   55,406   26,445   23,926  1,00  35,83   B   C
ATOM   6260  O    VAL  B   209   55,488   27,625   24,260  1,00  35,71   B   O
ATOM   6262  N    ALA  B   210   54,979   26,039   22,730  1,00  36,68   B   N
ATOM   6263  CA   ALA  B   210   54,562   26,979   21,671  1,00  37,51   B   C
ATOM   6265  CB   ALA  B   210   55,493   26,885   20,444  1,00  37,92   B   C
ATOM   6269  C    ALA  B   210   53,138   26,676   21,282  1,00  37,57   B   C
ATOM   6270  O    ALA  B   210   52,788   25,522   21,128  1,00  37,93   B   O
ATOM   6272  N    PRO  B   211   52,297   27,705   21,177  1,00  37,94   B   N
ATOM   6273  CA   PRO  B   211   50,956   27,567   20,626  1,00  39,01   B   C
ATOM   6275  CB   PRO  B   211   50,501   29,008   20,509  1,00  39,30   B   C
ATOM   6278  CG   PRO  B   211   51,197   29,657   21,644  1,00  39,75   B   C
ATOM   6281  CD   PRO  B   211   52,528   29,043   21,725  1,00  37,72   B   C
ATOM   6284  C    PRO  B   211   50,882   26,898   19,257  1,00  39,43   B   C
ATOM   6285  O    PRO  B   211   50,107   25,945   19,099  1,00  40,89   B   O
 TER
ATOM   6286  N    GLN  C     1   22,240   -8,732   -0,994  1,00  40,01   C   N
ATOM   6287  CA   GLN  C     1   23,641   -8,863   -1,516  1,00  39,17   C   C
ATOM   6289  CB   GLN  C     1   23,692   -9,908   -2,629  1,00  39,27   C   C
ATOM   6296  C    GLN  C     1   24,253   -7,509   -1,986  1,00  37,68   C   C
ATOM   6297  O    GLN  C     1   25,443   -7,272   -1,758  1,00  38,53   C   O
ATOM   6301  N    VAL  C     2   23,484   -6,627   -2,622  1,00  35,82   G   N
ATOM   6302  CA   VAL  C     2   24,023   -5,293   -2,934  1,00  34,05   G   C
ATOM   6304  CB   VAL  C     2   23,261   -4,535   -4,026  1,00  34,18   C   C
ATOM   6306  CG1  VAL  C     2   23,774   -3,064   -4,119  1,00  31,13   C   C
ATOM   6310  CG2  VAL  C     2   23,374   -5,249   -5,394  1,00  32,74   C   C
ATOM   6314  C    VAL  C     2   24,011   -4,452   -1,670  1,00  34,23   G   C
ATOM   6315  O    VAL  C     2   22,959   -4,258   -1,070  1,00  33,78   G   O
ATOM   6317  N    GLN  C     3   25,177   -3,958   -1,257  1,00  33,68   G   N
ATOM   6318  CA   GLN  C     3   25,241   -3,052   -0,122  1,00  33,28   G   C
ATOM   6320  CB   GLN  C     3   25,667   -3,829    1,116  1,00  34,38   G   C
ATOM   6323  CG   GLN  C     3   25,429   -3,100    2,419  1,00  38,11   G   C
```

```
ATOM   6326  CD   GLN  C   3   25,739   -3,981   3,636   1,00   44,27   G   C
ATOM   6327  OE1  GLN  C   3   26,587   -3,634   4,476   1,00   46,34   G   O
ATOM   6328  NE2  GLN  C   3   25,083   -5,148   3,710   1,00   46,46   G   N
ATOM   6331  C    GLN  C   3   26,192   -1,888   -0,341  1,00   32,44   G   C
ATOM   6332  O    GLN  C   3   27,312   -2,048   -0,858  1,00   30,81   G   O
ATOM   6334  N    LEU  C   4   25,751   -0,714   0,101   1,00   32,01   G   N
ATOM   6335  CA   LEU  C   4   26,562   0,481    0,055   1,00   31,02   G   C
ATOM   6337  CB   LEU  C   4   25,788   1,573    -0,671  1,00   31,11   G   C
ATOM   6340  CG   LEU  C   4   25,392   1,244    -2,125  1,00   31,06   G   C
ATOM   6342  CD1  LEU  C   4   24,632   2,409    -2,699  1,00   30,40   G   C
ATOM   6346  CD2  LEU  C   4   26,59B   0,926   -2,991  1,00   28,03   G   C
ATOM   6350  C    LEU  C   4   26,978   0,913    1,468   1,00   31,40   G   C
ATOM   6351  O    LEU  C   4   26,153   1,250    2,308   1,00   32,57   G   O
ATOM   6353  N    VAL  C   5   28,270   0,910    1,723   1,00   30,81   G   N
ATOM   6354  CA   VAL  C   5   28,800   1,230    3,023   1,00   31,05   G   C
ATOM   6356  CB   VAL  C   5   29,824   0,138    3,450   1,00   31,75   C   C
ATOM   6358  CG1  VAL  C   5   30,421   0,395    4,849   1,00   32,33   C   C
ATOM   6362  CG2  VAL  C   5   29,144   -1,265   3,418   1,00   33,05   C   C
ATOM   6366  C    VAL  C   5   29,412   2,644    2,959   1,00   30,04   G   C
ATOM   6367  O    VAL  C   5   30,319   2,938    2,134   1,00   30,14   G   O
ATOM   6369  N    GLN  C   6   28,868   3,522    3,794   1,00   28,57   G   N
ATOM   6370  CA   GLN  C   6   29,280   4,912    3,876   1,00   27,64   G   C
ATOM   6372  CB   GLN  C   6   28,069   5,830    3,786   1,00   27,21   G   C
ATOM   6375  CG   GLN  C   6   27,380   5,786    2,443   1,00   23,97   G   C
ATOM   6378  CD   GLN  C   6   26,408   6,888    2,218   1,00   21,40   G   C
ATOM   6379  OE1  GLN  C   6   25,224   6,642    2,011   1,00   21,28   G   O
ATOM   6380  NE2  GLN  C   6   26,900   8,138    2,197   1,00   23,05   G   N
ATOM   6383  C    GLN  C   6   30,082   5,232    5,141   1,00   28,59   G   C
ATOM   6384  O    GLN  C   6   29,841   4,697    6,228   1,00   29,46   G   O
ATOM   6386  N    SER  C   7   31,026   6,152    4,998   1,00   28,75   G   N
ATOM   6387  CA   SER  C   7   31,914   6,504    6,083   1,00   28,22   G   C
ATOM   6389  CB   SER  C   7   33,066   7,391    5,578   1,00   27,87   G   C
ATOM   6392  OG   SER  C   7   32,581   8,452    4,782   1,00   28,45   G   O
ATOM   6394  C    SER  C   7   31,119   7,187    7,187   1,00   27,27   G   C
ATOM   6395  O    SER  C   7   29,977   7,621    6,988   1,00   27,51   G   O
ATOM   6397  N    GLY  C   8   31,732   7,279    8,352   1,00   26,52   G   N
ATOM   6398  CA   GLY  C   8   31,019   7,703    9,552   1,00   26,68   G   C
ATOM   6401  C    GLY  C   8   30,811   9,203    9,627   1,00   25,66   G   C
ATOM   6402  O    GLY  C   8   31,327   9,972    8,801   1,00   25,82   G   O
ATOM   6404  N    ALA  C   9   30,091   9,599    10,653  1,00   24,38   G   N
ATOM   6405  CA   ALA  C   9   29,665   10,964   10,852  1,00   24,24   G   C
ATOM   6407  CB   ALA  C   9   28,754   11,050   12,072  1,00   24,33   G   C
ATOM   6411  C    ALA  C   9   30,848   11,901   11,000  1,00   23,93   G   C
ATOM   6412  O    ALA  C   9   31,864   11,535   11,548  1,00   23,40   G   O
ATOM   6414  N    GLU  C   10  30,704   13,117   10,485  1,00   23,72   G   N
ATOM   6415  CA   GLU  C   10  31,801   14,048   10,460  1,00   23,73   G   C
ATOM   6417  CB   GLU  C   10  32,243   14,342   9,007   1,00   23,72   G   C
ATOM   6420  CG   GLU  C   10  32,788   13,153   8,237   1,00   25,88   G   C
ATOM   6423  CD   GLU  C   10  34,219   12,871   8,573   1,00   27,28   G   C
ATOM   6424  OE1  GLU  C   10  34,843   13,623   9,355   1,00   31,67   G   O
ATOM   6425  OE2  GLU  C   10  34,721   11,883   8,071   1,00   28,36   G   O
ATOM   6426  C    GLU  C   10  31,353   15,347   11,055  1,00   23,09   G   C
ATOM   6427  O    GLU  C   10  30,248   15,816   10,769  1,00   22,39   G   O
ATOM   6429  N    VAL  C   11  32,266   15,946   11,817  1,00   23,93   G   N
ATOM   6430  CA   VAL  C   11  32,069   17,244   12,404  1,00   24,65   G   C
ATOM   6432  CB   VAL  C   11  31,909   17,142   13,928  1,00   25,12   G   C
ATOM   6434  CG1  VAL  C   11  31,491   18,499   14,512  1,00   23,58   G   C
ATOM   6438  CG2  VAL  C   11  30,844   16,053   14,257  1,00   26,06   G   C
ATOM   6442  C    VAL  C   11  33,295   18,055   12,067  1,00   24,66   G   C
ATOM   6443  O    VAL  C   11  34,409   17,648   12,347  1,00   24,79   G   O
```

ATOM	6445	N	LYS	C	12	33,072	19,219	11,484	1,00	24,72	G	N
ATOM	6446	CA	LYS	C	12	34,153	20,047	10,968	1,00	25,75	G	C
ATOM	6448	CB	LYS	C	12	34,288	19,833	9,457	1,00	25,55	G	C
ATOM	6451	CG	LYS	C	12	34,600	18,428	9,049	1,00	26,14	G	C
ATOM	6454	CD	LYS	C	12	35,850	17,887	9,657	1,00	28,05	G	C
ATOM	6457	CE	LYS	C	12	36,932	17,602	8,663	1,00	32,41	G	C
ATOM	6460	NZ	LYS	C	12	38,107	16,922	9,357	1,00	32,11	G	N
ATOM	6464	C	LYS	C	12	33,811	21,494	11,168	1,00	25,25	G	C
ATOM	6465	O	LYS	C	12	32,657	21,821	11,313	1,00	24,35	G	O
ATOM	6467	N	LYS	C	13	34,819	22,353	11,082	1,00	26,49	G	N
ATOM	6468	CA	LYS	C	13	34,625	23,808	11,051	1,00	27,08	G	C
ATOM	6470	CB	LYS	C	13	35,777	24,496	11,778	1,00	28,06	G	C
ATOM	6473	CG	LYS	C	13	35,892	24,000	13,209	1,00	31,43	G	C
ATOM	6476	CD	LYS	C	13	36,977	24,639	14,033	1,00	34,60	G	C
ATOM	6479	CE	LYS	C	13	36,501	24,749	15,501	1,00	36,83	G	C
ATOM	6482	NZ	LYS	C	13	37,543	25,229	16,455	1,00	36,99	G	N
ATOM	6486	C	LYS	C	13	34,555	24,320	9,628	1,00	26,82	G	C
ATOM	6487	O	LYS	C	13	35,166	23,756	8,729	1,00	25,97	G	O
ATOM	6489	N	PRO	C	14	33,873	25,448	9,416	1,00	27,45	G	N
ATOM	6490	CA	PRO	C	14	33,893	26,026	8,074	1,00	27,10	G	C
ATOM	6492	CB	PRO	C	14	33,177	27,364	8,251	1,00	27,77	C	C
ATOM	6495	CG	PRO	C	14	32,267	27,163	9,468	1,00	27,33	C	C
ATOM	6498	CD	PRO	C	14	33,115	26,289	10,367	1,00	28,03	C	C
ATOM	6501	C	PRO	C	14	35,313	26,221	7,572	1,00	27,26	G	C
ATOM	6502	O	PRO	C	14	36,206	26,565	8,350	1,00	27,12	G	O
ATOM	6503	N	GLY	C	15	35,532	25,966	6,280	1,00	27,31	G	N
ATOM	6504	CA	GLY	C	15	36,866	26,118	5,679	1,00	27,14	G	C
ATOM	6507	C	GLY	C	15	37,723	24,857	5,705	1,00	27,35	G	C
ATOM	6508	O	GLY	C	15	38,726	24,773	4,978	1,00	27,95	G	O
ATOM	6510	N	GLN	C	16	37,349	23,854	6,497	1,00	26,51	G	N
ATOM	6511	CA	GLN	C	16	38,095	22,579	6,462	1,00	27,16	G	C
ATOM	6513	CB	GLN	C	16	37,847	21,729	7,703	1,00	27,13	C	C
ATOM	6516	CG	GLN	C	16	38,353	22,440	8,952	1,00	28,97	C	C
ATOM	6519	CD	GLN	C	16	38,337	21,570	10,190	1,00	29,54	C	C
ATOM	6520	OE1	GLN	C	16	37,295	21,097	10,591	1,00	32,99	C	O
ATOM	6521	NE2	GLN	C	16	39,491	21,366	10,795	1,00	29,88	C	N
ATOM	6524	C	GLN	C	16	37,733	21,802	5,226	1,00	26,85	G	C
ATOM	6525	O	GLN	C	16	36,637	21,944	4,704	1,00	26,64	G	O
ATOM	6527	N	SER	C	17	38,659	20,993	4,758	1,00	27,50	G	N
ATOM	6528	CA	SER	C	17	38,376	20,106	3,680	1,00	29,18	G	C
ATOM	6530	CB	SER	C	17	39,637	19,845	2,844	1,00	29,84	G	C
ATOM	6533	OG	SER	C	17	40,535	19,010	3,549	1,00	32,90	G	O
ATOM	6535	C	SER	C	17	37,854	18,817	4,274	1,00	28,72	G	C
ATOM	6536	O	SER	C	17	38,002	18,580	5,454	1,00	30,57	G	O
ATOM	6538	N	LEU	C	18	37,253	17,987	3,430	1,00	28,24	G	N
ATOM	6539	CA	LEU	C	18	36,592	16,781	3,833	1,00	26,79	G	C
ATOM	6541	CB	LEU	C	18	35,258	17,088	4,529	1,00	25,88	G	C
ATOM	6544	CG	LEU	C	18	34,325	15,916	4,861	1,00	26,64	G	C
ATOM	6546	CD1	LEU	C	18	34,888	14,986	5,938	1,00	23,57	G	C
ATOM	6550	CD2	LEU	C	18	32,901	16,445	5,236	1,00	23,70	G	C
ATOM	6554	C	LEU	C	18	36,312	15,945	2,608	1,00	27,03	G	C
ATOM	6555	O	LEU	C	18	35,787	16,444	1,600	1,00	26,32	G	O
ATOM	6557	N	LYS	C	19	36,580	14,656	2,766	1,00	26,59	G	N
ATOM	6558	CA	LYS	C	19	36,321	13,645	1,773	1,00	27,36	G	C
ATOM	6560	CB	LYS	C	19	37,671	13,135	1,228	1,00	27,68	G	C
ATOM	6563	CG	LYS	C	19	37,596	12,292	-0,034	1,00	31,52	G	C
ATOM	6566	CD	LYS	C	19	39,034	12,170	-0,679	1,00	35,65	G	C
ATOM	6569	CE	LYS	C	19	39,029	11,546	-2,083	1,00	38,23	G	C
ATOM	6572	NZ	LYS	C	19	40,432	11,331	-2,620	1,00	39,21	G	N
ATOM	6576	C	LYS	C	19	35,575	12,492	2,462	1,00	26,45	G	C

ATOM	6577	O	LYS	C	19	36,054	11,958	3,450	1,00	25,38	G	O
ATOM	6579	N	ILE	C	20	34,381	12,179	1,982	1,00	26,27	G	N
ATOM	6580	CA	ILE	C	20	33,612	11,069	2,496	1,00	26,97	G	C
ATOM	6582	CB	ILE	C	20	32,223	11,482	3,028	1,00	26,60	G	C
ATOM	6584	CG1	ILE	C	20	31,302	11,969	1,934	1,00	26,82	G	C
ATOM	6587	CD1	ILE	C	20	29,932	12,467	2,485	1,00	27,19	G	C
ATOM	6591	CG2	ILE	C	20	32,367	12,519	4,171	1,00	26,13	G	C
ATOM	6595	C	ILE	C	20	33,509	9,992	1,411	1,00	27,34	G	C
ATOM	6596	O	ILE	C	20	33,725	10,276	0,222	1,00	27,42	G	O
ATOM	6598	N	SER	C	21	33,174	8,780	1,835	1,00	27,34	G	N
ATOM	6599	CA	SER	C	21	33,315	7,599	0,998	1,00	27,71	G	C
ATOM	6601	CB	SER	C	21	34,538	6,817	1,461	1,00	28,12	G	C
ATOM	6604	OG	SER	C	21	34,254	6,061	2,628	1,00	31,21	G	O
ATOM	6606	C	SER	C	21	32,082	6,719	0,982	1,00	26,65	G	C
ATOM	6607	O	SER	C	21	31,331	6,639	1,963	1,00	27,47	G	O
ATOM	6609	N	CYS	C	22	31,865	6,092	-0,156	1,00	25,90	G	N
ATOM	6610	CA	CYS	C	22	30,827	5,121	-0,365	1,00	27,13	G	C
ATOM	6612	CB	CYS	C	22	29,760	5,702	-1,220	1,00	27,40	G	C
ATOM	6615	SG	CYS	C	22	28,448	4,622	-1,826	1,00	27,41	G	S
ATOM	6617	C	CYS	C	22	31,447	3,942	-1,067	1,00	28,61	G	C
ATOM	6618	O	CYS	C	22	31,966	4,086	-2,194	1,00	30,76	G	O
ATOM	6620	N	LYS	C	23	31,458	2,797	-0,389	1,00	28,60	G	N
ATOM	6621	CA	LYS	C	23	31,993	1,570	-0,926	1,00	28,82	G	C
ATOM	6623	CB	LYS	C	23	32,981	0,994	0,075	1,00	30,17	C	C
ATOM	6626	CG	LYS	C	23	33,546	-0,365	-0,360	1,00	32,06	C	C
ATOM	6629	CD	LYS	C	23	34,945	-0,585	0,210	1,00	34,96	C	C
ATOM	6632	CE	LYS	C	23	35,226	-2,061	0,478	1,00	38,70	C	C
ATOM	6635	NZ	LYS	C	23	34,822	-2,494	1,849	1,00	42,70	C	N
ATOM	6639	C	LYS	C	23	30,900	0,536	-1,183	1,00	28,02	G	C
ATOM	6640	O	LYS	C	23	30,109	0,256	-0,303	1,00	27,61	G	O
ATOM	6642	N	ALA	C	24	30,829	0,009	-2,401	1,00	26,56	G	N
ATOM	6643	CA	ALA	C	24	29,800	-0,964	-2,746	1,00	25,85	G	C
ATOM	6645	CB	ALA	C	24	29,268	-0,759	-4,192	1,00	24,27	C	C
ATOM	6649	C	ALA	C	24	30,347	-2,377	-2,570	1,00	25,33	G	C
ATOM	6650	0	ALA	C	24	31,530	-2,607	-2,793	1,00	25,25	G	O
ATOM	6652	N	SER	C	25	29,448	-3,280	-2,176	1,00	25,75	G	N
ATOM	6653	CA	SER	C	25	29,668	-4,727	-1,938	1,00	25,78	G	C
ATOM	6655	CB	SER	C	25	29,317	-5,053	-0,500	1,00	25,68	G	C
ATOM	6658	OG	SER	C	25	30,441	-4,868	0,310	1,00	28,66	G	O
ATOM	6660	C	SER	C	25	28,665	-5,465	-2,752	1,00	25,43	G	C
ATOM	6661	O	SER	C	25	27,527	-5,011	-2,782	1,00	25,04	G	O
ATOM	6663	N	GLY	C	26	29,023	-6,626	-3,326	1,00	25,96	G	N
ATOM	6664	CA	GLY	C	26	28,144	-7,367	-4,264	1,00	25,86	G	C
ATOM	6667	C	GLY	C	26	27,633	-6,506	-5,429	1,00	26,29	G	C
ATOM	6668	O	GLY	C	26	26,497	-6,640	-5,884	1,00	26,27	G	O
ATOM	6670	N	TYR	C	27	28,472	-5,604	-5,903	1,00	26,67	G	N
ATOM	6671	CA	TYR	C	27	28,033	-4,542	-6,850	1,00	26,87	G	C
ATOM	6673	CB	TYR	C	27	27,124	-3,529	-6,115	1,00	26,11	G	C
ATOM	6676	CG	TYR	C	27	26,290	-2,617	-6,982	1,00	24,77	G	C
ATOM	6677	CD1	TYR	C	27	25,321	-3,123	-7,828	1,00	25,78	G	C
ATOM	6679	CE1	TYR	C	27	24,528	-2,281	-8,609	1,00	26,52	G	C
ATOM	6681	CZ	TYR	C	27	24,715	-0,907	-8,532	1,00	25,34	G	C
ATOM	6682	OH	TYR	C	27	23,931	-0,072	-9,302	1,00	30,88	G	O
ATOM	6684	CE2	TYR	C	27	25,675	-0,386	-7,725	1,00	23,58	G	C
ATOM	6686	CD2	TYR	C	27	26,453	-1,233	-6,933	1,00	24,38	G	C
ATOM	6688	C	TYR	C	27	29,272	-3,847	-7,333	1,00	26,46	G	C
ATOM	6689	O	TYR	C	27	29,926	-3,175	-6,548	1,00	28,38	G	O
ATOM	6691	N	SER	C	28	29,643	-4,057	-8,584	1,00	26,71	G	N
ATOM	6692	CA	SER	C	28	30,868	-3,498	-9,119	1,00	26,94	G	C
ATOM	6694	CB	SER	C	28	31,441	-4,370	-10,254	1,00	27,55	G	C

ATOM	6697	OG	SER	C	28	32,737	-3,884	-10,597	1,00	27,28	G	O
ATOM	6699	C	SER	C	28	30,607	-2,139	-9,694	1,00	27,30	G	C
ATOM	6700	O	SER	C	28	29,732	-1,971	-10,556	1,00	27,23	G	O
ATOM	6702	N	LEU	C	29	31,387	-1,167	-9,252	1,00	28,24	G	N
ATOM	6703	CA	LEU	C	29	31,287	0,183	-9,804	1,00	29,01	G	C
ATOM	6705	CB	LEU	C	29	31,770	1,196	-8,793	1,00	29,04	C	C
ATOM	6708	CG	LEU	C	29	31,094	1,247	-7,422	1,00	28,87	C	C
ATOM	6710	CD1	LEU	C	29	31,566	2,499	-6,743	1,00	27,96	C	C
ATOM	6714	CD2	LEU	C	29	29,605	1,237	-7,525	1,00	26,44	C	C
ATOM	6718	C	LEU	C	29	32,078	0,336	-11,104	1,00	29,90	G	C
ATOM	6719	O	LEU	C	29	32,230	1,450	-11,629	1,00	30,31	G	O
ATOM	6721	N	THR	C	30	32,582	-0,782	-11,625	1,00	30,73	G	N
ATOM	6722	CA	THR	C	30	33,092	-0,831	-12,988	1,00	31,31	G	C
ATOM	6724	CB	THR	C	30	33,985	-2,052	-13,190	1,00	31,80	C	C
ATOM	6726	OG1	THR	C	30	35,059	-1,990	-12,241	1,00	33,18	C	O
ATOM	6728	CG2	THR	C	30	34,579	-2,099	-14,650	1,00	32,42	C	C
ATOM	6732	C	THR	C	30	31,933	-0,880	-13,966	1,00	31,44	G	C
ATOM	6733	O	THR	C	30	32,064	-0,449	-15,117	1,00	31,43	G	O
ATOM	6735	N	ASP	C	31	30,795	-1,407	-13,513	1,00	31,07	G	N
ATOM	6736	CA	ASP	C	31	29,631	-1,597	-14,366	1,00	31,16	G	C
ATOM	6738	CB	ASP	C	31	29,201	-3,056	-14,296	1,00	31,79	G	C
ATOM	6741	CG	ASP	C	31	30,292	-4,006	-14,735	1,00	32,33	G	C
ATOM	6742	OD1	ASP	C	31	31,173	-3,584	-15,503	1,00	35,84	G	O
ATOM	6743	OD2	ASP	C	31	30,256	-5,174	-14,318	1,00	33,39	G	O
ATOM	6744	C	ASP	C	31	28,411	-0,746	-13,999	1,00	30,81	G	C
ATOM	6745	O	ASP	C	31,	27,397	-0,844	-14,667	1,00	30,99	G	O
ATOM	6747	N	ASN	C	32	28,484	0,023	-12,914	1,00	29,63	G	N
ATOM	6748	CA	ASN	C	32	27,324	0,727	-12,377	1,00	28,61	G	C
ATOM	6750	CB	ASN	C	32	26,684	-0,026	-11,187	1,00	28,90	C	C
ATOM	6753	CG	ASN	C	32	26,068	-1,365	-11,584	1,00	29,04	C	C
ATOM	6754	OD1	ASN	C	32	24,997	-1,419	-12,171	1,00	33,06	C	O
ATOM	6755	ND2	ASN	C	32	26,744	-2,449	-11,249	1,00	30,54	C	N
ATOM	6758	C	ASN	C	32	27,746	2,125	-11,955	1,00	27,62	G	C
ATOM	6759	O	ASN	C	32	28,924	2,395	-11,746	1,00	26,77	G	O
ATOM	6761	N	TRP	C	33	26,771	3,012	-11,841	1,00	27,02	G	N
ATOM	6762	CA	TRP	C	33	27,037	4,384	-11,482	1,00	27,33	G	C
ATOM	6764	CB	TRP	C	33	26,232	5,293	-12,409	1,00	27,55	G	C
ATOM	6767	CG	TRP	C	33	26,654	5,200	-13,835	1,00	30,35	G	C
ATOM	6768	CD1	TRP	C	33	26,853	4,043	-14,596	1,00	33,03	G	C
ATOM	6770	NE1	TRP	C	33	27,228	4,384	-15,875	1,00	31,47	G	N
ATOM	6772	CE2	TRP	C	33	27,292	5,749	-15,968	1,00	33,34	G	C
ATOM	6773	CD2	TRP	C	33	26,938	6,293	-14,696	1,00	31,27	G	C
ATOM	6774	CE3	TRP	C	33	26,933	7,680	-14,526	1,00	27,96	G	C
ATOM	6776	CZ3	TRP	C	33	27,302	8,483	-15,589	1,00	30,90	G	C
ATOM	6778	CH2	TRP	C	33	27,648	7,925	-16,855	1,00	31,98	G	C
ATOM	6780	CZ2	TRP	C	33	27,649	6,563	-17,058	1,00	33,09	G	C
ATOM	6782	C	TRP	C	33	26,680	4,688	-10,013	1,00	26,76	G	C
ATOM	6783	O	TRP	C	33	25,830	4,068	-9,436	1,00	25,95	G	O
ATOM	6785	N	ILE	C	34	27,311	5,702	-9,443	1,00	27,56	G	N
ATOM	6786	CA	ILE	C	34	26,981	6,192	-8,099	1,00	26,77	G	C
ATOM	6788	CB	ILE	C	34	28,191	6,074	-7,172	1,00	27,10	G	C
ATOM	6790	CG1	ILE	C	34	28,501	4,581	-6,934	1,00	27,00	G	C
ATOM	6793	CD1	ILE	C	34	27,632	3,914	-5,933	1,00	24,42	G	C
ATOM	6797	CG2	ILE	C	34	27,983	6,876	-5,843	1,00	24,82	G	C
ATOM	6801	C	ILE	C	34	26,516	7,650	-8,171	1,00	27,08	G	C
ATOM	6802	O	ILE	C	34	27,212	8,506	-8,720	1,00	26,82	G	O
ATOM	6804	N	GLY	C	35	25,324	7,904	-7,637	1,00	27,28	G	N
ATOM	6805	CA	GLY	C	35	24,838	9,239	-7,415	1,00	27,29	G	C
ATOM	6808	C	GLY	C	35	25,000	9,653	-5,941	1,00	27,40	G	C
ATOM	6809	O	GLY	C	35	25,124	8,796	-5,054	1,00	26,66	G	O

ATOM	6811	N	TRP	C	36	24,981	10,973	-5,718	1,00	27,05	G	N
ATOM	6812	CA	TRP	C	36	24,976	11,583	-4,414	1,00	27,40	G	C
ATOM	6814	CB	TRP	C	36	26,262	12,358	-4,178	1,00	27,07	G	C
ATOM	6817	CG	TRP	C	36	27,496	11,488	-4,028	1,00	28,27	G	C
ATOM	6818	CD1	TRP	C	36	28,372	11,123	-5,011	1,00	26,37	G	C
ATOM	6820	NE1	TRP	C	36	29,361	10,321	-4,497	1,00	26,22	G	N
ATOM	6822	CE2	TRP	C	36	29,151	10,148	-3,157	1,00	26,64	G	C
ATOM	6823	CD2	TRP	C	36	27,979	10,858	-2,820	1,00	29,45	G	C
ATOM	6824	CE3	TRP	C	36	27,554	10,845	-1,503	1,00	25,66	G	C
ATOM	6826	CZ3	TRP	C	36	28,301	10,131	-0,560	1,00	26,97	G	C
ATOM	6828	CH2	TRP	C	36	29,442	9,452	-0,918	1,00	27,83	G	C
ATOM	6830	CZ2	TRP	C	36	29,902	9,470	-2,213	1,00	29,02	G	C
ATOM	6832	C	TRP	C	36	23,761	12,521	-4,234	1,00	27,39	G	C
ATOM	6833	O	TRP	C	36	23,467	13,364	-5,080	1,00	27,06	G	O
ATOM	6835	N	VAL	C	37	23,074	12,322	-3,112	1,00	26,89	G	N
ATOM	6836	CA	VAL	C	37	21,905	13,062	-2,721	1,00	26,74	G	C
ATOM	6838	CB	VAL	C	37	20,693	12,170	-2,656	1,00	27,37	G	C
ATOM	6840	CG1	VAL	C	37	19,460	12,993	-2,207	1,00	26,09	G	C
ATOM	6844	CG2	VAL	C	37	20,461	11,516	-4,017	1,00	25,82	G	C
ATOM	6848	C	VAL	C	37	22,114	13,695	-1,348	1,00	27,03	G	C
ATOM	6849	O	VAL	C	37	22,555	13,038	-0,405	1,00	26,54	G	O
ATOM	6851	N	ARG	C	38	21,843	14,999	-1,286	1,00	27,29	G	N
ATOM	6852	CA	ARG	C	38	21,965	15,775	-0,070	1,00	28,10	G	C
ATOM	6854	CB	ARG	C	38	22,577	17,151	-0,380	1,00	27,96	G	C
ATOM	6857	CG	ARG	C	38	22,672	18,081	0,834	1,00	28,38	G	C
ATOM	6860	CD	ARG	C	38	23,424	19,373	0,527	1,00	28,65	G	C
ATOM	6863	NE	ARG	C	38	22,587	20,419	-0,061	1,00	30,40	G	N
ATOM	6865	CZ	ARG	C	38	22,992	21,660	-0,367	1,00	32,08	G	C
ATOM	6866	NH1	ARG	C	38	24,249	22,032	-0,197	1,00	34,78	G	N
ATOM	6869	NH2	ARG	C	38	22,141	22,528	-0,897	1,00	33,81	G	N
ATOM	6872	C	ARG	C	38	20,581	15,913	0,549	1,00	28,54	G	C
ATOM	6873	O	ARG	C	38	19,582	16,012	-0,178	1,00	28,27	G	O
ATOM	6875	N	GLN	C	39	20,533	15,870	1,884	1,00	28,37	G	N
ATOM	6876	CA	GLN	C	39	19,303	16,139	2,637	1,00	28,88	G	C
ATOM	6878	CB	GLN	C	39	18,567	14,858	3,011	1,00	28,96	G	C
ATOM	6881	CG	GLN	C	39	17,205	15,116	3,703	1,00	28,56	G	C
ATOM	6884	CD	GLN	C	39	16,390	13,870	3,900	1,00	27,18	G	C
ATOM	6885	OE1	GLN	C	39	16,915	12,840	4,313	1,00	28,56	G	O
ATOM	6886	NE2	GLN	C	39	15,099	13,943	3,588	1,00	26,26	G	N
ATOM	6889	C	GLN	C	39	19,632	16,939	3,896	1,00	29,38	G	C
ATOM	6890	O	GLN	C	39	20,141	16,412	4,885	1,00	28,48	G	O
ATOM	6892	N	LYS	C	40	19,384	18,230	3,831	1,00	30,59	G	N
ATOM	6893	CA	LYS	C	40	19,669	19,081	4,955	1,00	31,84	G	C
ATOM	6895	CB	LYS	C	40	19,718	20,538	4,498	1,00	31,85	C	C
ATOM	6898	CG	LYS	C	40	20,888	20,819	3,599	1,00	33,26	C	C
ATOM	6901	CD	LYS	C	40	20,681	22,008	2,684	1,00	36,81	C	C
ATOM	6904	CE	LYS	C	40	21,096	23,305	3,282	1,00	37,69	C	C
ATOM	6907	NZ	LYS	C	40	21,470	24,276	2,219	1,00	41,50	C	N
ATOM	6911	C	LYS	C	40	18,587	18,815	6,025	1,00	32,48	G	C
ATOM	6912	O	LYS	C	40	17,500	18,351	5,712	1,00	31,60	G	O
ATOM	6914	N	PRO	C	41	18,889	19,101	7,299	1,00	33,77	G	N
ATOM	6915	CA	PRO	C	41	17,987	18,654	8,365	1,00	34,04	G	C
ATOM	6917	CB	PRO	C	41	18,661	19,151	9,656	1,00	34,24	G	C
ATOM	6920	CG	PRO	C	41	19,985	19,620	9,256	1,00	35,15	G	C
ATOM	6923	CD	PRO	C	41	19,924	20,001	7,807	1,00	33,43	G	C
ATOM	6926	C	PRO	C	41	16,610	19,238	8,218	1,00	33,83	G	C
ATOM	6927	O	PRO	C	41	16,449	20,433	7,970	1,00	33,25	G	O
ATOM	6928	N	GLY	C	42	15,628	18,360	8,315	1,00	34,90	G	N
ATOM	6929	CA	GLY	C	42	14,234	18,717	8,095	1,00	35,20	G	C
ATOM	6932	C	GLY	C	42	13,822	19,029	6,670	1,00	35,99	G	C

ATOM	6933	O	GLY	C	42	12,672	19,448	6,460	1,00	36,92	G	O
ATOM	6935	N	LYS	C	43	14,703	18,847	5,674	1,00	35,09	G	N
ATOM	6936	CA	LYS	C	43	14,332	19,221	4,314	1,00	35,02	G	C
ATOM	6938	CB	LYS	C	43	15,334	20,224	3,745	1,00	36,06	G	C
ATOM	6941	CG	LYS	C	43	15,396	21,598	4,451	1,00	39,16	G	C
ATOM	6944	CD	LYS	C	43	14,036	22,302	4,611	1,00	44,48	G	C
ATOM	6947	CE	LYS	C	43	13,217	22,443	3,285	1,00	47,97	G	C
ATOM	6950	NZ	LYS	C	43	12,220	23,583	3,332	1,00	51,00	G	N
ATOM	6954	C	LYS	C	43	14,220	18,020	3,375	1,00	33,79	G	C
ATOM	6955	0	LYS	C	43	14,395	16,869	3,770	1,00	32,32	G	O
ATOM	6957	N	GLY	C	44	13,926	18,316	2,117	1,00	33,29	G	N
ATOM	6958	CA	GLY	C	44	13,862	17,308	1,078	1,00	33,13	G	C
ATOM	6961	C	GLY	C	44	15,193	16,806	0,502	1,00	32,15	G	C
ATOM	6962	O	GLY	C	44	16,277	17,227	0,892	1,00	31,49	G	O
ATOM	6964	N	LEU	C	45	15,071	15,913	-0,476	1,00	31,99	G	N
ATOM	6965	CA	LEU	C	45	16,222	15,319	-1,161	1,00	31,01	G	C
ATOM	6967	CB	LEU	C	45	15,842	13,958	-1,712	1,00	31,18	G	C
ATOM	6970	CG	LEU	C	45	15,210	12,979	-0,746	1,00	30,21	G	C
ATOM	6972	CD1	LEU	C	45	14,672	11,756	-1,528	1,00	29,57	G	C
ATOM	6976	CD2	LEU	C	45	16,196	12,592	0,325	1,00	26,90	G	C
ATOM	6980	C	LEU	C	45	16,672	16,187	-2,309	1,00	30,56	G	C
ATOM	6981	O	LEU	C	45	15,847	16,636	-3,104	1,00	29,91	G	O
ATOM	6983	N	GLU	C	46	17,987	16,388	-2,419	1,00	29,82	G	N
ATOM	6984	CA	GLU	C	46	18,528	17,115	-3,520	1,00	29,71	G	C
ATOM	6986	CB	GLU	C	46	19,178	18,400	-3,042	1,00	29,77	G	C
ATOM	6989	CG	GLU	C	46	18,317	19,338	-2,252	1,00	30,60	G	C
ATOM	6992	CD	GLU	C	46	19,182	20,295	-1,519	1,00	31,95	G	C
ATOM	6993	OE1	GLU	C	46	19,588	19,953	-0,379	1,00	28,00	G	O
ATOM	6994	OE2	GLU	C	46	19,530	21,358	-2,114	1,00	36,27	G	O
ATOM	6995	C	GLU	C	46	19,575	16,278	-4,262	1,00	29,67	G	C
ATOM	6996	O	GLU	C	46	20,464	15,679	-3,651	1,00	29,91	G	O
ATOM	6998	N	TRP	C	47	19,487	16,267	-5,585	1,00	29,61	G	N
ATOM	6999	CA	TRP	C	47	20,426	15,525	-6,419	1,00	29,06	G	C
ATOM	7001	CB	TRP	C	47	19,815	15,284	-7,785	1,00	29,66	G	C
ATOM	7004	CG	TRP	C	47	20,670	14,502	-8,740	1,00	28,84	G	C
ATOM	7005	CD1	TRP	C	47	21,303	14,978	-9,830	1,00	27,40	G	C
ATOM	7007	NE1	TRP	C	47	21,963	13,953	-10,488	1,00	26,99	G	N
ATOM	7009	CE2	TRP	C	47	21,739	12,784	-9,810	1,00	28,64	G	C
ATOM	7010	CD2	TRP	C	47	20,932	13,093	-8,697	1,00	27,66	G	C
ATOM	7011	CE3	TRP	C	47	20,568	12,072	-7,825	1,00	28,38	G	C
ATOM	7013	CZ3	TRP	C	47	21,000	10,802	-8,069	1,00	29,60	G	C
ATOM	7015	CH2	TRP	C	47	21,808	10,508	-9,195	1,00	29,42	G	C
ATOM	7017	CZ2	TRP	C	47	22,198	11,485	-10,065	1,00	28,00	G	C
ATOM	7019	C	TRP	C	47	21,677	16,341	-6,573	1,00	28,38	G	C
ATOM	7020	O	TRP	C	47	21,613	17,514	-6,935	1,00	27,70	G	O
ATOM	7022	N	MET	C	48	22,824	15,747	-6,267	1,00	28,02	G	N
ATOM	7023	CA	MET	C	48	24,064	16,488	-6,391	1,00	28,83	G	C
ATOM	7025	CB	MET	C	48	25,022	16,148	-5,258	1,00	28,89	G	C
ATOM	7028	CG	MET	C	48	24,415	16,469	-3,899	1,00	27,73	G	C
ATOM	7031	SD	MET	C	48	25,480	16,059	-2,594	1,00	24,08	G	S
ATOM	7032	CE	MET	C	48	26,791	17,266	-2,802	1,00	21,60	G	C
ATOM	7036	C	MET	C	48	24,744	16,226	-7,708	1,00	29,23	G	C
ATOM	7037	O	MET	C	48	25,331	17,127	-8,263	1,00	30,53	G	O
ATOM	7039	N	GLY	C	49	24,690	14,986	-8,173	1,00	29,12	G	N
ATOM	7040	CA	GLY	C	49	25,426	14,576	-9,339	1,00	29,37	G	C
ATOM	7043	C	GLY	C	49	25,726	13,101	-9,328	1,00	29,31	G	C
ATOM	7044	O	GLY	C	49	25,259	12,372	-8,444	1,00	29,58	G	O
ATOM	7046	N	ILE	C	50	26,556	12,668	-10,273	1,00	29,20	G	N
ATOM	7047	CA	ILE	C	50	26,721	11,257	-10,540	1,00	29,32	G	C
ATOM	7049	CB	ILE	C	50	25,576	10,748	-11,468	1,00	29,89	G	C

ATOM	7051	CG1	ILE	C	50	25,351	9,251	-11,288	1,00	29,01	G	C
ATOM	7054	CD1	ILE	C	50	24,255	8,675	-12,141	1,00	28,52	G	C
ATOM	7058	CG2	ILE	C	50	25,883	11,060	-12,945	1,00	31,49	G	C
ATOM	7062	C	ILE	C	50	28,091	10,979	-11,148	1,00	29,88	G	C
ATOM	7063	O	ILE	C	50	28,696	11,859	-11,763	1,00	30,79	G	O
ATOM	7065	N	ILE	C	51	28,591	9,755	-10,956	1,00	28,88	G	N
ATOM	7066	CA	ILE	C	51	29,908	9,358	-11,433	1,00	27,64	G	C
ATOM	7068	CB	ILE	C	51	31,064	9,580	-10,392	1,00	27,42	C	C
ATOM	7070	CG1	ILE	C	51	32,443	9,379	-11,069	1,00	26,87	C	C
ATOM	7073	CD1	ILE	C	51	33,635	9,940	-10,361	1,00	23,47	C	C
ATOM	7077	CG2	ILE	C	51	30,908	8,636	-9,160	1,00	25,39	C	C
ATOM	7081	C	ILE	C	51	29,872	7,888	-11,892	1,00	28,35	G	C
ATOM	7082	O	ILE	C	51	29,209	7,015	-11,276	1,00	27,27	G	O
ATOM	7084	N	TYR	C	52	30,551	7,635	-13,007	1,00	29,14	G	N
ATOM	7085	CA	TYR	C	52	30,740	6,281	-13,519	1,00	30,05	G	C
ATOM	7087	CB	TYR	C	52	30,443	6,198	-15,013	1,00	30,54	G	C
ATOM	7090	CG	TYR	C	52	30,648	4,782	-15,578	1,00	31,98	G	C
ATOM	7091	CD1	TYR	C	52	30,424	3,650	-14,779	1,00	32,10	G	C
ATOM	7093	CE1	TYR	C	52	30,621	2,401	-15,263	1,00	32,51	G	C
ATOM	7095	CZ	TYR	C	52	31,061	2,229	-16,551	1,00	34,48	G	C
ATOM	7096	OH	TYR	C	52	31,251	0,955	-16,999	1,00	34,52	G	O
ATOM	7098	CE2	TYR	C	52	31,292	3,311	-17,383	1,00	32,26	G	C
ATOM	7100	CD2	TYR	C	52	31,089	4,584	-16,888	1,00	32,98	G	C
ATOM	7102	C	TYR	C	52	32,187	5,920	-13,263	1,00	29,81	G	C
ATOM	7103	O	TYR	C	52	33,055	6,439	-13,941	1,00	29,22	G	O
ATOM	7105	N	PRO	C	52A	32,454	5,084	-12,236	1,00	30,18	G	N
ATOM	7106	CA	PRO	C	52A	33,846	4,862	-11,889	1,00	30,06	G	C
ATOM	7108	CB	PRO	C	52A	33,755	4,121	-10,547	1,00	29,78	G	C
ATOM	7111	CG	PRO	C	52A	32,423	4,544	-10,003	1,00	30,55	G	C
ATOM	7114	CD	PRO	C	52A	31,551	4,575	-11,181	1,00	30,25	G	C
ATOM	7117	C	PRO	C	52A	34,600	4,047	-12,944	1,00	30,81	G	C
ATOM	7118	O	PRO	C	52A	35,811	3,974	-12,901	1,00	30,53	G	O
ATOM	7119	N	GLY	C	53	33,870	3,421	-13,856	1,00	32,00	G	N
ATOM	7120	CA	GLY	C	53	34,469	2,681	-14,930	1,00	33,17	G	C
ATOM	7123	C	GLY	C	53	35,319	3,588	-15,790	1,00	34,06	G	C
ATOM	7124	O	GLY	C	53	36,364	3,182	-16,230	1,00	34,62	G	O
ATOM	7126	N	ASP	C	54	34,874	4,810	-16,048	1,00	34,85	G	N
ATOM	7127	CA	ASP	C	54	35,684	5,691	-16,875	1,00	35,89	G	C
ATOM	7129	CB	ASP	C	54	35,167	5,643	-18,314	1,00	35,62	G	C
ATOM	7132	CG	ASP	C	54	33,781	6,181	-18,440	1,00	37,04	G	C
ATOM	7133	OD1	ASP	C	54	33,133	5,893	-19,465	1,00	40,07	G	O
ATOM	7134	OD2	ASP	C	54	33,335	6,897	-17,511	1,00	36,97	G	O
ATOM	7135	C	ASP	C	54	35,767	7,108	-16,333	1,00	36,67	G	C
ATOM	7136	O	ASP	C	54	36,302	7,987	-16,997	1,00	36,83	G	O
ATOM	7138	N	SER	C	55	35,265	7,314	-15,111	1,00	37,18	G	N
ATOM	7139	CA	SER	C	55	35,390	8,586	-14,389	1,00	37,61	G	C
ATOM	7141	CB	SER	C	55	36,838	9,089	-14,361	1,00	37,92	G	C
ATOM	7144	OG	SER	C	55	37,681	8,161	-13,695	1,00	39,54	G	O
ATOM	7146	C	SER	C	55	34,492	9,671	-14,923	1,00	37,43	G	C
ATOM	7147	O	SER	C	55	34,662	10,840	-14,574	1,00	37,51	G	O
ATOM	7149	N	ASP	C	56	33,515	9,290	-15,731	1,00	37,34	G	N
ATOM	7150	CA	ASP	C	56	32,591	10,247	-16,317	1,00	37,85	G	C
ATOM	7152	CB	ASP	C	56	31,782	9,524	-17,399	1,00	38,54	G	C
ATOM	7155	CG	ASP	C	56	30,835	10,437	-18,189	1,00	41,30	G	C
ATOM	7156	OD1	ASP	C	56	30,756	11,668	-17,958	1,00	47,25	G	O
ATOM	7157	OD2	ASP	C	56	30,145	9,888	-19,067	1,00	43,59	G	O
ATOM	7158	C	ASP	C	56	31,696	10,780	-15,184	1,00	38,24	G	C
ATOM	7159	O	ASP	C	56	30,966	10,014	-14,515	1,00	37,62	G	O
ATOM	7161	N	THR	C	57	31,781	12,075	-14,928	1,00	37,96	G	N
ATOM	7162	CA	THR	C	57	30,997	12,668	-13,857	1,00	38,58	G	C

ATOM	7164	CB	THR	C	57	31,871	13,120	−12,633	1,00	38,46	C	C
ATOM	7166	OG1	THR	C	57	32,107	14,517	−12,706	1,00	41,37	C	O
ATOM	7168	CG2	THR	C	57	33,205	12,405	−12,577	1,00	36,81	C	C
ATOM	7172	C	THR	C	57	30,133	13,807	−14,415	1,00	38,21	G	C
ATOM	7173	O	THR	C	57	30,597	14,580	−15,252	1,00	38,13	G	O
ATOM	7175	N	ARG	C	58	28,864	13,864	−13,980	1,00	37,45	G	N
ATOM	7176	CA	ARG	C	58	27,945	14,935	−14,374	1,00	36,90	G	C
ATOM	7178	CB	ARG	C	58	26,839	14,416	−15,311	1,00	36,54	G	C
ATOM	7187	C	ARG	C	58	27,324	15,539	−13,126	1,00	36,64	G	C
ATOM	7188	O	ARG	C	58	26,609	14,869	−12,385	1,00	35,96	G	O
ATOM	7190	N	TYR	C	59	27,564	16,826	−12,916	1,00	36,55	G	N
ATOM	7191	CA	TYR	C	59	27,021	17,497	−11,740	1,00	36,20	G	C
ATOM	7193	CB	TYR	C	59	27,973	18,576	−11,269	1,00	35,46	G	C
ATOM	7196	CG	TYR	C	59	29,292	18,080	−10,790	1,00	33,49	G	C
ATOM	7197	CD1	TYR	C	59	30,327	17,874	−11,673	1,00	32,28	G	C
ATOM	7199	CE1	TYR	C	59	31,553	17,410	−11,230	1,00	31,99	G	C
ATOM	7201	CZ	TYR	C	59	31,754	17,162	−9,888	1,00	30,16	G	C
ATOM	7202	OH	TYR	C	59	32,994	16,743	−9,464	1,00	28,30	G	O
ATOM	7204	CE2	TYR	C	59	30,732	17,359	−8,991	1,00	30,40	G	C
ATOM	7206	CD2	TYR	C	59	29,513	17,815	−9,438	1,00	31,48	G	C
ATOM	7208	C	TYR	C	59	25,693	18,133	−12,022	1,00	36,80	G	C
ATOM	7209	O	TYR	C	59	25,437	18,578	−13,134	1,00	38,18	G	O
ATOM	7211	N	SER	C	60	24,845	18,208	−11,008	1,00	37,42	G	N
ATOM	7212	CA	SER	C	60	23,745	19,173	−11,039	1,00	38,28	G	C
ATOM	7214	CB	SER	C	60	22,813	18,998	−9,854	1,00	38,33	G	C
ATOM	7217	OG	SER	C	60	21,961	20,116	−9,752	1,00	40,21	G	O
ATOM	7219	C	SER	C	60	24,351	20,575	−11,045	1,00	38,32	G	C
ATOM	7220	O	SER	C	60	25,361	20,801	−10,410	1,00	38,00	G	O
ATOM	7222	N	PRO	C	61	23,768	21,507	−11,809	1,00	39,82	G	N
ATOM	7223	CA	PRO	C	61	24,273	22,886	−11,863	1,00	40,50	G	C
ATOM	7225	CB	PRO	C	61	23,235	23,609	−12,726	1,00	40,79	G	C
ATOM	7228	CG	PRO	C	61	22,580	22,521	−13,518	1,00	41,43	G	C
ATOM	7231	CD	PRO	C	61	22,568	21,327	−12,645	1,00	39,88	G	C
ATOM	7234	C	PRO	C	61	24,338	23,575	−10,507	1,00	40,88	G	C
ATOM	7235	O	PRO	C	61	25,206	24,392	−10,308	1,00	41,63	G	O
ATOM	7236	N	SER	C	62	23,420	23,261	−9,592	1,00	41,24	G	N
ATOM	7237	CA	SER	C	62	23,451	23,841	−8,240	1,00	41,47	G	C
ATOM	7239	CB	SER	C	62	22,246	23,398	−7,423	1,00	41,65	G	C
ATOM	7242	OG	SER	C	62	21,123	23,159	−8,250	1,00	43,12	G	O
ATOM	7244	C	SER	C	62	24,695	23,435	−7,459	1,00	41,42	G	C
ATOM	7245	O	SER	C	62	25,058	24,110	−6,485	1,00	41,56	G	O
ATOM	7247	N	PHE	C	63	25,346	22,340	−7,876	1,00	40,56	G	N
ATOM	7248	CA	PHE	C	63	26,514	21,826	−7,154	1,00	39,80	G	C
ATOM	7250	CB	PHE	C	63	26,242	20,407	−6,717	1,00	39,54	G	C
ATOM	7253	CG	PHE	C	63	25,154	20,316	−5,730	1,00	38,29	G	C
ATOM	7254	CD1	PHE	C	63	25,423	20,451	−4,376	1,00	36,44	G	C
ATOM	7256	CE1	PHE	C	63	24,431	20,407	−3,470	1,00	34,23	G	C
ATOM	7258	CZ	PHE	C	63	23,125	20,233	−3,876	1,00	35,17	G	C
ATOM	7260	CE2	PHE	C	63	22,827	20,124	−5,205	1,00	36,77	G	C
ATOM	7262	CD2	PHE	C	63	23,848	20,179	−6,139	1,00	37,83	G	C
ATOM	7264	C	PHE	C	63	27,811	21,903	−7,907	1,00	39,75	G	C
ATOM	7265	O	PHE	C	63	28,869	21,690	−7,330	1,00	38,80	G	O
ATOM	7267	N	GLN	C	64	27,717	22,227	−9,196	1,00	40,90	G	N
ATOM	7268	CA	GLN	C	64	28,880	22,389	−10,068	1,00	41,14	G	C
ATOM	7270	CB	GLN	C	64	28,431	22,854	−11,466	1,00	41,68	C	C
ATOM	7273	CG	GLN	C	64	29,558	23,025	−12,502	1,00	43,10	C	C
ATOM	7276	CD	GLN	C	64	30,083	21,695	−13,058	1,00	46,85	C	C
ATOM	7277	OE1	GLN	C	64	31,261	21,330	−12,843	1,00	50,46	C	O
ATOM	7278	NE2	GLN	C	64	29,226	20,972	−13,783	1,00	44,04	C	N
ATOM	7281	C	GLN	C	64	29,804	23,404	−9,430	1,00	40,75	G	C

ATOM	7282	O	GLN	C	64	29,383	24,508	-9,106	1,00	41,26	G	O
ATOM	7284	N	GLY	C	65	31,048	23,005	-9,202	1,00	40,26	G	N
ATOM	7285	CA	GLY	C	65	32,016	23,855	-8,569	1,00	39,83	G	C
ATOM	7288	C	GLY	C	65	31,978	23,964	-7,054	1,00	39,73	G	C
ATOM	7289	O	GLY	C	65	32,894	24,525	-6,473	1,00	39,98	G	O
ATOM	7291	N	GLN	C	66	30,936	23,473	-6,400	1,00	39,75	G	N
ATOM	7292	CA	GLN	C	66	30,863	23,528	-4,926	1,00	40,23	G	C
ATOM	7294	CB	GLN	C	66	29,418	23,722	-4,463	1,00	40,68	G	C
ATOM	7297	CG	GLN	C	66	28,743	24,971	-5,026	1,00	45,02	G	C
ATOM	7300	CD	GLN	C	66	29,417	26,224	-4,517	1,00	48,81	G	C
ATOM	7301	OE1	GLN	C	66	29,625	26,361	-3,314	1,00	52,74	G	O
ATOM	7302	NE2	GLN	C	66	29,809	27,118	-5,424	1,00	50,81	G	N
ATOM	7305	C	GLN	C	66	31,428	22,255	-4,270	1,00	39,30	G	C
ATOM	7306	O	GLN	C	66	31,732	22,245	-3,083	1,00	41,28	G	O
ATOM	7308	N	VAL	C	67	31,577	21,194	-5,044	1,00	37,53	G	N
ATOM	7309	CA	VAL	C	67	31,927	19,899	-4,503	1,00	36,13	G	C
ATOM	7311	CB	VAL	C	67	30,655	19,186	-3,961	1,00	35,93	G	C
ATOM	7313	CG1	VAL	C	67	29,765	18,720	-5,103	1,00	34,00	G	C
ATOM	7317	CG2	VAL	C	67	31,043	18,047	-3,024	1,00	36,38	G	C
ATOM	7321	C	VAL	C	67	32,577	19,096	-5,610	1,00	35,08	G	C
ATOM	7322	O	VAL	C	67	32,370	19,387	-6,781	1,00	34,93	G	O
ATOM	7324	N	THR	C	68	33,398	18,116	-5,248	1,00	33,58	G	N
ATOM	7325	CA	THR	C	68	33,989	17,240	-6,239	1,00	31,97	G	C
ATOM	7327	CB	THR	C	68	35,479	17,330	-6,241	1,00	31,77	G	C
ATOM	7329	OG1	THR	C	68	35,851	18,658	-6,600	1,00	31,06	G	O
ATOM	7331	CG2	THR	C	68	36,079	16,363	-7,261	1,00	32,91	G	C
ATOM	7335	C	THR	C	68	33,556	15,826	-5,982	1,00	31,35	G	C
ATOM	7336	O	THR	C	68	33,733	15,308	-4,878	1,00	31,36	G	O
ATOM	7338	N	ILE	C	69	32,932	15,223	-6,983	1,00	30,28	G	N
ATOM	7339	CA	ILE	C	69	32,627	13,808	-6,937	1,00	29,58	G	C
ATOM	7341	CB	ILE	C	69	31,344	13,516	-7,639	1,00	28,99	C	C
ATOM	7343	CG1	ILE	C	69	30,169	14,160	-6,906	1,00	28,50	C	C
ATOM	7346	CD1	ILE	C	69	28,957	14,308	-7,808	1,00	28,18	C	C
ATOM	7350	CG2	ILE	C	69	31,133	12,028	-7,752	1,00	27,59	C	C
ATOM	7354	C	ILE	C	69	33,764	13,022	-7,592	1,00	29,96	G	C
ATOM	7355	O	ILE	C	69	34,265	13,410	-8,648	1,00	29,95	G	O
ATOM	7357	N	SER	C	70	34,207	11,947	-6,957	1,00	29,86	G	N
ATOM	7358	CA	SER	C	70	35,340	11,196	-7,497	1,00	30,38	G	C
ATOM	7360	CB	SER	C	70	36,690	11,800	-7,078	1,00	30,64	G	C
ATOM	7363	OG	SER	C	70	37,068	11,512	-5,747	1,00	34,10	G	O
ATOM	7365	C	SER	C	70	35,188	9,718	-7,165	1,00	30,39	G	C
ATOM	7366	O	SER	C	70	34,205	9,305	-6,526	1,00	29,50	G	O
ATOM	7368	N	ALA	C	71	36,068	8,901	-7,721	1,00	30,03	G	N
ATOM	7369	CA	ALA	C	71	35,960	7,455	-7,508	1,00	30,17	G	C
ATOM	7371	CB	ALA	C	71	34,842	6,849	-8,337	1,00	28,80	G	C
ATOM	7375	C	ALA	C	71	37,278	6,787	-7,806	1,00	30,43	G	C
ATOM	7376	O	ALA	C	71	38,120	7,368	-8,472	1,00	30,30	G	O
ATOM	7378	N	ASP	C	72	37,422	5,570	-7,282	1,00	31,02	G	N
ATOM	7379	CA	ASP	C	72	38,566	4,720	-7,499	1,00	31,53	G	C
ATOM	7381	CB	ASP	C	72	39,521	4,807	-6,286	1,00	32,02	G	C
ATOM	7384	CG	ASP	C	72	40,684	3,799	-6,341	1,00	33,55	G	C
ATOM	7385	OD1	ASP	C	72	41,612	3,950	-5,520	1,00	34,26	G	O
ATOM	7386	OD2	ASP	C	72	40,665	2,841	-7,149	1,00	34,06	G	O
ATOM	7387	C	ASP	C	72	38,018	3,311	-7,700	1,00	31,67	G	C
ATOM	7388	O	ASP	C	72	37,773	2,615	-6,733	1,00	31,91	G	O
ATOM	7390	N	LYS	C	73	37,796	2,941	-8,965	1,00	31,45	G	N
ATOM	7391	CA	LYS	C	73	37,481	1,574	-9,429	1,00	31,52	G	C
ATOM	7393	CB	LYS	C	73	38,103	1,333	-10,805	1,00	33,18	C	C
ATOM	7396	CG	LYS	C	73	37,305	1,665	-11,932	1,00	36,77	C	C
ATOM	7399	CD	LYS	C	73	37,897	1,022	-13,171	1,00	39,36	C	C

```
ATOM   7402  CE   LYS  C  73   39,314   1,504   -13,498  1,00  40,65  C  C
ATOM   7405  NZ   LYS  C  73   39,555   1,228   -14,921  1,00  41,04  C  N
ATOM   7409  C    LYS  C  73   38,148   0,473    -8,706  1,00  29,76  G  C
ATOM   7410  O    LYS  C  73   37,563  -0,584    -8,516  1,00  29,75  G  O
ATOM   7412  N    SER  C  74   39,435   0,655    -8,452  1,00  28,45  G  N
ATOM   7413  CA   SER  C  74   40,242  -0,472    -7,969  1,00  28,32  G  C
ATOM   7415  CB   SER  C  74   41,737  -0,141    -8,023  1,00  27,79  G  C
ATOM   7418  OG   SER  C  74   42,110   0,792    -7,042  1,00  29,51  G  O
ATOM   7420  C    SER  C  74   39,786  -0,990    -6,585  1,00  28,16  G  C
ATOM   7421  O    SER  C  74   39,973  -2,175    -6,286  1,00  27,49  G  O
ATOM   7423  N    ILE  C  75   39,162  -0,114    -5,783  1,00  27,07  G  N
ATOM   7424  CA   ILE  C  75   38,647  -0,466    -4,441  1,00  26,79  G  C
ATOM   7426  CB   ILE  C  75   39,446   0,266    -3,348  1,00  27,00  C  C
ATOM   7428  CG1  ILE  C  75   39,265   1,815    -3,443  1,00  27,33  C  C
ATOM   7431  CD1  ILE  C  75   39,914   2,617    -2,305  1,00  29,89  C  C
ATOM   7435  CG2  ILE  C  75   40,894  -0,071    -3,543  1,00  26,93  C  C
ATOM   7439  C    ILE  C  75   37,148  -0,206    -4,329  1,00  26,35  G  C
ATOM   7440  O    ILE  C  75   36,617   0,001    -3,226  1,00  27,72  G  O
ATOM   7442  N    ASN  C  76   36,475  -0,190    -5,491  1,00  25,84  G  N
ATOM   7443  CA   ASN  C  76   35,018  -0,062    -5,629  1,00  24,71  G  C
ATOM   7445  CB   ASN  C  76   34,355  -1,425    -5,442  1,00  24,53  G  C
ATOM   7448  CG   ASN  C  76   33,101  -1,579    -6,241  1,00  22,36  G  C
ATOM   7449  OD1  ASN  C  76   33,144  -1,488    -7,455  1,00  22,64  G  O
ATOM   7450  ND2  ASN  C  76   31,956  -1,825    -5,573  1,00  21,83  G  N
ATOM   7453  C    ASN  C  76   34,376   1,005    -4,724  1,00  26,07  G  C
ATOM   7454  O    ASN  C  76   33,349   0,757    -4,094  1,00  26,38  G  O
ATOM   7456  N    THR  C  77   34,990   2,198    -4,717  1,00  26,43  G  N
ATOM   7457  CA   THR  C  77   34,641   3,284    -3,813  1,00  26,51  G  C
ATOM   7459  CB   THR  C  77   35,737   3,430    -2,721  1,00  26,37  G  C
ATOM   7461  OG1  THR  C  77   35,923   2,161    -2,086  1,00  26,05  G  O
ATOM   7463  CG2  THR  C  77   35,371   4,479    -1,656  1,00  25,39  G  C
ATOM   7467  C    THR  C  77   34,464   4,611    -4,584  1,00  26,41  G  C
ATOM   7468  O    THR  C  77   35,264   4,936    -5,441  1,00  26,59  G  O
ATOM   7470  N    ALA  C  78   33,366   5,313    -4,308  1,00  26,47  G  N
ATOM   7471  CA   ALA  C  78   33,129   6,675    -4,768  1,00  26,27  G  C
ATOM   7473  CB   ALA  C  78   31,744   6,806    -5,408  1,00  25,34  G  C
ATOM   7477  C    ALA  C  78   33,264   7,640    -3,589  1,00  26,70  G  C
ATOM   7478  O    ALA  C  78   33,140   7,257    -2,429  1,00  26,69  G  O
ATOM   7480  N    TYR  C  79   33,528   8,903    -3,897  1,00  27,43  G  N
ATOM   7481  CA   TYR  C  79   33,786   9,897    -2,894  1,00  26,97  G  C
ATOM   7483  CB   TYR  C  79   35,267  10,223    -2,818  1,00  27,10  C  C
ATOM   7486  CG   TYR  C  79   36,178   9,046    -2,585  1,00  28,15  C  C
ATOM   7487  CD1  TYR  C  79   36,463   8,587    -1,296  1,00  28,56  C  C
ATOM   7489  CE1  TYR  C  79   37,356   7,483    -1,096  1,00  29,16  C  C
ATOM   7491  CZ   TYR  C  79   37,948   6,869    -2,204  1,00  29,37  C  C
ATOM   7492  OH   TYR  C  79   38,830   5,795    -2,091  1,00  29,80  C  O
ATOM   7494  CE2  TYR  C  79   37,670   7,335    -3,469  1,00  29,24  C  C
ATOM   7496  CD2  TYR  C  79   36,815   8,427    -3,656  1,00  30,10  C  C
ATOM   7498  C    TYR  C  79   33,058  11,186    -3,207  1,00  27,48  G  C
ATOM   7499  O    TYR  C  79   32,735  11,488    -4,378  1,00  27,98  G  O
ATOM   7501  N    LEU  C  80   32,826  11,948    -2,146  1,00  26,06  G  N
ATOM   7502  CA   LEU  C  80   32,368  13,291    -2,244  1,00  26,26  G  C
ATOM   7504  CB   LEU  C  80   30,995  13,369    -1,597  1,00  26,73  G  C
ATOM   7507  CG   LEU  C  80   30,001  14,406    -2,010  1,00  26,61  G  C
ATOM   7509  CD1  LEU  C  80   29,730  14,283    -3,524  1,00  29,48  G  C
ATOM   7513  CD2  LEU  C  80   28,743  14,203    -1,161  1,00  21,40  G  C
ATOM   7517  C    LEU  C  80   33,399  14,122    -1,501  1,00  26,06  G  C
ATOM   7518  O    LEU  C  80   33,868  13,715    -0,431  1,00  26,00  G  O
ATOM   7520  N    GLN  C  81   33,767  15,266    -2,067  1,00  25,75  G  N
ATOM   7521  CA   GLN  C  81   34,901  16,006    -1,586  1,00  27,06  G  C
```

ATOM	7523	CB	GLN	C	81	36,077	15,693	-2,501	1,00	28,72	G	C
ATOM	7526	CG	GLN	C	81	37,391	16,249	-2,118	1,00	32,69	G	C
ATOM	7529	CD	GLN	C	81	38,581	15,567	-2,842	1,00	41,81	G	C
ATOM	7530	OE1	GLN	C	81	39,744	15,942	-2,605	1,00	45,73	G	O
ATOM	7531	NE2	GLN	C	81	38,299	14,563	-3,721	1,00	43,01	G	N
ATOM	7534	C	GLN	C	81	34,641	17,513	-1,599	1,00	26,48	G	C
ATOM	7535	O	GLN	C	81	34,102	18,079	-2,549	1,00	26,00	G	O
ATOM	7537	N	TRP	C	82	35,112	18,161	-0,558	1,00	26,70	G	N
ATOM	7538	CA	TRP	C	82	34,920	19,590	-0,378	1,00	26,39	G	C
ATOM	7540	CB	TRP	C	82	33,960	19,853	0,770	1,00	26,56	G	C
ATOM	7543	CG	TRP	C	82	32,578	19,560	0,541	1,00	23,29	G	C
ATOM	7544	CD1	TRP	C	82	31,642	20,402	0,057	1,00	25,47	G	C
ATOM	7546	NE1	TRP	C	82	30,406	19,786	0,040	1,00	26,51	G	N
ATOM	7548	CE2	TRP	C	82	30,549	18,520	0,552	1,00	25,94	G	C
ATOM	7549	CD2	TRP	C	82	31,905	18,357	0,894	1,00	25,28	G	C
ATOM	7550	CE3	TRP	C	82	32,321	17,141	1,454	1,00	26,63	G	C
ATOM	7552	CZ3	TRP	C	82	31,393	16,148	1,643	1,00	25,87	G	C
ATOM	7554	CH2	TRP	C	82	30,053	16,339	1,307	1,00	23,45	G	C
ATOM	7556	CZ2	TRP	C	82	29,617	17,519	0,740	1,00	25,29	G	C
ATOM	7558	C	TRP	C	82	36,251	20,099	0,050	1,00	26,65	G	C
ATOM	7559	O	TRP	C	82	36,891	19,489	0,907	1,00	26,70	G	O
ATOM	7561	N	SER	C	82A	36,679	21,205	-0,521	1,00	26,58	G	N
ATOM	7562	CA	SER	C	82A	37,953	21,787	-0,135	1,00	27,09	G	C
ATOM	7564	CB	SER	C	82A	38,599	22,399	-1,390	1,00	27,79	G	C
ATOM	7567	OG	SER	C	82A	37,763	23,404	-1,956	1,00	27,84	G	0
ATOM	7569	C	SER	C	82A	37,796	22,856	0,995	1,00	27,24	G	C
ATOM	7570	O	SER	C	82A	38,714	23,073	1,777	1,00	27,69	G	O
ATOM	7572	N	SER	C	82B	36,639	23,510	1,056	1,00	27,25	G	N
ATOM	7573	CA	SER	C	82B	36,349	24,569	2,039	1,00	27,29	G	C
ATOM	7575	CB	SER	C	82B	36,584	25,938	1,383	1,00	26,88	G	C
ATOM	7578	OG	SER	C	82B	36,417	27,017	2,302	1,00	30,00	G	O
ATOM	7580	C	SER	C	82B	34,891	24,460	2,479	1,00	26,70	G	C
ATOM	7581	O	SER	C	82B	33,992	24,995	1,835	1,00	26,34	G	O
ATOM	7583	N	LEU	C	82C	34,627	23,732	3,552	1,00	26,46	G	N
ATOM	7584	CA	LEU	C	82C	33,228	23,519	3,949	1,00	25,58	G	C
ATOM	7586	CB	LEU	C	82C	33,124	22,528	5,093	1,00	25,31	G	C
ATOM	7589	CG	LEU	C	82C	33,356	21,038	4,778	1,00	24,46	G	C
ATOM	7591	CD1	LEU	C	82C	33,720	20,271	6,064	1,00	23,38	G	C
ATOM	7595	CD2	LEU	C	82C	32,198	20,381	4,051	1,00	18,90	G	C
ATOM	7599	C	LEU	C	82C	32,556	24,819	4,360	1,00	26,15	G	C
ATOM	7600	O	LEU	C	82C	33,218	25,701	4,916	1,00	25,06	G	O
ATOM	7602	N	LYS	C	83	31,253	24,919	4,061	1,00	26,40	G	N
ATOM	7603	CA	LYS	C	83	30,377	25,932	4,614	1,00	27,16	G	C
ATOM	7605	CB	LYS	C	83	29,511	26,518	3,515	1,00	27,97	G	C
ATOM	7608	CG	LYS	C	83	30,289	27,030	2,319	1,00	30,71	G	C
ATOM	7611	CD	LYS	C	83	29,411	27,275	1,110	1,00	34,25	G	C
ATOM	7614	CE	LYS	C	83	30,268	27,121	-0,186	1,00	37,96	G	C
ATOM	7617	NZ	LYS	C	83	29,706	27,889	-1,295	1,00	38,79	G	N
ATOM	7621	C	LYS	C	83	29,453	25,306	5,692	1,00	27,88	G	C
ATOM	7622	O	LYS	C	83	29,127	24,085	5,635	1,00	28,20	G	O
ATOM	7624	N	ALA	C	84	29,061	26,135	6,664	1,00	26,50	G	N
ATOM	7625	CA	ALA	C	84	27,984	25,830	7,614	1,00	27,19	G	C
ATOM	7627	CB	ALA	C	84	27,496	27,121	8,349	1,00	26,15	C	C
ATOM	7631	C	ALA	C	84	26,816	25,181	6,902	1,00	27,03	G	C
ATOM	7632	O	ALA	C	84	26,327	24,117	7,341	1,00	26,72	G	O
ATOM	7634	N	SER	C	85	26,419	25,810	5,786	1,00	26,61	G	N
ATOM	7635	CA	SER	C	85	25,268	25,401	4,989	1,00	26,44	G	C
ATOM	7637	CB	SER	C	85	24,973	26,456	3,903	1,00	27,80	G	C
ATOM	7640	OG	SER	C	85	26,101	26,654	3,026	1,00	28,40	G	O
ATOM	7642	C	SER	C	85	25,414	24,034	4,332	1,00	26,07	G	C

ATOM	7643	O	SER	C	85	24,446	23,511	3,813	1,00	25,95	G	O
ATOM	7645	N	ASP	C	86	26,609	23,441	4,376	1,00	26,53	G	N
ATOM	7646	CA	ASP	C	86	26,817	22,046	3,918	1,00	25,45	G	C
ATOM	7648	CB	ASP	C	86	28,278	21,791	3,563	1,00	24,76	G	C
ATOM	7651	CG	ASP	C	86	28,757	22,602	2,379	1,00	24,35	G	C
ATOM	7652	OD1	ASP	C	86	28,019	22,719	1,379	1,00	24,74	G	C
ATOM	7653	OD2	ASP	C	86	29,927	23,054	2,416	1,00	22,99	G	C
ATOM	7654	C	ASP	C	86	26,430	21,029	4,964	1,00	24,96	G	C
ATOM	7655	O	ASP	C	86	26,569	19,812	4,732	1,00	24,09	G	C
ATOM	7657	N	THR	C	87	26,013	21,500	6,144	1,00	24,33	G	N
ATOM	7658	CA	THR	C	87	25,459	20,586	7,175	1,00	23,50	G	C
ATOM	7660	CB	THR	C	87	25,105	21,352	8,458	1,00	23,88	G	C
ATOM	7662	OG1	THR	C	87	26,315	21,894	8,996	1,00	23,20	G	O
ATOM	7664	CG2	THR	C	87	24,405	20,421	9,520	1,00	21,55	G	C
ATOM	7668	C	THR	C	87	24,235	19,836	6,637	1,00	22,70	G	C
ATOM	7669	O	THR	C	87	23,268	20,434	6,230	1,00	22,40	G	O
ATOM	7671	N	ALA	C	88	24,314	18,513	6,609	1,00	23,01	G	N
ATOM	7672	CA	ALA	C	88	23,295	17,696	6,002	1,00	22,41	G	C
ATOM	7674	CB	ALA	C	88	23,151	18,050	4,528	1,00	23,66	G	C
ATOM	7678	C	ALA	C	88	23,693	16,257	6,117	1,00	23,78	G	C
ATOM	7679	O	ALA	C	88	24,795	15,942	6,547	1,00	23,79	G	C
ATOM	7681	N	ILE	C	89	22,801	15,367	5,711	1,00	24,47	G	N
ATOM	7682	CA	ILE	C	89	23,178	13,976	5,539	1,00	25,37	G	C
ATOM	7684	CB	ILE	C	89	22,116	13,084	6,138	1,00	26,03	C	C
ATOM	7686	CG1	ILE	C	89	22,531	11,623	6,116	1,00	30,07	C	C
ATOM	7689	CD1	ILE	C	89	21,855	10,814	7,303	1,00	35,70	C	C
ATOM	7693	CG2	ILE	C	89	20,838	13,230	5,383	1,00	27,94	C	C
ATOM	7697	C	ILE	C	89	23,391	13,743	4,035	1,00	25,29	G	C
ATOM	7698	O	ILE	C	89	22,680	14,320	3,211	1,00	25,65	G	O
ATOM	7700	N	TYR	C	90	24,426	12,974	3,683	1,00	25,40	G	N
ATOM	7701	CA	TYR	C	90	24,770	12,684	2,289	1,00	24,84	G	C
ATOM	7703	CB	TYR	C	90	26,201	13,119	1,950	1,00	24,31	G	C
ATOM	7706	CG	TYR	C	90	26,312	14,614	2,056	1,00	24,46	G	C
ATOM	7707	CD1	TYR	C	90	26,549	15,251	3,291	1,00	22,89	G	C
ATOM	7709	CE1	TYR	C	90	26,556	16,636	3,375	1,00	23,13	G	C
ATOM	7711	CZ	TYR	C	90	26,327	17,379	2,238	1,00	23,22	G	C
ATOM	7712	OH	TYR	C	90	26,314	18,759	2,250	1,00	22,93	G	0
ATOM	7714	CE2	TYR	C	90	26,089	16,752	1,031	1,00	23,74	G	C
ATOM	7716	CD2	TYR	C	90	26,055	15,405	0,958	1,00	24,66	G	C
ATOM	7718	C	TYR	C	90	24,550	11,225	2,069	1,00	25,16	G	C
ATOM	7719	O	TYR	C	90	25,147	10,393	2,759	1,00	25,50	G	O
ATOM	7721	N	TYR	C	91	23,678	10,916	1,116	1,00	25,30	G	N
ATOM	7722	CA	TYR	C	91	23,440	9,535	0,709	1,00	26,15	G	C
ATOM	7724	CB	TYR	C	91	21,959	9,260	0,562	1,00	25,68	G	C
ATOM	7727	CG	TYR	C	91	21,089	9,529	1,780	1,00	26,79	G	C
ATOM	7728	CD1	TYR	C	91	20,978	8,603	2,816	1,00	28,37	G	C
ATOM	7730	CE1	TYR	C	91	20,137	8,838	3,940	1,00	28,93	G	C
ATOM	7732	CZ	TYR	C	91	19,406	10,024	3,978	1,00	30,71	G	C
ATOM	7733	OH	TYR	C	91	18,578	10,324	5,014	1,00	31,81	G	0
ATOM	7735	CE2	TYR	C	91	19,496	10,939	2,940	1,00	29,79	G	C
ATOM	7737	CD2	TYR	C	91	20,324	10,686	1,853	1,00	28,44	G	C
ATOM	7739	C	TYR	C	91	24,084	9,280	-0,658	1,00	27,10	G	C
ATOM	7740	O	TYR	C	91	23,967	10,095	-1,585	1,00	26,88	G	O
ATOM	7742	N	CYS	C	92	24,770	8,151	-0,773	1,00	27,84	G	N
ATOM	7743	CA	CYS	C	92	25,237	7,686	-2,057	1,00	28,21	G	C
ATOM	7745	CB	CYS	C	92	26,614	7,018	-1,954	1,00	28,08	G	C
ATOM	7748	SG	CYS	C	92	26,720	5,510	-1,062	1,00	28,09	G	s
ATOM	7750	C	CYS	C	92	24,167	6,735	-2,559	1,00	29,25	G	C
ATOM	7751	O	CYS	C	92	23,486	6,102	-1,776	1,00	29,32	G	O
ATOM	7753	N	VAL	C	93	23,996	6,693	-3,869	1,00	29,73	G	N

ATOM	7754	CA	VAL	C	93	22,944	5,928	-4,496	1,00	30,02	G	C
ATOM	7756	CB	VAL	C	93	21,865	6,829	-5,054	1,00	30,39	C	C
ATOM	7758	CG1	VAL	C	93	20,853	6,018	-5,877	1,00	29,82	C	C
ATOM	7762	CG2	VAL	C	93	21,168	7,585	-3,909	1,00	29,75	C	C
ATOM	7766	C	VAL	C	93	23,561	5,121	-5,638	1,00	30,93	G	C
ATOM	7767	O	VAL	C	93	24,383	5,631	-6,414	1,00	30,29	G	O
ATOM	7769	N	GLY	C	94	23,178	3,858	-5,700	1,00	31,17	G	N
ATOM	7770	CA	GLY	C	94	23,707	2,941	-6,688	1,00	32,18	G	C
ATOM	7773	C	GLY	C	94	22,705	2,862	-7,813	1,00	32,31	G	C
ATOM	7774	O	GLY	C	94	21,551	2,565	-7,566	1,00	31,95	G	O
ATOM	7776	N	LEU	C	95	23,135	3,176	-9,036	1,00	32,46	G	N
ATOM	7777	CA	LEU	C	95	22,257	3,025	-10,196	1,00	33,05	G	C
ATOM	7779	CB	LEU	C	95	21,650	4,335	-10,714	1,00	32,71	G	C
ATOM	7782	CG	LEU	C	95	22,092	5,794	-10,507	1,00	33,37	G	C
ATOM	7784	CD1	LEU	C	95	22,732	6,077	-9,163	1,00	32,33	G	C
ATOM	7788	CD2	LEU	C	95	20,861	6,703	-10,726	1,00	29,16	G	C
ATOM	7792	C	LEU	C	95	22,931	2,249	-11,317	1,00	33,60	G	C
ATOM	7793	O	LEU	C	95	24,142	2,379	-11,574	1,00	33,68	G	O
ATOM	7795	N	ASP	C	96	22,108	1,459	-11,978	1,00	34,18	G	N
ATOM	7796	CA	ASP	C	96	22,546	0,570	-13,018	1,00	35,15	G	C
ATOM	7798	CB	ASP	C	96	21,373	-0,253	-13,498	1,00	35,66	C	C
ATOM	7801	CG	ASP	C	96	20,900	-1,177	-12,460	1,00	36,62	C	C
ATOM	7802	OD1	ASP	C	96	21,732	-1,637	-11,643	1,00	43,92	C	O
ATOM	7803	OD2	ASP	C	96	19,704	-1,434	-12,437	1,00	41,23	C	O
ATOM	7804	C	ASP	C	96	23,177	1,317	-14,166	1,00	35,23	G	C
ATOM	7805	O	ASP	C	96	24,181	0,875	-14,714	1,00	35,12	G	O
ATOM	7807	N	TRP	C	97	22,608	2,455	-14,519	1,00	34,98	G	N
ATOM	7808	CA	TRP	C	97	23,292	3,337	-15,427	1,00	35,31	G	C
ATOM	7810	CB	TRP	C	97	23,066	2,912	-16,891	1,00	35,05	C	C
ATOM	7813	CG	TRP	C	97	24,110	3,450	-17,806	1,00	33,98	C	C
ATOM	7814	CD1	TRP	C	97	24,000	4,548	-18,607	1,00	33,95	C	C
ATOM	7816	NE1	TRP	C	97	25,166	4,763	-19,280	1,00	33,93	C	N
ATOM	7818	CE2	TRP	C	97	26,069	3,797	-18,930	1,00	34,40	C	C
ATOM	7819	CD2	TRP	C	97	25,442	2,959	-17,987	1,00	34,31	C	C
ATOM	7820	CE3	TRP	C	97	26,172	1,887	-17,444	1,00	34,20	C	C
ATOM	7822	CZ3	TRP	C	97	27,478	1,683	-17,877	1,00	35,16	C	C
ATOM	7824	CH2	TRP	C	97	28,081	2,540	-18,821	1,00	34,31	C	C
ATOM	7826	CZ2	TRP	C	97	27,400	3,605	-19,349	1,00	34,51	C	C
ATOM	7828	C	TRP	C	97	22,807	4,740	-15,201	1,00	35,76	G	C
ATOM	7829	O	TRP	C	97	21,795	4,952	-14,513	1,00	35,39	G	O
ATOM	7831	N	ASM	C	98	23,528	5,705	-15,760	1,00	36,07	C	N
ATOM	7832	CA	ASN	C	98	22,997	7,053	-15,834	1,00	37,46	C	C
ATOM	7834	CB	ASN	C	98	23,841	7,968	-16,761	1,00	37,50	C	C
ATOM	7837	CG	ASN	C	98	23,579	9,457	-16,494	1,00	38,37	C	C
ATOM	7838	OD1	ASN	C	98	22,922	9,803	-15,501	1,00	38,86	C	O
ATOM	7839	ND2	ASN	C	98	24,084	10,332	-17,363	1,00	35,74	C	N
ATOM	7842	C	ASN	C	98	21,555	6,958	-16,311	1,00	38,29	C	C
ATOM	7843	O	ASN	C	98	21,205	6,003	-17,034	1,00	38,36	C	O
ATOM	7845	N	TYR	C	99	20,715	7,892	-15,864	1,00	39,09	C	N
ATOM	7846	CA	TYR	C	99	19,305	7,978	-16,299	1,00	40,49	C	C
ATOM	7848	CB	TYR	C	99	19,196	8,003	-17,827	1,00	41,32	C	C
ATOM	7851	CG	TYR	C	99	19,499	9,330	-18,462	1,00	46,56	C	C
ATOM	7852	CD1	TYR	C	99	18,469	10,245	-18,715	1,00	51,64	C	C
ATOM	7854	CE1	TYR	C	99	18,721	11,485	-19,327	1,00	53,91	C	C
ATOM	7856	CZ	TYR	C	99	20,017	11,818	-19,711	1,00	55,38	C	C
ATOM	7857	OH	TYR	C	99	20,230	13,052	-20,319	1,00	57,45	C	O
ATOM	7859	CE2	TYR	C	99	21,076	10,924	-19,468	1,00	53,26	C	C
ATOM	7861	CD2	TYR	C	99	20,799	9,667	-18,856	1,00	51,37	C	C
ATOM	7863	C	TYR	C	99	18,381	6,880	-15,801	1,00	40,20	C	C
ATOM	7864	O	TYR	C	99	17,200	6,876	-16,133	1,00	40,60	C	O

ATOM	7866	N	ASN	C	100	18,897	5,940	-15,027	1,00	39,92	G	N
ATOM	7867	CA	ASN	C	100	18,077	4,835	-14,534	1,00	39,25	G	C
ATOM	7869	CB	ASN	C	100	18,892	3,532	-14,591	1,00	39,25	C	C
ATOM	7872	CG	ASN	C	100	19,041	3,002	-16,025	1,00	37,78	C	C
ATOM	7873	OD1	ASN	C	100	19,642	3,648	-16,871	1,00	37,76	C	O
ATOM	7874	ND2	ASN	C	100	18,473	1,849	-16,289	1,00	36,56	C	N
ATOM	7877	C	ASN	C	100	17,559	5,149	-13,120	1,00	39,40	G	C
ATOM	7878	O	ASN	C	100	17,832	6,233	-12,591	1,00	39,47	G	0
ATOM	7880	N	PRO	C	100A	16,773	4,236	-12,529	1,00	38,81	G	N
ATOM	7881	CA	PRO	C	100A	16,198	4,526	-11,211	1,00	38,95	G	C
ATOM	7883	CB	PRO	C	100A	15,211	3,364	-10,984	1,00	38,71	C	C
ATOM	7886	CG	PRO	C	100A	14,978	2,774	-12,338	1,00	39,46	C	C
ATOM	7889	CD	PRO	C	100A	16,267	2,963	-13,074	1,00	39,23	C	C
ATOM	7892	C	PRO	C	100A	17,250	4,559	-10,086	1,00	38,07	G	C
ATOM	7893	O	PRO	C	100A	18,222	3,813	-10,134	1,00	38,78	G	O
ATOM	7894	N	LEU	C	100B	17,057	5,433	-9,105	1,00	36,95	G	N
ATOM	7895	CA	LEU	C	100B	17,923	5,477	-7,919	1,00	36,15	G	C
ATOM	7897	CB	LEU	C	100B	17,697	6,768	-7,117	1,00	36,32	C	C
ATOM	7900	CG	LEU	C	100B	17,565	8,122	-7,831	1,00	36,33	C	C
ATOM	7902	CD1	LEU	C	100B	17,968	9,274	-6,878	1,00	36,13	C	C
ATOM	7906	CD2	LEU	C	100B	18,323	8,193	-9,091	1,00	36,14	C	C
ATOM	7910	C	LEU	C	100B	17,627	4,220	-7,079	1,00	34,96	G	C
ATOM	7911	O	LEU	C	100B	16,764	4,211	-6,201	1,00	33,32	G	O
ATOM	7913	N	ARG	C	101	18,335	3,147	-7,389	1,00	34,34	G	N
ATOM	7914	CA	ARG	C	101	17,897	1,817	-6,980	1,00	34,45	G	C
ATOM	7916	CB	ARG	C	101	18,273	0,774	-8,069	1,00	35,27	C	C
ATOM	7919	CG	ARG	C	101	18,262	-0,692	-7,567	1,00	38,36	C	C
ATOM	7922	CD	ARG	C	101	17,341	-1,601	-8,366	1,00	44,96	C	C
ATOM	7925	NE	ARG	C	101	17,980	-2,201	-9,532	1,00	47,96	C	N
ATOM	7927	CZ	ARG	C	101	17,949	-3,505	-9,865	1,00	50,57	C	C
ATOM	7928	NH1	ARG	C	101	17,311	-4,426	-9,139	1,00	49,87	C	N
ATOM	7931	NH2	ARG	C	101	18,581	-3,896	-10,966	1,00	50,72	C	N
ATOM	7934	C	ARG	C	101	18,415	1,408	-5,603	1,00	32,80	G	C
ATOM	7935	O	ARG	C	101	17,674	0,828	-4,805	1,00	32,38	G	O
ATOM	7937	N	TYR	C	102	19,686	1,658	-5,335	1,00	31,35	G	N
ATOM	7938	CA	TYR	C	102	20,262	1,228	-4,055	1,00	31,67	G	C
ATOM	7940	CB	TYR	C	102	21,452	0,287	-4,235	1,00	31,60	C	C
ATOM	7943	CG	TYR	C	102	21,141	-0,929	-5,048	1,00	32,92	C	C
ATOM	7944	CD1	TYR	C	102	20,548	-2,044	-4,456	1,00	35,41	C	C
ATOM	7946	CE1	TYR	C	102	20,250	-3,173	-5,192	1,00	36,85	C	C
ATOM	7948	CZ	TYR	C	102	20,569	-3,213	-6,552	1,00	36,19	C	C
ATOM	7949	OH	TYR	C	102	20,253	-4,335	-7,260	1,00	39,93	C	0
ATOM	7951	CE2	TYR	C	102	21,157	-2,126	-7,182	1,00	35,07	C	C
ATOM	7953	CD2	TYR	C	102	21,430	-0,971	-6,423	1,00	34,76	C	C
ATOM	7955	C	TYR	C	102	20,698	2,459	-3,298	1,00	30,94	G	C
ATOM	7956	O	TYR	C	102	21,264	3,399	-3,875	1,00	31,81	G	O
ATOM	7958	N	TRP	C	103	20,415	2,473	-2,008	1,00	29,81	G	N
ATOM	7959	CA	TRP	C	103	20,705	3,661	-1,195	1,00	28,37	G	C
ATOM	7961	CB	TRP	C	103	19,407	4,207	-0,655	1,00	28,53	G	C
ATOM	7964	CG	TRP	C	103	18,584	4,880	-1,686	1,00	27,25	G	C
ATOM	7965	CD1	TRP	C	103	17,859	4,285	-2,657	1,00	27,43	G	C
ATOM	7967	NE1	TRP	C	103	17,251	5,231	-3,431	1,00	29,46	G	N
ATOM	7969	CE2	TRP	C	103	17,585	6,473	-2,972	1,00	26,95	G	C
ATOM	7970	CD2	TRP	C	103	18,410	6,294	-1,862	1,00	28,24	G	C
ATOM	7971	CE3	TRP	C	103	18,886	7,424	-1,188	1,00	27,83	G	C
ATOM	7973	CZ3	TRP	C	103	18,504	8,655	-1,634	1,00	26,85	G	C
ATOM	7975	CH2	TRP	C	103	17,674	8,800	-2,731	1,00	25,38	G	C
ATOM	7977	CZ2	TRP	C	103	17,192	7,714	-3,406	1,00	28,02	G	C
ATOM	7979	C	TRP	C	103	21,665	3,265	-0,080	1,00	27,86	G	C
ATOM	7980	O	TRP	C	103	21,528	2,185	0,512	1,00	28,12	G	O

```
ATOM   7982  N     GLY   C   104   22,692   4,077    0,153   1,00   26,62   G   N
ATOM   7983  CA    GLY   C   104   23,535   3,894    1,343   1,00   27,19   G   C
ATOM   7986  C     GLY   C   104   22,788   4,428    2,570   1,00   26,63   G   C
ATOM   7987  O     GLY   C   104   21,719   4,988    2,406   1,00   25,36   G   O
ATOM   7989  N     PRO   C   105   23,321   4,217    3,787   1,00   27,23   G   N
ATOM   7990  CA    PRO   C   105   22,611   4,672    4,997   1,00   27,97   G   C
ATOM   7992  CB    PRO   C   105   23,208   3,819    6,128   1,00   28,10   C   C
ATOM   7995  CG    PRO   C   105   24,490   3,340    5,630   1,00   28,11   C   C
ATOM   7998  CD    PRO   C   105   24,352   3,219    4,120   1,00   28,46   C   C
ATOM   8001  C     PRO   C   105   22,777   6,153    5,275   1,00   27,92   G   C
ATOM   8002  O     PRO   C   105   22,010   6,714    6,060   1,00   28,03   G   O
ATOM   8003  N     GLY   C   106   23,719   6,790    4,587   1,00   27,48   G   N
ATOM   8004  CA    GLY   C   106   23,894   8,236    4,690   1,00   26,28   G   C
ATOM   8007  C     GLY   C   106   25,098   8,529    5,561   1,00   25,73   G   C
ATOM   8008  O     GLY   C   106   25,491   7,714    6,410   1,00   25,41   G   O
ATOM   8010  N     THR   C   107   25,703   9,690    5,343   1,00   25,11   G   N
ATOM   8011  CA    THR   C   107   26,810   10,152   6,187   1,00   24,75   G   C
ATOM   8013  CB    THR   C   107   28,151   10,216   5,371   1,00   25,07   G   C
ATOM   8015  OG1   THR   C   107   28,634   8,894    5,163   1,00   24,03   G   O
ATOM   8017  CG2   THR   C   107   29,222   11,014   6,142   1,00   27,91   G   C
ATOM   8021  C     THR   C   107   26,410   11,524   6,671   1,00   24,23   G   C
ATOM   8022  O     THR   C   107   26,136   12,374   5,850   1,00   22,36   G   O
ATOM   8024  N     LEU   C   108   26,308   11,706   7,997   1,00   24,22   G   N
ATOM   8025  CA    LEU   C   108   25,956   12,975   8,580   1,00   24,74   G   C
ATOM   8027  CB    LEU   C   108   25,507   12,885   10,080  1,00   26,35   G   C
ATOM   8030  CG    LEU   C   108   24,374   13,810   10,581  1,00   27,84   G   C
ATOM   8032  CD1   LEU   C   108   24,482   14,089   12,098  1,00   30,69   G   C
ATOM   8036  CD2   LEU   C   108   24,200   15,110   9,866   1,00   27,39   G   C
ATOM   8040  C     LEU   C   108   27,190   13,789   8,557   1,00   23,49   G   C
ATOM   8041  O     LEU   C   108   28,242   13,340   8,985   1,00   22,18   G   O
ATOM   8043  N     VAL   C   109   27,044   14,999   8,076   1,00   22,84   G   N
ATOM   8044  CA    VAL   C   109   28,115   15,948   8,105   1,00   23,30   G   C
ATOM   8046  CB    VAL   C   109   28,612   16,323   6,684   1,00   23,61   G   C
ATOM   8048  CG1   VAL   C   109   29,733   17,416   6,766   1,00   20,71   G   C
ATOM   8052  CG2   VAL   C   109   29,097   15,046   5,981   1,00   22,35   G   C
ATOM   8056  C     VAL   C   109   27,605   17,193   8,814   1,00   23,83   G   C
ATOM   8057  O     VAL   C   109   26,628   17,789   8,389   1,00   23,29   G   O
ATOM   8059  N     THR   C   110   28,303   17,553   9,889   1,00   25,43   G   N
ATOM   8060  CA    THR   C   110   27,940   18,702   10,737  1,00   25,96   G   C
ATOM   8062  CB    THR   C   110   27,778   18,320   12,243  1,00   25,77   G   C
ATOM   8064  OG1   THR   C   110   26,816   17,290   12,364  1,00   26,90   G   O
ATOM   8066  CG2   THR   C   110   27,288   19,540   13,049  1,00   26,85   G   C
ATOM   8070  C     THR   C   110   29,030   19,696   10,615  1,00   25,23   G   C
ATOM   8071  O     THR   C   110   30,159   19,405   10,958  1,00   25,07   G   O
ATOM   8073  N     VAL   C   111   28,698   20,862   10,086  1,00   26,98   G   N
ATOM   8074  CA    VAL   C   111   29,702   21,879   9,869   1,00   27,93   G   C
ATOM   8076  CB    VAL   C   111   29,741   22,337   8,398   1,00   28,46   G   C
ATOM   8078  CG1   VAL   C   111   30,868   23,365   8,199   1,00   27,63   G   C
ATOM   8082  CG2   VAL   C   111   29,920   21,119   7,419   1,00   26,38   G   C
ATOM   8086  C     VAL   C   111   29,357   23,042   10,799  1,00   28,74   G   C
ATOM   8087  O     VAL   C   111   28,296   23,635   10,685  1,00   29,40   G   O
ATOM   8089  N     SER   C   112   30,242   23,360   11,730  1,00   28,82   C   N
ATOM   8090  CA    SER   C   112   29,938   24,472   12,622  1,00   29,77   C   C
ATOM   8092  CB    SER   C   112   29,017   23,969   13,759  1,00   30,04   C   C
ATOM   8095  OG    SER   C   112   29,189   24,718   14,947  1,00   31,35   C   O
ATOM   8097  C     SER   C   112   31,207   25,089   13,186  1,00   29,44   C   C
ATOM   8098  O     SER   C   112   32,223   24,416   13,335  1,00   27,44   C   O
ATOM   8100  N     SER   C   113   31,115   26,370   13,520  1,00   30,82   C   N
ATOM   8101  CA    SER   C   113   32,244   27,072   14,121  1,00   32,05   C   C
ATOM   8103  CB    SER   C   113   32,046   28,581   14,006  1,00   32,71   C   C
```

ATOM	8106	OG	SER	C	113	32,034	28,971	12,632	1,00	31,62	C	O
ATOM	8108	C	SER	C	113	32,502	26,655	15,577	1,00	32,69	C	C
ATOM	8109	O	SER	C	113	33,592	26,865	16,079	1,00	34,04	C	O
ATOM	8111	N	ALA	C	114	31,542	25,998	16,233	1,00	32,97	C	N
ATOM	8112	CA	ALA	C	114	31,722	25,567	17,619	1,00	31,96	C	C
ATOM	8114	CB	ALA	C	114	30,422	24,898	18,172	1,00	31,54	C	C
ATOM	8118	C	ALA	C	114	32,865	24,602	17,658	1,00	32,25	C	C
ATOM	8119	O	ALA	C	114	33,146	23,943	16,649	1,00	31,77	C	O
ATOM	8121	N	SER	C	115	33,534	24,524	18,808	1,00	31,90	C	N
ATOM	8122	CA	SER	C	115	34,638	23,581	19,003	1,00	32,64	C	C
ATOM	8124	CB	SER	C	115	35,875	24,339	19,551	1,00	33,46	C	C
ATOM	8127	OG	SER	C	115	36,172	25,505	18,765	1,00	35,92	C	O
ATOM	8129	C	SER	C	115	34,251	22,469	19,972	1,00	32,30	C	C
ATOM	8130	O	SER	C	115	33,405	22,683	20,852	1,00	31,01	C	O
ATOM	8132	N	THR	C	116	34,866	21,299	19,847	1,00	32,42	C	N
ATOM	8133	CA	THR	C	116	34,535	20,239	20,793	1,00	33,85	C	C
ATOM	8135	CB	THR	C	116	35,039	18,797	20,438	1,00	34,15	C	C
ATOM	8137	OG1	THR	C	116	35,548	18,160	21,622	1,00	37,17	C	O
ATOM	8139	CG2	THR	C	116	36,032	18,733	19,351	1,00	35,06	C	C
ATOM	8143	C	THR	C	116	34,773	20,575	22,299	1,00	33,55	C	C
ATOM	8144	O	THR	C	116	35,767	21,199	22,689	1,00	33,29	C	O
ATOM	8146	N	LYS	C	117	33,785	20,195	23,113	1,00	32,98	C	N
ATOM	8147	CA	LYS	C	117	33,680	20,616	24,498	1,00	32,12	C	C
ATOM	8149	CB	LYS	C	117	33,060	22,001	24,541	1,00	32,51	C	C
ATOM	8152	CG	LYS	C	117	33,011	22,612	25,954	1,00	32,13	C	C
ATOM	8155	CD	LYS	C	117	32,069	23,787	26,031	1,00	32,99	C	C
ATOM	8158	CE	LYS	C	117	31,919	24,279	27,485	1,00	34,64	C	C
ATOM	8161	NZ	LYS	C	117	31,413	23,199	28,449	1,00	38,23	C	N
ATOM	8165	C	LYS	C	117	32,824	19,639	25,284	1,00	32,27	C	C
ATOM	8166	O	LYS	C	117	31,668	19,402	24,936	1,00	31,28	C	O
ATOM	8168	N	GLY	C	118	33,404	19,031	26,320	1,00	32,86	C	N
ATOM	8169	CA	GLY	C	118	32,663	18,111	27,225	1,00	32,50	C	C
ATOM	8172	C	GLY	C	118	31,586	18,862	27,995	1,00	31,89	C	C
ATOM	8173	O	GLY	C	118	31,673	20,054	28,171	1,00	31,48	C	O
ATOM	8175	N	PRO	C	119	30,524	18,171	28,415	1,00	32,73	G	N
ATOM	8176	CA	PRO	C	119	29,430	18,850	29,105	1,00	32,72	G	C
ATOM	8178	CB	PRO	C	119	28,321	17,819	29,063	1,00	32,80	G	C
ATOM	8181	CG	PRO	C	119	29,042	16,546	29,189	1,00	32,91	G	C
ATOM	8184	CD	PRO	C	119	30,326	16,715	28,410	1,00	32,83	G	C
ATOM	8187	C	PRO	C	119	29,772	19,152	30,553	1,00	32,81	G	C
ATOM	8188	O	PRO	C	119	30,628	18,493	31,129	1,00	32,32	G	C
ATOM	8189	N	SER	C	120	29,136	20,184	31,093	1,00	33,70	G	N
ATOM	8190	CA	SER	C	120	28,948	20,314	32,537	1,00	34,56	G	C
ATOM	8192	CB	SER	C	120	28,944	21,780	32,952	1,00	34,54	G	C
ATOM	8195	OG	SER	C	120	30,218	22,342	32,781	1,00	36,56	G	O
ATOM	8197	C	SER	C	120	27,588	19,692	32,915	1,00	33,97	G	C
ATOM	8198	O	SER	C	120	26,579	20,016	32,315	1,00	34,87	G	O
ATOM	8200	N	VAL	C	121	27,584	18,843	33,930	1,00	34,12	G	N
ATOM	8201	CA	VAL	C	121	26,387	18,153	34,404	1,00	34,35	G	C
ATOM	8203	CB	VAL	C	121	26,644	16,654	34,563	1,00	34,05	G	C
ATOM	8205	CG1	VAL	C	121	25,350	15,926	34,938	1,00	35,46	G	C
ATOM	8209	CG2	VAL	C	121	27,201	16,081	33,302	1,00	31,53	G	C
ATOM	8213	C	VAL	C	121	25,891	18,714	35,746	1,00	34,63	G	C
ATOM	8214	O	VAL	C	121	26,615	18,761	36,737	1,00	34,78	G	O
ATOM	8216	N	PHE	C	122	24,639	19,155	35,764	1,00	35,09	G	N
ATOM	8217	CA	PHE	C	122	24,048	19,652	36,980	1,00	34,53	G	C
ATOM	8219	CB	PHE	C	122	23,650	21,067	36,757	1,00	34,55	G	C
ATOM	8222	CG	PHE	C	122	24,806	21,949	36,478	1,00	35,92	G	C
ATOM	8223	CD1	PHE	C	122	25,773	22,150	37,445	1,00	38,08	G	C
ATOM	8225	CE1	PHE	C	122	26,881	22,946	37,196	1,00	38,13	G	C

```
ATOM   8227  CZ   PHE  C  122   27,025   23,562   35,964   1,00   38,12   G  C
ATOM   8229  CE2  PHE  C  122   26,071   23,360   34,983   1,00   38,95   G  C
ATOM   8231  CD2  PHE  C  122   24,968   22,541   35,241   1,00   37,95   G  C
ATOM   8233  C    PHE  C  122   22,880   18,779   37,412   1,00   35,17   G  C
ATOM   8234  O    PHE  C  122   22,124   18,282   36,571   1,00   36,46   G  O
ATOM   8236  N    PRO  C  123   22,755   18,528   38,730   1,00   34,89   G  N
ATOM   8237  CA   PRO  C  123   21,650   17,664   39,169   1,00   33,77   G  C
ATOM   8239  CB   PRO  C  123   22,014   17,363   40,630   1,00   33,92   G  C
ATOM   8242  CG   PRO  C  123   22,724   18,615   41,090   1,00   33,48   G  C
ATOM   8245  CD   PRO  C  123   23,504   19,101   39,877   1,00   34,30   G  C
ATOM   8248  C    PRO  C  123   20,351   18,437   39,067   1,00   32,88   G  C
ATOM   8249  O    PRO  C  123   20,360   19,641   39,277   1,00   32,99   G  O
ATOM   8250  N    LEU  C  124   19,262   17,785   38,678   1,00   32,38   G  N
ATOM   8251  CA   LEU  C  124   17,932   18,426   38,744   1,00   32,81   G  C
ATOM   8253  CB   LEU  C  124   17,165   18,308   37,423   1,00   32,17   G  C
ATOM   8256  CG   LEU  C  124   17,909   19,001   36,246   1,00   31,24   G  C
ATOM   8258  CD1  LEU  C  124   17,375   18,571   34,903   1,00   28,25   G  C
ATOM   8262  CD2  LEU  C  124   17,879   20,526   36,367   1,00   28,75   G  C
ATOM   8266  C    LEU  C  124   17,202   17,769   39,929   1,00   33,68   G  C
ATOM   8267  O    LEU  C  124   16,676   16,658   39,825   1,00   32,67   G  O
ATOM   8269  N    ALA  C  125   17,263   18,449   41,071   1,00   35,33   G  N
ATOM   8270  CA   ALA  C  125   16,900   17,840   42,378   1,00   37,19   G  C
ATOM   8272  CB   ALA  C  125   17,390   18,748   43,563   1,00   36,92   G  C
ATOM   8276  C    ALA  C  125   15,385   17,592   42,510   1,00   38,27   G  C
ATOM   8277  O    ALA  C  125   14,575   18,441   42,136   1,00   38,48   G  O
ATOM   8279  N    PRO  C  126   15,001   16,431   43,035   1,00   40,09   G  N
ATOM   8280  CA   PRO  C  126   13,580   16,272   43,357   1,00   41,47   G  C
ATOM   8282  CB   PRO  C  126   13,464   14,814   43,776   1,00   41,13   G  C
ATOM   8285  CG   PRO  C  126   14,829   14,493   44,367   1,00   41,37   G  C
ATOM   8288  CD   PRO  C  126   15,817   15,301   43,523   1,00   40,76   G  C
ATOM   8291  C    PRO  C  126   13,193   17,178   44,502   1,00   42,80   G  C
ATOM   8292  O    PRO  C  126   13,944   17,297   45,474   1,00   43,39   G  O
ATOM   8293  N    SER  C  127   12,056   17,847   44,348   1,00   44,90   G  N
ATOM   8294  CA   SER  C  127   11,495   18,719   45,381   1,00   46,56   G  C
ATOM   8296  CB   SER  C  127   11,709   20,196   45,023   1,00   46,14   G  C
ATOM   8299  OG   SER  C  127   10,735   20,608   44,087   1,00   45,21   G  O
ATOM   8301  C    SER  C  127    9,993   18,448   45,491   1,00   48,16   G  C
ATOM   8302  O    SER  C  127    9,458   17,595   44,786   1,00   48,60   G  O
ATOM   8304  N    SER  C  128    9,312   19,210   46,341   1,00   49,81   G  N
ATOM   8305  CA   SER  C  128    7,871   19,080   46,481   1,00   51,03   G  C
ATOM   8307  CB   SER  C  128    7,371   19,759   47,765   1,00   51,34   G  C
ATOM   8310  OG   SER  C  128    7,545   21,165   47,728   1,00   50,88   G  O
ATOM   8312  C    SER  C  128    7,170   19,638   45,239   1,00   51,99   G  C
ATOM   8313  O    SER  C  128    6,039   19,263   44,976   1,00   52,67   G  O
ATOM   8315  N    LYS  C  129    7,842   20,500   44,464   1,00   52,66   G  N
ATOM   8316  CA   LYS  C  129    7,302   20,955   43,165   1,00   53,03   G  C
ATOM   8318  CB   LYS  C  129    7,979   22,249   42,694   1,00   53,54   G  C
ATOM   8321  CG   LYS  C  129    7,507   23,524   43,413   1,00   54,83   G  C
ATOM   8324  CD   LYS  C  129    6,136   24,030   42,902   1,00   55,80   G  C
ATOM   8327  CE   LYS  C  129    6,076   25,568   42,889   1,00   55,77   G  C
ATOM   8330  NZ   LYS  C  129    4,873   26,120   43,552   1,00   55,96   G  N
ATOM   8334  C    LYS  C  129    7,443   19,894   42,074   1,00   52,94   G  C
ATOM   8335  O    LYS  C  129    6,698   19,907   41,110   1,00   52,70   G  O
ATOM   8337  N    SER  C  130    8,399   18,984   42,214   1,00   53,02   G  N
ATOM   8338  CA   SER  C  130    8,575   17,908   41,223   1,00   53,23   G  C
ATOM   8340  CB   SER  C  130   10,078   17,682   40,945   1,00   52,99   G  C
ATOM   8343  OG   SER  C  130   10,660   16,803   41,909   1,00   52,84   G  O
ATOM   8345  C    SER  C  130    7,917   16,570   41,639   1,00   53,25   G  C
ATOM   8346  O    SER  C  130    8,006   15,587   40,900   1,00   52,18   G  O
ATOM   8348  N    THR  C  133    7,286   16,525   42,819   1,00   54,01   G  N
```

ATOM	8349	CA	THR	C	133	6,717	15,261	43,328	1,00	54,59	G	C
ATOM	8351	CB	THR	C	133	7,363	14,779	44,669	1,00	54,74	G	C
ATOM	8353	OG1	THR	C	133	6,517	15,103	45,783	1,00	55,66	G	O
ATOM	8355	CG2	THR	C	133	8,752	15,371	44,887	1,00	53,40	G	C
ATOM	8359	C	THR	C	133	5,187	15,353	43,474	1,00	54,96	G	C
ATOM	8360	O	THR	C	133	4,640	16,386	43,883	1,00	54,81	G	O
ATOM	8362	N	SER	C	134	4,508	14,268	43,116	1,00	54,72	G	N
ATOM	8363	CA	SER	C	134	3,060	14,242	43,149	1,00	54,58	G	C
ATOM	8365	CB	SER	C	134	2,476	15,051	41,980	1,00	54,99	G	C
ATOM	8368	OG	SER	C	134	1,139	15,465	42,255	1,00	56,46	G	O
ATOM	8370	C	SER	C	134	2,573	12,805	43,075	1,00	54,20	G	C
ATOM	8371	O	SER	C	134	3,199	11,959	42,416	1,00	53,03	G	O
ATOM	8373	N	GLY	C	135	1,452	12,539	43,758	1,00	53,98	G	N
ATOM	8374	CA	GLY	C	135	0,819	11,214	43,740	1,00	53,45	G	C
ATOM	8377	C	GLY	C	135	1,774	10,118	44,159	1,00	52,95	G	C
ATOM	8378	O	GLY	C	135	1,740	9,020	43,619	1,00	53,15	G	O
ATOM	8380	N	GLY	C	136	2,647	10,428	45,109	1,00	52,57	G	N
ATOM	8381	CA	GLY	C	136	3,661	9,471	45,536	1,00	52,53	G	C
ATOM	8384	C	GLY	C	136	4,766	9,139	44,521	1,00	52,27	G	C
ATOM	8385	O	GLY	C	136	5,442	8,108	44,648	1,00	52,47	G	O
ATOM	8387	N	THR	C	137	4,971	9,997	43,524	1,00	51,49	G	N
ATOM	8388	CA	THR	C	137	6,078	9,811	42,595	1,00	50,91	G	C
ATOM	8390	CB	THR	C	137	5,665	9,052	41,286	1,00	51,04	G	C
ATOM	8392	OG1	THR	C	137	6,201	9,719	40,138	1,00	52,71	G	O
ATOM	8394	CG2	THR	C	137	4,169	8,938	41,135	1,00	51,63	G	C
ATOM	8398	C	THR	C	137	6,767	11,154	42,349	1,00	49,81	G	C
ATOM	8399	O	THR	C	137	6,110	12,188	42,152	1,00	49,86	G	O
ATOM	8401	N	ALA	C	138	8,100	11,133	42,412	1,00	48,43	G	N
ATOM	8402	CA	ALA	C	138	8,914	12,346	42,257	1,00	47,33	G	C
ATOM	8404	CB	ALA	C	138	9,796	12,547	43,496	1,00	47,81	G	C
ATOM	8408	C	ALA	C	138	9,773	12,332	40,982	1,00	45,78	G	C
ATOM	8409	O	ALA	C	138	10,365	11,301	40,628	1,00	44,62	G	O
ATOM	8411	N	ALA	C	139	9,812	13,477	40,294	1,00	44,31	G	N
ATOM	8412	CA	ALA	C	139	10,689	13,665	39,111	1,00	43,42	G	C
ATOM	8414	CB	ALA	C	139	10,037	14,565	38,068	1,00	42,71	G	C
ATOM	8418	C	ALA	C	139	12,013	14,269	39,569	1,00	42,25	G	C
ATOM	8419	O	ALA	C	139	12,022	15,294	40,264	1,00	42,47	G	O
ATOM	8421	N	LEU	C	140	13,107	13,600	39,215	1,00	40,47	G	N
ATOM	8422	CA	LEU	C	140	14,464	14,114	39,388	1,00	39,35	G	C
ATOM	8424	CB	LEU	C	140	15,210	13,366	40,503	1,00	39,33	G	C
ATOM	8427	CG	LEU	C	140	15,409	11,846	40,346	1,00	38,53	G	C
ATOM	8429	CD1	LEU	C	140	16,840	11,495	40,065	1,00	36,20	G	C
ATOM	8433	CD2	LEU	C	140	14,953	11,098	41,617	1,00	40,61	G	C
ATOM	8437	C	LEU	C	140	15,206	13,939	38,069	1,00	38,58	G	C
ATOM	8436	O	LEU	C	140	14,815	13,109	37,227	1,00	38,02	G	O
ATOM	8440	N	GLY	C	141	16,277	14,708	37,885	1,00	37,60	G	N
ATOM	8441	CA	GLY	C	141	17,032	14,615	36,623	1,00	37,23	G	C
ATOM	8444	C	GLY	C	141	18,496	15,014	36,652	1,00	36,12	G	C
ATOM	8445	O	GLY	C	141	19,081	15,282	37,731	1,00	33,67	G	O
ATOM	8447	N	CYS	C	142	19,058	15,029	35,432	1,00	35,21	G	N
ATOM	8448	CA	CYS	C	142	20,380	15,566	35,137	1,00	34,17	G	C
ATOM	8450	CB	CYS	C	142	21,364	14,442	34,897	1,00	35,16	G	C
ATOM	8453	SG	CYS	C	142	22,161	13,915	36,424	1,00	37,24	G	S
ATOM	8455	C	CYS	C	142	20,317	16,491	33,931	1,00	33,56	G	C
ATOM	8456	O	CYS	C	142	19,780	16,125	32,878	1,00	32,39	G	O
ATOM	8458	N	LEU	C	143	20,808	17,718	34,138	1,00	32,37	G	N
ATOM	8459	CA	LEU	C	143	21,032	18,699	33,089	1,00	32,21	G	C
ATOM	8461	CB	LEU	C	143	20,870	20,111	33,659	1,00	31,74	G	C
ATOM	8464	CG	LEU	C	143	21,177	21,329	32,794	1,00	32,26	G	C
ATOM	8466	CD1	LEU	C	143	20,352	21,365	31,516	1,00	27,85	G	C

```
ATOM   8470  CD2 LEU C 143  20,919  22,608  33,602  1,00  29,15  G  C
ATOM   8474  C   LEU C 143  22,454  18,493  32,564  1,00  31,74  G  C
ATOM   8475  O   LEU C 143  23,424  18,560  33,309  1,00  32,18  G  O
ATOM   8477  N   VAL C 144  22,560  18,156  31,292  1,00  32,17  G  N
ATOM   8478  CA  VAL C 144  23,849  18,023  30,604  1,00  31,46  G  C
ATOM   8480  CB  VAL C 144  23,846  16,763  29,767  1,00  31,63  G  C
ATOM   8482  CG1 VAL C 144  25,209  16,526  29,182  1,00  32,33  G  C
ATOM   8486  CG2 VAL C 144  23,415  15,557  30,632  1,00  28,59  G  C
ATOM   8490  C   VAL C 144  24,025  19,272  29,753  1,00  31,43  G  C
ATOM   8491  O   VAL C 144  23,366  19,415  28,738  1,00  32,24  G  O
ATOM   8493  N   LYS C 145  24,899  20,181  30,186  1,00  31,78  G  N
ATOM   8494  CA  LYS C 145  24,949  21,563  29,650  1,00  33,09  G  C
ATOM   8496  CB  LYS C 145  24,882  22,561  30,815  1,00  33,79  G  C
ATOM   8499  CG  LYS C 145  24,345  24,028  30,487  1,00  37,70  G  C
ATOM   8502  CD  LYS C 145  24,900  25,054  31,550  1,00  41,11  G  C
ATOM   8505  CE  LYS C 145  24,713  26,540  31,171  1,00  44,39  G  C
ATOM   8508  NZ  LYS C 145  25,695  27,098  30,124  1,00  46,51  G  N
ATOM   8512  C   LYS C 145  26,194  21,870  28,787  1,00  32,27  G  C
ATOM   8513  O   LYS C 145  27,325  21,557  29,144  1,00  32,13  G  O
ATOM   8515  N   ASP C 146  25,948  22,495  27,646  1,00  32,72  G  N
ATOM   8516  CA  ASP C 146  26,986  23,126  26,829  1,00  32,44  G  C
ATOM   8518  CB  ASP C 146  27,570  24,334  27,566  1,00  33,15  G  C
ATOM   8521  CG  ASP C 146  26,636  25,493  27,576  1,00  33,01  G  C
ATOM   8522  OD1 ASP C 146  25,626  25,465  26,859  1,00  38,84  G  O
ATOM   8523  OD2 ASP C 146  26,895  26,447  28,313  1,00  38,44  G  O
ATOM   8524  C   ASP C 146  28,097  22,201  26,394  1,00  31,92  G  C
ATOM   8525  O   ASP C 146  29,253  22,367  26,745  1,00  33,07  G  O
ATOM   8527  N   TYR C 147  27,735  21,214  25,622  1,00  31,01  G  N
ATOM   8528  CA  TYR C 147  28,703  20,317  25,033  1,00  30,71  G  C
ATOM   8530  CB  TYR C 147  28,424  18,886  25,462  1,00  29,76  G  C
ATOM   8533  CG  TYR C 147  27,102  18,367  24,959  1,00  30,83  G  C
ATOM   8534  CD1 TYR C 147  25,925  18,531  25,695  1,00  31,36  G  C
ATOM   8536  CE1 TYR C 147  24,712  18,042  25,212  1,00  30,62  G  C
ATOM   8538  CZ  TYR C 147  24,668  17,376  24,004  1,00  29,92  G  C
ATOM   8539  OH  TYR C 147  23,488  16,884  23,517  1,00  28,04  G  O
ATOM   8541  CE2 TYR C 147  25,808  17,213  23,262  1,00  29,94  G  C
ATOM   8543  CD2 TYR C 147  27,014  17,698  23,741  1,00  31,78  G  C
ATOM   8545  C   TYR C 147  28,614  20,432  23,492  1,00  30,44  G  C
ATOM   8546  O   TYR C 147  27,641  20,964  22,927  1,00  29,58  G  O
ATOM   8548  N   PHE C 148  29,643  19,926  22,835  1,00  30,51  G  N
ATOM   8549  CA  PHE C 148  29,702  19,929  21,381  1,00  30,20  G  C
ATOM   8551  CB  PHE C 148  30,093  21,302  20,785  1,00  29,90  G  C
ATOM   8554  CG  PHE C 148  30,200  21,276  19,283  1,00  30,30  G  C
ATOM   8555  CD1 PHE C 148  29,106  21,573  18,491  1,00  29,11  G  C
ATOM   8557  CE1 PHE C 148  29,191  21,477  17,101  1,00  31,35  G  C
ATOM   8559  CZ  PHE C 148  30,377  21,076  16,478  1,00  27,25  G  C
ATOM   8561  CE2 PHE C 148  31,452  20,769  17,235  1,00  30,79  G  C
ATOM   8563  CD2 PHE C 148  31,365  20,854  18,661  1,00  30,21  G  C
ATOM   8565  C   PHE C 148  30,711  18,881  21,005  1,00  30,13  G  C
ATOM   8566  O   PHE C 148  31,771  18,806  21,589  1,00  30,96  G  O
ATOM   8568  N   PRO C 149  30,392  18,040  20,031  1,00  30,49  G  N
ATOM   8569  CA  PRO C 149  29,179  17,922  19,265  1,00  30,58  G  C
ATOM   8571  CB  PRO C 149  29,698  17,465  17,898  1,00  31,17  G  C
ATOM   8574  CG  PRO C 149  30,839  16,630  18,203  1,00  31,10  G  C
ATOM   8577  CD  PRO C 149  31,444  17,157  19,504  1,00  31,29  G  C
ATOM   8580  C   PRO C 149  28,274  16,854  19,868  1,00  29,81  G  C
ATOM   8581  O   PRO C 149  28,677  16,218  20,827  1,00  28,68  G  O
ATOM   8582  N   GLU C 150  27,074  16,676  19,300  1,00  28,93  G  N
ATOM   8583  CA  GLU C 150  26,295  15,434  19,512  1,00  29,26  G  C
ATOM   8585  CB  GLU C 150  25,056  15,388  18,631  1,00  28,49  G  C
```

ATOM	8588	CG	GLU	C	150	24,027	16,380	19,001	1,00	29,12	G	C
ATOM	8591	CD	GLU	C	150	23,110	15,866	20,074	1,00	27,80	G	C
ATOM	8592	OE1	GLU	C	150	23,599	15,375	21,117	1,00	28,93	G	O
ATOM	8593	OE2	GLU	C	150	21,889	15,951	19,851	1,00	30,10	G	O
ATOM	8594	C	GLU	C	150	27,138	14,238	19,157	1,00	29,01	G	C
ATOM	8595	O	GLU	C	150	28,039	14,357	18,375	1,00	29,31	G	O
ATOM	8597	N	PRO	C	151	26,836	13,077	19,715	1,00	29,94	G	N
ATOM	8598	CA	PRO	C	151	25,791	12,741	20,666	1,00	30,70	G	C
ATOM	8600	CB	PRO	C	151	25,386	11,333	20,207	1,00	30,58	G	C
ATOM	8603	CG	PRO	C	151	26,716	10,719	19,851	1,00	30,88	G	C
ATOM	8606	CD	PRO	C	151	27,606	11,874	19,354	1,00	29,86	G	C
ATOM	8609	C	PRO	C	151	26,306	12,634	22,103	1,00	31,06	G	C
ATOM	8610	O	PRO	C	151	27,508	12,410	22,353	1,00	30,86	G	O
ATOM	8611	N	VAL	C	152	25,376	12,763	23,036	1,00	32,42	G	N
ATOM	8612	CA	VAL	C	152	25,565	12,286	24,390	1,00	33,57	G	C
ATOM	8614	CB	VAL	C	152	25,325	13,393	25,389	1,00	33,61	G	C
ATOM	8616	CG1	VAL	C	152	24,768	12,829	26,712	1,00	33,36	G	C
ATOM	8620	CG2	VAL	C	152	26,613	14,153	25,589	1,00	34,19	G	C
ATOM	8624	C	VAL	C	152	24,588	11,162	24,653	1,00	34,71	G	C
ATOM	8625	O	VAL	C	152	23,457	11,218	24,184	1,00	35,71	G	O
ATOM	8627	N	THR	C	153	25,030	10,148	25,389	1,00	35,58	G	N
ATOM	8628	CA	THR	C	153	24,127	9,157	25,952	1,00	36,23	G	C
ATOM	8630	CB	THR	C	153	24,544	7,709	25,592	1,00	36,72	G	C
ATOM	8632	OG1	THR	C	153	25,850	7,425	26,097	1,00	37,45	G	O
ATOM	8634	CG2	THR	C	153	24,590	7,545	24,090	1,00	37,52	G	C
ATOM	8638	C	THR	C	153	24,070	9,338	27,463	1,00	36,61	G	C
ATOM	8639	O	THR	C	153	25,050	9,742	28,095	1,00	35,53	G	O
ATOM	8641	N	VAL	C	154	22,890	9,075	28,031	1,00	37,46	G	N
ATOM	8642	CA	VAL	C	154	22,692	9,079	29,469	1,00	37,71	G	C
ATOM	8644	CB	VAL	C	154	21,761	10,201	29,920	1,00	38,02	G	C
ATOM	8646	CG1	VAL	C	154	21,683	10,219	31,455	1,00	37,71	G	C
ATOM	8650	CG2	VAL	C	154	22,214	11,549	29,370	1,00	35,07	G	C
ATOM	8654	C	VAL	C	154	22,053	7,776	29,908	1,00	39,34	G	C
ATOM	8655	O	VAL	C	154	21,145	7,266	29,261	1,00	39,59	G	O
ATOM	8657	N	SER	C	156	22,539	7,243	31,017	1,00	40,64	G	N
ATOM	8658	CA	SER	C	156	21,877	6,157	31,723	1,00	40,81	G	C
ATOM	8660	CB	SER	C	156	22,620	4,850	31,505	1,00	40,84	G	C
ATOM	8663	OG	SER	C	156	23,857	4,875	32,181	1,00	40,66	G	0
ATOM	8665	C	SER	C	156	21,816	6,503	33,210	1,00	41,37	G	C
ATOM	8666	O	SER	C	156	22,319	7,543	33,645	1,00	40,15	G	O
ATOM	8668	N	TRP	C	157	21,159	5,636	33,980	1,00	42,46	G	N
ATOM	8669	CA	TRP	C	157	20,983	5,850	35,424	1,00	42,73	G	C
ATOM	8671	CB	TRP	C	157	19,553	6,270	35,725	1,00	42,25	G	C
ATOM	8674	CG	TRP	C	157	19,176	7,638	35,270	1,00	39,71	G	C
ATOM	8675	CD1	TRP	C	157	18,704	7,984	34,049	1,00	38,52	G	C
ATOM	8677	NE1	TRP	C	157	18,419	9,326	34,009	1,00	36,23	G	N
ATOM	8679	CE2	TRP	C	157	18,709	9,870	35,231	1,00	36,12	G	C
ATOM	8680	CD2	TRP	C	157	19,178	8,838	36,051	1,00	36,99	G	C
ATOM	8681	CE3	TRP	C	157	19,542	9,136	37,363	1,00	38,38	G	C
ATOM	8683	CZ3	TRP	C	157	19,419	10,429	37,805	1,00	37,75	G	C
ATOM	8685	CH2	TRP	C	157	18,949	11,442	36,956	1,00	38,54	G	C
ATOM	8687	CZ2	TRP	C	157	18,594	11,176	35,671	1,00	36,31	G	C
ATOM	8689	C	TRP	C	157	21,358	4,597	36,223	1,00	44,03	G	C
ATOM	8690	0	TRP	C	157	21,138	3,475	35,777	1,00	43,81	G	O
ATOM	8692	N	ASN	C	162	21,970	4,808	37,387	1,00	45,91	G	N
ATOM	8693	CA	ASN	C	162	22,531	3,715	38,193	1,00	47,32	G	C
ATOM	8695	CB	ASN	C	162	21,463	3,204	39,169	1,00	47,15	G	C
ATOM	8698	CG	ASN	C	162	21,038	4,282	40,174	1,00	48,12	G	C
ATOM	8699	OD1	ASN	C	162	21,680	5,338	40,283	1,00	46,79	G	O
ATOM	8700	ND2	ASN	C	162	19,966	4,018	40,916	1,00	48,98	G	N

```
ATOM   8703  C     ASN   C   162   23,140   2,611   37,320   1,00   48,53   G   C
ATOM   8704  O     ASN   C   162   22,791   1,443   37,423   1,00   49,11   G   O
ATOM   8706  N     SER   C   163   24,054   3,037   36,448   1,00   50,24   G   N
ATOM   8707  CA    SER   C   163   24,724   2,203   35,428   1,00   51,15   G   C
ATOM   8709  CB    SER   C   163   25,829   1,361   36,071   1,00   51,23   G   C
ATOM   8712  OG    SER   C   163   26,806   2,213   36,652   1,00   52,68   G   O
ATOM   8714  C     SER   C   163   23,815   1,325   34,559   1,00   52,12   G   C
ATOM   8715  O     SER   C   163   24,208   0,227   34,139   1,00   52,57   G   O
ATOM   8717  N     GLY   C   164   22,620   1,814   34,254   1,00   52,73   G   N
ATOM   8718  CA    GLY   C   164   21,689   1,064   33,417   1,00   53,40   G   C
ATOM   8721  C     GLY   C   164   20,784   0,109   34,179   1,00   53,64   G   C
ATOM   8722  O     GLY   C   164   19,956  -0,558   33,576   1,00   53,89   G   O
ATOM   8724  N     ALA   C   165   20,927   0,049   35,500   1,00   54,07   G   N
ATOM   8725  CA    ALA   C   165   20,068  -0,790   36,323   1,00   54,18   G   C
ATOM   8727  CB    ALA   C   165   20,680  -0,975   37,715   1,00   54,10   G   C
ATOM   8731  C     ALA   C   165   18,657  -0,184   36,424   1,00   54,39   G   C
ATOM   8732  O     ALA   C   165   17,662  -0,912   36,533   1,00   54,77   G   O
ATOM   8734  N     LEU   C   166   18,577   1,146   36,383   1,00   54,07   G   N
ATOM   8735  CA    LEU   C   166   17,308   1,860   36,471   1,00   53,73   G   C
ATOM   8737  CB    LEU   C   166   17,427   3,016   37,475   1,00   53,37   G   C
ATOM   8740  CG    LEU   C   166   16,248   3,979   37,616   1,00   53,31   G   C
ATOM   8742  CD1   LEU   C   166   14,967   3,221   37,983   1,00   53,53   G   C
ATOM   8746  CD2   LEU   C   166   16,537   5,093   38,641   1,00   52,02   G   C
ATOM   8750  C     LEU   C   166   16,929   2,368   35,079   1,00   54,11   G   C
ATOM   8751  O     LEU   C   166   17,544   3,314   34,550   1,00   54,32   G   O
ATOM   8753  N     THR   C   167   15,938   1,723   34,474   1,00   54,11   G   N
ATOM   8754  CA    THR   C   167   15,485   2,093   33,142   1,00   54,28   G   C
ATOM   8756  CB    THR   C   167   15,739   0,946   32,145   1,00   54,62   G   C
ATOM   8758  OG1   THR   C   167   15,127  -0,255   32,629   1,00   56,47   G   O
ATOM   8760  CG2   THR   C   167   17,238   0,708   31,981   1,00   54,32   G   C
ATOM   8764  C     THR   C   167   14,010   2,511   33,117   1,00   54,10   G   C
ATOM   8765  O     THR   C   167   13,591   3,317   32,278   1,00   54,05   G   O
ATOM   8767  N     SER   C   168   13,232   1,977   34,055   1,00   53,81   G   N
ATOM   8768  CA    SER   C   168   11,817   2,241   34,123   1,00   53,26   G   C
ATOM   8770  CB    SER   C   168   11,161   1,216   35,070   1,00   53,85   G   C
ATOM   8773  OG    SER   C   168    9,781   1,056   34,781   1,00   56,05   G   O
ATOM   8775  C     SER   C   168   11,608   3,680   34,607   1,00   52,04   G   C
ATOM   8776  O     SER   C   168   12,177   4,087   35,627   1,00   52,18   G   O
ATOM   8778  N     GLY   C   169   10,809   4,444   33,867   1,00   50,44   G   N
ATOM   8779  CA    GLY   C   169   10,526   5,857   34,188   1,00   49,64   G   C
ATOM   8782  C     GLY   C   169   11,527   6,895   33,661   1,00   48,22   G   C
ATOM   8783  O     GLY   C   169   11,381   8,098   33,911   1,00   47,47   G   O
ATOM   8785  N     VAL   C   171   12,529   6,431   32,919   1,00   46,75   G   N
ATOM   8786  CA    VAL   C   171   13,609   7,292   32,433   1,00   45,40   G   C
ATOM   8788  CB    VAL   C   171   14,927   6,485   32,272   1,00   45,40   G   C
ATOM   8790  CG1   VAL   C   171   15,989   7,279   31,481   1,00   43,58   G   C
ATOM   8794  CG2   VAL   C   171   15,442   6,103   33,636   1,00   45,03   G   C
ATOM   8798  C     VAL   C   171   13,240   7,890   31,099   1,00   44,03   G   C
ATOM   8799  O     VAL   C   171   12,911   7,154   30,176   1,00   44,42   G   O
ATOM   8801  N     HIS   C   172   13,274   9,220   31,015   1,00   42,72   G   N
ATOM   8802  CA    AHIS  C   172   13,117   9,942   29,756   0,50   42,38   G   C
ATOM   8803  CA    BHIS  C   172   13,160   9,906   29,730   0,50   41,67   G   C
ATOM   8806  CB    AHIS  C   172   11,853  10,831   29,787   0,50   42,55   G   C
ATOM   8807  CB    BHIS  C   172   11,854  10,698   29,616   0,50   41,37   G   C
ATOM   8812  CG    AHIS  C   172   10,574  10,095   30,083   0,50   44,32   G   C
ATOM   8813  CG    BHIS  C   172   11,470  11,019   28,201   0,50   39,94   G   C
ATOM   8814  ND1   AHIS  C   172    9,908   9,339   29,140   0,50   45,48   G   N
ATOM   8815  ND1   BHIS  C   172   12,327  10,838   27,136   0,50   36,38   G   N
ATOM   8818  CE1   AHIS  C   172    8,815   8,827   29,680   0,50   45,87   G   C
ATOM   8819  CE1   BHIS  C   172   11,730  11,214   26,023   0,50   36,08   G   C
```

```
ATOM   8822  NE2 AHIS  C   172   8,741    9,232   30,936   0,50   45,53   G   N
ATOM   8823  NE2 BHIS  C   172   10,521   11,653  26,327   0,50   37,45   G   N
ATOM   8826  CD2 AHIS  C   172   9,823    10,031  31,212   0,50   45,03   G   C
ATOM   8827  CD2 BHIS  C   172   10,331   11,536  27,681   0,50   38,58   G   C
ATOM   8830  C   HIS   C   172   14,366   10,828  29,509   1,00   41,58   G   C
ATOM   8831  O   HIS   C   172   14,599   11,801  30,244   1,00   40,35   G   O
ATOM   8833  N   THR   C   173   15,164   10,498  28,489   1,00   40,76   G   N
ATOM   8834  CA  THR   C   173   16,277   11,340  28,079   1,00   39,37   G   C
ATOM   8836  CB  THR   C   173   17,520   10,507  27,772   1,00   39,36   G   C
ATOM   8838  OG1 THR   C   173   17,992   9,950   28,988   1,00   41,04   G   O
ATOM   8840  CG2 THR   C   173   18,637   11,357  27,178   1,00   40,10   G   C
ATOM   8844  C   THR   C   173   15,805   12,077  26,856   1,00   37,98   G   C
ATOM   8845  O   THR   C   173   15,479   11,446  25,862   1,00   37,49   G   O
ATOM   8847  N   PHE   C   174   15,776   13,405  26,929   1,00   36,44   G   N
ATOM   8848  CA  PHE   C   174   15,227   14,231  25,881   1,00   36,10   G   C
ATOM   8850  CB  PHE   C   174   14,682   15,538  26,469   1,00   36,32   G   C
ATOM   8853  CG  PHE   C   174   13,439   15,341  27,295   1,00   37,48   G   C
ATOM   8854  CD1 PHE   C   174   12,212   15,815  26,848   1,00   39,31   G   C
ATOM   8856  CE1 PHE   C   174   11,070   15,629  27,582   1,00   38,18   G   C
ATOM   8858  CZ  PHE   C   174   11,126   14,921  28,754   1,00   38,86   G   C
ATOM   8860  CE2 PHE   C   174   12,337   14,408  29,199   1,00   38,94   G   C
ATOM   8862  CD2 PHE   C   174   13,483   14,619  28,472   1,00   36,98   G   C
ATOM   8864  C   PHE   C   174   16,286   14,550  24,828   1,00   36,47   G   C
ATOM   8865  O   PHE   C   174   17,474   14,517  25,145   1,00   36,33   G   O
ATOM   8867  N   PRO   C   175   15,854   14,844  23,578   1,00   36,43   G   N
ATOM   8868  CA  PRO   C   175   16,713   15,370  22,523   1,00   36,83   G   C
ATOM   8870  CB  PRO   C   175   15,770   15,474  21,300   1,00   36,81   G   C
ATOM   8873  CG  PRO   C   175   14,733   14,456  21,540   1,00   37,76   G   C
ATOM   8876  CD  PRO   C   175   14,562   14,379  23,035   1,00   37,07   G   C
ATOM   8879  C   PRO   C   175   17,255   16,755  22,866   1,00   36,28   G   C
ATOM   8880  O   PRO   C   175   16,527   17,598  23,407   1,00   36,42   G   O
ATOM   8881  N   ALA   C   176   18,507   16,999  22,500   1,00   35,16   G   N
ATOM   8882  CA  ALA   C   176   19,179   18,244  22,860   1,00   34,15   G   C
ATOM   8884  CB  ALA   C   176   20,647   18,168  22,441   1,00   33,66   G   C
ATOM   8888  C   ALA   C   176   18,531   19,446  22,213   1,00   33,77   G   C
ATOM   8889  O   ALA   C   176   17,873   19,316  21,218   1,00   33,59   G   O
ATOM   8891  N   VAL   C   177   18,701   20,620  22,806   1,00   34,25   G   N
ATOM   8892  CA  VAL   C   177   18,559   21,898  22,094   1,00   34,60   G   C
ATOM   8894  CB  VAL   C   177   18,099   23,071  23,015   1,00   34,52   G   C
ATOM   8896  CG1 VAL   C   177   16,635   23,084  23,191   1,00   36,30   G   C
ATOM   8900  CG2 VAL   C   177   18,775   23,009  24,359   1,00   33,62   G   C
ATOM   8904  C   VAL   C   177   19,926   22,339  21,580   1,00   34,90   G   C
ATOM   8905  O   VAL   C   177   20,953   22,106  22,215   1,00   35,27   G   O
ATOM   8907  N   LEU   C   178   19,936   23,026  20,458   1,00   35,82   G   N
ATOM   8908  CA  LEU   C   178   21,158   23,618  19,957   1,00   35,50   G   C
ATOM   8910  CB  LEU   C   178   21,261   23,385  18,458   1,00   35,36   G   C
ATOM   8913  CG  LEU   C   178   22,394   24,161  17,774   1,00   34,89   G   C
ATOM   8915  CD1 LEU   C   178   23,707   23,841  18,473   1,00   30,35   G   C
ATOM   8919  CD2 LEU   C   178   22,404   23,833  16,284   1,00   31,34   G   C
ATOM   8923  C   LEU   C   178   21,053   25,099  20,283   1,00   36,18   G   C
ATOM   8924  O   LEU   C   178   20,140   25,761  19,852   1,00   35,24   G   O
ATOM   8926  N   GLN   C   179   21,966   25,620  21,079   1,00   37,63   G   N
ATOM   8927  CA  GLN   C   179   21,839   27,017  21,481   1,00   39,16   G   C
ATOM   8929  CB  GLN   C   179   22,471   27,214  22,865   1,00   39,73   G   C
ATOM   8932  CG  GLN   C   179   21,965   26,193  23,949   1,00   42,76   G   C
ATOM   8935  CD  GLN   C   179   23,036   25,881  24,998   1,00   47,10   G   C
ATOM   8936  OE1 GLN   C   179   23,526   24,746  25,114   1,00   46,66   G   O
ATOM   8937  NE2 GLN   C   179   23,434   26,912  25,742   1,00   51,15   G   N
ATOM   8940  C   GLN   C   179   22,485   27,940  20,438   1,00   39,59   G   C
ATOM   8941  O   GLN   C   179   23,245   27,488  19,589   1,00   38,11   G   O
```

ATOM	8943	N	SER	C	180	22,190	29,242	20,543	1,00	40,27	G	N
ATOM	8944	CA	SER	C	180	22,787	30,275	19,693	1,00	40,54	G	C
ATOM	8946	CB	SER	C	180	22,200	31,663	20,033	1,00	41,25	G	C
ATOM	8949	OG	SER	C	180	20,899	31,802	19,476	1,00	43,24	G	O
ATOM	8951	C	SER	C	180	24,307	30,348	19,810	1,00	39,77	G	C
ATOM	8952	O	SER	C	180	24,956	30,945	18,971	1,00	39,71	G	O
ATOM	8954	N	SER	C	182	24,851	29,777	20,875	1,00	38,64	G	N
ATOM	8955	CA	SER	C	182	26,290	29,678	21,085	1,00	37,71	G	C
ATOM	8957	CB	SER	C	182	26,536	29,312	22,550	1,00	37,87	G	C
ATOM	8960	OG	SER	C	182	26,092	27,981	22,807	1,00	34,88	G	0
ATOM	8962	C	SER	C	182	26,968	28,587	20,246	1,00	37,42	G	C
ATOM	8963	O	SER	C	182	28,191	28,508	20,234	1,00	37,30	G	0
ATOM	8965	N	GLY	C	183	26,167	27,708	19,625	1,00	36,83	G	N
ATOM	8966	CA	GLY	C	183	26,665	26,532	18,912	1,00	35,69	G	C
ATOM	8969	C	GLY	C	183	26,782	25,282	19,763	1,00	34,66	G	C
ATOM	8970	O	GLY	C	183	27,122	24,210	19,271	1,00	34,92	G	O
ATOM	8972	N	LEU	C	184	26,494	25,402	21,045	1,00	33,49	G	N
ATOM	8973	CA	LEU	C	184	26,641	24,279	21,967	1,00	32,48	G	C
ATOM	8975	CB	LEU	C	184	27,256	24,747	23,284	1,00	32,31	G	C
ATOM	8978	CG	LEU	C	184	28,764	24,912	23,480	1,00	34,73	G	C
ATOM	8980	CD1	LEU	C	184	29,605	24,873	22,203	1,00	34,30	G	C
ATOM	8984	CD2	LEU	C	184	29,031	26,157	24,322	1,00	32,85	G	C
ATOM	8988	C	LEU	C	184	25,267	23,682	22,227	1,00	31,11	G	C
ATOM	8989	O	LEU	C	184	24,250	24,354	22,084	1,00	30,75	G	O
ATOM	8991	N	TYR	C	185	25,261	22,402	22,586	1,00	29,81	G	N
ATOM	8992	CA	TYR	C	185	24,036	21,694	22,901	1,00	29,39	G	C
ATOM	8994	CB	TYR	C	185	24,106	20,272	22,366	1,00	28,51	G	C
ATOM	8997	CG	TYR	C	185	24,195	20,206	20,857	1,00	28,08	G	C
ATOM	8998	CD1	TYR	C	185	23,041	20,163	20,083	1,00	25,38	G	C
ATOM	9000	CE1	TYR	C	185	23,111	20,111	18,706	1,00	29,39	G	C
ATOM	9002	CZ	TYR	C	185	24,369	20,087	18,080	1,00	27,73	G	C
ATOM	9003	OH	TYR	C	185	24,438	20,011	16,715	1,00	29,22	G	O
ATOM	9005	CE2	TYR	C	185	25,526	20,127	18,823	1,00	25,90	G	C
ATOM	9007	CD2	TYR	C	185	25,441	20,166	20,206	1,00	26,78	G	C
ATOM	9009	C	TYR	C	185	23,825	21,594	24,413	1,00	28,72	G	C
ATOM	9010	O	TYR	C	185	24,772	21,474	25,162	1,00	27,66	G	O
ATOM	9012	N	SER	C	186	22,571	21,573	24,835	1,00	29,43	G	N
ATOM	9013	CA	SER	C	186	22,238	21,043	26,150	1,00	30,16	G	C
ATOM	9015	CB	SER	C	186	21,852	22,191	27,067	1,00	30,44	G	C
ATOM	9018	OG	SER	C	186	22,997	23,015	27,351	1,00	29,21	G	O
ATOM	9020	C	SER	C	186	21,117	20,001	26,023	1,00	31,34	G	C
ATOM	9021	O	SER	C	186	20,241	20,120	25,163	1,00	31,06	G	O
ATOM	9023	N	LEU	C	187	21,134	18,996	26,898	1,00	31,87	G	N
ATOM	9024	CA	LEU	C	187	19,978	18,124	27,036	1,00	31,92	G	C
ATOM	9026	CB	LEU	C	187	20,130	16,872	26,168	1,00	31,56	G	C
ATOM	9029	CG	LEU	C	187	21,156	15,781	26,470	1,00	31,50	G	C
ATOM	9031	CD1	LEU	C	187	20,846	15,087	27,799	1,00	29,61	G	C
ATOM	9035	CD2	LEU	C	187	21,174	14,744	25,287	1,00	28,55	G	C
ATOM	9039	C	LEU	C	187	19,707	17,773	28,502	1,00	32,15	G	C
ATOM	9040	O	LEU	C	187	20,504	18,119	29,392	1,00	32,37	G	O
ATOM	9042	N	SER	C	188	18,566	17,125	28,741	1,00	31,55	G	N
ATOM	9043	CA	SER	C	188	18,178	16,689	30,078	1,00	31,66	G	C
ATOM	9045	CB	SER	C	188	17,055	17,546	30,582	1,00	31,36	G	C
ATOM	9048	OG	SER	C	188	17,513	18,882	30,776	1,00	30,72	G	O
ATOM	9050	C	SER	C	188	17,744	15,253	30,071	1,00	33,08	G	C
ATOM	9051	O	SER	C	188	17,169	14,790	29,079	1,00	33,87	G	O
ATOM	9053	N	SER	C	189	18,075	14,524	31,134	1,00	33,83	G	N
ATOM	9054	CA	SER	C	189	17,480	13,220	31,385	1,00	34,88	G	C
ATOM	9056	CB	SER	C	189	18,517	12,126	31,407	1,00	34,86	G	C
ATOM	9059	OG	SER	C	189	17,896	10,853	31,404	1,00	36,04	G	O

```
ATOM   9061  C     SER   C   189   16,737   13,285   32,720   1,00   36,00   G   C
ATOM   9062  O     SER   C   189   17,232   13,892   33,672   1,00   36,08   G   O
ATOM   9064  N     VAL   C   190   15,537   12,694   32,780   1,00   36,85   G   N
ATOM   9065  CA    VAL   C   190   14,751   12,692   34,020   1,00   37,49   G   C
ATOM   9067  CB    VAL   C   190   13,528   13,609   33,904   1,00   37,67   G   C
ATOM   9069  CG1   VAL   C   190   13,971   15,038   33,718   1,00   37,79   G   C
ATOM   9073  CG2   VAL   C   190   12,659   13,157   32,772   1,00   37,84   G   C
ATOM   9077  C     VAL   C   190   14,242   11,316   34,386   1,00   37,55   G   C
ATOM   9078  O     VAL   C   190   13,821   10,579   33,506   1,00   37,73   G   O
ATOM   9080  N     VAL   C   191   14,260   10,983   35,681   1,00   38,32   G   N
ATOM   9081  CA    VAL   C   191   13,597    9,753   36,176   1,00   38,67   G   C
ATOM   9083  CB    VAL   C   191   14,481    8,823   37,076   1,00   38,92   G   C
ATOM   9085  CG1   VAL   C   191   14,329    7,336   36,658   1,00   38,51   G   C
ATOM   9089  CG2   VAL   C   191   15,918    9,245   37,123   1,00   38,87   G   C
ATOM   9093  C     VAL   C   191   12,434   10,150   37,089   1,00   38,81   G   C
ATOM   9094  O     VAL   C   191   12,555   11,058   37,919   1,00   37,29   G   O
ATOM   9096  N     THR   C   192   11,336    9,420   36,936   1,00   39,58   G   N
ATOM   9097  CA    THR   C   192   10,223    9,408   37,888   1,00   40,10   G   C
ATOM   9099  CB    THR   C   192    8,880    9,386   37,159   1,00   40,24   G   C
ATOM   9101  OG1   THR   C   192    8,837    8,258   36,273   1,00   41,43   G   O
ATOM   9103  CG2   THR   C   192    8,698   10,657   36,331   1,00   39,66   G   C
ATOM   9107  C     THR   C   192   10,367    8,169   38,793   1,00   40,54   G   C
ATOM   9108  O     THR   C   192   10,437    7,035   38,313   1,00   39,91   G   O
ATOM   9110  N     VAL   C   193   10,437    8,408   40,104   1,00   41,17   G   N
ATOM   9111  CA    VAL   C   193   10,668    7,354   41,096   1,00   42,03   G   C
ATOM   9113  CB    VAL   C   193   12,112    7,415   41,638   1,00   41,92   G   C
ATOM   9115  CG1   VAL   C   193   13,139    7,301   40,493   1,00   42,48   G   C
ATOM   9119  CG2   VAL   C   193   12,327    8,720   42,454   1,00   41,17   G   C
ATOM   9123  C     VAL   C   193    9,723    7,527   42,308   1,00   43,25   G   C
ATOM   9124  O     VAL   C   193    9,219    8,633   42,540   1,00   42,96   G   O
ATOM   9126  N     PRO   C   194    9,505    6,446   43,096   1,00   44,80   G   N
ATOM   9127  CA    PRO   C   194    8,653    6,557   44,303   1,00   46,15   G   C
ATOM   9129  CB    PRO   C   194    8,782    5,168   44,976   1,00   46,41   G   C
ATOM   9132  CG    PRO   C   194    9,131    4,221   43,845   1,00   46,23   G   C
ATOM   9135  CD    PRO   C   194    9,940    5,052   42,843   1,00   44,67   G   C
ATOM   9138  C     PRO   C   194    9,162    7,637   45,226   1,00   47,31   G   C
ATOM   9139  O     PRO   C   194   10,360    7,691   45,482   1,00   47,66   G   O
ATOM   9140  N     SER   C   195    8,284    8,517   45,698   1,00   48,94   G   N
ATOM   9141  CA    SER   C   195    8,739    9,604   46,574   1,00   50,41   G   C
ATOM   9143  CB    SER   C   195    7,694   10,733   46,689   1,00   50,47   G   C
ATOM   9146  OG    SER   C   195    6,372   10,233   46,843   1,00   51,21   G   O
ATOM   9148  C     SER   C   195    9,192    9,085   47,950   1,00   51,48   G   C
ATOM   9149  O     SER   C   195    9,992    9,744   48,634   1,00   51,47   G   O
ATOM   9151  N     SER   C   196    8,702    7,895   48,325   1,00   52,96   G   N
ATOM   9152  CA    SER   C   196    9,082    7,214   49,578   1,00   53,59   G   C
ATOM   9154  CB    SER   C   196    8,286    5,906   49,737   1,00   53,56   G   C
ATOM   9157  OG    SER   C   196    8,529    5,007   48,658   1,00   52,65   G   O
ATOM   9159  C     SER   C   196   10,565    6,875   49,641   1,00   54,46   G   C
ATOM   9160  O     SER   C   196   11,144    6,850   50,725   1,00   54,52   G   O
ATOM   9162  N     SER   C   197   11,157    6,613   48,470   1,00   55,48   G   N
ATOM   9163  CA    SER   C   197   12,544    6,128   48,344   1,00   55,91   G   C
ATOM   9165  CB    SER   C   197   12,677    5,358   47,029   1,00   56,25   G   C
ATOM   9168  OG    SER   C   197   12,734    6,266   45,931   1,00   56,59   G   O
ATOM   9170  C     SER   C   197   13,633    7,223   48,368   1,00   55,94   G   C
ATOM   9171  O     SER   C   197   14,835    6,915   48,351   1,00   55,76   G   O
ATOM   9173  N     LEU   C   198   13,225    8,489   48,390   1,00   56,08   G   N
ATOM   9174  CA    LEU   C   198   14,170    9,594   48,252   1,00   56,39   G   C
ATOM   9176  CB    LEU   C   198   13,424   10,927   48,119   1,00   56,43   G   C
ATOM   9179  CG    LEU   C   198   12,598   11,152   46,850   1,00   55,05   G   C
ATOM   9181  CD1   LEU   C   198   11,987   12,531   46,919   1,00   53,85   G   C
```

ATOM	9185	CD2	LEU	C	198	13,454	11,012	45,589	1,00	54,98	G	C
ATOM	9189	C	LEU	C	198	15,171	9,666	49,413	1,00	57,12	G	C
ATOM	9190	O	LEU	C	198	16,353	9,943	49,205	1,00	57,72	G	O
ATOM	9192	N	GLY	C	199	14,704	9,412	50,634	1,00	57,39	G	N
ATOM	9193	CA	GLY	C	199	15,600	9,318	51,787	1,00	57,36	G	C
ATOM	9196	C	GLY	C	199	16,593	8,155	51,751	1,00	57,24	G	C
ATOM	9197	O	GLY	C	199	17,618	8,205	52,430	1,00	57,67	G	O
ATOM	9199	N	THR	C	200	16,308	7,124	50,960	1,00	56,79	G	N
ATOM	9200	CA	THR	C	200	17,057	5,873	51,030	1,00	56,65	G	C
ATOM	9202	CB	THR	C	200	16,134	4,799	51,573	1,00	56,91	G	C
ATOM	9204	OG1	THR	C	200	15,119	4,523	50,601	1,00	56,87	G	O
ATOM	9206	CG2	THR	C	200	15,475	5,286	52,876	1,00	57,50	G	C
ATOM	9210	C	THR	C	200	17,699	5,352	49,711	1,00	56,05	G	C
ATOM	9211	O	THR	C	200	18,746	4,699	49,765	1,00	56,71	G	O
ATOM	9213	N	GLN	C	203	17,094	5,594	48,545	1,00	54,78	G	N
ATOM	9214	CA	GLN	C	203	17,702	5,124	47,265	1,00	53,79	G	C
ATOM	9216	CB	GLN	C	203	16,641	4,723	46,218	1,00	54,24	G	C
ATOM	9219	CG	GLN	C	203	16,527	3,195	45,944	1,00	56,06	G	C
ATOM	9222	CD	GLN	C	203	17,551	2,659	44,933	1,00	57,90	G	C
ATOM	9223	OE1	GLN	C	203	17,371	1,574	44,364	1,00	59,62	G	O
ATOM	9224	NE2	GLN	C	203	18,624	3,406	44,717	1,00	58,73	G	N
ATOM	9227	C	GLN	C	203	18,658	6,155	46,661	1,00	51,75	G	C
ATOM	9228	O	GLN	C	203	18,351	7,351	46,587	1,00	51,33	G	O
ATOM	9230	N	THR	C	205	19,813	5,669	46,225	1,00	49,75	G	N
ATOM	9231	CA	THR	C	205	20,801	6,498	45,530	1,00	48,21	G	C
ATOM	9233	CB	THR	C	205	22,240	5,971	45,794	1,00	48,14	G	C
ATOM	9235	OG1	THR	C	205	22,752	6,626	46,965	1,00	48,66	G	O
ATOM	9237	CG2	THR	C	205	23,172	6,226	44,619	1,00	47,28	G	C
ATOM	9241	C	THR	C	205	20,502	6,593	44,016	1,00	46,80	G	C
ATOM	9242	O	THR	C	205	20,339	5,570	43,319	1,00	46,54	G	O
ATOM	9244	N	TYR	C	206	20,437	7,826	43,519	1,00	44,54	G	N
ATOM	9245	CA	TYR	C	206	20,211	8,059	42,083	1,00	43,41	G	C
ATOM	9247	CB	TYR	C	206	18,881	8,822	41,880	1,00	43,26	G	C
ATOM	9250	CG	TYR	C	206	17,673	8,057	42,426	1,00	43,70	G	C
ATOM	9251	CD1	TYR	C	206	17,251	6,877	41,820	1,00	43,13	G	C
ATOM	9253	CE1	TYR	C	206	16,177	6,149	42,326	1,00	45,12	G	C
ATOM	9255	CZ	TYR	C	206	15,501	6,606	43,450	1,00	44,89	G	C
ATOM	9256	OH	TYR	C	206	14,438	5,877	43,914	1,00	46,70	G	O
ATOM	9258	CE2	TYR	C	206	15,902	7,779	44,092	1,00	43,25	G	C
ATOM	9260	CD2	TYR	C	206	16,990	8,495	43,581	1,00	43,37	G	C
ATOM	9262	C	TYR	C	206	21,412	8,751	41,371	1,00	41,58	G	C
ATOM	9263	O	TYR	C	206	21,744	9,905	41,620	1,00	41,34	G	O
ATOM	9265	N	ILE	C	207	22,050	8,025	40,476	1,00	40,24	G	N
ATOM	9266	CA	ILE	C	207	23,229	8,528	39,757	1,00	39,58	G	C
ATOM	9268	CB	ILE	C	207	24,472	7,678	40,114	1,00	39,36	G	C
ATOM	9270	CG1	ILE	C	207	24,829	7,833	41,600	1,00	40,90	G	C
ATOM	9273	CD1	ILE	C	207	26,051	6,996	42,051	1,00	40,43	G	C
ATOM	9277	CG2	ILE	C	207	25,673	8,092	39,297	1,00	40,16	G	C
ATOM	9281	C	ILE	C	207	22,999	8,510	38,236	1,00	38,12	G	C
ATOM	9282	O	ILE	C	207	22,801	7,453	37,651	1,00	37,03	G	O
ATOM	9284	N	CYS	C	208	23,028	9,676	37,596	1,00	37,80	G	N
ATOM	9285	CA	CYS	C	208	23,040	9,709	36,120	1,00	37,89	G	C
ATOM	9287	CB	CYS	C	208	22,401	10,993	35,591	1,00	38,12	G	C
ATOM	9290	SG	CYS	C	208	23,404	12,453	35,809	1,00	40,14	G	s
ATOM	9292	C	CYS	C	208	24,465	9,496	35,579	1,00	37,54	G	C
ATOM	9293	O	CYS	C	208	25,423	10,095	36,072	1,00	37,82	G	O
ATOM	9295	N	ASN	C	209	24,602	8,598	34,611	1,00	37,03	G	N
ATOM	9296	CA	ASN	C	209	25,862	8,339	33,935	1,00	36,95	G	C
ATOM	9298	CB	ASN	C	209	26,103	6,848	33,785	1,00	36,76	G	C
ATOM	9301	CG	ASN	C	209	25,574	6,069	34,959	1,00	39,32	G	C

ATOM	9302	OD1	ASN	C	209	26,219	5,998	36,007	1,00	41,88	G	O
ATOM	9303	ND2	ASN	C	209	24,367	5,516	34,811	1,00	38,75	G	N
ATOM	9306	C	ASN	C	209	25,821	8,960	32,546	1,00	36,69	G	C
ATOM	9307	O	ASN	C	209	25,095	8,468	31,679	1,00	37,20	G	O
ATOM	9309	N	VAL	C	210	26,597	10,025	32,347	1,00	35,74	G	N
ATOM	9310	CA	VAL	C	210	26,588	10,809	31,112	1,00	35,84	G	C
ATOM	9312	CB	VAL	C	210	26,567	12,297	31,411	1,00	35,42	G	C
ATOM	9314	CG1	VAL	C	210	26,430	13,110	30,123	1,00	35,78	G	C
ATOM	9318	CG2	VAL	C	210	25,433	12,647	32,367	1,00	34,36	G	C
ATOM	9322	C	VAL	C	210	27,846	10,498	30,289	1,00	36,43	G	C
ATOM	9323	O	VAL	C	210	28,954	10,562	30,803	1,00	37,62	G	O
ATOM	9325	N	ASN	C	211	27,678	10,119	29,033	1,00	36,42	G	N
ATOM	9326	CA	ASN	C	211	28,814	9,800	28,179	1,00	37,19	G	C
ATOM	9328	CB	ASN	C	211	28,770	8,327	27,760	1,00	37,04	G	C
ATOM	9331	CG	ASN	C	211	30,103	7,831	27,190	1,00	41,43	G	C
ATOM	9332	OD1	ASN	C	211	31,027	8,616	26,903	1,00	44,33	G	O
ATOM	9333	ND2	ASN	C	211	30,200	6,512	27,006	1,00	44,14	G	N
ATOM	9336	C	ASN	C	211	28,837	10,706	26,953	1,00	36,48	G	C
ATOM	9337	O	ASN	C	211	27,855	10,765	26,198	1,00	36,26	G	O
ATOM	9339	N	HIS	C	212	29,957	11,397	26,771	1,00	35,92	G	N
ATOM	9340	CA	HIS	C	212	30,207	12,240	25,589	1,00	36,28	G	C
ATOM	9342	CB	HIS	C	212	30,354	13,694	26,026	1,00	35,39	G	C
ATOM	9345	CG	HIS	C	212	30,446	14,664	24,897	1,00	35,58	G	C
ATOM	9346	ND1	HIS	C	212	31,418	15,632	24,829	1,00	35,76	G	N
ATOM	9348	CE1	HIS	C	212	31,231	16,366	23,750	1,00	35,79	G	C
ATOM	9350	NE2	HIS	C	212	30,182	15,898	23,105	1,00	33,86	G	N
ATOM	9352	CD2	HIS	C	212	29,686	14,821	23,789	1,00	36,13	G	C
ATOM	9354	C	HIS	C	212	31,486	11,769	24,863	1,00	37,11	G	C
ATOM	9355	O	HIS	C	212	32,572	12,365	25,006	1,00	36,48	G	O
ATOM	9357	N	LYS	C	213	31,351	10,688	24,091	1,00	38,33	G	N
ATOM	9358	CA	LYS	C	213	32,495	10,084	23,410	1,00	39,27	G	C
ATOM	9360	CB	LYS	C	213	32,064	8,947	22,478	1,00	39,94	G	C
ATOM	9363	CG	LYS	C	213	31,614	7,678	23,209	1,00	43,36	G	C
ATOM	9366	CD	LYS	C	213	31,034	6,665	22,217	1,00	47,65	G	C
ATOM	9369	CE	LYS	C	213	30,600	5,340	22,880	1,00	50,36	G	C
ATOM	9372	NZ	LYS	C	213	31,746	4,361	23,060	1,00	53,67	G	N
ATOM	9376	C	LYS	C	213	33,375	11,122	22,675	1,00	38,37	G	C
ATOM	9377	O	LYS	C	213	34,575	11,131	22,865	1,00	38,36	G	O
ATOM	9379	N	PRO	C	214	32,776	12,026	21,899	1,00	38,02	G	N
ATOM	9380	CA	PRO	C	214	33,597	12,962	21,116	1,00	38,24	G	C
ATOM	9382	CB	PRO	C	214	32,556	13,875	20,479	1,00	37,98	G	C
ATOM	9385	CG	PRO	C	214	31,341	12,995	20,375	1,00	37,97	G	C
ATOM	9388	CD	PRO	C	214	31,340	12,226	21,638	1,00	37,72	G	C
ATOM	9391	C	PRO	C	214	34,604	13,797	21,902	1,00	38,52	G	C
ATOM	9392	O	PRO	C	214	35,596	14,229	21,321	1,00	39,02	G	O
ATOM	9393	N	SER	C	215	34,353	14,051	23,188	1,00	38,28	G	N
ATOM	9394	CA	SER	C	215	35,320	14,769	24,023	1,00	38,23	G	C
ATOM	9396	CB	SER	C	215	34,666	15,935	24,758	1,00	38,47	G	C
ATOM	9399	OG	SER	C	215	33,981	15,495	25,933	1,00	39,53	G	O
ATOM	9401	C	SER	C	215	35,939	13,836	25,034	1,00	37,80	G	C
ATOM	9402	O	SER	C	215	36,554	14,277	25,999	1,00	37,73	G	O
ATOM	9404	N	ASN	C	216	35,792	12,543	24,814	1,00	37,67	G	N
ATOM	9405	CA	ASN	C	216	36,305	11,567	25,749	1,00	38,41	G	C
ATOM	9407	CB	ASN	C	216	37,824	11,510	25,601	1,00	39,27	G	C
ATOM	9410	CG	ASN	C	216	38,258	10,997	24,247	1,00	39,99	G	C
ATOM	9411	OD1	ASN	C	216	37,789	9,956	23,793	1,00	39,18	G	O
ATOM	9412	ND2	ASN	C	216	39,178	11,725	23,600	1,00	41,98	G	N
ATOM	9415	C	ASN	C	216	35,958	11,832	27,225	1,00	38,54	G	C
ATOM	9416	O	ASN	C	216	36,807	11,617	28,095	1,00	39,25	G	O
ATOM	9418	N	THR	C	217	34,734	12,296	27,506	1,00	37,80	G	N

```
ATOM   9419  CA   THR  C  217   34,303   12,637   28,867   1,00   37,73   G   C
ATOM   9421  CB   THR  C  217   33,931   14,131   28,962   1,00   37,92   G   C
ATOM   9423  OG1  THR  C  217   34,942   14,906   28,309   1,00   36,44   G   C
ATOM   9425  CG2  THR  C  217   33,807   14,587   30,426   1,00   36,80   G   C
ATOM   9429  C    THR  C  217   33,105   11,788   29,288   1,00   37,63   G   C
ATOM   9430  O    THR  C  217   32,095   11,797   28,600   1,00   37,98   G   C
ATOM   9432  N    LYS  C  218   33,248   11,015   30,374   1,00   37,58   G   N
ATOM   9433  CA   LYS  C  218   32,109   10,362   31,075   1,00   37,05   G   C
ATOM   9435  CB   LYS  C  218   32,263    8,845   31,195   1,00   36,10   G   C
ATOM   9442  C    LYS  C  218   31,972   10,969   32,464   1,00   37,29   G   C
ATOM   9443  O    LYS  C  218   32,964   11,075   33,211   1,00   37,13   G   C
ATOM   9445  N    VAL  C  219   30,749   11,361   32,817   1,00   37,57   G   N
ATOM   9446  CA   VAL  C  219   30,482   11,978   34,115   1,00   38,05   G   C
ATOM   9448  CB   VAL  C  219   30,156   13,471   33,973   1,00   37,84   G   C
ATOM   9450  CG1  VAL  C  219   29,973   14,099   35,326   1,00   37,56   G   C
ATOM   9454  CG2  VAL  C  219   31,255   14,209   33,155   1,00   37,80   G   C
ATOM   9458  C    VAL  C  219   29,323   11,262   34,851   1,00   39,14   G   C
ATOM   9459  O    VAL  C  219   28,248   11,026   34,285   1,00   39,52   G   C
ATOM   9461  N    ASP  C  220   29,575   10,908   36,105   1,00   39,60   G   N
ATOM   9462  CA   ASP  C  220   28,574   10,386   37,005   1,00   40,14   G   C
ATOM   9464  CB   ASP  C  220   29,119    9,153   37,740   1,00   40,81   G   C
ATOM   9467  CG   ASP  C  220   29,350    7,988   36,810   1,00   42,53   G   C
ATOM   9468  OD1  ASP  C  220   29,050    8,119   35,610   1,00   46,72   G   C
ATOM   9469  OD2  ASP  C  220   29,824    6,936   37,258   1,00   45,89   G   C
ATOM   9470  C    ASP  C  220   28,220   11,490   37,980   1,00   39,88   G   C
ATOM   9471  O    ASP  C  220   29,105   12,156   38,527   1,00   39,81   G   C
ATOM   9473  N    LYS  C  221   26,919   11,699   38,166   1,00   40,18   G   N
ATOM   9474  CA   LYS  C  221   26,401   12,734   39,029   1,00   40,27   G   C
ATOM   9476  CB   LYS  C  221   25,921   13,925   38,226   1,00   40,01   G   C
ATOM   9479  CG   LYS  C  221   25,669   15,152   39,072   1,00   40,48   G   C
ATOM   9482  CD   LYS  C  221   27,003   15,645   39,656   1,00   41,86   G   C
ATOM   9485  CE   LYS  C  221   26,961   17,061   40,098   1,00   42,21   G   C
ATOM   9488  NZ   LYS  C  221   28,255   17,707   39,855   1,00   44,38   G   N
ATOM   9492  C    LYS  C  221   25,247   12,185   39,874   1,00   41,70   G   C
ATOM   9493  O    LYS  C  221   24,148   11,903   39,369   1,00   41,85   G   C
ATOM   9495  N    LYS  C  222   25,509   12,030   41,169   1,00   42,78   G   N
ATOM   9496  CA   LYS  C  222   24,488   11,595   42,108   1,00   43,28   G   C
ATOM   9498  CB   LYS  C  222   25,140   11,116   43,423   1,00   44,13   G   C
ATOM   9501  CG   LYS  C  222   24,209   10,648   44,556   1,00   46,48   G   C
ATOM   9504  CD   LYS  C  222   25,000   10,572   45,905   1,00   48,69   G   C
ATOM   9507  CE   LYS  C  222   24,312    9,680   46,951   1,00   50,48   G   C
ATOM   9510  NZ   LYS  C  222   23,172   10,320   47,687   1,00   50,58   G   N
ATOM   9514  C    LYS  C  222   23,592   12,799   42,310   1,00   42,19   G   C
ATOM   9515  O    LYS  C  222   24,067   13,927   42,426   1,00   41,19   G   C
ATOM   9517  N    VAL  C  225   22,295   12,539   42,326   1,00   41,85   G   N
ATOM   9518  CA   VAL  C  225   21,280   13,582   42,430   1,00   42,27   G   C
ATOM   9520  CB   VAL  C  225   20,338   13,524   41,222   1,00   41,93   G   C
ATOM   9522  CG1  VAL  C  225   19,222   14,558   41,353   1,00   41,42   G   C
ATOM   9526  CG2  VAL  C  225   21,132   13,719   39,922   1,00   42,66   G   C
ATOM   9530  C    VAL  C  225   20,460   13,369   43,712   1,00   43,37   G   C
ATOM   9531  O    VAL  C  225   19,848   12,307   43,915   1,00   42,62   G   O
ATOM   9533  N    GLU  C  226   20,443   14,370   44,571   1,00   44,25   G   N
ATOM   9534  CA   GLU  C  226   19,795   14,207   45,848   1,00   45,58   G   C
ATOM   9536  CB   GLU  C  226   20,807   13,869   46,972   1,00   46,05   G   C
ATOM   9539  CG   GLU  C  226   22,197   14,446   46,807   1,00   47,53   G   C
ATOM   9542  CD   GLU  C  226   23,196   14,070   47,915   1,00   48,27   G   C
ATOM   9543  OE1  GLU  C  226   23,356   12,863   48,226   1,00   49,13   G   O
ATOM   9544  OE2  GLU  C  226   23,858   15,002   48,441   1,00   48,05   G   O
ATOM   9545  C    GLU  C  226   18,912   15,421   46,149   1,00   46,16   G   C
ATOM   9546  O    GLU  C  226   19,087   16,478   45,551   1,00   45,77   G   O
```

```
ATOM   9548  N     PRO  C   227   17,907   15,235   47,034   1,00   46,82   G   N
ATOM   9549  CA    PRO  C   227   16,871   16,217   47,335   1,00   47,19   G   C
ATOM   9551  CB    PRO  C   227   16,204   15,630   48,574   1,00   47,75   G   C
ATOM   9554  CG    PRO  C   227   16,393   14,116   48,433   1,00   47,28   G   C
ATOM   9557  CD    PRO  C   227   17,563   13,886   47,546   1,00   46,87   G   C
ATOM   9560  C     PRO  C   227   17,339   17,662   47,574   1,00   47,42   G   C
ATOM   9561  O     PRO  C   227   18,002   17,951   48,559   1,00   48,31   G   O
TER
ATOM   9562  N     SER  D     2   12,430   23,465   -5,562   1,00   56,31   D   N
ATOM   9563  CA    SER  D     2   12,061   22,023   -5,755   1,00   56,53   D   C
ATOM   9565  CB    SER  D     2   11,112   21,546   -4,655   1,00   56,98   D   C
ATOM   9568  OG    SER  D     2   10,355   20,419   -5,089   1,00   57,69   D   O
ATOM   9570  C     SER  D     2   11,408   21,822   -7,123   1,00   56,09   D   C
ATOM   9571  O     SER  D     2   10,284   22,280   -7,357   1,00   55,90   D   O
ATOM   9575  N     VAL  D     3   12,106   21,105   -8,005   1,00   55,32   D   N
ATOM   9576  CA    VAL  D     3   11,759   21,063   -9,424   1,00   54,58   D   C
ATOM   9578  CB    VAL  D     3   12,940   20,472  -10,252   1,00   54,69   D   C
ATOM   9580  CG1   VAL  D     3   12,527   20,243  -11,705   1,00   54,06   D   C
ATOM   9584  CG2   VAL  D     3   14,170   21,410  -10,163   1,00   53,86   D   C
ATOM   9588  C     VAL  D     3   10,404   20,364   -9,710   1,00   53,86   D   C
ATOM   9589  O     VAL  D     3    9,676   20,774  -10,617   1,00   53,54   D   O
ATOM   9591  N     LEU  D     4   10,067   19,334   -8,932   1,00   52,87   D   N
ATOM   9592  CA    LEU  D     4    8,737   18,682   -8,998   1,00   52,18   D   C
ATOM   9594  CB    LEU  D     4    8,866   17,158   -8,902   1,00   51,65   D   C
ATOM   9597  CG    LEU  D     4    9,161   16,342  -10,164   1,00   51,65   D   C
ATOM   9599  CD1   LEU  D     4    9,574   14,941   -9,795   1,00   49,63   D   C
ATOM   9603  CD2   LEU  D     4   10,213   16,985  -11,034   1,00   51,19   D   C
ATOM   9607  C     LEU  D     4    7,884   19,206   -7,838   1,00   51,77   D   C
ATOM   9608  O     LEU  D     4    8,432   19,519   -6,785   1,00   51,94   D   O
ATOM   9610  N     THR  D     5    6,561   19,294   -8,017   1,00   51,25   D   N
ATOM   9611  CA    THR  D     5    5,680   19,872   -6,981   1,00   50,49   D   C
ATOM   9613  CB    THR  D     5    4,849   21,051   -7,521   1,00   50,60   D   C
ATOM   9615  OG1   THR  D     5    5,727   22,116   -7,910   1,00   50,20   D   O
ATOM   9617  CG2   THR  D     5    3,901   21,569   -6,461   1,00   50,55   D   C
ATOM   9621  C     THR  D     5    4,748   18,837   -6,405   1,00   49,99   D   C
ATOM   9622  O     THR  D     5    3,944   18,263   -7,125   1,00   50,19   D   O
ATOM   9624  N     GLN  D     6    4,887   18,589   -5,106   1,00   49,34   D   N
ATOM   9625  CA    GLN  D     6    3,999   17,724   -4,355   1,00   49,05   D   C
ATOM   9627  CB    GLN  D     6    4,776   16,617   -3,653   1,00   49,11   D   C
ATOM   9630  CG    GLN  D     6    5,631   15,730   -4,547   1,00   47,70   D   C
ATOM   9633  CD    GLN  D     6    6,434   14,725   -3,733   1,00   44,66   D   C
ATOM   9634  OE1   GLN  D     6    5,884   13,994   -2,906   1,00   41,87   D   O
ATOM   9635  NE2   GLN  D     6    7,744   14,699   -3,961   1,00   39,42   D   N
ATOM   9638  C     GLN  D     6    3,304   18,543   -3,271   1,00   49,62   D   C
ATOM   9639  O     GLN  D     6    3,728   19,673   -2,958   1,00   49,48   D   O
ATOM   9641  N     PRO  D     7    2,231   17,985   -2,695   1,00   49,98   D   N
ATOM   9642  CA    PRO  D     7    1,593   18,592   -1,526   1,00   50,51   D   C
ATOM   9644  CB    PRO  D     7    0,199   17,940   -1,498   1,00   50,26   D   C
ATOM   9647  CG    PRO  D     7    0,357   16,664   -2,234   1,00   50,46   D   C
ATOM   9650  CD    PRO  D     7    1,377   16,950   -3,305   1,00   50,23   D   C
ATOM   9653  C     PRO  D     7    2,360   18,291   -0,231   1,00   51,10   D   C
ATOM   9654  O     PRO  D     7    2,773   17,142   -0,019   1,00   50,66   D   0
ATOM   9655  N     PRO  D     8    2,536   19,314    0,638   1,00   51,71   D   N
ATOM   9656  CA    PRO  D     8    3,321   19,153    1,870   1,00   52,10   D   C
ATOM   9658  CB    PRO  D     8    3,094   20,478    2,609   1,00   52,02   D   C
ATOM   9661  CG    PRO  D     8    2,869   21,467    1,521   1,00   51,89   D   C
ATOM   9664  CD    PRO  D     8    2,149   20,724    0,422   1,00   51,83   D   C
ATOM   9667  C     PRO  D     8    2,886   17,983    2,737   1,00   52,45   D   C
ATOM   9668  O     PRO  D     8    3,717   17,364    3,393   1,00   52,79   D   O
ATOM   9669  N     SER  D     9    1,599   17,686    2,747   1,00   53,05   D   N
```

ATOM	9670	CA	SER	D	9	1,102	16,625	3,592	1,00	54,08	D	C
ATOM	9672	CB	SER	D	9	0,987	17,088	5,071	1,00	54,96	D	C
ATOM	9675	OG	SER	D	9	0,613	18,461	5,165	1,00	55,03	D	O
ATOM	9677	C	SER	D	9	-0,231	16,085	3,111	1,00	54,47	D	C
ATOM	9678	O	SER	D	9	-0,887	16,652	2,230	1,00	54,26	D	O
ATOM	9680	N	VAL	D	11	-0,596	14,970	3,727	1,00	54,87	D	N
ATOM	9681	CA	VAL	D	11	-1,723	14,182	3,338	1,00	55,34	D	C
ATOM	9683	CB	VAL	D	11	-1,414	13,398	2,036	1,00	55,68	D	C
ATOM	9685	CG1	VAL	D	11	-2,003	12,012	2,073	1,00	54,96	D	C
ATOM	9689	CG2	VAL	D	11	-1,884	14,196	0,803	1,00	55,54	D	C
ATOM	9693	C	VAL	D	11	-2,008	13,261	4,517	1,00	55,94	D	C
ATOM	9694	O	VAL	D	11	-1,106	12,889	5,275	1,00	55,38	D	O
ATOM	9696	N	SER	D	12	-3,282	12,920	4,672	1,00	56,71	D	N
ATOM	9697	CA	SER	D	12	-3,782	12,323	5,901	1,00	56,84	D	C
ATOM	9699	CB	SER	D	12	-4,050	13,433	6,917	1,00	56,91	D	C
ATOM	9702	OG	SER	D	12	-4,072	14,701	6,269	1,00	56,01	D	O
ATOM	9704	C	SER	D	12	-5,045	11,540	5,617	1,00	56,95	D	C
ATOM	9705	O	SER	D	12	-5,842	11,935	4,770	1,00	57,42	D	0
ATOM	9707	N	ALA	D	13	-5,211	10,421	6,314	1,00	57,04	D	N
ATOM	9708	CA	ALA	D	13	-6,389	9,572	6,157	1,00	56,97	D	C
ATOM	9710	CB	ALA	D	13	-6,454	8,988	4,744	1,00	56,94	D	C
ATOM	9714	C	ALA	D	13	-6,391	8,454	7,209	1,00	57,01	D	C
ATOM	9715	O	ALA	D	13	-5,338	8,091	7,751	1,00	56,86	D	O
ATOM	9717	N	ALA	D	14	-7,582	7,920	7,493	1,00	56,74	D	N
ATOM	9718	CA	ALA	D	14	-7,774	6,976	8,591	1,00	56,47	D	C
ATOM	9720	CB	ALA	D	14	-9,255	6,859	8,934	1,00	56,34	D	C
ATOM	9724	C	ALA	D	14	-7,239	5,644	8,149	1,00	56,01	D	C
ATOM	9725	O	ALA	D	14	-7,096	5,430	6,962	1,00	56,16	D	0
ATOM	9727	N	PRO	D	15	-6,934	4,740	9,089	1,00	55,98	D	N
ATOM	9728	CA	PRO	D	15	-6,551	3,422	8,603	1,00	56,10	D	C
ATOM	9730	CB	PRO	D	15	-6,389	2,593	9,877	1,00	56,15	D	C
ATOM	9733	CG	PRO	D	15	-6,072	3,577	10,942	1,00	56,51	D	C
ATOM	9736	CD	PRO	D	15	-6,651	4,914	10,522	1,00	56,07	D	C
ATOM	9739	C	PRO	D	15	-7,624	2,832	7,689	1,00	56,35	D	C
ATOM	9740	O	PRO	D	15	-8,811	3,152	7,829	1,00	56,11	D	O
ATOM	9741	N	GLY	D	16	-7,185	1,999	6,749	1,00	56,55	D	N
ATOM	9742	CA	GLY	D	16	-8,061	1,346	5,804	1,00	56,57	D	C
ATOM	9745	C	GLY	D	16	-8,251	2,149	4,536	1,00	56,65	D	C
ATOM	9746	O	GLY	D	16	-8,371	1,572	3,470	1,00	57,46	D	O
ATOM	9748	N	GLN	D	17	-8,282	3,474	4,632	1,00	56,47	D	N
ATOM	9749	CA	GLN	D	17	-8,659	4,291	3,483	1,00	56,37	D	C
ATOM	9751	CB	GLN	D	17	-8,898	5,754	3,883	1,00	56,53	D	C
ATOM	9758	C	GLN	D	17	-7,628	4,211	2,361	1,00	56,37	D	C
ATOM	9759	O	GLN	D	17	-6,617	3,508	2,460	1,00	56,82	D	0
ATOM	9761	N	LYS	D	18	-7,938	4,898	1,271	1,00	55,96	D	N
ATOM	9762	CA	LYS	D	18	-7,043	5,041	0,164	1,00	55,75	D	C
ATOM	9764	CB	LYS	D	18	-7,774	4,798	-1,166	1,00	55,88	D	C
ATOM	9771	C	LYS	D	18	-6,563	6,472	0,242	1,00	55,60	D	C
ATOM	9772	O	LYS	D	18	-7,351	7,391	0,496	1,00	56,12	D	O
ATOM	9774	N	VAL	D	19	-5,267	6,679	0,062	1,00	54,96	D	N
ATOM	9775	CA	VAL	D	19	-4,786	8,030	-0,092	1,00	54,40	D	C
ATOM	9777	CB	VAL	D	19	-3,880	8,488	1,075	1,00	54,42	D	C
ATOM	9779	CG1	VAL	D	19	-2,428	8,205	0,791	1,00	54,17	D	C
ATOM	9783	CG2	VAL	D	19	-4,091	9,987	1,329	1,00	54,61	D	C
ATOM	9787	C	VAL	D	19	-4,082	8,067	-1,414	1,00	53,81	D	C
ATOM	9788	O	VAL	D	19	-3,734	7,028	-1,952	1,00	53,05	D	O
ATOM	9790	N	THR	D	20	-3,903	9,279	-1,918	1,00	53,52	D	N
ATOM	9791	CA	THR	D	20	-3,408	9,536	-3,255	1,00	53,84	D	C
ATOM	9793	CB	THR	D	20	-4,603	9,832	-4,229	1,00	53,91	D	C
ATOM	9795	OG1	THR	D	20	-4,383	11,059	-4,946	1,00	54,22	D	O

ATOM	9797	CG2	THR	D	20	-5,922	9,975	-3,447	1,00	54,18	D	C
ATOM	9801	C	THR	D	20	-2,451	10,743	-3,146	1,00	53,86	D	C
ATOM	9802	O	THR	D	20	-2,762	11,730	-2,474	1,00	53,60	D	O
ATOM	9804	N	ILE	D	21	-1,279	10,653	-3,768	1,00	53,80	D	N
ATOM	9805	CA	ILE	D	21	-0,315	11,745	-3,686	1,00	53,53	D	C
ATOM	9807	CB	ILE	D	21	0,935	11,380	-2,856	1,00	53,59	D	C
ATOM	9809	CG1	ILE	D	21	0,538	10,939	-1,452	1,00	53,41	D	C
ATOM	9812	CD1	ILE	D	21	1,721	10,469	-0,621	1,00	54,20	D	C
ATOM	9816	CG2	ILE	D	21	1,887	12,585	-2,759	1,00	52,72	D	C
ATOM	9820	C	ILE	D	21	0,090	12,143	-5,081	1,00	53,71	D	C
ATOM	9821	O	ILE	D	21	0,567	11,315	-5,867	1,00	54,06	D	O
ATOM	9823	N	SER	D	22	-0,103	13,420	-5,375	1,00	53,32	D	N
ATOM	9824	CA	SER	D	22	0,130	13,948	-6,695	1,00	53,46	D	C
ATOM	9826	CB	SER	D	22	-0,837	15,105	-6,963	1,00	53,50	D	C
ATOM	9829	OG	SER	D	22	-0,284	16,335	-6,511	1,00	55,11	D	0
ATOM	9831	C	SER	D	22	1,573	14,448	-6,823	1,00	53,00	D	C
ATOM	9832	O	SER	0	22	2,185	14,879	-5,839	1,00	52,89	D	O
ATOM	9834	N	CYS	D	23	2,098	14,390	-8,045	1,00	52,17	D	N
ATOM	9835	CA	CYS	D	23	3,399	14,957	-8,381	1,00	51,41	D	C
ATOM	9837	CB	CYS	D	23	4,475	13,851	-8,426	1,00	51,07	D	C
ATOM	9840	SG	CYS	D	23	6,129	14,394	-8,887	1,00	50,70	D	S
ATOM	9842	C	CYS	D	23	3,248	15,641	-9,737	1,00	51,25	D	C
ATOM	9843	O	CYS	D	23	2,809	15,023	-10,712	1,00	51,15	D	O
ATOM	9845	N	SER	D	24	3,627	16,906	-9,793	1,00	50,86	D	N
ATOM	9846	CA	SER	D	24	3,351	17,725	-10,935	1,00	51,34	D	C
ATOM	9848	CB	SER	D	24	2,374	18,835	-10,533	1,00	51,51	D	C
ATOM	9851	OG	SER	D	24	2,509	19,953	-11,386	1,00	52,85	D	O
ATOM	9853	C	SER	D	24	4,632	18,334	-11,443	1,00	51,11	D	C
ATOM	9854	O	SER	D	24	5,368	18,956	-10,683	1,00	51,65	D	O
ATOM	9856	N	GLY	D	25	4,875	18,196	-12,738	1,00	50,97	D	N
ATOM	9857	CA	GLY	D	25	6,147	18,591	-13,308	1,00	51,04	D	C
ATOM	9860	C	GLY	D	25	6,042	19,393	-14,582	1,00	50,91	D	C
ATOM	9861	O	GLY	D	25	5,145	20,216	-14,742	1,00	50,88	D	O
ATOM	9863	N	SER	D	26	6,983	19,161	-15,485	1,00	50,83	D	N
ATOM	9864	CA	SER	D	26	7,054	19,907	-16,721	1,00	50,83	D	C
ATOM	9866	CB	SER	D	26	8,139	20,997	-16,638	1,00	50,79	D	C
ATOM	9869	OG	SER	D	26	9,422	20,506	-16,990	1,00	52,39	D	O
ATOM	9871	C	SER	D	26	7,307	18,964	-17,886	1,00	50,69	D	C
ATOM	9872	O	SER	D	26	7,469	17,744	-17,708	1,00	50,61	D	O
ATOM	9874	N	SER	D	27	7,317	19,552	-19,078	1,00	50,05	D	N
ATOM	9875	CA	SER	D	27	7,468	18,822	-20,331	1,00	49,96	D	C
ATOM	9877	CB	SER	D	27	7,292	19,821	-21,495	1,00	50,16	D	C
ATOM	9880	OG	SER	D	27	7,669	19,279	-22,740	1,00	51,09	D	O
ATOM	9882	C	SER	D	27	8,811	18,074	-20,412	1,00	49,00	D	C
ATOM	9883	O	SER	D	27	8,866	16,913	-20,792	1,00	48,94	D	O
ATOM	9885	N	SER	D	27A	9,879	18,754	-20,014	1,00	48,71	D	N
ATOM	9886	CA	SER	D	27A	11,245	18,220	-20,067	1,00	47,91	D	C
ATOM	9888	CB	SER	D	27A	12,251	19,377	-20,003	1,00	47,92	D	C
ATOM	9891	OG	SER	D	27A	12,216	20,022	-18,735	1,00	47,58	D	O
ATOM	9893	C	SER	D	27A	11,568	17,197	-18,967	1,00	47,42	D	C
ATOM	9894	O	SER	D	27A	12,520	16,426	-19,111	1,00	47,01	D	O
ATOM	9896	N	ASP	D	27B	10,809	17,197	-17,868	1,00	46,84	D	N
ATOM	9897	CA	ASP	D	27B	11,018	16,190	-16,826	1,00	46,25	D	C
ATOM	9899	CB	ASP	D	27B	11,193	16,796	-15,418	1,00	46,39	D	C
ATOM	9902	CG	ASP	D	27B	10,057	17,724	-14,988	1,00	45,80	D	C
ATOM	9903	OD1	ASP	D	27B	10,304	18,945	-14,859	1,00	44,75	D	O
ATOM	9904	OD2	ASP	D	27B	8,941	17,227	-14,734	1,00	45,26	D	O
ATOM	9905	C	ASP	D	27B	10,006	15,037	-16,906	1,00	45,78	D	C
ATOM	9906	O	ASP	D	27B	10,218	14,140	-17,701	1,00	45,41	D	O
ATOM	9908	N	ILE	D	28	8,941	15,040	-16,109	1,00	45,40	D	N

ATOM	9909	CA	ILE	D	28	7,910	13,973	-16,159	1,00	45,96	D	C
ATOM	9911	CB	ILE	D	28	6,705	14,274	-15,222	1,00	46,02	D	C
ATOM	9913	CG1	ILE	D	28	7,146	14,339	-13,761	1,00	46,87	D	C
ATOM	9916	CD1	ILE	D	28	5,958	14,544	-12,788	1,00	48,33	D	C
ATOM	9920	CG2	ILE	D	28	5,577	13,239	-15,387	1,00	44,78	D	C
ATOM	9924	C	ILE	D	28	7,340	13,801	-17,559	1,00	46,00	D	C
ATOM	9925	O	ILE	D	28	6,969	12,694	-17,962	1,00	45,81	D	O
ATOM	9927	N	GLY	D	29	7,271	14,906	-18,293	1,00	46,19	D	N
ATOM	9928	CA	GLY	D	29	6,775	14,879	-19,669	1,00	46,83	D	C
ATOM	9931	C	GLY	D	29	7,575	13,966	-20,581	1,00	46,82	D	C
ATOM	9932	O	GLY	D	29	7,018	13,374	-21,519	1,00	47,01	D	O
ATOM	9934	N	SER	D	30	8,865	13,809	-20,280	1,00	45,93	D	N
ATOM	9935	CA	SER	D	30	9,761	13,102	-21,169	1,00	45,48	D	C
ATOM	9937	CB	SER	D	30	10,889	14,037	-21,580	1,00	45,46	D	C
ATOM	9940	OG	SER	D	30	10,391	15,257	-22,096	1,00	46,68	D	O
ATOM	9942	C	SER	D	30	10,373	11,829	-20,590	1,00	44,72	D	C
ATOM	9943	O	SER	D	30	11,154	11,169	-21,286	1,00	44,18	D	O
ATOM	9945	N	ASN	D	31	10,027	11,482	-19,346	1,00	43,43	D	N
ATOM	9946	CA	ASN	D	31	10,816	10,510	-18,593	1,00	42,43	D	C
ATOM	9948	CB	ASN	D	31	11,926	11,219	-17,811	1,00	42,32	D	C
ATOM	9951	CG	ASN	D	31	13,045	11,754	-18,719	1,00	41,41	D	C
ATOM	9952	OD1	ASN	D	31	13,852	10,980	-19,243	1,00	43,36	D	O
ATOM	9953	ND2	ASN	D	31	13,083	13,068	-18,921	1,00	38,48	D	N
ATOM	9956	C	ASN	D	31	9,979	9,684	-17,652	1,00	42,13	D	C
ATOM	9957	O	ASN	D	31	8,853	10,043	-17,337	1,00	42,26	D	O
ATOM	9959	N	TYR	D	32	10,524	8,548	-17,233	1,00	41,63	D	N
ATOM	9960	CA	TYR	D	32	9,852	7,694	-16,274	1,00	41,65	D	C
ATOM	9962	CB	TYR	D	32	10,537	6,351	-16,186	1,00	42,36	D	C
ATOM	9965	CG	TYR	D	32	10,392	5,484	-17,408	1,00	44,43	D	C
ATOM	9966	CD1	TYR	D	32	9,254	4,688	-17,586	1,00	46,05	D	C
ATOM	9968	CE1	TYR	D	32	9,121	3,861	-18,694	1,00	47,28	D	C
ATOM	9970	CZ	TYR	D	32	10,130	3,820	-19,640	1,00	48,66	D	C
ATOM	9971	OH	TYR	D	32	9,988	3,002	-20,753	1,00	53,24	D	O
ATOM	9973	CE2	TYR	D	32	11,269	4,609	-19,494	1,00	46,65	D	C
ATOM	9975	CD2	TYR	D	32	11,402	5,429	-18,374	1,00	44,79	D	C
ATOM	9977	C	TYR	D	32	9,871	8,352	-14,893	1,00	40,51	D	C
ATOM	9978	O	TYR	D	32	10,692	9,203	-14,633	1,00	39,89	D	O
ATOM	9980	N	VAL	D	33	8,941	7,960	-14,038	1,00	39,86	D	N
ATOM	9981	CA	VAL	D	33	8,742	8,607	-12,743	1,00	39,60	D	C
ATOM	9983	CB	VAL	D	33	7,314	9,199	-12,603	1,00	39,51	D	C
ATOM	9985	CG1	VAL	D	33	6,983	9,533	-11,122	1,00	38,31	D	C
ATOM	9989	CG2	VAL	D	33	7,163	10,435	-13,494	1,00	37,88	D	C
ATOM	9993	C	VAL	D	33	8,960	7,570	-11,676	1,00	39,68	D	C
ATOM	9994	O	VAL	D	33	8,496	6,466	-11,814	1,00	40,19	D	O
ATOM	9996	N	SER	D	34	9,677	7,941	-10,619	1,00	39,91	D	N
ATOM	9997	CA	SER	D	34	9,919	7,067	-9,486	1,00	40,05	D	C
ATOM	9999	CB	SER	D	34	11,432	6,848	-9,333	1,00	40,49	D	C
ATOM	10002	OG	SER	D	34	11,918	5,905	-10,266	1,00	41,02	D	O
ATOM	10004	C	SER	D	34	9,376	7,708	-8,203	1,00	39,59	D	C
ATOM	10005	O	SER	D	34	9,238	8,933	-8,112	1,00	39,15	D	O
ATOM	10007	N	TRP	D	35	9,119	6,864	-7,216	1,00	39,67	D	N
ATOM	10008	CA	TRP	D	35	8,735	7,283	-5,873	1,00	39,75	D	C
ATOM	10010	CB	TRP	D	35	7,293	6,885	-5,576	1,00	40,39	D	C
ATOM	10013	CG	TRP	D	35	6,310	7,603	-6,430	1,00	42,98	D	C
ATOM	10014	CD1	TRP	D	35	5,846	7,211	-7,662	1,00	42,31	D	C
ATOM	10016	NE1	TRP	D	35	4,985	8,144	-8,150	1,00	44,65	D	N
ATOM	10018	CE2	TRP	D	35	4,850	9,161	-7,244	1,00	44,85	D	C
ATOM	10019	CD2	TRP	D	35	5,683	8,859	-6,147	1,00	44,94	D	C
ATOM	10020	CE3	TRP	D	35	5,736	9,753	-5,071	1,00	47,22	D	C
ATOM	10022	CZ3	TRP	D	35	4,957	10,904	-5,125	1,00	47,98	D	C

ATOM	10024	CH2	TRP	D	35	4,138	11,167	-6,238	1,00	47,51	D	C
ATOM	10026	CZ2	TRP	D	35	4,082	10,310	-7,303	1,00	45,81	D	C
ATOM	10028	C	TRP	D	35	9,631	6,634	-4,836	1,00	39,20	D	C
ATOM	10029	0	TRP	D	35	10,003	5,459	-4,990	1,00	38,14	D	O
ATOM	10031	N	TYR	D	36	9,949	7,403	-3,781	1,00	38,36	D	N
ATOM	10032	CA	TYR	D	36	10,785	6,940	-2,684	1,00	38,14	D	C
ATOM	10034	CB	TYR	D	36	12,120	7,687	-2,714	1,00	38,60	D	C
ATOM	10037	CG	TYR	D	36	12,787	7,620	-4,064	1,00	38,04	D	C
ATOM	10038	CD1	TYR	D	36	13,596	6,557	-4,394	1,00	38,96	D	C
ATOM	10040	CE1	TYR	D	36	14,180	6,451	-5,633	1,00	38,28	D	C
ATOM	10042	CZ	TYR	D	36	13,953	7,403	-6,578	1,00	36,78	D	C
ATOM	10043	OH	TYR	D	36	14,568	7,261	-7,823	1,00	39,74	D	0
ATOM	10045	CE2	TYR	D	36	13,132	8,466	-6,292	1,00	36,81	D	C
ATOM	10047	CD2	TYR	D	36	12,548	8,571	-5,036	1,00	38,19	D	C
ATOM	10049	C	TYR	D	36	10,087	7,115	-1,324	1,00	37,91	D	C
ATOM	10050	O	TYR	D	36	9,446	8,120	-1,065	1,00	38,73	D	0
ATOM	10052	N	GLN	D	37	10,202	6,115	-0,475	1,00	37,14	D	N
ATOM	10053	CA	GLN	D	37	9,647	6,146	0,869	1,00	37,47	D	C
ATOM	10055	CB	GLN	D	37	8,973	4,810	1,197	1,00	37,13	D	C
ATOM	10058	CG	GLN	D	37	8,288	4,793	2,545	1,00	38,71	D	C
ATOM	10061	CD	GLN	D	37	7,711	3,433	2,914	1,00	41,31	D	C
ATOM	10062	OE1	GLN	D	37	6,513	3,315	3,176	1,00	43,96	D	O
ATOM	10063	NE2	GLN	D	37	8,556	2,412	2,950	1,00	41,14	D	N
ATOM	10066	C	GLN	D	37	10,753	6,344	1,898	1,00	37,46	D	C
ATOM	10067	O	GLN	D	37	11,642	5,505	2,000	1,00	37,62	D	O
ATOM	10069	N	GLN	D	38	10,655	7,395	2,700	1,00	37,29	D	N
ATOM	10070	CA	GLN	D	38	11,616	7,636	3,789	1,00	37,51	D	C
ATOM	10072	CB	GLN	D	38	12,337	8,964	3,573	1,00	37,07	D	C
ATOM	10075	CG	GLN	D	38	13,515	9,179	4,550	1,00	36,00	D	C
ATOM	10078	CD	GLN	D	38	14,295	10,438	4,269	1,00	31,81	D	C
ATOM	10079	OE1	GLN	D	38	13,760	11,433	3,768	1,00	29,78	D	O
ATOM	10080	NE2	GLN	D	38	15,566	10,413	4,620	1,00	31,14	D	N
ATOM	10083	C	GLN	D	38	10,953	7,651	5,182	1,00	38,30	D	C
ATOM	10084	O	GLN	D	38	10,288	8,593	5,550	1,00	37,27	D	O
ATOM	10086	N	PHE	D	39	11,164	6,591	5,941	1,00	39,63	D	N
ATOM	10087	CA	PHE	D	39	10,840	6,587	7,340	1,00	40,57	D	C
ATOM	10089	CB	PHE	D	39	11,031	5,192	7,896	1,00	40,45	D	C
ATOM	10092	CG	PHE	D	39	10,101	4,191	7,301	1,00	43,78	D	C
ATOM	10093	CD1	PHE	D	39	8,729	4,350	7,423	1,00	45,92	D	C
ATOM	10095	CE1	PHE	D	39	7,854	3,416	6,868	1,00	46,30	D	C
ATOM	10097	CZ	PHE	D	39	8,352	2,315	6,191	1,00	47,45	D	C
ATOM	10099	CE2	PHE	D	39	9,722	2,137	6,064	1,00	46,96	D	C
ATOM	10101	CD2	PHE	D	39	10,589	3,070	6,623	1,00	46,61	D	C
ATOM	10103	C	PHE	D	39	11,729	7,593	8,074	1,00	40,37	D	C
ATOM	10104	O	PHE	D	39	12,720	8,032	7,517	1,00	40,22	D	O
ATOM	10106	N	PRO	D	40	11,345	8,003	9,301	1,00	41,00	D	N
ATOM	10107	CA	PRO	D	40	12,158	9,018	9,992	1,00	41,24	D	C
ATOM	10109	CB	PRO	D	40	11,268	9,442	11,183	1,00	41,65	D	C
ATOM	10112	CG	PRO	D	40	9,874	9,152	10,732	1,00	41,44	D	C
ATOM	10115	CD	PRO	D	40	10,004	7,876	9,918	1,00	41,56	D	C
ATOM	10118	C	PRO	D	40	13,468	8,435	10,460	1,00	40,74	D	C
ATOM	10119	O	PRO	D	40	13,510	7,258	10,845	1,00	41,35	D	O
ATOM	10120	N	GLY	D	41	14,541	9,223	10,389	1,00	40,26	D	N
ATOM	10121	CA	GLY	D	41	15,882	8,701	10,694	1,00	39,76	D	C
ATOM	10124	C	GLY	D	41	16,360	7,514	9,839	1,00	39,73	D	C
ATOM	10125	O	GLY	D	41	17,242	6,753	10,268	1,00	40,13	D	O
ATOM	10127	N	THR	D	42	15,798	7,353	8,636	1,00	38,47	D	N
ATOM	10128	CA	THR	D	42	16,148	6,245	7,743	1,00	37,93	D	C
ATOM	10130	CB	THR	D	42	14,996	5,185	7,707	1,00	38,20	D	C
ATOM	10132	OG1	THR	D	42	14,886	4,585	9,003	1,00	41,96	D	O

ATOM	10134	CG2	THR	D	42	15,281	4,061	6,745	1,00	39,42	D	C
ATOM	10138	C	THR	D	42	16,482	6,760	6,332	1,00	36,13	D	C
ATOM	10139	O	THR	D	42	16,037	7,836	5,913	1,00	35,78	D	0
ATOM	10141	N	ALA	D	43	17,302	6,006	5,616	1,00	34,70	D	N
ATOM	10142	CA	ALA	D	43	17,574	6,289	4,214	1,00	34,32	D	C
ATOM	10144	CB	ALA	D	43	18,661	5,352	3,661	1,00	33,79	D	C
ATOM	10148	C	ALA	D	43	16,287	6,114	3,428	1,00	33,54	D	C
ATOM	10149	O	ALA	D	43	15,439	5,306	3,775	1,00	32,65	D	O
ATOM	10151	N	PRO	D	44	16,129	6,894	2,371	1,00	33,53	D	N
ATOM	10152	CA	PRO	D	44	15,053	6,633	1,466	1,00	33,84	D	C
ATOM	10154	CB	PRO	D	44	15,225	7,700	0,400	1,00	33,39	D	C
ATOM	10157	CG	PRO	D	44	15,989	8,739	1,014	1,00	33,57	D	C
ATOM	10160	CD	PRO	D	44	16,932	8,032	1,918	1,00	34,07	D	C
ATOM	10163	C	PRO	D	44	15,214	5,277	0,835	1,00	34,34	D	C
ATOM	10164	O	PRO	D	44	16,308	4,719	0,825	1,00	33,88	D	0
ATOM	10165	N	LYS	D	45	14,120	4,793	0,273	1,00	35,80	D	N
ATOM	10166	CA	LYS	D	45	14,049	3,490	-0,355	1,00	36,72	D	C
ATOM	10168	CB	LYS	D	45	13,396	2,518	0,603	1,00	37,26	D	C
ATOM	10171	CG	LYS	D	45	13,419	1,074	0,126	1,00	40,39	D	C
ATOM	10174	CD	LYS	D	45	12,937	0,113	1,237	1,00	41,56	D	C
ATOM	10177	CE	LYS	D	45	11,504	0,378	1,621	1,00	42,39	D	C
ATOM	10180	NZ	LYS	D	45	10,886	-0,852	2,187	1,00	44,14	D	N
ATOM	10184	C	LYS	D	45	13,199	3,637	-1,595	1,00	37,23	D	C
ATOM	10185	O	LYS	D	45	12,151	4,284	-1,576	1,00	37,15	D	O
ATOM	10187	N	LEU	D	46	13,665	3,051	-2,688	1,00	38,23	D	N
ATOM	10188	CA	LEU	D	46	12,901	3,010	-3,935	1,00	37,85	D	C
ATOM	10190	CB	LEU	D	46	13,712	2,306	-5,042	1,00	37,11	D	C
ATOM	10193	CG	LEU	D	46	13,054	2,297	-6,439	1,00	37,00	D	C
ATOM	10195	CD1	LEU	D	46	12,719	3,740	-6,900	1,00	31,89	D	C
ATOM	10199	CD2	LEU	D	46	13,904	1,552	-7,488	1,00	34,56	D	C
ATOM	10203	C	LEU	D	46	11,577	2,276	-3,707	1,00	37,55	D	C
ATOM	10204	O	LEU	D	46	11,584	1,136	-3,289	1,00	37,79	D	O
ATOM	10206	N	LEU	D	47	10,466	2,943	-4,012	1,00	37,91	D	N
ATOM	10207	CA	LEU	D	47	9,123	2,415	-3,777	1,00	38,12	D	C
ATOM	10209	CB	LEU	D	47	8,320	3,513	-3,122	1,00	38,36	D	C
ATOM	10212	CG	LEU	D	47	6,884	3,226	-2,726	1,00	37,64	D	C
ATOM	10214	CD1	LEU	D	47	6,869	2,239	-1,606	1,00	36,60	D	C
ATOM	10218	CD2	LEU	D	47	6,215	4,545	-2,360	1,00	37,84	D	C
ATOM	10222	C	LEU	D	47	8,397	1,997	-5,062	1,00	38,67	D	C
ATOM	10223	O	LEU	D	47	7,765	0,936	-5,129	1,00	37,80	D	O
ATOM	10225	N	ILE	D	48	8,444	2,899	-6,037	1,00	38,93	D	N
ATOM	10226	CA	ILE	D	48	7,924	2,684	-7,374	1,00	39,31	D	C
ATOM	10228	CB	ILE	D	48	6,648	3,522	-7,642	1,00	39,47	D	C
ATOM	10230	CG1	ILE	D	48	5,467	3,075	-6,779	1,00	39,00	D	C
ATOM	10233	CD1	ILE	D	48	4,875	1,751	-7,186	1,00	38,14	D	C
ATOM	10237	CG2	ILE	D	48	6,252	3,457	-9,153	1,00	40,77	D	C
ATOM	10241	C	ILE	D	48	8,969	3,200	-8,372	1,00	39,08	D	C
ATOM	10242	O	ILE	D	48	9,589	4,263	-8,150	1,00	39,19	D	O
ATOM	10244	N	TYR	D	49	9,143	2,450	-9,461	1,00	38,58	D	N
ATOM	10245	CA	TYR	D	49	9,913	2,893	-10,624	1,00	38,87	D	C
ATOM	10247	CB	TYR	D	49	11,293	2,227	-10,622	1,00	39,46	D	C
ATOM	10250	CG	TYR	D	49	11,277	0,730	-10,862	1,00	39,35	D	C
ATOM	10251	CD1	TYR	D	49	11,636	0,195	-12,106	1,00	40,77	D	C
ATOM	10253	CE1	TYR	D	49	11,618	-1,183	-12,327	1,00	39,42	D	C
ATOM	10255	CZ	TYR	D	49	11,230	-2,013	-11,300	1,00	39,01	D	C
ATOM	10256	OH	TYR	D	49	11,211	-3,367	-11,471	1,00	36,37	D	O
ATOM	10258	CE2	TYR	D	49	10,872	-1,491	-10,068	1,00	39,21	D	C
ATOM	10260	CD2	TYR	D	49	10,890	-0,137	-9,867	1,00	38,29	D	C
ATOM	10262	C	TYR	D	49	9,215	2,611	-11,974	1,00	39,16	D	C
ATOM	10263	O	TYR	D	49	8,307	1,769	-12,085	1,00	38,19	D	O

ATOM	10265	N	ASP	D	50	9,691	3,307	-13,002	1,00	39,95	D	N
ATOM	10266	CA	ASP	D	50	9,200	3,136	-14,374	1,00	40,67	D	C
ATOM	10268	CB	ASP	D	50	9,581	1,746	-14,962	1,00	40,10	D	C
ATOM	10271	CG	ASP	D	50	11,072	1,630	-15,342	1,00	39,83	D	C
ATOM	10272	OD1	ASP	D	50	11,810	2,629	-15,338	1,00	35,53	D	O
ATOM	10273	OD2	ASP	D	50	11,522	0,513	-15,690	1,00	41,41	D	O
ATOM	10274	C	ASP	D	50	7,690	3,351	-14,304	1,00	41,09	D	C
ATOM	10275	O	ASP	D	50	6,896	2,508	-14,723	1,00	40,89	D	O
ATOM	10277	N	ASN	D	51	7,326	4,484	-13,712	1,00	42,12	D	N
ATOM	10278	CA	ASN	D	51	5,931	4,918	-13,528	1,00	42,57	D	C
ATOM	10280	CB	ASN	D	51	5,215	5,044	-14,880	1,00	42,83	D	C
ATOM	10283	CG	ASN	D	51	5,888	6,034	-15,807	1,00	43,52	D	C
ATOM	10284	OD1	ASN	D	51	6,705	6,847	-15,388	1,00	45,31	D	O
ATOM	10285	ND2	ASN	D	51	5,515	5,990	-17,076	1,00	43,78	D	N
ATOM	10288	C	ASN	D	51	5,072	4,066	-12,608	1,00	42,74	D	C
ATOM	10289	O	ASN	D	51	4,343	4,605	-11,785	1,00	42,92	D	O
ATOM	10291	N	ASN	D	52	5,115	2,753	-12,751	1,00	43,52	D	N
ATOM	10292	CA	ASN	D	52	4,125	1,912	-12,082	1,00	44,51	D	C
ATOM	10294	CB	ASN	D	52	2,902	1,709	-13,004	1,00	44,52	D	C
ATOM	10297	CG	ASN	D	52	3,281	1,179	-14,376	1,00	45,48	D	C
ATOM	10298	OD1	ASN	D	52	4,069	0,247	-14,501	1,00	43,30	D	O
ATOM	10299	ND2	ASN	D	52	2,720	1,794	-15,420	1,00	47,50	D	N
ATOM	10302	C	ASN	D	52	4,584	0,567	-11,577	1,00	45,03	D	C
ATOM	10303	0	ASN	D	52	3,751	-0,222	-11,130	1,00	44,77	D	O
ATOM	10305	N	LYS	D	53	5,884	0,291	-11,623	1,00	46,42	D	N
ATOM	10306	CA	LYS	D	53	6,386	-1,003	-11,158	1,00	47,74	D	C
ATOM	10308	CB	LYS	D	53	7,549	-1,482	-12,032	1,00	47,77	D	C
ATOM	10311	CG	LYS	D	53	7,232	-1,638	-13,520	1,00	48,16	D	C
ATOM	10314	CD	LYS	D	53	8,377	-2,381	-14,274	1,00	48,37	D	C
ATOM	10317	CE	LYS	D	53	8,482	-1,969	-15,758	1,00	49,03	D	C
ATOM	10320	NZ	LYS	D	53	9,871	-2,203	-16,330	1,00	49,85	D	N
ATOM	10324	C	LYS	D	53	6,836	-0,951	-9,695	1,00	48,95	D	C
ATOM	10325	O	LYS	D	53	7,266	0,101	-9,182	1,00	49,29	D	O
ATOM	10327	N	ARG	D	54	6,764	-2,110	-9,046	1,00	49,97	D	N
ATOM	10328	CA	ARG	D	54	7,192	-2,276	-7,667	1,00	50,91	D	C
ATOM	10330	CB	ARG	D	54	6,090	-2,926	-6,837	1,00	51,34	D	C
ATOM	10333	CG	ARG	D	54	5,062	-1,959	-6,309	1,00	53,56	D	C
ATOM	10336	CD	ARG	D	54	3,996	-2,696	-5,555	1,00	55,85	D	C
ATOM	10339	NE	ARG	D	54	3,463	-3,791	-6,362	1,00	59,35	D	N
ATOM	10341	CZ	ARG	D	54	2,582	-3,656	-7,354	1,00	60,82	D	C
ATOM	10342	NH1	ARG	D	54	2,184	-4,739	-8,017	1,00	61,25	D	N
ATOM	10345	NH2	ARG	D	54	2,086	-2,460	-7,685	1,00	60,25	D	N
ATOM	10348	C	ARG	D	54	8,391	-3,184	-7,555	1,00	51,15	D	C
ATOM	10349	O	ARG	D	54	8,361	-4,303	-8,068	1,00	50,99	D	O
ATOM	10351	N	PRO	D	55	9,426	-2,739	-6,823	1,00	51,35	D	N
ATOM	10352	CA	PRO	D	55	10,425	-3,678	-6,313	1,00	51,48	D	C
ATOM	10354	CB	PRO	D	55	11,265	-2,814	-5,369	1,00	51,43	D	C
ATOM	10357	CG	PRO	D	55	11,142	-1,441	-5,906	1,00	51,10	D	C
ATOM	10360	CD	PRO	D	55	9,759	-1,341	-6,491	1,00	51,41	D	C
ATOM	10363	C	PRO	D	55	9,763	-4,837	-5,567	1,00	51,85	D	C
ATOM	10364	O	PRO	D	55	8,657	-4,673	-5,058	1,00	50,75	D	0
ATOM	10365	N	SER	D	56	10,446	-5,983	-5,521	1,00	52,96	D	N
ATOM	10366	CA	SER	D	56	9,900	-7,247	-4,973	1,00	53,80	D	C
ATOM	10368	CB	SER	D	56	10,995	-8,333	-4,874	1,00	53,95	D	C
ATOM	10371	OG	SER	D	56	11,925	-8,273	-5,943	1,00	54,80	D	O
ATOM	10373	C	SER	D	56	9,305	-7,096	-3,587	1,00	54,35	D	C
ATOM	10374	O	SER	D	56	8,216	-7,597	-3,307	1,00	54,14	D	O
ATOM	10376	N	ALA	D	57	10,058	-6,428	-2,716	1,00	54,97	D	N
ATOM	10377	CA	ALA	D	57	9,701	-6,323	-1,313	1,00	55,49	D	C
ATOM	10379	CB	ALA	D	57	10,908	-5,857	-0,489	1,00	55,73	D	C

ATOM	10383	C	ALA	D	57	8,520	-5,391	-1,096	1,00	55,86	D	C
ATOM	10384	O	ALA	D	57	7,861	-5,481	-0,064	1,00	56,55	D	O
ATOM	10386	N	ILE	D	58	8,245	-4,507	-2,055	1,00	56,26	D	N
ATOM	10387	CA	ILE	D	58	7,140	-3,552	-1,930	1,00	56,81	D	C
ATOM	10389	CB	ILE	D	58	7,307	-2,366	-2,907	1,00	56,63	D	C
ATOM	10391	CG1	ILE	D	58	8,672	-1,695	-2,709	1,00	57,32	D	C
ATOM	10394	CD1	ILE	D	58	9,083	-1,468	-1,244	1,00	56,86	D	C
ATOM	10398	CG2	ILE	D	58	6,176	-1,354	-2,748	1,00	55,95	D	C
ATOM	10402	C	ILE	D	58	5,778	-4,242	-2,156	1,00	57,41	D	C
ATOM	10403	O	ILE	D	58	5,572	-4,865	-3,205	1,00	58,33	D	O
ATOM	10405	N	PRO	D	59	4,859	-4,160	-1,165	1,00	57,52	D	N
ATOM	10406	CA	PRO	D	59	3,544	-4,796	-1,332	1,00	57,42	D	C
ATOM	10408	CB	PRO	D	59	2,946	-4,779	0,092	1,00	57,70	D	C
ATOM	10411	CG	PRO	D	59	3,685	-3,700	0,823	1,00	57,32	D	C
ATOM	10414	CD	PRO	D	59	5,067	-3,669	0,216	1,00	57,54	D	C
ATOM	10417	C	PRO	D	59	2,603	-4,088	-2,299	1,00	57,40	D	C
ATOM	10418	O	PRO	D	59	2,780	-2,915	-2,608	1,00	57,14	D	O
ATOM	10419	N	ASP	D	60	1,568	-4,820	-2,694	1,00	57,50	D	N
ATOM	10420	CA	ASP	D	60	0,619	-4,439	-3,743	1,00	57,75	D	C
ATOM	10422	CB	ASP	D	60	-0,443	-5,538	-3,918	1,00	58,29	D	C
ATOM	10425	CG	ASP	D	60	0,110	-6,955	-3,692	1,00	60,37	D	C
ATOM	10426	OD1	ASP	D	60	1,144	-7,100	-2,985	1,00	62,26	D	O
ATOM	10427	OD2	ASP	D	60	-0,509	-7,926	-4,209	1,00	62,89	D	O
ATOM	10428	C	ASP	D	60	-0,115	-3,135	-3,458	1,00	57,23	D	C
ATOM	10429	O	ASP	D	60	-0,544	-2,444	-4,378	1,00	57,16	D	0
ATOM	10431	N	ARG	D	61	-0,261	-2,821	-2,174	1,00	56,70	D	N
ATOM	10432	CA	ARG	D	61	-1,005	-1,654	-1,703	1,00	55,89	D	C
ATOM	10434	CB	ARG	D	61	-0,994	-1,635	-0,170	1,00	56,32	D	C
ATOM	10437	CG	ARG	D	61	-1,623	-2,888	0,454	1,00	57,52	D	C
ATOM	10440	CD	ARG	D	61	-1,668	-2,848	1,984	1,00	58,67	D	C
ATOM	10443	NE	ARG	D	61	-0,346	-2,756	2,622	1,00	58,67	D	N
ATOM	10445	CZ	ARG	D	61	0,184	-1,643	3,144	1,00	58,38	D	C
ATOM	10446	NH1	ARG	D	61	-0,454	-0,470	3,114	1,00	56,72	D	N
ATOM	10449	NH2	ARG	D	61	1,380	-1,703	3,707	1,00	59,71	D	N
ATOM	10452	C	ARG	D	61	-0,483	-0,329	-2,262	1,00	54,56	D	C
ATOM	10453	O	ARG	D	61	-1,233	0,640	-2,389	1,00	54,41	D	O
ATOM	10455	N	PHE	D	62	0,798	-0,301	-2,613	1,00	53,31	D	N
ATOM	10456	CA	PHE	D	62	1,410	0,877	-3,232	1,00	52,29	D	C
ATOM	10458	CB	PHE	D	62	2,872	1,004	-2,803	1,00	52,41	D	C
ATOM	10461	CG	PHE	D	62	3,045	1,260	-1,337	1,00	51,94	D	C
ATOM	10462	CD1	PHE	D	62	3,094	2,556	-0,849	1,00	51,72	D	C
ATOM	10464	CE1	PHE	D	62	3,234	2,793	0,513	1,00	52,62	D	C
ATOM	10466	CZ	PHE	D	62	3,324	1,731	1,398	1,00	51,35	D	C
ATOM	10468	CE2	PHE	D	62	3,279	0,454	0,927	1,00	53,01	D	C
ATOM	10470	CD2	PHE	D	62	3,130	0,216	-0,448	1,00	52,36	D	C
ATOM	10472	C	PHE	D	62	1,346	0,766	-4,740	1,00	51,73	D	C
ATOM	10473	O	PHE	D	62	1,578	-0,294	-5,299	1,00	50,85	D	O
ATOM	10475	N	SER	D	63	1,039	1,869	-5,400	1,00	50,98	D	N
ATOM	10476	CA	SER	D	63	0,918	1,855	-6,832	1,00	50,81	D	C
ATOM	10478	CB	SER	D	63	-0,509	1,431	-7,227	1,00	51,26	D	C
ATOM	10481	OG	SER	D	63	-1,485	2,385	-6,799	1,00	51,55	D	O
ATOM	10483	C	SER	D	63	1,250	3,229	-7,369	1,00	50,42	D	C
ATOM	10484	O	SER	D	63	1,283	4,204	-6,611	1,00	49,66	D	O
ATOM	10486	N	GLY	D	64	1,507	3,302	-8,672	1,00	50,14	D	N
ATOM	10487	CA	GLY	D	64	1,803	4,571	-9,328	1,00	50,31	D	C
ATOM	10490	C	GLY	D	64	1,255	4,662	-10,740	1,00	50,55	D	C
ATOM	10491	O	GLY	D	64	1,005	3,648	-11,394	1,00	50,80	D	O
ATOM	10493	N	SER	D	65	1,069	5,887	-11,210	1,00	50,65	D	N
ATOM	10494	CA	SER	D	65	0,684	6,126	-12,584	1,00	50,86	D	C
ATOM	10496	CB	SER	D	65	-0,841	6,150	-12,718	1,00	50,88	D	C

ATOM	10499	OG	SEP	D	65	-1,431	7,097	-11,850	1,00	50,60	D	O
ATOM	10501	C	SEP	D	65	1,282	7,449	-13,013	1,00	51,09	D	C
ATOM	10502	O	SER	D	65	1,672	8,250	-12,177	1,00	50,81	D	O
ATOM	10504	N	LYS	D	66	1,379	7,655	-14,322	1,00	51,45	D	N
ATOM	10505	CA	LYS	D	66	1,837	8,915	-14,881	1,00	51,52	D	C
ATOM	10507	CB	LYS	D	66	3,257	8,793	-15,444	1,00	51,27	D	C
ATOM	10510	CG	LYS	D	66	3,750	10,025	-16,218	1,00	50,67	D	C
ATOM	10513	CD	LYS	D	66	5,094	9,775	-16,915	1,00	50,91	D	C
ATOM	10516	CE	LYS	D	66	5,087	10,256	-18,368	1,00	50,43	D	C
ATOM	10519	NZ	LYS	D	66	6,337	9,903	-19,103	1,00	48,61	D	N
ATOM	10523	C	LYS	D	66	0,871	9,296	-15,982	1,00	52,00	D	C
ATOM	10524	O	LYS	D	66	0,419	8,443	-16,747	1,00	52,37	D	O
ATOM	10526	N	SER	D	67	0,551	10,582	-16,056	1,00	52,49	D	N
ATOM	10527	CA	SER	D	67	-0,269	11,094	-17,136	1,00	52,62	D	C
ATOM	10529	CB	SER	D	67	-1,744	11,077	-16,743	1,00	52,95	D	C
ATOM	10532	OG	SER	D	67	-2,515	11,877	-17,634	1,00	54,93	D	O
ATOM	10534	C	SER	D	67	0,180	12,503	-17,440	1,00	52,25	D	C
ATOM	10535	O	SER	D	67	0,063	13,384	-16,597	1,00	52,40	D	O
ATOM	10537	N	GLY	D	68	0,692	12,698	-18,653	1,00	51,73	D	N
ATOM	10538	CA	GLY	D	68	1,186	13,982	-19,092	1,00	51,36	D	C
ATOM	10541	C	GLY	D	68	2,406	14,357	-18,274	1,00	51,49	D	C
ATOM	10542	O	GLY	D	68	3,398	13,598	-18,208	1,00	51,55	D	O
ATOM	10544	N	THR	D	69	2,318	15,524	-17,642	1,00	51,16	D	N
ATOM	10545	CA	THR	D	69	3,369	16,064	-16,790	1,00	50,70	D	C
ATOM	10547	CB	THR	D	69	3,491	17,571	-17,019	1,00	50,77	D	C
ATOM	10549	OG1	THR	D	69	2,200	18,166	-16,866	1,00	51,14	D	O
ATOM	10551	CG2	THR	D	69	4,029	17,862	-18,427	1,00	51,43	D	C
ATOM	10555	C	THR	D	69	3,063	15,786	-15,312	1,00	50,13	D	C
ATOM	10556	O	THR	D	69	3,629	16,417	-14,422	1,00	49,97	D	0
ATOM	10558	N	SER	D	70	2,174	14,828	-15,056	1,00	49,69	D	N
ATOM	10559	CA	SER	D	70	1,795	14,488	-13,700	1,00	49,28	D	C
ATOM	10561	CB	SER	D	70	0,343	14,868	-13,425	1,00	49,59	D	C
ATOM	10564	OG	SER	D	70	0,158	16,248	-13,637	1,00	50,20	D	O
ATOM	10566	C	SER	D	70	1,926	13,010	-13,462	1,00	48,48	D	C
ATOM	10567	0	SER	D	70	1,836	12,200	-14,377	1,00	48,48	D	O
ATOM	10569	N	ALA	D	71	2,109	12,676	-12,196	1,00	47,46	D	N
ATOM	10570	CA	ALA	D	71	2,071	11,308	-11,743	1,00	46,99	D	C
ATOM	10572	CB	ALA	D	71	3,496	10,709	-11,680	1,00	46,96	D	C
ATOM	10576	C	ALA	D	71	1,436	11,336	-10,379	1,00	46,14	D	C
ATOM	10577	O	ALA	D	71	1,313	12,396	-9,764	1,00	46,02	D	O
ATOM	10579	N	THR	D	72	1,006	10,183	-9,916	1,00	45,53	D	N
ATOM	10580	CA	THR	D	72	0,430	10,107	-8,606	1,00	45,63	D	C
ATOM	10582	CB	THR	D	72	-1,130	10,368	-8,606	1,00	46,04	D	C
ATOM	10584	OG1	THR	D	72	-1,831	9,205	-8,155	1,00	45,80	D	O
ATOM	10586	CG2	THR	D	72	-1,640	10,820	-9,976	1,00	45,08	D	C
ATOM	10590	C	THR	D	72	0,759	8,746	-8,033	1,00	45,80	D	C
ATOM	10591	0	THR	D	72	0,808	7,750	-8,750	1,00	45,32	D	O
ATOM	10593	N	LEU	D	73	1,020	8,732	-6,737	1,00	45,70	D	N
ATOM	10594	CA	LEU	D	73	1,279	7,522	-6,011	1,00	45,69	D	C
ATOM	10596	CB	LEU	D	73	2,373	7,744	-4,956	1,00	45,23	D	C
ATOM	10599	CG	LEU	D	73	2,531	6,679	-3,871	1,00	43,28	D	C
ATOM	10601	CD1	LEU	D	73	3,279	5,488	-4,357	1,00	42,17	D	C
ATOM	10605	CD2	LEU	D	73	3,269	7,281	-2,703	1,00	45,50	D	C
ATOM	10609	C	LEU	D	73	-0,016	7,142	-5,339	1,00	46,38	D	C
ATOM	10610	O	LEU	D	73	-0,769	8,004	-4,917	1,00	47,36	D	O
ATOM	10612	N	GLY	D	74	-0,261	5,847	-5,229	1,00	47,11	D	N
ATOM	10613	CA	GLY	D	74	-1,442	5,350	-4,565	1,00	47,75	D	C
ATOM	10616	C	GLY	D	74	-1,059	4,389	-3,477	1,00	48,35	D	C
ATOM	10617	O	GLY	D	74	-0,175	3,546	-3,679	1,00	47,97	D	O
ATOM	10619	N	ILE	D	75	-1,707	4,545	-2,322	1,00	49,18	D	N

ATOM	10620	CA	ILE	D	75	−1,532	3,664	−1,184	1,00	50,25	D	C
ATOM	10622	CB	ILE	D	75	−0,765	4,358	−0,019	1,00	50,62	D	C
ATOM	10624	CG1	ILE	D	75	0,500	5,074	−0,531	1,00	50,39	D	C
ATOM	10627	CD1	ILE	D	75	1,217	5,925	0,512	1,00	50,03	D	C
ATOM	10631	CG2	ILE	D	75	−0,434	3,344	1,080	1,00	49,20	D	C
ATOM	10635	C	ILE	D	75	−2,933	3,315	−0,713	1,00	51,54	D	C
ATOM	10636	O	ILE	D	75	−3,761	4,210	−0,519	1,00	52,06	D	O
ATOM	10638	N	THR	D	76	−3,200	2,029	−0,542	1,00	52,92	D	N
ATOM	10639	CA	THR	D	76	−4,520	1,546	−0,137	1,00	54,18	D	C
ATOM	10641	CB	THR	D	76	−5,197	0,646	−1,227	1,00	54,40	D	C
ATOM	10643	OG1	THR	D	76	−4,729	−0,707	−1,092	1,00	53,25	D	O
ATOM	10645	CG2	THR	D	76	−4,940	1,178	−2,658	1,00	53,63	D	C
ATOM	10649	C	THR	D	76	−4,344	0,704	1,106	1,00	55,14	D	C
ATOM	10650	O	THR	D	76	−3,248	0,238	1,380	1,00	55,35	D	O
ATOM	10652	N	GLY	D	77	−5,430	0,488	1,841	1,00	56,48	D	N
ATOM	10653	CA	GLY	D	77	−5,362	−0,239	3,105	1,00	57,16	D	C
ATOM	10656	C	GLY	D	77	−4,323	0,369	4,028	1,00	57,68	D	C
ATOM	10657	O	GLY	D	77	−3,451	−0,346	4,536	1,00	58,02	D	O
ATOM	10659	N	LEO	D	78	−4,409	1,688	4,224	1,00	58,32	D	N
ATOM	10660	CA	LEU	D	78	−3,471	2,426	5,096	1,00	58,74	D	C
ATOM	10662	CB	LEU	D	78	−3,956	3,831	5,408	1,00	58,75	D	C
ATOM	10665	CG	LEU	D	78	−3,441	4,959	4,534	1,00	59,84	D	C
ATOM	10667	CD1	LEU	D	78	−3,954	4,778	3,103	1,00	60,30	D	C
ATOM	10671	CD2	LEU	D	78	−3,875	6,305	5,121	1,00	58,71	D	C
ATOM	10675	C	LEU	D	78	−3,296	1,743	6,421	1,00	59,11	D	C
ATOM	10676	O	LEU	D	78	−4,262	1,245	7,010	1,00	59,21	D	O
ATOM	10678	N	GLN	D	79	−2,056	1,728	6,885	1,00	59,08	D	N
ATOM	10679	CA	GLN	D	79	−1,748	1,217	8,193	1,00	59,22	D	C
ATOM	10681	CB	GLN	D	79	−0,954	−0,069	8,103	1,00	59,31	D	C
ATOM	10684	CG	GLN	D	79	−1,463	−1,061	7,100	1,00	60,09	D	C
ATOM	10687	CD	GLN	D	79	−0,530	−2,225	7,013	1,00	60,47	D	C
ATOM	10688	OE1	GLN	D	79	0,531	−2,210	7,643	1,00	60,66	D	O
ATOM	10689	NE2	GLN	D	79	−0,894	−3,237	6,226	1,00	59,85	D	N
ATOM	10692	C	GLN	D	79	−0,905	2,243	8,918	1,00	59,06	D	C
ATOM	10693	O	GLN	D	79	−0,465	3,248	8,334	1,00	59,37	D	O
ATOM	10695	N	THR	D	80	−0,673	1,957	10,193	1,00	58,27	D	N
ATOM	10696	CA	THR	D	80	0,179	2,778	11,016	1,00	57,65	D	C
ATOM	10698	CB	THR	D	80	0,189	2,264	12,487	1,00	57,69	D	C
ATOM	10700	OG1	THR	D	80	0,794	3,255	13,327	1,00	60,07	D	O
ATOM	10702	CG2	THR	D	80	0,949	0,929	12,630	1,00	57,43	D	C
ATOM	10706	C	THR	D	80	1,594	2,786	10,415	1,00	56,30	D	C
ATOM	10707	O	THR	D	80	2,224	3,841	10,317	1,00	56,19	D	O
ATOM	10709	N	GLY	D	81	2,052	1,612	9,972	1,00	54,82	D	N
ATOM	10710	CA	GLY	D	81	3,373	1,448	9,377	1,00	53,48	D	C
ATOM	10713	C	GLY	D	81	3,749	2,390	8,237	1,00	51,96	D	C
ATOM	10714	O	GLY	D	81	4,928	2,645	8,034	1,00	52,16	D	O
ATOM	10716	N	ASP	D	82	2,773	2,918	7,505	1,00	50,08	D	N
ATOM	10717	CA	ASP	D	82	3,056	3,681	6,277	1,00	48,87	D	C
ATOM	10719	CB	ASP	D	82	1,860	3,626	5,313	1,00	48,71	D	C
ATOM	10722	CG	ASP	D	82	1,385	2,198	5,013	1,00	49,11	D	C
ATOM	10723	OD1	ASP	D	82	2,096	1,219	5,314	1,00	49,49	D	O
ATOM	10724	OD2	ASP	D	82	0,267	2,067	4,473	1,00	51,18	D	O
ATOM	10725	C	ASP	D	82	3,409	5,154	6,522	1,00	48,00	D	C
ATOM	10726	O	ASP	D	82	3,697	5,904	5,567	1,00	46,89	D	O
ATOM	10728	N	GLU	D	83	3,364	5,565	7,791	1,00	46,73	D	N
ATOM	10729	CA	GLU	D	83	3,661	6,944	8,196	1,00	46,05	D	C
ATOM	10731	CB	GLU	D	83	3,398	7,105	9,708	1,00	46,66	D	C
ATOM	10734	CG	GLU	D	83	2,831	8,463	10,147	1,00	49,27	D	C
ATOM	10737	CD	GLU	D	83	2,023	8,384	11,468	1,00	51,64	D	C
ATOM	10738	OE1	GLU	D	83	2,273	7,464	12,286	1,00	53,81	D	O

ATOM	10739	OE2	GLU	D	83	1,115	9,230	11,660	1,00	53,28	D	O
ATOM	10740	C	GLU	D	83	5,127	7,258	7,846	1,00	43,83	D	C
ATOM	10741	O	GLU	D	83	6,022	6,556	8,273	1,00	42,86	D	O
ATOM	10743	N	ALA	D	84	5,342	8,294	7,037	1,00	42,35	D	N
ATOM	10744	CA	ALA	D	84	6,627	8,506	6,365	1,00	41,46	D	C
ATOM	10746	CB	ALA	D	84	7,054	7,246	5,616	1,00	40,92	D	C
ATOM	10750	C	ALA	D	84	6,572	9,670	5,401	1,00	40,52	D	C
ATOM	10751	O	ALA	D	84	5,527	10,266	5,176	1,00	40,52	D	O
ATOM	10753	N	ASP	D	85	7,723	9,987	4,830	1,00	39,43	D	N
ATOM	10754	CA	ASP	D	85	7,806	10,990	3,808	1,00	38,55	D	C
ATOM	10756	CB	ASP	D	85	9,018	11,883	4,065	1,00	38,42	D	C
ATOM	10759	CG	ASP	D	85	8,794	12,879	5,204	1,00	39,98	D	C
ATOM	10760	OD1	ASP	D	85	7,620	13,244	5,459	1,00	42,64	D	O
ATOM	10761	OD2	ASP	D	85	9,788	13,322	5,812	1,00	37,53	D	O
ATOM	10762	C	ASP	D	85	7,923	10,289	2,456	1,00	37,58	D	C
ATOM	10763	O	ASP	D	85	8,678	9,335	2,310	1,00	37,32	D	O
ATOM	10765	N	TYR	D	86	7,204	10,812	1,474	1,00	36,66	D	N
ATOM	10766	CA	TYR	D	86	7,125	10,244	0,156	1,00	36,06	D	C
ATOM	10768	CB	TYR	D	86	5,691	9,787	-0,117	1,00	36,39	D	C
ATOM	10771	CG	TYR	D	86	5,305	8,623	0,748	1,00	35,96	D	C
ATOM	10772	CD1	TYR	D	86	5,659	7,352	0,392	1,00	33,69	D	C
ATOM	10774	CE1	TYR	D	86	5,325	6,273	1,171	1,00	36,08	D	C
ATOM	10776	CZ	TYR	D	86	4,639	6,455	2,364	1,00	34,99	D	C
ATOM	10777	OH	TYR	D	86	4,339	5,346	3,115	1,00	34,59	D	O
ATOM	10779	CE2	TYR	D	86	4,280	7,719	2,769	1,00	34,41	D	c
ATOM	10781	CD2	TYR	D	86	4,623	8,807	1,961	1,00	37,03	D	C
ATOM	10783	C	TYR	D	86	7,523	11,276	-0,850	1,00	35,89	D	C
ATOM	10784	O	TYR	D	86	6,965	12,365	-0,876	1,00	35,81	D	O
ATOM	10786	N	TYR	D	87	8,476	10,899	-1,696	1,00	35,68	D	N
ATOM	10787	CA	TYR	D	87	9,048	11,769	-2,693	1,00	35,58	D	C
ATOM	10789	CB	TYR	D	87	10,547	11,900	-2,429	1,00	34,87	D	C
ATOM	10792	CG	TYR	D	87	10,918	12,637	-1,161	1,00	31,39	D	C
ATOM	10793	CD1	TYR	D	87	11,160	14,010	-1,179	1,00	29,39	D	C
ATOM	10795	CE1	TYR	D	87	11,524	14,694	-0,011	1,00	31,27	D	C
ATOM	10797	CZ	TYR	D	87	11,653	13,989	1,173	1,00	30,60	D	C
ATOM	10798	OH	TYR	D	87	12,013	14,634	2,340	1,00	35,88	D	O
ATOM	10800	CE2	TYR	D	87	11,450	12,622	1,193	1,00	31,25	D	C
ATOM	10802	CD2	TYR	D	87	11,083	11,956	0,031	1,00	29,33	D	C
ATOM	10804	C	TYR	D	87	8,889	11,163	-4,096	1,00	36,66	D	C
ATOM	10805	O	TYR	D	87	9,072	9,963	-4,281	1,00	35,17	D	O
ATOM	10807	N	CYS	D	88	8,583	11,999	-5,076	1,00	37,88	D	N
ATOM	10808	CA	CYS	D	88	8,621	11,552	-6,452	1,00	39,63	D	C
ATOM	10810	CB	CYS	D	88	7,456	12,091	-7,295	1,00	40,24	D	C
ATOM	10813	SG	CYS	D	88	7,301	13,896	-7,274	1,00	43,57	D	s
ATOM	10815	C	CYS	D	88	9,916	12,066	-6,995	1,00	39,60	D	C
ATOM	10816	O	CYS	D	88	10,494	13,006	-6,461	1,00	39,61	D	O
ATOM	10818	N	GLY	D	89	10,372	11,418	-8,057	1,00	40,26	D	N
ATOM	10819	CA	GLY	D	89	11,554	11,841	-8,775	1,00	40,16	D	C
ATOM	10822	C	GLY	D	89	11,483	11,380	-10,200	1,00	39,68	D	C
ATOM	10823	O	GLY	D	89	10,719	10,500	-10,525	1,00	40,12	D	O
ATOM	10825	N	THR	D	90	12,274	12,005	-11,051	1,00	39,91	D	N
ATOM	10826	CA	THR	D	90	12,352	11,618	-12,440	1,00	40,09	D	C
ATOM	10828	CB	THR	D	90	11,149	12,195	-13,285	1,00	40,47	D	C
ATOM	10830	OG1	THR	D	90	11,174	11,643	-14,611	1,00	40,57	D	O
ATOM	10832	CG2	THR	D	90	11,205	13,741	-13,380	1,00	39,21	D	C
ATOM	10836	C	THR	D	90	13,685	12,136	-12,927	1,00	40,28	D	C
ATOM	10837	O	THR	D	90	14,548	12,471	-12,092	1,00	39,63	D	O
ATOM	10839	N	TRP	D	91	13,846	12,188	-14,261	1,00	39,91	D	N
ATOM	10840	CA	TRP	D	91	15,007	12,800	-14,914	1,00	40,08	D	C
ATOM	10842	CB	TRP	D	91	15,707	11,737	-15,780	1,00	40,09	D	C

ATOM	10845	CG	TRP	D	91	16,276	10,647	-14,909	1,00	38,30	D	C
ATOM	10846	CD1	TRP	D	91	15,606	9,574	-14,370	1,00	36,20	D	C
ATOM	10848	NE1	TRP	D	91	16,447	8,832	-13,603	1,00	35,63	D	N
ATOM	10850	CE2	TRP	D	91	17,684	9,427	-13,607	1,00	35,47	D	C
ATOM	10851	CD2	TRP	D	91	17,600	10,579	-14,419	1,00	35,46	D	C
ATOM	10852	CE3	TRP	D	91	18,741	11,354	-14,618	1,00	34,42	D	C
ATOM	10854	CZ3	TRP	D	91	19,908	10,964	-14,007	1,00	35,37	D	C
ATOM	10856	CH2	TRP	D	91	19,952	9,819	-13,192	1,00	31,90	D	C
ATOM	10858	CZ2	TRP	D	91	18,857	9,044	-12,982	1,00	31,29	D	C
ATOM	10860	C	TRP	D	91	14,593	14,015	-15,747	1,00	40,89	D	C
ATOM	10861	O	TRP	D	91	13,426	14,133	-16,144	1,00	41,10	D	O
ATOM	10863	N	ASP	D	92	15,522	14,939	-15,973	1,00	41,87	D	N
ATOM	10864	CA	ASP	D	92	15,261	16,041	-16,872	1,00	43,13	D	C
ATOM	10866	CB	ASP	D	92	15,504	17,391	-16,221	1,00	43,85	D	C
ATOM	10869	CG	ASP	D	92	15,237	18,545	-17,191	1,00	45,28	D	C
ATOM	10870	OD1	ASP	D	92	14,092	19,059	-17,198	1,00	47,08	D	O
ATOM	10871	OD2	ASP	D	92	16,157	18,897	-17,975	1,00	48,00	D	O
ATOM	10872	C	ASP	D	92	16,100	15,937	-18,139	1,00	43,83	D	C
ATOM	10873	O	ASP	D	92	17,334	15,940	-18,086	1,00	43,72	D	O
ATOM	10875	N	SER	D	93	15,411	15,905	-19,279	1,00	44,46	D	N
ATOM	10876	CA	SER	D	93	16,047	15,695	-20,574	1,00	45,28	D	C
ATOM	10878	CB	SER	D	93	15,003	15,339	-21,631	1,00	45,26	D	C
ATOM	10881	OG	SER	D	93	14,554	14,001	-21,426	1,00	46,87	D	O
ATOM	10883	C	SER	D	93	16,857	16,885	-21,036	1,00	45,64	D	C
ATOM	10884	O	SER	D	93	17,827	16,706	-21,754	1,00	46,24	D	O
ATOM	10886	N	ARG	D	94	16,480	18,095	-20,632	1,00	46,04	D	N
ATOM	10887	CA	ARG	D	94	17,248	19,277	-21,028	1,00	46,36	D	C
ATOM	10889	CB	ARG	D	94	16,445	20,580	-20,837	1,00	46,66	D	C
ATOM	10898	C	ARG	D	94	18,568	19,325	-20,255	1,00	46,19	D	C
ATOM	10899	O	ARG	D	94	19,625	19,579	-20,845	1,00	46,59	D	O
ATOM	10901	N	LEU	D	95	18,518	19,072	-18,944	1,00	46,06	D	N
ATOM	10902	CA	LEU	D	95	19,718	19,207	-18,073	1,00	45,31	D	C
ATOM	10904	CB	LEU	D	95	19,309	19,735	-16,695	1,00	45,55	D	C
ATOM	10907	CG	LEU	D	95	19,267	21,234	-16,312	1,00	45,87	D	C
ATOM	10909	CD1	LEU	D	95	19,556	22,193	-17,450	1,00	46,37	D	C
ATOM	10913	CD2	LEU	D	95	17,920	21,540	-15,653	1,00	45,57	D	C
ATOM	10917	C	LEU	D	95	20,483	17,877	-17,934	1,00	44,71	D	C
ATOM	10918	O	LEU	D	95	21,694	17,860	-17,769	1,00	45,54	D	0
ATOM	10920	N	GLY	D	95A	19,775	16,762	-18,002	1,00	43,80	D	N
ATOM	10921	CA	GLY	D	95A	20,420	15,461	-17,974	1,00	42,96	D	C
ATOM	10924	C	GLY	D	95A	20,815	15,017	-16,580	1,00	42,36	D	C
ATOM	10925	O	GLY	D	95A	21,826	14,315	-16,413	1,00	42,49	D	O
ATOM	10927	N	ILE	D	95B	20,013	15,412	-15,586	1,00	41,07	D	N
ATOM	10928	CA	ILE	D	95B	20,213	15,028	-14,194	1,00	39,41	D	C
ATOM	10930	CB	ILE	D	95B	20,728	16,227	-13,373	1,00	39,90	D	C
ATOM	10932	CG1	ILE	D	95B	19,626	17,306	-13,219	1,00	39,80	D	C
ATOM	10935	CD1	ILE	D	95B	20,100	18,638	-12,620	1,00	38,35	D	C
ATOM	10939	CG2	ILE	D	95B	22,051	16,744	-14,017	1,00	39,84	D	C
ATOM	10943	C	ILE	D	95B	18,899	14,539	-13,631	1,00	38,30	D	C
ATOM	10944	O	ILE	D	95B	17,866	14,754	-14,246	1,00	37,72	D	O
ATOM	10946	N	ALA	D	96	18,946	13,862	-12,482	1,00	37,03	D	N
ATOM	10947	CA	ALA	D	96	17,739	13,473	-11,742	1,00	36,26	D	C
ATOM	10949	CB	ALA	D	96	18,073	12,449	-10,692	1,00	36,15	D	C
ATOM	10953	C	ALA	D	96	17,122	14,676	-11,059	1,00	35,64	D	C
ATOM	10954	O	ALA	D	96	17,816	15,609	-10,745	1,00	34,12	D	O
ATOM	10956	N	VAL	D	97	15,820	14,615	-10,796	1,00	35,97	D	N
ATOM	10957	CA	VAL	D	97	15,128	15,637	-10,032	1,00	36,36	D	C
ATOM	10959	CB	VAL	D	97	14,381	16,667	-10,923	1,00	36,79	D	C
ATOM	10961	CG1	VAL	D	97	15,371	17,600	-11,629	1,00	36,74	D	C
ATOM	10965	CG2	VAL	D	97	13,467	15,966	-11,928	1,00	37,40	D	C

ATOM	10969	C	VAL	D	97	14,170	15,002	-9,051	1,00	36,98	D	C
ATOM	10970	O	VAL	D	97	13,774	13,852	-9,203	1,00	36,89	D	O
ATOM	10972	N	PHE	D	98	13,819	15,751	-8,009	1,00	37,80	D	N
ATOM	10973	CA	PHE	D	98	12,932	15,239	-6,985	1,00	37,95	D	C
ATOM	10975	CB	PHE	D	98	13,639	15,134	-5,631	1,00	37,94	D	C
ATOM	10978	CG	PHE	D	98	14,642	14,012	-5,540	1,00	34,68	D	C
ATOM	10979	CD1	PHE	D	98	14,225	12,706	-5,430	1,00	32,27	D	C
ATOM	10981	CE1	PHE	D	98	15,124	11,689	-5,326	1,00	31,34	D	C
ATOM	10983	CZ	PHE	D	98	16,474	11,964	-5,342	1,00	31,68	D	C
ATOM	10985	CE2	PHE	D	98	16,905	13,254	-5,433	1,00	32,93	D	C
ATOM	10987	CD2	PHE	D	98	15,986	14,277	-5,530	1,00	33,15	D	C
ATOM	10989	C	PHE	D	98	11,795	16,192	-6,799	1,00	38,99	D	C
ATOM	10990	O	PHE	D	98	11,911	17,380	-7,091	1,00	39,22	D	O
ATOM	10992	N	GLY	D	99	10,707	15,670	-6,250	1,00	39,52	D	N
ATOM	10993	CA	GLY	D	99	9,702	16,534	-5,657	1,00	40,03	D	C
ATOM	10996	C	GLY	D	99	10,124	16,906	-4,256	1,00	39,81	D	C
ATOM	10997	O	GLY	D	99	11,142	16,451	-3,773	1,00	39,12	D	O
ATOM	10999	N	GLY	D	100	9,305	17,719	-3,605	1,00	40,22	D	N
ATOM	11000	CA	GLY	D	100	9,651	18,325	-2,328	1,00	40,25	D	C
ATOM	11003	C	GLY	D	100	9,257	17,501	-1,126	1,00	40,59	D	C
ATOM	11004	O	GLY	D	100	9,504	17,903	-0,001	1,00	41,29	D	O
ATOM	11006	N	GLY	D	101	8,639	16,354	-1,349	1,00	40,51	D	N
ATOM	11007	CA	GLY	D	101	8,241	15,479	-0,259	1,00	40,56	D	C
ATOM	11010	C	GLY	D	101	6,798	15,693	0,160	1,00	41,03	D	C
ATOM	11011	O	GLY	D	101	6,263	16,807	0,074	1,00	40,76	D	O
ATOM	11013	N	THR	D	102	6,170	14,619	0,613	1,00	41,27	D	N
ATOM	11014	CA	THR	D	102	4,858	14,698	1,204	1,00	42,08	D	C
ATOM	11016	CB	THR	D	102	3,784	14,105	0,300	1,00	41,86	D	C
ATOM	11018	OG1	THR	D	102	3,777	14,805	-0,947	1,00	41,36	D	O
ATOM	11020	CG2	THR	D	102	2,443	14,222	0,968	1,00	40,10	D	C
ATOM	11024	C	THR	D	102	4,851	13,884	2,470	1,00	43,45	D	C
ATOM	11025	O	THR	D	102	5,117	12,681	2,436	1,00	43,03	D	O
ATOM	11027	N	GLN	D	103	4,542	14,544	3,583	1,00	44,87	D	N
ATOM	11028	CA	GLN	D	103	4,424	13,852	4,860	1,00	46,57	D	C
ATOM	11030	CB	GLN	D	103	4,654	14,788	6,062	1,00	46,87	D	C
ATOM	11033	CG	GLN	D	103	4,774	14,022	7,408	1,00	49,00	D	C
ATOM	11036	CD	GLN	D	103	4,721	14,918	8,652	1,00	52,25	D	C
ATOM	11037	OE1	GLN	D	103	4,056	15,962	8,665	1,00	55,91	D	0
ATOM	11038	NE2	GLN	D	103	5,413	14,499	9,709	1,00	53,97	D	N
ATOM	11041	C	GLN	D	103	3,041	13,232	4,935	1,00	46,85	D	C
ATOM	11042	O	GLN	D	103	2,042	13,880	4,663	1,00	45,84	D	O
ATOM	11044	N	LEU	D	104	3,010	11,961	5,294	1,00	48,40	D	N
ATOM	11045	CA	LEU	D	104	1,772	11,226	5,390	1,00	49,61	D	C
ATOM	11047	CB	LEU	D	104	1,868	9,909	4,622	1,00	49,50	D	C
ATOM	11050	CG	LEU	D	104	0,633	8,980	4,597	1,00	50,41	D	C
ATOM	11052	CD1	LEU	D	104	0,630	8,101	3,335	1,00	49,62	D	C
ATOM	11056	CD2	LEU	D	104	0,543	8,083	5,855	1,00	49,72	D	C
ATOM	11060	C	LEU	D	104	1,494	10,983	6,859	1,00	50,28	D	C
ATOM	11061	O	LEU	D	104	2,316	10,400	7,560	1,00	50,71	D	O
ATOM	11063	N	THR	D	105	0,342	11,449	7,321	1,00	51,48	D	N
ATOM	11064	CA	THR	D	105	-0,090	11,217	8,691	1,00	52,38	D	C
ATOM	11066	CB	THR	D	105	-0,592	12,515	9,334	1,00	52,75	D	C
ATOM	11068	OG1	THR	D	105	0,386	13,546	9,130	1,00	52,70	D	O
ATOM	11070	CG2	THR	D	105	-0,837	12,311	10,835	1,00	53,13	D	C
ATOM	11074	C	THR	D	105	-1,216	10,214	8,640	1,00	52,91	D	C
ATOM	11075	O	THR	D	105	-2,144	10,361	7,838	1,00	52,87	D	O
ATOM	11077	N	VAL	D	106	-1,129	9,187	9,476	1,00	53,93	D	N
ATOM	11078	CA	VAL	D	106	-2,203	8,205	9,595	1,00	54,84	D	C
ATOM	11080	CB	VAL	D	106	-1,635	6,795	9,803	1,00	54,87	D	C
ATOM	11082	CG1	VAL	D	106	-2,714	5,856	10,319	1,00	55,86	D	C

ATOM	11086	CG2	VAL	D	106	-1,029	6,279	8,494	1,00	55,85	D	C
ATOM	11090	C	VAL	D	106	-3,118	8,621	10,763	1,00	55,52	D	C
ATOM	11091	O	VAL	D	106	-2,719	8,535	11,937	1,00	55,41	D	O
ATOM	11093	N	LEU	D	106A	-4,334	9,071	10,431	1,00	56,04	D	N
ATOM	11094	CA	LEU	D	106A	-5,261	9,653	11,429	1,00	56,61	D	C
ATOM	11096	CB	LEU	D	106A	-6,431	10,400	10,739	1,00	56,67	D	C
ATOM	11099	CG	LEU	D	106A	-6,049	11,714	10,026	1,00	57,60	D	C
ATOM	11101	CD1	LEU	D	106A	-7,233	12,344	9,261	1,00	57,67	D	C
ATOM	11105	CD2	LEU	D	106A	-5,434	12,740	10,995	1,00	57,57	D	C
ATOM	11109	C	LEU	D	106A	-5,810	8,672	12,472	1,00	56,47	D	C
ATOM	11110	O	LEU	D	106A	-5,662	7,448	12,362	1,00	56,34	D	O
ATOM	11112	N	GLY	D	107	-6,402	9,253	13,519	1,00	56,89	D	N
ATOM	11113	CA	GLY	D	107	-7,136	8,509	14,537	1,00	56,71	D	C
ATOM	11116	C	GLY	D	107	-6,304	7,822	15,601	1,00	56,68	D	C
ATOM	11117	O	GLY	D	107	-6,835	6,982	16,339	1,00	57,54	D	O
ATOM	11119	N	GLN	D	108	-5,012	8,143	15,699	1,00	56,26	D	N
ATOM	11120	CA	GLN	D	108	-4,237	7,697	16,859	1,00	55,43	D	C
ATOM	11122	CB	GLN	D	108	-2,729	7,855	16,643	1,00	55,87	D	C
ATOM	11129	C	GLN	D	108	-4,740	8,541	18,043	1,00	54,62	D	C
ATOM	11130	O	GLN	D	108	-5,I11	9,714	17,860	1,00	53,34	D	O
ATOM	11132	N	PRO	D	109	-4,768	7,937	19,245	1,00	53,46	D	N
ATOM	11133	CA	PRO	D	109	-5,449	8,503	20,409	1,00	53,31	D	C
ATOM	11135	CB	PRO	D	109	-5,500	7,323	21,395	1,00	53,58	D	C
ATOM	11138	CG	PRO	D	109	-4,298	6,487	21,049	1,00	53,76	D	C
ATOM	11141	CD	PRO	D	109	-4,073	6,673	19,563	1,00	54,30	D	C
ATOM	11144	C	PRO	D	109	-4,732	9,698	21,037	1,00	52,06	D	C
ATOM	11145	O	PRO	D	109	-3,516	9,665	21,213	1,00	51,73	D	O
ATOM	11146	N	LYS	D	110	-5,486	10,740	21,370	1,00	50,71	D	N
ATOM	11147	CA	LYS	D	110	-4,898	11,900	22,037	1,00	50,05	D	C
ATOM	11149	CB	LYS	D	110	-5,923	12,999	22,291	1,00	50,22	D	C
ATOM	11152	CG	LYS	D	110	-6,203	13,863	21,069	1,00	52,22	D	C
ATOM	11155	CD	LYS	D	110	-7,372	14,824	21,305	1,00	54,89	D	C
ATOM	11158	CE	LYS	D	110	-7,031	15,913	22,343	1,00	56,16	D	C
ATOM	11161	NZ	LYS	D	110	-8,155	16,878	22,536	1,00	54,50	D	N
ATOM	11165	C	LYS	D	110	-4,218	11,514	23,341	1,00	48,52	D	C
ATOM	11166	O	LYS	D	110	-4,646	10,597	24,033	1,00	48,37	D	O
ATOM	11168	N	ALA	D	111	-3,108	12,190	23,623	1,00	47,23	D	N
ATOM	11169	CA	ALA	D	111	-2,424	12,084	24,905	1,00	46,10	D	C
ATOM	11171	CB	ALA	D	111	-1,226	11,179	24,797	1,00	46,02	D	C
ATOM	11175	C	ALA	D	111	-2,024	13,509	25,346	1,00	45,04	D	C
ATOM	11176	O	ALA	D	111	-1,507	14,317	24,544	1,00	44,69	D	O
ATOM	11178	N	ALA	D	112	-2,321	13,842	26,598	1,00	43,09	D	N
ATOM	11179	CA	ALA	D	112	-2,012	15,179	27,112	1,00	41,82	D	C
ATOM	11181	CB	ALA	D	112	-2,995	15,578	28,252	1,00	41,48	D	C
ATOM	11185	C	ALA	D	112	-0,553	15,228	27,596	1,00	40,49	D	C
ATOM	11186	O	ALA	D	112	-0,037	14,259	28,175	1,00	39,93	D	O
ATOM	11188	N	PRO	D	113	0,112	16,368	27,381	1,00	39,14	D	N
ATOM	11189	CA	PRO	D	113	1,514	16,437	27,776	1,00	39,29	D	C
ATOM	11191	CB	PRO	D	113	1,978	17,797	27,226	1,00	38,90	D	C
ATOM	11194	CG	PRO	D	113	0,735	18,603	27,095	1,00	39,72	D	C
ATOM	11197	CD	PRO	D	113	-0,387	17,643	26,845	1,00	39,13	D	C
ATOM	11200	C	PRO	D	113	1,698	16,397	29,272	1,00	38,53	D	C
ATOM	11201	O	PRO	D	113	1,023	17,126	29,983	1,00	38,87	D	O
ATOM	11202	N	SER	D	114	2,612	15,567	29,740	1,00	37,69	D	N
ATOM	11203	CA	SER	D	114	3,089	15,691	31,103	1,00	37,63	D	C
ATOM	11205	CB	SER	D	114	3,540	14,354	31,637	1,00	37,90	D	C
ATOM	11208	OG	SER	D	114	4,349	14,585	32,768	1,00	41,57	D	O
ATOM	11210	C	SER	D	114	4,226	16,738	31,151	1,00	36,68	D	C
ATOM	11211	O	SER	D	114	5,068	16,796	30,244	1,00	37,42	D	O
ATOM	11213	N	VAL	D	115	4,234	17,584	32,181	1,00	34,76	D	N

```
ATOM  11214  CA   VAL  D  115   5,118   18,734  32,213  1,00  33,30  D  C
ATOM  11216  CB   VAL  D  115   4,336   20,037  32,010  1,00  32,67  D  C
ATOM  11218  CG1  VAL  D  115   5,254   21,234  32,016  1,00  31,42  D  C
ATOM  11222  CG2  VAL  D  115   3,581   19,986  30,705  1,00  32,08  D  C
ATOM  11226  C    VAL  D  115   5,879   18,802  33,518  1,00  33,83  D  C
ATOM  11227  O    VAL  D  115   5,285   18,833  34,592  1,00  32,91  D  O
ATOM  11229  N    THR  D  116   7,207   18,850  33,411  1,00  34,09  D  N
ATOM  11230  CA   THR  D  116   8,074   18,978  34,563  1,00  33,79  D  C
ATOM  11232  CB   THR  D  116   8,881   17,736  34,729  1,00  33,81  D  C
ATOM  11234  OG1  THR  D  116   8,008   16,614  34,631  1,00  33,78  D  O
ATOM  11236  CG2  THR  D  116   9,572   17,745  36,092  1,00  35,09  D  C
ATOM  11240  C    THR  D  116   9,010   20,154  34,387  1,00  33,88  D  C
ATOM  11241  O    THR  D  116   9,677   20,282  33,353  1,00  34,24  D  O
ATOM  11243  N    LEU  D  117   9,082   20,995  35,408  1,00  32,87  D  N
ATOM  11244  CA   LEU  D  117   9,832   22,228  35,357  1,00  31,90  D  C
ATOM  11246  CB   LEU  D  117   8,875   23,385  35,460  1,00  31,65  D  C
ATOM  11249  CG   LEU  D  117   9,503   24,749  35,689  1,00  32,32  D  C
ATOM  11251  CD1  LEU  D  117  10,403   25,077  34,460  1,00  32,64  D  C
ATOM  11255  CD2  LEU  D  117   8,430   25,826  35,919  1,00  32,81  D  C
ATOM  11259  C    LEU  D  117  10,803   22,271  36,524  1,00  32,23  D  C
ATOM  11260  O    LEU  D  117  10,376   22,183  37,672  1,00  32,51  D  O
ATOM  11262  N    PHE  D  118  12,097   22,397  36,238  1,00  31,99  D  N
ATOM  11263  CA   PHE  D  118  13,111   22,477  37,266  1,00  32,19  D  C
ATOM  11265  CB   PHE  D  118  14,216   21,446  37,065  1,00  31,62  D  C
ATOM  11268  CG   PHE  D  118  13,780   20,022  37,212  1,00  31,42  D  C
ATOM  11269  CD1  PHE  D  118  13,688   19,432  38,476  1,00  32,57  D  C
ATOM  11271  CE1  PHE  D  118  13,305   18,127  38,619  1,00  32,84  D  C
ATOM  11273  CZ   PHE  D  118  13,022   17,363  37,483  1,00  34,39  D  C
ATOM  11275  CE2  PHE  D  118  13,126   17,952  36,214  1,00  31,51  D  C
ATOM  11277  CD2  PHE  D  118  13,488   19,262  36,100  1,00  30,25  D  C
ATOM  11279  C    PHE  D  118  13,745   23,873  37,218  1,00  33,19  D  C
ATOM  11280  O    PHE  D  118  14,007   24,386  36,130  1,00  33,74  D  O
ATOM  11282  N    PRO  D  119  14,000   24,489  38,400  1,00  33,14  D  N
ATOM  11283  CA   PRO  D  119  14,833   25,679  38,518  1,00  33,41  D  C
ATOM  11285  CB   PRO  D  119  14,490   26,206  39,936  1,00  33,56  D  C
ATOM  11288  CG   PRO  D  119  14,186   24,988  40,713  1,00  33,95  D  C
ATOM  11291  CD   PRO  D  119  13,558   23,997  39,720  1,00  33,70  D  C
ATOM  11294  C    PRO  D  119  16,336   25,370  38,427  1,00  33,13  D  C
ATOM  11295  O    PRO  D  119  16,740   24,211  38,405  1,00  32,34  D  O
ATOM  11296  N    PRO  D  120  17,173   26,408  38,450  1,00  33,80  D  N
ATOM  11297  CA   PRO  D  120  18,614   26,164  38,392  1,00  34,31  D  C
ATOM  11299  CB   PRO  D  120  19,196   27,560  38,243  1,00  34,10  D  C
ATOM  11302  CG   PRO  D  120  18,119   28,502  38,470  1,00  33,62  D  C
ATOM  11305  CD   PRO  D  120  16,832   27,828  38,315  1,00  33,62  D  C
ATOM  11308  C    PRO  D  120  19,146   25,470  39,639  1,00  35,15  D  C
ATOM  11309  O    PRO  D  120  18,731   25,809  40,715  1,00  35,74  D  O
ATOM  11310  N    SER  D  121  20,024   24,484  39,494  1,00  36,06  D  N
ATOM  11311  CA   SER  D  121  20,700   23,887  40,640  1,00  37,19  D  C
ATOM  11313  CB   SER  D  121  21,553   22,718  40,181  1,00  37,36  D  C
ATOM  11316  OG   SER  D  121  22,553   23,154  39,252  1,00  36,99  D  O
ATOM  11318  C    SER  D  121  21,606   24,901  41,356  1,00  38,58  D  C
ATOM  11319  O    SER  D  121  22,028   25,914  40,766  1,00  39,51  D  O
ATOM  11321  N    SER  D  122  21,951   24,644  42,613  1,00  39,15  D  N
ATOM  11322  CA   SER  D  122  22,922   25,538  43,271  1,00  39,73  D  C
ATOM  11324  CB   SER  D  122  22,958   25,343  44,802  1,00  39,96  D  C
ATOM  11327  OG   SER  D  122  22,954   23,976  45,159  1,00  41,00  D  O
ATOM  11329  C    SER  D  122  24,323   25,443  42,629  1,00  39,70  D  C
ATOM  11330  O    SER  D  122  25,008   26,460  42,493  1,00  39,22  D  O
ATOM  11332  N    GLU  D  123  24,729   24,247  42,200  1,00  40,25  D  N
ATOM  11333  CA   GLU  D  123  26,008   24,080  41,482  1,00  41,17  D  C
```

ATOM	11335	CB	GLU	D	123	26,150	22,681	40,879	1,00	41,59	D	C
ATOM	11338	CG	GLU	D	123	26,512	21,625	41,880	1,00	44,20	D	C
ATOM	11341	CD	GLU	D	123	26,927	20,295	41,277	1,00	45,58	D	C
ATOM	11342	OE1	GLU	D	123	26,441	19,280	41,835	1,00	49,93	D	O
ATOM	11343	OE2	GLU	D	123	27,750	20,259	40,319	1,00	44,71	D	O
ATOM	11344	C	GLU	D	123	26,178	25,064	40,348	1,00	40,95	D	C
ATOM	11345	O	GLU	D	123	27,252	25,651	40,199	1,00	40,94	D	O
ATOM	11347	N	GLU	D	124	25,123	25,212	39,546	1,00	40,90	D	N
ATOM	11348	CA	GLU	D	124	25,154	26,038	38,356	1,00	40,88	D	C
ATOM	11350	CB	GLU	D	124	23,913	25,813	37,457	1,00	40,80	D	C
ATOM	11353	CG	GLU	D	124	24,021	26,458	36,052	1,00	39,08	D	C
ATOM	11356	CD	GLU	D	124	22,733	26,391	35,220	1,00	38,89	D	C
ATOM	11357	OE1	GLU	D	124	21,672	25,995	35,753	1,00	33,93	D	O
ATOM	11358	OE2	GLU	D	124	22,781	26,786	34,027	1,00	38,32	D	O
ATOM	11359	C	GLU	D	124	25,204	27,486	38,734	1,00	41,26	D	C
ATOM	11360	O	GLU	D	124	25,869	28,269	38,076	1,00	41,90	D	O
ATOM	11362	N	LEU	D	125	24,450	27,867	39,743	1,00	41,84	D	N
ATOM	11363	CA	LEU	D	125	24,531	29,237	40,244	1,00	42,79	D	C
ATOM	11365	CB	LEU	D	125	23,459	29,520	41,293	1,00	42,48	D	C
ATOM	11368	CG	LEU	D	125	22,022	29,403	40,771	1,00	41,95	D	C
ATOM	11370	CD1	LEU	D	125	21,024	29,341	41,937	1,00	39,50	D	C
ATOM	11374	CD2	LEU	D	125	21,676	30,510	39,797	1,00	39,21	D	C
ATOM	11378	C	LEU	D	125	25,935	29,567	40,769	1,00	43,54	D	C
ATOM	11379	O	LEU	D	125	26,375	30,688	40,596	1,00	44,07	D	O
ATOM	11381	N	GLN	D	126	26,655	28,606	41,351	1,00	44,85	D	N
ATOM	11382	CA	GLN	D	126	28,076	28,839	41,703	1,00	46,31	D	C
ATOM	11384	CB	GLN	D	126	28,691	27,701	42,545	1,00	46,63	D	C
ATOM	11387	CG	GLN	D	126	28,856	28,019	44,068	1,00	48,55	D	C
ATOM	11390	CD	GLN	D	126	29,699	29,279	44,376	1,00	47,46	D	C
ATOM	11391	OE1	GLN	D	126	30,892	29,354	44,067	1,00	48,49	D	O
ATOM	11392	NE2	GLN	D	126	29,066	30,258	44,988	1,00	47,38	D	N
ATOM	11395	C	GLN	D	126	28,972	29,065	40,463	1,00	47,23	D	C
ATOM	11396	O	GLN	D	126	30,009	29,728	40,564	1,00	47,67	D	O
ATOM	11398	N	ALA	D	127	28,581	28,529	39,305	1,00	47,01	D	N
ATOM	11399	CA	ALA	D	127	29,283	28,819	38,055	1,00	47,00	D	C
ATOM	11401	CB	ALA	D	127	29,153	27,627	37,077	1,00	46,85	D	C
ATOM	11405	C	ALA	D	127	28,799	30,124	37,411	1,00	47,05	D	C
ATOM	11406	O	ALA	D	127	29,186	30,444	36,283	1,00	48,37	D	O
ATOM	11408	N	ASN	D	128	27,982	30,873	38,147	1,00	46,54	D	N
ATOM	11409	CA	ASN	D	128	27,329	32,114	37,695	1,00	46,73	D	C
ATOM	11411	CB	ASN	D	128	28,323	33,271	37,559	1,00	47,32	D	C
ATOM	11414	CG	ASN	D	128	27,663	34,640	37,833	1,00	50,17	D	C
ATOM	11415	OD1	ASN	D	128	27,003	34,838	38,864	1,00	55,62	D	O
ATOM	11416	ND2	ASN	D	128	27,823	35,578	36,903	1,00	54,72	D	N
ATOM	11419	C	ASN	D	128	26,406	32,016	36,454	1,00	45,83	D	C
ATOM	11420	O	ASN	D	128	26,216	32,989	35,692	1,00	45,97	D	O
ATOM	11422	N	LYS	D	129	25,755	30,862	36,323	1,00	44,41	D	N
ATOM	11423	CA	LYS	D	129	24,772	30,629	35,278	1,00	42,39	D	C
ATOM	11425	CB	LYS	D	129	25,321	29,541	34,359	1,00	42,66	D	C
ATOM	11428	CG	LYS	D	129	26,567	29,946	33,499	1,00	42,10	D	C
ATOM	11431	CD	LYS	D	129	27,721	28,858	33,559	1,00	42,79	D	C
ATOM	11434	CE	LYS	D	129	27,306	27,375	33,189	1,00	41,94	D	C
ATOM	11437	NZ	LYS	D	129	28,259	26,313	33,676	1,00	37,35	D	N
ATOM	11441	C	LYS	D	129	23,466	30,186	35,931	1,00	41,43	D	C
ATOM	11442	O	LYS	D	129	23,486	29,599	37,012	1,00	41,89	D	O
ATOM	11444	N	ALA	D	130	22,336	30,481	35,286	1,00	39,79	D	N
ATOM	11445	CA	ALA	D	130	21,023	29,992	35,710	1,00	38,00	D	C
ATOM	11447	CB	ALA	D	130	20,267	31,098	36,385	1,00	37,82	D	C
ATOM	11451	C	ALA	D	130	20,212	29,454	34,512	1,00	36,36	D	C
ATOM	11452	O	ALA	D	130	19,899	30,184	33,596	1,00	35,68	D	O

ATOM	11454	N	THR	D	131	19,877	28,171	34,524	1,00	35,17	D	N
ATOM	11455	CA	THR	D	131	18,989	27,615	33,492	1,00	33,26	D	C
ATOM	11457	CB	THR	D	131	19,700	26,511	32,695	1,00	33,20	D	C
ATOM	11459	OG1	THR	D	131	20,971	26,974	32,243	1,00	30,97	D	0
ATOM	11461	CG2	THR	D	131	18,841	26,044	31,504	1,00	30,92	D	C
ATOM	11465	C	THR	D	131	17,718	26,987	34,096	1,00	32,72	D	C
ATOM	11466	O	THR	D	131	17,814	26,082	34,945	1,00	31,76	D	O
ATOM	11468	N	LEU	D	132	16,545	27,429	33,628	1,00	31,79	D	N
ATOM	11469	CA	LEU	D	132	15,286	26,759	33,958	1,00	31,57	D	C
ATOM	11471	CB	LEU	D	132	14,135	27,748	34,030	1,00	31,61	D	C
ATOM	11474	CG	LEU	D	132	14,019	28,633	35,290	1,00	33,15	D	C
ATOM	11476	CD1	LEU	D	132	15,283	29,348	35,516	1,00	32,29	D	C
ATOM	11480	CD2	LEU	D	132	12,889	29,627	35,112	1,00	30,76	D	C
ATOM	11484	C	LEU	D	132	14,983	25,739	32,868	1,00	31,50	D	C
ATOM	11485	O	LEU	D	132	15,060	26,063	31,682	1,00	31,63	D	O
ATOM	11487	N	VAL	D	133	14,603	24,538	33,273	1,00	30,95	D	N
ATOM	11488	CA	VAL	D	133	14,424	23,395	32,388	1,00	31,08	D	C
ATOM	11490	CB	VAL	D	133	15,300	22,262	32,858	1,00	30,69	D	C
ATOM	11492	CG1	VAL	D	133	15,172	21,070	31,941	1,00	30,13	D	C
ATOM	11496	CG2	VAL	D	133	16,746	22,745	32,967	1,00	32,01	D	C
ATOM	11500	C	VAL	D	133	12,954	22,913	32,380	1,00	31,46	D	C
ATOM	11501	O	VAL	D	133	12,453	22,381	33,385	1,00	31,87	D	0
ATOM	11503	N	CYS	D	134	12,250	23,158	31,279	1,00	31,37	D	N
ATOM	11504	CA	CYS	D	134	10,866	22,714	31,120	1,00	30,92	D	C
ATOM	11506	CB	CYS	D	134	10,009	23,839	30,570	1,00	31,21	D	C
ATOM	11509	SG	CYS	D	134	8,166	23,524	30,709	1,00	29,39	D	S
ATOM	11511	C	CYS	D	134	10,817	21,519	30,187	1,00	31,27	D	C
ATOM	11512	O	CYS	D	134	11,042	21,676	28,987	1,00	31,91	D	O
ATOM	11514	N	LEU	D	135	10,524	20,344	30,748	1,00	30,86	D	N
ATOM	11515	CA	LEU	D	135	10,408	19,098	30,023	1,00	30,75	D	C
ATOM	11517	CB	LEU	D	135	11,149	18,021	30,792	1,00	30,32	D	C
ATOM	11520	CG	LEU	D	135	12,563	18,459	31,156	1,00	28,97	D	C
ATOM	11522	CD1	LEU	D	135	13,190	17,361	31,936	1,00	32,37	D	C
ATOM	11526	CD2	LEU	D	135	13,399	18,810	29,927	1,00	27,45	D	C
ATOM	11530	C	LEU	D	135	8,938	18,682	29,780	1,00	32,28	D	C
ATOM	11531	O	LEU	D	135	8,120	18,667	30,713	1,00	32,86	D	0
ATOM	11533	N	VAL	D	136	8,624	18,331	28,531	1,00	32,61	D	N
ATOM	11534	CA	VAL	D	136	7,283	18,041	28,092	1,00	33,55	D	C
ATOM	11536	CB	VAL	D	136	6,799	19,077	27,077	1,00	33,45	D	C
ATOM	11538	CG1	VAL	D	136	5,295	18,956	26,871	1,00	32,49	D	C
ATOM	11542	CG2	VAL	D	136	7,194	20,485	27,505	1,00	31,23	D	C
ATOM	11546	C	VAL	D	136	7,235	16,674	27,422	1,00	35,80	D	C
ATOM	11547	O	VAL	D	136	7,898	16,471	26,392	1,00	36,79	D	0
ATOM	11549	N	SER	D	137	6,466	15,728	27,966	1,00	37,09	D	N
ATOM	11550	CA	SER	D	137	6,488	14,389	27,398	1,00	38,98	D	C
ATOM	11552	CB	SER	D	137	7,437	13,496	28,187	1,00	39,08	D	C
ATOM	11555	OG	SER	D	137	6,979	13,276	29,500	1,00	41,74	D	O
ATOM	11557	C	SER	D	137	5,154	13,695	27,264	1,00	40,55	D	C
ATOM	11558	O	SER	D	137	4,171	14,026	27,943	1,00	41,63	D	O
ATOM	11560	N	ASP	D	138	5,152	12,705	26,374	1,00	41,94	D	N
ATOM	11561	CA	ASP	D	138	4,076	11,740	26,215	1,00	42,94	D	C
ATOM	11563	CB	ASP	D	138	3,802	11,002	27,544	1,00	43,73	D	C
ATOM	11566	CG	ASP	D	138	4,811	9,889	27,803	1,00	47,39	D	C
ATOM	11567	OD1	ASP	D	138	5,098	9,135	26,838	1,00	51,98	D	O
ATOM	11568	OD2	ASP	D	138	5,290	9,736	28,958	1,00	52,60	D	O
ATOM	11569	C	ASP	D	138	2,823	12,363	25,649	1,00	42,76	D	C
ATOM	11570	O	ASP	D	138	1,737	11,960	25,993	1,00	43,16	D	O
ATOM	11572	N	PHE	D	139	2,987	13,323	24,746	1,00	42,98	D	N
ATOM	11573	CA	PHE	D	139	1,856	13,971	24,136	1,00	43,17	D	C
ATOM	11575	CB	PHE	D	139	1,941	15,488	24,266	1,00	42,85	D	C

ATOM	11578	CG	PHE	D	139	3,132	16,126	23,593	1,00	42,67	D	C
ATOM	11579	CD1	PHE	D	139	4,331	16,288	24,280	1,00	42,33	D	C
ATOM	11581	CE1	PHE	D	139	5,421	16,904	23,692	1,00	41,73	D	C
ATOM	11583	CZ	PHE	D	139	5,323	17,420	22,400	1,00	43,07	D	C
ATOM	11585	CE2	PHE	D	139	4,114	17,297	21,702	1,00	44,76	D	C
ATOM	11587	CD2	PHE	D	139	3,021	16,659	22,310	1,00	43,21	D	C
ATOM	11589	C	PHE	D	139	1,623	13,543	22,671	1,00	44,39	D	C
ATOM	11590	O	PHE	D	139	2,559	13,151	21,949	1,00	43,52	D	O
ATOM	11592	N	TYR	D	140	0,351	13,608	22,270	1,00	45,00	D	N
ATOM	11593	CA	TYR	D	140	-0,074	13,280	20,912	1,00	46,04	D	C
ATOM	11595	CB	TYR	D	140	-0,306	11,777	20,705	1,00	45,71	D	C
ATOM	11598	CG	TYR	D	140	-0,513	11,501	19,234	1,00	49,04	D	C
ATOM	11599	CD1	TYR	D	140	0,554	11,127	18,418	1,00	51,02	D	C
ATOM	11601	CE1	TYR	D	140	0,364	10,917	17,038	1,00	53,13	D	C
ATOM	11603	CZ	TYR	D	140	-0,900	11,101	16,473	1,00	53,35	D	C
ATOM	11604	OH	TYR	D	140	-1,102	10,917	15,124	1,00	54,96	D	0
ATOM	11606	CE2	TYR	D	140	-1,965	11,494	17,268	1,00	52,48	D	C
ATOM	11608	CD2	TYR	D	140	-1,766	11,703	18,632	1,00	50,61	D	C
ATOM	11610	C	TYR	D	140	-1,344	14,064	20,556	1,00	46,36	D	C
ATOM	11611	O	TYR	D	140	-2,297	14,080	21,326	1,00	46,13	D	0
ATOM	11613	N	PRO	D	141	-1,369	14,693	19,375	1,00	47,10	D	N
ATOM	11614	CA	PRO	D	141	-0,335	14,728	18,325	1,00	47,85	D	C
ATOM	11616	CB	PRO	D	141	-1,077	15,316	17,119	1,00	47,97	D	C
ATOM	11619	CG	PRO	D	141	-2,158	16,166	17,720	1,00	48,27	D	C
ATOM	11622	CD	PRO	D	141	-2,574	15,442	18,990	1,00	47,55	D	C
ATOM	11625	C	PRO	D	141	0,877	15,591	18,697	1,00	48,31	D	C
ATOM	11626	O	PRO	D	141	0,905	16,192	19,770	1,00	48,54	D	0
ATOM	11627	N	GLY	D	142	1,882	15,634	17,826	1,00	48,65	D	N
ATOM	11628	CA	GLY	D	142	3,167	16,259	18,152	1,00	48,40	D	C
ATOM	11631	C	GLY	D	142	3,240	17,718	17,769	1,00	48,52	D	C
ATOM	11632	O	GLY	D	142	4,099	18,119	16,968	1,00	49,95	D	O
ATOM	11634	N	ALA	D	143	2,351	18,513	18,334	1,00	48,03	D	N
ATOM	11635	CA	ALA	D	143	2,329	19,936	18,095	1,00	47,74	D	C
ATOM	11637	CB	ALA	D	143	1,282	20,277	17,043	1,00	47,87	D	C
ATOM	11641	C	ALA	D	143	2,002	20,628	19,418	1,00	47,39	D	C
ATOM	11642	O	ALA	D	143	0,904	20,452	19,951	1,00	47,07	D	O
ATOM	11644	N	VAL	D	144	2,968	21,383	19,946	1,00	46,73	D	N
ATOM	11645	CA	VAL	D	144	2,798	22,137	21,183	1,00	46,17	D	C
ATOM	11647	CB	VAL	D	144	3,530	21,507	22,406	1,00	45,78	D	C
ATOM	11649	CG1	VAL	D	144	2,630	20,605	23,159	1,00	46,40	D	C
ATOM	11653	CG2	VAL	D	144	4,790	20,783	22,003	1,00	45,77	D	C
ATOM	11657	C	VAL	D	144	3,364	23,506	21,018	1,00	45,76	D	C
ATOM	11658	O	VAL	D	144	4,300	23,698	20,251	1,00	46,66	D	O
ATOM	11660	N	THR	D	145	2,802	24,458	21,748	1,00	44,72	D	N
ATOM	11661	CA	THR	D	145	3,426	25,751	21,936	1,00	44,18	D	C
ATOM	11663	CB	THR	D	145	2,431	26,877	21,678	1,00	44,22	D	C
ATOM	11665	OG1	THR	D	145	2,264	27,007	20,265	1,00	46,91	D	O
ATOM	11667	CG2	THR	D	145	2,912	28,196	22,232	1,00	44,98	D	C
ATOM	11671	C	THR	D	145	3,950	25,776	23,373	1,00	43,14	D	C
ATOM	11672	O	THR	D	145	3,262	25,301	24,297	1,00	42,39	D	O
ATOM	11674	N	VAL	D	146	5,180	26,271	23,534	1,00	41,41	D	N
ATOM	11675	CA	VAL	D	146	5,760	26,518	24,842	1,00	40,56	D	C
ATOM	11677	CB	VAL	D	146	7,055	25,725	25,073	1,00	40,40	D	C
ATOM	11679	CG1	VAL	D	146	7,545	25,950	26,497	1,00	39,03	D	C
ATOM	11683	CG2	VAL	D	146	6,849	24,233	24,803	1,00	39,09	D	C
ATOM	11687	C	VAL	D	146	6,070	28,003	24,982	1,00	40,30	D	C
ATOM	11688	O	VAL	D	146	6,724	28,569	24,121	1,00	39,97	D	O
ATOM	11690	N	ALA	D	147	5,610	28,606	26,076	1,00	40,27	D	N
ATOM	11691	CA	ALA	D	147	5,889	30,005	26,398	1,00	40,69	D	C
ATOM	11693	CB	ALA	D	147	4,630	30,846	26,179	1,00	40,33	D	C

ATOM	11697	C	ALA	D	147	6,366	30,143	27,850	1,00	41,20	D	C
ATOM	11698	O	ALA	D	147	6,047	29,292	28,693	1,00	41,22	D	O
ATOM	11700	N	TRP	D	148	7,074	31,238	28,146	1,00	41,39	D	N
ATOM	11701	CA	TRP	D	148	7,609	31,491	29,466	1,00	41,82	D	C
ATOM	11703	CB	TRP	D	148	9,129	31,505	29,432	1,00	41,79	D	C
ATOM	11706	CG	TRP	D	148	9,782	30,188	29,214	1,00	39,07	D	C
ATOM	11707	CD1	TRP	D	148	10,084	29,624	28,015	1,00	37,53	D	C
ATOM	11709	NE1	TRP	D	148	10,722	28,431	28,198	1,00	37,41	D	N
ATOM	11711	CE2	TRP	D	148	10,864	28,205	29,538	1,00	37,15	D	C
ATOM	11712	CD2	TRP	D	148	10,280	29,297	30,213	1,00	37,74	D	C
ATOM	11713	CE3	TRP	D	148	10,299	29,315	31,610	1,00	36,33	D	C
ATOM	11715	CZ3	TRP	D	148	10,872	28,262	32,276	1,00	36,22	D	C
ATOM	11717	CH2	TRP	D	148	11,431	27,175	31,574	1,00	37,61	D	C
ATOM	11719	CZ2	TRP	D	148	11,437	27,133	30,208	1,00	37,27	D	C
ATOM	11721	C	TRP	D	148	7,157	32,815	30,032	1,00	43,46	D	C
ATOM	11722	O	TRP	D	148	7,007	33,795	29,303	1,00	43,86	D	O
ATOM	11724	N	LYS	D	149	6,945	32,848	31,344	1,00	45,33	D	N
ATOM	11725	CA	LYS	D	149	6,592	34,093	32,022	1,00	47,13	D	C
ATOM	11727	CB	LYS	D	149	5,122	34,102	32,464	1,00	47,72	D	C
ATOM	11730	CG	LYS	D	149	4,155	34,509	31,362	1,00	49,60	D	C
ATOM	11733	CD	LYS	D	149	2,797	33,815	31,471	1,00	52,03	D	C
ATOM	11736	CE	LYS	D	149	1,966	34,014	30,177	1,00	53,37	D	C
ATOM	11739	NZ	LYS	D	149	1,371	35,400	30,039	1,00	53,10	D	N
ATOM	11743	C	LYS	D	149	7,502	34,364	33,210	1,00	47,80	D	C
ATOM	11744	O	LYS	D	149	8,092	33,442	33,765	1,00	47,66	D	O
ATOM	11746	N	ALA	D	150	7,647	35,651	33,529	1,00	49,21	D	N
ATOM	11747	CA	ALA	D	150	8,294	36,129	34,755	1,00	50,47	D	C
ATOM	11749	CB	ALA	D	150	9,552	36,893	34,432	1,00	50,11	D	C
ATOM	11753	C	ALA	D	150	7,283	37,032	35,464	1,00	51,82	D	C
ATOM	11754	O	ALA	D	150	6,924	38,092	34,940	1,00	52,25	D	O
ATOM	11756	N	ASP	D	151	6,783	36,585	36,617	1,00	53,10	D	N
ATOM	11757	CA	ASP	D	151	5,736	37,303	37,342	1,00	54,38	D	C
ATOM	11759	CB	ASP	D	151	6,306	38,545	38,026	1,00	54,91	D	C
ATOM	11762	CG	ASP	D	151	7,469	38,224	38,905	1,00	56,72	D	C
ATOM	11763	OD1	ASP	D	151	7,559	37,063	39,370	1,00	59,24	D	O
ATOM	11764	OD2	ASP	D	151	8,296	39,133	39,119	1,00	60,32	D	O
ATOM	11765	C	ASP	D	151	4,616	37,732	36,431	1,00	54,75	D	C
ATOM	11766	O	ASP	D	151	4,236	38,901	36,431	1,00	54,23	D	O
ATOM	11768	N	GLY	D	152	4,118	36,790	35,633	1,00	55,83	D	N
ATOM	11769	CA	GLY	D	152	2,956	37,032	34,787	1,00	56,50	D	C
ATOM	11772	C	GLY	D	152	3,241	37,625	33,423	1,00	57,41	D	C
ATOM	11773	O	GLY	D	152	2,380	37,538	32,544	1,00	58,35	D	0
ATOM	11775	N	SER	D	153	4,431	38,216	33,237	1,00	57,81	D	N
ATOM	11776	CA	SER	D	153	4,826	38,864	31,970	1,00	57,75	D	C
ATOM	11778	CB	SER	D	153	5,798	40,014	32,238	1,00	57,94	D	C
ATOM	11781	OG	SER	D	153	5,180	41,063	32,945	1,00	58,44	D	0
ATOM	11783	C	SER	D	153	5,555	37,884	31,063	1,00	57,61	D	C
ATOM	11784	O	SER	D	153	6,392	37,131	31,549	1,00	57,85	D	0
ATOM	11786	N	PRO	D	154	5,291	37,924	29,739	1,00	57,13	D	N
ATOM	11787	CA	PRO	D	154	6,001	37,016	28,839	1,00	56,38	D	C
ATOM	11789	CB	PRO	D	154	5,364	37,286	27,472	1,00	56,53	D	C
ATOM	11792	CG	PRO	D	154	4,115	38,049	27,754	1,00	56,73	D	C
ATOM	11795	CD	PRO	D	154	4,399	38,830	28,994	1,00	57,24	D	C
ATOM	11798	C	PRO	D	154	7,479	37,331	28,780	1,00	55,85	D	C
ATOM	11799	O	PRO	D	154	7,866	38,501	28,861	1,00	56,07	D	O
ATOM	11800	N	VAL	D	155	8,289	36,283	28,680	1,00	54,95	D	N
ATOM	11801	CA	VAL	D	155	9,725	36,396	28,512	1,00	54,25	D	C
ATOM	11803	CB	VAL	D	155	10,490	35,686	29,658	1,00	54,25	D	C
ATOM	11805	CG1	VAL	D	155	11,984	35,711	29,410	1,00	54,24	D	C
ATOM	11809	CG2	VAL	D	155	10,173	36,318	30,996	1,00	54,06	D	C

```
ATOM  11813  C    VAL  D  155   10,064   35,708   27,194  1,00  53,87  D  C
ATOM  11814  O    VAL  D  155    9,688   34,558   26,986  1,00  53,16  D  O
ATOM  11816  N    LYS  D  156   10,764   36,424   26,316  1,00  53,51  D  N
ATOM  11817  CA   LYS  D  156   11,229   35,898   25,019  1,00  53,17  D  C
ATOM  11819  CB   LYS  D  156   10,771   36,830   23,885  1,00  52,94  D  C
ATOM  11826  C    LYS  D  156   12,762   35,717   24,971  1,00  52,44  D  C
ATOM  11827  O    LYS  D  156   13,271   34,753   24,369  1,00  52,57  D  0
ATOM  11829  N    VAL  D  157   13,497   36,626   25,601  1,00  51,40  D  N
ATOM  11830  CA   VAL  D  157   14,961   36,577   25,558  1,00  50,97  D  C
ATOM  11832  CB   VAL  D  157   15,587   37,951   25,935  1,00  51,18  D  C
ATOM  11834  CG1  VAL  D  157   15,244   38,348   27,377  1,00  52,05  D  C
ATOM  11838  CG2  VAL  D  157   17,081   37,936   25,723  1,00  52,02  D  C
ATOM  11842  C    VAL  D  157   15,489   35,452   26,454  1,00  50,04  D  C
ATOM  11843  O    VAL  D  157   15,064   35,314   27,605  1,00  50,98  D  O
ATOM  11845  N    GLY  D  158   16,378   34,625   25,914  1,00  48,43  D  N
ATOM  11846  CA   GLY  D  158   16,991   33,533   26,669  1,00  46,90  D  C
ATOM  11849  C    GLY  D  158   16,320   32,193   26,476  1,00  46,10  D  C
ATOM  11850  O    GLY  D  158   16,789   31,182   26,999  1,00  44,86  D  O
ATOM  11852  N    VAL  D  159   15,232   32,180   25,707  1,00  45,57  D  N
ATOM  11853  CA   VAL  D  159   14,479   30,964   25,458  1,00  45,25  D  C
ATOM  11855  CB   VAL  D  159   12,989   31,272   25,262  1,00  45,36  D  C
ATOM  11857  CG1  VAL  D  159   12,202   29,970   25,055  1,00  44,29  D  C
ATOM  11861  CG2  VAL  D  159   12,449   32,065   26,443  1,00  43,92  D  C
ATOM  11865  C    VAL  D  159   14,981   30,172   24,235  1,00  45,37  D  C
ATOM  11866  O    VAL  D  159   15,159   30,714   23,139  1,00  46,10  D  O
ATOM  11868  N    GLU  D  160   15,192   28,881   24,430  1,00  44,90  D  N
ATOM  11869  CA   GLU  D  160   15,515   27,979   23,339  1,00  44,76  D  C
ATOM  11871  CB   GLU  D  160   17,041   27,709   23,268  1,00  44,85  D  C
ATOM  11874  CG   GLU  D  160   17,824   28,803   22,408  1,00  46,95  D  C
ATOM  11877  CD   GLU  D  160   19,250   29,165   22,916  1,00  48,91  D  C
ATOM  11878  OE1  GLU  D  160   19,644   28,764   24,051  1,00  49,03  D  O
ATOM  11879  OE2  GLU  D  160   19,984   29,866   22,166  1,00  45,52  D  O
ATOM  11880  C    GLU  D  160   14,654   26,718   23,503  1,00  44,15  D  C
ATOM  11881  O    GLU  D  160   14,757   25,991   24,485  1,00  43,22  D  O
ATOM  11883  N    THR  D  161   13,761   26,504   22,545  1,00  43,89  D  N
ATOM  11884  CA   THR  D  161   12,822   25,398   22,593  1,00  43,94  D  C
ATOM  11886  CB   THR  D  161   11,407   25,908   22,439  1,00  44,31  D  C
ATOM  11888  OG1  THR  D  161   11,112   26,777   23,537  1,00  44,51  D  O
ATOM  11890  CG2  THR  D  161   10,427   24,734   22,375  1,00  44,26  D  C
ATOM  11894  C    THR  D  161   13,061   24,408   21,473  1,00  43,43  D  C
ATOM  11895  O    THR  D  161   13,263   24,780   20,338  1,00  43,26  D  O
ATOM  11897  N    THR  D  162   13,011   23,146   21,837  1,00  43,89  D  N
ATOM  11898  CA   THR  D  162   13,176   22,019   20,954  1,00  44,40  D  C
ATOM  11900  CB   THR  D  162   13,340   20,776   21,836  1,00  44,47  D  C
ATOM  11902  OG1  THR  D  162   14,726   20,399   21,898  1,00  45,68  D  O
ATOM  11904  CG2  THR  D  162   12,491   19,653   21,408  1,00  43,46  D  C
ATOM  11908  C    THR  D  162   11,949   21,887   20,066  1,00  45,57  D  C
ATOM  11909  O    THR  D  162   10,840   22,177   20,496  1,00  44,65  D  O
ATOM  11911  N    LYS  D  163   12,146   21,491   18,811  1,00  46,84  D  N
ATOM  11912  CA   LYS  D  163   11,022   21,010   18,001  1,00  47,85  D  C
ATOM  11914  CB   LYS  D  163   11,417   20,815   16,523  1,00  48,63  D  C
ATOM  11917  CG   LYS  D  163   11,811   22,109   15,762  1,00  51,65  D  C
ATOM  11920  CD   LYS  D  163   12,546   21,778   14,432  1,00  54,63  D  C
ATOM  11923  CE   LYS  D  163   13,274   23,004   13,837  1,00  56,90  D  C
ATOM  11926  NZ   LYS  D  163   14,467   23,498   14,646  1,00  58,35  D  N
ATOM  11930  C    LYS  D  163   10,559   19,671   18,601  1,00  47,28  D  C
ATOM  11931  O    LYS  D  163   11,368   18,922   19,128  1,00  46,00  D  O
ATOM  11933  N    PRO  D  164    9,256   19,369   18,513  1,00  47,97  D  N
ATOM  11934  CA   PRO  D  164    8,740   18,074   18,984  1,00  48,60  D  C
ATOM  11936  CB   PRO  D  164    7,262   18,111   18,590  1,00  48,36  D  C
```

ATOM	11939	CG	PRO	D	164	6,928	19,576	18,396	1,00	48,47	D	C
ATOM	11942	CD	PRO	D	164	8,197	20,237	17,960	1,00	48,06	D	C
ATOM	11945	C	PRO	D	164	9,410	16,910	18,285	1,00	49,59	D	C
ATOM	11946	O	PRO	D	164	9,644	16,999	17,090	1,00	49,42	D	O
ATOM	11947	N	SER	D	165	9,697	15,834	19,009	1,00	50,77	D	N
ATOM	11948	CA	SER	D	165	10,291	14,656	18,406	1,00	52,35	D	C
ATOM	11950	CB	SER	D	165	11,785	14,590	18,729	1,00	52,51	D	C
ATOM	11953	OG	SER	D	165	12,021	13,713	19,821	1,00	54,94	D	O
ATOM	11955	C	SER	D	165	9,612	13,380	18,896	1,00	53,17	D	C
ATOM	11956	O	SER	D	165	9,382	13,212	20,086	1,00	52,77	D	O
ATOM	11958	N	LYS	D	166	9,336	12,462	17,972	1,00	54,50	D	N
ATOM	11959	CA	LYS	D	166	8,606	11,236	18,,293	1,00	55,49	D	C
ATOM	11961	CB	LYS	D	166	8,335	10,421	17,021	1,00	55,97	D	C
ATOM	11964	CG	LYS	D	166	7,283	9,329	17,170	1,00	57,10	D	C
ATOM	11967	CD	LYS	D	166	6,788	8,816	15,807	1,00	59,01	D	C
ATOM	11970	CE	LYS	D	166	7,683	7,711	15,230	1,00	60,22	D	C
ATOM	11973	NZ	LYS	D	166	6,909	6,791	14,323	1,00	61,04	D	N
ATOM	11977	C	LYS	D	166	9,378	10,392	19,277	1,00	55,72	D	C
ATOM	11978	O	LYS	D	166	10,546	10,131	19,070	1,00	56,27	D	O
ATOM	11980	N	GLN	D	167	8,719	9,970	20,349	1,00	56,45	D	N
ATOM	11981	CA	GLN	D	167	9,323	9,094	21,340	1,00	56,84	D	C
ATOM	11983	CB	GLN	D	167	8,602	9,188	22,692	1,00	56,98	D	C
ATOM	11986	CG	GLN	D	167	8,611	10,576	23,361	1,00	57,36	D	C
ATOM	11989	CD	GLN	D	167	7,815	10,615	24,679	1,00	56,67	D	C
ATOM	11990	OE1	GLN	D	167	7,314	9,593	25,158	1,00	55,70	D	O
ATOM	11991	NE2	GLN	D	167	7,713	11,797	25,265	1,00	54,10	D	N
ATOM	11994	C	GLN	D	167	9,261	7,652	20,865	1,00	57,49	D	C
ATOM	11995	O	GLN	D	167	8,640	7,345	19,851	1,00	57,52	D	O
ATOM	11997	N	SER	D	168	9,927	6,795	21,633	1,00	58,28	D	N
ATOM	11998	CA	SER	D	168	9,928	5,341	21,504	1,00	58,93	D	C
ATOM	12000	CB	SER	D	168	10,552	4,774	22,797	1,00	58,99	D	C
ATOM	12003	OG	SER	D	168	10,626	3,367	22,818	1,00	60,16	D	O
ATOM	12005	C	SER	D	168	8,520	4,772	21,297	1,00	59,60	D	C
ATOM	12006	O	SER	D	168	8,298	3,904	20,429	1,00	59,79	D	O
ATOM	12008	N	ASN	D	170	7,573	5,298	22,084	1,00	59,67	D	N
ATOM	12009	CA	ASN	D	170	6,199	4,802	22,158	1,00	59,16	D	C
ATOM	12011	CB	ASN	D	170	5,712	4,947	23,600	1,00	59,57	D	C
ATOM	12014	CG	ASN	D	170	5,478	6,412	24,000	1,00	60,29	D	C
ATOM	12015	OD1	ASN	D	170	5,609	7,333	23,187	1,00	60,37	D	O
ATOM	12016	ND2	ASN	D	170	5,116	6,619	25,254	1,00	62,07	D	N
ATOM	12019	C	ASN	D	170	5,221	5,528	21,246	1,00	58,51	D	C
ATOM	12020	O	ASN	D	170	4,019	5,496	21,489	1,00	58,49	D	O
ATOM	12022	N	ASN	D	171	5,734	6,224	20,236	1,00	57,66	D	N
ATOM	12023	CA	ASN	D	171	4,915	6,995	19,274	1,00	57,01	D	C
ATOM	12025	CB	ASN	D	171	3,898	6,104	18,561	1,00	57,59	D	C
ATOM	12028	CG	ASN	D	171	4,558	4,978	17,785	1,00	60,12	D	C
ATOM	12029	OD1	ASN	D	171	5,150	5,192	16,715	1,00	64,15	D	O
ATOM	12030	ND2	ASN	D	171	4,454	3,766	18,317	1,00	61,69	D	N
ATOM	12033	C	ASN	D	171	4,218	8,265	19,799	1,00	55,54	D	C
ATOM	12034	O	ASN	D	171	3,606	9,001	19,018	1,00	54,88	D	O
ATOM	12036	N	LYS	D	172	4,317	8,537	21,097	1,00	54,12	D	N
ATOM	12037	CA	LYS	D	172	3,952	9,855	21,613	1,00	52,94	D	C
ATOM	12039	CB	LYS	D	172	3,468	9,742	23,066	1,00	52,82	D	C
ATOM	12046	C	LYS	D	172	5,189	10,763	21,453	1,00	51,63	D	C
ATOM	12047	O	LYS	D	172	6,292	10,270	21,234	1,00	51,75	D	O
ATOM	12049	N	TYR	D	173	5,004	12,074	21,530	1,00	49,83	D	N
ATOM	12050	CA	TYR	D	173	6,084	13,034	21,305	1,00	48,52	D	C
ATOM	12052	CB	TYR	D	173	5,563	14,190	20,451	1,00	48,93	D	C
ATOM	12055	CG	TYR	D	173	5,411	13,834	18,980	1,00	52,15	D	C
ATOM	12056	CD1	TYR	D	173	6,440	14,109	18,061	1,00	54,32	D	C

ATOM	12058	CE1	TYR	D	173	6,308	13,792	16,702	1,00	56,71	D	C
ATOM	12060	CZ	TYR	D	173	5,126	13,188	16,246	1,00	57,96	D	C
ATOM	12061	OH	TYR	D	173	4,985	12,861	14,921	1,00	58,69	D	O
ATOM	12063	CE2	TYR	D	173	4,091	12,904	17,139	1,00	57,15	D	C
ATOM	12065	CD2	TYR	D	173	4,239	13,232	18,501	1,00	55,10	D	C
ATOM	12067	C	TYR	D	173	6,718	13,595	22,593	1,00	46,53	D	C
ATOM	12068	O	TYR	D	173	6,110	13,547	23,676	1,00	45,78	D	O
ATOM	12070	N	ALA	D	174	7,945	14,119	22,456	1,00	43,83	D	N
ATOM	12071	CA	ALA	D	174	8,632	14,858	23,538	1,00	41,88	D	C
ATOM	12073	CB	ALA	D	174	9,702	14,020	24,201	1,00	41,08	D	C
ATOM	12077	C	ALA	D	174	9,203	16,182	23,028	1,00	40,23	D	C
ATOM	12078	O	ALA	D	174	9,412	16,375	21,829	1,00	40,66	D	O
ATOM	12080	N	ALA	D	175	9,396	17,112	23,947	1,00	37,82	D	N
ATOM	12081	CA	ALA	D	175	10,030	18,396	23,654	1,00	36,65	D	C
ATOM	12083	CB	ALA	D	175	9,060	19,348	22,987	1,00	35,92	D	C
ATOM	12087	C	ALA	D	175	10,584	19,015	24,948	1,00	35,67	D	C
ATOM	12088	O	ALA	D	175	10,236	18,556	26,044	1,00	35,62	D	O
ATOM	12090	N	SER	D	176	11,423	20,044	24,804	1,00	34,20	D	N
ATOM	12091	CA	SER	D	176	12,150	20,654	25,916	1,00	33,76	D	C
ATOM	12093	CB	SER	D	176	13,575	20,151	25,996	1,00	33,90	D	C
ATOM	12096	OG	SER	D	176	13,657	18,767	26,182	1,00	37,95	D	O
ATOM	12098	C	SER	D	176	12,229	22,127	25,603	1,00	33,49	D	C
ATOM	12099	0	SER	D	176	12,349	22,486	24,422	1,00	33,36	D	O
ATOM	12101	N	SER	D	177	12,171	22,962	26,640	1,00	32,74	D	N
ATOM	12102	CA	SER	D	177	12,469	24,390	26,530	1,00	32,58	D	C
ATOM	12104	CB	SER	D	177	11,222	25,217	26,545	1,00	32,36	D	C
ATOM	12107	OG	SER	D	177	11,505	26,574	26,261	1,00	34,79	D	O
ATOM	12109	C	SER	D	177	13,381	24,774	27,679	1,00	33,21	D	C
ATOM	12110	O	SER	D	177	13,381	24,141	28,756	1,00	33,36	D	O
ATOM	12112	N	TYR	D	178	14,214	25,771	27,425	1,00	32,74	D	N
ATOM	12113	CA	TYR	D	178	15,252	26,151	28,343	1,00	32,69	D	C
ATOM	12115	CB	TYR	D	178	16,585	25,660	27,813	1,00	32,53	D	C
ATOM	12118	CG	TYR	D	178	16,801	24,173	27,913	1,00	31,05	D	C
ATOM	12119	CD1	TYR	D	178	17,414	23,623	29,030	1,00	29,97	D	C
ATOM	12121	CE1	TYR	D	178	17,650	22,254	29,122	1,00	30,03	D	C
ATOM	12123	CZ	TYR	D	178	17,243	21,410	28,103	1,00	28,47	D	C
ATOM	12124	OH	TYR	D	178	17,483	20,058	28,228	1,00	27,38	D	O
ATOM	12126	CE2	TYR	D	178	16,631	21,932	26,979	1,00	28,84	D	C
ATOM	12128	CD2	TYR	D	178	16,430	23,325	26,887	1,00	30,12	D	C
ATOM	12130	C	TYR	D	178	15,254	27,659	28,430	1,00	33,35	D	C
ATOM	12131	O	TYR	D	178	15,254	28,299	27,392	1,00	34,52	D	O
ATOM	12133	N	LEU	D	179	15,188	28,216	29,636	1,00	33,82	D	N
ATOM	12134	CA	LEU	D	179	15,346	29,675	29,868	1,00	35,35	D	C
ATOM	12136	CB	LEU	D	179	14,212	30,256	30,712	1,00	35,27	D	C
ATOM	12139	CG	LEU	D	179	14,240	31,759	31,057	1,00	36,37	D	C
ATOM	12141	CD1	LEU	D	179	14,476	32,644	29,806	1,00	36,69	D	C
ATOM	12145	CD2	LEU	D	179	12,959	32,183	31,748	1,00	32,79	D	C
ATOM	12149	C	LEU	D	179	16,698	29,934	30,555	1,00	36,44	D	C
ATOM	12150	O	LEU	D	179	16,995	29,369	31,624	1,00	36,04	D	O
ATOM	12152	N	SER	D	180	17,531	30,729	29,886	1,00	37,72	D	N
ATOM	12153	CA	SER	D	180	18,853	31,041	30,359	1,00	38,93	D	C
ATOM	12155	CB	SER	D	180	19,843	31,004	29,210	1,00	38,65	D	C
ATOM	12158	OG	SER	D	180	19,946	29,685	28,714	1,00	39,89	D	O
ATOM	12160	C	SER	D	180	18,774	32,425	30,981	1,00	40,04	D	C
ATOM	12161	O	SER	D	180	18,109	33,317	30,457	1,00	40,07	D	O
ATOM	12163	N	LEU	D	181	19,420	32,591	32,122	1,00	41,31	D	N
ATOM	12164	CA	LEU	D	181	19,303	33,839	32,887	1,00	41,95	D	C
ATOM	12166	CB	LEU	D	181	18,173	33,737	33,918	1,00	42,36	D	C
ATOM	12169	CG	LEU	D	181	16,743	33,526	33,479	1,00	41,07	D	C
ATOM	12171	CD1	LEU	D	181	15,907	33,441	34,726	1,00	40,77	D	C

ATOM	12175	CD2	LEU	D	181	16,284	34,649	32,571	1,00	41,79	D	C
ATOM	12179	C	LEU	D	181	20,558	34,011	33,654	1,00	42,12	D	C
ATOM	12180	O	LEU	D	181	21,181	33,016	33,986	1,00	42,53	D	C
ATOM	12182	N	THR	D	182	20,918	35,256	33,965	1,00	43,83	D	N
ATOM	12183	CA	THR	D	182	21,993	35,533	34,951	1,00	44,97	D	C
ATOM	12185	CB	THR	D	182	22,450	37,002	35,003	1,00	45,29	D	C
ATOM	12187	OG1	THR	D	182	21,334	37,839	35,365	1,00	47,80	D	C
ATOM	12189	CG2	THR	D	182	23,018	37,448	33,654	1,00	46,09	D	C
ATOM	12193	C	THR	D	182	21,415	35,215	36,314	1,00	45,24	D	C
ATOM	12194	O	THR	D	182	20,179	35,256	36,502	1,00	45,07	D	O
ATOM	12196	N	PRO	D	183	22,291	34,899	37,273	1,00	46,00	D	N
ATOM	12197	CA	PRO	D	183	21,733	34,669	38,596	1,00	46,99	D	C
ATOM	12199	CB	PRO	D	183	22,957	34,277	39,417	1,00	47,11	D	C
ATOM	12202	CG	PRO	D	183	23,795	33,538	38,416	1,00	46,40	D	C
ATOM	12205	CD	PRO	D	183	23,655	34,368	37,160	1,00	45,50	D	C
ATOM	12208	C	PRO	D	183	21,003	35,870	39,152	1,00	47,41	D	C
ATOM	12209	O	PRO	D	183	19,998	35,694	39,828	1,00	48,22	D	0
ATOM	12210	N	GLU	D	184	21,443	37,078	38,823	1,00	48,38	D	N
ATOM	12211	CA	GLU	D	184	20,732	38,276	39,274	1,00	48,99	D	C
ATOM	12213	CB	GLU	D	184	21,479	39,576	38,895	1,00	49,01	D	C
ATOM	12220	C	GLU	D	184	19,283	38,243	38,758	1,00	49,18	D	C
ATOM	12221	0	GLU	D	184	18,353	38,302	39,556	1,00	49,89	D	O
ATOM	12223	N	GLN	D	185	19,076	38,077	37,451	1,00	49,35	D	N
ATOM	12224	CA	GLN	D	185	17,692	38,006	36,908	1,00	48,70	D	C
ATOM	12226	CB	GLN	D	185	17,692	37,745	35,413	1,00	49,41	D	C
ATOM	12229	CG	GLN	D	185	18,379	38,781	34,539	1,00	51,29	D	C
ATOM	12232	CD	GLN	D	185	19,042	38,134	33,340	1,00	51,64	D	C
ATOM	12233	OE1	GLN	D	185	18,576	37,118	32,820	1,00	48,59	D	C
ATOM	12234	NE2	GLN	D	185	20,166	38,692	32,932	1,00	54,14	D	N
ATOM	12237	C	GLN	D	185	16,854	36,888	37,519	1,00	47,67	D	C
ATOM	12238	O	GLN	D	185	15,659	37,031	37,689	1,00	46,95	D	C
ATOM	12240	N	TRP	D	186	17,457	35,741	37,791	1,00	47,16	D	N
ATOM	12241	CA	TRP	D	186	16,686	34,641	38,393	1,00	46,72	D	C
ATOM	12243	CB	TRP	D	186	17,560	33,416	38,536	1,00	46,03	D	C
ATOM	12246	CG	TRP	D	186	17,122	32,363	39,529	1,00	44,74	D	C
ATOM	12247	CD1	TRP	D	186	17,866	31,868	40,566	1,00	44,40	D	C
ATOM	12249	NE1	TRP	D	186	17,171	30,878	41,225	1,00	43,48	D	N
ATOM	12251	CE2	TRP	D	186	15,965	30,699	40,607	1,00	42,01	D	C
ATOM	12252	CD2	TRP	D	186	15,898	31,613	39,530	1,00	42,71	D	C
ATOM	12253	CE3	TRP	D	186	14,754	31,619	38,726	1,00	41,97	D	C
ATOM	12255	CZ3	TRP	D	186	13,722	30,738	39,036	1,00	41,75	D	C
ATOM	12257	CH2	TRP	D	186	13,818	29,864	40,118	1,00	39,93	D	C
ATOM	12259	CZ2	TRP	D	186	14,930	29,825	40,910	1,00	40,24	D	C
ATOM	12261	C	TRP	D	186	16,131	35,077	39,757	1,00	47,68	D	C
ATOM	12262	O	TRP	D	186	14,914	35,041	39,974	1,00	46,70	D	C
ATOM	12264	N	LYS	D	187	17,038	35,510	40,645	1,00	48,40	D	N
ATOM	12265	CA	LYS	D	187	16,695	35,848	42,038	1,00	49,14	D	C
ATOM	12267	CB	LYS	D	187	17,955	36,032	42,900	1,00	48,68	D	C
ATOM	12270	CG	LYS	D	187	18,781	34,753	43,136	1,00	48,91	D	C
ATOM	12273	CD	LYS	D	187	18,387	33,996	44,416	1,00	48,78	D	C
ATOM	12278	C	LYS	D	187	15,831	37,099	42,132	1,00	49,74	D	C
ATOM	12279	O	LYS	D	187	15,143	37,296	43,125	1,00	50,12	D	C
ATOM	12281	N	SER	D	188	15,831	37,922	41,088	1,00	50,58	D	N
ATOM	12282	CA	SER	D	188	15,156	39,214	41,155	1,00	51,07	D	C
ATOM	12284	CB	SER	D	188	15,909	40,225	40,281	1,00	51,52	D	C
ATOM	12287	OG	SER	D	188	15,764	39,883	38,912	1,00	52,85	D	O
ATOM	12289	C	SER	D	188	13,669	39,198	40,771	1,00	50,81	D	C
ATOM	12290	O	SER	D	188	13,057	40,271	40,670	1,00	51,42	D	C
ATOM	12292	N	HIS	D	189	13,085	38,020	40,549	1,00	50,20	D	N
ATOM	12293	CA	HIS	D	189	11,628	37,903	40,326	1,00	49,84	D	C

ATOM	12295	CB	HIS	D	189	11,303	37,502	38,883	1,00	50,71	D	C
ATOM	12298	CG	HIS	D	189	11,635	38,548	37,868	1,00	53,06	D	C
ATOM	12299	ND1	HIS	D	189	10,792	39,602	37,583	1,00	57,11	D	N
ATOM	12301	CE1	HIS	D	189	11,336	40,361	36,647	1,00	57,54	D	C
ATOM	12303	NE2	HIS	D	189	12,504	39,837	36,316	1,00	57,63	D	N
ATOM	12305	CD2	HIS	D	189	12,710	38,697	37,059	1,00	55,78	D	C
ATOM	12307	C	HIS	D	189	11,010	36,867	41,279	1,00	48,63	D	C
ATOM	12308	O	HIS	D	189	11,698	35,972	41,778	1,00	47,50	D	O
ATOM	12310	N	ARG	D	190	9,709	37,002	41,517	1,00	47,17	D	N
ATOM	12311	CA	ARG	D	190	9,028	36,219	42,538	1,00	46,92	D	C
ATOM	12313	CB	ARG	D	190	7,709	36,893	42,969	1,00	46,62	D	C
ATOM	12322	C	ARG	D	190	8,732	34,823	42,034	1,00	46,26	D	C
ATOM	12323	O	ARG	D	190	8,583	33,897	42,814	1,00	45,98	D	O
ATOM	12325	N	SER	D	191	8,649	34,680	40,721	1,00	45,96	D	N
ATOM	12325	CA	SER	D	191	8,066	33,505	40,115	1,00	45,44	D	C
ATOM	12328	CB	SER	D	191	6,549	33,618	40,241	1,00	45,52	D	C
ATOM	12331	OG	SER	D	191	5,887	32,757	39,346	1,00	47,64	D	O
ATOM	12333	C	SER	D	191	8,446	33,458	38,637	1,00	44,67	D	C
ATOM	12334	O	SER	D	191	8,533	34,495	37,989	1,00	44,91	D	O
ATOM	12336	N	TYR	D	192	8,677	32,256	38,120	1,00	43,05	D	N
ATOM	12337	CA	TYR	D	192	8,727	32,038	36,690	1,00	42,53	D	C
ATOM	12339	CB	TYR	D	192	10,134	31,664	36,247	1,00	42,53	D	C
ATOM	12342	CG	TYR	D	192	11,109	32,807	36,213	1,00	44,43	D	C
ATOM	12343	CD1	TYR	D	192	11,364	33,481	35,028	1,00	44,79	D	C
ATOM	12345	CE1	TYR	D	192	12,276	34,521	34,981	1,00	46,29	D	C
ATOM	12347	CZ	TYR	D	192	12,950	34,894	36,127	1,00	45,99	D	C
ATOM	12348	OH	TYR	D	192	13,844	35,932	36,060	1,00	48,64	D	O
ATOM	12350	CE2	TYR	D	192	12,731	34,228	37,322	1,00	45,25	D	C
ATOM	12352	CD2	TYR	D	192	11,816	33,193	37,365	1,00	44,51	D	C
ATOM	12354	C	TYR	D	192	7,780	30,899	36,337	1,00	41,45	D	C
ATOM	12355	O	TYR	D	192	7,592	29,975	37,116	1,00	39,70	D	O
ATOM	12357	N	SER	D	193	7,225	30,933	35,136	1,00	40,41	D	N
ATOM	12358	CA	SER	D	193	6,399	29,832	34,722	1,00	40,18	D	C
ATOM	12360	CB	SER	D	193	4,942	30,227	34,857	1,00	40,16	D	C
ATOM	12363	OG	SER	D	193	4,757	31,453	34,222	1,00	43,26	D	0
ATOM	12365	C	SER	D	193	6,718	29,329	33,318	1,00	39,45	D	C
ATOM	12366	O	SER	D	193	7,060	30,098	32,427	1,00	39,36	D	O
ATOM	12368	N	CYS	D	194	6,623	28,021	33,158	1,00	38,90	D	N
ATOM	12369	CA	CYS	D	194	6,616	27,381	31,872	1,00	39,36	D	C
ATOM	12371	CB	CYS	D	194	7,515	26,160	31,861	1,00	38,92	D	C
ATOM	12374	SG	CYS	D	194	7,468	25,294	30,297	1,00	38,33	D	S
ATOM	12376	C	CYS	D	194	5,185	26,976	31,535	1,00	40,29	D	C
ATOM	12377	O	CYS	D	194	4,556	26,225	32,273	1,00	40,39	D	O
ATOM	12379	N	ARG	D	195	4,700	27,462	30,399	1,00	40,97	D	N
ATOM	12380	CA	ARG	D	195	3,319	27,305	29,997	1,00	42,00	D	C
ATOM	12382	CB	ARG	D	195	2,680	28,688	29,986	1,00	42,61	D	C
ATOM	12385	CG	ARG	D	195	1,346	28,828	29,278	1,00	47,40	D	C
ATOM	12388	CD	ARG	D	195	0,872	30,300	29,361	1,00	53,15	D	C
ATOM	12391	NE	ARG	D	195	-0,279	30,559	28,498	1,00	58,12	D	N
ATOM	12393	CZ	ARG	D	195	-1,554	30,317	28,825	1,00	62,91	D	C
ATOM	12394	NH1	ARG	D	195	-1,875	29,806	30,012	1,00	64,34	D	N
ATOM	12397	NH2	ARG	D	195	-2,527	30,584	27,952	1,00	64,38	D	N
ATOM	12400	C	ARG	D	195	3,237	26,590	28,637	1,00	41,41	D	C
ATOM	12401	O	ARG	D	195	3,657	27,121	27,595	1,00	41,72	D	O
ATOM	12403	N	VAL	D	196	2,678	25,390	28,662	1,00	40,62	D	N
ATOM	12404	CA	VAL	D	196	2,621	24,515	27,508	1,00	40,49	D	C
ATOM	12406	CB	VAL	D	196	3,165	23,138	27,882	1,00	40,41	D	C
ATOM	12408	CG1	VAL	D	196	3,026	22,172	26,707	1,00	40,35	D	C
ATOM	12412	CG2	VAL	D	196	4,623	23,244	28,359	1,00	39,06	D	C
ATOM	12416	C	VAL	D	196	1,183	24,347	27,001	1,00	41,18	D	C

ATOM	12417	O	VAL	D	196	0,324	23,821	27,721	1,00	41,23	D	O
ATOM	12419	N	THR	D	197	0,908	24,794	25,776	1,00	41,50	D	N
ATOM	12420	CA	THR	D	197	-0,425	24,610	25,180	1,00	41,73	D	C
ATOM	12422	CB	THR	D	197	-0,892	25,880	24,477	1,00	41,81	D	C
ATOM	12424	OG1	THR	D	197	-0,832	26,983	25,390	1,00	41,23	D	O
ATOM	12426	CG2	THR	D	197	-2,320	25,736	23,999	1,00	42,52	D	C
ATOM	12430	C	THR	D	197	-0,456	23,402	24,206	1,00	42,41	D	C
ATOM	12431	O	THR	D	197	0,383	23,310	23,305	1,00	42,31	D	O
ATOM	12433	N	HIS	D	198	-1,407	22,483	24,414	1,00	42,79	D	N
ATOM	12434	CA	HIS	D	198	-1,596	21,303	23,560	1,00	44,10	D	C
ATOM	12436	CB	HIS	D	198	-1,004	20,070	24,229	1,00	43,83	D	C
ATOM	12439	CG	HIS	D	198	-1,189	18,787	23,459	1,00	44,73	D	C
ATOM	12440	ND1	HIS	D	198	-0,501	18,501	22,295	1,00	44,77	D	N
ATOM	12442	CE1	HIS	D	198	-0,823	17,287	21,884	1,00	43,76	D	C
ATOM	12444	NE2	HIS	D	198	-1,680	16,764	22,743	1,00	44,22	D	N
ATOM	12446	CD2	HIS	D	198	-1,922	17,681	23,738	1,00	43,54	D	C
ATOM	12448	C	HIS	D	198	-3,080	21,044	23,273	1,00	45,45	D	C
ATOM	12449	O	HIS	D	198	-3,867	20,774	24,208	1,00	45,08	D	O
ATOM	12451	N	GLU	D	199	-3,445	21,117	21,987	1,00	46,36	D	N
ATOM	12452	CA	GLU	D	199	-4,816	20,900	21,542	1,00	47,79	D	C
ATOM	12454	CB	GLU	D	199	-5,167	19,398	21,586	1,00	48,43	D	C
ATOM	12457	CG	GLU	D	199	-4,371	18,510	20,588	1,00	50,76	D	C
ATOM	12460	CD	GLU	D	199	-4,585	18,918	19,131	1,00	52,67	D	C
ATOM	12461	OE1	GLU	D	199	-5,767	19,078	18,746	1,00	56,09	D	O
ATOM	12462	OE2	GLU	D	199	-3,585	19,082	18,382	1,00	51,68	D	0
ATOM	12463	C	GLU	D	199	-5,790	21,696	22,410	1,00	47,83	D	C
ATOM	12464	O	GLU	D	199	-6,659	21,122	23,067	1,00	48,55	D	O
ATOM	12466	N	GLY	D	200	-5,607	23,009	22,468	1,00	47,81	D	N
ATOM	12467	CA	GLY	D	200	-6,545	23,869	23,177	1,00	48,10	D	C
ATOM	12470	C	GLY	D	200	-6,363	23,956	24,677	1,00	48,26	D	C
ATOM	12471	O	GLY	D	200	-6,686	24,980	25,273	1,00	49,17	D	O
ATOM	12473	N	SER	D	203	-5,837	22,913	25,305	1,00	47,94	D	N
ATOM	12474	CA	SER	D	203	-5,622	22,956	26,736	1,00	47,96	D	C
ATOM	12476	CB	SER	D	203	-6,106	21,645	27,378	1,00	47,81	D	C
ATOM	12479	OG	SER	D	203	-5,035	20,768	27,612	1,00	51,20	D	O
ATOM	12481	C	SER	D	203	-4,149	23,322	27,077	1,00	47,51	D	C
ATOM	12482	O	SER	D	203	-3,208	22,964	26,364	1,00	47,50	D	O
ATOM	12484	N	THR	D	204	-3,987	24,081	28,156	1,00	46,64	D	N
ATOM	12485	CA	THR	D	204	-2,709	24,623	28,599	1,00	45,65	D	C
ATOM	12487	CB	THR	D	204	-2,782	26,138	28,685	1,00	45,40	D	C
ATOM	12489	OG1	THR	D	204	-2,722	26,722	27,379	1,00	44,50	D	O
ATOM	12491	CG2	THR	D	204	-1,649	26,665	29,522	1,00	45,84	D	C
ATOM	12495	C	THR	D	204	-2,342	24,119	30,004	1,00	45,52	D	C
ATOM	12496	O	THR	D	204	-3,115	24,288	30,954	1,00	45,03	D	O
ATOM	12498	N	VAL	D	205	-1,162	23,517	30,132	1,00	45,34	D	N
ATOM	12499	CA	VAL	D	205	-0,585	23,164	31,426	1,00	44,99	D	C
ATOM	12501	CB	VAL	D	205	-0,022	21,764	31,414	1,00	44,91	D	C
ATOM	12503	CG1	VAL	D	205	0,590	21,450	32,740	1,00	44,97	D	C
ATOM	12507	CG2	VAL	D	205	-1,086	20,777	31,066	1,00	45,39	D	C
ATOM	12511	C	VAL	D	205	0,570	24,108	31,764	1,00	45,13	D	C
ATOM	12512	O	VAL	D	205	1,516	24,274	30,974	1,00	44,93	D	O
ATOM	12514	N	GLU	D	206	0,513	24,686	32,959	1,00	44,54	D	N
ATOM	12515	CA	GLU	D	206	1,449	25,690	33,362	1,00	44,59	D	C
ATOM	12517	CB	GLU	D	206	0,722	27,027	33,396	1,00	45,06	D	C
ATOM	12520	CG	GLU	D	206	1,356	28,067	34,284	1,00	47,42	D	C
ATOM	12523	CD	GLU	D	206	0,928	29,474	33,904	1,00	50,28	D	C
ATOM	12524	OE1	GLU	D	206	-0,195	29,633	33,348	1,00	50,11	D	O
ATOM	12525	OE2	GLU	D	206	1,742	30,409	34,130	1,00	52,94	D	O
ATOM	12526	C	GLU	D	206	2,065	25,361	34,718	1,00	44,07	D	C
ATOM	12527	O	GLU	D	206	1,346	25,188	35,710	1,00	44,87	D	O

ATOM	12529	N	LYS	D	207	3,391	25,293	34,770	1,00	42,68	D	N
ATOM	12530	CA	LYS	D	207	4,100	24,991	36,013	1,00	41,74	D	C
ATOM	12532	CB	LYS	D	207	4,983	23,765	35,869	1,00	40,89	D	C
ATOM	12535	CG	LYS	D	207	4,244	22,548	35,468	1,00	40,76	D	C
ATOM	12538	CD	LYS	D	207	3,792	21,691	36,658	1,00	39,60	D	C
ATOM	12541	CE	LYS	D	207	2,851	20,586	36,156	1,00	39,02	D	C
ATOM	12544	NZ	LYS	D	207	3,296	19,207	36,592	1,00	39,28	D	N
ATOM	12548	C	LYS	D	207	4,936	26,172	36,442	1,00	41,46	D	C
ATOM	12549	O	LYS	D	207	5,328	26,999	35,619	1,00	41,28	D	O
ATOM	12551	N	THR	D	208	5,188	26,263	37,747	1,00	40,96	D	N
ATOM	12552	CA	THR	D	208	5,826	27,429	38,300	1,00	40,93	D	C
ATOM	12554	CB	THR	D	208	4,790	28,369	38,978	1,00	41,32	D	C
ATOM	12556	OG1	THR	D	208	3,700	28,647	38,064	1,00	42,13	D	O
ATOM	12558	CG2	THR	D	208	5,409	29,688	39,313	1,00	40,95	D	C
ATOM	12562	C	THR	D	208	6,989	27,051	39,221	1,00	41,01	D	C
ATOM	12563	O	THR	D	208	7,052	25,972	39,835	1,00	40,80	D	O
ATOM	12565	N	VAL	D	209	7,944	27,953	39,267	1,00	40,96	D	N
ATOM	12566	CA	VAL	D	209	9,111	27,769	40,064	1,00	41,48	D	C
ATOM	12568	CB	VAL	D	209	10,230	27,194	39,164	1,00	41,27	D	C
ATOM	12570	CG1	VAL	D	209	11,131	28,296	38,608	1,00	39,44	D	
ATOM	12574	CG2	VAL	D	209	10,991	26,133	39,897	1,00	41,52	D	C
ATOM	12578	C	VAL	D	209	9,418	29,142	40,688	1,00	42,15	D	C
ATOM	12579	O	VAL	D	209	9,230	30,162	40,038	1,00	42,03	D	O
ATOM	12581	N	ALA	D	210	9,855	29,151	41,946	1,00	43,26	D	N
ATOM	12582	CA	ALA	D	210	10,060	30,379	42,720	1,00	43,96	D	C
ATOM	12584	CB	ALA	D	210	8,978	30,520	43,752	1,00	44,60	D	C
ATOM	12588	C	ALA	D	210	11,435	30,353	43,388	1,00	44,83	D	C
ATOM	12589	O	ALA	D	210	11,779	29,393	44,085	1,00	44,93	D	O
ATOM	12591	N	PRO	D	211	12,243	31,397	43,154	1,00	45,74	D	N
ATOM	12592	CA	PRO	D	211	13,605	31,450	43,662	1,00	46,72	D	C
ATOM	12594	CB	PRO	D	211	14,206	32,660	42,941	1,00	46,85	D	C
ATOM	12597	CG	PRO	D	211	13,096	33,432	42,466	1,00	46,21	D	C
ATOM	12600	CD	PRO	D	211	11,953	32,522	42,250	1,00	45,68	D	C
ATOM	12603	C	PRO	D	211	13,759	31,638	45,166	1,00	47,93	D	C
ATOM	12604	0	PRO	D	211	14,873	31,494	45,667	1,00	47,80	D	O
ATOM	12605	N	ALA	D	212	12,675	31,968	45,876	1,00	49,38	D	N
ATOM	12606	CA	ALA	D	212	12,686	32,004	47,356	1,00	50,03	D	C
ATOM	12608	CB	ALA	D	212	11,503	32,817	47,875	1,00	50,26	D	C
ATOM	12612	C	ALA	D	212	12,667	30,596	47,957	1,00	50,62	D	C
ATOM	12613	O	ALA	D	212	11,831	29,757	47,591	1,00	52,02	D	O
TER												
HETATM	12615	O	HOH	W	1	8,499	8,717	-20,872	1,00	54,80	W	O
HETATM	12618	O	HOH	W	2	37,448	9,905	-10,211	1,00	25,85	W	O
HETATM	12621	O	HOH	W	3	29,708	29,260	11,327	1,00	27,99	W	O
HETATM	12624	O	HOH	W	4	63,316	17,379	33,894	1,00	37,34	W	O
HETATM	12627	O	HOH	W	5	36,314	20,342	-4,375	1,00	44,17	W	O
HETATM	12630	O	HOH	W	6	35,007	29,277	69,872	1,00	58,84	W	O
HETATM	12633	O	HOH	W	7	44,071	22,582	29,748	1,00	23,48	W	O
HETATM	12636	O	HOH	W	8	34,312	6,070	8,656	1,00	43,31	W	O
HETATM	12639	O	HOH	W	9	59,638	31,927	26,532	1,00	32,96	W	O
HETATM	12642	O	HOH	W	10	27,115	11,253	56,356	1,00	38,81	W	O
HETATM	12645	O	HOH	W	11	28,294	-6,137	-10,164	1,00	31,54	W	O
HETATM	12648	O	HOH	W	12	34,818	16,225	-11,086	1,00	33,68	W	O
HETATM	12651	O	HOH	W	13	47,769	37,345	39,862	1,00	50,62	W	O
HETATM	12654	O	HOH	W	14	18,469	23,752	36,003	1,00	29,88	W	O
HETATM	12657	O	HOH	W	15	30,267	23,685	80,641	1,00	34,93	W	O
HETATM	12660	O	HOH	W	16	17,046	17,680	-6,893	1,00	30,90	W	O
HETATM	12663	O	HOH	W	17	22,819	19,161	59,741	1,00	29,98	W	O
HETATM	12666	O	HOH	W	18	44,724	11,382	81,514	1,00	27,92	W	O
HETATM	12669	0	HOH	W	19	61,537	10,174	22,001	1,00	43,13	W	O

HETATM	12672	O	HOH	W	20	26,557	23,517	44,888	1,00	40,68	W	O
HETATM	12675	O	HOH	W	21	33,514	25,296	21,920	1,00	42,47	W	O
HETATM	12678	O	HOH	W	22	45,098	23,719	75,029	1,00	42,10	W	O
HETATM	12681	O	HOH	W	23	22,326	14,765	75,026	1,00	32,89	W	O
HETATM	12684	O	HOH	W	24	19,144	26,752	63,928	1,00	48,17	W	O
HETATM	12687	O	HOH	W	25	43,593	7,634	65,187	1,00	31,66	W	O
HETATM	12690	O	HOH	W	26	20,716	15,939	69,752	1,00	34,66	W	O
HETATM	12693	O	HOH	W	27	22,712	-0,187	0,996	1,00	33,05	W	O
HETATM	12696	O	HOH	W	28	20,770	9,753	75,577	1,00	47,55	W	O
HETATM	12699	O	HOH	W	29	29,522	7,212	12,652	1,00	35,83	W	O
HETATM	12702	O	HOH	W	30	32,325	20,205	-9,402	1,00	42,82	W	O
HETATM	12705	O	HOH	W	31	33,175	12,637	53,403	1,00	41,33	W	O
HETATM	12708	O	HOH	W	32	36,513	13,681	46,869	1,00	32,99	W	O
HETATM	12711	O	HOH	W	33	38,942	5,050	0,309	1,00	35,93	W	O
HETATM	12714	O	HOH	W	34	34,100	20,006	53,810	1,00	36,76	W	O
HETATM	12717	O	HOH	W	35	5,326	33,632	36,271	1,00	41,06	W	O
HETATM	12720	O	HOH	W	36	23,279	21,733	42,977	1,00	38,08	W	O
HETATM	12723	O	HOH	W	37	6,776	-6,427	-7,418	1,00	57,94	W	O
HETATM	12726	O	HOH	W	38	1,077	4,801	-15,716	1,00	45,59	W	O
HETATM	12729	O	HOH	W	39	65,931	12,105	27,759	1,00	53,27	W	O
HETATM	12732	O	HOH	W	40	20,842	8,323	26,257	1,00	28,44	W	O
HETATM	12735	O	HOH	W	41	38,625	14,048	4,947	1,00	32,67	W	O
HETATM	12738	O	HOH	W	42	28,579	10,282	23,151	1,00	31,23	W	O
HETATM	12741	O	HOH	W	43	31,755	24,040	0,417	1,00	36,84	W	O
HETATM	12744	O	HOH	W	44	15,072	20,966	17,849	1,00	29,23	W	O
HETATM	12747	O	HOH	W	45	44,349	6,057	69,623	1,00	36,20	W	O
HETATM	12750	O	HOH	W	46	36,793	-0,115	-16,795	1,00	41,09	W	O
HETATM	12753	O	HOH	W	47	39,617	5,353	84,589	1,00	43,83	W	O
HETATM	12756	O	HOH	W	48	23,570	25,025	0,081	1,00	41,75	W	O
HETATM	12759	O	HOH	W	49	41,095	13,478	25,345	1,00	38,24	W	O
HETATM	12762	O	HOH	W	50	29,038	29,312	65,036	1,00	38,19	W	O
HETATM	12765	O	HOH	W	51	47,562	25,843	21,241	1,00	39,82	W	O
HETATM	12768	O	HOH	W	52	14,555	19,039	-7,350	1,00	47,21	W	O
HETATM	12771	O	HOH	W	53	23,973	14,109	-12,665	1,00	27,75	W	O
HETATM	12774	O	HOH	W	54	39,736	29,832	39,102	1,00	39,96	W	O
HETATM	12777	O	HOH	W	55	46,857	30,068	37,735	1,00	30,68	W	O
HETATM	12780	O	HOH	W	56	44,275	0,662	79,441	1,00	49,95	W	O
HETATM	12783	O	HOH	W	57	36,070	17,880	30,052	1,00	52,65	W	O
HETATM	12786	O	HOH	W	58	69,397	13,883	41,355	1,00	38,05	W	O
HETATM	12789	O	HOH	W	59	44,282	8,836	84,222	1,00	50,89	W	O
HETATM	12792	O	HOH	W	60	19,863	14,967	20,860	1,00	32,92	W	O
HETATM	12795	O	HOH	W	61	22,267	23,144	6068	1,00	34,05	W	O
HETATM	12798	O	HOH	W	62	34,189	33,876	60,427	1,00	32,90	W	O
HETATM	12801	O	HOH	W	63	15,845	1,130	-2,723	1,00	30,02	W	O
HETATM	12804	O	HOH	W	64	43,467	2,746	71,761	1,00	54,18	W	O
HETATM	12807	O	HOH	W	65	38,773	3,393	-18,299	1,00	50,52	W	O
HETATM	12810	O	HOH	W	66	27,075	19,459	53,431	1,00	38,24	W	O
HETATM	12813	O	HOH	W	67	28,870	26,769	51,401	1,00	34,72	W	O
HETATM	12816	O	HOH	W	68	13,371	28,745	20,458	1,00	40,66	W	O
HETATM	12819	O	HOH	W	69	41,636	10,410	59,405	1,00	41,53	W	O
HETATM	12822	O	HOH	W	70	26,590	9,160	9,621	1,00	31,13	W	O
HETATM	12825	O	HOH	W	71	41,581	13,691	-3,357	1,00	43,03	W	O
HETATM	12828	O	HOH	W	72	14,821	20,798	41,625	1,00	30,01	W	O
HETATM	12831	O	HOH	W	73	26,262	4,254	38,332	1,00	42,12	W	O
HETATM	12834	O	HOH	W	74	27,479	11,760	-18,915	1,00	55,62	W	O
HETATM	12837	O	HOH	W	75	41,226	9,385	-1,031	1,00	42,86	W	O
HETATM	12840	O	HOH	W	76	34,334	23,532	-1,043	1,00	29,93	W	O
HETATM	12843	O	HOH	W	77	2,309	17,723	34,408	1,00	44,11	W	O
HETATM	12846	O	HOH	W	78	31,455	28,397	66,670	1,00	41,63	W	O
HETATM	12849	O	HOH	W	79	63,618	29,904	38,501	1,00	39,06	W	O

HETATM	12852	O	HOH	W	80	36,420	12,120	-11,305	1,00	43,01	W	O
HETATM	12855	O	HOH	W	81	22,273	4,873	81,281	1,00	39,77	W	O
HETATM	12858	O	HOH	W	82	35,640	14,837	56,431	1,00	35,41	W	O
HETATM	12861	O	HOH	W	83	24,778	21,217	76,560	1,00	37,29	W	O
HETATM	12864	O	HOH	W	84	55,535	23,856	61,149	1,00	58,84	W	O
HETATM	12867	O	HOH	W	85	24,224	18,712	69,596	1,00	34,76	W	O
HETATM	12870	O	HOH	W	86	27,039	4,310	7,910	1,00	51,25	W	O
HETATM	12873	O	HOH	W	87	32,930	22,041	14,455	1,00	31,02	W	O
HETATM	12876	O	HOH	W	88	33,662	8,919	26,695	1,00	39,91	W	O
HETATM	12879	O	HOH	W	89	53,135	14,621	46,280	1,00	52,45	W	O
HETATM	12882	O	HOH	W	90	45,277	4,200	39,474	1,00	47,20	W	O
HETATM	12885	O	HOH	W	91	2,897	18,910	39,485	1,00	48,52	W	O
HETATM	12888	O	HOH	W	92	27,999	15,072	11,945	1,00	29,07	W	O
HETATM	12891	O	HOH	W	93	42,039	30,938	31,576	1,00	54,70	W	O
HETATM	12894	O	HOH	W	94	22,713	24,460	-3,405	1,00	59,56	W	O
HETATM	12897	O	HOH	W	95	26,490	20,865	0,388	1,00	24,68	W	O
HETATM	12900	O	HOH	W	96	11,929	10,404	17,110	1,00	48,87	W	O
HETATM	12903	O	HOH	W	97	50,590	25,095	48,654	1,00	38,98	W	O
HETATM	12906	O	HOH	W	98	36,736	7,493	-11,448	1,00	29,60	W	O
HETATM	12909	O	HOH	W	99	24,959	-1,505	-15,524	1,00	40,10	W	O
HETATM	12912	O	HOH	W	100	34,813	14,581	51,040	1,00	35,62	W	O
HETATM	12915	O	HOH	W	101	29,060	23,482	-0,894	1,00	33,54	W	O
HETATM	12918	O	HOH	W	102	28,273	8,795	62,221	1,00	33,24	W	O
HETATM	12921	O	HOH	W	103	8,261	32,675	25,988	1,00	37,09	W	O
HETATM	12924	O	HOH	W	104	47,189	22,289	69,915	1,00	34,59	W	O
HETATM	12927	O	HOH	W	105	47,303	25,688	66,663	1,00	43,74	W	O
HETATM	12930	O	HOH	W	106	46,241	18,321	26,378	1,00	25,44	W	O
HETATM	12933	O	HOH	W	107	28,649	18,493	-14,805	1,00	36,16	W	O
HETATM	12936	O	HOH	W	108	32,733	10,315	6,456	1,00	30,75	W	O
HETATM	12939	O	HOH	W	109	8,116	-0,071	2,569	1,00	47,27	W	O
HETATM	12942	O	HOH	W	110	16,974	22,896	19,017	1,00	43,46	W	O
HETATM	12945	O	HOH	W	111	33,952	7,842	59,493	1,00	41,83	W	O
HETATM	12948	O	HOH	W	112	18,225	28,742	26,922	1,00	30,17	W	O
HETATM	12951	O	HOH	W	113	28,786	15,405	58,888	1,00	33,82	W	O
HETATM	12954	O	HOH	W	114	1,703	10,486	14,020	1,00	55,58	W	O
HETATM	12957	O	HOH	W	115	35,195	17,046	51,749	1,00	42,18	W	O
HETATM	12960	O	HOH	W	116	7,468	11,951	13,160	1,00	47,98	W	O
HETATM	12963	O	HOH	W	117	34,311	25,896	65,642	1,00	22,19	W	O
HETATM	12966	O	HOH	W	118	37,229	30,306	65,813	1,00	49,82	W	O
HETATM	12969	O	HOH	W	119	57,092	26,796	70,768	1,00	52,51	W	O
HETATM	12972	O	HOH	W	120	1,029	18,937	-6,903	1,00	49,85	W	O
HETATM	12975	O	HOH	W	121	21,871	23,307	66,081	1,00	46,42	W	O
HETATM	12978	O	HOH	W	122	52,669	4,847	64,738	1,00	61,08	W	O
HETATM	12981	O	HOH	W	123	17,884	19,234	1,672	1,00	31,80	W	O
HETATM	12984	O	HOH	W	124	9,457	4,037	31,649	1,00	50,32	W	O
HETATM	12987	O	HOH	W	125	10,344	18,337	8,751	1,00	56,85	W	O
HETATM	12990	O	HOH	W	126	50,808	7,227	18,692	1,00	58,78	W	O
HETATM	12993	O	HOH	W	127	72,592	26,019	46,425	1,00	50,44	W	O
HETATM	12996	O	HOH	W	128	0,442	14,595	33,847	1,00	46,64	W	O
HETATM	12999	O	HOH	W	129	43,773	4,694	-7,777	1,00	62,49	W	O
HETATM	13002	O	HOH	W	130	20,496	9,909	45,114	1,00	38,47	W	O
HETATM	13005	O	HOH	W	131	50,298	18,101	25,912	1,00	30,67	W	O
HETATM	13008	O	HOH	W	132	33,785	28,021	2,902	1,00	32,49	W	O
HETATM	13011	O	HOH	W	133	27,271	28,580	5,200	1,00	33,21	W	O
HETATM	13014	O	HOH	W	134	48,265	9,766	62,966	1,00	37,46	W	O
HETATM	13017	O	HOH	W	135	37,021	2,431	0,305	1,00	36,52	W	O
HETATM	13020	O	HOH	W	136	58,329	30,019	43,124	1,00	34,03	W	O
HETATM	13023	O	HOH	W	137	18,872	21,057	41,323	1,00	32,97	W	O
HETATM	13026	O	HOH	W	138	57,704	18,806	29,741	1,00	37,32	W	O
HETATM	13029	O	HOH	W	139	16,331	18,568	26,230	1,00	31,09	W	O

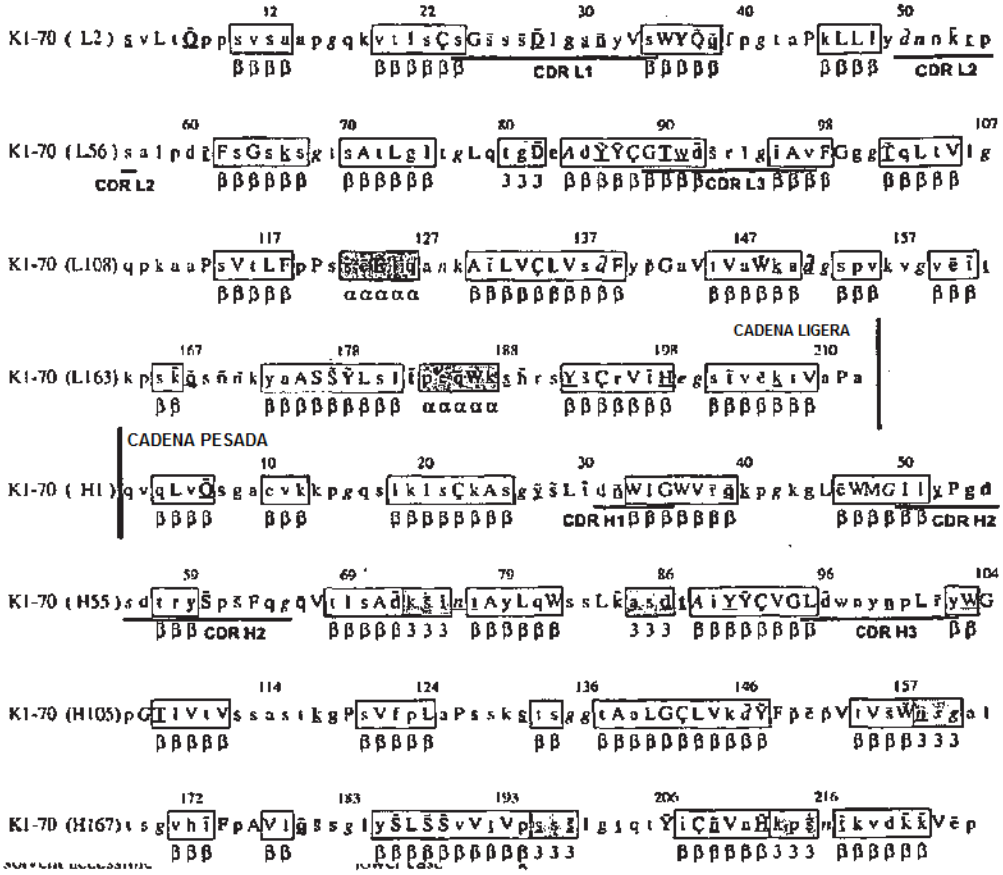
HETATM	13032	O	HOH	W	140	52,236	31,737	43,552	1,00	46,38	W	O
HETATM	13035	O	HOH	W	141	47,863	8,758	25,332	1,00	41,57	W	O
HETATM	13038	O	HOH	W	142	39,004	3,296	33,589	1,00	45,97	W	O
HETATM	13041	O	HOH	W	143	41,129	1,331	31,049	1,00	49,57	W	O
HETATM	13044	O	HOH	W	144	12,199	11,241	22,745	1,00	52,88	W	O
HETATM	13047	O	HOH	W	145	46,878	4,444	70,328	1,00	36,97	W	O
HETATM	13050	O	HOH	W	146	25,678	28,153	25,562	1,00	39,98	W	O
HETATM	13053	O	HOH	W	147	35,532	31,966	19,304	1,00	48,23	W	O
HETATM	13056	O	HOH	W	148	10,826	20,707	-23,109	1,00	50,27	W	O
HETATM	13059	O	HOH	W	149	20,700	17,253	17,915	1,00	43,86	W	O
HETATM	13062	O	HOH	W	150	24,013	19,699	-16,290	1,00	55,10	W	O
HETATM	13065	O	HOH	W	151	41,955	19,032	24,546	1,00	40,60	W	O
HETATM	13068	O	HOH	W	152	35,497	18,957	79,079	1,00	37,13	W	O
HETATM	13071	O	HOH	W	153	26,573	17,885	16,613	1,00	38,56	W	O
HETATM	13074	O	HOH	W	154	11,748	4,410	37,962	1,00	43,54	W	O
HETATM	13077	O	HOH	W	155	-4,172	18,122	25,333	1,00	40,85	W	O
HETATM	13080	O	HOH	W	156	5,790	2,201	16,874	1,00	63,13	W	O
HETATM	13083	O	HOH	W	157	-8,987	9,924	1,682	1,00	60,14	W	O
HETATM	13086	O	HOH	W	158	-2,664	14,790	31,938	1,00	50,82	W	O
HETATM	13089	O	HOH	W	159	29,505	31,854	41,404	1,00	54,03	W	O
HETATM	13092	O	HOH	W	160	54,018	14,562	19,190	1,00	46,93	W	O
HETATM	13095	O	HOH	W	161	32,869	-0,254	77,655	1,00	53,38	W	O
HETATM	13098	O	HOH	W	162	34,858	-1,063	-9,543	1,00	39,16	W	O
HETATM	13101	O	HOH	W	163	42,941	24,392	65,791	1,00	22,64	W	O
HETATM	13104	O	HOH	W	164	12,950	27,417	43,218	1,00	48,59	W	O
HETATM	13107	O	HOH	W	165	13,759	17,726	23,762	1,00	30,05	W	O
HETATM	13110	O	HOH	W	166	26,137	29,393	2,666	1,00	43,49	W	O
HETATM	13113	O	HOH	W	167	26,164	18,591	82,779	1,00	51,62	W	O
HETATM	13116	O	HOH	W	168	42,496	22,888	74,171	1,00	42,18	W	O
HETATM	13119	O	HOH	W	169	41,308	7,385	64,288	1,00	41,53	W	O
HETATM	13122	O	HOH	W	170	29,598	8,899	2,504	1,00	28,64	W	O
HETATM	13125	O	HOH	W	171	21,364	16,942	43,864	1,00	42,77	W	O
HETATM	13128	O	HOH	W	172	23,413	19,047	75,386	1,00	46,27	W	O
HETATM	13131	O	HOH	W	173	61,987	35,026	35,208	1,00	54,60	W	O
HETATM	13134	O	HOH	W	174	17,504	0,546	-0,587	1,00	41,34	W	O
HETATM	13137	O	HOH	W	175	14,169	0,090	36,572	1,00	45,83	W	O
HETATM	13140	O	HOH	W	176	33,952	12,061	58,319	1,00	39,34	W	O
HETATM	13143	O	HOH	W	177	-1,095	9,644	-12,829	1,00	54,40	W	O
HETATM	13146	O	HOH	W	178	1,974	28,087	25,746	1,00	42,14	W	O
HETATM	13149	O	HOH	W	179	9,522	2,376	18,092	1,00	56,59	W	O
HETATM	13152	O	HOH	W	180	43,576	13,688	25,135	1,00	38,37	W	O
HETATM	13155	O	HOH	W	181	56,933	34,309	36,994	1,00	34,14	W	O
HETATM	13158	O	HOH	W	182	24,881	3,851	74,243	1,00	43,80	W	O
HETATM	13161	O	HOH	W	183	60,883	19,217	61,842	1,00	55,47	W	O
HETATM	13164	O	HOH	W	184	27,188	33,044	61,924	1,00	36,12	W	O
HETATM	13167	O	HOH	W	185	35,035	14,216	11,761	1,00	38,83	W	O
HETATM	13170	O	HOH	W	186	5,187	21,392	-19,097	1,00	54,47	W	O
HETATM	13173	O	HOH	W	187	41,205	3,919	0,968	1,00	47,36	W	O
HETATM	13176	O	HOH	W	188	53,372	26,330	78,972	1,00	58,68	W	O
HETATM	13179	O	HOH	W	189	62,735	3,195	73,452	1,00	53,71	W	O
HETATM	13182	O	HOH	W	190	60,387	15,071	81,554	1,00	62,79	W	O
HETATM	13185	O	HOH	W	191	54,796	24,202	69,273	1,00	47,77	W	O
HETATM	13188	O	HOH	W	192	26,097	7,024	-20,722	1,00	41,55	W	O
HETATM	13191	O	HOH	W	193	35,939	13,422	-15,584	1,00	55,86	W	O
HETATM	13194	O	HOH	W	194	14,386	11,198	8,905	1,00	69,27	W	O
HETATM	13197	O	HOH	W	195	35,727	9,704	10,011	1,00	56,20	W	O
HETATM	13200	O	HOH	W	196	25,920	6,986	29,435	1,00	55,85	W	O
HETATM	13203	O	HOH	W	197	35,662	8,906	28,712	1,00	61,97	W	O
HETATM	13206	O	HOH	W	198	26,351	-5,162	-11,568	1,00	42,69	W	O
HETATM	13209	O	HOH	W	199	40,930	6,899	-9,162	1,00	56,25	W	O

HETATM	13212	O	HOH	W	200	39,054	4,494	-15,378	1,00	59,13	W	O
HETATM	13215	O	HOH	W	201	69,554	3,510	65,950	1,00	66,41	W	O
HETATM	13218	O	HOH	W	202	53,576	24,614	71,550	1,00	40,01	W	O
HETATM	13221	O	HOH	W	203	48,954	20,598	41,453	1,00	28,69	W	O
HETATM	13224	O	HOH	W	204	21,520	-4,294	-9,976	1,00	49,20	W	O
HETATM	13227	O	HOH	W	205	40,444	6,819	78,202	1,00	37,87	W	O
HETATM	13230	O	HOH	W	206	16,878	21,956	39,905	1,00	33,54	W	O
HETATM	13233	O	HOH	W	207	9,310	28,289	23,064	1,00	36,86	W	O
HETATM	13236	O	HOH	W	208	38,852	7,415	85,809	1,00	49,26	W	O
HETATM	13239	O	HOH	W	209	26,082	25,051	0,943	1,00	36,23	W	O
HETATM	13242	O	HOH	W	210	49,127	18,465	63,114	1,00	33,90	W	O
HETATM	13245	O	HOH	W	211	17,833	22,833	7,609	1,00	38,97	W	O
HETATM	13248	O	HOH	W	212	53,019	39,558	34,389	1,00	45,17	W	O
HETATM	13251	O	HOH	W	213	44,294	6,598	25,802	1,00	46,90	W	O
HETATM	13254	O	HOH	W	214	52,129	31,440	18,663	1,00	35,79	W	O
HETATM	13257	O	HOH	W	215	39,799	24,425	74,498	1,00	45,45	W	O
HETATM	13260	O	HOH	W	216	7,617	16,477	31,612	1,00	40,00	W	O
HETATM	13263	O	HOH	W	217	27,286	23,255	48,836	1,00	34,86	W	O
HETATM	13266	O	HOH	W	218	45,520	18,723	47,786	1,00	31,88	W	O
HETATM	13269	O	HOH	W	219	6,153	19,056	-0,800	1,00	43,25	W	O
HETATM	13272	O	HOH	W	220	38,075	18,606	-8,258	1,00	65,29	W	O
HETATM	13275	O	HOH	W	221	16,138	15,511	7,854	1,00	39,86	W	O
HETATM	13278	O	HOH	W	222	31,345	14,315	63,218	1,00	29,83	W	O
HETATM	13281	O	HOH	W	223	21,677	23,411	57,573	1,00	31,12	W	O
HETATM	13284	O	HOH	W	224	41,674	21,953	0,552	1,00	38,62	W	O
HETATM	13287	O	HOH	W	225	25,022	-8,952	-4,794	1,00	44,03	W	O
HETATM	13290	O	HOH	W	226	44,653	10,838	44,361	1,00	36,27	W	O
HETATM	13293	O	HOH	W	227	37,644	23,555	53,304	1,00	33,36	W	O
HETATM	13296	O	HOH	W	228	49,393	30,317	45,055	1,00	50,55	W	O
HETATM	13299	O	HOH	W	229	20,873	21,520	63,477	1,00	43,41	W	O
HETATM	13302	O	HOH	W	230	12,528	-5,563	-3,548	1,00	51,28	W	O
HETATM	13305	O	HOH	W	231	27,498	7,051	8,155	1,00	39,44	W	O
HETATM	13308	O	HOH	W	232	9,952	31,704	23,588	1,00	61,76	W	O
HETATM	13311	O	HOH	W	233	35,663	17,209	14,711	1,00	47,40	W	O
HETATM	13314	O	HOH	W	234	35,363	10,043	-18,715	1,00	53,17	W	O
HETATM	13317	O	HOH	W	235	54,420	29,372	18,428	1,00	50,27	W	O
HETATM	13320	O	HOH	W	236	47,495	5,978	24,430	1,00	46,00	W	O
HETATM	13323	O	HOH	W	237	17,223	2,553	1,613	1,00	32,10	W	O
HETATM	13326	O	HOH	W	238	43,086	16,769	46,994	1,00	39,24	W	O
HETATM	13329	O	HOH	W	239	1,646	0,597	-9,743	1,00	46,45	W	O
HETATM	13332	O	HOH	W	240	22,641	13,095	22,274	1,00	39,55	W	O
HETATM	13335	O	HOH	W	241	19,111	18,774	67,607	1,00	50,47	W	O
HETATM	13338	O	HOH	W	242	28,922	18,621	49,902	1,00	46,77	W	O
HETATM	13341	O	HOH	W	243	12,052	-4,049	-14,944	1,00	60,17	W	O
HETATM	13344	O	HOH	W	244	34,986	20,682	14,955	1,00	37,24	W	O
HETATM	13347	O	HOH	W	245	32,599	31,315	26,856	1,00	60,88	W	O
HETATM	13350	O	HOH	W	246	26,708	13,944	55,450	1,00	50,41	W	O
HETATM	13353	O	HOH	W	247	48,007	20,471	61,655	1,00	39,05	W	O
HETATM	13356	O	HOH	W	248	30,082	17,946	35,051	1,00	33,73	W	O
HETATM	13359	O	HOH	W	249	-0,199	-1,680	-10,444	1,00	55,46	W	O
HETATM	13362	O	HOH	W	250	73,782	13,682	48,272	1,00	50,41	W	O
HETATM	13365	O	HOH	W	251	36,508	21,154	17,443	1,00	33,16	W	O
HETATM	13368	O	HOH	W	252	14,507	-2,860	-7,946	1,00	48,06	W	O
HETATM	13371	O	HOH	W	253	5,330	18,078	14,743	1,00	54,35	W	O
HETATM	13374	O	HOH	W	254	24,667	24,836	52,199	1,00	41,21	W	O
HETATM	13377	O	HOH	W	255	30,813	9,200	56,747	1,00	50,99	W	O
HETATM	13380	O	HOH	W	256	9,116	20,719	-13,254	1,00	38,69	W	O
HETATM	13383	O	HOH	W	257	66,753	24,921	46,310	1,00	50,35	W	O
HETATM	13386	O	HOH	W	258	40,947	6,010	-3,390	1,00	54,55	W	O
HETATM	13389	O	HOH	W	259	45,481	22,402	21,009	1,00	54,16	W	O

HETATM	13392	O	HOH	w	260	33,871	6,641	12,221	1,00	49,10	W	O
HETATM	13395	O	HOH	w	261	58,206	18,850	55,241	1,00	50,68	W	O
HETATM	13398	O	HOH	w	262	34,490	30,044	65,088	1,00	33,32	W	O
HETATM	13401	O	HOH	w	263	7,339	20,632	37,593	1,00	43,07	W	O
HETATM	13404	O	HOH	w	264	68,985	28,058	44,005	1,00	49,79	W	O
HETATM	13407	O	HOH	w	265	43,530	-0,357	25,493	1,00	51,46	W	O
HETATM	13410	O	HOH	w	266	25,233	8,905	12,400	1,00	49,12	W	O
HETATM	13413	O	HOH	w	267	15,451	19,773	15,069	1,00	54,64	W	O
HETATM	13416	O	HOH	w	268	27,804	13,841	14,599	1,00	25,88	W	O
HETATM	13419	O	HOH	w	269	26,020	11,800	14,851	1,00	50,63	W	O
HETATM	13422	O	HOH	w	270	20,288	21,837	43,617	1,00	33,97	W	O
HETATM	13425	O	HOH	w	271	35,227	2,506	2,531	1,00	37,05	W	O
HETATM	13428	O	HOH	w	272	40,312	4,872	-12,008	1,00	43,59	W	O
HETATM	13431	O	HOH	w	273	21,243	19,206	74,266	1,00	37,94	W	O
HETATM	13434	O	HOH	w	274	15,114	19,518	12,264	1,00	54,52	W	O
HETATM	13437	O	HOH	w	275	38,526	0,128	0,704	1,00	30,62	W	O
HETATM	13440	O	HOH	w	276	11,339	24,847	43,134	1,00	49,71	W	O
HETATM	13443	O	HOH	w	277	44,832	18,711	23,887	1,00	41,06	W	O
HETATM	13446	O	HOH	w	278	25,616	7,716	62,404	1,00	43,55	W	O
HETATM	13449	O	HOH	w	279	38,328	17,331	15,548	1,00	49,19	W	O
HETATM	13452	O	HOH	w	280	38,135	25,991	53,111	1,00	38,86	W	O
HETATM	13455	O	HOH	w	281	13,491	-5,811	-7,223	1,00	56,79	W	O
HETATM	13458	O	HOH	w	282	39,829	26,600	55,087	1,00	48,43	W	O
HETATM	13461	O	HOH	w	283	34,225	16,042	16,700	1,00	50,88	W	O
HETATM	13464	O	HOH	w	284	68,897	2,089	67,883	1,00	57,28	W	O
HETATM	13467	O	HOH	w	285	23,172	24,777	69,352	1,00	39,00	W	O
HETATM	13470	O	HOH	w	286	37,687	5,150	65,275	1,00	34,97	W	O
HETATM	13473	O	HOH	w	287	25,875	21,851	15,223	1,00	27,72	W	O
HETATM	13476	O	HOH	w	288	26,945	24,110	16,597	1,00	31,48	W	O
HETATM	13479	O	HOH	w	289	24,350	26,910	72,951	1,00	52,83	W	O
HETATM	13482	O	HOH	w	290	26,309	15,941	14,678	1,00	27,95	W	O
HETATM	13485	O	HOH	w	291	26,117	28,539	66,258	1,00	35,02	W	O
HETATM	13488	O	HOH	w	292	39,156	18,090	-0,671	1,00	50,30	W	O
HETATM	13491	O	HOH	w	293	28,407	27,834	12,913	1,00	37,67	W	O
HETATM	13494	O	HOH	w	294	29,583	13,171	16,181	1,00	32,50	W	O
HETATM	13497	O	HOH	w	295	39,584	-1,886	70,145	1,00	38,79	W	O
HETATM	13500	O	HOH	w	296	31,165	-0,828	75,815	1,00	33,82	W	O
HETATM	13503	O	HOH	w	297	39,551	10,039	-5,579	1,00	48,79	W	O
HETATM	13506	O	HOH	w	298	27,343	25,683	74,918	1,00	37,84	W	O
HETATM	13509	O	HOH	w	299	50,292	10,273	43,723	1,00	46,48	W	O
HETATM	13512	O	HOH	w	300	75,684	11,955	66,594	1,00	61,93	W	O
HETATM	13515	O	HOH	w	301	20,975	23,880	36,704	1,00	31,31	W	O
HETATM	13518	O	HOH	w	302	32,921	3,899	2,917	1,00	32,70	W	O
HETATM	13521	O	HOH	w	303	46,916	22,566	30,447	1,00	24,61	W	O
HETATM	13524	O	HOH	w	304	37,413	29,458	69,887	1,00	60,20	W	O
HETATM	13527	O	HOH	w	305	9,882	33,249	44,962	1,00	42,97	W	O
HETATM	13530	O	HOH	w	306	53,398	10,967	46,392	1,00	51,81	W	O
HETATM	13533	O	HOH	w	307	44,010	2,442	-4,760	1,00	47,20	W	O
HETATM	13536	O	HOH	w	308	37,802	5,098	-11,011	1,00	35,78	W	O
HETATM	13539	O	HOH	w	309	20,340	5,115	7,733	1,00	47,00	W	O
HETATM	13542	O	HOH	w	310	18,846	3,711	6,523	1,00	39,88	W	O
HETATM	13545	O	HOH	w	311	32,943	5,685	36,049	1,00	60,24	W	O
HETATM	13548	O	HOH	w	312	10,229	12,834	15,255	1,00	59,00	W	O
HETATM	13551	O	HOH	w	313	26,326	29,124	77,222	1,00	51,16	W	O
HETATM	13554	O	HOH	w	314	32,643	24,044	-12,221	1,00	49,49	W	O
HETATM	13557	O	HOH	w	315	17,710	34,398	22,977	1,00	60,44	W	O
HETATM	13560	O	HOH	w	316	52,804	25,552	17,953	1,00	52,57	W	O
HETATM	13563	O	HOH	w	317	56,529	10,546	43,008	1,00	57,50	W	O
HETATM	13566	O	HOH	w	318	21,995	10,253	64,317	1,00	36,37	W	O
HETATM	13569	O	HOH	w	319	22,711	12,565	76,552	1,00	40,48	W	O

```
HETATM  13572  O   HOH  w  320  29,939  10,635  16,308  1,00  41,25  W  O
HETATM  13575  O   HOH  w  321  11,963  33,143  22,437  1,00  53,86  W  O
HETATM  13578  O   HOH  w  322  57,503  16,661  37,041  1,00  48,80  W  O
HETATM  13581  O   HOH  w  323  26,078  15,356  49,969  1,00  63,05  W  O
HETATM  13584  O   HOH  w  324  33,999   8,882  11,833  1,00  52,96  W  O
HETATM  13587  O   HOH  w  325  46,549  34,186  39,426  1,00  57,86  W  O
HETATM  13590  O   HOH  w  326  19,510  11,663  82,345  1,00  55,17  W  O
HETATM  13593  O   HOH  w  327  32,348  13,618  16,161  1,00  44,89  W  O
HETATM  13596  O   HOH  w  328  35,787  28,989  37,222  1,00  56,27  W  O
HETATM  13599  O   HOH  w  329  13,754   4,520 -15,135  1,00  37,01  W  O
HETATM  13602  O   HOH  w  330  56,620  12,938  36,580  1,00  54,48  W  O
HETATM  13605  O   HOH  w  331   7,424  19,035   2,916  1,00  48,53  W  O
HETATM  13608  O   HOH  w  332  10,325  15,240   8,222  1,00  55,26  W  O
HETATM  13611  O   HOH  w  333  28,815 -10,109  -6,736  1,00  24,77  W  O
HETATM  13614  O   HOH  w  334  28,130  -8,302  -9,093  1,00  37,30  W  O
HETATM  13617  O   HOH  w  335  20,573  -7,027  -3,479  1,00  41,58  W  O
HETATM  13620  O   HOH  w  336   9,311  17,249   4,241  1,00  54,20  W  O
HETATM  13623  O   HOH  w  337  31,134  -5,136  71,708  1,00  23,44  W  O
HETATM  13626  O   HOH  w  338  31,988  -3,920  73,912  1,00  43,99  W  O
HETATM  13629  O   HOH  w  339  34,354   3,477  80,976  1,00  35,34  W  O
HETATM  13632  O   HOH  w  340  40,007   3,137  84,507  1,00  61,88  W  O
HETATM  13635  O   HOH  w  341  25,706  25,953  15,235  1,00  42,51  W  O
HETATM  13638  O   HOH  w  342  29,239  29,638  16,700  1,00  45,16  W  O
HETATM  13641  O   HOH  w  343  24,445  22,926  13,349  1,00  44,13  W  O
HETATM  13644  O   HOH  w  344  23,910  12,531  16,405  1,00  43,84  W  O
HETATM  13647  O   HOH  w  345  20,214  15,656   9,349  1,00  49,51  W  O
HETATM  13650  O   HOH  w  346  12,177  13,389   4,668  1,00  35,16  W  O
HETATM  13653  O   HOH  w  347  36,141  19,193  27,635  1,00  34,78  W  O
HETATM  13656  O   HOH  w  348  44,000  15,949  58,466  1,00  44,92  W  O
HETATM  13659  O   HOH  w  349  37,611  11,312  56,206  1,00  50,63  W  O
HETATM  13662  O   HOH  w  350  40,807   4,407  67,716  1,00  51,05  W  O
HETATM  13665  O   HOH  w  351  27,686  32,142  65,492  1,00  32,43  W  O
HETATM  13668  O   HOH  w  352  28,494  34,547  64,050  1,00  43,73  W  O
HETATM  13671  O   HOH  w  353  29,365  36,266  65,838  1,00  29,00  W  O
HETATM  13674  O   HOH  w  354  41,221   9,733 -12,445  1,00  50,02  W  O
HETATM  13677  O   HOH  w  355  18,955   2,971  75,403  1,00  40,59  W  O
HETATM  13680  O   HOH  w  356  19,397  14,578  65,553  1,00  45,45  W  O
HETATM  13683  O   HOH  w  357  51,200  13,105  88,192  1,00  52,01  W  O
HETATM  13686  O   HOH  w  358  35,910  21,816  87,123  1,00  50,82  W  O
HETATM  13689  O   HOH  w  359  31,737  17,297  84,947  1,00  41,46  W  O
HETATM  13692  O   HOH  w  360  13,466  37,940  32,697  1,00  47,66  W  O
HETATM  13695  O   HOH  w  361  61,915  11,485  30,317  1,00  54,44  W  O
HETATM  13698  O   HOH  w  362  60,285  16,233  29,215  1,00  58,14  W  O
HETATM  13701  O   HOH  w  363  61,941   8,797  23,833  1,00  51,29  W  O
  TER
  END
```

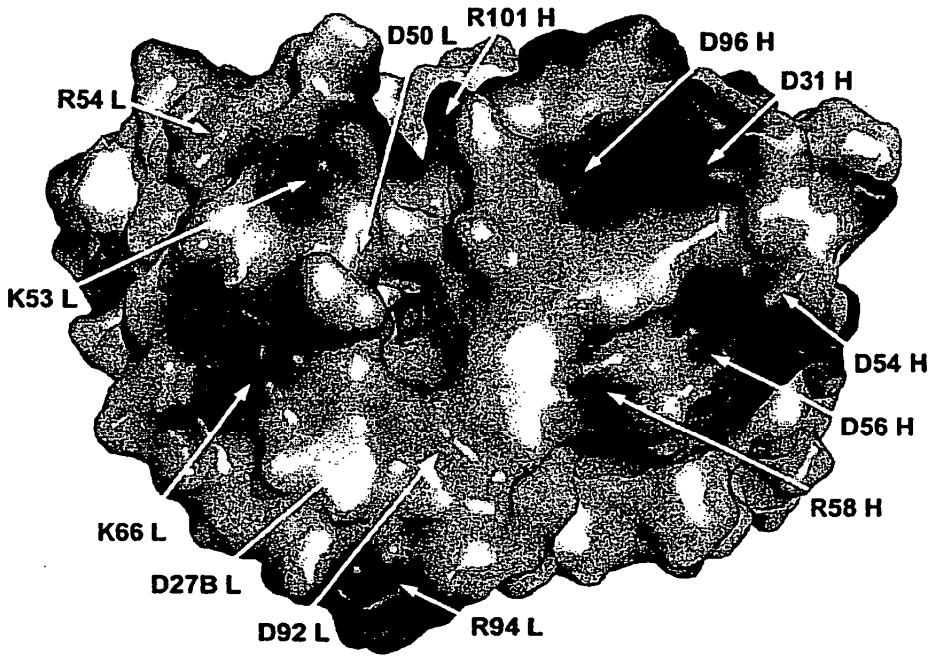
Figura 9a Representación de la estructura de Fab K1-70 en formato JOY



hélice α			
cadena β			
hélice 3_{10}-			
enlace de hidrógeno con la amida de cadena principal	**negrita**		X
enlace de hidrógeno con carbonilo de la cadena principal	subrayado		X
enlace de hidrógeno con otra cadena lateral	tilde		
enlace disulfuro	cedilla		
ϕ positivo	*cursiva*		
péptido en *cis*	breve		

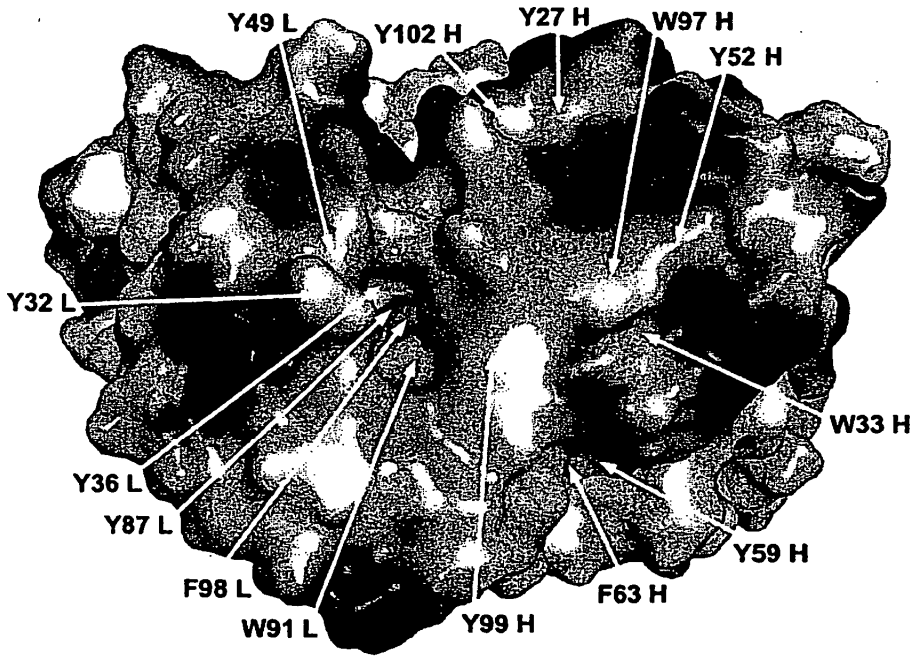
Los restos se numeran de acuerdo con el esquema de Kabat (Rabat E *et al.*, 1991 mencionado anteriormente) como se muestra en la Figura 8.

Figura 9b Potencial electroestático del sitio de combinación de K1-70



Los restos se numeran de acuerdo con el esquema de Kabat (Rabat E *et al.,* 1991 mencionado anteriormente) como se muestra en las Figuras 8 y 9a

Figura 9c Aminoácidos aromáticos del sitio de combinación de K1 -70



Los restos se numeran de acuerdo con el esquema de Kabat (Rabat E *et al.,* 1991 mencionado anteriormente) como se muestra en las Figuras 8 y 9a