
	(19) 대한민국특허청(KR)	(11) 공개번호 10-2012-0108985
	(12) 공개특허공보(A)	(43) 공개일자 2012년10월05일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07K 14/56</i> (2006.01) <i>C12N 15/21</i> (2006.01) <i>A61K 38/21</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01)	(71) 출원인 시추안 후이양 라이프 사이언스 앤 테크놀로지 코 포레이션 중국 시추안 610063, 진지양 디스트릭트 청두, 인 하이신주오 163 산세 로드, 스위트 402	
(21) 출원번호 10-2012-7017945	(72) 발명자 웨이, 광원 중국 시추안 610063, 진지양 디스트릭트 청두, 인 하이신주오 163 산세 로드, 스위트 402	
(22) 출원일자(국제) 2010년12월16일 심사청구일자 없음	왕, 다청 중국 베이징 100101, 차오양 디스트릭트, 다툰 로 드 15	
(85) 번역문제출일자 2012년07월10일	(74) 대리인 손민	
(86) 국제출원번호 PCT/CN2010/002055		
(87) 국제공개번호 WO 2011/072487 국제공개일자 2011년06월23일		
(30) 우선권주장 200910259339.2 2009년12월18일 중국(CN)		

전체 청구항 수 : 총 39 항

(54) 발명의 명칭 변경된 공간 배치, 3차원 구조를 갖는 결정형 재조합 인터페론 및 이의 용도

(57) 요 약

본 발명은 재조합 인터페론(rSIFN-co)의 결정을 제공한다. 상기 재조합 인터페론은 (i) 사람 컨센서스 인터페론의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열 및 (ii) IFN- α 2b와 비교하여 변경된 3차원 구조를 갖는다. 본 발명의 재조합 인터페론은 향상된 생물학적 활성을 나타낸다. 또한, 본 발명은 약물 스크리닝 및/또는 약물 설계에 사용될 수 있는 재조합 인터페론의 구조 모델 및 상기 인터페론의 유사체를 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1

서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 결정형 재조합 인터페론.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 결정의 스페이스 그룹이 P3₁21인 결정형 인터페론.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 결정의 단위 세포 파라미터가 모든 세포 파라미터에서 최대 5%의 가변성과 함께 $a=b=77.92\text{ \AA}$, $c=125.935\text{ \AA}$, $\alpha=\beta=90^\circ$, $\gamma=120^\circ$ 인 결정형 인터페론.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 결정이 비대칭 단위에 2개 분자를 함유하는 결정형 인터페론.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, 결정이 공유 또는 비공유 결합된 금속 이온을 추가로 포함하는 결정형 인터페론.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 재조합 인터페론이 서열번호 2를 포함하는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 결정형 인터페론.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항의 결정형 인터페론을 포함하는 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 약제학적 조성물인 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 10

(a) 표 7에 제시된 재조합 인터페론의 원자 좌표를 포함하는 3차원 구조를 제공하는 단계(여기서, 상기 원자 좌표는 약 0.65 \AA 또는 약 0.5 \AA 또는 약 0.35 \AA 미만의 보존된 골격 원자(Ca)로부터 평균 제곱근 편차의 가변성을 임의로 갖는다) 및

(b) 상기 3차원 구조 또는 이의 선택된 부분과 상호작용할 수 있는 구조 특징부를 포함하는 후보 화합물을 선택하여, 상기 재조합 인터페론과 상호작용할 수 있는 후보 화합물을 동정하는 단계를 포함하는,

재조합 인터페론과 상호작용할 수 있는 후보 화합물을 동정하는 컴퓨터 기반 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 구조 특징부가 항원성 부위, 친수성 특성, 표면 접근도 및 구조 모티브로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, 단계(b)에서의 후보 화합물의 선택이

- (i) 복수의 후보 화합물에 대한 3차원 구조를 생성하고,
- (ii) 단계(i)의 3차원 구조 각각을 단계(a)의 3차원 구조 또는 이의 선택된 부분에 적합시켜 가장 양호한 에너지 상호작용을 발견함으로써 재조합 인터페론과 상호작용할 수 있는 후보 화합물을 동정하는 것을 포함하는 방법.

청구항 13

제10항 내지 제12항 중의 어느 한 항에 있어서,

- (c) 후보 화합물을 수득하거나 합성하는 단계; 및
- (d) 후보 화합물을 상기 재조합 인터페론과 접촉시켜 후보 화합물이 상기 재조합 인터페론과 상호작용하는 능력을 측정하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 후보 화합물이 상기 재조합 인터페론과 상호작용하는 능력을 측정하는 단계가, 후보 화합물과 접촉될 때의 상기 재조합 인터페론의 활성을 측정하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 활성이 항바이러스 활성, 항종양 활성, 항증식 활성, 자연 살상 세포 활성화 및 면역조절 활성으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 16

제10항 내지 제15항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 후보 화합물이 상기 재조합 인터페론 또는 이의 선택된 부분에 결합된 리간드인 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 리간드가 수용체, 조절제, 작용제 및 길항제로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 선택된 부분이 상기 재조합 인터페론의 아미노산 잔기 25 내지 33 및/또는 45 내지 52의 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함하는 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 선택된 부분이 상기 재조합 인터페론의 아미노산 잔기 25 내지 33 및/또는 44 내지 52를 포함하는 방법.

청구항 19

- (a) 복수의 유사체에 대한 3차원 구조를 생성하는 단계; 및
- (b) 단계(a)의 3차원 구조 각각을 표 7에 제시된 재조합 인터페론의 원자 좌표를 포함하는 3차원 구조 또는 이의 선택된 부분에 적합시켜 상기 재조합 인터페론의 가장 적합한 유사체를 발견하는 단계(여기서, 상기 원자 좌표는 약 0.65Å 또는 약 0.5Å 또는 약 0.35Å 미만의 보존된 골격 원자(Ca)로부터 평균 제곱근 편차의 가변성을 임의로 갖는다)를 포함하는,

재조합 인터페론의 유사체를 설계하는 컴퓨터 기반 방법.

청구항 20

- (a) 표 7에 제시된 재조합 인터페론의 원자 좌표를 포함하는 3차원 구조를 제공하며, 상기 원자 좌표가 약 0.65Å 또는 약 0.5Å 또는 약 0.35Å 미만의 보존된 골격 원자(Ca)로부터 평균 제곱근 편차의 가변성을 임의로 갖는 단계;

(b) 복수의 문자 단편에 대한 3차원 구조를 제공하는 단계;

- (c) 단계(b)의 3차원 구조 각각을 단계(a)의 3차원 구조 또는 이의 선택된 부분에 대해 적합시키는 단계; 및

(d) 선택된 분자 단편을 분자 내로 조립하여 후보 약물을 형성하는 단계를 포함하는,
적절한 약물 설계의 컴퓨터 기반 방법.

청구항 21

제20항에 있어서,

(e) 후보 약물을 수득하거나 합성하는 단계; 및

(f) 후보 약물을 상기 재조합 인터페론과 접촉시켜 후보 약물이 상기 재조합 인터페론과 상호작용하는 능력을
측정하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 22

제10항 내지 제21항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 3차원 구조의 선택된 부분이 상기 재조합 인터페론의 아미노산 잔기 25 내지 33 및/또는 45 내지 52의 하나 이상의 아미노산 잔기의 원자 좌표를 포함하고, 당해 원자 좌표가 약 0.65\AA 또는 약 0.5\AA 또는 약 0.35\AA 미만의 보존된 골격 원자($\text{C}\alpha$)로부터 평균 제곱근 편차의 가변성을 임의로 갖는 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 3차원 구조의 선택된 부분이 표 7의 아미노산 잔기 25 내지 33 및/또는 45 내지 52의 원자 좌표를 포함하고, 당해 원자 좌표가 약 0.65\AA 또는 약 0.5\AA 또는 약 0.35\AA 미만의 보존된 골격 원자($\text{C}\alpha$)로부터 평균 제곱근 편차의 가변성을 임의로 갖는 방법.

청구항 24

서열번호 4 및/또는 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 인터페론 유사체.

청구항 25

제24항에 있어서, 최소 제곱법을 사용하여 상기 인터페론 유사체의 3차원 구조의 $\text{C}\alpha$ -골격을 $\text{IFN-}\alpha 2b$ 단백질의 3차원 구조의 $\text{C}\alpha$ -골격과 중첩시킨 후, 상기 인터페론 유사체의 25 내지 33 잔기 중의 $\text{C}\alpha$ 와 $\text{IFN-}\alpha 2b$ 단백질의 상응하는 잔기 중의 $\text{C}\alpha$ 의 위치 평균 제곱근 편차가 $3.63\text{\AA} \pm 5\%$ 인 유사체.

청구항 26

제25항에 있어서, $\text{IFN-}\alpha 2b$ 의 상응하는 잔기와 비교하여, 상기 유사체의 잔기 25 내지 33의 α 탄소의 편차가 각각 $3.291\text{\AA} \pm 5\%$, $4.779\text{\AA} \pm 5\%$, $5.090\text{\AA} \pm 5\%$, $3.588\text{\AA} \pm 5\%$, $2.567\text{\AA} \pm 5\%$, $2.437\text{\AA} \pm 5\%$, $3.526\text{\AA} \pm 5\%$, $4.820\text{\AA} \pm 5\%$ 및 $2.756\text{\AA} \pm 5\%$ 인 유사체.

청구항 27

제24항 내지 제26항 중의 어느 한 항에 있어서, 최소 제곱법을 사용하여 상기 유사체의 3차원 구조의 $\text{C}\alpha$ -골격을 $\text{IFN-}\alpha 2b$ 단백질의 3차원 구조의 $\text{C}\alpha$ -골격과 중첩시킨 후, 상기 유사체의 44 내지 52 잔기 중의 $\text{C}\alpha$ 와 $\text{IFN-}\alpha 2b$ 단백질의 상응하는 잔기의 $\text{C}\alpha$ 중의 위치 평균 제곱근 편차가 $2.90\text{\AA} \pm 5\%$ 인 유사체.

청구항 28

제27항에 있어서, $\text{IFN-}\alpha 2b$ 의 상응하는 잔기와 비교하여, 상기 유사체의 잔기 44 내지 52의 α 탄소의 편차가 각각 $1.614\text{\AA} \pm 5\%$, $1.383\text{\AA} \pm 5\%$, $2.735\text{\AA} \pm 5\%$, $2.709\text{\AA} \pm 5\%$, $5.018\text{\AA} \pm 5\%$, $4.140\text{\AA} \pm 5\%$, $3.809\text{\AA} \pm 5\%$, $2.970\text{\AA} \pm 5\%$ 및 $0.881\text{\AA} \pm 5\%$ 인 유사체.

청구항 29

제24항 내지 제28항 중의 어느 한 항에 있어서, 기능적 유사체 또는 구조적 유사체인 유사체.

청구항 30

제24항 내지 제29항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 인터페론이 재조합 인터페론($r\text{IFN-co}$)인 유사체.

청구항 31

제24항 내지 제30항 중의 어느 한 항의 유사체를 포함하는 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서, 약제학적 조성물인 조성물.

청구항 33

제32항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 34

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항의 결정, 제24항 내지 제30항 중의 어느 한 항의 유사체 또는 제7항 내지 제9항 및 제31항 내지 제33항 중의 어느 한 항의 조성물을 피검체에게 유효량 투여하는 단계를 포함하는, 바이러스 질병 및/또는 종양을 치료하는 방법.

청구항 35

바이러스 질병 및/또는 종양을 치료하는 의약을 제조하기 위한, 제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항의 결정, 제24항 내지 제30항 중의 어느 한 항의 유사체 또는 제7항 내지 제9항 및 제31항 내지 제33항 중의 어느 한 항의 조성물의 용도.

청구항 36

제34항 또는 제35항에 있어서, 상기 바이러스 질병이 A형 간염, B형 간염, C형 간염, 기타 유형의 간염, 앱스티인-바르(Epstein-Barr) 바이러스, 사람 면역결핍 바이러스(HIV), 에볼라(Ebola) 바이러스, 중증 급성 호흡 증후군(SARS) 바이러스, 인플루엔자 바이러스, 사이토메갈로바이러스, 헤르페스 심플렉스 바이러스 또는 기타 유형의 헤르페스 바이러스, 파포바바이러스, 폭스 바이러스, 피코르나바이러스, 아데노바이러스, 리노바이러스, 사람 T-세포 백혈병 바이러스 타입 I, 사람 T-세포 백혈병 바이러스 타입 II 또는 사람 T-세포 백혈병 바이러스 타입 III에 의해 유발된 바이러스 감염을 포함하는 방법 또는 용도.

청구항 37

제34항 또는 제35항에 있어서, 상기 종양이 발암성인 방법 또는 용도.

청구항 38

제34항 또는 제35항에 있어서, 상기 종양이 고형 종양인 방법 또는 용도.

청구항 39

제34항 또는 제35항에 있어서, 상기 종양이 피부암, 기저 세포암 및 악성 흑색종, 신장 세포암, 간암, 갑상선암, 비인강암, 고형 종양, 전립선암, 위암/복부암, 식도암, 직장암, 췌장암, 유방암, 난소암, 표면 방광암, 혈관종, 표피암, 자궁경부암, 비-소세포 폐암, 소세포 폐암, 신경 교질 종양, 백혈병, 급성 백혈병, 만성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 수초 세포성 백혈병, 림프선종, 다발성 골수종, 혈액구 증가증 및 카포시 육종을 포함하는 방법 또는 용도.

명세서**기술분야**

[0001] 본 발명은 일반적으로 변경된 공간의 배치를 갖는 결정형 재조합 인터페론, 이의 결정화 방법 및 3차원 구조, 상기 결정 및 이의 3차원 구조의 용도, 및 상기 재조합 인터페론의 유사체에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 인터페론(IFN)은 항바이러스, 항종양 및 면역조절 기능을 포함하는 다수의 중요한 생물학적 기능을 갖는 다양한 세포에 의해 생산되는 가용성 단백질의 일종이다. 인터페론은 생산 세포의 유형, 수용체 및 생물학적 활성 등의 차이에 따라 유형 I, 유형 II 및 유형 III으로 분류될 수 있다. 바이러스 및 합성 이중 사슬 RNA에 의해 대부분 유도되는 유형 I IFN은 또한 항바이러스 인터페론으로 공지되어 있다. 유형 I 인터페론에는 3가지 형태: IFN α , IFN β 및 IFN ω 가 있다. 면역 인터페론 또는 IFN γ 로서 또한 공지된 유형 II 인터페론은 T 세포에 의해 생산되고, 생체내에서 중요한 면역조절 인자이다. 유형 III 인터페론은 IFN- λ 분자로 구성되어 있다.

[0003] 최근에, 세계의 다수의 회사는 다수의 관련 특허 및 공개 문헌에 의해 예시된 바와 같이 인터페론의 연구에 관련되어 있다. 예를 들면, 미국 특허 제4,695,623호 및 제4,897,471호는 천연 발생 α -인터페론 폴리펩티드에서 발견된 통상의 또는 주요한 아미노산을 함유하는 아미노산 서열을 갖는 새로운 유형의 사람 인터페론 폴리펩티드를 개시했다. 당해 새로운 유형의 인터페론은 IFN-con(컨센서스 인터페론 α)으로 명명되었다. 개시된 아미노산 서열은 IFN-con1, IFN-con2 및 IFN-con3으로 명명되었다. IFN-con을 코딩하는 유전자 및 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*)에서의 유전자 발현이 또한 개시되어 있다. 백혈구 인터페론 또는 다른 유형 I 인터페론과 비교하여, 재조합 IFN-con은 시험관내에서 보다 높은 항바이러스, 항종식성 및 자연 살상 세포 활성을 갖는 것으로 연구에 의해 밝혀졌다.

[0004] 미국 특허 제5,372,808호는 질병의 치료에서 사람 IFN-con의 용도를 개시했다. 셰링 플라우(Schering-Plough)에 의해 생산된 Intron β A(IFN- α 2b, SGP) 등의 이미 임상학적으로 승인된 α -인터페론과 비교하여, 재조합 사람 IFN-con은 보다 낮은 부작용을 갖는 것으로 밝혀졌다. 1997년 말에 이르러, FDA는 C형 간염의 임상적 치료를 위한, 암젠(Amgen)에 의해 생산되고 상표명 Infergen β (인터페론 알파콘-1)으로 판매되는 사람 IFN-con의 사용을 승인했다.

[0005] 미국 특허 제7,364,724호 및 중국 특허 공개공보 제CN1740197A호(이의 전체 내용은 본원에서 참조로서 포함됨)를 다는 향상된 효능, 보다 적은 부작용을 갖고 높은 용량으로 사용될 수 있는 재조합 인터페론(이하 "rSIFN-co"로서 지칭됨)을 개시했다. 상기 재조합 인터페론은 Infergen β 과 동일한 아미노산 서열을 갖지만, 상이한 공간 구조 및 생물학적 효능을 갖는다. 또한, 상술한 중국 특허 공개공보 제CN1740197A호는 결정 형태의 상기 재조합 인터페론 및 이의 결정화 방법을 개시했지만, 당해 결정은 품질이 불량하고, 느슨한 내부 구조 및 5Å과 같은 낮은 X-선 회절 분해능을 가져 단백질 공간 구조의 추가 분석으로부터 유용한 구조적 정보를 수득하는데 적합하지 않았다. 상기 재조합 인터페론의 3차원 구조를 결정하고 이의 모델을 확립하고 상기 구조 및 모델의 이점을 취하여 약물 설계를 수행하고 공지된 인터페론의 효능을 개선시키기 위해 높은 X-선 회절 분해능에서 변경된 구조 및 기능을 갖는 상기 재조합 인터페론의 고품질 결정을 수득하는 것이 매우 중요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명은 미국 특허 제7364724호 및 중국 특허 공개공보 제CN1740197A호에 기재된 재조합 인터페론의 결정에 관한 것이고, 상기 재조합 인터페론은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함한다. 추가로, 본 발명은 재조합 인터페론의 결정화 방법 및 상기 결정을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 본 기술분야에 공개된 IFN- α 2b의 3차원 구조 및 컴퓨터 모델링에 기반한 암젠(Amgen)(U.S.)의 Infergen β 의 3차원 구조와 상이한 상기 재조합 인터페론의 3차원 구조를 제공한다. 또한, 상기 인터페론과 상호작용하는 후보 화합물을 동정하고, 상기 인터페론의 유사체를 설계하고, 컴퓨터에 기반한 적합한 약물 설계를 수행하기 위한 상기 3차원 구조의 용도가 제공된다. 추가로, 본 발명은 상기 재조합 인터페론의 유사체, 상기 유사체를 포함하는 조성물 및 바이러스 질병 및/또는 종양을 치료하는 의약을 제조하기 위한 상기 결정, 유사체 또는 조성물의 용도를 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0007] 도 1은 결정 구조 분석에 사용된 본 발명의 재조합 인터페론(rSIFN-co)의 단결정을 나타낸다.

도 2는 rSIFN-co 단결정(2.6Å 분해능)의 X-선 디프렉토그램(diffractogram)을 나타낸다.

도 3은 rSIFN-co의 결정 구조 내의 2Fo-Fc 포맷의 부분 1.0σ 전자-밀도 맵을 나타낸다.

도 4는 rSIFN-co의 모든 원자에 대한 아미노산 잔기를 따르는 평균 온도 인자의 분포 맵을 나타낸다. (a) A 쇄; (b) B 쇄.

도 5는 rSIFN-co 단백질 분자 구조 모델에서 모든 아미노산 잔기의 라마샨드란 플롯 상의 (ϕ , ψ) 각 분포를 나타낸다. 적어도 2.0 Å의 분해능 및 20% 이하의 R-인자를 갖는 118개 구조의 분석에 기반하여, 우수한 품질 모델은 가장 양호한 영역에서 90%를 초과하는 것으로 예상될 수 있고, 통계학적 데이터는 다음과 같다:

플롯 통계

가장 양호한 영역[A, B, L] 중의 잔기	240	90.6%
추가의 허용된 영역[a, b, l, p] 중의 잔기	24	9.1%
일반적으로 허용된 영역[~a, ~b, ~l, ~p] 중의 잔기	1	0.4%
허용되지 않은 영역 중의 잔기	0	0.0%
	---	----
비-글리신 및 비-프롤린 잔기의 수	265	100.0%
말단 잔기의 수(Gly 및 Pro 제외)	127	
글리신 잔기의 수	18	
프롤린 잔기의 수	6	

잔기의 전체 수	416	

도 6은 rSIFN-co의 단위 세포 팩킹 다이아그램을 나타낸다.

도 7은 rSIFN-co 이량체의 조립된 구조를 나타낸다.

도 8은 rSIFN-co 결정학상 이량체의 구성(도 8a, 도 8b) 및 α 탄소원의 평균 제곱근 편차(RMSD)(박스는 소실 잔기를 나타낸다)(도 8c)를 나타낸다.

도 9는 rSIFN-co의 단분자 구조를 나타낸다; (A) 측면도; (B) 평면도; (C) 위상 다이아그램; (D) 2차 구조의 위상 구성.

도 10은 rSIFN-co의 2차 구조와 이의 아미노산 서열 사이의 서열 정렬을 나타내고; 회색 박스는 당해 구조에서 설정되지 않은 아미노산 잔기를 나타내며; 청색 박스는 Ala 또는 Gly로 설정된 아미노산 서열을 나타낸다. 실선은 2개 쌍의 디설파이드 결합을 나타내고, 녹색 하침자는 당해 구조에서 구성된 하나의 디설파이드 결합을 나타낸다.

도 11은 rSIFN-co 단백질 및 상동성 IFN 폴리펩티드의 서열 정렬을 나타낸다.

도 12는 rSIFN-co 및 IFN- α 2b의 3차원 구조의 비교 다이아그램을 나타낸다.

도 13은 rSIFN-co(적색) 및 IFN- α 2b(황색)의 중첩된 이미지를 나타낸다.

도 14는 rSIFN-co의 3차원 구조와 암젠(U.S.)의 Infergen^R의 컴퓨터 모델 사이의 비교 차이를 나타낸다.

도 15는 (a) 단백질 IFN- α 및 이의 수용체의 조합 모델; (b) 단백질 IFN- α 의 작용성 도메인의 다이아그램(중요한 작용성 도메인은 청색 원으로 설명되어 있다)를 나타낸다.

도 16은 18명의 피검체에게 9 μ g rSIFN-co 및 9 μ g INFERGEN[®]의 피하 주사 후에 혈액-시간 곡선하의 평균 효소 농도를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0008]

본 발명을 실시하는 당해 기술분야의 통상의 지식을 가진 자를 돋기 위해 본 발명의 상세한 설명이 다음에 제공된다.

[0009]

재조합 인터페론(rSIFN-co)

[0010]

본 발명에서 결정화된, 정제된 재조합 인터페론은 미국 특허 제7,364,724호 명세서의 실시예 1 및 2 및/또는 중국 특허 공개공보 제CN1740197A호 명세서의 제11면 내지 제17면에 기재된 방법으로부터 수득된다. 재조합 인터페론의 특성화는 미국 특허 제7,364,724호 및/또는 중국 특허 공개공보 제CN1740197A호에 개시되어 있다. 한 가지 양태에서, 본 발명의 재조합 인터페론의 아미노산 서열 및 이를 코딩하는 뉴클레오티드 서열은 하기에 제시되어 있다:

```

M C D L P Q T H S L G N R R A L I L L A
1 ATGTGCGACC TGCCGCAGAC CCACTCCCTG GGTAACCGTC GTGCTCTGAT CCTGCTGGCT
TACACGCTGG ACAGCGTCTG GGTGAGGGAC CCATTGGCAG CACGAGACTA GGACGACCGA

Q M R R I S P F S C L K D R H D F G F P
61 CAGATGCGTC GTATCTCCCC GTTCTCCTGC CTGAAAGACC GTCACGACTT CGGTTCCCG
GTCTACGCAG CATAGAGGGG CAAGAGGACG GACTTTCTGG CAGTGCTGAA GCCAAAGGGC

Q E E F D G N Q F Q K A Q A I S V L H E
121 CAGGAAGAAT TCGACGGTAA CCAGTTCCAG AAAGCTCAGG CTATCTCCGT TCTGCACGAA
GTCCTTCTTA AGCTGCCATT GGTCAAGGTC TTTCGAGTCC GATAGAGGCA AGACGTGCTT

M I Q Q T F N L F S T K D S S A A W D E
181 ATGATCCAGC AGACCTCAA CCTGTTCTCC ACCAAAGACT CCTCCGCTGC TTGGGACGAA
TACTAGGTG TCTGGAAGTT GGACAAGAGG TGGTTCTGA GGAGGCGACG AACCGCTGCTT

S L L E K F Y T E L Y Q Q L N D L E A C
241 TCCCTGCTGG AAAAATTCTA CACCGAACTG TACCAAGCAGC TGAACGACCT GGAAGCTTGC
AGGGACGACC TTTTAAGAT GTGGCTTGAC ATGGTCGTCG ACTTGCTGGA CCTTCGAACG

V I Q E V G V E E T P L M N V D S I L A
301 GTTATCCAGG AAGTTGGTGT TGAAGAAACC CCGCTGATGA ACGTTGACTC CATCCTGGCT
CAATAGGTCC TTCAACCACA ACTTCCTTG GGCAGACTACT TGCAACTGAG GTAGGACCGA

```

[0011]

V K K Y F Q R I T L Y L T E K K Y S P C

361 GTTAAAAAAAT ACTTCCAGCG TATCACCCCTG TACCTGACCG AAAAAAAAATA CTCCCCGTGC

CAATTTTTTA TGAAGGTCGC ATAGTGGGAC ATGGACTGGC TTTTTTTTAT GAGGGGCACG

A W E V V R A E I M R S F S L S T N L Q

421 GCTTGGGAAG TTGTTCGTGC TGAAATCATG CGTTCCCTCT CCCTGTCCAC CAACCTGCAG

CGAACCCCTTC AACAAAGCACG ACTTTAGTAC GCAAGGAAGA GGGACAGGTG GTTGGACGTC

E R L R R K E (SEQ ID NO:1)

481 GAACGTCTGC GTCGTAAAGA ATAA (SEQ ID NO:2)

CTTGCAGACG CAGCATTCT TATT (SEQ ID NO:3)

[0012]

더욱이, 190 내지 250nm 및 250 내지 320nm 범위의 본 발명의 재조합 인터페론의 환상 이색성 스펙트럼(CD)은 동일한 조건하에 측정하는 경우 INFERGEN®의 상응하는 CD와 상이한다[참조: 중국 특허 공개공보 제CN1740197A 호의 제3면, 제22행 내지 제25행, 실시예 3 및 도 6A 내지 6D].

[0014]

또한, 본 발명의 재조합 인터페론의 3차원 구조는 종래 기술에 공개된 IFN- α 2b의 3차원 구조(도 12 참조) 및 컴퓨터 모델링[참조: KORN, AP et al., Journal of Interferon Research 1994, 14: 1-9]에 기반한 INFERGEN®의 3차원 구조와 상이하다. 2개의 AB 루프 사이에는 명백한 차이가 있고, 이들의 BC 루프는 또한 완전히 중첩 할 수 없다(도 14 참조).

[0015]

추가로, 본 발명의 재조합 인터페론을 BMI가 18 내지 23 범위인 피검체에게 근육내 주사한 후, 혈액 샘플 수집 시간을 피검체의 혈청 중의 2-5A 올리고뉴클레오티다제(또한 2', 5'-OAS로서 지칭됨)의 농도에 대해 플롯팅했다. 당해 쟈트는 일반적으로 2개 피크의 패턴을 나타내고, 당해 쟈트의 생성된 곡선하 면적은 동일한 조건하에 주사 후에 INFERGEN®의 곡선하 면적보다 현저히 크다. 본 발명의 재조합 인터페론의 반감기 기간은 체내 주사 후에 INFERGEN®의 기간보다 더욱 길다.

[0016]

실험 결과는 또한 본 발명의 재조합 인터페론이 현재 임상적으로 사용된 어떠한 인터페론(INFERGEN®을 포함)보다 더욱 효과적임을 확인시켜 준다. 예를 들면, HBV의 경우, 본 발명의 재조합 인터페론은 HBV의 DNA 복제를 억제시킬 뿐만 아니라 B형 간염 표면 항원(HBsAg) 및 B형 간염 e 항원(HBeAg)의 분비를 억제시킬 수 있다. 당해 인터페론이 B형 간염 코어 항원(HBcAg)의 DNA 복제를 억제시키는 효능은 INFERGEN® 효능의 대략 2배이다. 본 발명의 재조합 인터페론의 시험관내 약동학은 HBV의 DNA 복제를 억제시킬 뿐만 아니라 B형 간염 표면 항원 및 B형 간염 e 항원 둘 다의 분비를 억제시킬 수 있음을 나타낸다. 본 발명의 재조합 인터페론의 세포독성은 현재 임상적으로 사용된 인터페론 세포독성의 단지 1/8이지만, 이의 항바이러스 활성은 5 내지 20배 이상 크고, 한편 본 발명의 재조합 인터페론의 생물학적 반응은 사람 체내에서 보다 효과적이고 보다 광범위하고 보다 장기 간 지속한다.

[0017]

더욱이, 바이러스 질병의 예방 또는 종양의 치료와 관련하여, 본 발명의 재조합 인터페론은 임의의 기타 인터페론(INFERGEN®을 포함)과 비교하여 보다 높은 항바이러스 활성 및 보다 적은 부작용을 나타낸다. 예를 들면, 본 발명의 재조합 인터페론은 현재 임상적으로 사용중인 인터페론보다 20배 큰 항바이러스 활성을 보유할 뿐만 아니라, 재조합 사람 인터페론 α (INFERGEN®을 포함)과 비교하여 보다 효과적인 항종양(예: 유방암 및 자궁경부암) 기능을 보유한다. 또한, 이는 매우 감소된 독성 부작용을 나타내고, 높은 용량(각 용량 > 10 백만 IU)으로 안정하게 사용되어, 고용량의 인터페론을 필요로 하는 바이러스 질병 또는 종양을 치료할 수 있다.

[0018]

따라서, 본 발명의 재조합 인터페론은 INFERGEN®과 비교하여 상이한 공간 배치, 향상된 생물학적 활성 및 상이

한 약동학 특성을 갖는다.

[0019] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "공간 배치", "공간 구조", "3차원 구조" 및 "3차원 배치"는 상호 교대로 사용될 수 있다.

[0020] 따라서, 한 가지 실시양태에서, 본 발명의 재조합 인터페론은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하고, 서열번호 2를 포함하는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된다. 추가로, 본 발명의 재조합 인터페론은 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖고, 서열번호 2의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된다. 서열번호 1의 아미노산 서열 또는 본 발명의 재조합 인터페론과 동일한 아미노산 서열을 갖지만 서열번호 2의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되지 않은 INFERGEN® 등의 인터페론과 비교하여, 본 발명의 재조합 인터페론은 상이한 공간 배치 및/또는 향상된 생물학적 활성 및/또는 상이한 약동학적 특성을 갖는다. 예를 들면, 본 발명의 재조합 인터페론은 상이한 공간 배치와 향상된 생물학적 활성, 상이한 공간 배치와 상이한 약동학적 특성, 또는 향상된 생물학적 활성과 상이한 약동학적 특성을 갖는다. 추가로, 상기 상이한 공간 배치는, 190 내지 250nm 및/또는 250 내지 320nm에서 본 발명의 재조합 인터페론의 환상 이색성 범위(CD)가, 동일한 조건하에 측정하는 경우, INFERGEN®의 상응하는 CD와 현저히 상이함을 포함한다. 향상된 생물학적 활성은 향상된 항바이러스 활성, 향상된 항종양 활성, 보다 적은 부작용을 포함하고/하거나, 고용량(예: 각 용량 > 10 백만 IU)으로 사용될 수 있다. 예를 들면, 상기 향상된 생물학적 활성은 향상된 항바이러스 활성 및 향상된 항종양 활성 등일 수 있다. 추가로, 상기 종양은 유방암 및 자궁경부암일 수 있다. 상이한 약동학적 특성은, BMI가 18 내지 23 범위인 피검체에서 재조합 인터페론의 근육내 주사 후, 혈액 샘플 수집 시간을 피검체의 혈청 중의 2-5A 올리고뉴클레오티다제의 농도에 대해 플로팅할 때, 동일한 조건하에 주사 후의 INFERGEN®과 비교하여, 당해 쟈트에서 생성된 곡선하의 면적이 현저히 크고/크거나 체내에서 본 발명의 재조합 인터페론의 반감기가 더욱 긴 것을 포함한다.

[0021] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 재조합 인터페론은 재조합 인터페론을 코딩하는 서열번호 2를 포함하는 뉴클레오티드 서열을 단리된 숙주 세포 내로 도입하는 단계; 숙주 세포를 재조합 인터페론의 발현에 적절한 조건하에 배양하는 단계; 및 재조합 인터페론을 수거하는 단계를 포함하는 방법으로 생성할 수 있고, 여기서 재조합 인터페론은 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖고, 재조합 인터페론은 B형 간염 바이러스의 B형 간염 표면 항원(HBsAg) 및 B형 간염 e 항원(HBeAg)의 분비를 억제한다. 추가로, 상기 숙주 세포는 에스케리키아 콜라이 (*Escherichia coli*), 예를 들면, 에스케리키아 콜라이 LGM 194이다. 추가로, 서열번호 2를 포함하는 뉴클레오티드 서열은 프로모터 P_{BAD}의 조절하에 있다. 추가로, 수거 단계는 발효조로부터 인터페론의 추출, 봉입체의 수집, 수거된 인터페론의 변성 및 재생을 포함한다. 추가로, 수거 단계는 또한 재조합 인터페론의 분리 및 정제를 포함한다[참조: 미국 특허 제7,364,724호의 청구항].

결정형 재조합 인터페론 및 이의 결정화 방법

결정형 재조합 인터페론

본 발명은 결정형 재조합 인터페론을 제공한다.

[0025] 한 가지 실시양태에서, 본 발명은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 결정형 재조합 인터페론을 제공한다. 추가로, 이러한 결정은 삼방정계 시스템에 속한다. 한 가지 실시양태에서, 상기 결정의 스페이스 그룹은 P3₁21이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 결정의 단위 세포 파라미터가 모든 세포 파라미터에서 최대 5%의 가변성과 함께 $a=b=77.92\text{ \AA}$, $c=125.935\text{ \AA}$, $\alpha=\beta=90^\circ$, $\gamma=120^\circ$ 이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 결정은 하나의 비대칭 단위에 2개 분자를 함유한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 결정은 공유 또는 비공유 결합된 금속 이온을 포함한다. 추가로, 상기 금속 이온은 마그네슘 이온, 아연 이온 등일 수 있고, 이들 금속 이온은 당해 결정에서 인터페론 이량체의 형성을 매개할 수 있다. 몇몇 양태에서, 상기 재조합 인터페론은 서열번호 2를 포함하는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된다.

[0026] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 결정형 재조합 인터페론, 바람직하게는 상기 결정의 스페이스 그룹이 하나의 비대칭 단위에 2개 분자를 갖는 P3₁21이고, 단위 세포 파라미터가 모든 세포 파라미터에서 최대 5%의 가변성과 함께 $a=b=77.92\text{ \AA}$, $c=125.935\text{ \AA}$, $\alpha=\beta=90^\circ$, $\gamma=120^\circ$ 인 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 재조합 인터페론이다. 추가로, 이러한 재조합 인터페론은 서열번호 2를 포함하는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되고, 바람직하게는 서열번호 2의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된다.

[0027] 결정화 방법

본 발명은 본 발명의 결정형 재조합 인터페론을 제조 또는 배양하는 방법을 제공한다.

한 가지 실시양태에서, 본 발명은 재조합 인터페론을 약 3 내지 3.5 mg/ml로 농축시키는 단계, 및 Li_2SO_4 , CAPS(3-(사이클로헥실아미노)-1-프로판설폰산) 및 MgCl_2 를 함유하는 결정화 용액에 이를 적절한 기간 동안 유지시켜 결정을 수득하는 단계를 포함하는, 본 발명의 결정형 재조합 인터페론을 제조 또는 배양하는 방법을 제공한다. 추가로, 결정을 배양하는 상기 방법은 293K 등의 실온에서 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이러한 결정은 현직법(hanging drop method) 또는 액직법(sitting drop method), 바람직하게는 현직법(또한 현직 증기 확산법으로 지칭됨)에 의해 배양할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 상기 결정화 용액은 약 1.0 내지 약 1.5M Li_2SO_4 , 약 0.05 내지 약 0.15M CAPS(3-(사이클로헥실아미노)-1-프로판설폰산) 및 약 0.01 내지 약 0.03M MgCl_2 를 함유한다. 몇몇 실시양태에서, 결정화 용액의 pH 값은 약 10.5 내지 약 12.0 범위, 바람직하게는 약 11.1이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 결정화 용액은 1.2M Li_2SO_4 , 0.1M CAPS(3-(사이클로헥실아미노)-1-프로판설폰산), pH 11.1, 0.02M MgCl_2 를 함유한다. 몇몇 실시양태에서, 결정을 배양하는 방법은 상기 재조합 인터페론을 함유하는 결정화 용액을 약 1일 내지 약 2주, 바람직하게는 약 2일 내지 약 10일, 보다 바람직하게는 약 3일 내지 약 1주, 예를 들면, 3일 내지 1주 동안 정착시키는 것을 포함한다.

[0030] X-선 결정학 분석

본원에 기재된 인터페론의 구성 아미노산 각각은 구조 좌표(또한 "원자 좌표"로서 공지됨)의 세트로 정의된다. 용어 "구조 좌표"는 결정 형태의 본 발명의 인터페론의 원자(산란 중심)에 의해 X-선의 단색 빔을 회절시켜 수득한 패턴과 관련된 수학식으로부터 유도된 카테시안 좌표를 지칭한다. 회절 데이터를 사용하여 결정의 반복 단위의 전자 밀도 맵을 계산한다. 이어서, 전자 밀도 맵을 사용하여 인터페론 단백질 또는 단백질/리간드 복합체의 개개 원자의 위치를 확립한다.

구조 좌표의 약간의 편차는 인터페론 또는 인터페론/리간드 구조 좌표를 수학적으로 조정함으로써 생성될 수 있다. 예를 들면, 본원에 기재된 구조 좌표는 순열, 분할, 전체 세트의 가감, 역전 또는 상기의 임의의 조합에 의해 조정될 수 있다. 또는, 아미노산의 돌연변이, 부가, 치환 및/또는 결실에 기인하는 결정형 구조의 변형, 또는 결정을 구성하는 임의 성분들의 기타 변화는 또한 구조 좌표의 변경을 제공할 수 있다. 개개 좌표에서의 이러한 약간의 편차는 전체 배열에 대해 효과가 거의 없을 것이다. 이러한 편차가 본래 좌표와 비교하여 허용 가능한 표준 오차 내에 있는 경우, 생성된 3차원 형상은 구조적으로 등가인 것으로 간주된다.

본 발명의 인터페론의 개개 구조 좌표에서의 약간의 편차는 인터페론 또는 이의 부분(예: AB 또는 BC 루프)과 결합할 수 있는 리간드 등의 본체의 성질을 현저히 변경시키지 않는 것으로 예상됨에 주목해야 한다. 본원에 사용된 바와 같이, 본 발명의 재조합 인터페론의 "AB 루프"는 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 본 발명의 재조합 인터페론의 아미노산 잔기 25 내지 33을 의미하고; 즉 AB 루프는 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열 SPFSLKDR을 가지며; 본 발명의 재조합 인터페론의 "BC 루프"는 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 본 발명의 재조합 인터페론의 아미노산 잔기 44 내지 52를 의미하고; 즉 BC 루프는 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열 DGNQFQKAQ를 갖는다. 이와 관련하여, 문구 "~와 결합된"은 리간드 또는 이의 부분과 인터페론 분자 또는 이의 부분 사이의 인접 상태를 지칭한다. 결합은 비공유 결합이며, 병렬은 수소 결합, 반 테르 발스력 또는 정전기 상호작용에 의해 에너지상 유리해는 것인, 또는 공유 결합일 수 있다. 따라서, 예를 들면, 인터페론의 결합 포켓 또는 영역에 결합하는 리간드는 또한 구조적 등가의 결합 포켓 또는 영역에 결합하거나 이와 상호작용하는 것으로 예상할 수 있다.

본 발명에서, 본원에 기재된 관련 골격 원자 상에 중첩시키는 경우, 약 0.65 Å 미만의 보존된 잔기 골격 원자(예: N, Ca, C, O, 바람직하게는 Cα)의 평균 제곱근 편차를 갖는 임의의 분자 또는 분자 복합체 또는 이의 임의의 부분은 "구조적으로 등가"인 것으로 간주된다. 즉, 2개 분자의 이들 부분의 결정형 구조는 허용 가능한 오차 내에서 실질적으로 동일한다. 특히 바람직한 구조적으로 등가의 분자 또는 분자 복합체는 본원에 기재된 구조 좌표의 전체 세트 ± 약 0.65 Å 미만의 아미노산의 보존된 골격 원자로부터의 평균 제곱근 편차에 의해 정의되는 것이다. 보다 바람직하게는, 평균 제곱근 편차는 최대 약 0.5 Å, 및 보다 바람직하게는 최대 약 0.35 Å이다. 본 발명의 다른 실시양태는 본원에 기재된 AB 또는 BC 루프에 대한 구조 좌표 ± 약 0.65 Å, 바람직하게

는 최대 약 0.5Å 및 보다 바람직하게는 최대 약 0.35Å의 평균 제곱근 편차에 의해 정의된 분자 복합체를 포함한다.

[0035] 용어 "평균 제곱근 편차"는 당해 편차의 수학적 평균 제곱의 제곱근을 의미한다. 이는 방향 또는 물체로부터의 편차 또는 변화를 나타내는 방식이다. 한 가지 양태에서, "평균 제곱근 편차"는 본원에 기재된 구조 좌표에 의해 정의된 인터페론 또는 이의 부분의 골격으로부터의 단백질의 골격 중의 편차를 규정한다.

[0036] X-선 구조 좌표는 공간 중의 독특한 지점 배치를 정의한다. 당해 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 단백질 또는 단백질/리간드 복합체 또는 이의 부분에 대한 구조 좌표 세트가 또한 3차원으로 배치를 규정하는 관련 지점 세트를 규정하는 것으로 이해될 것이다. 유사하거나 동일한 배치는 전체적으로 상이한 세트의 좌표에 의해 규정될 수 있고, 단 좌표 사이의 거리 및 각도는 실질적으로 동일하게 유지된다. 또한, 확장성 지점 배치는 각도를 실질적으로 동일하게 유지하면서 스칼라 인자에 의해 좌표 사이의 거리를 증가 또는 감소시킴으로써 정의될 수 있다.

[0037] 다양한 컴퓨터 분석을 사용하여, 분자 또는 이의 부분이, 이의 3차원 구조의 측면에서 정의된, 본원에 기재된 인터페론 또는 이의 부분에 대해 "구조적으로 동일"인지의 여부를 결정할 수 있다. 예를 들면, 상이한 구조, 동일한 구조의 상이한 형태 또는 동일한 구조의 상이한 부분은 다양한 컴퓨터 분석에 의해 이루어질 수 있다. 한 가지 양태에서, 이러한 분석은 4단계: (1) 비교되는 구조를 적재하는 단계; (2) 이를 구조에서 원자가를 정의하는 단계; (3) 적합화 작업을 수행하는 단계 및 (4) 결과를 분석하는 단계로 분리할 수 있다.

재조합 인터페론(rSIFN-co)의 3차원 구조

[0039] 본 발명은 본 발명의 재조합 인터페론의 3차원 구조를 제공한다.

[0040] 이러한 3차원 구조는 종래 기술에 공개된 IFN- α 2b의 3차원 구조(도 12 참조) 및 미국 암젠의 INFERGEN®의 컴퓨터 모델의 구조(도 14 참조), 특히 AB 및 BC 루프와 상이하다.

[0041] 한 가지 실시양태에서, 상기 재조합 인터페론의 3차원 구조는 표 7에 제시된 재조합 인터페론의 원자 좌표를 함유하고, 상기 원자 좌표는 약 0.65Å 미만, 바람직하게는 약 0.5Å 미만 및 보다 바람직하게는 약 0.35Å 미만의 보존된 골격 원자, 바람직하게는 Ca(또한 "Ca 탄소원자"로서 지칭됨)로부터 평균 제곱근 편차의 가변성을 갖는다.

[0042] 한 가지 실시양태에서, 재조합 인터페론의 상술한 3차원 구조에서, 상기 재조합 인터페론의 각 단량체는 α -헬릭스의 6개 세그먼트, 3_{10} 헬릭스의 세그먼트 및 이를 사이의 연결 웨티드로 구성되어 있다. α -헬릭스의 상기 6개 세그먼트의 상응하는 아미노산 잔기 위치는 13 내지 20, 50 내지 68, 70 내지 76, 79 내지 100, 114 내지 133 및 138 내지 160이고; 3_{10} 헬릭스의 상기 세그먼트의 상응하는 아미노산 잔기 위치는 40 내지 43이다. 단량체 구조의 중첩은 하기 특성을 갖는 헬릭스 사이토킨 유형에 속한다: 최소 제곱법을 사용하여 상기 재조합 인터페론의 Ca-골격과 IFN- α 2b의 Ca-골격의 중첩 후, 상기 재조합 인터페론의 25 내지 33 잔기(AB 루프) 중의 Ca 및 IFN- α 2b 단백질의 상응하는 잔기 중의 Ca의 위치 평균 제곱근 편차가 3.63Å±5%이다.

[0043] 바람직하게는, 상기 재조합 인터페론 및 IFN- α 2b 단백질의 잔기 25에서의 Ca의 위치 평균 제곱근 편차는 3.291Å±5%이고, 잔기 26에서의 Ca의 위치 평균 제곱근 편차는 4.779Å±5%이고, 잔기 27에서의 Ca의 위치 평균 제곱근 편차는 5.090Å±5%이고, 28 잔기 중의 Ca의 위치 평균 제곱근 편차는 3.588Å±5%이고, 잔기 29에서의 Ca의 위치 평균 제곱근 편차는 2.567Å±5%이고, 잔기 30에서의 Ca의 위치 평균 제곱근 편차는 2.437Å±5%이고, 잔기 31에서의 Ca의 위치 평균 제곱근 편차는 3.526Å±5%이고, 잔기 32에서의 Ca의 위치 평균 제곱근 편차는 4.820Å±5%이고, 잔기 33에서의 Ca의 위치 평균 제곱근 편차는 2.756Å±5%이다.

[0044] 보다 바람직하게는, 상기 재조합 인터페론의 잔기 44 내지 52(BC 루프)에서의 Ca와 IFN- α 2b 단백질의 상응하는 잔기 중의 Ca의 위치 평균 제곱근 편차는 2.90Å±5%이다. 여기서, 상기 재조합 인터페론 및 IFN- α 2b 단백질 둘 다의 잔기 44에서의 Ca의 위치 평균 제곱근 편차는 1.614Å±5%이고; 잔기 45에서의 Ca의 위치 평균 제곱근 편차는 1.383Å±5%이고; 잔기 46에서의 Ca의 위치 평균 제곱근 편차는 2.735Å±5%이고; 잔기 47에서의 Ca의 위치 평균 제곱근 편차는 2.709Å±5%이고; 잔기 48에서의 Ca의 위치 평균 제곱근 편차는 5.018Å±5%이고; 잔기 49에서의 Ca의 위치 평균 제곱근 편차는 4.140Å±5%이고; 잔기 50에서의 Ca의 위치 평균 제곱근 편차는 3.809Å±5%이고; 잔기 51에서의 Ca의 위치 평균 제곱근 편차는 2.970Å±5%이고; 잔기 52에서의 C

α 의 위치 평균 제곱근 편차는 $0.881\text{\AA} \pm 5\%$ 이다. 상기 수록된 "위치 평균 제곱근 편차"는 좌표 위치의 모든 평균 제곱근 편차이다.

[0045] 또 다른 측면에서, 본 발명은 표 7 중의 아미노산 잔기 25 내지 33 및/또는 45 내지 52로부터의 하나 이상의 아미노산 잔기의 원자 좌표를 함유하는 본 발명의 재조합 인터페론의 3차원 구조의 선택된 부분을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 "하나 이상의 아미노산 잔기"는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18개 아미노산 잔기를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, "상기 3차원 구조의 선택된 부분"은 표 7 중의 적어도 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100개 아미노산 잔기의 원자 좌표를 함유한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 원자 좌표는 약 0.65\AA , 바람직하게는 약 0.5\AA , 및 보다 바람직하게는 약 0.35\AA 미만의 보존된 골격 원자(Ca)로부터의 평균 제곱근 편차의 가변성을 갖는다.

[0046] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 재조합 인터페론의 3차원 구조를 포함하는 단백질 공간 구조 모델을 제공한다. 한 가지 실시양태에서, 상기 단백질 공간 구조 모델은 전자 밀도 맵, 와이어-프레임 모델, 치킨-와이어 모델, 스페이스-충진 모델, 막대-모델, 리본 모델 및 표면 모델 등일 수 있다.

[0047] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 지점의 적어도 일부분이 본원에 기재된 구조 좌표 또는 본 발명의 재조합 인터페론의 AB 루프 또는 BC 루프를 포함하는 웹티드로부터 유도되는 지점의 확장성 3차원 배치를 제공한다. 한 가지 양태에서, 지점의 확장성 3차원 배치는 홀로그래픽 이미지, 입체 다이아그램, 모델 또는 컴퓨터 표시 이미지로서 나타내어진다.

3차원 구조의 적용

재조합 인터페론과 상호작용할 수 있는 후보 물질의 스크리닝/설계

[0048] 한 가지 측면에서, 본 발명은 본 발명의 재조합 인터페론과 상호작용할 수 있는 후보 화합물을 스크리닝/설계하는 방법을 제공한다. 추가로, 상기 방법은 본 발명의 재조합 인터페론의 3차원 구조를 사용한다. 추가로, 상기 방법은 컴퓨터에 기반한다. 한 가지 실시양태에서, 본 발명은 재조합 인터페론과 상호작용할 수 있는 후보 화합물을 동정하는 컴퓨터 기반 방법을 제공하며, 상기 방법은 (a) 표 7에 제시된 재조합 인터페론의 원자 좌표를 포함하는 3차원 구조를 제공하며, 상기 원자 좌표는 약 0.65\AA 또는 약 0.5\AA 또는 약 0.35\AA 미만의 보존된 골격 원자(Ca)로부터 평균 제곱근 편차의 가변성을 임의로 갖는 단계, 및 (b) 상기 3차원 구조 또는 이의 선택된 부분과 상호작용할 수 있는 구조 특징부를 포함하는 후보 화합물을 선택하여, 상기 재조합 인터페론과 상호작용할 수 있는 후보 화합물을 동정하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 구조 특징부는 항원성 부위, 친수성 특징, 표면 접근성 및 구조 모티브로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 단계 (b)에서 후보 화합물의 선택 및 동정은 (i) 복수의 후보 화합물에 대한 3차원 구조를 생성하고, (ii) 단계(i)의 3차원 구조 각각을 단계(a)의 3차원 구조 또는 이의 선택된 부분에 적합시켜 가장 양호한 에너지 상호작용을 발견함으로써 재조합 인터페론과 상호작용할 수 있는 후보 화합물을 동정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 (c) 후보 화합물을 수득하거나 합성하는 단계, 및 (d) 후보 화합물을 상기 재조합 인터페론과 접촉시켜 후보 화합물이 재조합 인터페론과 상호작용하는 능력을 측정하는 단계를 추가로 포함한다. 추가로, 후보 화합물이 재조합 인터페론과 상호작용하는 능력을 측정하는 단계가, 후보 화합물과 접촉될 때의 재조합 인터페론의 활성을 측정하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 측정되는 인터페론 활성은, 예를 들면, 항바이러스 활성, 항종양 활성, 항증식 활성, 자연살상세포 활성화 및 면역조절 활성을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 후보 화합물은 상기 재조합 인터페론 또는 이의 선택된 부분에 결합된 리간드이다. 예를 들면, 상기 리간드는 수용체, 조절체, 작용체(agonist) 및 길항체(antagonist)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 수용체는 IFNAR1, IFNAR2 또는 이들의 복합체일 수 있고, 상기 선택된 부분은 상기 재조합 인터페론의 아미노산 잔기 25 내지 33(AB 루프) 및/또는 45 내지 52(BC 루프)의 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함한다. 추가로, 상기 선택된 부분은 상기 재조합 인터페론의 아미노산 잔기 25 내지 33 및/또는 44 내지 52를 포함한다.

[0051] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 재조합 인터페론에 결합하는 잠재적 리간드를 측정하는 방법을 제공한다. 한 가지 양태에서, 상기 방법은 본원에 기재된 결정을 잠재적 리간드를 포함하는 하나 이상의 샘플에 노출

시키고, 리간드-인터페론 분자 복합체가 형성되는지를 측정하는 것을 포함한다.

[0052] 추가의 양태에서, 본 발명은 인터페론과의 분자 복합체를 형성할 수 있는 잠재적 리간드를 설계하기 위한 구조 정보를 획득하는 방법을 제공한다. 한 가지 실시양태에서, 상기 방법은 본원에 기재된 결정을, 잠재적 리간드를 포함하는 하나 이상의 샘플에 노출시키고, 리간드-인터페론 분자 복합체가 형성되는지를 측정하는 것을 포함한다.

[0053] 또 다른 측면에서, 본 발명은 인터페론 활성의 잠재적 조절제를 측정, 설계 또는 제조하는 컴퓨터 지원 방법을 제공한다. 한 가지 측면양태에서, 상기 방법은 화학적 또는 생물학적 본체의 라이브러리를 스크리닝하는 것을 포함한다.

[0054] 당해 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 인터페론의 리간드로 될 수 있는 화학적 또는 생물학적 본체를 스크리닝 및 동정하는 결정학을 사용할 수 있다[참조: 미국 특허 제6,297,021호]. 예를 들면, 바람직한 방법은 비리간드화 인터페론의 결정을 수득하고; 비리간드화 인터페론을, 인터페론의 잠재적 리간드를 함유하는 하나 이상의 시험 샘플에 노출시키고; 리간드-인터페론 분자 복합체가 형성되는지를 측정하는 것을 포함할 수 있다. 인터페론은, 이로써 한정되는 것은 아니지만, 인터페론 결정을 하나 이상의 잠재적 리간드의 용액에 침지시키거나 인터페론을 하나 이상의 잠재적 리간드의 존재하에 공결정화시킴을 포함하는 다양한 방법에 의해 잠재적 리간드에 노출시킬 수 있다.

[0055] 상기 리간드-인터페론 복합체로부터의 구조 정보는 바람직하게는, 공지된 리간드보다 더욱 단단하게 및 더욱 특이적으로 결합하고 목적하는 특정 생물학적 활성을 갖고 보다 우수한 안전성 프로파일 또는 이들의 조합을 갖는 새로운 리간드를 설계하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들면, 계산된 전자 밀도 맵은 결합 이벤트(event)를 직접 나타내고, 결합된 화학적 또는 생물학적 본체를 동정하며, 리간드-인터페론 복합체의 상세한 3차원 구조를 제공한다. 적중이 발견되면, 상기 적중의 일련의 동족체 또는 유도체를 종래의 스크리닝 방법에 의해 보다 단단한 결합 또는 목적하는 생물학적 활성에 대해 스크리닝할 수 있다. 임의로, 리간드-인터페론 복합체는 추가의 잠재적 리간드에 반복적으로 노출되어, 2개 이상의 적중을 바람직하게는 함께 연결시켜 보다 효능있는 리간드를 동정 또는 설계할 수 있다.

[0056] 구조적 상동성 분자의 수득/인터페론 유사체의 설계

[0057] 본원에 기재된 구조 좌표를 사용하여, 또 다른 결정화 분자 또는 분자 복합체에 대한 구조 정보를 수득하는 것을 도울 수 있다. 본 발명의 방법은 본원에 기재된 인터페론의 구조 특징부와 유사한 하나 이상의 구조 특징부를 함유하는 분자 또는 분자 복합체의 3차원 구조의 적어도 일부분의 측정을 가능하게 한다. 이들 분자는 "구조적 상동성"인 것으로 본원에서 지칭된다. 유사한 구조 특징부는, 예를 들면, 아미노산 동일성 영역, 보존된 활성 부위 또는 결합 부위 모티브 및 유사하게 정렬된 2차 구조 요소(예: α 헬릭스 및 β 시트)를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 구조 상동성은 2개의 아미노산 서열의 잔기를 정렬시켜 이들의 서열 길이를 따라 동일한 아미노산의 수를 최적화함으로써 결정되고; 서열 중 하나 또는 서열 둘 다에서의 갭은 동일한 아미노산 수를 최적화하기 위한 정렬에 허용되지만; 각 서열 내의 아미노산은 이들의 적절한 정도로 유지되어야 한다. 바람직하게는, 구조적 상동성 분자는 서열번호 1과 적어도 65% 동일성을 공유하는 아미노산 서열을 갖는 단백질이다. 보다 바람직하게는, 본 발명의 인터페론과 구조적으로 상동성인 단백질은 서열번호 1의 유사한 부분과 적어도 80% 아미노산 서열 동일성을 공유하는 적어도 50개 아미노산의 연속 신장을 포함한다. 구조적 상동성 분자 또는 분자 복합체에 대한 구조 정보를 생성하는 방법은 당해 기술분야에 공지되어 있다.

[0058] 본원에 기재된 구조 좌표는 또한 관련 인터페론, 인터페론 돌연변이체 또는 다양한 리간드와 복합체화된 인터페론 동족체의 결정학 구조를 해석하는데 유용하다. 이러한 접근법은 리간드와 인터페론 사이, 예를 들면, 후보 인터페론 조절제와 인터페론 사이의 상호작용에 대한 최적 부위의 결정을 가능하게 한다. 상기 분자의 다양한 결합 부위 내의 잠재적 변형 부위가 또한 동정될 수 있다. 이러한 정보는 가장 효율적인 결합 상호작용, 예를 들면, 인터페론과 리간드 사이의 증가된 소수성 상호작용을 결정하는 추가의 도구를 제공한다.

[0059] 한 가지 실시양태에서, 본 발명은 (a) 복수의 유사체에 대한 3차원 구조를 생성하는 단계; 및 (b) 단계(a)의 3차원 구조 각각을 표 7에 제시된 재조합 인터페론의 원자 좌표를 포함하는 3차원 구조 또는 이의 선택된 부분에 적합시켜 재조합 인터페론의 가장 적합한 유사체를 발견하며, 상기 원자 좌표는 약 0.65Å 또는 약 0.5Å 또는 약 0.35Å 미만의 보존된 골격 원자(Cα)로부터 평균 제곱근 편차의 가변성을 임의로 갖는 단계를 포함하는, 재조합 인터페론의 유사체를 설계하는 컴퓨터 기반 방법을 제공한다.

[0060] 적절한 약물 설계

컴퓨터 기술을 사용하여, 인터페론 또는 구조적 상동성 분자와 결합할 수 있는 화학적 본체 또는 리간드를 스크리닝, 동정, 선택 및/또는 설계할 수 있다. 본원에 기재된 인터페론의 구조 좌표의 지식은, 본원에 기재된 인터페론의 형태에 상보적인 형상을 갖는 합성 화합물 및/또는 다른 분자의 설계 및 동정을 가능하게 한다. 특히, 컴퓨터 기술을 사용하여, 인터페론 또는 이의 부분(예: AB 또는 BC 루프)과 결합하는, 화학적 본체 또는 리간드, 예를 들면, 수용체, 조절제, 작용제 및 길항제를 동정 또는 설계할 수 있다. 잠재적 조절제는 인터페론의 활성 부위의 모든 또는 일부분에 결합하거나 이를 간섭할 수 있고, 경쟁적, 비경쟁적 또는 무경쟁적 억제제일 수 있거나; 2개 단량체 사이의 계면에서 결합함으로써 이량체화를 간섭할 수 있다. 생물학적 활성에 대해 동정 또는 스크리닝되면, 이들 억제제/작용제/길항제를 치료학적 또는 예방학적으로 사용하여 인터페론 활성을 차단하거나 증강시킬 수 있다. 인터페론에 결합하거나 이를 간섭하는 리간드의 동족체에 대한 구조 활성 데이터는 컴퓨터에 의해 수득할 수 있다.

[0062] 본원에 사용된 용어 "화학적 본체"는 화학적 화합물, 2종 이상의 화학적 화합물의 복합체 및 이러한 화합물 또는 복합체의 단편을 지칭한다. 본 발명의 인터페론과 결합하는 것으로 측정되는 화학적 본체는 잠재적 약물 후보물질이다. 본원에서 동정된 본 발명의 인터페론 또는 구조적 상동성 분자 또는 이의 부분의 구조의 3차원 그래픽 표시는 따라서 약물 발견에 유리하게 사용될 수 있다. 화학적 본체의 구조 좌표를 사용하여, 당해 기술분야에서 이용가능한 다수의 컴퓨터 방법 및 기술에 의해 인터페론 또는 구조적 상동성 분자의 3차원 이미지에 컴퓨터로 적합시킬 수 있는 3차원 이미지를 생성할 수 있다.

[0063] 약물 설계 방법의 한 가지 실시양태는 공지된 화학적 본체 또는 리간드와 인터페론 또는 구조적 상동성 분자와의 잠재적 결합을 평가하는 것을 수반한다. 따라서, 약물 설계 방법은 선택된 화학적 본체 또는 리간드가 본원에 기재된 분자 또는 분자 복합체와 결합하는 능력을 컴퓨터에 의해 평가하는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 약물 설계 방법은 본 발명의 인터페론, 이의 동족체 또는 이의 부분과 결합하는 화학적 본체 또는 리간드의 컴퓨터 지원 설계를 수반한다. 화학적 본체 또는 리간드는 단계적 방식, 한번에 1개의 단편으로 설계되거나, 전체 또는 "드 노보(de novo)"로서 설계될 수 있다.

[0064] 따라서, 한 가지 실시양태에서, 본 발명은 (a) 표 7에 제시된 재조합 인터페론의 원자 좌표를 포함하는 3차원 구조를 제공하며, 상기 원자 좌표는 약 0.65Å 또는 약 0.5Å 또는 약 0.35Å 미만의 보존된 골격 원자(바람직 하게는 Ca)로부터 평균 제곱근 편차의 가변성을 임의로 갖는 단계, (b) 복수의 분자 단편에 대한 3차원 구조를 제공하고 이의 3차원 구조를 생성하는 단계, (c) 단계(b)의 3차원 구조 각각을 단계(a)의 3차원 구조 또는 이의 선택된 부분에 대해 적합시키는 단계 및 (d) 선택된 분자 단편을 분자 내로 조립하여 후보 약물을 형성하는 단계를 포함하는, 적절한 약물 설계의 컴퓨터 기반 방법을 제공한다. 한 가지 양태에서, 상기 방법은 (e) 후보 약물을 수득하거나 합성하는 단계 및 (f) 후보 약물을 재조합 인터페론과 접촉시켜 후보 약물이 재조합 약물과 상호작용하는 능력을 측정하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0065] 본 발명의 몇몇 실시양태에서, 3차원 구조의 선택된 부분은 표 7에서 아미노산 잔기 25 내지 33(서열번호 4에 제시된 아미노산 서열) 및/또는 45 내지 52(서열번호 5에 제시된 아미노산 서열)의 하나 이상의 아미노산 잔기의 원자 좌표를 포함한다. 추가로, 상기 3차원 구조의 선택된 부분은 표 7에서 아미노산 잔기 25 내지 33(서열번호 4에 제시된 아미노산 잔기) 및/또는 45 내지 52(서열번호 5에 제시된 아미노산 잔기)의 원자 좌표를 포함하고, 당해 원자 좌표는 약 0.65Å 또는 약 0.5Å 또는 약 0.35Å 미만의 보존된 골격 원자(Ca)로부터 평균 제곱근 편차의 가변성을 임의로 갖는다.

[0066] 상동성 모델링

[0067] 한 가지 측면에서, 상동성 모델링을 사용하여, 인터페론 동족체의 컴퓨터 모델을 동족체의 결정화 없이 작성 또는 정련할 수 있다. 먼저, 인터페론 동족체의 예비 모델을 서열 정렬, 2차 구조 예측, 구조 라이브러리의 스크리닝, 또는 이들 기술의 임의의 조합에 의해 생성한다. 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 서열 정렬 및 2차 구조 예측을 수행할 수 있다. 구조 멸렬, 예를 들면, 삽입체 및 결실체 주위의 구조 단편은 목적하는 길이 및 적합한 형태의 웹티드에 대한 구조 라이브러리를 스크리닝함으로써 모델링할 수 있다. 인터페론 동족체가 결정화되는 경우, 최종 상동성 모델을 사용하여, 당해 기술분야에 공지된 기술에 의해 동족체의 결정형 구조를 해석할 수 있다. 이어서, 예비 모델을 에너지 최소화로 처리하여 에너지 최소화 모델을 수득한다. 에너지 최소화 모

델은 입체화학 억제가 침해되어 있는 영역을 함유할 수 있고, 이러한 경우, 이들 영역을 재모델링하여, 당해 기술분야에 공지된 다수의 기술 중 하나를 사용하여 최종 상동성 모델을 수득한다.

[0068] 또 다른 측면에서, 본 발명은 미지 구조의 분자 또는 분자 복합체에 대한 구조 정보를 수득하는 방법을 제공한다. 한 가지 실시양태에서, 상기 방법은 분자 또는 분자 복합체를 결정화하고, 결정화된 분자 또는 분자 복합체로부터 X-선 회절 패턴을 생성하고; X-선 회절 패턴을 본원에 기재된 인터페론의 구조 좌표의 적어도 일부분에 적용시켜, 미지 구조의 상기 분자 또는 분자 복합체의 적어도 일부분의 3차원 전자 밀도 맵을 작성하는 것을 포함한다.

[0069] 또 다른 측면에서, 본 발명은 인터페론 동족체를 모델링하는 방법을 제공한다. 한 가지 실시양태에서, 상기 방법은 추정의 인터페론 동족체의 아미노산 서열을 본 발명의 인터페론의 아미노산 서열과 함께 정렬시키고; 추가의 동족체의 서열을 본원에 기재된 구조 좌표로부터 형성된 인터페론 모델 내로 도입하여 인터페론 동족체의 예비 모델을 수득하고; 예비 모델을 에너지 최소화로 처리하여 에너지 최소화 모델을 수득하고; 입체화학 억제가 침해되어 있는 에너지 최소화 모델의 영역을 재모델링하여 인터페론 동족체의 최종 모델을 수득하는 것을 포함한다.

0070] 인터페론 유사체

[0071] 본 발명은 인터페론 유사체를 제공한다.

[0072] 한 가지 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 서열 또는 유도체, 활성 부분, 동족체, 변이체 또는 유사체를 포함하는 웹티드 및 이의 용도를 제공한다. 따라서, 한 가지 실시양태에서, 본 발명은 서열번호 4 및/또는 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 인터페론의 유사체를 제공한다. 한 가지 실시양태에서, 최소 제곱법을 사용하여 상기 재조합 인터페론의 3차원 구조의 $C\alpha$ -골격을 IFN- α 2b 단백질의 3차원 구조의 $C\alpha$ -골격과 중첩시킨 후, 상기 재조합 인터페론의 잔기 25 내지 33 중의 $C\alpha$ 와 IFN- α 2b 단백질의 상응하는 잔기 중의 $C\alpha$ 의 위치 평균 제곱근 편자는 $3.63\text{\AA} \pm 5\%$ 이다. 몇몇 실시양태에서, IFN- α 2b의 상응하는 잔기와 비교하여, 상기 재조합 인터페론의 잔기 25 내지 33의 α 탄소의 편자는 각각 $3.291\text{\AA} \pm 5\%$, $4.779\text{\AA} \pm 5\%$, $5.090\text{\AA} \pm 5\%$, $3.588\text{\AA} \pm 5\%$, $2.567\text{\AA} \pm 5\%$, $2.437\text{\AA} \pm 5\%$, $3.526\text{\AA} \pm 5\%$, $4.820\text{\AA} \pm 5\%$ 및 $2.756\text{\AA} \pm 5\%$ 이다. 몇몇 실시양태에서, 최소 제곱법을 사용하여 상기 재조합 인터페론의 3차원 구조의 $C\alpha$ -골격을 IFN- α 2b 단백질의 3차원 구조의 $C\alpha$ -골격과 중첩시킨 후, 상기 재조합 인터페론의 잔기 44 내지 52에서의 $C\alpha$ 와 IFN- α 2b 단백질의 상응하는 잔기 중의 $C\alpha$ 의 위치 평균 제곱근 편자는 $2.90\text{\AA} \pm 5\%$ 이다. 몇몇 실시양태에서, IFN- α 2b의 상응하는 잔기와 비교하여, 상기 재조합 인터페론의 잔기 44 내지 52의 α 탄소의 편자는 각각 $1.614\text{\AA} \pm 5\%$, $1.383\text{\AA} \pm 5\%$, $2.735\text{\AA} \pm 5\%$, $2.709\text{\AA} \pm 5\%$, $5.018\text{\AA} \pm 5\%$, $4.140\text{\AA} \pm 5\%$, $3.809\text{\AA} \pm 5\%$, $2.970\text{\AA} \pm 5\%$ 및 $0.881\text{\AA} \pm 5\%$ 이다. 몇몇 실시양태에서, 유사체는 기능적 유사체 또는 구조 유사체이다. 몇몇 실시양태에서, 유사체는 본 발명의 재조합 인터페론(rSIFN-co)의 유사체이다. 추가로, 유사체는 INFERGEN®을 포함하지 않는다. 몇몇 실시양태에서, 상기 인터페론 유사체의 3차원 구조는 본 발명의 재조합 인터페론(rSIFN-co)의 구조와 유사하다. 특히, 3차원 구조 둘 다는 AB 및 BC 루프에서 동일하거나 실질적으로 동일하다. 추가로, 상기 인터페론 유사체의 3차원 구조는 표 7에서 아미노산 잔기 25 내지 33(AB 루프) 및/또는 44 내지 52(BC 루프)의 원자 좌표를 포함하고, 상기 원자 좌표는 약 0.65\AA , 바람직하게는 약 0.5\AA 및 보다 바람직하게는 약 0.35\AA 미만의 보존된 골격 원자, 바람직하게는 $C\alpha$ 의 평균 제곱근 편자의 가변성을 임의로 갖는다.

[0073] 본 발명은 개개 아미노산이 본 기술분야에서 이해되는 바와 같이 다른 밀접하게 관련된 아미노산에 의해 치환될 수 있는 변이체 웹티드를 포함한다. 예를 들면, 개개 아미노산은 다음과 같이 치환될 수 있다: 임의의 소수성 지방족 아미노산은 임의의 다른 소수성 지방족 아미노산으로 치환될 수 있고; 임의의 소수성 방향족 아미노산은 임의의 다른 소수성 방향족 아미노산으로 치환될 수 있으며; 극성 측쇄를 갖는 임의의 중성 아미노산은 극성 측쇄를 갖는 임의의 다른 중성 아미노산으로 치환될 수 있고; 산성 아미노산은 임의의 다른 산성 아미노산으로 치환될 수 있고; 염기성 아미노산은 임의의 다른 염기성 아미노산으로 치환될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "유사체", "기능적/구조 유사체"는 본원에 기재된 폴리웹티드와 동일한 작용성/구조 활성을 갖는 웹티드 변이체 또는 유기 화합물과 관련된다. 이러한 유사체 또는 동족체의 예는 본원에 기재된 인터페론의 3차원 구조(당해 3차원 구조는 표 7에 제시된 재조합 인터페론의 원자 좌표를 포함함)와 유사하도록 모델링되어 있는 화학적 화합물 또는 웹티드, 바람직하게는 아미노산 잔기의 상기 정렬을 갖는 화합물 및 웹티드를 포함한다. 따라서, 본원에 사용된 바와 같이, "본 발명의 인터페론의 유사체"는 본 발명의 재조합 인터페론(rSIFN-co)과 동일한 작용/구조 활성을 갖는 웹티드 변이체 또는 유기 화합물, 특히 본 발명의 재조합 인터페론과 동일한 AB 루

프 및/또는 BC 루프 공간 구조를 갖지만 본 발명의 재조합 인터페론이 아닌 것들을 포함한다. "유사체"가 펩티드 변이체인 경우, 이의 아미노산 서열의 길이는 일반적으로 본 발명의 재조합 인터페론의 길이와 유사하다. 예를 들면, 유사체의 상기 아미노산 서열은 약 120 내지 200개 아미노산 잔기, 바람직하게는 약 140 내지 180개 아미노산 잔기, 보다 바람직하게는 약 150 내지 175개 아미노산 잔기, 보다 더 바람직하게는 약 160 내지 170개 아미노산 잔기, 예를 들면, 약 164, 165, 166 또는 167개 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 또는, 이러한 "유사체"는 본 발명의 재조합 인터페론보다 짧은 아미노산 서열을 갖지만 AB 루프 및/또는 BC 루프를 포함하는 펩티드 변이체일 수 있다. 예를 들면, 이는 약 10 내지 100개 아미노산 잔기, 바람직하게는 약 15 내지 80개 아미노산 잔기를 포함할 수 있다.

[0074] 적합한 유사체 또는 동족체는 당해 기술분야에 일반적으로 공지된 모델링 기술에 의해 생성할 수 있다. 이는 이를 상호작용을 재생할 수 있는 방식으로 정렬된 작용성 그룹을 함유하는 화합물의 작용성 상호작용 및 설계에 대한 연구를 수반하는 "유사체"의 설계를 포함한다.

[0075] 공지된 약제학적 활성을 갖는 화합물의 유사체의 설계는 약물 개발을 위한 유도 화합물에 기반한 공지된 접근법이다. 이는 활성 화합물의 합성이 곤란하거나 합성에 비용이 많이 들거나 통상의 투여 방법에 부적합한 경우에 바람직할 수 있고, 예를 들면, 폴리펩티드는 이들이 영양 도관에서 프로테아제에 의해 신속하게 분해되는 경향이 있기 때문에 경구 조성물을 위한 활성제로서 적합하지 않다. 유사체 설계, 합성 및 시험은 표적 특성을 위한 다수의 문자를 무작위 스크리닝하는 것을 피하기 위해 사용될 수 있다.

[0076] 소정의 표적 특성을 갖는 화합물/펩티드로부터 유사체의 설계에 통상 관여하는 몇가지 단계가 있다. 먼저, 표적 특성을 측정하는데 결정적이고/이거나 중요한 화합물/펩티드의 특정한 부분을 측정한다. 펩티드의 경우에, 이는 펩티드 중의 아미노산 잔기를 체계적으로 변화시킴으로써, 예를 들면, 각 잔기를 순차로 치환함으로써 수행할 수 있다. 화합물의 활성 영역을 구성하는 이들 부분 또는 잔기는 이의 "약물작용발생단(pharmacophore)"으로서 공지되어 있다.

[0077] 약물작용발생단이 동정되면, 이의 구조는 이의 물리적 특성, 예를 들면, 입체 화학, 결합, 크기 및/또는 전하에 따라 다양한 공급원의 데이터, 예를 들면, 분광학 기술, X-선 회절 및 NMR 데이터로부터의 데이터를 사용하여 모델링할 수 있다. 컴퓨터 분석, 유사성 맵핑(이는 원자 사이의 결합 대신에 약물작용발생단의 전하 및/또는 용적을 모델링한다) 및 기타 기술을 이러한 모델링 공정에 사용할 수 있다. 이러한 접근법의 변형태에서, 리간드 및 이의 결합 파트너의 3차원 구조가 모델링된다. 이는 리간드 및/또는 결합 파트너가 결합 상의 형태를 변화시켜, 유사체를 설계하면서 당해 모델을 추가로 고려해야 하는 경우에 특히 유용할 수 있다.

[0078] 이어서, 약물작용발생단과 유사한 화학 그룹이 그래프팅될 수 있는 주형 문자를 선택한다. 주형 문자 및 그래프팅되는 화학적 그룹은, 유도 화합물의 생물학적 활성의 유지 이외에, 유사체의 합성을 용이하게 하고 약물학적으로 허용되고 생체내에서 분해되지 않도록 편리하게 선택할 수 있다. 이어서, 이러한 접근법으로 발견된 유사체는 이들이 표적 특성을 갖거나 이들이 어느 정도 당해 특성을 나타내는지를 알기 위해 스크리닝할 수 있다. 이어서, 추가의 최적화 또는 변형을 수행하여 생체내 또는 임상 시험을 위한 하나 이상의 최종 유사체에 도달할 수 있다.

[0079] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 인터페론의 적어도 일부분을 포함하는 비리간드화 문자를 제공하고, 예를 들면, 비리간드화 문자는 서열번호 4 또는 서열번호 5(각각 본원에 기재된 인터페론의 AB 루프 또는 BC 루프의 서열)을 포함할 수 있다. 추가로, 비리간드화 문자는 서열번호 4 또는 서열번호 5에 제시된 서열을 갖는다.

조성물 및 치료학적 적용

[0080] 본 발명은 본 발명의 재조합 인터페론의 결정형 형태 또는 본 발명의 재조합 인터페론의 유사체를 포함하는 조성물을 제공한다. 한 가지 실시양태에서, 상기 조성물은 약제학적 조성물이다. 한 가지 실시양태에서, 상기 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함한다.

[0081] 개체에 투여되는 것이 본 발명에 따르는 폴리펩티드, 항체, 펩티드, 혼산 문자, 소분자, 유사체 또는 기타 약제학적으로 유용한 화합물이든지, 바람직한 용량은 "예방학적 유효량" 또는 "치료학적 유효량"(예방은 치료를 고려할 수 있지만)이고, 이러한 용량은 개체에게 이의 유리한 효과를 제공하기에 충분해야 한다. 실제 투여량, 투여 빈도 및 시간적 경과는 치료되는 질병의 성질 및 중증도에 의존할 것이다. 치료 처방, 예를 들면, 용량 등에 대한 결정은 의사 및 기타 의료 종사자의 책임하에 있다. 이러한 상황에 의존하여, 약제학적 조성물은 단

독으로 또는 조합하여 투여될 수 있다.

[0083] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 및 본 발명에 사용하기 위한 것들은, 활성 성분 이외에, 약제학적으로 허용되는 부형제, 담체, 완충제, 안정화제 또는 당해 기술분야에 공지된 기타 물질을 포함할 수 있다. 이러한 물질은 무독성이어야 하고, 활성 성분의 효능을 간섭하지 않아야 한다. 담체 또는 기타 물질의 정확한 성질은, 경구 또는 주사, 예를 들면, 피부내, 피하 또는 정맥내일 수 있는 투여 경로에 의존할 것이다. 상기 언급된 기술 및 프로토콜의 예는 문헌[참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th edition, Osol, A. (ed.), 1980]에서 발견할 수 있다.

[0084] 몇몇 실시 양태에서, 상기 약제학적 조성물은 하기 투약 형태로 제형화될 수 있다: 정제, 캡슐제, 경구 액제, 패치제, 주사제, 분무제, 좌제 및 용액 제제. 권장된 투약 형태는 주사제, 예를 들면, 피하 또는 정맥내 주사제이고, 약제학적 조성물 중의 담체는 결합제, 봉해제, 윤활제, 충전제, 가용화제, 완충제, 방부제, 중점제, 킬레이트제 및 기타 보조제를 포함하는 임의의 허용되는 약물 담체일 수 있다.

[0085] 본 발명의 상이한 목적에 기초하여, "약제학적으로 허용되는 담체"는 임의의 표준 약제학적 담체일 수 있다. 예를 들면, 공지된 적절한 담체는, 이로써 한정되는 것은 아니지만, 인산염 완충된 염수 및 각종 습윤제를 포함한다. 다른 담체는 정제, 과립제 및 캡슐제에 사용되는 첨가제를 포함할 수 있다. 통상의 담체는 종종 전분, 에멀젼, 당, 셀룰로즈, 특정 유형의 점토, 젤라틴, 스테아르산 및 이의 염, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트 또는 칼슘 스테아레이트, 탈크, 식물유, 고무, 글리콜 또는 기타 공지된 부형제를 함유한다. 이러한 담체는 또한 향미제 및 착색 첨가제 또는 기타 성분들을 포함할 수 있다. 이를 담체의 조성은 공지된 방법을 사용하여 제형화될 수 있다.

[0086] 추가로, 본 발명의 재조합 인터페론의 유사체는 본 발명의 재조합 인터페론의 AB 루프 및/또는 BC 루프 구조(예를 들면, 상기 특이적 AB 루프 및/또는 BC 루프 공간 구조)를 갖기 때문에, 이들은 본 발명의 재조합 인터페론과 유사하게 바이러스 질병 및/또는 종양을 치료할 수 있을 것으로 예상된다.

[0087] 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은, 바이러스 질병 및/또는 종양을 치료하는 의약을 제조하기 위한, 본 발명의 재조합 인터페론의 결정, 인터페론 유사체 또는 상기 결정 또는 유사체를 포함하는 조성물을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0088] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 재조합 인터페론의 결정, 인터페론 유사체 또는 상기 결정 또는 유사체를 포함하는 조성물을 피검체에게 유효량 투여함을 포함하는, 바이러스 질병 및/또는 종양의 치료방법을 제공한다.

[0089] 또 다른 측면에서, 본 발명은 또한 본 발명의 재조합 인터페론의 결정, 인터페론 유사체 또는 상기 결정 또는 유사체를 포함하는 조성을 유효량 포함하는, 바이러스 질병 및/또는 종양을 치료하기 위한 약제학적 조성물을 제공한다.

[0090] 몇몇 실시양태에서, 상기 바이러스 질병은 A형 간염, B형 간염, C형 간염, 기타 유형의 간염, 엡스타인-바르(Epstein-Barr) 바이러스, 사람 면역결핍 바이러스(HIV), 에볼라(Ebola) 바이러스, 중증 급성 호흡 증후군(SARS) 바이러스, 인플루엔자 바이러스, 사이토메갈로바이러스, 헤르페스 심플렉스 바이러스 또는 기타 유형의 헤르페스 바이러스, 파포바바이러스, 폭스 바이러스, 피코르나바이러스, 아데노바이러스, 리노바이러스, 사람 T-세포 백혈병 바이러스 타입 I, 또는 사람 T-세포 백혈병 바이러스 타입 II 또는 사람 T-세포 백혈병 바이러스 타입 III에 의해 유발된 바이러스 감염을 포함한다.

[0091] 몇몇 실시 양태에서, 상기 종양은 암 또는 고형 종양이고, 상기 종양은 피부암, 기저 세포암 및 악성 흑색종, 신장 세포암, 간암, 갑상선암, 비인강암, 고형 종양, 전립선암, 위암/복부암, 식도암, 직장암, 췌장암, 유방암, 난소암, 표면 방광암, 혈관종, 표피암, 자궁경부암, 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 신경 교절 종양, 백혈병, 급성 백혈병, 만성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 수초 세포성 백혈병, 림프선종, 다발성 골수종, 혈액구 증가증 및 카포시 육종을 포함할 수 있다.

[0092] 본 발명은 단지 본 발명의 특정한 측면 및 실시양태를 설명하기 위해 포함되고 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는 하기 실시예를 사용하여 상세히 기재될 것이다. 본 발명의 범위를 벗어나지 않고도 본원에 기재된 발명에 변형이 이루어질 수 있다.

[0093] 본원에 인용된 모든 공개문헌, 특히 및 특허출원은 이의 전체로서 개별적으로 및 총괄적으로 본원에 참조로서

포함된다.

[0094] 실시예

[0095] 실시예 1

[0096] 제조합 인터페론 rSIFN-co의 생성

[0097] 본 실시예는 제조합 인터페론 rSIFN-co(스톡 용액)의 제조를 기재한다(미국 특허 제7,364,724호의 실시예 1 및 2, 및 중국 특허 공개공보 제CN1740197A호 명세서의 제11면 내지 제17면 참조).

[0098] 1. 유전자 클로닝

[0099] INFERGEN® [참조: Klein ML, et al., Structural characterization of recombinant consensus interferon-alpha. Journal of Chromatography, 1988; 454: 205-215]의 공개된 코딩 DNA 서열 및 추정된 아미노산 서열에 기반하여, 아미노산 서열을 보존하는 조건하에 이. 콜라이(*E. Coli*) 코돈 용도[참조: The Wisconsin Package, by Genetics Computer Group, Inc. Copyright 1992, Medison, Wisconsin, USA]를 사용하여 DNA 코딩 서열을 재설계한 다음, rSIFN-co의 전장 cDNA를 합성했다.

[0100] rSIFN-co cDNA 서열 합성

[0101] rSIFN-co cDNA 5'-말단 및 3'-말단 부분 문자의 합성

[0102] PCR을 사용하여, rSIFN-co cDNA의 5'-말단 280bp(단편 I) 및 3'-말단 268bp(단편 II) 부분 문자를 직접 합성했다. 단편 I의 3' 말단과 단편 II의 5' 말단 사이에 상보적 뉴클레오티드 서열의 41-bp 중첩이 존재한다.

[0103] (1) 올리고뉴클레오티드 단편의 화학적 합성

[0104] 올리고머 A:

[0105] 5'ATGTGCGACCTGCCAGACCCACTCCCTGGTAACCGTCGTCTGATCCTGCTGGCTCAGATGCGTCGTATCTCCCCGTTCTCCTGCCTGAAAGACC GTCACGAC3'

[0106] 올리고머 B:

[0107] 5'CTGAAAGACCGTCACGACTTCGGTTCCCGCAGGAGAGGTTGACGGTAACCAGTTCCAGAAAGCTCAGGCTATCTCGTTCTGCACGAAATGATCCAGC AGACCTTC3'

[0108] 올리고머 C:

[0109] 5'GCTGCTGGTACAGTTGGTGTAGAATTTCAGCAGGGATTGTCAGCAGCGGAGGAGTCTTGGTGGAGAACAGGTTGAAGGTCTGCTGGATCAT TTC3'

[0110] 올리고머 D:

[0111] 5'ATCCCTGCTGGAAAAATTCTACACCGAACTGTACCGACAGCTGAACGACCTGGAAGCTTGCCTATCCAGGAAGTTGGTGTGAAGAAACCCCGCTGATG AAC3'

[0112] 올리고머 E:

[0113] 5'GAAGAAACCCCGCTGATGAACTGACTCCATCCTGGCTGTTAAAAAATCTCCAGCGTACCCCTGACCTGACCGAAAAAAACTCCCCGTGCG CTTGGG3'

[0114] 올리고머 F:

[0115] 5'TTATTCTTACGACGCAGACGTTCTGCAGGTTGGACAGGGAGAACGGCATGATTGAGCACGAACAACCTCCAAGCGCACGGGAGTATT TTTTCGGTCAGG3'

[0116] (2) PCR

rSIFN-co 5'-말단 부분 분자를 합성하는 PCR I: 주형으로서 올리고데옥시뉴클레오티드 단편 B, 프라이머로서 올리고데옥시뉴클레오티드 단편 A 및 B를 사용하여, 길이 280bp의 rSIFN-co 5'-말단 부분 분자를 PCR에 의해 합성했다.

PCR I 반응 혼합물은 다음과 같다: (단위: μl)(전체 용적: $50\mu\text{l}$)

뉴클레아제 부재하의 멸균 종류수	39
10×Pfu 완충제 (Stratagene, La Jolla, CA, USA)	5
dNTP 혼합물 (각 dNTP에 대해 2.5 mmol/L)	2
올리고머 A 프라이머 ($25\mu\text{mol/L}$)	1
올리고머 C 프라이머 ($25\mu\text{mol/L}$)	1
올리고머 B 주형 ($1\mu\text{mol/L}$)	1
Pfu DNA 폴리머라제 (Stratagene, La Jolla, CA, USA) ($25\text{ U}/\mu\text{l}$)	1

[0119]

PCR I 반응 사이클: 95°C 2 분 \rightarrow (95°C 45s \rightarrow 65°C 1분 \rightarrow 72°C 1분) \rightarrow 25 사이클 \rightarrow 72°C 10분 \rightarrow 4°C

[0121]

rSIFN-co 3' 말단 부분 분자를 합성하는 PCR II: 주형으로서 올리고데옥시뉴클레오티드 단편 E, 프라이머로서 올리고데옥시뉴클레오티드 단편 D 및 F를 사용하여, 길이 268bp의 rSIFN-co 3'-말단 부분 분자를 PCR에 의해 합성했다.

[0122]

PCR II 반응 혼합물은 다음과 같다: (단위: μl)(전체 용적: $50\mu\text{l}$)

뉴클레아제 부재하의 멸균 종류수	38
10×Pfu 완충제 (Stratagene, La Jolla, CA, USA)	5
dNTP 혼합물 (각 dNTP에 대해 2.5 mmol/L)	2
프라이머 G ($25\mu\text{mol/L}$)	1
프라이머 H ($25\mu\text{mol/L}$)	1
* 단편 I PCR 생성물 ($1\mu\text{mol/L}$)	1
* 단편 II PCR 생성물 ($1\mu\text{mol/L}$)	1
Pfu DNA 폴리머라제 (Stratagene, La Jolla, CA, USA) ($25\text{ U}/\mu\text{l}$)	1

[0123]

PCR II 반응 조건 및 사이클: PCR I과 동일

[0125]

전장(full-length) rSIFN-co cDNA의 조립

[0126]

단편 I 및 II를 함께 조립하여, 중첩 및 신장 PCR 방법을 사용하여 rSIFN-co의 완전한 전장 cDNA 서열을 수득한다. 제한 효소 부위 Nde I 및 Pst I을 각각 서열의 5'-말단 및 3'-말단에 도입하여, rSIFN-co cDNA 서열을 플라스미드 내로 클로닝할 수 있다.

[0127]

(1) 화학적으로 합성된 프라이머

[0128]

올리고머 G : 5' ATCGGCCATATGTGCGACCTGCCAGACCC3'

[0129]

올리고머 H : 5' ACTGCCAGGCTGCAGTTATTCTTACGACGCAGACGTTCC3'

[0130]

(2) 중첩 및 신장 PCR

[0131]

PCR 반응 혼합물(단위: μl)(전체 용적: $50\mu\text{l}$)

뉴클레아제 부재하의 멸균 종류수	38
10×Pfu 완충제 (Stratagene, La Jolla, CA, USA)	5
dNTP 혼합물 (각 dNTP에 대해 2.5 mmol/L)	2
프라이머 G ($25\mu\text{mol/L}$)	1
프라이머 H ($25\mu\text{mol/L}$)	1
* 단편 I PCR 생성물 ($1\mu\text{mol/L}$)	1
* 단편 II PCR 생성물 ($1\mu\text{mol/L}$)	1
Pfu DNA 폴리머라제 (Stratagene, La Jolla, CA, USA) ($25\text{ U}/\mu\text{l}$)	1

[0132]

- [0133] * 스트라타젠(Stratagen)(La Jolla, CA)에 의해 생산된 STRATAPREP PCR 정제 키트로 PCR 생성물을 분리 및 정제한 다음, PCR 생성물을 멀균 증류수에 용해시킨다.
- [0134] PCR 반응 조건 및 사이클: PCR I과 동일
- [0135] rSIFN-co 유전자 클로닝 및 서열 분석
- [0136] pLac T7 플라스미드를 rSIFN-co cDNA의 클로닝용 벡터로서 사용했다. pLac T7 플라스미드는 스트라타젠(La Jolla, CA, USA)에 의해 생산된 pBLUESCRIPT II KS(+) 플라스미드로부터 재구성했다.
- [0137] rSIFN-co 전장 cDNA를 함유하는 PCR 생성물을 스트라타젠(La Jolla, CA)에 의해 생산된 STRATAPREP PCR 정제 키트로 정제한 다음, Nde I 및 Pst I으로 절단시켰다. 동시에, pLac T7 플라스미드를 Nde I 및 Pst I으로 이중 절단시켰다. 이들 이중 절단된 DNA 단편은 1% 아가로즈 겔 전기영동을 사용하여 분리한 다음, 프로메가(Promega)(Fitchburg, WI, USA)에 의해 생산된 위자드(Wizard) DNA 정제 키트로 507-bp rSIFN-co DNA 단편 및 2.9-kb 플라스미드 DNA 단편을 회수 및 정제했다. 이들 단편을 T4 DNA 리가제로 연결시켜 재조합 플라스미드를 형성했다. DH5 α 경쟁 세포(Gibco)를 재조합 플라스미드로 형질전환시켰다. 밤새 37°C에서 배양한 후, 양성 재조합 콜로니(pHY-1로서 명명됨)를 동정했다.
- [0138] DNA 서열분석은 통상의 프라이머 T7 및 T3을 사용하여 제조업자(Epicentre Technologie Ltd, Madison, WI, USA)에 의해 제공된 지침에 따라 SEQUITHERMTM 사이클 서열분석 키트로 수행했다. DNA 서열분석 결과는 당해 서열이 이론적 설계와 일치함을 나타냈다.
- [0139] 정제된 재조합 rSIFN-co의 16개 N-말단 아미노산 및 4개 C-말단 아미노산을 서열분석했다. 결과는 하기에 제시되어 있다.
- [0140] N-말단:
- [0141] N-말단의 Cys-Asp-Leu-Pro-Gln-Thr-His-Ser-Leu-Gly-Asn-Arg-Arg-Ala-Leu-MET은 성숙 단백질로 절단되었다.
- [0142] C-말단:
- [0143] Arg-Arg-Lys-Glu-COOH
- [0144] rSIFN-co의 전장 뉴클레오티드 서열은 서열번호 2로서 제시되어 있고, 아미노산 서열은 서열번호 1로서 제시되어 있다.
- [0145] 발현 벡터의 자체, 형질전환, 효소 절단 및 동정, 및 유전 안정성
- [0146] 발현 벡터의 자체 및 형질전환
- [0147] 이. 콜라이(*E. Coli*) 발현 벡터 pBAD18을 Nde I로 절단하여 선형화한 다음, Xba I로 완전히 절단하였다. 1% 아가로제 겔에 의한 전기영동 및 QIAEX II 키트(QIAGEN)에 의한 정제를 수행하여, Nde I 및 Xba I로 절단된 pHAD18로부터 4.8-kb 단편을 수득했다.
- [0148] 동시에, pHY-1 플라스미드를 Nde I 및 Xba I로 이중 절단하고, 1% 아가로즈 겔 전기영동으로 분리한 후, 715-bp 단편을 정제했다. 상기 단편을 T4 DNA 리가제를 사용하여 pBAD18로부터 4.8-bp 초과의 단편과 연결시켜 재조합 플라스미드를 생성했다. 재조합 플라스미드를 사용하여 DH5 α -경쟁 세포를 형질전환시켰다. 형질전환된 세포를 LB-Amp 아가 플레이트에 도말한 다음, 밤새 37°C에서 배양했다.
- [0149] 양성 클론의 스크리닝
- [0150] 상기 LB-플레이트로부터의 이. 콜라이(*E. Coli*) 콜로니를 무작위로 선택하고, 엔도뉴클레아제 절단 및 PCR 분석을 사용하여 전장 rSIFN-co cDNA를 갖는 재조합 플라스미드를 함유하는 클론을 스크리닝했다. PCR 양성 재조합 플라스미드 중의 하나를 pHY-5로 명명하고, pHY-5 플라스미드를 함유하는 균주를 PVIII으로 명명했다. PVIII을 증폭시키고, 장래 사용을 위해 글리세롤 동결 배지에서 -80°C로 저장했다.

[0151] ①. 콜라이 LMG194에서 rSIFN-co 유전자의 고발현

pHY-5 플라스미드에서, rSIFN-co 유전자는 AraC 단백질에 의해 조절되는 강력한 프로모터 P_{BAD} 의 조절하에 있다. AraC는 동일한 플라스미드에 위치된 AraC 유전자에 의해 코딩된 단백질이다. 아라미노즈의 부재하에, AraC의 이량체는 210-bp 루프를 형성하는 O_2 및 I_2 에 결합한다. 이러한 형태는 전사의 완전한 억제를 유도한다. 아라비노즈의 존재하에, ArcC의 이량체는 O_2 로부터 방출되고, 전사에 대한 억제를 제거하는 I_1 및 I_2 에 결합한다. 아라비노즈 결합은 P_{BAD} 프로모터의 전사를 불활성화, 억제 및 심지어 활성화시키고, 이는 P_{BAD} 를 자극하여 rSIFN-co의 고발현을 매개한다. rSIFN-co 발현 수준은 전체 박테리아 단백질의 50%를 초과한다.

[0153] 2. 분리 및 정제

[0154] (1) 생성 균주의 제조

발현 벡터 pHY-5를 갖는 이. 콜라이(*E. Coli*) 균주 LMG194를 LB 배양 배지에 접종시킨 다음, 37°C에서 200rpm으로 밤새(약 18시간) 진탕시켰다. 배지에 30% 글리세린의 50%를 첨가했다. 혼합한 후, 배지를 생산 균주로서 사용하기 위해 1ml 분취량으로 -20°C에서 저장했다.

[0156] (2) 등급-I 씨드 균주의 제조

생성 균주를 1%의 비율로 LB 배양 배지(트립تون 10g, 효모 추출물 5g 및 NaCl 10g을 함유하는 1L)에 접종시킨 다음, 등급-I 씨드 균주로서 사용하기 위해 37°C에서 밤새(약 18시간) 200rpm으로 진탕시켰다.

[0158] (3) 균주의 발효 및 수집

등급-I 씨드 균주를 RM 배지(카세인 20g, $MgCl_2$ 1 mmol/L(0.203g), Na_2HPO_4 4g, KH_2PO_4 3g, NaCl 0.5g 및 NH_4Cl 1g을 함유하는 1L)에 10%의 비율로 접종하고, 37°C, pH 7.0에서 배양했다. 발효를 OD₆₀₀이 약 2.0에 도달할 때 까지 수행한 다음, 아라비노즈(20% 용액)를 유도물질로서 0.02%의 최종 농도에 도달할 때까지 첨가하고, 균주를 수집하고, 원심분리하여 펠렛을 수득했다.

[0160] (4) 봉입체의 제조

균주 펠렛을 적절한 양의 완충제 A(100 mmol/L 트리스-HCl, pH 7.5, 10 mmol/L EDTA, 100 mmol/L NaCl)에 재현탁시키고, 밤새 -20°C에서 유지시켰다. 균주를 해동시켜 균질화기로 과쇄한 다음, 원심분리시켰다. 펠렛을 완충제 B(50 mmol/L 트리스-HCl, pH 7.5, 1 mol/L 우레아, 10 mmol/L EDTA, 0.5% 트리톤 X-100), 완충제 C(50 mmol/L 트리스-HCl, pH 7.5, 2 mol/L 우레아, 10 mmol/L EDTA, 0.5% 트리톤 X-100)으로 세척한 다음, 침전시키고, 이를 1회 반복하고, 이어서 펠렛을 중류수로 1회 세척하여 봉입체를 수득했다.

[0162] (5) 복원 처리

봉입체를 6 mol/L 구아니딘-HCl(또는 우레아)에 용해시켜 약간 혼탁한 변성 용액을 수득하고, 이어서 이를 10000 rpm의 속도로 원심분리했다. 상청액을 수집하고, 이를 사용하여 단백질 농도를 측정했다. 변성 용액을 3개 부분으로 복원 완충제(0.5 mol/L Arg, 150 mmol/L 트리스-HCl, pH 7.5, 0.2 mmol/L EDTA)에 첨가한 다음, 4°C에서 밤새(약 18시간) 연속적으로 교반시켰다. 상기 용액을 10 mol/L 인산염 완충제(PB), 5 mol/L PB 완충제 및 중류수 용적의 10배로 연속 투석하고, 투석 후, pH를 2 mol/L HAc-NaAc(pH 5.0)으로 조절했다. 용액을 정치시킨 다음, 여과시켰다.

[0164] (6) HS 양이온 컬럼 크로마토그래피

[0165] 컬럼은 20 mmol/L HOAc-NaOAc(pH 5.0)으로 제조하고, 단계(5)로부터 수득한 복원 생성물을 30 ml/분의 속도로 적재하고, 20 mmol/L HOAc-NaOAc(pH 5.0)의 20 컬럼 용적(CV)로 세척하여 다른 단백질을 제거하고; 0.15 mol/L NaCl을 함유하는 20 mmol/L HOAc-NaOAc(pH 5.0)의 5CV로 세척하여 다른 단백질을 제거한 다음; 0.18 mol/L NaCl을 함유하는 20 mmol/L HOAc-NaOAc(pH 5.0)의 3CV로 세척하여 다른 단백질을 제거한 다음; 마지막으로, 0.25 mol/L NaCl을 함유하는 20 mmol/L HOAc-NaOAc(pH 5.0)을 사용하여 표적 단백질을 용출시킴으로써 HS 용출된 단백질 용액을 수득했다.

[0166] (7) 구리 이온 친화성 크로마토그래피(킬레이트화 SEPHAROSE™ FAST FLOW)

[0167] HS 용출된 단백질 용액을 0.2 mol/L(pH 6.6)의 PB 완충제에 첨가했다. 4 mol/L NaCl을 첨가하여 NaCl 농도를 1 mol/L로 및 pH를 6.0으로 조절하고, 용액을 적재 준비했다. 컬럼은 1 mol/L NaCl을 함유하는 50 mmol/L Na₂HPO₄(pH 5.5)로 제조하고, 1 ml/분의 속도로 적재했다. 컬럼을 50 mmol/L Na₂HPO₄(pH 5.0)으로 세척하여 다른 단백질을 제거한 다음, 50 mmol/L Na₂HPO₄(pH 4.0)으로 세척하여 다른 단백질을 제거했다. 마지막으로, 50 mmol/L Na₂HPO₄(pH 3.6)를 사용하여 표적 단백질을 용출시킴으로써 킬레이트화 컬럼 용출된 표적 단백질 용액을 수득했다.

[0168] (8) HS 컬럼 크로마토그래피

[0169] 킬레이트화 컬럼으로부터 용출된 단백질 용액을 30배 희석시키고, 이의 pH를 5.0으로 조정한 다음, HS 컬럼에 적재하고, 0.5 mol/L NaCl을 함유하는 PB 완충제(pH 7.0)으로 용출시켜 재조합 인터페론(단백질 스톡 용액)을 수득했다.

[0170] 실시예 2

[0171] 재조합 인터페론의 제조

[0172] 동결건조된 주사 제형(동결건조된 분말)

[0173] 본 발명의 rSIFN-co 스톡 용액: 34.5 μ g/ml

[0174] 인산염 완충제(pH 7.0): 10 mmol/L

[0175] 글리신: 0.4 mol/L

[0176] 제조 방법:

[0177] 재료를 제형에 따라 청량하고, 멸균 및 피로겐 비함유 주사용수에 용해시키고, 0.22 μ m 세공을 갖는 막을 통해 여과하여 멸균시킨 다음, 6°C 내지 10°C에서 저장했다. 샘플은 멸균 시험 및 피로겐 시험을 통과한 다음, 바이알에 등분했다. 모든 바이알은 0.3 내지 0.5의 단일 용량을 함유했다. 등분된 샘플 모두를 동결건조기에서 동결건조시켰다.

[0178] 수성 주사 제형

[0179] 본 발명의 rSIFN-co 스톡 용액: 34.5 μ g/ml

[0180] 인산염 완충제(pH 7.0): 25 mmol/L

[0181] NaCl: 0.4 mol/L

[0182] 제조 방법:

[0183] 재료를 제형에 따라 청량하고, 멜균 및 피로겐 비함유 주사용수에 용해시키고, 0.22 μ m 세공을 갖는 막을 통해 여과하여 멜균시킨 다음, 6°C 내지 10°C에서 저장했다. 샘플은 멜균 시험 및 피로겐 시험을 통과한 다음, 바이알에 등분했다. 모든 바이알은 0.3 내지 0.5의 단일 용량을 함유했다. 최종 생성물을 2 내지 10°C에서 암 상태로 저장했다.

[0184] **실시예 3**

사람 유방암 세포에 대한 rSIFN-co 및 INFERGEN®의 시험관내 연구

[0186] 본 실시예는 사람 유방암 세포에 대한 rSIFN-co 및 INFERGEN®의 시험관내 연구를 기재한다.

[0187] 본 발명의 재조합 인터페론(rSIFN-co) 및 암겐(U.S.)에 의해 생산된 INFERGEN®을 시험 약물로서 사용하여 MCF-7 및 내성 균주 MCF-7/ADR에서 세포 증식, 아폽토시스 및 종양유전자의 발현에 대한 이들의 효과를 연구했다.

[0188] A. 방법

[0189] 1. 세포 배양

[0190] 사람 유방암 세포주 MCF-7 및 아드리아마이신 내성 균주 MCF-7(MCF-7/ADR)를 각각 25cm² 또는 75cm² 플라스크에서 배양했다. 세포가 플라스크의 하부를 덮은 후, 이들을 0.25% 트립신으로 트립신 처리했다. 지수 성장기의 세포를 실험을 위해 수거했다.

[0191] 2. MTT 비색정량 분석을 사용하여 세포 증식에 대한 상이한 농도의 rSIFN-co의 효과의 검출

[0192] 실험 그룹화: 각 세포 균주를 3개 그룹(전체 11개 소그룹)으로 분리했다: rSIFN-co 그룹(0.02, 0.078, 0.313, 1.25, 5.0 μ g/ml), INFERGEN® 그룹(0.02, 0.078, 0.313, 1.25, 5.0 μ g/ml) 및 블랭크 대조군 그룹(10% 소 태아 혈청(Sigma, America)을 함유하는 RPMI1640 배지, 또한 RPMI1640 완전 배지로도 공지됨). rSIFN-co 및 INFERGEN®를 RPMI1640 완전 배지로 목적하는 농도(최종 에탄올 농도 < 1%)로 희석하고, 4°C에서 저장했다.

[0193] 지수 성장기의 MCF-7 세포 및 MCF27/ADR 세포를, 10% 소 태아 혈청을 함유하는 RPMI1640 배지에 의해 1.25 \times 10⁵/ml 세포 혼탁물로 희석시켰다. 트립판 블루 방법을 사용하여 95% 초과의 세포 생존능을 보장한다. 세포를 96웰 배양 플레이트(웰당 100 μ l)에 씨딩했다. 약물의 상술한 그룹화에 따라 첨가한 후에 24시간, 48시간, 72시간에서, 통상의 MTT 분석을 사용하여 세포 증식을 검출했다(490nm의 파장에서 마이크로플레이트 판독기로 검출한 흡광도). 각 그룹은 평행 샘플로서 2개의 웰을 가졌다. 실험은 3회 반복했다. 세포 성장 억제에 대한 상이한 시간에서 상이한 약물 농도의 효과는 다음 식에 따라 계산했다:

[0194] 세포 성장 억제율(%) = (대조군 그룹 중의 A의 값 - 실험 그룹 중의 A의 값)/대조군 그룹 중의 A의 값 \times 100%

[0195] 3. 유동 혈구계(FCM)에 의한 아폽토시스 검출

[0196] 실험 그룹화: 각 세포 균주를 3개 그룹으로 분리했다: rSIFN-co 그룹(5 μ g/ml), INFERGEN® 그룹(5.0 μ g/ml), 및 블랭크 대조군 그룹(10% 송아지 혈청 RPMI1640 배지 함유).

[0197] FCM 검출: 세포를 약물 첨가 후의 48시간에서 수집한 다음, 세포를 단일 세포로서 혼탁시키고, 프로피디움 요오다이드(PI)로 염색했다. 아폽토시스 비율을 엘리트 Esp 기반 유동 혈구계(Coulter, USA)로 분석하고, 결과를 상기 장치에 공급된 소프트웨어로 분석했다. 이들 실험은 3회 반복했다.

[0198] 4. 세포 종양유전자 발현의 면역조직화학 검출

[0199] 실험 그룹화:

[0200] 각 세포 군주를 3개 그룹으로 분리했다. rSIFN-co(5 $\mu\text{g}/\text{mL}$), INFERGEN[®](5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 및 10% 소 태아 혈청을 함유하는 RPMI1640을 MCF-7 세포 배양물의 배지에 첨가했다. rSIFN-co(5 $\mu\text{g}/\text{mL}$), INFERGEN[®](5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 및 10% 소 태아 혈청을 함유하는 RPMI1640을 MCF-7/ADR 세포 배양물의 배지에 또한 첨가했다.

[0201] P53, Bcl-2, CerbB-2 발현의 면역조직화학 검출:

[0202] 커버슬립을 산으로 처리하고, 세척하여 고압하에 멸균시킨 다음, 6웰 배양 플레이트에 위치시켰다. 지수 성장기의 MCF-7 및 MCF-7/ADR 세포를 0.25% 트립신에 의해 단일 세포 혼탁물로 절단시켰다. 세포를 6웰 플레이트(각 웰 1×10^5)에 접종시키고, 24시간 동안 CO_2 배양기에서 37°C로 배양했다. 세포가 웰에 부착한 후, 약물을 각 그룹에 첨가했다. 48시간 후, 커버슬립을 제거했다. 통상의 면역조직화학 SABC 염색을 수행했고, 모두는 1:100으로 농축했다.

[0203] 결과 평가의 기준:

[0204] 착색 결과는 봄(Volm)의 방법[참조: Volm M, et al., European Journal of Cancer, 1997, 33 (3), 691-693]에 따라 측정하고, 여기서 세포 핵(P53), 세포질(Bcl-2) 또는 막(CerbB-2)에서 나타나는 황색 또는 갈색 입자는 양성 결과로서 취했다. 높은 배율(400 \times)하에 각 슬라이드 상의 5개 관측 필드(FOV)는 무작위로 선택하고, 필드 당 200개 세포를 계수했다. 2개 인자는 각 그룹의 세포에서 발현이 존재하는지를 결정했다. 스코어는 각 세포에 대한 착색 강도에 따라 수행했고, 점수 0은 착색 없음, 점수 1은 약간 황색, 점수 2는 갈색, 점수 3은 황갈색이다. 평균은 세포 그룹에 대한 평균 착색 강도일 수 있다. 양성 세포의 비율: 착색이 없는 것에 대해 점수 0 없음; <25% 착색된 세포에 대해 점수 1; 25-50%에 대해 점수 2; >50%에 대해 점수 3. 2개 스코어의 합계: 0은 음성 발현을 나타내고, 2 내지 4는 양성을 의미하고, 4-6은 강력한 양성을 의미한다. 이들 실험은 이중 블라인드였다(착색자 및 관찰자 둘 다는 슬라이드의 그룹화를 알지 못한다).

B. 통계학적 방법

[0206] 실험 데이터의 통계학적 분석:

[0207] 모든 실험 데이터는 t 시험, 편차 분석 및 SPSS 11.5 통계학적 패키지를 사용하는 순위 상관계수 분석을 사용하여 시험했다. P 값 < 0.05는 차이가 통계학적으로 유의했다는 것을 의미한다.

C. 결과

[0209] 1. MCF-7 및 MCF-7/ADR 세포의 증식에 대한 효과

[0210] (1) MCF-7 세포

[0211] rSIFN-co는 MCF-7 세포의 증식을 억제할 수 있었다. 0.02, 0.078, 0.313, 1.25, 5.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 rSIFN-co 및 INFERGEN[®]으로 처리된 각 세포 그룹은 블랭크 대조군과 비교하여 이의 흡광도(OA)의 상당한 감소를 나타냈다. rSIFN-co 및 INFERGEN[®]의 억제 효과는 초기 단계(24h, 48h)에는 유의차를 나타내지 않았다($P>0.05$). 72시간 동안 처리 후, rSIFN-co의 억제율(%)은 최저 농도 0.02 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 를 제외한 동일 농도에서 INFERGEN[®]의 억제율보다 높았고, 차이는 통계학적으로 유의했다($P < 0.05$)(표 1-1에 제시됨).

[0212]

[표 1-1] MCF-7 세포의 시험관내 성장 억제(%, n= 6)

용량 ($\mu\text{g/mL}$)		24h	48h	72h
INFERGEN®	0.02	8.59 \pm 2.26	8.28 \pm 2.27	10.43 \pm 3.59
	0.078	13.84 \pm 1.96	7.80 \pm 2.01	9.47 \pm 2.48
	0.312	15.53 \pm 1.51	9.30 \pm 3.28	13.39 \pm 4.37
	1.25	17.58 \pm 0.62	12.76 \pm 1.63	14.41 \pm 0.83
	5.0	19.98 \pm 5.22	26.69 \pm 3.47	24.93 \pm 2.53
rSIFN-co	0.02	7.78 \pm 4.32	11.60 \pm 0.77	12.53 \pm 0.70
	0.078	15.71 \pm 3.68	13.03 \pm 3.27	16.77 \pm 2.22*
	0.312	17.49 \pm 1.34	14.80 \pm 2.40	22.73 \pm 6.06*
	1.25	20.07 \pm 1.01	24.65 \pm 2.18	27.62 \pm 1.81*
	5.0	24.79 \pm 4.01	30.77 \pm 3.09	44.75 \pm 2.32*

[0213]

[0214]

*P < 0.05, vs. INFERGEN®

[0215]

(2) MCF-7/ADR 세포

[0216]

rSIFN-co는 MCF-7/ADR 세포의 증식을 억제할 수 있었다. 0.02, 0.078, 0.313, 1.25, 5.0 $\mu\text{g/mL}$ 의 rSIFN-co 및 INFERGEN®으로 처리된 각 세포 그룹은 블랭크 대조군과 비교하여 이의 흡광도(OA)의 상당한 감소를 나타냈다. rSIFN-co의 억제 효과는 편차 분석에 의해 제시된 바와 같이 최저 농도 0.02 $\mu\text{g/mL}$ 를 제외한 동일 농도에서 INFERGEN®의 억제 효과보다 높았고, 차이는 통계학적으로 유의했다(P <0.05)(표 1-2에 제시됨).

[0217]

[표 1-2] MCF-7/ADR의 시험관내 성장 억제(%, n= 6)

용량 ($\mu\text{g/mL}$)		24h	48h	72h
INFERGEN®	0.02	16.36 \pm 0.96	24.97 \pm 0.33	28.87 \pm 6.20
	0.078	23.01 \pm 2.11	28.04 \pm 0.85	30.90 \pm 3.34
	0.312	26.69 \pm 2.49	29.64 \pm 2.78	43.02 \pm 2.11
	1.25	31.64 \pm 1.17	49.87 \pm 1.74	46.68 \pm 2.42
	5.0	37.61 \pm 0.96	57.24 \pm 0.80	62.52 \pm 4.01
rSIFN-co	0.02	16.24 \pm 2.30	34.20 \pm 1.80	34.80 \pm 1.38
	0.078	29.70 \pm 1.40*	33.92 \pm 1.35*	48.71 \pm 1.04*
	0.312	33.46 \pm 1.04*	41.52 \pm 5.27*	47.71 \pm 0.40*
	1.25	38.80 \pm 2.16*	52.50 \pm 0.73*	52.70 \pm 1.01*
	5.0	48.36 \pm 6.52*	67.65 \pm 4.40*	69.44 \pm 0.95*

[0218]

[0219]

*P < 0.05, vs. INFERGEN®

[0220]

2. MCF-7 및 MCF-7/ADR 세포의 아폽토시스에 대한 효과

[0221]

대조군과 비교하여, 5 $\mu\text{g/mL}$ 의 rSIFN-co 및 INFERGEN®은 48시간 동안 처리 후 MCF-7 및 MCF-7/ADR 세포의 아폽토시스를 유도하고, 차이는 통계학적으로 유의했다(P <0.01). rSIFN-co는 동일 농도에서 MCF-7 및 MCF-7/ADR

에 대해 INFERGEN®보다 더 강한 아폽토시스 유도 활성을 나타냈고, 차이는 통계학적으로 유의적이었다($P < 0.01$)(표 1-3에 제시됨).

[0222] [표 1-3] 48시간 처리 후 MCF-7의 아폽토시스 비율(%), $n = 6$

	블랭크 대조군	INFERGEN®	rSIFN-co
MCF-7	7.27±1.19	19.67±0.95*	23.10±0.80*▲
MCF-7/ADR	8.40±0.70	34.80±3.20*	65.63±4.60*▲

[0223]

[0224] * $P < 0.05$, vs. 대조군; ▲ $P < 0.01$, vs. INFERGEN®

[0225] 3. 각 세포 그룹에서 P53, CerbB-2 및 Bcl-2의 발현에 대한 효과

[0226] rSIFN-co는 대조군과 비교하여 MCF-7 세포 중의 P53의 발현을 하향 조절하고, 차이는 통계학적으로 유의했다($P < 0.05$). INFERGEN®은 P53의 발현을 감소시키고, 감소는 대조군과 비교하여 유의적으로 상이하지 않았다($P > 0.05$). rSIFN-co 및 INFERGEN® 둘 다는 대조군과 비교하여 MCF-7/ADR 중의 P53의 발현을 하향 조절하고, 차이는 통계학적으로 유의하였지만($P < 0.05$), rSIFN-co 및 INFERGEN®은 동일한 농도에서 이들 사이의 유의한 차이를 나타내지 않았다($P > 0.05$).

[0227] rSIFN-co는 대조군과 비교하여 MCF-7 및 MCF-7/ADR 둘 다에서 CerbB-2의 발현을 하향 조절하고, 차이는 통계학적으로 유의했다($P < 0.01$). CerbB-2 발현은 INFERGEN® 처리후 감소되었지만, 감소는 대조군과 비교하여 유의적으로 상이하지 않았다($P > 0.05$).

[0228] rSIFN-co 및 INFERGEN®은 둘 다 대조군과 비교하여 MCF-7 중의 Bcl-2의 발현을 상향 조절하고, 차이는 통계학적으로 유의했지만($P < 0.01$), rSIFN-co는 동일 농도에서 INFERGEN®보다 더 강한 활성을 나타내고, 차이는 통계학적으로 유의했다($P = 0.001$). rSIFN-co 및 INFERGEN®은 둘 다 대조군과 비교하여 MCF-7/ADR 중의 Bcl-2의 발현을 상향 조절하고, 차이는 통계학적으로 유의했다($P < 0.01$). 결과는 표 1-4에 제시한다.

[0229] [표 1-4] 48시간 처리 후 MCF-7 중의 P53, CerbB-2 및 Bcl-2의 발현에 대한 효과($n = 5$)

그룹		블랭크 대조군	INFERGEN®	rSIFN-co
P53	MCF-7	4.17±0.0120	3.78±0.0851	2.62±0.0208★
	MCF-7/ADR	4.09±0.0361	2.68±0.0100★	2.60±0.0089★
CerbB-2	MCF-7	4.08±0.0322	3.15±0.3469	2.61±0.0120*
	MCF-7/ADR	4.06±0.0030	3.82±0.0404	3.70±0.0291*
Bcl-2	MCF-7	2.59±0.0153	3.93±0.0306*	4.02±0.0252*
	MCF-7/ADR	3.64±0.0252	3.93±0.0176*	4.02±0.0145*

[0230]

[0231] ★ $P < 0.05$, * $P < 0.01$, vs. 대조군

[0232] 실시예 4

[0233] 자궁경부암 세포에 대한 rSIFN-co 및 INFERGEN®의 시험관내 연구

[0234] 본 실시예는 자궁경부암 세포의 성장을 억제하고 아폽토시스를 유도하는데 있어서 rSIFN-co 및 INFERGEN®의 시험관내 연구를 기재한다.

[0235] 본 발명의 재조합 인터페론(rSIFN-co) 및 암겐(U.S.)에 의해 생산된 INFERGEN®을 시험 약물로서 사용하여 자궁경부암 카스키 세포(HPV16+)의 성장 억제 및 아폽토시스 유도에 대한 이들의 효과를 조사했다.

[0236] A. 방법

[0237] 1. 카스키 세포 성장 억제 시험

[0238] 1.1 세포 배양 및 그룹화

[0239] 약물 샘플을, 10% 소 태아 혈청을 함유하는 RPMI-1640 배양 배지로 희석시켰다. 자궁경부암 카스키 세포를 96-웰 플레이트에서 배양했다. 세포는 $1 \times 10^5/\text{ml}$ 의 세포 농도로 배양 배지를 사용하여 단일 세포 혼탁액으로서 제조했다. 각각의 웰에 세포 혼탁액 $100\mu\text{l}$ 를 첨가했다. rSIFN-co 및 INFERGEN®을 $0.156\mu\text{g}/\text{ml}$, $0.625\mu\text{g}/\text{ml}$, $2.5\mu\text{g}/\text{ml}$ 및 $10\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도 구배로 플레이트에 첨가했다. 10% 소 태아 혈청을 함유하는 RPMI-1640 배지를 대조군 그룹으로서 사용했다. 각각의 농도를 3배로 하였다. 세포는 72시간 동안 배양기에서 5% CO_2 와 함께 37°C 로 배양했다.

[0240] 1.2 MTT 방법에 의한 세포 성장 억제

[0241] MTT 시약(Sigma Company, U.S.)는 $5\text{mg}/\text{ml}$ 로 제조했고, $10\mu\text{l}$ MTT 시약을 각 웰에 첨가했다. 플레이트를 온화하게 진탕시켜 시약을 균질화시키고, 4시간 동안 5% CO_2 와 함께 37°C 에서 배양하고, 이때 청색 결정을 웰의 하부에서 볼 수 있다. 상청액을 제거하고, DMSO $100\mu\text{l}$ 를 각 웰에 첨가한 다음, 청색 결정을 실온에서 용해시킨 후에 570nm 에서의 흡광도를 마이크로플레이트 판독기로 측정했다.

[0242] 1.3 세포 성장 억제의 계산

[0243] 세포 성장 억제 = $(1 - \text{샘플 웰의 OD 값}/\text{대조군 웰의 OD 값}) \times 100\%$

[0244] 2. 카스키 세포에 대한 아폽토시스 시험

[0245] 2.1 세포 배양 및 그룹화

[0246] 카스키 세포를 7개 그룹으로 분리하고, 96-웰 플레이트에 10% 불활성화 소 태아 혈청을 함유하는 RPMI-1640 배지에서 배양했다. 그룹 1은 대조군으로서 72시간 동안 배양했다. 그룹 2 내지 4는 상이한 농도의 rSIFN-co: $0.156\mu\text{g}/\text{ml}$, $2.5\mu\text{g}/\text{ml}$ 와 함께 배양했다. 그룹 5 내지 7은 상이한 농도의 INFERGEN®: $0.156\mu\text{g}/\text{ml}$, $0.625\mu\text{g}/\text{ml}$, $2.5\mu\text{g}/\text{ml}$ 와 함께 배양했다.

[0247] 2.2 유동 혈구계(FCM)에 의해 측정한 카스키 세포의 아폽토시스 비율

[0248] 각 그룹의 세포를 5분 동안 $1000\text{ r}/\text{분}$ 으로 원심분리했다. 상청액을 제거하고, 세포를 아넥신(Annexin) V/PI 이중 염색 방법으로 아폽토시스에 대해 시험했다. 1×10^6 생존 세포를 함유하는 각 시료를 배양 완충제로 1회 세척하고, 5분 동안 $1000\text{ r}/\text{분}$ 으로 원심분리했다. 세포를 $100\mu\text{l}$ 마커 용액으로 재현탁시키고, 실온에서 15분 동안 암 상태로 배양하고, 5분 동안 $1000\text{ r}/\text{분}$ 으로 원심분리하여 세포를 침전시켰다. 세포를 배양 완충제로 1회 세척하고, 형광 용액으로 염마한 다음, 자주 진탕시키면서 20분 동안 4°C 에서 암 상태로 배양한 다음, FCM으로 시험했다.

[0249] B. 통계학적 분석

[0250] 모든 정량적 분석 데이터는 $x \pm s$ 로서 표시했다. 편차 분석을 사용하여 상이한 약물 및 상이한 농도 사이의 편차를 분석하고, 통계학적 분석을 SPSS 14.0 소프트웨어 팩키지로 수행했다.

[0251] C. 결과

[0252] 1. 카스키 세포 성장 억제 시험

[0253] rSIFN-co 및 INFERGEN® 둘 다는 카스키 세포의 성장을 억제시켰고, 이러한 효과는 인터페론의 농도 증가와 함께 증가했다. rSIFN-co의 효과는 0.625, 2.5 및 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 그룹에서 INFERGEN®의 효과보다 높았다. 표 2-1에 제시된 차이는 통계학적 유의성($P<0.01$)을 나타냈다.

[표 2-1] 카스키 세포에 대한 억제 효과($\bar{x}\pm s$)

약물 농도 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	세포 성장 억제율	
	rSIFN-co	INFERGEN®
0.156	8.6±2.1	7.3±2.2
0.625	17.6±3.3 ^①	7.4±4.0
2.5	42.7±1.5 ^①	9.7±1.6
10	67.3±4.4 ^①	53.0±5.8

①동일한 농도에서 INFERGEN® 과 비교됨, $P < 0.01$

[0256] 2. 카스키 세포에서 아폽토시스 유도

[0257] rSIFN-co 및 INFERGEN® 둘 다는 카스키 세포에서 아폽토시스를 유도하고, 상기 효과는 인터페론의 농도 증가와 함께 양으로 상관되었다. 저농도(0.156 $\mu\text{g}/\text{ml}$)에서 rSIFN-co의 효과는 INFERGEN®의 효과보다 높았다. 표 2-2에 제시된 차이는 통계학적 유의성을 나타냈다($P<0.01$):

[표 2-2] 카스키 세포에 대한 아폽토시스 효과($\bar{x}\pm s$)

약물 농도 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	세포 성장 억제율	
	rSIFN-co	INFERGEN®
0	21.3±3.9	21.3±3.9
0.156	53.5±4.6 ^{1,2}	47.6±3.1 ¹
0.625	64.9±3.3 ¹	67.1±3.6 ¹
2.5	74.4±1.3 ¹	72.0±2.6 ¹

¹ 대조군과 비교됨, $P < 0.01$.

² 동일한 농도에서 INFERGEN® 과 비교됨, $P < 0.01$.

[0260] 실시예 5

[0261] rSIFN-co 및 INFERGEN®의 약동학 및 생물학적 등가성의 연구

[0262] 본 실시예는 rSIFN-co 및 INFERGEN® 사이의 약동학 및 생물학적 등가성에 대한 연구 작업을 기재한다. 본 발명의 재조합 인터페론 rSIFN-co 및 암겐(U.S.)에 의해 생산된 INFERGEN®을 시험 약물로서 취하여 이들의 약동학 및 생물학적 등가성을 비교했다.

[0263] 건강한 사람에서 인터페론의 약동학 연구를 수행하는 것은 어렵다. 혈장 중의 의학적 인터페론의 수준이 주사 후에 매우 낮기 때문에, 효소 결합된 면역흡착 분석(ELISA) 또는 바이러스 세포변성 억제 분석은 건강한 성인의 혈청에서 이를 직접 거의 측정할 수 없다. 현재, 인터페론의 약동학 연구에 대한 검출 마커는 일반적으로 2',5'-OAS(2-5A 올리고뉴클레오티다제)이고, 이는 인터페론에 의해 유도된 생성물 및 또한 이의 효능의 지표이다.

[0264] A. 피검체 및 방법

[0265] 1. 피검체

[0266] 평균 연령 22.8 ± 1.4 , 신장 170 ± 5.0 cm, BMI 20.5 ± 2.4 및 체중 59.4 ± 7.2 kg의 18명의 건강한 남성 지원자가 있었다. 피검체는 종합적인 신체 검사, 실험실 시험(혈액, 뇨, 간 및 신장 기능 포함) 및 심전도에 의해 정상인 것으로 측정되었다. 피검체는 시험전 4주 이내에 어떠한 약물도 사용하지 않았고, 시험전 3개월 이내에 기관을 손상시키는 것으로 공지된 어떠한 약물도 사용하지 않았다. 이들은 시험 약물에 대한 알러지 병력이 없었고, 이들은 당해 시험에 지원했고 통지된 동의서에 서명했다.

[0267] 2. 방법

[0268] 실험 계획은 시후안(Shchuan) 대학의 웨스트 차이나 병원(West China Hospital)의 의학 윤리 위원회에 의해 승인되었고, PRC의 GCP의 관련 가이드라인에 따라 수행했다.

[0269] 2.1 재료

[0270] 시약:

[0271] 주사용 재조합 인터페론의 동결건조된 분말(시험 제제, 즉 본 발명의 재조합 인터페론 rSIFN-co, $9\mu\text{g}$ /바이알).
비교 제제: 암젠(U.S.)에 의해 생산된 INFERGEN® 주사(비교 시약, $9\mu\text{g}$ /바이알).

[0272] 2-5A 키트: 에이肯(Eiken)의 방사선면역분석 키트는 에이肯 케미칼 캄파니 리미티드(Eiken Chemical Co., LTD.)에 의해 공급되었다. (1) I^{125} -표지된 2',5'-OAS, (2) 항-2',5'-OAS 혈청, (3) 2',5'-OAS 표준 바이알(각각 0, 10, 30, 90, 270 또는 810 pmol/dL 2',5'-OAS를 함유한다), (4) 완충제, (5) 블랭크 혈청, (6) 폴리(I)-폴리(C) 아가로즈 젤, (7) ATP, (8) 머캅토에탄올 및 (9) 품질 대조군 혈청.

[0273] 2.2 실험 설계 및 투약 방법

[0274] 무작위 조절된 교차 시험을 사용하여, 18명의 피검체를 각 그룹 9명의 A 및 B 그룹으로 무작위 분리하고, $9\mu\text{g}$ rSIFN-co 및 $9\mu\text{g}$ INFERGEN®의 별개의 피하 주사를 1주 세척 기간의 2회 사이클로 교대로 수행했다.

[0275] 시험 전날 오후 8시부터 다음날 아침 투약후 2시간까지 금식하고, 피하 주사를 오전 7시에 팔 삼각근에서 수행했다. 모든 피검체는 표준 식이(고지방 없는 식단)를 섭취하도록 했고, 칙연, 음주, 차, 커피 음료를 금지시켰으며, 격렬한 운동을 자제시켰다. 모든 다른 약물은 시험 동안 금지되었다.

[0276] 2.3 혈액 샘플의 수집 및 시험

[0277] 혈액 샘플 4ml를 투약 전에 채취하고, 혈액 샘플 중의 3.5ml를 주사후 2, 6, 12, 18, 22, 24, 26, 30, 34, 38, 42 및 48시간에서 주사 부위 반대측의 팔꿈치 정맥으로부터 채취하고, 샘플을 즉시 원심분리하고, 수득된 혈청을 2',5'-OAS 농도에 대해 시험할 때까지 -20°C 에서 보존했다.

[0278] 3. 통계학적 방법

[0279] DAS 버전 1.0 통계학 소프트웨어를 사용하여, 시험 제제 및 비교 제제를, 통계학 소프트웨어 DAS 버전 1.0을 사용하여 대응표본 t 시험(paired t test)에 의해 비교했다.

[0280] B. 결과

[0281] 혈액 샘플의 측정된 혈청 2',5'-OAS 농도에 따라, 평균 농도-시간 곡선을 도 16에 플롯팅했다.

[0282] 도 16에 도시된 바와 같이, rSIFN-co $9\mu\text{g}$ 또는 INFERGEN® $9\mu\text{g}$ 로 피하 주사후, 2개의 효소 농도-시간 곡선은 기

본적으로 동일한 경향을 가졌지만, rSIFN-co의 피하 주사 후, 효소 농도-시간 곡선의 피크에서의 농도는 INFERGEN®의 농도보다 유의적으로 높았다.

[0283] 비교 제제(INFERGEN®)과 비교한 시험 제제(rSIFN-co)의 상대적 생물이용율은 다음 식에 의해 계산했다:

$$F = (\text{AUC}_{\text{시험 제제}} / \text{AUC}_{\text{비교 제제}}) \times (\text{비교 제제 용량} / \text{시험 제제 용량}) \times 100\%$$

[0285] 결과는 rSIFN-co(F0~48)의 상대 생물이용율이 125.4%임을 나타냈다. 시험 제제와 비교 제제 사이의 T_{max} 차이는 통계학적으로 유의적이지 않았다($t=1.458$, $P=0.163$). AUC_{0-48} 과 C_{max} 사이의 차이는 통계학적으로 유의적이었고 ($t=2.730$, $P=0.014$; $t=2.347$, $P=0.037$), 시험 제제는 비교 제제보다 높았다.

[0286] 또한, INFERGEN® 그룹은 비교된 부작용의 빈도, 정도 및 기간의 측면에서 rSIFN-co 그룹보다 더욱 현저했다.

C. 결론

[0288] (1) 피하 주사 후, rSIFN-co 및 INFERGEN® 둘 다는 2',5'-OAS의 생성을 유도했다. 2개 약물의 약동학 곡선은 동일한 경향이 있었고, 주요 약동학 파라미터는 통계학적 차이가 없음을 나타냈다.

[0289] (2) rSIFN-co에 의해 유도된 2',5'-OAS의 C_{max} 및 AUC_{0-48} 둘 다는 INFERGEN®의 것보다 높았고, 이는 rSIFN-co의 효능이 동일한 용량에서 INFERGEN®보다 더욱 우수할 수 있음을 나타낸다.

[0290] (3) INFERGEN® 그룹은 비교되는 부작용의 빈도, 정도 및 기간에서 rSIFN-co보다 더욱 현저했다.

[0291] (4) 상이한 시간에 측정한 혈청 2',5' 올리고아데닐화 신타제(2',5'-OAS) 농도에 기반하여 평균 효소 농도-시간 곡선을 플로팅한 후, rSIFN-co에 의해 유도된 2',5'-OAS 농도는 일반적으로 2배의 피크를 가졌고, 곡선하의 면적은 각각을 동일한 조건하에 별개로 주사한 경우에 INFERGEN®에 의해 수득한 것보다 현저히 커졌다. 곡선하의 면적의 증가는 부작용의 빈도 및/또는 발생도의 증가와 상관되지 않았다.

실시예 6

재조합 인터페론의 결정화

[0294] 고품질 rSIFN-co 단백질 단결정의 제조는 이의 결정 구조를 측정하는 필요조건이다. 결정 성장에 사용된 rSIFN-co는 본 발명의 상기 rSIFN-co로부터 유도했다. rSIFN-co 단결정의 제조 방법, 기술 공정, 결정화 조건 및 결정학상 파라미터는 다음과 같다.

[0295] 본 발명의 rSIFN-co의 동결건조된 분말을 순수(pure water)에 용해시키고, 0.42mg/ml의 초기 단백질 농도에서 -20°C 하에 저장했다. 결정화 전에, rSIFN-co 단백질 샘플을 3 내지 3.5mg/ml로 농축시키고, 결정 성장 실험에 즉시 사용했다. 현적 증기 확산 방법을 실온(293K)에서 유지한 결정화 공정에 사용했다.

[0296] 초기 결정화 연구에서, 미정질 rSIFN-co는 상이한 조건 세트하에 나타났지만, 충분한 분해능의 X-선 회절 분석에 사용될 수 있는 고품질 단결정을 수득하기 어려웠다. 다수의 결정화 조건의 최적화 후, 다음으로 이루어진 결정화 용액을 사용하여 극상품 결정이 수득되었다: 1.2M LiSO₄, 0.1M CAPS(3-(사이클로헥실아미노)-1-프로판설폰산), pH 11.1 및 0.02M MgCl₂. rSIFN-co 단백질의 우수한 단결정은 당해 식으로 제조한 결정화 용액을 3일 내지 1주일 동안 정치시킨 후에 수득되었다. 단결정은 3개 결정 형태로 구성되었고, 크기가 0.42×0.08×0.08mm이었다. 결정 구조의 X-선 회절 분석에 사용된 rSIFN-co 단백질 결정은 도 1에 제시되어 있다.

실시예 7

결정 X-선 회절 데이터의 분석

결정 회절 데이터의 수집:

- [0300] 데이터 수집은 일본 스쿠바(Tsukuba)의 광자 연구시설에서 빔라인 BL5A로부터의 싱크로트론 방사를 사용하여 저온 조건(100K)하에 수행했다. 결정 회절 데이터는 다음 단계를 사용하여 수집했다:
- [0301] (1) 현미경하에, 결정 배치 도구를 주의깊게 사용하여, 모액으로부터 도구 상부의 루프까지 결정을 이동시켰다.
- [0302] (2) 플래쉬-냉각 기술을 사용하여, 결정을 함유하는 루프를 부동액 시약으로서 작용하는 파라핀 오일(Hampton Research, U.S.)에 수초 동안 신속하게 침지시키고, 회절 장치의 각도계 헤드로 신속하게 이동시켰다. 이때, 결정은 데이터 수집이 100K의 저온하에 수행되도록 저온 질소 스트림(100K) 중에 순간적으로 존재할 것이다.
- [0303] (3) 데이터 수집은 요구된 파라미터의 설정 후에 개시했다; 광원 파장은 1.0Å이고, 검출기는 ADSC Quantum 315 CCD(전하-커플링 장치)이고, 결정 대 검출기 거리는 310mm이었다. 데이터는 진동법을 사용하여 수집했고, 모든 이미지에 대한 진동각은 1°이고, 노출 시간은 12초이고, 총 110개 이미지가 수집되었다(도 2).

[0304] 회절 데이터의 처리 및 분석:

[0305] 수집된 회절 데이터의 완전한 세트는 처리되어 CCP4 프로그램 팩키지를 사용하여 분석한 다음, 회절 실험에서 본래 수득한 각각 회절 이미지(도 2)의 세트를 회절 데이터의 품질 평가 및 결정의 구조 분석에 사용할 수 있다. 이러한 공정은 1) 회절 데이터를 결정학 지수(h, k, l)로 전환하고, 단위 세포 파라미터 및 공간 그룹을 계산하는 지수화; 2) 단위 세포 파라미터, 결정 대 검출기 거리 및 각도, 및 모사이시티(mosaicity)의 정도 등의 파라미터를 정련하는 파라미터 변형, 3) 회절 스팟으로부터 강도 정보를 수득하는 일체화; 4) 대칭에 기인하여 발생하거나, 독립적인 회절 스팟을 갖는 데이터의 완전한 세트를 생성하기 위해 복제되는 모든 회절 스팟을 통합하는 데이터 통합; 5) 강도 데이터를 구조 진폭으로 전환하는 것으로 이루어져 있다. rSIFN-co 결정 회절 데이터 및 분석 결과의 수집에 대한 상세는 표 3에 제시되어 있다.

[0306] [표 3] rSIFN-co 결정 회절 데이터의 수집 및 분석 결과에 대한 상세

데이터 수득 조건

X-선 공급원	PF, BL-5A
파장 (Å)	1.0
검출기	ADSC Quantum 315 CCD
거리 (mm)	310
온도 (K)	100

데이터 수득 통계

스페이스 그룹 (분자 수/비대칭 단위)	P3 ₁ 21(2)
세포 파라미터	
$a=b$ (Å)	77.920
c (Å)	125.935
$\alpha=\beta=90^\circ, \gamma=120^\circ$	
용매 함량 (%)	56.7
분해능 범위(Å)	67.58-2.60
회절 스팟 ($ l /\sigma(l)>0$)	86556
독특한 회절 스팟 ($ l /\sigma(l)>0$)	14052
최외 쉘	2.74-2.60
대칭 관련된 회절 스팟 품질 인자 R (%):	
전체, (최외 쉘)	7.1 (25.8)
시그널 대 노이즈 비	21.2(4.5)
일체화(%): 전체, (최외 쉘)	99.5(100.0)
중복: 전체, (최외 쉘)	6.2(6.5)

[0307]

[0308] 실시예 8

[0309] 결정 구조의 분석

[0310] 결정 회절 상의 측정 및 rSIFN-co 초기 분자 구조 모델의 구조

[0311] 분자 치환 방법은 rSIFN-co 결정 구조를 해결하기 위해 채택되었고, 양 INF- τ (rSIFN-co에 대해 54% 서열 상동성)의 결정 구조(PDB 수 1B5L)는 상동성 구조 모델으로서 선택되었다. 소프트웨어 프로그램 PHASER을 이의 회전 기능 및 번역 기능을 계산하는데 사용한 다음, 이를 단위 세포 중의 rSIFN-co 분자의 위치 및 배향을 추정하는데 사용했다. Laue 그룹 및 계통적 결여 법칙에 기초하여, 이의 스페이스 그룹은 P3₁21인 것으로 측정되었고, 분자 모델은 상응하게 변형되었고(즉, 1B5L 구조 중의 보존 잔기 13-25, 37-69, 79-101, 114-151); 이 모델로부터 계산된 결과는 다음과 같았다: Z-스코어는 15.71이고, IL-득점은 307.79였고, 충돌은 0이었다. 분자는 단위 세포 중에서 합당하게 축적되고, IL-득점은 분자 치환 진행 동안 점차적으로 증가했다. 이는 정확한 용액이 수득되었고, 각 회절점의 초기 상이 측정되었음을 지시한다. 또한, 초기 상을 포함하는, PHASER에 의해 생성된 mtz는 FFT를 사용하여 전자 밀도 맵을 구축하는데 사용되었다. 수득된 초기 분자 구조 모델은 전자 밀도 맵에 충분히 부합되어 rSIFN-co의 모든 회절 지점의 정확한 상 용액이 수득되었음을 입증했다. 상기 결과에 기초하여, rSIFN-co 초기 분자 구조 모델이 구축되었다.

[0312] rSIFN-co 구조 모델의 수정

[0313] 정확한 rSIFN-co 분자 구조 모델을 수득할 목적으로, rSIFN-co 초기 분자 구조 모델 중의 모든 비수소 원자의 좌표 및 온도 인자는 분자 모델 기술 컴퓨터화된 최적화 프로그램을 사용하여 반복 정제를 반복했다.

[0314] 프로그램 CNS1.1을 상 부재 집단 데이터를 사용하는 구조 정제용으로 사용하고, 이러한 데이터 중 10%는 시험 세트로서 사용하기 위해 무작위로 추출했고, 동일한 무작위 추출된 시험 세트를 처음부터 끝까지 정치시켰다. 구조 모델 중의 모든 원자들은 정제에 참여하고, 각 원자는 좌표(x, y, z) 및 등방성 온도 인자 B를 포함하는 4개의 정제 파라미터를 포함한다. (소프트웨어 0를 사용하여) 모델의 컴퓨터화된 자동 정제 및 수동 조정 또는 구축은 전체 정제 공정 동안 교대로 발생했다. 제한적인 NCS를 정제 초기에 사용하고, 구조 조정이 기본적으로 달성되면 폐지시켰다. R_{work} 인자(<0.30) 및 R_{free} 인자가 하강하는 것을 사실상 멈추면, 물 및 용매 분자를 구조에 첨가하여 구조 수정을 완료했다. 정제의 주요 지수는 R_{work} 값 0.250 및 R_{free} 값 0.286이었다. 최종 rSIFN-co 구조 수정의 주요 지수는 표 4에 나열된다. 생성되는 rSIFN-co의 원자 좌표는 표 7에 제시된다.

[0315]

[표 4]

분해능 비율 범위 (최외 쉘) (Å)	20.0-2.6
시그날 대 노이즈의 컷오프 지점	0.0
결정학 부적합 지수(최외 쉘) (%)	25.0(36.3)
자유 부적합 지수 ¹ (최외 쉘) (%)	28.6(40.5)
비대칭 단위의 성분	
모든 잔기의 수	293
A 쇄 잔기 (비구성 잔기)의 수	146 (20)
B 쇄 잔기 (비구성 잔기)의 수	147 (19)
물 및 용매의 분자 수	123
평균 제곱근 편차 ²	
결합 길이 (Å)	0.007
결합 각도 (°)	1.379
2면 각도 (°)	19.234
부적합 각도 (°)	0.844
월슨 온도 계수 (Å ²)	70.7
평균 온도 계수 (Å ²)	
모든 원자 수 (2403)	61.76
단백질의 원자 수 (2254)	61.11
단백질의 A 쇄 (1120)	58.39
단백질의 B 쇄 (1134)	63.79
물 및 용매 (149)	68.21
라마흐산드란 플롯의 통계 (%) ³	
최적 영역	90.6
추가로 허용된 영역	9.1
통상 허용된 영역	0.4
허용되지 않는 영역	0.0

[0316]

[0317] ¹ 자유 불일치 지수는 미변형된 전체 회절 지점의 10%를 사용하여 계산되었다;

[0318] ² 평균 제곱근 편차는 상대적 표준 결합 길이/결합 각을 사용하여 계산했다;

[0319] ³ 라마샨드란 플롯의 통계학은 소프트웨어 PROCHECK를 사용했다.

[0320]

실시예 9

[0321] rSIFN-co 분자 구조 모델의 품질의 품질 특성화

[0322] rSIFN-co 분자 구조 모델의 품질의 품질 특성화

[0323]

모델: rSIFN-co를 직관적으로, 명확하며 정확하게 나타냈다. 도 3은 rSIFN-co 분자 중의 아미노산 잔기의 구조

에 부합하는 전형적인 전자 밀도 맵이고; 각 아미노산 잔기의 공간적 위치 및 배향이 명확하게 동정될 수 있다.

[0324] (2) 평균 온도 인자의 분포 맵은 아미노산 잔기와 관련된다(도 4).

[0325] (3) rSIFN-co 분자의 입체화학적 합리성은 라마산드란 형태 플롯으로 특성화되고(도 5), 이의 아미노산 잔기의 90.6%가 최적의 허용 영역에서 위치되고, 9.1%는 허용된 영역에 위치되고, 0.4%는 통상의 허용 영역에 위치되었음을 나타낸다. 이는 rSIFN-co 분자 구조 모델이 입체화학적으로 합리적이었음을 입증했다.

[0326]

실시예 10

rSIFN-co 분자의 결정 구조의 결정 구조 특성화

결정 중의 rSIFN-co 분자의 적층 및 포괄적인 할당

도 6은 단위 세포 중의 rSIFN-co 분자의 적층 방식을 도시한다. rSIFN-co 결정 구조 중의 비대칭 단위는 2개의 단백질 분자로 구성되었다(결정학적 이량체로서 명명됨)(도 7). 이량체 사이의 삽입 영역은 516.6 \AA^2 을 기여하는 각 단량체를 갖는 1033.3 \AA^2 였다. 이는 단지 단량체 중의 전체 영역의 6.4%를 차지한다. 이량체 중의 A 쇄의 A, B, F 측면은 B 쇄의 C, D, E 측면에 상응했다(도 9 참조). 소프트웨어 VADAR을 사용하여 단량체와 이량체의 중첩 자유 에너지는 각각 -126.9 및 -257.1로서 계산되었고, 이는 이량체의 중첩 자유 에너지가 2개의 분리된 단량체의 자유 에너지에 매우 근접했다(-126.2×2)는 것을 의미한다. 이는 이량체 사이의 상호작용이 비교적 약하였고, 이를 사이에 단지 2개의 약한 수소 결합 A12(ARG) NH₂...NH₂ B71(Arg), 3.05 \AA ; A145(Arg) NH₁...OH B90 (Tyr), 3.14 \AA 이 존재했다는 것을 입증했다.

[0331]

정제 공정은 rSIFN-co가 용액 중의 단량체로서 존재한다는 것을 보여주고, 현재 생화학적 기능 실험은 IFN- α 와 같은 것들의 기능적 단위가 단량체성이어야 함을 보여준다. 따라서, 이 단량체는 결정의 적층으로부터 형성될 수 있다.

[0332]

이량체들의 이량체 구조

비대칭 단위 중의 2개의 단일 rSIFN-co 분자는 하나의 이량체를 형성한다. 도 8은 rSIFN-co의 결정학적 이량체 구성을 도시하다. 쇄 A는 잔기 11-103 및 111-163으로 이루어지고(잔기 1-10, 104-110 및 164-166은, 이들이 전자 밀도 맵에 도시되어 있지 않기 때문에 이 결정 구조를 구축하는데 관련되지 않았다); 쇄 B는 잔기 11-103 및 110-163으로 이루어졌다(잔기 1-10, 104-109 및 164-166은, 이들이 전자 밀도 맵에 도시되어 있지 않기 때문에, 이 결정 구조를 구축하는데 관련되지 않았다). 각 단량체의 결정 구조에서, Cys29 및 Cys139는 분자내 디설파이드 결합을 형성하고; Cys1 및 Cys99로부터의 분자내 디설파이드 결합은, Cys1이 이 결정 구조를 구축하는데 관련되지 않았기 때문에, 도시되지 않았다. 게다가, 측쇄의 밀도가 도시되지 않았기 때문에, 쇄 A의 잔기 30-33, 47-49 및 쇄 B의 잔기 30-33, 48-50은 주로 Ala 또는 Gly로서 구성되었다. 두 단량체의 구조는 대략적으로 동일하고, 비-결정학적 대칭으로 결합되었다(B로부터 A로, 각각 ω , π , κ 는 각각 170.64, 94.56, 118.95였고; tx, ty, tz는 각각 -1.061, -0.225, 0.155였다). 두 단량체는 중첩되었고, 비교되었고, 분자 표면 상의 약간의 루프의 지역적 유연성을 제외하고, 대부분의 잔기가 완전히 중첩된다. 아미노산 잔기와 관련된 모든 C α 의 RMSD의 분포는 도 8c에 도시되고, 127개의 잔기(13-30, 34-44, 53-101, 115-163)는 모든 C α 에 대해 0.64 \AA 의 RMSD를 가졌다. 국부 구조의 차이는 이 단백질의 비교적 큰 유연성 및 결정이 적층되는 환경의 차이의 결과일 수 있다.

[0334]

단일 분자의 구조

각 단량체는 6개의 α -나선(A, C, C', D, E, F) 및 하나의 310 나선(B)으로 구성되었고, 이는 이를 사이에 펩티드를 결합시킴으로써 서로 결합되었고, 단량체 구조의 중첩은 나선형 사이토킨에 속한다(도 9). 6개의 α -나선(A, C, C', D, E, F)에 상응하는 아미노산 잔기는 각각 13-20, 50-68, 70-76, 79-100, 114-133 및 138-160이었다. 잔기 40-43은 310 나선(B)에 상응했다. 이러한 2차 구조물의 분포 및 조직은 도 9에 명확하게 도시한다. 2차 구조와 아미노산 서열 사이의 상응하는 관계는 도 10에 도시한다.

[0336]

실시예 11

[0338]

rSIFN-co 및 IFN- α 2b의 3차원 구조

[0339]

이들의 수용체를 기준으로 하여, IFN은 유형 I 및 유형 II의 두 유형으로 광범위하게 분리될 수 있다. 유형 I은 α , β , ω 등으로 추가로 하위 분리될 수 있다. IFN- α 는 또한 약 15개의 상이한 서브-유형을 함유하고, 상이한 IFN- α 서브유형은 80% 이상의 서열 상동성을 갖지만, 이들은 이들의 기능에서 다양성을 나타낸다. rSIFN-co는 부자연스러운 인공적으로 설계된 단백질인 것으로 간주된다. 지금까지, 단지 6개의 유형 I IFN의 3-D 구조가 존재하고(표 5), 이들의 서열 상동성을 도 11에 도시된 정렬 서열에서 알 수 있다.

[0340]

표 5 및 도 11에 도시된 비교 분석으로부터, IFN- α 2b의 결정 구조는 rSIFN-co의 결정 구조와 최고의 유사성을 나타내었다(도 12). 이들의 서열을 비교함으로써, rSIFN-co가 잔기 45에서 IFN- α 2b보다 Asp(D)를 하나 더 가졌다는 것이 밝혀졌고, 이들의 3D 구조를 비교함으로써, rSIFN-co가 AB 루프(잔기 25-33) 및 BC 루프(잔기 44-52)의 형태와 관련하여 IFN- α 2b와 현저하게 상이하다는 것이 밝혀졌다. IFN- α 2b의 결정 구조는 2.9 Å의 분해능에서 측정되었지만, C α 를 제외하고, 모든 기타 원자의 좌표는 단백질 데이터 은행(PDB 코드: 1RH2)에서 부재하여, rSIFN-co와 IFN- α 2b의 구조적 비교는 단지 C α 수준에서만 수행되었다. 두 분자의 모든 C α 의 전체 RMSD는 1.577 Å이었지만, AB 루프 및 BC 루프에서, RMSD는 3.63 Å 및 2.9 Å이었고, 이는 각각 전체 평균의 2.5 배 및 2배였다. 게다가, rSIFN-co는 이의 결정 구조의 비대칭 단위에 2개의 분자를 함유하는 반면, 이의 비대칭 단위에 3개의 이량체로 구성된 6개의 단백질 분자를 가졌다. 명백하게, rSIFN-co의 이량체 구성은 명확하게 IFN- α 2b와 상이했다(도 13).

[0341]

[표 5] 측정된 IFN의 구조

단백질 명칭	공급원	방법	분해능(Å)	PDB 코드	rSIFN-co 의 동정
rSIFN-co	합성	X-선	2.6	본 발명	
IFN- α 2b	사람	X-선	2.9	1RH2 (C α 단독)	89%
IFN- α 2a	사람	NMR		1ITF	88%
IFN- τ	사람	X-선	2.1	1B5L	54%
IFN- β	사람	X-선	2.2	1AU1	30%
IFN- β	마우스	X-선	2.2	1RMI	23%

[0342]

[0343]

사이토킨으로서, IFN은 먼저 세포 막 상에서 특정 수용체와 결합하여 신체에 생물학적 효과, 예를 들면, 항바이러스 효과 및 항종양 효과를 생성하는 다수의 신호 변환 경로를 활성화시킨다. rSIFN-co는 IFN- α 의 유형이다. 세포 막 상의 이의 수용체가 IFNAR1 및 IFNAR2로 구성되기 때문에, IFN- α 와 결합하는 수용체의 3D 모형이 구성되었다(도 15a). 일련의 분자 생물학 실험을 이 모형을 토대로 하여 수행하였고, 결과는 IFN- α 형 단백질이 IFNAR1 및 IFNAR2와 샌드위치 구조로 상호작용한다(도 15a), 즉 측면 A, B 및 F는 IFNAR2와 상호작용하고, 대향 측면 C, D 및 E는 IFNAR1과 상호작용한다고 제안했다. 한편, 부위 지시된 돌연변이 생성은 IFNAR2와 상호작용하는 AB 루프가 IFN- α 형 단백질의 활성 부위의 주성분이었음을 나타냈다(도 15). 구조 비교는 이 중요한 영역의 구조가 rSIFN-co와 IFN- α 2b 사이에서 명백하게 상이하였음을 나타냈다(도 12, 표 6). 이 중요한 영역에서 구조 차이는 수용체와의 결합 특성의 변화 결과로서 상이한 생리학적 또는 약리학적 효과를 유발할 수 있다.

[0344]

명백하게, rSIFN-co의 분자 골격이 IFN- α 2b의 분자 골격과 유사하였지만, 이들은 이들의 활성 부위의 구조가 현저하게 상이했다. 따라서, 분자들의 약리학적 활성과 밀접하게 관련되는 국부 구조로부터 판단하면, rSIFN-co가 IFN- α 2b와 상이한 IFN의 신규 유형이었고, 이들의 구조적 차이가 명백하게 상이한 생물학적 및 약리학적

특성을 유도했다는 것이 밝혀졌다. 이의 3차원 구조의 특정 중요 영역에서의 차이에 기초하여, rSIFN-co는 독특한 생리학적 및 약리학적 효과를 생성할 수 있다.

[0345] [표 6] rSIFN-co 및 IFN- α 2b의 AB 루프 및 BC 루프 사이의 C α 의 평균 제곱근 편차(RMSD)(단위: Å)

AB 루프의 잔기 수	RMSD (Å)	BC 루프의 잔기 수	RMSD (Å)
25	3.291	44	1.164
26	4.779	45	1.383
27	5.090	46	2.735
28	3.588	47	2.709
29	2.567	48	5.018
30	2.437	49	4.140
31	3.526	50	3.809
32	4.820	51	2.970
33	2.756	52	0.881
AB 루프의 평균 RMSD	3.63	BC 루프의 평균 RMSD	2.90
모든 C α 원자의 RMSD	1.60		

[0346]

[0347]

[표 7] rSIFN-co의 원자 좌표

CRYST1	77.920	77.920	125.935	90.00	90.00	120.00	P	31	2	1
ATOM	1	CB	ASN A	11	-36.673	14.399	-31.951	1.00	79.36	A
ATOM	2	CG	ASN A	11	-37.660	14.647	-33.090	1.00	81.91	A
ATOM	3	OD1	ASN A	11	-37.274	14.829	-34.245	1.00	85.24	A
ATOM	4	ND2	ASN A	11	-38.947	14.622	-32.764	1.00	82.54	A
ATOM	5	C	ASN A	11	-34.980	16.273	-31.802	1.00	76.68	A
ATOM	6	O	ASN A	11	-34.061	16.507	-31.007	1.00	76.57	A
ATOM	7	N	ASN A	11	-34.283	13.985	-31.533	1.00	78.32	A
ATOM	8	CA	ASN A	11	-35.239	14.843	-32.283	1.00	77.86	A
ATOM	9	N	ARG A	12	-35.760	17.226	-32.307	1.00	74.41	A
ATOM	10	CA	ARG A	12	-35.635	18.622	-31.899	1.00	69.90	A
ATOM	11	CB	ARG A	12	-35.404	19.525	-33.115	1.00	72.01	A
ATOM	12	CG	ARG A	12	-34.052	19.300	-33.792	1.00	77.29	A
ATOM	13	CD	ARG A	12	-33.757	20.318	-34.894	1.00	79.77	A
ATOM	14	NE	ARG A	12	-32.967	21.461	-34.430	1.00	83.05	A
ATOM	15	CZ	ARG A	12	-31.669	21.635	-34.679	1.00	84.53	A
ATOM	16	NH1	ARG A	12	-30.994	20.740	-35.390	1.00	85.41	A
ATOM	17	NH2	ARG A	12	-31.049	22.721	-34.235	1.00	84.48	A
ATOM	18	C	ARG A	12	-36.917	19.021	-31.174	1.00	65.99	A
ATOM	19	O	ARG A	12	-37.334	20.177	-31.210	1.00	65.41	A
ATOM	20	N	ARG A	13	-37.530	18.037	-30.521	1.00	61.78	A
ATOM	21	CA	ARG A	13	-38.757	18.209	-29.750	1.00	58.49	A
ATOM	22	CB	ARG A	13	-39.049	16.937	-28.963	1.00	61.57	A
ATOM	23	CG	ARG A	13	-40.120	16.061	-29.535	1.00	66.89	A
ATOM	24	CD	ARG A	13	-40.996	15.577	-28.414	1.00	69.61	A
ATOM	25	NE	ARG A	13	-42.336	16.134	-28.518	1.00	72.80	A
ATOM	26	CZ	ARG A	13	-43.253	16.035	-27.562	1.00	75.39	A
ATOM	27	NH1	ARG A	13	-42.964	15.403	-26.425	1.00	74.38	A
ATOM	28	NH2	ARG A	13	-44.462	16.555	-27.748	1.00	76.67	A
ATOM	29	C	ARG A	13	-38.720	19.378	-28.767	1.00	54.28	A
ATOM	30	O	ARG A	13	-39.709	20.098	-28.625	1.00	54.11	A
ATOM	31	N	ALA A	14	-37.597	19.555	-28.075	1.00	48.77	A
ATOM	32	CA	ALA A	14	-37.481	20.645	-27.116	1.00	45.39	A
ATOM	33	CB	ALA A	14	-36.082	20.689	-26.526	1.00	44.44	A
ATOM	34	C	ALA A	14	-37.816	21.984	-27.762	1.00	43.36	A
ATOM	35	O	ALA A	14	-38.656	22.723	-27.262	1.00	42.76	A
ATOM	36	N	LEU A	15	-37.169	22.287	-28.879	1.00	40.93	A

[0348]

ATOM	37	CA	LEU	A	15	-37.402	23.542	-29.568	1.00	39.71	A
ATOM	38	CB	LEU	A	15	-36.364	23.730	-30.669	1.00	39.82	A
ATOM	39	CG	LEU	A	15	-34.952	23.714	-30.072	1.00	40.23	A
ATOM	40	CD1	LEU	A	15	-33.913	23.928	-31.151	1.00	39.64	A
ATOM	41	CD2	LEU	A	15	-34.850	24.800	-29.005	1.00	40.94	A
ATOM	42	C	LEU	A	15	-38.802	23.667	-30.130	1.00	40.00	A
ATOM	43	O	LEU	A	15	-39.372	24.751	-30.100	1.00	39.95	A
ATOM	44	N	ILE	A	16	-39.364	22.572	-30.638	1.00	40.32	A
ATOM	45	CA	ILE	A	16	40.730	22.601	31.179	1.00	40.64	A
ATOM	46	CB	ILE	A	16	-41.213	21.189	-31.637	1.00	43.33	A
ATOM	47	CG2	ILE	A	16	-42.605	21.283	-32.231	1.00	41.37	A
ATOM	48	CG1	ILE	A	16	-40.257	20.590	-32.673	1.00	44.72	A
ATOM	49	CD1	ILE	A	16	-40.190	21.342	-33.941	1.00	46.03	A
ATOM	50	C	ILE	A	16	-41.682	23.087	-30.080	1.00	41.12	A
ATOM	51	O	ILE	A	16	-42.425	24.051	-30.271	1.00	41.43	A
ATOM	52	N	LEU	A	17	-41.662	22.411	-28.930	1.00	40.37	A
ATOM	53	CA	LEU	A	17	-42.516	22.794	-27.812	1.00	41.00	A
ATOM	54	CB	LEU	A	17	-42.303	21.837	-26.640	1.00	42.66	A
ATOM	55	CG	LEU	A	17	-42.835	20.411	-26.850	1.00	43.03	A
ATOM	56	CD1	LEU	A	17	-42.045	19.434	-25.983	1.00	39.82	A
ATOM	57	CD2	LEU	A	17	-44.328	20.368	-26.526	1.00	40.26	A
ATOM	58	C	LEU	A	17	-42.257	24.233	-27.359	1.00	40.48	A
ATOM	59	O	LEU	A	17	-43.187	25.022	-27.212	1.00	39.35	A
ATOM	60	N	LEU	A	18	-40.986	24.574	-27.161	1.00	40.86	A
ATOM	61	CA	LEU	A	18	-40.594	25.909	-26.718	1.00	40.17	A
ATOM	62	CB	LEU	A	18	-39.073	25.973	-26.597	1.00	40.05	A
ATOM	63	CG	LEU	A	18	-38.378	26.953	-25.641	1.00	42.40	A
ATOM	64	CD1	LEU	A	18	-37.548	27.948	-26.430	1.00	42.15	A
ATOM	65	CD2	LEU	A	18	-39.393	27.657	-24.767	1.00	43.03	A
ATOM	66	C	LEU	A	18	-41.094	26.966	-27.698	1.00	40.88	A
ATOM	67	O	LEU	A	18	-41.230	28.137	-27.345	1.00	39.41	A
ATOM	68	N	ALA	A	19	-41.373	26.539	-28.929	1.00	41.87	A
ATOM	69	CA	ALA	A	19	-41.861	27.432	-29.975	1.00	44.08	A
ATOM	70	CB	ALA	A	19	-41.536	26.866	-31.358	1.00	42.64	A
ATOM	71	C	ALA	A	19	-43.359	27.594	-29.830	1.00	46.35	A
ATOM	72	O	ALA	A	19	-43.905	28.665	-30.090	1.00	47.47	A
ATOM	73	N	GLN	A	20	-44.017	26.517	-29.417	1.00	48.12	A
ATOM	74	CA	GLN	A	20	-45.462	26.519	-29.224	1.00	50.49	A
ATOM	75	CB	GLN	A	20	-45.986	25.075	-29.111	1.00	51.83	A
ATOM	76	CG	GLN	A	20	-45.540	24.097	-30.195	1.00	53.52	A
ATOM	77	CD	GLN	A	20	-46.151	22.712	-29.999	1.00	55.01	A

[0349]

ATOM	78	OE1	GLN	A	20	-45.806	21.745	-30.693	1.00	52.54	A
ATOM	79	NE2	GLN	A	20	-47.069	22.614	-29.046	1.00	56.71	A
ATOM	80	C	GLN	A	20	-45.855	27.284	-27.941	1.00	51.19	A
ATOM	81	O	GLN	A	20	-47.024	27.634	-27.745	1.00	51.17	A
ATOM	82	N	MET	A	21	-44.874	27.541	-27.080	1.00	49.97	A
ATOM	83	CA	MET	A	21	-45.110	28.204	-25.802	1.00	48.63	A
ATOM	84	CB	MET	A	21	-44.002	27.808	-24.822	1.00	46.02	A
ATOM	85	CG	MET	A	21	-44.097	26.374	-24.330	1.00	43.96	A
ATOM	86	SD	MET	A	21	42.595	25.764	-23.516	1.00	47.28	A
ATOM	87	CE	MET	A	21	-42.353	27.001	-22.206	1.00	42.84	A
ATOM	88	C	MET	A	21	-45.272	29.723	-25.809	1.00	49.74	A
ATOM	89	O	MET	A	21	-45.696	30.303	-24.807	1.00	49.63	A
ATOM	90	N	ALA	A	22	-44.950	30.375	-26.922	1.00	51.41	A
ATOM	91	CA	ALA	A	22	-45.075	31.828	-26.978	1.00	53.11	A
ATOM	92	CB	ALA	A	22	-44.641	32.362	-28.341	1.00	52.27	A
ATOM	93	C	ALA	A	22	-46.517	32.196	-26.716	1.00	53.84	A
ATOM	94	O	ALA	A	22	-47.428	31.552	-27.227	1.00	52.97	A
ATOM	95	N	ARG	A	23	-46.719	33.225	-25.904	1.00	56.56	A
ATOM	96	CA	ARG	A	23	-48.064	33.683	-25.581	1.00	59.73	A
ATOM	97	CB	ARG	A	23	-48.367	33.484	-24.094	1.00	60.59	A
ATOM	98	CG	ARG	A	23	-48.309	32.059	-23.604	1.00	62.22	A
ATOM	99	CD	ARG	A	23	-48.845	31.998	-22.183	1.00	66.26	A
ATOM	100	NE	ARG	A	23	-50.250	32.397	-22.143	1.00	70.17	A
ATOM	101	CZ	ARG	A	23	-50.744	33.339	-21.345	1.00	71.62	A
ATOM	102	NH1	ARG	A	23	-49.946	33.985	-20.504	1.00	71.69	A
ATOM	103	NH2	ARG	A	23	-52.035	33.652	-21.405	1.00	72.49	A
ATOM	104	C	ARG	A	23	-48.242	35.158	-25.921	1.00	61.02	A
ATOM	105	O	ARG	A	23	-49.334	35.584	-26.284	1.00	62.43	A
ATOM	106	N	ALA	A	24	-47.171	35.937	-25.799	1.00	61.98	A
ATOM	107	CA	ALA	A	24	-47.236	37.366	-26.080	1.00	63.61	A
ATOM	108	CB	ALA	A	24	-46.139	38.093	-25.319	1.00	62.75	A
ATOM	109	C	ALA	A	24	-47.139	37.676	-27.570	1.00	65.56	A
ATOM	110	O	ALA	A	24	-46.450	36.983	-28.322	1.00	65.76	A
ATOM	111	N	SER	A	25	-47.848	38.724	-27.984	1.00	67.91	A
ATOM	112	CA	SER	A	25	-47.865	39.157	-29.373	1.00	69.93	A
ATOM	113	CB	SER	A	25	-49.175	39.887	-29.698	1.00	71.12	A
ATOM	114	OG	SER	A	25	-50.227	38.952	-29.909	1.00	72.49	A
ATOM	115	C	SER	A	25	-46.663	40.064	-29.610	1.00	71.13	A
ATOM	116	O	SER	A	25	-46.236	40.806	-28.726	1.00	71.22	A
ATOM	117	N	PRO	A	26	-46.109	40.027	-30.825	1.00	71.97	A
ATOM	118	CD	PRO	A	26	-46.787	39.560	-32.046	1.00	72.50	A

ATOM	119	CA	PRO	A	26	-44.938	40.842	-31.165	1.00	73.26	A
ATOM	120	CB	PRO	A	26	-44.887	40.767	-32.702	1.00	73.01	A
ATOM	121	CG	PRO	A	26	-45.664	39.526	-33.023	1.00	72.89	A
ATOM	122	C	PRO	A	26	-45.008	42.284	-30.673	1.00	74.39	A
ATOM	123	O	PRO	A	26	-43.979	42.872	-30.322	1.00	74.28	A
ATOM	124	N	PHE	A	27	-46.212	42.856	-30.653	1.00	75.25	A
ATOM	125	CA	PHE	A	27	-46.375	44.245	-30.222	1.00	75.22	A
ATOM	126	CB	PHE	A	27	-47.502	44.910	-30.995	1.00	75.78	A
ATOM	127	CG	PHE	A	27	47.305	44.909	32.463	1.00	77.48	A
ATOM	128	CD1	PHE	A	27	-47.573	43.765	-33.204	1.00	79.44	A
ATOM	129	CD2	PHE	A	27	-46.788	46.029	-33.106	1.00	77.96	A
ATOM	130	CE1	PHE	A	27	-47.347	43.738	-34.579	1.00	80.53	A
ATOM	131	CE2	PHE	A	27	-46.557	46.022	-34.472	1.00	79.57	A
ATOM	132	CZ	PHE	A	27	-46.826	44.870	-35.215	1.00	80.89	A
ATOM	133	C	PHE	A	27	-46.635	44.449	-28.737	1.00	74.52	A
ATOM	134	O	PHE	A	27	-46.415	45.540	-28.218	1.00	74.03	A
ATOM	135	N	ALA	A	28	-47.097	43.411	-28.052	1.00	74.01	A
ATOM	136	CA	ALA	A	28	-47.394	43.532	-26.637	1.00	73.15	A
ATOM	137	CB	ALA	A	28	-47.812	42.175	-26.080	1.00	73.48	A
ATOM	138	C	ALA	A	28	-46.241	44.112	-25.822	1.00	73.09	A
ATOM	139	O	ALA	A	28	-46.460	44.586	-24.707	1.00	74.58	A
ATOM	140	N	CYS	A	29	-45.030	44.090	-26.383	1.00	72.82	A
ATOM	141	CA	CYS	A	29	-43.820	44.598	-25.713	1.00	73.33	A
ATOM	142	C	CYS	A	29	-42.968	45.450	-26.659	1.00	74.96	A
ATOM	143	O	CYS	A	29	-43.340	45.648	-27.812	1.00	75.82	A
ATOM	144	CB	CYS	A	29	-42.967	43.432	-25.217	1.00	71.43	A
ATOM	145	SG	CYS	A	29	-43.896	42.126	-24.366	1.00	69.57	A
ATOM	146	N	GLY	A	30	-41.814	45.931	-26.192	1.00	76.71	A
ATOM	147	CA	GLY	A	30	-40.990	46.756	-27.065	1.00	79.56	A
ATOM	148	C	GLY	A	30	-39.496	46.977	-26.848	1.00	81.04	A
ATOM	149	O	GLY	A	30	-38.987	47.036	-25.725	1.00	80.04	A
ATOM	150	N	GLY	A	31	-38.800	47.111	-27.976	1.00	83.09	A
ATOM	151	CA	GLY	A	31	-37.365	47.369	-27.994	1.00	86.03	A
ATOM	152	C	GLY	A	31	-36.448	46.384	-27.283	1.00	86.91	A
ATOM	153	O	GLY	A	31	-36.097	45.330	-27.822	1.00	87.85	A
ATOM	154	N	GLY	A	32	-36.030	46.767	-26.078	1.00	86.34	A
ATOM	155	CA	GLY	A	32	-35.161	45.949	-25.244	1.00	85.69	A
ATOM	156	C	GLY	A	32	-34.216	44.887	-25.810	1.00	84.42	A
ATOM	157	O	GLY	A	32	-34.386	43.694	-25.541	1.00	84.88	A
ATOM	158	N	GLY	A	33	-33.200	45.298	-26.562	1.00	82.49	A
ATOM	159	CA	GLY	A	33	-32.247	44.327	-27.076	1.00	81.23	A

[0351]

ATOM	160	C	GLY	A	33	-31.315	43.958	-25.929	1.00	80.18	A
ATOM	161	O	GLY	A	33	-30.199	44.473	-25.846	1.00	79.67	A
ATOM	162	N	HIS	A	34	-31.768	43.066	-25.048	1.00	79.01	A
ATOM	163	CA	HIS	A	34	-30.984	42.654	-23.881	1.00	76.91	A
ATOM	164	CB	HIS	A	34	-31.932	42.245	-22.742	1.00	76.85	A
ATOM	165	CG	HIS	A	34	-31.313	42.323	-21.381	1.00	76.31	A
ATOM	166	CD2	HIS	A	34	-31.596	43.113	-20.319	1.00	76.73	A
ATOM	167	ND1	HIS	A	34	-30.249	41.534	-20.995	1.00	76.92	A
ATOM	168	CE1	HIS	A	34	-29.905	41.835	-19.756	1.00	76.89	A
ATOM	169	NE2	HIS	A	34	-30.707	42.791	-19.322	1.00	77.36	A
ATOM	170	C	HIS	A	34	-29.992	41.525	-24.168	1.00	74.89	A
ATOM	171	O	HIS	A	34	-30.383	40.450	-24.635	1.00	75.01	A
ATOM	172	N	ASP	A	35	-28.716	41.783	-23.869	1.00	71.97	A
ATOM	173	CA	ASP	A	35	-27.631	40.823	-24.089	1.00	69.11	A
ATOM	174	CB	ASP	A	35	-26.366	41.561	-24.542	1.00	71.02	A
ATOM	175	CG	ASP	A	35	-25.270	40.617	-25.018	1.00	73.48	A
ATOM	176	OD1	ASP	A	35	-25.490	39.904	-26.022	1.00	76.44	A
ATOM	177	OD2	ASP	A	35	-24.183	40.591	-24.398	1.00	74.76	A
ATOM	178	C	ASP	A	35	-27.318	40.010	-22.837	1.00	66.06	A
ATOM	179	O	ASP	A	35	-26.862	40.554	-21.830	1.00	66.03	A
ATOM	180	N	PHE	A	36	-27.558	38.705	-22.900	1.00	61.83	A
ATOM	181	CA	PHE	A	36	-27.282	37.853	-21.757	1.00	57.75	A
ATOM	182	CB	PHE	A	36	-28.283	36.698	-21.674	1.00	57.18	A
ATOM	183	CG	PHE	A	36	-29.696	37.146	-21.442	1.00	56.02	A
ATOM	184	CD1	PHE	A	36	-30.556	37.357	-22.505	1.00	55.11	A
ATOM	185	CD2	PHE	A	36	-30.148	37.415	-20.159	1.00	56.96	A
ATOM	186	CE1	PHE	A	36	-31.847	37.827	-22.296	1.00	56.30	A
ATOM	187	CE2	PHE	A	36	-31.441	37.889	-19.939	1.00	56.70	A
ATOM	188	CZ	PHE	A	36	-32.289	38.097	-21.010	1.00	56.38	A
ATOM	189	C	PHE	A	36	-25.870	37.326	-21.835	1.00	55.62	A
ATOM	190	O	PHE	A	36	-25.367	36.747	-20.882	1.00	55.22	A
ATOM	191	N	GLY	A	37	-25.233	37.534	-22.982	1.00	53.97	A
ATOM	192	CA	GLY	A	37	-23.859	37.103	-23.163	1.00	52.66	A
ATOM	193	C	GLY	A	37	-23.589	35.614	-23.171	1.00	52.31	A
ATOM	194	O	GLY	A	37	-22.627	35.140	-22.572	1.00	52.88	A
ATOM	195	N	PHE	A	38	-24.439	34.868	-23.856	1.00	52.34	A
ATOM	196	CA	PHE	A	38	-24.272	33.428	-23.960	1.00	53.26	A
ATOM	197	CB	PHE	A	38	-25.329	32.873	-24.925	1.00	50.67	A
ATOM	198	CG	PHE	A	38	-25.161	31.424	-25.244	1.00	48.53	A
ATOM	199	CD1	PHE	A	38	-25.352	30.457	-24.264	1.00	47.04	A
ATOM	200	CD2	PHE	A	38	-24.793	31.023	-26.529	1.00	47.77	A

[0352]

ATOM	201	CE1	PHE	A	38	-25.177	29.110	-24.559	1.00	47.91	A
ATOM	202	CE2	PHE	A	38	-24.615	29.676	-26.834	1.00	46.88	A
ATOM	203	CZ	PHE	A	38	-24.806	28.719	-25.850	1.00	48.21	A
ATOM	204	C	PHE	A	38	-22.863	33.114	-24.478	1.00	54.82	A
ATOM	205	O	PHE	A	38	-22.481	33.579	-25.547	1.00	55.48	A
ATOM	206	N	PRO	A	39	-22.071	32.327	-23.724	1.00	56.41	A
ATOM	207	CD	PRO	A	39	-22.373	31.704	-22.422	1.00	56.33	A
ATOM	208	CA	PRO	A	39	-20.711	31.982	-24.158	1.00	57.36	A
ATOM	209	CB	PRO	A	39	-20.084	31.414	-22.889	1.00	55.84	A
ATOM	210	CG	PRO	A	39	21.234	30.702	22.266	1.00	56.06	A
ATOM	211	C	PRO	A	39	-20.705	30.974	-25.318	1.00	59.32	A
ATOM	212	O	PRO	A	39	-20.292	29.824	-25.153	1.00	59.38	A
ATOM	213	N	GLN	A	40	-21.159	31.428	-26.487	1.00	61.42	A
ATOM	214	CA	GLN	A	40	-21.235	30.616	-27.710	1.00	63.86	A
ATOM	215	CB	GLN	A	40	-21.539	31.520	-28.911	1.00	65.01	A
ATOM	216	CG	GLN	A	40	-21.996	30.776	-30.148	1.00	67.78	A
ATOM	217	CD	GLN	A	40	-22.372	31.713	-31.297	1.00	70.50	A
ATOM	218	OE1	GLN	A	40	-22.885	32.818	-31.079	1.00	70.05	A
ATOM	219	NE2	GLN	A	40	-22.135	31.262	-32.528	1.00	69.96	A
ATOM	220	C	GLN	A	40	-19.979	29.797	-28.011	1.00	64.05	A
ATOM	221	O	GLN	A	40	-20.064	28.709	-28.577	1.00	62.19	A
ATOM	222	N	GLU	A	41	-18.821	30.329	-27.630	1.00	66.08	A
ATOM	223	CA	GLU	A	41	-17.537	29.667	-27.854	1.00	68.16	A
ATOM	224	CB	GLU	A	41	-16.405	30.478	-27.216	1.00	68.78	A
ATOM	225	CG	GLU	A	41	-16.575	31.993	-27.302	1.00	71.65	A
ATOM	226	CD	GLU	A	41	-17.599	32.538	-26.309	1.00	71.91	A
ATOM	227	OE1	GLU	A	41	-17.436	32.289	-25.095	1.00	70.55	A
ATOM	228	OE2	GLU	A	41	-18.558	33.220	-26.742	1.00	72.43	A
ATOM	229	C	GLU	A	41	-17.514	28.249	-27.276	1.00	69.40	A
ATOM	230	O	GLU	A	41	-16.971	27.327	-27.884	1.00	70.02	A
ATOM	231	N	GLU	A	42	-18.107	28.081	-26.098	1.00	70.37	A
ATOM	232	CA	GLU	A	42	-18.134	26.784	-25.437	1.00	70.92	A
ATOM	233	CB	GLU	A	42	-18.816	26.907	-24.073	1.00	70.33	A
ATOM	234	CG	GLU	A	42	-18.096	27.839	-23.108	1.00	70.66	A
ATOM	235	CD	GLU	A	42	-16.674	27.387	-22.810	1.00	71.66	A
ATOM	236	OE1	GLU	A	42	-15.901	28.192	-22.245	1.00	71.99	A
ATOM	237	OE2	GLU	A	42	-16.329	26.228	-23.134	1.00	70.35	A
ATOM	238	C	GLU	A	42	-18.817	25.703	-26.263	1.00	72.31	A
ATOM	239	O	GLU	A	42	-18.658	24.515	-25.982	1.00	71.27	A
ATOM	240	N	PHE	A	43	-19.565	26.115	-27.285	1.00	74.43	A
ATOM	241	CA	PHE	A	43	-20.279	25.169	-28.142	1.00	77.01	A

[0353]

ATOM	242	CB	PHE	A	43	-21.801	25.343	-27.982	1.00	73.77	A
ATOM	243	CG	PHE	A	43	-22.266	25.393	-26.551	1.00	70.14	A
ATOM	244	CD1	PHE	A	43	-22.212	26.580	-25.829	1.00	69.12	A
ATOM	245	CD2	PHE	A	43	-22.728	24.249	-25.916	1.00	69.47	A
ATOM	246	CE1	PHE	A	43	-22.608	26.627	-24.498	1.00	66.90	A
ATOM	247	CE2	PHE	A	43	-23.126	24.287	-24.579	1.00	68.62	A
ATOM	248	CZ	PHE	A	43	-23.065	25.480	-23.873	1.00	67.55	A
ATOM	249	C	PHE	A	43	-19.904	25.329	-29.620	1.00	80.52	A
ATOM	250	O	PHE	A	43	-19.615	24.350	-30.312	1.00	80.71	A
ATOM	251	N	GLY	A	44	19.917	26.571	30.093	1.00	84.43	A
ATOM	252	CA	GLY	A	44	-19.594	26.849	-31.483	1.00	87.53	A
ATOM	253	C	GLY	A	44	-18.109	26.912	-31.796	1.00	89.96	A
ATOM	254	O	GLY	A	44	-17.397	27.829	-31.367	1.00	89.88	A
ATOM	255	N	GLY	A	45	-17.642	25.933	-32.564	1.00	91.49	A
ATOM	256	CA	GLY	A	45	-16.243	25.889	-32.936	1.00	93.11	A
ATOM	257	C	GLY	A	45	-15.734	24.468	-33.038	1.00	94.05	A
ATOM	258	O	GLY	A	45	-16.213	23.577	-32.333	1.00	93.98	A
ATOM	259	N	GLY	A	46	-14.767	24.255	-33.925	1.00	94.77	A
ATOM	260	CA	GLY	A	46	-14.195	22.935	-34.098	1.00	95.42	A
ATOM	261	C	GLY	A	46	-13.231	22.606	-32.972	1.00	95.90	A
ATOM	262	O	GLY	A	46	-12.194	21.976	-33.199	1.00	96.10	A
ATOM	263	N	GLY	A	47	-13.570	23.040	-31.759	1.00	95.61	A
ATOM	264	CA	GLY	A	47	-12.726	22.778	-30.606	1.00	95.48	A
ATOM	265	C	GLY	A	47	-12.428	21.298	-30.455	1.00	95.42	A
ATOM	266	O	GLY	A	47	-11.319	20.921	-30.073	1.00	95.45	A
ATOM	267	N	GLY	A	48	-13.425	20.466	-30.760	1.00	94.95	A
ATOM	268	CA	GLY	A	48	-13.272	19.023	-30.674	1.00	93.55	A
ATOM	269	C	GLY	A	48	-12.943	18.541	-29.279	1.00	93.16	A
ATOM	270	O	GLY	A	48	-12.016	19.041	-28.649	1.00	94.44	A
ATOM	271	N	ALA	A	49	-13.705	17.566	-28.796	1.00	91.77	A
ATOM	272	CA	ALA	A	49	-13.507	17.000	-27.463	1.00	90.57	A
ATOM	273	CB	ALA	A	49	-13.219	18.103	-26.449	1.00	90.50	A
ATOM	274	C	ALA	A	49	-14.771	16.245	-27.069	1.00	89.91	A
ATOM	275	O	ALA	A	49	-15.801	16.855	-26.774	1.00	90.84	A
ATOM	276	N	GLY	A	50	-14.690	14.919	-27.068	1.00	88.13	A
ATOM	277	CA	GLY	A	50	-15.844	14.113	-26.727	1.00	86.16	A
ATOM	278	C	GLY	A	50	-16.495	14.504	-25.416	1.00	85.07	A
ATOM	279	O	GLY	A	50	-17.671	14.870	-25.387	1.00	84.82	A
ATOM	280	N	ALA	A	51	-15.721	14.442	-24.335	1.00	83.62	A
ATOM	281	CA	ALA	A	51	-16.211	14.753	-22.992	1.00	81.83	A
ATOM	282	CB	ALA	A	51	-15.276	14.138	-21.955	1.00	82.10	A

[0354]

ATOM	283	C	ALA	A	51	-16.424	16.235	-22.685	1.00	79.92	A
ATOM	284	O	ALA	A	51	-17.409	16.602	-22.049	1.00	79.80	A
ATOM	285	N	ALA	A	52	-15.504	17.088	-23.115	1.00	77.79	A
ATOM	286	CA	ALA	A	52	-15.655	18.511	-22.852	1.00	76.55	A
ATOM	287	CB	ALA	A	52	-14.469	19.286	-23.424	1.00	76.24	A
ATOM	288	C	ALA	A	52	-16.965	19.027	-23.450	1.00	75.56	A
ATOM	289	O	ALA	A	52	-17.473	20.072	-23.037	1.00	76.89	A
ATOM	290	N	ALA	A	53	-17.510	18.288	-24.416	1.00	72.47	A
ATOM	291	CA	ALA	A	53	-18.756	18.677	-25.080	1.00	68.45	A
ATOM	292	CB	ALA	A	53	-18.737	18.220	-26.532	1.00	69.53	A
ATOM	293	C	ALA	A	53	-19.980	18.108	-24.374	1.00	64.99	A
ATOM	294	O	ALA	A	53	-21.033	18.738	-24.329	1.00	63.06	A
ATOM	295	N	ILE	A	54	-19.838	16.903	-23.841	1.00	62.13	A
ATOM	296	CA	ILE	A	54	-20.926	16.269	-23.119	1.00	59.68	A
ATOM	297	CB	ILE	A	54	-20.601	14.793	-22.815	1.00	59.54	A
ATOM	298	CG2	ILE	A	54	-21.606	14.224	-21.820	1.00	60.50	A
ATOM	299	CG1	ILE	A	54	-20.611	13.993	-24.117	1.00	59.64	A
ATOM	300	CD1	ILE	A	54	-20.368	12.518	-23.930	1.00	59.00	A
ATOM	301	C	ILE	A	54	-21.164	17.028	-21.813	1.00	57.90	A
ATOM	302	O	ILE	A	54	-22.290	17.095	-21.327	1.00	57.31	A
ATOM	303	N	SER	A	55	-20.097	17.601	-21.259	1.00	55.70	A
ATOM	304	CA	SER	A	55	-20.184	18.370	-20.023	1.00	54.92	A
ATOM	305	CB	SER	A	55	-18.793	18.751	-19.519	1.00	55.15	A
ATOM	306	OG	SER	A	55	-18.065	17.604	-19.145	1.00	57.20	A
ATOM	307	C	SER	A	55	-20.984	19.640	-20.247	1.00	53.44	A
ATOM	308	O	SER	A	55	-22.026	19.837	-19.627	1.00	55.68	A
ATOM	309	N	VAL	A	56	-20.494	20.502	-21.127	1.00	50.22	A
ATOM	310	CA	VAL	A	56	-21.178	21.752	-21.415	1.00	50.34	A
ATOM	311	CB	VAL	A	56	-20.418	22.574	-22.478	1.00	50.53	A
ATOM	312	CG1	VAL	A	56	-19.161	23.152	-21.878	1.00	50.53	A
ATOM	313	CG2	VAL	A	56	-20.078	21.697	-23.668	1.00	51.00	A
ATOM	314	C	VAL	A	56	-22.610	21.528	-21.894	1.00	49.62	A
ATOM	315	O	VAL	A	56	-23.516	22.293	-21.567	1.00	49.30	A
ATOM	316	N	LEU	A	57	-22.812	20.475	-22.673	1.00	49.64	A
ATOM	317	CA	LEU	A	57	-24.136	20.154	-23.190	1.00	49.65	A
ATOM	318	CB	LEU	A	57	-24.032	18.974	-24.152	1.00	51.00	A
ATOM	319	CG	LEU	A	57	-25.034	18.931	-25.301	1.00	52.21	A
ATOM	320	CD1	LEU	A	57	-25.250	20.322	-25.881	1.00	52.24	A
ATOM	321	CD2	LEU	A	57	-24.488	17.992	-26.361	1.00	54.20	A
ATOM	322	C	LEU	A	57	-25.054	19.800	-22.027	1.00	47.55	A
ATOM	323	O	LEU	A	57	-26.140	20.356	-21.870	1.00	46.60	A

[0355]

ATOM	324	N	HIS	A	58	-24.592	18.862	-21.216	1.00	46.31	A
ATOM	325	CA	HIS	A	58	-25.319	18.415	-20.043	1.00	45.33	A
ATOM	326	CB	HIS	A	58	-24.482	17.375	-19.301	1.00	46.40	A
ATOM	327	CG	HIS	A	58	-25.242	16.619	-18.263	1.00	46.64	A
ATOM	328	CD2	HIS	A	58	-25.757	15.368	-18.275	1.00	46.79	A
ATOM	329	ND1	HIS	A	58	-25.582	17.164	-17.044	1.00	46.24	A
ATOM	330	CE1	HIS	A	58	-26.275	16.280	-16.352	1.00	48.22	A
ATOM	331	NE2	HIS	A	58	-26.397	15.180	-17.076	1.00	46.23	A
ATOM	332	C	HIS	A	58	-25.649	19.590	-19.118	1.00	43.94	A
ATOM	333	O	HIS	A	58	26.783	19.724	-18.663	1.00	42.85	A
ATOM	334	N	GLU	A	59	-24.664	20.442	-18.847	1.00	41.52	A
ATOM	335	CA	GLU	A	59	-24.896	21.585	-17.979	1.00	41.77	A
ATOM	336	CB	GLU	A	59	-23.600	22.326	-17.702	1.00	43.24	A
ATOM	337	CG	GLU	A	59	-23.694	23.232	-16.489	1.00	47.79	A
ATOM	338	CD	GLU	A	59	-24.197	22.493	-15.249	1.00	49.54	A
ATOM	339	OE1	GLU	A	59	-23.853	21.304	-15.074	1.00	49.34	A
ATOM	340	OE2	GLU	A	59	-24.928	23.107	-14.442	1.00	52.72	A
ATOM	341	C	GLU	A	59	-25.882	22.536	-18.619	1.00	41.87	A
ATOM	342	O	GLU	A	59	-26.719	23.135	-17.942	1.00	41.28	A
ATOM	343	N	MET	A	60	-25.770	22.677	-19.935	1.00	42.94	A
ATOM	344	CA	MET	A	60	-26.662	23.542	-20.692	1.00	42.22	A
ATOM	345	CB	MET	A	60	-26.290	23.512	-22.165	1.00	43.31	A
ATOM	346	CG	MET	A	60	-27.230	24.305	-23.017	1.00	45.06	A
ATOM	347	SD	MET	A	60	-27.202	26.008	-22.511	1.00	51.70	A
ATOM	348	CE	MET	A	60	-27.674	26.784	-24.033	1.00	51.65	A
ATOM	349	C	MET	A	60	-28.096	23.052	-20.545	1.00	42.26	A
ATOM	350	O	MET	A	60	-29.039	23.839	-20.450	1.00	40.80	A
ATOM	351	N	ILE	A	61	-28.245	21.733	-20.534	1.00	40.98	A
ATOM	352	CA	ILE	A	61	-29.548	21.123	-20.418	1.00	40.78	A
ATOM	353	CB	ILE	A	61	-29.504	19.681	-20.995	1.00	42.85	A
ATOM	354	CG2	ILE	A	61	-30.790	18.936	-20.694	1.00	41.14	A
ATOM	355	CG1	ILE	A	61	-29.312	19.763	-22.518	1.00	42.64	A
ATOM	356	CD1	ILE	A	61	-29.143	18.421	-23.214	1.00	43.13	A
ATOM	357	C	ILE	A	61	-30.060	21.159	-18.984	1.00	39.56	A
ATOM	358	O	ILE	A	61	-31.195	21.558	-18.744	1.00	39.81	A
ATOM	359	N	GLN	A	62	-29.224	20.781	-18.026	1.00	39.29	A
ATOM	360	CA	GLN	A	62	-29.639	20.793	-16.627	1.00	38.51	A
ATOM	361	CB	GLN	A	62	-28.488	20.338	-15.726	1.00	39.26	A
ATOM	362	CG	GLN	A	62	-28.827	20.246	-14.242	1.00	39.53	A
ATOM	363	CD	GLN	A	62	-30.002	19.321	-13.941	1.00	40.52	A
ATOM	364	OE1	GLN	A	62	-31.042	19.758	-13.438	1.00	39.54	A

[0356]

ATOM	365	NE2	GLN	A	62	-29. 840	18. 040	-14. 248	1. 00	39. 51	A
ATOM	366	C	GLN	A	62	-30. 102	22. 189	-16. 221	1. 00	38. 93	A
ATOM	367	O	GLN	A	62	-31. 106	22. 348	-15. 522	1. 00	37. 04	A
ATOM	368	N	GLN	A	63	-29. 383	23. 204	-16. 683	1. 00	39. 52	A
ATOM	369	CA	GLN	A	63	-29. 741	24. 578	-16. 353	1. 00	40. 38	A
ATOM	370	CB	GLN	A	63	-28. 644	25. 543	-16. 797	1. 00	41. 37	A
ATOM	371	CG	GLN	A	63	-27. 350	25. 361	-16. 049	1. 00	42. 32	A
ATOM	372	CD	GLN	A	63	-27. 523	25. 576	-14. 563	1. 00	46. 04	A
ATOM	373	OE1	GLN	A	63	-26. 881	24. 907	-13. 753	1. 00	47. 35	A
ATOM	374	NE2	GLN	A	63	-28. 386	26. 526	14. 192	1. 00	46. 16	A
ATOM	375	C	GLN	A	63	-31. 062	25. 006	-16. 957	1. 00	40. 51	A
ATOM	376	O	GLN	A	63	-31. 837	25. 685	-16. 286	1. 00	43. 32	A
ATOM	377	N	THR	A	64	-31. 313	24. 625	-18. 215	1. 00	39. 04	A
ATOM	378	CA	THR	A	64	-32. 564	24. 972	-18. 904	1. 00	37. 15	A
ATOM	379	CB	THR	A	64	-32. 539	24. 536	-20. 398	1. 00	36. 84	A
ATOM	380	OG1	THR	A	64	-31. 493	25. 233	-21. 084	1. 00	35. 39	A
ATOM	381	CG2	THR	A	64	-33. 872	24. 834	-21. 077	1. 00	32. 91	A
ATOM	382	C	THR	A	64	-33. 714	24. 265	-18. 181	1. 00	37. 88	A
ATOM	383	O	THR	A	64	-34. 827	24. 791	-18. 061	1. 00	37. 95	A
ATOM	384	N	PHE	A	65	-33. 438	23. 061	-17. 700	1. 00	37. 24	A
ATOM	385	CA	PHE	A	65	-34. 435	22. 326	-16. 951	1. 00	37. 39	A
ATOM	386	CB	PHE	A	65	-33. 934	20. 930	-16. 625	1. 00	37. 39	A
ATOM	387	CG	PHE	A	65	-34. 874	20. 159	-15. 749	1. 00	40. 42	A
ATOM	388	CD1	PHE	A	65	-35. 967	19. 503	-16. 292	1. 00	39. 82	A
ATOM	389	CD2	PHE	A	65	-34. 706	20. 155	-14. 370	1. 00	40. 52	A
ATOM	390	CE1	PHE	A	65	-36. 871	18. 861	-15. 485	1. 00	40. 75	A
ATOM	391	CE2	PHE	A	65	-35. 611	19. 511	-13. 556	1. 00	40. 34	A
ATOM	392	CZ	PHE	A	65	-36. 697	18. 867	-14. 115	1. 00	40. 24	A
ATOM	393	C	PHE	A	65	-34. 756	23. 070	-15. 639	1. 00	36. 83	A
ATOM	394	O	PHE	A	65	-35. 918	23. 289	-15. 317	1. 00	37. 76	A
ATOM	395	N	ASN	A	66	-33. 730	23. 450	-14. 880	1. 00	35. 91	A
ATOM	396	CA	ASN	A	66	-33. 950	24. 177	-13. 633	1. 00	34. 39	A
ATOM	397	CB	ASN	A	66	-32. 631	24. 485	-12. 935	1. 00	32. 13	A
ATOM	398	CG	ASN	A	66	-31. 851	23. 238	-12. 606	1. 00	34. 28	A
ATOM	399	OD1	ASN	A	66	-32. 418	22. 153	-12. 512	1. 00	37. 35	A
ATOM	400	ND2	ASN	A	66	-30. 545	23. 380	-12. 424	1. 00	33. 10	A
ATOM	401	C	ASN	A	66	-34. 678	25. 481	-13. 900	1. 00	34. 39	A
ATOM	402	O	ASN	A	66	-35. 582	25. 851	-13. 163	1. 00	35. 59	A
ATOM	403	N	LEU	A	67	-34. 299	26. 172	-14. 963	1. 00	34. 07	A
ATOM	404	CA	LEU	A	67	-34. 937	27. 440	-15. 292	1. 00	34. 52	A
ATOM	405	CB	LEU	A	67	-34. 189	28. 135	-16. 434	1. 00	31. 74	A

[0357]

ATOM	406	CG	LEU	A	67	-34.902	29.382	-16.972	1.00	32.77	A
ATOM	407	CD1	LEU	A	67	-34.922	30.487	-15.907	1.00	29.39	A
ATOM	408	CD2	LEU	A	67	-34.216	29.848	-18.259	1.00	31.96	A
ATOM	409	C	LEU	A	67	-36.417	27.335	-15.655	1.00	34.13	A
ATOM	410	O	LEU	A	67	-37.185	28.238	-15.362	1.00	35.27	A
ATOM	411	N	PHE	A	68	-36.824	26.236	-16.280	1.00	36.35	A
ATOM	412	CA	PHE	A	68	-38.218	26.081	-16.690	1.00	37.11	A
ATOM	413	CB	PHE	A	68	-38.284	25.620	-18.150	1.00	33.91	A
ATOM	414	CG	PHE	A	68	38.023	26.708	19.133	1.00	31.92	A
ATOM	415	CD1	PHE	A	68	-36.724	26.985	-19.563	1.00	33.37	A
ATOM	416	CD2	PHE	A	68	-39.071	27.494	-19.607	1.00	30.01	A
ATOM	417	CE1	PHE	A	68	-36.469	28.045	-20.466	1.00	31.57	A
ATOM	418	CE2	PHE	A	68	-38.835	28.553	-20.504	1.00	30.12	A
ATOM	419	CZ	PHE	A	68	-37.534	28.830	-20.932	1.00	28.79	A
ATOM	420	C	PHE	A	68	-39.128	25.186	-15.845	1.00	39.17	A
ATOM	421	O	PHE	A	68	-40.318	25.067	-16.131	1.00	39.72	A
ATOM	422	N	SER	A	69	-38.592	24.558	-14.806	1.00	41.24	A
ATOM	423	CA	SER	A	69	-39.424	23.709	-13.969	1.00	41.35	A
ATOM	424	CB	SER	A	69	-38.721	22.398	-13.704	1.00	39.74	A
ATOM	425	OG	SER	A	69	-37.509	22.664	-13.042	1.00	40.54	A
ATOM	426	C	SER	A	69	-39.790	24.355	-12.635	1.00	42.76	A
ATOM	427	O	SER	A	69	-40.328	23.687	-11.772	1.00	45.46	A
ATOM	428	N	THR	A	70	-39.508	25.642	-12.459	1.00	44.33	A
ATOM	429	CA	THR	A	70	-39.839	26.316	-11.201	1.00	47.21	A
ATOM	430	CB	THR	A	70	-39.038	27.630	-10.990	1.00	47.32	A
ATOM	431	OG1	THR	A	70	-39.366	28.565	-12.031	1.00	49.98	A
ATOM	432	CG2	THR	A	70	-37.547	27.364	-10.977	1.00	45.16	A
ATOM	433	C	THR	A	70	-41.307	26.709	-11.179	1.00	50.70	A
ATOM	434	O	THR	A	70	-42.001	26.617	-12.195	1.00	50.43	A
ATOM	435	N	ARG	A	71	-41.777	27.164	-10.018	1.00	53.44	A
ATOM	436	CA	ARG	A	71	-43.164	27.594	-9.908	1.00	55.27	A
ATOM	437	CB	ARG	A	71	-43.576	27.847	-8.449	1.00	57.92	A
ATOM	438	CG	ARG	A	71	-43.186	26.760	-7.454	1.00	61.59	A
ATOM	439	CD	ARG	A	71	-41.834	27.104	-6.805	1.00	64.19	A
ATOM	440	NE	ARG	A	71	-40.663	26.474	-7.420	1.00	58.72	A
ATOM	441	CZ	ARG	A	71	-39.469	27.046	-7.453	1.00	55.24	A
ATOM	442	NH1	ARG	A	71	-39.304	28.250	-6.929	1.00	52.89	A
ATOM	443	NH2	ARG	A	71	-38.435	26.399	-7.964	1.00	55.93	A
ATOM	444	C	ARG	A	71	-43.298	28.891	-10.697	1.00	53.94	A
ATOM	445	O	ARG	A	71	-44.382	29.232	-11.171	1.00	53.96	A
ATOM	446	N	ASP	A	72	-42.196	29.619	-10.832	1.00	52.47	A

ATOM	447	CA	ASP A	72	-42.232	30.857	-11.588	1.00	53.16	A
ATOM	448	CB	ASP A	72	-40.896	31.592	-11.491	1.00	55.60	A
ATOM	449	CG	ASP A	72	-40.517	31.929	-10.069	1.00	56.39	A
ATOM	450	OD1	ASP A	72	-39.627	31.244	-9.517	1.00	57.77	A
ATOM	451	OD2	ASP A	72	-41.114	32.874	-9.510	1.00	56.32	A
ATOM	452	C	ASP A	72	-42.524	30.523	-13.050	1.00	52.84	A
ATOM	453	O	ASP A	72	-43.402	31.114	-13.672	1.00	51.84	A
ATOM	454	N	SER A	73	-41.780	29.569	-13.592	1.00	51.97	A
ATOM	455	CA	SER A	73	41.980	29.169	14.971	1.00	52.26	A
ATOM	456	CB	SER A	73	-40.981	28.062	-15.347	1.00	51.52	A
ATOM	457	OG	SER A	73	-41.246	27.525	-16.629	1.00	48.35	A
ATOM	458	C	SER A	73	-43.416	28.674	-15.134	1.00	53.10	A
ATOM	459	O	SER A	73	-44.097	29.008	-16.107	1.00	54.40	A
ATOM	460	N	SER A	74	-43.882	27.893	-14.165	1.00	53.63	A
ATOM	461	CA	SER A	74	-45.231	27.342	-14.222	1.00	53.33	A
ATOM	462	CB	SER A	74	-45.484	26.414	-13.041	1.00	51.87	A
ATOM	463	OG	SER A	74	-45.620	25.076	-13.494	1.00	53.40	A
ATOM	464	C	SER A	74	-46.320	28.389	-14.274	1.00	52.78	A
ATOM	465	O	SER A	74	-47.411	28.125	-14.771	1.00	54.19	A
ATOM	466	N	ALA A	75	-46.021	29.579	-13.770	1.00	51.42	A
ATOM	467	CA	ALA A	75	-46.990	30.662	-13.755	1.00	50.95	A
ATOM	468	CB	ALA A	75	-46.727	31.573	-12.556	1.00	48.85	A
ATOM	469	C	ALA A	75	-46.927	31.473	-15.041	1.00	50.90	A
ATOM	470	O	ALA A	75	-47.774	32.319	-15.292	1.00	52.54	A
ATOM	471	N	ALA A	76	-45.923	31.213	-15.860	1.00	49.86	A
ATOM	472	CA	ALA A	76	-45.769	31.969	-17.080	1.00	49.41	A
ATOM	473	CB	ALA A	76	-44.334	32.491	-17.168	1.00	50.92	A
ATOM	474	C	ALA A	76	-46.122	31.192	-18.341	1.00	49.59	A
ATOM	475	O	ALA A	76	-46.417	31.794	-19.378	1.00	50.18	A
ATOM	476	N	TRP A	77	-46.111	29.866	-18.259	1.00	47.56	A
ATOM	477	CA	TRP A	77	-46.387	29.063	-19.438	1.00	46.48	A
ATOM	478	CB	TRP A	77	-45.110	28.355	-19.877	1.00	44.34	A
ATOM	479	CG	TRP A	77	-43.913	29.259	-19.895	1.00	42.62	A
ATOM	480	CD2	TRP A	77	-43.655	30.325	-20.813	1.00	40.67	A
ATOM	481	CE2	TRP A	77	-42.422	30.902	-20.448	1.00	40.13	A
ATOM	482	CE3	TRP A	77	-44.344	30.847	-21.914	1.00	42.24	A
ATOM	483	CD1	TRP A	77	42.860	29.232	19.036	1.00	40.98	A
ATOM	484	NE1	TRP A	77	-41.958	30.213	-19.360	1.00	41.31	A
ATOM	485	CZ2	TRP A	77	-41.857	31.981	-21.140	1.00	41.93	A
ATOM	486	CZ3	TRP A	77	-43.780	31.927	-22.612	1.00	42.72	A
ATOM	487	CH2	TRP A	77	-42.548	32.479	-22.218	1.00	40.65	A

ATOM	488	C	TRP	A	77	-47.499	28.044	-19.317	1.00	47.54	A
ATOM	489	O	TRP	A	77	-47.927	27.687	-18.228	1.00	47.95	A
ATOM	490	N	ASP	A	78	47.964	27.578	20.467	1.00	50.28	A
ATOM	491	CA	ASP	A	78	-49.024	26.590	-20.526	1.00	52.24	A
ATOM	492	CB	ASP	A	78	-49.376	26.310	-21.986	1.00	53.78	A
ATOM	493	CG	ASP	A	78	-50.539	25.368	-22.128	1.00	55.91	A
ATOM	494	OD1	ASP	A	78	-50.307	24.144	-22.238	1.00	57.57	A
ATOM	495	OD2	ASP	A	78	-51.689	25.857	-22.115	1.00	57.70	A
ATOM	496	C	ASP	A	78	-48.591	25.309	-19.815	1.00	53.52	A
ATOM	497	O	ASP	A	78	-47.633	24.638	-20.217	1.00	53.27	A
ATOM	498	N	ALA	A	79	-49.304	24.978	-18.746	1.00	54.38	A
ATOM	499	CA	ALA	A	79	-48.983	23.797	-17.961	1.00	54.80	A
ATOM	500	CB	ALA	A	79	-50.123	23.488	-16.991	1.00	54.45	A
ATOM	501	C	ALA	A	79	-48.692	22.594	-18.843	1.00	54.31	A
ATOM	502	O	ALA	A	79	-47.633	21.994	-18.747	1.00	55.97	A
ATOM	503	N	SER	A	80	-49.619	22.255	-19.722	1.00	54.29	A
ATOM	504	CA	SER	A	80	-49.438	21.096	-20.588	1.00	54.78	A
ATOM	505	CB	SER	A	80	-50.677	20.900	-21.471	1.00	56.80	A
ATOM	506	OG	SER	A	80	-50.573	19.708	-22.235	1.00	60.99	A
ATOM	507	C	SER	A	80	48.184	21.198	21.453	1.00	53.08	A
ATOM	508	O	SER	A	80	-47.441	20.225	-21.602	1.00	52.66	A
ATOM	509	N	LEU	A	81	-47.956	22.372	-22.030	1.00	51.48	A
ATOM	510	CA	LEU	A	81	-46.781	22.579	-22.858	1.00	50.28	A
ATOM	511	CB	LEU	A	81	-46.848	23.939	-23.567	1.00	50.13	A
ATOM	512	CG	LEU	A	81	-47.794	24.078	-24.770	1.00	52.07	A
ATOM	513	CD1	LEU	A	81	-47.823	25.523	-25.274	1.00	50.96	A
ATOM	514	CD2	LEU	A	81	-47.338	23.143	-25.881	1.00	51.96	A
ATOM	515	C	LEU	A	81	-45.533	22.495	-21.981	1.00	49.31	A
ATOM	516	O	LEU	A	81	-44.655	21.673	-22.231	1.00	49.33	A
ATOM	517	N	LEU	A	82	-45.473	23.319	-20.936	1.00	47.57	A
ATOM	518	CA	LEU	A	82	-44.323	23.330	-20.033	1.00	45.33	A
ATOM	519	CB	LEU	A	82	-44.636	24.117	-18.770	1.00	46.40	A
ATOM	520	CG	LEU	A	82	-43.611	25.158	-18.335	1.00	45.80	A
ATOM	521	CD1	LEU	A	82	-43.773	25.372	-16.834	1.00	43.68	A
ATOM	522	CD2	LEU	A	82	-42.207	24.705	-18.670	1.00	43.36	A
ATOM	523	C	LEU	A	82	-43.864	21.945	-19.618	1.00	43.50	A
ATOM	524	O	LEU	A	82	42.689	21.626	19.728	1.00	43.15	A
ATOM	525	N	ALA	A	83	-44.785	21.114	-19.146	1.00	43.10	A
ATOM	526	CA	ALA	A	83	-44.405	19.775	-18.706	1.00	43.00	A
ATOM	527	CB	ALA	A	83	-45.606	19.052	-18.090	1.00	43.77	A
ATOM	528	C	ALA	A	83	-43.791	18.937	-19.826	1.00	42.10	A

ATOM	529	0	ALA	A	83	-42.857	18.179	-19.591	1.00	41.05	A
ATOM	530	N	LYS	A	84	-44.295	19.052	-21.049	1.00	42.19	A
ATOM	531	CA	LYS	A	84	-43.688	18.251	-22.101	1.00	42.91	A
ATOM	532	CB	LYS	A	84	-44.509	18.300	-23.373	1.00	44.87	A
ATOM	533	CG	LYS	A	84	-45.866	17.660	-23.231	1.00	48.00	A
ATOM	534	CD	LYS	A	84	-46.263	16.952	-24.500	1.00	49.01	A
ATOM	535	CE	LYS	A	84	-47.734	17.105	-24.720	1.00	51.13	A
ATOM	536	NZ	LYS	A	84	-48.023	18.541	-24.942	1.00	52.74	A
ATOM	537	C	LYS	A	84	-42.285	18.763	-22.359	1.00	43.12	A
ATOM	538	O	LYS	A	84	-41.347	17.987	-22.527	1.00	44.29	A
ATOM	539	N	PHE	A	85	-42.144	20.081	-22.363	1.00	42.32	A
ATOM	540	CA	PHE	A	85	-40.852	20.704	-22.571	1.00	42.58	A
ATOM	541	CB	PHE	A	85	-40.964	22.222	-22.450	1.00	43.25	A
ATOM	542	CG	PHE	A	85	-39.681	22.914	-22.734	1.00	42.84	A
ATOM	543	CD1	PHE	A	85	-39.076	22.847	-23.982	1.00	43.39	A
ATOM	544	CD2	PHE	A	85	-39.084	23.734	-21.768	1.00	42.83	A
ATOM	545	CE1	PHE	A	85	-37.897	23.528	-24.265	1.00	42.40	A
ATOM	546	CE2	PHE	A	85	-37.904	24.417	-22.043	1.00	43.37	A
ATOM	547	CZ	PHE	A	85	-37.312	24.313	-23.295	1.00	42.70	A
ATOM	548	C	PHE	A	85	-39.813	20.206	-21.572	1.00	44.30	A
ATOM	549	O	PHE	A	85	-38.835	19.562	-21.964	1.00	45.07	A
ATOM	550	N	TYR	A	86	-40.014	20.482	-20.282	1.00	43.21	A
ATOM	551	CA	TYR	A	86	-39.018	20.055	-19.319	1.00	44.18	A
ATOM	552	CB	TYR	A	86	-39.208	20.748	-17.948	1.00	45.30	A
ATOM	553	CG	TYR	A	86	-40.455	20.448	-17.144	1.00	44.10	A
ATOM	554	CD1	TYR	A	86	-41.328	21.474	-16.797	1.00	43.43	A
ATOM	555	CE1	TYR	A	86	-42.432	21.239	-15.988	1.00	45.72	A
ATOM	556	CD2	TYR	A	86	-40.720	19.163	-16.662	1.00	43.84	A
ATOM	557	CE2	TYR	A	86	-41.828	18.915	-15.846	1.00	46.21	A
ATOM	558	CZ	TYR	A	86	-42.678	19.963	-15.513	1.00	47.37	A
ATOM	559	OH	TYR	A	86	-43.764	19.756	-14.691	1.00	49.38	A
ATOM	560	C	TYR	A	86	-38.862	18.549	-19.164	1.00	44.37	A
ATOM	561	O	TYR	A	86	-37.848	18.080	-18.656	1.00	44.46	A
ATOM	562	N	THR	A	87	-39.846	17.785	-19.621	1.00	44.44	A
ATOM	563	CA	THR	A	87	-39.752	16.330	-19.537	1.00	43.78	A
ATOM	564	CB	THR	A	87	-41.129	15.644	-19.751	1.00	43.93	A
ATOM	565	OG1	THR	A	87	-42.035	16.055	-18.722	1.00	42.91	A
ATOM	566	CG2	THR	A	87	-40.986	14.130	-19.712	1.00	40.48	A
ATOM	567	C	THR	A	87	-38.813	15.905	-20.654	1.00	43.41	A
ATOM	568	O	THR	A	87	-38.040	14.962	-20.509	1.00	42.95	A
ATOM	569	N	GLU	A	88	-38.898	16.620	-21.774	1.00	43.70	A

[0361]

ATOM	570	CA	GLU	A	88	-38.057	16.359	-22.932	1.00	42.33	A
ATOM	571	CB	GLU	A	88	-38.503	17.245	-24.098	1.00	43.68	A
ATOM	572	CG	GLU	A	88	-37.754	17.014	-25.394	1.00	48.37	A
ATOM	573	CD	GLU	A	88	-37.718	15.546	-25.822	1.00	51.49	A
ATOM	574	OE1	GLU	A	88	-38.767	14.864	-25.751	1.00	51.50	A
ATOM	575	OE2	GLU	A	88	-36.634	15.083	-26.242	1.00	52.60	A
ATOM	576	C	GLU	A	88	-36.616	16.664	-22.541	1.00	40.76	A
ATOM	577	O	GLU	A	88	-35.695	15.921	-22.878	1.00	40.05	A
ATOM	578	N	LEU	A	89	36.428	17.756	21.809	1.00	39.65	A
ATOM	579	CA	LEU	A	89	-35.096	18.127	-21.373	1.00	40.05	A
ATOM	580	CB	LEU	A	89	-35.128	19.464	-20.619	1.00	39.26	A
ATOM	581	CG	LEU	A	89	-35.580	20.688	-21.432	1.00	39.90	A
ATOM	582	CD1	LEU	A	89	-35.594	21.916	-20.546	1.00	41.45	A
ATOM	583	CD2	LEU	A	89	-34.647	20.917	-22.599	1.00	37.56	A
ATOM	584	C	LEU	A	89	-34.555	17.030	-20.481	1.00	40.50	A
ATOM	585	O	LEU	A	89	-33.394	16.638	-20.598	1.00	39.83	A
ATOM	586	N	TYR	A	90	-35.412	16.520	-19.598	1.00	42.46	A
ATOM	587	CA	TYR	A	90	-35.020	15.465	-18.674	1.00	43.11	A
ATOM	588	CB	TYR	A	90	-36.154	15.134	-17.711	1.00	45.71	A
ATOM	589	CG	TYR	A	90	-35.682	14.361	-16.502	1.00	49.69	A
ATOM	590	CD1	TYR	A	90	-35.034	15.013	-15.447	1.00	50.12	A
ATOM	591	CE1	TYR	A	90	-34.535	14.307	-14.365	1.00	52.01	A
ATOM	592	CD2	TYR	A	90	-35.820	12.974	-16.435	1.00	50.69	A
ATOM	593	CE2	TYR	A	90	-35.326	12.256	-15.349	1.00	53.04	A
ATOM	594	CZ	TYR	A	90	-34.680	12.929	-14.321	1.00	53.92	A
ATOM	595	OH	TYR	A	90	-34.161	12.227	-13.256	1.00	56.71	A
ATOM	596	C	TYR	A	90	-34.643	14.217	-19.446	1.00	43.97	A
ATOM	597	O	TYR	A	90	-33.682	13.534	-19.106	1.00	44.98	A
ATOM	598	N	GLN	A	91	-35.406	13.915	-20.489	1.00	45.76	A
ATOM	599	CA	GLN	A	91	-35.116	12.748	-21.300	1.00	48.45	A
ATOM	600	CB	GLN	A	91	-36.126	12.616	-22.440	1.00	51.91	A
ATOM	601	CG	GLN	A	91	-36.964	11.363	-22.371	1.00	56.69	A
ATOM	602	CD	GLN	A	91	-36.141	10.178	-21.917	1.00	61.59	A
ATOM	603	OE1	GLN	A	91	-36.223	9.756	-20.760	1.00	63.01	A
ATOM	604	NE2	GLN	A	91	-35.322	9.648	-22.816	1.00	61.97	A
ATOM	605	C	GLN	A	91	-33.719	12.909	-21.880	1.00	48.95	A
ATOM	606	O	GLN	A	91	-32.906	11.984	-21.826	1.00	48.74	A
ATOM	607	N	GLN	A	92	-33.451	14.098	-22.419	1.00	48.30	A
ATOM	608	CA	GLN	A	92	-32.166	14.403	-23.030	1.00	49.20	A
ATOM	609	CB	GLN	A	92	-32.204	15.800	-23.666	1.00	49.21	A
ATOM	610	CG	GLN	A	92	-32.906	15.825	-25.020	1.00	50.13	A

ATOM	611	CD	GLN	A	92	-33.021	17.215	-25.621	1.00	51.05	A
ATOM	612	OE1	GLN	A	92	-32.087	18.010	-25.566	1.00	53.57	A
ATOM	613	NE2	GLN	A	92	-34.166	17.505	-26.214	1.00	52.77	A
ATOM	614	C	GLN	A	92	-30.998	14.279	-22.061	1.00	49.71	A
ATOM	615	O	GLN	A	92	-29.895	13.902	-22.462	1.00	50.06	A
ATOM	616	N	LEU	A	93	-31.223	14.602	-20.790	1.00	48.85	A
ATOM	617	CA	LEU	A	93	-30.148	14.463	-19.820	1.00	49.45	A
ATOM	618	CB	LEU	A	93	-30.545	15.025	-18.454	1.00	47.86	A
ATOM	619	CG	LEU	A	93	30.469	16.530	18.237	1.00	45.97	A
ATOM	620	CD1	LEU	A	93	-30.980	16.854	-16.851	1.00	45.24	A
ATOM	621	CD2	LEU	A	93	-29.042	16.997	-18.410	1.00	45.80	A
ATOM	622	C	LEU	A	93	-29.883	12.974	-19.679	1.00	51.53	A
ATOM	623	O	LEU	A	93	-28.730	12.531	-19.661	1.00	49.61	A
ATOM	624	N	ALA	A	94	-30.974	12.212	-19.585	1.00	54.03	A
ATOM	625	CA	ALA	A	94	-30.902	10.766	-19.439	1.00	56.50	A
ATOM	626	CB	ALA	A	94	-32.306	10.177	-19.305	1.00	55.64	A
ATOM	627	C	ALA	A	94	-30.161	10.139	-20.618	1.00	58.27	A
ATOM	628	O	ALA	A	94	-29.383	9.208	-20.431	1.00	60.16	A
ATOM	629	N	ASP	A	95	-30.382	10.654	-21.826	1.00	59.89	A
ATOM	630	CA	ASP	A	95	-29.696	10.115	-22.998	1.00	60.86	A
ATOM	631	CB	ASP	A	95	-30.293	10.665	-24.295	1.00	61.06	A
ATOM	632	CG	ASP	A	95	-31.745	10.259	-24.489	1.00	64.37	A
ATOM	633	OD1	ASP	A	95	-32.123	9.156	-24.038	1.00	65.54	A
ATOM	634	OD2	ASP	A	95	-32.513	11.034	-25.101	1.00	65.80	A
ATOM	635	C	ASP	A	95	-28.208	10.424	-22.960	1.00	62.01	A
ATOM	636	O	ASP	A	95	-27.396	9.594	-23.349	1.00	62.85	A
ATOM	637	N	LEU	A	96	-27.840	11.612	-22.492	1.00	63.44	A
ATOM	638	CA	LEU	A	96	-26.429	11.968	-22.434	1.00	65.26	A
ATOM	639	CB	LEU	A	96	-26.250	13.437	-22.063	1.00	64.67	A
ATOM	640	CG	LEU	A	96	-26.228	14.431	-23.223	1.00	64.38	A
ATOM	641	CD1	LEU	A	96	-25.876	15.815	-22.699	1.00	63.39	A
ATOM	642	CD2	LEU	A	96	-25.213	13.978	-24.256	1.00	62.74	A
ATOM	643	C	LEU	A	96	-25.665	11.115	-21.444	1.00	67.97	A
ATOM	644	O	LEU	A	96	-24.520	10.735	-21.693	1.00	68.62	A
ATOM	645	N	GLU	A	97	-26.300	10.811	-20.321	1.00	70.13	A
ATOM	646	CA	GLU	A	97	-25.657	10.017	-19.291	1.00	72.55	A
ATOM	647	CB	GLU	A	97	-26.488	10.075	-18.019	1.00	71.72	A
ATOM	648	CG	GLU	A	97	-26.985	11.485	-17.769	1.00	74.81	A
ATOM	649	CD	GLU	A	97	-27.241	11.799	-16.314	1.00	75.51	A
ATOM	650	OE1	GLU	A	97	-27.747	12.905	-16.036	1.00	74.77	A
ATOM	651	OE2	GLU	A	97	-26.931	10.953	-15.451	1.00	77.73	A

[0363]

ATOM	652	C	GLU	A	97	-25.450	8.588	-19.762	1.00	74.96	A
ATOM	653	O	GLU	A	97	-24.468	7.943	-19.390	1.00	76.46	A
ATOM	654	N	ALA	A	98	-26.366	8.089	-20.586	1.00	76.86	A
ATOM	655	CA	ALA	A	98	-26.223	6.737	-21.115	1.00	78.82	A
ATOM	656	CB	ALA	A	98	-27.433	6.366	-21.954	1.00	77.13	A
ATOM	657	C	ALA	A	98	-24.965	6.775	-21.980	1.00	81.25	A
ATOM	658	O	ALA	A	98	-24.070	5.941	-21.838	1.00	81.55	A
ATOM	659	N	CYS	A	99	-24.907	7.778	-22.854	1.00	83.47	A
ATOM	660	CA	CYS	A	99	-23.786	7.987	-23.759	1.00	85.46	A
ATOM	661	CB	CYS	A	99	-23.981	9.310	-24.517	1.00	86.41	A
ATOM	662	SG	CYS	A	99	-22.959	9.545	-26.007	1.00	89.76	A
ATOM	663	C	CYS	A	99	-22.462	8.000	-22.988	1.00	86.47	A
ATOM	664	O	CYS	A	99	-21.478	7.415	-23.436	1.00	87.19	A
ATOM	665	N	VAL	A	100	-22.438	8.659	-21.832	1.00	87.06	A
ATOM	666	CA	VAL	A	100	-21.221	8.718	-21.018	1.00	88.28	A
ATOM	667	CB	VAL	A	100	-21.364	9.721	-19.840	1.00	87.74	A
ATOM	668	CG1	VAL	A	100	-20.109	9.704	-18.980	1.00	87.01	A
ATOM	669	CG2	VAL	A	100	-21.603	11.118	-20.371	1.00	87.68	A
ATOM	670	C	VAL	A	100	-20.878	7.339	-20.442	1.00	89.50	A
ATOM	671	O	VAL	A	100	-19.728	6.899	-20.506	1.00	89.46	A
ATOM	672	N	ALA	A	101	-21.881	6.666	-19.880	1.00	90.52	A
ATOM	673	CA	ALA	A	101	-21.696	5.340	-19.294	1.00	91.37	A
ATOM	674	CB	ALA	A	101	-22.924	4.958	-18.477	1.00	90.68	A
ATOM	675	C	ALA	A	101	-21.448	4.305	-20.390	1.00	92.11	A
ATOM	676	O	ALA	A	101	-22.144	3.290	-20.483	1.00	92.02	A
ATOM	677	N	GLY	A	102	-20.445	4.572	-21.218	1.00	92.66	A
ATOM	678	CA	GLY	A	102	-20.117	3.672	-22.303	1.00	93.77	A
ATOM	679	C	GLY	A	102	-19.599	4.456	-23.490	1.00	94.37	A
ATOM	680	O	GLY	A	102	-20.320	4.666	-24.467	1.00	94.30	A
ATOM	681	N	GLY	A	103	-18.345	4.893	-23.399	1.00	94.78	A
ATOM	682	CA	GLY	A	103	-17.741	5.662	-24.472	1.00	94.59	A
ATOM	683	C	GLY	A	103	-17.097	6.930	-23.948	1.00	94.45	A
ATOM	684	O	GLY	A	103	-17.324	7.326	-22.804	1.00	94.32	A
ATOM	685	N	ALA	A	111	-11.108	13.549	-17.360	1.00	90.11	A
ATOM	686	CA	ALA	A	111	-11.032	14.851	-16.699	1.00	90.12	A
ATOM	687	CB	ALA	A	111	-9.569	15.220	-16.438	1.00	89.81	A
ATOM	688	C	ALA	A	111	-11.713	15.942	-17.530	1.00	89.66	A
ATOM	689	O	ALA	A	111	-12.411	15.650	-18.506	1.00	90.16	A
ATOM	690	N	GLY	A	112	-11.509	17.197	-17.136	1.00	88.41	A
ATOM	691	CA	GLY	A	112	-12.108	18.312	-17.853	1.00	86.60	A
ATOM	692	C	GLY	A	112	-11.712	19.656	-17.267	1.00	85.50	A

[0364]

ATOM	693	O	GLY A	112	-10.617	19.797	-16.709	1.00	86.67	A
ATOM	694	N	ASN A	113	-12.590	20.650	-17.400	1.00	82.82	A
ATOM	695	CA	ASN A	113	-12.309	21.975	-16.860	1.00	79.24	A
ATOM	696	CB	ASN A	113	-11.567	22.843	-17.893	1.00	81.82	A
ATOM	697	CG	ASN A	113	-12.359	23.059	-19.177	1.00	83.86	A
ATOM	698	OD1	ASN A	113	-12.808	22.103	-19.818	1.00	85.28	A
ATOM	699	ND2	ASN A	113	-12.518	24.324	-19.569	1.00	83.13	A
ATOM	700	C	ASN A	113	-13.551	22.693	-16.339	1.00	75.65	A
ATOM	701	O	ASN A	113	-14.603	22.722	-16.985	1.00	74.61	A
ATOM	702	N	ALA A	114	-13.397	23.272	-15.152	1.00	71.33	A
ATOM	703	CA	ALA A	114	-14.456	23.986	-14.447	1.00	66.25	A
ATOM	704	CB	ALA A	114	-14.016	24.237	-13.002	1.00	65.33	A
ATOM	705	C	ALA A	114	-14.901	25.299	-15.078	1.00	61.91	A
ATOM	706	O	ALA A	114	-16.020	25.746	-14.859	1.00	60.64	A
ATOM	707	N	ASP A	115	-14.037	25.924	-15.858	1.00	58.78	A
ATOM	708	CA	ASP A	115	-14.404	27.197	-16.444	1.00	57.63	A
ATOM	709	CB	ASP A	115	-13.170	27.864	-17.050	1.00	58.76	A
ATOM	710	CG	ASP A	115	-12.240	28.440	-15.977	1.00	60.80	A
ATOM	711	OD1	ASP A	115	-12.644	29.410	-15.283	1.00	58.59	A
ATOM	712	OD2	ASP A	115	-11.114	27.911	-15.822	1.00	60.92	A
ATOM	713	C	ASP A	115	-15.553	27.143	-17.441	1.00	56.69	A
ATOM	714	O	ASP A	115	-16.446	27.994	-17.395	1.00	55.98	A
ATOM	715	N	SER A	116	-15.547	26.154	-18.332	1.00	54.36	A
ATOM	716	CA	SER A	116	-16.629	26.025	-19.305	1.00	51.56	A
ATOM	717	CB	SER A	116	-16.464	24.749	-20.132	1.00	51.85	A
ATOM	718	OG	SER A	116	-15.262	24.765	-20.875	1.00	52.43	A
ATOM	719	C	SER A	116	-17.957	25.964	-18.549	1.00	50.12	A
ATOM	720	O	SER A	116	-18.876	26.747	-18.798	1.00	48.52	A
ATOM	721	N	ILE A	117	-18.035	25.028	-17.612	1.00	48.20	A
ATOM	722	CA	ILE A	117	-19.234	24.839	-16.809	1.00	47.04	A
ATOM	723	CB	ILE A	117	-19.056	23.654	-15.843	1.00	45.89	A
ATOM	724	CG2	ILE A	117	-20.128	23.680	-14.771	1.00	41.04	A
ATOM	725	CG1	ILE A	117	-19.086	22.351	-16.645	1.00	44.74	A
ATOM	726	CD1	ILE A	117	-18.727	21.139	-15.847	1.00	47.83	A
ATOM	727	C	ILE A	117	-19.577	26.093	-16.029	1.00	47.34	A
ATOM	728	O	ILE A	117	-20.747	26.363	-15.755	1.00	47.25	A
ATOM	729	N	LEU A	118	-18.549	26.857	-15.676	1.00	47.11	A
ATOM	730	CA	LEU A	118	-18.743	28.095	-14.941	1.00	46.33	A
ATOM	731	CB	LEU A	118	-17.391	28.640	-14.481	1.00	46.21	A
ATOM	732	CG	LEU A	118	-17.207	29.082	-13.023	1.00	47.56	A
ATOM	733	CD1	LEU A	118	-17.864	28.110	-12.045	1.00	45.29	A

[0365]

ATOM	734	CD2	LEU	A	118	-15.717	29.169	-12.742	1.00	46.63	A
ATOM	735	C	LEU	A	118	-19.419	29.071	-15.894	1.00	45.37	A
ATOM	736	O	LEU	A	118	-20.361	29.770	-15.522	1.00	45.75	A
ATOM	737	N	ALA	A	119	-18.947	29.095	-17.135	1.00	43.53	A
ATOM	738	CA	ALA	A	119	-19.515	29.980	-18.145	1.00	44.02	A
ATOM	739	CB	ALA	A	119	-18.835	29.746	-19.483	1.00	43.57	A
ATOM	740	C	ALA	A	119	-21.022	29.760	-18.282	1.00	44.16	A
ATOM	741	O	ALA	A	119	-21.802	30.707	-18.185	1.00	43.43	A
ATOM	742	N	VAL	A	120	21.420	28.506	18.504	1.00	43.64	A
ATOM	743	CA	VAL	A	120	-22.826	28.157	-18.653	1.00	41.82	A
ATOM	744	CB	VAL	A	120	-23.023	26.629	-18.940	1.00	41.05	A
ATOM	745	CG1	VAL	A	120	-24.488	26.335	-19.229	1.00	38.92	A
ATOM	746	CG2	VAL	A	120	-22.176	26.185	-20.109	1.00	35.59	A
ATOM	747	C	VAL	A	120	-23.582	28.530	-17.378	1.00	42.89	A
ATOM	748	O	VAL	A	120	-24.632	29.168	-17.443	1.00	43.59	A
ATOM	749	N	LYS	A	121	-23.050	28.148	-16.218	1.00	43.62	A
ATOM	750	CA	LYS	A	121	-23.713	28.470	-14.950	1.00	43.47	A
ATOM	751	CB	LYS	A	121	-22.938	27.909	-13.757	1.00	42.82	A
ATOM	752	CG	LYS	A	121	-23.098	26.405	-13.565	1.00	42.66	A
ATOM	753	CD	LYS	A	121	-22.183	25.886	-12.463	1.00	44.00	A
ATOM	754	CE	LYS	A	121	-22.464	24.418	-12.136	1.00	45.31	A
ATOM	755	NZ	LYS	A	121	-23.826	24.200	-11.551	1.00	43.66	A
ATOM	756	C	LYS	A	121	-23.892	29.963	-14.773	1.00	43.91	A
ATOM	757	O	LYS	A	121	-24.932	30.404	-14.305	1.00	45.66	A
ATOM	758	N	LYS	A	122	-22.889	30.746	-15.156	1.00	45.29	A
ATOM	759	CA	LYS	A	122	-22.979	32.200	-15.028	1.00	45.49	A
ATOM	760	CB	LYS	A	122	-21.584	32.824	-15.117	1.00	46.13	A
ATOM	761	CG	LYS	A	122	-20.822	32.741	-13.784	1.00	49.15	A
ATOM	762	CD	LYS	A	122	-19.309	32.760	-13.945	1.00	52.08	A
ATOM	763	CE	LYS	A	122	-18.822	33.994	-14.692	1.00	54.97	A
ATOM	764	NZ	LYS	A	122	-17.332	33.997	-14.825	1.00	58.31	A
ATOM	765	C	LYS	A	122	-23.930	32.815	-16.051	1.00	44.74	A
ATOM	766	O	LYS	A	122	-24.576	33.819	-15.774	1.00	44.79	A
ATOM	767	N	TYR	A	123	-24.035	32.201	-17.226	1.00	43.85	A
ATOM	768	CA	TYR	A	123	-24.959	32.687	-18.249	1.00	41.73	A
ATOM	769	CB	TYR	A	123	-24.823	31.864	-19.534	1.00	43.00	A
ATOM	770	CG	TYR	A	123	26.012	31.914	20.483	1.00	43.26	A
ATOM	771	CD1	TYR	A	123	-26.334	33.079	-21.181	1.00	42.96	A
ATOM	772	CE1	TYR	A	123	-27.375	33.096	-22.120	1.00	43.17	A
ATOM	773	CD2	TYR	A	123	-26.768	30.761	-20.739	1.00	44.34	A
ATOM	774	CE2	TYR	A	123	-27.808	30.764	-21.676	1.00	43.97	A

ATOM	775	CZ	TYR A	123	-28.100	31.934	-22.361	1.00	43.84	A
ATOM	776	OH	TYR A	123	-29.106	31.942	-23.289	1.00	43.65	A
ATOM	777	C	TYR A	123	-26.374	32.558	-17.718	1.00	40.54	A
ATOM	778	O	TYR A	123	-27.180	33.464	-17.886	1.00	40.80	A
ATOM	779	N	PHE A	124	-26.667	31.429	-17.076	1.00	40.17	A
ATOM	780	CA	PHE A	124	-27.993	31.187	-16.520	1.00	42.42	A
ATOM	781	CB	PHE A	124	-28.188	29.688	-16.247	1.00	41.69	A
ATOM	782	CG	PHE A	124	-28.617	28.909	-17.462	1.00	42.10	A
ATOM	783	CD1	PHE A	124	29.922	29.007	17.939	1.00	42.51	A
ATOM	784	CD2	PHE A	124	-27.708	28.120	-18.165	1.00	40.74	A
ATOM	785	CE1	PHE A	124	-30.317	28.332	-19.106	1.00	41.41	A
ATOM	786	CE2	PHE A	124	-28.095	27.445	-19.329	1.00	41.37	A
ATOM	787	CZ	PHE A	124	-29.400	27.554	-19.797	1.00	39.97	A
ATOM	788	C	PHE A	124	-28.242	32.023	-15.264	1.00	43.39	A
ATOM	789	O	PHE A	124	-29.378	32.322	-14.922	1.00	42.59	A
ATOM	790	N	GLN A	125	-27.179	32.421	-14.587	1.00	45.23	A
ATOM	791	CA	GLN A	125	-27.343	33.251	-13.415	1.00	48.87	A
ATOM	792	CB	GLN A	125	-25.980	33.479	-12.749	1.00	52.70	A
ATOM	793	CG	GLN A	125	-26.006	34.131	-11.371	1.00	53.89	A
ATOM	794	CD	GLN A	125	-26.959	33.442	-10.402	1.00	58.25	A
ATOM	795	OE1	GLN A	125	-27.117	32.216	-10.422	1.00	58.23	A
ATOM	796	NE2	GLN A	125	-27.590	34.233	-9.534	1.00	58.44	A
ATOM	797	C	GLN A	125	-27.942	34.565	-13.920	1.00	49.60	A
ATOM	798	O	GLN A	125	-28.921	35.070	-13.366	1.00	50.24	A
ATOM	799	N	ARG A	126	-27.361	35.119	-14.979	1.00	50.02	A
ATOM	800	CA	ARG A	126	-27.883	36.362	-15.537	1.00	51.12	A
ATOM	801	CB	ARG A	126	-27.070	36.766	-16.753	1.00	50.74	A
ATOM	802	CG	ARG A	126	-25.703	37.248	-16.397	1.00	51.91	A
ATOM	803	CD	ARG A	126	-24.873	37.578	-17.655	1.00	53.15	A
ATOM	804	NE	ARG A	126	-23.567	36.942	-17.591	1.00	56.26	A
ATOM	805	CZ	ARG A	126	-23.143	36.070	-18.500	1.00	56.88	A
ATOM	806	NH1	ARG A	126	-21.926	35.525	-18.418	1.00	61.63	A
ATOM	807	NH2	ARG A	126	-23.950	35.718	-19.488	1.00	57.30	A
ATOM	808	C	ARG A	126	-29.365	36.270	-15.891	1.00	51.99	A
ATOM	809	O	ARG A	126	-30.141	37.168	-15.542	1.00	53.15	A
ATOM	810	N	ILE A	127	-29.758	35.181	-16.554	1.00	51.87	A
ATOM	811	CA	ILE A	127	-31.152	34.972	-16.914	1.00	50.67	A
ATOM	812	CB	ILE A	127	-31.403	33.556	-17.498	1.00	49.15	A
ATOM	813	CG2	ILE A	127	-32.888	33.373	-17.759	1.00	45.24	A
ATOM	814	CG1	ILE A	127	-30.611	33.343	-18.790	1.00	49.62	A
ATOM	815	CD1	ILE A	127	-31.121	34.119	-19.945	1.00	50.32	A

[0367]

ATOM	816	C	ILE	A	127	-31.992	35.089	-15.644	1.00	51.30	A
ATOM	817	O	ILE	A	127	-32.917	35.891	-15.579	1.00	50.89	A
ATOM	818	N	THR	A	128	-31.669	34.274	-14.644	1.00	52.07	A
ATOM	819	CA	THR	A	128	-32.412	34.277	-13.391	1.00	55.06	A
ATOM	820	CB	THR	A	128	-31.762	33.325	-12.358	1.00	54.18	A
ATOM	821	OG1	THR	A	128	-32.194	31.987	-12.618	1.00	55.56	A
ATOM	822	CG2	THR	A	128	-32.163	33.691	-10.943	1.00	56.16	A
ATOM	823	C	THR	A	128	-32.517	35.679	-12.811	1.00	56.81	A
ATOM	824	O	THR	A	128	-33.602	36.128	-12.445	1.00	56.02	A
ATOM	825	N	LEU	A	129	-31.383	36.370	-12.754	1.00	59.30	A
ATOM	826	CA	LEU	A	129	-31.321	37.718	-12.212	1.00	60.85	A
ATOM	827	CB	LEU	A	129	-29.863	38.176	-12.166	1.00	63.37	A
ATOM	828	CG	LEU	A	129	-29.428	39.036	-10.972	1.00	67.01	A
ATOM	829	CD1	LEU	A	129	-27.937	38.819	-10.757	1.00	67.40	A
ATOM	830	CD2	LEU	A	129	-29.758	40.522	-11.184	1.00	65.11	A
ATOM	831	C	LEU	A	129	-32.158	38.693	-13.037	1.00	61.24	A
ATOM	832	O	LEU	A	129	-32.768	39.610	-12.491	1.00	62.01	A
ATOM	833	N	TYR	A	130	-32.181	38.497	-14.351	1.00	60.00	A
ATOM	834	CA	TYR	A	130	-32.953	39.357	-15.243	1.00	58.99	A
ATOM	835	CB	TYR	A	130	-32.663	38.993	-16.701	1.00	58.50	A
ATOM	836	CG	TYR	A	130	-33.584	39.637	-17.715	1.00	57.74	A
ATOM	837	CD1	TYR	A	130	-33.439	40.974	-18.074	1.00	58.05	A
ATOM	838	CE1	TYR	A	130	-34.279	41.560	-19.020	1.00	58.22	A
ATOM	839	CD2	TYR	A	130	-34.594	38.901	-18.327	1.00	58.06	A
ATOM	840	CE2	TYR	A	130	-35.437	39.478	-19.272	1.00	57.76	A
ATOM	841	CZ	TYR	A	130	-35.274	40.805	-19.613	1.00	58.23	A
ATOM	842	OH	TYR	A	130	-36.113	41.378	-20.540	1.00	58.83	A
ATOM	843	C	TYR	A	130	-34.434	39.166	-14.957	1.00	59.31	A
ATOM	844	O	TYR	A	130	-35.183	40.134	-14.814	1.00	59.29	A
ATOM	845	N	LEU	A	131	-34.844	37.904	-14.875	1.00	58.83	A
ATOM	846	CA	LEU	A	131	-36.233	37.558	-14.617	1.00	58.58	A
ATOM	847	CB	LEU	A	131	-36.390	36.037	-14.555	1.00	55.68	A
ATOM	848	CG	LEU	A	131	-36.422	35.361	-15.922	1.00	53.74	A
ATOM	849	CD1	LEU	A	131	-36.318	33.863	-15.755	1.00	54.07	A
ATOM	850	CD2	LEU	A	131	-37.699	35.742	-16.649	1.00	52.53	A
ATOM	851	C	LEU	A	131	-36.740	38.193	-13.330	1.00	59.15	A
ATOM	852	O	LEU	A	131	-37.811	38.807	-13.304	1.00	57.39	A
ATOM	853	N	THR	A	132	-35.966	38.041	-12.262	1.00	60.31	A
ATOM	854	CA	THR	A	132	-36.342	38.608	-10.982	1.00	61.04	A
ATOM	855	CB	THR	A	132	-35.474	38.034	-9.826	1.00	61.40	A
ATOM	856	OG1	THR	A	132	-35.587	38.887	-8.680	1.00	64.65	A

[0368]

ATOM	857	CG2	THR A	132	-34.026	37.929	-10.227	1.00	59.77	A
ATOM	858	C	THR A	132	-36.212	40.125	-11.044	1.00	61.41	A
ATOM	859	O	THR A	132	-37.112	40.853	-10.624	1.00	61.07	A
ATOM	860	N	GLY A	133	-35.102	40.598	-11.597	1.00	62.03	A
ATOM	861	CA	GLY A	133	-34.891	42.029	-11.705	1.00	62.46	A
ATOM	862	C	GLY A	133	-35.929	42.684	-12.592	1.00	62.83	A
ATOM	863	O	GLY A	133	-36.032	43.905	-12.634	1.00	63.96	A
ATOM	864	N	LYS A	134	-36.708	41.869	-13.295	1.00	62.98	A
ATOM	865	CA	LYS A	134	-37.729	42.375	-14.205	1.00	62.76	A
ATOM	866	CB	LYS A	134	37.523	41.775	15.595	1.00	63.31	A
ATOM	867	CG	LYS A	134	-37.830	42.712	-16.742	1.00	63.91	A
ATOM	868	CD	LYS A	134	-36.734	43.744	-16.932	1.00	64.03	A
ATOM	869	CE	LYS A	134	-37.008	44.589	-18.172	1.00	65.71	A
ATOM	870	NZ	LYS A	134	-35.986	45.656	-18.394	1.00	66.60	A
ATOM	871	C	LYS A	134	-39.122	42.026	-13.694	1.00	62.52	A
ATOM	872	O	LYS A	134	-40.118	42.159	-14.408	1.00	61.64	A
ATOM	873	N	ALA A	135	-39.175	41.558	-12.454	1.00	62.91	A
ATOM	874	CA	ALA A	135	-40.433	41.207	-11.809	1.00	62.68	A
ATOM	875	CB	ALA A	135	-41.307	42.469	-11.671	1.00	63.48	A
ATOM	876	C	ALA A	135	-41.221	40.096	-12.501	1.00	61.65	A
ATOM	877	O	ALA A	135	-42.444	40.041	-12.385	1.00	61.18	A
ATOM	878	N	TYR A	136	-40.525	39.215	-13.213	1.00	60.39	A
ATOM	879	CA	TYR A	136	-41.166	38.091	-13.908	1.00	60.51	A
ATOM	880	CB	TYR A	136	-41.622	37.024	-12.899	1.00	60.08	A
ATOM	881	CG	TYR A	136	-40.547	36.596	-11.924	1.00	62.10	A
ATOM	882	CD1	TYR A	136	-40.241	37.378	-10.807	1.00	62.66	A
ATOM	883	CE1	TYR A	136	-39.227	37.007	-9.919	1.00	63.23	A
ATOM	884	CD2	TYR A	136	-39.811	35.424	-12.131	1.00	62.49	A
ATOM	885	CE2	TYR A	136	-38.792	35.044	-11.249	1.00	64.05	A
ATOM	886	CZ	TYR A	136	-38.507	35.844	-10.146	1.00	63.71	A
ATOM	887	OH	TYR A	136	-37.495	35.495	-9.280	1.00	63.34	A
ATOM	888	C	TYR A	136	-42.359	38.479	-14.785	1.00	60.49	A
ATOM	889	O	TYR A	136	-43.334	37.731	-14.882	1.00	60.06	A
ATOM	890	N	SER A	137	-42.289	39.641	-15.425	1.00	61.06	A
ATOM	891	CA	SER A	137	-43.383	40.088	-16.284	1.00	61.14	A
ATOM	892	CB	SER A	137	-43.205	41.557	-16.650	1.00	60.90	A
ATOM	893	OG	SER A	137	-42.133	41.713	-17.559	1.00	63.48	A
ATOM	894	C	SER A	137	-43.432	39.257	-17.563	1.00	61.21	A
ATOM	895	O	SER A	137	-42.414	38.718	-18.004	1.00	59.84	A
ATOM	896	N	PRO A	138	-44.624	39.150	-18.178	1.00	61.71	A
ATOM	897	CD	PRO A	138	-45.906	39.727	-17.725	1.00	60.80	A

[0369]

ATOM	898	CA	PRO	A	138	-44.819	38.384	-19.414	1.00	60.13	A
ATOM	899	CB	PRO	A	138	-46.238	38.773	-19.831	1.00	59.80	A
ATOM	900	CG	PRO	A	138	-46.929	38.932	-18.523	1.00	58.23	A
ATOM	901	C	PRO	A	138	-43.783	38.661	-20.506	1.00	59.03	A
ATOM	902	O	PRO	A	138	-43.361	37.737	-21.199	1.00	59.70	A
ATOM	903	N	CYS	A	139	-43.382	39.922	-20.659	1.00	57.95	A
ATOM	904	CA	CYS	A	139	-42.392	40.296	-21.666	1.00	58.35	A
ATOM	905	C	CYS	A	139	-41.024	39.758	-21.311	1.00	57.19	A
ATOM	906	O	CYS	A	139	-40.267	39.329	-22.185	1.00	57.07	A
ATOM	907	CB	CYS	A	139	42.280	41.813	21.798	1.00	60.88	A
ATOM	908	SG	CYS	A	139	-43.778	42.639	-22.404	1.00	68.54	A
ATOM	909	N	ALA	A	140	-40.701	39.807	-20.022	1.00	55.95	A
ATOM	910	CA	ALA	A	140	-39.420	39.318	-19.537	1.00	53.50	A
ATOM	911	CB	ALA	A	140	-39.307	39.547	-18.039	1.00	51.95	A
ATOM	912	C	ALA	A	140	-39.311	37.831	-19.857	1.00	52.02	A
ATOM	913	O	ALA	A	140	-38.249	37.350	-20.237	1.00	52.56	A
ATOM	914	N	TRP	A	141	-40.418	37.111	-19.714	1.00	50.19	A
ATOM	915	CA	TRP	A	141	-40.429	35.685	-19.990	1.00	49.75	A
ATOM	916	CB	TRP	A	141	-41.662	35.034	-19.365	1.00	48.78	A
ATOM	917	CG	TRP	A	141	-41.411	34.516	-17.981	1.00	49.84	A
ATOM	918	CD2	TRP	A	141	-40.564	33.415	-17.616	1.00	48.87	A
ATOM	919	CE2	TRP	A	141	-40.649	33.274	-16.212	1.00	48.13	A
ATOM	920	CE3	TRP	A	141	-39.744	32.534	-18.340	1.00	46.28	A
ATOM	921	CD1	TRP	A	141	-41.953	34.984	-16.814	1.00	47.90	A
ATOM	922	NE1	TRP	A	141	-41.501	34.243	-15.754	1.00	47.02	A
ATOM	923	CZ2	TRP	A	141	-39.944	32.281	-15.514	1.00	46.41	A
ATOM	924	CZ3	TRP	A	141	-39.042	31.544	-17.644	1.00	44.50	A
ATOM	925	CH2	TRP	A	141	-39.150	31.428	-16.246	1.00	46.31	A
ATOM	926	C	TRP	A	141	-40.373	35.394	-21.487	1.00	49.99	A
ATOM	927	O	TRP	A	141	-39.865	34.356	-21.908	1.00	49.91	A
ATOM	928	N	GLU	A	142	-40.902	36.314	-22.285	1.00	49.68	A
ATOM	929	CA	GLU	A	142	-40.885	36.176	-23.734	1.00	49.54	A
ATOM	930	CB	GLU	A	142	-41.879	37.161	-24.359	1.00	51.93	A
ATOM	931	CG	GLU	A	142	-42.054	37.014	-25.862	1.00	55.37	A
ATOM	932	CD	GLU	A	142	-42.079	35.566	-26.315	1.00	58.44	A
ATOM	933	OE1	GLU	A	142	-42.804	34.747	-25.698	1.00	59.65	A
ATOM	934	OE2	GLU	A	142	-41.371	35.252	-27.296	1.00	58.89	A
ATOM	935	C	GLU	A	142	-39.457	36.445	-24.235	1.00	48.12	A
ATOM	936	O	GLU	A	142	-38.990	35.830	-25.195	1.00	46.88	A
ATOM	937	N	VAL	A	143	-38.766	37.363	-23.569	1.00	46.47	A
ATOM	938	CA	VAL	A	143	-37.387	37.685	-23.918	1.00	46.26	A

[0370]

ATOM	939	CB	VAL A	143	-36.925	38.990	-23.219	1.00	46.29	A
ATOM	940	CG1	VAL A	143	-35.505	39.327	-23.605	1.00	43.99	A
ATOM	941	CG2	VAL A	143	-37.855	40.124	-23.594	1.00	48.07	A
ATOM	942	C	VAL A	143	-36.471	36.532	-23.490	1.00	45.08	A
ATOM	943	O	VAL A	143	-35.421	36.312	-24.087	1.00	46.32	A
ATOM	944	N	VAL A	144	-36.861	35.800	-22.451	1.00	42.03	A
ATOM	945	CA	VAL A	144	-36.051	34.680	-22.010	1.00	40.59	A
ATOM	946	CB	VAL A	144	-36.331	34.343	-20.517	1.00	39.36	A
ATOM	947	CG1	VAL A	144	-35.716	32.999	-20.144	1.00	38.27	A
ATOM	948	CG2	VAL A	144	-35.722	35.421	19.626	1.00	37.69	A
ATOM	949	C	VAL A	144	-36.328	33.472	-22.916	1.00	41.36	A
ATOM	950	O	VAL A	144	-35.419	32.715	-23.262	1.00	39.87	A
ATOM	951	N	ARG A	145	-37.584	33.304	-23.311	1.00	42.03	A
ATOM	952	CA	ARG A	145	-37.954	32.200	-24.178	1.00	43.63	A
ATOM	953	CB	ARG A	145	-39.458	32.238	-24.485	1.00	43.53	A
ATOM	954	CG	ARG A	145	-40.010	30.975	-25.172	1.00	44.12	A
ATOM	955	CD	ARG A	145	-41.466	31.179	-25.671	1.00	47.31	A
ATOM	956	NE	ARG A	145	-41.546	32.147	-26.772	1.00	49.05	A
ATOM	957	CZ	ARG A	145	-41.087	31.924	-28.005	1.00	47.86	A
ATOM	958	NH1	ARG A	145	-40.526	30.765	-28.323	1.00	47.20	A
ATOM	959	NH2	ARG A	145	-41.141	32.882	-28.910	1.00	48.43	A
ATOM	960	C	ARG A	145	-37.144	32.333	-25.474	1.00	44.89	A
ATOM	961	O	ARG A	145	-36.551	31.367	-25.952	1.00	44.68	A
ATOM	962	N	ALA A	146	-37.098	33.542	-26.024	1.00	45.26	A
ATOM	963	CA	ALA A	146	-36.366	33.786	-27.267	1.00	44.68	A
ATOM	964	CB	ALA A	146	-36.639	35.199	-27.766	1.00	41.89	A
ATOM	965	C	ALA A	146	-34.865	33.564	-27.115	1.00	44.62	A
ATOM	966	O	ALA A	146	-34.214	33.063	-28.028	1.00	45.73	A
ATOM	967	N	GLU A	147	-34.319	33.940	-25.963	1.00	43.92	A
ATOM	968	CA	GLU A	147	-32.894	33.772	-25.697	1.00	42.58	A
ATOM	969	CB	GLU A	147	-32.512	34.500	-24.403	1.00	40.40	A
ATOM	970	CG	GLU A	147	-31.124	34.186	-23.878	1.00	40.78	A
ATOM	971	CD	GLU A	147	-30.021	34.667	-24.802	1.00	44.78	A
ATOM	972	OE1	GLU A	147	-30.039	35.853	-25.201	1.00	46.12	A
ATOM	973	OE2	GLU A	147	-29.125	33.862	-25.128	1.00	46.08	A
ATOM	974	C	GLU A	147	-32.526	32.288	-25.600	1.00	42.73	A
ATOM	975	O	GLU A	147	-31.490	31.871	-26.130	1.00	41.47	A
ATOM	976	N	ILE A	148	-33.367	31.497	-24.929	1.00	41.27	A
ATOM	977	CA	ILE A	148	-33.103	30.066	-24.794	1.00	42.00	A
ATOM	978	CB	ILE A	148	-34.031	29.409	-23.715	1.00	42.87	A
ATOM	979	CG2	ILE A	148	-34.159	27.894	-23.939	1.00	41.81	A

[0371]

ATOM	980	CG1	ILE	A	148	-33.423	29.613	-22.331	1.00	42.77	A
ATOM	981	CD1	ILE	A	148	-33.158	31.046	-21.993	1.00	47.88	A
ATOM	982	C	ILE	A	148	-33.284	29.382	-26.148	1.00	42.52	A
ATOM	983	O	ILE	A	148	-32.521	28.489	-26.510	1.00	40.95	A
ATOM	984	N	MET	A	149	-34.297	29.820	-26.890	1.00	43.15	A
ATOM	985	CA	MET	A	149	-34.594	29.288	-28.210	1.00	43.66	A
ATOM	986	CB	MET	A	149	-35.738	30.082	-28.840	1.00	45.34	A
ATOM	987	CG	MET	A	149	-36.136	29.660	-30.241	1.00	47.78	A
ATOM	988	SD	MET	A	149	37.331	28.311	-30.248	1.00	53.42	A
ATOM	989	CE	MET	A	149	-36.351	27.036	-30.894	1.00	52.10	A
ATOM	990	C	MET	A	149	-33.342	29.456	-29.052	1.00	45.41	A
ATOM	991	O	MET	A	149	-32.924	28.543	-29.776	1.00	46.37	A
ATOM	992	N	ARG	A	150	-32.733	30.629	-28.945	1.00	45.61	A
ATOM	993	CA	ARG	A	150	-31.540	30.895	-29.709	1.00	47.17	A
ATOM	994	CB	ARG	A	150	-31.254	32.389	-29.720	1.00	48.49	A
ATOM	995	CG	ARG	A	150	-30.191	32.777	-30.712	1.00	53.95	A
ATOM	996	CD	ARG	A	150	-29.717	34.199	-30.516	1.00	59.85	A
ATOM	997	NE	ARG	A	150	-28.745	34.560	-31.546	1.00	66.19	A
ATOM	998	CZ	ARG	A	150	-27.975	35.644	-31.513	1.00	69.41	A
ATOM	999	NH1	ARG	A	150	-28.053	36.493	-30.488	1.00	70.95	A
ATOM	1000	NH2	ARG	A	150	-27.129	35.882	-32.510	1.00	69.33	A
ATOM	1001	C	ARG	A	150	-30.334	30.126	-29.161	1.00	48.23	A
ATOM	1002	O	ARG	A	150	-29.612	29.473	-29.923	1.00	48.56	A
ATOM	1003	N	SER	A	151	-30.122	30.177	-27.847	1.00	47.72	A
ATOM	1004	CA	SER	A	151	-28.973	29.492	-27.258	1.00	48.57	A
ATOM	1005	CB	SER	A	151	-28.714	29.993	-25.837	1.00	48.92	A
ATOM	1006	OG	SER	A	151	-29.880	29.900	-25.045	1.00	54.27	A
ATOM	1007	C	SER	A	151	-29.090	27.979	-27.253	1.00	48.50	A
ATOM	1008	O	SER	A	151	-28.113	27.278	-27.517	1.00	46.55	A
ATOM	1009	N	PHE	A	152	-30.277	27.468	-26.953	1.00	49.05	A
ATOM	1010	CA	PHE	A	152	-30.463	26.024	-26.938	1.00	50.72	A
ATOM	1011	CB	PHE	A	152	-31.808	25.667	-26.301	1.00	48.90	A
ATOM	1012	CG	PIHE	A	152	-31.872	24.270	-25.772	1.00	47.92	A
ATOM	1013	CD1	PHE	A	152	-31.364	23.970	-24.514	1.00	48.09	A
ATOM	1014	CD2	PHE	A	152	-32.430	23.246	-26.535	1.00	48.59	A
ATOM	1015	CE1	PHE	A	152	-31.406	22.667	-24.010	1.00	47.02	A
ATOM	1016	CE2	PHE	A	152	-32.480	21.938	-26.047	1.00	49.53	A
ATOM	1017	CZ	PHE	A	152	-31.964	21.649	-24.775	1.00	48.38	A
ATOM	1018	C	PHE	A	152	-30.376	25.492	-28.387	1.00	52.04	A
ATOM	1019	O	PHE	A	152	-30.086	24.319	-28.612	1.00	51.28	A
ATOM	1020	N	ALA	A	153	-30.628	26.359	-29.366	1.00	53.53	A

[0372]

ATOM	1021	CA	ALA A	153	-30.521	25.960	-30.771	1.00	55.59	A
ATOM	1022	CB	ALA A	153	-31.077	27.049	-31.698	1.00	53.76	A
ATOM	1023	C	ALA A	153	-29.040	25.729	-31.060	1.00	55.66	A
ATOM	1024	O	ALA A	153	-28.665	24.692	-31.599	1.00	55.80	A
ATOM	1025	N	LEU A	154	-28.205	26.699	-30.696	1.00	57.44	A
ATOM	1026	CA	LEU A	154	-26.756	26.584	-30.891	1.00	60.09	A
ATOM	1027	CB	LEU A	154	-26.045	27.854	-30.407	1.00	57.36	A
ATOM	1028	CG	LEU A	154	-26.306	29.106	-31.239	1.00	56.81	A
ATOM	1029	CD1	LEU A	154	-25.681	30.305	-30.566	1.00	54.66	A
ATOM	1030	CD2	LEU A	154	-25.746	28.915	-32.642	1.00	54.86	A
ATOM	1031	C	LEU A	154	-26.212	25.376	-30.122	1.00	61.78	A
ATOM	1032	O	LEU A	154	-25.251	24.730	-30.550	1.00	62.63	A
ATOM	1033	N	SER A	155	-26.840	25.084	-28.986	1.00	62.76	A
ATOM	1034	CA	SER A	155	-26.446	23.966	-28.146	1.00	63.82	A
ATOM	1035	CB	SER A	155	-27.144	24.065	-26.797	1.00	63.60	A
ATOM	1036	OG	SER A	155	-26.966	22.869	-26.066	1.00	65.69	A
ATOM	1037	C	SER A	155	-26.779	22.627	-28.798	1.00	65.21	A
ATOM	1038	O	SER A	155	-25.974	21.697	-28.767	1.00	65.58	A
ATOM	1039	N	THR A	156	-27.976	22.531	-29.371	1.00	66.30	A
ATOM	1040	CA	THR A	156	-28.422	21.319	-30.050	1.00	67.72	A
ATOM	1041	CB	THR A	156	-29.893	21.452	-30.519	1.00	67.52	A
ATOM	1042	OG1	THR A	156	-30.765	21.393	-29.386	1.00	69.40	A
ATOM	1043	CG2	THR A	156	-30.262	20.339	-31.479	1.00	68.25	A
ATOM	1044	C	THR A	156	-27.535	21.032	-31.267	1.00	69.26	A
ATOM	1045	O	THR A	156	-27.422	19.885	-31.693	1.00	69.59	A
ATOM	1046	N	ASN A	157	-26.915	22.076	-31.822	1.00	70.20	A
ATOM	1047	CA	ASN A	157	-26.031	21.928	-32.979	1.00	70.93	A
ATOM	1048	CB	ASN A	157	-25.561	23.295	-33.490	1.00	71.29	A
ATOM	1049	CG	ASN A	157	-26.661	24.082	-34.186	1.00	71.77	A
ATOM	1050	OD1	ASN A	157	-27.846	23.776	-34.054	1.00	71.35	A
ATOM	1051	ND2	ASN A	157	-26.268	25.116	-34.924	1.00	72.68	A
ATOM	1052	C	ASN A	157	-24.818	21.117	-32.560	1.00	72.23	A
ATOM	1053	O	ASN A	157	-24.347	20.254	-33.302	1.00	73.06	A
ATOM	1054	N	LEU A	158	-24.309	21.409	-31.367	1.00	73.17	A
ATOM	1055	CA	LEU A	158	-23.152	20.701	-30.836	1.00	73.49	A
ATOM	1056	CB	LEU A	158	-22.680	21.363	-29.539	1.00	73.26	A
ATOM	1057	CG	LEU A	158	-21.264	21.080	-29.018	1.00	74.00	A
ATOM	1058	CD1	LEU A	158	-21.085	21.764	-27.673	1.00	73.67	A
ATOM	1059	CD2	LEU A	158	-21.025	19.591	-28.866	1.00	74.47	A
ATOM	1060	C	LEU A	158	-23.601	19.270	-30.561	1.00	73.89	A
ATOM	1061	O	LEU A	158	-22.823	18.328	-30.663	1.00	72.76	A

[0373]

ATOM	1062	N	GLN	A	159	-24.875	19.120	-30.220	1.00	75.65	A
ATOM	1063	CA	GLN	A	159	-25.439	17.811	-29.926	1.00	78.32	A
ATOM	1064	CB	GLN	A	159	-26.861	17.972	-29.374	1.00	79.21	A
ATOM	1065	CG	GLN	A	159	-27.392	16.753	-28.635	1.00	80.98	A
ATOM	1066	CD	GLN	A	159	-28.629	17.063	-27.811	1.00	81.67	A
ATOM	1067	OE1	GLN	A	159	-29.666	17.463	-28.347	1.00	82.31	A
ATOM	1068	NE2	GLN	A	159	-28.522	16.883	-26.499	1.00	80.98	A
ATOM	1069	C	GLN	A	159	-25.446	16.967	-31.198	1.00	79.66	A
ATOM	1070	O	GLN	A	159	-25.157	15.769	-31.165	1.00	79.48	A
ATOM	1071	N	GLY	A	160	-25.776	17.605	-32.320	1.00	81.34	A
ATOM	1072	CA	GLY	A	160	-25.793	16.909	-33.592	1.00	81.32	A
ATOM	1073	C	GLY	A	160	-24.383	16.471	-33.944	1.00	82.28	A
ATOM	1074	O	GLY	A	160	-24.160	15.338	-34.363	1.00	82.91	A
ATOM	1075	N	ALA	A	161	-23.420	17.369	-33.756	1.00	82.27	A
ATOM	1076	CA	ALA	A	161	-22.023	17.071	-34.057	1.00	82.68	A
ATOM	1077	CB	ALA	A	161	-21.197	18.371	-34.048	1.00	82.24	A
ATOM	1078	C	ALA	A	161	-21.435	16.061	-33.067	1.00	82.41	A
ATOM	1079	O	ALA	A	161	-20.248	15.738	-33.117	1.00	82.19	A
ATOM	1080	N	LEU	A	162	-22.274	15.560	-32.171	1.00	82.59	A
ATOM	1081	CA	LEU	A	162	-21.833	14.600	-31.169	1.00	82.81	A
ATOM	1082	CB	LEU	A	162	-22.266	15.075	-29.776	1.00	81.71	A
ATOM	1083	CG	LEU	A	162	-22.133	14.141	-28.573	1.00	80.63	A
ATOM	1084	CD1	LEU	A	162	-21.690	14.939	-27.359	1.00	80.31	A
ATOM	1085	CD2	LEU	A	162	-23.463	13.447	-28.309	1.00	79.59	A
ATOM	1086	C	LEU	A	162	-22.379	13.206	-31.450	1.00	83.84	A
ATOM	1087	O	LEU	A	162	-21.694	12.207	-31.222	1.00	83.86	A
ATOM	1088	N	GLY	A	163	-23.606	13.142	-31.958	1.00	84.78	A
ATOM	1089	CA	GLY	A	163	-24.212	11.855	-32.255	1.00	85.12	A
ATOM	1090	C	GLY	A	163	-23.963	11.378	-33.671	1.00	85.32	A
ATOM	1091	O	GLY	A	163	-24.939	10.958	-34.330	1.00	85.87	A
ATOM	1092	OXT	GLY	A	163	-22.795	11.408	-34.121	1.00	84.75	A
ATOM	1093	CB	ASN	B	11	-36.003	31.054	-49.710	1.00	85.15	B
ATOM	1094	CG	ASN	B	11	-35.553	29.922	-50.640	1.00	85.60	B
ATOM	1095	OD1	ASN	B	11	-34.661	29.139	-50.297	1.00	84.41	B
ATOM	1096	ND2	ASN	B	11	-36.172	29.834	-51.818	1.00	84.86	B
ATOM	1097	C	ASN	B	11	-38.419	31.748	-49.975	1.00	83.40	B
ATOM	1098	O	ASN	B	11	-38.848	32.106	-48.869	1.00	83.24	B
ATOM	1099	N	ASN	B	11	-36.612	33.443	-50.017	1.00	85.25	B
ATOM	1100	CA	ASN	B	11	-36.970	32.041	-50.393	1.00	84.75	B
ATOM	1101	N	ARG	B	12	-39.176	31.116	-50.871	1.00	80.64	B
ATOM	1102	CA	ARG	B	12	-40.566	30.781	-50.583	1.00	75.89	B

[0374]

ATOM	1103	CB	ARG	B	12	-41.494	31.295	-51.681	1.00	76.32	B
ATOM	1104	CG	ARG	B	12	-42.957	31.189	-51.303	1.00	77.28	B
ATOM	1105	CD	ARG	B	12	-43.165	31.751	-49.908	1.00	77.55	B
ATOM	1106	NE	ARG	B	12	-44.512	32.270	-49.718	1.00	78.19	B
ATOM	1107	CZ	ARG	B	12	-44.864	33.064	-48.715	1.00	77.18	B
ATOM	1108	NH1	ARG	B	12	-43.962	33.426	-47.813	1.00	76.35	B
ATOM	1109	NH2	ARG	B	12	-46.113	33.503	-48.622	1.00	76.77	B
ATOM	1110	C	ARG	B	12	-40.747	29.286	-50.453	1.00	72.00	B
ATOM	1111	O	ARG	B	12	-41.679	28.718	-51.024	1.00	69.87	B
ATOM	1112	N	ARG	B	13	-39.860	28.652	-49.694	1.00	68.53	B
ATOM	1113	CA	ARG	B	13	-39.940	27.215	-49.514	1.00	66.86	B
ATOM	1114	CB	ARG	B	13	-38.635	26.669	-48.944	1.00	69.00	B
ATOM	1115	CG	ARG	B	13	-38.279	27.157	-47.572	1.00	72.00	B
ATOM	1116	CD	ARG	B	13	-37.016	26.456	-47.145	1.00	75.81	B
ATOM	1117	NE	ARG	B	13	-37.112	25.019	-47.396	1.00	78.98	B
ATOM	1118	CZ	ARG	B	13	-36.088	24.176	-47.307	1.00	80.56	B
ATOM	1119	NH1	ARG	B	13	-34.886	24.632	-46.971	1.00	82.00	B
ATOM	1120	NH2	ARG	B	13	-36.263	22.882	-47.557	1.00	78.63	B
ATOM	1121	C	ARG	B	13	-41.110	26.828	-48.628	1.00	63.21	B
ATOM	1122	O	ARG	B	13	-41.297	25.660	-48.296	1.00	63.10	B
ATOM	1123	N	ALA	B	14	-41.906	27.819	-48.256	1.00	58.81	B
ATOM	1124	CA	ALA	B	14	-43.068	27.565	-47.439	1.00	56.19	B
ATOM	1125	CB	ALA	B	14	-43.667	28.874	-46.988	1.00	57.98	B
ATOM	1126	C	ALA	B	14	-44.066	26.779	-48.288	1.00	54.53	B
ATOM	1127	O	ALA	B	14	-44.438	25.651	-47.958	1.00	53.40	B
ATOM	1128	N	LEU	B	15	-44.490	27.379	-49.393	1.00	53.25	B
ATOM	1129	CA	LEU	B	15	-45.437	26.730	-50.287	1.00	51.60	B
ATOM	1130	CB	LEU	B	15	-45.868	27.717	-51.376	1.00	53.42	B
ATOM	1131	CG	LEU	B	15	-46.780	28.860	-50.918	1.00	54.05	B
ATOM	1132	CD1	LEU	B	15	-46.739	30.011	-51.905	1.00	53.59	B
ATOM	1133	CD2	LEU	B	15	-48.192	28.335	-50.780	1.00	55.07	B
ATOM	1134	C	LEU	B	15	-44.836	25.465	-50.911	1.00	49.98	B
ATOM	1135	O	LEU	B	15	-45.538	24.473	-51.136	1.00	49.36	B
ATOM	1136	N	ILE	B	16	-43.535	25.491	-51.178	1.00	46.77	B
ATOM	1137	CA	ILE	B	16	-42.883	24.334	-51.765	1.00	45.58	B
ATOM	1138	CB	ILE	B	16	-41.435	24.679	-52.164	1.00	45.17	B
ATOM	1139	CG2	ILE	B	16	-40.607	23.420	-52.375	1.00	42.57	B
ATOM	1140	CG1	ILE	B	16	-41.466	25.512	-53.448	1.00	44.62	B
ATOM	1141	CD1	ILE	B	16	-40.094	25.930	-53.945	1.00	47.42	B
ATOM	1142	C	ILE	B	16	-42.926	23.097	-50.863	1.00	46.11	B
ATOM	1143	O	ILE	B	16	-43.308	22.013	-51.309	1.00	45.20	B

[0375]

ATOM	1144	N	LEU	B	17	-42.548	23.246	-49.596	1.00	46.19	B
ATOM	1145	CA	LEU	B	17	-42.584	22.105	-48.676	1.00	45.40	B
ATOM	1146	CB	LEU	B	17	-42.067	22.519	-47.303	1.00	43.77	B
ATOM	1147	CG	LEU	B	17	-40.618	22.983	-47.397	1.00	43.17	B
ATOM	1148	CD1	LEU	B	17	-40.256	23.847	-46.210	1.00	42.11	B
ATOM	1149	CD2	LEU	B	17	-39.723	21.774	-47.522	1.00	42.21	B
ATOM	1150	C	LEU	B	17	-44.007	21.566	-48.567	1.00	45.21	B
ATOM	1151	O	LEU	B	17	-44.219	20.354	-48.575	1.00	45.78	B
ATOM	1152	N	LEU	B	18	-44.983	22.464	-48.466	1.00	44.38	B
ATOM	1153	CA	LEU	B	18	-46.373	22.046	-48.391	1.00	44.44	B
ATOM	1154	CB	LEU	B	18	-47.291	23.257	-48.262	1.00	43.44	B
ATOM	1155	CG	LEU	B	18	-47.574	23.721	-46.831	1.00	43.94	B
ATOM	1156	CD1	LEU	B	18	-48.104	25.149	-46.842	1.00	42.55	B
ATOM	1157	CD2	LEU	B	18	-48.565	22.761	-46.172	1.00	40.40	B
ATOM	1158	C	LEU	B	18	-46.713	21.278	-49.654	1.00	46.61	B
ATOM	1159	O	LEU	B	18	-47.504	20.332	-49.628	1.00	47.62	B
ATOM	1160	N	ALA	B	19	-46.107	21.692	-50.764	1.00	47.27	B
ATOM	1161	CA	ALA	B	19	-46.326	21.043	-52.053	1.00	47.65	B
ATOM	1162	CB	ALA	B	19	-45.762	21.912	-53.174	1.00	47.43	B
ATOM	1163	C	ALA	B	19	-45.679	19.659	-52.087	1.00	48.06	B
ATOM	1164	O	ALA	B	19	-46.257	18.715	-52.620	1.00	47.48	B
ATOM	1165	N	GLN	B	20	-44.474	19.553	-51.526	1.00	49.52	B
ATOM	1166	CA	GLN	B	20	-43.742	18.286	-51.482	1.00	50.43	B
ATOM	1167	CB	GLN	B	20	-42.266	18.521	-51.141	1.00	50.28	B
ATOM	1168	CG	GLN	B	20	-41.409	19.164	-52.227	1.00	48.64	B
ATOM	1169	CD	GLN	B	20	-40.000	19.484	-51.738	1.00	49.87	B
ATOM	1170	OE1	GLN	B	20	-39.518	18.888	-50.778	1.00	51.73	B
ATOM	1171	NE2	GLN	B	20	-39.333	20.418	-52.403	1.00	49.40	B
ATOM	1172	C	GLN	B	20	-44.352	17.371	-50.428	1.00	51.95	B
ATOM	1173	O	GLN	B	20	-44.020	16.199	-50.350	1.00	52.62	B
ATOM	1174	N	MET	B	21	-45.249	17.915	-49.618	1.00	54.15	B
ATOM	1175	CA	MET	B	21	-45.892	17.138	-48.568	1.00	56.60	B
ATOM	1176	CB	MET	B	21	-46.325	18.064	-47.420	1.00	56.38	B
ATOM	1177	CG	MET	B	21	-45.231	18.357	-46.394	1.00	57.01	B
ATOM	1178	SD	MET	B	21	-45.690	19.612	-45.174	1.00	57.20	B
ATOM	1179	CE	MET	B	21	-47.211	18.885	-44.499	1.00	57.95	B
ATOM	1180	C	MET	B	21	-47.090	16.327	-49.056	1.00	58.24	B
ATOM	1181	O	MET	B	21	-47.551	15.424	-48.363	1.00	58.12	B
ATOM	1182	N	ALA	B	22	-47.600	16.645	-50.243	1.00	61.09	B
ATOM	1183	CA	ALA	B	22	-48.754	15.922	-50.773	1.00	62.96	B
ATOM	1184	CB	ALA	B	22	-49.151	16.468	-52.145	1.00	61.96	B

[0376]

ATOM	1185	C	ALA	B	22	-48.415	14.446	-50.872	1.00	64.38	B
ATOM	1186	O	ALA	B	22	-47.323	14.086	-51.300	1.00	64.43	B
ATOM	1187	N	ARG	B	23	-49.352	13.596	-50.463	1.00	67.27	B
ATOM	1188	CA	ARG	B	23	-49.132	12.158	-50.508	1.00	70.44	B
ATOM	1189	CB	ARG	B	23	-48.613	11.669	-49.152	1.00	71.01	B
ATOM	1190	CG	ARG	B	23	-49.450	12.102	-47.968	1.00	72.18	B
ATOM	1191	CD	ARG	B	23	-48.731	11.815	-46.667	1.00	73.33	B
ATOM	1192	NE	ARG	B	23	-48.552	10.385	-46.450	1.00	76.38	B
ATOM	1193	CZ	ARG	B	23	-47.854	9.860	-45.445	1.00	78.19	B
ATOM	1194	NH1	ARG	B	23	-47.256	10.649	-44.553	1.00	77.51	B
ATOM	1195	NH2	ARG	B	23	-47.760	8.538	-45.329	1.00	77.90	B
ATOM	1196	C	ARG	B	23	-50.362	11.354	-50.923	1.00	72.04	B
ATOM	1197	O	ARG	B	23	-50.280	10.139	-51.102	1.00	73.43	B
ATOM	1198	N	ALA	B	24	-51.500	12.023	-51.077	1.00	73.32	B
ATOM	1199	CA	ALA	B	24	-52.721	11.340	-51.489	1.00	75.11	B
ATOM	1200	CB	ALA	B	24	-53.947	12.016	-50.872	1.00	72.05	B
ATOM	1201	C	ALA	B	24	-52.817	11.370	-53.011	1.00	77.82	B
ATOM	1202	O	ALA	B	24	-52.334	12.309	-53.653	1.00	78.81	B
ATOM	1203	N	SER	B	25	-53.429	10.339	-53.588	1.00	79.74	B
ATOM	1204	CA	SER	B	25	-53.599	10.261	-55.033	1.00	82.06	B
ATOM	1205	CB	SER	B	25	-53.912	8.827	-55.442	1.00	82.21	B
ATOM	1206	OG	SER	B	25	-55.044	8.348	-54.737	1.00	83.63	B
ATOM	1207	C	SER	B	25	-54.746	11.178	-55.459	1.00	84.39	B
ATOM	1208	O	SER	B	25	-55.633	11.492	-54.657	1.00	84.68	B
ATOM	1209	N	PRO	B	26	-54.749	11.614	-56.730	1.00	85.80	B
ATOM	1210	CD	PRO	B	26	-53.769	11.287	-57.779	1.00	85.92	B
ATOM	1211	CA	PRO	B	26	-55.793	12.500	-57.254	1.00	87.16	B
ATOM	1212	CB	PRO	B	26	-55.212	12.950	-58.588	1.00	86.58	B
ATOM	1213	CG	PRO	B	26	-54.482	11.736	-59.038	1.00	86.26	B
ATOM	1214	C	PRO	B	26	-57.166	11.837	-57.407	1.00	88.81	B
ATOM	1215	O	PRO	B	26	-58.139	12.487	-57.795	1.00	89.06	B
ATOM	1216	N	PHE	B	27	-57.242	10.544	-57.108	1.00	89.93	B
ATOM	1217	CA	PHE	B	27	-58.507	9.823	-57.207	1.00	91.46	B
ATOM	1218	CB	PHE	B	27	58.359	8.550	-58.053	1.00	91.94	B
ATOM	1219	CG	PHE	B	27	-57.967	8.801	-59.482	1.00	91.42	B
ATOM	1220	CD1	PHE	B	27	-56.659	9.137	-59.811	1.00	91.14	B
ATOM	1221	CD2	PHE	B	27	-58.909	8.695	-60.498	1.00	90.75	B
ATOM	1222	CE1	PHE	B	27	-56.294	9.361	-61.131	1.00	91.14	B
ATOM	1223	CE2	PHE	B	27	-58.555	8.917	-61.820	1.00	91.00	B
ATOM	1224	CZ	PHE	B	27	-57.245	9.252	-62.139	1.00	91.47	B
ATOM	1225	C	PHE	B	27	-58.989	9.426	-55.820	1.00	92.32	B

[0377]

ATOM	1226	O	PHE	B	27	-60.192	9.267	-55.599	1.00	93.11	B
ATOM	1227	N	ALA	B	28	-58.035	9.269	-54.900	1.00	92.92	B
ATOM	1228	CA	ALA	B	28	-58.295	8.864	-53.516	1.00	92.18	B
ATOM	1229	CB	ALA	B	28	-56.996	8.915	-52.706	1.00	91.40	B
ATOM	1230	C	ALA	B	28	-59.387	9.649	-52.790	1.00	91.90	B
ATOM	1231	O	ALA	B	28	-60.199	9.057	-52.074	1.00	91.57	B
ATOM	1232	N	CYS	B	29	-59.416	10.969	-52.963	1.00	91.32	B
ATOM	1233	CA	CYS	B	29	-60.433	11.772	-52.288	1.00	91.47	B
ATOM	1234	C	CYS	B	29	61.450	12.374	53.243	1.00	92.66	B
ATOM	1235	O	CYS	B	29	-61.088	12.992	-54.245	1.00	92.45	B
ATOM	1236	CB	CYS	B	29	-59.780	12.887	-51.463	1.00	89.53	B
ATOM	1237	SG	CYS	B	29	-58.531	12.280	-50.282	1.00	86.39	B
ATOM	1238	N	GLY	B	30	-62.727	12.178	-52.926	1.00	93.98	B
ATOM	1239	CA	GLY	B	30	-63.784	12.716	-53.758	1.00	95.70	B
ATOM	1240	C	GLY	B	30	-63.862	14.212	-53.543	1.00	96.95	B
ATOM	1241	O	GLY	B	30	-63.276	14.727	-52.592	1.00	97.62	B
ATOM	1242	N	GLY	B	31	-64.577	14.908	-54.420	1.00	97.39	B
ATOM	1243	CA	GLY	B	31	-64.707	16.349	-54.296	1.00	97.58	B
ATOM	1244	C	GLY	B	31	-65.411	16.803	-53.027	1.00	97.64	B
ATOM	1245	O	GLY	B	31	-66.503	17.375	-53.083	1.00	98.81	B
ATOM	1246	N	GLY	B	32	-64.787	16.546	-51.880	1.00	96.79	B
ATOM	1247	CA	GLY	B	32	-65.360	16.951	-50.609	1.00	94.95	B
ATOM	1248	C	GLY	B	32	-64.893	18.350	-50.254	1.00	93.64	B
ATOM	1249	O	GLY	B	32	-64.396	18.597	-49.150	1.00	93.49	B
ATOM	1250	N	GLY	B	33	-65.052	19.265	-51.207	1.00	92.18	B
ATOM	1251	CA	GLY	B	33	-64.646	20.645	-51.009	1.00	89.82	B
ATOM	1252	C	GLY	B	33	-65.345	21.318	-49.846	1.00	88.28	B
ATOM	1253	O	GLY	B	33	-66.577	21.331	-49.762	1.00	88.34	B
ATOM	1254	N	HIS	B	34	-64.544	21.878	-48.943	1.00	85.84	B
ATOM	1255	CA	HIS	B	34	-65.053	22.571	-47.762	1.00	82.36	B
ATOM	1256	CB	HIS	B	34	-64.630	21.808	-46.496	1.00	80.60	B
ATOM	1257	CG	HIS	B	34	-65.146	22.398	-45.220	1.00	78.05	B
ATOM	1258	CD2	HIS	B	34	-65.986	21.899	-44.281	1.00	76.62	B
ATOM	1259	ND1	HIS	B	34	-64.766	23.644	-44.763	1.00	77.24	B
ATOM	1260	CE1	HIS	B	34	-65.346	23.883	-43.603	1.00	75.05	B
ATOM	1261	NE2	HIS	B	34	-66.092	22.838	-43.287	1.00	75.00	B
ATOM	1262	C	HIS	B	34	-64.472	23.983	-47.764	1.00	80.50	B
ATOM	1263	O	HIS	B	34	-63.349	24.198	-48.226	1.00	81.27	B
ATOM	1264	N	ASP	B	35	-65.246	24.947	-47.278	1.00	77.74	B
ATOM	1265	CA	ASP	B	35	-64.787	26.330	-47.225	1.00	75.78	B
ATOM	1266	CB	ASP	B	35	-65.795	27.264	-47.895	1.00	76.50	B

[0378]

ATOM	1267	CG	ASP	B	35	-65.703	28.687	-47.371	1.00	77.21	B
ATOM	1268	OD1	ASP	B	35	-64.578	29.227	-47.288	1.00	77.48	B
ATOM	1269	OD2	ASP	B	35	-66.759	29.266	-47.040	1.00	77.57	B
ATOM	1270	C	ASP	B	35	-64.579	26.767	-45.784	1.00	73.69	B
ATOM	1271	O	ASP	B	35	-65.486	26.653	-44.956	1.00	74.03	B
ATOM	1272	N	PHE	B	36	-63.390	27.282	-45.484	1.00	69.71	B
ATOM	1273	CA	PHE	B	36	-63.097	27.707	-44.125	1.00	65.47	B
ATOM	1274	CB	PHE	B	36	-61.694	27.260	-43.724	1.00	63.29	B
ATOM	1275	CG	PHE	B	36	-61.484	25.780	-43.842	1.00	61.40	B
ATOM	1276	CD1	PHE	B	36	-61.068	25.218	-45.040	1.00	60.82	B
ATOM	1277	CD2	PHE	B	36	-61.722	24.942	-42.762	1.00	59.30	B
ATOM	1278	CE1	PHE	B	36	-60.896	23.840	-45.157	1.00	59.96	B
ATOM	1279	CE2	PHE	B	36	-61.554	23.568	-42.873	1.00	58.76	B
ATOM	1280	CZ	PHE	B	36	-61.139	23.018	-44.071	1.00	57.07	B
ATOM	1281	C	PHE	B	36	-63.254	29.195	-43.882	1.00	63.46	B
ATOM	1282	O	PHE	B	36	-62.813	29.701	-42.860	1.00	63.36	B
ATOM	1283	N	GLY	B	37	-63.892	29.889	-44.816	1.00	61.85	B
ATOM	1284	CA	GLY	B	37	-64.105	31.317	-44.657	1.00	60.22	B
ATOM	1285	C	GLY	B	37	-62.860	32.105	-44.299	1.00	59.45	B
ATOM	1286	O	GLY	B	37	-62.897	32.984	-43.436	1.00	59.52	B
ATOM	1287	N	PHE	B	38	-61.757	31.785	-44.965	1.00	58.21	B
ATOM	1288	CA	PHE	B	38	-60.496	32.467	-44.735	1.00	57.09	B
ATOM	1289	CB	PHE	B	38	-59.465	32.035	-45.776	1.00	55.16	B
ATOM	1290	CG	PHE	B	38	-58.169	32.774	-45.684	1.00	52.52	B
ATOM	1291	CD1	PHE	B	38	-57.409	32.728	-44.523	1.00	51.16	B
ATOM	1292	CD2	PHE	B	38	-57.704	33.517	-46.760	1.00	52.45	B
ATOM	1293	CE1	PHE	B	38	-56.201	33.414	-44.433	1.00	50.89	B
ATOM	1294	CE2	PHE	B	38	-56.492	34.207	-46.681	1.00	52.43	B
ATOM	1295	CZ	PHE	B	38	-55.741	34.152	-45.511	1.00	51.93	B
ATOM	1296	C	PHE	B	38	-60.729	33.958	-44.844	1.00	57.08	B
ATOM	1297	O	PHE	B	38	-61.224	34.434	-45.853	1.00	56.69	B
ATOM	1298	N	PRO	B	39	-60.369	34.716	-43.802	1.00	58.27	B
ATOM	1299	CD	PRO	B	39	-59.687	34.259	-42.581	1.00	58.11	B
ATOM	1300	CA	PRO	B	39	-60.542	36.168	-43.776	1.00	60.08	B
ATOM	1301	CB	PRO	B	39	-60.253	36.511	-42.323	1.00	59.19	B
ATOM	1302	CG	PRO	B	39	-59.163	35.556	-41.999	1.00	58.94	B
ATOM	1303	C	PRO	B	39	-59.596	36.875	-44.742	1.00	62.95	B
ATOM	1304	O	PRO	B	39	-58.544	37.387	-44.344	1.00	63.46	B
ATOM	1305	N	GLN	B	40	-59.982	36.908	-46.014	1.00	65.02	B
ATOM	1306	CA	GLN	B	40	-59.163	37.545	-47.031	1.00	66.34	B
ATOM	1307	CB	GLN	B	40	-59.705	37.224	-48.412	1.00	66.89	B

ATOM	1308	CG	GLN	B	40	-58.720	37.527	-49.510	1.00	69.39	B
ATOM	1309	CD	GLN	B	40	-59.274	37.201	-50.872	1.00	71.14	B
ATOM	1310	OE1	GLN	B	40	-59.732	36.084	-51.121	1.00	71.05	B
ATOM	1311	NE2	GLN	B	40	59.235	38.174	51.769	1.00	72.52	B
ATOM	1312	C	GLN	B	40	-59.085	39.056	-46.856	1.00	67.85	B
ATOM	1313	O	GLN	B	40	-58.107	39.678	-47.260	1.00	67.07	B
ATOM	1314	N	GLU	B	41	-60.110	39.643	-46.248	1.00	70.00	B
ATOM	1315	CA	GLU	B	41	-60.135	41.085	-46.029	1.00	73.07	B
ATOM	1316	CB	GLU	B	41	-61.390	41.506	-45.255	1.00	73.73	B
ATOM	1317	CG	GLU	B	41	-62.623	40.648	-45.473	1.00	75.45	B
ATOM	1318	CD	GLU	B	41	-62.636	39.399	-44.604	1.00	76.40	B
ATOM	1319	OE1	GLU	B	41	-62.528	39.534	-43.363	1.00	75.97	B
ATOM	1320	OE2	GLU	B	41	-62.764	38.285	-45.162	1.00	76.54	B
ATOM	1321	C	GLU	B	41	-58.914	41.562	-45.241	1.00	74.88	B
ATOM	1322	O	GLU	B	41	-58.437	42.675	-45.439	1.00	75.45	B
ATOM	1323	N	GLU	B	42	-58.414	40.722	-44.342	1.00	76.27	B
ATOM	1324	CA	GLU	B	42	-57.272	41.091	-43.515	1.00	76.77	B
ATOM	1325	CB	GLU	B	42	-57.154	40.118	-42.341	1.00	77.03	B
ATOM	1326	CG	GLU	B	42	-58.484	39.812	-41.670	1.00	76.96	B
ATOM	1327	CD	GLU	B	42	-59.135	41.036	-41.062	1.00	77.01	B
ATOM	1328	OE1	GLU	B	42	-60.354	40.980	-40.783	1.00	76.54	B
ATOM	1329	OE2	GLU	B	42	-58.428	42.047	-40.855	1.00	77.00	B
ATOM	1330	C	GLU	B	42	-55.953	41.136	-44.276	1.00	77.34	B
ATOM	1331	O	GLU	B	42	-54.978	41.721	-43.797	1.00	76.70	B
ATOM	1332	N	PHE	B	43	-55.927	40.523	-45.460	1.00	78.79	B
ATOM	1333	CA	PHE	B	43	-54.716	40.481	-46.282	1.00	79.57	B
ATOM	1334	CB	PHE	B	43	-54.354	39.030	-46.614	1.00	76.30	B
ATOM	1335	CG	PHE	B	43	-54.174	38.158	-45.407	1.00	73.38	B
ATOM	1336	CD1	PHE	B	43	-55.259	37.518	-44.827	1.00	72.32	B
ATOM	1337	CD2	PHE	B	43	-52.918	37.982	-44.846	1.00	72.34	B
ATOM	1338	CE1	PHE	B	43	-55.093	36.716	-43.708	1.00	71.63	B
ATOM	1339	CE2	PHE	B	43	52.743	37.182	43.727	1.00	71.80	B
ATOM	1340	CZ	PHE	B	43	-53.832	36.547	-43.158	1.00	71.86	B
ATOM	1341	C	PHE	B	43	-54.830	41.274	-47.584	1.00	81.78	B
ATOM	1342	O	PHE	B	43	-54.032	42.171	-47.855	1.00	82.37	B
ATOM	1343	N	GLY	B	44	-55.825	40.932	-48.391	1.00	84.35	B
ATOM	1344	CA	GLY	B	44	-56.013	41.619	-49.654	1.00	86.86	B
ATOM	1345	C	GLY	B	44	-56.880	42.859	-49.557	1.00	88.99	B
ATOM	1346	O	GLY	B	44	-58.085	42.785	-49.304	1.00	88.66	B
ATOM	1347	N	GLY	B	45	-56.259	44.011	-49.766	1.00	90.98	B
ATOM	1348	CA	GLY	B	45	-56.995	45.256	-49.708	1.00	93.31	B

[0380]

ATOM	1349	C	GLY	B	45	-56.073	46.453	-49.679	1.00	95.02	B
ATOM	1350	O	GLY	B	45	-54.874	46.323	-49.413	1.00	95.65	B
ATOM	1351	N	GLY	B	46	-56.633	47.624	-49.967	1.00	95.75	B
ATOM	1352	CA	GLY	B	46	-55.846	48.839	-49.947	1.00	96.64	B
ATOM	1353	C	GLY	B	46	-55.513	49.204	-48.513	1.00	97.19	B
ATOM	1354	O	GLY	B	46	-55.188	50.354	-48.212	1.00	97.50	B
ATOM	1355	N	GLY	B	47	-55.602	48.218	-47.623	1.00	97.06	B
ATOM	1356	CA	GLY	B	47	-55.307	48.454	-46.223	1.00	97.22	B
ATOM	1357	C	GLY	B	47	-54.088	49.337	-46.029	1.00	97.43	B
ATOM	1358	O	GLY	B	47	-54.193	50.430	-45.463	1.00	97.59	B
ATOM	1359	N	GLY	B	48	-52.935	48.868	-46.508	1.00	96.90	B
ATOM	1360	CA	GLY	B	48	-51.700	49.623	-46.371	1.00	95.31	B
ATOM	1361	C	GLY	B	48	-51.429	50.049	-44.937	1.00	94.30	B
ATOM	1362	O	GLY	B	48	-51.772	51.165	-44.541	1.00	94.67	B
ATOM	1363	N	ALA	B	49	-50.817	49.163	-44.155	1.00	92.52	B
ATOM	1364	CA	ALA	B	49	-50.508	49.455	-42.756	1.00	90.44	B
ATOM	1365	CB	ALA	B	49	-51.795	49.488	-41.929	1.00	90.39	B
ATOM	1366	C	ALA	B	49	-49.536	48.424	-42.182	1.00	88.31	B
ATOM	1367	O	ALA	B	49	-49.944	47.366	-41.697	1.00	87.77	B
ATOM	1368	N	GLY	B	50	-48.249	48.753	-42.241	1.00	85.76	B
ATOM	1369	CA	GLY	B	50	-47.214	47.865	-41.742	1.00	82.69	B
ATOM	1370	C	GLY	B	50	-47.476	47.214	-40.396	1.00	80.16	B
ATOM	1371	O	GLY	B	50	-46.976	46.125	-40.130	1.00	80.60	B
ATOM	1372	N	ALA	B	51	-48.256	47.867	-39.543	1.00	77.39	B
ATOM	1373	CA	ALA	B	51	-48.548	47.319	-38.223	1.00	74.09	B
ATOM	1374	CB	ALA	B	51	-48.967	48.433	-37.273	1.00	74.25	B
ATOM	1375	C	ALA	B	51	-49.631	46.252	-38.287	1.00	71.65	B
ATOM	1376	O	ALA	B	51	-49.622	45.307	-37.499	1.00	70.67	B
ATOM	1377	N	ALA	B	52	-50.568	46.412	-39.220	1.00	68.72	B
ATOM	1378	CA	ALA	B	52	-51.652	45.450	-39.392	1.00	65.82	B
ATOM	1379	CB	ALA	B	52	-52.784	46.066	-40.204	1.00	65.58	B
ATOM	1380	C	ALA	B	52	-51.102	44.226	-40.111	1.00	63.64	B
ATOM	1381	O	ALA	B	52	-51.346	43.086	-39.713	1.00	63.09	B
ATOM	1382	N	ALA	B	53	-50.351	44.472	-41.175	1.00	60.70	B
ATOM	1383	CA	ALA	B	53	-49.758	43.390	-41.942	1.00	58.62	B
ATOM	1384	CB	ALA	B	53	-48.812	43.959	-42.994	1.00	57.63	B
ATOM	1385	C	ALA	B	53	-49.003	42.443	-41.014	1.00	56.79	B
ATOM	1386	O	ALA	B	53	-49.350	41.271	-40.897	1.00	56.46	B
ATOM	1387	N	ILE	B	54	-47.977	42.971	-40.350	1.00	55.35	B
ATOM	1388	CA	ILE	B	54	-47.139	42.197	-39.440	1.00	53.78	B
ATOM	1389	CB	ILE	B	54	-46.178	43.100	-38.678	1.00	53.66	B

[0381]

ATOM	1390	CG2	ILE	B	54	-45.360	42.267	-37.708	1.00	53.50	B
ATOM	1391	CG1	ILE	B	54	-45.275	43.848	-39.665	1.00	54.89	B
ATOM	1392	CD1	ILE	B	54	-44.430	44.947	-39.029	1.00	53.54	B
ATOM	1393	C	ILE	B	54	-47.913	41.393	-38.412	1.00	53.50	B
ATOM	1394	O	ILE	B	54	-47.529	40.280	-38.074	1.00	53.63	B
ATOM	1395	N	SER	B	55	-48.999	41.965	-37.916	1.00	53.54	B
ATOM	1396	CA	SER	B	55	-49.820	41.306	-36.922	1.00	53.69	B
ATOM	1397	CB	SER	B	55	-50.764	42.312	-36.277	1.00	55.26	B
ATOM	1398	OG	SER	B	55	-50.023	43.376	-35.708	1.00	58.90	B
ATOM	1399	C	SER	B	55	-50.615	40.161	-37.515	1.00	52.96	B
ATOM	1400	O	SER	B	55	-50.797	39.142	-36.867	1.00	54.85	B
ATOM	1401	N	VAL	B	56	-51.098	40.307	-38.738	1.00	51.44	B
ATOM	1402	CA	VAL	B	56	-51.819	39.210	-39.318	1.00	51.61	B
ATOM	1403	CB	VAL	B	56	-52.798	39.692	-40.431	1.00	51.99	B
ATOM	1404	CG1	VAL	B	56	-53.812	40.643	-39.846	1.00	50.15	B
ATOM	1405	CG2	VAL	B	56	-52.020	40.360	-41.536	1.00	51.94	B
ATOM	1406	C	VAL	B	56	-50.924	38.115	-39.849	1.00	51.00	B
ATOM	1407	O	VAL	B	56	-51.165	36.937	-39.613	1.00	50.59	B
ATOM	1408	N	LEU	B	57	-49.867	38.489	-40.560	1.00	50.84	B
ATOM	1409	CA	LEU	B	57	-48.943	37.479	-41.061	1.00	51.20	B
ATOM	1410	CB	LEU	B	57	-47.755	38.107	-41.798	1.00	51.55	B
ATOM	1411	CG	LEU	B	57	-47.820	38.373	-43.304	1.00	52.66	B
ATOM	1412	CD1	LEU	B	57	-48.796	37.400	-43.946	1.00	52.07	B
ATOM	1413	CD2	LEU	B	57	-48.221	39.805	-43.569	1.00	52.06	B
ATOM	1414	C	LEU	B	57	-48.410	36.699	-39.871	1.00	50.92	B
ATOM	1415	O	LEU	B	57	-48.392	35.462	-39.879	1.00	51.14	B
ATOM	1416	N	IIIS	B	58	-47.983	37.427	-38.841	1.00	48.84	B
ATOM	1417	CA	HIS	B	58	-47.433	36.786	-37.649	1.00	48.56	B
ATOM	1418	CB	HIS	B	58	-47.033	37.837	-36.593	1.00	45.06	B
ATOM	1419	CG	HIS	B	58	-46.150	37.292	-35.510	1.00	41.60	B
ATOM	1420	CD2	HIS	B	58	-44.811	37.390	-35.322	1.00	40.97	B
ATOM	1421	ND1	HIS	B	58	-46.620	36.470	-34.511	1.00	41.10	B
ATOM	1422	CE1	HIS	B	58	-45.605	36.077	-33.754	1.00	39.76	B
ATOM	1423	NE2	HIS	B	58	-44.500	36.619	-34.225	1.00	38.18	B
ATOM	1424	C	HIS	B	58	-48.405	35.769	-37.035	1.00	47.89	B
ATOM	1425	O	HIS	B	58	-48.000	34.667	-36.652	1.00	47.61	B
ATOM	1426	N	GLU	B	59	-49.682	36.125	-36.955	1.00	44.67	B
ATOM	1427	CA	GLU	B	59	-50.649	35.215	-36.376	1.00	44.65	B
ATOM	1428	CB	GLU	B	59	-51.992	35.911	-36.156	1.00	45.09	B
ATOM	1429	CG	GLU	B	59	-52.996	35.078	-35.377	1.00	46.22	B
ATOM	1430	CD	GLU	B	59	-52.491	34.750	-33.994	1.00	48.75	B

[0382]

ATOM	1431	OE1	GLU	B	59	-51.714	35.571	-33.474	1.00	50.15	B
ATOM	1432	OE2	GLU	B	59	-52.860	33.696	-33.422	1.00	48.92	B
ATOM	1433	C	GLU	B	59	-50.857	33.998	-37.257	1.00	44.41	B
ATOM	1434	O	GLU	B	59	-51.033	32.892	-36.757	1.00	44.67	B
ATOM	1435	N	MET	B	60	-50.842	34.196	-38.571	1.00	44.37	B
ATOM	1436	CA	MET	B	60	-51.055	33.079	-39.471	1.00	45.11	B
ATOM	1437	CB	MET	B	60	-51.331	33.559	-40.897	1.00	48.89	B
ATOM	1438	CG	MET	B	60	-51.721	32.415	-41.821	1.00	53.44	B
ATOM	1439	SD	MET	B	60	-51.754	32.856	-43.555	1.00	61.98	B
ATOM	1440	CE	MET	B	60	50.021	33.361	-43.846	1.00	58.01	B
ATOM	1441	C	MET	B	60	-49.864	32.128	-39.465	1.00	43.04	B
ATOM	1442	O	MET	B	60	-50.039	30.909	-39.449	1.00	40.32	B
ATOM	1443	N	ILE	B	61	-48.655	32.671	-39.481	1.00	40.71	B
ATOM	1444	CA	ILE	B	61	-47.500	31.802	-39.457	1.00	42.41	B
ATOM	1445	CB	ILE	B	61	-46.170	32.608	-39.520	1.00	43.92	B
ATOM	1446	CG2	ILE	B	61	-44.975	31.667	-39.434	1.00	44.05	B
ATOM	1447	CG1	ILE	B	61	-46.094	33.395	-40.823	1.00	41.85	B
ATOM	1448	CD1	ILE	B	61	-46.283	32.551	-42.028	1.00	45.99	B
ATOM	1449	C	ILE	B	61	-47.557	30.991	-38.153	1.00	43.11	B
ATOM	1450	O	ILE	B	61	-47.413	29.762	-38.158	1.00	43.91	B
ATOM	1451	N	GLN	B	62	-47.795	31.690	-37.049	1.00	42.04	B
ATOM	1452	CA	GLN	B	62	-47.863	31.082	-35.726	1.00	43.22	B
ATOM	1453	CB	GLN	B	62	-48.229	32.140	-34.685	1.00	46.41	B
ATOM	1454	CG	GLN	B	62	-48.049	31.713	-33.245	1.00	46.91	B
ATOM	1455	CD	GLN	B	62	-46.596	31.663	-32.837	1.00	52.53	B
ATOM	1456	OE1	GLN	B	62	-45.904	30.665	-33.070	1.00	55.84	B
ATOM	1457	NE2	GLN	B	62	-46.113	32.748	-32.228	1.00	54.09	B
ATOM	1458	C	GLN	B	62	-48.880	29.960	-35.663	1.00	43.47	B
ATOM	1459	O	GLN	B	62	-48.587	28.870	-35.152	1.00	44.07	B
ATOM	1460	N	GLN	B	63	-50.083	30.228	-36.163	1.00	42.32	B
ATOM	1461	CA	GLN	B	63	-51.140	29.221	-36.158	1.00	43.14	B
ATOM	1462	CB	GLN	B	63	-52.456	29.812	-36.653	1.00	43.36	B
ATOM	1463	CG	GLN	B	63	-53.088	30.810	-35.702	1.00	45.90	B
ATOM	1464	CD	GLN	B	63	-53.432	30.220	-34.339	1.00	44.57	B
ATOM	1465	OE1	GLN	B	63	-53.643	30.956	-33.386	1.00	44.63	B
ATOM	1466	NE2	GLN	B	63	-53.497	28.896	-34.250	1.00	44.30	B
ATOM	1467	C	GLN	B	63	-50.796	28.018	-37.017	1.00	43.72	B
ATOM	1468	O	GLN	B	63	-51.089	26.880	-36.649	1.00	44.40	B
ATOM	1469	N	THR	B	64	-50.177	28.277	-38.164	1.00	42.86	B
ATOM	1470	CA	THR	B	64	-49.811	27.211	-39.073	1.00	42.63	B
ATOM	1471	CB	THR	B	64	-49.271	27.777	-40.409	1.00	42.59	B

[0383]

ATOM	1472	OG1	THR	B	64	-50.275	28.599	-41.012	1.00	40.41	B
ATOM	1473	CG2	THR	B	64	-48.910	26.649	-41.368	1.00	39.23	B
ATOM	1474	C	THR	B	64	-48.762	26.343	-38.405	1.00	43.08	B
ATOM	1475	O	THR	B	64	-48.801	25.118	-38.509	1.00	45.34	B
ATOM	1476	N	PHE	B	65	-47.820	26.980	-37.724	1.00	41.85	B
ATOM	1477	CA	PHE	B	65	-46.781	26.245	-37.026	1.00	41.65	B
ATOM	1478	CB	PHE	B	65	-45.890	27.210	-36.231	1.00	39.65	B
ATOM	1479	CG	PHE	B	65	-44.753	26.533	-35.514	1.00	37.50	B
ATOM	1480	CD1	PHE	B	65	-43.503	26.448	-36.095	1.00	38.07	B
ATOM	1481	CD2	PHE	B	65	-44.952	25.931	-34.285	1.00	38.71	B
ATOM	1482	CE1	PHE	B	65	-42.463	25.766	-35.473	1.00	38.97	B
ATOM	1483	CE2	PHE	B	65	-43.927	25.247	-33.651	1.00	40.75	B
ATOM	1484	CZ	PHE	B	65	-42.674	25.163	-34.252	1.00	41.00	B
ATOM	1485	C	PHE	B	65	-47.459	25.268	-36.062	1.00	42.95	B
ATOM	1486	O	PHE	B	65	-47.199	24.067	-36.077	1.00	41.78	B
ATOM	1487	N	ASN	B	66	-48.346	25.797	-35.228	1.00	44.10	B
ATOM	1488	CA	ASN	B	66	-49.036	24.976	-34.244	1.00	45.15	B
ATOM	1489	CB	ASN	B	66	-50.014	25.836	-33.444	1.00	45.22	B
ATOM	1490	CG	ASN	B	66	-49.309	26.882	-32.588	1.00	45.60	B
ATOM	1491	OD1	ASN	B	66	-49.917	27.866	-32.179	1.00	47.81	B
ATOM	1492	ND2	ASN	B	66	-48.026	26.667	-32.310	1.00	45.74	B
ATOM	1493	C	ASN	B	66	-49.758	23.802	-34.874	1.00	45.93	B
ATOM	1494	O	ASN	B	66	-49.592	22.661	-34.413	1.00	46.70	B
ATOM	1495	N	LEU	B	67	-50.545	24.087	-35.906	1.00	46.78	B
ATOM	1496	CA	LEU	B	67	-51.314	23.072	-36.614	1.00	45.25	B
ATOM	1497	CB	LEU	B	67	-52.027	23.708	-37.802	1.00	44.17	B
ATOM	1498	CG	LEU	B	67	-52.943	22.848	-38.673	1.00	44.83	B
ATOM	1499	CD1	LEU	B	67	-54.221	22.524	-37.908	1.00	43.33	B
ATOM	1500	CD2	LEU	B	67	-53.269	23.609	-39.950	1.00	43.75	B
ATOM	1501	C	LEU	B	67	-50.465	21.914	-37.109	1.00	46.02	B
ATOM	1502	O	LEU	B	67	-50.888	20.763	-37.037	1.00	47.59	B
ATOM	1503	N	PHE	B	68	-49.270	22.209	-37.606	1.00	45.93	B
ATOM	1504	CA	PHE	B	68	-48.407	21.165	-38.142	1.00	48.01	B
ATOM	1505	CB	PHE	B	68	-47.690	21.674	-39.400	1.00	47.07	B
ATOM	1506	CG	PHE	B	68	-48.573	21.725	-40.623	1.00	47.28	B
ATOM	1507	CD1	PHE	B	68	-49.374	22.834	-40.879	1.00	47.40	B
ATOM	1508	CD2	PHE	B	68	-48.629	20.643	-41.497	1.00	45.54	B
ATOM	1509	CE1	PHE	B	68	-50.217	22.863	-41.985	1.00	45.20	B
ATOM	1510	CE2	PHE	B	68	-49.463	20.660	-42.598	1.00	45.58	B
ATOM	1511	CZ	PHE	B	68	-50.261	21.772	-42.843	1.00	45.21	B
ATOM	1512	C	PHE	B	68	-47.385	20.564	-37.174	1.00	50.56	B

[0384]

ATOM	1513	O	PHE	B	68	-46.660	19.625	-37.519	1.00	50.22	B
ATOM	1514	N	SER	B	69	-47.333	21.093	-35.959	1.00	52.03	B
ATOM	1515	CA	SER	B	69	-46.397	20.592	-34.963	1.00	51.91	B
ATOM	1516	CB	SER	B	69	-45.844	21.762	-34.145	1.00	50.79	B
ATOM	1517	OG	SER	B	69	-46.861	22.698	-33.850	1.00	50.68	B
ATOM	1518	C	SER	B	69	-47.098	19.559	-34.071	1.00	52.49	B
ATOM	1519	O	SER	B	69	-46.471	18.877	-33.263	1.00	51.65	B
ATOM	1520	N	THR	B	70	-48.406	19.437	-34.256	1.00	53.35	B
ATOM	1521	CA	THR	B	70	49.220	18.485	33.519	1.00	54.95	B
ATOM	1522	CB	THR	B	70	-50.715	18.667	-33.892	1.00	54.32	B
ATOM	1523	OG1	THR	B	70	-51.292	19.672	-33.051	1.00	53.43	B
ATOM	1524	CG2	THR	B	70	-51.491	17.378	-33.749	1.00	53.28	B
ATOM	1525	C	THR	B	70	-48.816	17.024	-33.764	1.00	57.60	B
ATOM	1526	O	THR	B	70	-48.196	16.683	-34.775	1.00	56.59	B
ATOM	1527	N	ARG	B	71	-49.183	16.177	-32.806	1.00	60.45	B
ATOM	1528	CA	ARG	B	71	-48.931	14.739	-32.839	1.00	63.09	B
ATOM	1529	CB	ARG	B	71	-49.445	14.131	-31.527	1.00	66.17	B
ATOM	1530	CG	ARG	B	71	-50.748	14.806	-31.033	1.00	71.66	B
ATOM	1531	CD	ARG	B	71	-50.651	15.471	-29.626	1.00	74.28	B
ATOM	1532	NE	ARG	B	71	-49.626	16.519	-29.495	1.00	75.60	B
ATOM	1533	CZ	ARG	B	71	-48.406	16.325	-28.982	1.00	76.64	B
ATOM	1534	NH1	ARG	B	71	-48.039	15.122	-28.548	1.00	76.04	B
ATOM	1535	NH2	ARG	B	71	-47.551	17.338	-28.891	1.00	75.84	B
ATOM	1536	C	ARG	B	71	-49.654	14.119	-34.046	1.00	62.93	B
ATOM	1537	O	ARG	B	71	-49.156	13.186	-34.684	1.00	62.66	B
ATOM	1538	N	ASP	B	72	-50.834	14.654	-34.344	1.00	62.27	B
ATOM	1539	CA	ASP	B	72	-51.642	14.201	-35.465	1.00	61.32	B
ATOM	1540	CB	ASP	B	72	-53.017	14.844	-35.398	1.00	63.05	B
ATOM	1541	CG	ASP	B	72	-53.745	14.517	-34.121	1.00	65.14	B
ATOM	1542	OD1	ASP	B	72	-54.164	13.350	-33.973	1.00	66.97	B
ATOM	1543	OD2	ASP	B	72	-53.894	15.425	-33.270	1.00	65.14	B
ATOM	1544	C	ASP	B	72	-50.973	14.600	-36.768	1.00	60.42	B
ATOM	1545	O	ASP	B	72	-51.034	13.882	-37.762	1.00	61.00	B
ATOM	1546	N	SER	B	73	-50.341	15.762	-36.758	1.00	59.06	B
ATOM	1547	CA	SER	B	73	-49.657	16.238	-37.938	1.00	58.72	B
ATOM	1548	CB	SER	B	73	-49.126	17.654	-37.704	1.00	57.83	B
ATOM	1549	OG	SER	B	73	-48.578	18.194	-38.892	1.00	58.48	B
ATOM	1550	C	SER	B	73	-48.509	15.281	-38.262	1.00	58.75	B
ATOM	1551	O	SER	B	73	-48.355	14.859	-39.408	1.00	58.86	B
ATOM	1552	N	SER	B	74	-47.718	14.927	-37.250	1.00	57.50	B
ATOM	1553	CA	SER	B	74	-46.582	14.026	-37.443	1.00	56.83	B

[0385]

ATOM	1554	CB	SER	B	74	-45.849	13.794	-36.127	1.00	55.68	B
ATOM	1555	OG	SER	B	74	-45.131	14.949	-35.737	1.00	59.88	B
ATOM	1556	C	SER	B	74	-47.000	12.686	-38.020	1.00	55.92	B
ATOM	1557	O	SER	B	74	-46.286	12.097	-38.837	1.00	54.81	B
ATOM	1558	N	ALA	B	75	-48.154	12.201	-37.583	1.00	54.52	B
ATOM	1559	CA	ALA	B	75	-48.658	10.929	-38.069	1.00	54.44	B
ATOM	1560	CB	ALA	B	75	-49.870	10.520	-37.268	1.00	53.67	B
ATOM	1561	C	ALA	B	75	-49.029	11.043	-39.540	1.00	54.05	B
ATOM	1562	O	ALA	B	75	48.835	10.114	-40.323	1.00	53.83	B
ATOM	1563	N	ALA	B	76	-49.542	12.211	-39.905	1.00	53.41	B
ATOM	1564	CA	ALA	B	76	-49.996	12.477	-41.255	1.00	52.31	B
ATOM	1565	CB	ALA	B	76	-51.042	13.580	-41.208	1.00	52.11	B
ATOM	1566	C	ALA	B	76	-48.946	12.810	-42.315	1.00	52.55	B
ATOM	1567	O	ALA	B	76	-49.114	12.443	-43.477	1.00	52.41	B
ATOM	1568	N	TRP	B	77	-47.862	13.481	-41.941	1.00	51.98	B
ATOM	1569	CA	TRP	B	77	-46.879	13.868	-42.947	1.00	51.34	B
ATOM	1570	CB	TRP	B	77	-46.887	15.391	-43.126	1.00	50.88	B
ATOM	1571	CG	TRP	B	77	-48.248	15.994	-43.099	1.00	52.09	B
ATOM	1572	CD2	TRP	B	77	-49.187	16.052	-44.178	1.00	53.10	B
ATOM	1573	CE2	TRP	B	77	-50.347	16.691	-43.689	1.00	53.99	B
ATOM	1574	CE3	TRP	B	77	-49.163	15.624	-45.512	1.00	52.69	B
ATOM	1575	CD1	TRP	B	77	-48.858	16.579	-42.032	1.00	53.81	B
ATOM	1576	NE1	TRP	B	77	-50.119	17.002	-42.375	1.00	54.33	B
ATOM	1577	CZ2	TRP	B	77	-51.476	16.916	-44.490	1.00	54.45	B
ATOM	1578	CZ3	TRP	B	77	-50.287	15.845	-46.309	1.00	50.90	B
ATOM	1579	CH2	TRP	B	77	-51.427	16.486	-45.794	1.00	51.54	B
ATOM	1580	C	TRP	B	77	-45.450	13.425	-42.722	1.00	50.67	B
ATOM	1581	O	TRP	B	77	-45.053	13.094	-41.620	1.00	49.80	B
ATOM	1582	N	ASP	B	78	-44.672	13.436	-43.796	1.00	52.39	B
ATOM	1583	CA	ASP	B	78	-43.278	13.064	-43.711	1.00	53.40	B
ATOM	1584	CB	ASP	B	78	-42.578	13.257	-45.050	1.00	55.50	B
ATOM	1585	CG	ASP	B	78	-41.104	12.936	-44.966	1.00	59.62	B
ATOM	1586	OD1	ASP	B	78	-40.273	13.875	-45.018	1.00	62.42	B
ATOM	1587	OD2	ASP	B	78	-40.777	11.738	-44.820	1.00	59.99	B
ATOM	1588	C	ASP	B	78	-42.602	13.933	-42.663	1.00	53.04	B
ATOM	1589	O	ASP	B	78	-42.706	15.160	-42.700	1.00	53.12	B
ATOM	1590	N	ALA	B	79	-41.901	13.287	-41.738	1.00	52.08	B
ATOM	1591	CA	ALA	B	79	-41.220	13.983	-40.662	1.00	52.01	B
ATOM	1592	CB	ALA	B	79	-40.643	12.968	-39.675	1.00	50.85	B
ATOM	1593	C	ALA	B	79	-40.128	14.917	-41.179	1.00	51.80	B
ATOM	1594	O	ALA	B	79	-40.008	16.050	-40.723	1.00	52.56	B

[0386]

ATOM	1595	N	SER	B	80	-39.341	14.453	-42.138	1.00	51.82	B
ATOM	1596	CA	SER	B	80	-38.273	15.277	-42.687	1.00	51.59	B
ATOM	1597	CB	SER	B	80	-37.511	14.507	-43.764	1.00	53.55	B
ATOM	1598	OG	SER	B	80	-36.317	15.188	-44.120	1.00	57.70	B
ATOM	1599	C	SER	B	80	-38.818	16.577	-43.280	1.00	50.52	B
ATOM	1600	O	SER	B	80	-38.223	17.649	-43.113	1.00	51.02	B
ATOM	1601	N	LEU	B	81	-39.937	16.487	-43.990	1.00	47.40	B
ATOM	1602	CA	LEU	B	81	-40.521	17.684	-44.574	1.00	46.68	B
ATOM	1603	CB	LEU	B	81	-41.665	17.327	-45.531	1.00	44.63	B
ATOM	1604	CG	LEU	B	81	-41.253	16.605	-46.824	1.00	43.12	B
ATOM	1605	CD1	LEU	B	81	-42.433	16.565	-47.792	1.00	40.61	B
ATOM	1606	CD2	LEU	B	81	-40.080	17.329	-47.467	1.00	38.50	B
ATOM	1607	C	LEU	B	81	-41.021	18.607	-43.464	1.00	47.01	B
ATOM	1608	O	LEU	B	81	-40.806	19.823	-43.507	1.00	46.43	B
ATOM	1609	N	LEU	B	82	-41.668	18.019	-42.462	1.00	45.79	B
ATOM	1610	CA	LEU	B	82	-42.184	18.790	-41.344	1.00	44.38	B
ATOM	1611	CB	LEU	B	82	-42.915	17.881	-40.355	1.00	43.65	B
ATOM	1612	CG	LEU	B	82	-44.350	17.506	-40.712	1.00	42.39	B
ATOM	1613	CD1	LEU	B	82	-44.969	16.779	-39.542	1.00	41.48	B
ATOM	1614	CD2	LEU	B	82	-45.148	18.764	-41.040	1.00	40.02	B
ATOM	1615	C	LEU	B	82	-41.106	19.579	-40.608	1.00	43.60	B
ATOM	1616	O	LEU	B	82	-41.306	20.748	-40.294	1.00	43.44	B
ATOM	1617	N	ALA	B	83	-39.968	18.958	-40.326	1.00	41.84	B
ATOM	1618	CA	ALA	B	83	-38.920	19.686	-39.617	1.00	42.47	B
ATOM	1619	CB	ALA	B	83	-37.732	18.749	-39.241	1.00	42.87	B
ATOM	1620	C	ALA	B	83	-38.442	20.857	-40.466	1.00	40.93	B
ATOM	1621	O	ALA	B	83	-38.074	21.898	-39.930	1.00	41.51	B
ATOM	1622	N	LYS	B	84	-38.458	20.693	-41.785	1.00	39.80	B
ATOM	1623	CA	LYS	B	84	-38.041	21.770	-42.680	1.00	40.20	B
ATOM	1624	CB	LYS	B	84	-37.916	21.257	-44.121	1.00	42.21	B
ATOM	1625	CG	LYS	B	84	-36.919	20.117	-44.326	1.00	44.38	B
ATOM	1626	CD	LYS	B	84	-36.542	20.019	-45.799	1.00	45.90	B
ATOM	1627	CE	LYS	B	84	-35.545	18.920	-46.068	1.00	45.47	B
ATOM	1628	NZ	LYS	B	84	-36.209	17.606	-45.922	1.00	49.90	B
ATOM	1629	C	LYS	B	84	-39.076	22.902	-42.631	1.00	39.06	B
ATOM	1630	O	LYS	B	84	-38.743	24.087	-42.678	1.00	39.36	B
ATOM	1631	N	PHE	B	85	-40.338	22.512	-42.539	1.00	37.58	B
ATOM	1632	CA	PHE	B	85	-41.449	23.442	-42.475	1.00	38.00	B
ATOM	1633	CB	PHE	B	85	-42.749	22.644	-42.492	1.00	38.99	B
ATOM	1634	CG	PHE	B	85	-43.959	23.458	-42.811	1.00	39.63	B
ATOM	1635	CD1	PHE	B	85	-43.942	24.366	-43.866	1.00	38.44	B

[0387]

ATOM	1636	CD2	PHE	B	85	-45.137	23.276	-42.099	1.00	38.81	B
ATOM	1637	CE1	PHE	B	85	-45.076	25.079	-44.211	1.00	39.59	B
ATOM	1638	CE2	PHE	B	85	-46.288	23.986	-42.439	1.00	41.20	B
ATOM	1639	CZ	PHE	B	85	-46.255	24.891	-43.501	1.00	41.17	B
ATOM	1640	C	PHE	B	85	-41.387	24.331	-41.223	1.00	38.99	B
ATOM	1641	O	PHE	B	85	-41.419	25.557	-41.334	1.00	39.44	B
ATOM	1642	N	TYR	B	86	-41.299	23.709	-40.044	1.00	38.21	B
ATOM	1643	CA	TYR	B	86	-41.217	24.435	-38.769	1.00	37.40	B
ATOM	1644	CB	TYR	B	86	40.998	23.493	37.574	1.00	35.90	B
ATOM	1645	CG	TYR	B	86	-41.920	22.311	-37.450	1.00	33.12	B
ATOM	1646	CD1	TYR	B	86	-43.276	22.428	-37.721	1.00	32.96	B
ATOM	1647	CE1	TYR	B	86	-44.138	21.343	-37.563	1.00	35.08	B
ATOM	1648	CD2	TYR	B	86	-41.435	21.077	-37.019	1.00	30.36	B
ATOM	1649	CE2	TYR	B	86	-42.276	19.992	-36.861	1.00	30.76	B
ATOM	1650	CZ	TYR	B	86	-43.628	20.133	-37.129	1.00	34.57	B
ATOM	1651	OH	TYR	B	86	-44.491	19.085	-36.932	1.00	37.86	B
ATOM	1652	C	TYR	B	86	-40.044	25.403	-38.776	1.00	38.65	B
ATOM	1653	O	TYR	B	86	-40.156	26.527	-38.300	1.00	40.78	B
ATOM	1654	N	THR	B	87	-38.905	24.948	-39.289	1.00	38.79	B
ATOM	1655	CA	THR	B	87	-37.712	25.778	-39.347	1.00	38.38	B
ATOM	1656	CB	THR	B	87	-36.538	25.026	-39.984	1.00	35.81	B
ATOM	1657	OG1	THR	B	87	-36.316	23.803	-39.276	1.00	35.27	B
ATOM	1658	CG2	THR	B	87	-35.280	25.870	-39.946	1.00	28.02	B
ATOM	1659	C	THR	B	87	-37.976	27.029	-40.165	1.00	40.34	B
ATOM	1660	O	THR	B	87	-37.600	28.136	-39.768	1.00	42.58	B
ATOM	1661	N	GLU	B	88	-38.629	26.849	-41.308	1.00	41.62	B
ATOM	1662	CA	GLU	B	88	-38.948	27.962	-42.196	1.00	41.56	B
ATOM	1663	CB	GLU	B	88	-39.541	27.428	-43.498	1.00	41.09	B
ATOM	1664	CG	GLU	B	88	-39.850	28.487	-44.526	1.00	43.87	B
ATOM	1665	CD	GLU	B	88	-38.622	29.295	-44.906	1.00	47.13	B
ATOM	1666	OE1	GLU	B	88	-37.542	28.689	-45.046	1.00	48.15	B
ATOM	1667	OE2	GLU	B	88	-38.728	30.528	-45.078	1.00	48.87	B
ATOM	1668	C	GLU	B	88	-39.941	28.907	-41.523	1.00	41.37	B
ATOM	1669	O	GLU	B	88	-39.719	30.120	-41.441	1.00	42.84	B
ATOM	1670	N	LEU	B	89	-41.037	28.342	-41.032	1.00	39.06	B
ATOM	1671	CA	LEU	B	89	-42.049	29.144	-40.380	1.00	38.27	B
ATOM	1672	CB	LEU	B	89	-43.214	28.255	-39.938	1.00	34.88	B
ATOM	1673	CG	LEU	B	89	-43.971	27.575	-41.087	1.00	32.56	B
ATOM	1674	CD1	LEU	B	89	-45.074	26.700	-40.540	1.00	29.69	B
ATOM	1675	CD2	LEU	B	89	-44.519	28.629	-42.014	1.00	29.86	B
ATOM	1676	C	LEU	B	89	-41.475	29.923	-39.199	1.00	39.22	B

[0388]

ATOM	1677	O	LEU	B	89	-41.707	31.125	-39.070	1.00	38.24	B
ATOM	1678	N	TYR	B	90	-40.703	29.257	-38.351	1.00	39.74	B
ATOM	1679	CA	TYR	B	90	-40.153	29.951	-37.214	1.00	41.05	B
ATOM	1680	CB	TYR	B	90	-39.453	28.987	-36.256	1.00	43.39	B
ATOM	1681	CG	TYR	B	90	-39.363	29.572	-34.863	1.00	45.73	B
ATOM	1682	CD1	TYR	B	90	-40.479	29.577	-34.019	1.00	44.72	B
ATOM	1683	CE1	TYR	B	90	-40.446	30.218	-32.789	1.00	46.68	B
ATOM	1684	CD2	TYR	B	90	-38.203	30.219	-34.429	1.00	45.13	B
ATOM	1685	CE2	TYR	B	90	-38.160	30.863	-33.193	1.00	46.07	B
ATOM	1686	CZ	TYR	B	90	-39.287	30.863	-32.379	1.00	46.81	B
ATOM	1687	OH	TYR	B	90	-39.272	31.538	-31.177	1.00	46.41	B
ATOM	1688	C	TYR	B	90	-39.193	31.047	-37.639	1.00	42.36	B
ATOM	1689	O	TYR	B	90	-39.092	32.086	-36.986	1.00	43.93	B
ATOM	1690	N	GLN	B	91	-38.487	30.831	-38.738	1.00	43.52	B
ATOM	1691	CA	GLN	B	91	-37.557	31.844	-39.217	1.00	45.08	B
ATOM	1692	CB	GLN	B	91	-36.684	31.262	-40.330	1.00	44.47	B
ATOM	1693	CG	GLN	B	91	-35.262	31.826	-40.377	1.00	48.72	B
ATOM	1694	CD	GLN	B	91	-34.471	31.656	-39.068	1.00	49.14	B
ATOM	1695	OE1	GLN	B	91	-34.568	30.634	-38.385	1.00	49.61	B
ATOM	1696	NE2	GLN	B	91	-33.669	32.660	-38.735	1.00	49.34	B
ATOM	1697	C	GLN	B	91	-38.382	33.040	-39.721	1.00	45.99	B
ATOM	1698	O	GLN	B	91	-38.042	34.204	-39.472	1.00	44.12	B
ATOM	1699	N	GLN	B	92	-39.482	32.753	-40.412	1.00	45.91	B
ATOM	1700	CA	GLN	B	92	-40.340	33.821	-40.904	1.00	47.21	B
ATOM	1701	CB	GLN	B	92	-41.514	33.244	-41.698	1.00	47.99	B
ATOM	1702	CG	GLN	B	92	-41.191	32.841	-43.123	1.00	51.32	B
ATOM	1703	CD	GLN	B	92	-42.447	32.523	-43.905	1.00	55.62	B
ATOM	1704	OE1	GLN	B	92	-43.411	33.290	-43.885	1.00	57.55	B
ATOM	1705	NE2	GLN	B	92	-42.448	31.390	-44.602	1.00	56.89	B
ATOM	1706	C	GLN	B	92	-40.873	34.654	-39.733	1.00	47.67	B
ATOM	1707	O	GLN	B	92	-41.157	35.838	-39.880	1.00	48.06	B
ATOM	1708	N	LEU	B	93	-41.011	34.017	-38.575	1.00	48.22	B
ATOM	1709	CA	LEU	B	93	-41.502	34.663	-37.366	1.00	46.33	B
ATOM	1710	CB	LEU	B	93	-41.793	33.606	-36.312	1.00	44.07	B
ATOM	1711	CG	LEU	B	93	-43.211	33.418	-35.790	1.00	42.19	B
ATOM	1712	CD1	LEU	B	93	-44.271	33.719	-36.855	1.00	40.20	B
ATOM	1713	CD2	LEU	B	93	-43.303	31.992	-35.296	1.00	38.45	B
ATOM	1714	C	LEU	B	93	-40.454	35.629	-36.848	1.00	47.84	B
ATOM	1715	O	LEU	B	93	-40.772	36.740	-36.439	1.00	47.68	B
ATOM	1716	N	ASN	B	94	-39.196	35.201	-36.857	1.00	49.68	B
ATOM	1717	CA	ASN	B	94	-38.118	36.067	-36.396	1.00	50.86	B

ATOM	1718	CB	ASN	B	94	-36.797	35.295	-36.302	1.00	49.93	B
ATOM	1719	CG	ASN	B	94	-36.741	34.372	-35.097	1.00	49.12	B
ATOM	1720	OD1	ASN	B	94	-37.613	34.402	-34.228	1.00	48.85	B
ATOM	1721	ND2	ASN	B	94	-35.699	33.555	-35.035	1.00	50.25	B
ATOM	1722	C	ASN	B	94	-37.957	37.256	-37.339	1.00	52.00	B
ATOM	1723	O	ASN	B	94	-37.673	38.362	-36.902	1.00	52.28	B
ATOM	1724	N	ASP	B	95	-38.144	37.038	-38.635	1.00	54.31	B
ATOM	1725	CA	ASP	B	95	-38.016	38.147	-39.574	1.00	55.94	B
ATOM	1726	CB	ASP	B	95	38.055	37.651	41.021	1.00	56.73	B
ATOM	1727	CG	ASP	B	95	-36.892	36.737	-41.344	1.00	59.74	B
ATOM	1728	OD1	ASP	B	95	-35.823	36.923	-40.721	1.00	60.29	B
ATOM	1729	OD2	ASP	B	95	-37.037	35.844	-42.216	1.00	60.62	B
ATOM	1730	C	ASP	B	95	-39.114	39.167	-39.340	1.00	55.97	B
ATOM	1731	O	ASP	B	95	-38.849	40.357	-39.328	1.00	55.88	B
ATOM	1732	N	LEU	B	96	-40.343	38.701	-39.145	1.00	57.37	B
ATOM	1733	CA	LEU	B	96	-41.460	39.602	-38.898	1.00	59.48	B
ATOM	1734	CB	LEU	B	96	-42.762	38.813	-38.735	1.00	57.57	B
ATOM	1735	CG	LEU	B	96	-43.302	38.114	-39.984	1.00	56.36	B
ATOM	1736	CD1	LEU	B	96	-44.553	37.313	-39.654	1.00	53.91	B
ATOM	1737	CD2	LEU	B	96	-43.607	39.163	-41.034	1.00	57.46	B
ATOM	1738	C	LEU	B	96	-41.201	40.436	-37.644	1.00	62.45	B
ATOM	1739	O	LEU	B	96	-41.511	41.628	-37.601	1.00	62.77	B
ATOM	1740	N	GLU	B	97	-40.628	39.812	-36.622	1.00	65.05	B
ATOM	1741	CA	GLU	B	97	-40.338	40.528	-35.392	1.00	68.23	B
ATOM	1742	CB	GLU	B	97	-39.952	39.540	-34.277	1.00	68.89	B
ATOM	1743	CG	GLU	B	97	-41.097	38.626	-33.830	1.00	71.87	B
ATOM	1744	CD	GLU	B	97	-40.668	37.539	-32.849	1.00	73.15	B
ATOM	1745	OE1	GLU	B	97	-40.181	37.886	-31.756	1.00	76.25	B
ATOM	1746	OE2	GLU	B	97	-40.820	36.337	-33.164	1.00	72.83	B
ATOM	1747	C	GLU	B	97	-39.214	41.532	-35.651	1.00	70.40	B
ATOM	1748	O	GLU	B	97	-39.135	42.571	-34.998	1.00	71.54	B
ATOM	1749	N	ALA	B	98	-38.349	41.229	-36.614	1.00	73.00	B
ATOM	1750	CA	ALA	B	98	-37.248	42.128	-36.952	1.00	75.20	B
ATOM	1751	CB	ALA	B	98	-36.322	41.474	-37.970	1.00	75.82	B
ATOM	1752	C	ALA	B	98	-37.808	43.423	-37.523	1.00	76.99	B
ATOM	1753	O	ALA	B	98	-37.160	44.467	-37.448	1.00	77.06	B
ATOM	1754	N	CYS	B	99	39.015	43.337	38.088	1.00	79.24	B
ATOM	1755	CA	CYS	B	99	-39.711	44.478	-38.691	1.00	81.14	B
ATOM	1756	CB	CYS	B	99	-40.765	44.002	-39.695	1.00	81.56	B
ATOM	1757	SG	CYS	B	99	-40.126	43.247	-41.210	1.00	84.65	B
ATOM	1758	C	CYS	B	99	-40.397	45.359	-37.658	1.00	82.14	B

[0390]

ATOM	1759	O	CYS	B	99	-40.290	46.582	-37.715	1.00	82.34	B
ATOM	1760	N	VAL	B	100	41.116	44.740	36.725	1.00	83.70	B
ATOM	1761	CA	VAL	B	100	-41.814	45.493	-35.684	1.00	85.68	B
ATOM	1762	CB	VAL	B	100	-42.619	44.556	-34.740	1.00	85.07	B
ATOM	1763	CG1	VAL	B	100	-41.688	43.602	-34.020	1.00	84.36	B
ATOM	1764	CG2	VAL	B	100	-43.405	45.381	-33.741	1.00	85.62	B
ATOM	1765	C	VAL	B	100	-40.801	46.287	-34.863	1.00	87.06	B
ATOM	1766	O	VAL	B	100	-41.162	47.202	-34.115	1.00	87.20	B
ATOM	1767	N	ALA	B	101	-39.529	45.927	-35.023	1.00	88.22	B
ATOM	1768	CA	ALA	B	101	-38.434	46.582	-34.323	1.00	89.09	B
ATOM	1769	CB	ALA	B	101	-37.497	45.533	-33.730	1.00	88.54	B
ATOM	1770	C	ALA	B	101	-37.666	47.498	-35.276	1.00	89.84	B
ATOM	1771	O	ALA	B	101	-37.324	48.626	-34.925	1.00	90.61	B
ATOM	1772	N	GLY	B	102	-37.401	47.010	-36.484	1.00	90.46	B
ATOM	1773	CA	GLY	B	102	-36.678	47.808	-37.457	1.00	91.07	B
ATOM	1774	C	GLY	B	102	-37.577	48.761	-38.223	1.00	92.05	B
ATOM	1775	O	GLY	B	102	-37.266	49.135	-39.351	1.00	92.33	B
ATOM	1776	N	GLY	B	103	-38.692	49.157	-37.612	1.00	92.84	B
ATOM	1777	CA	GLY	B	103	-39.616	50.069	-38.266	1.00	92.74	B
ATOM	1778	C	GLY	B	103	-40.887	50.291	-37.465	1.00	92.62	B
ATOM	1779	O	GLY	B	103	-41.047	51.321	-36.807	1.00	92.47	B
ATOM	1780	N	ALA	B	111	-51.414	47.696	-31.869	1.00	93.96	B
ATOM	1781	CA	ALA	B	111	-51.666	47.368	-33.267	1.00	93.85	B
ATOM	1782	CB	ALA	B	111	-51.378	45.889	-33.516	1.00	92.71	B
ATOM	1783	C	ALA	B	111	-53.105	47.697	-33.661	1.00	93.95	B
ATOM	1784	O	ALA	B	111	-53.906	46.792	-33.916	1.00	94.29	B
ATOM	1785	N	GLY	B	112	-53.424	48.993	-33.708	1.00	92.98	B
ATOM	1786	CA	GLY	B	112	-54.760	49.429	-34.080	1.00	91.20	B
ATOM	1787	C	GLY	B	112	-55.854	48.615	-33.416	1.00	90.66	B
ATOM	1788	O	GLY	B	112	-56.271	48.924	-32.298	1.00	91.11	B
ATOM	1789	N	ASN	B	113	-56.328	47.575	-34.101	1.00	88.98	B
ATOM	1790	CA	ASN	B	113	-57.368	46.715	-33.546	1.00	86.63	B
ATOM	1791	CB	ASN	B	113	-58.702	46.922	-34.275	1.00	88.02	B
ATOM	1792	CG	ASN	B	113	-58.597	46.693	-35.770	1.00	88.87	B
ATOM	1793	OD1	ASN	B	113	-57.973	45.729	-36.226	1.00	88.93	B
ATOM	1794	ND2	ASN	B	113	-59.225	47.573	-36.545	1.00	89.31	B
ATOM	1795	C	ASN	B	113	-56.988	45.237	-33.586	1.00	84.10	B
ATOM	1796	O	ASN	B	113	-56.396	44.750	-34.559	1.00	82.68	B
ATOM	1797	N	ALA	B	114	-57.333	44.538	-32.507	1.00	80.69	B
ATOM	1798	CA	ALA	B	114	-57.053	43.117	-32.365	1.00	77.04	B
ATOM	1799	CB	ALA	B	114	-57.060	42.734	-30.885	1.00	74.97	B

[0391]

ATOM	1800	C	ALA B	114	-58.094	42.307	-33.129	1.00	75.04	B
ATOM	1801	O	ALA B	114	-58.167	41.092	-32.987	1.00	75.09	B
ATOM	1802	N	ASP B	115	-58.898	42.993	-33.935	1.00	73.04	B
ATOM	1803	CA	ASP B	115	-59.940	42.354	-34.739	1.00	71.39	B
ATOM	1804	CB	ASP B	115	-60.755	43.408	-35.493	1.00	75.02	B
ATOM	1805	CG	ASP B	115	-61.440	44.387	-34.573	1.00	77.51	B
ATOM	1806	OD1	ASP B	115	-61.719	45.520	-35.022	1.00	77.99	B
ATOM	1807	OD2	ASP B	115	-61.707	44.019	-33.408	1.00	80.45	B
ATOM	1808	C	ASP B	115	-59.318	41.429	-35.766	1.00	68.05	B
ATOM	1809	O	ASP B	115	-59.626	40.245	-35.834	1.00	67.22	B
ATOM	1810	N	SER B	116	-58.451	42.002	-36.585	1.00	65.47	B
ATOM	1811	CA	SER B	116	-57.775	41.259	-37.628	1.00	62.95	B
ATOM	1812	CB	SER B	116	-56.707	42.137	-38.277	1.00	63.58	B
ATOM	1813	OG	SER B	116	-57.268	43.350	-38.753	1.00	63.46	B
ATOM	1814	C	SER B	116	-57.140	39.998	-37.062	1.00	61.42	B
ATOM	1815	O	SER B	116	-57.296	38.917	-37.626	1.00	62.05	B
ATOM	1816	N	ILE B	117	-56.430	40.137	-35.946	1.00	58.31	B
ATOM	1817	CA	ILE B	117	-55.772	38.999	-35.313	1.00	54.83	B
ATOM	1818	CB	ILE B	117	-54.966	39.423	-34.076	1.00	53.03	B
ATOM	1819	CG2	ILE B	117	-54.366	38.202	-33.414	1.00	51.47	B
ATOM	1820	CG1	ILE B	117	-53.871	40.404	-34.477	1.00	52.17	B
ATOM	1821	CD1	ILE B	117	-53.280	41.161	-33.307	1.00	50.94	B
ATOM	1822	C	ILE B	117	-56.772	37.944	-34.870	1.00	54.11	B
ATOM	1823	O	ILE B	117	-56.565	36.761	-35.091	1.00	56.60	B
ATOM	1824	N	LEU B	118	-57.854	38.370	-34.235	1.00	52.88	B
ATOM	1825	CA	LEU B	118	-58.862	37.430	-33.766	1.00	50.60	B
ATOM	1826	CB	LEU B	118	-59.955	38.167	-32.984	1.00	51.65	B
ATOM	1827	CG	LEU B	118	-61.046	37.271	-32.391	1.00	54.03	B
ATOM	1828	CD1	LEU B	118	-60.591	36.760	-31.040	1.00	54.61	B
ATOM	1829	CD2	LEU B	118	-62.343	38.044	-32.249	1.00	53.11	B
ATOM	1830	C	LEU B	118	-59.470	36.716	-34.966	1.00	49.21	B
ATOM	1831	O	LEU B	118	-59.797	35.534	-34.900	1.00	47.90	B
ATOM	1832	N	ALA B	119	-59.611	37.436	-36.072	1.00	48.72	B
ATOM	1833	CA	ALA B	119	-60.183	36.852	-37.278	1.00	49.24	B
ATOM	1834	CB	ALA B	119	-60.323	37.916	-38.343	1.00	48.04	B
ATOM	1835	C	ALA B	119	-59.339	35.674	-37.793	1.00	50.65	B
ATOM	1836	O	ALA B	119	-59.884	34.667	-38.270	1.00	51.27	B
ATOM	1837	N	VAL B	120	-58.016	35.795	-37.691	1.00	49.50	B
ATOM	1838	CA	VAL B	120	-57.130	34.727	-38.130	1.00	50.37	B
ATOM	1839	CB	VAL B	120	-55.657	35.188	-38.178	1.00	49.79	B
ATOM	1840	CG1	VAL B	120	-54.746	33.979	-38.348	1.00	47.60	B

[0392]

ATOM	1841	CG2	VAL	B	120	-55.455	36.190	-39.315	1.00	47.48	B
ATOM	1842	C	VAL	B	120	-57.235	33.546	-37.170	1.00	52.26	B
ATOM	1843	O	VAL	B	120	-57.177	32.377	-37.582	1.00	51.97	B
ATOM	1844	N	LYS	B	121	-57.382	33.855	-35.883	1.00	53.62	B
ATOM	1845	CA	LYS	B	121	-57.501	32.811	-34.875	1.00	54.59	B
ATOM	1846	CB	LYS	B	121	-57.508	33.413	-33.475	1.00	54.64	B
ATOM	1847	CG	LYS	B	121	-56.148	33.911	-33.017	1.00	58.06	B
ATOM	1848	CD	LYS	B	121	-56.232	34.584	-31.650	1.00	60.35	B
ATOM	1849	CE	LYS	B	121	-54.864	35.021	-31.140	1.00	60.35	B
ATOM	1850	NZ	LYS	B	121	-53.990	33.861	-30.842	1.00	61.51	B
ATOM	1851	C	LYS	B	121	-58.769	32.005	-35.108	1.00	55.58	B
ATOM	1852	O	LYS	B	121	-58.744	30.780	-35.065	1.00	55.57	B
ATOM	1853	N	LYS	B	122	-59.876	32.689	-35.378	1.00	56.77	B
ATOM	1854	CA	LYS	B	122	-61.140	31.997	-35.618	1.00	58.18	B
ATOM	1855	CB	LYS	B	122	-62.275	33.014	-35.811	1.00	60.88	B
ATOM	1856	CG	LYS	B	122	-62.628	33.807	-34.545	1.00	63.85	B
ATOM	1857	CD	LYS	B	122	-63.785	34.770	-34.784	1.00	67.04	B
ATOM	1858	CE	LYS	B	122	-65.079	34.020	-35.089	1.00	70.23	B
ATOM	1859	NZ	LYS	B	122	-66.260	34.925	-35.259	1.00	71.84	B
ATOM	1860	C	LYS	B	122	-61.036	31.078	-36.835	1.00	57.34	B
ATOM	1861	O	LYS	B	122	-61.588	29.975	-36.846	1.00	57.39	B
ATOM	1862	N	TYR	B	123	-60.316	31.540	-37.852	1.00	55.98	B
ATOM	1863	CA	TYR	B	123	-60.117	30.774	-39.080	1.00	54.34	B
ATOM	1864	CB	TYR	B	123	-59.252	31.593	-40.050	1.00	54.18	B
ATOM	1865	CG	TYR	B	123	-58.689	30.830	-41.226	1.00	53.30	B
ATOM	1866	CD1	TYR	B	123	-59.524	30.175	-42.130	1.00	53.39	B
ATOM	1867	CE1	TYR	B	123	-59.001	29.474	-43.217	1.00	53.48	B
ATOM	1868	CD2	TYR	B	123	-57.315	30.767	-41.436	1.00	53.09	B
ATOM	1869	CE2	TYR	B	123	-56.781	30.069	-42.518	1.00	53.78	B
ATOM	1870	CZ	TYR	B	123	-57.627	29.426	-43.404	1.00	53.93	B
ATOM	1871	OH	TYR	B	123	-57.097	28.736	-44.471	1.00	52.16	B
ATOM	1872	C	TYR	B	123	-59.458	29.430	-38.773	1.00	53.07	B
ATOM	1873	O	TYR	B	123	-59.994	28.369	-39.100	1.00	51.67	B
ATOM	1874	N	PHE	B	124	-58.296	29.487	-38.133	1.00	52.86	B
ATOM	1875	CA	PHE	B	124	-57.555	28.283	-37.775	1.00	53.45	B
ATOM	1876	CB	PHE	B	124	-56.200	28.665	-37.186	1.00	50.18	B
ATOM	1877	CG	PHE	B	124	-55.177	29.018	-38.228	1.00	48.40	B
ATOM	1878	CD1	PHE	B	124	-54.460	28.019	-38.880	1.00	43.87	B
ATOM	1879	CD2	PHE	B	124	-54.958	30.345	-38.590	1.00	46.73	B
ATOM	1880	CE1	PHE	B	124	-53.553	28.327	-39.865	1.00	41.12	B
ATOM	1881	CE2	PHE	B	124	-54.040	30.659	-39.587	1.00	44.49	B

[0393]

ATOM	1882	CZ	PHE	B	124	-53.338	29.641	-40.223	1.00	41.38	B
ATOM	1883	C	PHE	B	124	-58.336	27.440	-36.796	1.00	55.05	B
ATOM	1884	O	PHE	B	124	-58.134	26.234	-36.695	1.00	54.37	B
ATOM	1885	N	GLN	B	125	-59.238	28.094	-36.076	1.00	59.25	B
ATOM	1886	CA	GLN	B	125	-60.081	27.421	-35.106	1.00	60.57	B
ATOM	1887	CB	GLN	B	125	-60.883	28.445	-34.307	1.00	64.50	B
ATOM	1888	CG	GLN	B	125	-61.759	27.839	-33.227	1.00	70.78	B
ATOM	1889	CD	GLN	B	125	-60.960	27.038	-32.212	1.00	74.51	B
ATOM	1890	OE1	GLN	B	125	-60.071	27.575	-31.540	1.00	76.71	B
ATOM	1891	NE2	GLN	B	125	61.272	25.744	32.095	1.00	75.37	B
ATOM	1892	C	GLN	B	125	-61.014	26.525	-35.894	1.00	59.74	B
ATOM	1893	O	GLN	B	125	-61.124	25.336	-35.608	1.00	60.48	B
ATOM	1894	N	ARG	B	126	-61.672	27.096	-36.901	1.00	58.55	B
ATOM	1895	CA	ARG	B	126	-62.591	26.332	-37.740	1.00	58.45	B
ATOM	1896	CB	ARG	B	126	-63.192	27.230	-38.819	1.00	58.22	B
ATOM	1897	CG	ARG	B	126	-64.322	28.135	-38.334	1.00	56.82	B
ATOM	1898	CD	ARG	B	126	-64.632	29.227	-39.348	1.00	55.96	B
ATOM	1899	NE	ARG	B	126	-64.100	30.523	-38.925	1.00	56.75	B
ATOM	1900	CZ	ARG	B	126	-63.490	31.379	-39.738	1.00	57.05	B
ATOM	1901	NH1	ARG	B	126	-63.333	31.072	-41.013	1.00	56.86	B
ATOM	1902	NH2	ARG	B	126	-63.039	32.541	-39.282	1.00	57.49	B
ATOM	1903	C	ARG	B	126	-61.874	25.151	-38.384	1.00	59.08	B
ATOM	1904	O	ARG	B	126	-62.406	24.043	-38.425	1.00	58.89	B
ATOM	1905	N	ILE	B	127	-60.667	25.396	-38.888	1.00	59.70	B
ATOM	1906	CA	ILE	B	127	-59.862	24.351	-39.514	1.00	59.95	B
ATOM	1907	CB	ILE	B	127	-58.472	24.891	-39.914	1.00	59.73	B
ATOM	1908	CG2	ILE	B	127	-57.508	23.745	-40.190	1.00	57.13	B
ATOM	1909	CG1	ILE	B	127	-58.609	25.809	-41.126	1.00	60.37	B
ATOM	1910	CD1	ILE	B	127	-57.338	26.563	-41.468	1.00	62.06	B
ATOM	1911	C	ILE	B	127	-59.675	23.199	-38.538	1.00	60.89	B
ATOM	1912	O	ILE	B	127	-59.904	22.041	-38.884	1.00	60.80	B
ATOM	1913	N	THR	B	128	-59.264	23.543	-37.319	1.00	61.84	B
ATOM	1914	CA	THR	B	128	-59.012	22.583	-36.241	1.00	63.43	B
ATOM	1915	CB	THR	B	128	-58.598	23.320	-34.940	1.00	64.67	B
ATOM	1916	OG1	THR	B	128	-57.481	24.172	-35.212	1.00	67.07	B
ATOM	1917	CG2	THR	B	128	-58.204	22.331	-33.853	1.00	65.28	B
ATOM	1918	C	THR	B	128	-60.209	21.690	-35.918	1.00	63.22	B
ATOM	1919	O	THR	B	128	-60.045	20.515	-35.585	1.00	61.95	B
ATOM	1920	N	LEU	B	129	-61.407	22.256	-36.008	1.00	64.24	B
ATOM	1921	CA	LEU	B	129	-62.630	21.524	-35.716	1.00	66.29	B
ATOM	1922	CB	LEU	B	129	-63.771	22.505	-35.454	1.00	66.59	B

[0394]

ATOM	1923	CG	LEU	B	129	-64.722	22.138	-34.313	1.00	67.84	B
ATOM	1924	CD1	LEU	B	129	-65.736	23.255	-34.140	1.00	67.06	B
ATOM	1925	CD2	LEU	B	129	-65.409	20.796	-34.595	1.00	67.62	B
ATOM	1926	C	LEU	B	129	-62.986	20.619	-36.886	1.00	68.37	B
ATOM	1927	O	LEU	B	129	-63.672	19.613	-36.720	1.00	70.05	B
ATOM	1928	N	TYR	B	130	-62.530	20.994	-38.077	1.00	69.17	B
ATOM	1929	CA	TYR	B	130	-62.780	20.208	-39.273	1.00	68.74	B
ATOM	1930	CB	TYR	B	130	-62.296	20.973	-40.507	1.00	69.94	B
ATOM	1931	CG	TYR	B	130	62.397	20.200	41.803	1.00	71.43	B
ATOM	1932	CD1	TYR	B	130	-63.627	19.990	-42.425	1.00	71.95	B
ATOM	1933	CE1	TYR	B	130	-63.719	19.273	-43.624	1.00	72.25	B
ATOM	1934	CD2	TYR	B	130	-61.258	19.671	-42.409	1.00	72.21	B
ATOM	1935	CE2	TYR	B	130	-61.340	18.950	-43.607	1.00	72.56	B
ATOM	1936	CZ	TYR	B	130	-62.571	18.756	-44.207	1.00	72.07	B
ATOM	1937	OH	TYR	B	130	-62.649	18.044	-45.383	1.00	71.77	B
ATOM	1938	C	TYR	B	130	-61.996	18.911	-39.115	1.00	69.00	B
ATOM	1939	O	TYR	B	130	-62.556	17.821	-39.175	1.00	68.44	B
ATOM	1940	N	LEU	B	131	-60.691	19.044	-38.896	1.00	68.64	B
ATOM	1941	CA	LEU	B	131	-59.821	17.890	-38.724	1.00	68.04	B
ATOM	1942	CB	LEU	B	131	-58.422	18.345	-38.310	1.00	66.02	B
ATOM	1943	CG	LEU	B	131	-57.471	18.856	-39.391	1.00	65.04	B
ATOM	1944	CD1	LEU	B	131	-56.264	19.481	-38.719	1.00	63.94	B
ATOM	1945	CD2	LEU	B	131	-57.043	17.716	-40.313	1.00	63.38	B
ATOM	1946	C	LEU	B	131	-60.347	16.891	-37.698	1.00	68.93	B
ATOM	1947	O	LEU	B	131	-60.523	15.714	-38.006	1.00	68.61	B
ATOM	1948	N	THR	B	132	-60.594	17.363	-36.478	1.00	70.61	B
ATOM	1949	CA	THR	B	132	-61.083	16.495	-35.406	1.00	71.92	B
ATOM	1950	CB	THR	B	132	-60.841	17.131	-34.008	1.00	71.89	B
ATOM	1951	OG1	THR	B	132	-61.250	16.214	-32.987	1.00	70.43	B
ATOM	1952	CG2	THR	B	132	-61.623	18.429	-33.860	1.00	72.59	B
ATOM	1953	C	THR	B	132	-62.565	16.161	-35.562	1.00	72.74	B
ATOM	1954	O	THR	B	132	-63.170	15.549	-34.683	1.00	73.16	B
ATOM	1955	N	GLY	B	133	-63.141	16.576	-36.687	1.00	73.71	B
ATOM	1956	CA	GLY	B	133	-64.539	16.301	-36.968	1.00	73.91	B
ATOM	1957	C	GLY	B	133	-64.582	15.208	-38.019	1.00	74.32	B
ATOM	1958	O	GLY	B	133	-65.606	14.556	-38.236	1.00	74.32	B
ATOM	1959	N	LYS	B	134	-63.442	15.015	-38.676	1.00	74.07	B
ATOM	1960	CA	LYS	B	134	-63.296	14.001	-39.708	1.00	73.57	B
ATOM	1961	CB	LYS	B	134	-62.847	14.629	-41.028	1.00	72.93	B
ATOM	1962	CG	LYS	B	134	-63.976	14.926	-42.004	1.00	73.33	B
ATOM	1963	CD	LYS	B	134	-64.905	16.035	-41.525	1.00	74.01	B

[0395]

ATOM	1964	CE	LYS	B	134	-65.972	16.349	-42.583	1.00	74.15	B
ATOM	1965	NZ	LYS	B	134	-66.745	17.600	-42.317	1.00	72.79	B
ATOM	1966	C	LYS	B	134	-62.282	12.962	-39.262	1.00	73.93	B
ATOM	1967	O	LYS	B	134	-61.676	12.278	-40.082	1.00	72.76	B
ATOM	1968	N	LYS	B	135	-62.093	12.867	-37.951	1.00	75.07	B
ATOM	1969	CA	LYS	B	135	-61.184	11.890	-37.387	1.00	76.77	B
ATOM	1970	CB	LYS	B	135	-61.808	10.496	-37.485	1.00	77.37	B
ATOM	1971	CG	LYS	B	135	-63.245	10.428	-36.990	1.00	78.83	B
ATOM	1972	CD	LYS	B	135	-63.856	9.057	-37.231	1.00	81.28	B
ATOM	1973	CE	LYS	B	135	-63.278	8.000	-36.295	1.00	83.54	B
ATOM	1974	NZ	LYS	B	135	-63.708	8.200	-34.876	1.00	84.34	B
ATOM	1975	C	LYS	B	135	-59.773	11.878	-37.967	1.00	77.31	B
ATOM	1976	O	LYS	B	135	-59.174	10.815	-38.135	1.00	78.04	B
ATOM	1977	N	TYR	B	136	-59.246	13.056	-38.283	1.00	77.23	B
ATOM	1978	CA	TYR	B	136	-57.902	13.181	-38.845	1.00	76.63	B
ATOM	1979	CB	TYR	B	136	-56.861	12.989	-37.748	1.00	78.09	B
ATOM	1980	CG	TYR	B	136	-57.053	13.907	-36.564	1.00	82.10	B
ATOM	1981	CD1	TYR	B	136	-58.076	13.685	-35.638	1.00	83.03	B
ATOM	1982	CE1	TYR	B	136	-58.244	14.522	-34.529	1.00	84.37	B
ATOM	1983	CD2	TYR	B	136	-56.204	14.992	-36.359	1.00	83.46	B
ATOM	1984	CE2	TYR	B	136	-56.362	15.837	-35.255	1.00	85.30	B
ATOM	1985	CZ	TYR	B	136	-57.382	15.596	-34.341	1.00	85.81	B
ATOM	1986	OH	TYR	B	136	-57.524	16.419	-33.237	1.00	85.88	B
ATOM	1987	C	TYR	B	136	-57.615	12.202	-39.980	1.00	75.70	B
ATOM	1988	O	TYR	B	136	-56.528	11.625	-40.057	1.00	74.43	B
ATOM	1989	N	SER	B	137	-58.592	12.039	-40.867	1.00	75.24	B
ATOM	1990	CA	SER	B	137	-58.477	11.131	-42.001	1.00	74.25	B
ATOM	1991	CB	SER	B	137	-59.860	10.845	-42.580	1.00	73.68	B
ATOM	1992	OG	SER	B	137	-60.451	12.033	-43.072	1.00	73.31	B
ATOM	1993	C	SER	B	137	-57.578	11.668	-43.106	1.00	74.57	B
ATOM	1994	O	SER	B	137	-57.476	12.880	-43.312	1.00	73.85	B
ATOM	1995	N	PRO	B	138	-56.921	10.758	-43.842	1.00	74.56	B
ATOM	1996	CD	PRO	B	138	-56.984	9.296	-43.668	1.00	74.19	B
ATOM	1997	CA	PRO	B	138	-56.021	11.103	-44.940	1.00	74.13	B
ATOM	1998	CB	PRO	B	138	-55.832	9.771	-45.643	1.00	73.66	B
ATOM	1999	CG	PRO	B	138	-55.810	8.822	-44.486	1.00	73.91	B
ATOM	2000	C	PRO	B	138	-56.579	12.177	-45.859	1.00	74.15	B
ATOM	2001	O	PRO	B	138	-55.832	13.016	-46.362	1.00	74.48	B
ATOM	2002	N	CYS	B	139	-57.887	12.156	-46.081	1.00	74.19	B
ATOM	2003	CA	CYS	B	139	-58.488	13.163	-46.943	1.00	75.46	B
ATOM	2004	C	CYS	B	139	-58.702	14.457	-46.178	1.00	74.04	B

[0396]

ATOM	2005	O	CYS	B	139	-58.472	15.545	-46.705	1.00	73.77	B
ATOM	2006	CB	CYS	B	139	59.814	12.665	47.538	1.00	79.16	B
ATOM	2007	SG	CYS	B	139	-59.600	11.373	-48.809	1.00	82.68	B
ATOM	2008	N	ALA	B	140	-59.136	14.342	-44.930	1.00	72.55	B
ATOM	2009	CA	ALA	B	140	-59.346	15.529	-44.115	1.00	71.12	B
ATOM	2010	CB	ALA	B	140	-59.704	15.128	-42.704	1.00	71.98	B
ATOM	2011	C	ALA	B	140	-58.063	16.364	-44.117	1.00	70.40	B
ATOM	2012	O	ALA	B	140	-58.104	17.576	-44.354	1.00	70.21	B
ATOM	2013	N	TRP	B	141	-56.929	15.706	-43.862	1.00	68.06	B
ATOM	2014	CA	TRP	B	141	-55.630	16.379	-43.839	1.00	66.09	B
ATOM	2015	CB	TRP	B	141	-54.511	15.405	-43.429	1.00	65.31	B
ATOM	2016	CG	TRP	B	141	-54.188	15.447	-41.954	1.00	64.66	B
ATOM	2017	CD2	TRP	B	141	-53.698	16.570	-41.215	1.00	63.91	B
ATOM	2018	CE2	TRP	B	141	-53.587	16.171	-39.868	1.00	63.61	B
ATOM	2019	CE3	TRP	B	141	-53.333	17.879	-41.564	1.00	63.30	B
ATOM	2020	CD1	TRP	B	141	-54.351	14.438	-41.046	1.00	64.31	B
ATOM	2021	NE1	TRP	B	141	-53.995	14.864	-39.793	1.00	63.47	B
ATOM	2022	CZ2	TRP	B	141	-53.140	17.031	-38.864	1.00	63.01	B
ATOM	2023	CZ3	TRP	B	141	-52.887	18.735	-40.566	1.00	63.15	B
ATOM	2024	CH2	TRP	B	141	-52.792	18.305	-39.231	1.00	62.58	B
ATOM	2025	C	TRP	B	141	-55.293	16.999	-45.190	1.00	65.08	B
ATOM	2026	O	TRP	B	141	-54.775	18.118	-45.263	1.00	64.05	B
ATOM	2027	N	GLU	B	142	-55.592	16.268	-46.259	1.00	63.17	B
ATOM	2028	CA	GLU	B	142	-55.324	16.750	-47.603	1.00	60.88	B
ATOM	2029	CB	GLU	B	142	-55.801	15.725	-48.635	1.00	59.86	B
ATOM	2030	CG	GLU	B	142	-55.595	16.126	-50.094	1.00	58.69	B
ATOM	2031	CD	GLU	B	142	-54.176	16.583	-50.414	1.00	57.82	B
ATOM	2032	OE1	GLU	B	142	-53.198	15.912	-50.004	1.00	58.06	B
ATOM	2033	OE2	GLU	B	142	-54.045	17.617	-51.096	1.00	54.99	B
ATOM	2034	C	GLU	B	142	-56.005	18.092	-47.825	1.00	60.14	B
ATOM	2035	O	GLU	B	142	-55.367	19.042	-48.265	1.00	61.06	B
ATOM	2036	N	VAL	B	143	-57.288	18.184	-47.505	1.00	58.83	B
ATOM	2037	CA	VAL	B	143	-58.006	19.437	-47.692	1.00	60.46	B
ATOM	2038	CB	VAL	B	143	-59.473	19.312	-47.217	1.00	63.38	B
ATOM	2039	CG1	VAL	B	143	-60.189	20.652	-47.353	1.00	64.93	B
ATOM	2040	CG2	VAL	B	143	-60.194	18.259	-48.044	1.00	62.82	B
ATOM	2041	C	VAL	B	143	-57.324	20.584	-46.937	1.00	60.05	B
ATOM	2042	O	VAL	B	143	-57.199	21.703	-47.453	1.00	60.09	B
ATOM	2043	N	VAL	B	144	-56.881	20.301	-45.716	1.00	58.84	B
ATOM	2044	CA	VAL	B	144	-56.207	21.307	-44.905	1.00	56.80	B
ATOM	2045	CB	VAL	B	144	-55.901	20.779	-43.475	1.00	56.37	B

[0397]

ATOM	2046	CG1	VAL	B	144	-54.933	21.720	-42.756	1.00	53.83	B
ATOM	2047	CG2	VAL	B	144	-57.195	20.655	-42.688	1.00	53.78	B
ATOM	2048	C	VAL	B	144	-54.907	21.723	-45.570	1.00	55.71	B
ATOM	2049	O	VAL	B	144	-54.580	22.907	-45.619	1.00	56.30	B
ATOM	2050	N	ARG	B	145	-54.166	20.748	-46.083	1.00	54.57	B
ATOM	2051	CA	ARG	B	145	-52.904	21.039	-46.746	1.00	53.98	B
ATOM	2052	CB	ARG	B	145	-52.290	19.755	-47.301	1.00	54.48	B
ATOM	2053	CG	ARG	B	145	-50.776	19.805	-47.398	1.00	57.53	B
ATOM	2054	CD	ARG	B	145	-50.189	18.656	-48.226	1.00	59.32	B
ATOM	2055	NE	ARG	B	145	50.007	19.028	49.627	1.00	60.85	B
ATOM	2056	CZ	ARG	B	145	-51.000	19.146	-50.497	1.00	61.21	B
ATOM	2057	NH1	ARG	B	145	-52.245	18.912	-50.113	1.00	63.40	B
ATOM	2058	NH2	ARG	B	145	-50.750	19.516	-51.741	1.00	61.96	B
ATOM	2059	C	ARG	B	145	-53.163	22.034	-47.884	1.00	53.44	B
ATOM	2060	O	ARG	B	145	-52.508	23.072	-47.982	1.00	51.98	B
ATOM	2061	N	ALA	B	146	-54.141	21.724	-48.729	1.00	52.37	B
ATOM	2062	CA	ALA	B	146	-54.474	22.596	-49.844	1.00	52.73	B
ATOM	2063	CB	ALA	B	146	-55.476	21.927	-50.752	1.00	53.23	B
ATOM	2064	C	ALA	B	146	-55.013	23.937	-49.375	1.00	52.70	B
ATOM	2065	O	ALA	B	146	-54.678	24.964	-49.964	1.00	53.35	B
ATOM	2066	N	GLU	B	147	-55.841	23.937	-48.328	1.00	52.05	B
ATOM	2067	CA	GLU	B	147	-56.401	25.191	-47.799	1.00	51.29	B
ATOM	2068	CB	GLU	B	147	-57.351	24.913	-46.626	1.00	52.80	B
ATOM	2069	CG	GLU	B	147	-57.846	26.161	-45.865	1.00	56.59	B
ATOM	2070	CD	GLU	B	147	-58.780	27.066	-46.685	1.00	60.42	B
ATOM	2071	OE1	GLU	B	147	-59.760	26.554	-47.274	1.00	63.21	B
ATOM	2072	OE2	GLU	B	147	-58.546	28.294	-46.732	1.00	61.56	B
ATOM	2073	C	GLU	B	147	-55.295	26.129	-47.325	1.00	50.23	B
ATOM	2074	O	GLU	B	147	-55.338	27.332	-47.575	1.00	48.90	B
ATOM	2075	N	ILE	B	148	-54.308	25.561	-46.638	1.00	49.88	B
ATOM	2076	CA	ILE	B	148	-53.187	26.320	-46.099	1.00	48.21	B
ATOM	2077	CB	ILE	B	148	-52.368	25.443	-45.110	1.00	47.14	B
ATOM	2078	CG2	ILE	B	148	-51.030	26.118	-44.755	1.00	44.12	B
ATOM	2079	CG1	ILE	B	148	-53.223	25.162	-43.870	1.00	44.09	B
ATOM	2080	CD1	ILE	B	148	-53.734	26.429	-43.164	1.00	42.93	B
ATOM	2081	C	ILE	B	148	-52.292	26.883	-47.196	1.00	48.42	B
ATOM	2082	O	ILE	B	148	-51.653	27.925	-47.014	1.00	47.29	B
ATOM	2083	N	MET	B	149	-52.243	26.199	-48.335	1.00	49.13	B
ATOM	2084	CA	MET	B	149	-51.442	26.686	-49.452	1.00	51.23	B
ATOM	2085	CB	MET	B	149	-51.230	25.600	-50.494	1.00	51.00	B
ATOM	2086	CG	MET	B	149	-49.910	24.895	-50.350	1.00	53.30	B

[0398]

ATOM	2087	SD	MET	B	149	-49.527	23.955	-51.813	1.00	56.01	B
ATOM	2088	CE	MET	B	149	-50.453	22.505	-51.485	1.00	54.85	B
ATOM	2089	C	MET	B	149	-52.176	27.855	-50.082	1.00	51.95	B
ATOM	2090	O	MET	B	149	-51.568	28.851	-50.492	1.00	52.45	B
ATOM	2091	N	ARG	B	150	-53.495	27.724	-50.150	1.00	51.47	B
ATOM	2092	CA	ARG	B	150	-54.333	28.767	-50.707	1.00	52.51	B
ATOM	2093	CB	ARG	B	150	-55.790	28.312	-50.658	1.00	55.92	B
ATOM	2094	CG	ARG	B	150	-56.784	29.125	-51.454	1.00	60.87	B
ATOM	2095	CD	ARG	B	150	-58.038	28.271	-51.662	1.00	67.39	B
ATOM	2096	NE	ARG	B	150	-59.207	29.025	-52.117	1.00	73.67	B
ATOM	2097	CZ	ARG	B	150	-59.231	29.827	-53.180	1.00	76.78	B
ATOM	2098	NH1	ARG	B	150	-58.140	30.001	-53.922	1.00	78.58	B
ATOM	2099	NH2	ARG	B	150	-60.354	30.456	-53.506	1.00	77.37	B
ATOM	2100	C	ARG	B	150	-54.109	30.009	-49.851	1.00	51.57	B
ATOM	2101	O	ARG	B	150	-53.689	31.046	-50.355	1.00	52.44	B
ATOM	2102	N	SER	B	151	-54.354	29.887	-48.549	1.00	50.14	B
ATOM	2103	CA	SER	B	151	-54.168	30.999	-47.633	1.00	49.46	B
ATOM	2104	CB	SER	B	151	-54.458	30.559	-46.207	1.00	48.27	B
ATOM	2105	OG	SER	B	151	-55.742	29.986	-46.112	1.00	48.71	B
ATOM	2106	C	SER	B	151	-52.760	31.574	-47.705	1.00	50.79	B
ATOM	2107	O	SER	B	151	-52.584	32.791	-47.687	1.00	50.33	B
ATOM	2108	N	PHE	B	152	-51.749	30.716	-47.778	1.00	52.18	B
ATOM	2109	CA	PHE	B	152	-50.380	31.225	-47.861	1.00	55.34	B
ATOM	2110	CB	PHE	B	152	-49.365	30.087	-47.739	1.00	55.53	B
ATOM	2111	CG	PHE	B	152	-48.768	29.954	-46.366	1.00	54.12	B
ATOM	2112	CD1	PHE	B	152	-49.502	29.406	-45.320	1.00	54.49	B
ATOM	2113	CD2	PHE	B	152	-47.476	30.391	-46.114	1.00	53.65	B
ATOM	2114	CE1	PHE	B	152	-48.954	29.297	-44.039	1.00	53.70	B
ATOM	2115	CE2	PHE	B	152	-46.925	30.286	-44.834	1.00	55.29	B
ATOM	2116	CZ	PHE	B	152	-47.668	29.737	-43.799	1.00	53.15	B
ATOM	2117	C	PHE	B	152	-50.095	32.024	-49.145	1.00	55.94	B
ATOM	2118	O	PHE	B	152	-49.423	33.062	-49.115	1.00	54.62	B
ATOM	2119	N	ALA	B	153	-50.603	31.541	-50.271	1.00	57.38	B
ATOM	2120	CA	ALA	B	153	-50.381	32.238	-51.526	1.00	59.97	B
ATOM	2121	CB	ALA	B	153	-50.910	31.408	-52.700	1.00	59.69	B
ATOM	2122	C	ALA	B	153	-51.083	33.587	-51.460	1.00	61.25	B
ATOM	2123	O	ALA	B	153	-50.514	34.607	-51.841	1.00	62.94	B
ATOM	2124	N	LEU	B	154	-52.312	33.588	-50.953	1.00	62.12	B
ATOM	2125	CA	LEU	B	154	-53.112	34.804	-50.833	1.00	63.13	B
ATOM	2126	CB	LEU	B	154	-54.510	34.437	-50.340	1.00	60.76	B
ATOM	2127	CG	LEU	B	154	-55.360	33.639	-51.331	1.00	59.42	B

[0399]

ATOM	2128	CD1	LEU	B	154	-56.627	33.136	-50.660	1.00	58.68	B
ATOM	2129	CD2	LEU	B	154	-55.698	34.523	-52.513	1.00	57.64	B
ATOM	2130	C	LEU	B	154	-52.518	35.899	-49.932	1.00	65.86	B
ATOM	2131	O	LEU	B	154	-52.951	37.052	-49.982	1.00	65.99	B
ATOM	2132	N	SER	B	155	-51.525	35.546	-49.121	1.00	68.63	B
ATOM	2133	CA	SER	B	155	-50.899	36.509	-48.219	1.00	71.66	B
ATOM	2134	CB	SER	B	155	-50.675	35.871	-46.845	1.00	71.59	B
ATOM	2135	OG	SER	B	155	-49.726	34.820	-46.920	1.00	71.04	B
ATOM	2136	C	SER	B	155	49.562	37.032	-48.750	1.00	74.34	B
ATOM	2137	O	SER	B	155	-48.873	37.802	-48.071	1.00	74.13	B
ATOM	2138	N	THR	B	156	-49.193	36.611	-49.958	1.00	76.74	B
ATOM	2139	CA	THR	B	156	-47.930	37.037	-50.556	1.00	78.25	B
ATOM	2140	CB	THR	B	156	-47.659	36.302	-51.909	1.00	78.41	B
ATOM	2141	OG1	THR	B	156	-48.703	36.602	-52.847	1.00	78.59	B
ATOM	2142	CG2	THR	B	156	-47.600	34.791	-51.697	1.00	77.83	B
ATOM	2143	C	THR	B	156	-47.930	38.547	-50.784	1.00	78.96	B
ATOM	2144	O	THR	B	156	-46.955	39.233	-50.479	1.00	77.97	B
ATOM	2145	N	ASN	B	157	-49.035	39.062	-51.313	1.00	80.60	B
ATOM	2146	CA	ASN	B	157	-49.146	40.489	-51.576	1.00	82.39	B
ATOM	2147	CB	ASN	B	157	-50.574	40.847	-52.011	1.00	83.54	B
ATOM	2148	CG	ASN	B	157	-50.923	40.286	-53.382	1.00	85.98	B
ATOM	2149	OD1	ASN	B	157	-50.166	40.449	-54.344	1.00	86.88	B
ATOM	2150	ND2	ASN	B	157	-52.075	39.628	-53.481	1.00	87.40	B
ATOM	2151	C	ASN	B	157	-48.752	41.307	-50.351	1.00	82.41	B
ATOM	2152	O	ASN	B	157	-48.015	42.290	-50.459	1.00	83.08	B
ATOM	2153	N	LEU	B	158	-49.234	40.889	-49.185	1.00	81.77	B
ATOM	2154	CA	LEU	B	158	-48.936	41.585	-47.941	1.00	80.56	B
ATOM	2155	CB	LEU	B	158	-49.732	40.974	-46.785	1.00	80.09	B
ATOM	2156	CG	LEU	B	158	-50.412	41.950	-45.821	1.00	79.10	B
ATOM	2157	CD1	LEU	B	158	-51.452	42.765	-46.569	1.00	79.09	B
ATOM	2158	CD2	LEU	B	158	-51.078	41.183	-44.702	1.00	79.49	B
ATOM	2159	C	LEU	B	158	-47.447	41.501	-47.647	1.00	80.15	B
ATOM	2160	O	LEU	B	158	-46.772	42.520	-47.568	1.00	80.43	B
ATOM	2161	N	GLN	B	159	-46.935	40.286	-47.494	1.00	80.14	B
ATOM	2162	CA	GLN	B	159	-45.519	40.095	-47.210	1.00	81.12	B
ATOM	2163	CB	GLN	B	159	-45.171	38.603	-47.275	1.00	81.69	B
ATOM	2164	CG	GLN	B	159	-45.683	37.807	-46.067	1.00	83.74	B
ATOM	2165	CD	GLN	B	159	-45.782	36.306	-46.320	1.00	84.02	B
ATOM	2166	OE1	GLN	B	159	-46.586	35.853	-47.141	1.00	84.95	B
ATOM	2167	NE2	GLN	B	159	-44.969	35.531	-45.611	1.00	81.86	B
ATOM	2168	C	GLN	B	159	-44.662	40.899	-48.189	1.00	81.34	B

[0400]

ATOM	2169	O	GLN	B	159	-43. 627	41. 459	-47. 813	1. 00	80. 91	B
ATOM	2170	N	GLY	B	160	45. 115	40. 973	49. 438	1. 00	81. 50	B
ATOM	2171	CA	GLY	B	160	-44. 389	41. 716	-50. 453	1. 00	82. 03	B
ATOM	2172	C	GLY	B	160	-44. 444	43. 224	-50. 261	1. 00	82. 52	B
ATOM	2173	O	GLY	B	160	-43. 401	43. 875	-50. 197	1. 00	83. 21	B
ATOM	2174	N	ALA	B	161	-45. 652	43. 783	-50. 174	1. 00	82. 63	B
ATOM	2175	CA	ALA	B	161	-45. 832	45. 225	-49. 989	1. 00	82. 61	B
ATOM	2176	CB	ALA	B	161	-47. 318	45. 575	-49. 991	1. 00	81. 89	B
ATOM	2177	C	ALA	B	161	-45. 193	45. 672	-48. 681	1. 00	82. 81	B
ATOM	2178	O	ALA	B	161	-44. 989	46. 865	-48. 444	1. 00	82. 18	B
ATOM	2179	N	LEU	B	162	-44. 892	44. 691	-47. 836	1. 00	83. 61	B
ATOM	2180	CA	LEU	B	162	-44. 262	44. 918	-46. 542	1. 00	83. 73	B
ATOM	2181	CB	LEU	B	162	-44. 569	43. 741	-45. 608	1. 00	81. 75	B
ATOM	2182	CG	LEU	B	162	-44. 375	43. 877	-44. 097	1. 00	80. 23	B
ATOM	2183	CD1	LEU	B	162	-44. 889	42. 617	-43. 433	1. 00	79. 72	B
ATOM	2184	CD2	LEU	B	162	-42. 912	44. 096	-43. 755	1. 00	80. 03	B
ATOM	2185	C	LEU	B	162	-42. 760	45. 014	-46. 802	1. 00	84. 64	B
ATOM	2186	O	LEU	B	162	-42. 053	45. 804	-46. 167	1. 00	84. 99	B
ATOM	2187	N	GLY	B	163	-42. 288	44. 206	-47. 752	1. 00	84. 65	B
ATOM	2188	CA	GLY	B	163	-40. 881	44. 207	-48. 107	1. 00	84. 77	B
ATOM	2189	C	GLY	B	163	-40. 469	45. 480	-48. 828	1. 00	85. 10	B
ATOM	2190	O	GLY	B	163	-39. 592	46. 201	-48. 300	1. 00	84. 53	B
ATOM	2191	OXT	GLY	B	163	-41. 021	45. 762	-49. 918	1. 00	84. 32	B
ATOM	2192	S	CXS	\$1001		-37. 007	7. 286	-12. 909	1. 00	89. 60	\$
ATOM	2193	01	CXS	\$1001		-37. 722	7. 642	-11. 758	1. 00	90. 92	\$
ATOM	2194	02	CXS	\$1001		-37. 206	7. 283	-14. 330	1. 00	90. 52	\$
ATOM	2195	03	CXS	\$1001		-35. 476	7. 404	-12. 678	1. 00	90. 21	\$
ATOM	2196	C1	CXS	\$1001		-36. 878	9. 113	-13. 140	1. 00	86. 35	\$
ATOM	2197	C2	CXS	\$1001		-38. 280	9. 714	-13. 449	1. 00	82. 21	\$
ATOM	2198	C3	CXS	\$1001		-38. 308	11. 211	-13. 660	1. 00	78. 87	\$
ATOM	2199	N	CXS	\$1001		-39. 730	11. 610	-13. 907	1. 00	74. 83	\$
ATOM	2200	C4	CXS	\$1001		-39. 806	13. 069	-14. 118	1. 00	72. 04	\$
ATOM	2201	C5	CXS	\$1001		-38. 946	13. 813	-13. 094	1. 00	71. 28	\$
ATOM	2202	C6	CXS	\$1001		-38. 989	15. 336	-13. 308	1. 00	70. 38	\$
ATOM	2203	C7	CXS	\$1001		-38. 608	15. 704	-14. 767	1. 00	70. 92	\$
ATOM	2204	C8	CXS	\$1001		-39. 501	14. 945	-15. 785	1. 00	69. 52	\$
ATOM	2205	C9	CXS	\$1001		-39. 379	13. 417	-15. 567	1. 00	71. 02	\$
ATOM	2206	S	CXS	\$1002		-33. 172	31. 213	-33. 664	1. 00	59. 12	\$
ATOM	2207	01	CXS	\$1002		-33. 303	31. 719	-34. 982	1. 00	61. 00	\$
ATOM	2208	02	CXS	\$1002		-31. 915	30. 813	-33. 130	1. 00	59. 84	\$
ATOM	2209	03	CXS	\$1002		-33. 679	32. 294	-32. 738	1. 00	61. 33	\$

[0401]

ATOM	2210	C1	CXS	\$1002	-34.407	29.954	-33.375	1.00	56.21	\$	
ATOM	2211	C2	CXS	\$1002	-34.146	28.753	-34.253	1.00	51.82	\$	
ATOM	2212	C3	CXS	\$1002	-35.236	27.757	-33.951	1.00	52.23	\$	
ATOM	2213	N	CXS	\$1002	-35.098	26.561	-34.782	1.00	53.07	\$	
ATOM	2214	C4	CXS	\$1002	-36.180	25.616	-34.422	1.00	50.12	\$	
ATOM	2215	C5	CXS	\$1002	-37.574	26.289	-34.439	1.00	47.85	\$	
ATOM	2216	C6	CXS	\$1002	-38.645	25.266	-34.045	1.00	47.93	\$	
ATOM	2217	C7	CXS	\$1002	-38.644	24.095	-35.046	1.00	49.65	\$	
ATOM	2218	C8	CXS	\$1002	-37.263	23.410	-35.077	1.00	49.27	\$	
ATOM	2219	C9	CXS	\$1002	-36.157	24.435	-35.413	1.00	50.51	\$	
ATOM	2220	O	HOH	S	1	-55.089	30.721	-29.788	1.00	42.32	S
ATOM	2221	O	HOH	S	2	-51.354	16.117	-54.214	1.00	66.49	S
ATOM	2222	O	HOH	S	3	-35.292	43.228	-45.412	1.00	70.66	S
ATOM	2223	O	HOH	S	6	-36.194	33.341	-31.023	1.00	62.49	S
ATOM	2224	O	HOH	S	8	42.460	34.031	31.211	1.00	52.51	S
ATOM	2225	O	HOH	S	11	-51.117	14.500	-24.316	1.00	63.19	S
ATOM	2226	O	HOH	S	13	-34.186	35.241	-31.749	1.00	69.73	S
ATOM	2227	O	HOH	S	14	-46.886	23.354	-15.063	1.00	62.91	S
ATOM	2228	O	HOH	S	15	-67.379	16.745	-38.051	1.00	74.92	S
ATOM	2229	O	HOH	S	16	-48.149	52.600	-41.809	1.00	65.55	S
ATOM	2230	O	HOH	S	20	-37.533	46.814	-44.158	1.00	63.62	S
ATOM	2231	O	HOH	S	23	-26.090	20.564	-40.954	1.00	64.92	S
ATOM	2232	O	HOH	S	33	-66.641	27.143	-35.990	1.00	64.70	S
ATOM	2233	O	HOH	S	34	-34.278	43.389	-42.980	1.00	66.36	S
ATOM	2234	O	HOH	S	35	-40.575	14.233	-23.786	1.00	68.23	S
ATOM	2235	O	HOH	S	36	-26.941	28.813	-12.491	1.00	61.13	S
ATOM	2236	O	HOH	S	37	-30.827	27.593	-14.316	1.00	59.11	S
ATOM	2237	O	HOH	S	39	-44.040	36.979	-30.178	1.00	56.62	S
ATOM	2238	O	HOH	S	40	-33.347	44.688	-11.256	1.00	77.43	S
ATOM	2239	O	HOH	S	42	-64.966	36.711	-39.384	1.00	64.46	S
ATOM	2240	O	HOH	S	43	-14.994	28.360	-34.554	1.00	79.56	S
ATOM	2241	O	HOH	S	45	58.115	31.298	30.300	1.00	73.59	S
ATOM	2242	O	HOH	S	46	-36.924	25.549	-50.937	1.00	62.92	S
ATOM	2243	O	HOH	S	49	-20.930	37.291	-14.901	1.00	62.70	S
ATOM	2244	O	HOH	S	55	-35.088	9.503	-41.169	1.00	56.66	S
ATOM	2245	O	HOH	S	58	-45.523	36.927	-10.019	1.00	53.41	S
ATOM	2246	O	HOH	S	60	-24.940	43.426	-34.908	1.00	64.11	S
ATOM	2247	O	HOH	S	61	-43.094	16.769	-33.268	1.00	88.80	S
ATOM	2248	O	HOH	S	64	-52.392	52.632	-34.025	1.00	92.27	S
ATOM	2249	O	HOH	S	66	-14.474	29.522	-20.678	1.00	73.76	S
ATOM	2250	O	HOH	S	67	-61.923	12.568	-56.894	1.00	71.78	S

[0402]

ATOM	2251	0	HOH	S	68	-17. 930	11. 026	-27. 010	1. 00	57. 62	S
ATOM	2252	0	HOH	S	69	-26. 009	23. 821	-38. 215	1. 00	56. 83	S
ATOM	2253	0	HOH	S	70	-34. 979	17. 848	-41. 915	1. 00	57. 66	S
ATOM	2254	0	HOH	S	73	53. 375	25. 113	34. 332	1. 00	67. 17	S
ATOM	2255	0	HOH	S	78	-3. 369	14. 903	-39. 536	1. 00	76. 47	S
ATOM	2256	0	HOH	S	79	-49. 809	52. 012	-53. 024	1. 00	74. 16	S
ATOM	2257	0	HOH	S	80	-52. 873	32. 569	-23. 870	1. 00	59. 72	S
ATOM	2258	0	HOH	S	81	-69. 907	24. 040	-37. 219	1. 00	59. 30	S
ATOM	2259	0	HOH	S	82	-42. 669	56. 555	-30. 390	1. 00	65. 30	S
ATOM	2260	0	HOH	S	85	-29. 842	34. 315	-33. 948	1. 00	62. 56	S
ATOM	2261	0	HOH	S	96	-54. 795	49. 118	-60. 472	1. 00	72. 94	S
ATOM	2262	0	HOH	S	100	-16. 120	34. 824	-29. 084	1. 00	73. 72	S
ATOM	2263	0	HOH	S	103	-41. 801	10. 188	-41. 652	1. 00	59. 23	S
ATOM	2264	0	HOH	S	108	-72. 826	20. 167	-44. 484	1. 00	75. 51	S
ATOM	2265	0	HOH	S	111	-31. 210	25. 257	-37. 321	1. 00	71. 53	S
ATOM	2266	0	HOH	S	113	-35. 456	11. 432	-29. 314	1. 00	64. 29	S
ATOM	2267	0	HOH	S	114	-14. 615	14. 030	-42. 236	1. 00	64. 98	S
ATOM	2268	0	HOH	S	116	-30. 150	46. 628	-35. 936	1. 00	67. 88	S
ATOM	2269	0	HOH	S	117	-33. 711	52. 716	-21. 422	1. 00	75. 50	S
ATOM	2270	0	HOH	S	122	-42. 524	31. 582	-56. 165	1. 00	60. 35	S
ATOM	2271	0	HOH	S	124	-57. 788	19. 390	-20. 057	1. 00	80. 05	S
ATOM	2272	0	HOH	S	127	-8. 352	21. 156	-33. 703	1. 00	72. 60	S
ATOM	2273	0	HOH	S	131	-65. 658	4. 703	-48. 301	1. 00	67. 75	S
ATOM	2274	0	HOH	S	136	-31. 961	29. 091	-37. 073	1. 00	65. 98	S
ATOM	2275	0	HOH	S	144	-32. 295	17. 761	-36. 053	1. 00	61. 82	S
ATOM	2276	0	HOH	S	145	-16. 099	20. 782	-27. 246	1. 00	62. 57	S
ATOM	2277	0	HOH	S	152	-40. 098	47. 171	-61. 867	1. 00	70. 18	S
ATOM	2278	0	HOH	S	153	-16. 949	16. 723	-30. 701	1. 00	72. 82	S
ATOM	2279	0	HOH	S	154	-49. 102	54. 760	-44. 857	1. 00	74. 87	S
ATOM	2280	0	HOH	S	155	-33. 241	36. 181	-28. 893	1. 00	53. 26	S
ATOM	2281	0	HOH	S	157	-28. 846	4. 566	-28. 970	1. 00	65. 48	S
ATOM	2282	0	HOH	S	159	18. 078	6. 979	32. 388	1. 00	62. 25	S
ATOM	2283	0	HOH	S	160	-49. 927	12. 224	-25. 999	1. 00	83. 57	S
ATOM	2284	0	HOH	S	161	-35. 384	38. 748	-45. 921	1. 00	78. 38	S
ATOM	2285	0	HOH	S	164	-19. 431	9. 631	-42. 561	1. 00	83. 75	S
ATOM	2286	0	HOH	S	165	-24. 757	7. 452	-28. 428	1. 00	62. 83	S
ATOM	2287	0	HOH	S	166	-26. 095	40. 110	-19. 029	1. 00	71. 51	S
ATOM	2288	0	HOH	S	167	-33. 517	28. 875	-11. 950	1. 00	65. 15	S
ATOM	2289	0	HOH	S	169	-23. 559	26. 637	-34. 978	1. 00	69. 82	S
ATOM	2290	0	HOH	S	171	-35. 911	32. 089	-11. 426	1. 00	70. 81	S
ATOM	2291	0	HOH	S	173	-29. 541	39. 675	-27. 861	1. 00	73. 58	S

ATOM	2292	0	HOH S 174	-42. 366	9. 773	-12. 564	1. 00	75. 10	S
ATOM	2293	0	HOH S 179	-37. 615	36. 321	-6. 575	1. 00	60. 84	S
ATOM	2294	0	HOH S 185	-37. 396	54. 966	-35. 497	1. 00	66. 51	S
ATOM	2295	0	HOH S 186	-34. 811	40. 197	-42. 025	1. 00	78. 57	S
ATOM	2296	0	HOH S 189	-41. 472	38. 031	-56. 357	1. 00	76. 56	S
ATOM	2297	0	HOH S 193	-31. 145	43. 929	-38. 718	1. 00	64. 82	S
ATOM	2298	0	HOH S 197	-44. 621	37. 091	-53. 919	1. 00	74. 57	S
ATOM	2299	0	HOH S 200	-26. 601	47. 858	-27. 412	1. 00	73. 60	S
ATOM	2300	0	HOH S 204	-34. 070	22. 759	-42. 394	1. 00	64. 86	S
ATOM	2301	0	HOH S 206	-56. 104	23. 451	-54. 858	1. 00	63. 95	S
ATOM	2302	0	HOH S 207	-42. 623	14. 939	-36. 850	1. 00	58. 12	S
ATOM	2303	0	HOH S 215	-57. 916	20. 611	-53. 534	1. 00	65. 65	S
ATOM	2304	0	HOH S 217	-68. 703	19. 492	-32. 308	1. 00	66. 71	S
ATOM	2305	0	HOH S 218	-34. 288	47. 462	-17. 190	1. 00	87. 83	S
ATOM	2306	0	IIOH S 219	-47. 023	49. 480	-49. 463	1. 00	80. 36	S
ATOM	2307	0	HOH S 221	-36. 167	35. 091	-46. 526	1. 00	82. 36	S
ATOM	2308	0	HOH S 229	-5. 120	14. 056	-34. 382	1. 00	80. 88	S
ATOM	2309	0	HOH S 234	-61. 102	28. 009	-56. 501	1. 00	73. 87	S
ATOM	2310	0	HOH S 236	-50. 038	53. 208	-31. 379	1. 00	80. 66	S
ATOM	2311	0	HOH S 238	-63. 210	5. 594	-33. 656	1. 00	73. 31	S
ATOM	2312	0	HOH S 239	-18. 979	25. 474	-40. 262	1. 00	65. 13	S
ATOM	2313	0	HOH S 241	-9. 247	22. 473	-40. 473	1. 00	62. 01	S
ATOM	2314	0	HOH S 242	-23. 581	0. 874	-22. 639	1. 00	79. 48	S
ATOM	2315	0	HOH S 244	-37. 921	9. 795	-41. 267	1. 00	71. 07	S
ATOM	2316	0	HOH S 245	-68. 213	16. 294	-47. 338	1. 00	66. 37	S
ATOM	2317	0	HOH S 259	-54. 297	15. 702	-29. 864	1. 00	69. 25	S
ATOM	2318	0	HOH S 260	-53. 332	29. 741	-10. 004	1. 00	79. 52	S
ATOM	2319	0	HOH S 261	-58. 281	47. 179	-58. 668	1. 00	71. 63	S
ATOM	2320	0	HOH S 262	-61. 633	19. 952	-25. 923	1. 00	74. 21	S
ATOM	2321	0	HOH S 264	-59. 854	24. 019	-57. 410	1. 00	84. 87	S
ATOM	2322	0	HOH S 265	-34. 910	13. 726	-35. 043	1. 00	75. 92	S
ATOM	2323	0	IIOH S 266	-65. 206	-1. 041	-22. 378	1. 00	67. 71	S
ATOM	2324	0	HOH S 267	-30. 825	12. 386	-15. 339	1. 00	53. 22	S
ATOM	2325	0	HOH S 268	-23. 141	25. 046	-40. 085	1. 00	77. 62	S
ATOM	2326	0	HOH S 273	-64. 261	24. 028	-29. 410	1. 00	61. 30	S
ATOM	2327	0	HOH S 281	-45. 175	18. 432	-30. 051	1. 00	88. 80	S
ATOM	2328	0	HOH S 285	-44. 514	56. 451	-43. 099	1. 00	73. 84	S
ATOM	2329	0	HOH S 298	-41. 747	37. 900	-7. 567	1. 00	67. 96	S
ATOM	2330	0	HOH S 301	-51. 187	22. 922	-27. 202	1. 00	59. 87	S
ATOM	2331	0	HOH S 308	-56. 697	51. 798	-45. 311	1. 00	76. 39	S
ATOM	2332	0	HOH S 310	-30. 921	48. 271	-19. 130	1. 00	67. 15	S

[0404]

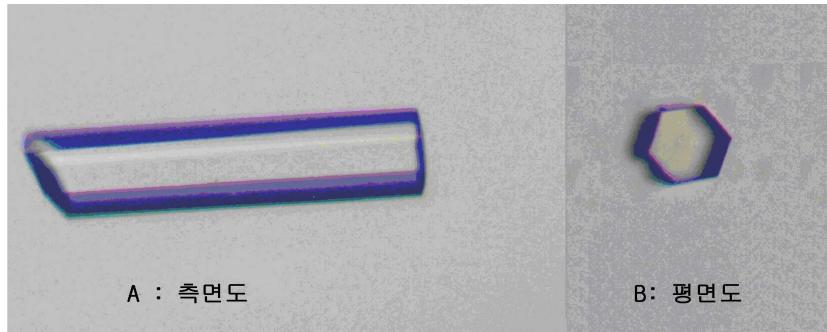
ATOM	2333	0	HOH S 315	-26. 247	3. 171	-24. 345	1. 00	70. 11	S
ATOM	2334	0	HOH S 317	-7. 989	11. 928	-10. 219	1. 00	69. 93	S
ATOM	2335	0	HOH S 323	-67. 469	1. 840	-28. 352	1. 00	73. 34	S
ATOM	2336	0	HOH S 327	-1. 519	7. 683	-30. 620	1. 00	68. 63	S
ATOM	2337	0	HOH S 330	-13. 341	11. 540	-27. 689	1. 00	66. 95	S
ATOM	2338	0	HOH S 334	-31. 782	46. 438	-31. 042	1. 00	84. 75	S
ATOM	2339	0	HOH S 337	-14. 963	25. 917	-41. 978	1. 00	64. 34	S
ATOM	2340	0	HOH S 341	-55. 975	23. 392	-31. 423	1. 00	74. 05	S
ATOM	2341	0	HOH S 347	30. 795	46. 682	44. 519	1. 00	85. 03	S
ATOM	2342	0	HOH S 348	-40. 398	44. 400	-17. 941	1. 00	78. 54	S
ATOM	2343	0	HOH S 351	-63. 588	34. 580	-53. 000	1. 00	64. 83	S
ATOM	2344	0	HOH S 352	-52. 859	26. 925	-10. 393	1. 00	76. 36	S
ATOM	2345	0	HOH S 360	-66. 994	13. 614	-58. 601	1. 00	80. 08	S
ATOM	2346	0	HOH S 362	-6. 728	7. 392	-14. 487	1. 00	66. 11	S
ATOM	2347	0	HOH S 363	-45. 315	52. 345	-44. 599	1. 00	70. 94	S
ATOM	2348	0	HOH S 364	-27. 723	55. 681	-25. 949	1. 00	80. 92	S
ATOM	2349	0	HOH S 365	-0. 192	8. 761	-14. 858	1. 00	65. 43	S
ATOM	2350	0	HOH S 366	-33. 943	48. 435	-9. 023	1. 00	73. 21	S
ATOM	2351	0	HOH S 369	-23. 185	39. 615	-20. 816	1. 00	75. 14	S
ATOM	2352	0	HOH S 371	-47. 369	8. 811	-24. 333	1. 00	90. 58	S
ATOM	2353	0	HOH S 378	-72. 215	16. 093	-37. 276	1. 00	79. 02	S
ATOM	2354	0	HOH S 382	-62. 101	39. 118	-53. 345	1. 00	91. 47	S
ATOM	2355	0	HOH S 399	-5. 346	7. 993	-18. 480	1. 00	82. 98	S
ATOM	2356	0	HOH S 404	-48. 898	52. 763	-34. 937	1. 00	79. 67	S
ATOM	2357	0	HOH S 408	-58. 332	50. 605	-57. 798	1. 00	73. 84	S
ATOM	2358	0	HOH S 414	-16. 594	33. 677	-18. 292	1. 00	67. 72	S
ATOM	2359	0	HOH S 421	-14. 075	7. 273	-31. 446	1. 00	75. 74	S
ATOM	2360	0	HOH S 425	-52. 456	25. 670	-30. 099	1. 00	68. 36	S
ATOM	2361	0	HOH S 429	-34. 829	54. 773	-17. 284	1. 00	73. 77	S
ATOM	2362	0	HOH S 438	-25. 176	29. 403	-40. 958	1. 00	77. 48	S
ATOM	2363	0	HOH S 444	-42. 956	49. 806	-10. 829	1. 00	87. 00	S
ATOM	2364	0	HOH S 458	-70. 377	23. 808	-46. 086	1. 00	78. 30	S
ATOM	2365	0	HOH S 476	-33. 612	35. 694	-43. 631	1. 00	66. 61	S
ATOM	2366	0	HOH S 488	-43. 909	38. 988	-59. 269	1. 00	90. 04	S
ATOM	2367	0	HOH S 490	-55. 112	12. 025	-28. 305	1. 00	69. 08	S
ATOM	2368	0	HOH S 497	-52. 018	36. 590	-59. 300	1. 00	73. 00	S
ATOM	2369	0	HOH S 498	-67. 080	8. 456	-47. 025	1. 00	77. 54	S
ATOM	2370	0	HOH S 501	-33. 375	45. 638	-46. 606	1. 00	67. 04	S
ATOM	2371	0	HOH S 504	-17. 519	40. 287	-29. 824	1. 00	75. 48	S
ATOM	2372	0	HOH S 508	-38. 469	54. 630	-22. 566	1. 00	81. 92	S
ATOM	2373	0	HOH S 548	-7. 619	13. 490	-18. 323	1. 00	80. 70	S
ATOM	2374	0	HOH S 562	-52. 127	9. 380	-31. 442	1. 00	93. 77	S
ATOM	2375	0	HOH S 574	-71. 476	15. 001	-51. 047	1. 00	83. 08	S
ATOM	2376	0	HOH S 581	-35. 133	54. 715	-54. 265	1. 00	79. 21	S
ATOM	2377	0	HOH S 598	-38. 686	54. 511	-51. 645	1. 00	83. 16	S

[0405]

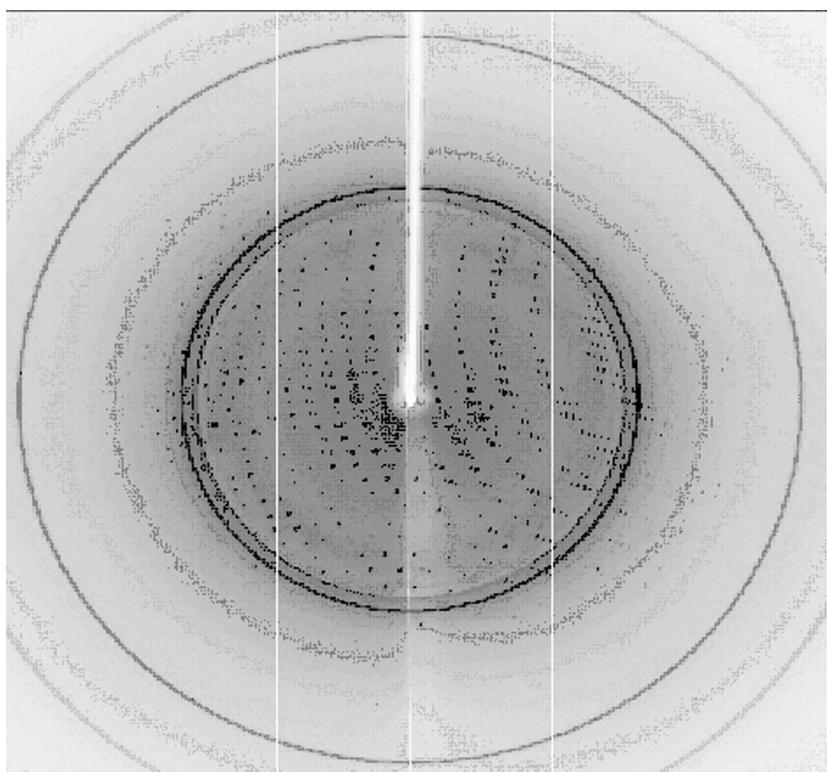
[0406]

도면

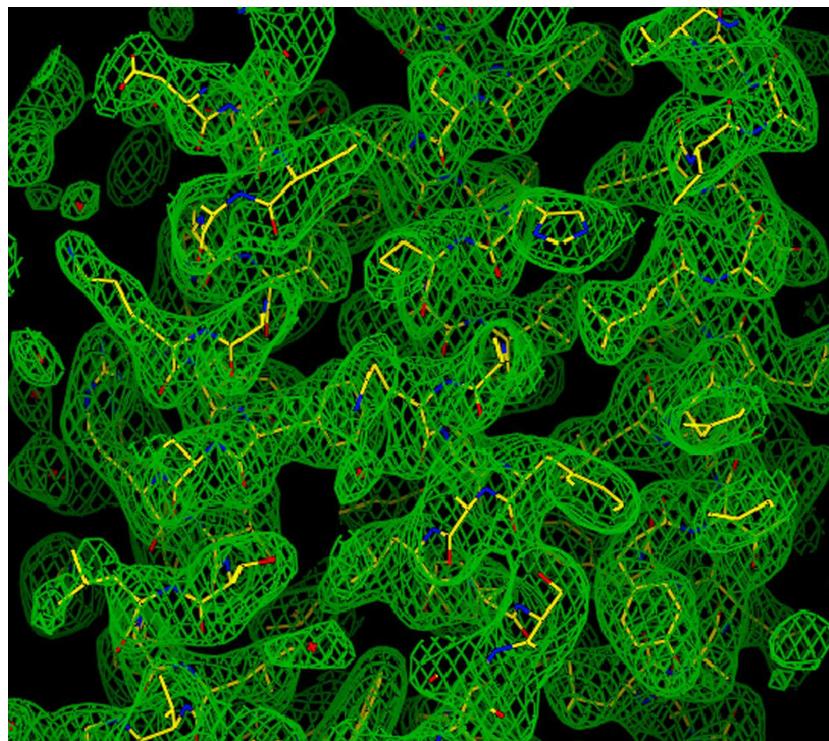
도면1



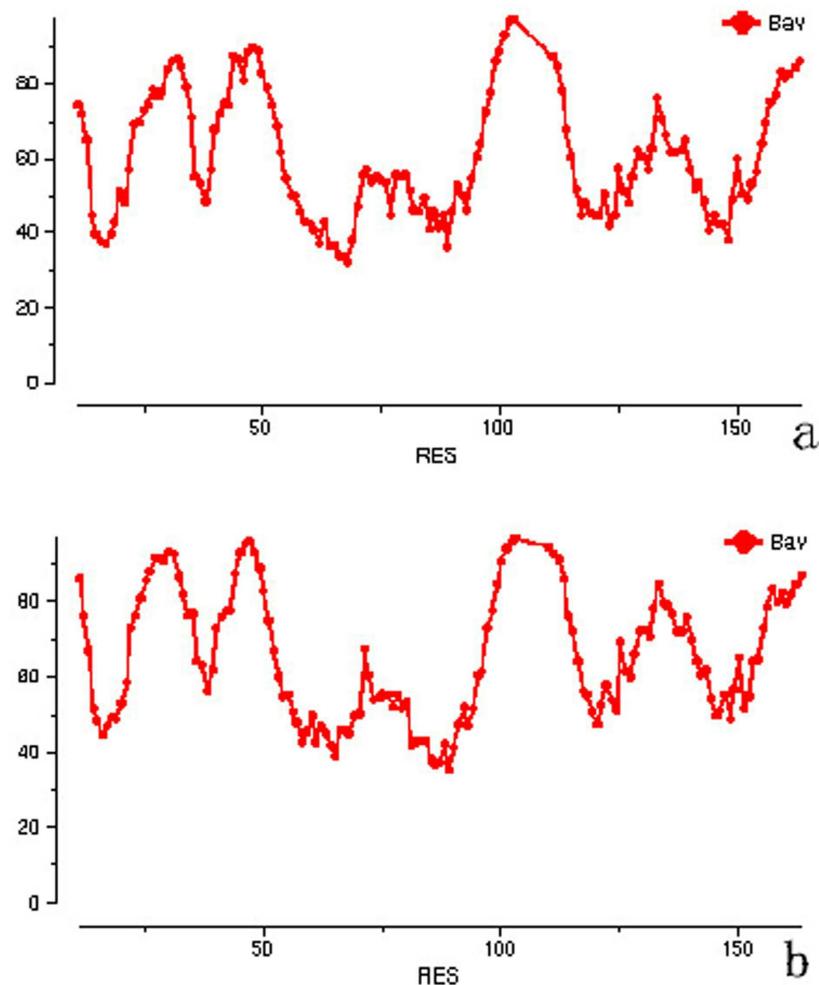
도면2



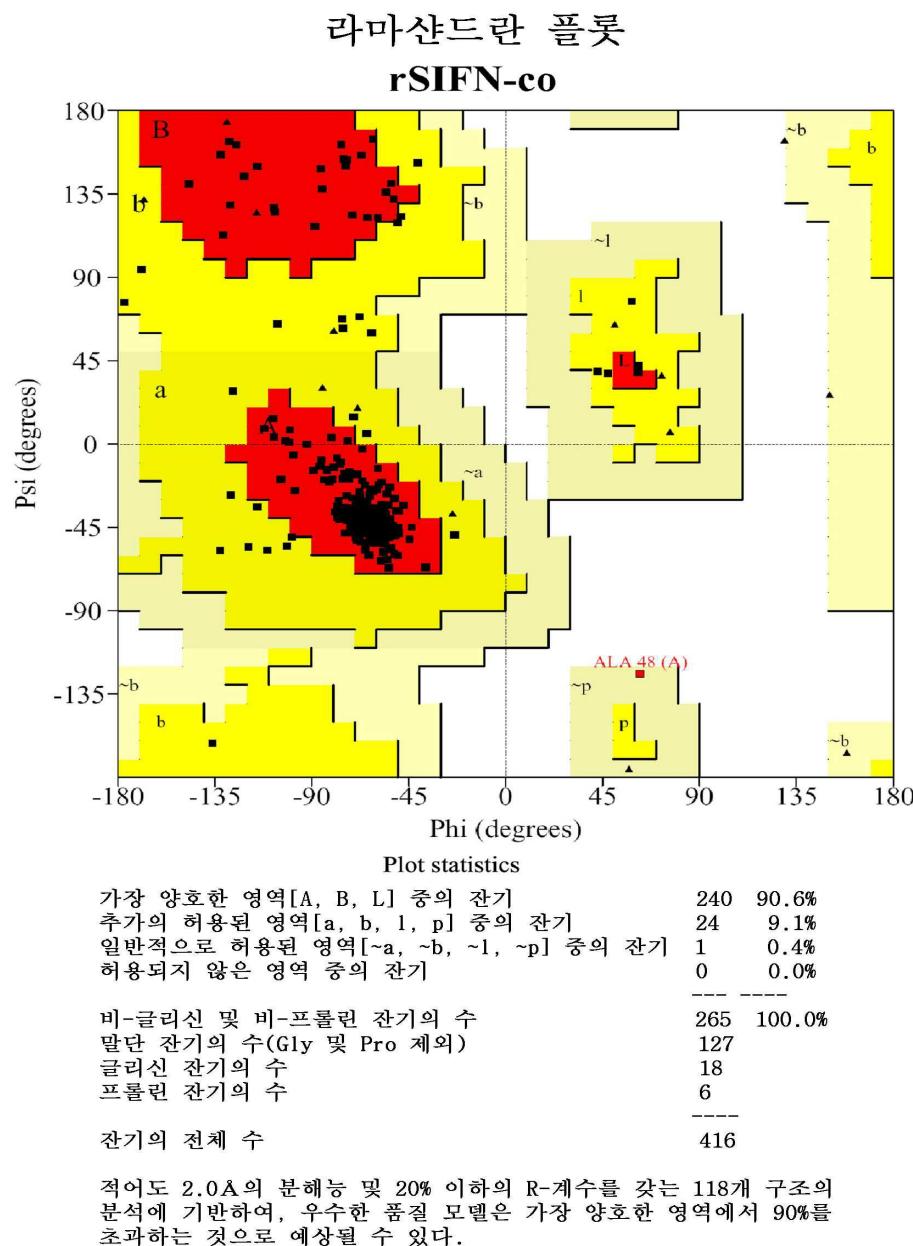
도면3



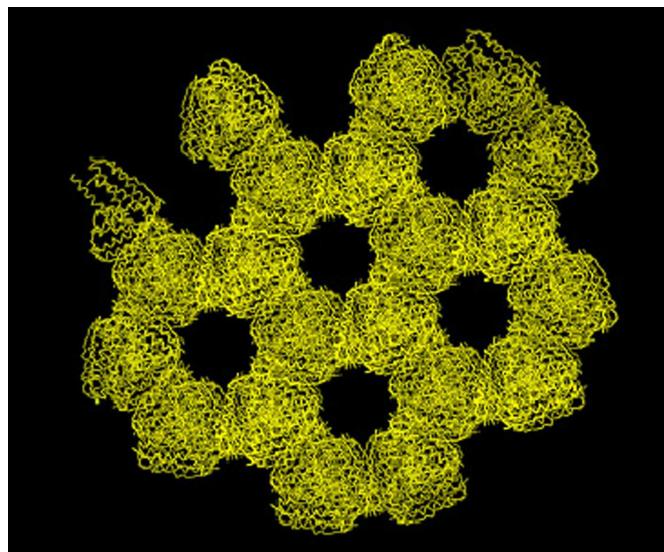
도면4



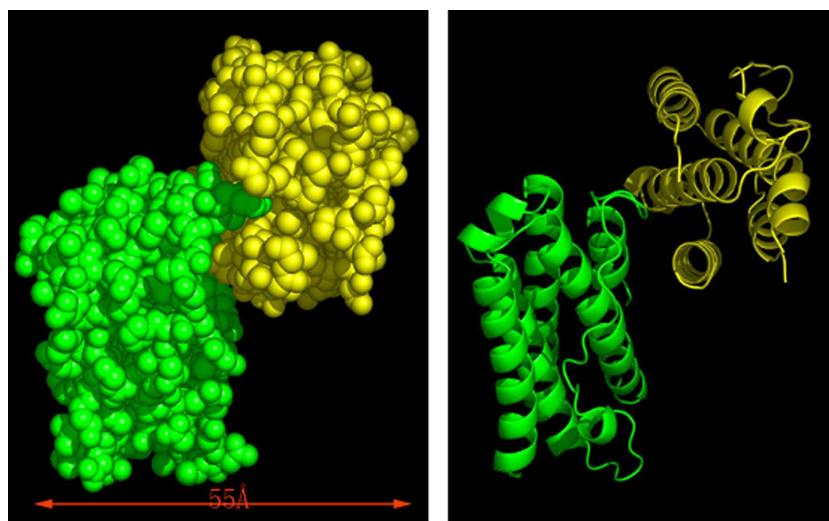
도면5



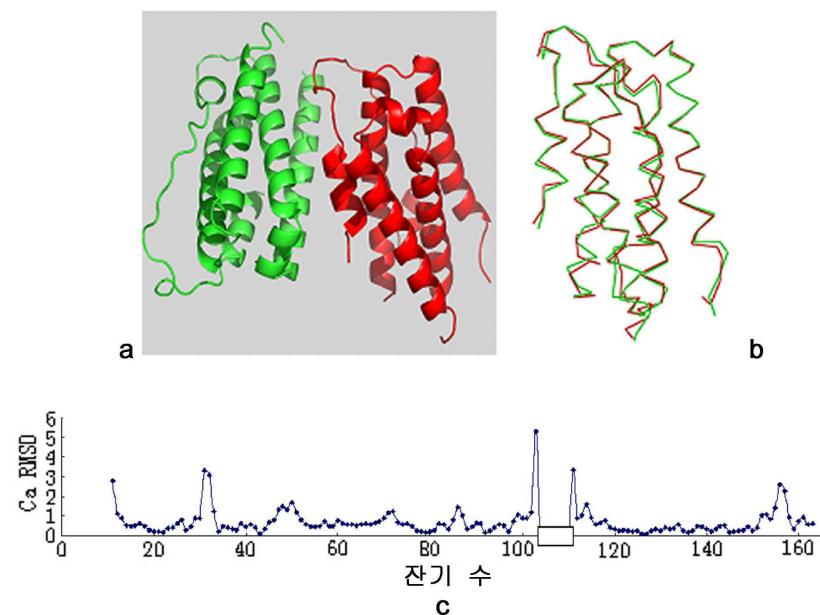
도면6



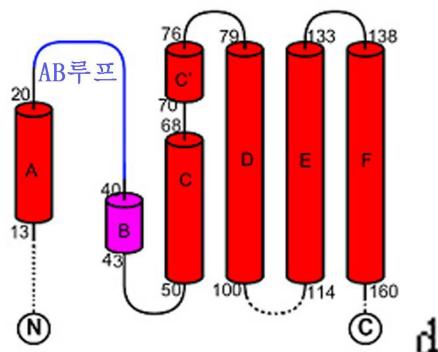
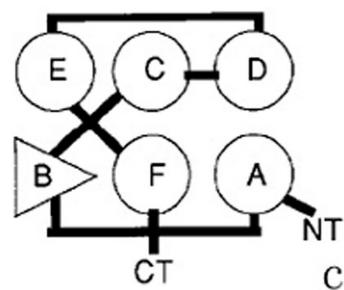
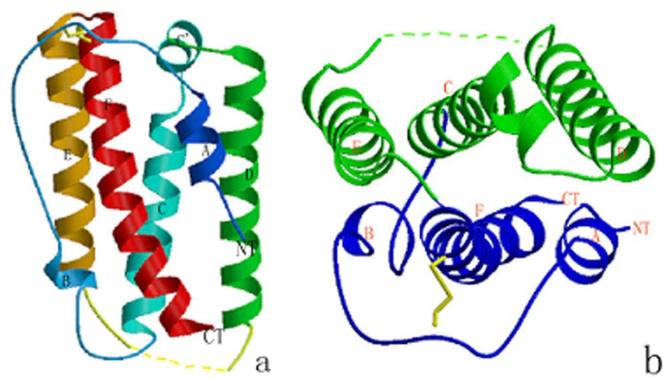
도면7



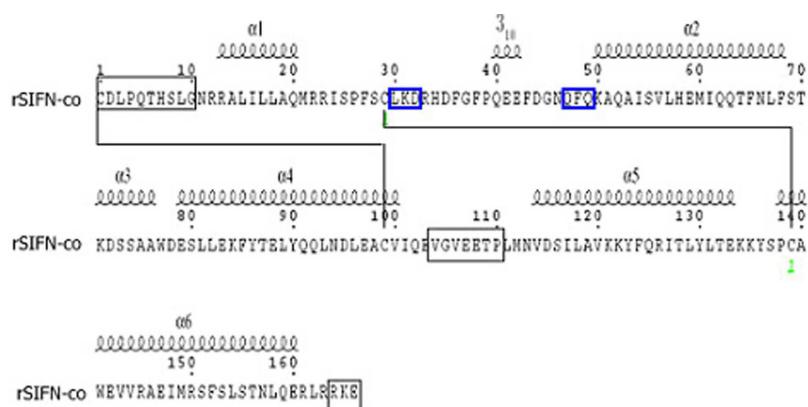
도면8



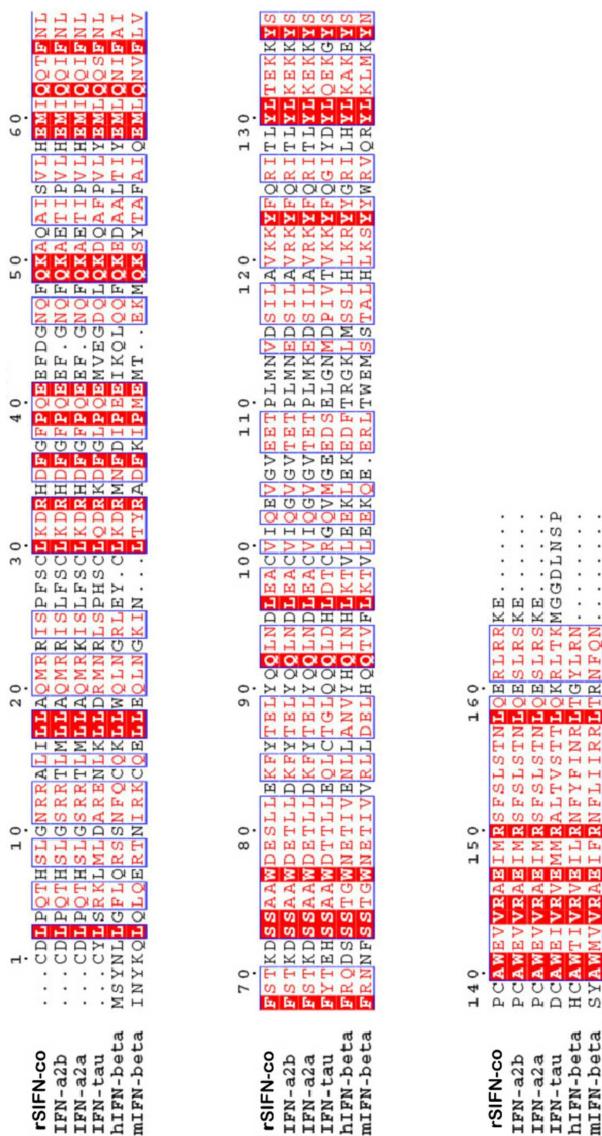
도면9



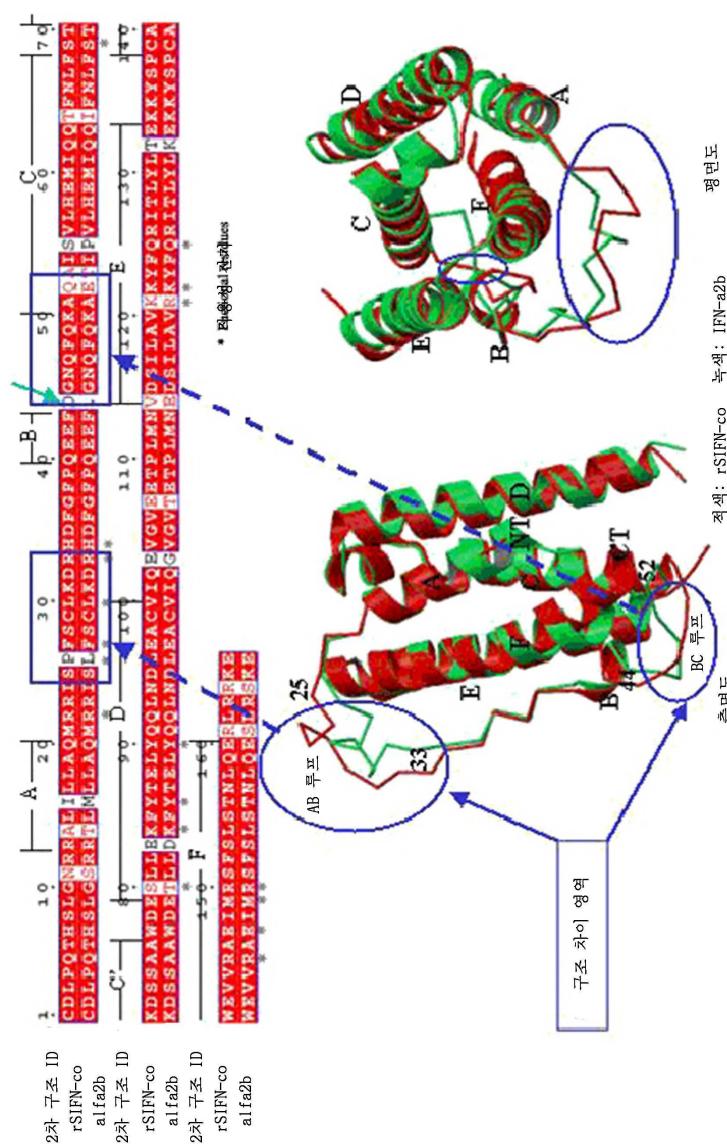
도면10



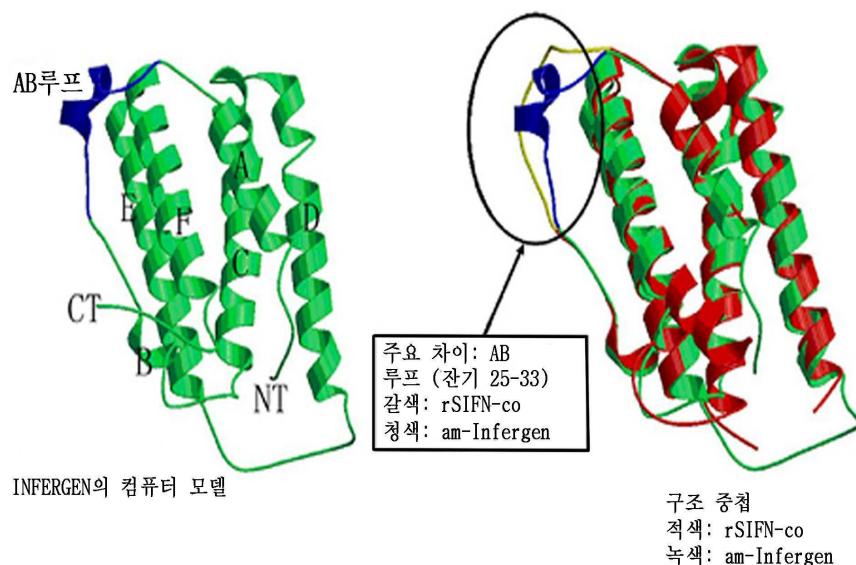
도면 11



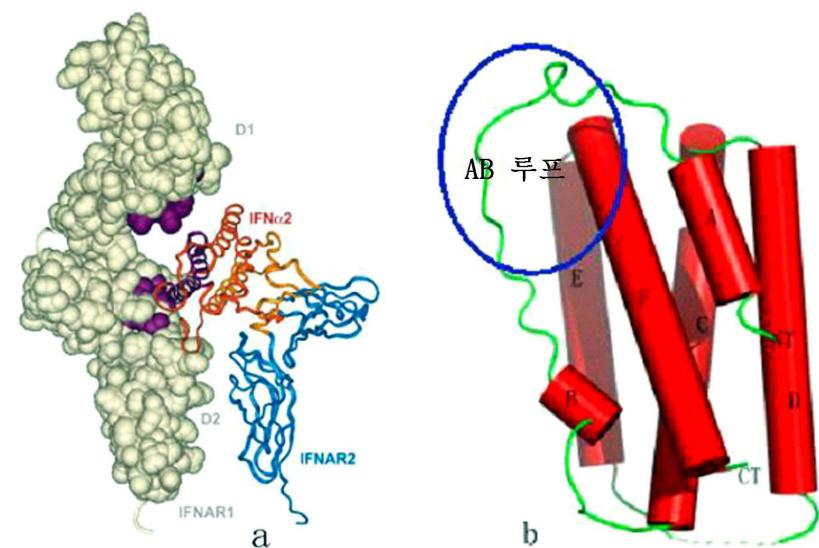
도면12



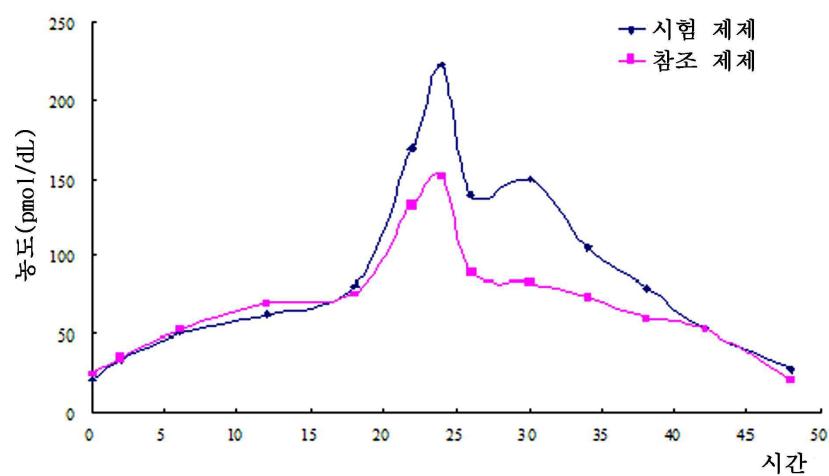
도면14



도면15



도면16



서 열 목 록

<110> SiChuan Huiyang Life Science & Technology Corp.
 <120> CRYSTAL OF RECOMBINANT INTERFERON WITH ALTERED SPATIAL
 CONFIGURATION, THREE-DIMENSIONAL STRUCTURE AND USES THEREOF
 <130> IPA120568
 <150> CN 200910259339.2
 <151> 2009-12-18
 <160> 5
 <170> Kopatent In 2.0
 <210> 1
 <211> 167
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Amino acid sequence of recombinant interferon
 <400> 1

Met Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu

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

Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln

145 150 155 160

Glu Arg Leu Arg Arg Lys Glu

165

<210> 2

<211> 504

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleotide sequence encoding recombinant interferon

<400> 2

atgtgcgacc	tgccgcagac	ccactccctg	ggtaacgc	gtgctctgat	cctgctggct	60
cagatgcgtc	gtatctcccc	gttctcctgc	ctgaaagacc	gtcacgactt	cggttcccg	120
caggaagaat	tcgacggtaa	ccagttccag	aaagctcagg	ctatctccgt	tctgcacgaa	180
atgatccagc	agaccccaa	cctgttctcc	accaaagact	cctccgctgc	ttgggacgaa	240

tccctgctgg	aaaaattcta	caccgaaactg	taccagcagc	tgaacgac	ggaagcttgc	300
gttatccagg	aagtgggtgt	tgaagaaacc	ccgctgatga	acgttgactc	catcctggct	360
gttaaaaaat	acttccagcg	tatcaccctg	tacctgaccg	aaaaaaaata	ctccccgtgc	420
gcttgggaag	ttgttcgtgc	tgaatcatg	cgttccttct	ccctgtccac	caacctgcag	480
gaacgtctgc	gtcgtaaaga	ataaa				504

<210> 3

<211> 504

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleotide sequence encoding recombinant interferon

<400> 3

tacacgtgg	acggcgtctg	ggtgagggac	ccattggcag	cacgagacta	ggacgaccga	60
gtctacgcag	catagagggg	caagaggacg	gacttctgg	cagtgcgtaa	gccaaagggc	120
gtccttctta	agctgccatt	ggtcaaggtc	tttcgagtcc	gatagaggca	agacgtgctt	180
tactaggtcg	tctggaagtt	ggacaagagg	tggttctga	ggaggcgcacg	aaccctgttt	240
agggacgacc	ttttaagat	gtggcttgac	atggtcgtcg	acttgctgga	ccttcgaacg	300
caatagggtcc	ttcaaccaca	acttcttgg	ggcgactact	tgcaactgag	gtaggaccga	360

caatttta tgaaggcgc atagtggac atggactggc ttttttat gaggggcacg 420

cgaacccttc aacaagcacg actttgtac gcaaggaaga gggacaggtg gttggacgtc 480

cttgcagacg cagcattct tatt 504

<210> 4

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of AB loop

<400> 4

Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg

1 5

<210> 5

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of BC loop

<400> 5

Asp Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Gln

1 5