

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-518564

(P2011-518564A)

(43) 公表日 平成23年6月30日(2011.6.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 9/88 (2006.01)	C 1 2 N 9/88 Z N A	4 B O 2 4
C 1 2 N 1/15 (2006.01)	C 1 2 N 1/15	4 B O 5 0
C 1 2 N 1/19 (2006.01)	C 1 2 N 1/19	4 B O 6 4
C 1 2 N 1/21 (2006.01)	C 1 2 N 1/21	4 B O 6 5
C 1 2 N 5/10 (2006.01)	C 1 2 N 5/00 1 O 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 301 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2011-506460 (P2011-506460)
 (86) (22) 出願日 平成21年4月23日 (2009. 4. 23)
 (85) 翻訳文提出日 平成22年12月27日 (2010. 12. 27)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/041581
 (87) 国際公開番号 W02009/132220
 (87) 国際公開日 平成21年10月29日 (2009. 10. 29)
 (31) 優先権主張番号 61/125, 336
 (32) 優先日 平成20年4月23日 (2008. 4. 23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 509240479
 ダニスコ・ユーエス・インク
 アメリカ合衆国、カリフォルニア州 94
 304、パロ・アルト、ページ・ミル・ロ
 ード 925

最終頁に続く

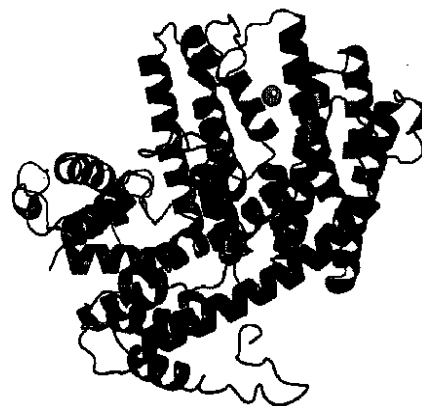
(54) 【発明の名称】 改良された微生物によるイソプレレン産出用のイソプレレンシンターゼ変異体

(57) 【要約】

アミノ酸位置507がセリンで置換されたアミノ酸残基の
 アミノ酸置換を有するイソプレレンシンターゼ変異体であ
 って、各アミノ酸位置の番号がSEQ ID NO: 120に示すポ
 プライソプレレンシンターゼ配列中のアミノ酸位置に対応
 して付与されるイソプレレンシンターゼ変異体、及び、こ
 のイソプレレンシンターゼ変異体をコードするとともに、
 プロモータに作動可能に結合された非相同ポリヌクレオ
 チド配列を含む宿主細胞。

【選択図】 図92

Figure 92



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

単離されたポプライソプレニンシンターゼ変異体であって、前記変異体がイソプレニンシンターゼの N-末端に切断を有するポプライソプレニンシンターゼ変異体。

【請求項 2】

前記イソプレニンシンターゼ変異体が、全長イソプレニンシンターゼよりも高い比活性度を有する、請求項 1 に記載の単離されたポプライソプレニンシンターゼ変異体。

【請求項 3】

前記イソプレニンシンターゼが、SEQ ID NO: 120 に示すポプラ・アルバ (alba) イソプレニンシンターゼである、請求項 1 に記載の単離されたポプライソプレニンシンターゼ変異体。

10

【請求項 4】

前記変異体が、MEA変異体 (SEQ ID NO: 122)、MSV変異体 (SEQ ID NO: 124)、MVS変異体 (SEQ ID NO: 126)、MTE変異体 (SEQ ID NO: 128)、MNV変異体 (SEQ ID NO: 130) から成る群から選択される、請求項 3 に記載の単離されたポプライソプレニンシンターゼ変異体。

【請求項 5】

前記変異体が MEA変異体 (SEQ ID NO: 122) である、請求項 4 に記載の単離されたポプライソプレニンシンターゼ変異体。

【請求項 6】

前記変異体が、TRC (-3) 変異体 (SEQ ID NO: 136)、TRC (-4) 変異体 (SEQ ID NO: 138)、TRC (-5) 変異体 (SEQ ID NO: 140)、TRC (-6) 変異体 (SEQ ID NO: 142)、及び TRC (-7) 変異体 (SEQ ID NO: 144) から成る群から選択される、請求項 3 に記載の単離されたポプライソプレニンシンターゼ変異体。

20

【請求項 7】

前記変異体が、ポプラ・トレムロイデス (tremuloides) イソプレニンシンターゼの MET 変異体 (SEQ ID NO: 146) である、請求項 1 に記載の単離されたポプライソプレニンシンターゼ変異体。

【請求項 8】

前記変異体が、ポプラ・トリコカーパ (trichocharpa) イソプレニンシンターゼの MET 変異体 (SEQ ID NO: 148) である、請求項 1 に記載の単離されたポプライソプレニンシンターゼ変異体。

30

【請求項 9】

単離されたポプライソプレニンシンターゼ変異体であって、前記変異体は野生型イソプレニンシンターゼのアミノ酸残基の 1 以上を置換して成り、前記変異体は野生型イソプレニンシンターゼよりも高いイソプレニンシンターゼ活性を有する、ポプライソプレニンシンターゼ変異体。

【請求項 10】

向上したイソプレニンシンターゼ活性が、ジメチルアリルピロホスフェート (DMAPP) の存在下において、イソプレニン変異体を含む宿主細胞の方が親イソプレニンシンターゼを含む宿主細胞より速く成長することにより示される、請求項 9 に記載の単離されたポプライソプレニンシンターゼ変異体。

40

【請求項 11】

前記イソプレニンシンターゼが、SEQ ID NO: 120 に示すポプラ・アルバ (alba) イソプレニンシンターゼである、請求項 9 に記載の単離されたポプライソプレニンシンターゼ変異体。

【請求項 12】

前記変異体が、V10M, F12S, T15A, E18G, V58I, V58F, L70Q, L70V, L70T, T71P, V79L, E89D, G94A, S119F, F120L, G127R, E175V, T212I, S257A, R262G, A266G, F280L, N297K, F305L, L319M, E323K, A328T, D342E, A359T, K366N, E368D, L374M, S396T, V418S, K438N, H440R, T442I, T442A, I449V, A469S, K500R, K505Q, G507S, S509N, F511Y, 及び N532K から成る群から選択される 1 以上のアミノ酸置換を有する、請求項 11 に記載の単離されたポプライソプレニンシンターゼ変異体。

50

【請求項 1 3】

少なくとも 1 のアミノ酸置換が L70R 置換である、請求項 1 1 に記載の単離されたポプライソプレニンターゼ変異体。

【請求項 1 4】

前記変異体が、G127R/F511Y, L70Q/G94A/R262G/F305L, F12S/ T15A/E18G/N297K, S396T/T442I, V10M/E323K, F120L/A266G, K438N/K500R, V79L/S509N, E175V/S257A/E368D/A469S, T71P/L374M, F280L/H440R, E89D/H440R, V58F/A328T/N532K, S119F/D342E/I449V, 及び K366N/G507S から成る群から選択される 1 以上のアミノ酸置換を備える、請求項 1 1 に記載の単離されたポプライソプレニンターゼ変異体。

【請求項 1 5】

SEQ ID NO: 120 (図 19) に示すアミノ酸残基から成る、結晶形態のポリペプチド。

【請求項 1 6】

イソプレンを産出する方法であって、(a) イソプレニンターゼ変異体をコードするポリヌクレオチド配列を備える発現ベクターを有する宿主細胞を調製する工程と、(b) 前記宿主細胞をイソペン産出に適した条件下で培養する工程とを備える、イソプレンを産出する方法。

【請求項 1 7】

さらに、(c) 前記イソプレンを回収する工程を含む、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

さらに、(d) 前記イソプレンを重合させる工程を含む、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

イソプレニンターゼ活性の分析法であって、(a) 発現ベクターを備える宿主細胞をイソプレニンターゼ変異体の産出に適した条件下で培養する工程と、(b) リゾチームを含む溶解緩衝液で宿主細胞を溶解して細胞溶解物を生成させる工程と、(c) ジメチルアリルジホスフェート (DMAPP) から産出されたイソプレンを測定することにより、細胞溶解物中のイソプレニンターゼ活性を分析する工程とが含まれる、イソプレニンターゼ活性の分析法。

【請求項 2 0】

前記宿主細胞が、グラム陽性バクテリア細胞、グラム陰性バクテリア細胞、糸状菌類細胞、及びイースト細胞から成る群から選択される、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記宿主細胞が、エシェリキア (*Escherichia*) 属 (*E. coli*)、パントエア (*Pantoea*) 属 (*P. シトレア (citrea)*)、バシラス (*Bacillus*) 属 (*B. スブチリス (subtilis)*)、ヤロウイア (*Yarrowia*) 属 (*Y. リポリティカ (lipolytica)*)、及びトリコデルマ (*Trichoderma*) 属 (*T. リーゼイ (reesei)*) から成る群から選択される、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記宿主細胞を、グルコース、グリセロール、グリセリン、ジヒドロキシアセトン、酵母エキス、バイオマス、糖蜜、ショ糖、及びオイルから選択される炭素源を含有する培地を用いて培養する、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 3】

複数のサンプル中のイソプレンを高速スクリーニングで検出する方法であって、(a) i) 各々がイソプレニンターゼを含む複数のサンプル、ii) 複数のウェルを有するガラス板、及び iii) ガラス板のシール部材を準備する工程；(b) 複数のサンプルをガラス板の複数のウェルに入れる工程；(c) ガラス板をシール部材でシールして、複数のウェルの各々のサンプル上にヘッドスペースを有するシールされたガラス板を作成する工程；(d) イソプレニンターゼが活性になる条件下でガラス板を培養する工程；及び (e) ヘッドスペース中のイソプレンを分析する工程から成る方法。

【請求項 2 4】

前記イソプレンをガスクロマトグラフィー質量分析 (GC-MS) により分析する、請求項 2 3 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 2 5】

前記複数のサンプルに、プロモータに作動可能に結合されるとともにイソプレニンターゼ変異体をコードするポリヌクレオチド配列を有する発現ベクターを含む宿主細胞が含有されている、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記複数のサンプルに、宿主細胞の溶解物、リゾチーム、及びジメチルアリルジホスフェート (DMAPP) が含有されている、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記ガラス板がディープウェルガラスブロックである、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記複数のウェルが少なくとも24個のウェルである、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記複数のウェルの各ウェルの容積が2 ml以下である、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 3 0】

プロモータに作動可能に結合されるとともにイソプレニンターゼ変異体をコードする非相同ポリヌクレオチド配列を備える宿主細胞であって、前記イソプレニンターゼ変異体がポプライソプレニンターゼにおいて対応する位置の1以上 (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, または10) の残基に置換を有する宿主細胞。

【請求項 3 1】

前記イソプレニンターゼがSEQ ID NO: 120に示すP. アルバ・イソプレニンターゼである、請求項 3 0 に記載の宿主細胞。

【請求項 3 2】

前記変異体が、MEA変異体 (SEQ ID NO: 122)、MSV変異体 (SEQ ID NO: 124)、MVS変異体 (SEQ ID NO: 126)、MTE変異体 (SEQ ID NO: 128)、MNV変異体 (SEQ ID NO: 130) から成る群から選択される、請求項 3 1 に記載の宿主細胞。

【請求項 3 3】

前記変異体が、TRC (-3) 変異体 (SEQ ID NO: 136)、TRC (-4) 変異体 (SEQ ID NO: 138)、TRC (-5) 変異体 (SEQ ID NO: 140)、TRC (-6) 変異体 (SEQ ID NO: 142)、及びTRC (-7) 変異体 (SEQ ID NO: 144) から成る群から選択される、請求項 3 1 に記載の宿主細胞。

【請求項 3 4】

前記変異体が、P. トレムロイデス (tremuloides) イソプレニンターゼ のMET変異体である (SEQ ID NO: 146)、請求項 3 0 に記載の宿主細胞。

【請求項 3 5】

前記変異体が、P. トリコカーパ (trichocharpa) イソプレニンターゼのMET変異体である (SEQ ID NO: 148) である、請求項 3 0 に記載の宿主細胞。

【請求項 3 6】

前記イソプレニンターゼ変異体が、V10M, F12S, T15A, E18G, V58I, V58F, L70Q, L70V, L70T, T71P, V79L, E89D, G94A, S119F, F120L, G127R, E175V, T212I, S257A, R262G, A266G, F280L, N297K, F305L, L319M, E323K, A328T, D342E, A359T, K366N, E368D, L374M, S396T, V418S, K438N, H440R, T442I, T442A, I449V, A469S, K500R, K505Q, G507S, S509N, F511Y, 及びN532Kから成る群から選択される1以上のアミノ酸置換を有する、請求項 3 1 に記載の宿主細胞。

【請求項 3 7】

少なくとも1のアミノ酸置換がL70R置換である、請求項 3 6 に記載の宿主細胞。

【請求項 3 8】

前記変異体が、G127R/F511Y, L70Q/G94A/R262G/F305L, F12S/T15A/E18G/N297K, S396T/T442I, V10M/E323K, F120L/A266G, K438N/K500R, V79L/S509N, E175V/S257A/E368D/A469S, T71P/L374M, F280L/H440R, E89D/H440R, V58F/A328T/N532K, S119F/D342E/I449V, 及び K366N/G507Sから成る群から選択される1以上のアミノ酸置換を有する、請求項 3 1 に記載の宿主細胞。

10

20

30

40

50

【請求項 39】

前記ポリヌクレオチド配列がプラスミド中に含まれている、請求項 30 に記載の宿主細胞。

【請求項 40】

前記ポリヌクレオチド配列が宿主細胞中の染色体に組み込まれている、請求項 39 に記載の宿主細胞。

【請求項 41】

前記宿主細胞が、グラム陽性バクテリア細胞、グラム陰性バクテリア細胞、糸状菌類細胞、及びイースト細胞から成る群から選択される、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 42】

前記宿主細胞が、エシェリキア(*Escherichia*)属 (*E. coli*)、パントエア(*Pantoea*) 属 (*P. シトレア(citrea)*)、バシラス(*Bacillus*) 属(*B. スブチリス(subtilis)*)、ヤロウイア(*Yarrowia*) 属(*Y. リポリティカ(lipolytica)*)、及びトリコデルマ(*Trichoderma*) 属(*T. リーゼイ(reesei)*) から成る群から選択される、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 43】

前記宿主細胞が、グルコース、グリセロール、グリセリン、ジヒドロキシアセトン、酵母エキス、バイオマス、糖蜜、ショ糖、及びオイルから選択される炭素源を含有する培地を用いて培養される、請求項 30 に記載の宿主細胞。

【請求項 44】

前記宿主細胞がさらに、IDIポリペプチドをコードする非相同または天然の核酸、および／または、DXSポリペプチドをコードする非相同または天然の核酸を備え、任意に天然のDXP経路と組み合わされている、請求項 30 に記載の宿主細胞。

【請求項 45】

前記宿主細胞がさらに、IDIポリペプチド及びDXSポリペプチドをコードする1以上の核酸を備える、請求項 30 に記載の宿主細胞。

【請求項 46】

宿主細胞がイソプレニンターゼ変異体、IDIポリペプチド及びDXSポリペプチドをコードする1のベクターを備える、請求項 30 に記載の宿主細胞。

【請求項 47】

宿主細胞がさらに、サッカロミセス・セレビシア(*Saccharomyces cerevisia*) 由来の MVA 経路ポリペプチド、及びエンテロコッカス・ファエカリス(*Enterococcus faecalis*)由来の MVA経路ポリペプチドから成る群から選択されるMVA経路ポリペプチドをコードする非相同核酸を備える、請求項 46 に記載の宿主細胞。

【請求項 48】

宿主細胞がさらにMVA経路ポリペプチド及びDXSポリペプチドをコードする1以上の核酸を備え、1のベクターがイソプレニンターゼ変異体、MVA経路ポリペプチド及びDXSポリペプチドをコードする、請求項 30 に記載の宿主細胞。

【請求項 49】

宿主細胞がさらにDXSポリペプチド、IDIポリペプチド、または1以上の残りのDXP経路ポリペプチド、及びMVA経路ポリペプチドをコードする1以上の核酸を備える、請求項 48 に記載の宿主細胞。

【請求項 50】

イソプレンを産出する方法であって、(a)イソペン産出に適した培養条件下で請求項 30 に記載の宿主細胞を培養する工程と、(b) イソプレンを産出する工程とが含まれる方法。

【請求項 51】

さらに、(c)イソプレンを回収する工程が含まれる、請求項 50 に記載の方法。

【請求項 52】

さらに、イソプレンを重合する工程が含まれる、請求項 51 に記載の方法。

【請求項 53】

10

20

30

40

50

イソプレシンターゼを産出する方法であって、(a) (i) 宿主細胞；及び(ii) プロモータに作動可能に結合するとともにイソプレシンターゼ変異体をコードする核酸を準備する工程であって、前記イソプレシンターゼ変異体がSEQ ID NO: 120に示すアミノ酸配列を有するP. アルバ・イソプレシンターゼにおいて対応する位置の1以上(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, または10)の残基における置換を有する工程と、
(b) 前記宿主細胞を前記核酸に接触させて形質転換された宿主細胞を調製する工程と、
(c) 形質転換された宿主細胞をイソプレシンターゼの産出に適した条件下で培養する工程とが含まれる方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

<関連出願とのクロスリファレンス>

この出願は、その全てを本願に参照として組み込む2008年4月23日出願の米国仮出願番号61/125,336に基づく利益を主張する。

【0002】

この発明は、改良された触媒活性、および／または溶解性を有する少なくとも1のイソプレシンターゼ酵素を含む組成物及びイソプレン産出方法に関する。この発明は特に、微生物宿主細胞中におけるイソプレン産出量が改善された植物性イソプレシンターゼ変異体に関する。この発明の微生物により産出されたイソプレンは、ゴム及びエラストマーの製造において有用である。

20

【背景技術】

【0003】

イソプレノイドは、医薬、栄養補助食品、香料、芳香剤、及びゴム製品に用いられるイソプレノリマーである。天然のイソプレンの供給量は、自然保護の問題があるため限られている。この理由のため、及び不純物が少なく、より均一なイソプレノイド組成物を提供するために、ゴム等のイソプレノイドは合成により製造されている。

【0004】

イソプレン(2-メチル-1,3-ブタジエン)は揮発性の炭化水素であり、水に不溶でアルコールに可溶である。市販のイソプレンは、石油のC5クラッキング留分から直接単離するか、C5イソアルカンまたはイソアルケンの脱水素により製造されている(Weissermel 及びArpe, Industrial Organic Chemistry, 4th ed., Wiley- VCH, pp. 117-122, 2003)。C5骨格を、より低分子量のサブユニットから合成することもできる。しかし、再生不能な原料に依存しない、商業的に有用なイソプレンの製造方法を開発することが望ましい。

30

【0005】

イソプレンの生合成は、2つの異なる代謝経路により生じる(Julsing et al., Appl Microbiol Biotechnol, 75:1377-1384, 2007)。真核生物及び古細菌中では、イソプレンはメバロン酸経路(MVA)で産出され、真正細菌及び高級植物においては、イソプレンはメチルエリトリートールホスフェート経路(MEP)で産出される。

植物からのイソプレンの放出は光及び温度に依存し、葉の量に応じて生成量が増える。イソプレンを産出する酵素であるイソプレシンターゼが、アスペンの木から見出され(Silver 及び Fall, Plant Physiol, 97:1588-1591, 1991; 及び Silver and Fall, J Biol Chem, 270:13010-13016, 1995)、イソプレンの葉におけるin vivo産出に関与していると考えられている。イソプレンのバクテリアによる産出も報告されており(Kuzma et al, Curr Microbiol, 30:97-103, 1995; and Wilkins, Chemosphere, 32:1427-1434, 1996)、その産出量が、バクテリアの成長フェーズと培地中の栄養分に応じて変化することが知られている(Fall et al., U.S. Patent No. 5,849,970; 及び Wagner et al., J Bacteriol, 181:4700- 4703, 1999, これらを参照として本願に組み込む)。しかし、従来技術のバクテリアを用いる方法で得られるイソプレンの量は、工業的に使用するには不十分である。

40

【0006】

従って、イソプレノイドの製造用の原料を供給するための、高効率で大スケールのバクテ

50

リアによるイソプレン製造プロセスが求められている。

【0007】

本願に引用した全ての特許、特許出願、及び刊行物は、参照として本願に組み込まれる。

【発明の概要】

【0008】

この発明は、改良された触媒活性、および／または溶解性を有する少なくとも1のイソプレレンシンターゼ酵素を含む組成物及びイソプレン産出方法に関する。この発明は特に、微生物宿主細胞中におけるイソプレン産出量が向上した植物性イソプレレンシンターゼ変異体に関する。この発明に係る微生物により産出されたイソプレンは、ゴム及びエラストマーの製造において有用である。

10

【0009】

詳しくは、この発明は単離されたイソプレレンシンターゼ変異体に関し、この変異体はSEQ ID NO: 2に示すアミノ酸配列を含むクズ(kudzu)イソプレレンシンターゼにおいて対応する1以上(1,2,3,4,5,6,7,8,9,または10)の残基の位置に、置換を有する。

いくつかの実施形態では、イソプレレンシンターゼ変異体は、クズ(プエラリア(Pueraria)属)イソプレレンシンターゼ変異体、またはポプラ(ポプラ(Populus)属)イソプレレンシンターゼ変異体である。

いくつかの実施形態では、1以上の残基はL26, E30, F31, Q33, L35, E36, N37, L39, K40, V41, K43, L44, R61, V62, D63, Q65, K87, E94, N95, L99, D100, N105, K137, E138, G143, E144, N182, L184, K185, G187, N189, T190, P225, H226, K247, T257, E258, M 259, D266, N334, D353, S357, I358I, E361, N389, I392, I393, K398, E401, C421, Q4 23, Q424, E425, D426, H430, L432, R433, S434, D437, R443, L462, E463, H476, N478, D479, Q485, D508, P513, A515, Q532, Y533, L537, G538, R539, Y542, A543, 及び P 557からなる群から選択されるが、これらに限定されない。

20

いくつかの実施形態では、1以上の残基はP24, N25, Y309, D310, L377, F381, E384, Y39 9, N402, A403, S406, S407, G409, A411, L413, F449, A456, T457, S458, A459, A460, E461, L462, E463, R464, G465, E466, T467, T468, N469, M523, S527, 及び Y531からなる群から選択されるが、これらに限定されない。

いくつかの実施形態では、1以上の残基はA20, N21, Y22, Q23, R271, W278, F299, V302, 及び S408からなる群から選択されるが、これらに限定されない。

30

また、この発明はSEQ ID NO: 2に示すアミノ酸配列を有するクズイソプレレンシンターゼにおいてA20G置換を有する、単離されたイソプレレンシンターゼ変異体に関する。

いくつかの実施形態では、本願の変異体は少なくとも2つ(2,3,4,5,6,7,8,9,または10)の置換を有し、置換のひとつはSEQ ID NO: 2に示すアミノ酸配列を有するクズイソプレレンシンターゼにおけるA20G置換である。

また、この発明はSEQ ID NO: 2に示すアミノ酸配列を有するクズイソプレレンシンターゼにおいてS408D置換を有する、単離されたイソプレレンシンターゼ変異体に関する。

いくつかの実施形態では、本願の変異体は少なくとも2つ(2,3,4,5,6,7,8,9,または10)の置換を有し、置換のひとつは、SEQ ID NO: 2に示すアミノ酸配列を有するクズイソプレレンシンターゼにおけるS408D置換である。

40

いくつかの好ましい実施形態では、本願のイソプレレンシンターゼ変異体は、野生型イソプレレンシンターゼと比較して少なくとも1の改善された性質を有する。

いくつかの特に好ましい実施形態では、少なくとも1の改善された性質は、比活性度(ジメチルアリルジホスフェートからのイソプレンの産出)、及び溶解性から成る群から選択されるが、これらに限定されない。

【0010】

さらに、この発明は本願のイソプレレンシンターゼ変異体をコードするポリヌクレオチド配列に関する。

またこの発明は、本願のイソプレレンシンターゼ変異体をコードするとともに、プロモータに作動可能に結合した発現ベクターに関する。

50

また別の実施形態では、この発明は前記発現ベクターを備える宿主細胞に関する。

また、この発明は前記宿主細胞の溶解物に関し、この溶解物にはリゾチームが含まれている。

いくつかの実施形態では溶解物のpHは中性(6.5から7.5)であり、別の実施形態では溶解物のpHは塩基性(7.5より高く9.5より低い)である。

またこの発明は、イソプレンを産出する方法に係り、この方法には (a) 前記発現ベクターを備える宿主細胞を調製する工程と、(b) 前記宿主細胞をイソペン産出に適した条件下で培養する工程とが含まれる。いくつかの実施形態では、この方法にはさらに、(c) イソプレンを回収する工程が含まれる。いくつかの実施形態では、この方法にはさらに、(d) イソプレンを重合する工程が含まれる。

10

さらに、この発明はイソペンシンターゼ活性の分析法に関し、この分析法は、(a) 前記発現ベクターを備える前記宿主細胞をイソペンシンターゼ変異体の産出に適した条件下で培養する工程と、(b) リゾチームを含む溶解緩衝液で宿主細胞を溶解して細胞溶解物を生成させる工程と、(c) ジメチルアリルジホスフェート(DMAPP)から産出されたイソプレンを測定することにより、細胞溶解物中のイソペンシンターゼ活性を分析する工程とが含まれる。

いくつかの実施形態では、宿主細胞はグラム陽性バクテリア細胞、グラム陰性バクテリア細胞、糸状菌類細胞、及びイースト細胞から成る群から選択されるが、これに限定されない。

いくつかの実施形態では、宿主細胞はエシェリキア(*Escherichia*)属 (*E. coli*)、パントエア(*Pantoea*) 属 (*P. シトレア(citrea)*)、バシラス(*Bacillus*) 属(*B. スブチリス(subtilis)*)、ヤロウイア(*Yarrowia*) 属(*Y. リポリティカ(lipolytica)*)、及びトリコデルマ(*Trichoderma*) 属(*T. リーゼイ(reesei)*) から成る群から選択されるが、宿主細胞はこれらに限定されない。

20

いくつかの実施形態では、グルコース、グリセロール、グリセリン、ジヒドロキシアセトン、酵母エキス、バイオマス、糖蜜、ショ糖、及びオイルから選択される炭素源を含有する培地を用いて宿主細胞を培養するが、炭素源はこれらに限定されない。

【0011】

さらに、この発明は複数のサンプル中のイソプレンを検出する方法(高速スクリーニング)に関し、この方法は(a) i) 各々がイソペンシンターゼを含む複数のサンプル、ii) 複数のウェルを有するガラス板、及びiii) ガラス板のシール部材を準備する工程；(b) 複数のサンプルをガラス板の複数のウェルに入れる工程；(c) ガラス板をシール部材でシールして、複数のウェルの各々のサンプル上にヘッドスペースを有するシールされたガラス板を作成する工程；(d) イソペンシンターゼが活性になる条件下でガラス板を培養する工程；及び(e) ヘッドスペース中のイソプレンを分析する工程から成る。

30

いくつかの実施形態では、イソプレンをガスクロマトグラフィー質量分析(GC-MS)により分析する。いくつかの実施形態では、複数のサンプルには、プロモータに作動可能に結合されるとともに、イソペンシンターゼ変異体をコードするポリヌクレオチド配列を有する発現ベクターを含む宿主細胞が含有されている。いくつかの実施形態では、複数のサンプルには、宿主細胞の溶解物、リゾチーム、及びジメチルアリルジホスフェート(DMAPP)が含有されている。いくつかの好ましい実施形態では、ガラス板はディープウェルガラスブロックである。いくつかの好ましい実施形態では、複数のウェルは少なくとも24ウェルである(好ましくは少なくとも48ウェル、より好ましくは少なくとも96ウェル、さらに好ましくは少なくとも192ウェル、最も好ましくは少なくとも384ウェルである)。特に好ましい実施形態では、複数のウェルの各ウェルの容積は2 ml以下である(好ましくは2 mlから0.2 ml)。

40

【0012】

さらにこの発明は、プロモータに作動可能に結合されるとともにイソペンシンターゼ変異体をコードする非相同ポリヌクレオチド配列を含む宿主細胞に関し、このイソペンシンターゼ変異体は、SEQ ID NO: 2に示すアミノ酸配列を含むクズイソペンシンターゼに

50

において対応する位置の1以上（1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, または10）の残基が置換されている。いくつかの実施形態では、1以上の残基はL26, E30, F31, Q33, L35, E36, N37, L39, K40, V41, K43, L44, R61, V62, D63, Q65, K87, E94, N95, L99, D100, N105, K137, E138, G143, E144, N182, L184, K185, G187, N189, T190, P225, H226, K247, T257, E258, M259, D266, N334, D353, S357, I358I, E361, N389, I392, I393, K398, E401, C421, Q423, Q424, E425, D426, H430, L432, R433, S434, D437, R443, L462, E463, H476, N478, D479, Q485, D508, P513, A515, Q532, Y533, L537, G538, R539, Y542, A543, 及び P557から成る群から選択されるが、これに限定されない。

いくつかの実施形態では、1以上の残基はP24, N25, Y309, D310, L377, F381, E384, Y399, N402, A403, S406, S407, G409, A411, L413, F449, A456, T457, S458, A459, A460, E461, L462, E463, R464, G465, E466, T467, T468, N469, M523, S527, 及び Y531から成る群から選択されるが、これに限定されない。

いくつかの実施形態では、1以上の残基はA20, N21, Y22, Q23, R271, W278, F299, V302, 及びS408から成る群から選択されるが、これに限定されない。

またこの発明は、SEQ ID NO: 2に示すアミノ酸配列を有するクズイソプレニンシンターゼにおいてA20G置換および／またはS408D置換を有する、単離されたイソプレニンシンターゼ変異体に関する。

いくつかの好ましい実施形態では、イソプレニンシンターゼ変異体は、野生型イソプレニンシンターゼと比較して、少なくとも1の改善された性質を有する。特に好ましい実施形態では、少なくとも1の改善された性質は、比活性度（ジメチルアリルジホスフェートからのイソプレンの産出）、及び溶解性から成る群から選択されるが、これに限定されない。

いくつかの好ましい実施形態では、ポリヌクレオチド配列はプラスミド中に含まれている。別の好ましい実施形態では、ポリヌクレオチド配列は宿主細胞の染色体に組み込まれている。いくつかの実施形態では、宿主細胞はグラム陽性バクテリア細胞、グラム陰性バクテリア細胞、糸状菌類細胞、及びイースト細胞から成る群から選択されるが、これに限定されない。

いくつかの実施形態では、宿主細胞はエシェリキア(*Escherichia*)属 (*E. coli*)、パントエア(*Pantoea*) 属 (*P. シトレア(citrea)*), バシラス(*Bacillus*) 属(*B. スブチリス(subtilis)*)、ヤロウイア(*Yarrowia*) 属(*Y. リポリティカ(lipolytica)*), 及びトリコデルマ(*Trichoderma*) 属(*T. リーゼイ(reesei)*) から成る群から選択されるが、これらに限定されない。

いくつかの実施形態では、グルコース、グリセロール、グリセリン、ジヒドロキシアセトン、酵母エキス、バイオマス、糖蜜、ショ糖、及びオイルから選択される炭素源を含有する培地を用いて宿主細胞を培養するが、炭素源はこれらに限定されない。

いくつかの実施形態では、宿主細胞にはさらに、IDIポリペプチドをコードする非相同または天然の核酸、および／または、DXSポリペプチドをコードする非相同または天然の核酸が含まれ、これらは天然のDXP経路（例えば、*E. coli*中における天然のDXP経路に加え、dxs及びidiの発現）と組み合わせられることがある。

あるいは、単一プロモータ制御発現、または強度が変化し（例GI 1.20, GI 1.5, またはGI 1.6）各遺伝子の1以上を制御するプロモータにより、全DXP経路(図15)がプラスミドにおいて発現されるか、またはオペロンとして染色体に組み込まれる。

いくつかの実施形態では、宿主細胞にはさらにIDIポリペプチド及びDXSポリペプチドをコードする1以上の核酸が含まれ、いくつかの好ましい実施形態では、1のベクターがイソプレニンシンターゼ変異体、IDIポリペプチド及びDXSポリペプチドをコードする。

いくつかの実施形態では、宿主細胞にはさらにMVA経路ポリペプチド(例えばサッカロミセス・セレビシア(*Saccharomyces cerevisia*)、またはエンテロコッカス・ファエカリス(*Enterococcus faecalis*)由来の MVA経路ポリペプチド)をコードする非相同核酸が含まれている。

いくつかの実施形態では、宿主細胞にはさらにMVA経路ポリペプチド及びDXSポリペプチドをコードする核酸が含まれ、いくつかの好ましい実施形態では、1のベクターがイソプレ

10

20

30

40

50

ンシンターゼ変異体、MVA経路ポリペプチド及びDXSポリペプチドをコードする。

いくつかの好ましい実施形態では、宿主細胞にはさらにDXSポリペプチド、IDIポリペプチド、または1以上の残りのDXP経路ポリペプチド、及びMVA経路ポリペプチドをコードする1以上の核酸が含まれている。いくつかの実施形態では、ベクターには選択マーカ(例えば抗生物質耐性核酸)が含まれている。

また、この発明はイソプレンを産出する方法に関し、この方法には、(a) 宿主細胞をイソプレン産出に適した条件下で培養する工程と、(b) イソプレンを産出させる工程とが含まれる。いくつかの実施形態では、この方法にはさらに、(c) イソプレンを回収する工程が含まれる。いくつかの好ましい実施形態では、この方法にはさらに、(d) イソプレンを重合する工程が含まれる。

また、この発明はイソプレンシンターゼを産出する方法に関し、この方法には、(a) (i) 宿主細胞；及び(ii) プロモータに作動可能に結合し、イソプレンシンターゼ変異体をコードする核酸を準備する工程であって、前記イソプレンシンターゼ変異体がSEQ ID NO: 2に示すアミノ酸配列を有するクズイソプレンシンターゼにおいて対応する位置の1以上(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, または10)の残基における置換を有する工程と、(b) 前記宿主細胞を前記核酸に接触させて形質転換された宿主細胞を調製する工程と、(c) 形質転換された宿主細胞をイソプレンシンターゼの産出に適した条件下で培養する工程とが含まれる。

【0013】

別の側面では、この発明は単離されたポプライソプレンシンターゼ変異体に関する。ひとつの実施形態では、イソプレンシンターゼ変異体はイソプレンシンターゼのN-末端部位に切断を有する。別の実施形態では、イソプレンシンターゼ変異体は、全長イソプレンシンターゼと比較して改善された比活性度を有する。別の実施形態では、イソプレンシンターゼ変異体はSEQ ID NO: 120に示す、P. アルバ(alba)イソプレンシンターゼである。

別の実施形態では、変異体はMEA変異体 (SEQ ID NO: 122)、MSV変異体 (SEQ ID NO: 124)、MVS変異体 (SEQ ID NO: 126)、MTE変異体 (SEQ ID NO: 128)、MNV変異体 (SEQ ID NO: 130) から成る群から選択される。

別の実施形態では、変異体はMEA変異体 (SEQ ID NO: 122) である。

別の実施形態では、変異体はTRC (-3) 変異体 (SEQ ID NO: 136)、TRC (-4) 変異体 (SEQ ID NO: 138)、TRC (-5) 変異体 (SEQ ID NO: 140)、TRC (-6) 変異体 (SEQ ID NO: 142)、及びTRC (-7) 変異体 (SEQ ID NO: 144) から成る群から選択される。

別の実施形態では、変異体は、ポプラ・トレムロイデス(以下P. tremuloides)イソプレンシンターゼ (SEQ ID NO: 146)のMET変異体である。

別の実施形態では、変異体は、ポプラ・トリコカーパ(以下P. trichocarpha) イソプレンシンターゼ (SEQ ID NO: 148) である。

【0014】

別の側面では、この発明は単離されたポプライソプレンシンターゼ変異体に関し、このイソプレンシンターゼ変異体は野生型イソプレンシンターゼのアミノ酸残基の1以上が置換されたものであり、このイソプレンシンターゼ変異体は、野生型イソプレンシンターゼと比較して、向上したイソプレンシンターゼ活性を有する。

ひとつの実施形態では、向上したイソプレンシンターゼ活性は、ジメチルアリルピロホスフェート (DMAPP)の存在下において、イソプレン変異体を含む宿主細胞の方が親イソプレンシンターゼを含む宿主細胞より速く成長することにより示される。

別の実施形態では、イソプレンシンターゼはSEQ ID NO: 120に示すP. アルバイソプレンシンターゼである。

別の実施形態では、イソプレンシンターゼ変異体は、V10M, F12S, T15A, E18G, V58I, V58F, L70Q, L70V, L70T, T71P, V79L, E89D, G94A, S119F, F120L, G127R, E175V, T212I, S257A, R262G, A266G, F280L, N297K, F305L, L319M, E323K, A328T, D342E, A359T, K366N, E368D, L374M, S396T, V418S, K438N, H440R, T442I, T442A, I449V, A469S, K500R, K505Q, G507S, S509N, F511Y, 及びN532Kから成る群から選択される1以上のアミノ酸置

10

20

30

40

50

換を有する。

別の実施形態では、少なくとも1のアミノ酸置換はL70R置換である。別の実施形態では、イソプレニンシンターゼ変異体は、G127R/F511Y, L70Q/G94A/R262G/F305L, F12S/ T15A/E18 G/N297K, S396T/T442I, V10M/E323K, F120L/A266G, K438N/K500R, V79L/S509N, E175V/S2 57A/E368D/A469S, T71P/L374M, F280L/H440R, E89D/H440R, V58F/A328T/N532K, S119F/D3 42E/I449V, 及び K366N/G507Sから成る群から選択される1以上のアミノ酸置換を有する。

【0015】

別の側面では、この発明はSEQ ID NO: 120 (図19)に示すアミノ酸残基を含むポリペプチドの結晶形態に関する。

【0016】

別の側面では、この発明はイソプレンを産出する方法に関し、この方法には (a) イソプレニンシンターゼ変異体をコードするポリヌクレオチド配列を有する発現ベクターを備える宿主細胞を調製する工程と、(b) 前記宿主細胞をイソペン産出に適した条件下で培養する工程とが含まれる。ひとつの実施形態では、この方法にはさらに (c) イソプレンを回収する工程が含まれる。別の実施形態では、この方法にはさらに (d) イソプレンを重合する工程が含まれる。

【0017】

別の側面では、この発明はイソプレニンシンターゼ活性を分析する方法に関し、この方法は：(a) 発現ベクターを含む宿主細胞を、イソプレニンシンターゼ変異体の産出に適した条件下で培養する工程と；(b) リゾチームを含む溶解緩衝液で宿主細胞を溶解して細胞溶解物を生成させる工程と、(c) ジメチルアリルジホスフェート(DMAPP)から産出されたイソプレンを測定することにより、細胞溶解物中のイソプレニンシンターゼ活性を分析する工程とが含まれる。

いくつかの実施形態では、宿主細胞はグラム陽性バクテリア細胞、グラム陰性バクテリア細胞、糸状菌類細胞、及びイースト細胞から成る群から選択される。

別の実施形態では、宿主細胞はエシェリキア(*Escherichia*)属 (*E. coli*)、パントエア(*Pantoea*) 属 (*P. シトレア(citrea)*)、バシラス(*Bacillus*) 属(*B. スブチリス(subtilis)*)、ヤロウイア(*Yarrowia*) 属(*Y. リポリティカ(lipolytica)*)、及びトリコデルマ(*Trichoderma*) 属(*T. リーゼイ(reesei)*) から成る群から選択される。

別の実施形態では、グルコース、グリセロール、グリセリン、ジヒドロキシアセトン、酵母エキス、バイオマス、糖蜜、ショ糖、及びオイルから選択される炭素源を含有する培地を用いて宿主細胞を培養する。

【0018】

別の側面では、この発明はプロモータに作動可能に結合されるとともにイソプレニンシンターゼ変異体をコードする非相同ポリヌクレオチド配列を含む宿主細胞に関し、このイソプレニンシンターゼ変異体は、ポプライソプレニンシンターゼにおいて対応する1以上の残基の位置(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, または10)に置換を有する。

ひとつの実施形態では、イソプレニンシンターゼはSEQ ID NO: 120に示すP. アルバイソプレニンシンターゼである。別の実施形態では、変異体はMEA変異体 (SEQ ID NO: 122)、MSV変異体(SEQ ID NO: 124)、MVS変異体(SEQ ID NO: 126)、MTE変異体(SEQ ID NO: 128)、MN 40 V変異体(SEQ ID NO: 130)から成る群から選択される。

別の実施形態では、変異体はTRC (-3)変異体(SEQ ID NO: 136)、TRC (-4)変異体(SEQ ID NO: 138)、TRC (-5) 変異体(SEQ ID NO: 140)、TRC (-6)変異体(SEQ ID NO: 142)、及びTRC (-7) 変異体(SEQ ID NO: 144) から成る群から選択される。

別の実施形態では、変異体は、*P. tremuloides*イソプレニンシンターゼ (SEQ ID NO: 146)のMET変異体である。

別の実施形態では、変異体は、*P. trichocharpa* イソプレニンシンターゼ(SEQ ID NO: 148)である。

別の実施形態では、イソプレニンシンターゼ変異体は、V10M, F12S, T15A, E18G, V58I, V5 8F, L70Q, L70V, L70T, T71P, V79L, E89D, G94A, S119F, F120L, G127R, E175V, T212I, 50

10

20

30

40

50

S257A, R262G, A266G, F280L, N297K, F305L, L319M, E323K, A328T, D342E, A359T, K366N, E368D, L374M, S396T, V418S, K438N, H440R, T442I, T442A, I449V, A469S, K500R, K505Q, G507S, S509N, F511Y, 及びN532Kから成る群から選択される1以上のアミノ酸置換を有する。

別の実施形態では、少なくとも1のアミノ酸置換はL70R置換である。別の実施形態では、イソプレニンシンターゼ変異体は、G127R/F511Y, L70Q/G94A/R262G/F305L, F12S/ T15A/E18G/N297K, S396T/T442I, V10M/E323K, F120L/A266G, K438N/K500R, V79L/S509N, E175V/S257A/E368D/A469S, T71P/L374M, F280L/H440R, E89D/H440R, V58F/A328T/N532K, S119F/D342E/I449V, 及び K366N/G507Sから成る群から選択される1以上のアミノ酸置換を有する。

別の実施形態では、ポリヌクレオチド配列はプラスミド中に含まれている。別の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は宿主細胞中の染色体に組み込まれている。

別の実施形態では、宿主細胞はグラム陽性バクテリア細胞、グラム陰性バクテリア細胞、糸状菌類細胞、及びイースト細胞から成る群から選択される。

別の実施形態では、宿主細胞はエシェリキア(*Escherichia*)属 (*E. coli*)、パントエア(*Pantoea*) 属 (*P. シトレア(citrea)*)、バシラス(*Bacillus*) 属(*B. スブチリス(subtilis)*)、ヤロウイア(*Yarrowia*) 属(*Y. リポリティカ(lipolytica)*)、及びトリコデルマ(*Trichoderma*) 属(*T. リーゼイ(reesei)*) から成る群から選択される。

別の実施形態では、グルコース、グリセロール、グリセリン、ジヒドロキシアセトン、酵母エキス、バイオマス、糖蜜、ショ糖、及びオイルから選択される炭素源を含有する培地を用いて宿主細胞を培養する。

別の実施形態では、宿主細胞にはさらに、IDIポリペプチドをコードする非相同または天然の核酸、および／または、DXSポリペプチドをコードする非相同または天然の核酸が含まれ、これらは天然のDXP経路と組み合わせられていてもよい。

別の実施形態では、宿主細胞にはさらにIDIポリペプチド及びDXSポリペプチドをコードする1以上の核酸が含まれる。

別の実施形態では、1のベクターがイソプレニンシンターゼ変異体、 IDIポリペプチド及びDXSポリペプチドをコードする。

別の実施形態では、宿主細胞にはさらに、サッカロミセス・セレビシア(*Saccharomyces cerevisia*) 由来の MVA経路ポリペプチド、及びエンテロコッカス・ファエカリス(*Enterococcus faecalis*)由来の MVA経路ポリペプチドから成る群から選択されるMVA経路ポリペプチドをコードする非相同核酸が含まれている。

別の実施形態では、宿主細胞にはさらにMVA経路ポリペプチド及びDXSポリペプチドをコードする1以上の核酸が含まれ、1のベクターがイソプレニンシンターゼ変異体、MVA経路ポリペプチド及びDXSポリペプチドをコードする。

別の実施形態では、宿主細胞にはさらにDXSポリペプチド、IDIポリペプチド、または1以上の残りのDXP経路ポリペプチド、及びMVA経路ポリペプチドをコードする1以上の核酸が含まれている。

【0019】

別の側面では、この発明はイソプレンを産出する方法に関し、この方法には、(a) プロモータに作動可能に結合されるとともに、イソプレニンシンターゼ変異体をコードする非相同ポリヌクレオチド配列を含む宿主細胞を、イソペン産出に適した条件下で培養する工程であって、前記イソプレニンシンターゼ変異体がポプライソプレニンシンターゼにおいて対応する位置の1以上(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, または10)の残基における置換を有する工程と、(b) イソプレンを産出する工程とが含まれる。

ひとつの実施形態では、この方法にはさらに(c)イソプレンを回収する工程が含まれる。

別の実施形態では、この方法にはさらにイソプレンを重合する工程が含まれる。

【0020】

別の側面では、この発明はイソプレニンシンターゼを産出させる方法に関し、この方法には、(a) (i)宿主細胞；及び(ii)プロモータに作動可能に結合し、イソプレニンシンターゼ変異体をコードする核酸を準備する工程であって、前記イソプレニンシンターゼ変異体がSEQ

10

20

30

40

50

ID NO: 120に示すアミノ酸配列を有するP. アルバイソプレシンターゼにおいて対応する位置の1以上(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, または10)の残基における置換を有する工程と、

(b) 前記宿主細胞を前記核酸に接触させて形質転換された宿主細胞を調製する工程と、(c) 形質転換された宿主細胞をイソプレシンターゼの産出に適した条件下で培養する工程とが含まれる。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】エシェリキア・コリ(*Escherichia coli*)中での発現にコドン最適化された、クズ(プエラリア・モンタナ(*Pueraria montana*))イソプレシンターゼのコード配列(SEQ ID NO:1)を表わす。

10

【図2】クズイソプレシンターゼのアミノ酸配列(SEQ ID NO:2)を表わす。

【図3】エシェリキア・コリ中での発現にコドン最適化された、ポプラ(*Populus alba x tremula*)イソプレシンターゼのコード配列(SEQ ID NO:6)を表わす。

【図4】ポプラ(*Populus alba x tremula*)イソプレシンターゼのアミノ酸配列(SEQ ID NO:7)を表わす。

【図5】クズイソプレシンターゼの相同性モデルを表し、システイン残基を空間充填分子団(space filling molecules)として強調して図示した。

【図6】ポプライソプレシンターゼの相同性モデルを表し、システイン残基を空間充填分子団として強調して図示した(ダークグレー)。さらに、このポプラのモデルに、図5のクズのモデルのシステイン残基を空間充填分子団(ライトグレー)として表して、重ね合わせて図示した。

20

【図7】実施例5のクズIspSシステイン変異体の成長曲線を表わすグラフである。

【図8】溶解細胞から得たクズIspSシステイン変異体のSDS-PAGE分析結果を表わす。ペレットと上清分画は、遠心分離により調製した。

【図9】プラスミドMCM93 (pCR2.1 -Kudzu)のマップを表わす。

【図10】プラスミドMCM93 (SEQ ID NO:22)のヌクレオチド配列を表わす。

【図11】pET24D-Kudzuのマップを表わす。

【図12】pET24D-Kudzu (SEQ ID NO:23)のヌクレオチド配列を表わす。

【図13】kudzuイソプレシンターゼ封入体のSDS-PAGE分析結果を表す。レーンMには分子量マーカが含まれ、他のレーンには濃度が漸増する封入体精製調合液が含まれている。kudzuイソプレシンターゼの純度は>90%と見積もられた。

30

【図14】kudzu部位評価ライブラリ(SEL)に含まれる、位置Y22, A20及びS408の構成メンバーのイソプレシンターゼ活性を表すグラフである。大部分の構成メンバーは、活性が大幅に低下しているが、同類置換の場合は活性の低下の度合いが小さい。図14 Aでは、Y22ライブラリメンバーのアッセイの結果を、独立の野生型のサンプル(丸印で示すWT)と比較して図示している。図14 Bでは、A20ライブラリメンバーのアッセイの結果を、野生型のサンプル(丸印で示すWT)と比較して表している。図14 CはS408ライブラリメンバーのアッセイの結果を表しており、S408Dメンバーは野生型コントロールの平均値より1.5から2倍高い活性を有することを示している。

40

【図15】イソプレンのMVA及びDXP代謝経路を表す(F. Bouvier et al., Progress in Lipid Res. 44: 357-429, 2005に基づく)。以下に、各経路における各ポリペプチドの代替名と、そのポリペプチドの活性を測定する方法が記載されている参考文献を示す。(これらの参考文献を、その全内容、特にMVA及びDXP経路における各ポリペプチドの活性を測定する方法に関して、参照として本願に組み込む。) <メバロン酸経路>: [AACT]; アセチル-CoA アセチルトランスフェラーゼ, MvaE, EC 2.3.1.9. 測定方法: J. Bacteriol., 184: 2116-2122, 2002; [HMGS]; ヒドロキシメチルグルタアリール-CoA シンターゼ, MvaS, EC 2.3.3.10. 測定方法: J. Bacteriol., 184: 4065-4070, 2002; [HMGR]; 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタアリール-CoA リダクターゼ, MvaE, EC 1.1.1.34. 測定方法: J. Bacteriol., 184: 2116-2122, 2002; [MVK]; メバロン酸塩キナーゼ, ERG12, EC 2.7.1.36.

50

測定方法: Curr Genet 19:9-14, 1991. [PMK]; ホスホメバロン酸塩キナーゼ, ERG8, EC 2.7.4.2, 測定方法: MoI Cell Biol, 11:620-631, 1991; [DPMD]; ジホスホメバロン酸塩デカルボキシラーゼ, MVD1, EC 4.1.1.33. 測定方法: Biochemistry, 33:13355-13362, 1994; [IDI]; イソペンテニル-ジホスフェート デルタ-イソメラーゼ, IDI1, EC 5.3.3.2. 測定方法: J. Biol. Chem. 264:19169-19175, 1989. <DXP Pathway> [DXS]; 1-デオキシキシルロース-5-ホスフェート シンターゼ, dxs, EC 2.2.1.7. 測定方法: PNAS, 94:12857-62, 1997; [DXR]; 1-デオキシ-D-キシルロース5-ホスフェート リダクトイソメラーゼ, dxr, EC 2.2.1.7. 測定方法: Eur. J. Biochem. 269:4446- 4457, 2002; [MCT]; 4-ジホスホシチジル-2C-メチル-D-エリスリトール シンターゼ, IspD, EC 2.7.7.60. 測定方法: PNAS, 97: 6451-6456, 2000; [CMK]; 4-ジホスホシチジル-2-C-メチル-D-エリスリトール キナーゼ, IspE, EC 2.7.1.148. 測定方法: PNAS, 97:1062-1067, 2000; [MCS]; 2C-メチル-D- エリスリトール2,4-シクロジホスフェート シンターゼ, IspF, EC 4.6.1.12. 測定方法: PNAS, 96:11758-11763, 1999; [HDS]; 1-ヒドロキシ-2-メチル-2-(E)-ブテニル 4-ジホスフェート シンターゼ, ispG, EC 1.17.4.3. 測定方法: J. Org. Chem., 70:9168 -9174, 2005; [HDR]; 1-ヒドロキシ-2-メチル-2-(E)- ブテニル4-ジホスフェート リダクターゼ, IspH, EC 1.17.1.2. 測定方法: JACS, 126:12847-12855, 2004.

10

【図 1 6】 pDu27のマップを表わす。

【図 1 7】 pDu27中の6Xhis N-末端標識P. アルバIspSのアミノ酸配列(SEQ ID NO: 118)を表わす。

20

【図 1 8】 プラスミドpDu27のヌクレオチド配列(SEQ ID NO: 119) を表わす。

【図 1 9】 pET24a中の全長P. アルバ IspSのアミノ酸配列(SEQ ID NO: 120)を表わす。下線を付した残基は、プラスミドpDu39からpDu43におけるIspS中のN-末端切断位置を表わす。

【図 2 0】 プラスミドP. アルバ pET24aのヌクレオチド配列(SEQ ID NO: 121) 表わす。

【図 2 1】 精製されたIspSは、SDS-PAGE分析による低分子量「ダブレット」を示すことを表わす。

【図 2 2】 質量分析により同定されたトリプシンペプチドを表わす。

【図 2 3】 P. アルバ IspSのN-末端切断を有するpDu40, pDu41, pDu42 及びpDu43のマップを表わす。

30

【図 2 4】 pET24a-P. アルバMEA末標識(MD09- 173株中)である、Pdu39のマップを表わす。

【図 2 5】 pDu39中のP. アルバIspSの切断された"MEA"変異体のアミノ酸配列(SEQ ID NO: 122) を表わす。

【図 2 6】 プラスミドpDu39のヌクレオチド配列(SEQ ID NO: 123) を表わす。

【図 2 7】 pDu41中のP. アルバIspSの切断された"MSV"変異体のアミノ酸配列(SEQ ID NO: 124) を表わす。

【図 2 8】 プラスミドpDu41のヌクレオチド配列(SEQ ID NO: 125) を表わす(pET24a-P. アルバ(MSV) 未標識)。

【図 2 9】 pDu43中のP. アルバIspSの切断された"MVS"変異体のアミノ酸配列(SEQ ID NO: 126) を表わす。

40

【図 3 0】 プラスミドDu43のヌクレオチド配列(SEQ ID NO: 127) を表わす(pET24a-P. アルバ(MVS) 未標識)。

【図 3 1】 pDu42中のP. アルバ IspSの切断された"MTE" 変異体のアミノ酸配列(SEQ ID NO: 128) を表わす。

【図 3 2】 プラスミドpDu42のヌクレオチド配列(SEQ ID NO: 129) を表わす(pET24a-P. アルバ(MTE) 未標識)。

【図 3 3】 pDu40中の切断された"MNV" P. アルバIspSのアミノ酸配列(SEQ ID NO: 130) を表わす。

【図 3 4】 プラスミドpDu40のヌクレオチド配列(SEQ ID NO: 131) を表わす(pET24a-P. アルバ(MNV) 未標識)。

50

【図 3 5】C-末端TEV, 6XHis-標識IspS変異体の、MD09-161 及び MD09-163のマップを表わす。

【図 3 6】MD09-163中のP. アルバMEA(+)TEVのアミノ酸配列(SEQ ID NO: 132) を表わす。

【図 3 7】プラスミドMD09-163のヌクレオチド配列 (SEQ ID NO: 133)を表わす(pET24a-P. アルバ MEA(+)TEV)。CDSに下線を付し、TEVプロテアーゼ部位を太字で示した。

【図 3 8】MD09-161中のP. アルバ FL(+)TEVのアミノ酸配列(SEQ ID NO: 134)を表わす。

【図 3 9】プラスミドMD09-161のヌクレオチド配列(SEQ ID NO: 135)を表わす(pET24a-P. アルバ FL(+)TEV)。CDSに下線を付し、TEVプロテアーゼ部位を太字で示した。

【図 4 0】MD09-167, 全長(FL), MD09-165, 及び 切断されたイソプレニンターゼ(MD09-173)の比活性度を表わすグラフである。全細胞溶解物の上清中に100 mM Tris, 100 mM NaCl, 50 mM MgCl₂, 5 mM DMAPP, 及び2.5~4.5 µgのイソプレニンターゼが含まれる溶液を、30℃で15分間反応させた。

【図 4 1】Rate/[E] と[DMAPP]の関係を表わすグラフである。×はMD09-173を表わし、丸はMD09-167を表わし、ひし形はMD09-165を表わし、四角は全長IspSを表わす。

【図 4 2】イソプレニンターゼの活性と[DMAPP]の関係を表わすグラフである。×はMD09-173切断イソプレニンターゼのデータを表わす。丸はMD09-167イソプレニンターゼのデータを表わす。ひし形はMD09-165イソプレニンターゼのデータを表わす。四角は全長イソプレニンターゼのデータを表わす。各データは、個別の培養培地で3回測定して採取した。

【図 4 3】 k_{cat} 及び K_M 及び K_i の変化が反応速度に及ぼす影響を表すグラフである。図43Aにおいて、ライン1は切断イソプレニンターゼ活性の速度式を、DMAPP濃度を変化させてプロットした全長イソプレニンターゼの速度式で割ったものである。ライン2は、 k_{cat} を切断イソプレニンターゼの k_{cat} で置換した全長イソプレニンターゼの速度式を、全長イソプレニンターゼの速度式で割ったものである。ライン3は、 K_M を切断イソプレニンターゼの K_M で置換した全長イソプレニンターゼの速度式を、全長イソプレニンターゼの速度式で割ったものである。ライン4は、 K_i を切断イソプレニンターゼの K_i で置換した全長イソプレニンターゼの速度式を、全長イソプレニンターゼの速度式で割ったものである。図43Bは、切断イソプレニンターゼの速度式及び全長イソプレニンターゼの速度式の比率と、DMAPP濃度との関係を、データフィッティングして表すグラフである。

【図 4 4】メバロン酸(MVA)によるMCM531の成長阻害を表わすグラフである。細胞は、ミクロタイタープレートを用いて、MVA濃度が異なるTM3培地上で培養した。4個のウェルのOD₆₀₀を、図示した時間において測定した。

【図 4 5】L70 SSLプレートによるDMAPP評価を表わすグラフである。黒棒は全長(P. アルバpET24a)またはpDu39 (切断)のコントロールサンプルを示す。C3 (27), D3 (39), またはE3 (51)の各ウェルの変異体をさらに分析した。

【図 4 6】タンパク質分析に基づきDMAPP評価に供した全ての変異体の平均比活性度表わすグラフである。エラーバーは標準偏差を表す。3種のL70R変異体は、いずれもコントロール(WT) より高い活性を示した。

【図 4 7】全ての3 L70R変異体の平均比活性度を、"MEA" 切断P. アルバ IspS 酵素と比較して表わすグラフである。エラーバーは、標準偏差を表す。

【図 4 8】プラスミドpDu47-3, pDu47-4, 及び pDu47-5のマップを表す。

【図 4 9】プラスミドpDu47-6, pDu47-7, 及びpDu48のマップを表す。

【図 5 0】プラスミドpDu49, pDu50及び pDu50-4のマップを表す。

【図 5 1】pDu47-3中のP. アルバ TRC (-3)のアミノ酸配列(SEQ ID NO: 136) を表す。

【図 5 2】プラスミドpDu47-3のヌクレオチド配列(SEQ ID NO: 137) を表す。

【図 5 3】pDu47-4中のP. アルバ TRC (-4)のアミノ酸配列(SEQ ID NO: 138) を表す。

【図 5 4】プラスミドpDu47-4のヌクレオチド配列(SEQ ID NO: 139) を表す。

【図 5 5】pDu47-5中のP. アルバ TRC (-5)のアミノ酸配列(SEQ ID NO: 140) を表す。

- 【図 5 6】プラスミド pDu47-5 のヌクレオチド配列 (SEQ ID NO: 141) を表す。
- 【図 5 7】pDu47-6 中の P. アルバ TRC (-6) のアミノ酸配列 (SEQ ID NO: 142) を表す。
- 【図 5 8】プラスミド pDu47-6 のヌクレオチド配列 (SEQ ID NO: 143) を表す。
- 【図 5 9】pDu47-7 中の P. アルバ TRC (-7) のアミノ酸配列 (SEQ ID NO: 144) を表す。
- 【図 6 0】プラスミド pDu47-7 のヌクレオチド配列 (SEQ ID NO: 145) を表す。
- 【図 6 1】pDu48 中の P. tremuloides TRC (MET) のアミノ酸配列 (SEQ ID NO: 146) を表す。
- 【図 6 2】プラスミド pDu48 のヌクレオチド配列 (SEQ ID NO: 147) を表す。
- 【図 6 3】pDu49 中の P. trichocarpa (TRC) のアミノ酸配列 (SEQ ID NO: 148) を表す。
- 【図 6 4】プラスミド pDu49 のヌクレオチド配列 (SEQ ID NO: 149) を表す。 10
- 【図 6 5】pDu50 中の Kudzu TRC (MEA) のアミノ酸配列 (SEQ ID NO: 150) を表す。
- 【図 6 6】プラスミド pDu50 のヌクレオチド配列 (SEQ ID NO: 151) を表す。
- 【図 6 7】pDu50-4 中の KudzuTRC (-4) のアミノ酸配列 (SEQ ID NO: 152) を表す。
- 【図 6 8】プラスミド pDu50-4 のヌクレオチド配列 (SEQ ID NO: 153) を表す。
- 【図 6 9】IspS の切断変異体の DMAPP 評価における生データ及び OD-規格化データを表すグラフである。
- 【図 7 0】切断 IspS の比活性度を表すグラフである。切断 P. アルバ, 切断 P. tremuloides 及び切断 P. trichocarpa の比活性度を、P. アルバ「全長」変異体の比活性度と比較した。 20
- 【図 7 1】プラスミド p9795 のマップを表す。
- 【図 7 2】プラスミド p9795 のヌクレオチド配列を表す (SEQ ID NO: 154)。
- 【図 7 3】プラスミド pTrc Kudzu のマップを表す。
- 【図 7 4】プラスミド pTrc Kudzu のヌクレオチド配列を表す (SEQ ID NO: 155)。
- 【図 7 5】プラスミド pMAL-C4X のマップを表す。
- 【図 7 6】プラスミド pMAL-C4X のヌクレオチド配列を表す (SEQ ID NO: 156)。
- 【図 7 7】プラスミド pMAL-C4X-Kudzu のマップを表す。
- 【図 7 8】プラスミド pMAL-C4X-Kudzu のヌクレオチド配列を表す (SEQ ID NO: 157)。
- 【図 7 9】プラスミド pET24、P. tremuloides pET24a、及び P. trichocarpa pET24a の各マップを表す。
- 【図 8 0】P. trichocarpa pET24a 中の P. tremuloides IspS のアミノ酸配列 (SEQ ID NO: 158) を表す。 30
- 【図 8 1】プラスミド P. tremuloides pET24a のヌクレオチド配列 (SEQ ID NO: 159) を表す。
- 【図 8 2】P. trichocarpa pET24a 中の P. trichocarpa IspS のアミノ酸配列 (SEQ ID NO: 160) を表す。
- 【図 8 3】プラスミド P. trichocarpa pET24a のヌクレオチド配列 (SEQ ID NO: 161) を表す。
- 【図 8 4】プラスミド pDu30, pDu31, 及び pDu32 の各マップを表す。
- 【図 8 5】pDu30 中の IspS 変異体 P. アルバ TRC-pET200 のアミノ酸配列 (SEQ ID NO: 162) を表す。 40
- 【図 8 6】pDu30 のヌクレオチド配列 (SEQ ID NO: 163) を表す。
- 【図 8 7】pDu31 中の IspS 変異体 P. tremuloides TRC-pET200 のアミノ酸配列 (SEQ ID NO: 164) を表す。
- 【図 8 8】pDu31 のヌクレオチド配列 (SEQ ID NO: 165) を表す。
- 【図 8 9】pDu32 中の IspS 変異体 P. trichocarpa TRC-pET200 のアミノ酸配列 (SEQ ID NO: 166) を表す。
- 【図 9 0】pDu32 のヌクレオチド配列 (SEQ ID NO: 167) を表す。
- 【図 9 1】P. tremuloides IspS の二量体の三次元構造を表す。A鎖はダークグレー、B鎖は中間のグレー、各活性サイトの一価のマグネシウムイオンはライトグレーで示した。
- 【図 9 2】P. tremuloides IspS の構造の単量体の外観を表す。マグネシウムをライトグ 50

レーの球で示し、N- 及び C-末端を図示した。

【図 9 3】(A) BdpS 及びLS間、(B) BdpS 及び poplar IspS間、(C) LS 及びポプラIspS間、及び (D) TEAS 及びポプラIspS間の各構造アライメントを表す。いずれの場合にも、第1構造をライトグレーで示し、第2構造をダークグレーで示した。二価のカチオンは、球で示した。

【図 9 4】BdpS 及び LS中のループの三次元構造を表す。図Aでは、LsのN-末端ループをライトグレーで図示し、BdpSのN-末端ループをダークグレーで図示している。図Bは、Loop IとLoop IIが、構造的に相同であることを表している。

【図 9 5】BdpSのN-末端ループ（ダークグレー）とポプラIspSのN-末端ループ（ライトグレー）は、構造的に異なることを表している。図AはN-末端ループを表し、図BはLoop IとLoop IIを表している。 10

【図 9 6】LSのN-末端ループ（ライトグレー）とポプラIspSのN-末端ループ（ダークグレー）は、構造的に異なることを表している。図AはN-末端ループを表し、図BはLoop IとLoop IIを表している。

【図 9 7】TEASのN-末端ループ（ライトグレー）とポプラIspSのN-末端ループ（ダークグレー）は、構造的に異なることを表している。図AはN-末端ループを表し、図BはLoop IとLoop IIを表している。TEAS中のLoop Iは乱れている。

【発明を実施するための形態】

【0022】

この発明は、改善された触媒活性および／または溶解性を有するイソプレニンターゼ酵素を少なくとも1含む組成物及び方法に関する。この発明は特に、微生物宿主細胞中におけるイソプレニン産出量が向上した植物性イソプレニンターゼ変異体に関する。この発明の微生物により産出されたイソプレンは、ゴム及びエラストマーの製造において有用である。 20

【0023】

特に断りの無い限り、この発明を実施するとき分子生物学、微生物学及び組み換えDNAの分野で当業にとって公知の方法が用いられる。このような方法は当業によく知られており、多くの文献及び論文に記載されている（例えばSambrook et al., "Molecular Cloning: A Laboratory Manual," Second Edition, Cold Spring Harbor, 1989; 及び Ausubel et al., "Current Protocols in Molecular Biology," 1987参照）。 30

【0024】

特に断りの無い限り、全ての技術用語及び科学用語は、この発明が属する技術分野における通常の意味に従う。以下の用語について、その意味を明確にするために定義する。本願で用いる用語の意義の解釈には、例えばSingleton and Sainsbury, Dictionary of Microbiology and Molecular Biology, 2d Ed., John Wiley and Sons, NY (1994); 及び Hale and Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology, Harper Perennial, NY (1991) を辞書として用いることができる。

この発明を実施する際には、本願に開示した方法及び材料と同様または均等なものを用いることができるが、本願には好ましい方法及び材料を開示した。従って、下記の定義は、明細書全体を参照してより完全に定義される。 40

【0025】

また、文中の見出しはこの発明の様々な側面を限定するものではなく、明細書全体にわたり参照される。すなわち下記の定義は、明細書全体を参照してより完全に定義される。しかし、この発明の理解を容易にするために、以下の用語について、その意味を定義する。

【0026】

<定義>

特に断りの無い限り、全ての技術用語及び科学用語は、この発明が属する技術分野における通常の意味に従う。この発明を実施する際には、本願に開示した方法及び材料と同様または均等なものを用いることができるが、本願には好ましい方法及び材料を開示した。従って、下記の定義は、明細書全体を参照してより完全に定義される。 50

【0027】

特に断りの無い限り、原文の"a", "an,"及び"the"等の単数形には、複数形も含まれる。特に断りの無い限り、核酸配列は5' から 3' 方向が左から右方向になるように記載し、アミノ酸配列はアミノ基からカルボキシル基方向が左から右方向になるように記載する。この発明は本願に開示した特定の方法、手段、試薬に限定されず、当業者が用いる通常の方法、手段、試薬により種々変更することができる。

【0028】

本願に記載された全ての上限値には、本願に明示の記載がなくても、本願に記載された全ての下限値が組み合わされる。本願に記載された全ての下限値には、本願に明示の記載がなくても、本願に記載された全ての上限値が組み合わされる。数値範囲が記載されているとき、本願に明示の記載がなくても、上限値と下限値の間の中間の数値が含まれる。

10

【0029】

本願に引用する文献はすべて参照として本願に組み込まれる。しかし、本願に引用する刊行物が本願発明の範囲の先行技術を構成することを認めたものと解釈してはならない。

【0030】

本願で言う2-メチル-1,3-ブタジエン(CAS# 78-79-5) (「イソプレン」)とは、3,3-ジメチルアリルピロホスフェート(DMAPP)からピロホスフェートを除去した直接かつ最終製品を意味し、IPP分子のDMAPP分子への結合または重合を備えない。本願では、「イソプレシンターゼ」及び「IspS」とは、ジメチルアリルピロホスフェート(DMAPP)からのピロホスフェートの除去を触媒してイソプレンを産出させる酵素を意味する。いくつかの好ましい実施形態では、IspSはクズ(kudzu)、ポプラ(poplar)、またはアカガシワ(red oak)等の植物から得られる酵素である。いくつかの実施形態では、「IspS」とは天然の成熟酵素、またはその一部を意味する。

20

【0031】

関連する(または誘導体)タンパク質は「変異体タンパク質」から成る。いくつかの実施形態では、複数の変異体タンパク質は互いに、または親タンパク質(例えばSEQ ID NO:2 に示すクズIspS、またはポプラIspS)とは、いくつかのアミノ酸残基が異なる。異なるアミノ酸残基の数は1以上であり、好ましくは1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, またはそれ以上のアミノ酸残基が異なる。いくつかの好ましい実施形態では、複数の変異体間で異なるアミノ酸の数は1から10である。いくつかの好ましい実施形態では、関連するタンパク質、及び特に変異体タンパク質は、アミノ酸配列同一性を少なくとも35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, または99%有する。さらに、本願の関連するタンパク質または変異体タンパク質は、他の関連するタンパク質または親タンパク質とは突起領域の数が異なるタンパク質を意味する。例えば、いくつかの実施形態では、変異体タンパク質は、対応する親タンパク質とは異なる突起領域を1, 2, 3, 4, 5, または 10備える。

30

【0032】

この発明の酵素の変異体を生成させるために適した方法は公知であり、例えば部位飽和変異導入法、系統的変異導入法、挿入変異導入法、ランダム変異導入法、部位特異的変異導入法、定向進化、及びその他の様々な組み換え方法等であるが、これらに限定されない。

40

【0033】

野生型及び突然変異タンパク質の分析には、適した手段または「試験」であればどのような方法でも用いることができ、対象とする性質の評価方法に基づくことが好ましい。例えば、この発明の実施形態では、1以上の次の性質を評価する：pH安定性；熱安定性；酸化に対する安定性；タンパク質分解に対する安定性；溶解性；in vitroでのDMAPPからイソプレンへの転換のKm および／または比活性度；宿主有機体(例えばE. coli)中におけるin vitroでのDMAPPからイソプレンへの転換のKm および／または比活性度；及びDXP 経路および／またはMVA 経路の酵素の発現。この発明では、1以上の試験条件において様々な程度の安定性、溶解性、活性、および／または発現レベルを有する酵素を用いることを意図している。

50

【0034】

本願で言う「遺伝子」とは、ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド(例えばDNAの断片)を意味し、コード領域の上流側及び下流側の領域と、各コードセグメント(エクソン)間の中間配列(イントロン)とを含む。

【0035】

本願で言う「相同遺伝子」とは、異なる種であるが、通常は関連する種に由来する遺伝子のペアを意味し、互いに調和し、互いに同等であるか、または非常に似ている。この用語には、スペシエーションによって分離された遺伝子(すなわち新種の創設)(例えばオーソログ遺伝子)や、遺伝子の複製によって分離された遺伝子(例えばパラログ遺伝子)が含まれる。

10

【0036】

本願で言う「オーソログ」及び「オーソログ遺伝子」とは、異なる種の遺伝子であって、共通の先祖遺伝子からスペシエーションによって進化した遺伝子を意味する(すなわち相同遺伝子)。通常、オーソログは進化の過程において同じ機能を保持している。オーソログの同定は、新たに解読されたゲノムの遺伝子の機能の信頼性の高い予測に役立つ。

【0037】

本願で言う「パラログ」及び「パラログ遺伝子」とは、ゲノム内での複製により関連付けられた遺伝子を意味する。オーソログでは進化の過程において同じ機能が保持されるのに対し、パラログではいくつかの機能は元のものに関係することもあるが、新たな機能が発達する。

20

【0038】

本願で「相同性」というときは、類似又は同一の配列を意味し、同一であることが好ましい。この相同性は当業者において標準的な方法で測定することができる(例えば、Smith And Waterman, Adv. Appl. Math., 2:482 [1981]; Needleman And Wunsch, J. Mol. Biol., 48:443 [1970]; Pearson And Lipman, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:2444 [1988]; ウィスコンシンジェネチックソフトウェアパッケージのGAP, BESTFIT, FASTA, 及びTFASTA等のプログラム(Genetics Computer Group, Madison, WI); 及びDevereux et al, Nucl. Acid Res., 12:387-395 [1984] 参照)。

【0039】

本願で言う「類似配列」とは、遺伝子の機能が、クズイソプレシンターゼ(IspS) またはポブラIspS (IspS) に基づく遺伝子と実質的に同一となる配列を意味する。さらに、類似遺伝子は、クズイソプレシンターゼに対し配列同一性を少なくとも45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% または100% 有する。別の実施形態では、上記の1以上の性質が配列に適用される。類似配列は、配列アライメントの公知の方法により決定することができる。一般的なアライメント方法はBLASTであるが、上記及び下記に説明するように、配列のアライメントに有用な別の方法もある。

30

【0040】

有用なアルゴリズムの一例はPILEUPである。PILEUPは、累進的に対合的なアライメント法を用いて、関連する配列の群から多重配列アラインメントを作り出す。アラインメントを作るための関係性の集積を示す系統樹(tree)もプロットすることができる。PILEUPは、Feng 及びDoolittleの累進的アラインメント方法を簡素化したものである(Feng and Doolittle, J.Mol.Evol., 35:351-360[1987])。この方法は、Higgins及びSharpによって述べられた方法と同じである(Higgins and Sharp, CABIOS 5:151-153[1989])。有用なPILEUPパラメータは、3.00のデフォルトギャップウエイト、0.10のデフォルトギャップレングスと、重み末端ギャップ(weighted end gaps)を含んでいる。

40

【0041】

有用なアルゴリズムの別の例は、Altschul et al, (Altschul et al, J Mol Biol, 215:403-410, 1990; 及びKarlin et al, Proc Natl Acad Sci USA, 90:5873-5787, 1993)に記載されたBLASTアルゴリズムである。特に有用なBLASTプログラムはWU-BLAST-2プログラムである(Altschul et al., (1996) Meth. Enzymol., 266:460- 480参照)。WU-BLAST-2プロ

50

グラムは幾つかのサーチパラメータを用いるがその大部分は既定値である。調節可能なパラメータは以下の値にセットされている：オーバーラップスパン=1、オーバーラップフラクション=0.125、ワードスレッショールド (T) =11。HSP S及びHSP S2パラメータは動的値であり、特定の配列の組成、及び所望の配列を検索するための特定のデータベースの構成に依存し、プログラム自体により決定される。しかし、この値は精度を高めるために調節することができる。アミノ酸配列相同性のパーセントの値は、同一で一致した残基の数を、配列された領域内の「より長い」残基の全ての残基数で割って決定される。この「長い」配列はアライメントされた領域内の実際の残基の大部分を有するものである（アライメントスコアを最大化するためのWU-Blast-2により導入されたギャップは無視する）。

10

【0042】

「核酸配列同一性のパーセント(%)」は、開始配列（すなわち、対象とする配列）の核酸残基と同一な、対象配列中の核酸残基のパーセントと定義される。好ましい方法では、オーバーラップスパン及びオーバーラップフラクションの初期設定値をそれぞれ1及び0.125としたWU-BLAST-2のBLASTNモジュールを用いる。

【0043】

本願で言う「ハイブリッド化」とは、公知のように、核酸のストランドが塩基対合により相補ストランドに結合するプロセスを意味する。

【0044】

2つの配列が中度または高度にストリンジェントな洗浄及びハイブリッド化条件下で互いに特異的にハイブリッド化されるとき、核酸配列は「選択的にハイブリッド化可能」と考えられる。ハイブリッド化条件は、核酸に結合するコンプレックスまたはプローブの融解温度(T_m)に基づく。例えば、「最大ストリンジェンシー」は通常約 $T_m - 5^\circ\text{C}$ （プローブの T_m より 5°C 低い温度）で生じ、「高度ストリンジェンシー」は T_m より約 $5 \sim 10^\circ\text{C}$ 低い温度で生じ、「中度ストリンジェンシー」はプローブの T_m より約 $10 \sim 20^\circ\text{C}$ 低い温度で生じ、「低ストリンジェンシー」は T_m より約 $20 \sim 25^\circ\text{C}$ 低い温度で生じる。機能的には、最大ストリンジェンシー条件は、ハイブリッド化プローブと完全に同一、またはほぼ完全に同一の配列の同定に用いられる。一方、中度または低ストリンジェンシー条件は、ポリヌクレオチド配列の相同性の同定または検出に用いることができる。

20

【0045】

中度及び高度ストリンジェンシーハイブリッド化条件は周知である。高度ストリンジェンシーハイブリッド化条件の一例として、50% ホルムアミド、5X SSC、5X デンハート液、0.5% SDS 及び 100 $\mu\text{g/ml}$ 変成キャリアDNAを含む溶液を用いて約 42°C でハイブリッド化した後、室温で2X SSC 及び 0.5% SDS で2回洗浄し、さらに 42°C で0.1X SSC 及び 0.5% SDSを用いて2回洗浄する例が挙げられる。

30

中度ストリンジェンシーハイブリッド化条件の一例として、20% ホルムアミド、5 x SSC (150mM NaCl, 15 mMクエン酸三ナトリウム), 50 mMリン酸ナトリウム(pH 7.6), 5 x デンハート液, 10%硫酸デキストラン、及び20 mg/ml変成断片化処理サケ精子DNAを含む溶液を用いて 37°C で一晩培養した後、濾過物を1x SSCを用いて約 $37 \sim 50^\circ\text{C}$ で洗浄する例が挙げられる。当業者であれば、プローブの長さ等の諸条件に適合させるために、必要に応じて温度、イオン強度等を調整することができる。

40

【0046】

「組換え」とは、非相同核酸配列の導入により修飾された細胞又はベクター、あるいはそのように修飾された細胞に由来する細胞を意味する。従って組換え細胞は、その細胞の天然形態（非組換え体）の遺伝子とは異なる遺伝子を発現するか、あるいは人の手が加わることにより、天然の遺伝子を過剰に発現するか、十分発現しないか、又は全く発現しない。「組換え」、「組換え操作」、及び「組換え」核酸の生成は、通常2以上の核酸断片を結合させることであり、結合によりキメラ遺伝子が生じる。

【0047】

好ましい実施形態では、突然変異DNA配列は、少なくとも1のコドンの部位飽和変異誘発に

50

より生成させる。別の好ましい実施形態では、2以上のコドンについて部位飽和変異誘発を行う。また別の実施形態では、突然変異DNA配列は野生型配列に対する相同性が50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、または98%以上である。また別の実施形態では、突然変異DNA配列は、例えば放射線照射、ニトロソグアニジン等の公知の変異誘発方法を用いて、*in vivo*で生成させることができる。その後、所望のDNA配列を単離して、本願に開示する方法に用いる。

【0048】

「標的配列」とは、入来配列が宿主細胞ゲノム内に挿入されることが望ましい配列をコードする宿主細胞中のDNA配列を意味する。いくつかの実施態様において、標的配列は機能性の野生型遺伝子またはオペロンをコードし、一方、他の実施態様では、標的配列は機能性突然変異遺伝子またはオペロンまたは非機能性遺伝子またはオペロンをコードする。

10

【0049】

「隣接配列」とは、対象とする配列の上流または下流にある配列をいう（例えば、遺伝子A-B-Cにおいて、遺伝子BはA及びC遺伝子配列に隣接している）。

好ましい実施態様では、入来配列は相同ボックスの両側に隣接する。他の実施態様において、入来配列及び相同ボックスが一つの単位となり、この単位の両側にスタファー配列が隣接する。いくつかの実施態様において、隣接配列は一方の側（3'または5'）にのみ存在するが、好ましい実施態様では、配列の両側に隣接する。いくつかの実施態様において、隣接配列は一方の側（3'または5'）にのみ存在する。一方、好ましい実施態様では配列の両側の側面に位置する。

20

【0050】

「スタファー配列」とは、相同ボックスに隣接する任意の追加のDNAをいう（通常ベクター配列）。しかし、この用語には非相同DNA配列も含まれる。理論により限定するものではないが、スタファー配列はDNA取込みを開始するために細胞に重要でない標的を与える。

【0051】

「増幅」及び「遺伝子増幅」とは、増幅された遺伝子が当初のゲノム中に存在した数より多いコピー数で存在するようにして、特定のDNAが均衡を破って複製されるプロセスをいう。

いくつかの実施態様では、薬物存在下（例えば、阻害性酵素のインヒビター）での増殖による細胞の選択は、薬物存在下で増殖するために必要な遺伝子をコードする内因性遺伝子の増幅、またはこの遺伝子をエンコードする外因性（すなわち、入来）配列の増幅、または両方をもたらす。

30

【0052】

「増幅」はテンプレート特異性に関する核酸複製の特殊なケースである。これは非特異性テンプレート複製（すなわち、テンプレート依存性であるが特定のテンプレートに依存しない複製）と対比される。

テンプレート特異性は、複製の忠実度（すなわち、適正なポリヌクレオチド配列の合成）及びヌクレオチド（リボ、またはデオキシリボ）特異性とは区別される。テンプレート特異性は「標的」特異性に関して説明されることが多い。標的配列は、それらがその他の核酸から選別するために採されるという意味において「標的」である。増幅技術はこの選別を第一に考えて設計されてきた。

40

【0053】

「共増幅」とは、その他の遺伝子配列がともに導入される増幅マーカの1の細胞内への導入（すなわち、発現ベクター内に含まれる遺伝子のような1以上の非選択遺伝子を含む）及び細胞が増幅マーカとその他の非選択遺伝子配列の両方を増幅するような適当な選択圧の増幅をいう。増幅マーカは、その他の遺伝子配列に物理的に結合していてもよく、またはDNAを2つの別個の断片、すなわち一方が増幅マーカを含み、及びもう一方が非選択マーカを含む2つの断片にして、同じ細胞内に導入することもできる。

【0054】

50

「増幅マーカ」、「増幅遺伝子」及び「増幅ベクター」とは、適当な増殖条件下で遺伝子の増幅を可能にする遺伝子をコードする、遺伝子またはベクターを意味する。

【0055】

「テンプレート特異性」は、ほとんどの増幅方法において酵素の選択により達成される。増幅酵素は、使用される条件下において、非相同核酸の混合物中の特定の核酸の配列のみを処理する酵素である。

例えばQ β レプリカーゼの場合、MDV-1 RNAはレプリカーゼの特異テンプレートである（例えばKacian et al, Proc Natl Acad Sci USA 69:3038, 1972参照）。その他の核酸はこの増幅酵素では複製されない。

同様に、T7 RNAポリメラーゼの場合、この増幅酵素はそれ自身のプロモーターにストリンジェントな特異性を有する（Chamberlin et al, Nature 228:227, 1970参照）。 10

T4 DNAリガーゼの場合、この酵素は接合部分においてオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチド基質とテンプレートとの間に不整合が存在するときは、2つのオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドを結紮しない（Wu and Wallace, Genomics 4:560, 1989参照）。

最後に、Taq及びPfuポリメラーゼは高温で機能する能力を有するため配列結合の高い特異性を示し、これによりプライマーにより規定される。高温にすることにより、標的配列とのプライマーハイブリダイゼーションに有利に働き、非標的配列とのハイブリダイゼーションには不利な熱力学的条件が得られる。 20

【0056】

「増幅可能な核酸」とは、任意の増幅方法により増幅され得る核酸をいう。「増幅可能な核酸」には通常「サンプルテンプレート」が含まれる。

【0057】

「サンプルテンプレート」とは、「標的」（下記に定義）が存在するか否かを分析されるサンプルから得られる核酸を意味する。一方、「バックグラウンドテンプレート」は、サンプルテンプレート以外の核酸について用いられ、サンプル内に存在していても、いなくてもよい。バックグラウンドテンプレートはほとんどの場合、故意のものではない。バックグラウンドテンプレートは前回のサンプルが残留した結果であり、あるいはサンプルから精製すべき核酸汚染物質が混入したものである。例えば、検出すべき微生物以外の生物由来の核酸が、試験サンプル内でバックグラウンドとして存在し得る。 30

【0058】

「プライマー」とは、精製された制限消化などにおいて自然に生じるオリゴヌクレオチド、または合成されたオリゴヌクレオチドを意味し、核酸鎖に相補的なプライマー伸長生成物の合成が開始される条件下に置かれた場合（すなわち、ヌクレオチド及びDNAポリメラーゼなどの誘発剤の存在下で、適した温度及びpHにおかれた場合）、合成開始点として作用することができる。

プライマーは好ましくは増幅効率を最大にする1本鎖であるが、2本鎖であってもよい。2本鎖の場合、ストランドを分離処理した後、そのプライマーを伸長生成物を生成させるために用いる。好ましくは、プライマーはオリゴデオキシリボヌクレオチドである。

プライマーは誘発剤の存在下において伸長生成物の合成を開始させるために、十分に長くなければならない。プライマーの正確な長さは、誘発温度、プライマーの供給源及び使用する方法など多くの因子に依存する。 40

【0059】

「プローブ」とは、精製された制限酵素消化などで自然に生じるオリゴヌクレオチド、または合成、組換えまたはPCR増幅により生成されるオリゴヌクレオチド（すなわちヌクレオチド配列）を意味し、別の対象とするオリゴヌクレオチドにハイブリダイズさせることができる。プローブは1本鎖または2本鎖である。プローブは特定の遺伝子配列の検出、同定及び単離に有用である。

本発明で用るプローブは、例えば酵素（例えばELISA、あるいは酵素ベースの組織化学的分析）、蛍光、放射性及び発光性システム等の検出システムで検出できるように、「リポ 50

ーター分子」で標識される。この発明は、特定の検出システムや標識に限定されるものではない。

【0060】

「標的」とは、ポリメラーゼ連鎖反応に関して用いる場合、ポリメラーゼ連鎖反応に用いるプライマーが結合した核酸領域を意味する。従って、「標的」はその他の核酸配列から探索されるものである。「セグメント」とは、標的配列内の核酸領域と定義される。

【0061】

「ポリメラーゼ連鎖反応」(PCR)とは、本願に引用として組み込まれる米国特許4,683,195 4,683,202, 及び4,965,188に開示された方法を意味し、クローン化または精製することなくゲノムDNAの混合物中の標的配列のセグメント濃度を増加させる方法を含む。

標的配列を増幅する方法は、所望の標的配列を含むDNA混合物に大過剰の2種のオリゴヌクレオチドプライマーを導入し、DNAポリメラーゼの存在下、ヒートサイクルを正確な順序で行うことからなる。2種のプライマーは、2本鎖標的配列の各鎖に相補的である。増幅を行うために混合物を変性させ、次いでプライマーを標的分子内の相補配列にアニールする。アニーリングに続いて、ポリメラーゼを用いてプライマーを伸長させ、新しい相補鎖ペアを形成させる。

変性、プライマーアニーリング及びポリメラーゼ伸長工程は何回も繰り返すことができ(すなわち変性、アニーリング、及び伸長が1「サイクル」であり、多数の「サイクル」を繰り返し行うことができる)、所望の標的配列の増幅されたセグメントを高濃度で得ることができる。

所望の標的配列の増幅されたセグメントの長さは、お互いのプライマーの相対位置により決定されるため、この長さは制御可能である。このプロセスは繰返し可能であることから、「ポリメラーゼ連鎖反応」(以下「PCR」)と呼ばれる。所望の標的配列の増幅されたセグメントは、DNA混合物中で主要な配列(濃度に関して)となるので、「PCR増幅された」と呼ばれる。

【0062】

「増幅試薬」とは、プライマー、核酸テンプレート及び増幅酵素以外の増幅に必要な試薬をいう(デオキシリボヌクレオチド3リン酸、バッファー等)。通常、増幅試薬はその他の反応成分と一緒に反応容器(試験管、マイクロウェル等)内に仕込まれる。

【0063】

PCRにより、ゲノムDNA中の特異標的配列の1のコピーを、いくつかの異なる方法で検出可能なレベルまで増幅することができる(例えば、標識プローブを用いるハイブリダイゼーション; ビオチン化プライマーの導入とこれに続くアビジン-酵素結合検出; dCTPまたはdATPなどの³²P-標識されたデオキシヌクレオチドトリホスフェートの増幅セグメントへの導入)。

ゲノムDNAに加えて、オリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチド配列を適切なプライマー分子のセットを用いて増幅することができる。特に、PCRプロセスにより作成された増幅セグメントそれ自身が、その後継続するPCR増幅の効率的なテンプレートとなる。

【0064】

「PCR産品」、「PCR断片」及び「増幅生成物」とは、変性、アニーリング及び伸長サイクルを2回以上行ったPCR工程後の化合物の最終混合物をいう。これらの語には、1以上の標的配列の1以上の断片の増幅が行われた場合が含まれる。

【0065】

「RT-PCR」とは、RNA配列の複製及び増幅をいう。この方法では逆転写とPCRとが組み合わせられ、ほとんどの場合、本願に参照として組み込まれる米国特許5,322,770に開示されているように、熱安定性ポリメラーゼを用いる1の酵素手順が用いられる。RT-PCRでは、RNAテンプレートはポリメラーゼの逆転写酵素活性によりcDNAに転換され、次にポリメラーゼの重合活性を用いて増幅される(すなわち、他のPCR法と同様である)。

【0066】

「制限エンドヌクレアーゼ」及び「制限酵素」とは、細菌性酵素を意味し、いずれも2本

10

20

30

40

50

鎖DNAを特定ヌクレオチド配列において切断し、または特定ヌクレオチド配列の近傍で切断する。

【0067】

「制限酵素認識部位」とは、所定の制限エンドヌクレアーゼにより認識及び切断されるヌクレオチド配列を意味し、DNA断片の挿入部位であることが多い。本発明の特定の実施形態において、制限酵素認識部位は選択マーカ内及びDNA構築体の5'及び3'末端内に設定される。

【0068】

「染色体への組み込み」とは、入来配列が宿主細胞の染色体に導入されるプロセスを意味する。形質転換DNAの相同領域が、染色体の相同領域に対しアライメントする。次に、相同ボックス間の配列がダブルクロスオーバー（すなわち相同組み換え）において入来配列によって置換される。いくつかの実施形態では、DNA構築体の不活性化染色体セグメントの相同セクションが、エシェリキア染色体の固有染色体領域の隣接相同領域に対しアライメントする。次に、固有染色体領域が、ダブルクロスオーバー中のDNA構築体により切り取られる（すなわち相同組み換え）。

【0069】

「相同組み換え」とは、2つのDNA分子または一对の染色体の間のDNAフラグメントを、同一の部位または略同一の核酸配列の部位において交換することを意味する。好ましい実施形態では、染色体取込は相同組み換えである。

「相同配列」とは、比較するために適切にアライメントさせたとき、他の核酸またはポリペプチド配列に対し配列同一性を100%,99%,98%,97%,96%,95%,94%,93%,92%,91%,90%,88%,85%,80%,75%,または70%有する核酸またはポリペプチド配列を意味する。

いくつかの実施形態では、相同配列は85%から100%の配列同一性を有し、別の実施形態では90%から100%の配列同一性を有し、別の好ましい実施形態では95%から100%の配列同一性を有する。

【0070】

ここで用いる「アミノ酸」とは、ペプチドまたはタンパク質配列またはそれらの一部をいう。「タンパク質」、「ペプチド」及び「ポリペプチド」の語は同義で用いられる。

【0071】

「非相同タンパク質」とは、宿主細胞において天然では生じない得ないポリヌクレオチドまたはポリペプチドを意味する。

非相同タンパク質の例として、イソプレニンシンターゼ等の酵素が挙げられる。いくつかの実施形態ではタンパク質をコードする遺伝子は天然由来の遺伝子であり、別の実施形態では変異誘導および／または合成された遺伝子が用いられる。

【0072】

「相同タンパク質」とは、細胞において天然に生じるタンパク質またはポリペプチドを意味する。好ましい実施形態では細胞はグラム陰性細胞であり、より好ましい実施形態では細胞はエシェリキア宿主細胞である。

【0073】

酵素が細胞中において、対応する野生型細胞中よりも高いレベルで発現されるとき、酵素が宿主細胞中で「過剰発現された」と言う。

【0074】

本願では「タンパク質」及び「ポリペプチド」は同義で用いる。本願では生化学の命名に関するIUPAC-IUB 共同委員会(IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature(JCBN))に従い定義されたアミノ酸を表す3文字のコードを用いる。遺伝子コードの縮重により、ポリペプチドは1以上のヌクレオチド配列でコードされ得る。

【0075】

タンパク質またはペプチドの「成熟」形態とは、タンパク質またはペプチドが最終的に機能を発揮する形態を意味する。例えば、クズイソプレニンシンターゼの成熟形態には、SEQ IDNO:2のアミノ酸配列が含まれる。

【0076】

タンパク質またはペプチドの「前駆体」形態とは、タンパク質のアミノまたはカルボニル末端に作動可能に結合したプロ配列を有するタンパク質の成熟形態を意味する。この前駆体は、プロ配列のアミノ末端に作動可能に結合している「シグナル」配列も有する。この前駆体は、翻訳後活性において含まれる付加的なポリヌクレオチド（例えば、タンパク質またはポリペプチドの成熟形態から切り離されるポリペプチド）も有する。

【0077】

「天然酵素」とは、天然に存在するものと同一の、修飾されていないアミノ酸配列を有する酵素を意味する。天然酵素には、自然発生酵素、特定の微生物中で天然に発現される酵素、または特定の微生物中で見出される酵素が含まれる。

10

【0078】

2つの核酸配列またはポリヌクレオチド配列について「同一」というときは、以下説明する配列比較または配列解析アルゴリズムの1つを用いた測定において、2つの配列の一致が最大となるようにアライメントしたときに、2つの配列中の残基が同一となることを意味する。

【0079】

「最適アラインメント」とは、最も高い同一性パーセント値を与えるアラインメントを意味する。

【0080】

2つのアミノ酸、ポリヌクレオチド、及び／または遺伝子配列について（必要に応じて）「アミノ酸配列同一性パーセント」、「遺伝子配列同一性パーセント」及び／または「核酸／ポリヌクレオチド配列の相同性パーセント」と言うときは、配列を最適にアラインメントしたときに、2つの配列において同一となる残基のパーセントを意味する。従って80%のアミノ酸配列同一性とは、最適にアラインメントされたポリヌクレオチド配列において80%のアミノ酸が同一であることを意味する。

20

【0081】

2つの核酸またはポリヌクレオチドについて「実質的に同一」とあるというときは、標準的なパラメータを用いたプログラムまたはアルゴリズム（例えば、BLAST、ALIGN、CLUSTAL）により対象の配列と比較したときに、少なくとも70%の配列同一性、好ましくは少なくとも75%の配列同一性、好ましくは少なくとも80%の配列同一性、好ましくは少なくとも85%の配列同一性、好ましくは少なくとも90%の配列同一性、好ましくは少なくとも95%の配列同一性、好ましくは少なくとも97%の配列同一性、好ましくは少なくとも98%の配列同一性、及び好ましくは少なくとも99%の配列同一性を有するポリヌクレオチドまたはポリペプチドを意味する。2つのポリヌクレオチドが実質的に同一であることの指標は、第一ポリヌクレオチドが第二ポリペプチドに対し免疫学的に交差反応性を示すことである。通常、保存的なアミノ酸置換において異なるポリペプチドは、免疫学的に交差反応性である。従って、2つのポリペプチドの相違点が保存置換のみの場合は、1のポリペプチドは別のポリペプチドと実質的に同一である。2つの核酸配列が実質的に同一であることの別の指標は、2つの分子がストリンジェントな条件において互いにハイブリダイズすることである（例えば、中程度から高度にストリンジェントな条件）。

30

40

【0082】

「単離された」または「精製された」とは、本来の環境（例えば、それが天然のものであるならば自然環境）から切り離されている物質を意味する。

例えば、その物質が特定の組成物中において天然または野生型有機体（例えばクズ）と比較して低濃度または高濃度で存在するか、または天然または野生型有機体から発現される場合には通常存在しない成分とともに存在する場合、「精製」されていると言う。このようなポリヌクレオチドはベクターの一部であり、および／または、このようなポリヌクレオチドまたはポリペプチドは組成物の一部であり、このようなベクターまたは組成物は、自然環境の一部ではない点で単離されている。

好ましい実施形態では、核酸またはタンパク質は、例えば電気泳動ゲルまたはプロットに

50

において1つのバンドが検出される場合、精製されていると言う。

【0083】

DNA配列について「単離された」というときは、本来の遺伝的環境から単離されているDNA配列を意味する。従って、単離されたDNA配列は他の入来または不要なコード配列を有しておらず、遺伝子工学によるタンパク質の生成において有用である。

また、組換えDNA配列について「単離された」というときは、宿主有機体の遺伝的環境から単離されているDNA配列を意味する。従って、単離された組換えDNA配列は他の入来または不要なコード配列（例えばE. coli中で増殖させたクズIspS発現ベクター）を有さない。

このような単離された分子は、それらの本来の環境から分離されており、cDNA及び／またはゲノムクローンを含む。本発明の単離されたDNA分子は通常付随する他の遺伝子を含まないが、プロモーター及びターミネーター等の天然の5'及び3'非翻訳領域を含む。

付随する領域の同定法は、当業者に良く知られている（例えば、Dynan and Tijan, Nature 316:774-78 1985参照）。「単離されたDNA配列」を、「クローン化されたDNA配列」と言うこともある。

【0084】

タンパク質について「単離された」というときは、その本来の環境以外の環境で見られるタンパク質を意味する。好ましい態様において、単離されたタンパク質は実質的に他のタンパク質、特に他の相同タンパク質を含まない。

また、組換えタンパク質について「単離された」というときは、宿主有機体のタンパク性環境から単離されたタンパク質を意味する。従って、単離された組換えDNA配列は他の入来または不要なタンパク質（例えばE. coli中で増殖させた組換えクズIspS）を有さない。単離されたタンパク質は、SDS-PAGEで分析したときの純度が10%より高く、好ましくは20%より高く、更に好ましくは30%より高い。

別の実施形態では、タンパク質は、SDS-PAGEで分析したとき高度に精製された形態（すなわち純度が40%より高く、60%より高く、80%より高く、90%より高く、95%より高く、97%より高く、及び99%より高い）になっている。

【0085】

この発明の酵素変異体の構築には、以下のカセット突然変異誘発法を用いることができる。これ以外の方法を用いることも可能である。

まず、酵素をコードする天然の遺伝子入手し、全体あるいは一部の配列を決定する。次に、コードされたタンパク質中に1以上のアミノ酸の突然変異（欠失、挿入または置換）を発生させるために適した場所を見つけるためにスキャンする。この場所に隣接している配列について、発現したときに各種突然変異をコードするオリゴヌクレオチドのプールで遺伝子の短いセグメントを置換するための制限部位があるかどうかを評価する。このような制限部位は、好ましくは遺伝子セグメントの置換を促進するためのタンパク質遺伝子内の特徴的な部位である。

しかし、制限酵素消化によって生成させた遺伝子断片を所望の配列中に再度組み込むことができることを条件に、アミラーゼ遺伝子中において過度に冗長ではない任意の制限酵素認識部位を用いることもできる。もし、制限酵素認識部位が選択されたポイントから適切な距離内（10から15ヌクレオチド）に存在しないときは、最終構築体中のコードされたりーディングフレーム及びアミノ酸のいずれも変化させないようにしながら、遺伝子中の核酸配列のヌクレオチドを置換することによって制限酵素認識部位を生成させることができる。

所望の配列を得るために、その配列を変化させる遺伝子の変異誘導は、公知のM13プライマーを伸長させる方法によって生じさせることができる。適切な隣接領域の位置決め、及び2つの有用な制限酵素認識部位配列を発現させるために必要な変異誘導の検討は、遺伝子コードの冗長性、遺伝子の制限酵素マップ、及び多くの異なる制限酵素を考慮して行うことができる。もし、有用な隣接制限酵素認識部位が使用可能であるならば、上記の方法は、制限酵素認識部位を含まない隣接領域にのみ用いる。

【0086】

天然DNAおよび／または合成DNAをクローン化した後、変異誘導位置に隣接している制限酵素認識部位をコグネート制限酵素により消化させ、複数のエンド末端相同オリゴヌクレオチドカセットを遺伝子中に結紮させる。この方法によって変異誘発を簡素化することができる。これは、全てのオリゴヌクレオチドを、同じ制限部位を有するとともに、制限酵素認識部位をつくるための合成リンカーが不要になるようにして合成することができるためである。

【0087】

「対応する」とは、タンパク質またはペプチド配列中の数値で表示された位置にある残基、またはこの残基と類似、相同、または均等な残基を意味する。

10

「対応する領域」とは、関連するタンパク質または親タンパク質の配列上において類似する位置の範囲を意味する。

【0088】

「組合せ変異誘発」とは、初期配列の変異体のライブラリを生成する方法を意味する。これらのライブラリにおいて、変異体は予め決められた突然変異のセットから選択される1以上の突然変異を有する。更にこの方法は、予め決められた突然変異のセットには含まれていないランダム突然変異を導入する手段を提供する。

いくつかの実施形態では、この方法には米国特許出願番号09/699,250に記載された方法が含まれる。この文献を参照として本明細書に組み込む。別の実施形態では、組合せ変異誘発法には市販のキットが用いられる（例えば、QuikChange（商標）Multisite, Stratagene, San Diego, CA）。

20

【0089】

「突然変異のライブラリ」とは、そのゲノムの大部分が同一であるが、1以上の遺伝子の別の相同体を含む細胞の集団を意味する。変異体のライブラリは、例えば改善された性質を有する遺伝子またはオペロンの同定に用いることができる。

【0090】

「開始遺伝子」及び「親遺伝子」とは、本発明により改善、または変更される対象タンパク質をコードする遺伝子を意味する。

【0091】

「多重配列アラインメント」及び「MSA」とは、アルゴリズム（例えば、Clustal W）を用いてアラインメントさせた開始遺伝子の複数の相同体の配列を意味する。

30

【0092】

「コンセンサス配列」及び「カノニカル配列」とは、特定のタンパク質または対象配列の全ての変異体と比較される、元型アミノ酸配列を意味する。また、「コンセンサス配列」及び「カノニカル配列」は対象DNA配列中に最も多く存在するヌクレオチド配列を意味する。遺伝子の各位置において、コンセンサス配列により、MSA中のその位置において最も高頻度で出現するアミノ酸が与えられる。

【0093】

「コンセンサス突然変異」とは、開始遺伝子の配列とコンセンサス配列との相違点を意味する。コンセンサス突然変異は、開始遺伝子の配列と、MSAにより得られたコンセンサス配列とを比較することにより同定される。いくつかの実施形態では、コンセンサス突然変異は、コンセンサス配列に対してより類似性が高くなるように開始遺伝子に導入される。コンセンサス突然変異には、開始遺伝子中のある位置に存在するアミノ酸を、開始遺伝子中におけるそのアミノ酸の出現頻度よりもMSA中のその位置における出現頻度の方が高いアミノ酸に変異させるアミノ酸変異が含まれる。従って、コンセンサス突然変異には、MSA中のアミノ酸よりも出現頻度の高いアミノ酸で開始遺伝子のアミノ酸を置き換える、全ての単一アミノ酸変異が含まれる。

40

【0094】

本願では「修飾された配列」と「修飾された遺伝子」とは同義で用いられ、天然の核酸配列の欠失、挿入または中断を有する配列を意味する。

50

好ましい実施形態では、修飾された配列の発現生成物は切断タンパク質である（例えば修飾が配列の欠失または中断である場合）。いくつかの好ましい実施形態では、切断タンパク質は生化学的活性を保持している。

別の実施形態では、修飾された配列の発現生成物は伸長タンパク質である（例えば修飾が核酸配列への挿入である場合）。いくつかの実施形態では、挿入により切断タンパク質が生成する（例えば挿入により停止コドンが形成される場合）。すなわち、挿入により発現生成物として切断タンパク質または伸長タンパク質が得られる。

【0095】

本願では「突然変異配列」及び「突然変異遺伝子」は同義で用いられ、宿主細胞の野生型配列において少なくとも1のコドンが変更された配列を意味する。突然変異配列の発現生成物は、野生型とは異なるアミノ酸配列を有するタンパク質である。発現生成物は変更された機能を有する（例えば、酵素活性の向上）。

10

【0096】

「変異プライマー」または「変異オリゴヌクレオチド」（本願では同義で用いる）とは、テンプレート配列の一部に対応し、それらにハイブリダイズすることができるオリゴヌクレオチド組成物を意味する。変異体プライマーに関して、このプライマーは正確にテンプレート核酸に一致しない。このプライマー中の1以上のミスマッチを、核酸ライブラリに所望の突然変異を導入するために利用する。

「非変異プライマー」または「非変異オリゴヌクレオチド」とは、核酸テンプレートに正確に一致するオリゴヌクレオチド組成物を意味する。本発明の1の態様では、変異プライマーのみを用いる。

20

別の好ましい態様では、複数のプライマーは、少なくとも1の領域に変異プライマーが含まれ、さらに非変異プライマーもオリゴヌクレオチド混合物中に含まれるように設計される。変異プライマーと、少なくとも1の変異プライマーに対応する非変異プライマーとの混合物を添加することにより、様々な組合せ突然変異パターンが存在する核酸ライブラリを構築することができる。

例えば、突然変異核酸ライブラリのいくつかの構成成分が特定の部位において変異体の親配列を有し、他の構成成分がこの特定の部位に対応する部位で突然変異しているようにする場合、非変異プライマーにより所与の残基について核酸ライブラリ内に特定のレベルの非変異の構成成分を生じさせることができる。

30

本発明の方法では、10から50塩基の間の長さ、好ましくは約15から45塩基の長さの突然変異及び非変異オリゴヌクレオチドを用いる。しかし、所望の変異誘発を行うためには10塩基より短いか、あるいは50塩基より長いプライマーを用いることが必要な場合もある。対応する変異及び非変異プライマーについては、対応するオリゴヌクレオチド同士の長さが同一である必要はないが、突然変異が導入される領域に対応する領域において重なり合うことが必要である。

【0097】

プライマーは、本発明により予め決められた比で添加される。例えば、得られたライブラリが顕著な量の特定の突然変異を有し、同じまたは別の部位においてより少量の別の変異を有するようにする場合、添加するプライマーの量を調節することで、所望の偏りを有するライブラリを構築することができる。あるいは、より少ないまたはより多い量の非変異プライマーの添加により、突然変異核酸ライブラリにおいて対応する突然変異が生成される頻度を調節することができる。

40

【0098】

本願では「野生型配列」または「野生型遺伝子」とは同義で用いられ、宿主細胞内に天然に存在する配列、または本来存在する配列を意味する。いくつかの実施形態において、野生型配列はタンパク質工学プロジェクトの開始点となる関心対象の配列を意味する。この野生型配列は相同タンパク質または非相同タンパク質のいずれかをコードする。相同タンパク質は、本発明を介入させなくても宿主細胞が生成するものである。非相同タンパク質は、本発明を介入させなければ宿主細胞が生成することができないものである。

50

【0099】

「溶解物」とは、溶解細胞の内容物を含む溶液を意味する。いくつかの実施形態では、溶解物はバクテリア細胞の溶解物である(例えばEpicentreのREADYLYSE™ リゾチーム溶液を用いたE. coli細胞溶解物; または、フレンチプレスした細胞を用いたE. coli細胞溶解物)。

【0100】

「リゾチーム」とは、N-アセチルムラミン酸 と N-アセチルグルコサミンの間の結合を加水分解するグリコシダーゼを意味し、多くのバクテリアの細胞壁に含まれている重要なポリマーを切断する。この発明に適したリゾチームは、ニワトリ卵白リゾチーム(Sigma社)、T4リゾチーム、非哺乳類、非鳥類リゾチーム(READYLYSE™)、または菌類リゾチーム等であるが、これらに限定されない。

10

【0101】

「ヘッドスペース」とは、密封された容器中の固体サンプルまたは液体サンプル上にトラップされた蒸気/空気混合物を意味する。

【0102】

「高速スクリーニング」及び「HTS」とは、少なくとも96件のイソプレンのサンプルを4時間以内に分析することを意味する。好ましい実施形態では、サンプルの容積は2 mL未満である。

【0103】

特に断りのない限り、成分または組成物の量は、その成分または組成物の有効量であり、例えば市販品に含まれている残留溶媒や副生物等の不純物は含まない。

20

【0104】

酵素成分の重量は、全活性タンパク質を基準とする。特に断りのない限り、全てのパーセント及び比率は重量に基づく。特に断りのない限り、全てのパーセント及び比率は組成物全量に基づき計算する。

【0105】

<発明の詳細な説明>

イソプレンモノマーは、ポリイソプレンおよび様々なコポリマー(イソブチレン、ブタジエン、スチレンまたは他のモノマーとの共重合体)の製造に用いられる。商業的に有用な量のイソプレンを産出可能な株(原核生物または真核生物)を得るためには、MVA経路によるイソプレン産出、またはDXP経路によるイソプレン産出のいずれかの全経路を最適化する必要がある。この経路において重要な酵素は、DMAPP前駆体をイソプレンに転換するイソプレニンシンターゼ(IspS)である。今のところ、同定されているイソプレニンシンターゼ(IspS)は、ポプラ、ヨーロッパナラ(English oak)、及びクズ(kudzu vine)等の、植物由来のものだけである。バシラス・スブチリス(*Bacillus subtilis*)等のある種のバクテリアもイソプレンを産出するが、原核生物IspSは未だに同定されておらず、バシラス中の天然IspSの活性は、商業用途には不十分である。現在同定されている植物由来IspS酵素は、E. coli中での発現によりその特性の一部が明らかにされており、またこの酵素の速度論的パラメータは、精製したタンパク質によりin vitroで測定されている。しかし、天然IspS酵素の速度論的パラメータ(K_m, 速度等)は、生物学的宿主中での商業的イソプレン産出には不十分である。

30

40

【0106】

上記の問題を解決するため、バクテリア宿主中で植物性IspSを発現させた。さらに、関心対象の性質を変えるためにIspSの遺伝子組換えを行った。野生型及び突然変異IspSの分析を、適した方法または「試験」により行ない、好ましくは対象とする性質のアセスメントに基づいて行った。対象とする性質は、最適pH、熱安定性、(例えばT_m値)、細胞内及び細胞外溶解性、K_m値、k_{cat}値、または比活性度、さらに基質または産出物阻害を含め、阻害要因に対する感受性等であるが、これらに限定されない。酸化及びタンパク質分解に対する安定性も対象とする。さらに、金属イオン効果や、イオン強度による家政科や阻害も対象となる。

50

これらの性質またはパラメータは、in vitroで精製または一部精製したイソプレニンターゼを用いるか、またはDXP経路、またはin vivoでMVA経路、または双方を発現するE. coli等の宿主有機体を用いて、DMAPPをイソプレンへ転換することにより分析することができる。

この発明では、1以上の試験条件下において、様々な程度の安定性、溶解性、活性および／または発現性を示す酵素を、種々の宿主におけるイソプレン産出に用いることができる。実施例10等を開示された高速法は、対象とする性質を経済的に研究するために必要である。

【0107】

この発明は、より多量のイソプレンを産出する組成物および方法に関する。特に、これらの組成物及び方法によりイソプレン産出速度が増加するとともに、産出されたイソプレンの総量も増える。本願に開示するイソプレンを産出させるための生合成プロセスは、天然ゴムの理想的代替手段である。下記に述べるように、細胞にイソプレニンターゼ(IspS)ポリペプチドをコードする非相同核酸を導入することにより、細胞から産出されるイソプレンの量が大幅に増加する。イソプレニンターゼポリペプチドは、ジメチルアリルジホスフェート (DMAPP)をイソプレンに転換する。実施例に示すように、非相同プエラリア・モンタナ(クズ)イソプレニンターゼポリペプチド及びその変異体を、グラム陰性細菌細胞(例えばエシェリキア・コリ)中で発現させた。また、実施例に示すように、ポプライソプレニンターゼポリペプチド及びその変異体を、グラム陰性細菌細胞(例えばエシェリキア・コリ)中で発現させた。これはこの発明の範囲に含まれる。

【0108】

植物性IspSの細菌宿主細胞中における非相同発現により、植物性IspSを備えていない対応する細胞と比較して、イソプレン産出量が増加した。

【0109】

プロテアーゼ酵素の表面のアミノ酸残基を突然変異させることにより、プロテアーゼ酵素の活性、発現性、及び安定性が改善されることが開示されている(WO2008/153925, WO2008/153934, WO2008/153935)。

本願発明者らは、驚くべきことに、全く異なる酵素であるイソプレニンターゼの表面のアミノ酸残基を突然変異させることにより、発現性、溶解性、及び活性が向上することを見出した。L70Rは、有用な表面突然変異誘発の一例である。

【0110】

酵素の表面のアミノ酸残基を正確に同定するためには、酵素の三次元構造の解析が必須である。イソプレニンターゼに対し約40%の同一性を有する配列(例えばイソプレニンターゼに類似した公知の構造を有する酵素であるボルニルシンターゼ、及びリモネンシンターゼ)の構造を用いた相同性モデル化によってモデル化された酵素の概要を明らかにすることはできるが、表面に露出している残基を正確に特定し、露出の程度を正確に定量するためには不十分である。アミノ酸残基の表面露出の程度は、その側鎖において溶媒がアクセス可能な表面積のパーセンテージにより定量することができる。

【0111】

>50%溶媒に対し露出したアミノ酸残基、好ましくは>65%溶媒に対し露出、最も好ましくは>85%溶媒に対し露出したアミノ酸残基を標的として、イソプレニンターゼ中に以下の突然変異を誘発させることにより、この酵素の溶解性を向上させることができる。

疎水性→正荷電、またはその逆

疎水性→負荷電、またはその逆

疎水性→中性極性、またはその逆

中性極性→正荷電、またはその逆

中性極性→負荷電、またはその逆

正荷電→負荷電、またはその逆

【0112】

非相同イソプレニンターゼ核酸を含む細胞によるイソプレン産出量は、その細胞から発

10

20

30

40

50

現される1-デオキシ-D-キシロース-5-ホスフェートシンターゼ(DXS)ポリペプチド、および／またはイソペンテニルジホスフェートイソメラーゼ(IDI)ポリペプチドの量を増加させることにより、さらに増やすことができる。

例えば、DXS核酸および／またはIDI核酸を細胞中に導入することができる。DXS核酸は、非相同核酸、または内因性核酸の複製である。同様に、IDI核酸は、非相同核酸、または内因性核酸の複製である。

いくつかの実施形態では、DXSおよび／またはIDIポリペプチドの量は、内因性DXSおよび／またはIDIプロモータまたは調節領域を、DXSおよび／またはIDI核酸の転写を増加させることができる別のプロモータおよび／または調節領域で置換することにより、増加させることができる。

いくつかの実施形態では、細胞には、イソプレニンシンターゼポリペプチド（例えば植物性イソプレニンシンターゼ核酸）をコードする非相同核酸と、イソプレニンシンターゼポリペプチドをコードする内因性核酸の複製の両者が含まれている。

【0113】

コードされたDXS及びIDIポリペプチドは、イソプレニンの生合成のDXP経路の一部である(図15)。DXSポリペプチドは、ピルビン酸塩とD-グリセルアルデヒド-3-ホスフェートを1-デオキシ-D-キシロース-5-ホスフェートに転換する。理論にとらわれることは意図しないが、DXSポリペプチドの量を増加させることにより、DXP経路へ供給される炭素量が増える結果、イソペンレン産出量が増加すると考えられる。

IDIポリペプチドはイソペンテニルジホスフェート(IPP)とジメチルアリルジホスフェート(DMAPP)との相互転換を触媒する。理論にとらわれることは意図しないが、細胞中のIDIポリペプチドの量を増加させることによりIPPの量が増加し、IPPから転換されるDMAPPの量が増加する結果、DMAPPから転換されるイソペンレンの量が増加すると考えられる。

【0114】

いくつかの実施形態では、非相同イソプレニンシンターゼ核酸を含む細胞によるイソペンレンの産出を、細胞中のMVAポリペプチドの発現量を増やすことによって増加させることができる(図15)。

MVA経路ポリペプチドの例として、以下のポリペプチドが挙げられる：アセチル-CoA アセチルトランスフェラーゼ(AA-CoA チオラーゼ)ポリペプチド、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタアリール-CoA シンターゼ (HMG-CoA シンターゼ)ポリペプチド、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタアリール-CoAリダクターゼ(HMG-CoAリダクターゼ)ポリペプチド、メバロン酸塩キナーゼ(MVK)ポリペプチド、ホスホメバロン酸塩キナーゼ(PMK)ポリペプチド、ジホスホメバロン酸塩デカルボキシラーゼ(MVD)ポリペプチド、IDI ポリペプチド、及び2以上のMVA経路ポリペプチド活性を有するポリペプチド(例えば融合ポリペプチド)。

例えば、1以上のMVA経路核酸を細胞に導入することができる。いくつかの実施形態では、細胞には、AA-CoA チオラーゼ、HMG-CoAシンターゼ、及びHMG-CoAリダクターゼ核酸を含む、上流MVA経路が含有されている。いくつかの実施形態では、細胞には、MVK、PMK、MVD及びIDI 核酸を含む、下流MVA経路が含有されている。いくつかの実施形態では、細胞にはAA-CoA チオラーゼ、HMG-CoAシンターゼ、HMG-CoAリダクターゼ、MVK、PMK、MVD及びIDI 核酸を含む、全MVA経路が含有されている。MVA経路の核酸は非相同核酸、または内因性核酸の複製である。

いくつかの実施形態では、1以上のMVA経路ポリペプチドの量は、MVA経路核酸の内因性プロモータまたは調節領域を、MVA経路核酸の転写を増加させることができる別のプロモータまたは調節領域で置換することにより、増加させることができる。

いくつかの実施形態では、細胞には、イソプレニンシンターゼポリペプチド（例えば植物性イソプレニンシンターゼ核酸）をコードする非相同核酸と、イソプレニンシンターゼポリペプチドをコードする内因性核酸の複製の両者が含まれている。

【0115】

いくつかの実施形態では、連続培養（例えば希釈無しの連続培養）において少なくとも約5、10、20、50、75、100、200、300回またはそれ以上の回数で細胞分裂させたときでも、

10

20

30

40

50

分裂させた細胞の少なくとも一部は、非相同イソプレニンシンターゼ、DXS、IDI、および／またはMVA経路核酸を保持している。

いくつかの実施形態では、非相同イソプレニンシンターゼまたは内因性イソプレニンシンターゼの複製、DXS、IDI、および／またはMVA経路核酸を含む核酸にはさらに、カナマイシン、アンピシリン、カルベニシリン、ゲンタマイシン、ヒグロマイシン、フレオマイシン、ブレオマイシン、ネオマイシン、またはクロラムフェニコール抗生物質耐性核酸等の、選択マーカが含まれている。

【0116】

＜I. ポリペプチド及び核酸の例＞

この発明の組成物及び方法には、種々のイソプレニンシンターゼ、DXS、IDI、および／またはMVA経路ポリペプチド及び核酸を用いることができる。

10

【0117】

本願に言う「ポリペプチド」には、ポリペプチド、タンパク質、ペプチド、ポリペプチドの断片、及び融合ポリペプチドが含まれ、融合ポリペプチドには、第1ポリペプチドの一部または全部（例えば、イソプレニンシンターゼ、DXS、IDI、またはMVA経路ポリペプチド）と、第2ポリペプチドの一部または全部（例えばHis-tag等の融合ポリペプチドの精製または検出を促進するペプチド）とが含まれる。

いくつかの実施形態では、融合ポリペプチドは2以上のMVA経路ポリペプチド（例えばAA-CoA チオラーゼ及びHMG-CoA リダクターゼポリペプチド）の活性を有する。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは2以上のMVA経路ポリペプチドの活性を有する天然ポリペプチド（例えばエンテロコッカス・ファエカリスmvaE核酸でコードされたポリペプチド）である。

20

【0118】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは少なくとも約50, 100, 150, 175, 200, 250, 300, 350, 400またはそれ以上のアミノ酸から成る。いくつかの実施形態では、ポリペプチド断片には全長ポリペプチドに由来する少なくとも約25, 50, 75, 100, 150, 200, 300またはそれ以上の隣接アミノ酸(contiguous amino acid)が含まれ、このポリペプチド断片は対応する全長ポリペプチドの活性に対し、少なくとも約5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, または100%の活性を有する。特定の実施形態では、ポリペプチドには、天然イソプレニンシンターゼ、DXS、IDI、またはMVA経路ポリペプチドのアミノ酸配列のセグメント、または全アミノ酸配列が含まれている。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、野生型（すなわち天然の配列）イソプレニンシンターゼ、DXS、IDI、またはMVA経路ポリペプチドの配列と比較して、1以上の突然変異を有する。

30

【0119】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは単離されたポリペプチドである。「単離されたポリペプチド」とは、例えば2, 5, 10, 20, 50またはそれ以上の異なるポリペプチドから成るポリペプチドのライブラリの一部ではなく、天然においてそのポリペプチドを産出する少なくとも1の成分から分離されたポリペプチドを意味する。単離されたポリペプチドは、例えばそのポリペプチドをコードする組換え核酸を発現させることにより得ることができる。

40

【0120】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは非相同ポリペプチドである。「非相同ポリペプチド」とは、同じ宿主細胞中で天然に発現される別のポリペプチドとはアミノ酸配列が異なるポリペプチドを意味する。

【0121】

「核酸」とは、一本鎖または二本鎖の形態の、2以上のデオキシリボヌクレオチドおよび／またはリボヌクレオチドを意味する。いくつかの実施形態では、核酸は組み換え核酸である。「組み換え核酸」とは、対象とする核酸が由来する天然有機体のゲノムにおいて、対象とする核酸に隣接する1以上の核酸(例えば遺伝子)を含まない核酸を意味する。この用語には、例えばベクター、自己複製プラスミドまたはウイルス、または原核生物または

50

真核生物のゲノムDNAに導入された組み換えDNA、あるいは他の配列から独立して分離された分子(例えばcDNA、ゲノムDNA断片、あるいはPCRまたは制限エンドヌクレアーゼ消化により産出されたcDNA断片)として存在する組み換えDNAが含まれる。

【0122】

いくつかの実施形態では、核酸は組換え核酸である。例えば、いくつかの実施形態では、組み換え核酸が、イソプレニンターゼ、DXS, IDI, またはMVA経路と、別のポリペプチド(例えばHis-tagのように融合ポリペプチドの精製または検出を促進するペプチド)の一部または全部を含む融合ポリペプチドをコードするようにして、イソプレニンターゼ、DXS, IDI, またはMVA経路核酸が別のポリペプチドの全部または一部をコードする別の核酸に作動可能に結合している。

10

いくつかの実施形態では、組み換え核酸の一部または全部が化学的に合成される。

いくつかの実施形態では、核酸は非相同核酸である。「非相同核酸」とは、その核酸配列が同じ宿主細胞において見られる天然の核酸の配列とは異なる核酸を意味する

【0123】

いくつかの実施形態では、核酸には天然由来イソプレニンターゼ, DXS, IDI, またはMVA経路核酸の核酸配列のセグメントまたは全核酸配列が含まれている。いくつかの実施形態では、核酸には天然イソプレニンターゼ核酸, DXS, IDI, またはMVA経路核酸由来の隣接ヌクレオチドが、少なくとも約50, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, またはこれ以上含まれている。いくつかの実施形態では、核酸には、野生型(すなわち天然の配列) イソプレニンターゼ, DXS, IDI, またはMVA経路核酸と比較して1以上の突然変異体が含まれている。

20

いくつかの実施形態では、核酸はイソプレニンターゼ, DXS, IDI, またはMVA経路核酸の転写または翻訳を増加させる1以上の突然変異(例えばサイレント突然変異)を有する。いくつかの実施形態では、核酸はイソプレニンターゼ, DXS, IDI, またはMVA経路核酸をコードする核酸の縮重変異体である。

【0124】

「縮重コドン」とは、コードされたペプチドのアミノ酸配列に影響を及ぼすことなくヌクレオチド配列の変動を許容する、遺伝子コードの多様性を意味する。当業者にとって、所与のアミノ酸を特定するためにヌクレオチドコドンを使用するときに特定の宿主が示す「コドン-バイアス」は周知である。従っていくつかの実施形態では、宿主細胞中での発現を改善するための核酸を合成する際、核酸のコドン使用頻度が宿主細胞の好適なコドン使用頻度に近づくようにして核酸を設計することが好ましい。

30

【0125】

いくつかのイソプレニンターゼ, DXS, IDI, および/またはMVA経路ポリペプチド及び核酸の登録番号の例は、特にイソプレニンターゼ, DXS, IDI, および/またはMVA経路ポリペプチド及び核酸のアミノ酸及び核酸配列について本願に参照として組み込むU.S. Application No. 61/013,574のAppendix 1に示されている。

Keggデータベースにも、様々なイソプレニンターゼ, DXS, IDI, および/またはMVA経路ポリペプチド及び核酸のアミノ酸配列及び核酸配列の例が含まれている。(例えば"genome.jp/kegg/pathway/map/map00100.html" 及びそこに開示された配列参照。これらは本願に参照として組み込まれ、特にイソプレニンターゼ, DXS, IDI, および/またはMVA経路ポリペプチド及び核酸のアミノ酸及び核酸配列について本願に参照として組み込まれる。)

40

いくつかの実施形態では、1以上のイソプレニンターゼ、DXS、IDI、及び/またはMVA経路ペプチドおよび/または核酸は、例えば2007年12月12日に公知になったU.S. Application No. 61/013,574のAppendix 1に示す登録番号に対応する配列と同じ配列を有するか、あるいは、この出願日においてKeggデータベースに示されていた配列と同じ配列を有する。以下に、別のイソプレニンターゼ、DXS、IDI、及び/またはMVA経路ペプチドおよび核酸の例を示す。

【0126】

<イソプレニンターゼポリペプチド及び核酸の例>

50

上記のように、イソプレンスインターゼポリペプチドはジメチルアリルジホスフェート (DMA PP) をイソプレンに転換する。イソプレンスインターゼポリペプチドの例として、ポリペプチド、ポリペプチドの断片、ペプチド、及び少なくとも1のイソプレンスインターゼポリペプチド活性を有する融合ポリペプチドが挙げられる。

ポリペプチドがイソプレンスインターゼポリペプチド活性を有するか否かは、in vitro, 細胞抽出物中、またはin vivoで、そのポリペプチドのDMAPPをイソプレンに転換する能力を測定する公知の方法によって評価することができる。

細胞抽出液中のイソプレンスインターゼポリペプチド活性は、例えばSilverらのJ. Biol. Chem. 270:13010-13016, 1995に記載された方法で測定することができる。Silverらの文献は本願に参照として組み込まれ、特にイソプレンスインターゼポリペプチド活性の評価方法に関する記載が本願に参照として組み込まれる。DMAPP (Sigma社) を窒素気流下で蒸発乾固させ、pH8.2の100mMリン酸カリウム緩衝液中に濃度100mMで再水和させ、-20℃で保管する。

測定は、20 ml のヘッドスペースバイアル中で細胞抽出液25 μ lに、1M $MgCl_2$, 1mM (250 μ g/ml) DMAPP, 65 μ lのPlant Extract緩衝液(PEB) (50mM Tris-HCl, pH 8.0, 20mM $MgCl_2$, 5%グリセロール, 及び2mM DTT) を含む溶液5 μ lを添加し、次に、振蕩しながら37℃で15分間培養することにより行う。ヘッドスペースバイアルは金属製スクリーキャップと、テフロン (登録商標) コーティングされたシリコーン隔膜(Agilent Technologies社)とを備える。

200 μ lの250mM EDTAを添加するか、または熱不活性化により反応を終了させ、GC/MSでイソプレンを定量する。

【0127】

イソプレンスインターゼ核酸の例として、少なくとも1のイソプレンスインターゼポリペプチド活性を有するポリペプチド、ポリペプチドの断片、ペプチド、及び融合ポリペプチドをコードする核酸が挙げられる。

イソプレンスインターゼポリペプチド及び核酸の例として、本願に開示するいずれかの有機体由来の天然ポリペプチド及び核酸、あるいは本願に開示するいずれかの有機体から派生する突然変異ポリペプチド及び突然変異核酸が挙げられる。

【0128】

いくつかの実施形態では、イソプレンスインターゼポリペプチドまたは核酸は、マメ科、ヤナギ科、ブナ科に由来する。

いくつかの実施形態では、イソプレンスインターゼポリペプチドまたは核酸は、プエラリア・モンタナ(Pueraria montana (kudzu)) (Sharkey et al, Plant Physiology 137: 700-712, 2005)、ポプラ(例えばポプラ・アルバ×ポプラ・トレムラ (CAC35696) Miller et al, Planta 213: 483-487, 2001), アスペン(aspen) (例えばポプラ・トレムロイデス(Populus tremuloides)) (Silver et al, JBC 270(22): 13010-1316, 1995),、またはヨーロッパナラ(Quercus robur)(Zimmer et al, WO 98/02550)由来のポリペプチドまたは核酸である。これらの文献は本願に参照として組み込まれ、特にイソプレンスインターゼ核酸とイソプレンスインターゼポリペプチドの発現に関する記載が本願に参照として組み込まれる。

好ましいイソプレンスインターゼの非限定的例示として、ジェンバンク (Genbank) 登録番号AY341431, AY316691, AY279379, AJ457070, 及びAY 182241のイソプレンスインターゼが挙げられる。これらのイソプレンスインターゼは本願に参照として組み込まれ、特にイソプレンスインターゼ核酸及びポリペプチドの配列について本願に参照として組み込まれる。

いくつかの実施形態では、イソプレンスインターゼポリペプチドまたは核酸は、天然由来のポリペプチドまたはヨーロッパナラ(Quercus robur)由来の核酸ではない (すなわち、イソプレンスインターゼポリペプチドまたは核酸は天然由来以外のポリペプチド、またはQuercus robur由来以外の核酸である)。

いくつかの実施形態では、イソプレンスインターゼポリペプチドまたは核酸は、ポプラ(例えばポプラ・アルバ×ポプラ・トレムラ (CAC35696)由来の天然ポリペプチドまたは核酸ではない。

10

20

30

40

50

【0129】

＜DXSポリペプチド及び核酸の例＞

上記のように、1-デオキシ-D-キシルロース-5-ホスフェートシンターゼ(DXS)ポリペプチドは、ピルビン酸塩及びD-グリセルアルデヒド-3-ホスフェートを、1-デオキシ-D-キシルロース-5-ホスフェートに転換する。

DXSポリペプチドの例として、少なくとも1のDXSポリペプチド活性を有するポリペプチド、ポリペプチドの断片、ペプチド、及び融合ポリペプチドが挙げられる。

ポリペプチドがDXSポリペプチド活性を有するか否かは、in vitro, 細胞抽出物中、またはin vivoで、そのポリペプチドのピルビン酸塩及びD-グリセルアルデヒド-3-ホスフェートを、1-デオキシ-D-キシルロース-5-ホスフェートに転換する能力を測定する標準的方法（例えば本願に開示する方法）によって評価することができる。

10

DXS核酸の例には、少なくとも1のDXSポリペプチド活性を有するポリペプチド、ポリペプチドの断片、ペプチド、及び融合ポリペプチドをコードする核酸が挙げられる。

DXSポリペプチド及び核酸の例として、本願に開示するいずれかの有機体由来の天然ポリペプチド及び核酸、あるいは本願に開示するいずれかの有機体から派生する突然変異ポリペプチド及び突然変異核酸が挙げられる。

【0130】

＜IDIポリペプチド及び核酸の例＞

イソペンテニルジホスフェートイソメラーゼポリペプチド（イソペンテニル-ジホスフェートデルタ-イソメラーゼ、またはIDI）は、イソペンテニルジホスフェート(IPP)と、ジメチルアリルジホスフェート(DMAPP)の相互変換を触媒する（例えばconverting IPPをDMA PPに転換し、および／または、DMAPPをIPPに転換する）。

20

IDIポリペプチドの例として、少なくとも1のIDIポリペプチド活性を有するポリペプチド、ポリペプチドの断片、ペプチド、及び融合ポリペプチドが挙げられる。

ポリペプチドがIDIポリペプチド活性を有するか否かは、in vitro, 細胞抽出物中、またはin vivoで、そのポリペプチドのIPP及びDMAPPを相互変換する能力を測定する標準的方法（例えば本願に開示する方法）によって評価することができる。

IDI核酸の例には、少なくとも1のIDIポリペプチド活性を有するポリペプチド、ポリペプチドの断片、ペプチド、または融合ポリペプチドをコードする核酸が挙げられる。

IDIポリペプチド及び核酸の例として、本願に開示するいずれかの有機体由来の天然ポリペプチド及び核酸、あるいは本願に開示するいずれかの有機体から派生するポリペプチド及び核酸の突然変異体が挙げられる。

30

【0131】

＜MVA経路ポリペプチド及び核酸の例＞

MVA経路のポリペプチドの例として、アセチル-CoAアセチルトランスフェラーゼ（AA-CoAチオラーゼ）ポリペプチド、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタアリール-CoAシンターゼ(HMG-CoAシンターゼ)ポリペプチド、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタアリール-CoAリダクターゼ(HMG-CoAリダクターゼ)ポリペプチド、メバロン酸キナーゼ(MVK)ポリペプチド、ホスホメバロン酸キナーゼ(PMK)ポリペプチド、ジホスホメバロン酸デカルボキシラーゼ(MVD)ポリペプチド、IDIポリペプチド、及び2以上のMVA経路ポリペプチド活性を有するポリペプチド(例えば融合ポリペプチド)が挙げられる。

40

特に、MVA経路ポリペプチドには、少なくとも1のMVA経路ポリペプチド活性を有するポリペプチド、ポリペプチドの断片、ペプチド、及び融合ポリペプチドが含まれる。

MVA経路核酸の例には、少なくとも1のMVA経路ポリペプチド活性を有するポリペプチド、ポリペプチドの断片、ペプチド、及び融合ポリペプチドをコードする核酸が挙げられる。

MVA経路ポリペプチド及び核酸の例として、本願に開示するいずれかの有機体由来の天然ポリペプチド及び核酸、あるいは本願に開示するいずれかの有機体から派生するポリペプチド及び核酸の突然変異体が挙げられる。

【0132】

特に、アセチル-CoAアセチルトランスフェラーゼポリペプチド(AA-CoA thiolaseまたはA

50

ACT) は、2分子のアセチル-CoAをアセトアセチル-CoAに転換する。ポリペプチドがAA-CoAチオラーゼポリペプチド活性を有するか否かは、in vitro, 細胞抽出物中、またはin vivoで、そのポリペプチドのアセチル-CoAの2分子をアセトアセチル-CoAに転換する能力を測定する標準的方法（例えば本願に開示する方法）によって評価することができる。

【0133】

3-ヒドロキシ-3-メチルグルタアリールメチルグルタアリール-CoAシンターゼ(HMG-CoAシンターゼまたはHMGS)ポリペプチドは、アセトアセチル-CoAを3-ヒドロキシ-3-メチルグルタアリール-CoAに転換する。ポリペプチドがHMG-CoAシンターゼポリペプチド活性を有するか否かは、in vitro, 細胞抽出物中、またはin vivoで、そのポリペプチドのアセトアセチル-CoAを3-ヒドロキシ-3-メチルグルタアリール-CoAに転換する能力を測定する標準的方法（例えば本願に開示する方法）によって評価することができる。

10

【0134】

3-ヒドロキシ-3-メチルグルタアリール-CoAリダクターゼ(HMG-CoAリダクターゼまたはHMGR)ポリペプチドは、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタアリール-CoAをメバロン酸塩に転換する。ポリペプチドがHMG-CoAリダクターゼポリペプチド活性を有するか否かは、in vitro, 細胞抽出物中、またはin vivoで、そのポリペプチドの3-ヒドロキシ-3-メチルグルタアリール-CoAをメバロン酸塩に転換する能力を測定する標準的方法（例えば本願に開示する方法）によって評価することができる。

【0135】

メバロン酸キナーゼ(MVK)ポリペプチドは、メバロン酸塩をリン酸化してメバロン酸-5-ホスフェートにする。ポリペプチドがMVKポリペプチド活性を有するか否かは、in vitro, 細胞抽出物中、またはin vivoで、そのポリペプチドのメバロン酸塩をメバロン酸-5-ホスフェートに転換する能力を測定する標準的方法（例えば本願に開示する方法）によって評価することができる。

20

【0136】

ホスホメバロン酸キナーゼ(PMK)ポリペプチドは、メバロン酸-5-ホスフェートをリン酸化してメバロン酸-5-ジホスフェートにする。ポリペプチドがPMKポリペプチド活性を有するか否かは、in vitro, 細胞抽出物中、またはin vivoで、そのポリペプチドのメバロン酸-5-ホスフェートをメバロン酸-5-ジホスフェートに転換する能力を測定する標準的方法（例えば本願に開示する方法）によって評価することができる。

30

【0137】

ジホスホメバロン酸デカルボキシラーゼ(MVDまたはDPMDC)ポリペプチドは、メバロン酸-5-ジホスフェートをイソペンテニルジホスフェート(IPP)に転換する。ポリペプチドがMVDポリペプチド活性を有するか否かは、in vitro, 細胞抽出物中、またはin vivoで、そのポリペプチドのメバロン酸-5-ジホスフェートをIPPに転換する能力を測定する標準的方法（例えば本願に開示する方法）によって評価することができる。

【0138】

<核酸の単離方法の例>

イソプレニンシンターゼDXS, IDI, および／またはMVA経路核酸は、標準的方法により単離することができる。対象とする有機体(例えば細菌のゲノム)から所望の核酸を得る方法は一般的であり、分子生物学の分野で周知である(例えばWO 2004/033646とそこに引用された文献が参照される。これらは本願に参照として組み込まれ、特に核酸を単離する方法が本願に組み込まれる。)

40

例えば、核酸の配列が公知であれば(例えば本願に開示する公知の核酸)、制限エンドヌクレアーゼ消化により適切なゲノムライブラリを構築して、所望の核酸配列と相補的なプローブを用いてスクリーニングすることができる。所望の配列を単離したら、DNAをポリメラーゼ連鎖反応(PCR)(本願に参照として組み込まれ、特にPCR法が本願に参照として組み込まれるU.S.P 4,683,202参照)等の標準的なプライマーによる増幅方法で、適切なベクターを用いた形質転換に適したDNAを大量に得ることができる。

あるいは、イソプレニンシンターゼDXS, IDI, および／またはMVA経路核酸(例えば公知の核

50

酸配列を備えるイソプレニンターゼDXS, IDI, および／またはMVA経路核酸)を、標準的な方法を用いて化学的に合成することができる。

【0139】

本願の組成物及び方法に用いることができる更に別のイソプレニンターゼDXS, IDI, および／またはMVA経路ポリペプチド及び核酸は、公知の方法で特定することができる。

例えば、天然にイソプレンを産出することが知られている有機体の染色体DNAのコスミドライブラリをE. coli等の有機体中に構築し、次にイソペン産出についてスクリーニングを行うことができる。

イソプレニンターゼDXS, IDI, および／またはMVA経路核酸を得る別の方法では、メタゲノミックライブラリをアッセイ（本願に開示するヘッドスペースアッセイ）するか、または保存アミノ酸の全長（例えば少なくとも3つの保存されたアミノ酸）をコードするヌクレオチドに対するプライマーを用いたPCRによりスクリーニングする。

保存アミノ酸は、公知のイソプレニンターゼDXS, IDI, および／またはMVA経路ポリペプチドのアミノ酸配列にアライメントさせることにより特定することができる。イソプレニンターゼポリペプチドの保存アミノ酸は、公知のイソプレニンターゼポリペプチドのアライメントされた配列に基づき特定することができる。

天然にイソプレンを産出することが見出された有機体を標準的タンパク質精製法（公知の方法である）で精製し、得られた精製ポリペプチドの配列を標準的方法で解析する。この他の方法が、文献に記載されている（例えば、特にイソペン合成に關与する核酸の同定方法に關して本願に参照として組み込まれるJulsing et al, *Applied. Microbiol. Biotechnol.* 75: 1377-84, 2007; Withers et al, *Appl Environ Microbiol.* 73(19):6277-83, 2007を参照）。

【0140】

さらに、標準的配列アライメントおよび／または構造予測プログラムを用い、公知のイソプレニンターゼDXS, IDI, および／またはMVA経路ポリペプチド及び核酸との一次構造および／または予測されるポリペプチドの二次構造の類似性に基づいて、別のDXS, IDI, および／またはMVA経路ポリペプチド及び核酸を特定することもできる。

Swissprot-tremblデータベース（ワールドワイドウェブの"expasy.org", Swiss Institute of Bioinformatics Swiss-Prot group CMU - 1 rue Michel Servet CH- 1211 Geneva 4, Switzerland）等の標準データベースを用いてイソプレニンターゼDXS, IDI, またはMVA経路ポリペプチド及び核酸を特定することもできる。

イソプレニンターゼDXS, IDI, またはMVA経路ポリペプチドの二次および／または三次構造を、PredictProtein (Rost et al., *The PredictProtein Server. Nucleic Acids Research* 32(Web Server issue):W321-W326, 2004)等の標準構造予測プログラムの初期設定を用いて予測することもできる。

または、イソプレニンターゼDXS, IDI, またはMVA経路ポリペプチドの実際の二次および／または三次構造を、標準的方法を用いて決定することもできる。別のイソプレニンターゼDXS, IDI, またはMVA経路核酸を、公知のイソプレニンターゼDXS, IDI, またはMVA経路核酸から調製したプローブとのハイブリッド化によって特定することもできる。

【0141】

＜プロモータとベクターの例＞

本願のイソプレニンターゼDXS, IDI, またはMVA経路核酸は、1以上のベクターに含まれていてもよい。すなわち、この発明は、本願のイソプレニンターゼDXS, IDI, またはMVA経路ポリペプチドをコードする1以上の核酸を備えるベクターにも関する。

「ベクター」とは、宿主細胞中で対象とする1以上の核酸を輸送し、望ましくは発現することができる構築体を意味する。ベクターの非限定的例示としてプラスミド、ビールス性ベクター、DNAまたはRNA発現ベクター、コスミド、及びファージベクターが挙げられる。いくつかの実施形態では、ベクターは発現制御配列により制御された核酸を備える。

【0142】

「発現制御配列」とは、対象とする核酸の転写を制御する核酸配列を意味する。発現制御

10

20

30

40

50

配列は、構成的プロモータまたは誘導プロモータ等のプロモータ、またはエンハンサーであってもよい。「誘導プロモータ」とは、環境的または発生的調整において活性なプロモータである。発現制御配列は、転写される核酸セグメントに作動可能に結合している。

【0143】

いくつかの実施形態では、ベクターには選択マーカが含まれている。「選択マーカ」とは、宿主細胞中で発現することができ、導入された核酸またはベクターを含む宿主細胞の選別を容易にする核酸を意味する。選択マーカの非限定的例示として抗生物質耐性核酸(例えば、カナマイシン、アンピシリン、カルベニシリン、ゲンタマイシン、ハイグロマイシン、フレオマイシン、プレオマイシン、ネオマイシン、またはクロラムフェニコール)および/または宿主細胞に栄養的利益等の代謝上の利益を付与する核酸が挙げられる。いくつかの実施形態では、イソプレニンターゼDXS, IDI, またはMVA経路核酸は、選択マーカを備えない細胞の染色体に組み込まれる。

10

【0144】

好ましいベクターは、使用する宿主細胞とコンパチブルなベクターである。好ましいベクターは、例えば細菌、ビールス(例えばバクテリオファージT7またはM-13誘導ファージ等)、コスミド、酵母、または植物から誘導される。このようなベクターを得る方法、及び使用する方法は公知である(例えば特にベクターの使用に関して本願に参照として組み込まれるSambrook et al, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd ed., Cold Spring Harbor, 1989参照)。

【0145】

プロモータは周知である。宿主細胞中で機能するプロモータであれば、どのようなものでも宿主細胞中のイソプレニンターゼDXS, IDI, またはMVA経路核酸の発現に用いることができる。

20

様々な宿主細胞においてイソプレニンターゼDXS, IDI, またはMVA経路核酸の発現の推進に有用な開始制御領域またはプロモータは多数存在し、当業者に広く知られている(特に対象とする核酸の発現用ベクターに関して本願に参照として組み込まれるWO 2004/033646、及びそこに引用された文献参照)。

これらの核酸を推進可能な全てのプロモータが本願に適しており、非限定的例示としてlac, trp, λP_L , λP_R , T7, tac, 及びtrc (E. coli中での発現に有用)が挙げられる。

【0146】

いくつかの実施形態では、グルコースイソメラーゼプロモータを用いる(例えば、ポリペプチドの発現用のプロモータ及びプラスミド系について、本願に参照として組み込まれるU.S.P 7,132,527及びそこに引用された文献を参照)。公知のグルコースイソメラーゼプロモータ変異体(U.S.P 7,132,527)を用いて、グルコースイソメラーゼプロモータに作動可能に結合した核酸によりコードされるポリペプチドの発現の程度を変化させることができる。いくつかの実施形態では、グルコースイソメラーゼプロモータは低、中、または高コピープラスミドに含まれている(U.S.P 7,132,527)。

30

【0147】

いくつかの実施形態では、イソプレニンターゼ, DXS, IDI, および/またはMVA経路核酸は、低コピープラスミド(例えば細胞1個当たり1から約4のコピーを保有するプラスミド)、中コピープラスミド(例えば細胞1個当たり約10から約15のコピーを保有するプラスミド)、または高コピープラスミド(例えば細胞1個当たり約50以上のコピーを保有するプラスミド)に含まれている。

40

いくつかの実施形態では、非相同または追加の内因性イソプレニンターゼ, DXS, IDI, またはMVA経路核酸が、T7プロモータに作動可能に結合している。いくつかの実施形態では、T7プロモータに作動可能に結合した非相同または追加の内因性イソプレニンターゼ, DXS, IDI, またはMVA経路核酸が、中または高コピープラスミドに含まれている。

いくつかの実施形態では、非相同または追加の内因性イソプレニンターゼ, DXS, IDI, またはMVA経路核酸が、Trcプロモータに作動可能に結合している。いくつかの実施形態では、Trcプロモータに作動可能に結合した非相同または追加の内因性イソプレニンター

50

ぜ、DXS, IDI, またはMVA経路核酸が、中または高コピープラスミドに含まれている。

いくつかの実施形態では、非相同または追加の内因性イソプレニンターゼ、DXS, IDI, またはMVA経路核酸が、Lacプロモータに作動可能に結合している。いくつかの実施形態では、Lacプロモータに作動可能に結合した非相同または追加の内因性イソプレニンターゼ、DXS, IDI, またはMVA経路核酸が、低コピープラスミドに含まれている。

いくつかの実施形態では、非相同または追加の内因性イソプレニンターゼ、DXS, IDI, またはMVA経路核酸が、内因性プロモータに作動可能に結合している。この内因性プロモータは、エシェリキア (*Escherichia*) 属、パントエア属 (*Pantoea*)、バシラス (*Bacillus*) 属、ヤロウイア (*Yarrowia*) 属、ストレプトミセス属 (*Streptomyces*)、またはトリコデルマ属 (*Trichoderma*) の内因性プロモータ、またはアルカリセリンプロテアーゼや、イソプレニンターゼ、DXS, IDI, またはMVA経路の内因性プロモータ等である。

いくつかの実施形態では、内因性プロモータに作動可能に結合した非相同または追加の内因性イソプレニンターゼ、DXS, IDI, またはMVA経路核酸は、高コピープラスミドに含まれている。いくつかの実施形態では、ベクターは細胞中の染色体に組み込まれていない複製型プラスミドである。いくつかの実施形態では、ベクターの一部または全部が細胞中の染色体に組み込まれている。

【0148】

いくつかの実施形態では、発現ベクターは終止配列を備える。終止制御領域は、宿主細胞中の種々の天然遺伝子に由来する。いくつかの実施形態では、終止配列とプロモータ配列は同一起源に由来する。別の実施形態では、終止配列は宿主細胞に対し内因性である。

【0149】

いくつかの実施形態では、プロモータ、コード、領域、及びターミネータの全てが、発現させるイソプレニンターゼ、DXS, IDI, またはMVA経路核酸を起源とする。いくつかの実施形態では、イソプレニンターゼ、DXS, IDI, またはMVA経路核酸のコード領域を、発現構築プロモータと終止配列の転写制御下におかれるようにして汎用発現ベクターに挿入する。いくつかの実施形態では、遺伝子の一部または全部を強いcbh1プロモータの下流側に挿入する。

【0150】

イソプレニンターゼ、DXS, IDI, またはMVA経路核酸を、標準的方法 (特に適切なDNA配列のスクリーニング及びベクターの構築に関して本願に参照として組み込まれる Sambrook et al, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, 1982参照) を用いて発現ベクター等のベクター中に組み込む。

対象とする核酸 (例えばイソプレニンターゼ、DXS, IDI, またはMVA経路核酸)、プロモータ、ターミネータ、及び多の配列を備えるDNA 構築体を結紮する方法、及びこれらを適切なベクター中に挿入する方法は周知である。

例えば制限酵素を用いて、イソプレニンターゼ、DXS, IDI, またはMVA経路核酸、及びベクターを切り取ることができる。次に、切り取ったイソプレニンターゼ、DXS, IDI, またはMVA経路核酸と、切り取ったベクターのコンパチブルな末端同士を結紮する。通常、結合は適切な制限酵素認識部位を結紮することにより行う。このような部位が存在しない場合は、公知の方法に従って合成オリゴヌクレオチドリンカーを用いる (特にオリゴヌクレオチドリンカーに関して本願に参照として組み込まれる Sambrook et al, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd ed., Cold Spring Harbor, 1989, 及び Bennett and Lasure, More Gene Manipulations in Fungi, Academic Press, San Diego, pp 70-76, 1991参照)。

また、公知の組換え方法によりベクターを構築することができる (例えばInvitrogen Life Technologies社の Gateway Technology)。

【0151】

いくつかの実施形態では、現在天然細胞中で見られるよりもはるかに高いレベルでイソプレニンターゼ、DXS, IDI, またはMVA経路核酸を過剰発現させることが好ましい。これは、これらのポリペプチドをコードする核酸を、マルチコピープラスミド中に選択的にクロ

10

20

30

40

50

ーン化するか、これらの核酸を強誘導プロモータまたは構築プロモータの下に置くことにより達成できる。

所望のポリペプチドを過剰発現させる方法は分子生物学の分野において周知であり、その例が、クローン化技術に関して本願に参照として組み込まれるSambrook et al, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2nd ed., Cold Spring Harbor, 1989に記載されている。

【0152】

次の文献に、この発明に関して有用な一般的手法がさらに記載されている。Kreigler, *Gene Transfer and Expression; A Laboratory Manual*, 1990、及びAusubel et al, Eds. *Current Protocols in Molecular Biology*, 1994。これらの文献は、分子生物学及びクローン化技術に関して本願に参照として組み込まれる。 10

【0153】

＜有機体の例＞

イソプレニンシンターゼ、DXS、IDI、またはMVA経路核酸（及びこれによりコードされたポリペプチド）は、天然のイソプレニンシンターゼ、DXS、IDI、及び／またはMVA経路核酸を含む有機体から得ることができる。上記のように、イソプレンは細菌、酵母、植物、及び動物等の様々な有機体により天然に産出されている。有機体は、イソプレンを産出するためのMVA経路、DXP経路、またはMVA及びDXP経路の双方を備える（図15）。従って、例えばDXP経路、またはMVA及びDXP経路の双方を備える有機体からDXS核酸を得ることができる。IDI及びイソプレニンシンターゼ核酸は、例えばMVA経路、DXP経路、またはMVA及びDXP経路の双方を備える有機体から得ることができる。MVA経路核酸は、例えばMVA経路、またはMVA及びDXP経路の双方を備える有機体から得ることができる。 20

【0154】

いくつかの実施形態では、イソプレニンシンターゼ、DXS、IDI、またはMVA経路核酸の核酸配列は、以下の天然有機体から産出される核酸配列と同様である。いくつかの実施形態では、イソプレニンシンターゼ、DXS、IDI、またはMVA経路ポリペプチドのアミノ酸配列は、以下の天然有機体から産出されるポリペプチドの配列と同様である。いくつかの実施形態では、イソプレニンシンターゼ、DXS、IDI、またはMVA経路核酸またはポリペプチドは、本願に開示する有機体に由来する核酸変異体またはポリペプチド変異体である。

「に由来する」とは、1以上の実施形態では突然変異が導入された核酸またはポリペプチドの起源を意味する。例えば、「植物ポリペプチドに由来する」ポリペプチドとは、対象とするポリペプチドが野生型（すなわち、天然の配列）植物ポリペプチドに1以上の突然変異を導入することにより得られたことを意味する。 30

【0155】

いくつかの実施形態では、有機体は例えばエシェリキア属（例えば*E. coli*）株、またはバシラス属（例えば*B. スブチリス*）株等のバクテリアである。

【0156】

「エシェリキア属」には公知のエシェリキア属に属する全ての種が含まれ、非限定的例示としてエシェリキア・コリ(*E. coli*)、*E. アデカーボキシレート*(*adecarboxylata*)、*E. アルベルティー*(*albertii*)、*E. ブラタエ*(*blattae*)、*E. ファーグソニ*(*fergusonii*)、*E. ハーマンニ*(*hermannii*)、*E. セネガレンシス*(*senegalensis*)、及び *E. ブルネリス*(*vulneris*)が挙げられる。「エシェリキア属」は無孢子グラム陰性、通性嫌気性の桿菌と定義され、エンテロバクテリアセエ属、エンテロバクテリアレス目、ガンマプロテオバクテリア網に分類される。 40

【0157】

「バシラス属」には、公知の「バシラス」属に属する全ての種が含まれ、非限定的例示として*B. スブチリス*、*B. リケニホルミス*(*Licheniformis*)、*B. レンタス*(*lentus*)、*B. ブレビス*(*brevis*)、*B. ステアロサーモフィラス*(*stearothermophilus*)、*B. アルカロフィラス*(*alkalophilus*)、*B. アミロリケファシエンス*(*amyloliquefaciens*)、*B. クラウシー*(*clausii*)、*B. ハロデュランス*(*halodurans*)、*B. メガテリウム*(*megaterium*)、*B.* 50

コーギュランズ (coagulans)、B.サーキュランズ (circulans)、B.ロータス (lautus)、及び B.チューリンゲンシス (thuringiensis)が挙げられる。

バシラス属に関して、分類学上の見直しが引き続いて行われている。したがって、本願のバシラス属には、現在は「ゲオバシラス・ステアロサーモフィラス」と呼ばれているB.ステアロサーモフィラス等の、再分類された有機体も含まれる。酸素の存在下で耐性内生胞子を産出することがバシラス属の特徴と考えられるが、このような特徴は最近アリシクロバシラス(Alicyclobacillus)、アンフィバシラス(Amphibacillus)、アニューリニバシラス(Aneurinibacillus)、アノキシバシラス(Anoxybacillus)、ブレビバシラス (Brevibacillus)、フィロバシラス(Filobacillus)、グラシリバシラス(Gracilibacillus)、ハロバシラス(Halobacillus)、パエニバシラス(Paenibacillus)、サリバシラス(Salibacillus)、サーモバシラス(Thermobacillus)、ウレイバシラス(Ureibacillus)、及びバージバシラス (Virgibacillus)と命名されたものにも当てはまる。

【0158】

<宿主細胞の例>

この発明では、イソプレニンターゼ、DXS、IDI、および／またはMVA経路ポリペプチドを発現させてイソプレンを産出するために、種々の宿主細胞を用いることができる。

宿主細胞の例には前記の「有機体の例」に示した有機体が含まれる。宿主細胞は、天然にイソプレンを産出するか、または天然にイソプレンを産出しない細胞である。

いくつかの実施形態では、宿主細胞は天然でDXP経路によりイソプレンを産出し、イソプレニンターゼ、DXS、IDI、および／またはMVA経路核酸を追加することにより、DXP経路によるイソペン産出が強化される。いくつかの実施形態では、宿主細胞は天然でMVA経路によりイソプレンを産出し、イソプレニンターゼ、DXS、IDI、および／またはMVA経路核酸を追加することにより、MVA経路によるイソペン産出が強化される。いくつかの実施形態では、宿主細胞は天然でDXP経路によりイソプレンを産出し、1以上のMVA経路核酸が追加されることにより、MVA経路及びDXP経路の一部または全部を用いることによってイソプレンを産出する。いくつかの実施形態では、宿主細胞は天然でDXP経路及びMVA経路によりイソプレンを産出し、1以上のイソプレニンターゼ、DXS、IDI、および／またはMVA経路核酸が追加されることにより、DXP経路及びMVA経路のいずれか一方または両方によるイソペン産出が増加する。

【0159】

<形質転換方法の例>

標準的方法により、イソプレニンターゼ、DXS、IDI、および／またはMVA経路核酸、あるいはこれらを含むベクターを、宿主細胞(例えばバクテリア細胞)中に挿入し、コードされたイソプレニンターゼ、DXS、IDI、および／またはMVA経路ポリペプチドを発現させることができる。

DNA構築体又はベクターの宿主細胞中への導入方法として、形質転換、エレクトロポレーション、核酸のマイクロインジェクション、形質導入、トランスフェクション(例えばリポフェクション仲介、DEAE-デキストリン仲介トランスフェクションまたは組み換えファージビールスを用いたトランスフェクション)、リン酸カルシウムDNA沈殿によるインキュベーション、DNAで被覆したマイクロプロジェクトイルを用いた高速遺伝子銃、及びプロトプラスト融合が挙げられる。

一般的な形質転換技術は公知である。(例えばCurrent Protocols in Molecular Biology (F. M. Ausubel et al. (eds) Chapter 9, 1987; Sambrook et al, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd ed., Cold Spring Harbor, 1989; 及び Campbell et al, Curr. Genet. 16:53-56, 1989, 参照。これらの文献は、特に形質転換の方法に関して本願に参照として組み込まれる。)

導入された核酸は染色体DNA中に組み込むか、または染色体外の複製用配列として保管する。

【0160】

<細胞培養培地の例>

10

20

30

40

50

この発明は、イソプレンを産出する培養物中の細胞または細胞の集団にも関する。「培地中の細胞」とは、細胞が1以上の細胞分裂することを可能にする溶液中（例えば細胞培地）にある2以上の細胞を意味する。「培養物中の細胞」には、植物組織に分化した細胞を含む生きた多細胞植物の一部である植物細胞は含まれない。いくつかの実施形態では、細胞培地には少なくとも約10、20、50、100、200、500、1,000、5,000、10,000またはそれ以上の細胞が含まれる。

【0161】

宿主細胞の培養には任意の炭素源を用いることができる。「炭素源」とは、1以上の炭素を含む化合物であって、宿主細胞または有機体によって代謝される化合物を意味する。例えば、宿主細胞を培養する細胞培地には、宿主細胞の生存能力または成長を維持することができる炭素源が含まれている。

10

【0162】

いくつかの実施形態では、炭素源は炭水化物（例えばモノサッカライド、ジサッカライド、オリゴサッカライド、またはポリサッカライド）、転化糖（例えば酵素処理されたサッカロースシロップ）、グリセロール、グリセリン（例えばバイオディーゼル油またはセッケン製造工程の副産物のグリセリン）、ジヒドロキシアセトン、1-炭素源、脂肪酸（例えば飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸、またはポリ不飽和脂肪酸）、脂質、リン脂質、グリセロ脂質、モノグリセライド、ジグリセライド、トリグリセライド、ポリペプチド（例えば微生物製または植物性タンパク質またはペプチド）、再生可能な炭素源（例えば加水分解されたバイオマス炭素源等のバイオマス炭素源）、酵母エキス、酵母エキスの成分、ポリマー、酸、アルコール、アルデヒド、ケトン、アミノ酸、コハク酸エステル、乳酸塩、アセテート、エタノール、またはこれらの2以上の組合せ等である。

20

いくつかの実施形態では、炭素源は光合成の生成物であり、例えばグルコースであるが、これに限定されない。

【0163】

モノサッカライドの例にはグルコースとフルクトースが含まれる。オリゴサッカライドの例にはラクトースとサッカロースが含まれる。ポリサッカライドの例には澱粉とセルロースが含まれる。炭水化物の例にはC6糖（例えばフルクトース、マンノース、ガラクトース、またはグルコース）及びC5糖（例えばキシロースまたはアラビノース）が含まれる。

いくつかの実施形態では、細胞培地には炭水化物と炭水化物以外の炭素源（例えばグリセロール、グリセリン、ジヒドロキシアセトン、1-炭素源、脂肪酸、脂質、リン脂質、グリセロ脂質、モノグリセライド、ジグリセライド、トリグリセライド、再生可能な炭素源、または酵母エキスの成分）とが含まれる。

30

いくつかの実施形態では、細胞培地には炭水化物と、ポリペプチド（例えば細菌性または植物性タンパク質またはペプチド）とが含まれる。いくつかの実施形態では、細菌性ポリペプチドは、酵母または細菌由来のポリペプチドである。いくつかの実施形態では、植物性ポリペプチドは、大豆、コーン、キャノーラ、ジャトロファ、パーム、ピーナッツ、ヒマワリ、ココナッツ、マスタード、菜種、綿実、パーム核油、オリーブ、紅花、ゴマ、または亜麻仁由来のポリペプチドである。

【0164】

いくつかの実施形態では、炭水化物の濃度は、ブロス1リットルについて少なくとも約5グラム(g/L、ここでブロスの容積には細胞の容積及び細胞培地の容積が含まれる)であり、例えば少なくとも約10、15、20、30、40、50、60、80、100、150、200、300、400g/L以上、またはこれ以上である。いくつかの実施形態では、炭水化物の濃度は約50から約400g/L、例えば約100から約360g/L、約120から約360g/L、約200から約300g/Lである。いくつかの実施形態では、この炭水化物の濃度は、宿主細胞の培養の前および／または途中に添加した炭水化物の総量に基づく濃度である。

40

【0165】

脂質の例は、C4以上の飽和、不飽和、または分岐脂肪酸を1以上含む物質である。

【0166】

50

脂肪酸の例には、式RCOOHであらわされる化合物が含まれ、ここで「R」は炭化水素である。不飽和脂肪酸の例には、「R」に少なくとも1の炭素-炭素二重結合を有する化合物が含まれる。不飽和脂肪酸の非限定的例示としてオレイン酸、パクセン酸、リノール酸、パルミテライジン酸、及びアラキドン酸が挙げられる。多価不飽和脂肪酸の例には、「R」に複数の炭素-炭素二重結合を有する化合物が含まれる。飽和脂肪酸の例には、「R」が飽和脂肪族基である化合物が含まれる。

いくつかの実施形態では、炭素源には1以上のC₂からC₂₂の脂肪酸が含まれ、例えばC₁₂脂肪酸、C₁₄脂肪酸、C₁₆脂肪酸、C₁₈脂肪酸、C₂₀脂肪酸、C₂₂脂肪酸が含まれる。1つの実施形態では、脂肪酸はパルミチン酸である。

いくつかの実施形態では、炭素源は脂肪酸（例えば不飽和脂肪酸）の塩（例えば不飽和脂肪酸）、脂肪酸（例えば不飽和脂肪酸）の誘導体、または脂肪酸（例えば不飽和脂肪酸）の誘導体の塩である。好ましい塩の非限定的例示として、リチウム塩、カリウム塩、及びナトリウム塩等が挙げられる。ジー及びトリグリセロールは、グリセロールの脂肪酸エステルである。

【0167】

いくつかの実施形態では、脂質、脂肪酸、モノグリセライド、ジグリセライド、またはトリグリセライドの濃度はブロス1リットル当たり少なくとも1グラム(g/L、ここでブロスの容積には細胞の容積及び細胞培地の容積が含まれる)であり、例えば少なくとも約5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 150, 200, 300, 400g/L以上、またはこれら以上である。

いくつかの実施形態では、脂質、脂肪酸、モノグリセライド、ジグリセライド、またはトリグリセライドの濃度は約10から約400g/Lであり、例えば約25から約300g/L、約60から約180g/L、または約75から約150g/Lである。いくつかの実施形態では、この濃度は、宿主細胞の培養の前および/または途中に添加した脂質、脂肪酸、モノグリセライド、ジグリセライド、またはトリグリセライドの総量に基づく濃度である。

いくつかの実施形態では、炭素源には(i)脂質、脂肪酸、モノグリセライド、ジグリセライド、またはトリグリセライド、及び(ii)グルコース等の炭水化物が含まれる。

いくつかの実施形態では、脂質、脂肪酸、モノグリセライド、ジグリセライド、またはトリグリセライドと炭水化物との比率は炭素を基準として（すなわち、脂質、脂肪酸、モノグリセライド、ジグリセライド、またはトリグリセライド中の炭素1個に対する炭水化物中の炭素の数）約1:1である。特定の実施形態では、脂質、脂肪酸、モノグリセライド、ジグリセライド、またはトリグリセライドの量は約60から180g/Lで、炭水化物の量は約120から360 g/Lである。

【0168】

微生物ポリペプチド炭素源の例には、酵母または細菌由来のポリペプチドの1以上が含まれる。植物性ポリペプチド炭素源の例には、大豆、コーン、キャノーラ、ジャトロファ、パーム、ピーナッツ、ヒマワリ、ココナッツ、マスタード、菜種、綿実、パーム核油、オリーブ、紅花、ゴマ、または亜麻仁に由来するポリペプチドの1以上が含まれる。

【0169】

再生可能な炭素源の例には、チーズホエーパーミエイト(cheese whey permeate)、コーンステープリカー(cornsteep liquor)、シュガービートモラス(sugar beet molasse)、大麦モルト、及びこれらに由来する成分が含まれる。また再生可能な炭素源の例には、バイオマス中のグルコース、ヘキソース、ペントース、及びキシロース、例えばコーン、スイッチグラス、サトウキビ、発酵プロセスにおける廃細胞、及び大豆、コーン、または小麦製粉時のタンパク質副産物が含まれる。

いくつかの実施形態では、バイオマス炭素源はリノグリセロール系、ヘミグリセロール系、またはセロール系の基質であり、その非限定的例示として草、小麦、麦わら、バガス、サトウキビバガス、軟質木材パルプ、コーン、コーン穂軸または皮、コーン穀粒、コーン穀粒繊維、コーン茎葉、スイッチグラス、籾殻、または穀物(例えばコーン、ソルガム、ライ麦、トリティケイト(triticale)、大麦、小麦、および/または蒸留酒穀物残渣)の

10

20

30

40

50

湿式または乾式製粉における副産物が挙げられる。

セルロース系基質の例には、木、紙、及びパルプの廃材、葉状植物、及び果肉が含まれる。いくつかの実施形態では、炭素源には柄、穀粒、根、塊茎等の植物の一部が含まれる。

いくつかの実施形態では、次の植物の一部または全部を炭素源として用いる。コーン、小麦、ライ麦、ソルガム、トリティケイト、コメ、アワ、大麦、キャッサバ、エンドウマメ等のマメ科植物、ジャガイモ、サツマイモ、バナナ、サトウキビおよび／またはタピオカ。

いくつかの実施形態では、炭素源はバイオマス加水分解物であり、例えばキシロースとグルコースの両者を含むバイオマス加水分解物、またはサッカロースとグルコースの両者を含むバイオマス加水分解物である。

10

【0170】

いくつかの実施形態では、再生可能な炭素源（例えばバイオマス）を細胞培地に添加する前に前処理する。いくつかの実施形態では、前処理には酵素的前処理、化学的前処理、及び酵素的前処理と化学的前処理の組み合わせ（例えば、特に再生可能な炭素源の前処理に関して本願に参照として組み込まれるFarzaneh et al, Bioresource Technology 96 (18): 2014-2018, 2005; U.S.P 6,176,176; U.S.P 6,106,888参照）が含まれる。

いくつかの実施形態では、再生可能な炭素源を細胞培地に添加する前に、その全部または一部を加水分解する。

【0171】

20

いくつかの実施形態では、再生可能な炭素源（例えばコーン茎葉）を細胞培地に添加する前に、アンモニア繊維膨潤(AFEX)前処理する（例えばFarzaneh et al, Bioresource Technology 96 (18): 2014-2018, 2005参照）。AFEX前処理の間、再生可能な炭素源を、液状無水アンモニアにより中程度の温度（例えば約60から約100℃）において高圧（例えば約250から約300psi）で約5分間処理する。次に、圧力を急激に下げる。

このプロセスでは、リグニン可溶化、ヘミセルロース加水分解、セルロース非結晶化、及び表面積増加等の化学的及び物理的効果の組み合わせにより、セルロースとヘミセルロースを酵素転換してほぼ完全に発酵性糖へ転換することができる。AFEX前処理ではアンモニアのほぼ全量を回収して再使用できるとともに、残量を下流側プロセス中の細菌の窒素源として用いることができる。また、AFEX前処理では洗浄ストリームは不要である。AFEX処理後の乾燥物質の回収率は実質的に100%である。基本的にAFEXは乾燥状態から乾燥状態へのプロセスである。

30

処理された再生可能な炭素源は長期間安定であり、酵素加水分解または発酵プロセスへ高固形成分率で供給することができる。AFEX処理中、ヘミセルロース及びセルロースは殆ど分解せず、十分保存される。AFEX前処理した再生可能な炭素源は、酵素加水分解する前に中和する必要は無い。AFEX処理炭素源を酵素加水分解することにより、次の発酵工程で使用するための清浄な糖ストリームを製造することができる。

【0172】

いくつかの実施形態では、炭素源（例えば再生可能な炭素源）の濃度は、少なくとも約0.1, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, または50%グルコース(w/v) に等しい量である。グルコースに等しい量は、標準的HPLC法においてグルコースを参照として用いて、炭素源から生成するグルコースの量を測定することにより求めることができる。

40

いくつかの実施形態では、炭素源（例えば再生可能な炭素源）の濃度は、約0.1から約20%グルコースであり、例えば約0.1から約10%グルコース、約0.5から約10%グルコース、約1から約10%グルコース、約1から約5%グルコース、または約1から約2%グルコースである。

【0173】

いくつかの実施形態では、炭素源には酵母エキスを、または酵母エキスの1以上の成分が含まれる。いくつかの実施形態では、酵母エキスの濃度は、ブロス1リットル当たり少なくとも1グラム(g/L、ここでブロスの容積には細胞及び細胞培地の容積が含まれる)であり、例えば少なくとも約5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 150, 200, 300g/Lまたは

50

それ以上である。

いくつかの実施形態では、酵母エキスの濃度は、ブロス1リットル当たり約1から約300g/L、例えば約1から約200g/L、約5から約200g/L、約5から約100g/L、約5から約60g/Lである。いくつかの実施形態では、酵母エキスの濃度は、宿主細胞の培養の前および／または途中に添加した酵母エキスの総量に基づく濃度である。

いくつかの実施形態では、炭素源には酵母エキス（またはその成分の1以上）と、グルコース等の他の炭素源との両者が含まれる。いくつかの実施形態では、酵母エキスと他の炭素源の比率は約1 : 5、約1 : 10、または約1 : 20 (w/w)である。

【0174】

あるいは、炭素源は二酸化炭素やメタノール等の1炭素基質でもよい。メチロトロフ酵母（特に炭素源に関して本願に参照として組み込まれるYamada et al, Agric. Biol. Chem., 53(2) 541-543, 1989参照）や細菌（特に炭素源に関して本願に参照として組み込まれるHunter et al, Biochemistry, 24, 4148-4155, 1985参照）により、1炭素基質（例えばメタノール、ホルムアルデヒド、またはギ酸塩）からグリセロールが産出されることが報告されている。 10

これらの有機体はメタンからギ酸塩の範囲の酸化状態にある1炭素基質を取り込んでグリセロールを産出することができる。炭素の取り込み経路は、リブローズモノホスフェート経路の経路、セリン経路の経路、またはキシロースモノホスフェート経路の経路（特に炭素源に関して本願に参照として組み込まれるGottschalk, Bacterial Metabolism, Second Edition, Springer-Verlag: New York, 1986参照）のいずれかである。 20

リブローズモノホスフェート経路では、リブローズ-5-ホスフェートがギ酸塩を縮合して、フルクトースとなる炭素数6の糖が形成され、最終的に炭素数3のグリセルアルデヒド-3-ホスフェートとなる。またセリン経路では、1炭素基質を、メチレンテトラヒドロフォレートを経由して糖分解経路に取り込む。

【0175】

メチロトロフ有機体は、炭素数が1または2の基質の他に、例えばメチルアミン、グルコースアミン、及び種々のアミノ酸等、様々な種類の炭素含有化合物を代謝活性に利用することが知られている。

例えばメチロトロフ酵母はメチルアミンの炭素からトレハロースまたはグリセロールを形成することが知られている（例えば特に炭素源に関して本願に参照として組み込まれるBellion et al, Microb. Growth Cl Compd, [Int. Symp.], 7th ed., 415-32. Editors: Murrell et al, Publisher: Intercept, Andover, UK, 1993参照）。また、種々のカンジダ（Candida）属の種は、アラニンまたはオレイン酸を代謝する（特に炭素源に関して本願に参照として組み込まれるSulter et al, Arch. Microbiol. 153(5), 485-9, 1990）。 30

【0176】

いくつかの実施形態では、細胞を生理食塩水と栄養源を含む標準的培地で培養する（例えば、特に細胞培地に関して本願に参照として組み込まれるPourquie, J. et al, Biochemistry and Genetics of Cellulose Degradation, eds. Aubert et al, Academic Press, p. 71-86, 1988 及び Ilmen et al, Appl. Environ. Microbiol. 63: 1298-1306, 1997参照）。 40

培養培地の例として、ルリアベルタニ(LB) ブロス、サブローデキストロース (SD) ブロス、またはイーストメディア(YM) ブロス等の一般的に市販されている既成の培地が挙げられる。これ以外の合成培地を用いることもできる。分子生物学または発酵の分野の当業者であれば、特定の宿主細胞の培養に適した培地を適宜選択して用いることができる。

【0177】

細胞培地には適切な炭素源の他に、適切なミネラル、塩、補助因子、緩衝液、及び培養に適していること、またはイソプレンを産出を促進すること（例えば、特に細胞培地及び培養条件に関して本願に参照として組み込まれるWO 2004/033646及びWO 96/35796及びこれらに引用された文献参照）が当業者に知られている成分が含まれていることが望ましい。

いくつかの実施形態では、イソプレシンターゼDXS, IDI, および／またはMVA経路核酸が 50

誘導プロモータの制御下にある場合、イソプレニンシンターゼDXS, IDI, および／またはMVA経路ポリペプチドの発現を誘発させるために有効な濃度の誘発剤（例えば糖、金属塩、または抗菌剤）を培地に添加することが望ましい。いくつかの実施形態では細胞培地には抗生物質（例えばカナマイシン）が含まれ、この抗生物質は、1以上のイソプレニンシンターゼDXS, IDI, および／またはMVA経路核酸を有するベクターに含まれる抗生物質耐性核酸（例えばカナマイシン耐性核酸）に対応する。

【0178】

＜イソプレニン産出の例＞

いくつかの実施形態では、細胞を、イソプレニンが産出される条件下の細胞培地を用いて培養する。

いくつかの実施形態では、培養物中の細胞はイソプレニン約1nmole/g_{wcm}/hr以上、または10, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1,000, 1,250, 1,500, 1,750, 2,000, 2,500, 3,000, 4,000, 5,000nmole/g_{wcm}/hr以上、またはこれら以上のイソプレニンを産出する。ここで、nmole/g_{wcm}/hrは湿潤細胞1グラムから1時間当り産出されるイソプレニンのnmole（ナノモル）数を表す。

いくつかの実施形態では、イソプレニンの量は約2から約5,000nmole/g_{wcm}/hr、例えば約2から約100nmole/g_{wcm}/hr、約100から約500nmole/g_{wcm}/hr、約150から約500nmole/g_{wcm}/hr、約500から約1,000nmole/g_{wcm}/hr、約1,000から約2,000nmole/g_{wcm}/hr、約2,000から約5,000nmole/g_{wcm}/hrである。

単位nmole/g_{wcm}/hrで表されるイソプレニンの量は、特にイソプレニンの産出量測定法に関して本願に参照として組み込まれるU.S.P 5,849,970に開示されている。例えば、2mLのヘッドスペース（例えば、密封したバイアル中で2mLの培地を32℃で3時間200rpmで振蕩しながら培養したときのヘッドスペース）中のイソプレニンについて、標準的ガスクロマトグラフィーで分析する。標準的ガスクロマトグラフィーは、等温(85℃)で操作され、n-オクタン/porasil Cカラム(Alltech Associates, Inc社., Deerfield, Ill.)を備え、RGD2酸化水銀還元ガス検出器(Trace Analytical社, Menlo Park, CA)に接続されている(例えば、特にイソプレニンの産出量測定法に関して本願に参照として組み込まれるGreenberg et al, Atmos. Environ. 27A: 2689-2692, 1993; Silver et al, Plant Physiol. 97:1588-1591, 1991参照)。

ガスクロマトグラフィー測定カーブから得られる面積を、標準イソプレニン濃度検量線を用いてイソプレニン量(nmol)に換算する。いくつかの実施形態では、細胞の湿潤重量のグラム数は、細胞培地のサンプルのA₆₀₀の値を測定し、このA₆₀₀の値を既知の細胞の湿潤重量に対するA₆₀₀の値の検量線に基づいて換算することにより求める。

いくつかの実施形態では、A₆₀₀の値が1の1リットルのブロス（細胞及び細胞培地の容積が含まれる）には、湿潤重量が1グラムの細胞が含まれるとみなすことにより、細胞のグラム数を求める。また、この値を培養時間、例えば3時間で割り算する。

【0179】

いくつかの実施形態では、培養物中の細胞は約1ng/g_{wcm}/hr以上のイソプレニンを産出し、あるいは10, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1,000, 1,250, 1,500, 1,750, 2,000, 2,500, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 100,000ng/g_{wcm}/hr以上、またはこれ以上のイソプレニンを産出する。ここで、nmole/g_{wcm}/hrは湿潤細胞1グラムから1時間当り産出されるイソプレニンのnmole（ナノモル）数を表す。

いくつかの実施形態では、産出されるイソプレニンの量は、約2から約5,000ng/g_{wcm}/hr、例えば約2から約100ng/g_{wcm}/hr、約100から約500ng/g_{wcm}/hr、約500から約1,000ng/g_{wcm}/hr、約1,000から約2,000ng/g_{wcm}/hr、または約2,000から約5,000ng/g_{wcm}/hrである。ng/g_{wcm}/hrで表されるイソプレニンの量は、上記の単位nmole/g_{wcm}/hrで表されるイソプレニン産出値に68.1を掛けることで計算により求めることができる（下記の式5参照）。

【0180】

いくつかの実施形態では、培養物中の細胞は累積力価（総産出量）が約1mg/L_{broth}以上のイソプレニンを産出し、あるいは約10, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600

10

20

30

40

50

, 700, 800, 900, 1,000, 1,250, 1,500, 1,750, 2,000, 2,500, 3,000, 4,000, 5,000, 10,000, 50,000, 100,000mg/L_{broth}以上、またはこれ以上のイソプレンを産出する。(ここでmg/L_{broth}はブロス1リットルあたりから産出されるイソプレンのmg(ミリグラム)数を表し、ブロスの容積には細胞及び培地の容積が含まれる。)

いくつかの実施形態では、イソプレンの総産出量は約2から約5,000mg/L_{broth}、例えば約2から約100mg/L_{broth}、約100から約500mg/L_{broth}、約500から約1,000mg/L_{broth}、約1,000から約2,000mg/L_{broth}、または約2,000から約5,000mg/L_{broth}である。

振蕩フラスコまたは同様の培地においてイソプレンのmg数/ヘッドスペースのリットル(L)数で表されるイソプレンの固有生産性は、OD₆₀₀の値が約1の細胞培地から1 mlのサンプルを採取し、このサンプルを20 mLのバイアルに入れ、30分間培養し、次にヘッドスペース中のイソプレンの量を測定することにより求めることができる。OD₆₀₀の値が1.0でない場合は、OD₆₀₀の値で割り算することにより、OD₆₀₀の値が1.0のときの値に正規化する。イソプレンのmg数/ヘッドスペースのリットル(L)数の値に38を掛け算することにより、培養ブロスのmg/L_{broth}/hr/OD₆₀₀に換算することができる。単位mg/L_{broth}/hr/OD₆₀₀で表される値に時間数とOD₆₀₀の値とを掛け算することにより、単位がイソプレンのmg数/ブロスのリットル(L)数で表される累積力価を求めることができる。

【0181】

単位mg/L_{broth}/hrで表される発酵槽中におけるイソペン産出速度は、発酵槽オフガスのサンプルを採取し、このサンプル中のイソプレンの量(単位はイソペンmg/L_{gas})を測定し、この測定値にブロス1リットル当りのオフガス流量(例えば1 vvm(気体容積/ブロス容積/分)これは60 L_{gas}/hourに等しい)を掛け算することにより求めることができる。すなわち、1 mg/L_{gas}のオフガス濃度は、1 vvmの気体流量における産出速度60 mg/L_{broth}/hrに相当する。

所望により、単位mg/L_{broth}/hrの値をOD₆₀₀の値で割り算することにより、単位mg/L_{broth}/hr/ODの固有速度を求めることができる。イソペンmg/L_{gas}の平均値は、このイソペン濃度の平均値に発酵中に発酵ブロス1リットルから放出されたオフガスの全量を掛け算することにより、全製品生産性(発酵ブロス1リットル当りのイソペングラム数、mg/L_{broth})に変換することができる。すなわち、1 vvmにおいて平均オフガスイソペン濃度0.5 mg/L_{broth}/hrで10時間製造したときの全製品濃度はイソペン300mg/L_{broth}である。

【0182】

いくつかの実施形態では、培養物中の細胞は培地中の炭素の約0.0015モル%以上をイソペンに転換し、あるいは培地中の炭素の0.002, 0.005, 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.12, 0.14, 0.16, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.2, 1.4モル%以上、または1.6モル%以上をイソペンに転換する。

いくつかの実施形態では、イソペンに転換される炭素のパーセントは約0.002から約1.6モル%、例えば約0.002から0.005%、約0.005から0.01%、約0.01から0.05%、約0.05から0.15%、0.15から0.2%、約0.2から0.3%、約0.3から0.5%、約0.5から0.8%、約0.8から1.0%、約1.0から1.6%である。

炭素からイソペンへの転換パーセント(「炭素収率%」とも呼ぶ)は、産出されたイソペン中の炭素モル数を、炭素源中の炭素モル数(例えばバッチ中と供給されたグルコース及び酵母エキスの炭素モル数)で割り算することにより求めることができる。(式1に示すように)この数字に100をかけてパーセントの値とする。

【0183】

<式1>

炭素収率% = (産出されたイソペン中の炭素モル数)/(炭素源中の炭素モル数) × 100

【0184】

この計算では、酵母エキスは炭素を50% w/w含むとみなすことができる。

【0185】

<式2>

炭素収率% = (39.1gイソペン × 1/68.1モル/g × 5C/モルmol)/[(181221gグルコース × 1/1

10

20

30

40

50

$80 \text{ モル/g} \times 6 \text{ C/モル} + (17780 \text{g 酵母エキス} \times 0.5 \times 1/12 \text{ モル/g})] \times 100 = 0.042\%$

【0186】

当業者であれば、イソプレレン産出速度または産出されたイソプレレンの量を容易に他の単位に変換することができるであろう。以下に、単位間の変換式の例を示す。

【0187】

<イソプレレン産出速度の単位（全または固有）>

<式3>

イソプレレン $1 \text{ g/L}_{\text{broth}}/\text{hr} = 14.7 \text{ ミリモルイソプレレン/L}_{\text{broth}}/\text{hr}$ （全容積速度）

【0188】

<式4>

イソプレレン $1 \text{ ナノモル/g}_{\text{wcm}}/\text{hr} = \text{イソプレレン} 1 \text{ ナノモル/L}_{\text{broth}}/\text{hr}/\text{OD}_{600}$ （この変換式では、 OD_{600} の値が1のプロス1リットル中には湿潤重量1グラムの細胞が含まれているとみなす）。

10

【0189】

<式5>

イソプレレン $1 \text{ ナノモル/g}_{\text{wcm}}/\text{hr} = \text{イソプレレン} 68.1 \text{ ナノグラム/g}_{\text{wcm}}/\text{hr}$ （イソプレレンの分子量に基づく）

【0190】

<式6>

イソプレレン $1 \text{ ナノモル/L}_{\text{gas O}_2}/\text{hr} = \text{イソプレレン} 90 \text{ ナノモル/L}_{\text{broth}}/\text{hr}$ （培養プロス1リットル当りの O_2 流量が90 L/hrのとき）

20

【0191】

<式7>

イソプレレン $1 \mu\text{g}/\text{オフガス中のイソプレレン L}_{\text{gas}} = \text{イソプレレン} 60 \mu\text{g/L}_{\text{broth}}/\text{hr}$ （ L_{broth} 当りの流量が60 L_{gas} のとき(1 vvm)）

【0192】

<力価の単位>（全及び固有）

<式8>

イソプレレン $1 \text{ ナノモル/タンパク質細胞mg} = \text{イソプレレン} 150 \text{ ナノモル/L}_{\text{broth}}/\text{OD}_{600}$ （この変換式では、 OD_{600} の値が1のプロス1リットル中には約150ミリグラムの全タンパク質細胞が含まれるとみなす）（固有生産性）

30

【0193】

<式9>

イソプレレン $1 \text{ g/L}_{\text{broth}} = \text{イソプレレン} 14.7 \text{ ミリモル/L}_{\text{broth}}$ （全力価）

【0194】

所望により、式10によって細胞の湿潤重量を含むいずれかの単位を、細胞の乾燥重量を含む単位に変換することができる。

【0195】

<式10>

細胞の乾燥重量 = （細胞の湿潤重量）/3.3

40

【0196】

この発明のいくつかの実施形態では、イソプレレンシンターゼポリペプチドをコードする非相同核酸を備える細胞は、実質的に同じ条件で培養したイソプレレンシンターゼポリペプチドをコードする非相同核酸を備えない対応する細胞と比較して、少なくとも約2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍、100倍、150倍、200倍、400倍またはそれ以上の量のイソプレレンを産出する。

【0197】

この発明のいくつかの実施形態では、イソプレレンシンターゼポリペプチドをコードする非相同核酸及び1以上のDXS、IDI、および／またはMVA経路ポリペプチドをコードする非相同核酸を備える細胞は、実質的に同じ条件で培養したこれらの非相同核酸を備えない対応す

50

る細胞と比較して、少なくとも約2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍、100倍、150倍、200倍、400倍またはこれ以上の量のイソプレンを産出する。

【0198】

<イソプレン精製方法の例>

いくつかの実施形態では、本願の方法にはイソプレンの回収工程が含まれる。例えば、本願の方法及び組成物を用いて産出したイソプレンを標準的方法で回収することができる。このような標準的方法の例は、ガストリップピング、分留、吸着／脱着、パーバレーション、熱または真空によるイソプレンの固相からの脱着、または固相に固着または吸着させたイソプレンの溶媒による抽出（特にイソプレンの回収及び精製方法に関して本願に参照として組み込まれるU.S.P. 4,703,007 及び4,570,029参照）等である。

いくつかの実施形態では、イソプレンの回収工程には、イソプレンを液相状態（例えばイソプレンのみの液体、またはイソプレンを含む溶媒）で単離することが含まれる。ガストリップピングでは、発酵オフガスから連続的に気体状イソプレンを回収する。このような気体状イソプレンの回収は種々の方法で行うことができ、非限定的例示として固相への吸着、液相への分離、または直接凝縮させることが挙げられる。いくつかの実施形態では、露点以上の希釈された気体状イソプレンを膜により濃縮して、イソプレンを液相で凝縮させることができる。

【0199】

イソプレンの回収は一段階または多段階で行うことができる。いくつかの実施形態では、発酵オフガスからのイソプレンの分離と、イソプレンの液相への変換を同時に行う。例えば、イソプレンをオフガスから直接凝縮させて液相にすることができる。いくつかの実施形態では、発酵オフガスからのイソプレンの分離と、イソプレンの液相への変換とを順次行う。例えば、イソプレンを固相に吸着させ、次に溶媒で固相から抽出することができる。

【0200】

いくつかの実施形態では、本願の方法にはさらに、イソプレンを精製する工程が含まれる。例えば、本願の組成物と方法により産出したイソプレンを標準的方法で精製することができる。精製とは、イソプレンを産出させるときに介在していた1以上の他の成分からイソプレンを分離する工程である。いくつかの実施形態では、純粋な液体のイソプレンが得られる。精製方法の例として、(i) 液相抽出物からの蒸留による分離、及び(ii) クロマトグラフィーが挙げられる。

本願では、「精製されたイソプレン」とは、イソプレンを産出させるときに介在していた1以上の他の成分から分離されたイソプレンを意味する。

いくつかの実施形態では、イソプレンはイソプレンを産出させるときに介在していた1以上の他の成分中に少なくとも約20重量%含まれる。いくつかの実施形態では、イソプレンの純度は少なくとも約25重量%、30重量%、40重量%、50重量%、60重量%、70重量%、75重量%、80重量%、90重量%、95重量%、または99重量%である。純度は、カラムクロマトグラフィー、HPLC分析、またはGC-MS分析等の適切な方法によって求めることができる。

【0201】

<イソプレンシンターゼの結晶構造>

また、この発明は、上記及び実施例に示す植物性イソプレンシンターゼ（例えばポプラ及びクズ）及びその変異体の結晶形態に関する。ひとつの実施形態では、この発明はTable 16-7に示すポプライソプレンシンターゼの結晶構造を有するポリペプチドに関する。

【0202】

<実施例>

以下の実施例はこの発明を説明し、好ましい実施形態及び態様を例示することを目的としており、この発明の範囲を限定するものではない。

【0203】

以下に示す実施例では、次の略号を用いる：°C（摂氏）；rpm（回転/分）；H₂O（水）；diH₂O（脱イオン水）；aa 及びAA（アミノ酸）；gm（グラム）；μg 及び ug（マイクログラム）；mg（

10

20

30

40

50

ミリグラム); ng (ナノグラム); μ l 及び ul (マイクロリットル); ml (ミリリットル); mm (ミリメートル); qs (十分な量); nm (ナノメートル); μ m 及び um (マイクロメートル); M (モル); mM (ミリモル); μ M 及び uM (マイクロモル); pM (ピコモル); U (単位); MW (分子量); sec (秒); min (分); hr (時間); OD₆₀₀ (600 nmの光学密度); BSA (ウシ血清アルブミン); DMAPP (ジメチルアリルジホスフェート); DTT (ジチオスレイトール); EtOH (エタノール); IPTG (イソプロピル- β -D-チオガラクトピラノサイド); isoprene (2-メチル-1,3-ブタジエン); IspS (イソプレニンシンターゼ); PAGE (ポリアクリルアミドゲル電気泳動); PBS (リン酸緩衝生理食塩水[150 mM NaCl, 10 mM リン酸ナトリウム緩衝液, pH 7.2]); 及び SDS (ドデシル硫酸ナトリウム)。

【0204】

10

次に示す略号は、実施例において言及した商品またはサービスの供給元の会社名について用いる。

Agilent (Agilent Technologies社, Santa Clara, CA); Becton Coulter (Becton Coulter, Inc. 社, Fullerton, CA); Bio-Rad (Bio-Rad Laboratories社, Hercules, CA); Cayman Chemical (Cayman Chemical Co. 社, Ann Arbor, MI); CTC Analytics (CTC Analytics A. G. 社, Zwingen, Switzerland); EMS (Electron Microscopy Supply社, Hatfield, PA); Epicentre (Epicentre Biotechnologies社, Madison, WI); Integrated DNA Technologies (Integrated DNA Technologies社, Coralville, IA); Invitrogen (Invitrogen Corp. 社, Carlsbad, CA); Molecular Dynamics (Molecular Dynamics社, Sunnyvale, CA); Novagen (Novagen, Inc. 社, Madison, WI); Perkin Elmer (Perkin Elmer社, Waltham, MA); Roche (Roche Applied Science社, Indianapolis, IN); Sigma (Sigma-Aldrich 社, St. Louis, MO); Stratagene (Stratagene Cloning Systems社, La Jolla, CA); Qiagen (Qiagen, Inc. 社, Valencia, CA); Takara (Takara Bio USA社, Madison, WI); Thomson Instrument (Thomson Instrument Co. 社, Oceanside, CA); V&P Scientific (V&P Scientific, Inc. 社, San Diego, CA); and Zinsser (Zinsser North America社, Northridge, CA)

20

【0205】

<実施例1>

<組換えバクテリア中で発現させるためのKudzuイソプレニンシンターゼのクローン化>

この実施例では、E. coli中でkudzuイソプレニンシンターゼ(IspS)を産出させる方法について説明する。

30

kudzu (プエラリア・モンタナ) イソプレニンシンターゼ遺伝子(IspS)のタンパク質配列は、GenBank (AAQ84170)から入手した。E. coliコドンでの使用に最適化されたkudzuイソプレニンシンターゼ遺伝子 (SEQ ID NO:1 (図1)参照) は、DNA2.0 (Menlo Park, CA) から購入した。

購入したプラスミドからイソプレニンシンターゼ遺伝子をBspLU11I/PstIによる制限エンドヌクレアーゼ消化で分離し、ゲル精製した後、NcoI/PstIで消化されたpTrcHis2B (Invitrogen社)に結紮した。

この構築体は、イソプレニンシンターゼ遺伝子中の終止コドンがPstI部位に対し5'になるように設計した。この結果、構築体を発現させたときHis-Tagはイソプレニンシンターゼタンパク質に結合していなかった。得られたプラスミドpTrcKudzuの配列を、シーケンシングにより検証した。

40

【0206】

また、イソプレニンシンターゼ遺伝子をpET16b (Novagen社)中にクローン化した。この場合、組換えイソプレニンシンターゼタンパク質がN-末端His tagを含むようにして、イソプレニンシンターゼ遺伝子をpET16b中に挿入した。

イソプレニンシンターゼ遺伝子を、プライマーセットを用いたPCRによりpTrcKudzuから増幅した。用いたプライマーセットは、

pET-His-Kudzu-2F

【化 1】

5'-CGTGAGATCATATGTGTGCG ACCTCTTCTC AATTTAC (SEQ ID NO:3)

及び

pET-His- Kudzu-R

【化 2】

5'-CGGTCGACGG ATCCCTGCAG TTAGACATAC ATCAGCTG (SEQ ID NO:4)

であった。

これらのプライマーにより、遺伝子の5'-末端にNdeI部位が付加され、3'末端にBamHI部位がそれぞれ付加された。

上記のpTrcKudzuプラスミドをテンプレートDNAとして用い、HerculaseDNAポリメラーゼ(Stratagene社)を製造者の取扱説明書に従って用い、プライマーを濃度が10ピコモルになるように添加した。

PCRは全容積25µlで行なった。PCR産物をNdeI/BamHIで消化し、同じ酵素で消化したpET16b中にクローン化した。結紮混合物をE. coli Top 10 (Invitrogen社)中に形質転換し、正規のクローンをシーケンシングにより選択した。これにより得られ、pETNHiskudzuと命名したプラスミドを、T7プロモータから発現させるためにBL21(λ DE3)pLysS 細胞(Novagen社)中に形質転換した。

【0207】

また、kudzuイソプレニンターゼ遺伝子を、低コピー数プラスミドpCL1920 (Lerner and Inouye, Nucl Acids Res, 18:4631, 1990)中にクローン化した。プライマーを用いて、上記のpTrcKudzuからkudzuイソプレニンターゼ遺伝子を増幅した。フォワードプライマーにより、5'末端にHindIII部位及びE. coliコンセンサスRBSを付加した。PstIクローン化部位は既に終止コドンの3'のpTrcKudzuに存在しているので、リバープライマーは最終PCR産品にPstI部位が含まれる様にして構築した。

プライマーの配列は以下の通りである。

HindIII-rbs-Kudzu F:

【化 3】

5'-CATATGAAAG CTTGTATCGA TTAAATAAGGAGGAATAAAC C (SEQ ID NO:5)

及び

and BamHI-Kudzu R:

【化 4】

5'-CGGTCGACGGATCCCTGCAG TTAGACATAC ATCAGCTG (SEQ ID NO:4)

PCR産物の増幅は、HERCULASE DNAポリメラーゼ(Stratagene)を、10ピコモルの濃度のプライマー、及び1ナノグラムのテンプレートDNA (pTrcKudzu)とともに用いて行った。増幅には30回のサイクル(95℃で1分間、60℃で1分間、72℃で2分間)が含まれていた。PCR産物をHindIII及びPstIにより消化し、HindIII及びPstIで既に消化されていたpCL1920に結紮した。結紮混合物をE. coli Top10中に形質転換した。いくつかの形質転換体をシーケンシングにより検査した。得られたプラスミドを、pCL-lac-Kudzuと命名した。

【0208】

ベータ-ラクタマーゼ遺伝子を除去するため、pTrcKudzuをBspHIで消化し、シュリンプアルカリホスファターゼ (SAP)で処理し、SAPを加熱死菌するために65℃で10分間培養し、次に2単位のKlenow Fragment (New England BioLabs社)及びdNTPSを用いて培養することによりエンドフィル(end-fill)した。5 kbの断片をアガロースゲルにより精製し、Kan(R)遺伝子に結紮した。Kan(R)遺伝子は、MCM22プライマー、MCM23プライマー、及びTaq DNAポリメラーゼを、pCR-Blunt-II-TOPO (Invitrogen社)を製造者の取扱説明書に従って用いてPCR増幅することにより調製した。PCR産物をHindIII及びPvuIで消化し、Klenow Frag

ment及びdNTPSを用いてエンドフィルした。結紮混合物をE. coli Top 10 (Invitrogen社) 化学コンピテント細胞中に形質転換し、カナマイシン耐性を賦与するプラスミドを有する形質転換細胞pTrcKudzu(kan)を、カナマイシン(50 µg/ml)を含有するルリア寒天ゲル上で選択した。各プライマーの配列は下記の通りである。

MCM22

【化 5】

5'- gatcaagctt AACCGGAATTGCCAGCTG (SEQ ID NO:15)

MCM23

【化 6】

5'- gatccgatcgTCAGAAGAACTCGTCAAGAAGGC (SEQ ID NO:16)

【0209】

<実施例 2>

<組換えバクテリア中で発現させるためのポプライソプレシンターゼのクローン化>

この実施例では、E. coli中でポプライソプレシンターゼ(IspS)を産出させる方法について説明する。ポプラ (ポプラ・アルバ×ポプラ・トレムラ) イソプレシンターゼ (Schnitzler et al., Planta 222:777-786, 2005)のタンパク質配列は、GenBank (CAC35696)から入手した。E. coliにコドン最適化された遺伝子 (SEQ ID NO:6 (図 3)参照) は、DNA 2.0 から購入した。

購入したプラスミド(p9796-poplar)からイソプレシンターゼ遺伝子をBspLU11I/PstIによる制限エンドヌクレアーゼ消化で分離し、ゲル精製した後、NcoI/PstIで既に消化されていたpTrcHis2Bに結紮した。

この構築体は、挿入体中の終止コドンがPstI部位の手前になり、これにより、構築体中においてHis-Tagがイソプレシンターゼタンパク質に結合しないようにクローン化した。

得られたプラスミドpTrcPoplarを、ベクター配列(Forward及びReverse)内にハイブリッド化する市販のプライマーと、下記に示すプライマーPoplar InSeqを用いたシーケンシングにより検証した。

【化 7】

5'-GAGAAAATCG GTAAGGAACT GG (SEQ ID NO:8)

【0210】

<実施例 3>

<組換えバクテリア中でのイソプレシン産出>

この実施例では、組換えE. coliイソプレシンを産出させ、測定する方法について説明する。

【0211】

<イソプレシン産出の評価>

フラスコでの培養の場合、1 mlの培養物を振蕩フラスコから20 ml CTCヘッドスペースバイアル(Agilent社、バイアルのカタログ# 5188 2753; キャップのカタログ# 5188 2759)へ移した。キャップを強くねじ込み、バイアルを250 rpmで振蕩しながら一定温度で培養した。30分後、バイアルをインキュベータから取り外し、下記のようにして分析した。培養槽におけるイソプレシンの産出が確認されたら、培養槽のオフガスからサンプルを採取し、直ちに測定した。

【0212】

分析はAgilent 6890 GC/MSシステムと、このシステムに接続され、ヘッドスペースモードで作動するCTC Analytics CombiPALオートサンプラーを用いて行った。サンプル中の被検体の分離には、Agilent HP-5MS GC/MS カラム(30 m×0.25 mm; フィルム厚み0.25 µm)

10

20

30

40

50

を用いた。

サンプルとして、ヘッドスペースガス500 μ Lを注入した。GC/MS測定ではヘリウムをキャリアガスとして用い、1 ml/分で流通させた。インジェクションポートを250℃に保ち、分割比を50:1とした。2分間の分析中、オープンの温度を37℃に保った。Agilent 5793N質量分析選択検出器を、シングルイオンモニタリング(SIM)モードでm/z 67で用いた。この検出器のスイッチを1.4から1.7分間オフにして、永久気体を流出させた。

これらの条件下で、イソプレン(2-メチル-1,3-ブタジエン)は1.78分後に流出することが観察された。イソプレンの絶対量の定量には検量表を用いた。この結果、1 μ g/Lから200 μ g/Lの範囲では直線的であることが認められた。この方法の検出限界は50から100 ng/Lと見積もられた。

10

【0213】

<II. 振蕩フラスコ中でのイソプレン産出>

上記のベクターをE. coli株BL21 (λ DE3)pLysS (Novagen社)に導入し、BL21/ptrcKudzu株、BL21/pCL-lac-Kudzu株、及びBL21/pETHisKudzu株を産出させた。これらの株を単離するために、適切な抗生物質 (BL21/ptrcKudzu 及び BL21/pETHisKudzuの場合カルベニシリン50 μ g/ml、BL21/pCL-lac-Kudzuの場合スペクチノマイシン50 μ g/ml)を含むLA (ルリア寒天培地)上に塗布し、37℃で一晩培養した。単一コロニーを、20 mlのルリアベルタニブロス(LB)と適切な抗生物質を含むバッフル付き250ml振蕩フラスコに植菌した。培養物を200rpmで振蕩しながら、20℃で一晩成長させた。一晩培養した養培物のOD₆₀₀を測定し、養培物を30mlのMagicMedia (Invitrogen社)と適切な抗生物質を含むバッフル付き250ml振蕩フラスコ中で、OD₆₀₀が約0.05以下になるまで希釈した。養培物を200rpmで振蕩しながら、30℃で培養した。OD₆₀₀が約0.5- 0.8になったとき、400 μ MのIPTGを添加し、細胞をさらに200rpmで振蕩しながら、30℃で6時間培養した。IPTGを添加した0, 2, 4 及び6時間後に、培養物のサンプル1 mlを採取し、OD₆₀₀を測定し、上記のようにしてイソプレン産出量を測定した。結果を表8に示す。

20

【0214】

<III. 14リットルの培養槽でのBL21/ptrcKudzuからのイソプレン産出>

組み換えkudzuイソプレンシンターゼ遺伝子を含むE. coliからの大スケールでのイソプレン産出を、流加培養法により行った。発酵培地(TM2)の1リットル当りの組成は次の通りであった：K₂HPO₄ 13.6 g、KH₂PO₄ 13.6 g、MgSO₄ * 7H₂O 2 g、クエン酸一水和物 2 g、クエン酸第二鉄アンモニウム0.3 g、(NH₄)₂SO₄ 3.2 g、酵母エキス 5 g、1000X Modified Trace Metal Solution 1ml。

30

全成分をともに添加し、diH₂Oに溶解させた。水酸化カリウム(KOH)でpHを6.8に調整し、定容した。最終産物を0.22 μ フィルターで濾過滅菌したが、加熱滅菌はしなかった。

1000X Modified Trace Metal Solutionの組成は以下の通りである：クエン酸* H₂O 40 g、MnSO₄ * H₂O 30 g、NaCl 10 g、FeSO₄ * 7H₂O 1 g、CoCl₂ * 6H₂O 1 g、ZnSO₄ * 7H₂O 1 g、CuSO₄ * 5H₂O 100 mg、H₃BO₃ 100 mg、NaMoO₄ * 2H₂O 100 mg。

各成分を一度にdiH₂Oに添加して溶解させ、HCl/NaOHでpHを3.0にし、次に定容し、0.22 μ のフィルターで濾過滅菌した。

40

【0215】

この実験では14 Lのバイオリアクターにおいて温度34℃、pH6.7で発酵を行い、グルコースからのイソプレンの産出をモニターしながら行った。凍結させたバイアルから採取した接種菌株のE. coli株BL21/ptrcKudzuを、2つの600 mlフラスコ中のソイトン(soytone) - 酵母エキス-グルコース培地で調製した。

この培養物がOD₅₅₀ = 0.6になるまで成長させた後、2つの600 mlフラスコを遠心分離し、細胞ペレットをバイオリアクターに移すために、内容物を70 mlの上清に再懸濁させた(70 mlのOD 3.1の材料)。植菌した後、所定時間毎にサンプルを採取し、上記の方法でイソプレン産出量を測定した。

【0216】

<実施例4>

50

＜植物性イソプレニンターゼを改良するための部位の選択＞

植物性イソプレニンターゼは、テルペンシンターゼと相同であると予想される。2つの相同なテルペンシンターゼの三次元構造は、ボルニルジホスフェートシンターゼ(pdbエントリー1N1B)と5-エピ-アリストロケン(aristolochene)シンターゼ(pdbエントリー5EAU)から求めた。これらの酵素の相同性は32%に過ぎないが、三次構造は保存されている。さらに、両酵素との中間複合体の構造から、三次折り畳み構造だけでなく、これらの酵素の活性部位での細部の相互作用も高度に保存されていることが示された。

【0217】

下記のTable 4-1に示すように、クズ及びポプラシンターゼは、ボルニルジホスフェートシンターゼと5-エピ-アリストロケン・シンターゼの場合よりも高い配列同一性を有する

10

【表1】

Table 4-1. 種々の酵素の同一性パーセント

	BDP-シンターゼ	5EA-シンターゼ	クズ IspS
ポプラ IspS	40.1	32.9	54.4
クズ IspS	40.7	33.8	
5ES シンターゼ	31.9		

20

【0218】

ポプライソプレニンターゼの相同性モデルを、ボルニルジホスフェートシンターゼ(BDP-シンターゼ) pdbエントリー1N24 (～40% 配列同一性)に基づいて作成した。この相同性モデルは、MOEプログラム(The Chemical Computing Group, Inc社製)を用いて作った10種のモデルの類似性が高いことから、妥当であると考えられた。この妥当性の判断は、BDP-シンターゼの触媒作用に関係する部位に共通するアミノ酸残基の保存性に基づく。

【0219】

BDP-シンターゼの構造の活性部位と、ポプラIspSの相同性モデルとの比較から、金属イオン結合及びホスフェート認識に関与する活性部位が保存されていることが示された。特に、ポプラIspSのLys 272, Asp 309, Asp 313, Glu 387, Arg 450 及び Asn 453は、BDP-シンターゼ中の残基と同等であり、オーバーラップすることが認められた。この例では、ポプラIspSのアミノ酸残基の位置はSEQ ID NO:7から導かれる。また、BDP-シンターゼの中間体の位置を、ポプラIspS相同性モデルと比較した。これにより、相似する結合領域を特定し、イソペンテニルジホスフェートがポプラIspS酵素に結合して反応するために要求される接近方向を特定することができた。

30

【0220】

クズライソプレニンターゼの相同性モデルを、ボルニルジホスフェートシンターゼ(BDP-シンターゼ) pdbエントリー1N24 (～40% 配列同一性)に基づいて作成した。BDP-シンターゼの構造の活性部位と、クズIspSの相同性モデルとの比較から、金属イオン結合及びホスフェート認識に関与する多数の活性部位は保存されていることが示された。特にクズIspSのArg 269, Asp 306, Asp 310, Glu 384, Arg 450 及び Asn 453は、BDP-シンターゼ中の残基と同等であり、オーバーラップすることが認められた。

40

【0221】

ポプラ及びクズIspSの相同性モデルにおいて特定された活性部位残基の比較から、1の相同性モデル中の複数の残基は別の相同性モデル中の同様な残基とも相同であり、いくつかの残基について対応する位置番号が僅かにシフトすることが示された。相同性モデルに基づき、ポプラ及びクズIspS中の複数の部位を、改善された性質を有するIspS酵素変異体を産出するための突然変異誘発の対象として選定した。簡潔にいうと、金属結合、ジホスフェート認識、IPP鎖結合、および／または活性部位への接近における相互作用を変化させ

50

ると考えられる、IspS中の複数の部位を選定した。

【0222】

<I. ジホスフェート/金属結合部位>

金属及びジホスフェート (DPP) 結合側鎖に近接する、ポプラIspS中のアミノ酸残基の側鎖を特定した。このような残基には、Phe 384, Tyr 402, Ala 406, Ser 409, Ala 460 及び Asn 469が含まれる。ここで、272の位置にArgを有する他の公知のポプラIspS配列との相同性を考慮すると、Lys 272は不適當である。

【0223】

<II. 基質接近ループ>

ポプラIspSの基質接近ループは、BDP-シンターゼ構造とは異なる領域にある。BDP-シンターゼ構造では、これらの残基は弧を描くセグメントを形成する。理論にこだわるものではないが、本願発明者はポプラIspSの実際の三次元構造では、このセグメントは同様の構造となると予想している。残基455から残基466を含むこのループ中の残基は、ポプラIspS酵素の活性を変化させる位置と考えられる。ポプラIspS酵素では、残基455から残基466は次の配列を有する。

10

【化8】

LASASAEIARGET (SEQ ID NO:9)

【0224】

20

<III. イソプレニル結合部位>

BDP-シンターゼと、反応生成物のボルニルジホスフェートとの複合体(pdbエントリー1N24)を用いて、ポプラモデル中の、基質特異性および／または反応速度(基質及び生成物の取込み及び放出速度の変化)を制御する残基を特定した。このような残基には、Arg 274, Trp 281 Phe 302, Val 305, Ser 411, Gln 415, Phe 449, Ser 537及びGlu 540が含まれる。

【表 2】

Table 4-2. 突然変異誘発部位の対象

	ボブラ アミノ酸	クズ アミノ酸/コドン
DPP/メタル部位	Phe 384	Phe 381 / 1141-1143
	Tyr 402	Tyr 399 / 1195-1197
	Ala 406	Ala 403 / 1207-1209
	Ser 409	Ser 406 / 1216-1218
	Asn 469	Asn 469 / 1405-1407
追加 DPP 部位	Tyr 312	Tyr 309 / 925-927
	Asp 313	Asp 310 / 928-930
	Leu 380	Leu 377 / 1129-1131
	Glu 387	Glu 384 / 1150-1152
	Asn 404	Asn 402 / 1204-1206
	Ser 410	Ser 407 / 1219-1221
N_末端アクセスセグメント	22	20 / 58-60
	23	21 / 61-63
	24	22 / 64-66
	25	23 / 67-69
	26	24 / 70-72
	27	25 / 73-75
基質アクセスループ	Leu 454	Ala 456 / 4102-4104
	Ala 455	Thr 457 / 4105-4107
	Ser 456	Ser 458 / 4108-4110
	Ala 457	Ala 459 / 4111-4113
	Ser 458	Ala 460 / 4114-4116
	Ala 459	Glu 461 / 4117-4119
	Glu 460	Leu 462 / 4120-4122
	Ile 461	Glu 463 / 4123-4125
	Ala 462	
	Arg 463	Arg 464 / 4126-4128
	Gly 464	Gly 465 / 4129-4131
	Glu 465	Glu 466 / 4132-4134
	Thr 466	Thr 467 / 4135-4137
		Thr 468 / 4138-4140
イソプレニル結合部位	Arg 274	Arg 271 / 811-813
	Trp 281	Trp 278 / 832-834
	Phe 302	Phe 299 / 895-897
	Val 305	Val 302 / 904-906
	Ser 411	Ser 408 / 1222-1224
	Gln 415	
	Phe 449	Phe 449 / 1345-1347
	Ser 537	Ser 458 / 1372-1374
	Glu 540	Tyr 531 / 1591-1593

10

20

30

40

50

	ポプラ アミノ酸	クズ アミノ酸/コドン
追加イソプレニル部位	Gly 412	Gly 409 / 1225-1227
	Leu 414	Ala 411 / 1231-1233
	Leu 416	Leu 413 / 1237-1239
	Leu 521	Met 523 / 1567-1569
	Ser 525	Ser 527 / 1579-1581

10

【0225】

<実施例5>

<クズイソプレニンシンターゼ中の非保存システインの突然変異誘発>

ボルニルジホスフェートシンターゼ結晶構造に基づいて作成したクズ及びポプライソプレニンシンターゼ(IspS)相同性モデルについて、システイン残基の位置を比較した。システインはジスルフィド結合を形成して、構造を安定化させることができる。溶解性および／または活性に影響すると考えられる非保存システインを、部位特異的突然変異誘発法により変化させた。モデル化に用いたクズIspSアミノ酸配列を図2 (SEQ ID NO:2)に示す。

20

図5の相同性モデルに示すように、クズIspSには(タンパク質の成熟形の位置を参照として)位置57, 291, 343, 378, 421, 446, 451及び529に8個のシステインがある。これに対し、図6の相同性モデルに示すように、ポプラIspSアミノ酸配列中には5個のシステインがある。図6では、クズのシステインを重ね合わせて図示している。いくつかのシステインはポプラ及びクズIspS配列間で保存されており、これらの位置は構造、活性、および／またはその他のタンパク質の機能を安定化させるために重要であることが示唆される。本願に開示するように、クズ中の残余のシステイン(非保存残基 57, 291, 421 and 446)をセリンに突然変異させた。

【0226】

<I. 突然変異誘発>

30

QUIKCHANGETM Multi-Site Directed Mutagenesis Kit (Stratagene社)を製造者の取扱説明書に従って用いた。突然変異誘発には以下のプライマーを用いた。

【化9】

C57S-F 5'- CTGGAGGAAGAAGTTCGC TCC

ATGATCAACCGTGTAGAC (SEQ ID NO:10);

【化10】

40

C291S-F 5'- CGCCAGACCCGCAGTTTGGTGAA TCT

CGCAAAGCTGTTACTAAAATG (SEQ ID NO:11);

【化 1 1】

C421S-F 5'-CGCCGTCTTACTTTTCCGTA TCC
CAGCAGCAGGAAGACATC (SEQ ID NO:12);

【化 1 2】

C446S-F 5'-CATGGTCTGGTGCGTTCTAGC TCC
GTTATCTTCCGCCTGTGC (SEQ ID NO:13);

【化 1 3】

C421S-R 5'-GATGTCTTCCTGCTGCTG GGA
TACGGAAAAGTAAGACGGCG (SEQ ID NO:14).

【 0 2 2 7】

実施例1に示したプラスミドpTrcKudzu(kan)をテンプレートDNAに用いた。プライマーC57S-F, C291S-F, C421S-F, をC446-F単一反応で組み合わせた(100 pmol)。テンプレートDNAを添加し(～200 ナノグラム)、0.5 μl のQuiksolutionを推奨された酵素及び緩衝液の容積となるように添加した。PCR反応は、Eppendorf PCRを用いて行い、アニール温度55℃、伸長時間12分のサイクルを30回繰り返した。他のサイクル条件は、取扱説明書に従った。PCR産物をDpnIを用いて37℃で4時間処理し(2×1 μl、各2時間)、次に5 μlの反応生成物をE. coli Top 10 (Invitrogen社)化学的コンピテント細胞中に形質転換し、カナマイシン(50 μg/ml)を含むルリア寒天上に塗布した。37℃で一夜培養した後、いくつかのコロニーを採取し、カナマイシン(50 μg/ml)を含む5 mlのルリア寒天上に植菌した。QIAprep Spin Miniprep キット(Qiagen社)を用いてプラスミドを単離し、IspS遺伝子の全長についてシーケンシングを行った。下記のTable 5-1に示すように、種々の単一及び組合せ突然変異体が得られた。

【表 3】

Table 5-1. 突然変異誘発 pTrcKudzuプラスミド*で形質転換したBL21(λDE3)細胞

株*	C57S	C291S	C421S	C446S
C1	+	+		
C2		+		+
C4	+	+		+
C6	+			+
C11				+
C20			+	
C6-4	+		+	+

【 0 2 2 8】

全ての変異体プラスミドを、化学的コンピテントBL21(λDE3)細胞 (Novagen社)中に形質

転換した。

2回目の反応では、C421S-F及びC421S-Rプライマーによる単一部位反応 QUIKCHANGE™部位特異的突然変異誘発法キット(Stratagene社)において、pTrcKudzu(kan)とC6から単離されたプラスミドDNAをテンプレートに用いた。シーケンシングにより検証し、さらに2種の株を得た。

【0229】

＜細胞の培養及びイソプレレン産出＞

細胞の培養は、50 mg/L のカナマイシンを添加したルリアブロスを入れた5mlの試験管を30℃で振蕩しなから一夜培養することにより行った。得られた培養液を、10 g/Lのグルコース及び50 mg/Lの カナマイシンを添加したTM3ブロスで希釈した。250 mlのバッフル付きBellco Delongフラスコ中の25 ml培養液に含まれる細胞を攪拌(225 rpm)しながら30℃で培養した。無菌状態でサンプルを採取し、 A_{600} の光学密度を測定した。結果を図7に示す。培養液に200 μ MのIPTGを添加して3.33時間誘導した後、さらに7.8時間培養して、集菌した。培養液を10,000 X g で 10分間遠心分離し、上清をデカンテーションし、細胞のペレットを-80℃で一晩凍結させた。

【0230】

凍結させた細胞のペレットを解凍し、2 mlのPEB (50 mM Tris-HCl, pH 8.0, 20 mM MgCl, 2 mMジチオスレイトール, 及び 50% [v/v] グリセロール)中に再懸濁させた。20,000 psiで1回フレンチプレスによる細胞破壊を行い、細胞を溶解させた。溶解物を10,000 X gで15分間遠心分離した。上清をデカンテーションし、ペレットを2 mlのPEB中に再懸濁させた。ペレット及び上清を、還元性条件下のMES緩衝液を用い、4-12% NuPage ゲル(Invitrogen社)を含むSDS-PAGEで分析した。分子量の標準には、SeeBlue2 (Invitrogen社)を用いた。結果を図8.に示す。IspSタンパク質濃度は、BSAを標準に用いたBCA アッセイ (Pierce社) により評価した(Table 5-2)。

【0231】

＜III. イソプレレンシンターゼの活性と溶解性の分析＞

上清の活性を、DMAPPとの反応性により測定し、放出されたイソプレレンをGC/MSで定量した。

【0232】

＜ヘッドスペースの分析＞

所定の培養液のサンプル200 μ lを、2 ml のCTC ヘッドスペースバイアル (Agilent バイアル カタログNo. 5188 2753, 及びキャップカタログNo. 5188 2759) に植菌した。キャップをきつく締め込み、このバイアルを250 rpmで攪拌しながら37℃で培養した。30分後、バイアルをインキュベータから取り出し、室温の水道水で冷却した。バイアルをGC-MS分析用のCombiPal Headspaceオートサンプラーに入れた。

分析は、ヘッドスペースモードのCTC Analytics CombiPALオートサンプラーを備えたAgilent 6890 GC/MS装置を用いて行った。検体の分離には、Agilent HP-5MS GC/MSカラム(30 m×0.25 mm; フィルム厚0.25 μ m)を用いた。オートサンプラーは、500 μ Lのヘッドスペースガスを注入するように設定した。GC-MS測定では、流量1 ml/分のヘリウムをキャリアガスに用いた。インジェクションポートを250℃に保ち、分割比は50:1とした。オーブンの温度は、2分間の測定中は37℃に保った。Agilent 5793N質量選択検出器はm/z 67のシングルイオンモニター(SIM)モードで用いた。永久ガスを流出させるため、検出器を1.4から1.7分間停止させた。この条件下では、イソプレレン(2メチル-1,3-ブタジエン)は1.78分後に流出した。

イソプレレンの絶対量の定量には検量表を用いた。この結果、1 μ g/Lから200 μ g/Lの範囲では直線的であることが認められた。この方法の検出限界は50から100 ng/Lと見積もられた。

【0233】

＜DMAPP分析＞

フレンチプレス細胞溶解物を遠心分離して得た上清成分から採取した95 μ lのサンプルを

、ヘッドスペースバイアルに入れた。8 mMのDMAPPを含む100 mMリン酸カリウム緩衝液(pH 8.2)から採取した5 μ Lのサンプルをバイアルに添加し、密封した後、室温で30分間培養した。上記のようにして放出されたイソプレンをGC/MSで測定した。結果をTable 5-2に示す。

【表 4】

Table 5-2. シス테인突然変異体未精製抽出物のイソプレンシンターゼ活性 Mutants

上清	活性 (mU/ml)	タンパク質 (mg/ml)	比活性度 (mU/mgP)
Wt	59.0	2.48	23.79
C1	5.3	2.64	2.01
C2	0.2	3.52	0.06
C4	0.5	3.22	0.16
C6	9.0	3.32	2.71
C11	0.1	4.26	0.03

10

【0 2 3 4】

20

Table 5-2に示した値は、2種の異なる濃度の抽出物の反応の平均値である。全てのシス테인突然変異を有するタンパク質は、酵素活性の大幅な低下を示すとともに、タンパク質の不溶分（ペレット）の比率が増加することから、溶解性タンパク質の減少が認められた。

【0 2 3 5】

<実施例 6>

<ポプライソプレンシンターゼ中の残基の突然変異誘発>

クズ及びポプライソプレンシンターゼのアミノ酸配列と、他のシンターゼのアミノ酸配列とのアライメントは、Vector Nti (Invitrogen社)を用いて行った。アライメントさせた配列は、ベータ-オシメンシンターゼ・ロータス・コニキュラタス(beta-ocimene synthase *Lotus corniculatus*)(AAT86042)；推定テルペンシンターゼ・メドフィカゴ・トランキュラタ(terpene synthetase *Medicago trunculata*)(AAV36465)；仮想タンパク質ヴィチス・ヴィニフェラ(*Vitis vinifera*)(can65805)；仮想タンパク質ヴィチス・ヴィニフェラ(*Vitis vinifera*)(CAN62729)；ピネンシンターゼ・カーカス・イレックス(*Quercus ilex*)(CAK55186)；IspS プエラリア・モンタナ・クズ・シャーキー(*Pueraria montana* (kudzu) Sharkey)(AAQ84170)；モノテルペンシンターゼ・ユカリプタスグロブルス(*Eucalyptus globules*)(BAF02832)；IspS ポプラ・ニグラ・フォーツナチ(*Populus nigra* Fortunati)(CAL69918)；IspS ポプラ・トレムロイデス・シャーキー(*Populus tremuloides* Sharkey)(AAQ16588)；IspS ポプラ・アルバ(*Populus alba*)(BAD98243)；及びIspS ポプラアルバ×トレムラジマー(*Populus alba* x *tremula* Zimmer)(CAC35696)であった。

30

40

Populus alba x *tremula* Zimmer(CAC35696)のデータベースから得た配列は、位置272と497に高度に保存された相異なるアミノ酸を有していた。さらに、ポプラIspSの相同性モデルの分析から、位置453を突然変異誘発の三番目の対象として選定した。

【0 2 3 6】

<I. 突然変異誘発>

QUIKCHANGE™ Multi-Site Directed Mutagenesis キット (Stratagene社)を製造者の取扱説明書に従って用いて、ポプラ・アルバ×トレムラIspS配列(SEQ ID NO:7)中にK272R、C497W、及びN453Dの突然変異のいずれか1、または組み合わせを生じさせた。

突然変異誘発には以下のプライマーを用いた。

【化 1 4】

Poplar K272R 5'-ccaaactgcacttcg ctcgtgaccgcctgattgag (SEQ ID NO:17)

【化 1 5】

Poplar N453D 5'-atctttcgcctgtgacgacacctggcaagc (SEQ ID NO:18)

【化 1 6】

Poplar C497W 5'-tgaatctgatcgcacgaaacctggaagaaaatgaacaaagaaaaac (SEQ ID NO:19)

10

シーケンシングには、下記のプライマーを用いた。

【化 1 7】

Poplar InSeq, 5'-gagaaaatcggttaaggaactgg (SEQ ID NO:8)

【0 2 3 7】

突然変異誘発は製造者の取扱説明書に従って行い、3種の突然変異誘発プライマーの全て(各100ng)を、テンプレートDNA (100ng)のpTrcPoplarとともに反応させた。0.5 μ lのQuik Solutionを添加して、突然変異誘発反応を促進した。PCRサイクルは、アニール温度55℃、伸長時間12分で行った。他の反応条件は、取扱説明書に記載されていた指示に従った。PCR産物を、DpnIにより37℃で4時間消化し(各1 μ l $\times$ 2時間)、次に反応物5 μ lを E. coli Top 10化学的コンピテント細胞(Invitrogen社)中に形質転換した。いくつかのコロニーを選択し、カルベニシリン(50 μ g/ml)を含む5 mlのルリアブロス(LB)中で培養した。Qiagen QIAprep spin mini-prepキットを用いてプラスミドを単離した後、ベクター及びPoplar InSeqプライマーとハイブリダイズする、フォワード及びリバースプライマーを用いてシーケンシングを行った。

20

【0 2 3 8】

得られたpTrcPoplar変異体は、pTrcPoplar K272R, pTrcPoplar K272R/N453D、pTrcPoplar K272R/N453D/C497W、及びpTrcPoplar 272R/497Wであった。これらのプラスミドをBL21(λ DE3)pLysS化学的コンピテント細胞(Novagen社)中に形質転換して分析に供した。これらの変異体について、ヘッドスペース活性(全細胞からのイソプレネン産出)、溶解性、及び比活性度を測定した。

30

【0 2 3 9】

<II. 細胞の培養及びイソプレネン産出>

変異体、親ポプラ株、及びpTrcKudzuを含む株を、カルベニシリン(50 μ g/ml-ポプラ株)またはカナマイシン(50 μ g/ml-Kudzu株)を含む5 mlのルリアベルタニ培養液中で、37℃において一夜培養した。培養液を、10g/Lのグルコースと、50 μ g/mlのカルベニシリン(ポプラ変異体と野生型の場合)または50 mg/Lのカナマイシン (BL21/pTrcKudzuの場合)とを添加したTM3ブロスを用いて、OD₆₀₀が0.05になるまで希釈した。

40

TM3ブロスの処方次の通りである: K₂HPO₄ (13.6 g/l) KH₂PO₄ (13.6 g/l), MgSO₄ * 7 H₂O (2 g/l) クエン酸一水和物 (2 g/L) クエン酸第二鉄アンモニウム (0.3 g/L) (NH₄)₂ SO₄ (3.2 g/L) 酵母エキス (0.2 g/L) 1 mlの1000x Trace Elements溶液、水酸化アンモニウムでpHを6.8に調整、滅菌diH₂Oで定容し0.22 ミクロンのフィルターで濾過滅菌。

1000x Trace Elements溶液の処方次の通りである: クエン酸 * H₂O (40 g/L), MnSO₄ * H₂O (30 g/L), NaCl (10 g/L), FeSO₄ * 7 H₂O (1 g/L), CoCl₂ * 6 H₂O (1 g/L), ZnSO₄ * 7 H₂O (1 g/L), CuSO₄ * 5 H₂O (100 mg/L), H₃BO₃ (100 mg/L), NaMoO₄ * 2 H₂O (100 mg/L). 各成分をdiH₂O中で同時に溶解させ、HCl/NaOHでpHを3.0に調整し、定容した後0.22 ミクロンのフィルターで濾過滅菌する。

【0 2 4 0】

50

250 ml のバッフル付きBellco Delongフラスコ中で、25 mlの希釈された培養液を30℃で攪拌(225 rpm)しながら培養した。サンプルを無菌的に採取し、 A_{600} の光学密度を測定した。2組の培養液を調整し、1組は0.2 mM IPTGで誘導し、他方の組は誘導しなかった。200 rpmで攪拌しながら30℃で3時間成長させた後($OD_{600} \sim 0.5$)、1組の培養液を0.2 mM IPTGで誘導し200 rpmで攪拌しながら30℃で3時間成長させ、誘導しなかった組の培養液については、さらに同じ時間培養を続けた。全ての培養液について、誘導時間の前(植菌後3時間)と、ヘッドスペースアッセイ(誘導後3時間、トータル6時間培養)によりイソプレンを測定する際に、 OD_{600} を測定した。細胞培養液を、Sorvall 高速遠心分離機を用いて7000 x gで15分間遠心分離して、細胞をペレット化した。上清を除去し、イソプレシンターゼ活性のin vitroアッセイ用に、細胞ペレットを凍結した。培養液結果と、ヘッドスペースアッセイの結果を以下の表に示す。

【表 5】

Table 6-1. Poplar IspS変異体を発現する *E. coli* 株の培養
(OD_{600} values)

株	誘導前 (3時間培養後)	誘導後 (IPTGで3時間)	誘導無し (6時間培養後)
pTrcポプラ K272R	0.49	3.3	4.7
pTrcポプラ K272R/N453D	0.48	3.7	4.8
pTrcポプラ K272R/N453D/C497W	0.41	3.1	5.1
pTrcポプラ K272R/497W H2	0.45	0.8	0.97
pTrcポプラ 野生型	0.49	3.5	4.7
pTrcクス 野生型	0.44	3.3	4.2

【表 6】

Table 6-2. ポプラIspS 変異体を発現する *E. coli* 株によるイソプレンの産出 ($\mu\text{g/L}$)

株	誘導前 (3時間培養後)	誘導後 (IPTGで3時間)	誘導無し (6時間培養後)
pTrcポプラ K272R	n/a	0	0
pTrcポプラ K272R/N453D	n/a	0	0
pTrcポプラ K272R/N453D/C497W	n/a	0	0
pTrcポプラ K272R/497W H2	n/a	0	0
pTrcポプラ 野生型	n/a	0	0
pTrcクス 野生型	n/a	1.3	0.29

【0241】

驚くべきことに、kudzu IspSを発現する株が、測定可能な量のイソプレンを産出した。これは、ポプラ酵素の速度論的特性はkudzu酵素の速度論的特性より優れることが文献に開示されていることを考慮すると、予想外の結果である。特に、先行技術文献によれば、比活性度(U/mg) 及びKm (μ M)の値は組換えkudzu IspSの場合それぞれ0.075と7,700であり、天然アスペン(aspen) IspSの場合それぞれ0.5と8,000であり、組換えpoplar IspSの場合それぞれ0.16 と9,000である (Silver and Fall, J Biol Chem, 270:13010-1316, 1995; Miller et al, Planta, 213:483-487, 2001; 及びSharkey et al., Plant Physiology, 137:700-712, 2005)。この文献に開示された3種の酵素のKm値は全て高く、ほぼ同一の範囲内にあるが、クズイソプレンシンターゼの比活性度の値は他の2種の酵素と比べて明らかに劣っている。

10

【0242】

<III. イソプレンシンターゼの活性と溶解性のアッセイ>

DMAPPはイソプレンシンターゼの直接の基質であるため、DMAPPアッセイを用いてイソプレンシンターゼの活性を直接測定することができる。ポプラ親株、ポプラ突然変異株、及び野生型クズ株のペレットを解凍し、2 mlのPEB (50 mM Tris-HCl, pH 8.0, 20 mM MgCl, 2 mMジチオスレイトール, 及び 50% [v/v] グリセロール) 中に再懸濁させた。細胞を20,000 psiのフレンチプレス細胞破壊を1回行って溶解させた。溶解物(1 ml)をマイクロフュージ(microfuge)中で、4℃において20,000 rpmで20分間遠心分離した。上清を除去し、ペレットを1 mlのPEB中に再懸濁させた。上清とペレットをSDS-PAGE及びDMAPPにより分析した。全タンパク質含有量はBCAで測定した。

20

【表 7】

Table 6-3. 遠心分離した細胞溶解物の上清についてのイソプレレン産出の
DMAPPアッセイ

株	OD600 (溶解前)	全タンパク質 (mg/ml)	イソプレレン/ 全タンパク質
誘導			
pTrcPoplar K272R	3.3	1.70	0.03
pTrcPoplar K272R/N453D	3.6	1.3	0.08
pTrcPoplar K272R/N453D/C497W	3.1	1.10	0.08
pTrcPoplar K272R/497W H2	0.803	0.80	0.11
pTrcPoplar WT	3.5	1.30	0.06
pTrcKudzu WT	3.3	1.50	11.15
非誘導			
pTrcPoplar K272R	4.7	1.7	0.26
pTrcPoplar K272R/N453D	4.8	1.8	0.07
pTrcPoplar K272R/N453D/C497W	5.2	1.9	0.02
pTrcPoplar K272R/497W H2	0.969	1.0	0.17
pTrcPoplar WT	4.6	1.7	0.05
pTrcKudzu WT	4.2	1.9	1.62

10

20

30

【 0 2 4 3 】

イソプレレン産出量は、全細胞溶解物上清タンパク質に対し規格化した。

【表 8】

**Table 6-4. 遠心分離した細胞溶解物のペレットについてのイソプレレン産出の
DMAPPアッセイ**

株	OD600 (溶解前)	全タンパク質 (mg/ml)	イソプレレン/ 全タンパク質
誘導			
pTrcPoplar K272R	3.3	1.02	0.118
pTrcPoplar K272R/N453D	3.6	1.36	0.000
pTrcPoplar K272R/N453D/C497W	3.1	1.49	0.040
pTrcPoplar K272R/C497W H2	0.80	1.38	0.043
pTrcPoplar WT	3.5	1.57	0.050
pTrcKudzu WT	3.3	1.47	0.040
非誘導			
pTrcPoplar K272R	4.7	1.40	0.170
pTrcPoplar K272R/N453D	4.8	1.53	0.120
pTrcPoplar K272R/N453D/C497W	5.2	1.42	0.131
pTrcPoplar K272R/C497W H2	0.97	1.55	0.080
pTrcPoplar WT	4.6	1.38	0.120
pTrcKudzu WT	4.2	1.55	0.120

【0244】

イソプレレン産出量は、全細胞溶解物ペレットタンパク質に対し規格化した。

【0245】

ポプラ変異体K272R/C497Wは、誘導された培養液の上清成分中の野生型のものと比較して、1.8倍高い活性を示した。同様に、ポプラ変異体K272R 及びK272R/C497Wは、非誘導の培養液の上清成分中の野生型のものと比較して、5.2倍及び3.4倍高い活性を示した。さらに、ポプラ変異体K272Rは、誘導された培養液のペレットの野生型のものと比較して、2倍高い活性を示した。しかし、最も重要な結果は、クズIspSの方が、ここで用いたポプラIspSより高活性であったことである（185倍）。なお、上記の表においてH2はpTrcPoplar K272R/C497W H2を消化したクローンの名称である。

【0246】

<実施例7>

<クズイソプレレンシンターゼのサブクローン化>

この実施例では、クズイソプレレンシンターゼ (IspS) SELを構築した方法について説明する。

部位評価用ライブラリ (SEL) 構築用の発現ベクターを調製するために、クズイソプレレンシ

ンターゼ遺伝子をpCR2.1 ベクター (Invitrogen社) 由来のpET24d ベクター (Novagen社) 中にサブクローン化した。クズIspS遺伝子を、下記のMCM50及びMCM53 の2種のプライマーを用いて、pTrcKudzuテンプレートDNAから増幅した。

【化 1 8】

MCM50 5'-GATCATGCAT TCGCCCTTAG GAGGTAAAAA AACATGTGTG
CGACCTCTTC TCAATTACT (SEQ ID NO:20)

及び

【化 1 9】

MCM53 5'-CGGTCGACGG ATCCCTGCAG TTAGACATAC ATCAGCTG (SEQ ID NO:21)

PCR反応はTaq DNA Polymerase (Invitrogen社)を用いて行い、得られたPCR産物をpCR2.1-TOPO TA クローン化ベクター (Invitrogen社) 中にクローン化し、E. coli Top 10 化学的コンピテント細胞 (Invitrogen社) 中に形質転換した。形質転換体をカルベニシリン (50 µg/ml)を含むL アガーに塗布し、37°Cで一夜培養した。カルベニシリン50 µg/ml を含むルリアブロス培養液に単一形質転換を植菌し、37°Cで一夜培養した。

正しく挿入されていることを確認するため、5つのコロニーを培養液(ルリアブロス)1 mlから単離し、QIAprep Spin Mini-prep Kit (Qiagen社)で精製したプラスミドDNAのシーケンシングによりスクリーニングした。得られたプラスミドをMCM93と命名した。このプラスミドはpCR2.1骨格にクズIspSコード配列を備えていた(図9)。MCM93 (SEQ ID NO:22)の配列を図10に示す。

【0 2 4 7】

クズコード配列を、PciI及びBamHI (Roche社)による制限エンドヌクレアーゼ消化と、QIAquick Gel Extraction キット (Qiagen社)を用いたゲル精製により単離した。pET24dベクターDNAをNcoI及びBamHI (Roche社)で消化し、シュリンプアルカリホスファターゼ (Roche社)で処理し、QIAprep Spin Mini-prep Kit (Qiagen社)を用いて精製した。クズIspS断片を、容積20 µlで断片対ベクターの比が 5: 1の条件下で、Rapid DNA Ligation Kit (Roche社)を用いてNcoI/BamHI消化pET24dに結紮した。結紮生成物の一部(5 µl)を、E. coli Top 10 化学的コンピテント細胞中に形質転換し、カナマイシン(50 µg/ml)を含むLアガー上に塗布した。正しく形質転換されたことをシーケンシングにより確認し、化学的コンピテントBL21(λ DE3)pLysS 細胞 (Novagen社)中に形質転換した。カナマイシン(50 µg/ml)を含むLアガー上において37°Cで一夜培養した後、単一コロニーを選択した。得られたプラスミドをpET24D-Kudzuと命名した。このプラスミドのマップを図11に示す。pET24D-Kudzu (SEQ ID NO:23)の配列を図12に示す。IspS活性は、実施例5に示したヘッドスペースアッセイを用いて確認した。

【0 2 4 8】

<実施例8>

<イソプレシンターゼ部位評価ライブラリ (SEL) の構築>

植物性IspSの速度論的パラメータを改善するために、クズ及びポプラIspS酵素の相同性モデルから選択した部位についてSELを構築した。相同性モデルから、選択した部位を操作することにより、いずれの酵素も改良されると予想されるが、この実施形態ではクズSELについて説明する。対象とするクズIspSの表面部位には、26 L, 30 E, 31 F, 33 Q, 35 L, 36 E, 37 N, 39 L, 40 K, 41 V, 43 K, 44 L, 61 R, 62 V, 63 D, 65 Q, 87 K, 94 E, 95 N, 99 L, 100 D, 105 N, 137 K, 138 E, 143 G, 144 E, 182 N, 184 L, 185 K, 187 G, 189 N, 190 T, 225 P, 226 H, 247 K, 257 T, 258 E, 259 M, 266 D, 334 N, 353 D, 357 S, 358 I, 361 E, 389 N, 392 I, 393 I, 398 K, 401 E, 421 C, 423 Q, 424 Q, 425 E, 426 D, 430 H, 432 L, 433 R, 434 S, 437 D, 443 R, 462 L, 463 E, 476 H, 478 N, 479 D, 485 Q, 508 D, 513 P, 515 A, 532 Q, 533 Y, 537 L, 538 G, 539 R, 542 Y, 543 A, 及び557 Pが含まれるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

対象とするクズIspS活性部位の位置には、24 P, 25 N, 309 Y, 310 D, 377 L, 381 F, 384 E, 399 Y, 402 N, 403 A, 406 S, 407 S, 409 G, 411 A, 413 L, 449 F, 456 A, 457 T, 458 S, 458 S, 459 A, 460 A, 461 E, 462 L, 463 E, 464 R, 465 G, 466 E, 467 T, 468 T, 469 N, 523 M, 527 S, 及び 531 Yが含まれるが、これに限定されない。対象とするクズIspS活性部位の位置には、さらに20 A, 21 N, 22 Y, 23 Q, 271 R, 278 W, 299 F, 302 V, 及び 408 Sが含まれるが、これに限定されない。

各ライブラリSELには、最大20の異なる変異体を含むクローンが含まれる。例えば、クズイソプレニンターゼSEL 531には、成熟クズ酵素の位置531のトリプシンをコードするDNAトリプレットが、アラニン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、フェニルアラニン、ヒスチジン、イソロイシン、リジン、ロイシン、メチオニン、アスパラギン、プロリン、グルタミン、アルギニン、セリン、スレオニン、バリン、またはトリプトファンをコードする別のDNAで置換された変異体が含まれる。

10

簡潔に言えば、成熟IspSのDNAコードストランド中の特定の位置のDNAトリプレットを置換した。次に、成熟IspS核酸を適切な発現ベクターに結紮し、適切な宿主細胞の形質転換に用いた。

【0249】

部位評価ライブラリは、合成構築対を注文するか(例えばDNA2.0)、または突然変異誘発するコドンの代わりに「nns」配列を有するプライマーを注文することにより調製した。このプライマーを用いて、既に開示されているように(例えばW00507682A2)、市販の突然変異誘発キット(例えばStratagene)により遺伝子の所定の部位を突然変異誘発した。突然変異誘発したコドンシーケンシングにより同定した。部位ライブラリを96ウェルマスタープレートに配列し、その後使用するために凍結させた。マスタープレートから培養物を成長させ、スクリーニングに使用した。

20

【0250】

最終目的物は、IspSを通るカーボンフローが最大になるように代謝を操作された宿主細胞中において、最適に機能するIspS酵素である。この目的を達成するために、数段階のスクリーニングを行い、正しいパラメータを確実に特定した。スクリーニングの例として、発現、HG産出のためのDMAPP供給、マイクロリアクター、タンパク質同定、及びヘッドスペースアッセイが挙げられるが、これに限定されない。

発現スクリーニング：タンパク質発現の程度を分析する方法の一例は次のとおりである。遠心分離により、細胞溶解物(溶解細胞培地から得られる)の溶解性成分と不溶性成分を調製する。得られた上清とペレットをSDS-PAGEで分析する。溶解性タンパク質のパーセントを、上清中のタンパク質対ペレット中のタンパク質の濃度分析から求める。

30

【0251】

ひとつの実施形態では、クズ部位評価ライブラリをpET24D発現ベクター中に構築する。クズイソプレニンターゼ遺伝子を含むpET24D-Kudzuベクターを、テンプレートDNAとして用いる。

使用材料：

pET24D-Kudzu ベクター (~50 ng/μl)

Kudzu IS 部位特異的突然変異誘発プライマー (Integrated DNA Technologies社)

40

QUIKCHANGE™ Multi Site-Directed Mutagenesisキット (Stratagene社)

MJ Research PTC-200 Peltier Thermal Cycler (Bio-Rad Laboratories社)

One Shot TOP10 コンピテント細胞 (Invitrogen社)

QIAprep Spin ミニプレップキット (Qiagen社)

BL21(λ DE3) pLysS コンピテント細胞 (Invitrogen社)

ルリアブロス(LB) 寒天プレート

【0252】

方法：

突然変異誘発の方法はコドン特異的突然変異誘発法に基づいている。この方法では、鎖長が25から45ヌクレオチドで、突然変異誘発されるコドンの配列に適合するよう特別に設計

50

された、トリプレットDNA配列NNS (N = A, C, T または G、及び S = CまたはG) を備えるシングルフォワードプライマーを用いて、特定のDNAトリプレット中で可能性のある全ての突然変異誘発を実施した。

この方法では、対象とする特定のpET24D-kudzuコドンにランダムにヌクレオチドが導入される。Table 8-1に、突然変異誘発に用いたオリゴヌクレオチドプライマーを示す。プライマー名の中の番号は、成熟クズイソプレニンターゼ酵素配列中のコドン位置に対応する。全てのオリゴヌクレオチドプライマーは100 nmoleスケールで合成し、PAGEで精製した(Integrated DNA Technologies社)。

【表 9】

Table 8-1. Kudzu IspS のコドン特異的突然変異誘発のプライマー

名称	SEQ ID	プライマー配列
IS_A20	NO:24	CATAATTCCTCGTTCGTTCCNNSAACTATCAGCCAAACCTG
IS_N21	NO:25	CATAATTCCTCGTTCGTTCCGCANNSTATCAGCCAAACCTGTG
IS_Y22	NO:26	CCCGTCGTTCCGCAAACNNSCAGCCAAACCTGTGGAATTC
IS_Q23	NO:27	GTCGTTCCGCAAACCTATNNSCCAAACCTGTGGAATTC
IS_R271	NO:28	CTGGATTTTGTACGCGACNNSCTGATGGAAGTTTATTC
IS_W278	NO:29	CTGATGGAAGTTTATTTTCNNSGCACTGGGTATGGCCCC
IS_F299	NO:30	CAAAGCTGTTACTAAAATGNNSGGTCTGGTGACGATCATC
IS_V302	NO:31	CTAAAATGTTTGGTCTGNNSACGATCATCGATGACGTG
IS_S408	NO:32	GAAAACGCCAGCGTTTCCTCCNNSGGTGTAGCGCTGCTGGC

【0253】

PCR反応は、QUIKCHANGE™ Multi Site-Directed Mutagenesis Kit (Stratagene社) の取扱説明書に従い、0.5mlの薄壁PCRチューブを用いて行った。

QUIKCHANGE™ Multi Site-Directed Mutagenesis Kit: 1μl pET24 Kudzuベクター (50ng/μl); 1μl Kudzu IS 部位特異的突然変異誘発フォワードプライマー (10μM); 2.5μl 10X QUIKCHANGE™ Multi Reaction緩衝液; 1μl dNTP Mix, 1μl QUIKCHANGE™ Multi 酵素ブレンド (2.5U/μl); 及び 18.5μl オートクレープ蒸留水で反応物の全容積を25μl に調製した。

次の条件下でpET24 Kudzu SELを増幅した: 95°Cで1分間 (1回目のサイクルのみ), 次に95°Cで1分間、55°Cで1分間、65°Cで12分間のサイクルを29回繰り返す。次に、各チューブに1.5μl DpnI 制限酵素を添加して反応混合物をDpnI消化させ (QUIKCHANGE™ Multi Site-Directed Mutagenesis Kitに付属)、37°Cで2時間培養して、親pET24D-kudzuベクターを消化させた。DpnI処理したPCR反応物をOne Shot TOP10 コンピテント細胞(Invitrogen社)中に形質転換し、50μg/ml カナマイシンを含むLB寒天プレートに塗布し、37°Cで一晩培養した。翌日、96のランダムコロニーを採取し、シーケンス分析により、19の可能性のあるアミノ酸変異体のうち最低でも15の変異体を同定した。部位特異的変異体を同定した後、各変異体クローンを LB + 50μg/ml カナマイシンを入れた5mlのチューブに植菌し、攪拌(250 rpm)しながら37°Cで一晩培養した。翌日、QIAprep Spin Miniprep Kit (Qiagen)を用いてプラスミドDNAを精製した。次に、タンパク質発現のスクリーニング用に各変異体をOne Shot BL21(λ DE3) pLysS コンピテント細胞(Invitrogen社)中に形質転換し、50μg/ml カナマイシン及び30μg/ml クロラムフェニコールを含むLB寒天プレートに塗布し

、37℃で一夜培養した。

【0254】

また、E. coli BL21(λ DE3) pLysS細胞中にpET24D-Kudzu SELを産出させる別の方法も行って良好な結果を得た。寒天培地上に3mlのLB培地を塗布して、滅菌したプレートスプレッダーでかき混ぜて細胞を再懸濁させることにより、上記のDpnI処理PCR反応により得られたTOP10コンピテント細胞形質転換体を集菌した。液中に再懸濁させた3mlの細胞を、LB+50 μg/ml カナマイシンを入れた25mlの振蕩フラスコ中に植菌した。液中の培養物を、攪拌(250rpm)しながら一夜培養した。翌日、QIAprep Spin Miniprep Kit (Qiagen社)を用いて、液中の培養物からプラスミドDNAを精製した。次に、液中のプラスミドDNAをOne Shot BL21(λ DE3) pLysSコンピテント細胞中に形質転換し、上記のようにしてタンパク質発現のスクリーニングを行った。

10

【0255】

96ウェルプレートにおいて、正しい構築体を4つ1組で配置してマスタープレートを調製した。正しい配列を有する1つのコロニーを用いて4つのウェルに植菌し、37℃において攪拌(200 rpm)しながら、LB+50 μg/ml カナマイシンを含むLB中で数時間から一夜培養した。培養物に、滅菌したグリセロールを最終濃度が15%になるように添加した(最終容積は150-200 μl/ウェル)。次にプレートをBREATHE- EASIER (EMSカタログNo. 70536-20)膜でシールして、-80℃で保管した。

【0256】

<実施例9>

20

<イソプレニンターゼ封入体の産出と精製>

BL21(λ DE3)株中でGroELSシャペロンの存在下においてクズイソプレニンターゼが過剰発現されたとき、クズイソプレニンターゼを含む封入体が形成された。

簡潔に言うと、pETNHisKudzu (本願に参照として組み込むU.S. Application No. 61/013, 574)を、製造者の取扱説明書に従ってpGro7 (Takara カタログNo. 3340)中にサブクローン化した。500 mLの培養液を、開示された方法に従って培養した(Whittington et al., Proc Natl Acad Sci USA, 99:15375-15380, 2002)。シャペロンが存在し低温で培養したにもかかわらず、培養液には主に封入体が生じ、活性で溶解性のタンパク質は低濃度であった。IFOLD Protein Refolding System (Novagen社 カタログNo. 71552-3)を製造者の取扱説明書に従って用いて、封入体を集菌した。この方法により、組換えクズイソプレニンターゼが高収量(>50 mg)で得られた。封入体の純度を図13に示す。この調合液を用いて、ウサギポリコナル・アンチイソプレニンターゼ抗血清を調製した(Invitrogen社)。

30

【0257】

<実施例10>

<イソプレニンターゼ変異体の生化学的高速スクリーニング>

この実施例では、イソプレニンターゼ活性の測定を高速で行う方法について説明する。イソプレニンターゼ変異体を発現するBL21(λ DE3)pLysS E.coli宿主細胞のライブラリを、実施例8に示したようにして、96ウェルのプレートに配置し、15%グリセロールストック溶液にして-80℃で凍結し保管した。

最大96の変異体を有するプレートの分析を行うため、96-ピンのMULTI-BLOTフローティングピン装置 (V & P Scientific社 カタログNo. VP 408AF)を用いて、適切な抗生物質(例えば30 μg/mL クロラムフェニコール, 50 μg/mL カナマイシン)を含むルリアブロス寒天上に、グリセロールストックマスタープレートのレプリカを押印した。このレプリカのプレートを30℃で一夜培養してバクテリアの斑点を生じさせた。同じフローティングピン・レプリカ作成装置を用いて、0.08% Biospringer酵母エキス、1%グルコース、及び抗生物質(30 μg/mL クロラムフェニコール, 50 μg/mL カナマイシン)を添加した250 μLのTM3培地を入れた方形96-ディープ・ウェルプレートに前記寒天プレートから植菌し、30℃で一夜培養した。

40

TM3ブロスの処方次の通りである: K_2HPO_4 (13.6 g/l) KH_2PO_4 (13.6 g/l), $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ (2 g/l) クエン酸一水和物 (2 g/L) クエン酸第二鉄アンモニウム (0.3 g/L) $(NH_4)_2$

50

SO₄ (3.2 g/L) 酵母エキス (0.2 g/L) 1 mlの1000x Trace Elements溶液、水酸化アンモニウムでpHを6.8に調整、滅菌diH₂Oで定容し0.22 ミクロンのフィルターで濾過滅菌。1000x Trace Elements溶液の処方は次の通りである：クエン酸 * H₂O (40 g/L), MnSO₄ * H₂O (30 g/L), NaCl (10 g/L), FeSO₄ * 7 H₂O (1 g/L), CoCl₂ * 6 H₂O (1 g/L), ZnSO₄ * 7 H₂O (1 g/L), CuSO₄ * 5 H₂O (100 mg/L), H₃BO₃ (100 mg/L), NaMoO₄ * 2 H₂O (100 mg/L). 各成分をdiH₂O中で同時に溶解させ、HCl/NaOHでpHを3.0に調整し、定容した後0.22 ミクロンのフィルターで濾過滅菌する。

一夜培養した培養物を同じ培地でOD₆₀₀が0.05になるまで希釈し、別の方形96-ディープ・ウエルプレート (Thomson Instrument社, カタログNo. 951652C)中で培養した。各ウエルには希釈液を600 μL入れた。各希釈液を30℃で攪拌しながらOD₆₀₀が0.8になるまで培養し、IPTGを濃度が400 μMになるまで添加して誘導した。プレートを5時間培養し、品質管理と正規化を目的としてOD₆₀₀を測定した。

【0258】

400 μLの培養物を新しい96-ウエルプレート(Perkin Elmer社, カタログNo. 6008290)に移し、Beckman Coulter Allegra 6R遠心分離機で2500 x gで遠心分離して集菌した。ペレットを200 μLの低張緩衝液(5mM MgCl₂, 5mM Tris HCl, 5mM DTT pH 8.0)中に再懸濁させた後、プレートを少なくとも60分間-80℃で凍結させた。

このプレートを解凍し、32 μLのイソプレニンシンターゼDMAPPアッセイ緩衝液 (57mM Tris HCl, 19 mM MgCl₂, 74 μg/mL DNase I (Sigma社 カタログNo. DN-25), 2.63x10⁵ U/mLのREADYLYSEリゾチーム溶液 (Epicentre社 カタログNo. R1802M), 及び5 mg/mLの分子生物学グレードBSA) を添加して、細胞溶解物を調製した。プレートを25℃で振蕩しながら30分間培養した後、氷上に置いた。

イソプレニンを産出させるために、溶解物のサンプル80 μLを採取し、96-ディープウエルガラスプレート(Zinsser社 カタログNo. 3600600)に移し、20 μLの100mM KHPO₄, pH 8.2 (Cayman Chemical社 カタログNo. 63180) 中に10 mM DMAPPを含む溶液を添加した。このプレートをアルミプレートでシール (Beckman Coulter社 カタログNo. 538619) した後、30℃で振蕩しながら60分間培養した。酵素反応は、ガラスブロックを加熱(70℃で5分間)することにより終了させた。実施例5に示した方法により、各ウエルのヘッドスペースガスを分析した。

【0259】

タンパク質濃度を求めるために、5 μL以上の溶解物をプレキャストゲル(Invitrogen社 カタログNo. NP0301B OX)上に展開し、ニトロセルロース膜(Invitrogen社 カタログNo. LC2000)に転写してウェスタンブロット分析を行った。一次抗体には、実施例9のアンチ-イソプレニンシンターゼ抗体を用いた。一次抗体を結合させた後、定量的なシグナル測定を行うために、Alexa Fluor 488 (Invitrogen社 カタログNo. A-11008)で標識した二次抗体で発色させた。ウェスタンブロット分析操作は、Invitrogen社の取扱説明書に従って行った。蛍光シグナルの測定にはブルーフィルターをセットしたMolecular Dynamics STORM分析装置を用い、Molecular Dynamics IMAGEQUANT画像分析ソフトウェアを用いて定量分析した。ライブラリの各構成メンバーの比活性度は、イソプレニン産出量を、誘導培養物のA₆₀₀の値またはウェスタンブロットで求めたイソプレニンシンターゼタンパク質濃度の値で割って求めた比率から計算した。イソプレニンシンターゼタンパク質のスタンダードを、一次スタンダードとしてクマシー・ブリリアントブルー-R250で染色したBSAによるスタンダードゲルデンシトメトリにより較正した。後の分析に備え、ライブラリ全体について比活性度の増加、減少、または無変化を一覧表にまとめた。図14に、クズ部位評価ライブラリ(SEL)の各構成メンバーの位置Y22, A20, 及び S408についてのイソプレニンシンターゼ活性を表すグラフを示す。

大部分の構成メンバーは、活性が野生型よりも大幅に低下しているが、同類置換の場合は活性の低下の度合いが小さい。A20G変異体の活性は、野生型クズ酵素の活性に近いことから、組換え変異体の対象となることが示唆される。ライブラリS408のS408D変異体は野生型と比較して活性が増加していることから、また別の組換え変異体の対象となることが示

唆される。

【0260】

<実施例11>

<イソプレシンターゼの切断>

この実施例では、精製されたポブラIspS調合液(図21参照)中に見られるダブルット(doublet)の低バンド域中のタンパク質のアミノ酸配列の同定について説明する。質量分析法により特定した推定切断部位に基づく一連のN-末端切断IspS分子も調製した。更に切断したときのIspS活性に及ぼす影響(Williams DC, McGarvey DJ, Katahira EJ, Croteau R (1998) Biochemistry 37:12213-12220)を調べるため、より短鎖のN-末端切断IspS(pDu39における"MEA"切断、下記参照)も調製した。

10

【0261】

<I. タンパク質精製用のN-末端 6XHis-標識IspS (in pDu27)の構築>

テンプレートP. alba pET24a (図19, 20)由来の全長P. alba IspSを、PCRにより調製した。

次のPCR反応液を調合した: 1 μ l (テンプレート)-P. alba pET24a, 5 μ l 10X PfuUltra I Fusion buffer, 1 μ l dNTP's (10 mM), 1 μ l プライマー(50 μ M) プライマーF-(MCM219), 1 μ l プライマー(50 μ M) プライマーR-(MCM 182), 41 μ l diH₂O 及び1 μ lのPfuUltra II Fusion DNA Polymerase (Stratagene社)。

PCRサイクルのパラメータは次のとおりである: 95°Cで1分間, 95°Cで1分間, 55°Cで20秒間, 72°Cで27秒間のサイクルを29回、次に72°Cで3分間及び4 °Cで冷却、Eppendorf Mastercyclerを使用。

20

0.8% E-gel (Invitrogen社) 及び Qiagen QIAquick Gel Extraction 及び QIAprep Spin Miniprepキットを製造者の取扱説明書に従って用いてPCR産物をゲル抽出し、精製した。精製物から採取した3 μ lのサンプルを製造者の取扱説明書に従ってpET200D/TOPOベクター(Invitrogen社)に結紮した。反応物を室温で5分間培養した後、6 μ lのトポイソメラーゼ混合物を、製造者の取扱説明書に従ってTop 10 化学的コンピテント細胞(Invitrogen)中に形質転換した。

形質転換をカナマイシン(50 μ g/ml) (Kan50)を含むLBプレート上で選択し、37°Cで一夜培養した。5つのコロニーを採取し、T7 Forward及びMCM 182プライマーを用いて、PuReTa q Ready-To-Go PCR Beads (Amersham社)によりスクリーニングした。さらに、正しいサイズの挿入を有するクローンを、T7 Forward 及び T7 Reverse プライマー(Quintara Biosciences社)を用いたシーケンシングにより検証した。

30

1の構築体、pDu27 (図16~18)をさらに分析した。プラスミド調合液から1 μ lのサンプルを採取し、製造者の取扱説明書に従ってBL21(λ DE3)/pLysS (Invitrogen社)中に形質転換した。形質転換体を、Kan50+ クロラムフェニコール(35 μ g/ml) (Cm35)を含むLBプレート上で選択し、37°Cで一夜培養した。得られた株を、N-末端 6XHis-標識P. Alba IspSの発現及び精製に供した。

【0262】

<II. 6XHis-標識IspSの精製>

<6XHis-標識IspSの発現>

40

MD08-99株から6XHis-標識IspSを発現させ、精製した。培養方法は、BL21(λ DE3)pLysS細胞中でヒスチジン標識された酵素の発現に適したものである。予定した培養の1L毎に、10 mlの一夜培養物を調製し培養を行った。25 mlフラスコ中に入れた10 mlのLB培地に、適切な抗生物質(50 mg/ml カナマイシン, 50 mg/ml クロラムフェニコール, および/または50 mg/ml カルベニシリン)を添加し、細胞の新しいプレートから採取した1のコロニーを植菌するか、またはグリセロール凍結細胞ストックから植菌した。培地を約220 rpmで振蕩しながら、30°Cで一夜培養した。各培養物について、適切な抗生物質を含む1リットルのLB培地により、一日培養物を調製した。1リットルの各一日培養物に一夜培養10 mlを植菌し、約220 rpmで振蕩しながら、30~37°CでOD₆₀₀が約0.4-0.6に達するまで培養した。一日培養物を400 μ MのIPTGで誘導し、220 rpmで振蕩しながら、30°Cで約5-6時間培養

50

した。細胞を10,000 x g, 4℃で10分間遠心分離して集菌した。集菌後、細胞を直接使用するか、または次回使用するまで-80℃で保存した。

【0263】

<6XHis-標識IspSの精製>

BL21(λ DE3)pLysS細胞からヒスチジン標識酵素を精製するために、細胞を新品の溶菌緩衝液(溶菌緩衝液: Ni洗浄緩衝液+ 0.5 mM PMSF, 0.01% Tween-20, 1 mg/ml リゾチーム, 0.2 mg/ml DNaseI; Ni洗浄緩衝液: 50 mM NaH₂PO₄, 300 mM NaCl, 20 mM イミダゾール, pH 8.0)中に穏やかに再懸濁させた。1リットルの細胞ペレットにつき約40~50 mlの溶菌緩衝液を用いた。次に細胞を氷上で約30分間インキュベートした。次に、細胞懸濁物をフレンチプレス細胞破碎機(大型フレンチプレス細胞破碎機、1200 psi/高設定)に、溶解物が透明になるまで、2-3回通して完全に溶解させた。溶解物のサンプルを活性分析、及びゲル分析用に保管した(~100 μl)。次に、溶解物をSorvall Discovery 90SE高速遠心分離機を用いて30,000xg, 4℃で30分間遠心分離して、溶解物を透明にした。上清を回収して保管した。「透明にした溶解物」のサンプルを活性分析、及びゲル分析用に保管した(~100 μl)。

【0264】

透明にした溶解物を、濃度勾配0~100%のNi緩衝液Bを用いて HisTrap HPカラム(GE Healthcare社)上に展開した。SDS-PAGEゲル(4-12%ゲルNUPAGE, Invitrogen社)を製造者の取扱説明書に従って用いて、サンプルを分析した。所望の分画をスピンフィルター(Vivaspin-20, Sartoris社)により濃縮し、Sephadex G25レジンで充填したHiPrep 26/10 Desaltingカラム(GE Healthcare社)を用いて脱塩した。G-25緩衝液の組成は50 mM HEPES, 50 mM NaCl, 及び1 mM DTTで、pH 7.4であった。0% Q Seph緩衝液Aから100% Q Seph緩衝液B(Q Seph緩衝液A: 50 mM Tris, 0.05 M NaCl, 1 mM DTT, pH 7.6 及びQ Seph緩衝液B: 50 mM Tris, 1.0 M NaCl, 1 mM DTT, pH 7.6)のグラディエント溶離液を用いて、HiTrap Q HPカラム(GE社)により所望のサンプルを精製した。所望のタンパク質を含む分画を分析し、濃縮した。次に、Sephadex G25レジンで充填したHiPrep 26/10 Desaltingカラム(GE Healthcare社)にサンプルを通して、試料緩衝液を1 mM DTTを含む50 mM HEPES, 50 mM NaCl, pH 7.4に交換した。必要に応じてゲル濾過の最終精製処理を行った。ゲル濾過緩衝液(50 mM HEPES, 150 mM NaCl, 1mM DTT, pH 7.4)中のサンプルを、Hi Load 26/60 Superdex 200 prep grade (GE社)に通した。各分画を分析し、濃縮した。試料を-80℃で保管した。バンドの分析を行うために、サンプルをSDS-PAGEゲル(4~12% NUPAGEゲル, Invitrogen)上で展開して染色し、所望のバンドを採取した後、下記の方法で処理した。

【0265】

<III. イソプレニンターゼの質量分析>

<サンプル調製>

In-Gel Digestion法及びLCQ-Deca Mass Spectrometry法(Modified Rosenfeld in-gel Digest Protocol) (Rosenfeld et al, Anal. Biochem. (1992) 203, 173-179; Hellman et al, Anal Biochem, (1995) 224, 451-455)を用いた。精製したイソプレニンターゼのサンプルを4~12% SDS-PAGE (NUPAGE, Invitrogen社)上で展開し、クマシー・ブリリアントブルー-R-250 (Thermo Scientific社)、またはSimplyBlue Safe Stain (Invitrogen社)で染色した。対象とするバンドをゲルから採取し、脱色した。各ゲル切片を~1 mm x 1mmの賽の目上に切断し、PGC Scientific社の0.65 mL平滑チューブに入れた。各チューブに約100 μLの25mM NH₄HCO₃/50% ACN/H₂Oを添加し、10分間攪拌した。上清を除去して廃棄した。この手順を2回繰り返した。ゲル小片を、Savant SpeedVac遠心濃縮機で乾燥させた(約20から30分間)。

【0266】

サンプルを還元し、分析した。還元は、乾燥したゲルに10 mM DTTを含む25 mM NH₄HCO₃(そのつど調製)を25 μL(または十分浸る量)添加して行なった。各チューブを軽く振り混ぜた。反応液を50℃で1時間培養した。上清を除去し、ゲルに55 mMヨードアセトアミド(IAA)を含む25 mM NH₄HCO₃を25 μL以上添加した。各チューブを再度軽く振り混ぜた。室温

で1時間、暗所において反応させた。上清を除去し、ゲルに $\sim 100 \mu\text{L}$ の $25\text{mM NH}_4\text{HCO}_3/50\%$ ACN/ H_2O を添加して10分間振り混ぜながら洗浄した。上清を除去し、この洗浄工程をもう一度行った。ゲルの小片をSpeedVac遠心濃縮機で乾燥させた(約15-30 分間)。

【0267】

$100 \mu\text{L}$ の 8M 尿素に $400 \mu\text{L}$ の 0.1% n-オクチルB-D-グルコピラノシダーゼ水溶液を添加して、消化緩衝液を調製した。この消化緩衝液 $400 \mu\text{L}$ を、新たに調製したトリプシン $20 \mu\text{g}$ に添加した。 $0.05 \mu\text{g}/\mu\text{L}$ のシーケンシング用トリプシン溶液は、 1.6 M 尿素溶液 $400 \mu\text{L}$ 中に溶解されたシーケンシング用トリプシン(Promega社) $20 \mu\text{g}$ が入ったバイアルにより調製した。トリプシン酵素溶液は、ゲル小片が完全に浸るまで添加した。チューブをパラフィルムで覆い、 37°C で一夜培養した(16-20時間)。ゲル上に小過剰の緩衝液が存在するよう注意した。

10

【0268】

消化物を軽く振り混ぜて、ゲルからペプチドを抽出した。ゲルローディングチップを用いて、消化物の溶液を 0.65 mL のシリコンガラスチューブに移した。ゲル小片に $50 \mu\text{L}$ (十分浸る量) の 50% ACN/ 0.1% FA/ H_2O を添加して10分間振り混ぜ、次に5分間超音波処理した。抽出したペプチドを1本のチューブにまとめた。抽出工程は、ゲル小片が白くなって縮むまで、2回以上繰り返し行った。消化物からの抽出物を振り混ぜ、SpeedVac遠心濃縮機で $55 \mu\text{L}$ まで乾燥濃縮した。容積が $55 \mu\text{L}$ に満たないときは、 0.1% FAを必要量添加して最終容積を $55 \mu\text{L}$ にした。

【0269】

20

<質量分析>

サンプルをThermoFinnigan (San Jose, CA) LCQ-Decaエレクトロスプレーイオン化(ESI) イオントラップ質量分析計に注入した。Vydac C18カラム($5 \mu\text{m}$, 300A , $0.2 \times 150 \text{ mm}$, Michrom Bioresources社, Auburn, CA)の流量を $200 \mu\text{L}/\text{分}$ にした。注入量は $50 \mu\text{L}$ であった。カラムに注入する前に、オンライントラップカートリッジ(Peptide CapTrap, Michrom Bioresources社, Auburn, CA)で濾過した。ゲル中の消化物の分離には、次のグラディエントを用いた。(溶媒A: 0.1% トリフルオロ酢酸水溶液 (J.T. Baker, Phillipsburg社, NJ), 溶媒B: 0.08% トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液(J.T. Baker, Phillipsburg社, NJ))

。

【表 10】

Table 11-1. グラディエントの表

	min	A%	B%
0	0.00	100	0
1	10.00	86	14
2	16.00	81	19
3	20.00	78	22
4	21.00	77	23
5	22.00	75	25
6	24.00	73	27
7	32.00	69	31
8	34.00	66	34
9	37.00	64	36
10	47.00	60	40
11	50.00	30	70
12	55.00	100	0
13	60.00	100	0
14	65.00	100	0
15		100	0

10

20

30

40

【0270】

<質量分析結果>

タンパク質の少量のサンプル6.4 μ gを、MOPS緩衝液を用い、4-12% bis-tris NUPAGE ゲル(Invitrogen社)上において、5レーンで50分間展開した。上記のようにしてゲルを2分間染色した後、15分間脱色した。ゲルを水洗し、全てのバンドを採取し、小片に切断して脱

50

色した。ゲル小片の還元はDTTを用いて52℃で1時間行い、アルキル化はIAAを用いて室温で1時間行った。トリプシンを添加して一夜培養した。抽出したペプチドをLCQ-Deca上で展開した。図21と22に、質量分析結果を示す。低位の二重バンド(図21)がIspSと同定された。図22は、N-末端切断が(pDu27中のN-末端His-標識IspSタンパク質のペプチド配列によれば)アミノ酸39, 40, 42, 及び44の後に認められたことを表している。IspSのC-末端は元のままであった。

【0271】

<IV. N-末端切断IspS変異体の構築>

全ての親和性標識を備えていない切断構築体は、PCR増幅のテンプレートにP. alba pET24aを用いて、QuickChange Site-directed Mutagenesisキット(Stratagene社)により行った。10

関連する各切断体(例えばQC MSVフォワード及びQC MSVリバーズ, Table 11-2参照)に対応するフォワード(For)及びリバーズ(Rev)プライマーペアによる突然変異誘発PCR産品の増幅(Eppendorf Mastercycler Gradient PCR Machineを用いた)には、約50 ngのテンプレートDNAを用いた。

次のPCR反応混合物を用いた: 1 µl P. alba pET24a, 5 µl 10X PfuUltra HF緩衝液, 1 µl dNTP's, 1 µl (50 µM) プライマーFor (e.g. QC MSV For), 1 µl (50 µM) プライマーRev (例えばQC MSV Rev), 2 µl DMSO, 39 µl diH₂O, 1 µl PfuUltra HF Polymerase (Stratagene社)。

PCRサイクルには次の条件を用いた: 95℃で1分間、95℃で30秒間、55℃で1分間、68℃で7.3分間を1サイクル、次に95℃で3030秒間、55℃で1分間、68℃で7.3分間を計18サイクル、次に4℃にした。20

PCR産品を、1-2 µlのDpnI(Roche社)により37℃で1-3時間処理した。DpnI処理した産品から5 µlのサンプルを採取し、0.8% E-gel (Invitrogen社)上で可視化した。製造者の取扱説明書に従って、各産品から採取した1 µlのサンプルを化学的コンピテントE. coli Top 10細胞(Invitrogen社)中に形質転換した。形質転換体を、カナマイシンを50 µg/ml (Kan50)含むLB培地上で選択し、37℃で一夜培養した。

各形質転換体から5つのコロニーを選択し、3 mlの液状LB Kan50中で静止期になるまで培養した。Qiagen ミニプレップキットを製造者の取扱説明書に従って用いて、プラスミドを精製した。T7 フォワード及びリバーズプライマーを用いて、精製したプラスミドのシーケンシング(Quintara Biosciences社による)を行い、各切断体を確認した。得られた形質転換体(pDU39からpDU43, Table 11-4, 図23~34参照)を、製造者の取扱説明書に従って化学的コンピテントE. coli BL21(λDE3) pLysS (Invitrogen社)中に形質転換した。Table Xに切断IspS酵素の発現に用いた株を示す。30

【0272】

親和性標識(6XHis)及びタンパク質分解標識(TEV, Tobacco Etch Virus)を備える構築体を、P. alba pET24aをテンプレートに用いたPCR反応により調製した。

次のPCR反応混合物を調製した: 1 µl (P. alba pET24a), 5 µl 10X PfuUltra II Fusion緩衝液, 1 µl dNTP's (10 mM), 1 µl プライマー (50 µM) Alba FL-NdeI-For、または1 µl プライマー (50 µM) Alba TRC (MEA)-NdeI-F, 1 µl プライマー (50 µM) Alba FLTRC (+) TEV-R, 41 µl diH₂O, 及び1 µlのPfuUltra II Fusion DNA Polymerase (Stratagene社)。40

PCRサイクルには次の条件を用いた: 95℃で1分間、95℃で30秒間、55℃で20秒間、72℃で25秒間を1サイクル、次に、95℃で30秒間、55℃で20秒間、72℃で25秒間のサイクルを28回、次に72℃で3分間、その後4℃。増幅し、0.8% E-gel (Invitrogen社)上で可視化して分子量が正しいことを確認した後、PCR産品を制限酵素NdeI and XhoI (Roche社)により37℃で2時間消化し、Qiaquick Gel Purificationシステム(Qiagen社)を製造者の取扱説明書に従って用いてゲル精製した。精製した産品3 µlを、NdeI及びXhoI (Roche社)で消化したpET-24a (Invitrogen社)中に結紮し、ゲル精製した後、脱リン酸化した(シュリンプアルカリホスファターゼ, SAP (Promega社)を製造者の取扱説明書に従って用いた)。結紮には、16℃で一夜培養したT4 リガーゼ(NEB社)を用いた。結紮反応生成物を水に対し30分間50

透析し、反応生成物2 μ lをMCM331コンピテント細胞（下記参照）中にエレクトロポレートした。細胞30℃で2時間回復させ、プレート上に塗布されて5 mM (R)-(-)-メバロノラクトン(MVA) (Sigma社)を含むKan50上で選択した。陽性の形質転換体を3 mlの液状LB Kan50に植菌し、QIAPrep Spin ミニプレップキット(Qiagen社)を用いてプラスミドを単離した。NdeI及びXhoI (Roche社)を用いて制限酵素消化することにより挿入を検証し、陽性クローンについて、T7プロモータ及びT7ターミネータシーケンシングプライマーを用いてシーケンシングを行った(Quintara Biosciences社)。各プラスミド(プラスミドの説明はTable 11-4及び図35~39参照) 1 μ lを化学的コンピテントE. coli BL21(λ DE3) pLysS (Invitrogen社)中に製造者の取扱説明書に従って形質転換した。形質転換体をLB Kan50 + Cm35 (クロラムフェニコール35 μ g/ml)プレート上で選択肢、37℃で培養した。全発現株に関しては、Table 11~5を参照されたい。

【0273】

MCM331株は、次のようにして調製した。メバロン酸キナーゼ、メバロン酸ホスフェートキナーゼ、メバロン酸ピロホスフェートデカルボキシラーゼ、及びIPPイソメラーゼを含む合成オペロンをE. coliの染色体に組み込んだ。所望により、別のプロモータをオペロンの5'に組み込むことによって発現を変化させることもできる。

【0274】

< i) 標的ベクターの構築 >

組み込み位置としてattTn7部位を選択した。相同性上流側領域(attTn7 up) (プライマーMCM78及びMCM79)と、相同性下流側領域(attTn7 down) (プライマーMCM88及びMCM89)を、MG 1655細胞を用いてPCRにより増幅した。1 μ L 10 μ M プライマー, 3 μ L ddH₂O, 45 μ L Invitrogen社 Platinum PCR Supermix High Fidelity, 及び採取したMG1655のコロニーを含む50 μ Lの反応液を94℃で2時間変成し、94℃で2時間, 50℃で30分間, 及び68℃で1時間のサイクルを25回繰り返し、さらに72℃で7時間反応させた後、4℃で冷却した。得られたDNAを製造者の取扱説明書に従ってpCR2.1 (Invitrogen社)中にクローン化し、プラスミドMCM278 (attTn7 up)、及びプラスミドMCM252 (attTn7 down)を得た。MCM252由来の、消化し精製した832 bp Apal-PvuI断片を、Apal- PvuIで消化しゲル精製したプラスミドpR6K中にクローン化してプラスミドMCM276を得た。MCM278由来の、消化し精製した825bp PstI - NotI断片を、PstI- NotIで消化しゲル精製したプラスミドMCM276中にクローン化してプラスミドMCM281を得た。

【0275】

< ii) 下流経路及びプロモータのクローン化 >

MVK-PMK-MVD-IDI遺伝子を、MCM 104 及びMCM 105プライマーを備えるpTrcKKDyIkISを用い、Roche Expand Long PCR Systemを製造者の取扱説明書に従って用いて増幅した。この産品をNotI 及びApaIを用いて消化し、NotI 及びApaIで消化しゲル精製したMCM281中にクローン化した。プライマーMCM 120及びMCM127を、Stratagene Pfu Ultra IIによるGeneBridges FRT-gb2-Cm-FRTテンプレートDNA由来のCMRカセットの増幅に用いた。PCR反応液の組成は、1 μ L ~10ng/ μ Lテンプレート, プライマー各1 μ L, 1.25 μ L 10mM dNTPs, 5 μ L 10x buffer, 1 μ L 酵素, 及び39.75 μ L ddH₂Oであった。PCRは、95℃で4時間変成, 95℃で20分間, 55℃で20分間, 72℃で2時間のサイクルを5回、95℃で20分間, 58℃で20分間, 72℃で2時間, 72℃で10時間のサイクルを25回、その後4℃で冷却する手順で行った。反応液を貯留し、Qiagen PCR精製カラムで精製し、プラスミドMCM296を含み水洗されたPir1細胞のエレクトロポレーションに用いた。エレクトロポレーションは、2 mMのキューベット中で、2.5V及び200オームの条件で行った。エレクトロポレーション反応物は、LBを用いて30℃で3時間処理して回収した。MCM330形質転換体を、CMP5とKan50を含むLA上で選択した。

【0276】

< iii) E. coli染色体中への組込み >

MCM330由来のMiniprep DNA (Qiaquick Spin kit)をSnaBIで消化し、GeneBridgesプラスミドpRedET Carbを含むBL21(DE3) (Novagen社)またはMG 1655のエレクトロポレーショ

ンに用いた。

細胞を30℃で～OD1に成るまで培養し、次に0.4% L-アラビノースを用いて37℃で1.5時間誘導した。これらの細胞を2 μLのDNAでエレクトロポレーションする前に、4℃ddH₂Oで3回洗浄した。クロラムフェニコール (5 μg/ml)を含むLアガー上で組込み体を選択し、次にLアガー+カナマイシン (50 μg/ml)では成長しないことを確認した。次いで、BL21組込みMCM331、及びMG 1655組込みMCM333を凍結した。

【表 1 1】

Table 11-2. プライマー

MCM219	caccatgcggttgtagcgtgtcca (SEQ ID NO:33)
MCM182	gggcccggttttaaactttaactagactctgcagttagcglcacaacggcagaa (SEQ ID NO:34)
QC MSV For	gaaggagatatacatatgagcgtgtccaccgaaaatg (SEQ ID NO:35)
QC MSV Rev	cattttcgggtggacacgctcatatgtatatctccttc (SEQ ID NO:36)
QC MVS For	gaaggagatatacatatggtgtccaccgaaaatgtgtc (SEQ ID NO:37)
QC MVS Rev	gacacattttcgggtggacaccatattgtatatctccttc (SEQ ID NO:38)
QC MTE For	gaaggagatatacatatgaccgaaaatgtgtctttcac (SEQ ID NO:39)
QC MTE Rev	gtgaaagacacattttcgggtcatatgtatatctccttc (SEQ ID NO:40)
QC MNV For	gaaggagatatacatatgaatgtgtctttcaccgaaac (SEQ ID NO:41)
QC MNV Rev	gtttcgggtgaaagacacattcatatgtatatctccttc (SEQ ID NO:42)
QC MEA For	gaaggagatatacatatggaagctcgtcgttctg (SEQ ID NO:43)
QC MEA Rev	cgcagaacgacgagcttccatattgtatatctccttc (SEQ ID NO:44)
Alba FL-NdeI-For	gaaggagatatacatatgcggttgtagcgtg (SEQ ID NO:45)
Alba FLTRC (+) TEV-R	cccgcgcttaactcgaggccctgaaaatacagggttttcggtt (SEQ ID NO:46)
Alba TRC (MEA)- NdeI-F	gaaactgaaacccatattggaagctcgtcgttctg (SEQ ID NO:47)

10

20

【表 1 2】

Table 11-3. MCM331 株構築用プライマー

MCM78	attTn7 up rev for integration construct	gcattgctcgagcgccgcTTTTAATCAAACATCCTGCCAACTC (SEQ ID NO:48)
MCM79	attTn7 down rev for integration construct	gacggaaggcgatcgTGTCACAGTCTGGCGAAACCG (SEQ ID NO:49)
MCM88	attTn7 up forw for integration construct	ctgaattctgcagatatcTGTTTTTCCACTCTTCGTTCACTTT (SEQ ID NO:50)
MCM89	attTn7 down forw for integration construct	tctagaggggcccAAGAAAAATGCCCCGCTTACG (SEQ ID NO:51)
MCM104	GI1.2 promoter – MVK	Gatcgcgccgcgcgcccttgacgatgccacatcctgagcaa Ataattcaaccactaattgtgagcggataacacaaggagg Aaacagctatgtcattaccggttcttaacttc (SEQ ID NO:52)
MCM105	aspA terminator – yIDI	Gatcgggccccaagaaaaaaggcacgtcatctgacgtgcc Ttttttattttagacgcgttggttatagcattcta (SEQ ID NO:53)
MCM120	Forward of attTn7: attTn7 homology, GB marker homology	aaagtagccgaagatgacgggttggtcacatggagtt ggcaggatggttgattaaaagcAATTAACCTCACIA AAGGGCGG (SEQ ID NO:54)
MCM127	Rev complement of 1.2 GI: GB marker homology(extra long), promoter, RBS, ATG	AGAGTGTTCACCAAAAAATAATAACCTTTCCCGGTGCAgaa Gttaagaacggtaatgacatagctgtttcctcettgtgtt Atccgctcacaattagtggttgaattatttgctcaggatg tggcacgtcaagggcTAATACGACTCACTATAGGGCTCG (SEQ ID NO:55)

10

20

【表 1 3】

Table 11-4. IspS変異体発現用プラスミド

MD09-161	pET24a-P.alba FL C-Term (+) TEV, His tag/MCM331
MD09-163	pET24a-P.alba TRC (MEA) C-Term (+) TEV, His tag/MCM331
pDu27	Alba-FL-pET200/D-TOPO
pDu39	Mtg pET24a-P.alba-MEA /Top10 (Untagged)
pDu40	Mtg pET24a-P.alba-MNV/Top10 (Untagged)
pDu41	Mtg pET24a-P.alba-MSV/Top10 (Untagged)
pDu42	Mtg pET24a-P.alba-MTE/Top10 (Untagged)
pDu43	Mtg pET24a-P.alba-MVS/Top10 (Untagged)

30

【表 1 4】

Table 11-5. IspS 変異体発現用株

MD08-99	Alba-FL-pET200/D-TOPO (pDu27) in BL21 (λDE3) pLysS
MD09-165	BL21(λDE3)pLysS, pET24a-P.alba FL C-Term (+) TEV, His tag
MD09-167	BL21(λDE3) pLysS, pET24a-P.alba TRC (MEA) C-Term (+) TEV, His tag
MD09-173	BL21(λDE3)pLysS, pET24a-P.alba (MEA) Untagged (pDu39)
MD09-174	BL21(λDE3)pLysS, pET24a-P.alba (MNV) Untagged (pDu40)
MD09-175	BL21(λDE3)pLysS, pET24a-P.alba (MSV) Untagged (pDu41)
MD09-176	BL21(λDE3)pLysS, pET24a-P.alba (MTE) Untagged (pDu42)
MD09-177	BL21(λDE3)pLysS, pET24a-P.alba (MVS) Untagged (pDu43)

10

【0 2 7 7】

<V. IspS切断の生化学的分析>

種々のN-末端切断IspS酵素の相対活性を、DMAPPアッセイにより測定した。上記の株について、96ウェルプレートを用いたDMAPPアッセイにより分析した。全ての株について4回測定した。「全長」変異体とは、P. alba pET24aプラスミド由来のBL21(λDE3) pLysS (Invitrogen社)中で発現されたIspS酵素を意味する。

20

【表 1 5】

Table 11-6. N-末端切断のDMAPPアッセイ

変異体	活性データ			平均 OD ₆₀₀	OD 正規化
	平均	標準偏差	%CV		
MD09-173	1125.6	93.7	8.3	5.2	217.6
MD09-174	118.6	8.0	6.7	5.2	22.8
MD09-175	1064.6	71.7	6.7	4.9	219.0
MD09-176	1179.1	64.7	5.5	4.9	238.7
MD09-177	831.7	89.6	10.8	4.9	168.2
Full Length	805.8	65.1	8.1	5.0	161.3

30

【0 2 7 8】

<結果>

Table Xから、OD₆₀₀について正規化したとき、株MD09-173 (プラスミドpDu39を含む)、MD09-175 (pDu41を含む)、MD09-176 (pDu42を含む)、及びMD09-177 (pDu43を含む)はいずれも、「全長」野生型IspS酵素 (P. alba pET24aを含む株BL21(λDE3) pLysS中に含まれる) よりも高いDMAPP活性を示すことが分かる。

40

【0 2 7 9】

<VI. IspS 中の「MEA」切断の速度論的分析>

相対的比活性度を測定し、「N-末端切断」P. albaイソプレニンシンターゼの速度論的分析を行い、「全長」P. alba イソプレニンシンターゼと比較した。この分析では、4種の異なる構築体を発現する4種の株を用いた：P. alba pET24aを備えるBL21(λDE3) pLysS；MD09-173；MD09-165；及びMD09-167 (上記で説明した株)。

これらの株はそれぞれ、「全長」P. alba IspS、「切断」P. alba IspS (the MEA切断)、「全長」C-末端TEV及びHis-標識P. alba IspS、並びに「切断」C-末端TEV及びHis-標識P. alba IspSである。下記の実施例では、「切断」とはP. alba IspSのMEA変異体を意味する。

50

【0280】

全ての株を30 mg/Lのクロラムフェニコール(Cm)と50 mg/Lのカナマイシンを含むLBに植菌し、2 mL 培養チューブ中で37℃において一夜培養した。翌朝、一夜培養物を、30 mg/Lのクロラムフェニコール(Cm)と50 mg/Lのカナマイシンを含む25mLのLBブロスで1:100に希釈し、OD~0.5になるまで37℃で培養した。各株を3件培養した。各培養物を400 μM IPTGで誘導し、30℃で4時間培養した。20 mLの各培養物を、3000 x gで20分間遠心分離し、上清を廃棄した。ペレットを-80℃で一夜凍結した。ペレットを、100 mM Tris, 100 mM NaCl, 0.25 mg/mLリゾチーム、及び0.25 mg/mL DNAaseを含むpH 8の緩衝液中に再懸濁させた。細胞懸濁物を20,000 psiで2回フレンチプレスにより処理し、次に溶解物を14000 x gで20分間遠心分離して細胞抽出物を得た。この細胞抽出物を速度論的分析と、タンパク質濃度測定に用いた。 10

【0281】

比活性度を測定するため、各株の細胞抽出物5 μLを、5 mM DMAPPと50 mM MgCl₂を含み、組成が100 mM Tris 及び100 mM NaCl (pH 8)の緩衝液中で、最終容積100 μLにして、2 mL気密バイアルを用いて30℃で15分間培養した。反応は、pH 8の500 μM EDTA溶液100 μLを添加して停止させた。サンプルをGC-MSで分析して、バイアルのヘッドスペース中のイソブレン濃度を測定した。

【0282】

k_{cat}及びK_Mを求めるため、各株の細胞抽出物5 μLを、DMAPP を0.625から40 mMの濃度範囲で含み、組成が100 mM Tris, 50 mM MgCl₂及び100 mM NaCl (pH 8)の緩衝液中で、最終容積100 μLにして、2 mL気密バイアルを用いて30℃で15分間培養した。反応は、pH 8の500 mM EDTA溶液100 μLを添加して停止させた。サンプルをGC-MSで分析して、バイアルのヘッドスペース中のイソブレン濃度を測定した。カレイダグラフ(Kaleidagraph)を用いてデータを分析し、次の非競合基質阻害の式にフィッティングさせた： $\text{rate}/E = k_{\text{cat}} * S / (K_M + S * (1 + S/K_i))$ 。2.5 mM DMAPPを含むMD09-167以外の全データについて3件の計算を行った。2.5 mM DMAPPを含むMD09-167の計算は2件行った。 20

【0283】

各サンプル中のイソブレンシンターゼの量を定量するために、細胞抽出物をCaliper 微小流量電気泳動装置 (Caliper Life Sciences社, Hopkinton, MA, USA)で分析した。微小流量チップとタンパク質のサンプルは、製造者の取扱説明書に従って調製した(LabChipTM HT Protein Express社, P/N 760301)。溶解培養物は、96-ウエルマイクロタイタープレート上で0.1% Tween 20, 0.1 mg/mlリゾチーム, 1.0 μg/ml DNAaseを含む50 mM Tris pH 8.0を添加して室温で30分間培養した後、遠心分離して調製した。上清を別の96-ウエルプレートに移し、使用するまで-20℃で保管した。使用するときは、室温で30分間解凍した。軽く振り混ぜた後、各培地のサンプル2 μlを、サンプル緩衝液7 μlを入れた 96-ウエルPCRプレート(Bio-Rad, Hercules社, CA, USA)に移し、次にこのプレートを温度制御可能なプレートヒータ上で90℃において5分間加熱した。プレートを放冷した後、各サンプルに水35 μlを添加した。このプレートを、製造者から供給され校正された標準タンパク質とともに、電気泳動装置で分析した。サンプルをタンパク質に非共有結合により付着する蛍光染料と混合し、次にゲルマトリックス上で電気泳動させた。タンパク質がチップの焦点を通過するときの蛍光シグナルを測定し、このシグナルを校正された1組の標準タンパク質のシグナルと比較することにより、タンパク質の定量分析を行った。 30 40

【表 16】

Table 11-7. イソプレニンシンターゼの k_{cat} , K_M , 及び比活性度

イソプレニンシンターゼ	$k_{cat} \pm S.D.$ (s^{-1})	$K_M \pm$ S.D.(mM)	$K_i \pm$ S.D.(mM)	S.A. (nmol/mg/min)
全長	0.72±0.09	2.4±0.3	15.7±0.2	420±60
切断	1.5±0.2	1.8±0.2	9.8±0.9	800±100
MD09-165	0.8±0.1	2.4±0.5	19±4	440±80
MD09-167	1.1±0.3	2±1	8.7±0.9	610±60

10

【0284】

係数は、次の非競合基質阻害の式に、得られた $rate/[E]$ vs. $[DMAPP]$ のデータをフィッティングさせることにより求めた。

【数 1】

$$\frac{rate}{[E]} = \frac{k_{cat} * [S]}{K_M + [S] * \left(1 + \frac{[S]}{K_i}\right)}$$

20

【0285】

比活性度(S.A.)は、全細胞溶解物の上清に由来するイソプレニンシンターゼ2.5-4.5 μg , 5 mM DMAPP, 50mM $MgCl_2$, 100mM Tris, 及び100mM NaClを含む反応液により計算した。反応は、それぞれ別の3つの培養物について、30℃で15分間行った。

【0286】

30

<結果／検討>

各タンパク質の比活性度を求めた(図40とTable 11-7参照)。切断イソプレニンシンターゼの比活性度は、全長イソプレニンシンターゼの比活性度の約2倍であった。C-末端His-標識全長イソプレニンシンターゼの比活性度は、全長イソプレニンシンターゼと同等であった。C-末端His-標識切断イソプレニンシンターゼの比活性度は、未標識切断イソプレニンシンターゼより劣っていたが、いずれの全長イソプレニンシンターゼよりも高い比活性度を有していた。

【0287】

酵素の k_{cat} 及び K_M の値(図41及び42, Table 11-7参照)を求めるために、DMAPP の濃度を種々変更してDMAPPからイソプレニンへの転化速度を分析した。全ての酵素は、DMAPPによる非競合基質阻害に応じた速度変化を示した。 K_i 値を変化させてデータに対し(データは示していない)最もフィット(R-値)する値から求めた全長構築体の K_i 値は、切断構築体の K_i 値より大きな値であった。全てのデータを、本願の各図における10 mMの K_i 値にフィットさせた。切断イソプレニンシンターゼの K_M 値は、全長イソプレニンシンターゼに対し減少していた。従って、基質濃度が低下するに従い、切断イソプレニンシンターゼと全長イソプレニンシンターゼのイソプレニンシンターゼ活性は増大する(図43参照)。切断イソプレニンシンターゼの k_{cat} 値は、全長イソプレニンシンターゼに対し増大していた。このため、全ての基質濃度において、切断イソプレニンシンターゼのイソプレニンシンターゼ活性の方が、全長イソプレニンシンターゼより高くなる(図43参照)。種々のDMAPP濃度において、切断イソプレニンシンターゼと全長イソプレニンシンターゼとのイソプレニンシンターゼ活性の比を求めた(図43参照)。

40

50

【0288】

<結論>

切断イソプレニンシンターゼは、DMAPPをイソプレンに転換する触媒反応に関して、「全長」イソプレニンシンターゼよりも高い k_{cat} 値と、低い K_M 値を示す。「切断」イソプレニンシンターゼの比活性度は、「全長」イソプレニンシンターゼの比活性度よりも高い。最も活性の高いイソプレニンシンターゼは、未標識切断イソプレニンシンターゼ"MEA"変異体(MD09-173株中)であった。切断イソプレニンシンターゼは、全長イソプレニンシンターゼと比較して、イソプレン産出に用いられる有機体において、向上したイソプレニンシンターゼ活性を示す。

【0289】

<実施例12>

<イソプレニンシンターゼの高濃度化—DMAPP毒性の緩和>

この実施例では、速度論的改良、発現の向上、溶解性の向上、またはイソプレニンシンターゼによりDMAPPがさらに効率的にイソプレンに転換されるその他の方法によって、優れた活性を酵素に賦与するIspS内の残基の変更を示す。この方法によれば、改良されたIspSの発現により、DMAPPの細胞内細胞毒性を緩和させることができる。イソプレン変異体の異種混合物を発現する細胞群において、最も優れた酵素はその宿主株をより多く成長させ、混合細胞群中で高濃度化される。

【0290】

<I. 株の構築>

株中に組み込まれたLambdaプロモータがmKKDyIを推進するMCM518-521株及び528-531株の構築は次のようにして行った：プライマーMCM120及びMCM224 (Table 12-1)を用いて、GeneBridges FRT-gb2-Cm-FRTテンプレート由来の耐性カセットをStratagene Herculanase II Fusionキットを製造者の取扱説明書に従って用いて増幅した。4件の50 μ L反応液について次のサイクルを行った：95°Cで2分間；(95°Cで20秒間，55°Cで20秒間，72°Cで1分間)のサイクルを30回；72°Cで3分間；及び4°Cで冷却。4件の反応液をQiagen PCRカラムを製造者の取扱説明書に従って用いて精製し、55°Cで60 μ LのEB中に溶出させた。

【0291】

プラスミドpRedET-carb (GeneBridges社)をMCM446中にエレクトロポレートした。形質転換体をSOC (Invitrogen社)中で30°Cにおいて1時間振蕩して回収した後、カルベニシリン(50 μ g/ml) (carb50)を含むLBプレート上で30°Cにおいて一夜選択してした。カルベニシリン耐性のコロニーをMCM508と命名して凍結した。

【0292】

MCM508株を5mLのLB/carb50培地にストリークして、30°CでOD₆₀₀が約0.5になるまで培養した。培養物に40mM L-アラビノースを添加して、37°Cで1.5時間培養した。細胞を集菌し、予め精製した3 μ Lのアンプリコンでエレクトロポレートし、37°Cで1.5-3時間、500 μ LのSOC中に回収した。形質転換体をLB/kan10プレートを用いて37°Cで選択した。

【0293】

標的ローカスにおけるアンプリコンの組換えを、プライマーGB-DW及びMCM208を用いたPCRにより確認した。得られたアンプリコンのシーケンシングを行い、下記に示す配列の4種のクローンを同定した。カルベニシリン感受性クローンをMCM518~521株と命名し、凍結した。

【0294】

MCM518~521をLB kan10プレートに再度ストリークして37°Cで一夜培養した。

【0295】

MCM518~521を37°CでLB kan10プレートにより培養した後、プラスミドpCP20により電気形質転換(electrotransform)した(Datsenko KA, Wanner BL. PCR産品を用いてエシェリキア・コリ K-12中の染色体遺伝子を一段階で不活性化したもの。Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Jun 6;97(12):6640-5)。

細胞を500 μ L SOC中で30°Cにおいて1時間振蕩して回収した。形質転換体をLB/carb50ブ

10

20

30

40

50

レート上で30℃において一夜選択した。翌朝、各形質転換体のコロニーを、30℃の液体LB/carb50培地を用いて白濁が認められるまで培養した。次に、培地の温度を37℃にした。この培地から採取した細胞をLBプレート上にストリークし、37℃で一夜培養した。

【0296】

翌日、コロニーをLB, LB/carb50 及びLB/kan10に植菌した。LB/carb50 及びLB/kan10上では成長しなかったクローンと、LB上の植菌に由来するものを液体LB培地で培養し、MCM528～531として凍結した。

【0297】

<DNA配列>

これらの構築体は、MCM518-521株の染色体に挿入された新規なプロモータと、mMVK ORFの先頭とを備えている。これらの構築体の上流はGeneBridges FRT-gb2-Cm-FRT カセットに由来する配列である。下流は残余のmMVK ORFと、これに続くMCM508株由来の下流MVA経路インテグロンの残余部である。

【化20】

MCM518

```
aaagaccgaccaagcgacgtctgagagctccctggcgaattcggtaccaataaaagagcttt
atattcatgatctgtgtgttggtttttgtgtgcgggcgcggaagtccctattctctagaaagt
ataggaacttcctcgagccctatagtgagtcgtattaaattcatataaaaaacatacagata
accatctgcggtgataaattatctctggcggtgttgacataaataccactggcggtgatact
gagcacatcagcaggacgcactgaccaccatgaaggtgcaaaggaggtaaaaaaacatggta
tcctgttctgcgccgggtaagatttacctgttcggtgaacacgccgtagtttatggcgaaac
tgcaattgcgtgtgcggtggaactgcgtacccgtgttcgcgcggaactcaatgactctatca
ctattcagagc (SEQ ID NO:56)
```

【化21】

MCM519

```
aaagaccgaccaagcgacgtctgagagctccctggcgaattcggtaccaataaaagagcttt
atattcatgatctgtgtgttggtttttgtgtgcgggcgcggaagtccctattctctagaaagt
ataggaacttcctcgagccctatagtgagtcgtattaaattcatataaaaaacatacagata
accatctgcggtgataaattatctctggcggtgttgacctaaataccactggcggtgatact
gagcacatcagcaggacgcactgaccaccatgaaggtgcaaaggaggtaaaaaaacatggta
tcctgttctgcgccgggtaagatttacctgttcggtgaacacgccgtagtttatggcgaaac
tgcaattgcgtgtgcggtggaactgcglacccgtgttcgcgcggaactcaatgactctatca
ctattcagagc (SEQ ID NO:57)
```

10

20

30

40

【化 2 2】

MCM520

aaagaccgaccaagcgacgtctgagagctccctggcgaattcgggtaccaataaaagagcttt
attttcatgatctgtgtgttggtttttgtgtgcgggcgcggaagttcctattctctagaaagt
ataggaacttcctcgagccctatagtgagtcgtattaaattcatataaaaaacatacagata
accatctgcggtgataaattatctctggcggtgttgacctaaataccactggcggtgatact
gagcacatcagcaggacgcactgaccaccatgaagggtgcaaaggtaaaaaaacatggtatcc
tgttctgcgcgggtaagatttacctgttcgggtgaacacgccgtagtttatggcgaaactgc
aattgcggtgtgcggtggaactgcgtaccggtgttcgcgcggaactcaatgactctatcacta
ttcagagc (SEQ ID NO:58)

10

【化 2 3】

MCM521 (MCM531及びMD09-171株中)

aaagaccgaccaagcgacgtctgagagctccctggcgaattcgggtaccaataaaagagcttt
attttcatgatctgtgtgttggtttttgtgtgcgggcgcggaagttcctattctctagaaagt
ataggaacttcctcgagccctatagtgagtcgtattaaattcatataaaaaacatacagata
accatctgcggtgataaattatctctggcggtgttgacgtaaataccactggcggtgatact
gagcacatcagcaggacgcactgaccaccatgaagggtgcaaaggaggtaaaaaacatggta
tcctgttctgcgcgggtaagatttacctgttcgggtgaacacgccgtagtttatggcgaaac
tgcaaltgcggtgtgcggtggaactgcgtaccggtgttcgcgcggaactcaatgactctatca
ctattcagagc (SEQ ID NO:59)

20

30

【0 2 9 8】

neo-PL.2-mKKDyI (MCM521由来)をBL21(λ DE3)中に導入して、MD09-171株を調製した。MCM 521のPI溶解物を調製し、BL21(λ DE3)中に導入した。導入は、公知の分子生物学的手法(M iller, A Short Course in Bacterial Genetics)により行った。導入体をKan20 LB培地上で選択した。陽性のコロニーをさらにPCRで検証し、BL21(λ DE3)株中にPL.2-mKKDyIが存在することを確認した。この株中に1 μlのpCP20プラスミドを形質転換し、LB + Carb50により選択し、30℃で培養した。次に、陽性の形質転換をLBプレートにストリークし、37℃で培養してpCP20プラスミドを喪失させた。ネオマイシン(カナマイシン)耐性マーカの喪失を確認するために、37℃で培養したコロニーをLB Kan20, LB Carb50培地、及び無添加のLB培地上に植菌した。pCP20を喪失しカナマイシン耐性マーカの無いPL.2 mKKDyIが組み込まれた株は、カナマイシンとカルベニシリン に対する感受性を有するはずである。親BL21(λ DE3)株をコントロールに用いて、4種のKanS CarbSについてBL21(λ DE3)中のmKK DyIの存在をPCRによりチェックした。PCRによりmKKDyIの存在が確認された株を、1 μlのp LysS プラスミド(Invitrogen社)で形質転換した。得られた株であるMD09-171を、下記の高濃度化の実施例に用いた。

40

【表 17】

Table 12-1. 株構築用プライマー

MCM120	aaagtagccgaagatgacgggtttgtcacatggagttggcaggatgtttgat taaaagcaattaaccctcactaaagggcgg (SEQ ID NO:60)
MCM208	gctctgaatagtgatagagtca (SEQ ID NO:61)
MCM224	taaatcttaccgcgcagaacaggataccalgttttttttaacctcctttgc accttcattggtgggtcagtgcgctctgctgatgtgctcagtatcac cgccagtggtatattangtcaacaccgccagagataatttatcaccgcagat ggttatctgtatgttttttatatgaatttaatacgactcactatag ggctcg (SEQ ID NO:62)
GB-DW	aaagaccgaccaagcgcagctetga (SEQ ID NO:63)
MCM161	caccatgggtatcctgttctgcg (SEQ ID NO:64)
MCM162	ttaatctactttcagaccttgc (SEQ ID NO:65)
MCM143	aggaggtgggtctcaaagtactgccgacaacaatagta (SEQ ID NO:66)
MCM144	aggaggtgggtctcagcgtctgctgagttatagcattctatgaatttgctg (SEQ ID NO:67)

10

20

【表 18】

Table 12-2. 株

株	説明	Parent
MCM508	BL21 gil.6-mKKDyI + predet.-carb	MCM446
MCM518	BL21 neo-PL.6-mKKDyI, clone10	MCM508
MCM519	BL21 neo-PL.0-mKKDyI, clone11	MCM508
MCM520	BL21 neo-PL.0-mKKDyI (bad RBS in front of mMVK), clone13	MCM508
MCM521	BL21 neo-PL.2-mKKDyI, clone15	MCM508
MCM528	BL21 PL.6-mKKDyI, loopedout	MCM518
MCM529	BL21 PL.0-mKKDyI, loopedout	MCM519
MCM530	BL21 PL.0-mKKDyI (bad RBS in front of mMVK), loopedout	MCM520
MCM531	BL21 PL.2-mKKDyI, loopedout	MCM521
MD09-171	BL21 (λ DE3) PL.2-mKKDyI, loopedout + pLysS	MCM521

30

【0299】

<II. メバロン酸によるMCM531の成長阻害>

MCM531 (株に関する説明を参照) の一夜培養物をOD₆₀₀が0.05になるまで逆希釈(back-dilute)した(これは、96-ウェルプレートリーダーでのOD₆₀₀約0.005に相当する)(SpectraMax M2, Molecular Devices)。希釈した培養物から採取した少量のサンプルを、96-ウェルデュープウェルプレート上の、0, 1, 5, 10, 15 または20 mMのMVAを添加し、1% グルコース及び0.8 g/L Biospringer酵母エキス(1% Yeast extract final)を添加した標準TM3培地(13.6 g K₂PO₄, 13.6 g KH₂PO₄, 2.0 g MgSO₄*7H₂O)を入れた各ウェルに分注した。図44に、異なるMVA濃度におけるMCM531の成長曲線を示す。各MVA濃度において4回測定した。エラーバーは極わずかであった。図44は、MVAの濃度が5mM以上のとき、MCM531の成長が著しく阻害されることを示している。

40

【0300】

<III. IspSの突然変異誘発と選択／高濃度化アッセイ>

50

GeneMorph II EZ Cloneドメイン突然変異誘発キット(Stratagene)を製造者の取扱説明書に従って用いて、ランダムに突然変異誘発したIspS オープンリーディングフレームを調製した。テンプレート(Pdu39 (pET24a-P. alba (MEA)))を増幅するためのプライマーを下記に示す (Table 12-3, pET24 Megaprimer Forward 及びReverse)。所望の突然変異誘発頻度を得るために、GeneMorph IIキットの取扱説明書に従った。1分子中に2から3の残基変化を生じさせるために、最初のPCR反応では約150ngの開始テンプレートDNAを用いた。これより少量の残基変化を生じさせるときは少量のテンプレートを用い、これより多量の残基変化を生じさせるときは多量のテンプレートを用いた。得られた突然変異「メガプライマー(megaprimer)」を用いて、製造者の推薦する方法に従って残りのプラスミドを増幅した。

10

【0301】

GeneMorph IIキットにより得られた最終PCR産物を、DpnIを製造者の取扱説明書に従って用いて処理した。E. coli中に形質転換する前に、PCR産物を微量透析して脱塩する必要があった。典型的には、約20 μ lのPCR産物を微量透析して、MD09-171 (Table 12-2)株中に公知の分子生物学的方法によりエレクトロポレーションした。エレクトロポレーション後、細胞を30℃で2時間回復させ、LB培地Kan50 Cm35に塗布した。突然変異誘発により生じた全ての突然変異体を回収するため、形質転換体溶液の全てを塗布した。

【0302】

高濃度化するために、全形質転換体を採取して貯留した。各貯留液から採取した少量の液を-80℃で凍結して保管した。高濃度化する前に、貯留中の異性を最小にするために、株(コントロールまたは検体貯留液)を、Kan50を含むLBに直接植菌して数時間成長させた。この回復期間の後、細胞をKan50, 5 mM MVA, 及び200 μ M IPTGを含む液体TM3培地(上記のもの)で希釈した。(正確な希釈率は、実験的に各培地/コントロール反応の各貯留液/ソースごとに決めた。)培地をOD₆₀₀が5を超えない範囲で34℃において振蕩しながら培養した。この時点で、1 mlの「高濃度化」した培地からミニプレップ法(Qiagen社)によりプラスミドを精製した。このプラスミド調合液を、上記のようにしてエレクトロコンピテントMD09-171細胞中に形質転換した。形質転換細胞を抗生物質を含まないLB培地中で2時間回復させた後、上記のKan50, 5 mM MVA 及び200 μ M IPTGを含むTM3で希釈して2回目の高濃度化を行った。上記のように、培地をOD₆₀₀が5を超えない範囲で34℃において振蕩しながら培養した。プラスミドを精製し、再度形質転換して更に「高濃度化」した。さらに選択、プラスミド精製、再形質転換を5から6回繰り返して高濃度化した。培地が均一になるまで高濃度化した。すなわち、シーケンシングにより検出されるIspS変異体が1種類だけになるまで高濃度化した。

20

30

【0303】

最後の高濃度化の後、プラスミドの溶液を化学的コンピテントE. coli Top 10細胞(Invitrogen社)中に、製造者の取扱説明書に従って形質転換し、回収し、Kan50を含むLB培地に塗布し、全長についてのシーケンシングを依頼して(Quintara Biosciences社)、P. alba IspSの野生型配列と比較した。

【表 19】

Table 12-3. IspS の突然変異誘発とシーケンシングに用いたプライマー

pET24 Megaprime Forward	gtttaactttaagaaggagatatacat
pET24 Megaprime Reverse	gagctcgaattcggatcctta
alba シーケンシング reverse	ctcgtacaggctcaggatag
alba シーケンシング reverse2	ttacgtcccaacgctcaact
EWL1000	gcactgtctttccgtctgctgc
QB1493	cttcggcaacgcatggaaat

10

【0304】

<IV. 高濃度化により同定された個別の残基変化／DMAPP毒性緩和>

選択／高濃度化から単離したプラスミドの全長をシーケンシングした。次の配列変化がシーケンシング(Quintara Biosciences社)により同定された。残基の番号はP. alba 「全長」配列 (P. alba pET24a; SEQ ID NO: 120)に対応し、最初のメチオニンがアミノ酸場能1である。同定された配列変化には以下が含まれていた。

【化24】

20

V10M, F12S, T15A, E18G, V58I, V58F, L70Q, L70V, L70T, T71P, V79L, E89D, G94A, S119F, F120L, G127R, E175V, T212I, S257A, R262G, A266G, F280L, N297K, F305L, L319M, E323K, A328T, D342E, A359T, K366N, E368D, L374M, S396T, V418S, K438N, H440R, T442I, T442A, I449V, A469S, K500R, K505Q, G507S, S509N, F511Y, N532K

【0305】

高濃度化／DMAPP毒性緩和により同定された配列残基変化の組み合わせ(単一のIspS酵素中)は次の通りであった。

30

【化25】

G127R/F511Y, L70Q/G94A/R262G/F305L, F12S/ T15A/E18G/N297K, S396T/T442I, V10M/E323K, F120L/A266G, K438N/K500R, V79L/S509N, E175V/S257A/E368D/A469S, T71P/L374M, F280L/H440R, E89D/H440R, V58F/A328T/N532K, S119F/D342E/I449V, K366N/G507S

【0306】

<実施例13>

<部位飽和ライブラリ(SSLs)の構築とL70R変異体の生化学的分析>

40

この実施例は、上記の選択／高濃度化により同定した部位、及びそのほかの対象とする部位(活性部位、ポプラ属において保存された部位)において可能なアミノ酸置換が、溶解性、発現、及びIspS活性に及ぼす効果の評価に関する。

【0307】

<I. 株の構築>

上記の選択／高濃度化(L70, G94, R262, F305)により同定した残基を選び出して分析した。さらに、基質結合に関与していると推定される残基(F303, V3065, F385, S412, Q416, F450)、及び様々なポプラ種の間で異なる残基(例えばV418, T442)を選んで分析した(番号付けはP. alba IspSの「全長」アミノ酸配列に対応する)。一群のランダムなアミノ酸置換体(部位飽和ライブラリ, SSL)を調製するために、下記に示すQCプライマー (Table 1

50

3-1)を用いてpDu39 (上記参照)のQuickChange (Stratagene社) 突然変異誘発を、製造者の取扱説明書に従って行った。

PCR反応液の組成は次のとおりである：

1 μ l pDu39, 5 μ l 10X PfuUltra HF緩衝液, 1 μ l dNTP's, 1 μ l (50 μ M) プライマー-For (例えばQC L69 F), 1 μ l (50 μ M) プライマー-Rev (例えばQC L69 R), 2 μ l DMSO, 39 μ l diH₂O, 及び1 μ l PfuUltra HF Polymerase (Stratagene社)。

QuickChangeのPCRサイクル条件は次の通りであった：95℃で1分間, 95℃で30秒間, 55℃で1分間, 68℃で7.3分間のサイクルを1回、次いで95℃で30秒間, 55℃で1分間, 68℃で7.3分間のサイクルを17回。次に、温度を4℃まで下げた。上記の残基のコドンにNNK混合塩基を導入することにより、可能性のある20種のアミノ酸全てを表現するコドン在所定の部位に挿入することができる。得られた各突然変異誘発PCR産品1 μ l をDpnI処理(上記参照)し、製造者の取扱説明書に従って化学的コンピテントE. coli Top 10細胞 (Invitrogen社)中に形質転換した。全ての形質転換反応液を、抗生物質を含まない1 mlのLB培地中で37℃において1時間回復させ、LB Kan50に塗布した。翌日、LBプレートから全ての形質転換体を採取し、十分攪拌し、ミニプレップ(Qiagen社)により各プラスミドを精製した。各プラスミドを化学的コンピテントBL21(λ DE3)pLysS細胞(Invitrogen社)中に、製造者の取扱説明書に従って形質転換した。得られた各形質転換反応液を1 mlのLB培地中で37℃において1時間回復させ、次に陽性コロニーの分離が生じ得るように希釈してLB Kan50 Cm35に塗布した。37℃で一夜培養した後、各コロニーを各ウェルに500 μ lの液体LB Kan50 Cm35培地を入れた96-ウェルディープウェルマイクロタイタープレート(VWR)の各ウェルに、各コロニーを植菌した。8つのウェル(通常カラム12, AからH)に、MD09-173株 (上記参照)またはP. alba pET24a (全長)を含むBL21(λ DE3)pLysSを、DMAPPアッセイにおけるコントロールとして植菌した。マイクロタイタープレートを半透過性膜(Breathe-Easier, Diversified Biotech)でシールし、振蕩インキュベータ(Vertiga)により30℃で一夜培養した。翌日、96-ウェルプレートの各ウェルのサンプル100 μ lに、新しい200 μ l 96-ウェルプレートを用いて、50 μ lの50%グリセロールを添加混合し、次に分析するまで-80℃で凍結した。このプレートを下記のDMAPPアッセイに用いた。

10

20

【表 20】

Table 13-1. 突然変異誘発に用いたプライマー

QC L70 F	gaaaaagcagaatttnnkaccctgctggaactg (SEQ ID NO:68)	
QC L70 R	cagttccagcagggtmnnaaattctgctttttc (SEQ ID NO:69)	
QC G94 F	gagtctgatatccgtnnkcgctggatcgcttc (SEQ ID NO:70)	
QC G94 R	gaagcgatccagcgcmnnacggatatcagactc (SEQ ID NO:71)	
QC R262 F	tcccgttggtggcgtnnkgtgggtctggcgacc (SEQ ID NO:72)	
QC R262 R	ggtcgccagacccacmnnacgccaccaacggga (SEQ ID NO:73)	10
QC F303 F	tccgtcgcaaaaatgnnktcttttcgtaaccatt (SEQ ID NO:74)	
QC F303 R	aatggttacgaaagamnnccatttttgcgacgga (SEQ ID NO:75)	
QC F305 F	gcaaaaatgttttctnnkgtaaccattatcgac (SEQ ID NO:76)	
QC F305 R	gtcgataaatggttacmnnagaaaacatttttgc (SEQ ID NO:77)	
QC V306 F	aaaatgttttctttcnnkaccattatcgacgat (SEQ ID NO:78)	
QC V306 R	atcgtcgataaatggtmnnagaaagaaaacatttt (SEQ ID NO:79)	
QC F385 F	gacctgtgcaacgctnnkctgcaagaagccaag (SEQ ID NO:80)	
QC F385 R	cttggttcttgcagmnnagcgttgcacaggtc (SEQ ID NO:81)	
QC S412 F	gcatggaaatcctctnnkggcccgtgcaactg (SEQ ID NO:82)	20
QC S412 R	cagttgcagcgggcmnnagaggatttccatgc (SEQ ID NO:83)	
QC Q416 F	tcttctggcccgtgtnnkctggtgttcgcttac (SEQ ID NO:84)	
QC Q416 R	gtaagcgaacaccagmnnacgcgggccagaaga (SEQ ID NO:85)	
QC V418 F	ggcccgtgcaactgtnkttcgttacttctgct (SEQ ID NO:86)	
QC V418 R	agcgaagtaagcgaamnnacgttgacgcgggcc (SEQ ID NO:87)	
QC T442 F	caaaaataccatgacnnkatctctcgctccttcc (SEQ ID NO:88)	
QC T442 R	ggaaggacgagagatmnnngtcattggtatttttg (SEQ ID NO:89)	
QC F450 F	cgtccttcccatatcnnkcgctctgtgcaatgac (SEQ ID NO:90)	
QC F450 R	gtcattgcacagacgmnnngatatgggaaggacg (SEQ ID NO:91)	30

【0308】

<II. 二次評価用の「ウイナー(Winner)」プレートの調製と、改良された比活性度を有する変異体のL70Rの同定>

野生型より高いイソプレレン産出量を示す変異体を選び出し、さらに分析した。図45は各残基についてのSSLプレートの典型的なデータ例であり、この図の場合はL70のプレートである。このプレートから、C3 (27), D3 (39), 及びE3 (51)のウエルのサンプルを選び出して更に分析した。異なる残基位置(上記に示した)に変異を有し、DMAPP分析を行ったとき高いイソプレレン産出量を示す変異体を-80℃で保管した(上記参照)オリジナルSSLプレートから単離し、新しい「ウイナー」プレートに再配列して二次スクリーニングを行った。コントロールとしての、MD09-173を含む2つのウェルが含まれていた。全ての変異体のシーケンシングを行い(Quintara Biosciences社)、上記のようにしてDMAPPアッセイを行った。シーケンシングの結果をTable 13-2に示す。DMAPPアッセイでは、各変異体の単一培養物をアッセイし、単一の溶解物を調製した。統計的に有意なデータを得るために4回測定した。サンプルを、Table 13-2に示すOD₆₀₀においてアッセイした。タンパク質の分析は、全ての溶解物についてWestern Breeze ウェスタンブロットキット(Invitrogen社)を用いて行い、次にStorm860 (下記参照)により蛍光検出した。

【0309】

<III. DMAPPアッセイ-培養、溶解、及びイソプレレン測定>

10

20

30

40

50

VP-Scientific Replication 装置と、一夜培養グリセロールストックプレートからのLBアガーCM35/Kan50 ラージパッチプレートとを用いてパッチプレートを調製した。培地を30℃で一夜(20から24時間)培養した。プレートを4℃で1週間保管した。

【0310】

500 mLのLB CM35/Kan50培地から一夜培養プレートを調製した。ディープ96ウェルプレートに300 μ L/ウェルのLB CM35/Kan50培地を分注した。V&S Replication Toolを用いてパッチ接種材料をディープ96ウェルプレートに移した。培地にピンを浸し、次にウェル内でピンを振動させて植菌した。一夜培養プレートをBreathe-Easier Sealing Membraneでシールした。Vertiga Shakingインキュベータを用い、800 rpmで16から18時間、30℃でプレートの培養を行った。

10

【0311】

588 μ L/ウェルのLB CM35/Kan50培地を分注して、ディープ96ウェル一日培養プレートを調製した。一日培養プレートをインキュベータから取り出し、50倍に希釈した。12 μ Lの一夜培養物を、添加LB培地が588 μ L/ウェル入れられた一日培養プレートに移した。一夜培養プレートを新しいBreathe-Easier Sealing Membraneでシールし、Vertiga Shakingインキュベータを用い、800 rpmで2.25時間、34℃で培養した。

【0312】

IspSの発現を誘導するため、解凍した12 mM IPTGを50 mLから100 mLの滅菌した容器に入れ、培地を600 μ L/ウェル入れた各ウェルに、20 μ L/ウェル分注した。一夜培養プレートをBreathe-Easier Sealing Membraneで再びシールし、Vertiga Shakingインキュベータを用い、800 rpmで4時間、34℃で培養した。

20

【0313】

誘導された培養物200 μ Lを、450 μ L Nunc保管プレートに移して細胞を集菌した。このプレートを、卓上低速遠心分離機を用いて3300 rpmで20分間、4℃において遠心分離した。上清180 μ Lをピペットで除去して廃棄した。このプレートをアルミホイルでシールし、プラスチック製の蓋で覆い、-80℃で凍結して保管した。

【0314】

各プレートのOD₆₀₀を測定した。96 ウェルCostarリードプレート(#9017)に、150 μ Lの1x PBSを分注した。

次に、このリードプレート50 μ Lの培地サンプルを入れた。次に、SpectramaxプレートリーダーでOD₆₀₀を測定した。

30

【0315】

溶解：集菌したプレートを室温のウォーターバス中で4分間解凍し、Thermomixerを用いて1200 rpmで1分間、25℃において培養した。20 μ L/ウェルの集菌した細胞に溶解緩衝液を80 μ L/ウェルで分注した。6.25 mlの1M Tris pH 8, 625 μ lの10% Tween 20, 312.5 μ lの0.2 M PMSF, 462.5 μ lの10 mg/ml DNase I (Sigma), 1.25 mlの1 M MgCl₂, 132.5 μ lの25000 U/ μ l リゾチーム(Epicentre Technologies社)及び40.968 mlのdIH₂Oにより1.2 5X Lysis Working Stock 緩衝液を調製した。Thermomixerを用いて、1200 rpm で30分間、25℃においてプレートを培養した。4.75 mlのdIH₂Oで19 ml の1.25x Lysis Working Stockを希釈して、1x Lysis Bufferストックを調製した。

40

【0316】

次のようにして、DMAPP ワーキングストックを調製した。

【表21】

ジメチルアリルピロホスフェート(トリアンモニウム塩) 25 mg (Cayman Chemicals, Cat No. 63180)

最終	全容積	希釈剤	ストック容積	ストック	希釈	試薬	単位	プレート
30	840	840	solid	25000	1	DMAPP	mg/mL	1
3	2500	2250	250	30	10	DMAPP	mg/mL	1

【0317】

50

希釈剤には0.1 Mリン酸カリウムを用いた。サンプルのウェルに200 μ L/ウェルで分注し、氷上で保管した。

【0318】

DMAPP反応：1x Lysis Bufferを65 μ L/ウェルで分注した。15 μ L/ウェルの溶解物を96 DeepウェルZinsserガラスブロックの各サンプルウェルに移した。DMAPP試薬を20 μ L/ウェルで分注した。ガラスブロックをアルミホイルでシールし、450 rpmで45分間、25℃において培養した。ガラスブロックを70℃のウォーターバスに移し、6分間放置することにより、反応を停止した。GC分析は、上記のようにして行った。

【0319】

<IV. 蛍光標識二次抗体によるイソプレニンシンターゼのウエスタンブロット>

製造者の取扱説明書に従って、調製したサンプルをNativePAGE™ Novex™ Bis-Trisゲル (Invitrogen社)上に展開した。展開終了後、直ちにゲルをXCell II™ Blot Module (Invitrogen)を製造者の取扱説明書に従って用いてニトロセルロース膜に移した。その後、膜をキットに付属していたプラスチック容器中の適切なブロッキング溶液(超濾過水31.5 ml, ブロッカー/希釈剤 (Part A) 9 ml, ブロッカー/希釈剤 (Part B) 4.5 ml)15ml中に入れ、1回転/秒に設定したロータリーシェーカーで30分間インキュベートした。ブロッキング溶液をデカンテーションにより除き、膜を20 mlの水で5分間洗浄する操作を2回行った。膜を15mlの一次抗体(Ab)溶液(15 mlのブロッキング溶液中24 μ lの一次Ab)で1時間インキュベートし、次に20 mlの1x 抗体洗浄液で5分間洗浄する操作を3回行った。次に、膜を15mlの二次抗体溶液(15のブロッキング溶液中に15 μ lの二次 Ab (Alexa Fluor 488 ヤギ抗-ウサギ IgG (H+L, Invitrogen社)) で30分間インキュベートした。膜を20 mlの抗体洗浄液で5分間、3回洗浄し、20 mlの水で2分間、2回洗浄した。膜をペーパータオルにはさんで乾燥させ、室温で保管した後、分析に用いた。Storm 860 Molecular Imager (GMI, Inc社)を用いて蛍光バンドを検出し、定量した。

【0320】

<V. 結果>

Table 13-2に、アッセイした各変異体のシーケンシング結果、残基変化、平均イソプレニン産出、タンパク質濃度、及び平均比活性度(全て4回測定)に関するデータを示す。図46はTable 13-2のデータをグラフ化した図である。比活性度は、イソプレニン産出(μ g/l)に0.0414を掛け、次にタンパク質濃度で割って求めた。この係数(0.0414)は、シールされた2 ml GCバイアルの全ヘッドスペース容積 (1.9 ml)、溶解物の容積(15 μ l)、DMAPPアッセイの時間(45分間)、及びイソプレニンの分子量から計算して求めた。すなわち、比活性度の単位はnmolイソプレニン/mg Isps/分である。

【0321】

Table 13-2のデータ、及び図46のグラフは、分析した全ての変異体、全てのL70R変異体は、野生型より高い比活性度を有することを示している。さらにL70R変異体を分析するために、3種の単離物(4回測定)の比活性度の値を平均し、コントロール(2種の単離物、4回測定)と比較した。すなわち、L70R変異体は計12回測定し、野生型は8回測定した。データをTable 13-3に示す。タンパク質について補正した場合、L70R変異体はMD09-173 (MEA切断)よりも25%高い活性を有する。図47に、全てのL70R変異体の比活性度をMEAと比較して示す。エラーバーは標準偏差を表す。L70Rの2つのデータセットとMEAコントロールについて、統計的分析のためにスチューデントのT検定を行い、P-値 6.0011×10^{-5} を得た。

【表 2 2】

Table 13-2. ウィナープレート中の全ての残基のシーケンシング結果、
イソプレレン産出、タンパク質含有量、及び比活性度

残基	WT コドン	変異体 コドン	アミノ酸 変化	OD600	平均イソプレ レン産出 (4回測定)	標準偏差 (イソプレ レン)	タンパク質 濃度 (mg/ml)	平均 比活性度 (4回測定)	標準偏差 (比活性度)
L70	CTG	TGG	W	2.6488	663.00	18.64	0.139	198.02 0	5.566
L70	CTG	CGG	R	3.4944	1235.72	48.82	0.127	401.45 1	15.86 0
L70	CTG	CGI	R	3.3241	944.77	19.15	0.121	322.52 3	6.539
L70	CTG	CGI	R	3.3723	947.11	17.74	0.106	371.37 5	6.957
L70	CTG	TGG	W	2.8358	774.49	32.60	0.129	248.92 5	10.47 7
G94	GG T	GAG	E	3.304	1070.41	20.52	0.144	307.73 1	5.898
G94	GG T	GGG	G	3.4081	982.64	27.37	0.133	306.89 1	8.549
R262	CGT	CGT	R	3.0161	861.08	29.13	0.116	307.22 7	10.39 5
R262	CGT	CGG	R	3.3174	965.44	19.25	0.136	294.31 1	5.868
F305	TTC	TTT	F	2.9086	788.46	15.15	0.119	274.29 7	5.270
F305	TTC	CTG	L	2.7776	626.70	22.91	0.141	183.82 3	6.719
WT1				3.7139	991.65	35.78	0.144	285.21 6	10.29 2
F305	TTC	TTC	F	2.604	694.03	35.93	0.118	244.48 8	12.65 8
V306	GT A	GTA	V	3.3364	912.56	38.76	nd	nd	nd
V306	GT A	GTA	V	3.1763	892.97	56.10	0.137	269.41 5	16.92 7
F385	TTC	TTC	F	2.8918	721.24	29.36	0.134	223.38 0	9.094
Q416	CA A	CAG	Q	3.0027	953.07	57.38	0.149	264.71 8	15.93 8
V418	GT G	ATG	M	2.1414	767.25	27.94	0.164	194.09 9	7.067
V418	GT G	ACG	T	3.2468	973.57	75.08	0.192	209.80 1	16.17 9
V418	GT G	ACG	T	3.1326	936.98	68.50	0.171	226.19 7	16.53 6
T442	AC C	GTA	V	3.0755	951.64	38.06	0.154	255.49 6	10.21 7
F450	TTC	TTC	F	2.9332	911.44	50.88	0.126	299.01 8	16.69 1
V418	GT G	ACG	T	3.0889	1057.71	46.28	0.183	238.88 7	10.45 4
WT2				3.3756	960.25	58.16	0.131	304.34 6	18.43 4

全てのプラスミドの配列は、表示したコドン以外は、Pdu39（上記参照）と同じである。L70R変異体はグレーのハイライトで示してある。

【表 2 3】

Table 13-3. MEAコントロールと比較した全L70R変異体の平均比活性度

変異体平均	比活性度	標準偏差
L70R	365.116	35.31977
WT (MEA コントロール)	294.7809	17.19228

Figure 47の棒グラフ参照

10

【0 3 2 3】

<実施例 1 4 >

<ポプラ・アルバ、ポプラtremuloides、ポプラtrichocharpa、及び Kudzuイソプレニンシンターゼの切断>

この実施例では、ポプラアルバ、ポプラtremuloides、ポプラtrichocharpa、及び Kudzuの各IspS酵素における一連の切断の生成と、その活性に及ぼす効果について説明する。

【0 3 2 4】

<株の構築>

全てのイソプレニンシンターゼ遺伝子をE. coliにコドン最適化し、合成し、DNA2.0社 (Menlo Park, CA)でpET24a中にクローン化した。全ての切断構築体は、QuickChange Site-Directed Mutagenesisキット(Stratagene社)を用いて調製した。PCR増幅のテンプレートには、上記のP. alba pET24a（プラスミド pDu47-3から-7用、図48, 49, 51~60参照）、P. tremuloides pET24a（プラスミドpDu48, 図49C, 61 及び62参照）、P. trichocharpa pET24a (pDu49, 図 50A, 63, 64参照)、またはpET24d-Kudzu (pDu50及び50-4, 図50B, 50C, 65~68参照)を用いた。

各切断(例えばQC Trunc -3 F 及び QC Trunc -3 R, Table 14-1参照)に対応するForward (For)及びReverse (Rev)プライマーペアによるPCR産品の増幅(Eppendorf Mastercycler Gradient PCR Machineを使用)には約50ngのテンプレートDNAを用いた。用いたPCR反応液は次の通りである： 1µl P. alba pET24a（または他のテンプレート）、5µl 10X PfuUltra HF緩衝液、1µl dNTP's (10 mM)、1µl (50uM) primer-For、1µl (50 µM) primer-Rev、1.5µl DMSO、39.5µl diH₂O、及び 1µl PfuUltra HFポリメラーゼ。次の PCRのサイクル条件を用いた：Eppendorf Mastercycler Gradient Machineを使用し、(95℃で1分間、95℃で1分間、55℃で1分間、68℃で7分30秒)のサイクルを18回、次に4℃で冷却。PCR産品を37℃において1~2µlのDpnI(Roche社)で1~3時間処理した。DpnI処理したPCR産品5µlを、0.8% E-gel (Invitrogen社)上で可視化した。各PCR産品1µlを、化学的コンピテントE. coli Top 10細胞(Invitrogen社)中に形質転換した(製造者の取扱説明書に従って用いた)。カナマイシン含有量が50 µg/mlのLB培地(Kan50)上で形質転換体を選択し、37℃で一晩培養した。各形質転換体から5つのコロニーを選択して、3mlの液状LB Kan50培地において静止期まで培養した。QIAPrep Spinミニプレップキットを製造者の取扱説明書に従って用いてプラスミドを精製した。精製したプラスミドを、T7 Forward及びReverseプライマーを用いてシーケンシングし(Quintara Biosciences社による)、親配列との比較により各切断位置を確認した。得られたプラスミド(pDu47-3からpDu50- 4, Table 14-2参照)を、化学的コンピテントE. coli BL21(DE3) pLysS (Invitrogen社)中に、製造者の取扱説明書に従って形質転換した。Table 14-3に、切断IspS酵素の発現に用いた株を示す。

【0 3 2 5】

37℃で一晩培養した後、各コロニーを、それぞれに500 µlの液状LB Kan50 CM35培地を入れた96-ウェルディーブウェルマイクロタイタープレート(VWR)の各ウェルに植菌した。次にマイクロタイタープレートを半透過性膜(Breathe-Easier, Diversified Biotech)でシールし、振蕩インキュベータ(Vertiga社)を用いて30℃で一晩培養した。翌日、96-ウェル

20

30

40

50

プレートの各ウェルのサンプル100 μ lに、新しい200 μ l 96-ウェルプレートを用いて50 μ lの50%グリセロールを添加混合し、次に分析するまで-80℃で凍結した。このプレートを用いて、実施例13に示した方法でDMAPPアッセイを行った。Table 14-4はに全サンプルの平均比活性度を示す。図69はこのデータをグラフ化した図である。

【0326】

実施例13に示した方法により、DMAPP活性測定とタンパク質の定量を行った。

【0327】

比活性度は、イソプレレン産出(μ g/l)に0.00776を掛け、次にタンパク質濃度(mg/ml)で割って求めた。この係数(0.00776)は、シールされた2 ml GCバイアルの全ヘッドスペース容積(1.9 ml)、溶解物の容積(80 μ l)、DMAPPアッセイの時間(45分間)、及びイソプレレンの分子量から計算して求めた。すなわち、比活性度の単位はnmolイソプレレン/mg IspS/分である。

【表24】

Table 14-1. プライマー

QC Trunc -3 F	gaaggagatatacatatgaccgaagctcgctgt (SEQ ID NO:92)
QC Trunc -3 R	acgacgagcttcggtcatatgtatatctctcttc (SEQ ID NO:93)
QC Trunc -4 F	gaaggagatatacatatggaaccgaagctcgt (SEQ ID NO:94)
QC Trunc -4 R	acgagcttcggtttcccatatgtatatctctcttc (SEQ ID NO:95)
QC Trunc -5 F	gaaggagatatacatatgactgaaaccgaagct (SEQ ID NO:96)
QC Trunc -5 R	agcttcggtttccagtcacatgtatatctctcttc (SEQ ID NO:97)
QC Trunc -6 F	gaaggagatatacatatggaacctgaaaccgaa (SEQ ID NO:98)
QC Trunc -6 R	ttcggtttcagtttcccatatgtatatctctcttc (SEQ ID NO:99)
QC Trunc -7 F	gaaggagatatacatatgaccgaaacctgaaacc (SEQ ID NO:100)
QC Trunc -7 R	ggtttcagtttcggtcatatgtatatctctcttc (SEQ ID NO:101)
QC Kudzu MEA F	agaaggagatataccatggaagctcgtcgttcgcgaac (SEQ ID NO:102)
QC Kudzu MEA R	gtttgcggaacgacgagcttccatggtatatctctctct (SEQ ID NO:103)
QC Kudzu -4 F	agaaggagatataccatggagcataattcccggt (SEQ ID NO:104)
QC Kudzu -4 R	acgggaattatgctccatggtatatctctctctct (SEQ ID NO:105)
QC Trem/Trich -2 F	gaaggagatatacatatggaaccgcgtcgttct (SEQ ID NO:106)
QC Trem/Trich -2 R	agaacgacgcggtttcccatatgtatatctctcttc (SEQ ID NO:107)

【表25】

Table 14-2. プラスミド

pDu47-3	Mtg pET24a-P.alba TRC (-3)
pDu47-4	Mtg pET24a-P.alba TRC (-4)
pDu47-5	Mtg pET24a-P.alba TRC (-5)
pDu47-6	Mtg pET24a-P.alba TRC (-6)
pDu47-7	Mtg pET24a-P.alba TRC (-7)
pDu48	Mtg pET24a-P.tremu TRC (MET)
pDu49	Mtg pET24a-P.tricho TRC (MET)
pDu50	Mtg pET24d-Kudzu TRC (MEA)
pDu50-4	Mtg pET24d-Kudzu TRC (-4)

【表 2 6】

Table 14-3. 株

MD09-197-3	BL21(DE3)pLysS, pDu47-3
MD09-197-4	BL21(DE3)pLysS, pDu47-4
MD09-197-5	BL21(DE3)pLysS, pDu47-5
MD09-197-6	BL21(DE3)pLysS, pDu47-6
MD09-197-7	BL21(DE3)pLysS, pDu47-7
MD09-198	BL21(DE3)pLysS, pDu48
MD09-199	BL21(DE3)pLysS, pDu49
MD09-200	BL21(DE3)pLysS, pDu50
MD09-200-4	BL21(DE3)pLysS, pDu50-4

10

【表 2 7】

Table 14-4. 上記の変異体の比活性度

サンプル	イソプレレン産出量 (μg/l)				OD ₆₀₀		OD 正規化
	サンプル	平均	標準偏差	% CV	測定値	xDF xCF	
IspS N 末端切断 変異体	MD09-197-3	3381	154	5	0.3060	3.4	986.6
	MD09-197-4	3000	206	7	0.3160	3.5	847.7
	MD09-197-5	2932	266	9	0.3200	3.6	818.2
	MD09-197-6	2450	217	9	0.3040	3.4	719.4
	MD09-197-7	2285	397	17	0.3020	3.4	675.5
	MD09-198	1916	106	6	0.3330	3.7	513.6
	MD09-199	2031	108	5	0.2140	2.4	847.6
	MD09-200	141	8	6	0.3700	4.1	34.0
	MD09-200-4	1829	197	11	0.2760	3.1	591.5
	MD09-173	2414	201	8	0.3400	3.8	633.9
	MD09-176	2826	354	13	0.3260	3.7	773.9
	BL21 DE3 pLysS + P alba pET24a	2175	117	5	0.2990	3.3	649.6

30

【0 3 2 8】

Table 14-5に示す株を用いて、2回目の実験を行った。コントロールにはP. alba pET24a (全長P. alba IspS)を有するBL21 DE3 pLysSを用いた。

40

【表 2 8】

Table 14-5. 株

MD09-197-3	BL21(DE3)pLysS, pDu47-3
MD09-197-4	BL21(DE3)pLysS, pDu47-4
MD09-197-5	BL21(DE3)pLysS, pDu47-5
MD09-197-6	BL21(DE3)pLysS, pDu47-6
MD09-197-7	BL21(DE3)pLysS, pDu47-7
MD09-198	BL21(DE3)pLysS, pDu48
MD09-199	BL21(DE3)pLysS, pDu49
MD09-173	BL21(DE3)pLysS, pET24a-P.alba (MEA) 未標識 (pDu39)
MD09-174	BL21(DE3)pLysS, pET24a-P.alba (MNV) 未標識 (pDu40)
MD09-175	BL21(DE3)pLysS, pET24a-P.alba (MSV) 未標識 (pDu41)
MD09-176	BL21(DE3)pLysS, pET24a-P.alba (MTE) 未標識 (pDu42)
MD09-177	BL21(DE3)pLysS, pET24a-P.alba (MVS) 未標識 (pDu43)
MD09-197-3	BL21(DE3)pLysS, pDu47-3
MD09-197-4	BL21(DE3)pLysS, pDu47-4

10

20

【0329】

<結果>

P. alba IspSの全ての形質転換体、及びP. tremuloides and P. trichocharpa由来の2種の形質転換体を、DMAPPアッセイ及びウエスタンブロット定量分析により並行して分析し、比活性度を比較した。1の変異体について少なくとも2件のサンプルについて、イソプレレン産出とIspSの量(mg/ml)を分析した。変異体MD09-174は少量のイソプレレンしか産出せず、少量のタンパク質しか産出しなかったが、高い比活性度を示した。MD09-173, MD09-176, 及びMD09-197-3も高い比活性度を示した(Table 14-6及び図70参照)。最も多量のタンパク質量(μg)である、全3 μg のタンパク質がMD09-176及びMD09-197-3により示された。これは、これらの変異体がより有効にE. coli BL21 DE3宿主細胞中で発現されたことを示している。

30

【表 2 9】

Table 14-6. 切断体の比活性度

株	平均比活性度	標準偏差	平均µg IspS/ 3 µg全タンパク質
P. alba FL	240.16239	31.0423851	0.198
MD09-175	331.8755329	8.958408319	0.188
MD09-177	340.1959506	39.72104203	0.150
MD09-176	363.516921	3.376026129	0.202
MD09-174	452.7792122	27.71567075	0.018
MD09-197-7	279.2042431	23.82331163	0.158
MD09-197-6	309.8357305	7.903564316	0.164
MD09-197-5	293.22592	20.97161876	0.165
MD09-197-4	321.3926574	56.13760028	0.186
MD09-197-3	333.0604155	45.92710529	0.207
MD09-173	368.4597405	37.80631246	0.159
MD09-198	297.6476631	56.81405985	0.154
MD09-199	256.7342861	8.239697653	0.216

10

20

【0330】

<実施例15>

<三次元構造測定用構築体>

<I. pMAL-C4X Kudzuの構築>

E. coliのコドン最適化され、Kudzu vine (プエラリア・ロバタ(Pueraria lobata))のイソプレニンターゼ(IspS)をコードする合成遺伝子をDNA2.0社 (Menlo Park, CA)から購入し、プラスミドp9795 (図71及び72)として用いた。挿入体をBspLU11I/PstIで消化して除去し、ゲル精製し、NcoI/PstI-消化された pTrcHis2B (Invitrogen社, Carlsbad, California)中に形質転換した。得られたプラスミドをpTrcKudzu と命名した(図73: pTrc Kudzuのマップ)。終止コドンはPstI部位の前にある。このため、構築体中において、His-TagはIspSタンパク質に結合していない。

30

【0331】

E. coliコドン最適化Kudzu遺伝子を増幅するためのPCR反応を、DNAテンプレートとしてのプラスミドpTrcKudzu、プライマーEL-959及びEL-960、10mM dNTP (Roche社, Indianapolis, IN)、及びPfu Ultra II Fusion DNAポリメラーゼ(Stratagene社, La Jolla, CA)を用いて、製造者の取扱説明書に従って行った。PCR条件は次の通りであった: 95℃で2分間 (1回目のサイクルのみ)、95℃で25秒間、60℃で25秒間、72℃で30秒間のサイクルを28回繰り返し、最終伸長を72℃で1分間行った。次に、QIAquick PCR Purification キット(Qiagen Inc社, Valencia, CA)を用いてPCR産物を精製した。

40

【0332】

Kudzu PCR産物(1 µg)を、EcoRI及びHindIII制限エンドヌクレアーゼ (Roche社)を製造者の取扱説明書に従って用いて消化した。Kudzu遺伝子中にある内部EcoRI部位の消化を最小限にするため、消化物を37℃で30分間インキュベートした。消化したPCR産物をQIAquick PCR Purificationキットを用いて精製した。ベクターpMAL-C4X (0.5 µg) (New England Biolabs, Ipswich, MA; 図75及び76)をEcoRI及びHindIII制限エンドヌクレアーゼ (Roche社)を製造者の取扱説明書に従って用いて消化した。消化したベクターをQIAquick PCR Purificationキットを用いてゲル精製した。DNA結紮反応を、消化したKudzu PCR産物と消化したpMAL-C4Xベクターとの比を5:1にし、T4 DNAリガーゼ(New England Biolabs社)を用いて製造者の取扱説明書に従って行った。結紮反応物から少量のサンプルを採取し、TOP10

50

化学的コンピテント細胞(Invitrogen Corp)中に形質転換した。形質転換体を、LA + 50 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ カルベニシリンのプレート上で選択した。

【0333】

コロニーを採取し、PuReTaq Ready-To-Go PCRビーズ(GE Healthcare,社 Piscataway, NJ)を製造者の取扱説明書に従って用いて、プライマーEL-957及びEL-966によるPCRを行うことにより、Kudzu遺伝子を含む形質転換体のスクリーニングを行った。次のPCR条件を用いた：95℃で2分間（1回目のサイクルのみ）、95℃で30秒間、50℃で30秒間、72℃で40秒間のサイクルを28回繰り返し、最終伸長を72℃で1分間行った。次に、PCR産物を2% E-ゲル(Invitrogen Corp)上で分析し、600 bpの断片を検索した。正しいサイズの挿入対を有するPCR産物を、プライマーEL-950, EL-951, EL-953, 及びEL-957を用いたDNAシーケンシングに供した。DNAシーケンシングにより、プラスミドpMAL-C4X Kudzu(図77~79)の構造を確認した。

【表30】

Table 15-1 プライマー配列

プライマー名	プライマー配列
EL-950	CGGTGAACTGAAAGGTGACGTCC (SEQ ID NO:108)
EL-951	GGACGTTAACGCTATTAACACCCTG (SEQ ID NO:109)
EL-953	CACATCGTCGATCAGCTCCAGC (SEQ ID NO:110)
EL-957	GGTCGTCAGACTGTTCGATGAAGCC (SEQ ID NO:111)
EL-959	GCTTATGAATTCTGTGCGACCTCTTCTCAATTTACTCAG (SEQ ID NO:112)
EL-960	GCTTATAAGCTTAGACATACATCAGCTGGTTAATCGGG (SEQ ID NO:113)
EL-966	CTCCTCCAGCAGGTTCTCACC (SEQ ID NO:114)

【0334】

プラスミドpMAL-C4X KudzuをOneShot BL21 (λ DE3)化学的コンピテント細胞(Invitrogen Corp)中に形質転換した。発現株形質転換体をLA + 50 mg/mlカルベニシリンのプレート上で選択した。

【0335】

<II. 結晶構造分析用のIspS変異体>

この実施例では、発現、精製、及び結晶化のための親和性標識されたイソプレニンターゼ(IspS)酵素を調製する方法について説明する。

【0336】

<株の構築>

pET200D-TOPOベクター(Invitrogen社)中に組み込むため、*P. alba*, *P. tremuloides*, and *P. trichocarpa*由来IspS酵素のPCR産物を、0.8% E-ゲル(Invitrogen)を製造者の取扱説明書に従って用いてゲル抽出して精製(Qiagen社)した。pET200構築のPCR反応は次のようにして行った。反応液の組成は、1 μl (テンプレート)-pET24a-*P. alba*, 5 μl 10X PfuUltra II Fusion緩衝液, 1 μl dNTP's (10 mM), 1 μl プライマー (50uM) プライマー F-(MCM219 または 218), 1 μl プライマー (50uM) プライマー R-(MCM182), 41 μl diH₂O、及び1 μl のStratagene 社製PfuUltra II Fusion DNA ポリメラーゼであった。サイクル条件は、Eppendorf Mastercyclerを用いて、95℃で1分間、95℃で1分間、55℃で20秒間、72℃で27秒間のサイクルを29回、次に72℃で3分間、その後4℃で冷却した。同様の反応を*P. tremuloides*, *P. trichocarpa*, 及びKudzuについても行った。精製した産品3 μl を、製造者の取扱説明書に従ってpET200D/TOPOベクター(Invitrogen)中に結紮した。反応物を室温

で5分間インキュベートし、6 μ l のトポイソメラーゼ混合物をE. coli Top 10 化学的コンピテント細胞 (Invitrogen) 中に製造者の取扱説明書に従って形質転換した。形質転換体をLB Kan50 上で選択し、37°C で一夜培養した。1 の構築体について5つのコロニーを選び出し、T7 Forward 及び MCM 182 プライマー (Table 15-2) を用い、PuReTaq Ready-To-Go PCR ビーズ (Amersham 社) を用いてスクリーニングした。正しいサイズの挿入体を有するクローンについて QIAPrep Spin Miniprep キット (Qiagen) を用いたプラスミドミニプレップを行い、次に T7 Forward 及び T7 Reverse プライマー (Quintara Biosciences 社) を用いたシーケンシングを行うことにより、さらに検証した。各 IspS 変異体 (下記及び配列/図 79~90 参照) から、完全なシーケンシングを行った 1 の構築体を選び出し、さらに分析した。1 μ l の各プラスミドを、BL21 (λ DE3) pLysS (Invitrogen) 中に製造者の取扱説明書に従って形質転換した。形質転換体を、Kan50 + Cm35 を含む LB 培地上で選択し、37°C で一夜培養した。得られた株から IspS 酵素変異体を発現させて精製し、結晶学的分析を行った。

【0337】

N-末端 6His-標識 IspS プラスミド、株の構築、及び精製方法は、実施例 11 に記載されている。

【表 3 1】

Table 15-2. プライマー

MCM219	caccatgcgttgtagcgtgtcca (SEQ ID NO: 114)
MCM182	gggcccggttaaaacttaactagactctgcagtttagcgttcaaaccggcagaa (SEQ ID NO: 115)
MCM218	caccatgcgtcgttctgcgaactac (SEQ ID NO: 116)

【表 3 2】

Table 15-3. プラスミド

P. alba pET24a	pET24a with “full length” IspS from P. alba
P. trichocharpa pET24a	pET24a with “full length” IspS from P. trichocharpa
P. tremuloides pET24a	pET24a with “full length” IspS from P. tremuloides
MBP-Kudzu	
pDu27	P. albaFL-pET200/Top 10
pDu30	P. albaTRC-pET200/Top10
pDu31	P. tremTRC-pET200/Top 10
pDu32	P. trichTRC-pET200/Top10
MD09-161	pET24a-P.alba FL C-Term (+) TEV, His tag/MCM331
MD09-163	pET24a-P.alba TRC (MEA) C-Term (+) TEV, His tag/MCM331

【表 3 3】

Table 15-4. 株

MBP-Kudzu	
MD08-99	BL21 DE3 pLys + pDu27
MD08-100	BL21 DE3 pLys + pDu30
MD08-102	BL21 DE3 pLys + pDu31
MD08-104	BL21 DE3 pLys + pDu32
MD09-165	BL21(DE3)pLysS, pET24a-P.alba FL C-Term (+) TEV, His tag
MD09-167	BL21(DE3) pLysS, pET24a-P.alba TRC (MEA) C-Term (+) TEV, His tag

【0338】

<III. TEV(タバコETCHINGウイルス (Tobacco Etch Virus))またはEK (エンテロキナーゼ)-標識酵素の消化>

<TEV切断(MD09-165及びMD09-167株由来IspS)>

MD09-165及びMD09-167株は実施例11に記載されている。消化を行うために、これらの酵素をNiチャージセファロース(GE Healthcare社)により精製し、1 mM DTTを含む50 mM HEPES, 50 mM NaCl, pH 7.4の緩衝液中で脱塩した。消化は、Eton Bioscience Inc社製TurboTEVプロテアーゼを用いて行った。精製した酵素10 µgについて1単位のTurboTEVを用いた。消化は40℃で一夜行った。サンプルをNi緩衝液で平衡にした別のNiカラムに通して、未切断酵素、標識、TurboTEVプロテアーゼ(これも標識されている)、及び不純物を除去した。Niカラム通過物と洗浄液を、SDS-PAGEゲル(NUPAGE, Invitrogen)及びDMAPP活性アッセイにより分析した。純粋な酵素を含むサンプルを貯留し、1 mM DTTを含む50 mM NaCl pH 7.4緩衝液中で脱塩し、-80℃で保管した。

10

【0339】

<EK切断 (MD08-102 及びMD08-104株由来IspS)>

消化を行うために、これらの酵素をNiチャージセファロース(GE Healthcare社)により精製し、1 mM DTTを含む50 mM HEPES, 50 mM NaCl, pH 7.4の緩衝液中で脱塩した。

【0340】

消化は、EKMax (El 80-02) (Invitrogen)により行い、20 µg の精製したタンパク質に対し1単位のEKMaxを用いて、4℃で一夜行った。過剰なエンテロキナーゼを除去するために、サンプルをEK Away樹脂 (Invitrogen)に通した。サンプルをNiチャージセファロース樹脂(Ni洗浄緩衝液で平衡化)に回分注入し、4℃で30分間、時々反転させながらインキュベートした。この操作により、未切断酵素、標識、及び不純物を除去した。Niカラム通過物と洗浄液を、SDS-PAGEゲル(4-12% NUPAGE, Invitrogen)及びDMAPP活性アッセイにより分析した。純粋な酵素を含むサンプルを貯留し、1 mM DTTを含む50 mM HEPES, 50 mM NaCl pH 7.4緩衝液中で脱塩し、-80℃で保管した。

20

【0341】

<IV. MBP-IspSの精製>

上記のようにして、MBP-Kudzuイソプレニンシンターゼを発現させるためのpMAL-C4X Kudzuを構築した。E. coliからのMBP-Kudzuイソプレニンシンターゼの産出は、15-Lスケールのバッチ培養で行った。

30

【0342】

<培地の組成(発酵培地1リットル当たり)>

K₂HPO₄ 7.5 g, MgSO₄ * 7H₂O 2 g, クエン酸一水和物2 g, クエン酸第二鉄アンモニウム0.3 g, 酵母エキス 0.5 g, 1000X Modified Trace Metal溶液 1 ml。

全ての成分をdiH₂O中に一度に投入して溶解させた。この溶液をオートクレーブで処理した。水酸化アンモニウム(30%)でpHを7.0に調整し、定容した。滅菌処理とpH調整後、グルコース10 g, チアミン* HCl 0.1 g, 及び 抗生物質を添加した。

【0343】

<1000X Modified Trace Metal溶液>

クエン酸* H₂O 40 g, MnSO₄ * H₂O 30 g, NaCl 10 g, FeSO₄ * 7H₂O 1 g, CoCl₂ * 6H₂O 1 g, ZnSO₄ * 7H₂O 1 g, CuSO₄ * 5H₂O 100 mg, H₃BO₃ 100 mg, NaMoO₄ * 2H₂O 100 mg。各成分を一度にdiH₂O中に投入し、HCl/NaOHでpHを3.0に調整し、定容した後、0.22ミクロンのフィルターで濾過滅菌した。

40

【0344】

発酵は、15-Lバイオリアクター中で、マルトース結合タンパク質 (MBP)-Kudzuイソプレニンシンターゼ融合分子を発現するpMAL-C4Xプラスミドを含むBL21 (DE3) E. coli細胞を用いて行った。この実施例では、所望の発酵条件であるpH 7.0及び30℃でイソプレニンシンターゼを産出させた。バイアル中で凍結させたE. coli株を解凍し、トリプトン-酵母エキス培地に植菌した。植菌後、550 nm(OD₅₅₀)で測定したODが1.0になるまで成長させ、120 mLを用いて15-Lバイオリアクターに植菌し、初期容積を9Lにした。

50

【0345】

イソプロピル- β -D-1- チオガラクトピラノシド (IPTG)を添加して所望の分子を発現させた。OD₅₅₀が10に達したとき、IPTGの濃度を1 mMにした。IPTGを添加してから3時間後に、所望の製品を含む細胞を集菌した。

【0346】

<MBP-IspSの精製>

培養物を10000 x gで15分間遠心分離した。ペレットを回収し、さらに精製するまで、-80 °Cで凍結させておいた。細胞をMBP-Bind 緩衝液(5% グリセロール, 20 mM Tris pH 7.4, 200 mM NaCl, 2 mM DTT, 1mg/ml リゾチーム)中に再懸濁させ、20000 psiのフレンチプレスで3回処理した。溶解物を100000 x gで1時間超遠心分離して、比較的透明な溶液を得た。遠心分離チューブの上部から、遠心分離チューブの底部のゼラチン状物質を舞い上げないようにして、上清をピペットで採取した。Superdex-200 26/60 カラム(GE healthcare 社)を用いて、上清をゲル濾過した。23°Cで流量が3 mL/分のMBP-Bind緩衝液によりカラムを展開した。各分画について、下記のようにしてDMAPP活性を評価した。活性な分画を貯留して、25 mLのアミロース樹脂(New England Biolabs)に通した。カラムを10カラム容量のMBP-Bind緩衝液で洗浄した後、10 mMマルトースを含むMBP-Bind緩衝液を2カラム容量用いてタンパク質を流出させ、純度>90%のMBP-IspSを得た。

【0347】

<V. DMAPPアッセイ>

次の反応混合液をDMAPPアッセイに用いた。25 μ L の溶解物混合物, 5 μ LのMgCl₂ (1 M), 5 μ Lの DMAPP (100mM), 及び 65 μ Lの100 mM Tris pH 8, 100 mM NaCl から成り、全容積が100 μ L。反応は、気密1.8 mL GCチューブ中で、30°Cにおいて15分間行った。100 μ Lの500 mM EDTA (pH 8)を添加して反応を停止させた。上記のようにして、イソプレン産出量をGC/MSにより測定した。

【0348】

<実施例 16>

<IspSの三次元構造>

X線回折分析に適した結晶を得るために、植物性イソプレニンシンターゼ(IspS)の7種の構築体を調製した。これらは、N-末端ヒスチジン標識マルトース結合タンパク質及びkudzu IspS (MBP-kudzu)を含む構築体、N-末端ヒスチジン標識を有する全長P. alba IspS(MD08-99)、最初の19のN-末端残基が除去されたP. alba IspS(MD08-100) (この構築体は精製後除去されるN-末端ヒスチジン標識を備えていた)であった。また、全長未標識P. alba IspS (strain RM11608-2)であった。ツインアルギニンモチーフの前に追加の残基を2つ有する切断P. alba IspS構築体を調製した(MD09-167)。N-末端ヒスチジン標識とN-末端切断の両者を備えるP. tricharpa IspSを調製した(MD08-104)。また、P. tremuloides由来のIspSから成り、N-末端ヒスチジン標識とN-末端切断を備える別の構築体を調製した(MD08-102)。種々のイソプレニンシンターゼを発現する株の構築方法は、上記に示した。

【0349】

各構築体を精製し、結晶化条件を検討するために、濃縮タンパク質溶液を調製した。各構築体をそれぞれ別個に精製し、下記のようにして検討した。全ての社内での結晶化スクリーニングは、懸垂液滴蒸気拡散法(hanging drop vapor diffusion method)を用いて行った。少なくとも、各構築体について次の市販のスクリーニング試薬で検討した： Hampton Research社 (Aliso Viejo, CA)製のCrystal Screen、及びQiagen社 (Valencia, CA)製のJCSG+ Suite。

【0350】

使用した精製MBP-kudzuは、次の市販のスクリーニング試薬を用いて行った： Hampton Research社のCrystal Screen、及びJCSG+ Suite。さらに、精製したMBP-kudzuをHauptman-Woodward Institute (Buffalo, NY)へ送り、高速スクリーニングを行うとともに、少なくとも1536種の条件を検討した。精製したMBP-kudzu融合体は殆どの条件で溶液から沈殿し、タンパク質の結晶は観察されなかった。

【0351】

結晶化スクリーニングに用いた次の構築体は MD08-99 (N-末端ヒスチジン標識を有する全長P. alba IspS)であった。MD08-99を精製し、ヒスチジン標識を除去した。MBP-kudzuについて、同じ3回のイニシャル結晶化スクリーニングを行った。Hampton Research Crystal Screen及びQiagen JCSG+ Suiteのそれぞれについて、複数のタンパク質濃度で検討した。いくつかのHampton Research Crystal Screenによるスクリーニング条件で、小さな針状結晶が認められた。結晶を更に改善するための検討には、IspS阻害剤イバンドロネート(ibandronate)ナトリウム(Sigma-Aldrich社, St Louis, MO)との共結晶化が含まれていた。pH、濃度、結晶化試薬を変化させて、さらに全部で288の結晶化条件を検討した。データ採取のために、9種の最もよい結晶を調整し、社内でRigaku RU200回転アノード線源及びR-Axis IV++により試験した。これらの結晶はX線の回折を生じず、また結晶塩ではなかった。

10

【0352】

P. alba IspSのN-末端の最初の19残基を除去してMD08-100構築体を調製した。この構築体は、精製後に除去されるN-末端ヒスチジン標識を有していた。社内での結晶化スクリーニングを、Hampton Research Crystal Screen 及びQiagen JCSG+ Suiteのそれぞれについて、複数のタンパク質濃度において行った。最初にヒットした結晶には、社内のX線源を用いたときに、X線回折における分解能が16 Åの六角板状結晶と、X線回折における分解能が5 Åの小ロッド状結晶とが含まれていた。結晶化を更に改善するために、いずれもIspS活性の阻害剤であるイバンドロネートナトリウム、またはピロホスフェートナトリウム(Sigma-Aldrich, St Louis, MO)と、MD08-100とを共結晶化させた。いずれの阻害剤でも、結晶及びX線回折は改善されなかった。pH、濃度、結晶化試薬を変化させて、さらに168の結晶化条件を検討した。可能性の高い21種のMD08-100結晶についてのX線回折のスクリーニングにより得られた最もよい分解能は5 Åであった。

20

【0353】

発酵により得られた未標識全長 P. alba IspS (RM11608-2株)を精製した。Hampton Research Crystal Screenを用いてイニシャルスクリーニングを行った結果、4種の条件下で結晶が認められた。4種の結晶全てについて、社内でX線回折試験を行った結果、3種は結晶塩であり、1種はX線回折が認められなかった。

【0354】

ツイン-アルギニンモチーフの前に追加の2残基を有する切断P. alba IspS構築体を調製した(MD09-167)。この構築体には、C-末端ヒスチジン標識が含まれており、結晶化の実験は、標識を切断または切断せずに行い、タンパク質濃度を変化させ、ピロホスフェートナトリウムを使用または使用せずに行った。イニシャル結晶化スクリーニングは、MBP-kudzuと同様にして行った。この構築体の結晶は、多くの条件下で認められた。528種のpH、沈殿剤、濃度、及び阻害剤の組み合わせにより条件を最適化した。最適化実験に基づき、15種のMD09-167結晶について、社内でX線回折のスクリーニングを行った。分解能を改善するために種々の結晶凍結条件を試した結果、回折限界が10 Åから6.5 Åに改善された。

30

【0355】

P. tricharpa IspSを含み、N-末端ヒスチジン標識及びN-末端切断の両者を備える新たな構築体 (MD08-104)を調製した。ヒスチジン標識を切断して精製したMD08-104を、Hampton Research Crystal Screen 及びQiagen JCSG+ suiteを用いて評価した。この構築体はP. alba IspS構築体よりも沈殿が激しかった。極少量の針状結晶が認められたが、いずれの結晶もX線回折に適していなかった。

40

【0356】

N-末端ヒスチジン標識及びN-末端切断を有し、P. tremuloides由来のIspSから成る別の構築体を調製した(MD08-102)。ヒスチジン標識切断または非切断の精製したMD08-102をHampton Research Crystal Screen及びQiagen JCSG+ Suiteを用い、タンパク質濃度を変化させて評価した。いくつかの条件下でロッド状及びプレート状の結晶が認められた。結晶化を改善するため、pH、濃度、結晶化試薬を変化させて、さらに120の条件を検討した。最

50

適化実験から、10種の結晶を社内で分析したところ、最初の最もよいX線回折は5 Åであった。結晶の凍結条件をさらに改良した結果、X線回折が3.3 Åのヒスチジン標識非切断の結晶を見出した。この結晶を、2 μLのタンパク質(10 mg/ml, with 30mM MgCl₂)に、2 μLの沈殿剤溶液 [10% (wt/vol) ポリエチレングリコール8000, 0.1 M HEPES, pH 7.5, 8%エチレングリコール]を混合し、500 μLの沈殿剤に対し平衡にすることにより成長させた。3週間後に、ロッド状結晶の集合体を得られた。この結晶は、正方晶空間群P43212に属し、格子定数はa = 154.2, b = 154.2, c = 142.7であった。

【0357】

社内でのX線回折データは、Rigaku RU200線源とR-Axis IV++検出器を用いて、窒素気流下において100Kで採取した。液体窒素中で結晶を急速冷凍する前に、結晶を10% (wt/vol) ポリエチレングリコール 8000, 0.1 M HEPES, pH 7.5, 及び25%エチレングリコールを含む溶液に通して、凍結防止処理した。データをMosflm (Leslie, A. (1998) J. of Appl. Crystallography 30, 1036-1040) を用いて積算し、SCALA (Collaborative Computational Project, N. (1994) Acta Crystallographica Section D 50, 760-763) を用いて測定した。得られたデータを、リモネンシンターゼのモノマー (Protein Data Bank ID 2ONH) (Berman, H., et al. (2007) Nucl. Acids Res. 35, D301-303) を開始モデルとして用い、MrBUMP (Keegan, R. M., and Winn, M. D. (2007) Acta Crystallographica Section D 63, 447-457; Vagin, A., and Teplyakov, A. (1997) J. of Appl. Crystallography 30, 1022-1025) を用いて、分子置換により位相を解析した。この結晶は非対称ユニットに1の二量体を含んでおり、溶媒含有量は66%であった。

10

20

【0358】

Stanford Synchrotron Radiation Laboratoryのビームライン11-1を用いて、この結晶の3.05 Åのデータセットを収集した。これらのデータも、Mosflm 及び SCALAにより解析した。収集したデータと精密化統計値をTable 16-1に示す。

【0359】

Refmac5 (Collaborative Computational Project, N. (1994) Acta Crystallographica Section D 50, 760-763) による精密化を、可視化プログラムCoot (Emsley, P., and Cowtan, K. (2004) Acta Crystallographica Section D 60, 2126-2132) を用いた反復マニュアル・リビルディングステップを利用して行った。精密化において、タンパク質の形状をMolprobity (Davis, I. W., et al. (2007) Nucl. Acids Res., gkm216)によりチェックした。

30

【0360】

ポブラIspSの折り畳み構造は、ボルニルジホスフェートシンターゼ(Whittington, D. A., et al. (2002) Proc. Natl Acad. Sci. USA 99, 15375-15380)、リモネンシンターゼ(Hyatt, D. C, et al. (2007) Proc. Natl Acad. Sci. USA 104, 5360-5365)、及びタバコ5-エピ-アリストロケンシンターゼ (Starks, C. M., et al. (1997) Science 277, 1815-1820)と同様である。この折り畳み構造は、2つのらせん状ドメインと、活性部位を含むC-末端ドメインと、N-末端ドメイン(図90及び91)とから成る。タンパク質座標をTable 16-7に示す。

【表 3 4】

Table 16-1. 収集したデータと精密化統計値

収集したデータ	
空間群	P4 ₃ 2 ₁ 2
格子定数	
a, b, c (Å)	154.2, 154.2, 142.7
α, β, γ, (°)	90.0, 90.0, 90.0
分解能 (Å)	37.8 – 3.05
R _{merge}	16.4 (72.9) ^a
<I/σI>	10.3 (2.6)
完全性 (%)	99.8 (100)
冗長性	7.3 (7.4)
精密化	
分解能 (Å)	37.8 – 3.05
測定反射数	248741
特有反射数	34201
R _{work}	21.1
R _{free}	27.1
rmsd 結合, (Å)	0.011
rmsd 角度, (°)	1.28
原子数	
タンパク質, イオン ^b	8331
水	18

10

20

【0361】

<フレキシブルループ>

イソプレニンターゼの三次元構造の解析から、活性部位を形成するいくつかの重要なループがフレキシブルであるという、ユニークで予想外の知見が得られた。この知見は、イソプレニンターゼの構造を、公知の他のテルペンシンターゼの構造と比較すれば直ちに理解できる(図94)。全体的に、この構造は二次構造と結合性ループのコンフォメーションにおいて、高度に保存されている。(このP.tremTRC-pET200構築体由来Poplar tremuloide s IspSの例では、番号付与方法は、IspSの最初の残基を1とし、標識を含む完全配列の最初の番号を35とした。)しかし、基質結合ポケットの大部分を形成する3つのセグメント、特に切断N-末端は、残基438-453 (Loop I) 及び残基 512-527 (Loop II) から成る2つのループとともに、枝分かれしているように見える (図95から97)。これは、構造解析に用いた酵素に基質が結合していないためと考えられる。

30

【0362】

例えばこの酵素とBdpSとの比較から、残基498-513及び573-587から成るループは同じ数の残基から成り、相同性を有するが、これらの領域のアミノ酸配列は同一ではないことを見出した。関連するテルペンシンターゼについてその構造を詳しく調べれば、そのセグメントが同様のフレキシビリティを示すことが見出されると予想される。これらの可変ループ領域に対応するテルペンシンターゼの残基を、Table 16-2に示す。

40

【表 3 5】

Table 16-2. テルペンシンターゼ中で可変ループに対応する残基

	Poplar IspS	LS	BdpS	TEAS
N-term I	Met 1	Met 57	Ile 54	Val 14
	Arg 2	Arg 58	Arg 55	Arg 15
	Arg 3	Arg 59	Arg 56	Pro 16
	Ser 4	Ser 60	Ser 57	Val 17
	Ala 5	Gly 61	Gly 58	Ala 18
	Asn 6	Asn 62	Asn 59	Asp 19
	Tyr 7	Tyr 63	Tyr 60	Phe 20
	Glu 8	Asn 64	Gln 61	Ser 21
	Pro 9	Pro 65	Pro 62	Pro 22
	Asn 10	Ser 66	Ala 63	Ser 23
	Ser 11	Arg 67	Leu 64	Leu 24
	Trp 12	Trp 68	Trp 65	Trp 25
	Asp 13	Asp 69	Asp 66	Gly 26
	Tyr 14	Val 70	Ser 67	Asp 27
	Asp 15	Asn 71	Asn 68	Gln 28
	Tyr 16	Phe 72	Tyr 69	Phe 29
N-term II	Leu 17	Ile 73	Ile 70	Leu 30
	Leu 18	Gln 74	Gln 71	Ser 31
	Ser 19	Ser 75	Ser 72	Phe 32
	Ser 20	Leu 76	Leu 73	Ser 34
	Asp 21	Leu 77	Asn 74	Ile 35
	Thr 22	Ser 78	Thr 75	Asp 36
	Asp 23	Asp 79	Pro 76	Asn 37
	Glu 24	Tyr 80	Tyr 77	Gln 38
	Ser 25	Lys 81	Thr 78	Val 39
	Ile 26	Glu 82	Glu 79	Ala 40
	Glu 27	Asp 83	Glu 80	Glu 41
	Val 28	Lys 84	Arg 81	Lys 42

Loop I	Leu 438	Leu 498	Leu 498	Thr 446
	Ala 439	Gly 499	Gly 499	Ala 447
	Ser 440	Thr 500	Thr 500	The 448
	Ala 441	Ser 501	Ser 502	Tyr 449
	Ser 442	Val 502	Tyr 503	Glu 450
	Ala 443	Glu 503	Phe 504	Val 451
	Glu 444	Glu 504	Glu 505	Glu 452
	Ile 445	Val 505	Leu 506	Lys 453
	Ala 446	Ser 506	Ala 507	Ser 454
	Arg 447	Arg 507	Arg 508	Arg 455
	Gly 448	Gly 508	Gly 509	Gly 456
	Glu 449	Asp 509	Asp 510	Gln 457
	Thr 450	Val 510	Val 511	Ile 458
	Ala 451	Pro 511	Pro 512	Ala 459
	Asn 452	Lys 512	Lys 513	Thr 460
	Ser 453	Ser 513	Thr 514	Gly 461
Loop II	Tyr 512	Tyr 576	Tyr 573	Tyr 520
				Ile 521
	His 513	His 577	Leu 574	His 522
	Asn 514	Asn 578	His 575	Asn 523
	Gly 515	Gly 579	Gly 576	Leu 524
	Asp 516	Asp 580	Asp 577	Asp 525
	Ala 517	Gly 581	Gly 578	Gly 526
	His 518	His 582	Phe 579	Tyr 527
	Thr 519	Gly 583	Gly 580	The 528
	Ser 520	Thr 584	Val 581	His 529
	Pro 521	Gln 585	Gln 582	Pro 530
	Asp 522	His 585	His 583	Glu 531
	Glu 523	Pro 586	Ser 584	Lys 532
	Leu 524	Ile 587	Lys 585	Val 533
	Thr 525	Ile 588	Thr 586	Lue 534
	Arg 526	His 589	Tyr 587	Lys 535

10

20

30

40

50

この重要な知見は、改良されたイソプレンスインターゼの組換えに、直ちに利用できる。フレキシビリティを利用して、これらのセグメントを構成するアミノ酸を置換して基質が結合するとき酵素に生じる変形を促進し、さらに、DMAPPをイソプレンに転換する際に電子移動させるために生じ、酵素脱リン酸化中に生じると考えられる様々な速度論的段階における酵素の再配置を可能にして、酵素の性能を向上させることができる。

【0364】

この構造により、これらのループは少なくとも2つのコンフォメーションを取るという新たな知見が得られる。すなわち、複合化していないイソプレンスインターゼに見られるような基質が無いときの「オープン」型と、基質が結合したときの「クローズド」型、または活性型の2つのコンフォメーションである。従って、活性型のときループと接触する、Table 16-3に示す残基を修飾することも有効と考えられる。

【表36】

Table 16-3. フレキシブルなエレメントの5 Å 以内にある残基

	<i>P. trem</i> IspS	1N1B	2ONG	5EAS ^a
N-term 近傍	L17, L18, S19, S20, S239, R243, F253, A254, R255, D256, R257, I259, E260, D293, Y295, D296, V297, Y298, G299, T300, E303, Y325, I374, Y375, elements of loop I, elements of loop II, V529, L530, T534	70I, 71Q, 72S, 73L, 298S, 302S, 312F, 313V, 314R, 315D, 316R, 318V, 319E, 352D, 354Y, 355D, 356V, 357Y, 358G, 359T, 362E, 384Y, 433Y, 434I, elements of loop I, elements of loop II, 589I, 590A, 594F	I73, Q74, S75, L76, F299, R303, F313, A314, R315, A316, R317, V319, E320, D353, Y355, D356, V357, Y358, G359, T360, E363, Y385, I434, Y435, elements of loop I, elements of loop II, M590, T591, F595	I30, S31, F32, S33, S248, K252, Y262, A263, R264, D265, R266, V268, F269, D302, F304, D305, A306, Y307, G308, T309, F312, Y334, I383, I384, elements of loop I, elements of loop II, I538, I538, V543
Loop I 近傍	Elements of N-term, D293, Y295, V297, E370, A371, W373, I374, S378, T379, P380, F382, Y385, I386, R433, L434, C435, N436, D437, V454, S455, C456, Y457, M458, T469, V472, I476, Y512, elements of loop II	Elements of N-term, 352D, 354Y, 356V, 429E, 430A, 432W, 433Y, 437Y, 438I, 439P, 441L, 444Y, 445L, 493R, 494L, 495P, 496D, 497D, 514I, 515Q, 516C, 517Y, 518M, 529V, 532V, 536I, 572Y, elements of loop II	Elements of N-term, D353, Y355, V357, E430, A431, W433, I434, I438, K439, P440, I442, Y445, L446, R493, L494, A495, D496, D497, L514, Q515, C516, Y517, M518, R529, V532, I536, Y573, elements of loop II	Elements of N-term, D304, F304, A306, E379, S380, W382, F383, Y387, T388, P389, V391, Y394, L395, R441, V442, I443, D444, D445, I462, F463, C464, C465, M466, M477, F480, A484, Y520, elements of loop II
Loop II 近傍	Elements of N-terminus, E187, L188, R255, R257, F270, E271, Q273, Y274, F285, V288, A439, S440, S442, S508, H509, C510, T511, Y512, R528, V529, L530, S531, V532	Elements of N-terminus, 246D, 247L, 314R, 316R, 329E, 330S, 332F, 333W, 344I, 348I, 499G, 500T, 503Y, 568A, 569Q, 570F, 571I, 572Y, 588H, 589I, 590A, 591G, 592I,	Elements of N-terminus, D247, I248, R315, R317, E330, P331, Q333, H334, N345, I347, G499, T500, V502, A569, Q570, L571, M572, Y573, Q589, M590, T591, R592, T593	Elements of N-terminus, E195, Q196, R264, R266, I279, E280, Q282, Y283, I294, I297, A447, T448, E450, V516, E517, V518, T519, Y520, I537, I538, I539, N540, L541

【0365】

<植物性イソプレンスインターゼを改良するための部位の選定>

植物性イソプレンスインターゼは、テルペンシンターゼと相同であると予想される。次の3種の相同性テルペンシンターゼの三次元構造は公知である：ボルニル・ジホスフェート・シンターゼ (*Salvia officinalis* bornyl diphosphate synthase) (BdpS; pdb entry 1N1B), メンタ・スピカタ・リモネン・シンターゼ (*Mentha spicata* limonene synthase) (LS; pdb entry 2ONG), 及びタバコ5-エピ-アリストロケン・シンターゼ (*tobacco* 5-epi-aristolochene synthase) (TEAS; pdb entry 5EAS)。これらの酵素の相同性は33%に過ぎないが、三次構造は保存されている。Table 16-4に配列同一性を示し、Table 16-5に各構造間の構造相同性を示す。さらに、これら3種の酵素の中間複合体の構造から、三次折り畳み構造だけでなく、これらの酵素の活性部位の詳細な相互作用も高度に保存されていることが示された。

【表 3 7】

Table 16-4. テルペンシクラーゼの相同性パーセント

	<i>P. trem</i> IspS	1N1B	2ONG	5EAS ^c
<i>P. alba</i> IspS ^a	98.6	40.7	41.3	33.2
<i>P. trem</i> IspS ^b		41.0	41.4	33.2
1N1B ^c			51.4	33.8
2ONG ^d				33.3

^a Polar alba イソプレニンターゼ^b Polar tremuloides イソプレニンターゼ^c ボルニル・ジホスフェート・シンターゼ^d リモネンシンターゼ^e 5-エピ-アリストロケン・シンターゼ

【表 3 8】

Table 16-5. テルペンシンターゼの構造アライメント

	1N1B ^b	2ONG ^c	5EAS ^d
<i>P. trem</i> IspS ^a	1.40 (465) ^e	1.29 (468)	1.62 (458)
1N1B		1.27 (520)	1.97 (476)
2ONG			1.83 (477)

^a Polar tremuloides イソプレニンターゼ^b ボルニル・ジホスフェート・シンターゼ^c リモネンシンターゼ^d 5-エピ-アリストロケン・シンターゼ^e Ca原子のAで表す標準偏差, 括弧内はアライメントさせた残基数

【0 3 6 6】

このP.tremTRC-pET200構築体由来のPoplar tremuloides IspSの例では、番号付与方法は、IspSの最初の残基を1とし、標識を含む完全配列の最初の番号を35とした。

【0 3 6 7】

BdpS構造の活性部位と、poplar IspS構造の活性部位との比較から、金属イオン結合及びホスフェート認識に関与する活性部位が保存されていることが示された。特に、poplar IspSのArg 255, Asp 292, Asp 296, Glu 370, Arg 433 及びAsn 436は、BdpS中の同等の残基とオーバーラップすることが認められた。また、BdpSの中間体のポジショニングをpoplar IspS構造と比較した。これにより、類似する結合部位と、ジメチルアリルピロホスフェートがpoplar IspS酵素に結合して反応するために必要な接近方向を特定することが

できた。

【0368】

poplar IspSの構造に基づき、性能が改良されたIspS酵素変異体を産出するための突然変異誘発の対象としての、poplar IspS中の部位を特定した。簡潔にいうと、金属結合、ジホスフェート認識、DMAPP鎖結合の相互作用、および／または活性部位へのアプローチを変化させ得る、IspS中の部位を選択した。

【0369】

<I. ジホスフェート/金属結合部位>

金属結合およびジホスフェート結合側鎖の近傍にあるpoplar IspSのアミノ酸残基の側鎖を特定した。このような残基には、Asp 293, Tyr 385, Ser 392, 及びAsp 437が含まれていた。これらの部位を組み換えることにより、酵素活性が向上すると考えられる。

10

【0370】

<II. 基質接近ループ>

poplar IspSの基質接近ループは、BdpS構造とは異なる位置にある。BdpS構造では、複数の残基が活性部位の上でカーブを描いている。poplar IspS構造に基質が結合したとき、同様の構造になると考えられる。このため、これらの残基440-453 及び512-524を含め、これらのループ中の残基はpoplar IspSの活性を変化させる位置にあると考えられる。poplar IspS酵素の場合、残基440-453の配列はSASAEIARGETANSで、残基512-524の配列はYHNGDAHTSPDELである。

20

【0371】

<III. イソプレレン結合部位>

BdpSの複合体、及び反応生成物のボルニルジホスフェート(PDB entry 1N24)を用いて、タンパク質組換えにより基質特異性および／または反応速度(基質及び生成物の取り込み及び放出速度の変化)の調節に使用可能なpoplar IspS構造中の残基を特定した。このような残基には、Ser 261, Trp 264, Phe 285, Thr 289, Ser 393, Ser 394, Phe 432, 及びTry 512が含まれていた。

【表 3 9】

Table 16-6. 突然変異誘発対象部位

	Poplar IspS
DPP/ 金属結合部位	Asp 293
	Tyr 385
	Ser 392
	Asp 437
基質接近ループ I	Ser 440
	Ala 441
	Ser 442
	Ala 443
	Glu 444
	Ile 445
	Ala 446
	Arg 447
	Gly 448
	Glu 449
	Thr 450
	Ala 451
	Asn 452
	Ser 453
基質接近ループ II	Tyr 512
	His 513
	Asn 514
	Gly 515
	Asp 516
	Ala 517
	His 518
	Thr 519
	Ser 520
	Pro 521
	Asp 522
	Glu 523
	Leu 524
イソプレニル結合部位	Ser 261
	Trp 264
	Phe 285
	Thr 289
	Ser 393
	Ser 394
	Phe 432
	Tyr 512

10

20

30

40

【表 4 0】

Table 16-7. *P. tremuloides* IspS のタンパク質座標

```

HEADER ---- XX-XXX-XX xxxx
COMPND ---
REMARK 3
REMARK 3 REFINEMENT.
REMARK 3 PROGRAM : REFMAC 5.5.0088
REMARK 3 AUTHORS : MURSHUDOV,VAGIN,DODSON 10
REMARK 3
REMARK 3 REFINEMENT TARGET : MAXIMUM LIKELIHOOD
REMARK 3
REMARK 3 DATA USED IN REFINEMENT.
REMARK 3 RESOLUTION RANGE HIGH (ANGSTROMS) : 3.05
REMARK 3 RESOLUTION RANGE LOW (ANGSTROMS) : 110.17
REMARK 3 DATA CUTOFF (SIGMA(F)) : NONE
REMARK 3 COMPLETENESS FOR RANGE (%) : 99.67
REMARK 3 NUMBER OF REFLECTIONS : 32446
REMARK 3
REMARK 3 FIT TO DATA USED IN REFINEMENT.
REMARK 3 CROSS-VALIDATION METHOD : THROUGHOUT
REMARK 3 FREE R VALUE TEST SET SELECTION : RANDOM 20
REMARK 3 R VALUE (WORKING + TEST SET) : .21396
REMARK 3 R VALUE (WORKING SET) : .21092
REMARK 3 FREE R VALUE : .27112
REMARK 3 FREE R VALUE TEST SET SIZE (%) : 5.1
REMARK 3 FREE R VALUE TEST SET COUNT : 1727
REMARK 3
REMARK 3 FIT IN THE HIGHEST RESOLUTION BIN.
REMARK 3 TOTAL NUMBER OF BINS USED : 20
REMARK 3 BIN RESOLUTION RANGE HIGH : 3.050
REMARK 3 BIN RESOLUTION RANGE LOW : 3.129
REMARK 3 REFLECTION IN BIN (WORKING SET) : 2359
REMARK 3 BIN COMPLETENESS (WORKING+TEST) (%) : 100.00
REMARK 3 BIN R VALUE (WORKING SET) : .288 30
REMARK 3 BIN FREE R VALUE SET COUNT : 127
REMARK 3 BIN FREE R VALUE : .352
REMARK 3
REMARK 3 NUMBER OF NON-HYDROGEN ATOMS USED IN REFINEMENT.
REMARK 3 ALL ATOMS : 8349
REMARK 3
REMARK 3 B VALUES.
REMARK 3 FROM WILSON PLOT (A**2) : NULL
REMARK 3 MEAN B VALUE (OVERALL, A**2) : 24.592
REMARK 3 OVERALL ANISOTROPIC B VALUE.
REMARK 3 B11 (A**2) : .41
REMARK 3 B22 (A**2) : .41 40
REMARK 3 B33 (A**2) : -.81
REMARK 3 B12 (A**2) : .00
REMARK 3 B13 (A**2) : .00
REMARK 3 B23 (A**2) : .00
REMARK 3
REMARK 3 ESTIMATED OVERALL COORDINATE ERROR.
REMARK 3 ESU BASED ON R VALUE (A): NULL
REMARK 3 ESU BASED ON FREE R VALUE (A): .427
REMARK 3 ESU BASED ON MAXIMUM LIKELIHOOD (A): .327
REMARK 3 ESU FOR B VALUES BASED ON MAXIMUM LIKELIHOOD (A**2): 39.836

```

REMARK 3
REMARK 3 CORRELATION COEFFICIENTS.
REMARK 3 CORRELATION COEFFICIENT FO-FC : .916
REMARK 3 CORRELATION COEFFICIENT FO-FC FREE : .868
REMARK 3
REMARK 3 RMS DEVIATIONS FROM IDEAL VALUES COUNT RMS WEIGHT
REMARK 3 BOND LENGTHS REFINED ATOMS (A): 8495 ; .011 ; .022
REMARK 3 BOND LENGTHS OTHERS (A): 5804 ; .001 ; .020
REMARK 3 BOND ANGLES REFINED ATOMS (DEGREES): 11476 ; 1.279 ; 1.953
REMARK 3 BOND ANGLES OTHERS (DEGREES): 14093 ; .882 ; 3.000
REMARK 3 TORSION ANGLES, PERIOD 1 (DEGREES): 1020 ; 7.002 ; 5.000
REMARK 3 TORSION ANGLES, PERIOD 2 (DEGREES): 435 ; 35.412 ; 24.299 10
REMARK 3 TORSION ANGLES, PERIOD 3 (DEGREES): 1525 ; 18.250 ; 15.000
REMARK 3 TORSION ANGLES, PERIOD 4 (DEGREES): 58 ; 16.811 ; 15.000
REMARK 3 CHIRAL-CENTER RESTRAINTS (A**3): 1266 ; .070 ; .200
REMARK 3 GENERAL PLANES REFINED ATOMS (A): 9416 ; .005 ; .020
REMARK 3 GENERAL PLANES OTHERS (A): 1780 ; .001 ; .020
REMARK 3
REMARK 3 ISOTROPIC THERMAL FACTOR RESTRAINTS. COUNT RMS WEIGHT
REMARK 3 MAIN-CHAIN BOND REFINED ATOMS (A**2): 5104 ; .514 ; 1.500
REMARK 3 MAIN-CHAIN BOND OTHER ATOMS (A**2): 2068 ; .059 ; 1.500
REMARK 3 MAIN-CHAIN ANGLE REFINED ATOMS (A**2): 8204 ; 1.000 ; 2.000
REMARK 3 SIDE-CHAIN BOND REFINED ATOMS (A**2): 3391 ; 1.218 ; 3.000
REMARK 3 SIDE-CHAIN ANGLE REFINED ATOMS (A**2): 3272 ; 2.157 ; 4.500 20
REMARK 3
REMARK 3 NCS RESTRAINTS STATISTICS
REMARK 3 NUMBER OF DIFFERENT NCS GROUPS : 1
REMARK 3
REMARK 3 NCS GROUP NUMBER : 1
REMARK 3 CHAIN NAMES : A B
REMARK 3 NUMBER OF COMPONENTS NCS GROUP : 1
REMARK 3 COMPONENT C SSSEQI TO C SSSEQI CODE
REMARK 3 1 A 17 A 541 6
REMARK 3 1 B 17 B 541 6
REMARK 3 GROUP CHAIN COUNT RMS WEIGHT
REMARK 3 LOOSE POSITIONAL 1 1 (A): 7038 ; .37 ; 5.00
REMARK 3 LOOSE THERMAL 1 1 (A**2): 7038 ; 1.09 ; 10.00 30
REMARK 3
REMARK 3 TWIN DETAILS
REMARK 3 NUMBER OF TWIN DOMAINS : NULL
REMARK 3
REMARK 3
REMARK 3 TLS DETAILS
REMARK 3 NUMBER OF TLS GROUPS : 8
REMARK 3 ATOM RECORD CONTAINS RESIDUAL B FACTORS ONLY
REMARK 3
REMARK 3 TLS GROUP : 1
REMARK 3 NUMBER OF COMPONENTS GROUP : 1
REMARK 3 COMPONENTS C SSSEQI TO C SSSEQI
REMARK 3 RESIDUE RANGE : A 17 A 219 40
REMARK 3 ORIGIN FOR THE GROUP (A): -64.7667 37.6643 -.0896
REMARK 3 T TENSOR
REMARK 3 T11: .0648 T22: .0357
REMARK 3 T33: .0787 T12: .0200
REMARK 3 T13: .0129 T23: -.0089
REMARK 3 L TENSOR
REMARK 3 L11: 3.7204 L22: 1.5111
REMARK 3 L33: 2.6701 L12: .5715
REMARK 3 L13: .6692 L23: -.9699
REMARK 3 S TENSOR

REMARK 3 S11: .0562 S12: .0478 S13: -.1976
 REMARK 3 S21: -.1702 S22: -.0055 S23: .1376
 REMARK 3 S31: .0900 S32: -.2188 S33: -.0507
 REMARK 3
 REMARK 3 TLS GROUP : 2
 REMARK 3 NUMBER OF COMPONENTS GROUP : 1
 REMARK 3 COMPONENTS C SSSEQI TO C SSSEQI
 REMARK 3 RESIDUE RANGE : A 220 A 287
 REMARK 3 ORIGIN FOR THE GROUP (A): -59.5787 8.4529 -.7693
 REMARK 3 T TENSOR
 REMARK 3 T11: .1615 T22: .0645
 REMARK 3 T33: .1539 T12: -.0314
 REMARK 3 T13: -.0461 T23: .0198
 REMARK 3 L TENSOR
 REMARK 3 L11: 2.4192 L22: 4.6709
 REMARK 3 L33: .7709 L12: -3.2943
 REMARK 3 L13: -.1814 L23: -.0705
 REMARK 3 S TENSOR
 REMARK 3 S11: .0055 S12: -.0699 S13: -.2073
 REMARK 3 S21: -.1805 S22: .0996 S23: .3781
 REMARK 3 S31: .2596 S32: .0887 S33: -.1051
 REMARK 3
 REMARK 3 TLS GROUP : 3
 REMARK 3 NUMBER OF COMPONENTS GROUP : 1
 REMARK 3 COMPONENTS C SSSEQI TO C SSSEQI
 REMARK 3 RESIDUE RANGE : A 288 A 374
 REMARK 3 ORIGIN FOR THE GROUP (A): -40.1866 1.6932 .5805
 REMARK 3 T TENSOR
 REMARK 3 T11: .1149 T22: .1003
 REMARK 3 T33: .1629 T12: .0153
 REMARK 3 T13: .0224 T23: .0164
 REMARK 3 L TENSOR
 REMARK 3 L11: .2271 L22: .7399
 REMARK 3 L33: 4.8529 L12: .3413
 REMARK 3 L13: .4755 L23: -.1746
 REMARK 3 S TENSOR
 REMARK 3 S11: -.0449 S12: -.0288 S13: -.1131
 REMARK 3 S21: -.1346 S22: -.0665 S23: -.2749
 REMARK 3 S31: -.0040 S32: .1558 S33: .1114
 REMARK 3
 REMARK 3 TLS GROUP : 4
 REMARK 3 NUMBER OF COMPONENTS GROUP : 1
 REMARK 3 COMPONENTS C SSSEQI TO C SSSEQI
 REMARK 3 RESIDUE RANGE : A 375 A 541
 REMARK 3 ORIGIN FOR THE GROUP (A): -47.2220 21.5399 6.9217
 REMARK 3 T TENSOR
 REMARK 3 T11: .1551 T22: .1194
 REMARK 3 T33: .1485 T12: -.0666
 REMARK 3 T13: .0275 T23: .0272
 REMARK 3 L TENSOR
 REMARK 3 L11: 2.2352 L22: 2.1698
 REMARK 3 L33: 2.3370 L12: -.4501
 REMARK 3 L13: 2.2662 L23: -.1852
 REMARK 3 S TENSOR
 REMARK 3 S11: .0233 S12: -.3041 S13: -.0323
 REMARK 3 S21: .3375 S22: .0236 S23: .0121
 REMARK 3 S31: .0592 S32: -.2979 S33: -.0469
 REMARK 3
 REMARK 3 TLS GROUP : 5
 REMARK 3 NUMBER OF COMPONENTS GROUP : 1

REMARK 3 COMPONENTS C SSSEQI TO C SSSEQI
 REMARK 3 RESIDUE RANGE: B 17 B 219
 REMARK 3 ORIGIN FOR THE GROUP (A): -73.9834 -39.9016 -18.5783
 REMARK 3 T TENSOR
 REMARK 3 T11: .0658 T22: .1153
 REMARK 3 T33: .1251 T12: -.0621
 REMARK 3 T13: -.0164 T23: -.0098
 REMARK 3 L TENSOR
 REMARK 3 L11: 4.6230 L22: 1.7260
 REMARK 3 L33: 3.8816 L12: -.4202
 REMARK 3 L13: -1.8646 L23: -.9046
 REMARK 3 S TENSOR
 REMARK 3 S11: -.0685 S12: .0375 S13: -.0003
 REMARK 3 S21: .1931 S22: .0510 S23: -.0097
 REMARK 3 S31: .0317 S32: -.2047 S33: .0175
 REMARK 3
 REMARK 3 TLS GROUP: 6
 REMARK 3 NUMBER OF COMPONENTS GROUP: 1
 REMARK 3 COMPONENTS C SSSEQI TO C SSSEQI
 REMARK 3 RESIDUE RANGE: B 220 B 287
 REMARK 3 ORIGIN FOR THE GROUP (A): -62.1586 -12.7634 -18.1912
 REMARK 3 T TENSOR
 REMARK 3 T11: .1825 T22: .0804
 REMARK 3 T33: .1512 T12: .0549
 REMARK 3 T13: .0773 T23: .0208
 REMARK 3 L TENSOR
 REMARK 3 L11: 5.4421 L22: 4.0606
 REMARK 3 L33: 1.5369 L12: 4.6706
 REMARK 3 L13: -2.0058 L23: -1.5537
 REMARK 3 S TENSOR
 REMARK 3 S11: .1622 S12: .0431 S13: .3257
 REMARK 3 S21: .1755 S22: .0292 S23: .2977
 REMARK 3 S31: -.1910 S32: -.0506 S33: -.1914
 REMARK 3
 REMARK 3 TLS GROUP: 7
 REMARK 3 NUMBER OF COMPONENTS GROUP: 1
 REMARK 3 COMPONENTS C SSSEQI TO C SSSEQI
 REMARK 3 RESIDUE RANGE: B 288 B 374
 REMARK 3 ORIGIN FOR THE GROUP (A): -41.6930 -10.8250 -19.6636
 REMARK 3 T TENSOR
 REMARK 3 T11: .1424 T22: .0604
 REMARK 3 T33: .1153 T12: .0184
 REMARK 3 T13: .0146 T23: .0276
 REMARK 3 L TENSOR
 REMARK 3 L11: .6426 L22: .8163
 REMARK 3 L33: 2.3437 L12: -.1831
 REMARK 3 L13: -.5246 L23: .4917
 REMARK 3 S TENSOR
 REMARK 3 S11: .0592 S12: -.0206 S13: .0071
 REMARK 3 S21: .0906 S22: -.0229 S23: -.1585
 REMARK 3 S31: -.0355 S32: .0262 S33: -.0363
 REMARK 3
 REMARK 3 TLS GROUP: 8
 REMARK 3 NUMBER OF COMPONENTS GROUP: 1
 REMARK 3 COMPONENTS C SSSEQI TO C SSSEQI
 REMARK 3 RESIDUE RANGE: B 375 B 541
 REMARK 3 ORIGIN FOR THE GROUP (A): -53.4886 -28.3212 -26.0670
 REMARK 3 T TENSOR
 REMARK 3 T11: .1107 T22: .1220
 REMARK 3 T33: .1514 T12: .0692

10

20

30

40

REMARK 3 T13: -.0073 T23: .0518
 REMARK 3 L TENSOR
 REMARK 3 L11: 2.6766 L22: 1.8433
 REMARK 3 L33: 2.6389 L12: .1130
 REMARK 3 L13: -2.4696 L23: .6986
 REMARK 3 S TENSOR
 REMARK 3 S11: .1115 S12: .3882 S13: .0569
 REMARK 3 S21: -.0725 S22: -.0724 S23: .1450
 REMARK 3 S31: -.1453 S32: -.4044 S33: -.0392
 REMARK 3
 REMARK 3
 REMARK 3 BULK SOLVENT MODELLING. 10
 REMARK 3 METHOD USED : MASK
 REMARK 3 PARAMETERS FOR MASK CALCULATION
 REMARK 3 VDW PROBE RADIUS : 1.40
 REMARK 3 ION PROBE RADIUS : .80
 REMARK 3 SHRINKAGE RADIUS : .80
 REMARK 3
 REMARK 3 OTHER REFINEMENT REMARKS:
 REMARK 3 HYDROGENS HAVE BEEN ADDED IN THE RIDING POSITIONS
 REMARK 3 U VALUES : RESIDUAL ONLY
 REMARK 3
 CISPEP 1 ALA A 446 ARG A 447 .00
 CISPEP 2 GLY A 515 ASP A 516 .00
 CISPEP 3 THR B 22 ASP B 23 .00 20
 CISPEP 4 ALA B 446 ARG B 447 .00
 CISPEP 5 GLY B 515 ASP B 516 .00
 CRYST1 155.800 155.800 143.690 90.00 90.00 90.00 P 43 21 2
 SCALE1 .006418 .000000 .000000 .000000
 SCALE2 .000000 .006418 .000000 .000000
 SCALE3 .000000 .000000 .006959 .000000
 ATOM 1 N LEU A 17 -63.930 24.416 -19.202 1.00 30.90 N
 ATOM 2 CA LEU A 17 -64.132 23.019 -19.731 1.00 31.43 C
 ATOM 4 CB LEU A 17 -63.308 22.800 -21.021 1.00 31.35 C
 ATOM 7 CG LEU A 17 -64.002 23.016 -22.386 1.00 31.95 C
 ATOM 9 CD1 LEU A 17 -62.989 23.068 -23.550 1.00 31.88 C
 ATOM 13 CD2 LEU A 17 -65.052 21.915 -22.676 1.00 31.95 C 30
 ATOM 17 C LEU A 17 -63.783 21.952 -18.660 1.00 31.39 C
 ATOM 18 O LEU A 17 -63.142 22.291 -17.651 1.00 31.61 O
 ATOM 22 N LEU A 18 -64.216 20.693 -18.877 1.00 31.11 N
 ATOM 23 CA LEU A 18 -63.986 19.529 -17.957 1.00 30.78 C
 ATOM 25 CB LEU A 18 -62.503 19.072 -17.935 1.00 30.97 C
 ATOM 28 CG LEU A 18 -61.303 19.949 -17.496 1.00 31.10 C
 ATOM 30 CD1 LEU A 18 -61.406 20.430 -16.064 1.00 30.71 C
 ATOM 34 CD2 LEU A 18 -59.977 19.173 -17.703 1.00 31.87 C
 ATOM 38 C LEU A 18 -64.531 19.665 -16.522 1.00 30.38 C
 ATOM 39 O LEU A 18 -64.837 18.667 -15.883 1.00 29.86 O
 ATOM 41 N SER A 19 -64.587 20.900 -16.023 1.00 30.45 N
 ATOM 42 CA SER A 19 -65.335 21.276 -14.815 1.00 30.37 C
 ATOM 44 CB SER A 19 -64.604 22.417 -14.026 1.00 30.02 C 40
 ATOM 47 OG SER A 19 -64.881 23.741 -14.489 1.00 28.00 O
 ATOM 49 C SER A 19 -66.784 21.654 -15.218 1.00 31.03 C
 ATOM 50 O SER A 19 -67.666 21.711 -14.367 1.00 30.95 O
 ATOM 52 N SER A 20 -67.023 21.880 -16.519 1.00 31.85 N
 ATOM 53 CA SER A 20 -68.355 22.247 -17.051 1.00 32.37 C
 ATOM 55 CB SER A 20 -68.291 22.507 -18.579 1.00 32.39 C
 ATOM 58 OG SER A 20 -67.387 23.542 -18.931 1.00 31.77 O
 ATOM 60 C SER A 20 -69.357 21.124 -16.744 1.00 33.04 C
 ATOM 61 O SER A 20 -69.076 20.254 -15.922 1.00 33.08 O
 ATOM 63 N ASP A 21 -70.522 21.136 -17.393 1.00 33.88 N

ATOM	64	CA	ASP	A	21	-71.512	20.069	-17.206	1.00	34.48	C
ATOM	66	CB	ASP	A	21	-72.907	20.655	-17.127	1.00	34.59	C
ATOM	69	CG	ASP	A	21	-73.022	21.661	-16.006	1.00	35.54	C
ATOM	70	OD1	ASP	A	21	-72.041	21.836	-15.251	1.00	35.31	O
ATOM	71	OD2	ASP	A	21	-74.082	22.289	-15.870	1.00	38.72	O
ATOM	72	C	ASP	A	21	-71.409	18.975	-18.260	1.00	34.94	C
ATOM	73	O	ASP	A	21	-72.134	18.947	-19.269	1.00	34.58	O
ATOM	75	N	THR	A	22	-70.457	18.086	-17.989	1.00	35.66	N
ATOM	76	CA	THR	A	22	-70.340	16.799	-18.657	1.00	36.27	C
ATOM	78	CB	THR	A	22	-68.895	16.576	-19.168	1.00	36.30	C
ATOM	80	OG1	THR	A	22	-67.968	17.278	-18.322	1.00	36.04	O
ATOM	82	CG2	THR	A	22	-68.755	17.088	-20.604	1.00	36.11	C
ATOM	86	C	THR	A	22	-70.792	15.714	-17.648	1.00	36.83	C
ATOM	87	O	THR	A	22	-69.968	15.022	-17.035	1.00	37.05	O
ATOM	89	N	ASP	A	23	-72.121	15.599	-17.494	1.00	37.27	N
ATOM	90	CA	ASP	A	23	-72.790	14.802	-16.441	1.00	37.25	C
ATOM	92	CB	ASP	A	23	-72.962	15.659	-15.167	1.00	37.17	C
ATOM	95	CG	ASP	A	23	-71.625	16.081	-14.549	1.00	37.74	C
ATOM	96	OD1	ASP	A	23	-70.714	15.241	-14.436	1.00	38.88	O
ATOM	97	OD2	ASP	A	23	-71.472	17.256	-14.164	1.00	38.91	O
ATOM	98	C	ASP	A	23	-74.172	14.351	-16.956	1.00	37.18	C
ATOM	99	O	ASP	A	23	-75.137	15.112	-16.846	1.00	37.10	O
ATOM	101	N	GLU	A	24	-74.280	13.134	-17.501	1.00	37.23	N
ATOM	102	CA	GLU	A	24	-75.406	12.815	-18.410	1.00	37.58	C
ATOM	104	CB	GLU	A	24	-74.941	13.007	-19.865	1.00	37.77	C
ATOM	107	CG	GLU	A	24	-74.424	14.417	-20.239	1.00	37.98	C
ATOM	110	CD	GLU	A	24	-74.121	14.556	-21.746	1.00	38.35	C
ATOM	111	OE1	GLU	A	24	-74.284	13.564	-22.503	1.00	38.12	O
ATOM	112	OE2	GLU	A	24	-73.721	15.661	-22.174	1.00	38.18	O
ATOM	113	C	GLU	A	24	-76.139	11.440	-18.323	1.00	37.79	C
ATOM	114	O	GLU	A	24	-77.323	11.397	-17.960	1.00	37.90	O
ATOM	116	N	SER	A	25	-75.462	10.345	-18.696	1.00	37.92	N
ATOM	117	CA	SER	A	25	-76.140	9.070	-19.048	1.00	38.09	C
ATOM	119	CB	SER	A	25	-75.167	8.076	-19.723	1.00	38.11	C
ATOM	122	OG	SER	A	25	-74.503	7.239	-18.787	1.00	38.02	O
ATOM	124	C	SER	A	25	-76.917	8.374	-17.907	1.00	38.42	C
ATOM	125	O	SER	A	25	-76.635	8.581	-16.724	1.00	38.15	O
ATOM	127	N	ILE	A	26	-77.861	7.511	-18.312	1.00	39.00	N
ATOM	128	CA	ILE	A	26	-78.993	7.042	-17.476	1.00	39.30	C
ATOM	130	CB	ILE	A	26	-78.594	5.965	-16.429	1.00	39.34	C
ATOM	132	CG1	ILE	A	26	-77.892	4.791	-17.120	1.00	39.37	C
ATOM	135	CD1	ILE	A	26	-77.766	3.531	-16.253	1.00	39.46	C
ATOM	139	CG2	ILE	A	26	-79.836	5.423	-15.714	1.00	39.29	C
ATOM	143	C	ILE	A	26	-79.716	8.260	-16.852	1.00	39.66	C
ATOM	144	O	ILE	A	26	-79.274	8.831	-15.838	1.00	39.49	O
ATOM	146	N	GLU	A	27	-80.837	8.623	-17.486	1.00	39.99	N
ATOM	147	CA	GLU	A	27	-81.450	9.965	-17.383	1.00	40.11	C
ATOM	149	CB	GLU	A	27	-82.395	10.183	-18.587	1.00	40.19	C
ATOM	152	CG	GLU	A	27	-81.632	10.311	-19.904	1.00	40.60	C
ATOM	155	CD	GLU	A	27	-82.528	10.434	-21.116	1.00	41.06	C
ATOM	156	OE1	GLU	A	27	-83.328	9.502	-21.367	1.00	41.10	O
ATOM	157	OE2	GLU	A	27	-82.409	11.458	-21.830	1.00	41.36	O
ATOM	158	C	GLU	A	27	-82.144	10.264	-16.042	1.00	40.02	C
ATOM	159	O	GLU	A	27	-81.977	9.518	-15.071	1.00	40.01	O
ATOM	161	N	VAL	A	28	-82.899	11.370	-16.005	1.00	39.84	N
ATOM	162	CA	VAL	A	28	-83.463	11.960	-14.779	1.00	39.65	C
ATOM	164	CB	VAL	A	28	-83.884	10.905	-13.694	1.00	39.78	C
ATOM	166	CG1	VAL	A	28	-84.472	11.596	-12.456	1.00	39.87	C
ATOM	170	CG2	VAL	A	28	-84.887	9.880	-14.274	1.00	39.49	C
ATOM	174	C	VAL	A	28	-82.469	12.980	-14.206	1.00	39.46	C

10

20

30

40

ATOM	175	O	VAL A 28	-82.798	13.717	-13.270	1.00	39.38	O
ATOM	177	N	HIS A 29	-81.264	13.025	-14.786	1.00	39.30	N
ATOM	178	CA	HIS A 29	-80.236	14.006	-14.412	1.00	39.23	C
ATOM	180	CB	HIS A 29	-78.866	13.344	-14.186	1.00	39.45	C
ATOM	183	CG	HIS A 29	-78.910	12.139	-13.296	1.00	41.29	C
ATOM	184	ND1	HIS A 29	-78.407	12.140	-12.007	1.00	42.51	N
ATOM	186	CE1	HIS A 29	-78.585	10.942	-11.472	1.00	43.37	C
ATOM	188	NE2	HIS A 29	-79.181	10.164	-12.365	1.00	43.18	N
ATOM	190	CD2	HIS A 29	-79.393	10.888	-13.515	1.00	42.55	C
ATOM	192	C	HIS A 29	-80.090	15.110	-15.464	1.00	38.60	C
ATOM	193	O	HIS A 29	-79.049	15.774	-15.499	1.00	38.61	O
ATOM	195	N	LYS A 30	-81.110	15.320	-16.311	1.00	37.87	N
ATOM	196	CA	LYS A 30	-81.265	16.610	-17.001	1.00	37.22	C
ATOM	198	CB	LYS A 30	-82.283	16.542	-18.140	1.00	37.09	C
ATOM	201	CG	LYS A 30	-81.764	15.794	-19.360	1.00	37.00	C
ATOM	204	CD	LYS A 30	-82.831	15.653	-20.457	1.00	36.89	C
ATOM	207	CE	LYS A 30	-82.413	14.637	-21.531	1.00	36.48	C
ATOM	210	NZ	LYS A 30	-83.422	14.458	-22.611	1.00	35.46	N
ATOM	214	C	LYS A 30	-81.648	17.649	-15.938	1.00	36.88	C
ATOM	215	O	LYS A 30	-82.516	18.499	-16.136	1.00	36.71	O
ATOM	217	N	ASP A 31	-80.982	17.506	-14.788	1.00	36.58	N
ATOM	218	CA	ASP A 31	-80.895	18.476	-13.720	1.00	36.18	C
ATOM	220	CB	ASP A 31	-80.518	17.751	-12.396	1.00	36.20	C
ATOM	223	CG	ASP A 31	-79.863	18.669	-11.342	1.00	36.65	C
ATOM	224	OD1	ASP A 31	-80.055	19.901	-11.390	1.00	38.17	O
ATOM	225	OD2	ASP A 31	-79.147	18.150	-10.449	1.00	35.46	O
ATOM	226	C	ASP A 31	-79.811	19.426	-14.226	1.00	35.74	C
ATOM	227	O	ASP A 31	-78.628	19.279	-13.918	1.00	35.44	O
ATOM	229	N	LYS A 32	-80.220	20.343	-15.096	1.00	35.30	N
ATOM	230	CA	LYS A 32	-79.360	21.449	-15.507	1.00	34.69	C
ATOM	232	CB	LYS A 32	-78.698	21.188	-16.849	1.00	34.63	C
ATOM	235	CG	LYS A 32	-77.699	20.042	-16.765	1.00	34.51	C
ATOM	238	CD	LYS A 32	-76.953	19.853	-18.078	1.00	34.48	C
ATOM	241	CE	LYS A 32	-76.859	18.387	-18.503	1.00	33.77	C
ATOM	244	NZ	LYS A 32	-77.002	18.244	-19.985	1.00	32.92	N
ATOM	248	C	LYS A 32	-80.162	22.745	-15.459	1.00	34.01	C
ATOM	249	O	LYS A 32	-80.468	23.380	-16.473	1.00	33.41	O
ATOM	251	N	ALA A 33	-80.540	23.051	-14.219	1.00	33.21	N
ATOM	252	CA	ALA A 33	-80.785	24.381	-13.766	1.00	32.60	C
ATOM	254	CB	ALA A 33	-81.619	24.347	-12.484	1.00	32.28	C
ATOM	258	C	ALA A 33	-79.411	25.031	-13.524	1.00	32.31	C
ATOM	259	O	ALA A 33	-79.335	26.081	-12.901	1.00	32.80	O
ATOM	261	N	LYS A 34	-78.323	24.389	-13.968	1.00	31.70	N
ATOM	262	CA	LYS A 34	-77.035	25.071	-14.186	1.00	31.12	C
ATOM	264	CB	LYS A 34	-75.863	24.089	-14.128	1.00	31.23	C
ATOM	267	CG	LYS A 34	-75.118	24.077	-12.791	1.00	31.76	C
ATOM	270	CD	LYS A 34	-73.584	24.412	-12.921	1.00	31.49	C
ATOM	273	CE	LYS A 34	-72.685	23.269	-12.506	1.00	30.50	C
ATOM	276	NZ	LYS A 34	-72.951	22.090	-13.348	1.00	29.53	N
ATOM	280	C	LYS A 34	-77.024	25.884	-15.518	1.00	30.50	C
ATOM	281	O	LYS A 34	-76.977	25.353	-16.625	1.00	29.82	O
ATOM	283	N	LYS A 35	-76.927	27.191	-15.337	1.00	29.97	N
ATOM	284	CA	LYS A 35	-77.632	28.233	-16.098	1.00	29.41	C
ATOM	286	CB	LYS A 35	-78.852	27.704	-16.867	1.00	29.53	C
ATOM	289	CG	LYS A 35	-80.166	27.594	-16.077	1.00	30.18	C
ATOM	292	CD	LYS A 35	-81.030	28.858	-16.203	1.00	31.25	C
ATOM	295	CE	LYS A 35	-82.375	28.721	-15.486	1.00	31.85	C
ATOM	298	NZ	LYS A 35	-83.298	29.865	-15.783	1.00	31.73	N
ATOM	302	C	LYS A 35	-78.053	29.277	-15.026	1.00	28.53	C
ATOM	303	O	LYS A 35	-78.246	30.460	-15.307	1.00	28.53	O

10

20

30

40

ATOM	305	N	LEU A 36	-78.225	28.791	-13.796	1.00	27.29	N
ATOM	306	CA	LEU A 36	-77.998	29.576	-12.594	1.00	26.21	C
ATOM	308	CB	LEU A 36	-78.088	28.679	-11.364	1.00	25.76	C
ATOM	311	CG	LEU A 36	-79.468	28.350	-10.832	1.00	24.08	C
ATOM	313	CD1	LEU A 36	-79.376	27.233	-9.836	1.00	22.16	C
ATOM	317	CD2	LEU A 36	-80.051	29.586	-10.213	1.00	23.45	C
ATOM	321	C	LEU A 36	-76.587	30.137	-12.665	1.00	25.93	C
ATOM	322	O	LEU A 36	-76.290	31.221	-12.137	1.00	26.11	O
ATOM	324	N	GLU A 37	-75.714	29.332	-13.260	1.00	25.24	N
ATOM	325	CA	GLU A 37	-74.381	29.739	-13.650	1.00	24.85	C
ATOM	327	CB	GLU A 37	-73.678	28.566	-14.313	1.00	24.74	C
ATOM	330	CG	GLU A 37	-72.182	28.667	-14.285	1.00	23.93	C
ATOM	333	CD	GLU A 37	-71.519	27.490	-14.937	1.00	22.32	C
ATOM	334	OE1	GLU A 37	-72.203	26.738	-15.657	1.00	20.57	O
ATOM	335	OE2	GLU A 37	-70.303	27.322	-14.728	1.00	22.27	O
ATOM	336	C	GLU A 37	-74.391	30.927	-14.600	1.00	24.69	C
ATOM	337	O	GLU A 37	-73.666	31.891	-14.389	1.00	24.49	O
ATOM	339	N	ALA A 38	-75.203	30.850	-15.650	1.00	24.68	N
ATOM	340	CA	ALA A 38	-75.352	31.960	-16.599	1.00	24.87	C
ATOM	342	CB	ALA A 38	-76.453	31.656	-17.609	1.00	24.53	C
ATOM	346	C	ALA A 38	-75.643	33.278	-15.880	1.00	25.08	C
ATOM	347	O	ALA A 38	-75.009	34.295	-16.135	1.00	25.21	O
ATOM	349	N	GLU A 39	-76.591	33.228	-14.956	1.00	25.35	N
ATOM	350	CA	GLU A 39	-77.050	34.400	-14.219	1.00	25.51	C
ATOM	352	CB	GLU A 39	-78.283	34.014	-13.396	1.00	25.95	C
ATOM	355	CG	GLU A 39	-79.302	35.119	-13.136	1.00	27.03	C
ATOM	358	CD	GLU A 39	-80.715	34.557	-12.906	1.00	28.70	C
ATOM	359	OE1	GLU A 39	-81.006	33.416	-13.346	1.00	27.40	O
ATOM	360	OE2	GLU A 39	-81.540	35.266	-12.289	1.00	31.12	O
ATOM	361	C	GLU A 39	-75.970	34.966	-13.306	1.00	25.11	C
ATOM	362	O	GLU A 39	-75.870	36.167	-13.164	1.00	25.28	O
ATOM	364	N	VAL A 40	-75.182	34.107	-12.672	1.00	24.86	N
ATOM	365	CA	VAL A 40	-74.079	34.568	-11.824	1.00	24.69	C
ATOM	367	CB	VAL A 40	-73.511	33.420	-10.952	1.00	24.56	C
ATOM	369	CG1	VAL A 40	-72.239	33.857	-10.240	1.00	23.69	C
ATOM	373	CG2	VAL A 40	-74.553	32.955	-9.955	1.00	24.68	C
ATOM	377	C	VAL A 40	-72.971	35.148	-12.698	1.00	24.76	C
ATOM	378	O	VAL A 40	-72.337	36.139	-12.362	1.00	24.16	O
ATOM	380	N	ARG A 41	-72.744	34.506	-13.831	1.00	25.25	N
ATOM	381	CA	ARG A 41	-71.727	34.948	-14.769	1.00	25.66	C
ATOM	383	CB	ARG A 41	-71.576	33.927	-15.896	1.00	25.88	C
ATOM	386	CG	ARG A 41	-70.726	34.385	-17.062	1.00	27.04	C
ATOM	389	CD	ARG A 41	-71.519	35.178	-18.095	1.00	27.90	C
ATOM	392	NE	ARG A 41	-70.653	35.635	-19.180	1.00	29.20	N
ATOM	394	CZ	ARG A 41	-70.946	36.615	-20.034	1.00	29.94	C
ATOM	395	NH1	ARG A 41	-70.077	36.945	-20.980	1.00	29.86	N
ATOM	398	NH2	ARG A 41	-72.096	37.273	-19.957	1.00	30.54	N
ATOM	401	C	ARG A 41	-72.104	36.301	-15.335	1.00	25.60	C
ATOM	402	O	ARG A 41	-71.237	37.113	-15.612	1.00	25.77	O
ATOM	404	N	ARG A 42	-73.400	36.521	-15.537	1.00	25.50	N
ATOM	405	CA	ARG A 42	-73.900	37.810	-15.979	1.00	25.39	C
ATOM	407	CB	ARG A 42	-75.389	37.723	-16.313	1.00	25.09	C
ATOM	410	CG	ARG A 42	-76.077	39.062	-16.445	1.00	23.84	C
ATOM	413	CD	ARG A 42	-77.459	38.906	-16.980	1.00	22.37	C
ATOM	416	NE	ARG A 42	-78.448	38.554	-15.965	1.00	21.69	N
ATOM	418	CZ	ARG A 42	-79.705	38.206	-16.248	1.00	22.99	C
ATOM	419	NH1	ARG A 42	-80.122	38.146	-17.517	1.00	24.16	N
ATOM	422	NH2	ARG A 42	-80.557	37.900	-15.275	1.00	22.94	N
ATOM	425	C	ARG A 42	-73.666	38.889	-14.925	1.00	26.00	C
ATOM	426	O	ARG A 42	-73.173	39.959	-15.244	1.00	26.17	O

10

20

30

40

ATOM	428	N	GLU A 43	-74.014	38.621	-13.673	1.00	26.66	N
ATOM	429	CA	GLU A 43	-73.930	39.662	-12.650	1.00	27.47	C
ATOM	431	CB	GLU A 43	-74.749	39.304	-11.401	1.00	27.97	C
ATOM	434	CG	GLU A 43	-76.274	39.266	-11.661	1.00	31.05	C
ATOM	437	CD	GLU A 43	-76.869	40.636	-12.063	1.00	34.68	C
ATOM	438	OE1	GLU A 43	-76.804	41.571	-11.222	1.00	37.63	O
ATOM	439	OE2	GLU A 43	-77.398	40.773	-13.205	1.00	34.52	O
ATOM	440	C	GLU A 43	-72.494	40.035	-12.275	1.00	27.15	C
ATOM	441	O	GLU A 43	-72.292	41.118	-11.716	1.00	27.49	O
ATOM	443	N	ILE A 44	-71.517	39.166	-12.588	1.00	26.57	N
ATOM	444	CA	ILE A 44	-70.090	39.456	-12.334	1.00	25.80	C
ATOM	446	CB	ILE A 44	-69.206	38.187	-12.187	1.00	25.52	C
ATOM	448	CG1	ILE A 44	-69.624	37.320	-11.010	1.00	24.69	C
ATOM	451	CD1	ILE A 44	-68.828	36.061	-10.899	1.00	23.08	C
ATOM	455	CG2	ILE A 44	-67.790	38.581	-11.916	1.00	25.73	C
ATOM	459	C	ILE A 44	-69.522	40.286	-13.472	1.00	25.40	C
ATOM	460	O	ILE A 44	-68.745	41.211	-13.236	1.00	25.26	O
ATOM	462	N	ASN A 45	-69.912	39.945	-14.700	1.00	25.14	N
ATOM	463	CA	ASN A 45	-69.480	40.669	-15.906	1.00	25.02	C
ATOM	465	CB	ASN A 45	-69.696	39.813	-17.151	1.00	24.69	C
ATOM	468	CG	ASN A 45	-68.662	38.735	-17.302	1.00	24.01	C
ATOM	469	OD1	ASN A 45	-67.470	39.013	-17.395	1.00	23.81	O
ATOM	470	ND2	ASN A 45	-69.111	37.490	-17.344	1.00	23.28	N
ATOM	473	C	ASN A 45	-70.177	42.014	-16.114	1.00	25.52	C
ATOM	474	O	ASN A 45	-69.704	42.836	-16.890	1.00	25.40	O
ATOM	476	N	ASN A 46	-71.308	42.210	-15.437	1.00	26.33	N
ATOM	477	CA	ASN A 46	-72.085	43.453	-15.468	1.00	26.72	C
ATOM	479	CB	ASN A 46	-73.102	43.404	-14.322	1.00	26.31	C
ATOM	482	CG	ASN A 46	-73.935	44.641	-14.209	1.00	24.24	C
ATOM	483	OD1	ASN A 46	-73.948	45.472	-15.091	1.00	22.38	O
ATOM	484	ND2	ASN A 46	-74.645	44.766	-13.106	1.00	21.64	N
ATOM	487	C	ASN A 46	-71.185	44.680	-15.349	1.00	28.11	C
ATOM	488	O	ASN A 46	-70.603	44.933	-14.304	1.00	28.16	O
ATOM	490	N	GLU A 47	-71.084	45.441	-16.433	1.00	29.93	N
ATOM	491	CA	GLU A 47	-70.128	46.558	-16.544	1.00	31.30	C
ATOM	493	CB	GLU A 47	-69.933	46.969	-18.013	1.00	31.28	C
ATOM	496	CG	GLU A 47	-69.737	45.795	-19.020	1.00	32.37	C
ATOM	499	CD	GLU A 47	-71.060	45.127	-19.545	1.00	32.69	C
ATOM	500	OE1	GLU A 47	-72.055	45.833	-19.816	1.00	32.16	O
ATOM	501	OE2	GLU A 47	-71.087	43.880	-19.699	1.00	32.41	O
ATOM	502	C	GLU A 47	-70.582	47.774	-15.729	1.00	32.47	C
ATOM	503	O	GLU A 47	-69.760	48.525	-15.230	1.00	32.86	O
ATOM	505	N	LYS A 48	-71.898	47.945	-15.585	1.00	33.93	N
ATOM	506	CA	LYS A 48	-72.491	49.075	-14.861	1.00	34.85	C
ATOM	508	CB	LYS A 48	-73.660	49.672	-15.684	1.00	35.08	C
ATOM	511	CG	LYS A 48	-73.221	50.119	-17.126	1.00	36.58	C
ATOM	514	CD	LYS A 48	-74.035	51.277	-17.751	1.00	37.93	C
ATOM	517	CE	LYS A 48	-75.353	50.799	-18.415	1.00	39.02	C
ATOM	520	NZ	LYS A 48	-75.159	49.990	-19.669	1.00	39.11	N
ATOM	524	C	LYS A 48	-72.926	48.632	-13.465	1.00	35.26	C
ATOM	525	O	LYS A 48	-74.011	48.954	-13.015	1.00	35.04	O
ATOM	527	N	ALA A 49	-72.051	47.890	-12.790	1.00	36.29	N
ATOM	528	CA	ALA A 49	-72.321	47.348	-11.456	1.00	37.18	C
ATOM	530	CB	ALA A 49	-71.828	45.923	-11.353	1.00	37.20	C
ATOM	534	C	ALA A 49	-71.618	48.191	-10.418	1.00	37.88	C
ATOM	535	O	ALA A 49	-70.480	48.610	-10.638	1.00	38.17	O
ATOM	537	N	GLU A 50	-72.278	48.404	-9.280	1.00	38.53	N
ATOM	538	CA	GLU A 50	-71.730	49.242	-8.213	1.00	39.08	C
ATOM	540	CB	GLU A 50	-72.790	49.545	-7.146	1.00	39.43	C
ATOM	543	CG	GLU A 50	-72.708	50.953	-6.600	1.00	40.86	C

10

20

30

40

ATOM	546	CD	GLU	A	50	-73.089	52.010	-7.639	1.00	42.77	C
ATOM	547	OE1	GLU	A	50	-74.225	52.530	-7.570	1.00	45.07	O
ATOM	548	OE2	GLU	A	50	-72.265	52.320	-8.530	1.00	43.35	O
ATOM	549	C	GLU	A	50	-70.560	48.521	-7.600	1.00	38.89	C
ATOM	550	O	GLU	A	50	-70.699	47.378	-7.201	1.00	39.05	O
ATOM	552	N	PHE	A	51	-69.411	49.181	-7.536	1.00	38.99	N
ATOM	553	CA	PHE	A	51	-68.161	48.502	-7.196	1.00	39.52	C
ATOM	555	CB	PHE	A	51	-67.000	49.494	-7.098	1.00	40.05	C
ATOM	558	CG	PHE	A	51	-66.460	49.948	-8.431	1.00	42.80	C
ATOM	559	CD1	PHE	A	51	-66.135	49.014	-9.435	1.00	45.21	C
ATOM	561	CE1	PHE	A	51	-65.612	49.425	-10.675	1.00	46.12	C
ATOM	563	CZ	PHE	A	51	-65.403	50.790	-10.917	1.00	47.21	C
ATOM	565	CE2	PHE	A	51	-65.726	51.741	-9.913	1.00	46.72	C
ATOM	567	CD2	PHE	A	51	-66.247	51.310	-8.679	1.00	45.05	C
ATOM	569	C	PHE	A	51	-68.223	47.687	-5.905	1.00	39.05	C
ATOM	570	O	PHE	A	51	-67.897	46.506	-5.900	1.00	39.28	O
ATOM	572	N	LEU	A	52	-68.648	48.307	-4.813	1.00	38.42	N
ATOM	573	CA	LEU	A	52	-68.709	47.610	-3.528	1.00	37.94	C
ATOM	575	CB	LEU	A	52	-69.084	48.594	-2.413	1.00	38.53	C
ATOM	578	CG	LEU	A	52	-68.057	49.726	-2.181	1.00	40.46	C
ATOM	580	CD1	LEU	A	52	-68.691	51.101	-1.787	1.00	41.88	C
ATOM	584	CD2	LEU	A	52	-67.020	49.274	-1.141	1.00	41.83	C
ATOM	588	C	LEU	A	52	-69.667	46.406	-3.532	1.00	36.72	C
ATOM	589	O	LEU	A	52	-69.517	45.494	-2.724	1.00	36.84	O
ATOM	591	N	THR	A	53	-70.649	46.398	-4.431	1.00	35.37	N
ATOM	592	CA	THR	A	53	-71.545	45.247	-4.569	1.00	34.11	C
ATOM	594	CB	THR	A	53	-72.867	45.594	-5.277	1.00	33.87	C
ATOM	596	OG1	THR	A	53	-73.339	46.863	-4.828	1.00	33.49	O
ATOM	598	CG2	THR	A	53	-73.917	44.535	-4.983	1.00	33.70	C
ATOM	602	C	THR	A	53	-70.853	44.148	-5.359	1.00	33.04	C
ATOM	603	O	THR	A	53	-70.893	42.977	-4.973	1.00	32.90	O
ATOM	605	N	LEU	A	54	-70.228	44.528	-6.467	1.00	31.76	N
ATOM	606	CA	LEU	A	54	-69.469	43.578	-7.286	1.00	31.13	C
ATOM	608	CB	LEU	A	54	-68.721	44.308	-8.392	1.00	30.92	C
ATOM	611	CG	LEU	A	54	-68.028	43.437	-9.424	1.00	30.27	C
ATOM	613	CD1	LEU	A	54	-69.034	42.769	-10.310	1.00	29.56	C
ATOM	617	CD2	LEU	A	54	-67.108	44.306	-10.242	1.00	31.15	C
ATOM	621	C	LEU	A	54	-68.466	42.808	-6.443	1.00	30.60	C
ATOM	622	O	LEU	A	54	-68.378	41.587	-6.543	1.00	30.30	O
ATOM	624	N	LEU	A	55	-67.725	43.551	-5.618	1.00	30.09	N
ATOM	625	CA	LEU	A	55	-66.730	43.000	-4.695	1.00	29.47	C
ATOM	627	CB	LEU	A	55	-66.006	44.126	-3.944	1.00	29.44	C
ATOM	630	CG	LEU	A	55	-65.069	45.017	-4.781	1.00	29.74	C
ATOM	632	CD1	LEU	A	55	-64.609	46.255	-4.003	1.00	29.43	C
ATOM	636	CD2	LEU	A	55	-63.859	44.234	-5.286	1.00	29.64	C
ATOM	640	C	LEU	A	55	-67.340	42.024	-3.696	1.00	28.87	C
ATOM	641	O	LEU	A	55	-66.746	40.991	-3.383	1.00	28.98	O
ATOM	643	N	GLU	A	56	-68.525	42.330	-3.198	1.00	28.01	N
ATOM	644	CA	GLU	A	56	-69.160	41.419	-2.256	1.00	27.64	C
ATOM	646	CB	GLU	A	56	-70.172	42.173	-1.395	1.00	28.19	C
ATOM	649	CG	GLU	A	56	-69.497	43.167	-4.459	1.00	29.75	C
ATOM	652	CD	GLU	A	56	-70.457	43.858	.478	1.00	33.04	C
ATOM	653	OE1	GLU	A	56	-71.667	43.538	.481	1.00	34.46	O
ATOM	654	OE2	GLU	A	56	-69.988	44.737	1.226	1.00	36.78	O
ATOM	655	C	GLU	A	56	-69.776	40.200	-2.945	1.00	26.37	C
ATOM	656	O	GLU	A	56	-69.914	39.146	-2.333	1.00	26.02	O
ATOM	658	N	LEU	A	57	-70.134	40.347	-4.218	1.00	25.30	N
ATOM	659	CA	LEU	A	57	-70.569	39.212	-5.036	1.00	24.17	C
ATOM	661	CB	LEU	A	57	-71.125	39.680	-6.382	1.00	23.71	C
ATOM	664	CG	LEU	A	57	-71.417	38.568	-7.390	1.00	22.27	C

10

20

30

40

ATOM	666	CD1 LEU A 57	-72.515	37.675	-6.858	1.00	19.31	C
ATOM	670	CD2 LEU A 57	-71.752	39.167	-8.768	1.00	20.30	C
ATOM	674	C LEU A 57	-69.404	38.267	-5.284	1.00	23.69	C
ATOM	675	O LEU A 57	-69.547	37.051	-5.136	1.00	23.83	O
ATOM	677	N ILE A 58	-68.261	38.822	-5.682	1.00	22.82	N
ATOM	678	CA ILE A 58	-67.070	38.019	-5.925	1.00	22.39	C
ATOM	680	CB ILE A 58	-65.884	38.899	-6.355	1.00	22.21	C
ATOM	682	CG1 ILE A 58	-66.088	39.386	-7.792	1.00	21.83	C
ATOM	685	CD1 ILE A 58	-65.002	40.314	-8.320	1.00	20.43	C
ATOM	689	CG2 ILE A 58	-64.565	38.131	-6.245	1.00	22.64	C
ATOM	693	C ILE A 58	-66.719	37.227	-4.662	1.00	22.35	C
ATOM	694	O ILE A 58	-66.520	36.002	-4.706	1.00	21.95	O
ATOM	696	N ASP A 59	-66.676	37.951	-3.543	1.00	22.32	N
ATOM	697	CA ASP A 59	-66.396	37.396	-2.215	1.00	22.26	C
ATOM	699	CB ASP A 59	-66.570	38.500	-1.171	1.00	22.67	C
ATOM	702	CG ASP A 59	-66.126	38.092	.213	1.00	23.91	C
ATOM	703	OD1 ASP A 59	-65.271	37.182	.338	1.00	23.77	O
ATOM	704	OD2 ASP A 59	-66.641	38.718	1.178	1.00	27.12	O
ATOM	705	C ASP A 59	-67.304	36.216	-1.901	1.00	21.79	C
ATOM	706	O ASP A 59	-66.828	35.102	-1.668	1.00	21.71	O
ATOM	708	N ASN A 60	-68.610	36.466	-1.926	1.00	21.51	N
ATOM	709	CA ASN A 60	-69.619	35.418	-1.759	1.00	21.28	C
ATOM	711	CB ASN A 60	-71.012	36.006	-1.958	1.00	21.25	C
ATOM	714	CG ASN A 60	-71.476	36.827	-.776	1.00	21.82	C
ATOM	715	OD1 ASN A 60	-71.067	36.598	.364	1.00	20.81	O
ATOM	716	ND2 ASN A 60	-72.361	37.783	-1.043	1.00	23.63	N
ATOM	719	C ASN A 60	-69.445	34.240	-2.725	1.00	21.22	C
ATOM	720	O ASN A 60	-69.444	33.053	-2.303	1.00	20.95	O
ATOM	722	N VAL A 61	-69.308	34.566	-4.018	1.00	20.83	N
ATOM	723	CA VAL A 61	-69.147	33.536	-5.043	1.00	20.57	C
ATOM	725	CB VAL A 61	-68.915	34.122	-6.466	1.00	20.53	C
ATOM	727	CG1 VAL A 61	-68.382	33.042	-7.430	1.00	19.44	C
ATOM	731	CG2 VAL A 61	-70.190	34.758	-7.006	1.00	19.75	C
ATOM	735	C VAL A 61	-67.981	32.646	-4.644	1.00	20.62	C
ATOM	736	O VAL A 61	-68.080	31.431	-4.699	1.00	20.56	O
ATOM	738	N GLN A 62	-66.888	33.255	-4.209	1.00	20.76	N
ATOM	739	CA GLN A 62	-65.703	32.481	-3.898	1.00	21.18	C
ATOM	741	CB GLN A 62	-64.461	33.379	-3.824	1.00	21.39	C
ATOM	744	CG GLN A 62	-64.007	33.920	-5.165	1.00	21.64	C
ATOM	747	CD GLN A 62	-62.608	34.512	-5.135	1.00	22.04	C
ATOM	748	OE1 GLN A 62	-61.890	34.483	-6.145	1.00	23.18	O
ATOM	749	NE2 GLN A 62	-62.217	35.062	-3.989	1.00	20.39	N
ATOM	752	C GLN A 62	-65.891	31.681	-2.607	1.00	21.09	C
ATOM	753	O GLN A 62	-65.544	30.485	-2.554	1.00	21.30	O
ATOM	755	N ARG A 63	-66.448	32.325	-1.583	1.00	20.63	N
ATOM	756	CA ARG A 63	-66.590	31.677	-.273	1.00	20.54	C
ATOM	758	CB ARG A 63	-67.025	32.686	.786	1.00	20.57	C
ATOM	761	CG ARG A 63	-66.031	33.823	.930	1.00	22.55	C
ATOM	764	CD ARG A 63	-66.214	34.632	2.179	1.00	24.93	C
ATOM	767	NE ARG A 63	-66.123	33.781	3.355	1.00	27.75	N
ATOM	769	CZ ARG A 63	-66.496	34.151	4.573	1.00	30.24	C
ATOM	770	NH1 ARG A 63	-66.971	35.385	4.782	1.00	31.79	N
ATOM	773	NH2 ARG A 63	-66.399	33.285	5.581	1.00	30.07	N
ATOM	776	C ARG A 63	-67.557	30.499	-.338	1.00	19.81	C
ATOM	777	O ARG A 63	-67.283	29.431	.209	1.00	19.67	O
ATOM	779	N LEU A 64	-68.661	30.684	-1.057	1.00	19.04	N
ATOM	780	CA LEU A 64	-69.636	29.617	-1.246	1.00	18.44	C
ATOM	782	CB LEU A 64	-70.865	30.167	-1.954	1.00	18.59	C
ATOM	785	CG LEU A 64	-71.662	31.170	-1.140	1.00	18.32	C
ATOM	787	CD1 LEU A 64	-72.669	31.852	-2.034	1.00	18.10	C

10

20

30

40

ATOM	791	CD2 LEU A 64	-72.334	30.444	.004	1.00	18.29	C
ATOM	795	C LEU A 64	-69.089	28.436	-2.037	1.00	17.80	C
ATOM	796	O LEU A 64	-69.802	27.453	-2.252	1.00	17.79	O
ATOM	798	N GLY A 65	-67.850	28.573	-2.515	1.00	17.07	N
ATOM	799	CA GLY A 65	-67.084	27.480	-3.081	1.00	16.27	C
ATOM	802	C GLY A 65	-67.137	27.406	-4.588	1.00	15.77	C
ATOM	803	O GLY A 65	-66.893	26.347	-5.154	1.00	15.78	O
ATOM	805	N LEU A 66	-67.439	28.521	-5.246	1.00	15.24	N
ATOM	806	CA LEU A 66	-67.621	28.537	-6.701	1.00	14.93	C
ATOM	808	CB LEU A 66	-68.977	29.146	-7.021	1.00	14.84	C
ATOM	811	CG LEU A 66	-70.204	28.334	-6.619	1.00	13.97	C
ATOM	813	CD1 LEU A 66	-71.391	29.260	-6.650	1.00	13.74	C
ATOM	817	CD2 LEU A 66	-70.415	27.125	-7.534	1.00	11.22	C
ATOM	821	C LEU A 66	-66.533	29.314	-7.454	1.00	15.09	C
ATOM	822	O LEU A 66	-66.621	29.497	-8.678	1.00	14.81	O
ATOM	824	N GLY A 67	-65.510	29.758	-6.720	1.00	15.21	N
ATOM	825	CA GLY A 67	-64.404	30.526	-7.280	1.00	14.98	C
ATOM	828	C GLY A 67	-63.873	29.952	-8.569	1.00	14.60	C
ATOM	829	O GLY A 67	-63.891	30.619	-9.579	1.00	14.63	O
ATOM	831	N TYR A 68	-63.419	28.706	-8.523	1.00	14.57	N
ATOM	832	CA TYR A 68	-62.831	28.029	-9.688	1.00	14.72	C
ATOM	834	CB TYR A 68	-62.608	26.539	-9.372	1.00	14.73	C
ATOM	837	CG TYR A 68	-63.858	25.689	-9.330	1.00	12.47	C
ATOM	838	CD1 TYR A 68	-64.163	24.826	-10.366	1.00	10.68	C
ATOM	840	CE1 TYR A 68	-65.310	24.043	-10.340	1.00	10.55	C
ATOM	842	CZ TYR A 68	-66.163	24.119	-9.258	1.00	10.41	C
ATOM	843	OH TYR A 68	-67.311	23.349	-9.212	1.00	6.97	O
ATOM	845	CE2 TYR A 68	-65.864	24.979	-8.210	1.00	11.44	C
ATOM	847	CD2 TYR A 68	-64.722	25.750	-8.252	1.00	11.29	C
ATOM	849	C TYR A 68	-63.648	28.141	-10.980	1.00	15.31	C
ATOM	850	O TYR A 68	-63.106	28.230	-12.083	1.00	15.01	O
ATOM	852	N ARG A 69	-64.959	28.136	-10.816	1.00	16.03	N
ATOM	853	CA ARG A 69	-65.884	28.083	-11.922	1.00	16.67	C
ATOM	855	CB ARG A 69	-67.224	27.649	-11.348	1.00	16.58	C
ATOM	858	CG ARG A 69	-68.332	27.445	-12.335	1.00	16.07	C
ATOM	861	CD ARG A 69	-69.378	26.578	-11.701	1.00	14.26	C
ATOM	864	NE ARG A 69	-68.915	25.205	-11.677	1.00	12.82	N
ATOM	866	CZ ARG A 69	-69.063	24.346	-12.676	1.00	12.42	C
ATOM	867	NH1 ARG A 69	-69.676	24.694	-13.792	1.00	12.27	N
ATOM	870	NH2 ARG A 69	-68.601	23.119	-12.553	1.00	13.23	N
ATOM	873	C ARG A 69	-66.010	29.409	-12.692	1.00	17.62	C
ATOM	874	O ARG A 69	-66.281	29.401	-13.892	1.00	17.10	O
ATOM	876	N PHE A 70	-65.811	30.529	-11.985	1.00	19.11	N
ATOM	877	CA PHE A 70	-65.936	31.891	-12.530	1.00	19.96	C
ATOM	879	CB PHE A 70	-67.024	32.666	-11.763	1.00	19.89	C
ATOM	882	CG PHE A 70	-68.365	32.010	-11.784	1.00	18.68	C
ATOM	883	CD1 PHE A 70	-69.158	32.082	-12.903	1.00	18.05	C
ATOM	885	CE1 PHE A 70	-70.376	31.452	-12.938	1.00	18.03	C
ATOM	887	CZ PHE A 70	-70.825	30.754	-11.851	1.00	17.26	C
ATOM	889	CE2 PHE A 70	-70.051	30.672	-10.736	1.00	17.60	C
ATOM	891	CD2 PHE A 70	-68.822	31.300	-10.700	1.00	17.86	C
ATOM	893	C PHE A 70	-64.627	32.661	-12.400	1.00	21.34	C
ATOM	894	O PHE A 70	-64.629	33.862	-12.171	1.00	21.25	O
ATOM	896	N GLU A 71	-63.501	31.977	-12.541	1.00	23.19	N
ATOM	897	CA GLU A 71	-62.211	32.591	-12.214	1.00	24.60	C
ATOM	899	CB GLU A 71	-61.127	31.524	-12.073	1.00	25.03	C
ATOM	902	CG GLU A 71	-59.717	32.059	-11.861	1.00	27.10	C
ATOM	905	CD GLU A 71	-58.712	30.949	-11.549	1.00	30.10	C
ATOM	906	OE1 GLU A 71	-59.084	30.007	-10.796	1.00	32.05	O
ATOM	907	OE2 GLU A 71	-57.558	31.027	-12.051	1.00	30.50	O

10

20

30

40

ATOM	908	C	GLU A 71	-61.809	33.644	-13.241	1.00	25.23	C
ATOM	909	O	GLU A 71	-61.362	34.717	-12.862	1.00	25.54	O
ATOM	911	N	SER A 72	-61.979	33.345	-14.530	1.00	25.91	N
ATOM	912	CA	SER A 72	-61.641	34.294	-15.588	1.00	26.37	C
ATOM	914	CB	SER A 72	-61.656	33.606	-16.941	1.00	26.32	C
ATOM	917	OG	SER A 72	-62.985	33.278	-17.291	1.00	27.28	O
ATOM	919	C	SER A 72	-62.609	35.476	-15.608	1.00	26.84	C
ATOM	920	O	SER A 72	-62.197	36.601	-15.852	1.00	27.02	O
ATOM	922	N	ASP A 73	-63.893	35.214	-15.361	1.00	27.45	N
ATOM	923	CA	ASP A 73	-64.895	36.277	-15.246	1.00	27.87	C
ATOM	925	CB	ASP A 73	-66.289	35.705	-14.968	1.00	27.99	C
ATOM	928	CG	ASP A 73	-66.842	34.913	-16.140	1.00	29.49	C
ATOM	929	OD1	ASP A 73	-67.215	35.530	-17.155	1.00	30.90	O
ATOM	930	OD2	ASP A 73	-66.916	33.667	-16.054	1.00	31.85	O
ATOM	931	C	ASP A 73	-64.518	37.221	-14.121	1.00	27.86	C
ATOM	932	O	ASP A 73	-64.598	38.435	-14.286	1.00	28.05	O
ATOM	934	N	ILE A 74	-64.118	36.652	-12.985	1.00	27.88	N
ATOM	935	CA	ILE A 74	-63.698	37.422	-11.821	1.00	27.98	C
ATOM	937	CB	ILE A 74	-63.348	36.521	-10.637	1.00	27.71	C
ATOM	939	CG1	ILE A 74	-64.607	36.007	-9.960	1.00	27.60	C
ATOM	942	CD1	ILE A 74	-64.355	34.846	-9.023	1.00	27.67	C
ATOM	946	CG2	ILE A 74	-62.551	37.272	-9.621	1.00	26.82	C
ATOM	950	C	ILE A 74	-62.472	38.252	-12.133	1.00	28.80	C
ATOM	951	O	ILE A 74	-62.475	39.453	-11.917	1.00	29.00	O
ATOM	953	N	ARG A 75	-61.415	37.616	-12.628	1.00	29.80	N
ATOM	954	CA	ARG A 75	-60.197	38.341	-12.968	1.00	30.79	C
ATOM	956	CB	ARG A 75	-59.286	37.507	-13.841	1.00	31.33	C
ATOM	959	CG	ARG A 75	-58.506	36.441	-13.115	1.00	34.25	C
ATOM	962	CD	ARG A 75	-57.286	36.009	-13.929	1.00	37.53	C
ATOM	965	NE	ARG A 75	-56.238	37.019	-13.799	1.00	40.89	N
ATOM	967	CZ	ARG A 75	-54.934	36.807	-13.967	1.00	44.24	C
ATOM	968	NH1	ARG A 75	-54.459	35.602	-14.294	1.00	45.02	N
ATOM	971	NH2	ARG A 75	-54.089	37.821	-13.796	1.00	45.88	N
ATOM	974	C	ARG A 75	-60.548	39.596	-13.727	1.00	30.95	C
ATOM	975	O	ARG A 75	-60.163	40.685	-13.336	1.00	31.27	O
ATOM	977	N	ARG A 76	-61.293	39.435	-14.815	1.00	31.31	N
ATOM	978	CA	ARG A 76	-61.712	40.567	-15.638	1.00	31.62	C
ATOM	980	CB	ARG A 76	-62.593	40.106	-16.794	1.00	31.97	C
ATOM	983	CG	ARG A 76	-61.833	39.392	-17.895	1.00	32.91	C
ATOM	986	CD	ARG A 76	-62.615	39.453	-19.205	1.00	34.43	C
ATOM	989	NE	ARG A 76	-63.925	38.803	-19.128	1.00	35.66	N
ATOM	991	CZ	ARG A 76	-64.115	37.480	-19.106	1.00	37.15	C
ATOM	992	NH1	ARG A 76	-63.085	36.632	-19.129	1.00	37.93	N
ATOM	995	NH2	ARG A 76	-65.347	36.992	-19.048	1.00	37.64	N
ATOM	998	C	ARG A 76	-62.453	41.629	-14.849	1.00	31.41	C
ATOM	999	O	ARG A 76	-62.144	42.798	-14.966	1.00	31.35	O
ATOM	1001	N	ALA A 77	-63.437	41.230	-14.058	1.00	31.53	N
ATOM	1002	CA	ALA A 77	-64.136	42.177	-13.211	1.00	31.73	C
ATOM	1004	CB	ALA A 77	-65.074	41.468	-12.275	1.00	31.69	C
ATOM	1008	C	ALA A 77	-63.107	42.950	-12.423	1.00	32.23	C
ATOM	1009	O	ALA A 77	-63.116	44.176	-12.411	1.00	32.42	O
ATOM	1011	N	LEU A 78	-62.198	42.223	-11.786	1.00	32.95	N
ATOM	1012	CA	LEU A 78	-61.168	42.838	-10.963	1.00	33.51	C
ATOM	1014	CB	LEU A 78	-60.319	41.775	-10.265	1.00	33.10	C
ATOM	1017	CG	LEU A 78	-60.959	41.077	-9.081	1.00	32.30	C
ATOM	1019	CD1	LEU A 78	-59.960	40.104	-8.472	1.00	30.80	C
ATOM	1023	CD2	LEU A 78	-61.438	42.117	-8.056	1.00	31.89	C
ATOM	1027	C	LEU A 78	-60.249	43.752	-11.753	1.00	34.70	C
ATOM	1028	O	LEU A 78	-59.790	44.753	-11.214	1.00	35.18	O
ATOM	1030	N	ASP A 79	-59.955	43.404	-13.007	1.00	35.91	N

10

20

30

40

ATOM	1031	CA	ASP	A	79	-59.054	44.205	-13.828	1.00	36.89	C
ATOM	1033	CB	ASP	A	79	-58.637	43.452	-15.083	1.00	37.06	C
ATOM	1036	CG	ASP	A	79	-57.518	44.150	-15.821	1.00	38.41	C
ATOM	1037	OD1	ASP	A	79	-57.800	45.080	-16.615	1.00	39.85	O
ATOM	1038	OD2	ASP	A	79	-56.347	43.775	-15.592	1.00	40.78	O
ATOM	1039	C	ASP	A	79	-59.721	45.505	-14.220	1.00	37.75	C
ATOM	1040	O	ASP	A	79	-59.105	46.568	-14.177	1.00	37.82	O
ATOM	1042	N	ARG	A	80	-60.984	45.401	-14.615	1.00	38.99	N
ATOM	1043	CA	ARG	A	80	-61.814	46.558	-14.923	1.00	39.88	C
ATOM	1045	CB	ARG	A	80	-63.191	46.106	-15.427	1.00	40.41	C
ATOM	1048	CG	ARG	A	80	-64.025	47.183	-16.122	1.00	42.77	C
ATOM	1051	CD	ARG	A	80	-65.347	46.624	-16.718	1.00	45.79	C
ATOM	1054	NE	ARG	A	80	-66.107	45.799	-15.765	1.00	48.55	N
ATOM	1056	CZ	ARG	A	80	-66.136	44.457	-15.742	1.00	50.37	C
ATOM	1057	NH1	ARG	A	80	-65.450	43.724	-16.636	1.00	49.78	N
ATOM	1060	NH2	ARG	A	80	-66.868	43.835	-14.805	1.00	50.77	N
ATOM	1063	C	ARG	A	80	-61.946	47.409	-13.668	1.00	39.80	C
ATOM	1064	O	ARG	A	80	-61.840	48.630	-13.742	1.00	40.37	O
ATOM	1066	N	PIIE	A	81	-62.136	46.771	-12.516	1.00	39.62	N
ATOM	1067	CA	PHE	A	81	-62.216	47.505	-11.245	1.00	39.61	C
ATOM	1069	CB	PHE	A	81	-62.392	46.561	-10.053	1.00	39.74	C
ATOM	1072	CG	PIIE	A	81	-62.282	47.247	-8.712	1.00	38.81	C
ATOM	1073	CD1	PIIE	A	81	-63.238	48.153	-8.315	1.00	39.03	C
ATOM	1075	CE1	PHE	A	81	-63.153	48.787	-7.100	1.00	39.69	C
ATOM	1077	CZ	PHE	A	81	-62.095	48.515	-6.261	1.00	39.54	C
ATOM	1079	CE2	PHE	A	81	-61.134	47.608	-6.647	1.00	38.66	C
ATOM	1081	CD2	PHE	A	81	-61.228	46.986	-7.865	1.00	38.27	C
ATOM	1083	C	PHE	A	81	-61.006	48.378	-10.970	1.00	39.58	C
ATOM	1084	O	PHE	A	81	-61.165	49.535	-10.581	1.00	39.76	O
ATOM	1086	N	VAL	A	82	-59.810	47.817	-11.142	1.00	39.50	N
ATOM	1087	CA	VAL	A	82	-58.575	48.562	-10.892	1.00	39.47	C
ATOM	1089	CB	VAL	A	82	-57.314	47.659	-10.977	1.00	39.37	C
ATOM	1091	CG1	VAL	A	82	-56.108	48.426	-11.521	1.00	39.06	C
ATOM	1095	CG2	VAL	A	82	-57.009	47.079	-9.614	1.00	39.23	C
ATOM	1099	C	VAL	A	82	-58.457	49.755	-11.833	1.00	39.54	C
ATOM	1100	O	VAL	A	82	-58.222	50.884	-11.378	1.00	39.45	O
ATOM	1102	N	SER	A	83	-58.678	49.513	-13.126	1.00	39.65	N
ATOM	1103	CA	SER	A	83	-58.469	50.535	-14.157	1.00	39.82	C
ATOM	1105	CB	SER	A	83	-58.196	49.880	-15.526	1.00	39.84	C
ATOM	1108	OG	SER	A	83	-59.138	48.870	-15.829	1.00	40.00	O
ATOM	1110	C	SER	A	83	-59.617	51.561	-14.219	1.00	39.62	C
ATOM	1111	O	SER	A	83	-60.149	51.853	-15.286	1.00	39.59	O
ATOM	1113	N	SER	A	84	-59.957	52.108	-13.052	1.00	39.44	N
ATOM	1114	CA	SER	A	84	-60.926	53.197	-12.910	1.00	39.13	C
ATOM	1116	CB	SER	A	84	-62.238	52.834	-13.618	1.00	39.03	C
ATOM	1119	OG	SER	A	84	-62.620	51.505	-13.325	1.00	37.97	O
ATOM	1121	C	SER	A	84	-61.243	53.580	-11.446	1.00	39.17	C
ATOM	1122	O	SER	A	84	-62.189	54.341	-11.230	1.00	39.58	O
ATOM	1124	N	GLY	A	85	-60.482	53.077	-10.457	1.00	38.74	N
ATOM	1125	CA	GLY	A	85	-60.795	53.282	-9.024	1.00	38.26	C
ATOM	1128	C	GLY	A	85	-61.724	52.238	-8.413	1.00	37.79	C
ATOM	1129	O	GLY	A	85	-61.529	51.799	-7.273	1.00	36.84	O
ATOM	1131	N	SER	A	94	-63.557	54.187	1.994	1.00	28.27	N
ATOM	1132	CA	SER	A	94	-64.069	52.892	2.476	1.00	28.03	C
ATOM	1134	CB	SER	A	94	-64.856	52.225	1.359	1.00	27.84	C
ATOM	1137	OG	SER	A	94	-65.234	50.921	1.743	1.00	28.20	O
ATOM	1139	C	SER	A	94	-62.992	51.910	2.934	1.00	27.83	C
ATOM	1140	O	SER	A	94	-62.339	51.325	2.090	1.00	28.15	O
ATOM	1142	N	LEU	A	95	-62.815	51.705	4.245	1.00	27.70	N
ATOM	1143	CA	LEU	A	95	-61.813	50.728	4.751	1.00	27.59	C

10

20

30

40

ATOM	1145	CB	LEU	A	95	-61.692	50.747	6.282	1.00	27.49	C
ATOM	1148	CG	LEU	A	95	-60.871	49.596	6.909	1.00	27.47	C
ATOM	1150	CD1	LEU	A	95	-59.400	49.900	6.902	1.00	27.70	C
ATOM	1154	CD2	LEU	A	95	-61.292	49.274	8.329	1.00	27.50	C
ATOM	1158	C	LEU	A	95	-62.173	49.314	4.318	1.00	27.71	C
ATOM	1159	O	LEU	A	95	-61.303	48.537	3.914	1.00	27.73	O
ATOM	1161	N	HIS	A	96	-63.461	48.989	4.437	1.00	27.74	N
ATOM	1162	CA	HIS	A	96	-64.003	47.715	3.977	1.00	27.54	C
ATOM	1164	CB	HIS	A	96	-65.497	47.680	4.230	1.00	27.57	C
ATOM	1167	CG	HIS	A	96	-66.161	46.482	3.654	1.00	28.65	C
ATOM	1168	ND1	HIS	A	96	-65.790	45.201	3.988	1.00	30.59	N
ATOM	1170	CE1	HIS	A	96	-66.540	44.341	3.325	1.00	31.88	C
ATOM	1172	NE2	HIS	A	96	-67.384	45.021	2.570	1.00	32.06	N
ATOM	1174	CD2	HIS	A	96	-67.166	46.364	2.758	1.00	30.47	C
ATOM	1176	C	HIS	A	96	-63.705	47.450	2.492	1.00	27.09	C
ATOM	1177	O	HIS	A	96	-63.128	46.425	2.150	1.00	27.18	O
ATOM	1179	N	GLY	A	97	-64.079	48.386	1.625	1.00	26.55	N
ATOM	1180	CA	GLY	A	97	-63.760	48.300	.205	1.00	26.26	C
ATOM	1183	C	GLY	A	97	-62.277	48.112	-.088	1.00	26.23	C
ATOM	1184	O	GLY	A	97	-61.918	47.334	-.974	1.00	26.39	O
ATOM	1186	N	THR	A	98	-61.415	48.815	.653	1.00	25.83	N
ATOM	1187	CA	THR	A	98	-59.967	48.755	.435	1.00	25.36	C
ATOM	1189	CB	THR	A	98	-59.204	49.847	1.215	1.00	25.07	C
ATOM	1191	OG1	THR	A	98	-59.796	51.123	.980	1.00	23.62	O
ATOM	1193	CG2	THR	A	98	-57.755	49.905	.780	1.00	24.88	C
ATOM	1197	C	THR	A	98	-59.416	47.389	.845	1.00	25.69	C
ATOM	1198	O	THR	A	98	-58.622	46.802	.111	1.00	25.66	O
ATOM	1200	N	ALA	A	99	-59.847	46.890	2.008	1.00	25.95	N
ATOM	1201	CA	ALA	A	99	-59.468	45.540	2.495	1.00	25.93	C
ATOM	1203	CB	ALA	A	99	-59.945	45.330	3.929	1.00	25.82	C
ATOM	1207	C	ALA	A	99	-59.984	44.404	1.595	1.00	25.64	C
ATOM	1208	O	ALA	A	99	-59.204	43.599	1.102	1.00	25.38	O
ATOM	1210	N	LEU	A	100	-61.290	44.348	1.371	1.00	25.46	N
ATOM	1211	CA	LEU	A	100	-61.856	43.335	.474	1.00	25.55	C
ATOM	1213	CB	LEU	A	100	-63.361	43.540	.326	1.00	25.37	C
ATOM	1216	CG	LEU	A	100	-64.118	42.464	-.443	1.00	25.41	C
ATOM	1218	CD1	LEU	A	100	-64.038	41.115	.281	1.00	26.01	C
ATOM	1222	CD2	LEU	A	100	-65.555	42.893	-.639	1.00	25.19	C
ATOM	1226	C	LEU	A	100	-61.196	43.353	-.919	1.00	25.70	C
ATOM	1227	O	LEU	A	100	-60.819	42.301	-1.469	1.00	25.36	O
ATOM	1229	N	SER	A	101	-61.064	44.550	-1.489	1.00	25.77	N
ATOM	1230	CA	SER	A	101	-60.434	44.688	-2.805	1.00	25.67	C
ATOM	1232	CB	SER	A	101	-60.629	46.098	-3.375	1.00	25.83	C
ATOM	1235	OG	SER	A	101	-59.840	47.064	-2.688	1.00	26.98	O
ATOM	1237	C	SER	A	101	-58.947	44.336	-2.756	1.00	25.01	C
ATOM	1238	O	SER	A	101	-58.427	43.705	-3.672	1.00	24.94	O
ATOM	1240	N	PIE	A	102	-58.270	44.737	-1.687	1.00	24.30	N
ATOM	1241	CA	PHE	A	102	-56.852	44.436	-1.560	1.00	23.99	C
ATOM	1243	CB	PHE	A	102	-56.295	44.963	-.229	1.00	23.84	C
ATOM	1246	CG	PIE	A	102	-54.860	44.606	.027	1.00	23.24	C
ATOM	1247	CD1	PHE	A	102	-53.849	45.504	-.259	1.00	23.56	C
ATOM	1249	CE1	PHE	A	102	-52.507	45.182	-.007	1.00	24.50	C
ATOM	1251	CZ	PHE	A	102	-52.175	43.941	.540	1.00	24.27	C
ATOM	1253	CE2	PHE	A	102	-53.180	43.042	.834	1.00	23.95	C
ATOM	1255	CD2	PHE	A	102	-54.520	43.376	.576	1.00	23.45	C
ATOM	1257	C	PIE	A	102	-56.673	42.928	-1.679	1.00	23.65	C
ATOM	1258	O	PHE	A	102	-55.890	42.442	-2.501	1.00	23.55	O
ATOM	1260	N	ARG	A	103	-57.443	42.202	-.880	1.00	23.20	N
ATOM	1261	CA	ARG	A	103	-57.298	40.765	-.764	1.00	22.84	C
ATOM	1263	CB	ARG	A	103	-58.250	40.231	.291	1.00	23.01	C

10

20

30

40

ATOM	1266	CG	ARG A 103	-58.054	38.774	.597	1.00	23.93	C
ATOM	1269	CD	ARG A 103	-58.703	38.376	1.937	1.00	23.84	C
ATOM	1272	NE	ARG A 103	-60.150	38.538	1.919	1.00	22.36	N
ATOM	1274	CZ	ARG A 103	-60.982	37.763	1.240	1.00	20.62	C
ATOM	1275	NH1	ARG A 103	-60.512	36.773	.490	1.00	20.19	N
ATOM	1278	NH2	ARG A 103	-62.288	38.003	1.293	1.00	20.32	N
ATOM	1281	C	ARG A 103	-57.602	40.117	-2.082	1.00	22.34	C
ATOM	1282	O	ARG A 103	-56.826	39.303	-2.576	1.00	22.37	O
ATOM	1284	N	LEU A 104	-58.729	40.496	-2.667	1.00	21.98	N
ATOM	1285	CA	LEU A 104	-59.129	39.926	-3.951	1.00	21.60	C
ATOM	1287	CB	LEU A 104	-60.503	40.442	-4.378	1.00	21.23	C
ATOM	1290	CG	LEU A 104	-61.590	39.832	-3.522	1.00	20.30	C
ATOM	1292	CD1	LEU A 104	-62.949	40.401	-3.856	1.00	19.53	C
ATOM	1296	CD2	LEU A 104	-61.554	38.344	-3.725	1.00	19.71	C
ATOM	1300	C	LEU A 104	-58.101	40.198	-5.040	1.00	21.48	C
ATOM	1301	O	LEU A 104	-57.743	39.294	-5.780	1.00	21.62	O
ATOM	1303	N	LEU A 105	-57.623	41.432	-5.139	1.00	21.14	N
ATOM	1304	CA	LEU A 105	-56.655	41.747	-6.173	1.00	21.05	C
ATOM	1306	CB	LEU A 105	-56.352	43.248	-6.205	1.00	20.94	C
ATOM	1309	CG	LEU A 105	-57.465	44.165	-6.732	1.00	20.06	C
ATOM	1311	CD1	LEU A 105	-57.060	45.617	-6.580	1.00	17.92	C
ATOM	1315	CD2	LEU A 105	-57.804	43.857	-8.174	1.00	19.18	C
ATOM	1319	C	LEU A 105	-55.372	40.908	-5.997	1.00	21.32	C
ATOM	1320	O	LEU A 105	-54.840	40.357	-6.976	1.00	21.37	O
ATOM	1322	N	ARG A 106	-54.893	40.777	-4.763	1.00	21.25	N
ATOM	1323	CA	ARG A 106	-53.678	40.003	-4.528	1.00	21.33	C
ATOM	1325	CB	ARG A 106	-53.151	40.211	-3.117	1.00	21.53	C
ATOM	1328	CG	ARG A 106	-51.772	39.588	-2.917	1.00	22.60	C
ATOM	1331	CD	ARG A 106	-51.098	40.091	-1.666	1.00	23.60	C
ATOM	1334	NE	ARG A 106	-50.374	41.330	-1.897	1.00	24.60	N
ATOM	1336	CZ	ARG A 106	-49.606	41.916	-.989	1.00	26.54	C
ATOM	1337	NH1	ARG A 106	-49.469	41.380	.225	1.00	26.98	N
ATOM	1340	NH2	ARG A 106	-48.967	43.041	-1.295	1.00	27.19	N
ATOM	1343	C	ARG A 106	-53.888	38.517	-4.767	1.00	21.19	C
ATOM	1344	O	ARG A 106	-52.998	37.821	-5.278	1.00	21.18	O
ATOM	1346	N	GLN A 107	-55.061	38.028	-4.378	1.00	21.09	N
ATOM	1347	CA	GLN A 107	-55.425	36.635	-4.618	1.00	20.76	C
ATOM	1349	CB	GLN A 107	-56.861	36.378	-4.168	1.00	20.51	C
ATOM	1352	CG	GLN A 107	-57.329	34.941	-4.327	1.00	19.68	C
ATOM	1355	CD	GLN A 107	-58.790	34.772	-4.010	1.00	18.26	C
ATOM	1356	OE1	GLN A 107	-59.395	35.591	-3.334	1.00	17.44	O
ATOM	1357	NE2	GLN A 107	-59.366	33.698	-4.497	1.00	18.48	N
ATOM	1360	C	GLN A 107	-55.304	36.306	-6.094	1.00	20.93	C
ATOM	1361	O	GLN A 107	-54.917	35.212	-6.447	1.00	21.45	O
ATOM	1363	N	HIS A 108	-55.642	37.260	-6.951	1.00	21.09	N
ATOM	1364	CA	HIS A 108	-55.686	37.030	-8.379	1.00	21.28	C
ATOM	1366	CB	HIS A 108	-57.024	37.541	-8.913	1.00	21.02	C
ATOM	1369	CG	HIS A 108	-58.182	36.706	-8.478	1.00	19.70	C
ATOM	1370	ND1	HIS A 108	-58.637	35.632	-9.210	1.00	19.91	N
ATOM	1372	CE1	HIS A 108	-59.641	35.060	-8.571	1.00	19.27	C
ATOM	1374	NE2	HIS A 108	-59.851	35.720	-7.449	1.00	18.10	N
ATOM	1376	CD2	HIS A 108	-58.950	36.753	-7.367	1.00	18.98	C
ATOM	1378	C	HIS A 108	-54.456	37.621	-9.108	1.00	22.21	C
ATOM	1379	O	HIS A 108	-54.505	37.980	-10.304	1.00	21.80	O
ATOM	1381	N	GLY A 109	-53.345	37.686	-8.375	1.00	23.19	N
ATOM	1382	CA	GLY A 109	-52.055	38.007	-8.956	1.00	24.17	C
ATOM	1385	C	GLY A 109	-51.813	39.470	-9.275	1.00	25.25	C
ATOM	1386	O	GLY A 109	-50.767	39.802	-9.845	1.00	25.26	O
ATOM	1388	N	PHE A 110	-52.755	40.349	-8.917	1.00	26.42	N
ATOM	1389	CA	PHE A 110	-52.575	41.783	-9.154	1.00	27.33	C

10

20

30

40

ATOM	1391	CB	PHE A 110	-53.895	42.546	-9.067	1.00	27.36	C
ATOM	1394	CG	PHE A 110	-54.838	42.250	-10.193	1.00	27.83	C
ATOM	1395	CD1	PHE A 110	-54.633	42.801	-11.439	1.00	28.69	C
ATOM	1397	CE1	PHE A 110	-55.490	42.529	-12.488	1.00	28.91	C
ATOM	1399	CZ	PHE A 110	-56.568	41.702	-12.295	1.00	28.85	C
ATOM	1401	CE2	PHE A 110	-56.787	41.146	-11.060	1.00	28.67	C
ATOM	1403	CD2	PHE A 110	-55.923	41.418	-10.013	1.00	28.39	C
ATOM	1405	C	PHE A 110	-51.582	42.369	-8.163	1.00	28.25	C
ATOM	1406	O	PHE A 110	-51.449	41.890	-7.024	1.00	28.71	O
ATOM	1408	N	GLU A 111	-50.886	43.411	-8.607	1.00	29.05	N
ATOM	1409	CA	GLU A 111	-49.951	44.142	-7.760	1.00	29.66	C
ATOM	1411	CB	GLU A 111	-48.902	44.803	-8.648	1.00	30.37	C
ATOM	1414	CG	GLU A 111	-47.750	45.509	-7.947	1.00	33.30	C
ATOM	1417	CD	GLU A 111	-46.916	46.342	-8.946	1.00	38.00	C
ATOM	1418	OE1	GLU A 111	-46.312	45.750	-9.885	1.00	39.60	O
ATOM	1419	OE2	GLU A 111	-46.886	47.594	-8.802	1.00	40.87	O
ATOM	1420	C	GLU A 111	-50.724	45.184	-6.935	1.00	28.98	C
ATOM	1421	O	GLU A 111	-51.293	46.123	-7.495	1.00	28.45	O
ATOM	1423	N	VAL A 112	-50.787	44.961	-5.618	1.00	28.47	N
ATOM	1424	CA	VAL A 112	-51.284	45.950	-4.655	1.00	28.09	C
ATOM	1426	CB	VAL A 112	-52.564	45.501	-3.908	1.00	27.76	C
ATOM	1428	CG1	VAL A 112	-53.745	45.466	-4.836	1.00	27.38	C
ATOM	1432	CG2	VAL A 112	-52.360	44.167	-3.252	1.00	27.80	C
ATOM	1436	C	VAL A 112	-50.193	46.199	-3.631	1.00	28.15	C
ATOM	1437	O	VAL A 112	-49.339	45.354	-3.436	1.00	27.90	O
ATOM	1439	N	SER A 113	-50.241	47.354	-2.974	1.00	28.54	N
ATOM	1440	CA	SER A 113	-49.194	47.782	-2.047	1.00	28.93	C
ATOM	1442	CB	SER A 113	-48.563	49.064	-2.564	1.00	29.12	C
ATOM	1445	OG	SER A 113	-47.692	49.644	-1.619	1.00	29.57	O
ATOM	1447	C	SER A 113	-49.780	48.041	-.685	1.00	29.13	C
ATOM	1448	O	SER A 113	-50.937	48.426	-.581	1.00	28.90	O
ATOM	1450	N	GLN A 114	-48.985	47.857	.367	1.00	29.84	N
ATOM	1451	CA	GLN A 114	-49.524	48.019	1.736	1.00	30.40	C
ATOM	1453	CB	GLN A 114	-48.568	47.507	2.830	1.00	30.34	C
ATOM	1456	CG	GLN A 114	-47.199	48.159	2.844	1.00	30.61	C
ATOM	1459	CD	GLN A 114	-46.456	47.928	4.147	1.00	30.77	C
ATOM	1460	OE1	GLN A 114	-46.876	47.129	4.982	1.00	31.92	O
ATOM	1461	NE2	GLN A 114	-45.341	48.624	4.324	1.00	30.02	N
ATOM	1464	C	GLN A 114	-49.939	49.440	2.068	1.00	30.62	C
ATOM	1465	O	GLN A 114	-50.573	49.644	3.094	1.00	30.73	O
ATOM	1467	N	GLU A 115	-49.592	50.407	1.216	1.00	30.94	N
ATOM	1468	CA	GLU A 115	-49.963	51.794	1.458	1.00	31.45	C
ATOM	1470	CB	GLU A 115	-48.881	52.777	.975	1.00	31.86	C
ATOM	1473	CG	GLU A 115	-48.489	52.723	-.509	1.00	33.48	C
ATOM	1476	CD	GLU A 115	-47.006	53.100	-.759	1.00	36.13	C
ATOM	1477	OE1	GLU A 115	-46.106	52.668	.022	1.00	38.72	O
ATOM	1478	OE2	GLU A 115	-46.741	53.811	-1.754	1.00	35.70	O
ATOM	1479	C	GLU A 115	-51.338	52.125	.895	1.00	31.45	C
ATOM	1480	O	GLU A 115	-51.716	53.283	.808	1.00	31.80	O
ATOM	1482	N	ALA A 116	-52.108	51.105	.549	1.00	31.58	N
ATOM	1483	CA	ALA A 116	-53.524	51.286	.284	1.00	31.67	C
ATOM	1485	CB	ALA A 116	-54.071	50.092	-.461	1.00	31.62	C
ATOM	1489	C	ALA A 116	-54.273	51.473	1.596	1.00	31.88	C
ATOM	1490	O	ALA A 116	-55.428	51.874	1.604	1.00	31.82	O
ATOM	1492	N	PHE A 117	-53.608	51.161	2.702	1.00	32.39	N
ATOM	1493	CA	PHE A 117	-54.193	51.271	4.030	1.00	32.87	C
ATOM	1495	CB	PHE A 117	-53.884	50.003	4.856	1.00	32.79	C
ATOM	1498	CG	PHE A 117	-54.539	48.758	4.323	1.00	31.03	C
ATOM	1499	CD1	PHE A 117	-53.782	47.749	3.760	1.00	28.79	C
ATOM	1501	CE1	PHE A 117	-54.379	46.620	3.265	1.00	28.36	C

10

20

30

40

ATOM	1503	CZ	PIIE	A 117	-55.754	46.489	3.316	1.00	29.50	C
ATOM	1505	CE2	PIIE	A 117	-56.527	47.493	3.872	1.00	29.91	C
ATOM	1507	CD2	PHE	A 117	-55.917	48.613	4.375	1.00	30.09	C
ATOM	1509	C	PHE	A 117	-53.683	52.493	4.773	1.00	33.71	C
ATOM	1510	O	PHE	A 117	-54.012	52.678	5.937	1.00	33.61	O
ATOM	1512	N	SER	A 118	-52.886	53.325	4.107	1.00	35.09	N
ATOM	1513	CA	SER	A 118	-52.186	54.429	4.779	1.00	36.12	C
ATOM	1515	CB	SER	A 118	-51.073	54.990	3.895	1.00	36.09	C
ATOM	1518	OG	SER	A 118	-51.607	55.747	2.820	1.00	35.96	O
ATOM	1520	C	SER	A 118	-53.134	55.552	5.184	1.00	37.17	C
ATOM	1521	O	SER	A 118	-52.873	56.255	6.166	1.00	37.22	O
ATOM	1523	N	GLY	A 119	-54.231	55.705	4.436	1.00	38.40	N
ATOM	1524	CA	GLY	A 119	-55.227	56.735	4.708	1.00	39.47	C
ATOM	1527	C	GLY	A 119	-56.255	56.398	5.778	1.00	40.62	C
ATOM	1528	O	GLY	A 119	-57.259	57.086	5.877	1.00	40.74	O
ATOM	1530	N	PHE	A 120	-56.024	55.344	6.563	1.00	42.13	N
ATOM	1531	CA	PHE	A 120	-56.906	54.971	7.684	1.00	43.27	C
ATOM	1533	CB	PHE	A 120	-57.510	53.586	7.455	1.00	43.21	C
ATOM	1536	CG	PHE	A 120	-58.176	53.439	6.134	1.00	42.36	C
ATOM	1537	CD1	PIIE	A 120	-59.418	54.006	5.911	1.00	41.23	C
ATOM	1539	CE1	PIIE	A 120	-60.035	53.880	4.691	1.00	40.87	C
ATOM	1541	CZ	PHE	A 120	-59.414	53.182	3.675	1.00	41.03	C
ATOM	1543	CE2	PIIE	A 120	-58.167	52.618	3.883	1.00	40.92	C
ATOM	1545	CD2	PHE	A 120	-57.556	52.746	5.106	1.00	41.30	C
ATOM	1547	C	PHE	A 120	-56.179	54.952	9.019	1.00	44.71	C
ATOM	1548	O	PIIE	A 120	-56.732	54.489	10.025	1.00	44.80	O
ATOM	1550	N	LYS	A 121	-54.939	55.430	9.021	1.00	46.38	N
ATOM	1551	CA	LYS	A 121	-54.153	55.519	10.235	1.00	47.81	C
ATOM	1553	CB	LYS	A 121	-52.722	55.050	9.957	1.00	47.86	C
ATOM	1556	CG	LYS	A 121	-52.648	53.537	9.648	1.00	48.24	C
ATOM	1559	CD	LYS	A 121	-51.417	53.119	8.823	1.00	49.41	C
ATOM	1562	CE	LYS	A 121	-50.095	53.142	9.621	1.00	49.88	C
ATOM	1565	NZ	LYS	A 121	-49.944	52.005	10.584	1.00	49.89	N
ATOM	1569	C	LYS	A 121	-54.257	56.964	10.735	1.00	49.00	C
ATOM	1570	O	LYS	A 121	-54.712	57.839	10.000	1.00	49.11	O
ATOM	1572	N	ASP	A 122	-53.899	57.206	11.995	1.00	50.51	N
ATOM	1573	CA	ASP	A 122	-54.078	58.537	12.596	1.00	51.46	C
ATOM	1575	CB	ASP	A 122	-54.604	58.443	14.050	1.00	51.29	C
ATOM	1578	CG	ASP	A 122	-53.570	57.919	15.036	1.00	50.73	C
ATOM	1579	OD1	ASP	A 122	-52.353	58.025	14.777	1.00	49.90	O
ATOM	1580	OD2	ASP	A 122	-53.988	57.398	16.088	1.00	49.66	O
ATOM	1581	C	ASP	A 122	-52.792	59.358	12.502	1.00	52.60	C
ATOM	1582	O	ASP	A 122	-51.830	58.953	11.835	1.00	52.65	O
ATOM	1584	N	GLN	A 123	-52.802	60.512	13.172	1.00	53.88	N
ATOM	1585	CA	GLN	A 123	-51.680	61.456	13.195	1.00	54.66	C
ATOM	1587	CB	GLN	A 123	-51.993	62.594	14.178	1.00	55.01	C
ATOM	1590	CG	GLN	A 123	-53.249	63.442	13.831	1.00	56.15	C
ATOM	1593	CD	GLN	A 123	-52.943	64.736	13.064	1.00	57.64	C
ATOM	1594	OE1	GLN	A 123	-51.779	65.102	12.859	1.00	59.10	O
ATOM	1595	NE2	GLN	A 123	-54.001	65.438	12.652	1.00	57.63	N
ATOM	1598	C	GLN	A 123	-50.365	60.772	13.591	1.00	54.87	C
ATOM	1599	O	GLN	A 123	-49.309	61.078	13.034	1.00	54.67	O
ATOM	1601	N	ASN	A 124	-50.458	59.834	14.538	1.00	55.21	N
ATOM	1602	CA	ASN	A 124	-49.300	59.137	15.109	1.00	55.39	C
ATOM	1604	CB	ASN	A 124	-49.421	59.122	16.637	1.00	55.52	C
ATOM	1607	CG	ASN	A 124	-49.833	60.478	17.202	1.00	55.98	C
ATOM	1608	OD1	ASN	A 124	-49.093	61.460	17.091	1.00	56.93	O
ATOM	1609	ND2	ASN	A 124	-51.026	60.540	17.797	1.00	55.99	N
ATOM	1612	C	ASN	A 124	-49.116	57.705	14.589	1.00	55.27	C
ATOM	1613	O	ASN	A 124	-48.530	56.864	15.271	1.00	55.18	O

10

20

30

40

ATOM	1615	N	GLY A 125	-49.626	57.430	13.391	1.00	55.18	N
ATOM	1616	CA	GLY A 125	-49.311	56.190	12.672	1.00	55.08	C
ATOM	1619	C	GLY A 125	-49.994	54.897	13.119	1.00	54.90	C
ATOM	1620	O	GLY A 125	-49.543	53.806	12.750	1.00	55.24	O
ATOM	1622	N	ASN A 126	-51.072	55.008	13.900	1.00	54.23	N
ATOM	1623	CA	ASN A 126	-51.871	53.853	14.329	1.00	53.39	C
ATOM	1625	CB	ASN A 126	-51.927	53.782	15.852	1.00	53.27	C
ATOM	1628	CG	ASN A 126	-50.596	53.425	16.466	1.00	52.81	C
ATOM	1629	OD1	ASN A 126	-49.636	53.113	15.764	1.00	52.29	O
ATOM	1630	ND2	ASN A 126	-50.532	53.460	17.789	1.00	52.53	N
ATOM	1633	C	ASN A 126	-53.274	53.978	13.771	1.00	52.82	C
ATOM	1634	O	ASN A 126	-53.724	55.081	13.494	1.00	52.69	O
ATOM	1636	N	PHE A 127	-53.968	52.857	13.607	1.00	52.17	N
ATOM	1637	CA	PHE A 127	-55.287	52.875	12.962	1.00	51.56	C
ATOM	1639	CB	PHE A 127	-55.805	51.451	12.721	1.00	51.35	C
ATOM	1642	CG	PHE A 127	-55.119	50.730	11.587	1.00	50.06	C
ATOM	1643	CD1	PHE A 127	-54.068	49.856	11.831	1.00	48.90	C
ATOM	1645	CE1	PHE A 127	-53.437	49.187	10.789	1.00	47.59	C
ATOM	1647	CZ	PHE A 127	-53.857	49.383	9.495	1.00	47.40	C
ATOM	1649	CE2	PHE A 127	-54.906	50.244	9.234	1.00	47.96	C
ATOM	1651	CD2	PHE A 127	-55.533	50.915	10.276	1.00	48.85	C
ATOM	1653	C	PHE A 127	-56.303	53.690	13.776	1.00	51.35	C
ATOM	1654	O	PHE A 127	-56.347	53.594	15.002	1.00	51.09	O
ATOM	1656	N	LEU A 128	-57.100	54.500	13.083	1.00	51.15	N
ATOM	1657	CA	LEU A 128	-58.143	55.280	13.727	1.00	51.09	C
ATOM	1659	CB	LEU A 128	-59.039	55.979	12.694	1.00	51.17	C
ATOM	1662	CG	LEU A 128	-58.463	57.046	11.746	1.00	51.31	C
ATOM	1664	CD1	LEU A 128	-59.571	57.628	10.855	1.00	50.76	C
ATOM	1668	CD2	LEU A 128	-57.762	58.157	12.508	1.00	50.98	C
ATOM	1672	C	LEU A 128	-58.996	54.353	14.581	1.00	51.06	C
ATOM	1673	O	LEU A 128	-59.573	53.393	14.078	1.00	50.94	O
ATOM	1675	N	GLU A 129	-59.053	54.637	15.879	1.00	51.12	N
ATOM	1676	CA	GLU A 129	-59.916	53.913	16.808	1.00	50.99	C
ATOM	1678	CB	GLU A 129	-60.019	54.665	18.132	1.00	51.14	C
ATOM	1681	CG	GLU A 129	-58.850	54.431	19.049	1.00	52.04	C
ATOM	1684	CD	GLU A 129	-58.903	53.069	19.697	1.00	53.22	C
ATOM	1685	OE1	GLU A 129	-58.040	52.219	19.376	1.00	54.19	O
ATOM	1686	OE2	GLU A 129	-59.823	52.848	20.516	1.00	53.51	O
ATOM	1687	C	GLU A 129	-61.314	53.712	16.260	1.00	50.66	C
ATOM	1688	O	GLU A 129	-61.791	52.587	16.200	1.00	50.83	O
ATOM	1690	N	ASN A 130	-61.960	54.799	15.839	1.00	50.28	N
ATOM	1691	CA	ASN A 130	-63.389	54.765	15.486	1.00	50.03	C
ATOM	1693	CB	ASN A 130	-63.910	56.182	15.193	1.00	50.09	C
ATOM	1696	CG	ASN A 130	-63.286	56.805	13.960	1.00	50.37	C
ATOM	1697	OD1	ASN A 130	-62.504	56.177	13.249	1.00	51.44	O
ATOM	1698	ND2	ASN A 130	-63.634	58.056	13.701	1.00	50.27	N
ATOM	1701	C	ASN A 130	-63.804	53.782	14.369	1.00	49.56	C
ATOM	1702	O	ASN A 130	-64.993	53.581	14.131	1.00	49.44	O
ATOM	1704	N	LEU A 131	-62.828	53.175	13.699	1.00	49.21	N
ATOM	1705	CA	LEU A 131	-63.087	52.103	12.729	1.00	48.78	C
ATOM	1707	CB	LEU A 131	-61.846	51.832	11.875	1.00	48.64	C
ATOM	1710	CG	LEU A 131	-61.445	52.939	10.898	1.00	48.26	C
ATOM	1712	CD1	LEU A 131	-60.029	52.709	10.375	1.00	47.76	C
ATOM	1716	CD2	LEU A 131	-62.441	53.039	9.754	1.00	47.32	C
ATOM	1720	C	LEU A 131	-63.516	50.798	13.394	1.00	48.58	C
ATOM	1721	O	LEU A 131	-64.093	49.939	12.731	1.00	48.64	O
ATOM	1723	N	LYS A 132	-63.225	50.645	14.689	1.00	48.23	N
ATOM	1724	CA	LYS A 132	-63.650	49.474	15.465	1.00	47.80	C
ATOM	1726	CB	LYS A 132	-63.156	49.587	16.913	1.00	47.71	C
ATOM	1729	CG	LYS A 132	-63.930	50.615	17.728	1.00	47.80	C

10

20

30

40

ATOM	1732	CD	LYS	A	132	-63.430	50.779	19.153	1.00	47.75	C
ATOM	1735	CE	LYS	A	132	-64.438	51.577	19.982	1.00	47.22	C
ATOM	1738	NZ	LYS	A	132	-63.769	52.364	21.033	1.00	46.65	N
ATOM	1742	C	LYS	A	132	-65.182	49.308	15.446	1.00	47.56	C
ATOM	1743	O	LYS	A	132	-65.696	48.204	15.616	1.00	47.76	O
ATOM	1745	N	GLU	A	133	-65.901	50.413	15.249	1.00	47.18	N
ATOM	1746	CA	GLU	A	133	-67.371	50.412	15.191	1.00	46.79	C
ATOM	1748	CB	GLU	A	133	-67.898	51.850	15.337	1.00	46.95	C
ATOM	1751	CG	GLU	A	133	-67.840	52.376	16.776	1.00	47.56	C
ATOM	1754	CD	GLU	A	133	-67.613	53.886	16.863	1.00	48.41	C
ATOM	1755	OE1	GLU	A	133	-68.247	54.648	16.093	1.00	47.67	O
ATOM	1756	OE2	GLU	A	133	-66.798	54.304	17.721	1.00	48.92	O
ATOM	1757	C	GLU	A	133	-67.949	49.770	13.918	1.00	46.10	C
ATOM	1758	O	GLU	A	133	-69.140	49.446	13.874	1.00	46.11	O
ATOM	1760	N	ASP	A	134	-67.103	49.601	12.896	1.00	45.11	N
ATOM	1761	CA	ASP	A	134	-67.477	48.995	11.608	1.00	44.06	C
ATOM	1763	CB	ASP	A	134	-66.934	49.868	10.474	1.00	43.97	C
ATOM	1766	CG	ASP	A	134	-67.380	49.411	9.104	1.00	44.08	C
ATOM	1767	OD1	ASP	A	134	-68.072	48.373	8.972	1.00	43.42	O
ATOM	1768	OD2	ASP	A	134	-67.020	50.116	8.141	1.00	44.84	O
ATOM	1769	C	ASP	A	134	-66.910	47.570	11.526	1.00	43.12	C
ATOM	1770	O	ASP	A	134	-65.788	47.357	11.080	1.00	43.19	O
ATOM	1772	N	ILE	A	135	-67.708	46.594	11.944	1.00	41.85	N
ATOM	1773	CA	ILE	A	135	-67.216	45.247	12.216	1.00	40.75	C
ATOM	1775	CB	ILE	A	135	-68.183	44.507	13.170	1.00	40.80	C
ATOM	1777	CG1	ILE	A	135	-68.227	45.226	14.524	1.00	41.21	C
ATOM	1780	CD1	ILE	A	135	-69.353	46.283	14.633	1.00	42.86	C
ATOM	1784	CG2	ILE	A	135	-67.776	43.063	13.373	1.00	40.88	C
ATOM	1788	C	ILE	A	135	-66.980	44.457	10.933	1.00	39.67	C
ATOM	1789	O	ILE	A	135	-66.166	43.537	10.901	1.00	39.37	O
ATOM	1791	N	LYS	A	136	-67.690	44.828	9.877	1.00	38.62	N
ATOM	1792	CA	LYS	A	136	-67.465	44.256	8.554	1.00	37.88	C
ATOM	1794	CB	LYS	A	136	-68.525	44.749	7.561	1.00	38.33	C
ATOM	1797	CG	LYS	A	136	-69.955	44.342	7.879	1.00	40.17	C
ATOM	1800	CD	LYS	A	136	-70.486	43.262	6.911	1.00	42.97	C
ATOM	1803	CE	LYS	A	136	-71.624	42.389	7.536	1.00	44.00	C
ATOM	1806	NZ	LYS	A	136	-72.950	43.086	7.726	1.00	43.82	N
ATOM	1810	C	LYS	A	136	-66.097	44.687	8.047	1.00	36.38	C
ATOM	1811	O	LYS	A	136	-65.399	43.914	7.388	1.00	36.24	O
ATOM	1813	N	ALA	A	137	-65.728	45.931	8.341	1.00	34.51	N
ATOM	1814	CA	ALA	A	137	-64.463	46.474	7.876	1.00	33.41	C
ATOM	1816	CB	ALA	A	137	-64.432	47.981	8.058	1.00	33.43	C
ATOM	1820	C	ALA	A	137	-63.291	45.827	8.600	1.00	32.30	C
ATOM	1821	O	ALA	A	137	-62.288	45.481	7.995	1.00	31.89	O
ATOM	1823	N	ILE	A	138	-63.437	45.662	9.905	1.00	31.41	N
ATOM	1824	CA	ILE	A	138	-62.395	45.074	10.737	1.00	30.60	C
ATOM	1826	CB	ILE	A	138	-62.770	45.131	12.238	1.00	30.20	C
ATOM	1828	CG1	ILE	A	138	-62.914	46.576	12.689	1.00	29.92	C
ATOM	1831	CD1	ILE	A	138	-61.681	47.414	12.417	1.00	30.50	C
ATOM	1835	CG2	ILE	A	138	-61.706	44.470	13.085	1.00	29.73	C
ATOM	1839	C	ILE	A	138	-62.140	43.631	10.320	1.00	30.34	C
ATOM	1840	O	ILE	A	138	-60.972	43.203	10.212	1.00	30.65	O
ATOM	1842	N	LEU	A	139	-63.227	42.884	10.098	1.00	29.69	N
ATOM	1843	CA	LEU	A	139	-63.134	41.523	9.562	1.00	29.23	C
ATOM	1845	CB	LEU	A	139	-64.517	40.917	9.332	1.00	28.92	C
ATOM	1848	CG	LEU	A	139	-65.066	40.185	10.545	1.00	29.06	C
ATOM	1850	CD1	LEU	A	139	-66.541	39.875	10.352	1.00	28.20	C
ATOM	1854	CD2	LEU	A	139	-64.250	38.922	10.813	1.00	28.59	C
ATOM	1858	C	LEU	A	139	-62.382	41.546	8.247	1.00	29.00	C
ATOM	1859	O	LEU	A	139	-61.444	40.773	8.035	1.00	29.50	O

10

20

30

40

ATOM	1861	N	SER A 140	-62.790	42.458	7.372	1.00	28.14	N
ATOM	1862	CA	SER A 140	-62.222	42.526	6.054	1.00	27.40	C
ATOM	1864	CB	SER A 140	-62.912	43.619	5.260	1.00	27.35	C
ATOM	1867	OG	SER A 140	-63.310	43.103	4.015	1.00	28.43	O
ATOM	1869	C	SER A 140	-60.720	42.777	6.123	1.00	26.77	C
ATOM	1870	O	SER A 140	-59.975	42.269	5.298	1.00	27.29	O
ATOM	1872	N	LEU A 141	-60.285	43.563	7.105	1.00	25.89	N
ATOM	1873	CA	LEU A 141	-58.872	43.897	7.283	1.00	25.20	C
ATOM	1875	CB	LEU A 141	-58.717	45.164	8.155	1.00	25.00	C
ATOM	1878	CG	LEU A 141	-57.298	45.670	8.489	1.00	24.35	C
ATOM	1880	CD1	LEU A 141	-56.497	45.974	7.232	1.00	22.75	C
ATOM	1884	CD2	LEU A 141	-57.329	46.893	9.385	1.00	22.81	C
ATOM	1888	C	LEU A 141	-58.140	42.721	7.920	1.00	24.92	C
ATOM	1889	O	LEU A 141	-57.034	42.380	7.521	1.00	24.77	O
ATOM	1891	N	TYR A 142	-58.751	42.101	8.921	1.00	24.51	N
ATOM	1892	CA	TYR A 142	-58.163	40.913	9.514	1.00	24.36	C
ATOM	1894	CB	TYR A 142	-59.120	40.325	10.538	1.00	24.18	C
ATOM	1897	CG	TYR A 142	-58.774	38.941	11.046	1.00	23.72	C
ATOM	1898	CD1	TYR A 142	-57.878	38.763	12.091	1.00	22.97	C
ATOM	1900	CE1	TYR A 142	-57.593	37.500	12.582	1.00	24.25	C
ATOM	1902	CZ	TYR A 142	-58.229	36.386	12.030	1.00	25.75	C
ATOM	1903	OH	TYR A 142	-57.967	35.100	12.500	1.00	26.97	O
ATOM	1905	CE2	TYR A 142	-59.120	36.551	10.988	1.00	25.02	C
ATOM	1907	CD2	TYR A 142	-59.390	37.820	10.511	1.00	24.01	C
ATOM	1909	C	TYR A 142	-57.877	39.896	8.423	1.00	24.39	C
ATOM	1910	O	TYR A 142	-56.822	39.276	8.380	1.00	24.19	O
ATOM	1912	N	GLU A 143	-58.841	39.760	7.527	1.00	24.59	N
ATOM	1913	CA	GLU A 143	-58.820	38.728	6.521	1.00	24.70	C
ATOM	1915	CB	GLU A 143	-60.194	38.636	5.853	1.00	24.69	C
ATOM	1918	CG	GLU A 143	-60.651	37.219	5.547	1.00	27.21	C
ATOM	1921	CD	GLU A 143	-61.127	36.426	6.774	1.00	30.20	C
ATOM	1922	OE1	GLU A 143	-60.261	35.776	7.393	1.00	33.40	O
ATOM	1923	OE2	GLU A 143	-62.351	36.421	7.097	1.00	30.50	O
ATOM	1924	C	GLU A 143	-57.701	39.010	5.518	1.00	24.08	C
ATOM	1925	O	GLU A 143	-56.984	38.090	5.126	1.00	24.53	O
ATOM	1927	N	ALA A 144	-57.537	40.281	5.147	1.00	23.30	N
ATOM	1928	CA	ALA A 144	-56.515	40.715	4.173	1.00	22.79	C
ATOM	1930	CB	ALA A 144	-56.787	42.154	3.740	1.00	22.49	C
ATOM	1934	C	ALA A 144	-55.073	40.598	4.701	1.00	22.42	C
ATOM	1935	O	ALA A 144	-54.128	40.380	3.935	1.00	22.36	O
ATOM	1937	N	SER A 145	-54.909	40.713	6.012	1.00	21.80	N
ATOM	1938	CA	SER A 145	-53.593	40.822	6.600	1.00	21.36	C
ATOM	1940	CB	SER A 145	-53.726	41.170	8.066	1.00	21.21	C
ATOM	1943	OG	SER A 145	-54.337	40.100	8.753	1.00	21.59	O
ATOM	1945	C	SER A 145	-52.797	39.537	6.476	1.00	21.30	C
ATOM	1946	O	SER A 145	-51.571	39.533	6.701	1.00	21.50	O
ATOM	1948	N	PHE A 146	-53.488	38.439	6.154	1.00	21.00	N
ATOM	1949	CA	PHE A 146	-52.827	37.127	6.030	1.00	20.41	C
ATOM	1951	CB	PHE A 146	-53.796	35.979	6.338	1.00	20.20	C
ATOM	1954	CG	PHE A 146	-54.130	35.873	7.798	1.00	19.91	C
ATOM	1955	CD1	PHE A 146	-53.382	35.087	8.637	1.00	20.48	C
ATOM	1957	CE1	PHE A 146	-53.679	35.012	9.992	1.00	20.59	C
ATOM	1959	CZ	PHE A 146	-54.731	35.740	10.508	1.00	19.15	C
ATOM	1961	CE2	PHE A 146	-55.464	36.536	9.691	1.00	19.10	C
ATOM	1963	CD2	PHE A 146	-55.155	36.615	8.343	1.00	20.16	C
ATOM	1965	C	PHE A 146	-52.174	36.964	4.680	1.00	19.76	C
ATOM	1966	O	PHE A 146	-51.305	36.116	4.523	1.00	19.46	O
ATOM	1968	N	LEU A 147	-52.550	37.819	3.729	1.00	19.34	N
ATOM	1969	CA	LEU A 147	-51.933	37.804	2.402	1.00	19.13	C
ATOM	1971	CB	LEU A 147	-52.905	38.367	1.347	1.00	18.67	C

10

20

30

40

ATOM	1974	CG	LEU A 147	-53.964	37.334	.919	1.00	18.11	C
ATOM	1976	CD1	LEU A 147	-55.090	37.248	1.961	1.00	15.10	C
ATOM	1980	CD2	LEU A 147	-54.494	37.609	-.499	1.00	16.50	C
ATOM	1984	C	LEU A 147	-50.582	38.525	2.369	1.00	19.10	C
ATOM	1985	O	LEU A 147	-49.992	38.715	1.311	1.00	19.44	O
ATOM	1987	N	ALA A 148	-50.075	38.882	3.542	1.00	19.13	N
ATOM	1988	CA	ALA A 148	-48.967	39.806	3.664	1.00	18.84	C
ATOM	1990	CB	ALA A 148	-48.762	40.167	5.117	1.00	18.78	C
ATOM	1994	C	ALA A 148	-47.723	39.184	3.113	1.00	18.85	C
ATOM	1995	O	ALA A 148	-47.548	37.975	3.206	1.00	18.80	O
ATOM	1997	N	LEU A 149	-46.869	40.013	2.523	1.00	19.08	N
ATOM	1998	CA	LEU A 149	-45.507	39.601	2.215	1.00	19.32	C
ATOM	2000	CB	LEU A 149	-45.056	40.145	.863	1.00	19.14	C
ATOM	2003	CG	LEU A 149	-45.819	39.650	-.364	1.00	19.16	C
ATOM	2005	CD1	LEU A 149	-45.036	39.929	-1.645	1.00	18.43	C
ATOM	2009	CD2	LEU A 149	-46.089	38.175	-.259	1.00	20.09	C
ATOM	2013	C	LEU A 149	-44.527	40.029	3.304	1.00	19.60	C
ATOM	2014	O	LEU A 149	-44.797	40.916	4.113	1.00	19.20	O
ATOM	2016	N	GLU A 150	-43.384	39.361	3.309	1.00	20.42	N
ATOM	2017	CA	GLU A 150	-42.286	39.674	4.215	1.00	21.03	C
ATOM	2019	CB	GLU A 150	-41.098	38.741	3.948	1.00	21.03	C
ATOM	2022	CG	GLU A 150	-40.491	38.176	5.205	1.00	22.23	C
ATOM	2025	CD	GLU A 150	-39.433	37.117	4.941	1.00	24.34	C
ATOM	2026	OE1	GLU A 150	-39.189	36.786	3.753	1.00	24.53	O
ATOM	2027	OE2	GLU A 150	-38.843	36.625	5.940	1.00	25.82	O
ATOM	2028	C	GLU A 150	-41.887	41.130	4.011	1.00	21.29	C
ATOM	2029	O	GLU A 150	-41.619	41.544	2.885	1.00	21.13	O
ATOM	2031	N	GLY A 151	-41.893	41.903	5.094	1.00	21.89	N
ATOM	2032	CA	GLY A 151	-41.636	43.341	5.030	1.00	22.25	C
ATOM	2035	C	GLY A 151	-42.871	44.221	5.152	1.00	22.67	C
ATOM	2036	O	GLY A 151	-42.757	45.397	5.462	1.00	22.84	O
ATOM	2038	N	GLU A 152	-44.055	43.669	4.918	1.00	23.19	N
ATOM	2039	CA	GLU A 152	-45.263	44.474	4.937	1.00	23.76	C
ATOM	2041	CB	GLU A 152	-46.350	43.813	4.100	1.00	23.79	C
ATOM	2044	CG	GLU A 152	-46.037	43.890	2.615	1.00	23.98	C
ATOM	2047	CD	GLU A 152	-47.147	43.368	1.749	1.00	23.72	C
ATOM	2048	OE1	GLU A 152	-47.226	43.771	.574	1.00	22.11	O
ATOM	2049	OE2	GLU A 152	-47.939	42.542	2.241	1.00	25.41	O
ATOM	2050	C	GLU A 152	-45.722	44.719	6.365	1.00	24.47	C
ATOM	2051	O	GLU A 152	-46.586	44.006	6.906	1.00	24.70	O
ATOM	2053	N	ASN A 153	-45.134	45.744	6.969	1.00	25.00	N
ATOM	2054	CA	ASN A 153	-45.287	45.978	8.404	1.00	25.59	C
ATOM	2056	CB	ASN A 153	-44.221	46.957	8.902	1.00	25.55	C
ATOM	2059	CG	ASN A 153	-44.386	48.331	8.308	1.00	25.57	C
ATOM	2060	OD1	ASN A 153	-44.114	48.557	7.128	1.00	24.52	O
ATOM	2061	ND2	ASN A 153	-44.867	49.256	9.117	1.00	27.05	N
ATOM	2064	C	ASN A 153	-46.679	46.486	8.772	1.00	25.92	C
ATOM	2065	O	ASN A 153	-47.172	46.238	9.872	1.00	26.02	O
ATOM	2067	N	ILE A 154	-47.310	47.197	7.847	1.00	26.35	N
ATOM	2068	CA	ILE A 154	-48.638	47.751	8.082	1.00	26.57	C
ATOM	2070	CB	ILE A 154	-49.013	48.779	7.007	1.00	26.45	C
ATOM	2072	CG1	ILE A 154	-48.159	50.023	7.164	1.00	26.36	C
ATOM	2075	CD1	ILE A 154	-48.060	50.790	5.883	1.00	27.92	C
ATOM	2079	CG2	ILE A 154	-50.467	49.152	7.089	1.00	26.25	C
ATOM	2083	C	ILE A 154	-49.674	46.643	8.111	1.00	26.96	C
ATOM	2084	O	ILE A 154	-50.650	46.741	8.851	1.00	27.12	O
ATOM	2086	N	LEU A 155	-49.467	45.588	7.320	1.00	27.35	N
ATOM	2087	CA	LEU A 155	-50.422	44.475	7.304	1.00	27.76	C
ATOM	2089	CB	LEU A 155	-50.238	43.594	6.067	1.00	27.73	C
ATOM	2092	CG	LEU A 155	-51.090	43.990	4.875	1.00	27.31	C

10

20

30

40

ATOM	2094	CD1 LEU A 155	-50.980	45.456	4.683	1.00	28.13	C
ATOM	2098	CD2 LEU A 155	-50.633	43.262	3.623	1.00	27.79	C
ATOM	2102	C LEU A 155	-50.340	43.642	8.582	1.00	28.22	C
ATOM	2103	O LEU A 155	-51.361	43.237	9.112	1.00	27.95	O
ATOM	2105	N ASP A 156	-49.128	43.395	9.068	1.00	28.95	N
ATOM	2106	CA ASP A 156	-48.944	42.723	10.348	1.00	29.71	C
ATOM	2108	CB ASP A 156	-47.450	42.461	10.639	1.00	30.23	C
ATOM	2111	CG ASP A 156	-46.938	41.125	10.027	1.00	32.82	C
ATOM	2112	OD1 ASP A 156	-47.765	40.240	9.658	1.00	36.27	O
ATOM	2113	OD2 ASP A 156	-45.700	40.961	9.923	1.00	34.48	O
ATOM	2114	C ASP A 156	-49.570	43.539	11.469	1.00	29.66	C
ATOM	2115	O ASP A 156	-50.109	42.969	12.425	1.00	29.81	O
ATOM	2117	N GLU A 157	-49.514	44.866	11.345	1.00	29.69	N
ATOM	2118	CA GLU A 157	-50.129	45.768	12.329	1.00	29.57	C
ATOM	2120	CB GLU A 157	-49.581	47.186	12.178	1.00	29.71	C
ATOM	2123	CG GLU A 157	-48.164	47.326	12.712	1.00	30.53	C
ATOM	2126	CD GLU A 157	-47.455	48.544	12.169	1.00	31.96	C
ATOM	2127	OE1 GLU A 157	-48.167	49.491	11.741	1.00	33.56	O
ATOM	2128	OE2 GLU A 157	-46.195	48.546	12.166	1.00	31.54	O
ATOM	2129	C GLU A 157	-51.649	45.771	12.230	1.00	29.16	C
ATOM	2130	O GLU A 157	-52.330	45.819	13.241	1.00	29.00	O
ATOM	2132	N ALA A 158	-52.172	45.716	11.010	1.00	28.86	N
ATOM	2133	CA ALA A 158	-53.606	45.570	10.792	1.00	28.79	C
ATOM	2135	CB ALA A 158	-53.893	45.456	9.301	1.00	28.44	C
ATOM	2139	C ALA A 158	-54.171	44.352	11.536	1.00	28.93	C
ATOM	2140	O ALA A 158	-55.265	44.402	12.098	1.00	28.77	O
ATOM	2142	N LYS A 159	-53.416	43.260	11.528	1.00	29.19	N
ATOM	2143	CA LYS A 159	-53.849	42.022	12.143	1.00	29.57	C
ATOM	2145	CB LYS A 159	-52.929	40.880	11.710	1.00	29.62	C
ATOM	2148	CG LYS A 159	-53.297	39.513	12.258	1.00	30.27	C
ATOM	2151	CD LYS A 159	-52.765	38.365	11.387	1.00	31.78	C
ATOM	2154	CE LYS A 159	-51.259	38.132	11.525	1.00	33.15	C
ATOM	2157	NZ LYS A 159	-50.911	36.696	11.248	1.00	33.88	N
ATOM	2161	C LYS A 159	-53.866	42.160	13.670	1.00	29.99	C
ATOM	2162	O LYS A 159	-54.767	41.642	14.332	1.00	30.29	O
ATOM	2164	N VAL A 160	-52.886	42.862	14.236	1.00	30.07	N
ATOM	2165	CA VAL A 160	-52.840	43.047	15.696	1.00	30.03	C
ATOM	2167	CB VAL A 160	-51.520	43.691	16.162	1.00	29.88	C
ATOM	2169	CG1 VAL A 160	-51.515	43.863	17.671	1.00	28.94	C
ATOM	2173	CG2 VAL A 160	-50.341	42.848	15.707	1.00	30.23	C
ATOM	2177	C VAL A 160	-53.996	43.925	16.149	1.00	30.05	C
ATOM	2178	O VAL A 160	-54.544	43.752	17.234	1.00	30.31	O
ATOM	2180	N PHE A 161	-54.355	44.862	15.290	1.00	30.08	N
ATOM	2181	CA PHE A 161	-55.407	45.808	15.558	1.00	30.09	C
ATOM	2183	CB PHE A 161	-55.255	46.993	14.598	1.00	29.92	C
ATOM	2186	CG PHE A 161	-56.370	47.974	14.654	1.00	28.52	C
ATOM	2187	CD1 PHE A 161	-56.347	49.005	15.554	1.00	27.92	C
ATOM	2189	CE1 PHE A 161	-57.361	49.903	15.600	1.00	28.06	C
ATOM	2191	CZ PHE A 161	-58.411	49.783	14.733	1.00	28.76	C
ATOM	2193	CF2 PHE A 161	-58.441	48.757	13.826	1.00	28.31	C
ATOM	2195	CD2 PHE A 161	-57.429	47.869	13.789	1.00	28.16	C
ATOM	2197	C PHE A 161	-56.746	45.123	15.388	1.00	30.55	C
ATOM	2198	O PHE A 161	-57.598	45.203	16.258	1.00	30.53	O
ATOM	2200	N ALA A 162	-56.930	44.438	14.271	1.00	31.34	N
ATOM	2201	CA ALA A 162	-58.193	43.770	14.023	1.00	32.26	C
ATOM	2203	CB ALA A 162	-58.217	43.139	12.643	1.00	32.31	C
ATOM	2207	C ALA A 162	-58.500	42.734	15.118	1.00	33.09	C
ATOM	2208	O ALA A 162	-59.557	42.814	15.735	1.00	33.83	O
ATOM	2210	N ILE A 163	-57.587	41.799	15.393	1.00	33.59	N
ATOM	2211	CA ILE A 163	-57.826	40.799	16.438	1.00	34.02	C

10

20

30

40

ATOM	2213	CB	ILE	A	163	-56.597	39.907	16.745	1.00	33.98	C
ATOM	2215	CG1	ILE	A	163	-56.235	39.008	15.566	1.00	34.37	C
ATOM	2218	CD1	ILE	A	163	-54.878	38.317	15.722	1.00	34.38	C
ATOM	2222	CG2	ILE	A	163	-56.883	38.995	17.919	1.00	33.38	C
ATOM	2226	C	ILE	A	163	-58.225	41.472	17.744	1.00	34.75	C
ATOM	2227	O	ILE	A	163	-59.189	41.064	18.373	1.00	35.03	O
ATOM	2229	N	SER	A	164	-57.501	42.504	18.156	1.00	35.76	N
ATOM	2230	CA	SER	A	164	-57.763	43.117	19.463	1.00	36.59	C
ATOM	2232	CB	SER	A	164	-56.828	44.293	19.735	1.00	36.59	C
ATOM	2235	OG	SER	A	164	-57.350	45.485	19.164	1.00	36.46	O
ATOM	2237	C	SER	A	164	-59.196	43.611	19.556	1.00	37.42	C
ATOM	2238	O	SER	A	164	-59.860	43.420	20.571	1.00	37.38	O
ATOM	2240	N	IIS	A	165	-59.661	44.251	18.486	1.00	38.51	N
ATOM	2241	CA	IIS	A	165	-60.990	44.851	18.467	1.00	39.40	C
ATOM	2243	CB	HIS	A	165	-61.008	46.097	17.574	1.00	39.76	C
ATOM	2246	CG	HIS	A	165	-60.467	47.323	18.251	1.00	42.06	C
ATOM	2247	ND1	HIS	A	165	-59.205	47.821	18.000	1.00	44.21	N
ATOM	2249	CE1	HIS	A	165	-58.998	48.893	18.748	1.00	45.04	C
ATOM	2251	NE2	HIS	A	165	-60.080	49.106	19.478	1.00	44.99	N
ATOM	2253	CD2	IIS	A	165	-61.011	48.135	19.192	1.00	43.76	C
ATOM	2255	C	IIS	A	165	-62.078	43.872	18.060	1.00	39.38	C
ATOM	2256	O	IIS	A	165	-63.248	44.244	18.067	1.00	39.43	O
ATOM	2258	N	LEU	A	166	-61.683	42.632	17.745	1.00	39.54	N
ATOM	2259	CA	LEU	A	166	-62.589	41.550	17.326	1.00	39.55	C
ATOM	2261	CB	LEU	A	166	-62.001	40.766	16.154	1.00	39.28	C
ATOM	2264	CG	LEU	A	166	-62.156	41.339	14.752	1.00	38.23	C
ATOM	2266	CD1	LEU	A	166	-61.361	40.501	13.805	1.00	37.53	C
ATOM	2270	CD2	LEU	A	166	-63.594	41.367	14.332	1.00	37.21	C
ATOM	2274	C	LEU	A	166	-62.842	40.555	18.438	1.00	40.08	C
ATOM	2275	O	LEU	A	166	-63.991	40.220	18.733	1.00	40.42	O
ATOM	2277	N	LYS	A	167	-61.766	40.074	19.052	1.00	40.58	N
ATOM	2278	CA	LYS	A	167	-61.875	39.090	20.133	1.00	41.09	C
ATOM	2280	CB	LYS	A	167	-60.491	38.632	20.595	1.00	41.13	C
ATOM	2283	CG	LYS	A	167	-59.897	39.399	21.768	1.00	42.16	C
ATOM	2286	CD	LYS	A	167	-58.421	39.035	22.013	1.00	44.45	C
ATOM	2289	CE	LYS	A	167	-58.070	37.561	21.654	1.00	45.56	C
ATOM	2292	NZ	LYS	A	167	-56.610	37.237	21.798	1.00	46.20	N
ATOM	2296	C	LYS	A	167	-62.678	39.584	21.337	1.00	41.23	C
ATOM	2297	O	LYS	A	167	-62.994	38.793	22.215	1.00	41.47	O
ATOM	2299	N	GLU	A	168	-62.995	40.884	21.352	1.00	41.49	N
ATOM	2300	CA	GLU	A	168	-63.704	41.583	22.437	1.00	41.42	C
ATOM	2302	CB	GLU	A	168	-65.201	41.730	22.100	1.00	41.27	C
ATOM	2305	CG	GLU	A	168	-65.995	40.424	22.016	1.00	41.01	C
ATOM	2308	CD	GLU	A	168	-66.928	40.328	20.787	1.00	40.84	C
ATOM	2309	OE1	GLU	A	168	-66.701	41.040	19.770	1.00	39.82	O
ATOM	2310	OE2	GLU	A	168	-67.884	39.509	20.845	1.00	39.04	O
ATOM	2311	C	GLU	A	168	-63.484	41.004	23.843	1.00	41.66	C
ATOM	2312	O	GLU	A	168	-62.435	41.231	24.469	1.00	41.46	O
ATOM	2314	N	GLU	A	172	-71.668	38.961	21.192	1.00	55.65	N
ATOM	2315	CA	GLU	A	172	-73.052	39.153	20.721	1.00	56.00	C
ATOM	2317	CB	GLU	A	172	-73.876	37.880	20.937	1.00	56.27	C
ATOM	2320	CG	GLU	A	172	-73.198	36.620	20.390	1.00	57.12	C
ATOM	2323	CD	GLU	A	172	-74.056	35.363	20.516	1.00	58.18	C
ATOM	2324	OE1	GLU	A	172	-75.300	35.480	20.622	1.00	58.84	O
ATOM	2325	OE2	GLU	A	172	-73.480	34.249	20.498	1.00	58.98	O
ATOM	2326	C	GLU	A	172	-73.766	40.386	21.334	1.00	55.70	C
ATOM	2327	O	GLU	A	172	-74.956	40.347	21.688	1.00	54.95	O
ATOM	2329	N	LYS	A	173	-72.987	41.458	21.486	1.00	55.58	N
ATOM	2330	CA	LYS	A	173	-73.496	42.831	21.466	1.00	55.43	C
ATOM	2332	CB	LYS	A	173	-72.649	43.741	22.357	1.00	55.51	C

10

20

30

40

ATOM	2335	CG	LYS A 173	-72.527	43.223	23.793	1.00	56.07	C
ATOM	2338	CD	LYS A 173	-72.803	44.291	24.868	1.00	55.87	C
ATOM	2341	CE	LYS A 173	-73.111	43.642	26.221	1.00	55.20	C
ATOM	2344	NZ	LYS A 173	-72.893	44.576	27.348	1.00	54.63	N
ATOM	2348	C	LYS A 173	-73.449	43.297	20.009	1.00	55.01	C
ATOM	2349	O	LYS A 173	-74.091	44.274	19.625	1.00	54.97	O
ATOM	2351	N	ILE A 174	-72.647	42.581	19.223	1.00	54.57	N
ATOM	2352	CA	ILE A 174	-72.713	42.550	17.767	1.00	54.22	C
ATOM	2354	CB	ILE A 174	-71.429	41.845	17.227	1.00	54.21	C
ATOM	2356	CG1	ILE A 174	-70.196	42.724	17.474	1.00	54.73	C
ATOM	2359	CD1	ILE A 174	-68.858	41.949	17.553	1.00	55.78	C
ATOM	2363	CG2	ILE A 174	-71.532	41.504	15.759	1.00	54.06	C
ATOM	2367	C	ILE A 174	-73.957	41.744	17.384	1.00	53.88	C
ATOM	2368	O	ILE A 174	-74.587	41.134	18.250	1.00	53.83	O
ATOM	2370	N	GLY A 175	-74.332	41.747	16.107	1.00	53.59	N
ATOM	2371	CA	GLY A 175	-75.351	40.817	15.613	1.00	53.51	C
ATOM	2374	C	GLY A 175	-75.130	39.395	16.126	1.00	53.43	C
ATOM	2375	O	GLY A 175	-74.119	39.105	16.760	1.00	53.80	O
ATOM	2377	N	LYS A 176	-76.070	38.495	15.861	1.00	53.10	N
ATOM	2378	CA	LYS A 176	-75.926	37.098	16.286	1.00	52.68	C
ATOM	2380	CB	LYS A 176	-77.291	36.522	16.677	1.00	52.99	C
ATOM	2383	CG	LYS A 176	-78.003	37.387	17.746	1.00	54.12	C
ATOM	2386	CD	LYS A 176	-79.201	36.697	18.436	1.00	54.57	C
ATOM	2389	CE	LYS A 176	-79.503	37.369	19.792	1.00	54.79	C
ATOM	2392	NZ	LYS A 176	-80.458	36.598	20.653	1.00	55.20	N
ATOM	2396	C	LYS A 176	-75.246	36.267	15.196	1.00	51.83	C
ATOM	2397	O	LYS A 176	-74.393	35.433	15.486	1.00	51.69	O
ATOM	2399	N	GLU A 177	-75.609	36.520	13.940	1.00	50.90	N
ATOM	2400	CA	GLU A 177	-74.975	35.854	12.800	1.00	50.19	C
ATOM	2402	CB	GLU A 177	-75.792	36.062	11.507	1.00	50.41	C
ATOM	2405	CG	GLU A 177	-75.506	37.368	10.735	1.00	51.03	C
ATOM	2408	CD	GLU A 177	-76.403	37.572	9.507	1.00	52.17	C
ATOM	2409	OE1	GLU A 177	-75.955	38.276	8.569	1.00	52.63	O
ATOM	2410	OE2	GLU A 177	-77.546	37.048	9.479	1.00	52.03	O
ATOM	2411	C	GLU A 177	-73.549	36.369	12.607	1.00	49.10	C
ATOM	2412	O	GLU A 177	-72.626	35.597	12.321	1.00	49.53	O
ATOM	2414	N	LEU A 178	-73.388	37.681	12.770	1.00	47.39	N
ATOM	2415	CA	LEU A 178	-72.110	38.371	12.575	1.00	45.63	C
ATOM	2417	CB	LEU A 178	-72.352	39.877	12.615	1.00	45.59	C
ATOM	2420	CG	LEU A 178	-71.280	40.809	12.085	1.00	45.45	C
ATOM	2422	CD1	LEU A 178	-70.969	40.515	10.620	1.00	45.45	C
ATOM	2426	CD2	LEU A 178	-71.765	42.233	12.279	1.00	44.63	C
ATOM	2430	C	LEU A 178	-71.095	37.979	13.634	1.00	44.06	C
ATOM	2431	O	LEU A 178	-69.902	38.012	13.387	1.00	43.70	O
ATOM	2433	N	ALA A 179	-71.586	37.611	14.810	1.00	42.54	N
ATOM	2434	CA	ALA A 179	-70.753	37.041	15.847	1.00	41.66	C
ATOM	2436	CB	ALA A 179	-71.545	36.884	17.122	1.00	41.69	C
ATOM	2440	C	ALA A 179	-70.193	35.695	15.416	1.00	40.75	C
ATOM	2441	O	ALA A 179	-69.078	35.351	15.769	1.00	40.61	O
ATOM	2443	N	GLU A 180	-70.974	34.931	14.664	1.00	39.88	N
ATOM	2444	CA	GLU A 180	-70.518	33.639	14.143	1.00	39.40	C
ATOM	2446	CB	GLU A 180	-71.710	32.781	13.718	1.00	39.74	C
ATOM	2449	CG	GLU A 180	-72.650	32.415	14.865	1.00	40.88	C
ATOM	2452	CD	GLU A 180	-73.913	31.710	14.398	1.00	42.02	C
ATOM	2453	OE1	GLU A 180	-74.380	32.022	13.271	1.00	43.05	O
ATOM	2454	OE2	GLU A 180	-74.437	30.857	15.166	1.00	41.93	O
ATOM	2455	C	GLU A 180	-69.565	33.805	12.960	1.00	38.29	C
ATOM	2456	O	GLU A 180	-68.739	32.940	12.699	1.00	38.23	O
ATOM	2458	N	GLN A 181	-69.704	34.911	12.240	1.00	36.92	N
ATOM	2459	CA	GLN A 181	-68.748	35.299	11.223	1.00	35.74	C

10

20

30

40

ATOM	2461	CB	GLN A 181	-69.272	36.516	10.463	1.00	35.94	C
ATOM	2464	CG	GLN A 181	-68.931	36.537	8.975	1.00	36.93	C
ATOM	2467	CD	GLN A 181	-69.693	35.492	8.176	1.00	37.72	C
ATOM	2468	OE1	GLN A 181	-70.769	35.067	8.567	1.00	38.78	O
ATOM	2469	NE2	GLN A 181	-69.139	35.083	7.050	1.00	38.11	N
ATOM	2472	C	GLN A 181	-67.406	35.632	11.881	1.00	34.64	C
ATOM	2473	O	GLN A 181	-66.348	35.411	11.294	1.00	34.73	O
ATOM	2475	N	VAL A 182	-67.448	36.158	13.102	1.00	33.29	N
ATOM	2476	CA	VAL A 182	-66.224	36.488	13.842	1.00	32.28	C
ATOM	2478	CB	VAL A 182	-66.433	37.653	14.855	1.00	32.10	C
ATOM	2480	CG1	VAL A 182	-66.328	38.991	14.166	1.00	31.51	C
ATOM	2484	CG2	VAL A 182	-65.420	37.594	15.957	1.00	31.69	C
ATOM	2488	C	VAL A 182	-65.613	35.298	14.575	1.00	31.49	C
ATOM	2489	O	VAL A 182	-64.396	35.230	14.668	1.00	31.43	O
ATOM	2491	N	SER A 183	-66.422	34.378	15.106	1.00	30.56	N
ATOM	2492	CA	SER A 183	-65.860	33.174	15.744	1.00	30.16	C
ATOM	2494	CB	SER A 183	-66.926	32.253	16.327	1.00	30.29	C
ATOM	2497	OG	SER A 183	-67.796	32.934	17.214	1.00	32.35	O
ATOM	2499	C	SER A 183	-65.111	32.403	14.692	1.00	29.30	C
ATOM	2500	O	SER A 183	-63.974	31.981	14.903	1.00	29.32	O
ATOM	2502	N	HIS A 184	-65.768	32.252	13.546	1.00	28.24	N
ATOM	2503	CA	HIS A 184	-65.215	31.578	12.379	1.00	27.36	C
ATOM	2505	CB	HIS A 184	-66.245	31.653	11.254	1.00	27.41	C
ATOM	2508	CG	HIS A 184	-65.930	30.807	10.064	1.00	26.90	C
ATOM	2509	ND1	HIS A 184	-65.484	29.511	10.166	1.00	27.76	N
ATOM	2511	CE1	HIS A 184	-65.321	29.009	8.955	1.00	27.47	C
ATOM	2513	NE2	HIS A 184	-65.661	29.929	8.075	1.00	26.52	N
ATOM	2515	CD2	HIS A 184	-66.059	31.058	8.742	1.00	26.61	C
ATOM	2517	C	HIS A 184	-63.898	32.200	11.940	1.00	26.69	C
ATOM	2518	O	HIS A 184	-62.881	31.525	11.862	1.00	26.44	O
ATOM	2520	N	ALA A 185	-63.909	33.498	11.675	1.00	26.11	N
ATOM	2521	CA	ALA A 185	-62.711	34.176	11.205	1.00	25.63	C
ATOM	2523	CB	ALA A 185	-62.970	35.627	11.109	1.00	25.74	C
ATOM	2527	C	ALA A 185	-61.552	33.917	12.153	1.00	25.33	C
ATOM	2528	O	ALA A 185	-60.451	33.572	11.725	1.00	25.79	O
ATOM	2530	N	LEU A 186	-61.814	34.066	13.450	1.00	24.77	N
ATOM	2531	CA	LEU A 186	-60.776	33.940	14.470	1.00	24.05	C
ATOM	2533	CB	LEU A 186	-61.256	34.498	15.814	1.00	23.63	C
ATOM	2536	CG	LEU A 186	-61.516	36.012	15.903	1.00	22.51	C
ATOM	2538	CD1	LEU A 186	-62.057	36.399	17.266	1.00	20.79	C
ATOM	2542	CD2	LEU A 186	-60.273	36.793	15.613	1.00	21.13	C
ATOM	2546	C	LEU A 186	-60.316	32.497	14.613	1.00	24.02	C
ATOM	2547	O	LEU A 186	-59.169	32.250	14.943	1.00	24.27	O
ATOM	2549	N	GLU A 187	-61.201	31.543	14.347	1.00	23.88	N
ATOM	2550	CA	GLU A 187	-60.836	30.117	14.348	1.00	23.53	C
ATOM	2552	CB	GLU A 187	-62.029	29.270	13.919	1.00	23.66	C
ATOM	2555	CG	GLU A 187	-61.945	27.828	14.316	1.00	25.26	C
ATOM	2558	CD	GLU A 187	-63.049	26.971	13.693	1.00	28.04	C
ATOM	2559	OE1	GLU A 187	-63.672	27.393	12.681	1.00	28.67	O
ATOM	2560	OE2	GLU A 187	-63.288	25.858	14.225	1.00	29.72	O
ATOM	2561	C	GLU A 187	-59.686	29.838	13.395	1.00	22.92	C
ATOM	2562	O	GLU A 187	-58.765	29.091	13.729	1.00	22.53	O
ATOM	2564	N	LEU A 188	-59.763	30.446	12.209	1.00	22.46	N
ATOM	2565	CA	LEU A 188	-58.799	30.246	11.121	1.00	22.07	C
ATOM	2567	CB	LEU A 188	-58.802	28.794	10.635	1.00	22.11	C
ATOM	2570	CG	LEU A 188	-57.876	28.362	9.493	1.00	22.17	C
ATOM	2572	CD1	LEU A 188	-56.456	28.051	9.961	1.00	21.62	C
ATOM	2576	CD2	LEU A 188	-58.464	27.134	8.822	1.00	22.40	C
ATOM	2580	C	LEU A 188	-59.237	31.137	9.985	1.00	21.69	C
ATOM	2581	O	LEU A 188	-60.380	31.075	9.563	1.00	21.53	O

10

20

30

40

ATOM	2583	N	PRO A 189	-58.333	31.973	9.474	1.00	21.46	N
ATOM	2584	CA	PRO A 189	-58.745	32.935	8.472	1.00	21.18	C
ATOM	2586	CB	PRO A 189	-57.592	33.936	8.486	1.00	21.03	C
ATOM	2589	CG	PRO A 189	-56.423	33.118	8.757	1.00	21.21	C
ATOM	2592	CD	PRO A 189	-56.873	31.992	9.668	1.00	21.61	C
ATOM	2595	C	PRO A 189	-58.946	32.314	7.076	1.00	20.96	C
ATOM	2596	O	PRO A 189	-58.418	31.247	6.793	1.00	21.02	O
ATOM	2597	N	LEU A 190	-59.714	32.994	6.226	1.00	20.89	N
ATOM	2598	CA	LEU A 190	-60.018	32.533	4.867	1.00	20.74	C
ATOM	2600	CB	LEU A 190	-60.597	33.690	4.053	1.00	20.76	C
ATOM	2603	CG	LEU A 190	-62.090	33.924	4.259	1.00	21.35	C
ATOM	2605	CD1	LEU A 190	-62.537	35.196	3.578	1.00	20.54	C
ATOM	2609	CD2	LEU A 190	-62.889	32.712	3.720	1.00	23.39	C
ATOM	2613	C	LEU A 190	-58.814	31.971	4.112	1.00	20.35	C
ATOM	2614	O	LEU A 190	-58.859	30.871	3.546	1.00	20.08	O
ATOM	2616	N	HIS A 191	-57.734	32.746	4.132	1.00	19.81	N
ATOM	2617	CA	HIS A 191	-56.537	32.448	3.364	1.00	18.89	C
ATOM	2619	CB	HIS A 191	-55.548	33.592	3.536	1.00	18.92	C
ATOM	2622	CG	HIS A 191	-54.372	33.520	2.623	1.00	18.51	C
ATOM	2623	ND1	HIS A 191	-54.482	33.647	1.258	1.00	18.08	N
ATOM	2625	CE1	HIS A 191	-53.281	33.544	.718	1.00	18.96	C
ATOM	2627	NE2	HIS A 191	-52.397	33.371	1.684	1.00	17.01	N
ATOM	2629	CD2	HIS A 191	-53.054	33.355	2.884	1.00	17.94	C
ATOM	2631	C	HIS A 191	-55.889	31.142	3.759	1.00	18.32	C
ATOM	2632	O	HIS A 191	-55.217	30.531	2.942	1.00	17.98	O
ATOM	2634	N	ARG A 192	-56.093	30.719	5.006	1.00	18.06	N
ATOM	2635	CA	ARG A 192	-55.502	29.480	5.523	1.00	17.99	C
ATOM	2637	CB	ARG A 192	-54.940	29.722	6.909	1.00	17.77	C
ATOM	2640	CG	ARG A 192	-53.822	30.683	6.881	1.00	18.47	C
ATOM	2643	CD	ARG A 192	-53.082	30.748	8.196	1.00	19.80	C
ATOM	2646	NE	ARG A 192	-52.174	31.900	8.224	1.00	20.33	N
ATOM	2648	CZ	ARG A 192	-51.176	32.048	9.077	1.00	20.10	C
ATOM	2649	NH1	ARG A 192	-50.928	31.113	9.972	1.00	21.72	N
ATOM	2652	NH2	ARG A 192	-50.407	33.119	9.019	1.00	20.79	N
ATOM	2655	C	ARG A 192	-56.477	28.311	5.590	1.00	18.00	C
ATOM	2656	O	ARG A 192	-56.067	27.170	5.871	1.00	18.21	O
ATOM	2658	N	ARG A 193	-57.758	28.588	5.335	1.00	17.59	N
ATOM	2659	CA	ARG A 193	-58.779	27.563	5.382	1.00	17.16	C
ATOM	2661	CB	ARG A 193	-60.141	28.164	5.741	1.00	17.45	C
ATOM	2664	CG	ARG A 193	-61.109	27.132	6.322	1.00	18.70	C
ATOM	2667	CD	ARG A 193	-62.479	27.682	6.686	1.00	20.20	C
ATOM	2670	NE	ARG A 193	-62.423	28.682	7.751	1.00	22.59	N
ATOM	2672	CZ	ARG A 193	-62.386	28.435	9.067	1.00	24.12	C
ATOM	2673	NH1	ARG A 193	-62.395	27.198	9.575	1.00	22.66	N
ATOM	2676	NH2	ARG A 193	-62.348	29.469	9.898	1.00	26.36	N
ATOM	2679	C	ARG A 193	-58.871	26.842	4.058	1.00	16.63	C
ATOM	2680	O	ARG A 193	-58.861	27.461	3.005	1.00	15.93	O
ATOM	2682	N	THR A 194	-58.955	25.518	4.149	1.00	16.72	N
ATOM	2683	CA	THR A 194	-59.332	24.638	3.051	1.00	16.88	C
ATOM	2685	CB	THR A 194	-59.520	23.250	3.592	1.00	16.43	C
ATOM	2687	OG1	THR A 194	-58.252	22.605	3.583	1.00	17.74	O
ATOM	2689	CG2	THR A 194	-60.454	22.441	2.754	1.00	18.43	C
ATOM	2693	C	THR A 194	-60.607	25.112	2.384	1.00	17.28	C
ATOM	2694	O	THR A 194	-61.441	25.734	3.022	1.00	17.44	O
ATOM	2696	N	GLN A 195	-60.765	24.855	1.091	1.00	18.05	N
ATOM	2697	CA	GLN A 195	-61.925	25.402	.397	1.00	18.76	C
ATOM	2699	CB	GLN A 195	-61.768	25.381	-1.114	1.00	18.87	C
ATOM	2702	CG	GLN A 195	-63.145	25.523	-1.761	1.00	20.75	C
ATOM	2705	CD	GLN A 195	-63.095	25.922	-3.179	1.00	23.41	C
ATOM	2706	OE1	GLN A 195	-62.031	26.088	-3.733	1.00	27.07	O

10

20

30

40

ATOM	2707	NE2	GLN	A	195	-64.248	26.090	-3.791	1.00	25.02	N
ATOM	2710	C	GLN	A	195	-63.243	24.704	.765	1.00	18.93	C
ATOM	2711	O	GLN	A	195	-64.169	25.333	1.291	1.00	19.42	O
ATOM	2713	N	ARG	A	196	-63.345	23.418	.443	1.00	18.90	N
ATOM	2714	CA	ARG	A	196	-64.577	22.685	.663	1.00	18.68	C
ATOM	2716	CB	ARG	A	196	-64.356	21.186	.454	1.00	18.53	C
ATOM	2719	CG	ARG	A	196	-64.851	20.644	-.888	1.00	18.31	C
ATOM	2722	CD	ARG	A	196	-64.705	21.622	-2.037	1.00	17.93	C
ATOM	2725	NE	ARG	A	196	-65.930	21.720	-2.834	1.00	18.52	N
ATOM	2727	CZ	ARG	A	196	-66.480	22.857	-3.256	1.00	18.63	C
ATOM	2728	NH1	ARG	A	196	-65.938	24.014	-2.937	1.00	19.84	N
ATOM	2731	NH2	ARG	A	196	-67.582	22.844	-3.999	1.00	18.53	N
ATOM	2734	C	ARG	A	196	-65.070	22.982	2.061	1.00	19.02	C
ATOM	2735	O	ARG	A	196	-66.276	23.085	2.284	1.00	19.30	O
ATOM	2737	N	LEU	A	197	-64.127	23.152	2.990	1.00	19.09	N
ATOM	2738	CA	LEU	A	197	-64.444	23.432	4.379	1.00	19.19	C
ATOM	2740	CB	LEU	A	197	-63.203	23.346	5.262	1.00	19.14	C
ATOM	2743	CG	LEU	A	197	-63.135	22.097	6.130	1.00	19.99	C
ATOM	2745	CD1	LEU	A	197	-64.476	21.899	6.811	1.00	21.56	C
ATOM	2749	CD2	LEU	A	197	-62.016	22.198	7.161	1.00	20.06	C
ATOM	2753	C	LEU	A	197	-65.071	24.781	4.553	1.00	19.52	C
ATOM	2754	O	LEU	A	197	-66.052	24.902	5.252	1.00	19.85	O
ATOM	2756	N	GLU	A	198	-64.488	25.803	3.941	1.00	20.11	N
ATOM	2757	CA	GLU	A	198	-65.051	27.147	3.986	1.00	20.47	C
ATOM	2759	CB	GLU	A	198	-64.079	28.156	3.385	1.00	20.84	C
ATOM	2762	CG	GLU	A	198	-64.659	29.539	3.069	1.00	22.30	C
ATOM	2765	CD	GLU	A	198	-65.206	30.260	4.283	1.00	24.40	C
ATOM	2766	OE1	GLU	A	198	-64.852	29.894	5.418	1.00	25.34	O
ATOM	2767	OE2	GLU	A	198	-65.991	31.217	4.106	1.00	26.83	O
ATOM	2768	C	GLU	A	198	-66.360	27.186	3.226	1.00	20.57	C
ATOM	2769	O	GLU	A	198	-67.212	28.009	3.529	1.00	20.65	O
ATOM	2771	N	ALA	A	199	-66.519	26.298	2.240	1.00	20.76	N
ATOM	2772	CA	ALA	A	199	-67.751	26.229	1.452	1.00	20.52	C
ATOM	2774	CB	ALA	A	199	-67.521	25.492	.166	1.00	20.44	C
ATOM	2778	C	ALA	A	199	-68.907	25.611	2.232	1.00	20.55	C
ATOM	2779	O	ALA	A	199	-69.988	26.158	2.202	1.00	20.17	O
ATOM	2781	N	VAL	A	200	-68.701	24.493	2.933	1.00	21.10	N
ATOM	2782	CA	VAL	A	200	-69.791	23.935	3.774	1.00	21.51	C
ATOM	2784	CB	VAL	A	200	-69.509	22.576	4.485	1.00	21.18	C
ATOM	2786	CG1	VAL	A	200	-69.618	21.460	3.525	1.00	21.27	C
ATOM	2790	CG2	VAL	A	200	-68.161	22.569	5.200	1.00	21.23	C
ATOM	2794	C	VAL	A	200	-70.170	24.905	4.860	1.00	21.99	C
ATOM	2795	O	VAL	A	200	-71.338	25.022	5.186	1.00	22.99	O
ATOM	2797	N	TRP	A	201	-69.204	25.590	5.440	1.00	22.10	N
ATOM	2798	CA	TRP	A	201	-69.551	26.565	6.433	1.00	22.58	C
ATOM	2800	CB	TRP	A	201	-68.315	27.144	7.121	1.00	22.92	C
ATOM	2803	CG	TRP	A	201	-68.667	27.957	8.310	1.00	23.65	C
ATOM	2804	CD1	TRP	A	201	-68.758	27.520	9.588	1.00	25.08	C
ATOM	2806	NE1	TRP	A	201	-69.127	28.549	10.417	1.00	26.35	N
ATOM	2808	CE2	TRP	A	201	-69.290	29.683	9.669	1.00	25.48	C
ATOM	2809	CD2	TRP	A	201	-69.010	29.344	8.332	1.00	24.77	C
ATOM	2810	CE3	TRP	A	201	-69.095	30.336	7.355	1.00	24.92	C
ATOM	2812	CZ3	TRP	A	201	-69.450	31.616	7.739	1.00	24.96	C
ATOM	2814	CH2	TRP	A	201	-69.720	31.918	9.078	1.00	25.08	C
ATOM	2816	CZ2	TRP	A	201	-69.648	30.968	10.056	1.00	24.68	C
ATOM	2818	C	TRP	A	201	-70.351	27.662	5.758	1.00	22.71	C
ATOM	2819	O	TRP	A	201	-71.482	27.921	6.140	1.00	22.76	O
ATOM	2821	N	SER	A	202	-69.776	28.272	4.727	1.00	23.04	N
ATOM	2822	CA	SER	A	202	-70.335	29.500	4.165	1.00	23.29	C
ATOM	2824	CB	SER	A	202	-69.304	30.205	3.290	1.00	23.20	C

10

20

30

40

ATOM	2827	OG SER A 202	-68.306	30.807	4.111	1.00	23.07	O
ATOM	2829	C SER A 202	-71.666	29.341	3.432	1.00	23.66	C
ATOM	2830	O SER A 202	-72.392	30.310	3.265	1.00	23.38	O
ATOM	2832	N ILE A 203	-71.996	28.124	3.016	1.00	24.49	N
ATOM	2833	CA ILE A 203	-73.321	27.859	2.460	1.00	25.07	C
ATOM	2835	CB ILE A 203	-73.391	26.530	1.653	1.00	24.74	C
ATOM	2837	CG1 ILE A 203	-72.494	26.587	.423	1.00	24.36	C
ATOM	2840	CD1 ILE A 203	-72.344	25.255	-.281	1.00	23.81	C
ATOM	2844	CG2 ILE A 203	-74.795	26.292	1.156	1.00	24.45	C
ATOM	2848	C ILE A 203	-74.338	27.858	3.607	1.00	25.91	C
ATOM	2849	O ILE A 203	-75.350	28.554	3.546	1.00	26.26	O
ATOM	2851	N GLU A 204	-74.051	27.104	4.662	1.00	26.69	N
ATOM	2852	CA GLU A 204	-74.929	27.053	5.824	1.00	27.40	C
ATOM	2854	CB GLU A 204	-74.286	26.217	6.931	1.00	27.65	C
ATOM	2857	CG GLU A 204	-75.132	26.032	8.183	1.00	29.02	C
ATOM	2860	CD GLU A 204	-76.530	25.491	7.903	1.00	30.44	C
ATOM	2861	OE1 GLU A 204	-76.746	24.858	6.844	1.00	31.22	O
ATOM	2862	OE2 GLU A 204	-77.417	25.703	8.753	1.00	31.96	O
ATOM	2863	C GLU A 204	-75.258	28.451	6.342	1.00	27.61	C
ATOM	2864	O GLU A 204	-76.409	28.778	6.526	1.00	27.78	O
ATOM	2866	N ALA A 205	-74.240	29.274	6.547	1.00	28.15	N
ATOM	2867	CA ALA A 205	-74.416	30.637	7.050	1.00	28.41	C
ATOM	2869	CB ALA A 205	-73.062	31.285	7.274	1.00	28.41	C
ATOM	2873	C ALA A 205	-75.234	31.520	6.136	1.00	28.84	C
ATOM	2874	O ALA A 205	-76.050	32.302	6.610	1.00	28.54	O
ATOM	2876	N TYR A 206	-74.978	31.408	4.832	1.00	29.84	N
ATOM	2877	CA TYR A 206	-75.581	32.281	3.805	1.00	30.41	C
ATOM	2879	CB TYR A 206	-74.801	32.170	2.493	1.00	30.20	C
ATOM	2882	CG TYR A 206	-75.180	33.173	1.425	1.00	29.62	C
ATOM	2883	CD1 TYR A 206	-74.721	34.482	1.484	1.00	30.32	C
ATOM	2885	CE1 TYR A 206	-75.047	35.412	.489	1.00	29.70	C
ATOM	2887	CZ TYR A 206	-75.830	35.028	-.578	1.00	28.41	C
ATOM	2888	OH TYR A 206	-76.155	35.956	-1.548	1.00	26.74	O
ATOM	2890	CE2 TYR A 206	-76.291	33.724	-.659	1.00	28.16	C
ATOM	2892	CD2 TYR A 206	-75.958	32.806	.335	1.00	28.39	C
ATOM	2894	C TYR A 206	-77.038	31.918	3.561	1.00	31.15	C
ATOM	2895	O TYR A 206	-77.858	32.781	3.268	1.00	31.30	O
ATOM	2897	N ARG A 207	-77.341	30.631	3.676	1.00	32.05	N
ATOM	2898	CA ARG A 207	-78.691	30.128	3.555	1.00	32.81	C
ATOM	2900	CB ARG A 207	-78.684	28.623	3.813	1.00	32.86	C
ATOM	2903	CG ARG A 207	-80.028	27.941	3.673	1.00	34.01	C
ATOM	2906	CD ARG A 207	-80.066	26.632	4.450	1.00	35.11	C
ATOM	2909	NE ARG A 207	-79.096	25.669	3.939	1.00	35.35	N
ATOM	2911	CZ ARG A 207	-79.353	24.737	3.022	1.00	36.00	C
ATOM	2912	NH1 ARG A 207	-80.562	24.611	2.478	1.00	35.55	N
ATOM	2915	NH2 ARG A 207	-78.381	23.918	2.640	1.00	37.05	N
ATOM	2918	C ARG A 207	-79.609	30.826	4.550	1.00	33.57	C
ATOM	2919	O ARG A 207	-80.783	31.003	4.263	1.00	33.82	O
ATOM	2921	N LYS A 208	-79.064	31.223	5.707	1.00	34.58	N
ATOM	2922	CA LYS A 208	-79.835	31.830	6.812	1.00	35.21	C
ATOM	2924	CB LYS A 208	-79.137	31.599	8.159	1.00	35.05	C
ATOM	2927	CG LYS A 208	-78.847	30.147	8.496	1.00	34.78	C
ATOM	2930	CD LYS A 208	-78.583	29.974	9.980	1.00	34.44	C
ATOM	2933	CE LYS A 208	-77.992	28.619	10.309	1.00	34.16	C
ATOM	2936	NZ LYS A 208	-76.540	28.693	10.572	1.00	33.81	N
ATOM	2940	C LYS A 208	-80.075	33.333	6.663	1.00	36.06	C
ATOM	2941	O LYS A 208	-81.032	33.857	7.226	1.00	36.19	O
ATOM	2943	N LYS A 209	-79.197	34.032	5.946	1.00	36.93	N
ATOM	2944	CA LYS A 209	-79.412	35.445	5.652	1.00	37.77	C
ATOM	2946	CB LYS A 209	-78.284	35.998	4.779	1.00	38.18	C

10

20

30

40

ATOM	2949	CG	LYS A 209	-76.928	36.134	5.458	1.00	39.90	C
ATOM	2952	CD	LYS A 209	-75.982	37.023	4.621	1.00	42.39	C
ATOM	2955	CE	LYS A 209	-74.531	37.016	5.169	1.00	44.21	C
ATOM	2958	NZ	LYS A 209	-74.350	37.688	6.509	1.00	44.75	N
ATOM	2962	C	LYS A 209	-80.738	35.600	4.911	1.00	37.89	C
ATOM	2963	O	LYS A 209	-81.049	34.785	4.036	1.00	38.20	O
ATOM	2965	N	GLU A 210	-81.518	36.632	5.243	1.00	37.87	N
ATOM	2966	CA	GLU A 210	-82.847	36.797	4.630	1.00	37.72	C
ATOM	2968	CB	GLU A 210	-83.821	37.578	5.549	1.00	38.19	C
ATOM	2971	CG	GLU A 210	-83.850	39.130	5.404	1.00	39.68	C
ATOM	2974	CD	GLU A 210	-85.270	39.736	5.534	1.00	41.27	C
ATOM	2975	OE1	GLU A 210	-86.172	39.100	6.136	1.00	41.67	O
ATOM	2976	OE2	GLU A 210	-85.482	40.859	5.019	1.00	42.17	O
ATOM	2977	C	GLU A 210	-82.760	37.394	3.219	1.00	36.68	C
ATOM	2978	O	GLU A 210	-83.605	37.103	2.371	1.00	36.39	O
ATOM	2980	N	ASP A 211	-81.725	38.198	2.969	1.00	35.65	N
ATOM	2981	CA	ASP A 211	-81.481	38.777	1.632	1.00	34.94	C
ATOM	2983	CB	ASP A 211	-81.064	40.257	1.740	1.00	35.22	C
ATOM	2986	CG	ASP A 211	-79.811	40.477	2.599	1.00	35.84	C
ATOM	2987	OD1	ASP A 211	-79.379	39.557	3.341	1.00	35.60	O
ATOM	2988	OD2	ASP A 211	-79.276	41.606	2.536	1.00	36.73	O
ATOM	2989	C	ASP A 211	-80.451	37.989	.811	1.00	33.73	C
ATOM	2990	O	ASP A 211	-79.753	38.556	-.021	1.00	33.40	O
ATOM	2992	N	ALA A 212	-80.366	36.682	1.057	1.00	32.53	N
ATOM	2993	CA	ALA A 212	-79.506	35.783	.293	1.00	31.40	C
ATOM	2995	CB	ALA A 212	-79.569	34.382	.889	1.00	30.79	C
ATOM	2999	C	ALA A 212	-79.940	35.762	-1.176	1.00	30.60	C
ATOM	3000	O	ALA A 212	-81.124	35.594	-1.467	1.00	30.37	O
ATOM	3002	N	ASN A 213	-79.000	35.967	-2.097	1.00	29.71	N
ATOM	3003	CA	ASN A 213	-79.304	35.809	-3.520	1.00	29.27	C
ATOM	3005	CB	ASN A 213	-78.144	36.315	-4.402	1.00	29.30	C
ATOM	3008	CG	ASN A 213	-78.442	36.217	-5.911	1.00	29.07	C
ATOM	3009	OD1	ASN A 213	-78.437	37.215	-6.624	1.00	29.38	O
ATOM	3010	ND2	ASN A 213	-78.691	35.015	-6.389	1.00	28.37	N
ATOM	3013	C	ASN A 213	-79.634	34.328	-3.785	1.00	28.81	C
ATOM	3014	O	ASN A 213	-78.784	33.455	-3.658	1.00	29.04	O
ATOM	3016	N	GLN A 214	-80.880	34.053	-4.145	1.00	28.04	N
ATOM	3017	CA	GLN A 214	-81.376	32.692	-4.191	1.00	27.32	C
ATOM	3019	CB	GLN A 214	-82.906	32.700	-4.178	1.00	27.47	C
ATOM	3022	CG	GLN A 214	-83.505	33.269	-2.889	1.00	27.68	C
ATOM	3025	CD	GLN A 214	-83.294	32.359	-1.688	1.00	27.54	C
ATOM	3026	OE1	GLN A 214	-83.940	31.320	-1.571	1.00	28.19	O
ATOM	3027	NE2	GLN A 214	-82.392	32.748	-.790	1.00	26.90	N
ATOM	3030	C	GLN A 214	-80.858	31.902	-5.385	1.00	26.71	C
ATOM	3031	O	GLN A 214	-80.863	30.668	-5.355	1.00	26.91	O
ATOM	3033	N	VAL A 215	-80.439	32.600	-6.442	1.00	25.81	N
ATOM	3034	CA	VAL A 215	-79.789	31.947	-7.588	1.00	24.88	C
ATOM	3036	CB	VAL A 215	-79.651	32.894	-8.808	1.00	24.81	C
ATOM	3038	CG1	VAL A 215	-78.459	32.483	-9.680	1.00	24.94	C
ATOM	3042	CG2	VAL A 215	-80.935	32.907	-9.620	1.00	23.74	C
ATOM	3046	C	VAL A 215	-78.415	31.427	-7.176	1.00	24.18	C
ATOM	3047	O	VAL A 215	-78.073	30.282	-7.430	1.00	23.74	O
ATOM	3049	N	LEU A 216	-77.650	32.283	-6.510	1.00	23.78	N
ATOM	3050	CA	LEU A 216	-76.299	31.961	-6.036	1.00	23.33	C
ATOM	3052	CB	LEU A 216	-75.680	33.195	-5.373	1.00	23.10	C
ATOM	3055	CG	LEU A 216	-74.194	33.192	-5.059	1.00	22.91	C
ATOM	3057	CD1	LEU A 216	-73.383	32.962	-6.312	1.00	22.88	C
ATOM	3061	CD2	LEU A 216	-73.826	34.518	-4.424	1.00	22.03	C
ATOM	3065	C	LEU A 216	-76.333	30.797	-5.050	1.00	22.92	C
ATOM	3066	O	LEU A 216	-75.598	29.826	-5.201	1.00	23.38	O

10

20

30

40

ATOM	3068	N	LEU A 217	-77.214	30.890	-4.060	1.00	22.09	N
ATOM	3069	CA	LEU A 217	-77.367	29.851	-3.054	1.00	21.14	C
ATOM	3071	CB	LEU A 217	-78.488	30.225	-2.090	1.00	21.11	C
ATOM	3074	CG	LEU A 217	-78.782	29.236	-.961	1.00	21.08	C
ATOM	3076	CD1	LEU A 217	-77.703	29.267	.101	1.00	19.87	C
ATOM	3080	CD2	LEU A 217	-80.146	29.535	-.360	1.00	21.46	C
ATOM	3084	C	LEU A 217	-77.682	28.517	-3.685	1.00	20.38	C
ATOM	3085	O	LEU A 217	-77.133	27.508	-3.286	1.00	20.04	O
ATOM	3087	N	GLU A 218	-78.579	28.512	-4.661	1.00	19.97	N
ATOM	3088	CA	GLU A 218	-79.027	27.260	-5.273	1.00	19.72	C
ATOM	3090	CB	GLU A 218	-80.220	27.499	-6.212	1.00	19.87	C
ATOM	3093	CG	GLU A 218	-81.005	26.228	-6.627	1.00	21.03	C
ATOM	3096	CD	GLU A 218	-82.303	26.535	-7.424	1.00	22.59	C
ATOM	3097	OE1	GLU A 218	-82.643	27.730	-7.619	1.00	23.61	O
ATOM	3098	OE2	GLU A 218	-82.983	25.578	-7.863	1.00	22.31	O
ATOM	3099	C	GLU A 218	-77.854	26.613	-6.009	1.00	19.03	C
ATOM	3100	O	GLU A 218	-77.522	25.452	-5.764	1.00	18.97	O
ATOM	3102	N	LEU A 219	-77.203	27.381	-6.878	1.00	18.06	N
ATOM	3103	CA	LEU A 219	-76.012	26.907	-7.573	1.00	17.15	C
ATOM	3105	CB	LEU A 219	-75.439	28.029	-8.418	1.00	16.75	C
ATOM	3108	CG	LEU A 219	-74.196	27.717	-9.231	1.00	16.01	C
ATOM	3110	CD1	LEU A 219	-74.511	26.832	-10.404	1.00	12.99	C
ATOM	3114	CD2	LEU A 219	-73.577	29.028	-9.675	1.00	16.20	C
ATOM	3118	C	LEU A 219	-74.973	26.409	-6.570	1.00	16.75	C
ATOM	3119	O	LEU A 219	-74.377	25.355	-6.757	1.00	16.47	O
ATOM	3121	N	ALA A 220	-74.786	27.169	-5.496	1.00	16.40	N
ATOM	3122	CA	ALA A 220	-73.858	26.808	-4.422	1.00	16.15	C
ATOM	3124	CB	ALA A 220	-73.906	27.830	-3.302	1.00	16.13	C
ATOM	3128	C	ALA A 220	-74.137	25.436	-3.862	1.00	16.03	C
ATOM	3129	O	ALA A 220	-73.253	24.603	-3.799	1.00	16.30	O
ATOM	3131	N	ILE A 221	-75.371	25.201	-3.447	1.00	16.24	N
ATOM	3132	CA	ILE A 221	-75.731	23.916	-2.857	1.00	16.33	C
ATOM	3134	CB	ILE A 221	-77.203	23.895	-2.352	1.00	15.94	C
ATOM	3136	CG1	ILE A 221	-77.410	24.879	-1.203	1.00	15.36	C
ATOM	3139	CD1	ILE A 221	-78.842	25.234	-.962	1.00	14.49	C
ATOM	3143	CG2	ILE A 221	-77.571	22.537	-1.836	1.00	15.18	C
ATOM	3147	C	ILE A 221	-75.509	22.841	-3.911	1.00	17.06	C
ATOM	3148	O	ILE A 221	-74.899	21.819	-3.653	1.00	16.51	O
ATOM	3150	N	LEU A 222	-75.981	23.138	-5.117	1.00	18.53	N
ATOM	3151	CA	LEU A 222	-76.006	22.207	-6.243	1.00	19.25	C
ATOM	3153	CB	LEU A 222	-76.657	22.891	-7.445	1.00	19.18	C
ATOM	3156	CG	LEU A 222	-77.037	21.972	-8.597	1.00	19.65	C
ATOM	3158	CD1	LEU A 222	-78.318	22.489	-9.268	1.00	19.24	C
ATOM	3162	CD2	LEU A 222	-75.869	21.788	-9.597	1.00	18.75	C
ATOM	3166	C	LEU A 222	-74.618	21.751	-6.630	1.00	20.07	C
ATOM	3167	O	LEU A 222	-74.381	20.558	-6.778	1.00	20.55	O
ATOM	3169	N	ASP A 223	-73.710	22.711	-6.797	1.00	20.92	N
ATOM	3170	CA	ASP A 223	-72.330	22.427	-7.189	1.00	21.43	C
ATOM	3172	CB	ASP A 223	-71.621	23.723	-7.585	1.00	21.63	C
ATOM	3175	CG	ASP A 223	-70.202	23.495	-8.070	1.00	22.51	C
ATOM	3176	OD1	ASP A 223	-69.296	23.282	-7.225	1.00	24.67	O
ATOM	3177	OD2	ASP A 223	-69.990	23.544	-9.296	1.00	22.73	O
ATOM	3178	C	ASP A 223	-71.573	21.722	-6.060	1.00	21.79	C
ATOM	3179	O	ASP A 223	-70.843	20.764	-6.313	1.00	21.73	O
ATOM	3181	N	TYR A 224	-71.755	22.182	-4.820	1.00	22.14	N
ATOM	3182	CA	TYR A 224	-71.120	21.529	-3.686	1.00	22.22	C
ATOM	3184	CB	TYR A 224	-71.462	22.190	-2.355	1.00	22.38	C
ATOM	3187	CG	TYR A 224	-70.673	21.542	-1.249	1.00	22.65	C
ATOM	3188	CD1	TYR A 224	-69.356	21.864	-1.053	1.00	22.59	C
ATOM	3190	CE1	TYR A 224	-68.622	21.258	-.098	1.00	23.38	C

10

20

30

40

ATOM	3192	CZ	TYR A 224	-69.177	20.288	.670	1.00	23.22	C
ATOM	3193	OH	TYR A 224	-68.402	19.684	1.620	1.00	23.93	O
ATOM	3195	CE2	TYR A 224	-70.483	19.931	.500	1.00	23.36	C
ATOM	3197	CD2	TYR A 224	-71.221	20.547	-.464	1.00	23.41	C
ATOM	3199	C	TYR A 224	-71.485	20.065	-3.605	1.00	22.52	C
ATOM	3200	O	TYR A 224	-70.641	19.233	-3.311	1.00	22.93	O
ATOM	3202	N	ASN A 225	-72.742	19.749	-3.856	1.00	22.94	N
ATOM	3203	CA	ASN A 225	-73.187	18.374	-3.801	1.00	23.44	C
ATOM	3205	CB	ASN A 225	-74.706	18.310	-3.729	1.00	23.34	C
ATOM	3208	CG	ASN A 225	-75.210	18.579	-2.352	1.00	22.62	C
ATOM	3209	OD1	ASN A 225	-74.749	17.977	-1.407	1.00	23.33	O
ATOM	3210	ND2	ASN A 225	-76.146	19.494	-2.223	1.00	22.52	N
ATOM	3213	C	ASN A 225	-72.694	17.523	-4.959	1.00	24.26	C
ATOM	3214	O	ASN A 225	-72.408	16.328	-4.767	1.00	24.88	O
ATOM	3216	N	MET A 226	-72.607	18.119	-6.150	1.00	24.67	N
ATOM	3217	C	MET A 226	-72.167	17.395	-7.349	1.00	24.95	C
ATOM	3219	CB	MET A 226	-72.421	18.237	-8.594	1.00	25.37	C
ATOM	3222	CG	MET A 226	-71.785	17.713	-9.873	1.00	27.23	C
ATOM	3225	SD	MET A 226	-70.837	19.010	-10.708	1.00	31.73	S
ATOM	3226	CE	MET A 226	-72.185	20.000	-11.367	1.00	31.30	C
ATOM	3230	C	MET A 226	-70.688	17.045	-7.247	1.00	24.70	C
ATOM	3231	O	MET A 226	-70.291	15.929	-7.568	1.00	24.91	O
ATOM	3233	N	ILE A 227	-69.873	17.995	-6.799	1.00	24.43	N
ATOM	3234	CA	ILE A 227	-68.456	17.726	-6.598	1.00	24.18	C
ATOM	3236	CB	ILE A 227	-67.656	18.971	-6.154	1.00	24.15	C
ATOM	3238	CG1	ILE A 227	-67.628	20.021	-7.253	1.00	23.64	C
ATOM	3241	CD1	ILE A 227	-66.853	21.246	-6.880	1.00	23.11	C
ATOM	3245	CG2	ILE A 227	-66.229	18.603	-5.827	1.00	24.36	C
ATOM	3249	C	ILE A 227	-68.329	16.645	-5.546	1.00	23.98	C
ATOM	3250	O	ILE A 227	-67.609	15.689	-5.747	1.00	24.35	O
ATOM	3252	N	GLN A 228	-69.048	16.779	-4.439	1.00	23.79	N
ATOM	3253	CA	GLN A 228	-69.020	15.754	-3.382	1.00	23.66	C
ATOM	3255	CB	GLN A 228	-70.077	16.010	-2.305	1.00	23.64	C
ATOM	3258	CG	GLN A 228	-69.972	15.049	-1.145	1.00	22.91	C
ATOM	3261	CD	GLN A 228	-70.891	15.417	-.033	1.00	23.26	C
ATOM	3262	OE1	GLN A 228	-72.082	15.098	-.069	1.00	25.64	O
ATOM	3263	NE2	GLN A 228	-70.357	16.083	.978	1.00	21.77	N
ATOM	3266	C	GLN A 228	-69.243	14.349	-3.893	1.00	23.54	C
ATOM	3267	O	GLN A 228	-68.664	13.412	-3.357	1.00	23.59	O
ATOM	3269	N	SER A 229	-70.105	14.194	-4.893	1.00	23.27	N
ATOM	3270	CA	SER A 229	-70.394	12.868	-5.406	1.00	23.35	C
ATOM	3272	CB	SER A 229	-71.753	12.812	-6.095	1.00	23.31	C
ATOM	3275	OG	SER A 229	-71.836	13.823	-7.060	1.00	24.31	O
ATOM	3277	C	SER A 229	-69.287	12.394	-6.331	1.00	23.19	C
ATOM	3278	O	SER A 229	-69.130	11.194	-6.512	1.00	23.44	O
ATOM	3280	N	VAL A 230	-68.512	13.306	-6.914	1.00	23.14	N
ATOM	3281	CA	VAL A 230	-67.269	12.874	-7.552	1.00	23.00	C
ATOM	3283	CB	VAL A 230	-66.469	13.998	-8.253	1.00	22.75	C
ATOM	3285	CG1	VAL A 230	-65.091	13.470	-8.667	1.00	21.87	C
ATOM	3289	CG2	VAL A 230	-67.222	14.539	-9.459	1.00	21.74	C
ATOM	3293	C	VAL A 230	-66.417	12.268	-6.452	1.00	23.35	C
ATOM	3294	O	VAL A 230	-65.917	11.173	-6.589	1.00	23.68	O
ATOM	3296	N	TYR A 231	-66.284	12.968	-5.340	1.00	23.96	N
ATOM	3297	CA	TYR A 231	-65.414	12.509	-4.274	1.00	24.60	C
ATOM	3299	CB	TYR A 231	-65.486	13.426	-3.051	1.00	24.69	C
ATOM	3302	CG	TYR A 231	-64.963	14.837	-3.211	1.00	24.11	C
ATOM	3303	CD1	TYR A 231	-64.071	15.190	-4.214	1.00	24.31	C
ATOM	3305	CE1	TYR A 231	-63.592	16.491	-4.322	1.00	24.63	C
ATOM	3307	CZ	TYR A 231	-63.994	17.441	-3.406	1.00	25.13	C
ATOM	3308	OH	TYR A 231	-63.554	18.754	-3.456	1.00	24.64	O

10

20

30

40

ATOM	3310	CE2 TYR A 231	-64.863	17.086	-2.402	1.00	25.76	C
ATOM	3312	CD2 TYR A 231	-65.329	15.800	-2.308	1.00	24.28	C
ATOM	3314	C TYR A 231	-65.785	11.111	-3.833	1.00	25.26	C
ATOM	3315	O TYR A 231	-64.917	10.315	-3.488	1.00	25.44	O
ATOM	3317	N GLN A 232	-67.079	10.819	-3.833	1.00	26.04	N
ATOM	3318	CA GLN A 232	-67.566	9.532	-3.362	1.00	26.57	C
ATOM	3320	CB GLN A 232	-69.060	9.621	-3.057	1.00	26.44	C
ATOM	3323	CG GLN A 232	-69.339	10.397	-1.778	1.00	26.25	C
ATOM	3326	CD GLN A 232	-70.786	10.819	-1.630	1.00	26.53	C
ATOM	3327	OE1 GLN A 232	-71.667	10.305	-2.318	1.00	27.77	O
ATOM	3328	NE2 GLN A 232	-71.040	11.759	-.723	1.00	25.51	N
ATOM	3331	C GLN A 232	-67.238	8.414	-4.351	1.00	27.44	C
ATOM	3332	O GLN A 232	-66.852	7.319	-3.935	1.00	27.33	O
ATOM	3334	N ARG A 233	-67.373	8.691	-5.649	1.00	28.66	N
ATOM	3335	CA ARG A 233	-66.905	7.768	-6.685	1.00	29.86	C
ATOM	3337	CB ARG A 233	-67.212	8.292	-8.090	1.00	30.08	C
ATOM	3340	CG ARG A 233	-66.378	7.634	-9.179	1.00	32.80	C
ATOM	3343	CD ARG A 233	-66.913	7.923	-10.572	1.00	36.74	C
ATOM	3346	NE ARG A 233	-66.962	9.363	-10.860	1.00	40.33	N
ATOM	3348	CZ ARG A 233	-68.069	10.119	-10.891	1.00	43.12	C
ATOM	3349	NH1 ARG A 233	-69.276	9.600	-10.655	1.00	44.55	N
ATOM	3352	NH2 ARG A 233	-67.971	11.418	-11.169	1.00	43.38	N
ATOM	3355	C ARG A 233	-65.401	7.518	-6.514	1.00	30.34	C
ATOM	3356	O ARG A 233	-64.962	6.374	-6.412	1.00	30.55	O
ATOM	3358	N ASP A 234	-64.621	8.591	-6.461	1.00	31.00	N
ATOM	3359	CA ASP A 234	-63.187	8.487	-6.205	1.00	31.48	C
ATOM	3361	CB ASP A 234	-62.594	9.870	-5.942	1.00	31.56	C
ATOM	3364	CG ASP A 234	-62.573	10.741	-7.167	1.00	32.78	C
ATOM	3365	OD1 ASP A 234	-62.911	10.249	-8.276	1.00	34.25	O
ATOM	3366	OD2 ASP A 234	-62.215	11.930	-7.011	1.00	34.81	O
ATOM	3367	C ASP A 234	-62.885	7.596	-5.010	1.00	31.70	C
ATOM	3368	O ASP A 234	-61.985	6.780	-5.053	1.00	31.56	O
ATOM	3370	N LEU A 235	-63.647	7.766	-3.943	1.00	32.43	N
ATOM	3371	CA LEU A 235	-63.366	7.102	-2.685	1.00	33.04	C
ATOM	3373	CB LEU A 235	-64.072	7.833	-1.553	1.00	32.57	C
ATOM	3376	CG LEU A 235	-63.884	7.252	-.167	1.00	30.85	C
ATOM	3378	CD1 LEU A 235	-62.428	7.261	.174	1.00	28.78	C
ATOM	3382	CD2 LEU A 235	-64.703	8.050	.823	1.00	29.93	C
ATOM	3386	C LEU A 235	-63.789	5.637	-2.686	1.00	34.69	C
ATOM	3387	O LEU A 235	-63.123	4.812	-2.065	1.00	35.29	O
ATOM	3389	N ARG A 236	-64.893	5.299	-3.354	1.00	36.09	N
ATOM	3390	CA ARG A 236	-65.290	3.893	-3.458	1.00	37.26	C
ATOM	3392	CB ARG A 236	-66.672	3.736	-4.103	1.00	37.64	C
ATOM	3395	CG ARG A 236	-67.839	4.000	-3.157	1.00	39.15	C
ATOM	3398	CD ARG A 236	-69.162	3.528	-3.741	1.00	40.25	C
ATOM	3401	NE ARG A 236	-69.385	4.046	-5.095	1.00	41.64	N
ATOM	3403	CZ ARG A 236	-69.837	5.269	-5.392	1.00	42.54	C
ATOM	3404	NH1 ARG A 236	-70.115	6.147	-4.430	1.00	42.18	N
ATOM	3407	NH2 ARG A 236	-70.012	5.621	-6.668	1.00	43.04	N
ATOM	3410	C ARG A 236	-64.266	3.108	-4.262	1.00	37.81	C
ATOM	3411	O ARG A 236	-64.104	1.912	-4.060	1.00	38.07	O
ATOM	3413	N GLU A 237	-63.584	3.801	-5.168	1.00	38.69	N
ATOM	3414	CA GLU A 237	-62.639	3.189	-6.102	1.00	39.45	C
ATOM	3416	CB GLU A 237	-62.452	4.108	-7.338	1.00	40.25	C
ATOM	3419	CG GLU A 237	-62.268	3.387	-8.710	1.00	43.02	C
ATOM	3422	CD GLU A 237	-60.835	3.458	-9.287	1.00	46.64	C
ATOM	3423	OE1 GLU A 237	-60.093	4.440	-8.997	1.00	48.03	O
ATOM	3424	OE2 GLU A 237	-60.466	2.519	-10.047	1.00	48.35	O
ATOM	3425	C GLU A 237	-61.310	2.905	-5.408	1.00	38.70	C
ATOM	3426	O GLU A 237	-60.832	1.782	-5.440	1.00	38.33	O

10

20

30

40

ATOM	3428	N	THR A 238	-60.726	3.908	-4.764	1.00	38.40	N
ATOM	3429	CA	THR A 238	-59.504	3.669	-4.009	1.00	38.74	C
ATOM	3431	CB	THR A 238	-58.710	4.965	-3.593	1.00	38.78	C
ATOM	3433	OG1	THR A 238	-59.294	5.583	-2.444	1.00	38.38	O
ATOM	3435	CG2	THR A 238	-58.612	5.963	-4.743	1.00	38.94	C
ATOM	3439	C	THR A 238	-59.802	2.834	-2.773	1.00	39.05	C
ATOM	3440	O	THR A 238	-58.886	2.294	-2.153	1.00	39.17	O
ATOM	3442	N	SER A 239	-61.076	2.717	-2.408	1.00	39.34	N
ATOM	3443	CA	SER A 239	-61.443	1.841	-1.304	1.00	39.47	C
ATOM	3445	CB	SER A 239	-62.844	2.149	-0.792	1.00	39.34	C
ATOM	3448	OG	SER A 239	-63.087	1.428	.396	1.00	39.94	O
ATOM	3450	C	SER A 239	-61.313	.367	-1.699	1.00	39.53	C
ATOM	3451	O	SER A 239	-60.834	-.439	-.900	1.00	39.53	O
ATOM	3453	N	ARG A 240	-61.728	.021	-2.921	1.00	39.69	N
ATOM	3454	CA	ARG A 240	-61.559	-1.341	-3.439	1.00	39.79	C
ATOM	3456	CB	ARG A 240	-62.105	-1.492	-4.867	1.00	40.34	C
ATOM	3459	CG	ARG A 240	-63.624	-1.715	-4.947	1.00	43.03	C
ATOM	3462	CD	ARG A 240	-64.104	-2.125	-6.364	1.00	46.66	C
ATOM	3465	NE	ARG A 240	-63.780	-1.136	-7.416	1.00	50.46	N
ATOM	3467	CZ	ARG A 240	-64.535	-.082	-7.775	1.00	53.13	C
ATOM	3468	NH1	ARG A 240	-64.112	.732	-8.749	1.00	53.13	N
ATOM	3471	NH2	ARG A 240	-65.707	.178	-7.178	1.00	54.02	N
ATOM	3474	C	ARG A 240	-60.089	-1.704	-3.414	1.00	38.94	C
ATOM	3475	O	ARG A 240	-59.732	-2.795	-2.978	1.00	39.09	O
ATOM	3477	N	TRP A 241	-59.246	-.775	-3.862	1.00	37.92	N
ATOM	3478	CA	TRP A 241	-57.787	-.947	-3.842	1.00	36.93	C
ATOM	3480	CB	TRP A 241	-57.099	.318	-4.388	1.00	36.57	C
ATOM	3483	CG	TRP A 241	-55.624	.333	-4.209	1.00	34.71	C
ATOM	3484	CD1	TRP A 241	-54.702	-.312	-4.969	1.00	33.50	C
ATOM	3486	NE1	TRP A 241	-53.441	-.068	-4.482	1.00	32.62	N
ATOM	3488	CE2	TRP A 241	-53.538	.747	-3.392	1.00	31.16	C
ATOM	3489	CD2	TRP A 241	-54.896	1.022	-3.191	1.00	32.61	C
ATOM	3490	CE3	TRP A 241	-55.268	1.837	-2.117	1.00	32.63	C
ATOM	3492	CZ3	TRP A 241	-54.293	2.345	-1.307	1.00	31.31	C
ATOM	3494	CH2	TRP A 241	-52.956	2.053	-1.537	1.00	31.81	C
ATOM	3496	CZ2	TRP A 241	-52.560	1.252	-2.577	1.00	31.18	C
ATOM	3498	C	TRP A 241	-57.263	-1.274	-2.444	1.00	36.67	C
ATOM	3499	O	TRP A 241	-56.540	-2.247	-2.252	1.00	36.32	O
ATOM	3501	N	TRP A 242	-57.647	-.460	-1.471	1.00	36.59	N
ATOM	3502	CA	TRP A 242	-57.150	-.593	-.100	1.00	36.80	C
ATOM	3504	CB	TRP A 242	-57.694	.582	.734	1.00	36.47	C
ATOM	3507	CG	TRP A 242	-57.113	.754	2.107	1.00	35.59	C
ATOM	3508	CD1	TRP A 242	-57.806	.831	3.270	1.00	35.14	C
ATOM	3510	NE1	TRP A 242	-56.950	.999	4.328	1.00	34.47	N
ATOM	3512	CE2	TRP A 242	-55.667	1.032	3.859	1.00	34.64	C
ATOM	3513	CD2	TRP A 242	-55.728	.884	2.461	1.00	35.26	C
ATOM	3514	CE3	TRP A 242	-54.531	.882	1.732	1.00	35.22	C
ATOM	3516	CZ3	TRP A 242	-53.342	1.024	2.409	1.00	34.30	C
ATOM	3518	CH2	TRP A 242	-53.318	1.169	3.799	1.00	34.70	C
ATOM	3520	CZ2	TRP A 242	-54.467	1.173	4.542	1.00	34.63	C
ATOM	3522	C	TRP A 242	-57.482	-1.975	.524	1.00	37.34	C
ATOM	3523	O	TRP A 242	-56.628	-2.623	1.126	1.00	36.53	O
ATOM	3525	N	ARG A 243	-58.720	-2.421	.348	1.00	38.54	N
ATOM	3526	CA	ARG A 243	-59.149	-3.734	.822	1.00	39.71	C
ATOM	3528	CB	ARG A 243	-60.669	-3.896	.687	1.00	40.10	C
ATOM	3531	CG	ARG A 243	-61.495	-3.134	1.747	1.00	42.18	C
ATOM	3534	CD	ARG A 243	-62.826	-2.623	1.169	1.00	45.18	C
ATOM	3537	NE	ARG A 243	-63.506	-3.656	.369	1.00	48.22	N
ATOM	3539	CZ	ARG A 243	-64.374	-3.431	-.629	1.00	49.95	C
ATOM	3540	NH1	ARG A 243	-64.717	-2.182	-.991	1.00	50.13	N

10

20

30

40

ATOM	3543	NH2 ARG A 243	-64.911	-4.477	-1.273	1.00	49.77	N
ATOM	3546	C ARG A 243	-58.438	-4.852	.068	1.00	40.08	C
ATOM	3547	O ARG A 243	-58.084	-5.870	.665	1.00	40.45	O
ATOM	3549	N ARG A 244	-58.236	-4.663	-1.236	1.00	40.42	N
ATOM	3550	CA ARG A 244	-57.499	-5.621	-2.063	1.00	40.65	C
ATOM	3552	CB ARG A 244	-57.370	-5.100	-3.503	1.00	41.29	C
ATOM	3555	CG ARG A 244	-56.939	-6.126	-4.560	1.00	43.27	C
ATOM	3558	CD ARG A 244	-58.090	-7.062	-4.952	1.00	46.01	C
ATOM	3561	NE ARG A 244	-57.595	-8.337	-5.485	1.00	48.77	N
ATOM	3563	CZ ARG A 244	-57.075	-9.332	-4.752	1.00	51.17	C
ATOM	3564	NH1 ARG A 244	-56.968	-9.234	-3.422	1.00	51.63	N
ATOM	3567	NH2 ARG A 244	-56.656	-10.448	-5.353	1.00	52.11	N
ATOM	3570	C ARG A 244	-56.120	-5.861	-1.465	1.00	40.12	C
ATOM	3571	O ARG A 244	-55.728	-7.000	-1.235	1.00	39.96	O
ATOM	3573	N VAL A 245	-55.399	-4.778	-1.201	1.00	39.78	N
ATOM	3574	CA VAL A 245	-54.099	-4.858	-.543	1.00	39.68	C
ATOM	3576	CB VAL A 245	-53.430	-3.458	-.437	1.00	39.70	C
ATOM	3578	CG1 VAL A 245	-53.133	-2.914	-1.824	1.00	39.54	C
ATOM	3582	CG2 VAL A 245	-52.145	-3.507	.395	1.00	39.41	C
ATOM	3586	C VAL A 245	-54.262	-5.472	.841	1.00	39.73	C
ATOM	3587	O VAL A 245	-53.455	-6.291	1.253	1.00	39.53	O
ATOM	3589	N GLY A 246	-55.312	-5.051	1.544	1.00	40.11	N
ATOM	3590	CA GLY A 246	-55.705	-5.617	2.839	1.00	40.35	C
ATOM	3593	C GLY A 246	-54.621	-5.648	3.894	1.00	40.58	C
ATOM	3594	O GLY A 246	-54.396	-6.676	4.510	1.00	40.68	O
ATOM	3596	N LEU A 247	-53.963	-4.522	4.129	1.00	41.15	N
ATOM	3597	CA LEU A 247	-52.778	-4.519	4.982	1.00	41.71	C
ATOM	3599	CB LEU A 247	-51.808	-3.422	4.537	1.00	41.60	C
ATOM	3602	CG LEU A 247	-50.334	-3.815	4.441	1.00	40.83	C
ATOM	3604	CD1 LEU A 247	-50.158	-5.014	3.539	1.00	40.54	C
ATOM	3608	CD2 LEU A 247	-49.534	-2.644	3.918	1.00	39.92	C
ATOM	3612	C LEU A 247	-53.136	-4.385	6.471	1.00	42.60	C
ATOM	3613	O LEU A 247	-52.588	-5.111	7.313	1.00	42.06	O
ATOM	3615	N ALA A 248	-54.064	-3.475	6.788	1.00	43.75	N
ATOM	3616	CA ALA A 248	-54.603	-3.352	8.162	1.00	44.52	C
ATOM	3618	CB ALA A 248	-55.712	-2.296	8.210	1.00	44.31	C
ATOM	3622	C ALA A 248	-55.129	-4.706	8.695	1.00	45.10	C
ATOM	3623	O ALA A 248	-54.969	-5.041	9.875	1.00	44.96	O
ATOM	3625	N THR A 249	-55.742	-5.477	7.802	1.00	45.91	N
ATOM	3626	CA THR A 249	-56.328	-6.768	8.154	1.00	46.50	C
ATOM	3628	CB THR A 249	-57.303	-7.277	7.041	1.00	46.48	C
ATOM	3630	OG1 THR A 249	-56.583	-8.039	6.063	1.00	46.20	O
ATOM	3632	CG2 THR A 249	-58.033	-6.102	6.350	1.00	46.70	C
ATOM	3636	C THR A 249	-55.257	-7.840	8.447	1.00	47.06	C
ATOM	3637	O THR A 249	-55.531	-8.813	9.159	1.00	47.22	O
ATOM	3639	N LYS A 250	-54.049	-7.661	7.905	1.00	47.52	N
ATOM	3640	CA LYS A 250	-52.952	-8.620	8.096	1.00	47.91	C
ATOM	3642	CB LYS A 250	-52.319	-8.976	6.744	1.00	48.09	C
ATOM	3645	CG LYS A 250	-52.911	-10.229	6.088	1.00	48.91	C
ATOM	3648	CD LYS A 250	-52.210	-11.510	6.585	1.00	49.88	C
ATOM	3651	CE LYS A 250	-53.066	-12.760	6.349	1.00	50.12	C
ATOM	3654	NZ LYS A 250	-52.385	-14.011	6.791	1.00	49.99	N
ATOM	3658	C LYS A 250	-51.880	-8.129	9.078	1.00	48.13	C
ATOM	3659	O LYS A 250	-51.252	-8.939	9.759	1.00	47.89	O
ATOM	3661	N LEU A 251	-51.667	-6.812	9.134	1.00	48.63	N
ATOM	3662	CA LEU A 251	-50.758	-6.187	10.114	1.00	48.83	C
ATOM	3664	CB LEU A 251	-49.981	-5.020	9.485	1.00	48.74	C
ATOM	3667	CG LEU A 251	-48.569	-5.296	8.960	1.00	48.51	C
ATOM	3669	CD1 LEU A 251	-48.472	-6.594	8.174	1.00	47.96	C
ATOM	3673	CD2 LEU A 251	-48.102	-4.115	8.116	1.00	48.76	C

10

20

30

40

ATOM	3677	C	LEU A 251	-51.559	-5.703	11.324	1.00	49.17	C
ATOM	3678	O	LEU A 251	-52.176	-4.632	11.304	1.00	49.28	O
ATOM	3680	N	IIS A 252	-51.521	-6.486	12.393	1.00	49.53	N
ATOM	3681	CA	HIS A 252	-52.470	-6.322	13.494	1.00	50.02	C
ATOM	3683	CB	HIS A 252	-52.598	-7.647	14.266	1.00	50.42	C
ATOM	3686	CG	HIS A 252	-52.860	-8.834	13.380	1.00	52.23	C
ATOM	3687	ND1	HIS A 252	-54.032	-8.989	12.667	1.00	53.75	N
ATOM	3689	CE1	IIS A 252	-53.978	-10.113	11.973	1.00	54.43	C
ATOM	3691	NE2	HIS A 252	-52.810	-10.689	12.201	1.00	54.52	N
ATOM	3693	CD2	IIS A 252	-52.090	-9.910	13.077	1.00	53.70	C
ATOM	3695	C	IIS A 252	-52.161	-5.147	14.441	1.00	49.64	C
ATOM	3696	O	IIS A 252	-52.951	-4.849	15.336	1.00	49.61	O
ATOM	3698	N	PHE A 253	-51.027	-4.483	14.229	1.00	49.37	N
ATOM	3699	CA	PHE A 253	-50.652	-3.273	14.973	1.00	49.15	C
ATOM	3701	CB	PHE A 253	-49.144	-3.273	15.260	1.00	49.07	C
ATOM	3704	CG	PHE A 253	-48.307	-3.112	14.025	1.00	48.30	C
ATOM	3705	CD1	PHE A 253	-48.028	-1.851	13.518	1.00	48.10	C
ATOM	3707	CE1	PHE A 253	-47.290	-1.702	12.349	1.00	48.21	C
ATOM	3709	CZ	PHE A 253	-46.825	-2.825	11.675	1.00	47.88	C
ATOM	3711	CE2	PHE A 253	-47.101	-4.090	12.175	1.00	47.66	C
ATOM	3713	CD2	PHE A 253	-47.842	-4.226	13.338	1.00	47.74	C
ATOM	3715	C	PHE A 253	-50.974	-2.006	14.176	1.00	49.31	C
ATOM	3716	O	PHE A 253	-50.846	-.893	14.702	1.00	49.01	O
ATOM	3718	N	ALA A 254	-51.365	-2.185	12.910	1.00	49.48	N
ATOM	3719	CA	ALA A 254	-51.412	-1.095	11.931	1.00	49.63	C
ATOM	3721	CB	ALA A 254	-51.344	-1.663	10.524	1.00	49.64	C
ATOM	3725	C	ALA A 254	-52.650	-.224	12.061	1.00	49.77	C
ATOM	3726	O	ALA A 254	-53.761	-.735	12.219	1.00	49.86	O
ATOM	3728	N	ARG A 255	-52.452	1.090	11.975	1.00	49.93	N
ATOM	3729	CA	ARG A 255	-53.562	2.042	11.908	1.00	50.27	C
ATOM	3731	CB	ARG A 255	-53.094	3.468	12.237	1.00	50.43	C
ATOM	3734	CG	ARG A 255	-52.678	3.736	13.696	1.00	50.82	C
ATOM	3737	CD	ARG A 255	-52.242	5.211	13.887	1.00	51.32	C
ATOM	3740	NE	ARG A 255	-51.003	5.522	13.155	1.00	51.81	N
ATOM	3742	CZ	ARG A 255	-50.571	6.746	12.829	1.00	51.67	C
ATOM	3743	NH1	ARG A 255	-51.264	7.839	13.146	1.00	51.63	N
ATOM	3746	NH2	ARG A 255	-49.427	6.877	12.162	1.00	51.52	N
ATOM	3749	C	ARG A 255	-54.160	2.040	10.497	1.00	50.32	C
ATOM	3750	O	ARG A 255	-53.416	2.081	9.504	1.00	50.35	O
ATOM	3752	N	ASP A 256	-55.492	2.005	10.412	1.00	50.17	N
ATOM	3753	CA	ASP A 256	-56.190	2.090	9.128	1.00	50.18	C
ATOM	3755	CB	ASP A 256	-57.259	1.009	9.037	1.00	50.37	C
ATOM	3758	CG	ASP A 256	-58.095	1.130	7.780	1.00	50.96	C
ATOM	3759	OD1	ASP A 256	-59.252	1.601	7.881	1.00	52.00	O
ATOM	3760	OD2	ASP A 256	-57.581	.787	6.693	1.00	50.94	O
ATOM	3761	C	ASP A 256	-56.838	3.470	8.945	1.00	49.85	C
ATOM	3762	O	ASP A 256	-57.812	3.804	9.624	1.00	50.13	O
ATOM	3764	N	ARG A 257	-56.315	4.263	8.013	1.00	49.11	N
ATOM	3765	CA	ARG A 257	-56.712	5.665	7.913	1.00	48.59	C
ATOM	3767	CB	ARG A 257	-55.622	6.553	8.529	1.00	48.79	C
ATOM	3770	CG	ARG A 257	-55.318	6.275	10.006	1.00	49.85	C
ATOM	3773	CD	ARG A 257	-56.538	6.480	10.908	1.00	51.01	C
ATOM	3776	NE	ARG A 257	-56.198	7.274	12.089	1.00	51.80	N
ATOM	3778	CZ	ARG A 257	-55.779	6.791	13.260	1.00	52.00	C
ATOM	3779	NH1	ARG A 257	-55.643	5.486	13.468	1.00	51.64	N
ATOM	3782	NH2	ARG A 257	-55.501	7.638	14.245	1.00	52.62	N
ATOM	3785	C	ARG A 257	-56.988	6.112	6.477	1.00	47.58	C
ATOM	3786	O	ARG A 257	-56.476	7.144	6.031	1.00	47.40	O
ATOM	3788	N	LEU A 258	-57.814	5.352	5.761	1.00	46.18	N
ATOM	3789	CA	LEU A 258	-58.094	5.672	4.358	1.00	44.78	C

10

20

30

40

ATOM	3791	CB	LEU A 258	-58.777	4.508	3.629	1.00	44.57	C
ATOM	3794	CG	LEU A 258	-58.917	4.731	2.121	1.00	43.79	C
ATOM	3796	CD1	LEU A 258	-57.557	4.661	1.478	1.00	43.89	C
ATOM	3800	CD2	LEU A 258	-59.850	3.733	1.492	1.00	42.88	C
ATOM	3804	C	LEU A 258	-58.970	6.907	4.259	1.00	43.52	C
ATOM	3805	O	LEU A 258	-58.643	7.849	3.545	1.00	43.42	O
ATOM	3807	N	ILE A 259	-60.080	6.895	4.983	1.00	41.98	N
ATOM	3808	CA	ILE A 259	-61.072	7.948	4.843	1.00	40.89	C
ATOM	3810	CB	ILE A 259	-62.349	7.703	5.693	1.00	41.02	C
ATOM	3812	CG1	ILE A 259	-62.846	6.248	5.570	1.00	41.82	C
ATOM	3815	CD1	ILE A 259	-64.029	5.872	6.508	1.00	42.29	C
ATOM	3819	CG2	ILE A 259	-63.446	8.662	5.262	1.00	40.47	C
ATOM	3823	C	ILE A 259	-60.424	9.253	5.273	1.00	39.74	C
ATOM	3824	O	ILE A 259	-60.607	10.291	4.635	1.00	39.25	O
ATOM	3826	N	GLU A 260	-59.650	9.191	6.355	1.00	38.46	N
ATOM	3827	CA	GLU A 260	-58.951	10.366	6.846	1.00	37.44	C
ATOM	3829	CB	GLU A 260	-58.183	10.072	8.140	1.00	37.74	C
ATOM	3832	CG	GLU A 260	-59.041	9.934	9.393	1.00	38.71	C
ATOM	3835	CD	GLU A 260	-59.469	8.501	9.693	1.00	41.00	C
ATOM	3836	OE1	GLU A 260	-59.273	7.594	8.842	1.00	42.70	O
ATOM	3837	OE2	GLU A 260	-60.012	8.281	10.800	1.00	42.43	O
ATOM	3838	C	GLU A 260	-57.995	10.841	5.764	1.00	35.94	C
ATOM	3839	O	GLU A 260	-57.981	12.020	5.418	1.00	36.10	O
ATOM	3841	N	SER A 261	-57.222	9.908	5.212	1.00	34.02	N
ATOM	3842	CA	SER A 261	-56.263	10.229	4.152	1.00	32.47	C
ATOM	3844	CB	SER A 261	-55.407	9.015	3.774	1.00	32.51	C
ATOM	3847	OG	SER A 261	-54.253	8.940	4.584	1.00	33.14	O
ATOM	3849	C	SER A 261	-56.894	10.764	2.889	1.00	30.82	C
ATOM	3850	O	SER A 261	-56.199	11.306	2.062	1.00	30.79	O
ATOM	3852	N	PHE A 262	-58.194	10.589	2.713	1.00	29.25	N
ATOM	3853	CA	PHE A 262	-58.861	11.091	1.514	1.00	27.98	C
ATOM	3855	CB	PHE A 262	-60.011	10.185	1.119	1.00	27.57	C
ATOM	3858	CG	PHE A 262	-60.473	10.423	-0.251	1.00	26.11	C
ATOM	3859	CD1	PHE A 262	-59.763	9.914	-1.318	1.00	25.14	C
ATOM	3861	CE1	PHE A 262	-60.169	10.147	-2.605	1.00	24.32	C
ATOM	3863	CZ	PHE A 262	-61.284	10.917	-2.840	1.00	24.36	C
ATOM	3865	CE2	PHE A 262	-61.987	11.445	-1.785	1.00	25.23	C
ATOM	3867	CD2	PHE A 262	-61.575	11.201	-0.492	1.00	25.61	C
ATOM	3869	C	PHE A 262	-59.394	12.507	1.707	1.00	27.29	C
ATOM	3870	O	PHE A 262	-59.275	13.359	.821	1.00	27.39	O
ATOM	3872	N	TYR A 263	-60.025	12.723	2.856	1.00	26.19	N
ATOM	3873	CA	TYR A 263	-60.415	14.052	3.310	1.00	25.22	C
ATOM	3875	CB	TYR A 263	-60.975	13.942	4.735	1.00	25.21	C
ATOM	3878	CG	TYR A 263	-61.037	15.199	5.578	1.00	25.37	C
ATOM	3879	CD1	TYR A 263	-62.020	16.152	5.385	1.00	24.95	C
ATOM	3881	CE1	TYR A 263	-62.084	17.282	6.197	1.00	26.54	C
ATOM	3883	CZ	TYR A 263	-61.158	17.455	7.229	1.00	27.44	C
ATOM	3884	OH	TYR A 263	-61.186	18.567	8.059	1.00	28.97	O
ATOM	3886	CE2	TYR A 263	-60.185	16.512	7.438	1.00	27.10	C
ATOM	3888	CD2	TYR A 263	-60.136	15.390	6.626	1.00	26.91	C
ATOM	3890	C	TYR A 263	-59.190	14.946	3.238	1.00	24.29	C
ATOM	3891	O	TYR A 263	-59.267	16.077	2.757	1.00	24.13	O
ATOM	3893	N	TRP A 264	-58.055	14.415	3.682	1.00	23.01	N
ATOM	3894	CA	TRP A 264	-56.789	15.121	3.567	1.00	22.32	C
ATOM	3896	CB	TRP A 264	-55.642	14.261	4.119	1.00	22.26	C
ATOM	3899	CG	TRP A 264	-54.326	14.874	3.860	1.00	22.16	C
ATOM	3900	CD1	TRP A 264	-53.614	14.821	2.699	1.00	22.68	C
ATOM	3902	NE1	TRP A 264	-52.456	15.538	2.818	1.00	23.08	N
ATOM	3904	CE2	TRP A 264	-52.407	16.083	4.072	1.00	23.07	C
ATOM	3905	CD2	TRP A 264	-53.579	15.686	4.753	1.00	22.18	C

10

20

30

40

ATOM	3906	CE3 TRP A 264	-53.782	16.119	6.066	1.00	22.57	C
ATOM	3908	CZ3 TRP A 264	-52.824	16.925	6.657	1.00	23.43	C
ATOM	3910	CH2 TRP A 264	-51.656	17.297	5.955	1.00	24.14	C
ATOM	3912	CZ2 TRP A 264	-51.433	16.886	4.663	1.00	23.64	C
ATOM	3914	C TRP A 264	-56.485	15.523	2.112	1.00	21.50	C
ATOM	3915	O TRP A 264	-56.179	16.682	1.820	1.00	21.29	O
ATOM	3917	N ALA A 265	-56.561	14.547	1.213	1.00	20.41	N
ATOM	3918	CA ALA A 265	-56.242	14.760	-.187	1.00	19.63	C
ATOM	3920	CB ALA A 265	-56.298	13.437	-.953	1.00	19.39	C
ATOM	3924	C ALA A 265	-57.176	15.792	-.798	1.00	19.07	C
ATOM	3925	O ALA A 265	-56.760	16.573	-1.633	1.00	18.99	O
ATOM	3927	N VAL A 266	-58.431	15.814	-.359	1.00	18.78	N
ATOM	3928	CA VAL A 266	-59.396	16.828	-.818	1.00	18.56	C
ATOM	3930	CB VAL A 266	-60.839	16.541	-.278	1.00	18.41	C
ATOM	3932	CG1 VAL A 266	-61.405	15.298	-.935	1.00	18.88	C
ATOM	3936	CG2 VAL A 266	-61.780	17.709	-.505	1.00	17.21	C
ATOM	3940	C VAL A 266	-58.947	18.257	-.450	1.00	18.43	C
ATOM	3941	O VAL A 266	-59.250	19.200	-1.171	1.00	18.83	O
ATOM	3943	N GLY A 267	-58.230	18.411	.663	1.00	17.96	N
ATOM	3944	CA GLY A 267	-57.714	19.712	1.067	1.00	17.45	C
ATOM	3947	C GLY A 267	-56.687	20.180	.070	1.00	17.20	C
ATOM	3948	O GLY A 267	-56.574	21.365	-.215	1.00	17.41	O
ATOM	3950	N VAL A 268	-55.959	19.219	-.480	1.00	16.88	N
ATOM	3951	CA VAL A 268	-54.822	19.487	-1.319	1.00	16.62	C
ATOM	3953	CB VAL A 268	-53.833	18.300	-1.290	1.00	16.19	C
ATOM	3955	CG1 VAL A 268	-52.691	18.536	-2.240	1.00	15.50	C
ATOM	3959	CG2 VAL A 268	-53.310	18.121	.103	1.00	15.30	C
ATOM	3963	C VAL A 268	-55.262	19.788	-2.736	1.00	17.15	C
ATOM	3964	O VAL A 268	-54.748	20.710	-3.350	1.00	17.12	O
ATOM	3966	N ALA A 269	-56.217	19.014	-3.243	1.00	17.99	N
ATOM	3967	CA ALA A 269	-56.688	19.158	-4.622	1.00	18.79	C
ATOM	3969	CB ALA A 269	-55.958	18.183	-5.551	1.00	18.26	C
ATOM	3973	C ALA A 269	-58.196	18.938	-4.672	1.00	19.70	C
ATOM	3974	O ALA A 269	-58.665	17.834	-4.958	1.00	19.50	O
ATOM	3976	N PHE A 270	-58.945	20.011	-4.417	1.00	21.09	N
ATOM	3977	CA PHE A 270	-60.393	19.910	-4.211	1.00	22.32	C
ATOM	3979	CB PHE A 270	-60.925	21.108	-3.404	1.00	22.49	C
ATOM	3982	CG PHE A 270	-61.193	22.321	-4.246	1.00	23.31	C
ATOM	3983	CD1 PHE A 270	-62.423	22.483	-4.883	1.00	24.16	C
ATOM	3985	CE1 PHE A 270	-62.662	23.569	-5.683	1.00	23.84	C
ATOM	3987	CZ PHE A 270	-61.675	24.497	-5.871	1.00	23.93	C
ATOM	3989	CE2 PHE A 270	-60.448	24.349	-5.242	1.00	23.33	C
ATOM	3991	CD2 PHE A 270	-60.213	23.268	-4.443	1.00	23.11	C
ATOM	3993	C PHE A 270	-61.173	19.820	-5.515	1.00	23.21	C
ATOM	3994	O PHE A 270	-62.142	19.069	-5.599	1.00	23.48	O
ATOM	3996	N GLU A 271	-60.771	20.599	-6.522	1.00	24.16	N
ATOM	3997	CA GLU A 271	-61.595	20.744	-7.741	1.00	25.01	C
ATOM	3999	CB GLU A 271	-61.065	21.863	-8.655	1.00	25.19	C
ATOM	4002	CG GLU A 271	-59.563	21.909	-8.794	1.00	27.45	C
ATOM	4005	CD GLU A 271	-58.857	22.910	-7.857	1.00	30.03	C
ATOM	4006	OE1 GLU A 271	-58.905	24.145	-8.147	1.00	29.41	O
ATOM	4007	OE2 GLU A 271	-58.227	22.431	-6.865	1.00	30.71	O
ATOM	4008	C GLU A 271	-61.799	19.391	-8.484	1.00	24.95	C
ATOM	4009	O GLU A 271	-60.972	18.480	-8.352	1.00	25.70	O
ATOM	4011	N PRO A 272	-62.918	19.242	-9.224	1.00	24.59	N
ATOM	4012	CA PRO A 272	-63.399	17.915	-9.656	1.00	24.38	C
ATOM	4014	CB PRO A 272	-64.675	18.243	-10.430	1.00	24.25	C
ATOM	4017	CG PRO A 272	-65.105	19.536	-9.869	1.00	24.53	C
ATOM	4020	CD PRO A 272	-63.855	20.295	-9.639	1.00	24.42	C
ATOM	4023	C PRO A 272	-62.475	17.111	-10.549	1.00	24.29	C

10

20

30

40

ATOM 4024 O PRO A 272	-62.406 15.886 -10.410 1.00 24.45	O
ATOM 4025 N GLN A 273	-61.777 17.781 -11.462 1.00 24.13	N
ATOM 4026 CA GLN A 273	-60.998 17.064 -12.461 1.00 24.13	C
ATOM 4028 CB GLN A 273	-60.523 17.983 -13.567 1.00 23.84	C
ATOM 4031 CG GLN A 273	-59.556 19.041 -13.117 1.00 24.37	C
ATOM 4034 CD GLN A 273	-60.222 20.360 -12.775 1.00 25.22	C
ATOM 4035 OE1 GLN A 273	-61.392 20.412 -12.367 1.00 25.71	O
ATOM 4036 NE2 GLN A 273	-59.468 21.441 -12.932 1.00 24.95	N
ATOM 4039 C GLN A 273	-59.808 16.327 -11.877 1.00 24.33	C
ATOM 4040 O GLN A 273	-59.224 15.486 -12.555 1.00 24.91	O
ATOM 4042 N TYR A 274	-59.462 16.607 -10.626 1.00 24.27	N
ATOM 4043 CA TYR A 274	-58.211 16.119 -10.067 1.00 24.38	C
ATOM 4045 CB TYR A 274	-57.639 17.180 -9.138 1.00 24.36	C
ATOM 4048 CG TYR A 274	-57.066 18.398 -9.819 1.00 24.35	C
ATOM 4049 CD1 TYR A 274	-56.249 18.291 -10.935 1.00 24.13	C
ATOM 4051 CE1 TYR A 274	-55.716 19.409 -11.542 1.00 23.75	C
ATOM 4053 CZ TYR A 274	-55.968 20.646 -11.019 1.00 24.14	C
ATOM 4054 OH TYR A 274	-55.431 21.762 -11.597 1.00 24.45	O
ATOM 4056 CF2 TYR A 274	-56.755 20.780 -9.903 1.00 24.92	C
ATOM 4058 CD2 TYR A 274	-57.297 19.658 -9.308 1.00 24.74	C
ATOM 4060 C TYR A 274	-58.319 14.796 -9.310 1.00 24.63	C
ATOM 4061 O TYR A 274	-57.681 14.613 -8.276 1.00 24.47	O
ATOM 4063 N SER A 275	-59.097 13.852 -9.821 1.00 25.00	N
ATOM 4064 CA SER A 275	-59.254 12.575 -9.116 1.00 25.11	C
ATOM 4066 CB SER A 275	-60.244 11.664 -9.842 1.00 25.14	C
ATOM 4069 OG SER A 275	-61.537 12.252 -9.852 1.00 25.96	O
ATOM 4071 C SER A 275	-57.907 11.885 -8.963 1.00 24.94	C
ATOM 4072 O SER A 275	-57.544 11.439 -7.877 1.00 24.57	O
ATOM 4074 N ASP A 276	-57.149 11.822 -10.052 1.00 25.01	N
ATOM 4075 CA ASP A 276	-55.840 11.187 -9.990 1.00 24.92	C
ATOM 4077 CB ASP A 276	-55.102 11.257 -11.324 1.00 25.02	C
ATOM 4080 CG ASP A 276	-55.827 10.495 -12.407 1.00 26.27	C
ATOM 4081 OD1 ASP A 276	-56.372 9.411 -12.080 1.00 26.65	O
ATOM 4082 OD2 ASP A 276	-55.880 10.991 -13.563 1.00 28.21	O
ATOM 4083 C ASP A 276	-55.026 11.798 -8.881 1.00 24.30	C
ATOM 4084 O ASP A 276	-54.454 11.064 -8.099 1.00 24.64	O
ATOM 4086 N CYS A 277	-55.005 13.124 -8.772 1.00 23.61	N
ATOM 4087 CA CYS A 277	-54.210 13.746 -7.715 1.00 22.91	C
ATOM 4089 CB CYS A 277	-54.262 15.268 -7.748 1.00 22.83	C
ATOM 4092 SG CYS A 277	-53.048 15.994 -6.615 1.00 22.43	S
ATOM 4094 C CYS A 277	-54.653 13.251 -6.357 1.00 22.39	C
ATOM 4095 O CYS A 277	-53.822 12.833 -5.559 1.00 22.23	O
ATOM 4097 N ARG A 278	-55.962 13.262 -6.115 1.00 22.01	N
ATOM 4098 CA ARG A 278	-56.519 12.813 -4.829 1.00 21.40	C
ATOM 4100 CB ARG A 278	-58.021 13.053 -4.753 1.00 21.07	C
ATOM 4103 CG ARG A 278	-58.382 14.509 -4.754 1.00 20.39	C
ATOM 4106 CD ARG A 278	-59.852 14.698 -4.527 1.00 20.05	C
ATOM 4109 NE ARG A 278	-60.683 14.331 -5.675 1.00 18.86	N
ATOM 4111 CZ ARG A 278	-60.993 15.144 -6.679 1.00 18.58	C
ATOM 4112 NH1 ARG A 278	-60.530 16.391 -6.730 1.00 18.45	N
ATOM 4115 NH2 ARG A 278	-61.775 14.702 -7.647 1.00 19.04	N
ATOM 4118 C ARG A 278	-56.224 11.358 -4.530 1.00 21.12	C
ATOM 4119 O ARG A 278	-55.804 11.050 -3.434 1.00 21.59	O
ATOM 4121 N ASN A 279	-56.412 10.467 -5.493 1.00 20.94	N
ATOM 4122 CA ASN A 279	-56.168 9.044 -5.243 1.00 21.08	C
ATOM 4124 CB ASN A 279	-56.672 8.182 -6.401 1.00 21.54	C
ATOM 4127 CG ASN A 279	-58.199 8.346 -6.642 1.00 23.94	C
ATOM 4128 OD1 ASN A 279	-58.920 8.941 -5.823 1.00 26.47	O
ATOM 4129 ND2 ASN A 279	-58.685 7.825 -7.769 1.00 25.52	N
ATOM 4132 C ASN A 279	-54.699 8.798 -4.972 1.00 20.30	C

10

20

30

40

ATOM	4133	O	ASN A 279	-54.337	8.200	-3.977	1.00	19.95	O
ATOM	4135	N	SER A 280	-53.851	9.297	-5.856	1.00	20.02	N
ATOM	4136	CA	SER A 280	-52.409	9.335	-5.612	1.00	19.32	C
ATOM	4138	CB	SER A 280	-51.725	10.304	-6.580	1.00	19.35	C
ATOM	4141	OG	SER A 280	-50.624	9.705	-7.212	1.00	19.77	O
ATOM	4143	C	SER A 280	-52.122	9.745	-4.166	1.00	18.55	C
ATOM	4144	O	SER A 280	-51.514	8.976	-3.436	1.00	18.98	O
ATOM	4146	N	VAL A 281	-52.580	10.923	-3.743	1.00	17.45	N
ATOM	4147	CA	VAL A 281	-52.235	11.444	-2.416	1.00	17.01	C
ATOM	4149	CB	VAL A 281	-52.650	12.934	-2.235	1.00	17.20	C
ATOM	4151	CG1	VAL A 281	-52.492	13.376	-.787	1.00	16.76	C
ATOM	4155	CG2	VAL A 281	-51.826	13.847	-3.128	1.00	17.13	C
ATOM	4159	C	VAL A 281	-52.861	10.607	-1.301	1.00	16.82	C
ATOM	4160	O	VAL A 281	-52.217	10.314	-.289	1.00	16.81	O
ATOM	4162	N	ALA A 282	-54.118	10.225	-1.481	1.00	16.55	N
ATOM	4163	CA	ALA A 282	-54.774	9.304	-.559	1.00	16.31	C
ATOM	4165	CB	ALA A 282	-56.174	8.951	-1.060	1.00	16.08	C
ATOM	4169	C	ALA A 282	-53.946	8.036	-.355	1.00	16.31	C
ATOM	4170	O	ALA A 282	-53.671	7.653	.762	1.00	16.16	O
ATOM	4172	N	LYS A 283	-53.539	7.395	-1.443	1.00	16.92	N
ATOM	4173	CA	LYS A 283	-52.773	6.139	-1.368	1.00	17.39	C
ATOM	4175	CB	LYS A 283	-52.454	5.596	-2.773	1.00	17.31	C
ATOM	4178	CG	LYS A 283	-53.680	5.066	-3.519	1.00	17.85	C
ATOM	4181	CD	LYS A 283	-53.389	4.527	-4.941	1.00	18.98	C
ATOM	4184	CE	LYS A 283	-54.709	4.275	-5.718	1.00	19.79	C
ATOM	4187	NZ	LYS A 283	-54.695	3.091	-6.625	1.00	20.11	N
ATOM	4191	C	LYS A 283	-51.483	6.338	-.591	1.00	17.82	C
ATOM	4192	O	LYS A 283	-51.170	5.577	.331	1.00	17.37	O
ATOM	4194	N	MET A 284	-50.744	7.381	-.964	1.00	18.49	N
ATOM	4195	CA	MET A 284	-49.434	7.622	-.373	1.00	18.82	C
ATOM	4197	CB	MET A 284	-48.688	8.795	-1.047	1.00	18.84	C
ATOM	4200	CG	MET A 284	-48.118	8.506	-2.444	1.00	18.47	C
ATOM	4203	SD	MET A 284	-47.540	6.819	-2.718	1.00	19.50	S
ATOM	4204	CE	MET A 284	-49.088	5.982	-3.094	1.00	19.36	C
ATOM	4208	C	MET A 284	-49.575	7.848	1.115	1.00	18.95	C
ATOM	4209	O	MET A 284	-48.901	7.166	1.892	1.00	19.29	O
ATOM	4211	N	PHE A 285	-50.465	8.762	1.507	1.00	18.94	N
ATOM	4212	CA	PHE A 285	-50.671	9.082	2.930	1.00	19.26	C
ATOM	4214	CB	PHE A 285	-51.714	10.185	3.073	1.00	19.72	C
ATOM	4217	CG	PHE A 285	-51.575	11.016	4.328	1.00	21.97	C
ATOM	4218	CD1	PHE A 285	-50.335	11.202	4.954	1.00	24.49	C
ATOM	4220	CE1	PHE A 285	-50.209	11.996	6.086	1.00	25.11	C
ATOM	4222	CZ	PHE A 285	-51.321	12.634	6.597	1.00	26.40	C
ATOM	4224	CE2	PHE A 285	-52.566	12.470	5.977	1.00	26.44	C
ATOM	4226	CD2	PHE A 285	-52.678	11.670	4.846	1.00	24.55	C
ATOM	4228	C	PHE A 285	-51.097	7.879	3.770	1.00	18.74	C
ATOM	4229	O	PHE A 285	-50.700	7.729	4.924	1.00	18.31	O
ATOM	4231	N	SER A 286	-51.903	7.019	3.169	1.00	18.49	N
ATOM	4232	CA	SER A 286	-52.281	5.772	3.791	1.00	18.38	C
ATOM	4234	CB	SER A 286	-53.302	5.065	2.926	1.00	18.45	C
ATOM	4237	OG	SER A 286	-54.389	5.949	2.687	1.00	19.82	O
ATOM	4239	C	SER A 286	-51.070	4.888	4.048	1.00	18.08	C
ATOM	4240	O	SER A 286	-50.931	4.376	5.146	1.00	18.18	O
ATOM	4242	N	PHE A 287	-50.195	4.714	3.054	1.00	17.72	N
ATOM	4243	CA	PHE A 287	-48.911	4.024	3.279	1.00	17.23	C
ATOM	4245	CB	PHE A 287	-48.133	3.801	1.977	1.00	17.09	C
ATOM	4248	CG	PHE A 287	-48.513	2.555	1.258	1.00	17.26	C
ATOM	4249	CD1	PHE A 287	-48.220	1.315	1.802	1.00	18.31	C
ATOM	4251	CE1	PHE A 287	-48.583	.129	1.131	1.00	18.47	C
ATOM	4253	CZ	PHE A 287	-49.237	.198	-.091	1.00	17.88	C

10

20

30

40

ATOM	4255	CE2 PHE A 287	-49.530	1.441	-.642	1.00	17.57	C
ATOM	4257	CD2 PHE A 287	-49.168	2.608	.031	1.00	17.79	C
ATOM	4259	C PHE A 287	-48.022	4.787	4.277	1.00	16.92	C
ATOM	4260	O PHE A 287	-47.369	4.173	5.143	1.00	17.18	O
ATOM	4262	N VAL A 288	-47.989	6.113	4.174	1.00	16.00	N
ATOM	4263	CA VAL A 288	-47.148	6.883	5.080	1.00	15.45	C
ATOM	4265	CB VAL A 288	-47.289	8.399	4.863	1.00	15.21	C
ATOM	4267	CG1 VAL A 288	-46.433	9.162	5.852	1.00	14.24	C
ATOM	4271	CG2 VAL A 288	-46.898	8.757	3.450	1.00	14.46	C
ATOM	4275	C VAL A 288	-47.479	6.499	6.527	1.00	15.46	C
ATOM	4276	O VAL A 288	-46.590	6.160	7.299	1.00	14.79	O
ATOM	4278	N THR A 289	-48.759	6.494	6.880	1.00	15.62	N
ATOM	4279	CA THR A 289	-49.110	6.272	8.274	1.00	16.09	C
ATOM	4281	CB THR A 289	-50.602	6.557	8.588	1.00	15.72	C
ATOM	4283	OG1 THR A 289	-51.422	5.827	7.708	1.00	16.52	O
ATOM	4285	CG2 THR A 289	-50.927	8.007	8.371	1.00	16.56	C
ATOM	4289	C THR A 289	-48.677	4.879	8.727	1.00	16.34	C
ATOM	4290	O THR A 289	-48.234	4.707	9.881	1.00	16.68	O
ATOM	4292	N ILE A 290	-48.737	3.904	7.820	1.00	16.29	N
ATOM	4293	CA ILE A 290	-48.347	2.538	8.166	1.00	16.56	C
ATOM	4295	CB ILE A 290	-48.734	1.516	7.096	1.00	16.48	C
ATOM	4297	CG1 ILE A 290	-50.247	1.440	6.944	1.00	16.91	C
ATOM	4300	CD1 ILE A 290	-50.677	.564	5.811	1.00	16.52	C
ATOM	4304	CG2 ILE A 290	-48.262	.145	7.488	1.00	16.52	C
ATOM	4308	C ILE A 290	-46.842	2.456	8.402	1.00	16.94	C
ATOM	4309	O ILE A 290	-46.404	1.968	9.443	1.00	17.06	O
ATOM	4311	N ILE A 291	-46.048	2.942	7.451	1.00	17.22	N
ATOM	4312	CA ILE A 291	-44.595	2.969	7.640	1.00	17.20	C
ATOM	4314	CB ILE A 291	-43.842	3.534	6.405	1.00	17.32	C
ATOM	4316	CG1 ILE A 291	-44.172	2.744	5.125	1.00	17.61	C
ATOM	4319	CD1 ILE A 291	-44.004	1.265	5.250	1.00	18.21	C
ATOM	4323	CG2 ILE A 291	-42.336	3.550	6.637	1.00	16.64	C
ATOM	4327	C ILE A 291	-44.262	3.794	8.886	1.00	17.36	C
ATOM	4328	O ILE A 291	-43.420	3.413	9.670	1.00	17.06	O
ATOM	4330	N ASP A 292	-44.950	4.906	9.093	1.00	18.12	N
ATOM	4331	CA ASP A 292	-44.627	5.755	10.227	1.00	18.83	C
ATOM	4333	CB ASP A 292	-45.511	7.017	10.285	1.00	19.22	C
ATOM	4336	CG ASP A 292	-45.185	7.920	11.485	1.00	19.93	C
ATOM	4337	OD1 ASP A 292	-44.062	8.460	11.544	1.00	21.80	O
ATOM	4338	OD2 ASP A 292	-46.048	8.080	12.375	1.00	20.46	O
ATOM	4339	C ASP A 292	-44.745	4.947	11.509	1.00	18.96	C
ATOM	4340	O ASP A 292	-43.902	5.094	12.394	1.00	19.05	O
ATOM	4342	N ASP A 293	-45.774	4.097	11.610	1.00	19.05	N
ATOM	4343	CA ASP A 293	-45.951	3.273	12.817	1.00	18.99	C
ATOM	4345	CB ASP A 293	-47.237	2.443	12.790	1.00	18.95	C
ATOM	4348	CG ASP A 293	-48.496	3.272	12.921	1.00	19.27	C
ATOM	4349	OD1 ASP A 293	-48.483	4.361	13.523	1.00	21.51	O
ATOM	4350	OD2 ASP A 293	-49.536	2.812	12.421	1.00	19.61	O
ATOM	4351	C ASP A 293	-44.783	2.322	12.935	1.00	19.07	C
ATOM	4352	O ASP A 293	-44.244	2.135	14.024	1.00	19.35	O
ATOM	4354	N ILE A 294	-44.390	1.730	11.805	1.00	19.10	N
ATOM	4355	CA ILE A 294	-43.320	.727	11.786	1.00	19.04	C
ATOM	4357	CB ILE A 294	-43.137	.109	10.386	1.00	18.49	C
ATOM	4359	CG1 ILE A 294	-44.343	-.754	10.038	1.00	17.60	C
ATOM	4362	CD1 ILE A 294	-44.204	-1.504	8.752	1.00	16.77	C
ATOM	4366	CG2 ILE A 294	-41.895	-.745	10.348	1.00	18.77	C
ATOM	4370	C ILE A 294	-41.974	1.273	12.298	1.00	19.55	C
ATOM	4371	O ILE A 294	-41.234	.550	12.974	1.00	19.75	O
ATOM	4373	N TYR A 295	-41.649	2.525	11.983	1.00	19.75	N
ATOM	4374	CA TYR A 295	-40.411	3.103	12.476	1.00	19.91	C

10

20

30

40

ATOM	4376	CB	TYR A 295	-39.856	4.178	11.542	1.00	19.66	C
ATOM	4379	CG	TYR A 295	-39.206	3.695	10.245	1.00	18.19	C
ATOM	4380	CD1	TYR A 295	-37.821	3.727	10.075	1.00	16.19	C
ATOM	4382	CE1	TYR A 295	-37.222	3.331	8.882	1.00	14.68	C
ATOM	4384	CZ	TYR A 295	-38.004	2.906	7.828	1.00	15.04	C
ATOM	4385	OH	TYR A 295	-37.428	2.485	6.631	1.00	12.25	O
ATOM	4387	CE2	TYR A 295	-39.383	2.871	7.975	1.00	16.48	C
ATOM	4389	CD2	TYR A 295	-39.975	3.271	9.172	1.00	17.01	C
ATOM	4391	C	TYR A 295	-40.647	3.677	13.858	1.00	20.73	C
ATOM	4392	O	TYR A 295	-39.749	3.635	14.717	1.00	21.64	O
ATOM	4394	N	ASP A 296	-41.843	4.200	14.103	1.00	21.38	N
ATOM	4395	CA	ASP A 296	-42.100	4.865	15.391	1.00	22.20	C
ATOM	4397	CB	ASP A 296	-43.421	5.644	15.391	1.00	22.69	C
ATOM	4400	CG	ASP A 296	-43.567	6.548	16.607	1.00	23.85	C
ATOM	4401	OD1	ASP A 296	-42.568	7.179	17.014	1.00	25.49	O
ATOM	4402	OD2	ASP A 296	-44.689	6.648	17.145	1.00	26.12	O
ATOM	4403	C	ASP A 296	-42.106	3.890	16.549	1.00	22.10	C
ATOM	4404	O	ASP A 296	-41.376	4.082	17.506	1.00	22.14	O
ATOM	4406	N	VAL A 297	-42.900	2.828	16.435	1.00	22.25	N
ATOM	4407	CA	VAL A 297	-43.163	1.937	17.570	1.00	22.22	C
ATOM	4409	CB	VAL A 297	-44.635	2.116	18.057	1.00	22.07	C
ATOM	4411	CG1	VAL A 297	-44.958	3.587	18.215	1.00	21.63	C
ATOM	4415	CG2	VAL A 297	-45.618	1.459	17.099	1.00	20.76	C
ATOM	4419	C	VAL A 297	-42.861	.422	17.373	1.00	22.49	C
ATOM	4420	O	VAL A 297	-42.517	-.255	18.343	1.00	22.40	O
ATOM	4422	N	TYR A 298	-42.990	-.117	16.157	1.00	22.69	N
ATOM	4423	CA	TYR A 298	-43.065	-1.579	15.993	1.00	22.90	C
ATOM	4425	CB	TYR A 298	-44.089	-1.974	14.934	1.00	22.77	C
ATOM	4428	CG	TYR A 298	-44.341	-3.469	14.932	1.00	23.74	C
ATOM	4429	CD1	TYR A 298	-45.249	-4.043	15.819	1.00	25.72	C
ATOM	4431	CE1	TYR A 298	-45.484	-5.435	15.833	1.00	26.12	C
ATOM	4433	CZ	TYR A 298	-44.798	-6.247	14.954	1.00	25.59	C
ATOM	4434	OH	TYR A 298	-45.027	-7.593	14.970	1.00	25.33	O
ATOM	4436	CE2	TYR A 298	-43.890	-5.702	14.062	1.00	24.79	C
ATOM	4438	CD2	TYR A 298	-43.661	-4.317	14.061	1.00	24.20	C
ATOM	4440	C	TYR A 298	-41.750	-2.258	15.649	1.00	23.02	C
ATOM	4441	O	TYR A 298	-41.387	-3.257	16.256	1.00	22.80	O
ATOM	4443	N	GLY A 299	-41.069	-1.747	14.634	1.00	23.47	N
ATOM	4444	CA	GLY A 299	-39.839	-2.361	14.149	1.00	23.36	C
ATOM	4447	C	GLY A 299	-38.631	-1.978	14.984	1.00	23.27	C
ATOM	4448	O	GLY A 299	-38.532	-.858	15.501	1.00	23.35	O
ATOM	4450	N	THR A 300	-37.702	-2.918	15.098	1.00	23.11	N
ATOM	4451	CA	THR A 300	-36.459	-2.682	15.797	1.00	22.90	C
ATOM	4453	CB	THR A 300	-35.869	-3.957	16.386	1.00	22.83	C
ATOM	4455	OG1	THR A 300	-35.328	-4.756	15.328	1.00	22.61	O
ATOM	4457	CG2	THR A 300	-36.928	-4.732	17.162	1.00	22.18	C
ATOM	4461	C	THR A 300	-35.482	-2.120	14.796	1.00	23.00	C
ATOM	4462	O	THR A 300	-35.606	-2.364	13.602	1.00	23.13	O
ATOM	4464	N	LEU A 301	-34.496	-1.394	15.309	1.00	23.07	N
ATOM	4465	CA	LEU A 301	-33.596	-.572	14.498	1.00	22.84	C
ATOM	4467	CB	LEU A 301	-32.515	.007	15.403	1.00	22.80	C
ATOM	4470	CG	LEU A 301	-31.965	1.412	15.182	1.00	22.39	C
ATOM	4472	CD1	LEU A 301	-32.983	2.365	14.587	1.00	22.44	C
ATOM	4476	CD2	LEU A 301	-31.482	1.919	16.536	1.00	22.19	C
ATOM	4480	C	LEU A 301	-32.964	-1.358	13.361	1.00	22.95	C
ATOM	4481	O	LEU A 301	-32.910	-.888	12.232	1.00	22.50	O
ATOM	4483	N	ASP A 302	-32.511	-2.569	13.673	1.00	23.35	N
ATOM	4484	CA	ASP A 302	-31.929	-3.469	12.670	1.00	23.65	C
ATOM	4486	CB	ASP A 302	-31.332	-4.747	13.328	1.00	24.12	C
ATOM	4489	CG	ASP A 302	-29.984	-4.498	14.057	1.00	25.23	C

10

20

30

40

ATOM	4490	OD1 ASP A 302	-29.003	-4.051	13.409	1.00	26.43	O
ATOM	4491	OD2 ASP A 302	-29.896	-4.780	15.277	1.00	26.92	O
ATOM	4492	C ASP A 302	-32.945	-3.859	11.581	1.00	23.11	C
ATOM	4493	O ASP A 302	-32.544	-4.086	10.445	1.00	23.05	O
ATOM	4495	N GLU A 303	-34.235	-3.965	11.927	1.00	22.63	N
ATOM	4496	CA GLU A 303	-35.295	-4.248	10.931	1.00	22.40	C
ATOM	4498	CB GLU A 303	-36.625	-4.675	11.589	1.00	22.20	C
ATOM	4501	CG GLU A 303	-36.537	-5.956	12.426	1.00	22.66	C
ATOM	4504	CD GLU A 303	-37.832	-6.341	13.159	1.00	22.69	C
ATOM	4505	OE1 GLU A 303	-38.614	-5.449	13.568	1.00	22.23	O
ATOM	4506	OE2 GLU A 303	-38.051	-7.558	13.338	1.00	21.64	O
ATOM	4507	C GLU A 303	-35.533	-3.017	10.067	1.00	22.35	C
ATOM	4508	O GLU A 303	-35.658	-3.105	8.841	1.00	22.27	O
ATOM	4510	N LEU A 304	-35.597	-1.866	10.724	1.00	22.34	N
ATOM	4511	CA LEU A 304	-35.776	-.607	10.040	1.00	22.26	C
ATOM	4513	CB LEU A 304	-35.861	.537	11.052	1.00	22.49	C
ATOM	4516	CG LEU A 304	-37.089	.517	11.973	1.00	23.05	C
ATOM	4518	CD1 LEU A 304	-37.109	1.708	12.932	1.00	23.46	C
ATOM	4522	CD2 LEU A 304	-38.353	.511	11.142	1.00	23.96	C
ATOM	4526	C LEU A 304	-34.634	-.383	9.063	1.00	22.09	C
ATOM	4527	O LEU A 304	-34.873	.094	7.969	1.00	22.32	O
ATOM	4529	N GLU A 305	-33.408	-.740	9.450	1.00	21.91	N
ATOM	4530	CA GLU A 305	-32.259	-.685	8.541	1.00	21.93	C
ATOM	4532	CB GLU A 305	-30.988	-1.194	9.219	1.00	22.35	C
ATOM	4535	CG GLU A 305	-30.363	-.258	10.249	1.00	24.12	C
ATOM	4538	CD GLU A 305	-29.751	1.002	9.649	1.00	26.11	C
ATOM	4539	OE1 GLU A 305	-29.275	1.846	10.454	1.00	25.68	O
ATOM	4540	OE2 GLU A 305	-29.756	1.146	8.391	1.00	27.67	O
ATOM	4541	C GLU A 305	-32.475	-1.524	7.295	1.00	21.54	C
ATOM	4542	O GLU A 305	-32.010	-1.162	6.220	1.00	21.75	O
ATOM	4544	N LEU A 306	-33.155	-2.660	7.448	1.00	21.21	N
ATOM	4545	CA LEU A 306	-33.459	-3.557	6.316	1.00	20.66	C
ATOM	4547	CB LEU A 306	-33.880	-4.956	6.795	1.00	20.26	C
ATOM	4550	CG LEU A 306	-32.725	-5.854	7.220	1.00	19.57	C
ATOM	4552	CD1 LEU A 306	-33.261	-7.150	7.777	1.00	20.18	C
ATOM	4556	CD2 LEU A 306	-31.791	-6.120	6.061	1.00	18.29	C
ATOM	4560	C LEU A 306	-34.535	-2.967	5.416	1.00	20.23	C
ATOM	4561	O LEU A 306	-34.412	-2.966	4.197	1.00	19.97	O
ATOM	4563	N PHE A 307	-35.588	-2.457	6.023	1.00	19.99	N
ATOM	4564	CA PHE A 307	-36.635	-1.861	5.237	1.00	20.00	C
ATOM	4566	CB PHE A 307	-37.771	-1.388	6.118	1.00	20.08	C
ATOM	4569	CG PHE A 307	-39.011	-1.115	5.370	1.00	19.05	C
ATOM	4570	CD1 PHE A 307	-39.895	-2.118	5.119	1.00	18.77	C
ATOM	4572	CE1 PHE A 307	-41.037	-1.873	4.421	1.00	20.07	C
ATOM	4574	CZ PHE A 307	-41.296	-.621	3.959	1.00	19.63	C
ATOM	4576	CE2 PHE A 307	-40.411	.391	4.199	1.00	19.27	C
ATOM	4578	CD2 PHE A 307	-39.278	.142	4.900	1.00	19.17	C
ATOM	4580	C PHE A 307	-36.087	-.695	4.447	1.00	20.25	C
ATOM	4581	O PHE A 307	-36.356	-.589	3.242	1.00	20.08	O
ATOM	4583	N THR A 308	-35.325	.167	5.137	1.00	20.51	N
ATOM	4584	CA THR A 308	-34.737	1.379	4.538	1.00	20.60	C
ATOM	4586	CB THR A 308	-33.860	2.177	5.541	1.00	20.41	C
ATOM	4588	OG1 THR A 308	-34.672	2.661	6.611	1.00	20.05	O
ATOM	4590	CG2 THR A 308	-33.198	3.376	4.864	1.00	20.38	C
ATOM	4594	C THR A 308	-33.895	1.009	3.331	1.00	20.82	C
ATOM	4595	O THR A 308	-34.057	1.571	2.243	1.00	20.45	O
ATOM	4597	N ASP A 309	-33.020	.031	3.522	1.00	21.32	N
ATOM	4598	CA ASP A 309	-32.138	-.399	2.449	1.00	21.88	C
ATOM	4600	CB ASP A 309	-31.042	-1.324	2.971	1.00	22.44	C
ATOM	4603	CG ASP A 309	-30.164	-1.847	1.857	1.00	25.69	C

10

20

30

40

ATOM	4604	OD1 ASP A 309	-29.599	-1.010	1.089	1.00	28.02	O
ATOM	4605	OD2 ASP A 309	-30.076	-3.100	1.730	1.00	30.59	O
ATOM	4606	C ASP A 309	-32.928	-1.085	1.357	1.00	21.17	C
ATOM	4607	O ASP A 309	-32.601	-.948	.188	1.00	20.95	O
ATOM	4609	N ALA A 310	-33.965	-1.818	1.757	1.00	20.99	N
ATOM	4610	CA ALA A 310	-34.885	-2.474	.828	1.00	20.91	C
ATOM	4612	CB ALA A 310	-35.931	-3.244	1.591	1.00	20.77	C
ATOM	4616	C ALA A 310	-35.567	-1.501	-.123	1.00	21.08	C
ATOM	4617	O ALA A 310	-35.745	-1.816	-1.305	1.00	20.76	O
ATOM	4619	N VAL A 311	-35.958	-.334	.402	1.00	21.51	N
ATOM	4620	CA VAL A 311	-36.594	.719	-.396	1.00	21.50	C
ATOM	4622	CB VAL A 311	-37.424	1.715	.477	1.00	21.73	C
ATOM	4624	CG1 VAL A 311	-38.724	1.076	.941	1.00	21.01	C
ATOM	4628	CG2 VAL A 311	-37.765	2.993	-.292	1.00	21.88	C
ATOM	4632	C VAL A 311	-35.553	1.445	-1.230	1.00	21.67	C
ATOM	4633	O VAL A 311	-35.811	1.728	-2.389	1.00	21.71	O
ATOM	4635	N GLU A 312	-34.381	1.724	-.663	1.00	22.25	N
ATOM	4636	CA GLU A 312	-33.248	2.284	-1.443	1.00	23.00	C
ATOM	4638	CB GLU A 312	-31.951	2.331	-.608	1.00	23.36	C
ATOM	4641	CG GLU A 312	-31.897	3.383	.511	1.00	24.72	C
ATOM	4644	CD GLU A 312	-30.526	3.469	1.189	1.00	27.09	C
ATOM	4645	OE1 GLU A 312	-30.083	4.608	1.458	1.00	30.07	O
ATOM	4646	OE2 GLU A 312	-29.885	2.418	1.454	1.00	27.86	O
ATOM	4647	C GLU A 312	-32.954	1.498	-2.731	1.00	23.13	C
ATOM	4648	O GLU A 312	-32.851	2.064	-3.803	1.00	22.88	O
ATOM	4650	N ARG A 313	-32.819	.188	-2.615	1.00	23.74	N
ATOM	4651	CA ARG A 313	-32.400	-.628	-3.743	1.00	24.46	C
ATOM	4653	CB ARG A 313	-31.758	-1.916	-3.232	1.00	25.01	C
ATOM	4656	CG ARG A 313	-30.421	-1.667	-2.481	1.00	27.74	C
ATOM	4659	CD ARG A 313	-29.715	-2.963	-2.072	1.00	31.41	C
ATOM	4662	NE ARG A 313	-30.675	-3.921	-1.499	1.00	34.94	N
ATOM	4664	CZ ARG A 313	-31.203	-4.974	-2.138	1.00	37.87	C
ATOM	4665	NH1 ARG A 313	-30.861	-5.282	-3.402	1.00	38.35	N
ATOM	4668	NH2 ARG A 313	-32.079	-5.746	-1.495	1.00	38.82	N
ATOM	4671	C ARG A 313	-33.523	-.914	-4.739	1.00	24.27	C
ATOM	4672	O ARG A 313	-33.257	-1.178	-5.898	1.00	24.17	O
ATOM	4674	N TRP A 314	-34.770	-.873	-4.282	1.00	24.59	N
ATOM	4675	CA TRP A 314	-35.939	-1.042	-5.142	1.00	24.66	C
ATOM	4677	CB TRP A 314	-36.175	.234	-5.961	1.00	24.39	C
ATOM	4680	CG TRP A 314	-37.575	.382	-6.386	1.00	22.61	C
ATOM	4681	CD1 TRP A 314	-38.073	.204	-7.635	1.00	21.66	C
ATOM	4683	NE1 TRP A 314	-39.429	.403	-7.634	1.00	21.42	N
ATOM	4685	CE2 TRP A 314	-39.829	.707	-6.360	1.00	20.99	C
ATOM	4686	CD2 TRP A 314	-38.683	.701	-5.550	1.00	21.41	C
ATOM	4687	CE3 TRP A 314	-38.817	.991	-4.191	1.00	21.48	C
ATOM	4689	CZ3 TRP A 314	-40.080	1.277	-3.693	1.00	21.38	C
ATOM	4691	CH2 TRP A 314	-41.204	1.269	-4.523	1.00	20.84	C
ATOM	4693	CZ2 TRP A 314	-41.099	.985	-5.857	1.00	20.87	C
ATOM	4695	C TRP A 314	-35.831	-2.286	-6.038	1.00	25.65	C
ATOM	4696	O TRP A 314	-36.069	-2.238	-7.259	1.00	25.69	O
ATOM	4698	N ASP A 315	-35.480	-3.400	-5.404	1.00	26.79	N
ATOM	4699	CA ASP A 315	-35.253	-4.667	-6.087	1.00	28.01	C
ATOM	4701	CB ASP A 315	-33.801	-5.097	-5.890	1.00	28.07	C
ATOM	4704	CG ASP A 315	-33.553	-6.536	-6.296	1.00	29.92	C
ATOM	4705	OD1 ASP A 315	-34.262	-7.026	-7.197	1.00	32.58	O
ATOM	4706	OD2 ASP A 315	-32.648	-7.194	-5.722	1.00	32.73	O
ATOM	4707	C ASP A 315	-36.202	-5.710	-5.518	1.00	28.91	C
ATOM	4708	O ASP A 315	-36.019	-6.163	-4.399	1.00	29.17	O
ATOM	4710	N VAL A 316	-37.218	-6.091	-6.283	1.00	30.25	N
ATOM	4711	CA VAL A 316	-38.233	-7.012	-5.778	1.00	31.47	C

10

20

30

40

ATOM	4713	CB VAL A 316	-39.396	-7.156	-6.755	1.00	31.56	C
ATOM	4715	CG1 VAL A 316	-40.668	-7.590	-6.027	1.00	30.99	C
ATOM	4719	CG2 VAL A 316	-39.033	-8.141	-7.862	1.00	31.84	C
ATOM	4723	C VAL A 316	-37.663	-8.405	-5.540	1.00	32.86	C
ATOM	4724	O VAL A 316	-38.170	-9.153	-4.708	1.00	32.99	O
ATOM	4726	N ASN A 317	-36.607	-8.750	-6.278	1.00	34.55	N
ATOM	4727	CA ASN A 317	-35.940	-10.060	-6.160	1.00	35.53	C
ATOM	4729	CB ASN A 317	-35.013	-10.298	-7.367	1.00	35.68	C
ATOM	4732	CG ASN A 317	-35.752	-10.264	-8.713	1.00	35.92	C
ATOM	4733	OD1 ASN A 317	-36.634	-11.092	-8.971	1.00	36.95	O
ATOM	4734	ND2 ASN A 317	-35.368	-9.323	-9.585	1.00	34.17	N
ATOM	4737	C ASN A 317	-35.126	-10.225	-4.871	1.00	36.40	C
ATOM	4738	O ASN A 317	-34.385	-11.195	-4.747	1.00	36.47	O
ATOM	4740	N ALA A 318	-35.239	-9.265	-3.944	1.00	37.52	N
ATOM	4741	CA ALA A 318	-34.614	-9.335	-2.613	1.00	38.45	C
ATOM	4743	CB ALA A 318	-33.371	-8.465	-2.557	1.00	38.43	C
ATOM	4747	C ALA A 318	-35.631	-8.902	-1.554	1.00	39.28	C
ATOM	4748	O ALA A 318	-35.361	-8.094	-.662	1.00	39.55	O
ATOM	4750	N ILE A 319	-36.823	-9.456	-1.698	1.00	40.17	N
ATOM	4751	CA ILE A 319	-37.905	-9.310	-.740	1.00	40.49	C
ATOM	4753	CB ILE A 319	-39.275	-9.588	-1.469	1.00	40.64	C
ATOM	4755	CG1 ILE A 319	-40.473	-9.078	-.683	1.00	40.88	C
ATOM	4758	CD1 ILE A 319	-41.799	-9.535	-1.280	1.00	40.86	C
ATOM	4762	CG2 ILE A 319	-39.460	-11.082	-1.801	1.00	40.50	C
ATOM	4766	C ILE A 319	-37.656	-10.319	.393	1.00	40.69	C
ATOM	4767	O ILE A 319	-38.136	-10.138	1.504	1.00	40.88	O
ATOM	4769	N ASN A 320	-36.886	-11.374	.104	1.00	40.79	N
ATOM	4770	CA ASN A 320	-36.689	-12.483	1.049	1.00	40.64	C
ATOM	4772	CB ASN A 320	-36.240	-13.761	.314	1.00	40.73	C
ATOM	4775	CG ASN A 320	-37.370	-14.422	-.468	1.00	40.98	C
ATOM	4776	OD1 ASN A 320	-38.556	-14.309	-.119	1.00	40.77	O
ATOM	4777	ND2 ASN A 320	-37.001	-15.131	-1.529	1.00	41.31	N
ATOM	4780	C ASN A 320	-35.711	-12.175	2.169	1.00	40.16	C
ATOM	4781	O ASN A 320	-35.546	-12.978	3.077	1.00	40.15	O
ATOM	4783	N ASP A 321	-35.067	-11.017	2.101	1.00	39.66	N
ATOM	4784	CA ASP A 321	-34.111	-10.615	3.126	1.00	39.51	C
ATOM	4786	CB ASP A 321	-33.114	-9.571	2.575	1.00	40.17	C
ATOM	4789	CG ASP A 321	-32.595	-9.904	1.152	1.00	42.12	C
ATOM	4790	OD1 ASP A 321	-32.425	-11.115	.820	1.00	44.15	O
ATOM	4791	OD2 ASP A 321	-32.354	-8.934	.375	1.00	43.28	O
ATOM	4792	C ASP A 321	-34.851	-10.030	4.337	1.00	38.27	C
ATOM	4793	O ASP A 321	-34.304	-9.987	5.443	1.00	38.15	O
ATOM	4795	N LEU A 322	-36.089	-9.583	4.108	1.00	36.72	N
ATOM	4796	CA LEU A 322	-36.887	-8.875	5.104	1.00	35.38	C
ATOM	4798	CB LEU A 322	-37.894	-7.942	4.422	1.00	35.15	C
ATOM	4801	CG LEU A 322	-37.370	-6.840	3.503	1.00	34.83	C
ATOM	4803	CD1 LEU A 322	-38.479	-6.286	2.626	1.00	34.45	C
ATOM	4807	CD2 LEU A 322	-36.742	-5.740	4.316	1.00	34.89	C
ATOM	4811	C LEU A 322	-37.683	-9.834	5.963	1.00	34.57	C
ATOM	4812	O LEU A 322	-37.975	-10.933	5.527	1.00	34.27	O
ATOM	4814	N PRO A 323	-38.039	-9.402	7.189	1.00	33.93	N
ATOM	4815	CA PRO A 323	-39.070	-9.917	8.067	1.00	33.49	C
ATOM	4817	CB PRO A 323	-39.151	-8.840	9.141	1.00	33.31	C
ATOM	4820	CG PRO A 323	-37.791	-8.419	9.311	1.00	33.67	C
ATOM	4823	CD PRO A 323	-37.154	-8.496	7.941	1.00	34.20	C
ATOM	4826	C PRO A 323	-40.429	-10.036	7.425	1.00	33.33	C
ATOM	4827	O PRO A 323	-40.776	-9.232	6.579	1.00	33.35	O
ATOM	4828	N ASP A 324	-41.209	-11.005	7.891	1.00	33.37	N
ATOM	4829	CA ASP A 324	-42.511	-11.329	7.313	1.00	33.36	C
ATOM	4831	CB ASP A 324	-43.137	-12.542	8.037	1.00	33.59	C

10

20

30

40

ATOM	4834	CG	ASP	A 324	-42.496	-13.881	7.619	1.00	34.18	C
ATOM	4835	OD1	ASP	A 324	-41.885	-13.915	6.518	1.00	36.44	O
ATOM	4836	OD2	ASP	A 324	-42.607	-14.887	8.371	1.00	32.19	O
ATOM	4837	C	ASP	A 324	-43.484	-10.149	7.289	1.00	32.90	C
ATOM	4838	O	ASP	A 324	-44.108	-9.885	6.255	1.00	33.36	O
ATOM	4840	N	TYR	A 325	-43.606	-9.423	8.392	1.00	32.10	N
ATOM	4841	CA	TYR	A 325	-44.515	-8.279	8.400	1.00	31.65	C
ATOM	4843	CB	TYR	A 325	-44.718	-7.726	9.815	1.00	31.68	C
ATOM	4846	CG	TYR	A 325	-43.618	-6.846	10.352	1.00	31.35	C
ATOM	4847	CD1	TYR	A 325	-42.507	-7.389	10.992	1.00	31.31	C
ATOM	4849	CE1	TYR	A 325	-41.497	-6.574	11.504	1.00	31.46	C
ATOM	4851	CZ	TYR	A 325	-41.613	-5.192	11.392	1.00	32.41	C
ATOM	4852	OH	TYR	A 325	-40.637	-4.336	11.893	1.00	32.78	O
ATOM	4854	CE2	TYR	A 325	-42.723	-4.644	10.769	1.00	32.17	C
ATOM	4856	CD2	TYR	A 325	-43.713	-5.470	10.261	1.00	31.47	C
ATOM	4858	C	TYR	A 325	-44.094	-7.179	7.424	1.00	31.17	C
ATOM	4859	O	TYR	A 325	-44.947	-6.458	6.920	1.00	31.09	O
ATOM	4861	N	MET	A 326	-42.796	-7.068	7.145	1.00	30.73	N
ATOM	4862	CA	MET	A 326	-42.277	-6.036	6.225	1.00	30.49	C
ATOM	4864	CB	MET	A 326	-40.832	-5.702	6.565	1.00	30.16	C
ATOM	4867	CG	MET	A 326	-40.725	-4.918	7.830	1.00	29.57	C
ATOM	4870	SD	MET	A 326	-39.057	-4.376	8.166	1.00	28.39	S
ATOM	4871	CE	MET	A 326	-39.407	-2.787	8.933	1.00	26.18	C
ATOM	4875	C	MET	A 326	-42.371	-6.418	4.748	1.00	30.59	C
ATOM	4876	O	MET	A 326	-42.786	-5.603	3.920	1.00	30.48	O
ATOM	4878	N	LYS	A 327	-41.936	-7.643	4.438	1.00	30.68	N
ATOM	4879	CA	LYS	A 327	-42.170	-8.299	3.143	1.00	30.56	C
ATOM	4881	CB	LYS	A 327	-42.267	-9.830	3.326	1.00	30.84	C
ATOM	4884	CG	LYS	A 327	-41.052	-10.607	2.844	1.00	32.35	C
ATOM	4887	CD	LYS	A 327	-40.990	-12.019	3.412	1.00	34.43	C
ATOM	4890	CE	LYS	A 327	-40.221	-12.941	2.462	1.00	35.77	C
ATOM	4893	NZ	LYS	A 327	-39.691	-14.162	3.150	1.00	37.20	N
ATOM	4897	C	LYS	A 327	-43.453	-7.811	2.515	1.00	29.89	C
ATOM	4898	O	LYS	A 327	-43.447	-7.220	1.436	1.00	29.85	O
ATOM	4900	N	LEU	A 328	-44.544	-8.046	3.230	1.00	29.10	N
ATOM	4901	CA	LEU	A 328	-45.871	-7.781	2.730	1.00	28.77	C
ATOM	4903	CB	LEU	A 328	-46.899	-8.336	3.709	1.00	28.81	C
ATOM	4906	CG	LEU	A 328	-48.349	-8.364	3.257	1.00	28.82	C
ATOM	4908	CD1	LEU	A 328	-48.519	-9.260	2.046	1.00	29.09	C
ATOM	4912	CD2	LEU	A 328	-49.202	-8.845	4.411	1.00	29.16	C
ATOM	4916	C	LEU	A 328	-46.057	-6.291	2.564	1.00	28.61	C
ATOM	4917	O	LEU	A 328	-46.582	-5.828	1.554	1.00	29.00	O
ATOM	4919	N	CYS	A 329	-45.612	-5.532	3.557	1.00	28.24	N
ATOM	4920	CA	CYS	A 329	-45.737	-4.086	3.504	1.00	27.95	C
ATOM	4922	CB	CYS	A 329	-45.311	-3.459	4.834	1.00	28.21	C
ATOM	4925	SG	CYS	A 329	-45.280	-1.630	4.817	1.00	32.39	S
ATOM	4927	C	CYS	A 329	-44.921	-3.541	2.327	1.00	26.34	C
ATOM	4928	O	CYS	A 329	-45.459	-2.853	1.475	1.00	26.23	O
ATOM	4930	N	PHE	A 330	-43.642	-3.882	2.269	1.00	24.82	N
ATOM	4931	CA	PHE	A 330	-42.790	-3.514	1.130	1.00	23.82	C
ATOM	4933	CB	PHE	A 330	-41.397	-4.137	1.283	1.00	23.64	C
ATOM	4936	CG	PHE	A 330	-40.492	-3.873	.117	1.00	22.63	C
ATOM	4937	CD1	PHE	A 330	-39.845	-2.658	-.008	1.00	21.68	C
ATOM	4939	CE1	PHE	A 330	-39.020	-2.393	-1.082	1.00	21.07	C
ATOM	4941	CZ	PHE	A 330	-38.829	-3.343	-2.046	1.00	22.00	C
ATOM	4943	CE2	PHE	A 330	-39.474	-4.568	-1.944	1.00	22.60	C
ATOM	4945	CD2	PHE	A 330	-40.309	-4.824	-.865	1.00	22.36	C
ATOM	4947	C	PHE	A 330	-43.348	-3.863	-.281	1.00	22.99	C
ATOM	4948	O	PHE	A 330	-43.350	-3.012	-1.182	1.00	22.98	O
ATOM	4950	N	LEU	A 331	-43.789	-5.101	-.492	1.00	21.65	N

10

20

30

40

ATOM	4951	CA	LEU A 331	-44.306	-5.484	-1.816	1.00	20.74	C
ATOM	4953	CB	LEU A 331	-44.573	-6.990	-1.912	1.00	20.57	C
ATOM	4956	CG	LEU A 331	-44.959	-7.575	-3.277	1.00	19.82	C
ATOM	4958	CD1	LEU A 331	-43.936	-7.246	-4.329	1.00	19.00	C
ATOM	4962	CD2	LEU A 331	-45.128	-9.092	-3.165	1.00	19.11	C
ATOM	4966	C	LEU A 331	-45.568	-4.710	-2.159	1.00	19.98	C
ATOM	4967	O	LEU A 331	-45.753	-4.324	-3.300	1.00	20.15	O
ATOM	4969	N	ALA A 332	-46.431	-4.495	-1.172	1.00	19.09	N
ATOM	4970	CA	ALA A 332	-47.619	-3.675	-1.353	1.00	18.46	C
ATOM	4972	CB	ALA A 332	-48.406	-3.587	-.045	1.00	18.20	C
ATOM	4976	C	ALA A 332	-47.248	-2.279	-1.856	1.00	17.91	C
ATOM	4977	O	ALA A 332	-47.890	-1.745	-2.744	1.00	17.98	O
ATOM	4979	N	LEU A 333	-46.197	-1.706	-1.295	1.00	17.62	N
ATOM	4980	CA	LEU A 333	-45.753	-.353	-1.637	1.00	17.60	C
ATOM	4982	CB	LEU A 333	-44.725	.132	-.598	1.00	17.59	C
ATOM	4985	CG	LEU A 333	-44.122	1.533	-.761	1.00	17.16	C
ATOM	4987	CD1	LEU A 333	-45.166	2.629	-.554	1.00	16.99	C
ATOM	4991	CD2	LEU A 333	-42.979	1.704	.200	1.00	15.89	C
ATOM	4995	C	LEU A 333	-45.100	-.320	-3.005	1.00	17.70	C
ATOM	4996	O	LEU A 333	-45.321	.603	-3.795	1.00	17.86	O
ATOM	4998	N	TYR A 334	-44.248	-1.319	-3.234	1.00	17.63	N
ATOM	4999	CA	TYR A 334	-43.542	-1.531	-4.489	1.00	17.44	C
ATOM	5001	CB	TYR A 334	-42.893	-2.908	-4.444	1.00	17.50	C
ATOM	5004	CG	TYR A 334	-41.897	-3.169	-5.523	1.00	18.03	C
ATOM	5005	CD1	TYR A 334	-40.698	-2.473	-5.569	1.00	18.83	C
ATOM	5007	CE1	TYR A 334	-39.764	-2.725	-6.542	1.00	18.13	C
ATOM	5009	CZ	TYR A 334	-40.016	-3.678	-7.478	1.00	18.78	C
ATOM	5010	OH	TYR A 334	-39.096	-3.929	-8.439	1.00	21.71	O
ATOM	5012	CE2	TYR A 334	-41.180	-4.391	-7.462	1.00	19.74	C
ATOM	5014	CD2	TYR A 334	-42.118	-4.139	-6.472	1.00	19.59	C
ATOM	5016	C	TYR A 334	-44.500	-1.497	-5.649	1.00	17.43	C
ATOM	5017	O	TYR A 334	-44.264	-.803	-6.636	1.00	17.64	O
ATOM	5019	N	ASN A 335	-45.589	-2.253	-5.504	1.00	17.30	N
ATOM	5020	CA	ASN A 335	-46.574	-2.448	-6.553	1.00	17.23	C
ATOM	5022	CB	ASN A 335	-47.544	-3.551	-6.166	1.00	17.32	C
ATOM	5025	CG	ASN A 335	-46.952	-4.920	-6.332	1.00	18.16	C
ATOM	5026	OD1	ASN A 335	-45.913	-5.090	-6.989	1.00	18.99	O
ATOM	5027	ND2	ASN A 335	-47.616	-5.921	-5.749	1.00	18.49	N
ATOM	5030	C	ASN A 335	-47.365	-1.218	-6.812	1.00	17.12	C
ATOM	5031	O	ASN A 335	-47.613	-.852	-7.965	1.00	17.36	O
ATOM	5033	N	THR A 336	-47.789	-.602	-5.722	1.00	17.20	N
ATOM	5034	CA	THR A 336	-48.601	.593	-5.779	1.00	17.36	C
ATOM	5036	CB	THR A 336	-48.888	1.104	-4.381	1.00	17.20	C
ATOM	5038	OG1	THR A 336	-49.611	.103	-3.657	1.00	16.26	O
ATOM	5040	CG2	THR A 336	-49.688	2.384	-4.452	1.00	17.18	C
ATOM	5044	C	THR A 336	-47.893	1.691	-6.550	1.00	17.84	C
ATOM	5045	O	THR A 336	-48.511	2.388	-7.360	1.00	18.07	O
ATOM	5047	N	ILE A 337	-46.595	1.831	-6.298	1.00	18.14	N
ATOM	5048	CA	ILE A 337	-45.817	2.904	-6.895	1.00	18.50	C
ATOM	5050	CB	ILE A 337	-44.584	3.209	-6.066	1.00	18.31	C
ATOM	5052	CG1	ILE A 337	-45.014	3.997	-4.837	1.00	18.58	C
ATOM	5055	CD1	ILE A 337	-44.043	3.866	-3.735	1.00	20.66	C
ATOM	5059	CG2	ILE A 337	-43.570	3.988	-6.867	1.00	16.98	C
ATOM	5063	C	ILE A 337	-45.447	2.548	-8.314	1.00	19.29	C
ATOM	5064	O	ILE A 337	-45.556	3.387	-9.214	1.00	19.17	O
ATOM	5066	N	ASN A 338	-45.033	1.299	-8.513	1.00	20.16	N
ATOM	5067	CA	ASN A 338	-44.861	.767	-9.864	1.00	20.93	C
ATOM	5069	CB	ASN A 338	-44.409	-.695	-9.830	1.00	21.07	C
ATOM	5072	CG	ASN A 338	-42.953	-.845	-9.439	1.00	21.61	C
ATOM	5073	OD1	ASN A 338	-42.232	.143	-9.308	1.00	22.40	O

10

20

30

40

ATOM	5074	ND2 ASN A 338	-42.509	-2.086	-9.260	1.00	21.92	N
ATOM	5077	C ASN A 338	-46.123	.914	-10.719	1.00	21.44	C
ATOM	5078	O ASN A 338	-46.022	1.202	-11.904	1.00	21.25	O
ATOM	5080	N GLU A 339	-47.303	.747	-10.128	1.00	22.21	N
ATOM	5081	CA GLU A 339	-48.532	1.000	-10.880	1.00	23.31	C
ATOM	5083	CB GLU A 339	-49.768	.464	-10.164	1.00	24.13	C
ATOM	5086	CG GLU A 339	-50.146	-.936	-10.660	1.00	28.69	C
ATOM	5089	CD GLU A 339	-50.939	-1.740	-9.638	1.00	35.06	C
ATOM	5090	OE1 GLU A 339	-51.899	-1.136	-9.067	1.00	39.51	O
ATOM	5091	OE2 GLU A 339	-50.596	-2.952	-9.414	1.00	36.64	O
ATOM	5092	C GLU A 339	-48.725	2.463	-11.269	1.00	22.71	C
ATOM	5093	O GLU A 339	-49.215	2.743	-12.372	1.00	22.48	O
ATOM	5095	N ILE A 340	-48.339	3.390	-10.390	1.00	22.19	N
ATOM	5096	CA ILE A 340	-48.406	4.813	-10.734	1.00	21.64	C
ATOM	5098	CB ILE A 340	-48.135	5.739	-9.538	1.00	21.33	C
ATOM	5100	CG1 ILE A 340	-49.229	5.596	-8.482	1.00	21.29	C
ATOM	5103	CD1 ILE A 340	-48.925	6.306	-7.150	1.00	20.00	C
ATOM	5107	CG2 ILE A 340	-48.091	7.177	-9.982	1.00	20.28	C
ATOM	5111	C ILE A 340	-47.414	5.128	-11.861	1.00	21.78	C
ATOM	5112	O ILE A 340	-47.786	5.826	-12.818	1.00	22.13	O
ATOM	5114	N ALA A 341	-46.179	4.609	-11.771	1.00	21.34	N
ATOM	5115	CA ALA A 341	-45.147	4.892	-12.787	1.00	21.03	C
ATOM	5117	CB ALA A 341	-43.837	4.268	-12.406	1.00	20.55	C
ATOM	5121	C ALA A 341	-45.592	4.426	-14.183	1.00	21.32	C
ATOM	5122	O ALA A 341	-45.228	5.036	-15.217	1.00	21.11	O
ATOM	5124	N TYR A 342	-46.393	3.355	-14.196	1.00	21.45	N
ATOM	5125	CA TYR A 342	-47.008	2.861	-15.414	1.00	21.41	C
ATOM	5127	CB TYR A 342	-47.627	1.468	-15.208	1.00	21.31	C
ATOM	5130	CG TYR A 342	-48.336	.957	-16.450	1.00	19.60	C
ATOM	5131	CD1 TYR A 342	-47.613	.463	-17.521	1.00	16.69	C
ATOM	5133	CE1 TYR A 342	-48.231	.032	-18.643	1.00	15.50	C
ATOM	5135	CZ TYR A 342	-49.595	.085	-18.728	1.00	15.88	C
ATOM	5136	OH TYR A 342	-50.196	-.352	-19.877	1.00	16.46	O
ATOM	5138	CE2 TYR A 342	-50.352	.558	-17.681	1.00	16.50	C
ATOM	5140	CD2 TYR A 342	-49.725	.997	-16.556	1.00	18.17	C
ATOM	5142	C TYR A 342	-48.064	3.830	-15.899	1.00	22.08	C
ATOM	5143	O TYR A 342	-48.094	4.169	-17.048	1.00	22.07	O
ATOM	5145	N ASP A 343	-48.942	4.283	-15.032	1.00	23.41	N
ATOM	5146	CA ASP A 343	-49.970	5.211	-15.481	1.00	24.66	C
ATOM	5148	CB ASP A 343	-50.851	5.674	-14.318	1.00	25.10	C
ATOM	5151	CG ASP A 343	-51.720	4.552	-13.732	1.00	26.06	C
ATOM	5152	OD1 ASP A 343	-52.107	3.613	-14.477	1.00	26.39	O
ATOM	5153	OD2 ASP A 343	-52.032	4.642	-12.516	1.00	27.29	O
ATOM	5154	C ASP A 343	-49.316	6.420	-16.142	1.00	25.22	C
ATOM	5155	O ASP A 343	-49.755	6.874	-17.192	1.00	25.47	O
ATOM	5157	N ASN A 344	-48.260	6.936	-15.528	1.00	25.87	N
ATOM	5158	CA ASN A 344	-47.508	8.042	-16.127	1.00	26.41	C
ATOM	5160	CB ASN A 344	-46.498	8.605	-15.134	1.00	26.56	C
ATOM	5163	CG ASN A 344	-47.152	9.407	-14.073	1.00	26.95	C
ATOM	5164	OD1 ASN A 344	-47.495	10.568	-14.296	1.00	29.13	O
ATOM	5165	ND2 ASN A 344	-47.367	8.799	-12.916	1.00	26.36	N
ATOM	5168	C ASN A 344	-46.785	7.674	-17.416	1.00	26.53	C
ATOM	5169	O ASN A 344	-46.658	8.508	-18.304	1.00	26.74	O
ATOM	5171	N LEU A 345	-46.280	6.448	-17.510	1.00	26.56	N
ATOM	5172	CA LEU A 345	-45.634	6.019	-18.739	1.00	26.37	C
ATOM	5174	CB LEU A 345	-44.890	4.693	-18.550	1.00	26.32	C
ATOM	5177	CG LEU A 345	-43.995	4.339	-19.750	1.00	25.96	C
ATOM	5179	CD1 LEU A 345	-42.706	5.133	-19.665	1.00	25.07	C
ATOM	5183	CD2 LEU A 345	-43.724	2.835	-19.874	1.00	24.75	C
ATOM	5187	C LEU A 345	-46.679	5.908	-19.856	1.00	26.38	C

10

20

30

40

ATOM	5188	O	LEU A 345	-46.435	6.335	-20.966	1.00	26.52	O
ATOM	5190	N	LYS A 346	-47.839	5.340	-19.563	1.00	26.59	N
ATOM	5191	CA	LYS A 346	-48.880	5.176	-20.572	1.00	26.89	C
ATOM	5193	CB	LYS A 346	-50.065	4.367	-20.011	1.00	26.80	C
ATOM	5196	CG	LYS A 346	-51.073	3.931	-21.062	1.00	26.26	C
ATOM	5199	CD	LYS A 346	-52.210	3.080	-20.517	1.00	26.15	C
ATOM	5202	CE	LYS A 346	-53.227	3.849	-19.689	1.00	26.40	C
ATOM	5205	NZ	LYS A 346	-53.136	3.506	-18.223	1.00	27.67	N
ATOM	5209	C	LYS A 346	-49.372	6.537	-21.071	1.00	27.52	C
ATOM	5210	O	LYS A 346	-49.562	6.742	-22.272	1.00	27.57	O
ATOM	5212	N	ASP A 347	-49.567	7.472	-20.148	1.00	28.10	N
ATOM	5213	CA	ASP A 347	-50.309	8.689	-20.465	1.00	28.58	C
ATOM	5215	CB	ASP A 347	-51.305	9.017	-19.329	1.00	28.85	C
ATOM	5218	CG	ASP A 347	-52.426	7.950	-19.197	1.00	30.01	C
ATOM	5219	OD1	ASP A 347	-52.827	7.349	-20.223	1.00	30.51	O
ATOM	5220	OD2	ASP A 347	-52.910	7.704	-18.069	1.00	32.61	O
ATOM	5221	C	ASP A 347	-49.407	9.871	-20.804	1.00	28.22	C
ATOM	5222	O	ASP A 347	-49.778	10.710	-21.611	1.00	28.39	O
ATOM	5224	N	LYS A 348	-48.228	9.930	-20.206	1.00	28.03	N
ATOM	5225	CA	LYS A 348	-47.301	11.021	-20.467	1.00	28.01	C
ATOM	5227	CB	LYS A 348	-46.785	11.648	-19.164	1.00	28.39	C
ATOM	5230	CG	LYS A 348	-47.834	12.305	-18.257	1.00	30.18	C
ATOM	5233	CD	LYS A 348	-47.143	12.898	-17.003	1.00	32.40	C
ATOM	5236	CE	LYS A 348	-48.124	13.121	-15.874	1.00	33.59	C
ATOM	5239	NZ	LYS A 348	-49.319	13.878	-16.341	1.00	35.48	N
ATOM	5243	C	LYS A 348	-46.107	10.551	-21.260	1.00	27.25	C
ATOM	5244	O	LYS A 348	-45.241	11.345	-21.566	1.00	27.60	O
ATOM	5246	N	GLY A 349	-46.036	9.271	-21.583	1.00	26.47	N
ATOM	5247	CA	GLY A 349	-44.863	8.742	-22.261	1.00	26.01	C
ATOM	5250	C	GLY A 349	-43.559	9.109	-21.587	1.00	25.67	C
ATOM	5251	O	GLY A 349	-42.613	9.472	-22.250	1.00	25.85	O
ATOM	5253	N	GLU A 350	-43.498	9.032	-20.269	1.00	25.55	N
ATOM	5254	CA	GLU A 350	-42.272	9.374	-19.555	1.00	25.76	C
ATOM	5256	CB	GLU A 350	-42.332	10.814	-19.021	1.00	26.34	C
ATOM	5259	CG	GLU A 350	-42.179	11.928	-20.106	1.00	29.04	C
ATOM	5262	CD	GLU A 350	-40.745	12.101	-20.598	1.00	32.08	C
ATOM	5263	OE1	GLU A 350	-39.853	12.170	-19.716	1.00	35.46	O
ATOM	5264	OE2	GLU A 350	-40.516	12.174	-21.839	1.00	31.64	O
ATOM	5265	C	GLU A 350	-42.084	8.414	-18.400	1.00	24.87	C
ATOM	5266	O	GLU A 350	-43.067	8.046	-17.760	1.00	25.16	O
ATOM	5268	N	ASN A 351	-40.833	8.009	-18.145	1.00	23.71	N
ATOM	5269	CA	ASN A 351	-40.494	7.189	-16.980	1.00	22.88	C
ATOM	5271	CB	ASN A 351	-39.351	6.229	-17.287	1.00	22.88	C
ATOM	5274	CG	ASN A 351	-39.141	5.215	-16.184	1.00	22.98	C
ATOM	5275	OD1	ASN A 351	-39.006	5.584	-15.035	1.00	22.68	O
ATOM	5276	ND2	ASN A 351	-39.139	3.924	-16.529	1.00	24.38	N
ATOM	5279	C	ASN A 351	-40.126	8.058	-15.786	1.00	22.40	C
ATOM	5280	O	ASN A 351	-39.097	8.741	-15.785	1.00	22.66	O
ATOM	5282	N	ILE A 352	-40.965	8.021	-14.760	1.00	21.55	N
ATOM	5283	CA	ILE A 352	-40.770	8.860	-13.591	1.00	20.75	C
ATOM	5285	CB	ILE A 352	-42.002	9.788	-13.360	1.00	20.95	C
ATOM	5287	CG1	ILE A 352	-43.263	8.970	-13.022	1.00	20.82	C
ATOM	5290	CD1	ILE A 352	-44.237	9.698	-12.122	1.00	20.21	C
ATOM	5294	CG2	ILE A 352	-42.266	10.669	-14.582	1.00	19.85	C
ATOM	5298	C	ILE A 352	-40.516	8.016	-12.339	1.00	20.37	C
ATOM	5299	O	ILE A 352	-40.574	8.513	-11.224	1.00	20.55	O
ATOM	5301	N	LEU A 353	-40.236	6.733	-12.519	1.00	19.98	N
ATOM	5302	CA	LEU A 353	-40.061	5.828	-11.387	1.00	19.42	C
ATOM	5304	CB	LEU A 353	-39.894	4.392	-11.870	1.00	19.27	C
ATOM	5307	CG	LEU A 353	-39.989	3.318	-10.799	1.00	19.01	C

10

20

30

40

ATOM	5309	CD1 LEU A 353	-41.164	3.574	-9.867	1.00	18.35	C
ATOM	5313	CD2 LEU A 353	-40.085	1.938	-11.468	1.00	18.74	C
ATOM	5317	C LEU A 353	-38.890	6.240	-10.523	1.00	19.11	C
ATOM	5318	O LEU A 353	-39.022	6.319	-9.314	1.00	18.96	O
ATOM	5320	N PRO A 354	-37.746	6.549	-11.142	1.00	19.06	N
ATOM	5321	CA PRO A 354	-36.631	7.069	-10.367	1.00	19.29	C
ATOM	5323	CB PRO A 354	-35.749	7.717	-11.438	1.00	19.25	C
ATOM	5326	CG PRO A 354	-35.997	6.942	-12.638	1.00	19.08	C
ATOM	5329	CD PRO A 354	-37.409	6.472	-12.572	1.00	19.00	C
ATOM	5332	C PRO A 354	-37.024	8.122	-9.328	1.00	19.33	C
ATOM	5333	O PRO A 354	-36.534	8.057	-8.193	1.00	19.73	O
ATOM	5334	N TYR A 355	-37.891	9.063	-9.721	1.00	18.83	N
ATOM	5335	CA TYR A 355	-38.206	10.221	-8.898	1.00	18.79	C
ATOM	5337	CB TYR A 355	-38.836	11.359	-9.707	1.00	19.10	C
ATOM	5340	CG TYR A 355	-38.142	11.708	-11.009	1.00	20.15	C
ATOM	5341	CD1 TYR A 355	-36.940	12.403	-11.027	1.00	20.78	C
ATOM	5343	CE1 TYR A 355	-36.321	12.719	-12.232	1.00	22.19	C
ATOM	5345	CZ TYR A 355	-36.918	12.347	-13.438	1.00	22.19	C
ATOM	5346	OII TYR A 355	-36.341	12.660	-14.657	1.00	23.29	O
ATOM	5348	CE2 TYR A 355	-38.113	11.677	-13.430	1.00	21.62	C
ATOM	5350	CD2 TYR A 355	-38.720	11.371	-12.227	1.00	21.05	C
ATOM	5352	C TYR A 355	-39.155	9.864	-7.777	1.00	18.43	C
ATOM	5353	O TYR A 355	-39.081	10.460	-6.709	1.00	18.61	O
ATOM	5355	N LEU A 356	-40.058	8.917	-8.023	1.00	17.92	N
ATOM	5356	CA LEU A 356	-40.993	8.467	-6.994	1.00	17.38	C
ATOM	5358	CB LEU A 356	-42.136	7.658	-7.597	1.00	17.17	C
ATOM	5361	CG LEU A 356	-42.956	8.366	-8.682	1.00	17.56	C
ATOM	5363	CD1 LEU A 356	-43.933	7.419	-9.371	1.00	17.47	C
ATOM	5367	CD2 LEU A 356	-43.698	9.548	-8.112	1.00	18.08	C
ATOM	5371	C LEU A 356	-40.241	7.623	-5.978	1.00	17.10	C
ATOM	5372	O LEU A 356	-40.332	7.859	-4.783	1.00	17.62	O
ATOM	5374	N THR A 357	-39.464	6.656	-6.442	1.00	16.64	N
ATOM	5375	CA THR A 357	-38.775	5.769	-5.513	1.00	16.18	C
ATOM	5377	CB THR A 357	-38.104	4.554	-6.213	1.00	16.04	C
ATOM	5379	OG1 THR A 357	-37.092	4.996	-7.123	1.00	15.93	O
ATOM	5381	CG2 THR A 357	-39.142	3.732	-6.962	1.00	14.99	C
ATOM	5385	C THR A 357	-37.764	6.544	-4.686	1.00	16.16	C
ATOM	5386	O THR A 357	-37.599	6.278	-3.506	1.00	16.07	O
ATOM	5388	N LYS A 358	-37.107	7.524	-5.291	1.00	16.20	N
ATOM	5389	CA LYS A 358	-36.186	8.365	-4.543	1.00	16.46	C
ATOM	5391	CB LYS A 358	-35.518	9.386	-5.453	1.00	16.80	C
ATOM	5394	CG LYS A 358	-34.612	10.388	-4.741	1.00	18.30	C
ATOM	5397	CD LYS A 358	-33.352	9.738	-4.168	1.00	20.21	C
ATOM	5400	CE LYS A 358	-32.335	10.811	-3.768	1.00	21.96	C
ATOM	5403	NZ LYS A 358	-31.163	10.275	-3.019	1.00	22.95	N
ATOM	5407	C LYS A 358	-36.936	9.083	-3.440	1.00	16.26	C
ATOM	5408	O LYS A 358	-36.448	9.161	-2.320	1.00	16.15	O
ATOM	5410	N ALA A 359	-38.126	9.593	-3.763	1.00	16.11	N
ATOM	5411	CA ALA A 359	-38.937	10.332	-2.798	1.00	16.10	C
ATOM	5413	CB ALA A 359	-40.221	10.768	-3.406	1.00	15.71	C
ATOM	5417	C ALA A 359	-39.215	9.476	-1.588	1.00	16.52	C
ATOM	5418	O ALA A 359	-39.247	9.970	-.442	1.00	16.82	O
ATOM	5420	N TRP A 360	-39.398	8.187	-1.843	1.00	16.79	N
ATOM	5421	CA TRP A 360	-39.704	7.247	-.780	1.00	17.25	C
ATOM	5423	CB TRP A 360	-40.390	6.006	-1.352	1.00	17.41	C
ATOM	5426	CG TRP A 360	-41.852	6.129	-1.318	1.00	17.06	C
ATOM	5427	CD1 TRP A 360	-42.664	6.451	-2.346	1.00	17.94	C
ATOM	5429	NE1 TRP A 360	-43.967	6.489	-1.926	1.00	18.03	N
ATOM	5431	CE2 TRP A 360	-44.002	6.193	-.592	1.00	17.72	C
ATOM	5432	CD2 TRP A 360	-42.684	5.965	-.179	1.00	16.60	C

10

20

30

40

ATOM	5433	CE3 TRP A 360	-42.441	5.654	1.155	1.00	16.65	C
ATOM	5435	CZ3 TRP A 360	-43.508	5.573	2.022	1.00	16.91	C
ATOM	5437	CH2 TRP A 360	-44.811	5.807	1.586	1.00	17.82	C
ATOM	5439	CZ2 TRP A 360	-45.080	6.114	.282	1.00	18.49	C
ATOM	5441	C TRP A 360	-38.490	6.865	.073	1.00	17.52	C
ATOM	5442	O TRP A 360	-38.603	6.767	1.297	1.00	17.38	O
ATOM	5444	N ALA A 361	-37.344	6.651	-.568	1.00	17.82	N
ATOM	5445	CA ALA A 361	-36.122	6.336	.157	1.00	18.11	C
ATOM	5447	CB ALA A 361	-34.982	6.050	-.805	1.00	17.92	C
ATOM	5451	C ALA A 361	-35.781	7.507	1.063	1.00	18.52	C
ATOM	5452	O ALA A 361	-35.434	7.327	2.229	1.00	18.48	O
ATOM	5454	N ASP A 362	-35.911	8.711	.521	1.00	19.16	N
ATOM	5455	CA ASP A 362	-35.627	9.925	1.276	1.00	19.90	C
ATOM	5457	CB ASP A 362	-35.797	11.167	.387	1.00	20.39	C
ATOM	5460	CG ASP A 362	-34.596	11.424	-.530	1.00	21.84	C
ATOM	5461	OD1 ASP A 362	-33.630	10.625	-.561	1.00	22.88	O
ATOM	5462	OD2 ASP A 362	-34.630	12.453	-1.231	1.00	24.83	O
ATOM	5463	C ASP A 362	-36.532	10.039	2.510	1.00	19.91	C
ATOM	5464	O ASP A 362	-36.074	10.427	3.591	1.00	19.76	O
ATOM	5466	N LEU A 363	-37.813	9.707	2.346	1.00	19.95	N
ATOM	5467	CA LEU A 363	-38.747	9.688	3.478	1.00	19.85	C
ATOM	5469	CB LEU A 363	-40.175	9.415	3.006	1.00	19.70	C
ATOM	5472	CG LEU A 363	-41.219	9.293	4.123	1.00	18.58	C
ATOM	5474	CD1 LEU A 363	-41.189	10.551	4.965	1.00	18.37	C
ATOM	5478	CD2 LEU A 363	-42.597	9.073	3.551	1.00	16.43	C
ATOM	5482	C LEU A 363	-38.368	8.613	4.488	1.00	20.24	C
ATOM	5483	O LEU A 363	-38.314	8.875	5.691	1.00	20.52	O
ATOM	5485	N CYS A 364	-38.129	7.397	3.997	1.00	20.29	N
ATOM	5486	CA CYS A 364	-37.741	6.308	4.874	1.00	20.39	C
ATOM	5488	CB CYS A 364	-37.595	4.985	4.111	1.00	20.37	C
ATOM	5491	SG CYS A 364	-39.208	4.201	3.666	1.00	20.69	S
ATOM	5493	C CYS A 364	-36.467	6.683	5.646	1.00	20.59	C
ATOM	5494	O CYS A 364	-36.386	6.445	6.863	1.00	20.82	O
ATOM	5496	N ASN A 365	-35.495	7.314	4.980	1.00	20.35	N
ATOM	5497	CA ASN A 365	-34.282	7.716	5.697	1.00	20.14	C
ATOM	5499	CB ASN A 365	-33.188	8.203	4.754	1.00	20.18	C
ATOM	5502	CG ASN A 365	-32.359	7.064	4.184	1.00	20.55	C
ATOM	5503	OD1 ASN A 365	-31.706	6.316	4.925	1.00	20.40	O
ATOM	5504	ND2 ASN A 365	-32.365	6.938	2.854	1.00	21.25	N
ATOM	5507	C ASN A 365	-34.590	8.746	6.779	1.00	19.92	C
ATOM	5508	O ASN A 365	-33.997	8.685	7.857	1.00	19.94	O
ATOM	5510	N ALA A 366	-35.531	9.658	6.507	1.00	19.58	N
ATOM	5511	CA ALA A 366	-36.036	10.578	7.537	1.00	19.39	C
ATOM	5513	CB ALA A 366	-37.083	11.507	6.971	1.00	18.79	C
ATOM	5517	C ALA A 366	-36.597	9.784	8.730	1.00	19.75	C
ATOM	5518	O ALA A 366	-36.215	10.049	9.891	1.00	19.53	O
ATOM	5520	N PHE A 367	-37.460	8.797	8.447	1.00	19.69	N
ATOM	5521	CA PHE A 367	-37.985	7.925	9.502	1.00	20.11	C
ATOM	5523	CB PHE A 367	-38.952	6.857	8.967	1.00	20.47	C
ATOM	5526	CG PHE A 367	-40.293	7.370	8.494	1.00	21.35	C
ATOM	5527	CD1 PHE A 367	-40.985	8.347	9.180	1.00	21.54	C
ATOM	5529	CE1 PHE A 367	-42.224	8.775	8.732	1.00	21.47	C
ATOM	5531	CZ PHE A 367	-42.798	8.213	7.612	1.00	21.87	C
ATOM	5533	CE2 PHE A 367	-42.135	7.230	6.924	1.00	22.60	C
ATOM	5535	CD2 PHE A 367	-40.894	6.798	7.373	1.00	22.90	C
ATOM	5537	C PHE A 367	-36.871	7.179	10.252	1.00	20.12	C
ATOM	5538	O PHE A 367	-36.940	7.009	11.476	1.00	19.88	O
ATOM	5540	N LEU A 368	-35.868	6.696	9.516	1.00	20.30	N
ATOM	5541	CA LEU A 368	-34.775	5.931	10.133	1.00	20.19	C
ATOM	5543	CB LEU A 368	-33.783	5.413	9.085	1.00	20.08	C

10

20

30

40

ATOM	5546	CG	LEU A 368	-32.743	4.363	9.514	1.00	19.30	C
ATOM	5548	CD1	LEU A 368	-33.384	3.227	10.260	1.00	18.66	C
ATOM	5552	CD2	LEU A 368	-31.968	3.807	8.319	1.00	18.16	C
ATOM	5556	C	LEU A 368	-34.063	6.812	11.128	1.00	20.41	C
ATOM	5557	O	LEU A 368	-33.842	6.407	12.257	1.00	20.01	O
ATOM	5559	N	GLN A 369	-33.751	8.036	10.711	1.00	20.89	N
ATOM	5560	CA	GLN A 369	-33.037	8.970	11.564	1.00	21.49	C
ATOM	5562	CB	GLN A 369	-32.782	10.280	10.832	1.00	21.58	C
ATOM	5565	CG	GLN A 369	-32.071	11.359	11.677	1.00	21.20	C
ATOM	5568	CD	GLN A 369	-30.639	11.006	11.976	1.00	20.04	C
ATOM	5569	OE1	GLN A 369	-30.282	10.650	13.108	1.00	19.10	O
ATOM	5570	NE2	GLN A 369	-29.803	11.095	10.956	1.00	18.75	N
ATOM	5573	C	GLN A 369	-33.763	9.265	12.870	1.00	22.21	C
ATOM	5574	O	GLN A 369	-33.122	9.343	13.909	1.00	22.41	O
ATOM	5576	N	GLU A 370	-35.080	9.455	12.822	1.00	23.05	N
ATOM	5577	CA	GLU A 370	-35.856	9.718	14.046	1.00	23.71	C
ATOM	5579	CB	GLU A 370	-37.329	10.041	13.726	1.00	24.04	C
ATOM	5582	CG	GLU A 370	-37.484	11.293	12.862	1.00	26.84	C
ATOM	5585	CD	GLU A 370	-38.897	11.910	12.834	1.00	30.36	C
ATOM	5586	OE1	GLU A 370	-39.886	11.161	12.586	1.00	31.90	O
ATOM	5587	OE2	GLU A 370	-38.992	13.164	13.014	1.00	31.62	O
ATOM	5588	C	GLU A 370	-35.755	8.523	14.994	1.00	23.60	C
ATOM	5589	O	GLU A 370	-35.534	8.689	16.199	1.00	23.33	O
ATOM	5591	N	ALA A 371	-35.904	7.322	14.435	1.00	23.72	N
ATOM	5592	CA	ALA A 371	-35.771	6.091	15.201	1.00	23.91	C
ATOM	5594	CB	ALA A 371	-35.991	4.868	14.312	1.00	23.76	C
ATOM	5598	C	ALA A 371	-34.392	6.051	15.840	1.00	24.20	C
ATOM	5599	O	ALA A 371	-34.277	5.804	17.035	1.00	24.54	O
ATOM	5601	N	LYS A 372	-33.355	6.333	15.049	1.00	24.38	N
ATOM	5602	CA	LYS A 372	-31.979	6.273	15.530	1.00	24.39	C
ATOM	5604	CB	LYS A 372	-30.970	6.466	14.393	1.00	24.43	C
ATOM	5607	CG	LYS A 372	-30.623	5.164	13.645	1.00	25.20	C
ATOM	5610	CD	LYS A 372	-29.188	5.149	13.069	1.00	26.09	C
ATOM	5613	CE	LYS A 372	-29.114	5.437	11.557	1.00	27.01	C
ATOM	5616	NZ	LYS A 372	-29.002	4.200	10.709	1.00	26.82	N
ATOM	5620	C	LYS A 372	-31.717	7.268	16.645	1.00	24.59	C
ATOM	5621	O	LYS A 372	-31.096	6.908	17.627	1.00	25.13	O
ATOM	5623	N	TRP A 373	-32.181	8.507	16.520	1.00	24.78	N
ATOM	5624	CA	TRP A 373	-32.006	9.473	17.610	1.00	24.90	C
ATOM	5626	CB	TRP A 373	-32.565	10.863	17.266	1.00	24.75	C
ATOM	5629	CG	TRP A 373	-31.701	11.677	16.338	1.00	23.59	C
ATOM	5630	CD1	TRP A 373	-30.344	11.663	16.259	1.00	22.38	C
ATOM	5632	NE1	TRP A 373	-29.915	12.539	15.298	1.00	21.59	N
ATOM	5634	CE2	TRP A 373	-30.999	13.162	14.744	1.00	21.69	C
ATOM	5635	CD2	TRP A 373	-32.147	12.644	15.376	1.00	22.41	C
ATOM	5636	CE3	TRP A 373	-33.409	13.110	14.976	1.00	21.98	C
ATOM	5638	CZ3	TRP A 373	-33.480	14.072	13.979	1.00	22.08	C
ATOM	5640	CH2	TRP A 373	-32.313	14.567	13.366	1.00	22.31	C
ATOM	5642	CZ2	TRP A 373	-31.067	14.124	13.736	1.00	21.87	C
ATOM	5644	C	TRP A 373	-32.678	8.970	18.881	1.00	25.53	C
ATOM	5645	O	TRP A 373	-32.101	9.072	19.972	1.00	25.99	O
ATOM	5647	N	LEU A 374	-33.881	8.420	18.739	1.00	25.84	N
ATOM	5648	CA	LEU A 374	-34.667	7.980	19.893	1.00	26.29	C
ATOM	5650	CB	LEU A 374	-36.070	7.562	19.443	1.00	26.32	C
ATOM	5653	CG	LEU A 374	-37.227	7.646	20.444	1.00	26.39	C
ATOM	5655	CD1	LEU A 374	-38.456	8.286	19.761	1.00	26.95	C
ATOM	5659	CD2	LEU A 374	-37.583	6.281	21.050	1.00	26.24	C
ATOM	5663	C	LEU A 374	-33.982	6.824	20.623	1.00	26.77	C
ATOM	5664	O	LEU A 374	-33.995	6.758	21.860	1.00	26.95	O
ATOM	5666	N	TYR A 375	-33.383	5.919	19.854	1.00	27.23	N

10

20

30

40

ATOM	5667	CA	TYR A 375	-32.706	4.761	20.425	1.00	27.74	C
ATOM	5669	CB	TYR A 375	-32.195	3.814	19.328	1.00	27.78	C
ATOM	5672	CG	TYR A 375	-31.526	2.556	19.848	1.00	28.74	C
ATOM	5673	CD1	TYR A 375	-32.264	1.394	20.090	1.00	29.61	C
ATOM	5675	CE1	TYR A 375	-31.652	.232	20.573	1.00	29.89	C
ATOM	5677	CZ	TYR A 375	-30.287	.226	20.817	1.00	30.15	C
ATOM	5678	OH	TYR A 375	-29.676	-.917	21.286	1.00	30.57	O
ATOM	5680	CE2	TYR A 375	-29.530	1.367	20.579	1.00	30.05	C
ATOM	5682	CD2	TYR A 375	-30.152	2.522	20.096	1.00	29.74	C
ATOM	5684	C	TYR A 375	-31.553	5.248	21.275	1.00	27.97	C
ATOM	5685	O	TYR A 375	-31.404	4.837	22.422	1.00	28.00	O
ATOM	5687	N	ASN A 376	-30.763	6.158	20.719	1.00	28.32	N
ATOM	5688	CA	ASN A 376	-29.531	6.590	21.368	1.00	28.71	C
ATOM	5690	CB	ASN A 376	-28.569	7.161	20.329	1.00	28.60	C
ATOM	5693	CG	ASN A 376	-28.215	6.159	19.255	1.00	28.32	C
ATOM	5694	OD1	ASN A 376	-27.961	4.977	19.527	1.00	25.72	O
ATOM	5695	ND2	ASN A 376	-28.195	6.631	18.015	1.00	29.29	N
ATOM	5698	C	ASN A 376	-29.728	7.617	22.484	1.00	29.05	C
ATOM	5699	O	ASN A 376	-28.752	8.021	23.136	1.00	29.03	O
ATOM	5701	N	LYS A 377	-30.977	8.021	22.716	1.00	29.16	N
ATOM	5702	CA	LYS A 377	-31.254	9.178	23.549	1.00	29.27	C
ATOM	5704	CB	LYS A 377	-31.051	8.879	25.050	1.00	29.52	C
ATOM	5707	CG	LYS A 377	-32.202	8.112	25.723	1.00	30.36	C
ATOM	5710	CD	LYS A 377	-32.202	6.638	25.340	1.00	31.54	C
ATOM	5713	CE	LYS A 377	-33.322	5.862	26.031	1.00	32.30	C
ATOM	5716	NZ	LYS A 377	-33.559	4.509	25.411	1.00	32.13	N
ATOM	5720	C	LYS A 377	-30.337	10.299	23.080	1.00	28.92	C
ATOM	5721	O	LYS A 377	-29.590	10.867	23.875	1.00	28.94	O
ATOM	5723	N	SER A 378	-30.377	10.575	21.776	1.00	28.52	N
ATOM	5724	CA	SER A 378	-29.652	11.700	21.201	1.00	28.30	C
ATOM	5726	CB	SER A 378	-29.623	11.620	19.678	1.00	28.33	C
ATOM	5729	OG	SER A 378	-28.919	10.482	19.237	1.00	29.36	O
ATOM	5731	C	SER A 378	-30.355	12.977	21.594	1.00	27.97	C
ATOM	5732	O	SER A 378	-31.483	12.947	22.108	1.00	27.91	O
ATOM	5734	N	THR A 379	-29.684	14.098	21.344	1.00	27.60	N
ATOM	5735	CA	THR A 379	-30.257	15.422	21.581	1.00	27.24	C
ATOM	5737	CB	THR A 379	-29.929	15.950	23.002	1.00	27.23	C
ATOM	5739	OG1	THR A 379	-28.512	16.102	23.158	1.00	26.85	O
ATOM	5741	CG2	THR A 379	-30.467	15.007	24.067	1.00	27.48	C
ATOM	5745	C	THR A 379	-29.738	16.414	20.548	1.00	26.83	C
ATOM	5746	O	THR A 379	-28.834	17.190	20.844	1.00	26.69	O
ATOM	5748	N	PRO A 380	-30.305	16.390	19.331	1.00	26.56	N
ATOM	5749	CA	PRO A 380	-29.884	17.315	18.278	1.00	26.52	C
ATOM	5751	CB	PRO A 380	-30.380	16.648	16.992	1.00	26.46	C
ATOM	5754	CG	PRO A 380	-31.281	15.533	17.408	1.00	26.41	C
ATOM	5757	CD	PRO A 380	-31.395	15.508	18.887	1.00	26.53	C
ATOM	5760	C	PRO A 380	-30.469	18.728	18.386	1.00	26.55	C
ATOM	5761	O	PRO A 380	-31.472	18.966	19.063	1.00	26.69	O
ATOM	5762	N	THR A 381	-29.840	19.661	17.692	1.00	26.51	N
ATOM	5763	CA	THR A 381	-30.299	21.034	17.699	1.00	26.51	C
ATOM	5765	CB	THR A 381	-29.261	21.955	17.033	1.00	26.99	C
ATOM	5767	OG1	THR A 381	-28.919	21.431	15.732	1.00	27.65	O
ATOM	5769	CG2	THR A 381	-28.003	22.082	17.930	1.00	26.41	C
ATOM	5773	C	THR A 381	-31.635	21.167	16.970	1.00	26.06	C
ATOM	5774	O	THR A 381	-31.972	20.347	16.112	1.00	26.03	O
ATOM	5776	N	PHE A 382	-32.386	22.218	17.294	1.00	25.52	N
ATOM	5777	CA	PHE A 382	-33.681	22.436	16.654	1.00	24.83	C
ATOM	5779	CB	PHE A 382	-34.284	23.793	17.011	1.00	24.53	C
ATOM	5782	CG	PHE A 382	-35.495	24.113	16.211	1.00	23.77	C
ATOM	5783	CD1	PHE A 382	-36.745	23.715	16.637	1.00	24.50	C

10

20

30

40

ATOM	5785	CE1 PHE A 382	-37.873	23.977	15.878	1.00	24.49	C
ATOM	5787	CZ PHE A 382	-37.744	24.630	14.673	1.00	24.41	C
ATOM	5789	CE2 PHE A 382	-36.490	25.014	14.235	1.00	23.88	C
ATOM	5791	CD2 PIIE A 382	-35.381	24.752	14.999	1.00	23.29	C
ATOM	5793	C PHE A 382	-33.542	22.342	15.150	1.00	24.49	C
ATOM	5794	O PHE A 382	-34.361	21.731	14.485	1.00	24.32	O
ATOM	5796	N ASP A 383	-32.498	22.969	14.627	1.00	24.42	N
ATOM	5797	CA ASP A 383	-32.257	23.005	13.190	1.00	24.19	C
ATOM	5799	CB ASP A 383	-31.101	23.966	12.867	1.00	24.21	C
ATOM	5802	CG ASP A 383	-31.473	25.423	13.050	1.00	23.72	C
ATOM	5803	OD1 ASP A 383	-32.634	25.794	12.837	1.00	25.60	O
ATOM	5804	OD2 ASP A 383	-30.594	26.220	13.383	1.00	24.03	O
ATOM	5805	C ASP A 383	-31.982	21.612	12.599	1.00	24.06	C
ATOM	5806	O ASP A 383	-32.393	21.342	11.473	1.00	24.00	O
ATOM	5808	N ASP A 384	-31.298	20.739	13.336	1.00	23.78	N
ATOM	5809	CA ASP A 384	-31.078	19.379	12.848	1.00	24.11	C
ATOM	5811	CB ASP A 384	-29.981	18.651	13.632	1.00	24.54	C
ATOM	5814	CG ASP A 384	-28.573	19.009	13.159	1.00	26.32	C
ATOM	5815	OD1 ASP A 384	-28.441	19.852	12.232	1.00	28.55	O
ATOM	5816	OD2 ASP A 384	-27.599	18.451	13.728	1.00	27.18	O
ATOM	5817	C ASP A 384	-32.351	18.550	12.905	1.00	23.83	C
ATOM	5818	O ASP A 384	-32.670	17.825	11.955	1.00	24.24	O
ATOM	5820	N TYR A 385	-33.070	18.637	14.017	1.00	23.31	N
ATOM	5821	CA TYR A 385	-34.294	17.861	14.179	1.00	22.89	C
ATOM	5823	CB TYR A 385	-34.833	17.979	15.608	1.00	22.86	C
ATOM	5826	CG TYR A 385	-36.144	17.245	15.807	1.00	22.65	C
ATOM	5827	CD1 TYR A 385	-36.163	15.868	16.030	1.00	22.36	C
ATOM	5829	CE1 TYR A 385	-37.351	15.189	16.206	1.00	22.77	C
ATOM	5831	CZ TYR A 385	-38.545	15.887	16.146	1.00	23.54	C
ATOM	5832	OH TYR A 385	-39.733	15.212	16.309	1.00	24.38	O
ATOM	5834	CE2 TYR A 385	-38.554	17.258	15.913	1.00	22.76	C
ATOM	5836	CD2 TYR A 385	-37.360	17.923	15.744	1.00	22.12	C
ATOM	5838	C TYR A 385	-35.375	18.299	13.190	1.00	22.55	C
ATOM	5839	O TYR A 385	-36.050	17.467	12.584	1.00	22.85	O
ATOM	5841	N PIIE A 386	-35.537	19.609	13.042	1.00	22.08	N
ATOM	5842	CA PIIE A 386	-36.626	20.155	12.248	1.00	21.62	C
ATOM	5844	CB PHE A 386	-36.857	21.628	12.568	1.00	21.73	C
ATOM	5847	CG PHE A 386	-38.033	22.209	11.851	1.00	21.54	C
ATOM	5848	CD1 PHE A 386	-39.311	21.933	12.273	1.00	21.29	C
ATOM	5850	CE1 PHE A 386	-40.380	22.444	11.623	1.00	22.11	C
ATOM	5852	CZ PHE A 386	-40.193	23.240	10.517	1.00	23.28	C
ATOM	5854	CE2 PIIE A 386	-38.920	23.502	10.069	1.00	23.10	C
ATOM	5856	CD2 PHE A 386	-37.853	22.989	10.737	1.00	22.15	C
ATOM	5858	C PHE A 386	-36.369	19.987	10.769	1.00	21.09	C
ATOM	5859	O PIIE A 386	-37.278	19.700	10.006	1.00	20.91	O
ATOM	5861	N GLY A 387	-35.127	20.177	10.362	1.00	20.68	N
ATOM	5862	CA GLY A 387	-34.747	19.917	8.985	1.00	20.43	C
ATOM	5865	C GLY A 387	-35.151	18.521	8.544	1.00	19.95	C
ATOM	5866	O GLY A 387	-35.553	18.327	7.398	1.00	20.24	O
ATOM	5868	N ASN A 388	-35.032	17.554	9.451	1.00	19.12	N
ATOM	5869	CA ASN A 388	-35.451	16.182	9.202	1.00	18.73	C
ATOM	5871	CB ASN A 388	-34.744	15.272	10.205	1.00	18.90	C
ATOM	5874	CG ASN A 388	-34.863	13.795	9.871	1.00	18.35	C
ATOM	5875	OD1 ASN A 388	-34.163	13.284	8.993	1.00	17.24	O
ATOM	5876	ND2 ASN A 388	-35.714	13.092	10.614	1.00	17.01	N
ATOM	5879	C ASN A 388	-36.968	16.033	9.350	1.00	18.65	C
ATOM	5880	O ASN A 388	-37.624	15.370	8.551	1.00	18.82	O
ATOM	5882	N ALA A 389	-37.527	16.670	10.371	1.00	18.38	N
ATOM	5883	CA ALA A 389	-38.926	16.477	10.728	1.00	18.02	C
ATOM	5885	CB ALA A 389	-39.203	17.107	12.084	1.00	17.83	C

10

20

30

40

ATOM	5889	C	ALA A 389	-39.949	16.966	9.700	1.00	17.90	C
ATOM	5890	O	ALA A 389	-41.095	16.544	9.760	1.00	17.74	O
ATOM	5892	N	TRP A 390	-39.585	17.860	8.783	1.00	18.11	N
ATOM	5893	CA	TRP A 390	-40.543	18.254	7.731	1.00	18.46	C
ATOM	5895	CB	TRP A 390	-40.459	19.737	7.329	1.00	18.59	C
ATOM	5898	CG	TRP A 390	-39.143	20.224	6.821	1.00	19.26	C
ATOM	5899	CD1	TRP A 390	-38.224	20.947	7.519	1.00	20.64	C
ATOM	5901	NE1	TRP A 390	-37.138	21.224	6.729	1.00	20.62	N
ATOM	5903	CE2	TRP A 390	-37.352	20.694	5.485	1.00	19.57	C
ATOM	5904	CD2	TRP A 390	-38.607	20.066	5.504	1.00	19.15	C
ATOM	5905	CE3	TRP A 390	-39.060	19.448	4.344	1.00	20.13	C
ATOM	5907	CZ3	TRP A 390	-38.254	19.477	3.224	1.00	20.27	C
ATOM	5909	CH2	TRP A 390	-37.017	20.110	3.239	1.00	19.38	C
ATOM	5911	CZ2	TRP A 390	-36.549	20.724	4.356	1.00	19.49	C
ATOM	5913	C	TRP A 390	-40.407	17.343	6.527	1.00	18.73	C
ATOM	5914	O	TRP A 390	-41.369	17.143	5.788	1.00	18.32	O
ATOM	5916	N	LYS A 391	-39.200	16.806	6.336	1.00	19.30	N
ATOM	5917	CA	LYS A 391	-38.969	15.692	5.404	1.00	19.70	C
ATOM	5919	CB	LYS A 391	-37.459	15.392	5.244	1.00	19.92	C
ATOM	5922	CG	LYS A 391	-36.812	15.953	3.935	1.00	22.08	C
ATOM	5925	CD	LYS A 391	-35.257	16.217	4.040	1.00	23.92	C
ATOM	5928	CE	LYS A 391	-34.918	17.698	4.426	1.00	24.43	C
ATOM	5931	NZ	LYS A 391	-33.699	17.901	5.307	1.00	23.23	N
ATOM	5935	C	LYS A 391	-39.731	14.441	5.861	1.00	19.46	C
ATOM	5936	O	LYS A 391	-40.284	13.709	5.032	1.00	20.07	O
ATOM	5938	N	SER A 392	-39.793	14.202	7.170	1.00	18.95	N
ATOM	5939	CA	SER A 392	-40.455	12.998	7.666	1.00	18.63	C
ATOM	5941	CB	SER A 392	-39.850	12.508	9.000	1.00	18.75	C
ATOM	5944	OG	SER A 392	-40.314	13.230	10.126	1.00	18.94	O
ATOM	5946	C	SER A 392	-41.964	13.152	7.771	1.00	18.20	C
ATOM	5947	O	SER A 392	-42.654	12.182	8.031	1.00	18.12	O
ATOM	5949	N	SER A 393	-42.477	14.360	7.567	1.00	18.07	N
ATOM	5950	CA	SER A 393	-43.929	14.591	7.556	1.00	18.02	C
ATOM	5952	CB	SER A 393	-44.229	16.078	7.504	1.00	18.08	C
ATOM	5955	OG	SER A 393	-43.995	16.558	6.192	1.00	18.01	O
ATOM	5957	C	SER A 393	-44.594	13.971	6.340	1.00	17.87	C
ATOM	5958	O	SER A 393	-45.778	13.661	6.372	1.00	18.03	O
ATOM	5960	N	SER A 394	-43.823	13.841	5.264	1.00	17.69	N
ATOM	5961	CA	SER A 394	-44.284	13.306	3.989	1.00	17.59	C
ATOM	5963	CB	SER A 394	-45.329	12.180	4.149	1.00	17.61	C
ATOM	5966	OG	SER A 394	-46.648	12.681	4.294	1.00	17.18	O
ATOM	5968	C	SER A 394	-44.828	14.415	3.115	1.00	17.42	C
ATOM	5969	O	SER A 394	-45.345	14.146	2.024	1.00	17.31	O
ATOM	5971	N	GLY A 395	-44.711	15.654	3.592	1.00	17.23	N
ATOM	5972	CA	GLY A 395	-45.088	16.827	2.807	1.00	17.26	C
ATOM	5975	C	GLY A 395	-44.478	16.749	1.415	1.00	17.29	C
ATOM	5976	O	GLY A 395	-45.203	16.653	.413	1.00	18.06	O
ATOM	5978	N	PRO A 396	-43.145	16.754	1.331	1.00	16.72	N
ATOM	5979	CA	PRO A 396	-42.582	16.610	.006	1.00	16.40	C
ATOM	5981	CB	PRO A 396	-41.080	16.549	.259	1.00	16.62	C
ATOM	5984	CG	PRO A 396	-40.903	16.749	1.775	1.00	17.11	C
ATOM	5987	CD	PRO A 396	-42.157	17.252	2.296	1.00	16.87	C
ATOM	5990	C	PRO A 396	-43.053	15.374	-.748	1.00	15.89	C
ATOM	5991	O	PRO A 396	-43.501	15.498	-1.894	1.00	15.90	O
ATOM	5992	N	LEU A 397	-42.973	14.197	-.135	1.00	15.27	N
ATOM	5993	CA	LEU A 397	-43.287	12.976	-.886	1.00	14.57	C
ATOM	5995	CB	LEU A 397	-43.332	11.733	-.008	1.00	14.36	C
ATOM	5998	CG	LEU A 397	-43.541	10.431	-.781	1.00	14.02	C
ATOM	6000	CD1	LEU A 397	-42.690	9.348	-.206	1.00	15.04	C
ATOM	6004	CD2	LEU A 397	-44.985	9.976	-.805	1.00	13.75	C

10

20

30

40

ATOM	6008	C	LEU A 397	-44.618	13.182	-1.542	1.00	14.39	C
ATOM	6009	O	LEU A 397	-44.736	12.999	-2.745	1.00	14.57	O
ATOM	6011	N	GLN A 398	-45.604	13.607	-.751	1.00	14.08	N
ATOM	6012	CA	GLN A 398	-46.962	13.828	-1.245	1.00	13.91	C
ATOM	6014	CB	GLN A 398	-47.860	14.363	-.136	1.00	13.99	C
ATOM	6017	CG	GLN A 398	-48.274	13.321	.909	1.00	14.01	C
ATOM	6020	CD	GLN A 398	-49.189	13.902	1.983	1.00	13.41	C
ATOM	6021	OE1	GLN A 398	-49.941	14.847	1.740	1.00	14.65	O
ATOM	6022	NE2	GLN A 398	-49.122	13.344	3.168	1.00	12.17	N
ATOM	6025	C	GLN A 398	-47.015	14.800	-2.403	1.00	13.84	C
ATOM	6026	O	GLN A 398	-47.677	14.547	-3.396	1.00	13.46	O
ATOM	6028	N	LEU A 399	-46.319	15.922	-2.272	1.00	14.11	N
ATOM	6029	CA	LEU A 399	-46.359	16.942	-3.315	1.00	14.37	C
ATOM	6031	CB	LEU A 399	-45.900	18.282	-2.756	1.00	14.26	C
ATOM	6034	CG	LEU A 399	-46.882	18.830	-1.704	1.00	14.44	C
ATOM	6036	CD1	LEU A 399	-46.250	19.960	-.919	1.00	16.43	C
ATOM	6040	CD2	LEU A 399	-48.191	19.304	-2.317	1.00	12.20	C
ATOM	6044	C	LEU A 399	-45.582	16.525	-4.578	1.00	14.68	C
ATOM	6045	O	LEU A 399	-46.043	16.784	-5.687	1.00	14.70	O
ATOM	6047	N	ILE A 400	-44.443	15.844	-4.419	1.00	14.92	N
ATOM	6048	CA	ILE A 400	-43.748	15.221	-5.564	1.00	15.08	C
ATOM	6050	CB	ILE A 400	-42.549	14.355	-5.129	1.00	15.35	C
ATOM	6052	CG1	ILE A 400	-41.406	15.254	-4.611	1.00	16.83	C
ATOM	6055	CD1	ILE A 400	-40.234	14.490	-3.958	1.00	17.18	C
ATOM	6059	CG2	ILE A 400	-42.060	13.486	-6.292	1.00	14.03	C
ATOM	6063	C	ILE A 400	-44.682	14.329	-6.358	1.00	15.08	C
ATOM	6064	O	ILE A 400	-44.672	14.362	-7.574	1.00	15.18	O
ATOM	6066	N	PHE A 401	-45.474	13.524	-5.650	1.00	15.16	N
ATOM	6067	CA	PIIE A 401	-46.501	12.674	-6.258	1.00	14.90	C
ATOM	6069	CB	PIIE A 401	-47.052	11.663	-5.240	1.00	14.51	C
ATOM	6072	CG	PHE A 401	-46.294	10.378	-5.201	1.00	12.92	C
ATOM	6073	CD1	PHE A 401	-46.727	9.282	-5.931	1.00	11.98	C
ATOM	6075	CE1	PHE A 401	-46.032	8.093	-5.917	1.00	11.20	C
ATOM	6077	CZ	PHE A 401	-44.881	7.985	-5.165	1.00	12.03	C
ATOM	6079	CE2	PHE A 401	-44.431	9.078	-4.428	1.00	11.98	C
ATOM	6081	CD2	PIIE A 401	-45.143	10.263	-4.453	1.00	12.09	C
ATOM	6083	C	PHE A 401	-47.641	13.509	-6.806	1.00	15.39	C
ATOM	6084	O	PIIE A 401	-48.183	13.215	-7.858	1.00	15.51	O
ATOM	6086	N	ALA A 402	-48.022	14.545	-6.080	1.00	16.15	N
ATOM	6087	CA	ALA A 402	-49.110	15.393	-6.525	1.00	16.90	C
ATOM	6089	CB	ALA A 402	-49.391	16.473	-5.505	1.00	16.99	C
ATOM	6093	C	ALA A 402	-48.722	16.003	-7.856	1.00	17.50	C
ATOM	6094	O	ALA A 402	-49.549	16.100	-8.770	1.00	17.48	O
ATOM	6096	N	TYR A 403	-47.444	16.367	-7.963	1.00	18.28	N
ATOM	6097	CA	TYR A 403	-46.916	17.046	-9.142	1.00	18.94	C
ATOM	6099	CB	TYR A 403	-45.412	17.252	-9.043	1.00	19.03	C
ATOM	6102	CG	TYR A 403	-44.823	17.801	-10.314	1.00	19.79	C
ATOM	6103	CD1	TYR A 403	-44.973	19.138	-10.652	1.00	20.80	C
ATOM	6105	CE1	TYR A 403	-44.436	19.643	-11.827	1.00	20.73	C
ATOM	6107	CZ	TYR A 403	-43.759	18.804	-12.674	1.00	21.16	C
ATOM	6108	OH	TYR A 403	-43.231	19.283	-13.836	1.00	22.98	O
ATOM	6110	CE2	TYR A 403	-43.608	17.476	-12.370	1.00	21.23	C
ATOM	6112	CD2	TYR A 403	-44.137	16.980	-11.195	1.00	20.93	C
ATOM	6114	C	TYR A 403	-47.198	16.293	-10.413	1.00	19.39	C
ATOM	6115	O	TYR A 403	-47.567	16.904	-11.422	1.00	19.57	O
ATOM	6117	N	PHE A 404	-47.023	14.976	-10.376	1.00	19.74	N
ATOM	6118	CA	PIIE A 404	-47.239	14.177	-11.573	1.00	20.35	C
ATOM	6120	CB	PIIE A 404	-46.533	12.841	-11.466	1.00	19.96	C
ATOM	6123	CG	PHE A 404	-45.048	12.971	-11.387	1.00	18.81	C
ATOM	6124	CD1	PHE A 404	-44.292	13.115	-12.528	1.00	17.42	C

10

20

30

40

ATOM	6126	CE1 PHE A 404	-42.935	13.239	-12.457	1.00	17.24	C
ATOM	6128	CZ PHE A 404	-42.312	13.237	-11.237	1.00	17.40	C
ATOM	6130	CE2 PHE A 404	-43.056	13.106	-10.093	1.00	17.72	C
ATOM	6132	CD2 PHE A 404	-44.413	12.975	-10.170	1.00	17.93	C
ATOM	6134	C PHE A 404	-48.713	13.994	-11.894	1.00	21.59	C
ATOM	6135	O PHE A 404	-49.072	13.717	-13.046	1.00	21.71	O
ATOM	6137	N ALA A 405	-49.572	14.169	-10.896	1.00	22.87	N
ATOM	6138	CA ALA A 405	-50.990	13.939	-11.099	1.00	24.06	C
ATOM	6140	CB ALA A 405	-51.604	13.408	-9.833	1.00	24.15	C
ATOM	6144	C ALA A 405	-51.724	15.192	-11.556	1.00	25.21	C
ATOM	6145	O ALA A 405	-52.876	15.114	-11.939	1.00	25.51	O
ATOM	6147	N VAL A 406	-51.056	16.336	-11.530	1.00	26.52	N
ATOM	6148	CA VAL A 406	-51.713	17.617	-11.759	1.00	27.68	C
ATOM	6150	CB VAL A 406	-51.694	18.406	-10.434	1.00	27.60	C
ATOM	6152	CG1 VAL A 406	-51.654	19.913	-10.663	1.00	28.07	C
ATOM	6156	CG2 VAL A 406	-52.883	18.009	-9.596	1.00	27.41	C
ATOM	6160	C VAL A 406	-51.097	18.429	-12.925	1.00	29.10	C
ATOM	6161	O VAL A 406	-51.810	19.104	-13.678	1.00	28.53	O
ATOM	6163	N VAL A 407	-49.772	18.356	-13.059	1.00	30.90	N
ATOM	6164	CA VAL A 407	-49.052	19.003	-14.151	1.00	32.15	C
ATOM	6166	CB VAL A 407	-47.574	19.228	-13.777	1.00	32.25	C
ATOM	6168	CG1 VAL A 407	-46.770	19.780	-14.964	1.00	32.22	C
ATOM	6172	CG2 VAL A 407	-47.490	20.154	-12.583	1.00	32.25	C
ATOM	6176	C VAL A 407	-49.134	18.160	-15.421	1.00	33.36	C
ATOM	6177	O VAL A 407	-48.688	17.009	-15.454	1.00	33.40	O
ATOM	6179	N GLN A 408	-49.693	18.767	-16.463	1.00	34.93	N
ATOM	6180	CA GLN A 408	-49.930	18.102	-17.749	1.00	36.16	C
ATOM	6182	CB GLN A 408	-50.779	19.016	-18.638	1.00	36.63	C
ATOM	6185	CG GLN A 408	-51.625	18.270	-19.672	1.00	38.95	C
ATOM	6188	CD GLN A 408	-52.991	18.930	-19.887	1.00	41.80	C
ATOM	6189	OE1 GLN A 408	-53.739	19.150	-18.921	1.00	43.40	O
ATOM	6190	NE2 GLN A 408	-53.323	19.244	-21.151	1.00	41.68	N
ATOM	6193	C GLN A 408	-48.630	17.725	-18.470	1.00	36.22	C
ATOM	6194	O GLN A 408	-48.456	16.588	-18.920	1.00	35.86	O
ATOM	6196	N ASN A 409	-47.726	18.694	-18.578	1.00	36.64	N
ATOM	6197	CA ASN A 409	-46.400	18.441	-19.136	1.00	36.85	C
ATOM	6199	CB ASN A 409	-46.134	19.306	-20.373	1.00	36.73	C
ATOM	6202	CG ASN A 409	-46.808	18.752	-21.604	1.00	36.19	C
ATOM	6203	OD1 ASN A 409	-46.178	18.072	-22.420	1.00	35.00	O
ATOM	6204	ND2 ASN A 409	-48.110	18.994	-21.720	1.00	34.99	N
ATOM	6207	C ASN A 409	-45.312	18.613	-18.095	1.00	36.96	C
ATOM	6208	O ASN A 409	-45.032	19.720	-17.618	1.00	36.81	O
ATOM	6210	N ILE A 410	-44.713	17.488	-17.734	1.00	37.10	N
ATOM	6211	CA ILE A 410	-43.625	17.508	-16.792	1.00	37.27	C
ATOM	6213	CB ILE A 410	-43.265	16.092	-16.295	1.00	37.38	C
ATOM	6215	CG1 ILE A 410	-42.745	15.209	-17.426	1.00	37.84	C
ATOM	6218	CD1 ILE A 410	-42.416	13.824	-16.985	1.00	38.96	C
ATOM	6222	CG2 ILE A 410	-44.491	15.437	-15.676	1.00	37.67	C
ATOM	6226	C ILE A 410	-42.467	18.179	-17.492	1.00	37.12	C
ATOM	6227	O ILE A 410	-42.150	17.839	-18.617	1.00	36.87	O
ATOM	6229	N LYS A 411	-41.896	19.187	-16.851	1.00	37.38	N
ATOM	6230	CA LYS A 411	-40.680	19.813	-17.332	1.00	37.73	C
ATOM	6232	CB LYS A 411	-40.756	21.332	-17.171	1.00	38.15	C
ATOM	6235	CG LYS A 411	-41.979	21.962	-17.837	1.00	39.89	C
ATOM	6238	CD LYS A 411	-41.797	23.463	-18.080	1.00	42.48	C
ATOM	6241	CE LYS A 411	-43.029	24.069	-18.795	1.00	44.22	C
ATOM	6244	NZ LYS A 411	-42.977	25.576	-18.904	1.00	45.31	N
ATOM	6248	C LYS A 411	-39.562	19.244	-16.489	1.00	37.38	C
ATOM	6249	O LYS A 411	-39.721	19.112	-15.281	1.00	37.28	O
ATOM	6251	N LYS A 412	-38.445	18.886	-17.122	1.00	37.24	N

10

20

30

40

ATOM	6252	CA	LYS A 412	-37.333	18.243	-16.413	1.00	36.95	C
ATOM	6254	CB	LYS A 412	-36.286	17.701	-17.384	1.00	37.14	C
ATOM	6257	CG	LYS A 412	-35.233	16.818	-16.720	1.00	37.89	C
ATOM	6260	CD	LYS A 412	-34.334	16.125	-17.757	1.00	39.54	C
ATOM	6263	CE	LYS A 412	-33.263	17.068	-18.348	1.00	40.08	C
ATOM	6266	NZ	LYS A 412	-32.161	17.399	-17.376	1.00	40.16	N
ATOM	6270	C	LYS A 412	-36.664	19.177	-15.419	1.00	36.42	C
ATOM	6271	O	LYS A 412	-36.246	18.728	-14.357	1.00	36.56	O
ATOM	6273	N	GLU A 413	-36.570	20.466	-15.744	1.00	35.77	N
ATOM	6274	CA	GLU A 413	-35.948	21.423	-14.820	1.00	35.38	C
ATOM	6276	CB	GLU A 413	-35.688	22.792	-15.489	1.00	35.73	C
ATOM	6279	CG	GLU A 413	-36.510	24.013	-14.973	1.00	37.10	C
ATOM	6282	CD	GLU A 413	-35.621	25.235	-14.633	1.00	38.51	C
ATOM	6283	OE1	GLU A 413	-34.778	25.125	-13.714	1.00	39.24	O
ATOM	6284	OE2	GLU A 413	-35.768	26.306	-15.266	1.00	39.04	O
ATOM	6285	C	GLU A 413	-36.760	21.551	-13.522	1.00	34.43	C
ATOM	6286	O	GLU A 413	-36.196	21.801	-12.460	1.00	34.34	O
ATOM	6288	N	GLU A 414	-38.074	21.360	-13.616	1.00	33.45	N
ATOM	6289	CA	GLU A 414	-38.956	21.407	-12.452	1.00	32.80	C
ATOM	6291	CB	GLU A 414	-40.435	21.425	-12.864	1.00	32.83	C
ATOM	6294	CG	GLU A 414	-40.923	22.736	-13.478	1.00	33.15	C
ATOM	6297	CD	GLU A 414	-42.360	22.668	-14.003	1.00	33.82	C
ATOM	6298	OE1	GLU A 414	-42.876	21.560	-14.231	1.00	35.31	O
ATOM	6299	OE2	GLU A 414	-42.985	23.727	-14.204	1.00	33.98	O
ATOM	6300	C	GLU A 414	-38.715	20.222	-11.536	1.00	32.18	C
ATOM	6301	O	GLU A 414	-38.407	20.409	-10.372	1.00	32.25	O
ATOM	6303	N	ILE A 415	-38.863	19.002	-12.044	1.00	31.63	N
ATOM	6304	CA	ILE A 415	-38.725	17.819	-11.181	1.00	31.28	C
ATOM	6306	CB	ILE A 415	-39.131	16.472	-11.852	1.00	31.14	C
ATOM	6308	CG1	ILE A 415	-38.349	16.204	-13.133	1.00	31.13	C
ATOM	6311	CD1	ILE A 415	-38.786	14.926	-13.836	1.00	30.72	C
ATOM	6315	CG2	ILE A 415	-40.611	16.454	-12.160	1.00	31.12	C
ATOM	6319	C	ILE A 415	-37.316	17.705	-10.636	1.00	31.08	C
ATOM	6320	O	ILE A 415	-37.105	17.188	-9.539	1.00	31.22	O
ATOM	6322	N	GLU A 416	-36.345	18.208	-11.381	1.00	30.67	N
ATOM	6323	CA	GLU A 416	-34.998	18.270	-10.850	1.00	30.55	C
ATOM	6325	CB	GLU A 416	-34.011	18.654	-11.955	1.00	30.91	C
ATOM	6328	CG	GLU A 416	-32.654	17.967	-11.845	1.00	32.55	C
ATOM	6331	CD	GLU A 416	-31.802	18.130	-13.109	1.00	34.91	C
ATOM	6332	OE1	GLU A 416	-32.337	18.563	-14.161	1.00	35.53	O
ATOM	6333	OE2	GLU A 416	-30.590	17.816	-13.052	1.00	36.45	O
ATOM	6334	C	GLU A 416	-34.962	19.249	-9.650	1.00	29.74	C
ATOM	6335	O	GLU A 416	-34.143	19.097	-8.738	1.00	29.73	O
ATOM	6337	N	ASN A 417	-35.864	20.234	-9.652	1.00	28.69	N
ATOM	6338	CA	ASN A 417	-36.060	21.134	-8.503	1.00	27.92	C
ATOM	6340	CB	ASN A 417	-36.632	22.477	-8.963	1.00	27.75	C
ATOM	6343	CG	ASN A 417	-35.572	23.532	-9.095	1.00	26.84	C
ATOM	6344	OD1	ASN A 417	-35.160	24.132	-8.105	1.00	24.88	O
ATOM	6345	ND2	ASN A 417	-35.117	23.765	-10.318	1.00	26.28	N
ATOM	6348	C	ASN A 417	-36.917	20.580	-7.356	1.00	27.41	C
ATOM	6349	O	ASN A 417	-36.650	20.838	-6.187	1.00	27.15	O
ATOM	6351	N	LEU A 418	-37.955	19.834	-7.675	1.00	27.09	N
ATOM	6352	CA	LEU A 418	-38.694	19.156	-6.628	1.00	27.02	C
ATOM	6354	CB	LEU A 418	-39.921	18.423	-7.200	1.00	26.95	C
ATOM	6357	CG	LEU A 418	-41.030	19.284	-7.826	1.00	25.97	C
ATOM	6359	CD1	LEU A 418	-42.127	18.429	-8.447	1.00	24.88	C
ATOM	6363	CD2	LEU A 418	-41.623	20.226	-6.803	1.00	24.50	C
ATOM	6367	C	LEU A 418	-37.763	18.196	-5.860	1.00	27.26	C
ATOM	6368	O	LEU A 418	-37.834	18.123	-4.644	1.00	27.07	O
ATOM	6370	N	GLN A 419	-36.873	17.494	-6.561	1.00	27.67	N

10

20

30

40

ATOM	6371	CA	GLN A 419	-35.924	16.575	-5.909	1.00	28.28	C
ATOM	6373	CB	GLN A 419	-35.155	15.758	-6.945	1.00	28.36	C
ATOM	6376	CG	GLN A 419	-35.747	14.375	-7.146	1.00	29.43	C
ATOM	6379	CD	GLN A 419	-35.052	13.573	-8.215	1.00	29.76	C
ATOM	6380	OE1	GLN A 419	-34.355	14.112	-9.066	1.00	29.93	O
ATOM	6381	NE2	GLN A 419	-35.252	12.270	-8.184	1.00	31.33	N
ATOM	6384	C	GLN A 419	-34.922	17.219	-4.947	1.00	28.73	C
ATOM	6385	O	GLN A 419	-34.540	16.608	-3.952	1.00	28.90	O
ATOM	6387	N	LYS A 420	-34.490	18.440	-5.240	1.00	29.27	N
ATOM	6388	CA	LYS A 420	-33.608	19.166	-4.335	1.00	29.81	C
ATOM	6390	CB	LYS A 420	-32.758	20.163	-5.129	1.00	30.24	C
ATOM	6393	CG	LYS A 420	-31.592	19.513	-5.867	1.00	31.75	C
ATOM	6396	CD	LYS A 420	-31.259	20.217	-7.183	1.00	34.14	C
ATOM	6399	CE	LYS A 420	-30.140	19.463	-7.953	1.00	36.21	C
ATOM	6402	NZ	LYS A 420	-30.073	19.759	-9.439	1.00	36.76	N
ATOM	6406	C	LYS A 420	-34.375	19.872	-3.204	1.00	29.98	C
ATOM	6407	O	LYS A 420	-33.759	20.547	-2.384	1.00	30.44	O
ATOM	6409	N	TYR A 421	-35.706	19.694	-3.162	1.00	30.07	N
ATOM	6410	CA	TYR A 421	-36.646	20.309	-2.171	1.00	29.73	C
ATOM	6412	CB	TYR A 421	-36.298	19.949	-7.112	1.00	29.59	C
ATOM	6415	CG	TYR A 421	-36.386	18.468	-4.470	1.00	30.57	C
ATOM	6416	CD1	TYR A 421	-37.582	17.785	-6.643	1.00	30.87	C
ATOM	6418	CE1	TYR A 421	-37.665	16.414	-4.448	1.00	31.28	C
ATOM	6420	CZ	TYR A 421	-36.549	15.705	-0.068	1.00	31.90	C
ATOM	6421	OH	TYR A 421	-36.620	14.347	.124	1.00	32.43	O
ATOM	6423	CE2	TYR A 421	-35.355	16.354	.119	1.00	32.68	C
ATOM	6425	CD2	TYR A 421	-35.274	17.736	-.095	1.00	32.42	C
ATOM	6427	C	TYR A 421	-36.850	21.816	-2.347	1.00	29.24	C
ATOM	6428	O	TYR A 421	-36.709	22.590	-1.401	1.00	29.26	O
ATOM	6430	N	HIS A 422	-37.219	22.214	-3.563	1.00	28.65	N
ATOM	6431	CA	HIS A 422	-37.540	23.604	-3.859	1.00	28.26	C
ATOM	6433	CB	HIS A 422	-38.150	23.715	-5.256	1.00	28.33	C
ATOM	6436	CG	HIS A 422	-38.299	25.124	-5.748	1.00	28.44	C
ATOM	6437	ND1	HIS A 422	-37.225	25.904	-6.106	1.00	28.97	N
ATOM	6439	CE1	HIS A 422	-37.660	27.082	-6.520	1.00	29.40	C
ATOM	6441	NE2	HIS A 422	-38.977	27.090	-6.443	1.00	28.14	N
ATOM	6443	CD2	HIS A 422	-39.399	25.879	-5.965	1.00	27.76	C
ATOM	6445	C	HIS A 422	-38.511	24.147	-2.816	1.00	27.74	C
ATOM	6446	O	HIS A 422	-39.357	23.408	-2.310	1.00	27.53	O
ATOM	6448	N	ASP A 423	-38.384	25.437	-2.505	1.00	27.12	N
ATOM	6449	CA	ASP A 423	-39.186	26.072	-1.454	1.00	26.63	C
ATOM	6451	CB	ASP A 423	-38.877	27.575	-1.349	1.00	27.05	C
ATOM	6454	CG	ASP A 423	-37.456	27.875	-.851	1.00	28.35	C
ATOM	6455	OD1	ASP A 423	-36.951	27.121	.018	1.00	30.99	O
ATOM	6456	OD2	ASP A 423	-36.860	28.884	-1.322	1.00	27.89	O
ATOM	6457	C	ASP A 423	-40.689	25.883	-1.698	1.00	25.71	C
ATOM	6458	O	ASP A 423	-41.487	25.831	-.749	1.00	26.26	O
ATOM	6460	N	ILE A 424	-41.075	25.781	-2.966	1.00	24.01	N
ATOM	6461	CA	ILE A 424	-42.479	25.596	-3.327	1.00	22.72	C
ATOM	6463	CB	ILE A 424	-42.639	25.391	-4.843	1.00	22.40	C
ATOM	6465	CG1	ILE A 424	-44.029	25.668	-5.318	1.00	21.78	C
ATOM	6468	CD1	ILE A 424	-44.086	25.499	-6.793	1.00	22.22	C
ATOM	6472	CG2	ILE A 424	-42.340	23.985	-5.255	1.00	22.87	C
ATOM	6476	C	ILE A 424	-43.103	24.442	-2.562	1.00	21.91	C
ATOM	6477	O	ILE A 424	-44.238	24.574	-2.115	1.00	21.73	O
ATOM	6479	N	ILE A 425	-42.365	23.334	-2.399	1.00	21.23	N
ATOM	6480	CA	ILE A 425	-42.853	22.173	-1.634	1.00	20.73	C
ATOM	6482	CB	ILE A 425	-42.622	20.820	-2.330	1.00	20.10	C
ATOM	6484	CG1	ILE A 425	-41.158	20.409	-2.290	1.00	18.72	C
ATOM	6487	CD1	ILE A 425	-40.923	19.075	-2.948	1.00	18.27	C

10

20

30

40

ATOM	6491	CG2 ILE A 425	-43.146	20.840	-3.741	1.00	19.57	C
ATOM	6495	C ILE A 425	-42.252	22.060	-.242	1.00	21.21	C
ATOM	6496	O ILE A 425	-42.810	21.370	.613	1.00	21.30	O
ATOM	6498	N SER A 426	-41.129	22.721	-.002	1.00	21.56	N
ATOM	6499	CA SER A 426	-40.492	22.620	1.299	1.00	22.23	C
ATOM	6501	CB SER A 426	-39.043	23.082	1.234	1.00	22.36	C
ATOM	6504	OG SER A 426	-38.977	24.501	1.342	1.00	24.09	O
ATOM	6506	C SER A 426	-41.242	23.460	2.334	1.00	22.39	C
ATOM	6507	O SER A 426	-41.390	23.051	3.491	1.00	22.95	O
ATOM	6509	N ARG A 427	-41.701	24.643	1.937	1.00	22.08	N
ATOM	6510	CA ARG A 427	-42.332	25.541	2.905	1.00	21.87	C
ATOM	6512	CB ARG A 427	-42.466	26.955	2.345	1.00	21.99	C
ATOM	6515	CG ARG A 427	-41.170	27.696	2.493	1.00	23.36	C
ATOM	6518	CD ARG A 427	-40.954	28.727	1.433	1.00	26.07	C
ATOM	6521	NE ARG A 427	-39.680	29.407	1.667	1.00	28.18	N
ATOM	6523	CZ ARG A 427	-39.127	30.298	.844	1.00	29.21	C
ATOM	6524	NH1 ARG A 427	-39.723	30.633	-.298	1.00	28.60	N
ATOM	6527	NH2 ARG A 427	-37.962	30.854	1.173	1.00	30.48	N
ATOM	6530	C ARG A 427	-43.651	25.003	3.434	1.00	21.21	C
ATOM	6531	O ARG A 427	-43.817	24.891	4.645	1.00	21.11	O
ATOM	6533	N PRO A 428	-44.573	24.622	2.541	1.00	20.52	N
ATOM	6534	CA PRO A 428	-45.789	23.999	3.040	1.00	20.27	C
ATOM	6536	CB PRO A 428	-46.410	23.369	1.791	1.00	20.44	C
ATOM	6539	CG PRO A 428	-45.864	24.119	.666	1.00	20.63	C
ATOM	6542	CD PRO A 428	-44.521	24.644	1.074	1.00	20.54	C
ATOM	6545	C PRO A 428	-45.450	22.917	4.050	1.00	19.75	C
ATOM	6546	O PRO A 428	-46.089	22.834	5.095	1.00	19.77	O
ATOM	6547	N SER A 429	-44.424	22.123	3.747	1.00	18.97	N
ATOM	6548	CA SER A 429	-44.008	21.045	4.636	1.00	18.45	C
ATOM	6550	CB SER A 429	-42.954	20.180	3.972	1.00	18.35	C
ATOM	6553	OG SER A 429	-43.452	19.716	2.733	1.00	19.12	O
ATOM	6555	C SER A 429	-43.519	21.525	5.985	1.00	17.97	C
ATOM	6556	O SER A 429	-43.733	20.846	6.968	1.00	17.88	O
ATOM	6558	N HIS A 430	-42.879	22.689	6.053	1.00	17.73	N
ATOM	6559	CA HIS A 430	-42.593	23.289	7.359	1.00	17.71	C
ATOM	6561	CB HIS A 430	-41.937	24.668	7.241	1.00	17.97	C
ATOM	6564	CG HIS A 430	-40.558	24.663	6.651	1.00	18.87	C
ATOM	6565	ND1 HIS A 430	-39.940	23.524	6.186	1.00	19.85	N
ATOM	6567	CE1 HIS A 430	-38.746	23.836	5.709	1.00	19.43	C
ATOM	6569	NE2 HIS A 430	-38.573	25.137	5.838	1.00	19.06	N
ATOM	6571	CD2 HIS A 430	-39.693	25.681	6.418	1.00	19.32	C
ATOM	6573	C HIS A 430	-43.914	23.444	8.131	1.00	17.31	C
ATOM	6574	O HIS A 430	-44.023	23.013	9.287	1.00	17.06	O
ATOM	6576	N ILE A 431	-44.913	24.050	7.475	1.00	16.74	N
ATOM	6577	CA ILE A 431	-46.218	24.304	8.091	1.00	16.15	C
ATOM	6579	CB ILE A 431	-47.174	25.057	7.174	1.00	16.18	C
ATOM	6581	CG1 ILE A 431	-46.613	26.428	6.801	1.00	17.05	C
ATOM	6584	CD1 ILE A 431	-46.441	27.352	7.994	1.00	18.34	C
ATOM	6588	CG2 ILE A 431	-48.496	25.263	7.860	1.00	15.28	C
ATOM	6592	C ILE A 431	-46.899	23.021	8.476	1.00	15.75	C
ATOM	6593	O ILE A 431	-47.624	22.980	9.445	1.00	15.95	O
ATOM	6595	N PHE A 432	-46.663	21.969	7.714	1.00	15.59	N
ATOM	6596	CA PHE A 432	-47.192	20.652	8.041	1.00	15.52	C
ATOM	6598	CB PHE A 432	-46.837	19.683	6.913	1.00	15.23	C
ATOM	6601	CG PHE A 432	-47.451	18.318	7.031	1.00	15.98	C
ATOM	6602	CD1 PHE A 432	-48.324	17.972	8.052	1.00	16.55	C
ATOM	6604	CE1 PHE A 432	-48.867	16.700	8.102	1.00	16.04	C
ATOM	6606	CZ PHE A 432	-48.559	15.774	7.130	1.00	15.29	C
ATOM	6608	CE2 PHE A 432	-47.718	16.107	6.114	1.00	15.37	C
ATOM	6610	CD2 PHE A 432	-47.172	17.364	6.061	1.00	16.74	C

10

20

30

40

ATOM	6612	C	PIHE A 432	-46.640	20.191	9.392	1.00	15.54	C
ATOM	6613	O	PHE A 432	-47.383	20.006	10.343	1.00	15.37	O
ATOM	6615	N	ARG A 433	-45.328	20.041	9.483	1.00	15.98	N
ATOM	6616	CA	ARG A 433	-44.695	19.542	10.709	1.00	16.20	C
ATOM	6618	CB	ARG A 433	-43.176	19.476	10.526	1.00	15.85	C
ATOM	6621	CG	ARG A 433	-42.411	19.183	11.804	1.00	16.11	C
ATOM	6624	CD	ARG A 433	-42.848	17.890	12.489	1.00	15.70	C
ATOM	6627	NE	ARG A 433	-42.811	16.747	11.588	1.00	15.64	N
ATOM	6629	CZ	ARG A 433	-43.377	15.571	11.838	1.00	16.27	C
ATOM	6630	NH1	ARG A 433	-44.029	15.359	12.965	1.00	16.82	N
ATOM	6633	NH2	ARG A 433	-43.302	14.598	10.948	1.00	16.96	N
ATOM	6636	C	ARG A 433	-45.029	20.411	11.935	1.00	16.46	C
ATOM	6637	O	ARG A 433	-45.296	19.890	13.031	1.00	16.31	O
ATOM	6639	N	LEU A 434	-45.006	21.731	11.724	1.00	16.47	N
ATOM	6640	CA	LEU A 434	-45.123	22.701	12.800	1.00	15.98	C
ATOM	6642	CB	LEU A 434	-44.771	24.114	12.303	1.00	15.83	C
ATOM	6645	CG	LEU A 434	-43.287	24.486	12.218	1.00	14.95	C
ATOM	6647	CD1	LEU A 434	-43.130	25.918	11.826	1.00	15.09	C
ATOM	6651	CD2	LEU A 434	-42.600	24.281	13.536	1.00	14.37	C
ATOM	6655	C	LEU A 434	-46.517	22.660	13.387	1.00	16.19	C
ATOM	6656	O	LEU A 434	-46.669	22.564	14.604	1.00	15.92	O
ATOM	6658	N	CYS A 435	-47.529	22.715	12.520	1.00	16.78	N
ATOM	6659	CA	CYS A 435	-48.936	22.591	12.940	1.00	17.48	C
ATOM	6661	CB	CYS A 435	-49.870	22.617	11.726	1.00	17.54	C
ATOM	6664	SG	CYS A 435	-50.110	24.233	10.985	1.00	18.80	S
ATOM	6666	C	CYS A 435	-49.192	21.296	13.708	1.00	17.84	C
ATOM	6667	O	CYS A 435	-50.043	21.250	14.597	1.00	17.92	O
ATOM	6669	N	ASN A 436	-48.446	20.257	13.333	1.00	18.24	N
ATOM	6670	CA	ASN A 436	-48.603	18.913	13.846	1.00	18.50	C
ATOM	6672	CB	ASN A 436	-47.936	17.949	12.867	1.00	18.63	C
ATOM	6675	CG	ASN A 436	-48.156	16.487	13.213	1.00	18.58	C
ATOM	6676	OD1	ASN A 436	-48.810	16.129	14.185	1.00	18.80	O
ATOM	6677	ND2	ASN A 436	-47.588	15.633	12.398	1.00	19.29	N
ATOM	6680	C	ASN A 436	-47.975	18.755	15.210	1.00	18.83	C
ATOM	6681	O	ASN A 436	-48.551	18.153	16.115	1.00	19.00	O
ATOM	6683	N	ASP A 437	-46.763	19.255	15.351	1.00	19.29	N
ATOM	6684	CA	ASP A 437	-46.097	19.179	16.634	1.00	19.62	C
ATOM	6686	CB	ASP A 437	-44.615	19.522	16.510	1.00	19.45	C
ATOM	6689	CG	ASP A 437	-43.849	18.480	15.734	1.00	19.36	C
ATOM	6690	OD1	ASP A 437	-44.491	17.586	15.158	1.00	19.89	O
ATOM	6691	OD2	ASP A 437	-42.608	18.543	15.699	1.00	19.86	O
ATOM	6692	C	ASP A 437	-46.799	20.106	17.597	1.00	20.01	C
ATOM	6693	O	ASP A 437	-46.916	19.790	18.779	1.00	20.30	O
ATOM	6695	N	LEU A 438	-47.288	21.233	17.092	1.00	20.40	N
ATOM	6696	CA	LEU A 438	-47.996	22.174	17.940	1.00	21.03	C
ATOM	6698	CB	LEU A 438	-48.510	23.363	17.126	1.00	21.01	C
ATOM	6701	CG	LEU A 438	-47.575	24.565	17.078	1.00	20.32	C
ATOM	6703	CD1	LEU A 438	-47.938	25.524	15.952	1.00	19.14	C
ATOM	6707	CD2	LEU A 438	-47.611	25.263	18.415	1.00	19.73	C
ATOM	6711	C	LEU A 438	-49.153	21.496	18.679	1.00	21.81	C
ATOM	6712	O	LEU A 438	-49.277	21.633	19.902	1.00	21.55	O
ATOM	6714	N	ALA A 439	-49.973	20.754	17.932	1.00	22.76	N
ATOM	6715	CA	ALA A 439	-51.138	20.055	18.486	1.00	23.58	C
ATOM	6717	CB	ALA A 439	-51.905	19.360	17.386	1.00	23.57	C
ATOM	6721	C	ALA A 439	-50.746	19.042	19.542	1.00	24.47	C
ATOM	6722	O	ALA A 439	-51.386	18.951	20.575	1.00	24.63	O
ATOM	6724	N	SER A 440	-49.685	18.291	19.276	1.00	25.78	N
ATOM	6725	CA	SER A 440	-49.242	17.227	20.168	1.00	26.84	C
ATOM	6727	CB	SER A 440	-48.566	16.130	19.353	1.00	26.92	C
ATOM	6730	OG	SER A 440	-47.321	16.582	18.859	1.00	27.46	O

10

20

30

40

ATOM	6732	C	SER A 440	-48.270	17.691	21.244	1.00	27.68	C
ATOM	6733	O	SER A 440	-47.934	16.923	22.132	1.00	28.00	O
ATOM	6735	N	ALA A 441	-47.822	18.935	21.174	1.00	28.83	N
ATOM	6736	CA	ALA A 441	-46.760	19.419	22.056	1.00	29.73	C
ATOM	6738	CB	ALA A 441	-46.529	20.910	21.841	1.00	29.84	C
ATOM	6742	C	ALA A 441	-46.982	19.132	23.539	1.00	30.57	C
ATOM	6743	O	ALA A 441	-46.306	18.274	24.093	1.00	30.50	O
ATOM	6745	N	SER A 442	-47.929	19.827	24.172	1.00	31.90	N
ATOM	6746	CA	SER A 442	-47.999	19.862	25.654	1.00	32.95	C
ATOM	6748	CB	SER A 442	-49.043	20.870	26.169	1.00	32.91	C
ATOM	6751	OG	SER A 442	-50.331	20.614	25.650	1.00	33.50	O
ATOM	6753	C	SER A 442	-48.219	18.497	26.289	1.00	33.69	C
ATOM	6754	O	SER A 442	-47.754	18.246	27.397	1.00	33.59	O
ATOM	6756	N	ALA A 443	-48.922	17.623	25.578	1.00	34.93	N
ATOM	6757	CA	ALA A 443	-49.050	16.231	25.980	1.00	35.81	C
ATOM	6759	CB	ALA A 443	-49.981	15.488	25.030	1.00	35.72	C
ATOM	6763	C	ALA A 443	-47.663	15.580	25.996	1.00	36.71	C
ATOM	6764	O	ALA A 443	-47.198	15.115	27.047	1.00	36.94	O
ATOM	6766	N	GLU A 444	-46.999	15.567	24.838	1.00	37.47	N
ATOM	6767	CA	GLU A 444	-45.688	14.930	24.718	1.00	37.93	C
ATOM	6769	CB	GLU A 444	-45.164	14.996	23.277	1.00	37.99	C
ATOM	6772	CG	GLU A 444	-45.952	14.100	22.326	1.00	39.24	C
ATOM	6775	CD	GLU A 444	-45.419	14.080	20.886	1.00	41.03	C
ATOM	6776	OE1	GLU A 444	-44.612	14.958	20.510	1.00	42.16	O
ATOM	6777	OH2	GLU A 444	-45.827	13.178	20.119	1.00	42.36	O
ATOM	6778	C	GLU A 444	-44.694	15.534	25.708	1.00	38.09	C
ATOM	6779	O	GLU A 444	-43.924	14.803	26.324	1.00	38.17	O
ATOM	6781	N	ILE A 445	-44.739	16.851	25.889	1.00	38.41	N
ATOM	6782	CA	ILE A 445	-43.829	17.530	26.814	1.00	38.75	C
ATOM	6784	CB	ILE A 445	-43.802	19.065	26.587	1.00	38.69	C
ATOM	6786	CG1	ILE A 445	-43.314	19.396	25.170	1.00	38.18	C
ATOM	6789	CD1	ILE A 445	-43.702	20.775	24.712	1.00	37.58	C
ATOM	6793	CG2	ILE A 445	-42.909	19.753	27.617	1.00	38.26	C
ATOM	6797	C	ILE A 445	-44.243	17.194	28.246	1.00	39.35	C
ATOM	6798	O	ILE A 445	-45.039	17.901	28.870	1.00	39.44	O
ATOM	6800	N	ALA A 446	-43.696	16.092	28.750	1.00	40.02	N
ATOM	6801	CA	ALA A 446	-44.082	15.540	30.045	1.00	40.51	C
ATOM	6803	CB	ALA A 446	-43.815	16.552	31.170	1.00	40.55	C
ATOM	6807	C	ALA A 446	-45.559	15.130	30.029	1.00	40.86	C
ATOM	6808	O	ALA A 446	-46.407	16.021	30.121	1.00	40.77	O
ATOM	6810	N	ARG A 447	-45.925	13.842	29.899	1.00	41.31	N
ATOM	6811	CA	ARG A 447	-45.072	12.633	29.691	1.00	41.58	C
ATOM	6813	CB	ARG A 447	-45.272	12.092	28.258	1.00	41.84	C
ATOM	6816	CG	ARG A 447	-46.667	11.495	27.991	1.00	42.69	C
ATOM	6819	CD	ARG A 447	-46.778	10.901	26.582	1.00	43.92	C
ATOM	6822	NE	ARG A 447	-47.764	11.589	25.744	1.00	45.34	N
ATOM	6824	CZ	ARG A 447	-47.887	11.435	24.420	1.00	46.56	C
ATOM	6825	NH1	ARG A 447	-47.077	10.623	23.742	1.00	46.71	N
ATOM	6828	NH2	ARG A 447	-48.828	12.107	23.757	1.00	46.97	N
ATOM	6831	C	ARG A 447	-43.581	12.728	30.054	1.00	41.38	C
ATOM	6832	O	ARG A 447	-43.231	12.747	31.238	1.00	41.92	O
ATOM	6834	N	GLY A 448	-42.710	12.736	29.051	1.00	40.88	N
ATOM	6835	CA	GLY A 448	-41.312	13.128	29.234	1.00	40.44	C
ATOM	6838	C	GLY A 448	-40.579	13.316	27.915	1.00	40.08	C
ATOM	6839	O	GLY A 448	-39.364	13.488	27.901	1.00	40.05	O
ATOM	6841	N	GLU A 449	-41.323	13.332	26.809	1.00	39.56	N
ATOM	6842	CA	GLU A 449	-40.750	13.132	25.486	1.00	39.19	C
ATOM	6844	CB	GLU A 449	-41.827	12.668	24.502	1.00	39.52	C
ATOM	6847	CG	GLU A 449	-42.403	11.290	24.810	1.00	40.61	C
ATOM	6850	CD	GLU A 449	-43.348	10.782	23.715	1.00	42.21	C

10

20

30

40

ATOM	6851	OE1 GLU A 449	-43.068	11.019	22.503	1.00	41.83	O
ATOM	6852	OE2 GLU A 449	-44.368	10.141	24.082	1.00	42.41	O
ATOM	6853	C GLU A 449	-40.037	14.365	24.921	1.00	38.34	C
ATOM	6854	O GLU A 449	-40.511	15.497	25.031	1.00	38.01	O
ATOM	6856	N THR A 450	-38.904	14.106	24.279	1.00	37.37	N
ATOM	6857	CA THR A 450	-38.047	15.138	23.726	1.00	36.37	C
ATOM	6859	CB THR A 450	-36.607	14.985	24.285	1.00	36.39	C
ATOM	6861	OG1 THR A 450	-35.846	16.153	23.982	1.00	36.63	O
ATOM	6863	CG2 THR A 450	-35.888	13.749	23.706	1.00	36.52	C
ATOM	6867	C THR A 450	-38.013	15.100	22.190	1.00	35.36	C
ATOM	6868	O THR A 450	-37.175	15.764	21.583	1.00	35.43	O
ATOM	6870	N ALA A 451	-38.917	14.338	21.563	1.00	33.98	N
ATOM	6871	CA ALA A 451	-38.920	14.182	20.096	1.00	32.81	C
ATOM	6873	CB ALA A 451	-39.030	12.708	19.708	1.00	32.99	C
ATOM	6877	C ALA A 451	-40.043	14.987	19.459	1.00	31.46	C
ATOM	6878	O ALA A 451	-41.050	14.432	18.996	1.00	31.06	O
ATOM	6880	N ASN A 452	-39.848	16.302	19.432	1.00	29.88	N
ATOM	6881	CA ASN A 452	-40.881	17.225	18.973	1.00	28.81	C
ATOM	6883	CB ASN A 452	-41.957	17.329	20.051	1.00	28.57	C
ATOM	6886	CG ASN A 452	-42.969	18.380	19.757	1.00	28.30	C
ATOM	6887	OD1 ASN A 452	-42.622	19.517	19.468	1.00	29.35	O
ATOM	6888	ND2 ASN A 452	-44.236	18.018	19.836	1.00	28.36	N
ATOM	6891	C ASN A 452	-40.285	18.590	18.641	1.00	27.76	C
ATOM	6892	O ASN A 452	-39.365	19.018	19.296	1.00	28.04	O
ATOM	6894	N SER A 453	-40.807	19.269	17.630	1.00	26.77	N
ATOM	6895	CA SER A 453	-40.226	20.533	17.182	1.00	26.38	C
ATOM	6897	CB SER A 453	-40.912	21.015	15.903	1.00	26.40	C
ATOM	6900	OG SER A 453	-40.796	20.044	14.876	1.00	25.79	O
ATOM	6902	C SER A 453	-40.253	21.643	18.233	1.00	26.12	C
ATOM	6903	O SER A 453	-39.280	22.361	18.385	1.00	25.97	O
ATOM	6905	N VAL A 454	-41.368	21.784	18.942	1.00	26.15	N
ATOM	6906	CA VAL A 454	-41.518	22.780	20.022	1.00	26.21	C
ATOM	6908	CB VAL A 454	-42.975	22.818	20.532	1.00	26.04	C
ATOM	6910	CG1 VAL A 454	-43.122	23.787	21.694	1.00	25.24	C
ATOM	6914	CG2 VAL A 454	-43.913	23.190	19.401	1.00	26.32	C
ATOM	6918	C VAL A 454	-40.617	22.451	21.211	1.00	26.63	C
ATOM	6919	O VAL A 454	-40.173	23.328	21.959	1.00	26.53	O
ATOM	6921	N SER A 455	-40.374	21.160	21.380	1.00	27.21	N
ATOM	6922	CA SER A 455	-39.541	20.651	22.437	1.00	27.60	C
ATOM	6924	CB SER A 455	-39.677	19.141	22.490	1.00	27.31	C
ATOM	6927	OG SER A 455	-38.922	18.625	23.545	1.00	28.13	O
ATOM	6929	C SER A 455	-38.096	21.045	22.181	1.00	28.29	C
ATOM	6930	O SER A 455	-37.445	21.628	23.043	1.00	28.63	O
ATOM	6932	N CYS A 456	-37.599	20.748	20.988	1.00	29.04	N
ATOM	6933	CA CYS A 456	-36.219	21.082	20.640	1.00	29.65	C
ATOM	6935	CB CYS A 456	-35.868	20.535	19.256	1.00	29.52	C
ATOM	6938	SG CYS A 456	-35.959	18.734	19.163	1.00	29.71	S
ATOM	6940	C CYS A 456	-35.955	22.589	20.710	1.00	30.26	C
ATOM	6941	O CYS A 456	-34.887	23.007	21.162	1.00	30.49	O
ATOM	6943	N TYR A 457	-36.924	23.399	20.283	1.00	30.88	N
ATOM	6944	CA TYR A 457	-36.767	24.850	20.308	1.00	31.45	C
ATOM	6946	CB TYR A 457	-37.967	25.557	19.648	1.00	31.55	C
ATOM	6949	CG TYR A 457	-37.691	26.991	19.178	1.00	32.09	C
ATOM	6950	CD1 TYR A 457	-37.378	27.269	17.843	1.00	31.69	C
ATOM	6952	CE1 TYR A 457	-37.128	28.569	17.418	1.00	31.73	C
ATOM	6954	CZ TYR A 457	-37.186	29.613	18.328	1.00	32.84	C
ATOM	6955	OH TYR A 457	-36.945	30.917	17.927	1.00	33.81	O
ATOM	6957	CE2 TYR A 457	-37.492	29.364	19.658	1.00	32.72	C
ATOM	6959	CD2 TYR A 457	-37.746	28.064	20.074	1.00	32.44	C
ATOM	6961	C TYR A 457	-36.571	25.295	21.758	1.00	31.99	C

10

20

30

40

ATOM	6962	O	TYR A 457	-35.648	26.053	22.052	1.00	31.98	O
ATOM	6964	N	MET A 458	-37.419	24.799	22.661	1.00	32.76	N
ATOM	6965	CA	MET A 458	-37.211	24.987	24.105	1.00	33.37	C
ATOM	6967	CB	MET A 458	-38.151	24.097	24.921	1.00	33.43	C
ATOM	6970	CG	MET A 458	-39.570	24.593	25.059	1.00	33.70	C
ATOM	6973	SD	MET A 458	-40.641	23.312	25.737	1.00	34.59	S
ATOM	6974	CE	MET A 458	-39.709	22.763	27.179	1.00	34.71	C
ATOM	6978	C	MET A 458	-35.784	24.641	24.517	1.00	33.78	C
ATOM	6979	O	MET A 458	-35.101	25.437	25.151	1.00	33.73	O
ATOM	6981	N	ARG A 459	-35.347	23.445	24.145	1.00	34.46	N
ATOM	6982	CA	ARG A 459	-34.051	22.926	24.581	1.00	35.15	C
ATOM	6984	CB	ARG A 459	-33.876	21.447	24.171	1.00	35.68	C
ATOM	6987	CG	ARG A 459	-32.494	20.864	24.500	1.00	37.23	C
ATOM	6990	CD	ARG A 459	-32.491	19.345	24.752	1.00	39.80	C
ATOM	6993	NE	ARG A 459	-33.140	18.538	23.711	1.00	42.88	N
ATOM	6995	CZ	ARG A 459	-32.704	18.407	22.453	1.00	45.43	C
ATOM	6996	NH1	ARG A 459	-31.615	19.062	22.035	1.00	47.50	N
ATOM	6999	NH2	ARG A 459	-33.366	17.629	21.595	1.00	44.77	N
ATOM	7002	C	ARG A 459	-32.878	23.749	24.072	1.00	34.92	C
ATOM	7003	O	ARG A 459	-32.007	24.109	24.849	1.00	35.06	O
ATOM	7005	N	THR A 460	-32.854	24.047	22.778	1.00	34.96	N
ATOM	7006	CA	THR A 460	-31.674	24.678	22.163	1.00	34.91	C
ATOM	7008	CB	THR A 460	-31.494	24.263	20.680	1.00	34.88	C
ATOM	7010	OG1	THR A 460	-32.330	25.067	19.841	1.00	34.39	O
ATOM	7012	CG2	THR A 460	-31.825	22.776	20.488	1.00	35.44	C
ATOM	7016	C	THR A 460	-31.672	26.210	22.258	1.00	34.78	C
ATOM	7017	O	THR A 460	-30.673	26.837	21.911	1.00	34.92	O
ATOM	7019	N	LYS A 461	-32.781	26.806	22.701	1.00	34.41	N
ATOM	7020	CA	LYS A 461	-32.811	28.231	23.039	1.00	34.25	C
ATOM	7022	CB	LYS A 461	-33.921	28.947	22.265	1.00	34.56	C
ATOM	7025	CG	LYS A 461	-33.717	28.986	20.750	1.00	35.84	C
ATOM	7028	CD	LYS A 461	-32.519	29.859	20.347	1.00	37.64	C
ATOM	7031	CE	LYS A 461	-32.232	29.804	18.838	1.00	38.44	C
ATOM	7034	NZ	LYS A 461	-33.141	30.671	18.027	1.00	38.31	N
ATOM	7038	C	LYS A 461	-32.974	28.476	24.544	1.00	33.73	C
ATOM	7039	O	LYS A 461	-32.994	29.626	24.983	1.00	33.23	O
ATOM	7041	N	GLY A 462	-33.078	27.395	25.321	1.00	33.48	N
ATOM	7042	CA	GLY A 462	-33.173	27.464	26.784	1.00	33.23	C
ATOM	7045	C	GLY A 462	-34.332	28.320	27.239	1.00	32.95	C
ATOM	7046	O	GLY A 462	-34.144	29.258	28.004	1.00	33.17	O
ATOM	7048	N	ILE A 463	-35.528	28.000	26.757	1.00	32.52	N
ATOM	7049	CA	ILE A 463	-36.694	28.843	26.971	1.00	32.32	C
ATOM	7051	CB	ILE A 463	-37.006	29.724	25.734	1.00	32.47	C
ATOM	7053	CG1	ILE A 463	-37.152	28.866	24.463	1.00	32.41	C
ATOM	7056	CD1	ILE A 463	-37.359	29.675	23.191	1.00	32.02	C
ATOM	7060	CG2	ILE A 463	-35.937	30.810	25.571	1.00	32.44	C
ATOM	7064	C	ILE A 463	-37.902	28.006	27.309	1.00	32.15	C
ATOM	7065	O	ILE A 463	-37.886	26.799	27.145	1.00	32.01	O
ATOM	7067	N	SER A 464	-38.950	28.670	27.780	1.00	32.27	N
ATOM	7068	CA	SER A 464	-40.163	28.006	28.239	1.00	32.52	C
ATOM	7070	CB	SER A 464	-40.964	28.974	29.110	1.00	32.65	C
ATOM	7073	OG	SER A 464	-41.112	30.224	28.457	1.00	32.69	O
ATOM	7075	C	SER A 464	-41.036	27.522	27.079	1.00	32.53	C
ATOM	7076	O	SER A 464	-40.968	28.069	25.986	1.00	32.62	O
ATOM	7078	N	GLU A 465	-41.857	26.500	27.332	1.00	32.47	N
ATOM	7079	CA	GLU A 465	-42.836	26.010	26.353	1.00	32.33	C
ATOM	7081	CB	GLU A 465	-43.689	24.868	26.935	1.00	32.34	C
ATOM	7084	CG	GLU A 465	-44.756	24.312	25.974	1.00	32.37	C
ATOM	7087	CD	GLU A 465	-45.675	23.279	26.611	1.00	32.47	C
ATOM	7088	OE1	GLU A 465	-45.297	22.659	27.630	1.00	31.63	O

10

20

30

40

ATOM	7089	OE2	GLU	A 465	-46.785	23.086	26.074	1.00	32.77	O
ATOM	7090	C	GLU	A 465	-43.758	27.124	25.864	1.00	32.33	C
ATOM	7091	O	GLU	A 465	-44.078	27.183	24.676	1.00	32.60	O
ATOM	7093	N	GLU	A 466	-44.196	28.001	26.767	1.00	32.08	N
ATOM	7094	CA	GLU	A 466	-45.085	29.097	26.380	1.00	31.79	C
ATOM	7096	CB	GLU	A 466	-45.606	29.832	27.624	1.00	31.91	C
ATOM	7099	CG	GLU	A 466	-46.503	31.041	27.304	1.00	32.82	C
ATOM	7102	CD	GLU	A 466	-47.426	31.472	28.452	1.00	33.67	C
ATOM	7103	OE1	GLU	A 466	-47.519	30.756	29.478	1.00	35.09	O
ATOM	7104	OE2	GLU	A 466	-48.077	32.533	28.312	1.00	33.12	O
ATOM	7105	C	GLU	A 466	-44.392	30.052	25.386	1.00	31.13	C
ATOM	7106	O	GLU	A 466	-45.032	30.603	24.492	1.00	30.87	O
ATOM	7108	N	LEU	A 467	-43.077	30.194	25.531	1.00	30.57	N
ATOM	7109	CA	LEU	A 467	-42.265	31.102	24.708	1.00	30.18	C
ATOM	7111	CB	LEU	A 467	-41.055	31.604	25.524	1.00	30.38	C
ATOM	7114	CG	LEU	A 467	-40.674	33.087	25.463	1.00	30.39	C
ATOM	7116	CD1	LEU	A 467	-41.608	33.900	26.362	1.00	30.23	C
ATOM	7120	CD2	LEU	A 467	-39.214	33.308	25.872	1.00	30.31	C
ATOM	7124	C	LEU	A 467	-41.773	30.401	23.439	1.00	29.47	C
ATOM	7125	O	LEU	A 467	-41.660	31.010	22.382	1.00	29.17	O
ATOM	7127	N	ALA	A 468	-41.445	29.121	23.562	1.00	28.93	N
ATOM	7128	CA	ALA	A 468	-41.095	28.310	22.404	1.00	28.45	C
ATOM	7130	CB	ALA	A 468	-40.613	26.935	22.830	1.00	28.10	C
ATOM	7134	C	ALA	A 468	-42.306	28.193	21.494	1.00	28.08	C
ATOM	7135	O	ALA	A 468	-42.179	28.321	20.285	1.00	28.24	O
ATOM	7137	N	THR	A 469	-43.479	27.964	22.080	1.00	27.58	N
ATOM	7138	CA	THR	A 469	-44.719	27.870	21.322	1.00	27.26	C
ATOM	7140	CB	THR	A 469	-45.928	27.710	22.261	1.00	27.28	C
ATOM	7142	OG1	THR	A 469	-46.063	26.330	22.627	1.00	27.55	O
ATOM	7144	CG2	THR	A 469	-47.222	28.185	21.597	1.00	27.34	C
ATOM	7148	C	THR	A 469	-44.916	29.099	20.449	1.00	27.10	C
ATOM	7149	O	THR	A 469	-45.176	28.989	19.250	1.00	27.11	O
ATOM	7151	N	GLU	A 470	-44.774	30.267	21.061	1.00	26.88	N
ATOM	7152	CA	GLU	A 470	-44.944	31.542	20.376	1.00	26.84	C
ATOM	7154	CB	GLU	A 470	-44.832	32.663	21.400	1.00	27.07	C
ATOM	7157	CG	GLU	A 470	-45.357	34.003	20.958	1.00	28.47	C
ATOM	7160	CD	GLU	A 470	-45.140	35.087	22.008	1.00	30.51	C
ATOM	7161	OE1	GLU	A 470	-45.029	34.775	23.221	1.00	31.53	O
ATOM	7162	OE2	GLU	A 470	-45.083	36.269	21.608	1.00	32.59	O
ATOM	7163	C	GLU	A 470	-43.926	31.750	19.239	1.00	26.48	C
ATOM	7164	O	GLU	A 470	-44.261	32.296	18.184	1.00	26.29	O
ATOM	7166	N	SER	A 471	-42.686	31.316	19.452	1.00	26.12	N
ATOM	7167	CA	SER	A 471	-41.660	31.386	18.408	1.00	25.85	C
ATOM	7169	CB	SER	A 471	-40.296	30.933	18.941	1.00	25.96	C
ATOM	7172	OG	SER	A 471	-39.656	31.939	19.711	1.00	26.53	O
ATOM	7174	C	SER	A 471	-42.036	30.529	17.208	1.00	25.35	C
ATOM	7175	O	SER	A 471	-41.761	30.899	16.067	1.00	25.43	O
ATOM	7177	N	VAL	A 472	-42.653	29.381	17.482	1.00	24.95	N
ATOM	7178	CA	VAL	A 472	-43.097	28.451	16.438	1.00	24.65	C
ATOM	7180	CB	VAL	A 472	-43.485	27.055	17.024	1.00	24.57	C
ATOM	7182	CG1	VAL	A 472	-44.257	26.222	16.016	1.00	23.23	C
ATOM	7186	CG2	VAL	A 472	-42.232	26.309	17.494	1.00	23.83	C
ATOM	7190	C	VAL	A 472	-44.252	29.039	15.631	1.00	24.71	C
ATOM	7191	O	VAL	A 472	-44.369	28.776	14.440	1.00	24.63	O
ATOM	7193	N	MET	A 473	-45.073	29.866	16.269	1.00	24.79	N
ATOM	7194	CA	MET	A 473	-46.143	30.591	15.565	1.00	24.94	C
ATOM	7196	CB	MET	A 473	-47.059	31.266	16.576	1.00	25.11	C
ATOM	7199	CG	MET	A 473	-47.683	30.335	17.560	1.00	25.11	C
ATOM	7202	SD	MET	A 473	-48.967	29.391	16.780	1.00	25.35	S
ATOM	7203	CE	MET	A 473	-50.064	29.163	18.189	1.00	26.11	C

10

20

30

40

ATOM	7207	C	MET A 473	-45.613	31.672	14.605	1.00	24.86	C
ATOM	7208	O	MET A 473	-46.132	31.849	13.513	1.00	24.57	O
ATOM	7210	N	ASN A 474	-44.589	32.405	15.032	1.00	24.89	N
ATOM	7211	CA	ASN A 474	-43.951	33.383	14.166	1.00	25.00	C
ATOM	7213	CB	ASN A 474	-43.009	34.278	14.966	1.00	25.12	C
ATOM	7216	CG	ASN A 474	-43.700	34.966	16.127	1.00	25.77	C
ATOM	7217	OD1	ASN A 474	-43.058	35.312	17.114	1.00	26.96	O
ATOM	7218	ND2	ASN A 474	-45.015	35.163	16.021	1.00	26.31	N
ATOM	7221	C	ASN A 474	-43.195	32.707	13.024	1.00	24.84	C
ATOM	7222	O	ASN A 474	-42.979	33.313	11.973	1.00	25.07	O
ATOM	7224	N	LEU A 475	-42.792	31.455	13.227	1.00	24.46	N
ATOM	7225	CA	LEU A 475	-42.218	30.671	12.142	1.00	24.06	C
ATOM	7227	CB	LEU A 475	-41.596	29.367	12.653	1.00	24.27	C
ATOM	7230	CG	LEU A 475	-40.307	29.072	11.886	1.00	25.08	C
ATOM	7232	CD1	LEU A 475	-39.207	30.000	12.419	1.00	25.89	C
ATOM	7236	CD2	LEU A 475	-39.887	27.622	11.985	1.00	25.33	C
ATOM	7240	C	LEU A 475	-43.278	30.365	11.085	1.00	23.26	C
ATOM	7241	O	LEU A 475	-43.018	30.479	9.884	1.00	22.90	O
ATOM	7243	N	ILE A 476	-44.471	29.978	11.534	1.00	22.53	N
ATOM	7244	CA	ILE A 476	-45.544	29.632	10.606	1.00	21.93	C
ATOM	7246	CB	ILE A 476	-46.773	29.017	11.308	1.00	21.58	C
ATOM	7248	CG1	ILE A 476	-46.499	27.550	11.664	1.00	21.32	C
ATOM	7251	CD1	ILE A 476	-47.552	26.902	12.598	1.00	20.33	C
ATOM	7255	CG2	ILE A 476	-47.994	29.104	10.428	1.00	20.46	C
ATOM	7259	C	ILE A 476	-45.926	30.887	9.853	1.00	22.07	C
ATOM	7260	O	ILE A 476	-46.007	30.869	8.626	1.00	22.47	O
ATOM	7262	N	ASP A 477	-46.122	31.982	10.584	1.00	21.81	N
ATOM	7263	CA	ASP A 477	-46.483	33.245	9.970	1.00	21.56	C
ATOM	7265	CB	ASP A 477	-46.643	34.337	11.032	1.00	21.89	C
ATOM	7268	CG	ASP A 477	-47.962	34.217	11.817	1.00	23.39	C
ATOM	7269	OD1	ASP A 477	-48.854	33.441	11.375	1.00	24.41	O
ATOM	7270	OD2	ASP A 477	-48.103	34.902	12.875	1.00	23.80	O
ATOM	7271	C	ASP A 477	-45.425	33.626	8.947	1.00	21.06	C
ATOM	7272	O	ASP A 477	-45.759	33.913	7.795	1.00	20.78	O
ATOM	7274	N	GLU A 478	-44.156	33.591	9.361	1.00	20.63	N
ATOM	7275	CA	GLU A 478	-43.027	33.919	8.467	1.00	20.45	C
ATOM	7277	CB	GLU A 478	-41.680	33.793	9.200	1.00	20.66	C
ATOM	7280	CG	GLU A 478	-40.422	34.044	8.339	1.00	22.27	C
ATOM	7283	CD	GLU A 478	-39.107	33.579	9.018	1.00	24.72	C
ATOM	7284	OE1	GLU A 478	-38.553	34.367	9.817	1.00	26.19	O
ATOM	7285	OE2	GLU A 478	-38.619	32.442	8.745	1.00	25.66	O
ATOM	7286	C	GLU A 478	-43.041	33.042	7.217	1.00	19.54	C
ATOM	7287	O	GLU A 478	-42.879	33.544	6.102	1.00	19.02	O
ATOM	7289	N	THR A 479	-43.250	31.743	7.413	1.00	18.76	N
ATOM	7290	CA	THR A 479	-43.358	30.808	6.294	1.00	18.45	C
ATOM	7292	CB	THR A 479	-43.503	29.339	6.774	1.00	18.26	C
ATOM	7294	OG1	THR A 479	-42.334	28.955	7.494	1.00	17.30	O
ATOM	7296	CG2	THR A 479	-43.669	28.394	5.592	1.00	17.93	C
ATOM	7300	C	THR A 479	-44.504	31.173	5.314	1.00	18.39	C
ATOM	7301	O	THR A 479	-44.280	31.200	4.103	1.00	18.58	O
ATOM	7303	N	TRP A 480	-45.709	31.457	5.818	1.00	17.85	N
ATOM	7304	CA	TRP A 480	-46.801	31.909	4.942	1.00	17.44	C
ATOM	7306	CB	TRP A 480	-48.086	32.225	5.728	1.00	17.67	C
ATOM	7309	CG	TRP A 480	-48.969	31.042	5.888	1.00	17.09	C
ATOM	7310	CD1	TRP A 480	-48.996	30.195	6.936	1.00	16.76	C
ATOM	7312	NE1	TRP A 480	-49.914	29.216	6.724	1.00	17.08	N
ATOM	7314	CE2	TRP A 480	-50.501	29.410	5.507	1.00	17.86	C
ATOM	7315	CD2	TRP A 480	-49.930	30.559	4.954	1.00	17.15	C
ATOM	7316	CE3	TRP A 480	-50.356	30.980	3.696	1.00	18.31	C
ATOM	7318	CZ3	TRP A 480	-51.337	30.244	3.039	1.00	19.10	C

10

20

30

40

ATOM	7320	CH2 TRP A 480	-51.897	29.107	3.622	1.00	18.83	C
ATOM	7322	CZ2 TRP A 480	-51.493	28.673	4.855	1.00	18.86	C
ATOM	7324	C TRP A 480	-46.426	33.124	4.097	1.00	17.10	C
ATOM	7325	O TRP A 480	-46.824	33.215	2.943	1.00	17.22	O
ATOM	7327	N LYS A 481	-45.675	34.062	4.659	1.00	16.60	N
ATOM	7328	CA LYS A 481	-45.275	35.215	3.886	1.00	16.23	C
ATOM	7330	CB LYS A 481	-44.566	36.243	4.747	1.00	16.42	C
ATOM	7333	CG LYS A 481	-45.417	36.954	5.769	1.00	16.42	C
ATOM	7336	CD LYS A 481	-44.555	37.979	6.505	1.00	16.40	C
ATOM	7339	CE LYS A 481	-45.199	38.504	7.782	1.00	16.66	C
ATOM	7342	NZ LYS A 481	-44.184	38.717	8.846	1.00	16.72	N
ATOM	7346	C LYS A 481	-44.357	34.782	2.767	1.00	15.94	C
ATOM	7347	O LYS A 481	-44.451	35.291	1.674	1.00	16.09	O
ATOM	7349	N LYS A 482	-43.461	33.849	3.034	1.00	15.98	N
ATOM	7350	CA LYS A 482	-42.559	33.369	1.996	1.00	16.30	C
ATOM	7352	CB LYS A 482	-41.409	32.563	2.594	1.00	16.51	C
ATOM	7355	CG LYS A 482	-40.354	33.445	3.286	1.00	17.46	C
ATOM	7358	CD LYS A 482	-39.486	32.647	4.241	1.00	18.48	C
ATOM	7361	CE LYS A 482	-38.625	33.548	5.096	1.00	18.94	C
ATOM	7364	NZ LYS A 482	-37.865	32.773	6.129	1.00	20.40	N
ATOM	7368	C LYS A 482	-43.296	32.561	.938	1.00	16.40	C
ATOM	7369	O LYS A 482	-42.941	32.614	-.229	1.00	16.85	O
ATOM	7371	N MET A 483	-44.328	31.824	1.332	1.00	16.57	N
ATOM	7372	CA MET A 483	-45.149	31.100	.366	1.00	16.67	C
ATOM	7374	CB MET A 483	-46.128	30.156	1.057	1.00	16.55	C
ATOM	7377	CG MET A 483	-45.496	28.923	1.675	1.00	16.50	C
ATOM	7380	SD MET A 483	-46.715	27.684	2.194	1.00	17.39	S
ATOM	7381	CE MET A 483	-47.937	28.704	3.025	1.00	17.27	C
ATOM	7385	C MET A 483	-45.928	32.069	-.495	1.00	17.06	C
ATOM	7386	O MET A 483	-46.027	31.867	-1.688	1.00	17.17	O
ATOM	7388	N ASN A 484	-46.483	33.110	.118	1.00	17.72	N
ATOM	7389	CA ASN A 484	-47.305	34.093	-.587	1.00	18.35	C
ATOM	7391	CB ASN A 484	-47.861	35.129	.397	1.00	18.26	C
ATOM	7394	CG ASN A 484	-48.994	34.601	1.248	1.00	17.35	C
ATOM	7395	OD1 ASN A 484	-49.597	33.577	.934	1.00	17.54	O
ATOM	7396	ND2 ASN A 484	-49.304	35.317	2.331	1.00	14.10	N
ATOM	7399	C ASN A 484	-46.541	34.839	-1.677	1.00	19.51	C
ATOM	7400	O ASN A 484	-47.123	35.250	-2.685	1.00	19.49	O
ATOM	7402	N LYS A 485	-45.243	35.035	-1.463	1.00	20.86	N
ATOM	7403	CA LYS A 485	-44.394	35.681	-2.456	1.00	22.12	C
ATOM	7405	CB LYS A 485	-43.070	36.092	-1.823	1.00	22.08	C
ATOM	7408	CG LYS A 485	-42.229	37.060	-2.641	1.00	23.09	C
ATOM	7411	CD LYS A 485	-40.783	37.072	-2.109	1.00	25.38	C
ATOM	7414	CE LYS A 485	-40.098	38.460	-2.135	1.00	26.12	C
ATOM	7417	NZ LYS A 485	-38.943	38.555	-3.086	1.00	26.61	N
ATOM	7421	C LYS A 485	-44.164	34.743	-3.656	1.00	23.36	C
ATOM	7422	O LYS A 485	-44.120	35.191	-4.802	1.00	23.00	O
ATOM	7424	N GLU A 486	-44.027	33.442	-3.400	1.00	24.99	N
ATOM	7425	CA GLU A 486	-43.902	32.479	-4.491	1.00	26.35	C
ATOM	7427	CB GLU A 486	-43.627	31.061	-3.978	1.00	26.55	C
ATOM	7430	CG GLU A 486	-42.985	30.130	-5.033	1.00	28.29	C
ATOM	7433	CD GLU A 486	-41.466	30.324	-5.191	1.00	31.11	C
ATOM	7434	OE1 GLU A 486	-40.981	30.466	-6.341	1.00	32.07	O
ATOM	7435	OE2 GLU A 486	-40.744	30.335	-4.159	1.00	33.04	O
ATOM	7436	C GLU A 486	-45.157	32.501	-5.362	1.00	27.13	C
ATOM	7437	O GLU A 486	-45.064	32.618	-6.583	1.00	27.57	O
ATOM	7439	N LYS A 487	-46.325	32.422	-4.739	1.00	28.12	N
ATOM	7440	CA LYS A 487	-47.582	32.378	-5.485	1.00	29.12	C
ATOM	7442	CB LYS A 487	-48.788	32.260	-4.542	1.00	29.21	C
ATOM	7445	CG LYS A 487	-50.167	32.296	-5.235	1.00	28.57	C

10

20

30

40

ATOM	7448	CD	LYS	A 487	-50.403	31.040	-6.036	1.00	27.91	C	
ATOM	7451	CE	LYS	A 487	-51.615	31.141	-6.936	1.00	28.38	C	
ATOM	7454	NZ	LYS	A 487	-52.874	31.460	-6.211	1.00	28.03	N	
ATOM	7458	C	LYS	A 487	-47.756	33.603	-6.352	1.00	30.18	C	
ATOM	7459	O	LYS	A 487	-48.308	33.514	-7.446	1.00	30.21	O	
ATOM	7461	N	LEU	A 488	-47.295	34.743	-5.844	1.00	31.64	N	
ATOM	7462	CA	LEU	A 488	-47.422	36.026	-6.532	1.00	32.65	C	
ATOM	7464	CB	LEU	A 488	-47.426	37.144	-5.494	1.00	32.43	C	
ATOM	7467	CG	LEU	A 488	-48.091	38.446	-5.907	1.00	32.50	C	
ATOM	7469	CD1	LEU	A 488	-49.593	38.288	-5.943	1.00	32.66	C	
ATOM	7473	CD2	LEU	A 488	-47.707	39.554	-4.943	1.00	33.38	C	10
ATOM	7477	C	LEU	A 488	-46.286	36.242	-7.542	1.00	33.99	C	
ATOM	7478	O	LEU	A 488	-46.536	36.539	-8.705	1.00	33.72	O	
ATOM	7480	N	GLY	A 489	-45.046	36.045	-7.091	1.00	35.85	N	
ATOM	7481	CA	GLY	A 489	-43.845	36.361	-7.874	1.00	37.37	C	
ATOM	7484	C	GLY	A 489	-43.278	35.221	-8.709	1.00	38.76	C	
ATOM	7485	O	GLY	A 489	-42.414	34.467	-8.250	1.00	39.06	O	
ATOM	7487	N	GLY	A 490	-43.760	35.119	-9.947	1.00	40.26	N	
ATOM	7488	CA	GLY	A 490	-43.285	34.130	-10.927	1.00	41.03	C	
ATOM	7491	C	GLY	A 490	-42.193	33.194	-10.436	1.00	41.61	C	
ATOM	7492	O	GLY	A 490	-41.010	33.547	-10.423	1.00	41.62	O	
ATOM	7494	N	SER	A 491	-42.590	31.996	-10.023	1.00	42.17	N	
ATOM	7495	CA	SER	A 491	-41.619	30.962	-9.662	1.00	42.54	C	
ATOM	7497	CB	SER	A 491	-42.279	29.909	-8.741	1.00	42.63	C	20
ATOM	7500	OG	SER	A 491	-43.451	29.345	-9.294	1.00	42.44	O	
ATOM	7502	C	SER	A 491	-41.032	30.349	-10.952	1.00	42.50	C	
ATOM	7503	O	SER	A 491	-41.117	30.961	-12.030	1.00	42.57	O	
ATOM	7505	N	LEU	A 492	-40.405	29.177	-10.843	1.00	42.18	N	
ATOM	7506	CA	LEU	A 492	-40.185	28.333	-12.021	1.00	41.96	C	
ATOM	7508	CB	LEU	A 492	-39.110	27.270	-11.782	1.00	42.39	C	
ATOM	7511	CG	LEU	A 492	-37.695	27.671	-11.353	1.00	44.21	C	
ATOM	7513	CD1	LEU	A 492	-36.783	26.438	-11.498	1.00	45.26	C	
ATOM	7517	CD2	LEU	A 492	-37.120	28.896	-12.129	1.00	45.51	C	
ATOM	7521	C	LEU	A 492	-41.479	27.610	-12.356	1.00	40.88	C	
ATOM	7522	O	LEU	A 492	-41.713	27.244	-13.504	1.00	40.78	O	
ATOM	7524	N	PIE	A 493	-42.308	27.409	-11.339	1.00	39.61	N	
ATOM	7525	CA	PHE	A 493	-43.500	26.595	-11.460	1.00	38.85	C	30
ATOM	7527	CB	PHE	A 493	-43.783	25.911	-10.124	1.00	38.62	C	
ATOM	7530	CG	PHE	A 493	-42.725	24.937	-9.713	1.00	37.16	C	
ATOM	7531	CD1	PHE	A 493	-42.901	23.587	-9.916	1.00	35.26	C	
ATOM	7533	CE1	PHE	A 493	-41.934	22.698	-9.546	1.00	34.86	C	
ATOM	7535	CZ	PHE	A 493	-40.769	23.143	-8.966	1.00	35.09	C	
ATOM	7537	CE2	PHE	A 493	-40.574	24.482	-8.759	1.00	35.45	C	
ATOM	7539	CD2	PHE	A 493	-41.549	25.374	-9.130	1.00	36.36	C	
ATOM	7541	C	PIE	A 493	-44.714	27.412	-11.890	1.00	38.62	C	
ATOM	7542	O	PHE	A 493	-44.756	28.621	-11.702	1.00	38.86	O	
ATOM	7544	N	ALA	A 494	-45.698	26.731	-12.469	1.00	38.32	N	
ATOM	7545	CA	ALA	A 494	-46.977	27.337	-12.843	1.00	38.09	C	
ATOM	7547	CB	ALA	A 494	-47.658	26.486	-13.906	1.00	38.17	C	
ATOM	7551	C	ALA	A 494	-47.891	27.479	-11.623	1.00	37.76	C	40
ATOM	7552	O	ALA	A 494	-48.039	26.541	-10.845	1.00	38.15	O	
ATOM	7554	N	LYS	A 495	-48.541	28.629	-11.484	1.00	37.15	N	
ATOM	7555	CA	LYS	A 495	-49.321	28.947	-10.270	1.00	36.53	C	
ATOM	7557	CB	LYS	A 495	-50.116	30.258	-10.477	1.00	36.90	C	
ATOM	7560	CG	LYS	A 495	-49.235	31.524	-10.582	1.00	37.72	C	
ATOM	7563	CD	LYS	A 495	-50.061	32.826	-10.585	1.00	38.87	C	
ATOM	7566	CE	LYS	A 495	-49.140	34.065	-10.665	1.00	39.78	C	
ATOM	7569	NZ	LYS	A 495	-49.786	35.369	-10.282	1.00	39.78	N	
ATOM	7573	C	LYS	A 495	-50.238	27.809	-9.724	1.00	35.25	C	
ATOM	7574	O	LYS	A 495	-50.261	27.563	-8.523	1.00	34.91	O	

ATOM	7576	N	PRO A 496	-50.978	27.107	-10.599	1.00	33.76	N
ATOM	7577	CA	PRO A 496	-51.846	26.015	-10.162	1.00	32.74	C
ATOM	7579	CB	PRO A 496	-52.222	25.340	-11.474	1.00	32.99	C
ATOM	7582	CG	PRO A 496	-52.337	26.470	-12.385	1.00	33.75	C
ATOM	7585	CD	PRO A 496	-51.196	27.400	-12.022	1.00	33.83	C
ATOM	7588	C	PRO A 496	-51.194	24.998	-9.267	1.00	31.24	C
ATOM	7589	O	PRO A 496	-51.822	24.522	-8.331	1.00	31.54	O
ATOM	7590	N	PIIE A 497	-49.954	24.642	-9.566	1.00	29.40	N
ATOM	7591	CA	PHE A 497	-49.229	23.726	-8.708	1.00	27.76	C
ATOM	7593	CB	PHE A 497	-48.162	22.948	-9.474	1.00	27.62	C
ATOM	7596	CG	PHE A 497	-47.351	22.040	-8.597	1.00	26.33	C
ATOM	7597	CD1	PIIE A 497	-47.944	20.969	-7.974	1.00	24.96	C
ATOM	7599	CB1	PHE A 497	-47.218	20.151	-7.156	1.00	25.04	C
ATOM	7601	CZ	PHE A 497	-45.875	20.396	-6.940	1.00	24.79	C
ATOM	7603	CE2	PHE A 497	-45.274	21.457	-7.549	1.00	24.73	C
ATOM	7605	CD2	PIIE A 497	-46.010	22.282	-8.366	1.00	25.48	C
ATOM	7607	C	PHE A 497	-48.592	24.407	-7.494	1.00	26.59	C
ATOM	7608	O	PHE A 497	-48.361	23.738	-6.500	1.00	26.77	O
ATOM	7610	N	VAL A 498	-48.291	25.704	-7.535	1.00	24.83	N
ATOM	7611	CA	VAL A 498	-47.869	26.338	-6.289	1.00	23.86	C
ATOM	7613	CB	VAL A 498	-47.181	27.722	-6.455	1.00	23.47	C
ATOM	7615	CG1	VAL A 498	-48.163	28.755	-6.759	1.00	24.57	C
ATOM	7619	CG2	VAL A 498	-46.151	27.690	-7.551	1.00	23.54	C
ATOM	7623	C	VAL A 498	-49.094	26.396	-5.355	1.00	22.97	C
ATOM	7624	O	VAL A 498	-48.978	26.130	-4.161	1.00	23.39	O
ATOM	7626	N	GLU A 499	-50.268	26.687	-5.903	1.00	21.68	N
ATOM	7627	CA	GLU A 499	-51.473	26.719	-5.106	1.00	20.84	C
ATOM	7629	CB	GLU A 499	-52.677	27.136	-5.930	1.00	20.99	C
ATOM	7632	CG	GLU A 499	-53.957	27.352	-5.099	1.00	21.25	C
ATOM	7635	CD	GLU A 499	-53.930	28.630	-4.265	1.00	21.77	C
ATOM	7636	OE1	GLU A 499	-52.982	29.448	-4.383	1.00	20.74	O
ATOM	7637	OE2	GLU A 499	-54.876	28.812	-3.476	1.00	22.76	O
ATOM	7638	C	GLU A 499	-51.766	25.371	-4.497	1.00	20.35	C
ATOM	7639	O	GLU A 499	-52.137	25.308	-3.318	1.00	20.78	O
ATOM	7641	N	THR A 500	-51.629	24.286	-5.264	1.00	19.40	N
ATOM	7642	CA	THR A 500	-51.894	22.970	-4.667	1.00	18.94	C
ATOM	7644	CB	THR A 500	-51.993	21.782	-5.683	1.00	18.96	C
ATOM	7646	OG1	THR A 500	-50.708	21.475	-6.202	1.00	19.44	O
ATOM	7648	CG2	THR A 500	-52.991	22.071	-6.835	1.00	18.75	C
ATOM	7652	C	THR A 500	-50.895	22.674	-3.526	1.00	18.20	C
ATOM	7653	O	THR A 500	-51.280	22.100	-2.519	1.00	17.68	O
ATOM	7655	N	ALA A 501	-49.646	23.119	-3.666	1.00	17.49	N
ATOM	7656	CA	ALA A 501	-48.663	23.021	-2.593	1.00	17.18	C
ATOM	7658	CB	ALA A 501	-47.348	23.563	-3.051	1.00	16.98	C
ATOM	7662	C	ALA A 501	-49.120	23.770	-1.338	1.00	17.38	C
ATOM	7663	O	ALA A 501	-49.098	23.219	-.230	1.00	17.45	O
ATOM	7665	N	ILE A 502	-49.517	25.031	-1.508	1.00	17.29	N
ATOM	7666	CA	ILE A 502	-49.971	25.857	-.386	1.00	17.07	C
ATOM	7668	CB	ILE A 502	-50.353	27.304	-.846	1.00	17.09	C
ATOM	7670	CG1	ILE A 502	-49.092	28.069	-1.286	1.00	17.17	C
ATOM	7673	CD1	ILE A 502	-49.345	29.345	-2.116	1.00	16.25	C
ATOM	7677	CG2	ILE A 502	-51.110	28.076	.265	1.00	16.14	C
ATOM	7681	C	ILE A 502	-51.155	25.168	.285	1.00	17.24	C
ATOM	7682	O	ILE A 502	-51.265	25.163	1.516	1.00	17.03	O
ATOM	7684	N	ASN A 503	-52.022	24.559	-.522	1.00	17.32	N
ATOM	7685	CA	ASN A 503	-53.167	23.823	.022	1.00	17.75	C
ATOM	7687	CB	ASN A 503	-53.986	23.221	-1.121	1.00	17.70	C
ATOM	7690	CG	ASN A 503	-54.760	24.261	-1.888	1.00	18.41	C
ATOM	7691	OD1	ASN A 503	-55.058	25.334	-1.382	1.00	18.94	O
ATOM	7692	ND2	ASN A 503	-55.107	23.939	-3.119	1.00	20.42	N

10

20

30

40

ATOM	7695	C	ASN A 503	-52.803	22.727	1.075	1.00	17.74	C
ATOM	7696	O	ASN A 503	-53.619	22.387	1.949	1.00	17.96	O
ATOM	7698	N	LEU A 504	-51.589	22.185	.993	1.00	17.23	N
ATOM	7699	CA	LEU A 504	-51.105	21.249	1.994	1.00	17.10	C
ATOM	7701	CB	LEU A 504	-49.745	20.686	1.583	1.00	17.28	C
ATOM	7704	CG	LEU A 504	-49.213	19.528	2.426	1.00	17.29	C
ATOM	7706	CD1	LEU A 504	-49.570	18.196	1.762	1.00	17.22	C
ATOM	7710	CD2	LEU A 504	-47.708	19.686	2.616	1.00	16.83	C
ATOM	7714	C	LEU A 504	-50.971	21.939	3.347	1.00	16.97	C
ATOM	7715	O	LEU A 504	-51.237	21.330	4.379	1.00	16.84	O
ATOM	7717	N	ALA A 505	-50.535	23.201	3.330	1.00	16.90	N
ATOM	7718	CA	ALA A 505	-50.433	24.015	4.540	1.00	16.68	C
ATOM	7720	CB	ALA A 505	-49.739	25.309	4.243	1.00	16.54	C
ATOM	7724	C	ALA A 505	-51.826	24.281	5.074	1.00	16.77	C
ATOM	7725	O	ALA A 505	-52.087	24.123	6.266	1.00	16.80	O
ATOM	7727	N	ARG A 506	-52.726	24.664	4.172	1.00	16.82	N
ATOM	7728	CA	ARG A 506	-54.128	24.875	4.521	1.00	16.84	C
ATOM	7730	CB	ARG A 506	-54.944	25.274	3.286	1.00	16.86	C
ATOM	7733	CG	ARG A 506	-54.649	26.661	2.795	1.00	16.27	C
ATOM	7736	CD	ARG A 506	-55.586	27.090	1.726	1.00	15.26	C
ATOM	7739	NE	ARG A 506	-55.240	28.436	1.273	1.00	15.31	N
ATOM	7741	CZ	ARG A 506	-54.744	28.758	.082	1.00	14.28	C
ATOM	7742	NH1	ARG A 506	-54.519	27.856	-.856	1.00	14.12	N
ATOM	7745	NH2	ARG A 506	-54.471	30.018	-.176	1.00	15.94	N
ATOM	7748	C	ARG A 506	-54.732	23.631	5.122	1.00	16.96	C
ATOM	7749	O	ARG A 506	-55.480	23.707	6.089	1.00	16.71	O
ATOM	7751	N	GLN A 507	-54.415	22.481	4.542	1.00	17.37	N
ATOM	7752	CA	GLN A 507	-54.962	21.233	5.048	1.00	17.87	C
ATOM	7754	CB	GLN A 507	-54.712	20.075	4.087	1.00	17.80	C
ATOM	7757	CG	GLN A 507	-55.293	18.740	4.571	1.00	17.24	C
ATOM	7760	CD	GLN A 507	-56.777	18.805	4.860	1.00	16.23	C
ATOM	7761	OE1	GLN A 507	-57.506	19.585	4.250	1.00	16.66	O
ATOM	7762	NE2	GLN A 507	-57.233	17.980	5.790	1.00	14.96	N
ATOM	7765	C	GLN A 507	-54.401	20.890	6.423	1.00	18.28	C
ATOM	7766	O	GLN A 507	-55.148	20.419	7.287	1.00	18.53	O
ATOM	7768	N	SER A 508	-53.096	21.113	6.609	1.00	18.50	N
ATOM	7769	CA	SER A 508	-52.435	20.924	7.908	1.00	18.54	C
ATOM	7771	CB	SER A 508	-50.979	21.385	7.856	1.00	18.40	C
ATOM	7774	OG	SER A 508	-50.259	20.694	6.857	1.00	18.51	O
ATOM	7776	C	SER A 508	-53.147	21.752	8.942	1.00	18.78	C
ATOM	7777	O	SER A 508	-53.535	21.278	10.006	1.00	18.33	O
ATOM	7779	N	HIS A 509	-53.324	23.014	8.599	1.00	19.37	N
ATOM	7780	CA	HIS A 509	-54.014	23.922	9.466	1.00	19.92	C
ATOM	7782	CB	HIS A 509	-54.126	25.295	8.818	1.00	20.07	C
ATOM	7785	CG	HIS A 509	-53.000	26.188	9.174	1.00	19.82	C
ATOM	7786	ND1	HIS A 509	-52.079	26.631	8.255	1.00	19.73	N
ATOM	7788	CE1	HIS A 509	-51.187	27.383	8.866	1.00	20.25	C
ATOM	7790	NE2	HIS A 509	-51.485	27.426	10.149	1.00	21.66	N
ATOM	7792	CD2	HIS A 509	-52.615	26.682	10.368	1.00	20.98	C
ATOM	7794	C	HIS A 509	-55.389	23.448	9.839	1.00	20.41	C
ATOM	7795	O	HIS A 509	-55.821	23.694	10.934	1.00	20.22	O
ATOM	7797	N	CYS A 510	-56.093	22.808	8.918	1.00	21.33	N
ATOM	7798	CA	CYS A 510	-57.470	22.396	9.189	1.00	22.03	C
ATOM	7800	CB	CYS A 510	-58.278	22.383	7.894	1.00	21.90	C
ATOM	7803	SG	CYS A 510	-58.522	24.055	7.270	1.00	21.93	S
ATOM	7805	C	CYS A 510	-57.527	21.054	9.908	1.00	22.60	C
ATOM	7806	O	CYS A 510	-58.423	20.822	10.706	1.00	22.23	O
ATOM	7808	N	THR A 511	-56.553	20.194	9.627	1.00	23.67	N
ATOM	7809	CA	THR A 511	-56.421	18.920	10.305	1.00	24.81	C
ATOM	7811	CB	THR A 511	-55.437	18.000	9.565	1.00	24.70	C

10

20

30

40

ATOM	7813	OG1 THR A 511	-56.071	17.485	8.394	1.00	24.45	O
ATOM	7815	CG2 THR A 511	-55.003	16.844	10.448	1.00	24.23	C
ATOM	7819	C THR A 511	-55.965	19.086	11.756	1.00	26.22	C
ATOM	7820	O THR A 511	-56.685	18.717	12.679	1.00	26.12	O
ATOM	7822	N TYR A 512	-54.775	19.643	11.959	1.00	28.08	N
ATOM	7823	CA TYR A 512	-54.177	19.657	13.298	1.00	29.63	C
ATOM	7825	CB TYR A 512	-52.663	19.783	13.238	1.00	29.67	C
ATOM	7828	CG TYR A 512	-52.117	18.579	12.560	1.00	29.56	C
ATOM	7829	CD1 TYR A 512	-51.965	17.395	13.246	1.00	29.66	C
ATOM	7831	CE1 TYR A 512	-51.507	16.273	12.614	1.00	30.94	C
ATOM	7833	CZ TYR A 512	-51.217	16.326	11.263	1.00	32.04	C
ATOM	7834	OII TYR A 512	-50.757	15.209	10.608	1.00	33.78	O
ATOM	7836	CE2 TYR A 512	-51.390	17.492	10.557	1.00	31.29	C
ATOM	7838	CD2 TYR A 512	-51.847	18.600	11.205	1.00	30.53	C
ATOM	7840	C TYR A 512	-54.812	20.676	14.206	1.00	31.11	C
ATOM	7841	O TYR A 512	-55.494	20.277	15.139	1.00	31.34	O
ATOM	7843	N HIS A 513	-54.583	21.969	13.966	1.00	32.89	N
ATOM	7844	CA HIS A 513	-55.505	23.023	14.442	1.00	34.48	C
ATOM	7846	CB HIS A 513	-56.372	23.461	13.225	1.00	35.13	C
ATOM	7849	CG HIS A 513	-57.704	24.108	13.529	1.00	37.10	C
ATOM	7850	ND1 HIS A 513	-58.265	25.040	12.678	1.00	38.69	N
ATOM	7852	CE1 HIS A 513	-59.442	25.416	13.151	1.00	39.23	C
ATOM	7854	NE2 HIS A 513	-59.678	24.751	14.268	1.00	38.18	N
ATOM	7856	CD2 HIS A 513	-58.615	23.915	14.519	1.00	38.17	C
ATOM	7858	C HIS A 513	-56.337	22.503	15.610	1.00	35.00	C
ATOM	7859	O HIS A 513	-56.302	23.074	16.712	1.00	35.48	O
ATOM	7861	N ASN A 514	-57.079	21.419	15.351	1.00	35.23	N
ATOM	7862	CA ASN A 514	-57.934	20.768	16.347	1.00	35.46	C
ATOM	7864	CB ASN A 514	-58.342	19.343	15.903	1.00	35.39	C
ATOM	7867	CG ASN A 514	-59.383	19.345	14.786	1.00	34.01	C
ATOM	7868	OD1 ASN A 514	-59.336	20.185	13.896	1.00	33.36	O
ATOM	7869	ND2 ASN A 514	-60.315	18.406	14.833	1.00	31.13	N
ATOM	7872	C ASN A 514	-57.464	20.751	17.818	1.00	36.15	C
ATOM	7873	O ASN A 514	-56.397	20.211	18.153	1.00	36.13	O
ATOM	7875	N GLY A 515	-58.277	21.430	18.640	1.00	36.95	N
ATOM	7876	CA GLY A 515	-58.427	21.235	20.079	1.00	37.43	C
ATOM	7879	C GLY A 515	-59.724	20.470	20.381	1.00	38.18	C
ATOM	7880	O GLY A 515	-59.636	19.418	21.021	1.00	38.57	O
ATOM	7882	N ASP A 516	-60.930	20.921	19.969	1.00	38.73	N
ATOM	7883	CA ASP A 516	-61.249	22.194	19.293	1.00	39.26	C
ATOM	7885	CB ASP A 516	-61.607	21.904	17.845	1.00	39.51	C
ATOM	7888	CG ASP A 516	-60.523	22.291	16.894	1.00	42.32	C
ATOM	7889	OD1 ASP A 516	-59.613	23.084	17.286	1.00	45.56	O
ATOM	7890	OD2 ASP A 516	-60.578	21.797	15.740	1.00	45.52	O
ATOM	7891	C ASP A 516	-62.466	22.913	19.884	1.00	39.38	C
ATOM	7892	O ASP A 516	-63.032	22.454	20.880	1.00	39.74	O
ATOM	7894	N ALA A 517	-62.850	24.038	19.259	1.00	39.40	N
ATOM	7895	CA ALA A 517	-64.140	24.752	19.481	1.00	39.50	C
ATOM	7897	CB ALA A 517	-65.117	24.403	18.333	1.00	39.27	C
ATOM	7901	C ALA A 517	-64.837	24.566	20.863	1.00	39.90	C
ATOM	7902	O ALA A 517	-64.173	24.428	21.899	1.00	39.89	O
ATOM	7904	N HIS A 518	-66.175	24.617	20.876	1.00	40.33	N
ATOM	7905	CA HIS A 518	-66.973	24.112	22.016	1.00	40.73	C
ATOM	7907	CB HIS A 518	-68.091	25.092	22.396	1.00	41.22	C
ATOM	7910	CG HIS A 518	-67.578	26.419	22.866	1.00	43.58	C
ATOM	7911	ND1 HIS A 518	-67.426	26.725	24.207	1.00	45.88	N
ATOM	7913	CE1 HIS A 518	-66.938	27.950	24.320	1.00	46.42	C
ATOM	7915	NE2 HIS A 518	-66.760	28.446	23.102	1.00	46.25	N
ATOM	7917	CD2 HIS A 518	-67.145	27.506	22.174	1.00	45.24	C
ATOM	7919	C HIS A 518	-67.526	22.725	21.655	1.00	40.17	C

10

20

30

40

ATOM	7920	O	IIS A 518	-68.738	22.501	21.571	1.00	40.02	O
ATOM	7922	N	THR A 519	-66.581	21.812	21.448	1.00	39.64	N
ATOM	7923	CA	THR A 519	-66.808	20.466	20.918	1.00	39.16	C
ATOM	7925	CB	THR A 519	-67.414	20.469	19.453	1.00	39.16	C
ATOM	7927	OG1	THR A 519	-66.847	21.529	18.665	1.00	39.04	O
ATOM	7929	CG2	THR A 519	-68.942	20.633	19.480	1.00	38.82	C
ATOM	7933	C	THR A 519	-65.428	19.771	20.978	1.00	38.85	C
ATOM	7934	O	THR A 519	-64.391	20.433	20.878	1.00	38.66	O
ATOM	7936	N	SER A 520	-65.407	18.455	21.170	1.00	38.37	N
ATOM	7937	CA	SER A 520	-64.160	17.745	21.500	1.00	38.08	C
ATOM	7939	CB	SER A 520	-64.514	16.320	21.931	1.00	38.06	C
ATOM	7942	OG	SER A 520	-64.560	15.475	20.805	1.00	38.66	O
ATOM	7944	C	SER A 520	-63.136	17.771	20.327	1.00	37.86	C
ATOM	7945	O	SER A 520	-63.420	18.369	19.289	1.00	37.50	O
ATOM	7947	N	PRO A 521	-61.948	17.122	20.482	1.00	37.98	N
ATOM	7948	CA	PRO A 521	-60.944	17.170	19.379	1.00	37.92	C
ATOM	7950	CB	PRO A 521	-59.674	16.527	19.987	1.00	37.87	C
ATOM	7953	CG	PRO A 521	-60.091	15.919	21.330	1.00	38.28	C
ATOM	7956	CD	PRO A 521	-61.577	16.137	21.526	1.00	38.13	C
ATOM	7959	C	PRO A 521	-61.432	16.446	18.110	1.00	37.96	C
ATOM	7960	O	PRO A 521	-61.769	17.118	17.140	1.00	38.09	O
ATOM	7961	N	ASP A 522	-61.483	15.108	18.107	1.00	38.07	N
ATOM	7962	CA	ASP A 522	-62.351	14.393	17.161	1.00	38.14	C
ATOM	7964	CB	ASP A 522	-62.132	12.877	17.204	1.00	38.31	C
ATOM	7967	CG	ASP A 522	-60.769	12.456	16.640	1.00	39.45	C
ATOM	7968	OD1	ASP A 522	-60.160	13.200	15.827	1.00	39.72	O
ATOM	7969	OD2	ASP A 522	-60.302	11.361	17.025	1.00	41.59	O
ATOM	7970	C	ASP A 522	-63.760	14.780	17.591	1.00	37.92	C
ATOM	7971	O	ASP A 522	-63.908	15.608	18.474	1.00	38.01	O
ATOM	7973	N	GLU A 523	-64.799	14.239	16.974	1.00	37.79	N
ATOM	7974	CA	GLU A 523	-66.150	14.818	17.121	1.00	37.83	C
ATOM	7976	CB	GLU A 523	-66.618	14.919	18.591	1.00	37.85	C
ATOM	7979	CG	GLU A 523	-66.346	13.678	19.483	1.00	39.40	C
ATOM	7982	CD	GLU A 523	-66.916	13.802	20.931	1.00	41.49	C
ATOM	7983	OE1	GLU A 523	-67.714	14.737	21.207	1.00	42.81	O
ATOM	7984	OE2	GLU A 523	-66.566	12.957	21.800	1.00	42.04	O
ATOM	7985	C	GLU A 523	-66.242	16.203	16.430	1.00	37.51	C
ATOM	7986	O	GLU A 523	-67.338	16.751	16.283	1.00	37.70	O
ATOM	7988	N	LEU A 524	-65.097	16.775	16.043	1.00	37.03	N
ATOM	7989	CA	LEU A 524	-65.044	17.863	15.067	1.00	36.58	C
ATOM	7991	CB	LEU A 524	-64.174	19.022	15.559	1.00	36.56	C
ATOM	7994	CG	LEU A 524	-63.963	20.225	14.624	1.00	36.35	C
ATOM	7996	CD1	LEU A 524	-63.400	21.376	15.418	1.00	35.74	C
ATOM	8000	CD2	LEU A 524	-65.242	20.681	13.910	1.00	36.53	C
ATOM	8004	C	LEU A 524	-64.478	17.287	13.782	1.00	36.20	C
ATOM	8005	O	LEU A 524	-65.106	17.363	12.733	1.00	36.14	O
ATOM	8007	N	THR A 525	-63.298	16.686	13.869	1.00	35.83	N
ATOM	8008	CA	THR A 525	-62.756	15.935	12.748	1.00	35.66	C
ATOM	8010	CB	THR A 525	-61.585	15.015	13.173	1.00	35.48	C
ATOM	8012	OG1	THR A 525	-60.776	15.678	14.152	1.00	35.55	O
ATOM	8014	CG2	THR A 525	-60.720	14.641	11.978	1.00	34.73	C
ATOM	8018	C	THR A 525	-63.875	15.098	12.123	1.00	35.89	C
ATOM	8019	O	THR A 525	-64.040	15.095	10.909	1.00	35.98	O
ATOM	8021	N	ARG A 526	-64.667	14.420	12.954	1.00	36.06	N
ATOM	8022	CA	ARG A 526	-65.739	13.574	12.448	1.00	36.18	C
ATOM	8024	CB	ARG A 526	-66.340	12.718	13.555	1.00	36.56	C
ATOM	8027	CG	ARG A 526	-67.416	11.754	13.054	1.00	38.35	C
ATOM	8030	CD	ARG A 526	-67.781	10.702	14.092	1.00	41.00	C
ATOM	8033	NE	ARG A 526	-67.740	11.207	15.470	1.00	43.08	N
ATOM	8035	CZ	ARG A 526	-68.637	12.033	16.024	1.00	44.51	C

10

20

30

40

ATOM	8036	NH1 ARG A 526	-69.681	12.500	15.336	1.00	44.46	N
ATOM	8039	NH2 ARG A 526	-68.476	12.406	17.288	1.00	45.02	N
ATOM	8042	C ARG A 526	-66.834	14.384	11.774	1.00	35.68	C
ATOM	8043	O ARG A 526	-67.253	14.035	10.675	1.00	35.84	O
ATOM	8045	N LYS A 527	-67.309	15.447	12.424	1.00	35.06	N
ATOM	8046	CA LYS A 527	-68.285	16.343	11.780	1.00	34.61	C
ATOM	8048	CB LYS A 527	-68.680	17.528	12.683	1.00	34.74	C
ATOM	8051	CG LYS A 527	-69.818	17.225	13.651	1.00	35.40	C
ATOM	8054	CD LYS A 527	-70.301	18.452	14.441	1.00	35.99	C
ATOM	8057	CE LYS A 527	-71.280	18.021	15.556	1.00	36.42	C
ATOM	8060	NZ LYS A 527	-71.652	19.095	16.530	1.00	36.31	N
ATOM	8064	C LYS A 527	-67.723	16.860	10.457	1.00	33.77	C
ATOM	8065	O LYS A 527	-68.377	16.763	9.423	1.00	33.75	O
ATOM	8067	N ARG A 528	-66.501	17.388	10.499	1.00	32.71	N
ATOM	8068	CA ARG A 528	-65.840	17.929	9.310	1.00	31.79	C
ATOM	8070	CB ARG A 528	-64.425	18.464	9.644	1.00	31.74	C
ATOM	8073	CG ARG A 528	-64.419	19.844	10.330	1.00	30.90	C
ATOM	8076	CD ARG A 528	-63.021	20.439	10.527	1.00	29.75	C
ATOM	8079	NE ARG A 528	-63.098	21.745	11.190	1.00	29.55	N
ATOM	8081	CZ ARG A 528	-62.056	22.513	11.528	1.00	29.96	C
ATOM	8082	NH1 ARG A 528	-60.801	22.145	11.284	1.00	29.74	N
ATOM	8085	NH2 ARG A 528	-62.269	23.677	12.130	1.00	30.71	N
ATOM	8088	C ARG A 528	-65.796	16.904	8.172	1.00	30.99	C
ATOM	8089	O ARG A 528	-66.226	17.206	7.068	1.00	30.97	O
ATOM	8091	N VAL A 529	-65.313	15.694	8.450	1.00	30.12	N
ATOM	8092	CA VAL A 529	-65.239	14.631	7.438	1.00	29.43	C
ATOM	8094	CB VAL A 529	-64.557	13.354	7.972	1.00	29.39	C
ATOM	8096	CG1 VAL A 529	-64.785	12.187	7.023	1.00	28.89	C
ATOM	8100	CG2 VAL A 529	-63.062	13.589	8.186	1.00	29.44	C
ATOM	8104	C VAL A 529	-66.609	14.243	6.887	1.00	28.95	C
ATOM	8105	O VAL A 529	-66.755	14.016	5.690	1.00	29.09	O
ATOM	8107	N LEU A 530	-67.615	14.153	7.744	1.00	28.18	N
ATOM	8108	CA LEU A 530	-68.956	13.874	7.246	1.00	27.72	C
ATOM	8110	CB LEU A 530	-69.971	13.715	8.395	1.00	27.75	C
ATOM	8113	CG LEU A 530	-70.334	12.274	8.775	1.00	27.36	C
ATOM	8115	CD1 LEU A 530	-69.096	11.415	9.050	1.00	26.86	C
ATOM	8119	CD2 LEU A 530	-71.273	12.279	9.968	1.00	27.14	C
ATOM	8123	C LEU A 530	-69.401	14.963	6.256	1.00	27.16	C
ATOM	8124	O LEU A 530	-69.861	14.652	5.161	1.00	27.42	O
ATOM	8126	N SER A 531	-69.230	16.229	6.635	1.00	26.21	N
ATOM	8127	CA SER A 531	-69.730	17.359	5.853	1.00	25.12	C
ATOM	8129	CB SER A 531	-69.519	18.657	6.618	1.00	25.01	C
ATOM	8132	OG SER A 531	-68.167	18.791	6.985	1.00	23.94	O
ATOM	8134	C SER A 531	-69.055	17.476	4.507	1.00	24.48	C
ATOM	8135	O SER A 531	-69.687	17.886	3.538	1.00	24.14	O
ATOM	8137	N VAL A 532	-67.774	17.115	4.461	1.00	23.89	N
ATOM	8138	CA VAL A 532	-66.962	17.226	3.246	1.00	23.53	C
ATOM	8140	CB VAL A 532	-65.470	17.437	3.575	1.00	23.09	C
ATOM	8142	CG1 VAL A 532	-64.633	17.355	2.348	1.00	22.32	C
ATOM	8146	CG2 VAL A 532	-65.268	18.773	4.198	1.00	23.07	C
ATOM	8150	C VAL A 532	-67.100	16.028	2.316	1.00	23.67	C
ATOM	8151	O VAL A 532	-67.137	16.209	1.099	1.00	23.58	O
ATOM	8153	N ILE A 533	-67.187	14.824	2.886	1.00	23.85	N
ATOM	8154	CA ILE A 533	-67.172	13.578	2.107	1.00	24.08	C
ATOM	8156	CB ILE A 533	-66.172	12.555	2.691	1.00	24.10	C
ATOM	8158	CG1 ILE A 533	-64.745	13.079	2.631	1.00	23.47	C
ATOM	8161	CD1 ILE A 533	-64.178	13.083	1.255	1.00	23.42	C
ATOM	8165	CG2 ILE A 533	-66.254	11.231	1.932	1.00	24.56	C
ATOM	8169	C ILE A 533	-68.522	12.859	1.990	1.00	24.27	C
ATOM	8170	O ILE A 533	-68.991	12.620	.887	1.00	24.34	O

10

20

30

40

ATOM	8172	N	THR A 534	-69.133	12.487	3.111	1.00	24.57	N
ATOM	8173	CA	THR A 534	-70.279	11.564	3.072	1.00	24.92	C
ATOM	8175	CB	THR A 534	-70.200	10.522	4.207	1.00	24.93	C
ATOM	8177	OG1	THR A 534	-70.491	11.149	5.458	1.00	25.28	O
ATOM	8179	CG2	THR A 534	-68.804	9.885	4.257	1.00	24.75	C
ATOM	8183	C	THR A 534	-71.673	12.209	3.083	1.00	25.00	C
ATOM	8184	O	THR A 534	-72.601	11.646	2.522	1.00	24.94	O
ATOM	8186	N	GLU A 535	-71.821	13.374	3.708	1.00	25.26	N
ATOM	8187	CA	GLU A 535	-73.132	14.024	3.833	1.00	25.34	C
ATOM	8189	CB	GLU A 535	-73.333	14.523	5.255	1.00	25.44	C
ATOM	8192	CG	GLU A 535	-73.753	13.424	6.196	1.00	25.80	C
ATOM	8195	CD	GLU A 535	-74.307	13.963	7.468	1.00	25.72	C
ATOM	8196	OE1	GLU A 535	-75.375	13.487	7.881	1.00	24.50	O
ATOM	8197	OE2	GLU A 535	-73.678	14.877	8.039	1.00	27.03	O
ATOM	8198	C	GLU A 535	-73.363	15.179	2.859	1.00	25.26	C
ATOM	8199	O	GLU A 535	-72.686	16.206	2.939	1.00	25.02	O
ATOM	8201	N	PRO A 536	-74.351	15.030	1.959	1.00	25.25	N
ATOM	8202	CA	PRO A 536	-74.655	16.111	1.050	1.00	25.18	C
ATOM	8204	CB	PRO A 536	-75.661	15.484	.076	1.00	25.15	C
ATOM	8207	CG	PRO A 536	-75.825	14.077	.476	1.00	24.98	C
ATOM	8210	CD	PRO A 536	-75.363	13.965	1.868	1.00	25.26	C
ATOM	8213	C	PRO A 536	-75.289	17.265	1.801	1.00	25.30	C
ATOM	8214	O	PRO A 536	-75.826	17.070	2.883	1.00	25.57	O
ATOM	8215	N	ILE A 537	-75.213	18.458	1.230	1.00	25.36	N
ATOM	8216	CA	ILE A 537	-75.807	19.638	1.827	1.00	25.34	C
ATOM	8218	CB	ILE A 537	-75.201	20.918	1.221	1.00	25.14	C
ATOM	8220	CG1	ILE A 537	-73.787	21.131	1.744	1.00	24.32	C
ATOM	8223	CD1	ILE A 537	-73.228	22.472	1.406	1.00	23.22	C
ATOM	8227	CG2	ILE A 537	-76.030	22.131	1.569	1.00	25.54	C
ATOM	8231	C	ILE A 537	-77.313	19.603	1.611	1.00	25.67	C
ATOM	8232	O	ILE A 537	-77.786	19.132	.579	1.00	25.47	O
ATOM	8234	N	LEU A 538	-78.071	20.088	2.586	1.00	26.22	N
ATOM	8235	CA	LEU A 538	-79.514	20.051	2.467	1.00	26.65	C
ATOM	8237	CB	LEU A 538	-80.213	20.525	3.749	1.00	26.78	C
ATOM	8240	CG	LEU A 538	-80.162	19.609	4.989	1.00	26.64	C
ATOM	8242	CD1	LEU A 538	-81.218	20.033	6.007	1.00	26.16	C
ATOM	8246	CD2	LEU A 538	-80.346	18.138	4.633	1.00	26.12	C
ATOM	8250	C	LEU A 538	-79.925	20.881	1.262	1.00	27.08	C
ATOM	8253	N	PRO A 539	-80.786	20.306	.414	1.00	28.03	N
ATOM	8254	CA	PRO A 539	-81.117	20.855	-.888	1.00	28.44	C
ATOM	8256	CB	PRO A 539	-82.093	19.828	-1.449	1.00	28.40	C
ATOM	8259	CG	PRO A 539	-82.793	19.328	-.253	1.00	28.30	C
ATOM	8262	CD	PRO A 539	-81.720	19.228	.787	1.00	28.11	C
ATOM	8265	C	PRO A 539	-81.813	22.194	-.804	1.00	28.89	C
ATOM	8266	O	PRO A 539	-82.396	22.535	.226	1.00	28.97	O
ATOM	8267	N	PHE A 540	-81.774	22.932	-1.906	1.00	29.32	N
ATOM	8268	CA	PHE A 540	-82.380	24.245	-1.962	1.00	29.50	C
ATOM	8270	CB	PHE A 540	-82.146	24.874	-3.326	1.00	29.56	C
ATOM	8273	CG	PHE A 540	-82.757	26.227	-3.463	1.00	29.75	C
ATOM	8274	CD1	PHE A 540	-83.874	26.429	-4.255	1.00	29.47	C
ATOM	8276	CE1	PHE A 540	-84.441	27.681	-4.364	1.00	29.46	C
ATOM	8278	CZ	PHE A 540	-83.901	28.743	-3.674	1.00	29.81	C
ATOM	8280	CE2	PHE A 540	-82.791	28.553	-2.877	1.00	30.21	C
ATOM	8282	CD2	PHE A 540	-82.229	27.300	-2.770	1.00	30.17	C
ATOM	8284	C	PHE A 540	-83.865	24.129	-1.722	1.00	29.66	C
ATOM	8285	O	PHE A 540	-84.568	23.551	-2.545	1.00	29.66	O
ATOM	8287	N	GLU A 541	-84.337	24.673	-.601	1.00	29.90	N
ATOM	8288	CA	GLU A 541	-85.761	24.605	-.233	1.00	30.06	C
ATOM	8290	CB	GLU A 541	-85.951	23.724	1.017	1.00	30.15	C
ATOM	8293	CG	GLU A 541	-87.411	23.361	1.367	1.00	30.64	C

10

20

30

40

ATOM	8296	CD	GLU A 541	-88.091	24.351	2.322	1.00	31.35	C
ATOM	8297	OE1	GLU A 541	-87.468	25.370	2.680	1.00	32.67	O
ATOM	8298	OE2	GLU A 541	-89.254	24.114	2.719	1.00	30.48	O
ATOM	8299	C	GLU A 541	-86.315	26.011	-.010	1.00	29.89	C
ATOM	8300	O	GLU A 541	-86.835	26.636	-.936	1.00	29.71	O
ATOM	8302	N	LEU B 17	-69.666	-25.325	2.227	1.00	33.20	N
ATOM	8303	CA	LEU B 17	-69.356	-25.417	.755	1.00	33.49	C
ATOM	8305	CB	LEU B 17	-70.240	-26.475	.048	1.00	33.44	C
ATOM	8308	CG	LEU B 17	-70.077	-27.986	.328	1.00	33.60	C
ATOM	8310	CD1	LEU B 17	-71.285	-28.778	-.217	1.00	32.76	C
ATOM	8314	CD2	LEU B 17	-68.763	-28.553	-.230	1.00	33.21	C
ATOM	8318	C	LEU B 17	-69.513	-24.044	.055	1.00	33.54	C
ATOM	8319	O	LEU B 17	-70.550	-23.380	.195	1.00	33.77	O
ATOM	8323	N	LEU B 18	-68.481	-23.637	-.696	1.00	33.44	N
ATOM	8324	CA	LEU B 18	-68.476	-22.362	-1.454	1.00	33.07	C
ATOM	8326	CB	LEU B 18	-67.029	-21.960	-1.840	1.00	33.21	C
ATOM	8329	CG	LEU B 18	-66.065	-21.488	-.721	1.00	34.06	C
ATOM	8331	CD1	LEU B 18	-64.607	-21.351	-1.235	1.00	34.51	C
ATOM	8335	CD2	LEU B 18	-66.516	-20.164	-.061	1.00	33.43	C
ATOM	8339	C	LEU B 18	-69.379	-22.400	-2.714	1.00	32.37	C
ATOM	8340	O	LEU B 18	-69.710	-21.355	-3.274	1.00	32.29	O
ATOM	8342	N	SER B 19	-69.765	-23.597	-3.153	1.00	31.62	N
ATOM	8343	CA	SER B 19	-70.711	-23.749	-4.253	1.00	31.16	C
ATOM	8345	CB	SER B 19	-70.443	-25.067	-5.033	1.00	31.09	C
ATOM	8348	OG	SER B 19	-70.977	-26.243	-4.421	1.00	29.36	O
ATOM	8350	C	SER B 19	-72.168	-23.663	-3.759	1.00	31.45	C
ATOM	8351	O	SER B 19	-73.076	-23.432	-4.551	1.00	31.13	O
ATOM	8353	N	SER B 20	-72.386	-23.824	-2.451	1.00	31.91	N
ATOM	8354	CA	SER B 20	-73.749	-23.900	-1.879	1.00	32.34	C
ATOM	8356	CB	SER B 20	-73.706	-24.122	-.357	1.00	32.35	C
ATOM	8359	OG	SER B 20	-73.393	-25.473	-.055	1.00	32.34	O
ATOM	8361	C	SER B 20	-74.601	-22.670	-2.204	1.00	32.69	C
ATOM	8362	O	SER B 20	-74.072	-21.600	-2.487	1.00	32.89	O
ATOM	8364	N	ASP B 21	-75.921	-22.831	-2.119	1.00	33.13	N
ATOM	8365	CA	ASP B 21	-76.874	-21.901	-2.745	1.00	33.40	C
ATOM	8367	CB	ASP B 21	-78.179	-22.628	-3.045	1.00	33.64	C
ATOM	8370	CG	ASP B 21	-77.943	-23.883	-3.828	1.00	35.35	C
ATOM	8371	OD1	ASP B 21	-77.031	-23.866	-4.684	1.00	38.26	O
ATOM	8372	OD2	ASP B 21	-78.631	-24.890	-3.590	1.00	37.55	O
ATOM	8373	C	ASP B 21	-77.141	-20.649	-1.940	1.00	33.23	C
ATOM	8374	O	ASP B 21	-78.039	-20.616	-1.106	1.00	32.91	O
ATOM	8376	N	THR B 22	-76.348	-19.621	-2.229	1.00	33.46	N
ATOM	8377	CA	THR B 22	-76.443	-18.307	-1.593	1.00	33.79	C
ATOM	8379	CB	THR B 22	-76.460	-18.378	-.016	1.00	33.74	C
ATOM	8381	OG1	THR B 22	-75.426	-19.250	.460	1.00	32.97	O
ATOM	8383	CG2	THR B 22	-77.805	-18.838	.535	1.00	33.55	C
ATOM	8387	C	THR B 22	-75.217	-17.479	-2.018	1.00	34.24	C
ATOM	8388	O	THR B 22	-74.102	-17.988	-1.892	1.00	33.95	O
ATOM	8390	N	ASP B 23	-75.361	-16.248	-2.543	1.00	34.99	N
ATOM	8391	CA	ASP B 23	-76.603	-15.620	-3.103	1.00	35.61	C
ATOM	8393	CB	ASP B 23	-77.242	-16.538	-4.170	1.00	35.51	C
ATOM	8396	CG	ASP B 23	-76.196	-17.236	-5.034	1.00	36.08	C
ATOM	8397	OD1	ASP B 23	-75.084	-16.685	-5.194	1.00	35.58	O
ATOM	8398	OD2	ASP B 23	-76.473	-18.344	-5.541	1.00	37.65	O
ATOM	8399	C	ASP B 23	-77.662	-15.083	-2.097	1.00	36.10	C
ATOM	8400	O	ASP B 23	-78.644	-15.770	-1.799	1.00	36.13	O
ATOM	8402	N	GLU B 24	-77.487	-13.845	-1.616	1.00	36.74	N
ATOM	8403	CA	GLU B 24	-78.358	-13.316	-.543	1.00	37.59	C
ATOM	8405	CB	GLU B 24	-77.765	-13.666	.838	1.00	37.88	C
ATOM	8408	CG	GLU B 24	-77.624	-15.173	1.120	1.00	38.51	C

10

20

30

40

ATOM	8411	CD	GLU	B	24	-77.314	-15.510	2.588	1.00	39.48	C
ATOM	8412	OE1	GLU	B	24	-77.171	-14.581	3.434	1.00	39.60	O
ATOM	8413	OF2	GLU	B	24	-77.221	-16.725	2.884	1.00	39.51	O
ATOM	8414	C	GLU	B	24	-78.730	-11.809	-.559	1.00	38.11	C
ATOM	8415	O	GLU	B	24	-79.840	-11.453	-.972	1.00	38.20	O
ATOM	8417	N	SER	B	25	-77.825	-10.941	-.089	1.00	38.70	N
ATOM	8418	CA	SER	B	25	-78.192	-9.560	.312	1.00	39.21	C
ATOM	8420	CB	SER	B	25	-76.995	-8.783	.916	1.00	39.29	C
ATOM	8423	OG	SER	B	25	-76.267	-8.037	-.056	1.00	39.40	O
ATOM	8425	C	SER	B	25	-78.853	-8.738	-.802	1.00	39.69	C
ATOM	8426	O	SER	B	25	-78.707	-9.050	-1.995	1.00	39.75	O
ATOM	8428	N	ILE	B	26	-79.544	-7.670	-.378	1.00	40.21	N
ATOM	8429	CA	ILE	B	26	-80.554	-6.962	-1.189	1.00	40.55	C
ATOM	8431	CB	ILE	B	26	-79.925	-6.082	-2.319	1.00	40.66	C
ATOM	8433	CG1	ILE	B	26	-79.083	-4.951	-1.700	1.00	40.73	C
ATOM	8436	CD1	ILE	B	26	-78.596	-3.877	-2.698	1.00	40.68	C
ATOM	8440	CG2	ILE	B	26	-81.018	-5.475	-3.203	1.00	40.88	C
ATOM	8444	C	ILE	B	26	-81.575	-7.999	-1.714	1.00	40.72	C
ATOM	8445	O	ILE	B	26	-81.311	-8.710	-2.690	1.00	40.80	O
ATOM	8447	N	GLU	B	27	-82.729	-8.070	-1.037	1.00	40.86	N
ATOM	8448	CA	GLU	B	27	-83.694	-9.190	-1.160	1.00	40.88	C
ATOM	8450	CB	GLU	B	27	-84.782	-9.060	-.061	1.00	40.95	C
ATOM	8453	CG	GLU	B	27	-84.235	-9.257	1.379	1.00	41.28	C
ATOM	8456	CD	GLU	B	27	-85.123	-8.657	2.484	1.00	41.74	C
ATOM	8457	OE1	GLU	B	27	-85.593	-7.504	2.344	1.00	41.14	O
ATOM	8458	OE2	GLU	B	27	-85.332	-9.337	3.514	1.00	42.36	O
ATOM	8459	C	GLU	B	27	-84.290	-9.355	-2.587	1.00	40.75	C
ATOM	8460	O	GLU	B	27	-83.664	-8.936	-3.569	1.00	40.88	O
ATOM	8462	N	VAL	B	28	-85.461	-9.994	-2.712	1.00	40.40	N
ATOM	8463	CA	VAL	B	28	-86.033	-10.361	-4.027	1.00	39.97	C
ATOM	8465	CB	VAL	B	28	-86.034	-9.157	-5.053	1.00	40.03	C
ATOM	8467	CG1	VAL	B	28	-86.494	-9.600	-6.444	1.00	39.63	C
ATOM	8471	CG2	VAL	B	28	-86.900	-7.994	-4.525	1.00	39.86	C
ATOM	8475	C	VAL	B	28	-85.335	-11.600	-4.625	1.00	39.63	C
ATOM	8476	O	VAL	B	28	-85.858	-12.204	-5.567	1.00	39.63	O
ATOM	8478	N	HIS	B	29	-84.175	-11.980	-4.069	1.00	39.21	N
ATOM	8479	CA	HIS	B	29	-83.431	-13.177	-4.504	1.00	38.81	C
ATOM	8481	CB	HIS	B	29	-81.914	-12.913	-4.665	1.00	38.97	C
ATOM	8484	CG	HIS	B	29	-81.571	-11.721	-5.512	1.00	39.99	C
ATOM	8485	ND1	HIS	B	29	-81.181	-11.825	-6.834	1.00	40.79	N
ATOM	8487	CE1	HIS	B	29	-80.931	-10.615	-7.312	1.00	40.76	C
ATOM	8489	NE2	HIS	B	29	-81.134	-9.734	-6.346	1.00	40.27	N
ATOM	8491	CD2	HIS	B	29	-81.525	-10.400	-5.209	1.00	40.17	C
ATOM	8493	C	HIS	B	29	-83.611	-14.340	-3.523	1.00	38.05	C
ATOM	8494	O	HIS	B	29	-82.782	-15.259	-3.526	1.00	38.02	O
ATOM	8496	N	LYS	B	30	-84.667	-14.321	-2.694	1.00	37.06	N
ATOM	8497	CA	LYS	B	30	-85.107	-15.559	-2.022	1.00	36.33	C
ATOM	8499	CB	LYS	B	30	-86.056	-15.286	-.836	1.00	36.27	C
ATOM	8502	CG	LYS	B	30	-85.352	-14.818	.461	1.00	36.09	C
ATOM	8505	CD	LYS	B	30	-86.355	-14.599	1.612	1.00	36.03	C
ATOM	8508	CE	LYS	B	30	-85.811	-13.659	2.701	1.00	36.24	C
ATOM	8511	NZ	LYS	B	30	-86.802	-13.356	3.789	1.00	35.65	N
ATOM	8515	C	LYS	B	30	-85.710	-16.510	-3.094	1.00	35.69	C
ATOM	8516	O	LYS	B	30	-86.706	-17.205	-2.879	1.00	35.35	O
ATOM	8518	N	ASP	B	31	-85.075	-16.484	-4.268	1.00	35.13	N
ATOM	8519	CA	ASP	B	31	-85.145	-17.519	-5.282	1.00	34.64	C
ATOM	8521	CB	ASP	B	31	-84.592	-16.962	-6.623	1.00	34.60	C
ATOM	8524	CG	ASP	B	31	-84.419	-18.032	-7.725	1.00	34.24	C
ATOM	8525	OD1	ASP	B	31	-84.914	-19.165	-7.570	1.00	34.58	O
ATOM	8526	OD2	ASP	B	31	-83.776	-17.732	-8.761	1.00	31.56	O

10

20

30

40

ATOM	8527	C	ASP B	31	-84.304	-18.675	-4.721	1.00	34.31	C
ATOM	8528	O	ASP B	31	-83.122	-18.838	-5.038	1.00	34.03	O
ATOM	8530	N	LYS B	32	-84.917	-19.429	-3.813	1.00	33.94	N
ATOM	8531	CA	LYS B	32	-84.380	-20.710	-3.369	1.00	33.36	C
ATOM	8533	CB	LYS B	32	-83.772	-20.607	-1.973	1.00	33.45	C
ATOM	8536	CG	LYS B	32	-82.540	-19.693	-1.951	1.00	33.56	C
ATOM	8539	CD	LYS B	32	-82.025	-19.455	-0.532	1.00	34.17	C
ATOM	8542	CE	LYS B	32	-81.671	-17.987	-0.283	1.00	34.16	C
ATOM	8545	NZ	LYS B	32	-80.746	-17.437	-1.311	1.00	34.07	N
ATOM	8549	C	LYS B	32	-85.490	-21.764	-3.499	1.00	32.57	C
ATOM	8550	O	LYS B	32	-85.908	-22.412	-2.538	1.00	32.10	O
ATOM	8552	N	ALA B	33	-85.976	-21.859	-4.738	1.00	31.66	N
ATOM	8553	CA	ALA B	33	-86.576	-23.055	-5.259	1.00	30.94	C
ATOM	8555	CB	ALA B	33	-87.247	-22.773	-6.597	1.00	30.47	C
ATOM	8559	C	ALA B	33	-85.442	-24.081	-5.403	1.00	30.55	C
ATOM	8560	O	ALA B	33	-85.684	-25.230	-5.751	1.00	31.12	O
ATOM	8562	N	LYS B	34	-84.200	-23.660	-5.161	1.00	29.73	N
ATOM	8563	CA	LYS B	34	-83.107	-24.585	-4.839	1.00	29.09	C
ATOM	8565	CB	LYS B	34	-81.776	-23.817	-4.865	1.00	29.30	C
ATOM	8568	CG	LYS B	34	-80.678	-24.474	-5.726	1.00	29.76	C
ATOM	8571	CD	LYS B	34	-79.633	-23.458	-6.283	1.00	28.74	C
ATOM	8574	CE	LYS B	34	-78.417	-24.186	-6.890	1.00	27.56	C
ATOM	8577	NZ	LYS B	34	-78.745	-25.174	-7.935	1.00	26.16	N
ATOM	8581	C	LYS B	34	-83.376	-25.320	-3.472	1.00	28.37	C
ATOM	8582	O	LYS B	34	-83.254	-24.755	-2.374	1.00	27.82	O
ATOM	8584	N	LYS B	35	-83.635	-26.620	-3.604	1.00	27.53	N
ATOM	8585	CA	LYS B	35	-84.629	-27.429	-2.851	1.00	26.77	C
ATOM	8587	CB	LYS B	35	-85.729	-26.602	-2.170	1.00	26.81	C
ATOM	8590	CG	LYS B	35	-87.089	-26.520	-2.907	1.00	27.05	C
ATOM	8593	CD	LYS B	35	-88.096	-27.604	-2.452	1.00	27.41	C
ATOM	8596	CE	LYS B	35	-89.394	-27.636	-3.300	1.00	27.21	C
ATOM	8599	NZ	LYS B	35	-90.501	-26.792	-2.762	1.00	26.28	N
ATOM	8603	C	LYS B	35	-85.257	-28.357	-3.920	1.00	26.03	C
ATOM	8604	O	LYS B	35	-85.853	-29.386	-3.626	1.00	26.00	O
ATOM	8606	N	LEU B	36	-85.171	-27.909	-5.168	1.00	24.98	N
ATOM	8607	CA	LEU B	36	-85.095	-28.783	-6.319	1.00	24.02	C
ATOM	8609	CB	LEU B	36	-85.004	-27.930	-7.594	1.00	23.83	C
ATOM	8612	CG	LEU B	36	-86.208	-27.103	-8.062	1.00	22.23	C
ATOM	8614	CD1	LEU B	36	-85.762	-25.873	-8.802	1.00	19.93	C
ATOM	8618	CD2	LEU B	36	-87.092	-27.930	-8.951	1.00	22.11	C
ATOM	8622	C	LEU B	36	-83.834	-29.659	-6.185	1.00	23.58	C
ATOM	8623	O	LEU B	36	-83.840	-30.842	-6.508	1.00	23.38	O
ATOM	8625	N	GLU B	37	-82.742	-29.046	-5.739	1.00	23.18	N
ATOM	8626	CA	GLU B	37	-81.510	-29.753	-5.396	1.00	22.88	C
ATOM	8628	CB	GLU B	37	-80.466	-28.766	-4.855	1.00	22.76	C
ATOM	8631	CG	GLU B	37	-79.038	-29.297	-4.874	1.00	22.24	C
ATOM	8634	CD	GLU B	37	-78.085	-28.505	-4.009	1.00	21.06	C
ATOM	8635	OE1	GLU B	37	-78.368	-27.331	-3.737	1.00	19.65	O
ATOM	8636	OE2	GLU B	37	-77.037	-29.059	-3.615	1.00	20.62	O
ATOM	8637	C	GLU B	37	-81.748	-30.856	-4.364	1.00	22.95	C
ATOM	8638	O	GLU B	37	-81.164	-31.933	-4.458	1.00	22.99	O
ATOM	8640	N	ALA B	38	-82.591	-30.575	-3.372	1.00	23.02	N
ATOM	8641	CA	ALA B	38	-82.973	-31.565	-2.364	1.00	22.93	C
ATOM	8643	CB	ALA B	38	-83.966	-30.959	-1.374	1.00	22.73	C
ATOM	8647	C	ALA B	38	-83.580	-32.778	-3.044	1.00	23.05	C
ATOM	8648	O	ALA B	38	-83.170	-33.909	-2.813	1.00	22.52	O
ATOM	8650	N	GLU B	39	-84.546	-32.506	-3.912	1.00	23.66	N
ATOM	8651	CA	GLU B	39	-85.273	-33.534	-4.642	1.00	24.08	C
ATOM	8653	CB	GLU B	39	-86.403	-32.891	-5.453	1.00	24.28	C
ATOM	8656	CG	GLU B	39	-87.405	-33.869	-6.075	1.00	25.14	C

10

20

30

40

ATOM	8659	CD	GLU	B	39	-88.773	-33.227	-6.341	1.00	26.43	C
ATOM	8660	OE1	GLU	B	39	-89.232	-32.381	-5.519	1.00	25.90	O
ATOM	8661	OE2	GLU	B	39	-89.387	-33.584	-7.375	1.00	26.99	O
ATOM	8662	C	GLU	B	39	-84.362	-34.359	-5.545	1.00	24.18	C
ATOM	8663	O	GLU	B	39	-84.483	-35.579	-5.575	1.00	24.32	O
ATOM	8665	N	VAL	B	40	-83.450	-33.710	-6.269	1.00	24.43	N
ATOM	8666	CA	VAL	B	40	-82.533	-34.437	-7.153	1.00	24.59	C
ATOM	8668	CB	VAL	B	40	-81.734	-33.496	-8.087	1.00	24.65	C
ATOM	8670	CG1	VAL	B	40	-80.611	-34.258	-8.792	1.00	24.14	C
ATOM	8674	CG2	VAL	B	40	-82.662	-32.852	-9.106	1.00	23.89	C
ATOM	8678	C	VAL	B	40	-81.592	-35.304	-6.328	1.00	24.99	C
ATOM	8679	O	VAL	B	40	-81.265	-36.407	-6.717	1.00	24.77	O
ATOM	8681	N	ARG	B	41	-81.184	-34.811	-5.171	1.00	25.79	N
ATOM	8682	CA	ARG	B	41	-80.387	-35.613	-4.248	1.00	26.75	C
ATOM	8684	CB	ARG	B	41	-80.032	-34.823	-2.998	1.00	27.38	C
ATOM	8687	CG	ARG	B	41	-78.568	-34.777	-2.757	1.00	30.18	C
ATOM	8690	CD	ARG	B	41	-78.281	-34.610	-1.273	1.00	34.43	C
ATOM	8693	NE	ARG	B	41	-76.896	-34.198	-1.016	1.00	37.07	N
ATOM	8695	CZ	ARG	B	41	-76.350	-33.045	-1.416	1.00	38.54	C
ATOM	8696	NH1	ARG	B	41	-75.083	-32.797	-1.112	1.00	40.04	N
ATOM	8699	NH2	ARG	B	41	-77.037	-32.145	-2.128	1.00	38.45	N
ATOM	8702	C	ARG	B	41	-81.081	-36.860	-3.762	1.00	26.60	C
ATOM	8703	O	ARG	B	41	-80.446	-37.894	-3.627	1.00	26.89	O
ATOM	8705	N	ARG	B	42	-82.363	-36.733	-3.423	1.00	26.41	N
ATOM	8706	CA	ARG	B	42	-83.159	-37.870	-3.002	1.00	26.09	C
ATOM	8708	CB	ARG	B	42	-84.588	-37.452	-2.674	1.00	25.99	C
ATOM	8711	CG	ARG	B	42	-85.426	-38.562	-2.049	1.00	25.45	C
ATOM	8714	CD	ARG	B	42	-86.783	-38.078	-1.645	1.00	24.26	C
ATOM	8717	NE	ARG	B	42	-87.549	-37.602	-2.794	1.00	23.73	N
ATOM	8719	CZ	ARG	B	42	-88.547	-36.722	-2.717	1.00	24.51	C
ATOM	8720	NH1	ARG	B	42	-88.912	-36.195	-1.545	1.00	24.99	N
ATOM	8723	NH2	ARG	B	42	-89.185	-36.354	-3.816	1.00	24.46	N
ATOM	8726	C	ARG	B	42	-83.167	-38.894	-4.118	1.00	26.28	C
ATOM	8727	O	ARG	B	42	-82.864	-40.054	-3.888	1.00	26.39	O
ATOM	8729	N	GLU	B	43	-83.476	-38.460	-5.334	1.00	26.52	N
ATOM	8730	CA	GLU	B	43	-83.476	-39.370	-6.479	1.00	27.00	C
ATOM	8732	CB	GLU	B	43	-83.982	-38.676	-7.753	1.00	27.50	C
ATOM	8735	CG	GLU	B	43	-85.469	-38.275	-7.699	1.00	29.78	C
ATOM	8738	CD	GLU	B	43	-86.342	-39.301	-6.974	1.00	32.52	C
ATOM	8739	OE1	GLU	B	43	-86.388	-40.455	-7.445	1.00	35.06	O
ATOM	8740	OE2	GLU	B	43	-86.966	-38.963	-5.936	1.00	33.80	O
ATOM	8741	C	GLU	B	43	-82.147	-40.059	-6.769	1.00	26.37	C
ATOM	8742	O	GLU	B	43	-82.162	-41.126	-7.355	1.00	26.63	O
ATOM	8744	N	ILE	B	44	-81.018	-39.472	-6.373	1.00	25.85	N
ATOM	8745	CA	ILE	B	44	-79.717	-40.126	-6.555	1.00	25.55	C
ATOM	8747	CB	ILE	B	44	-78.547	-39.121	-6.692	1.00	25.26	C
ATOM	8749	CG1	ILE	B	44	-78.706	-38.273	-7.953	1.00	24.47	C
ATOM	8752	CD1	ILE	B	44	-77.690	-37.163	-8.114	1.00	23.21	C
ATOM	8756	CG2	ILE	B	44	-77.207	-39.863	-6.778	1.00	25.35	C
ATOM	8760	C	ILE	B	44	-79.404	-41.109	-5.428	1.00	25.84	C
ATOM	8761	O	ILE	B	44	-78.925	-42.208	-5.698	1.00	25.97	O
ATOM	8763	N	ASN	B	45	-79.663	-40.708	-4.177	1.00	26.25	N
ATOM	8764	CA	ASN	B	45	-79.403	-41.542	-2.983	1.00	26.34	C
ATOM	8766	CB	ASN	B	45	-79.284	-40.681	-1.719	1.00	26.01	C
ATOM	8769	CG	ASN	B	45	-78.072	-39.789	-1.723	1.00	24.65	C
ATOM	8770	OD1	ASN	B	45	-76.957	-40.226	-1.434	1.00	22.47	O
ATOM	8771	ND2	ASN	B	45	-78.288	-38.516	-2.009	1.00	23.36	N
ATOM	8774	C	ASN	B	45	-80.488	-42.586	-2.731	1.00	27.18	C
ATOM	8775	O	ASN	B	45	-80.374	-43.390	-1.806	1.00	27.30	O
ATOM	8777	N	ASN	B	46	-81.553	-42.541	-3.527	1.00	28.17	N

10

20

30

40

ATOM	8778	CA	ASN B 46	-82.619	-43.536	-3.489	1.00	29.02	C
ATOM	8780	CB	ASN B 46	-83.558	-43.289	-4.665	1.00	29.05	C
ATOM	8783	CG	ASN B 46	-84.615	-44.345	-4.806	1.00	28.82	C
ATOM	8784	OD1	ASN B 46	-84.861	-45.132	-3.895	1.00	28.14	O
ATOM	8785	ND2	ASN B 46	-85.255	-44.369	-5.968	1.00	29.67	N
ATOM	8788	C	ASN B 46	-82.076	-44.958	-3.549	1.00	30.14	C
ATOM	8789	O	ASN B 46	-81.566	-45.408	-4.581	1.00	30.30	O
ATOM	8791	N	GLU B 47	-82.218	-45.674	-2.446	1.00	31.36	N
ATOM	8792	CA	GLU B 47	-81.575	-46.968	-2.295	1.00	32.61	C
ATOM	8794	CB	GLU B 47	-81.617	-47.430	-8.23	1.00	33.09	C
ATOM	8797	CG	GLU B 47	-80.974	-46.466	.218	1.00	34.19	C
ATOM	8800	CD	GLU B 47	-81.919	-45.337	.721	1.00	34.57	C
ATOM	8801	OE1	GLU B 47	-82.911	-45.012	.029	1.00	34.53	O
ATOM	8802	OE2	GLU B 47	-81.652	-44.762	1.805	1.00	34.30	O
ATOM	8803	C	GLU B 47	-82.205	-48.046	-3.172	1.00	33.18	C
ATOM	8804	O	GLU B 47	-81.604	-49.088	-3.370	1.00	33.44	O
ATOM	8806	N	LYS B 48	-83.408	-47.808	-3.692	1.00	34.11	N
ATOM	8807	CA	LYS B 48	-84.164	-48.853	-4.396	1.00	34.85	C
ATOM	8809	CB	LYS B 48	-85.379	-49.254	-3.542	1.00	35.09	C
ATOM	8812	CG	LYS B 48	-85.003	-49.723	-2.127	1.00	36.00	C
ATOM	8815	CD	LYS B 48	-86.174	-50.338	-1.350	1.00	37.13	C
ATOM	8818	CE	LYS B 48	-87.312	-49.340	-1.094	1.00	37.90	C
ATOM	8821	NZ	LYS B 48	-86.908	-48.161	-.272	1.00	38.31	N
ATOM	8825	C	LYS B 48	-84.586	-48.487	-5.835	1.00	35.13	C
ATOM	8826	O	LYS B 48	-85.544	-49.030	-6.361	1.00	34.60	O
ATOM	8828	N	ALA B 49	-83.858	-47.576	-6.474	1.00	36.09	N
ATOM	8829	CA	ALA B 49	-84.093	-47.261	-7.886	1.00	36.87	C
ATOM	8831	CB	ALA B 49	-83.550	-45.880	-8.238	1.00	36.73	C
ATOM	8835	C	ALA B 49	-83.406	-48.325	-8.714	1.00	37.56	C
ATOM	8836	O	ALA B 49	-82.315	-48.761	-8.363	1.00	37.62	O
ATOM	8838	N	GLU B 50	-84.028	-48.754	-9.807	1.00	38.54	N
ATOM	8839	CA	GLU B 50	-83.399	-49.772	-10.652	1.00	39.40	C
ATOM	8841	CB	GLU B 50	-84.380	-50.384	-11.673	1.00	39.71	C
ATOM	8844	CG	GLU B 50	-83.959	-51.808	-12.179	1.00	41.33	C
ATOM	8847	CD	GLU B 50	-83.733	-52.860	-11.039	1.00	42.88	C
ATOM	8848	OE1	GLU B 50	-84.683	-53.628	-10.718	1.00	42.94	O
ATOM	8849	OE2	GLU B 50	-82.603	-52.921	-10.472	1.00	42.96	O
ATOM	8850	C	GLU B 50	-82.171	-49.163	-11.330	1.00	39.43	C
ATOM	8851	O	GLU B 50	-82.211	-48.017	-11.791	1.00	39.66	O
ATOM	8853	N	PHE B 51	-81.084	-49.929	-11.376	1.00	39.32	N
ATOM	8854	CA	PHE B 51	-79.763	-49.360	-11.636	1.00	39.32	C
ATOM	8856	CB	PHE B 51	-78.675	-50.429	-11.476	1.00	39.62	C
ATOM	8859	CG	PHE B 51	-78.470	-50.889	-10.032	1.00	41.82	C
ATOM	8860	CD1	PHE B 51	-78.093	-49.978	-9.032	1.00	42.93	C
ATOM	8862	CE1	PHE B 51	-77.892	-50.391	-7.705	1.00	43.30	C
ATOM	8864	CZ	PHE B 51	-78.059	-51.729	-7.359	1.00	44.33	C
ATOM	8866	CE2	PHE B 51	-78.430	-52.659	-8.341	1.00	44.75	C
ATOM	8868	CD2	PHE B 51	-78.633	-52.234	-9.677	1.00	44.06	C
ATOM	8870	C	PHE B 51	-79.646	-48.625	-12.976	1.00	38.57	C
ATOM	8871	O	PHE B 51	-79.045	-47.564	-13.046	1.00	38.50	O
ATOM	8873	N	LEU B 52	-80.262	-49.155	-14.024	1.00	37.99	N
ATOM	8874	CA	LEU B 52	-80.176	-48.539	-15.351	1.00	37.42	C
ATOM	8876	CB	LEU B 52	-80.774	-49.476	-16.399	1.00	37.66	C
ATOM	8879	CG	LEU B 52	-80.502	-49.168	-17.876	1.00	38.39	C
ATOM	8881	CD1	LEU B 52	-80.171	-50.452	-18.652	1.00	38.46	C
ATOM	8885	CD2	LEU B 52	-81.703	-48.432	-18.500	1.00	39.23	C
ATOM	8889	C	LEU B 52	-80.824	-47.143	-15.431	1.00	36.69	C
ATOM	8890	O	LEU B 52	-80.383	-46.312	-16.224	1.00	36.59	O
ATOM	8892	N	THR B 53	-81.859	-46.879	-14.625	1.00	35.87	N
ATOM	8893	CA	THR B 53	-82.409	-45.510	-14.513	1.00	34.91	C

10

20

30

40

ATOM	8895	CB	THR	B	53	-83.784	-45.421	-13.805	1.00	34.72	C
ATOM	8897	OG1	THR	B	53	-84.724	-46.269	-14.455	1.00	34.04	O
ATOM	8899	CG2	THR	B	53	-84.316	-43.981	-13.855	1.00	34.81	C
ATOM	8903	C	THR	B	53	-81.454	-44.642	-13.722	1.00	34.05	C
ATOM	8904	O	THR	B	53	-81.170	-43.513	-14.121	1.00	34.16	O
ATOM	8906	N	LEU	B	54	-80.987	-45.167	-12.593	1.00	32.84	N
ATOM	8907	CA	LEU	B	54	-80.027	-44.461	-11.772	1.00	32.16	C
ATOM	8909	CB	LEU	B	54	-79.506	-45.354	-10.662	1.00	32.27	C
ATOM	8912	CG	LEU	B	54	-78.521	-44.702	-9.698	1.00	32.56	C
ATOM	8914	CD1	LEU	B	54	-79.275	-43.760	-8.769	1.00	32.38	C
ATOM	8918	CD2	LEU	B	54	-77.755	-45.789	-8.917	1.00	33.29	C
ATOM	8922	C	LEU	B	54	-78.870	-44.006	-12.634	1.00	31.50	C
ATOM	8923	O	LEU	B	54	-78.509	-42.840	-12.607	1.00	31.98	O
ATOM	8925	N	LEU	B	55	-78.297	-44.914	-13.418	1.00	30.43	N
ATOM	8926	CA	LEU	B	55	-77.220	-44.540	-14.333	1.00	29.36	C
ATOM	8928	CB	LEU	B	55	-76.765	-45.733	-15.173	1.00	29.23	C
ATOM	8931	CG	LEU	B	55	-76.157	-46.902	-14.391	1.00	28.60	C
ATOM	8933	CD1	LEU	B	55	-75.697	-48.004	-15.348	1.00	27.60	C
ATOM	8937	CD2	LEU	B	55	-75.020	-46.440	-13.469	1.00	27.20	C
ATOM	8941	C	LEU	B	55	-77.678	-43.406	-15.230	1.00	28.60	C
ATOM	8942	O	LEU	B	55	-77.063	-42.365	-15.267	1.00	28.17	O
ATOM	8944	N	GLU	B	56	-78.786	-43.594	-15.919	1.00	28.23	N
ATOM	8945	CA	GLU	B	56	-79.326	-42.530	-16.759	1.00	28.64	C
ATOM	8947	CB	GLU	B	56	-80.567	-43.031	-17.524	1.00	29.27	C
ATOM	8950	CG	GLU	B	56	-80.229	-43.783	-18.829	1.00	31.73	C
ATOM	8953	CD	GLU	B	56	-81.265	-44.860	-19.206	1.00	35.52	C
ATOM	8954	OE1	GLU	B	56	-82.474	-44.693	-18.889	1.00	36.97	O
ATOM	8955	OE2	GLU	B	56	-80.856	-45.877	-19.825	1.00	37.55	O
ATOM	8956	C	GLU	B	56	-79.632	-41.203	-15.995	1.00	27.77	C
ATOM	8957	O	GLU	B	56	-79.561	-40.103	-16.582	1.00	27.84	O
ATOM	8959	N	LEU	B	57	-79.976	-41.303	-14.710	1.00	26.29	N
ATOM	8960	CA	LEU	B	57	-80.158	-40.120	-13.895	1.00	25.06	C
ATOM	8962	CB	LEU	B	57	-80.724	-40.462	-12.514	1.00	24.83	C
ATOM	8965	CG	LEU	B	57	-80.952	-39.298	-11.544	1.00	23.72	C
ATOM	8967	CD1	LEU	B	57	-81.909	-38.278	-12.117	1.00	21.43	C
ATOM	8971	CD2	LEU	B	57	-81.477	-39.830	-10.227	1.00	22.41	C
ATOM	8975	C	LEU	B	57	-78.801	-39.459	-13.780	1.00	24.40	C
ATOM	8976	O	LEU	B	57	-78.591	-38.373	-14.306	1.00	24.70	O
ATOM	8978	N	ILE	B	58	-77.855	-40.133	-13.144	1.00	23.56	N
ATOM	8979	CA	ILE	B	58	-76.509	-39.574	-12.991	1.00	22.91	C
ATOM	8981	CB	ILE	B	58	-75.454	-40.635	-12.599	1.00	22.49	C
ATOM	8983	CG1	ILE	B	58	-75.753	-41.251	-11.235	1.00	22.09	C
ATOM	8986	CD1	ILE	B	58	-74.936	-42.464	-10.926	1.00	20.88	C
ATOM	8990	CG2	ILE	B	58	-74.103	-39.992	-12.534	1.00	22.63	C
ATOM	8994	C	ILE	B	58	-76.062	-38.927	-14.302	1.00	22.64	C
ATOM	8995	O	ILE	B	58	-75.603	-37.796	-14.315	1.00	22.38	O
ATOM	8997	N	ASP	B	59	-76.228	-39.646	-15.404	1.00	22.56	N
ATOM	8998	CA	ASP	B	59	-75.715	-39.196	-16.684	1.00	22.76	C
ATOM	9000	CB	ASP	B	59	-75.926	-40.269	-17.757	1.00	22.93	C
ATOM	9003	CG	ASP	B	59	-75.274	-39.904	-19.088	1.00	24.58	C
ATOM	9004	OD1	ASP	B	59	-74.157	-39.322	-19.081	1.00	25.70	O
ATOM	9005	OD2	ASP	B	59	-75.897	-40.186	-20.142	1.00	27.51	O
ATOM	9006	C	ASP	B	59	-76.343	-37.863	-17.104	1.00	22.40	C
ATOM	9007	O	ASP	B	59	-75.634	-36.939	-17.520	1.00	22.40	O
ATOM	9009	N	ASN	B	60	-77.662	-37.767	-16.991	1.00	21.91	N
ATOM	9010	CA	ASN	B	60	-78.349	-36.500	-17.217	1.00	21.70	C
ATOM	9012	CB	ASN	B	60	-79.867	-36.674	-17.088	1.00	22.12	C
ATOM	9015	CG	ASN	B	60	-80.477	-37.390	-18.268	1.00	22.76	C
ATOM	9016	OD1	ASN	B	60	-80.027	-37.233	-19.393	1.00	24.28	O
ATOM	9017	ND2	ASN	B	60	-81.515	-38.172	-18.017	1.00	24.36	N

10

20

30

40

ATOM	9020	C	ASN B 60	-77.898 -35.427 -16.234	1.00 21.17	C
ATOM	9021	O	ASN B 60	-77.700 -34.273 -16.614	1.00 20.85	O
ATOM	9023	N	VAL B 61	-77.745 -35.805 -14.968	1.00 20.60	N
ATOM	9024	CA	VAL B 61	-77.382 -34.841 -13.942	1.00 20.48	C
ATOM	9026	CB	VAL B 61	-77.277 -35.490 -12.551	1.00 20.26	C
ATOM	9028	CG1	VAL B 61	-76.585 -34.562 -11.565	1.00 19.92	C
ATOM	9032	CG2	VAL B 61	-78.668 -35.857 -12.049	1.00 20.66	C
ATOM	9036	C	VAL B 61	-76.068 -34.208 -14.335	1.00 20.66	C
ATOM	9037	O	VAL B 61	-75.871 -32.998 -14.182	1.00 20.74	O
ATOM	9039	N	GLN B 62	-75.187 -35.048 -14.875	1.00 20.92	N
ATOM	9040	CA	GLN B 62	-73.854 -34.636 -15.285	1.00 20.69	C
ATOM	9042	CB	GLN B 62	-72.917 -35.847 -15.404	1.00 20.77	C
ATOM	9045	CG	GLN B 62	-72.456 -36.369 -14.035	1.00 20.91	C
ATOM	9048	CD	GLN B 62	-71.328 -37.383 -14.112	1.00 20.75	C
ATOM	9049	OE1	GLN B 62	-70.512 -37.498 -13.192	1.00 20.93	O
ATOM	9050	NE2	GLN B 62	-71.291 -38.135 -15.195	1.00 20.39	N
ATOM	9053	C	GLN B 62	-73.900 -33.834 -16.567	1.00 20.32	C
ATOM	9054	O	GLN B 62	-73.410 -32.712 -16.569	1.00 20.79	O
ATOM	9056	N	ARG B 63	-74.512 -34.373 -17.625	1.00 19.87	N
ATOM	9057	CA	ARG B 63	-74.520 -33.696 -18.940	1.00 19.81	C
ATOM	9059	CB	ARG B 63	-75.240 -34.536 -20.013	1.00 19.75	C
ATOM	9062	CG	ARG B 63	-74.492 -35.846 -20.345	1.00 21.69	C
ATOM	9065	CD	ARG B 63	-75.158 -36.786 -21.368	1.00 24.89	C
ATOM	9068	NE	ARG B 63	-74.674 -36.558 -22.741	1.00 29.32	N
ATOM	9070	CZ	ARG B 63	-75.323 -35.878 -23.702	1.00 33.71	C
ATOM	9071	NH1	ARG B 63	-76.537 -35.345 -23.510	1.00 36.67	N
ATOM	9074	NH2	ARG B 63	-74.761 -35.736 -24.894	1.00 34.58	N
ATOM	9077	C	ARG B 63	-75.099 -32.276 -18.822	1.00 19.39	C
ATOM	9078	O	ARG B 63	-74.553 -31.310 -19.395	1.00 19.63	O
ATOM	9080	N	LEU B 64	-76.155 -32.148 -18.017	1.00 18.62	N
ATOM	9081	CA	LEU B 64	-76.811 -30.856 -17.753	1.00 17.96	C
ATOM	9083	CB	LEU B 64	-78.136 -31.077 -17.008	1.00 17.97	C
ATOM	9086	CG	LEU B 64	-79.264 -31.737 -17.809	1.00 17.08	C
ATOM	9088	CD1	LEU B 64	-80.276 -32.354 -16.879	1.00 15.15	C
ATOM	9092	CD2	LEU B 64	-79.904 -30.734 -18.737	1.00 15.30	C
ATOM	9096	C	LEU B 64	-75.975 -29.847 -16.966	1.00 17.39	C
ATOM	9097	O	LEU B 64	-76.370 -28.685 -16.825	1.00 17.38	O
ATOM	9099	N	GLY B 65	-74.848 -30.286 -16.432	1.00 16.73	N
ATOM	9100	CA	GLY B 65	-73.917 -29.374 -15.818	1.00 16.65	C
ATOM	9103	C	GLY B 65	-74.077 -29.249 -14.319	1.00 16.68	C
ATOM	9104	O	GLY B 65	-73.565 -28.302 -13.718	1.00 16.79	O
ATOM	9106	N	LEU B 66	-74.758 -30.209 -13.702	1.00 16.60	N
ATOM	9107	CA	LEU B 66	-74.978 -30.177 -12.264	1.00 16.58	C
ATOM	9109	CB	LEU B 66	-76.465 -30.389 -11.957	1.00 16.35	C
ATOM	9112	CG	LEU B 66	-77.363 -29.187 -12.234	1.00 15.57	C
ATOM	9114	CD1	LEU B 66	-78.828 -29.602 -12.163	1.00 15.26	C
ATOM	9118	CD2	LEU B 66	-77.063 -28.051 -11.270	1.00 13.66	C
ATOM	9122	C	LEU B 66	-74.129 -31.203 -11.513	1.00 16.94	C
ATOM	9123	O	LEU B 66	-74.152 -31.251 -10.279	1.00 17.50	O
ATOM	9125	N	GLY B 67	-73.373 -32.017 -12.236	1.00 17.03	N
ATOM	9126	CA	GLY B 67	-72.541 -33.036 -11.602	1.00 17.13	C
ATOM	9129	C	GLY B 67	-71.642 -32.557 -10.461	1.00 17.08	C
ATOM	9130	O	GLY B 67	-71.378 -33.317 -9.522	1.00 17.33	O
ATOM	9132	N	TYR B 68	-71.159 -31.316 -10.541	1.00 16.83	N
ATOM	9133	CA	TYR B 68	-70.217 -30.804 -9.552	1.00 16.64	C
ATOM	9135	CB	TYR B 68	-69.654 -29.437 -9.951	1.00 16.25	C
ATOM	9138	CG	TYR B 68	-70.609 -28.273 -9.802	1.00 13.51	C
ATOM	9139	CD1	TYR B 68	-70.521 -27.411 -8.738	1.00 10.49	C
ATOM	9141	CE1	TYR B 68	-71.407 -26.342 -8.608	1.00 10.25	C
ATOM	9143	CZ	TYR B 68	-72.382 -26.135 -9.555	1.00 9.74	C

10

20

30

40

ATOM	9144	OH TYR B 68	-73.253	-25.086	-9.450	1.00	7.62	O
ATOM	9146	CF2 TYR B 68	-72.484	-26.978	-10.625	1.00	11.14	C
ATOM	9148	CD2 TYR B 68	-71.603	-28.037	-10.748	1.00	12.56	C
ATOM	9150	C TYR B 68	-70.828	-30.700	-8.172	1.00	17.79	C
ATOM	9151	O TYR B 68	-70.107	-30.811	-7.182	1.00	18.00	O
ATOM	9153	N ARG B 69	-72.146	-30.485	-8.090	1.00	18.85	N
ATOM	9154	CA ARG B 69	-72.784	-30.269	-6.789	1.00	19.46	C
ATOM	9156	CB ARG B 69	-73.708	-29.047	-6.819	1.00	19.23	C
ATOM	9159	CG ARG B 69	-75.030	-29.219	-7.509	1.00	18.83	C
ATOM	9162	CD ARG B 69	-76.053	-28.192	-6.985	1.00	17.73	C
ATOM	9165	NE ARG B 69	-75.642	-26.830	-7.297	1.00	16.01	N
ATOM	9167	CZ ARG B 69	-75.330	-25.889	-6.417	1.00	14.68	C
ATOM	9168	NH1 ARG B 69	-75.400	-26.093	-5.112	1.00	14.99	N
ATOM	9171	NH2 ARG B 69	-74.959	-24.707	-6.861	1.00	15.04	N
ATOM	9174	C ARG B 69	-73.490	-31.489	-6.234	1.00	20.50	C
ATOM	9175	O ARG B 69	-74.084	-31.418	-5.163	1.00	20.67	O
ATOM	9177	N PHE B 70	-73.416	-32.607	-6.959	1.00	22.04	N
ATOM	9178	CA PHE B 70	-73.853	-33.917	-6.450	1.00	23.03	C
ATOM	9180	CB PHE B 70	-75.081	-34.428	-7.211	1.00	22.94	C
ATOM	9183	CG PHE B 70	-76.236	-33.503	-7.157	1.00	21.78	C
ATOM	9184	CD1 PHE B 70	-77.024	-33.441	-6.028	1.00	20.54	C
ATOM	9186	CE1 PHE B 70	-78.076	-32.571	-5.959	1.00	20.32	C
ATOM	9188	CZ PHE B 70	-78.353	-31.752	-7.025	1.00	20.73	C
ATOM	9190	CE2 PHE B 70	-77.564	-31.796	-8.160	1.00	21.24	C
ATOM	9192	CD2 PHE B 70	-76.511	-32.665	-8.220	1.00	21.22	C
ATOM	9194	C PHE B 70	-72.765	-34.962	-6.570	1.00	24.33	C
ATOM	9195	O PHE B 70	-73.069	-36.142	-6.614	1.00	24.56	O
ATOM	9197	N GLU B 71	-71.500	-34.547	-6.624	1.00	26.01	N
ATOM	9198	CA GLU B 71	-70.413	-35.506	-6.804	1.00	27.04	C
ATOM	9200	CB GLU B 71	-69.042	-34.824	-6.885	1.00	27.48	C
ATOM	9203	CG GLU B 71	-67.851	-35.816	-6.794	1.00	28.94	C
ATOM	9206	CD GLU B 71	-66.491	-35.192	-7.081	1.00	30.38	C
ATOM	9207	OE1 GLU B 71	-66.398	-34.192	-7.835	1.00	30.52	O
ATOM	9208	OE2 GLU B 71	-65.501	-35.730	-6.544	1.00	32.16	O
ATOM	9209	C GLU B 71	-70.436	-36.531	-5.680	1.00	27.46	C
ATOM	9210	O GLU B 71	-70.449	-37.723	-5.937	1.00	27.67	O
ATOM	9212	N SER B 72	-70.464	-36.087	-4.435	1.00	28.04	N
ATOM	9213	CA SER B 72	-70.381	-37.044	-3.348	1.00	28.86	C
ATOM	9215	CB SER B 72	-70.388	-36.340	-1.983	1.00	29.09	C
ATOM	9218	OG SER B 72	-71.649	-35.751	-1.687	1.00	30.21	O
ATOM	9220	C SER B 72	-71.519	-38.058	-3.481	1.00	29.30	C
ATOM	9221	O SER B 72	-71.304	-39.265	-3.384	1.00	29.24	O
ATOM	9223	N ASP B 73	-72.719	-37.560	-3.756	1.00	30.03	N
ATOM	9224	CA ASP B 73	-73.897	-38.417	-3.874	1.00	30.63	C
ATOM	9226	CB ASP B 73	-75.184	-37.598	-4.116	1.00	30.74	C
ATOM	9229	CG ASP B 73	-75.419	-36.509	-3.052	1.00	31.84	C
ATOM	9230	OD1 ASP B 73	-75.562	-36.830	-1.841	1.00	31.70	O
ATOM	9231	OD2 ASP B 73	-75.473	-35.317	-3.443	1.00	33.81	O
ATOM	9232	C ASP B 73	-73.722	-39.443	-4.994	1.00	30.81	C
ATOM	9233	O ASP B 73	-74.130	-40.590	-4.835	1.00	31.39	O
ATOM	9235	N ILE B 74	-73.122	-39.031	-6.112	1.00	30.96	N
ATOM	9236	CA ILE B 74	-72.917	-39.912	-7.282	1.00	31.04	C
ATOM	9238	CB ILE B 74	-72.461	-39.114	-8.524	1.00	30.88	C
ATOM	9240	CG1 ILE B 74	-73.585	-38.213	-9.018	1.00	30.99	C
ATOM	9243	CD1 ILE B 74	-73.105	-37.120	-9.923	1.00	31.54	C
ATOM	9247	CG2 ILE B 74	-72.052	-40.035	-9.642	1.00	29.85	C
ATOM	9251	C ILE B 74	-71.885	-41.005	-6.999	1.00	31.45	C
ATOM	9252	O ILE B 74	-72.098	-42.165	-7.347	1.00	31.31	O
ATOM	9254	N ARG B 75	-70.768	-40.628	-6.380	1.00	31.93	N
ATOM	9255	CA ARG B 75	-69.778	-41.601	-5.947	1.00	32.38	C

10

20

30

40

ATOM	9257	CB	ARG B 75	-68.629	-40.959	-5.137	1.00	32.87	C
ATOM	9260	CG	ARG B 75	-67.310	-40.751	-5.915	1.00	35.01	C
ATOM	9263	CD	ARG B 75	-66.089	-40.489	-5.003	1.00	37.62	C
ATOM	9266	NE	ARG B 75	-65.260	-41.687	-4.783	1.00	41.03	N
ATOM	9268	CZ	ARG B 75	-64.461	-42.253	-5.700	1.00	44.29	C
ATOM	9269	NH1	ARG B 75	-64.385	-41.751	-6.931	1.00	46.22	N
ATOM	9272	NH2	ARG B 75	-63.741	-43.341	-5.404	1.00	44.30	N
ATOM	9275	C	ARG B 75	-70.478	-42.673	-5.126	1.00	32.18	C
ATOM	9276	O	ARG B 75	-70.307	-43.849	-5.398	1.00	32.19	O
ATOM	9278	N	ARG B 76	-71.280	-42.275	-4.143	1.00	32.21	N
ATOM	9279	CA	ARG B 76	-71.975	-43.256	-3.307	1.00	32.61	C
ATOM	9281	CB	ARG B 76	-72.737	-42.582	-2.162	1.00	32.75	C
ATOM	9284	CG	ARG B 76	-71.880	-42.320	-.929	1.00	33.44	C
ATOM	9287	CD	ARG B 76	-72.720	-42.046	.334	1.00	34.16	C
ATOM	9290	NE	ARG B 76	-73.797	-41.074	.124	1.00	34.53	N
ATOM	9292	CZ	ARG B 76	-73.627	-39.765	-.063	1.00	34.38	C
ATOM	9293	NH1	ARG B 76	-72.414	-39.219	-.092	1.00	34.34	N
ATOM	9296	NH2	ARG B 76	-74.689	-38.993	-.241	1.00	34.71	N
ATOM	9299	C	ARG B 76	-72.918	-44.159	-4.112	1.00	32.81	C
ATOM	9300	O	ARG B 76	-72.863	-45.379	-3.995	1.00	32.86	O
ATOM	9302	N	ALA B 77	-73.780	-43.559	-4.923	1.00	33.10	N
ATOM	9303	CA	ALA B 77	-74.655	-44.307	-5.813	1.00	33.27	C
ATOM	9305	CB	ALA B 77	-75.321	-43.366	-6.770	1.00	33.26	C
ATOM	9309	C	ALA B 77	-73.884	-45.370	-6.578	1.00	33.80	C
ATOM	9310	O	ALA B 77	-74.235	-46.542	-6.559	1.00	33.75	O
ATOM	9312	N	LEU B 78	-72.816	-44.952	-7.242	1.00	34.77	N
ATOM	9313	CA	LEU B 78	-71.987	-45.868	-8.019	1.00	35.41	C
ATOM	9315	CB	LEU B 78	-70.845	-45.109	-8.702	1.00	35.01	C
ATOM	9318	CG	LEU B 78	-71.220	-44.092	-9.782	1.00	34.37	C
ATOM	9320	CD1	LEU B 78	-69.945	-43.502	-10.381	1.00	33.93	C
ATOM	9324	CD2	LEU B 78	-72.109	-44.692	-10.873	1.00	32.94	C
ATOM	9328	C	LEU B 78	-71.409	-46.974	-7.142	1.00	36.50	C
ATOM	9329	O	LEU B 78	-71.336	-48.124	-7.552	1.00	36.87	O
ATOM	9331	N	ASP B 79	-71.005	-46.619	-5.931	1.00	37.74	N
ATOM	9332	CA	ASP B 79	-70.308	-47.545	-5.056	1.00	38.74	C
ATOM	9334	CB	ASP B 79	-69.787	-46.810	-3.819	1.00	38.99	C
ATOM	9337	CG	ASP B 79	-68.499	-47.386	-3.313	1.00	40.08	C
ATOM	9338	OD1	ASP B 79	-68.494	-48.591	-2.976	1.00	42.32	O
ATOM	9339	OD2	ASP B 79	-67.494	-46.638	-3.261	1.00	41.24	O
ATOM	9340	C	ASP B 79	-71.207	-48.705	-4.645	1.00	39.42	C
ATOM	9341	O	ASP B 79	-70.736	-49.835	-4.505	1.00	39.58	O
ATOM	9343	N	ARG B 80	-72.495	-48.424	-4.450	1.00	40.26	N
ATOM	9344	CA	ARG B 80	-73.471	-49.470	-4.143	1.00	40.92	C
ATOM	9346	CB	ARG B 80	-74.823	-48.881	-3.716	1.00	41.46	C
ATOM	9349	CG	ARG B 80	-74.871	-48.247	-2.308	1.00	42.87	C
ATOM	9352	CD	ARG B 80	-76.316	-47.826	-1.936	1.00	44.62	C
ATOM	9355	NE	ARG B 80	-76.946	-46.968	-2.949	1.00	45.87	N
ATOM	9357	CZ	ARG B 80	-76.741	-45.651	-3.089	1.00	46.82	C
ATOM	9358	NH1	ARG B 80	-75.905	-44.989	-2.282	1.00	46.27	N
ATOM	9361	NH2	ARG B 80	-77.378	-44.988	-4.059	1.00	47.22	N
ATOM	9364	C	ARG B 80	-73.667	-50.341	-5.371	1.00	40.77	C
ATOM	9365	O	ARG B 80	-73.642	-51.563	-5.275	1.00	41.06	O
ATOM	9367	N	PHE B 81	-73.863	-49.705	-6.520	1.00	40.56	N
ATOM	9368	CA	PHE B 81	-73.986	-50.418	-7.787	1.00	40.59	C
ATOM	9370	CB	PHE B 81	-73.984	-49.426	-8.956	1.00	40.73	C
ATOM	9373	CG	PHE B 81	-73.898	-50.063	-10.323	1.00	40.84	C
ATOM	9374	CD1	PHE B 81	-75.000	-50.668	-10.893	1.00	41.39	C
ATOM	9376	CE1	PHE B 81	-74.925	-51.236	-12.167	1.00	41.67	C
ATOM	9378	CZ	PHE B 81	-73.741	-51.191	-12.877	1.00	41.33	C
ATOM	9380	CE2	PHE B 81	-72.638	-50.580	-12.326	1.00	41.19	C

10

20

30

40

ATOM	9382	CD2 PHE B 81	-72.720 -50.012 -11.057	1.00 41.39	C
ATOM	9384	C PHE B 81	-72.871 -51.441 -7.953	1.00 40.47	C
ATOM	9385	O PHE B 81	-73.134 -52.583 -8.311	1.00 40.85	O
ATOM	9387	N VAL B 82	-71.633 -51.051 -7.683	1.00 40.26	N
ATOM	9388	CA VAL B 82	-70.522 -51.986 -7.821	1.00 40.24	C
ATOM	9390	CB VAL B 82	-69.173 -51.386 -7.379	1.00 40.28	C
ATOM	9392	CG1 VAL B 82	-68.164 -52.493 -7.063	1.00 39.98	C
ATOM	9396	CG2 VAL B 82	-68.644 -50.462 -8.451	1.00 40.09	C
ATOM	9400	C VAL B 82	-70.788 -53.230 -7.005	1.00 40.16	C
ATOM	9401	O VAL B 82	-70.880 -54.313 -7.559	1.00 40.13	O
ATOM	9403	N SER B 83	-70.953 -53.056 -5.698	1.00 40.26	N
ATOM	9404	CA SER B 83	-71.070 -54.174 -4.749	1.00 40.43	C
ATOM	9406	CB SER B 83	-70.797 -53.666 -3.331	1.00 40.54	C
ATOM	9409	OG SER B 83	-71.256 -52.330 -3.191	1.00 40.89	O
ATOM	9411	C SER B 83	-72.415 -54.912 -4.831	1.00 40.34	C
ATOM	9412	O SER B 83	-73.137 -55.046 -3.845	1.00 39.99	O
ATOM	9414	N SER B 84	-72.698 -55.400 -6.038	1.00 40.57	N
ATOM	9415	CA SER B 84	-73.902 -56.154 -6.411	1.00 40.63	C
ATOM	9417	CB SER B 84	-75.154 -55.679 -5.651	1.00 40.56	C
ATOM	9420	OG SER B 84	-75.292 -54.268 -5.663	1.00 39.82	O
ATOM	9422	C SER B 84	-74.104 -56.026 -7.940	1.00 40.85	C
ATOM	9423	O SER B 84	-75.104 -55.462 -8.395	1.00 41.24	O
ATOM	9425	N GLY B 85	-73.136 -56.524 -8.720	1.00 40.75	N
ATOM	9426	CA GLY B 85	-73.201 -56.506 -10.191	1.00 40.64	C
ATOM	9429	C GLY B 85	-73.225 -55.120 -10.815	1.00 40.64	C
ATOM	9430	O GLY B 85	-74.133 -54.794 -11.590	1.00 40.32	O
ATOM	9432	N THR B 93	-74.847 -57.360 -18.759	1.00 36.30	N
ATOM	9433	CA THR B 93	-75.593 -58.129 -19.774	1.00 35.99	C
ATOM	9435	CB THR B 93	-76.251 -59.379 -19.152	1.00 35.87	C
ATOM	9437	OG1 THR B 93	-76.347 -60.389 -20.158	1.00 35.64	O
ATOM	9439	CG2 THR B 93	-77.646 -59.062 -18.548	1.00 34.95	C
ATOM	9443	C THR B 93	-76.625 -57.274 -20.583	1.00 35.90	C
ATOM	9444	O THR B 93	-77.764 -57.688 -20.843	1.00 35.74	O
ATOM	9446	N SER B 94	-76.175 -56.076 -20.963	1.00 35.58	N
ATOM	9447	CA SER B 94	-76.874 -55.150 -21.866	1.00 34.97	C
ATOM	9449	CB SER B 94	-78.074 -54.472 -21.190	1.00 35.06	C
ATOM	9452	OG SER B 94	-77.702 -53.260 -20.541	1.00 34.37	O
ATOM	9454	C SER B 94	-75.831 -54.097 -22.232	1.00 34.39	C
ATOM	9455	O SER B 94	-75.212 -53.518 -21.341	1.00 34.11	O
ATOM	9457	N LEU B 95	-75.619 -53.864 -23.522	1.00 33.77	N
ATOM	9458	CA LEU B 95	-74.490 -53.045 -23.952	1.00 33.33	C
ATOM	9460	CB LEU B 95	-74.373 -53.010 -25.475	1.00 33.30	C
ATOM	9463	CG LEU B 95	-73.154 -52.246 -26.006	1.00 33.27	C
ATOM	9465	CD1 LEU B 95	-71.909 -52.455 -25.137	1.00 32.89	C
ATOM	9469	CD2 LEU B 95	-72.864 -52.649 -27.438	1.00 33.19	C
ATOM	9473	C LEU B 95	-74.551 -51.623 -23.413	1.00 33.00	C
ATOM	9474	O LEU B 95	-73.588 -51.151 -22.809	1.00 32.83	O
ATOM	9476	N HIS B 96	-75.678 -50.949 -23.633	1.00 32.64	N
ATOM	9477	CA HIS B 96	-75.853 -49.576 -23.171	1.00 32.39	C
ATOM	9479	CB HIS B 96	-77.246 -49.069 -23.527	1.00 32.64	C
ATOM	9482	CG IIS B 96	-77.528 -47.689 -23.025	1.00 34.16	C
ATOM	9483	ND1 IIS B 96	-76.565 -46.703 -22.981	1.00 36.21	N
ATOM	9485	CE1 IIS B 96	-77.096 -45.594 -22.496	1.00 36.92	C
ATOM	9487	NE2 HIS B 96	-78.371 -45.827 -22.227	1.00 37.06	N
ATOM	9489	CD2 HIS B 96	-78.664 -47.130 -22.548	1.00 35.43	C
ATOM	9491	C HIS B 96	-75.612 -49.445 -21.665	1.00 31.78	C
ATOM	9492	O IIS B 96	-74.936 -48.523 -21.215	1.00 31.95	O
ATOM	9494	N GLY B 97	-76.156 -50.372 -20.887	1.00 31.10	N
ATOM	9495	CA GLY B 97	-75.907 -50.396 -19.446	1.00 30.52	C
ATOM	9498	C GLY B 97	-74.434 -50.532 -19.085	1.00 29.95	C

10

20

30

40

ATOM	9499	O	GLY B 97	-73.936 -49.797 -18.241	1.00 30.21	O
ATOM	9501	N	THR B 98	-73.740 -51.470 -19.726	1.00 29.15	N
ATOM	9502	CA	THR B 98	-72.314 -51.690 -19.490	1.00 28.55	C
ATOM	9504	CB	THR B 98	-71.803 -52.955 -20.248	1.00 28.48	C
ATOM	9506	OG1	THR B 98	-72.678 -54.066 -19.997	1.00 28.41	O
ATOM	9508	CG2	THR B 98	-70.405 -53.331 -19.816	1.00 27.74	C
ATOM	9512	C	THR B 98	-71.492 -50.452 -19.894	1.00 28.31	C
ATOM	9513	O	THR B 98	-70.658 -49.979 -19.127	1.00 28.13	O
ATOM	9515	N	ALA B 99	-71.750 -49.910 -21.080	1.00 28.04	N
ATOM	9516	CA	ALA B 99	-70.984 -48.758 -21.578	1.00 27.88	C
ATOM	9518	CB	ALA B 99	-71.387 -48.406 -23.014	1.00 27.78	C
ATOM	9522	C	ALA B 99	-71.127 -47.538 -20.684	1.00 27.62	C
ATOM	9523	O	ALA B 99	-70.135 -46.885 -20.361	1.00 27.84	O
ATOM	9525	N	LEU B 100	-72.357 -47.233 -20.290	1.00 27.20	N
ATOM	9526	CA	LEU B 100	-72.613 -46.088 -19.422	1.00 27.08	C
ATOM	9528	CB	LEU B 100	-74.122 -45.900 -19.230	1.00 26.95	C
ATOM	9531	CG	LEU B 100	-74.560 -44.715 -18.367	1.00 26.27	C
ATOM	9533	CD1	LEU B 100	-73.753 -43.478 -18.734	1.00 26.19	C
ATOM	9537	CD2	LEU B 100	-76.052 -44.445 -18.504	1.00 25.20	C
ATOM	9541	C	LEU B 100	-71.928 -46.221 -18.046	1.00 27.23	C
ATOM	9542	O	LEU B 100	-71.368 -45.243 -17.523	1.00 27.16	O
ATOM	9544	N	SER B 101	-71.980 -47.429 -17.472	1.00 27.00	N
ATOM	9545	CA	SER B 101	-71.475 -47.682 -16.117	1.00 26.63	C
ATOM	9547	CB	SER B 101	-72.039 -48.992 -15.568	1.00 26.49	C
ATOM	9550	OG	SER B 101	-71.758 -50.063 -16.442	1.00 26.38	O
ATOM	9552	C	SER B 101	-69.956 -47.740 -16.090	1.00 26.47	C
ATOM	9553	O	SER B 101	-69.326 -47.324 -15.121	1.00 26.35	O
ATOM	9555	N	PHE B 102	-69.381 -48.288 -17.154	1.00 26.29	N
ATOM	9556	CA	PHE B 102	-67.934 -48.332 -17.322	1.00 25.91	C
ATOM	9558	CB	PHE B 102	-67.588 -49.005 -18.652	1.00 25.96	C
ATOM	9561	CG	PHE B 102	-66.133 -49.020 -18.958	1.00 25.81	C
ATOM	9562	CD1	PHE B 102	-65.360 -50.115 -18.633	1.00 25.96	C
ATOM	9564	CE1	PHE B 102	-63.999 -50.122 -18.909	1.00 26.94	C
ATOM	9566	CZ	PHE B 102	-63.403 -49.026 -19.519	1.00 26.27	C
ATOM	9568	CF2	PHE B 102	-64.174 -47.930 -19.848	1.00 26.19	C
ATOM	9570	CD2	PHE B 102	-65.531 -47.933 -19.573	1.00 26.04	C
ATOM	9572	C	PHE B 102	-67.416 -46.911 -17.315	1.00 25.56	C
ATOM	9573	O	PHE B 102	-66.486 -46.564 -16.568	1.00 25.37	O
ATOM	9575	N	ARG B 103	-68.050 -46.095 -18.152	1.00 25.20	N
ATOM	9576	CA	ARG B 103	-67.663 -44.696 -18.322	1.00 25.09	C
ATOM	9578	CB	ARG B 103	-68.510 -44.026 -19.400	1.00 25.12	C
ATOM	9581	CG	ARG B 103	-68.194 -42.561 -19.572	1.00 25.41	C
ATOM	9584	CD	ARG B 103	-68.744 -42.035 -20.889	1.00 26.68	C
ATOM	9587	NE	ARG B 103	-70.197 -41.843 -20.877	1.00 27.49	N
ATOM	9589	CZ	ARG B 103	-70.826 -40.851 -20.246	1.00 26.56	C
ATOM	9590	NH1	ARG B 103	-70.139 -39.963 -19.531	1.00 27.11	N
ATOM	9593	NH2	ARG B 103	-72.148 -40.759 -20.310	1.00 25.20	N
ATOM	9596	C	ARG B 103	-67.785 -43.898 -17.033	1.00 24.61	C
ATOM	9597	O	ARG B 103	-66.865 -43.168 -16.659	1.00 24.67	O
ATOM	9599	N	LEU B 104	-68.927 -44.013 -16.371	1.00 23.79	N
ATOM	9600	CA	LEU B 104	-69.125 -43.263 -15.148	1.00 23.23	C
ATOM	9602	CB	LEU B 104	-70.591 -43.342 -14.693	1.00 23.01	C
ATOM	9605	CG	LEU B 104	-71.607 -42.620 -15.584	1.00 21.36	C
ATOM	9607	CD1	LEU B 104	-73.002 -42.860 -15.067	1.00 19.31	C
ATOM	9611	CD2	LEU B 104	-71.310 -41.157 -15.633	1.00 19.57	C
ATOM	9615	C	LEU B 104	-68.156 -43.781 -14.071	1.00 23.15	C
ATOM	9616	O	LEU B 104	-67.445 -43.007 -13.423	1.00 23.40	O
ATOM	9618	N	LEU B 105	-68.106 -45.091 -13.894	1.00 22.79	N
ATOM	9619	CA	LEU B 105	-67.203 -45.659 -12.916	1.00 22.40	C
ATOM	9621	CB	LEU B 105	-67.303 -47.178 -12.912	1.00 22.42	C

10

20

30

40

ATOM	9624	CG	LEU B 105	-68.505	-47.709	-12.163	1.00	21.82	C
ATOM	9626	CD1	LEU B 105	-68.810	-49.120	-12.591	1.00	21.95	C
ATOM	9630	CD2	LEU B 105	-68.201	-47.648	-10.692	1.00	22.14	C
ATOM	9634	C	LEU B 105	-65.767	-45.239	-13.196	1.00	22.33	C
ATOM	9635	O	LEU B 105	-65.049	-44.823	-12.275	1.00	22.13	O
ATOM	9637	N	ARG B 106	-65.331	-45.342	-14.451	1.00	22.08	N
ATOM	9638	CA	ARG B 106	-63.953	-44.973	-14.730	1.00	22.20	C
ATOM	9640	CB	ARG B 106	-63.521	-45.266	-16.151	1.00	22.33	C
ATOM	9643	CG	ARG B 106	-62.075	-44.827	-16.329	1.00	23.60	C
ATOM	9646	CD	ARG B 106	-61.383	-45.445	-17.513	1.00	24.71	C
ATOM	9649	NE	ARG B 106	-61.078	-46.852	-17.319	1.00	24.66	N
ATOM	9651	CZ	ARG B 106	-60.418	-47.582	-18.206	1.00	25.75	C
ATOM	9652	NH1	ARG B 106	-59.995	-47.028	-19.337	1.00	26.41	N
ATOM	9655	NH2	ARG B 106	-60.182	-48.866	-17.971	1.00	26.54	N
ATOM	9658	C	ARG B 106	-63.732	-43.504	-14.438	1.00	21.75	C
ATOM	9659	O	ARG B 106	-62.801	-43.145	-13.725	1.00	21.50	O
ATOM	9661	N	GLN B 107	-64.609	-42.680	-15.003	1.00	21.69	N
ATOM	9662	CA	GLN B 107	-64.630	-41.239	-14.794	1.00	21.64	C
ATOM	9664	CB	GLN B 107	-65.964	-40.664	-15.261	1.00	21.71	C
ATOM	9667	CG	GLN B 107	-66.169	-39.178	-14.929	1.00	21.97	C
ATOM	9670	CD	GLN B 107	-67.588	-38.723	-15.172	1.00	21.54	C
ATOM	9671	OE1	GLN B 107	-68.355	-39.365	-15.906	1.00	20.08	O
ATOM	9672	NE2	GLN B 107	-67.948	-37.600	-14.556	1.00	21.45	N
ATOM	9675	C	GLN B 107	-64.454	-40.850	-13.352	1.00	21.70	C
ATOM	9676	O	GLN B 107	-63.776	-39.865	-13.078	1.00	22.14	O
ATOM	9678	N	HIS B 108	-65.091	-41.599	-12.450	1.00	21.53	N
ATOM	9679	CA	HIS B 108	-65.049	-41.326	-11.019	1.00	21.63	C
ATOM	9681	CB	HIS B 108	-66.447	-41.535	-10.429	1.00	21.47	C
ATOM	9684	CG	HIS B 108	-67.416	-40.445	-10.752	1.00	20.91	C
ATOM	9685	ND1	HIS B 108	-67.541	-39.315	-9.976	1.00	20.66	N
ATOM	9687	CE1	HIS B 108	-68.476	-38.535	-10.490	1.00	20.90	C
ATOM	9689	NE2	HIS B 108	-68.966	-39.118	-11.567	1.00	19.67	N
ATOM	9691	CD2	HIS B 108	-68.326	-40.320	-11.747	1.00	20.76	C
ATOM	9693	C	HIS B 108	-64.024	-42.209	-10.269	1.00	22.22	C
ATOM	9694	O	HIS B 108	-64.220	-42.553	-9.104	1.00	22.17	O
ATOM	9696	N	GLY B 109	-62.950	-42.613	-10.933	1.00	22.91	N
ATOM	9697	CA	GLY B 109	-61.846	-43.288	-10.245	1.00	23.85	C
ATOM	9700	C	GLY B 109	-61.986	-44.748	-9.800	1.00	24.50	C
ATOM	9701	O	GLY B 109	-61.053	-45.306	-9.189	1.00	24.12	O
ATOM	9703	N	PHE B 110	-63.128	-45.371	-10.094	1.00	25.16	N
ATOM	9704	CA	PHE B 110	-63.309	-46.791	-9.800	1.00	25.67	C
ATOM	9706	CB	PHE B 110	-64.782	-47.187	-9.891	1.00	25.80	C
ATOM	9709	CG	PHE B 110	-65.625	-46.656	-8.772	1.00	26.12	C
ATOM	9710	CD1	PHE B 110	-65.564	-47.230	-7.510	1.00	27.13	C
ATOM	9712	CE1	PHE B 110	-66.353	-46.751	-6.468	1.00	27.42	C
ATOM	9714	CZ	PHE B 110	-67.215	-45.691	-6.692	1.00	26.93	C
ATOM	9716	CE2	PHE B 110	-67.284	-45.119	-7.954	1.00	26.49	C
ATOM	9718	CD2	PHE B 110	-66.494	-45.601	-8.981	1.00	25.96	C
ATOM	9720	C	PHE B 110	-62.505	-47.615	-10.793	1.00	25.92	C
ATOM	9721	O	PHE B 110	-62.232	-47.157	-11.898	1.00	26.41	O
ATOM	9723	N	GLU B 111	-62.134	-48.832	-10.406	1.00	26.06	N
ATOM	9724	CA	GLU B 111	-61.403	-49.724	-11.304	1.00	26.17	C
ATOM	9726	CB	GLU B 111	-60.444	-50.609	-10.511	1.00	26.50	C
ATOM	9729	CG	GLU B 111	-59.372	-51.272	-11.374	1.00	28.11	C
ATOM	9732	CD	GLU B 111	-58.607	-52.377	-10.646	1.00	30.70	C
ATOM	9733	OE1	GLU B 111	-58.660	-52.436	-9.390	1.00	31.99	O
ATOM	9734	OE2	GLU B 111	-57.948	-53.190	-11.338	1.00	32.09	O
ATOM	9735	C	GLU B 111	-62.355	-50.598	-12.130	1.00	25.60	C
ATOM	9736	O	GLU B 111	-63.116	-51.388	-11.585	1.00	25.48	O
ATOM	9738	N	VAL B 112	-62.314	-50.439	-13.447	1.00	25.24	N

10

20

30

40

ATOM	9739	CA	VAL B 112	-63.026	-51.331	-14.357	1.00	24.90	C
ATOM	9741	CB	VAL B 112	-64.308	-50.712	-14.908	1.00	24.92	C
ATOM	9743	CG1	VAL B 112	-65.268	-50.437	-13.771	1.00	25.26	C
ATOM	9747	CG2	VAL B 112	-63.999	-49.450	-15.706	1.00	24.77	C
ATOM	9751	C	VAL B 112	-62.144	-51.701	-15.522	1.00	24.66	C
ATOM	9752	O	VAL B 112	-61.217	-50.964	-15.862	1.00	23.80	O
ATOM	9754	N	SER B 113	-62.467	-52.842	-16.132	1.00	24.88	N
ATOM	9755	CA	SER B 113	-61.604	-53.494	-17.109	1.00	25.21	C
ATOM	9757	CB	SER B 113	-61.286	-54.913	-16.654	1.00	24.94	C
ATOM	9760	OG	SER B 113	-60.357	-55.523	-17.528	1.00	24.31	O
ATOM	9762	C	SER B 113	-62.233	-53.532	-18.492	1.00	25.88	C
ATOM	9763	O	SER B 113	-63.446	-53.651	-18.630	1.00	25.86	O
ATOM	9765	N	GLN B 114	-61.406	-53.438	-19.526	1.00	26.92	N
ATOM	9766	CA	GLN B 114	-61.928	-53.491	-20.880	1.00	27.83	C
ATOM	9768	CB	GLN B 114	-60.846	-53.194	-21.917	1.00	27.75	C
ATOM	9771	CG	GLN B 114	-59.559	-53.952	-21.726	1.00	28.05	C
ATOM	9774	CD	GLN B 114	-58.739	-54.077	-23.007	1.00	28.39	C
ATOM	9775	OE1	GLN B 114	-59.086	-53.515	-24.051	1.00	29.05	O
ATOM	9776	NE2	GLN B 114	-57.637	-54.808	-22.925	1.00	27.62	N
ATOM	9779	C	GLN B 114	-62.615	-54.827	-21.158	1.00	28.78	C
ATOM	9780	O	GLN B 114	-63.484	-54.905	-22.022	1.00	29.10	O
ATOM	9782	N	GLU B 115	-62.248	-55.861	-20.401	1.00	29.99	N
ATOM	9783	CA	GLU B 115	-62.888	-57.181	-20.505	1.00	30.89	C
ATOM	9785	CB	GLU B 115	-62.252	-58.202	-19.549	1.00	31.10	C
ATOM	9788	CG	GLU B 115	-60.740	-58.394	-19.697	1.00	32.35	C
ATOM	9791	CD	GLU B 115	-60.320	-58.796	-21.106	1.00	34.20	C
ATOM	9792	OE1	GLU B 115	-60.965	-59.699	-21.688	1.00	34.94	O
ATOM	9793	OE2	GLU B 115	-59.348	-58.201	-21.634	1.00	35.60	O
ATOM	9794	C	GLU B 115	-64.380	-57.120	-20.224	1.00	31.26	C
ATOM	9795	O	GLU B 115	-65.125	-57.971	-20.691	1.00	31.54	O
ATOM	9797	N	ALA B 116	-64.825	-56.127	-19.465	1.00	31.91	N
ATOM	9798	CA	ALA B 116	-66.255	-55.937	-19.259	1.00	32.69	C
ATOM	9800	CB	ALA B 116	-66.521	-54.648	-18.513	1.00	32.62	C
ATOM	9804	C	ALA B 116	-66.999	-55.950	-20.597	1.00	33.33	C
ATOM	9805	O	ALA B 116	-68.156	-56.364	-20.668	1.00	33.26	O
ATOM	9807	N	PHE B 117	-66.316	-55.521	-21.655	1.00	34.16	N
ATOM	9808	CA	PHE B 117	-66.889	-55.498	-22.996	1.00	34.98	C
ATOM	9810	CB	PHE B 117	-66.310	-54.314	-23.766	1.00	35.02	C
ATOM	9813	CG	PHE B 117	-66.868	-52.997	-23.345	1.00	35.06	C
ATOM	9814	CD1	PHE B 117	-66.061	-52.046	-22.729	1.00	35.33	C
ATOM	9816	CE1	PHE B 117	-66.576	-50.825	-22.342	1.00	35.16	C
ATOM	9818	CZ	PHE B 117	-67.907	-50.544	-22.570	1.00	35.37	C
ATOM	9820	CE2	PHE B 117	-68.723	-51.488	-23.187	1.00	35.28	C
ATOM	9822	CD2	PHE B 117	-68.201	-52.701	-23.571	1.00	34.68	C
ATOM	9824	C	PHE B 117	-66.676	-56.766	-23.830	1.00	35.86	C
ATOM	9825	O	PHE B 117	-66.934	-56.755	-25.037	1.00	35.91	O
ATOM	9827	N	SER B 118	-66.215	-57.853	-23.212	1.00	36.98	N
ATOM	9828	CA	SER B 118	-65.924	-59.086	-23.960	1.00	37.76	C
ATOM	9830	CB	SER B 118	-64.836	-59.907	-23.262	1.00	37.73	C
ATOM	9833	OG	SER B 118	-65.272	-60.346	-21.987	1.00	37.77	O
ATOM	9835	C	SER B 118	-67.178	-59.939	-24.215	1.00	38.48	C
ATOM	9836	O	SER B 118	-67.207	-60.724	-25.157	1.00	38.42	O
ATOM	9838	N	GLY B 119	-68.221	-59.765	-23.407	1.00	39.51	N
ATOM	9839	CA	GLY B 119	-69.481	-60.473	-23.629	1.00	40.51	C
ATOM	9842	C	GLY B 119	-70.287	-60.034	-24.848	1.00	41.51	C
ATOM	9843	O	GLY B 119	-71.444	-60.433	-25.002	1.00	41.53	O
ATOM	9845	N	PHE B 120	-69.688	-59.210	-25.709	1.00	42.79	N
ATOM	9846	CA	PHE B 120	-70.382	-58.621	-26.864	1.00	43.81	C
ATOM	9848	CB	PHE B 120	-70.643	-57.121	-26.601	1.00	43.76	C
ATOM	9851	CG	PIIE B 120	-71.367	-56.853	-25.293	1.00	43.65	C

10

20

30

40

ATOM	9852	CD1 PHE B 120	-72.762	-56.874	-25.230	1.00	43.48	C
ATOM	9854	CE1 PHE B 120	-73.437	-56.650	-24.023	1.00	43.03	C
ATOM	9856	CZ PHE B 120	-72.717	-56.413	-22.865	1.00	43.09	C
ATOM	9858	CE2 PHE B 120	-71.323	-56.397	-22.909	1.00	43.38	C
ATOM	9860	CD2 PHE B 120	-70.655	-56.619	-24.120	1.00	43.41	C
ATOM	9862	C PHE B 120	-69.607	-58.832	-28.175	1.00	44.81	C
ATOM	9863	O PHE B 120	-69.930	-58.238	-29.205	1.00	44.65	O
ATOM	9865	N LYS B 121	-68.602	-59.705	-28.126	1.00	46.19	N
ATOM	9866	CA LYS B 121	-67.757	-60.004	-29.272	1.00	47.31	C
ATOM	9868	CB LYS B 121	-66.275	-59.928	-28.870	1.00	47.47	C
ATOM	9871	CG LYS B 121	-65.743	-58.495	-28.637	1.00	48.13	C
ATOM	9874	CD LYS B 121	-64.532	-58.439	-27.675	1.00	48.89	C
ATOM	9877	CE LYS B 121	-63.261	-59.094	-28.241	1.00	49.20	C
ATOM	9880	NZ LYS B 121	-62.541	-58.232	-29.218	1.00	49.04	N
ATOM	9884	C LYS B 121	-68.096	-61.400	-29.810	1.00	48.15	C
ATOM	9885	O LYS B 121	-68.199	-62.361	-29.043	1.00	48.36	O
ATOM	9887	N ASP B 122	-68.270	-61.510	-31.126	1.00	49.04	N
ATOM	9888	CA ASP B 122	-68.611	-62.788	-31.754	1.00	49.60	C
ATOM	9890	CB ASP B 122	-69.070	-62.596	-33.217	1.00	49.52	C
ATOM	9893	CG ASP B 122	-67.989	-62.015	-34.126	1.00	49.18	C
ATOM	9894	OD1 ASP B 122	-66.792	-62.306	-33.938	1.00	48.96	O
ATOM	9895	OD2 ASP B 122	-68.351	-61.268	-35.057	1.00	48.82	O
ATOM	9896	C ASP B 122	-67.455	-63.785	-31.651	1.00	50.31	C
ATOM	9897	O ASP B 122	-66.369	-63.441	-31.171	1.00	50.33	O
ATOM	9899	N GLN B 123	-67.705	-65.014	-32.098	1.00	51.05	N
ATOM	9900	CA GLN B 123	-66.716	-66.095	-32.057	1.00	51.61	C
ATOM	9902	CB GLN B 123	-67.263	-67.330	-32.785	1.00	51.82	C
ATOM	9905	CG GLN B 123	-68.483	-67.986	-32.117	1.00	52.32	C
ATOM	9908	CD GLN B 123	-68.117	-69.137	-31.184	1.00	52.64	C
ATOM	9909	OE1 GLN B 123	-67.146	-69.062	-30.432	1.00	53.02	O
ATOM	9910	NE2 GLN B 123	-68.904	-70.207	-31.230	1.00	52.04	N
ATOM	9913	C GLN B 123	-65.358	-65.694	-32.659	1.00	51.78	C
ATOM	9914	O GLN B 123	-64.309	-66.000	-32.090	1.00	51.67	O
ATOM	9916	N ASN B 124	-65.388	-65.004	-33.799	1.00	52.05	N
ATOM	9917	CA ASN B 124	-64.166	-64.547	-34.473	1.00	52.25	C
ATOM	9919	CB ASN B 124	-64.486	-64.042	-35.884	1.00	52.25	C
ATOM	9922	CG ASN B 124	-64.911	-65.158	-36.819	1.00	51.88	C
ATOM	9923	OD1 ASN B 124	-65.918	-65.825	-36.592	1.00	51.43	O
ATOM	9924	ND2 ASN B 124	-64.144	-65.364	-37.880	1.00	51.23	N
ATOM	9927	C ASN B 124	-63.382	-63.466	-33.716	1.00	52.43	C
ATOM	9928	O ASN B 124	-62.189	-63.287	-33.959	1.00	52.33	O
ATOM	9930	N GLY B 125	-64.051	-62.747	-32.815	1.00	52.66	N
ATOM	9931	CA GLY B 125	-63.396	-61.745	-31.968	1.00	52.68	C
ATOM	9934	C GLY B 125	-63.916	-60.329	-32.135	1.00	52.63	C
ATOM	9935	O GLY B 125	-63.539	-59.447	-31.367	1.00	52.57	O
ATOM	9937	N ASN B 126	-64.782	-60.117	-33.129	1.00	52.54	N
ATOM	9938	CA ASN B 126	-65.343	-58.793	-33.443	1.00	52.41	C
ATOM	9940	CB ASN B 126	-65.575	-58.671	-34.949	1.00	52.40	C
ATOM	9943	CG ASN B 126	-64.322	-58.951	-35.751	1.00	52.64	C
ATOM	9944	OD1 ASN B 126	-63.426	-59.665	-35.297	1.00	52.77	O
ATOM	9945	ND2 ASN B 126	-64.249	-58.390	-36.952	1.00	53.00	N
ATOM	9948	C ASN B 126	-66.656	-58.524	-32.712	1.00	52.10	C
ATOM	9949	O ASN B 126	-67.253	-59.432	-32.153	1.00	52.27	O
ATOM	9951	N PHE B 127	-67.111	-57.279	-32.724	1.00	51.61	N
ATOM	9952	CA PHE B 127	-68.362	-56.936	-32.055	1.00	51.23	C
ATOM	9954	CB PHE B 127	-68.506	-55.416	-31.905	1.00	51.21	C
ATOM	9957	CG PHE B 127	-67.702	-54.848	-30.770	1.00	50.58	C
ATOM	9958	CD1 PHE B 127	-66.513	-54.192	-31.003	1.00	50.15	C
ATOM	9960	CE1 PHE B 127	-65.777	-53.686	-29.948	1.00	50.15	C
ATOM	9962	CZ PHE B 127	-66.225	-53.839	-28.647	1.00	49.71	C

10

20

30

40

ATOM	9964	CE2 PHE B 127	-67.399 -54.496 -28.405	1.00 49.50	C
ATOM	9966	CD2 PHE B 127	-68.132 -54.999 -29.459	1.00 49.99	C
ATOM	9968	C PHE B 127	-69.537 -57.505 -32.821	1.00 50.99	C
ATOM	9969	O PHE B 127	-69.468 -57.641 -34.040	1.00 50.92	O
ATOM	9971	N LEU B 128	-70.609 -57.840 -32.106	1.00 50.83	N
ATOM	9972	CA LEU B 128	-71.799 -58.422 -32.731	1.00 50.76	C
ATOM	9974	CB LEU B 128	-72.780 -58.953 -31.669	1.00 50.80	C
ATOM	9977	CG LEU B 128	-72.341 -60.098 -30.734	1.00 50.91	C
ATOM	9979	CD1 LEU B 128	-73.483 -60.532 -29.813	1.00 50.61	C
ATOM	9983	CD2 LEU B 128	-71.818 -61.303 -31.497	1.00 50.79	C
ATOM	9987	C LEU B 128	-72.500 -57.407 -33.646	1.00 50.55	C
ATOM	9988	O LEU B 128	-73.105 -56.455 -33.171	1.00 50.34	O
ATOM	9990	N GLU B 129	-72.402 -57.628 -34.957	1.00 50.50	N
ATOM	9991	CA GLU B 129	-73.038 -56.783 -35.982	1.00 50.48	C
ATOM	9993	CB GLU B 129	-73.150 -57.551 -37.310	1.00 50.68	C
ATOM	9996	CG GLU B 129	-72.262 -57.024 -38.434	1.00 51.36	C
ATOM	9999	CD GLU B 129	-72.799 -55.745 -39.060	1.00 51.88	C
ATOM	10000	OE1 GLU B 129	-72.110 -54.707 -38.961	1.00 52.72	O
ATOM	10001	OF2 GLU B 129	-73.906 -55.773 -39.643	1.00 51.58	O
ATOM	10002	C GLU B 129	-74.428 -56.264 -35.629	1.00 50.25	C
ATOM	10003	O GLU B 129	-74.737 -55.110 -35.899	1.00 50.18	O
ATOM	10005	N ASN B 130	-75.263 -57.125 -35.047	1.00 50.06	N
ATOM	10006	CA ASN B 130	-76.678 -56.806 -34.785	1.00 49.71	C
ATOM	10008	CB ASN B 130	-77.477 -58.100 -34.550	1.00 49.69	C
ATOM	10011	CG ASN B 130	-77.053 -58.837 -33.291	1.00 49.39	C
ATOM	10012	OD1 ASN B 130	-76.357 -59.848 -33.361	1.00 48.74	O
ATOM	10013	ND2 ASN B 130	-77.468 -58.329 -32.134	1.00 48.99	N
ATOM	10016	C ASN B 130	-76.934 -55.800 -33.646	1.00 49.37	C
ATOM	10017	O ASN B 130	-78.083 -55.456 -33.366	1.00 49.29	O
ATOM	10019	N LEU B 131	-75.868 -55.336 -32.996	1.00 48.98	N
ATOM	10020	CA LEU B 131	-75.957 -54.279 -31.988	1.00 48.56	C
ATOM	10022	CB LEU B 131	-74.797 -54.392 -30.991	1.00 48.44	C
ATOM	10025	CG LEU B 131	-74.759 -55.671 -30.148	1.00 48.19	C
ATOM	10027	CD1 LEU B 131	-73.382 -55.852 -29.523	1.00 47.23	C
ATOM	10031	CD2 LEU B 131	-75.861 -55.670 -29.083	1.00 47.77	C
ATOM	10035	C LEU B 131	-75.968 -52.875 -32.604	1.00 48.29	C
ATOM	10036	O LEU B 131	-76.022 -51.895 -31.874	1.00 48.44	O
ATOM	10038	N LYS B 132	-75.927 -52.771 -33.934	1.00 47.95	N
ATOM	10039	CA LYS B 132	-76.020 -51.471 -34.621	1.00 47.64	C
ATOM	10041	CB LYS B 132	-75.548 -51.590 -36.080	1.00 47.63	C
ATOM	10044	CG LYS B 132	-76.595 -52.235 -36.998	1.00 48.19	C
ATOM	10047	CD LYS B 132	-76.111 -52.483 -38.429	1.00 48.16	C
ATOM	10050	CE LYS B 132	-77.239 -53.040 -39.290	1.00 47.23	C
ATOM	10053	NZ LYS B 132	-76.725 -53.936 -40.331	1.00 47.01	N
ATOM	10057	C LYS B 132	-77.449 -50.907 -34.597	1.00 47.13	C
ATOM	10058	O LYS B 132	-77.683 -49.772 -35.005	1.00 46.87	O
ATOM	10060	N GLU B 133	-78.403 -51.716 -34.149	1.00 46.77	N
ATOM	10061	CA GLU B 133	-79.806 -51.315 -34.107	1.00 46.49	C
ATOM	10063	CB GLU B 133	-80.691 -52.458 -34.622	1.00 46.56	C
ATOM	10066	CG GLU B 133	-80.732 -52.515 -36.155	1.00 47.01	C
ATOM	10069	CD GLU B 133	-80.737 -53.926 -36.715	1.00 47.40	C
ATOM	10070	OE1 GLU B 133	-81.500 -54.775 -36.206	1.00 47.97	O
ATOM	10071	OE2 GLU B 133	-79.983 -54.177 -37.679	1.00 47.22	O
ATOM	10072	C GLU B 133	-80.260 -50.830 -32.723	1.00 45.92	C
ATOM	10073	O GLU B 133	-81.369 -50.308 -32.600	1.00 46.14	O
ATOM	10075	N ASP B 134	-79.424 -51.002 -31.691	1.00 44.98	N
ATOM	10076	CA ASP B 134	-79.611 -50.277 -30.428	1.00 44.14	C
ATOM	10078	CB ASP B 134	-79.375 -51.162 -29.197	1.00 43.95	C
ATOM	10081	CG ASP B 134	-79.646 -50.419 -27.883	1.00 43.57	C
ATOM	10082	OD1 ASP B 134	-80.014 -49.230 -27.919	1.00 42.21	O

10

20

30

40

ATOM 10083	OD2 ASP B 134	-79.488 -51.011 -26.802	1.00 43.69	O
ATOM 10084	C ASP B 134	-78.662 -49.073 -30.426	1.00 43.47	C
ATOM 10085	O ASP B 134	-77.478 -49.196 -30.104	1.00 43.55	O
ATOM 10087	N ILE B 135	-79.198 -47.908 -30.776	1.00 42.47	N
ATOM 10088	CA ILE B 135	-78.375 -46.739 -31.033	1.00 41.65	C
ATOM 10090	CB ILE B 135	-79.080 -45.783 -32.012	1.00 41.45	C
ATOM 10092	CG1 ILE B 135	-78.877 -46.313 -33.434	1.00 41.74	C
ATOM 10095	CD1 ILE B 135	-79.174 -45.331 -34.540	1.00 42.77	C
ATOM 10099	CG2 ILE B 135	-78.533 -44.391 -31.905	1.00 41.68	C
ATOM 10103	C ILE B 135	-77.901 -46.059 -29.746	1.00 41.14	C
ATOM 10104	O ILE B 135	-76.752 -45.624 -29.676	1.00 41.11	O
ATOM 10106	N LYS B 136	-78.742 -45.998 -28.714	1.00 40.53	N
ATOM 10107	CA LYS B 136	-78.281 -45.480 -27.409	1.00 40.10	C
ATOM 10109	CB LYS B 136	-79.431 -45.361 -26.375	1.00 40.40	C
ATOM 10112	CG LYS B 136	-79.910 -46.697 -25.786	1.00 42.49	C
ATOM 10115	CD LYS B 136	-81.002 -46.574 -24.698	1.00 44.79	C
ATOM 10118	CE LYS B 136	-81.599 -47.994 -24.363	1.00 46.03	C
ATOM 10121	NZ LYS B 136	-82.231 -48.149 -22.994	1.00 46.23	N
ATOM 10125	C LYS B 136	-77.104 -46.327 -26.863	1.00 38.85	C
ATOM 10126	O LYS B 136	-76.246 -45.806 -26.143	1.00 38.91	O
ATOM 10128	N ALA B 137	-77.062 -47.617 -27.219	1.00 37.27	N
ATOM 10129	CA ALA B 137	-75.935 -48.486 -26.864	1.00 35.88	C
ATOM 10131	CB ALA B 137	-76.255 -49.952 -27.116	1.00 35.69	C
ATOM 10135	C ALA B 137	-74.708 -48.085 -27.645	1.00 34.63	C
ATOM 10136	O ALA B 137	-73.647 -47.894 -27.055	1.00 34.70	O
ATOM 10138	N ILE B 138	-74.845 -47.946 -28.965	1.00 33.12	N
ATOM 10139	CA ILE B 138	-73.693 -47.597 -29.805	1.00 31.97	C
ATOM 10141	CB ILE B 138	-74.020 -47.572 -31.296	1.00 31.50	C
ATOM 10143	CG1 ILE B 138	-74.433 -48.955 -31.774	1.00 31.28	C
ATOM 10146	CD1 ILE B 138	-73.460 -50.052 -31.417	1.00 30.86	C
ATOM 10150	CG2 ILE B 138	-72.819 -47.138 -32.073	1.00 30.61	C
ATOM 10154	C ILE B 138	-73.124 -46.245 -29.413	1.00 31.57	C
ATOM 10155	O ILE B 138	-71.909 -46.090 -29.305	1.00 31.77	O
ATOM 10157	N LEU B 139	-73.997 -45.268 -29.192	1.00 30.92	N
ATOM 10158	CA LEU B 139	-73.555 -43.962 -28.713	1.00 30.29	C
ATOM 10160	CB LEU B 139	-74.732 -43.000 -28.530	1.00 30.13	C
ATOM 10163	CG LEU B 139	-74.778 -41.890 -29.574	1.00 29.96	C
ATOM 10165	CD1 LEU B 139	-73.496 -41.060 -29.508	1.00 28.26	C
ATOM 10169	CD2 LEU B 139	-76.022 -41.019 -29.397	1.00 29.48	C
ATOM 10173	C LEU B 139	-72.835 -44.136 -27.397	1.00 29.95	C
ATOM 10174	O LEU B 139	-71.709 -43.687 -27.232	1.00 30.45	O
ATOM 10176	N SER B 140	-73.492 -44.807 -26.463	1.00 29.33	N
ATOM 10177	CA SER B 140	-72.916 -45.061 -25.150	1.00 28.84	C
ATOM 10179	CB SER B 140	-73.900 -45.878 -24.298	1.00 28.93	C
ATOM 10182	OG SER B 140	-73.527 -45.870 -22.930	1.00 30.33	O
ATOM 10184	C SER B 140	-71.555 -45.770 -25.243	1.00 27.78	C
ATOM 10185	O SER B 140	-70.637 -45.454 -24.489	1.00 27.46	O
ATOM 10187	N LEU B 141	-71.432 -46.719 -26.167	1.00 26.82	N
ATOM 10188	CA LEU B 141	-70.178 -47.433 -26.348	1.00 26.34	C
ATOM 10190	CB LEU B 141	-70.366 -48.658 -27.256	1.00 26.16	C
ATOM 10193	CG LEU B 141	-69.098 -49.472 -27.584	1.00 26.09	C
ATOM 10195	CD1 LEU B 141	-68.355 -49.960 -26.330	1.00 24.64	C
ATOM 10199	CD2 LEU B 141	-69.455 -50.643 -28.481	1.00 25.94	C
ATOM 10203	C LEU B 141	-69.124 -46.476 -26.914	1.00 25.89	C
ATOM 10204	O LEU B 141	-68.025 -46.346 -26.366	1.00 25.77	O
ATOM 10206	N TYR B 142	-69.471 -45.809 -28.008	1.00 25.41	N
ATOM 10207	CA TYR B 142	-68.609 -44.804 -28.610	1.00 25.03	C
ATOM 10209	CB TYR B 142	-69.399 -43.982 -29.617	1.00 24.80	C
ATOM 10212	CG TYR B 142	-68.736 -42.695 -30.043	1.00 24.47	C
ATOM 10213	CD1 TYR B 142	-67.761 -42.686 -31.029	1.00 24.18	C

10

20

30

40

ATOM 10215	CE1 TYR B 142	-67.166 -41.516 -31.438	1.00 24.70	C
ATOM 10217	CZ TYR B 142	-67.548 -40.315 -30.871	1.00 25.80	C
ATOM 10218	OH TYR B 142	-66.940 -39.129 -31.279	1.00 27.63	O
ATOM 10220	CE2 TYR B 142	-68.522 -40.299 -29.890	1.00 25.57	C
ATOM 10222	CD2 TYR B 142	-69.110 -41.485 -29.485	1.00 24.73	C
ATOM 10224	C TYR B 142	-68.095 -43.883 -27.537	1.00 25.17	C
ATOM 10225	O TYR B 142	-66.886 -43.732 -27.360	1.00 25.40	O
ATOM 10227	N GLU B 143	-69.038 -43.293 -26.807	1.00 25.12	N
ATOM 10228	CA GLU B 143	-68.744 -42.256 -25.828	1.00 25.10	C
ATOM 10230	CB GLU B 143	-70.046 -41.726 -25.226	1.00 25.33	C
ATOM 10233	CG GLU B 143	-70.006 -40.244 -24.849	1.00 27.57	C
ATOM 10236	CD GLU B 143	-70.321 -39.313 -26.023	1.00 30.43	C
ATOM 10237	OE1 GLU B 143	-69.343 -38.764 -26.583	1.00 32.89	O
ATOM 10238	OE2 GLU B 143	-71.526 -39.130 -26.377	1.00 30.86	O
ATOM 10239	C GLU B 143	-67.794 -42.746 -24.729	1.00 24.43	C
ATOM 10240	O GLU B 143	-67.026 -41.959 -24.179	1.00 24.06	O
ATOM 10242	N ALA B 144	-67.840 -44.050 -24.449	1.00 24.01	N
ATOM 10243	CA ALA B 144	-67.033 -44.681 -23.399	1.00 23.74	C
ATOM 10245	CB ALA B 144	-67.726 -45.943 -22.883	1.00 23.48	C
ATOM 10249	C ALA B 144	-65.631 -45.025 -23.864	1.00 23.57	C
ATOM 10250	O ALA B 144	-64.720 -45.171 -23.060	1.00 23.69	O
ATOM 10252	N SER B 145	-65.455 -45.168 -25.165	1.00 23.45	N
ATOM 10253	CA SER B 145	-64.168 -45.568 -25.701	1.00 23.44	C
ATOM 10255	CB SER B 145	-64.300 -45.856 -27.214	1.00 23.63	C
ATOM 10258	OG SER B 145	-64.822 -44.748 -27.952	1.00 24.24	O
ATOM 10260	C SER B 145	-63.065 -44.520 -25.416	1.00 23.24	C
ATOM 10261	O SER B 145	-61.877 -44.848 -25.288	1.00 23.25	O
ATOM 10263	N PHE B 146	-63.454 -43.257 -25.285	1.00 22.92	N
ATOM 10264	CA PHE B 146	-62.464 -42.189 -25.170	1.00 22.35	C
ATOM 10266	CB PHE B 146	-63.090 -40.837 -25.478	1.00 22.09	C
ATOM 10269	CG PHE B 146	-63.505 -40.717 -26.911	1.00 22.40	C
ATOM 10270	CD1 PHE B 146	-62.619 -40.229 -27.868	1.00 21.98	C
ATOM 10272	CE1 PHE B 146	-62.985 -40.156 -29.201	1.00 21.80	C
ATOM 10274	CZ PHE B 146	-64.241 -40.579 -29.594	1.00 21.91	C
ATOM 10276	CE2 PHE B 146	-65.123 -41.098 -28.649	1.00 22.29	C
ATOM 10278	CD2 PHE B 146	-64.751 -41.170 -27.323	1.00 22.34	C
ATOM 10280	C PHE B 146	-61.762 -42.208 -23.837	1.00 21.91	C
ATOM 10281	O PHE B 146	-60.669 -41.683 -23.733	1.00 22.30	O
ATOM 10283	N LEU B 147	-62.361 -42.864 -22.841	1.00 21.27	N
ATOM 10284	CA LEU B 147	-61.727 -43.050 -21.535	1.00 20.49	C
ATOM 10286	CB LEU B 147	-62.791 -43.333 -20.478	1.00 20.14	C
ATOM 10289	CG LEU B 147	-63.609 -42.109 -20.102	1.00 18.87	C
ATOM 10291	CD1 LEU B 147	-64.813 -42.020 -20.959	1.00 15.94	C
ATOM 10295	CD2 LEU B 147	-63.988 -42.189 -18.642	1.00 18.62	C
ATOM 10299	C LEU B 147	-60.678 -44.163 -21.498	1.00 20.41	C
ATOM 10300	O LEU B 147	-60.243 -44.552 -20.415	1.00 20.44	O
ATOM 10302	N ALA B 148	-60.268 -44.664 -22.662	1.00 20.28	N
ATOM 10303	CA ALA B 148	-59.330 -45.784 -22.745	1.00 20.33	C
ATOM 10305	CB ALA B 148	-59.188 -46.231 -24.194	1.00 20.15	C
ATOM 10309	C ALA B 148	-57.952 -45.462 -22.170	1.00 20.54	C
ATOM 10310	O ALA B 148	-57.435 -44.366 -22.341	1.00 20.23	O
ATOM 10312	N LEU B 149	-57.366 -46.435 -21.486	1.00 21.19	N
ATOM 10313	CA LEU B 149	-55.969 -46.354 -21.067	1.00 22.02	C
ATOM 10315	CB LEU B 149	-55.768 -47.073 -19.725	1.00 21.90	C
ATOM 10318	CG LEU B 149	-56.541 -46.496 -18.523	1.00 21.50	C
ATOM 10320	CD1 LEU B 149	-55.979 -47.006 -17.223	1.00 20.96	C
ATOM 10324	CD2 LEU B 149	-56.520 -44.974 -18.505	1.00 20.95	C
ATOM 10328	C LEU B 149	-55.054 -46.930 -22.159	1.00 22.84	C
ATOM 10329	O LEU B 149	-55.507 -47.678 -23.017	1.00 22.91	O
ATOM 10331	N GLU B 150	-53.781 -46.550 -22.163	1.00 23.93	N

10

20

30

40

ATOM	10332	CA	GLU B 150	-52.858	-47.071	-23.174	1.00	25.03	C
ATOM	10334	CB	GLU B 150	-51.472	-46.431	-23.012	1.00	25.41	C
ATOM	10337	CG	GLU B 150	-50.530	-46.608	-24.213	1.00	27.44	C
ATOM	10340	CD	GLU B 150	-49.132	-45.987	-23.992	1.00	30.04	C
ATOM	10341	OE1	GLU B 150	-48.925	-45.330	-22.943	1.00	31.41	O
ATOM	10342	OE2	GLU B 150	-48.242	-46.161	-24.867	1.00	30.34	O
ATOM	10343	C	GLU B 150	-52.787	-48.600	-23.024	1.00	25.36	C
ATOM	10344	O	GLU B 150	-52.613	-49.098	-21.911	1.00	25.58	O
ATOM	10346	N	GLY B 151	-52.968	-49.337	-24.122	1.00	25.79	N
ATOM	10347	CA	GLY B 151	-52.959	-50.816	-24.086	1.00	26.11	C
ATOM	10350	C	GLY B 151	-54.323	-51.522	-24.047	1.00	26.44	C
ATOM	10351	O	GLY B 151	-54.393	-52.747	-24.135	1.00	26.91	O
ATOM	10353	N	GLU B 152	-55.407	-50.768	-23.899	1.00	26.58	N
ATOM	10354	CA	GLU B 152	-56.757	-51.319	-23.971	1.00	26.57	C
ATOM	10356	CB	GLU B 152	-57.697	-50.531	-23.065	1.00	26.74	C
ATOM	10359	CG	GLU B 152	-57.291	-50.595	-21.596	1.00	27.63	C
ATOM	10362	CD	GLU B 152	-58.271	-49.893	-20.668	1.00	28.86	C
ATOM	10363	OE1	GLU B 152	-58.239	-50.192	-19.449	1.00	28.80	O
ATOM	10364	OE2	GLU B 152	-59.066	-49.044	-21.154	1.00	29.26	O
ATOM	10365	C	GLU B 152	-57.254	-51.303	-25.415	1.00	26.53	C
ATOM	10366	O	GLU B 152	-57.937	-50.381	-25.869	1.00	26.00	O
ATOM	10368	N	ASN B 153	-56.888	-52.354	-26.127	1.00	26.77	N
ATOM	10369	CA	ASN B 153	-57.189	-52.498	-27.545	1.00	27.05	C
ATOM	10371	CB	ASN B 153	-56.345	-53.640	-28.104	1.00	27.12	C
ATOM	10374	CG	ASN B 153	-56.770	-54.992	-27.549	1.00	27.81	C
ATOM	10375	OD1	ASN B 153	-56.540	-55.307	-26.379	1.00	27.65	O
ATOM	10376	ND2	ASN B 153	-57.426	-55.782	-28.382	1.00	29.43	N
ATOM	10379	C	ASN B 153	-58.659	-52.788	-27.873	1.00	27.09	C
ATOM	10380	O	ASN B 153	-59.053	-52.658	-29.029	1.00	27.11	O
ATOM	10382	N	ILE B 154	-59.448	-53.223	-26.884	1.00	27.17	N
ATOM	10383	CA	ILE B 154	-60.865	-53.544	-27.100	1.00	27.11	C
ATOM	10385	CB	ILE B 154	-61.454	-54.369	-25.956	1.00	26.99	C
ATOM	10387	CG1	ILE B 154	-60.811	-55.750	-25.907	1.00	27.16	C
ATOM	10390	CD1	ILE B 154	-61.309	-56.622	-24.746	1.00	27.41	C
ATOM	10394	CG2	ILE B 154	-62.953	-54.519	-26.124	1.00	26.65	C
ATOM	10398	C	ILE B 154	-61.704	-52.284	-27.229	1.00	27.43	C
ATOM	10399	O	ILE B 154	-62.718	-52.279	-27.939	1.00	27.39	O
ATOM	10401	N	LEU B 155	-61.296	-51.226	-26.522	1.00	27.76	N
ATOM	10402	CA	LEU B 155	-61.964	-49.918	-26.609	1.00	27.75	C
ATOM	10404	CB	LEU B 155	-61.578	-49.024	-25.430	1.00	27.31	C
ATOM	10407	CG	LEU B 155	-61.968	-49.544	-24.052	1.00	26.64	C
ATOM	10409	CD1	LEU B 155	-61.444	-48.631	-22.981	1.00	25.82	C
ATOM	10413	CD2	LEU B 155	-63.465	-49.674	-23.944	1.00	26.45	C
ATOM	10417	C	LEU B 155	-61.620	-49.226	-27.924	1.00	28.32	C
ATOM	10418	O	LEU B 155	-62.499	-48.672	-28.583	1.00	28.72	O
ATOM	10420	N	ASP B 156	-60.348	-49.264	-28.309	1.00	28.84	N
ATOM	10421	CA	ASP B 156	-59.934	-48.737	-29.601	1.00	29.43	C
ATOM	10423	CB	ASP B 156	-58.423	-48.928	-29.823	1.00	29.92	C
ATOM	10426	CG	ASP B 156	-57.566	-47.912	-29.045	1.00	31.35	C
ATOM	10427	OD1	ASP B 156	-57.803	-46.680	-29.162	1.00	33.23	O
ATOM	10428	OD2	ASP B 156	-56.640	-48.351	-28.324	1.00	33.08	O
ATOM	10429	C	ASP B 156	-60.719	-49.411	-30.717	1.00	29.36	C
ATOM	10430	O	ASP B 156	-61.075	-48.768	-31.697	1.00	29.33	O
ATOM	10432	N	GLU B 157	-60.981	-50.705	-30.558	1.00	29.63	N
ATOM	10433	CA	GLU B 157	-61.845	-51.457	-31.479	1.00	29.98	C
ATOM	10435	CB	GLU B 157	-61.729	-52.971	-31.234	1.00	30.30	C
ATOM	10438	CG	GLU B 157	-60.664	-53.647	-32.087	1.00	31.79	C
ATOM	10441	CD	GLU B 157	-60.075	-54.901	-31.439	1.00	33.87	C
ATOM	10442	OE1	GLU B 157	-60.793	-55.560	-30.640	1.00	35.07	O
ATOM	10443	OE2	GLU B 157	-58.894	-55.223	-31.743	1.00	33.70	O

10

20

30

40

ATOM	10444	C	GLU B 157	-63.304 -51.030 -31.349	1.00 29.53	C
ATOM	10445	O	GLU B 157	-63.999 -50.878 -32.351	1.00 29.53	O
ATOM	10447	N	ALA B 158	-63.758 -50.853 -30.112	1.00 29.11	N
ATOM	10448	CA	ALA B 158	-65.104 -50.370 -29.840	1.00 28.87	C
ATOM	10450	CB	ALA B 158	-65.307 -50.195 -28.351	1.00 28.82	C
ATOM	10454	C	ALA B 158	-65.383 -49.065 -30.567	1.00 28.73	C
ATOM	10455	O	ALA B 158	-66.485 -48.857 -31.065	1.00 28.80	O
ATOM	10457	N	LYS B 159	-64.385 -48.197 -30.642	1.00 28.65	N
ATOM	10458	CA	LYS B 159	-64.553 -46.910 -31.296	1.00 28.98	C
ATOM	10460	CB	LYS B 159	-63.439 -45.950 -30.857	1.00 29.16	C
ATOM	10463	CG	LYS B 159	-63.558 -44.536 -31.426	1.00 29.82	C
ATOM	10466	CD	LYS B 159	-62.812 -43.493 -30.592	1.00 30.96	C
ATOM	10469	CE	LYS B 159	-61.295 -43.610 -30.691	1.00 31.57	C
ATOM	10472	NZ	LYS B 159	-60.630 -42.426 -30.079	1.00 31.49	N
ATOM	10476	C	LYS B 159	-64.594 -47.041 -32.826	1.00 29.08	C
ATOM	10477	O	LYS B 159	-65.385 -46.372 -33.486	1.00 28.73	O
ATOM	10479	N	VAL B 160	-63.736 -47.891 -33.386	1.00 29.53	N
ATOM	10480	CA	VAL B 160	-63.686 -48.087 -34.836	1.00 29.89	C
ATOM	10482	CB	VAL B 160	-62.466 -48.971 -35.282	1.00 29.93	C
ATOM	10484	CG1	VAL B 160	-62.576 -49.375 -36.756	1.00 29.58	C
ATOM	10488	CG2	VAL B 160	-61.152 -48.244 -35.040	1.00 29.41	C
ATOM	10492	C	VAL B 160	-65.001 -48.723 -35.263	1.00 30.32	C
ATOM	10493	O	VAL B 160	-65.507 -48.459 -36.362	1.00 30.41	O
ATOM	10495	N	PHE B 161	-65.558 -49.540 -34.371	1.00 30.83	N
ATOM	10496	CA	PHE B 161	-66.854 -50.178 -34.599	1.00 31.34	C
ATOM	10498	CB	PHE B 161	-67.090 -51.321 -33.599	1.00 31.34	C
ATOM	10501	CG	PHE B 161	-68.492 -51.834 -33.603	1.00 31.09	C
ATOM	10502	CD1	PHE B 161	-68.940 -52.636 -34.633	1.00 31.61	C
ATOM	10504	CE1	PHE B 161	-70.249 -53.098 -34.649	1.00 31.48	C
ATOM	10506	CZ	PHE B 161	-71.114 -52.748 -33.628	1.00 30.76	C
ATOM	10508	CE2	PHE B 161	-70.677 -51.944 -32.606	1.00 30.19	C
ATOM	10510	CD2	PHE B 161	-69.378 -51.486 -32.597	1.00 30.70	C
ATOM	10512	C	PHE B 161	-67.992 -49.173 -34.504	1.00 31.65	C
ATOM	10513	O	PHE B 161	-68.785 -49.038 -35.432	1.00 31.62	O
ATOM	10515	N	ALA B 162	-68.068 -48.483 -33.373	1.00 32.26	N
ATOM	10516	CA	ALA B 162	-69.135 -47.519 -33.129	1.00 32.84	C
ATOM	10518	CB	ALA B 162	-68.948 -46.854 -31.778	1.00 32.66	C
ATOM	10522	C	ALA B 162	-69.224 -46.474 -34.245	1.00 33.40	C
ATOM	10523	O	ALA B 162	-70.229 -46.408 -34.937	1.00 33.45	O
ATOM	10525	N	ILE B 163	-68.164 -45.697 -34.444	1.00 34.38	N
ATOM	10526	CA	ILE B 163	-68.166 -44.610 -35.439	1.00 35.23	C
ATOM	10528	CB	ILE B 163	-66.734 -44.062 -35.733	1.00 35.18	C
ATOM	10530	CG1	ILE B 163	-66.092 -43.457 -34.488	1.00 35.21	C
ATOM	10533	CD1	ILE B 163	-64.620 -43.171 -34.663	1.00 35.96	C
ATOM	10537	CG2	ILE B 163	-66.778 -42.977 -36.799	1.00 34.72	C
ATOM	10541	C	ILE B 163	-68.778 -45.052 -36.766	1.00 36.18	C
ATOM	10542	O	ILE B 163	-69.588 -44.335 -37.360	1.00 35.87	O
ATOM	10544	N	SER B 164	-68.379 -46.240 -37.217	1.00 37.67	N
ATOM	10545	CA	SER B 164	-68.761 -46.752 -38.539	1.00 38.74	C
ATOM	10547	CB	SER B 164	-68.104 -48.117 -38.815	1.00 38.80	C
ATOM	10550	OG	SER B 164	-68.733 -49.158 -38.077	1.00 39.07	O
ATOM	10552	C	SER B 164	-70.277 -46.861 -38.699	1.00 39.51	C
ATOM	10553	O	SER B 164	-70.820 -46.494 -39.737	1.00 39.96	O
ATOM	10555	N	HIS B 165	-70.962 -47.363 -37.680	1.00 40.28	N
ATOM	10556	CA	HIS B 165	-72.410 -47.485 -37.767	1.00 41.07	C
ATOM	10558	CB	HIS B 165	-72.911 -48.686 -36.957	1.00 41.38	C
ATOM	10561	CG	HIS B 165	-72.571 -50.005 -37.587	1.00 42.65	C
ATOM	10562	ND1	HIS B 165	-71.647 -50.875 -37.046	1.00 43.54	N
ATOM	10564	CE1	HIS B 165	-71.535 -51.938 -37.825	1.00 43.54	C
ATOM	10566	NE2	HIS B 165	-72.346 -51.785 -38.858	1.00 43.25	N

10

20

30

40

ATOM 10568	CD2 HIS B 165	-73.001 -50.582 -38.737	1.00 43.31	C
ATOM 10570	C HIS B 165	-73.125 -46.193 -37.380	1.00 41.21	C
ATOM 10571	O HIS B 165	-74.257 -45.980 -37.805	1.00 41.53	O
ATOM 10573	N LEU B 166	-72.459 -45.326 -36.614	1.00 41.32	N
ATOM 10574	CA LEU B 166	-73.042 -44.039 -36.201	1.00 41.31	C
ATOM 10576	CB LEU B 166	-72.317 -43.460 -34.973	1.00 41.14	C
ATOM 10579	CG LEU B 166	-72.732 -43.975 -33.589	1.00 40.03	C
ATOM 10581	CD1 LEU B 166	-71.673 -43.634 -32.579	1.00 38.86	C
ATOM 10585	CD2 LEU B 166	-74.077 -43.421 -33.151	1.00 38.52	C
ATOM 10589	C LEU B 166	-73.045 -42.992 -37.313	1.00 41.80	C
ATOM 10590	O LEU B 166	-74.006 -42.230 -37.442	1.00 41.73	O
ATOM 10592	N LYS B 167	-71.982 -42.947 -38.116	1.00 42.47	N
ATOM 10593	CA LYS B 167	-71.847 -41.891 -39.137	1.00 43.00	C
ATOM 10595	CB LYS B 167	-70.416 -41.822 -39.702	1.00 43.12	C
ATOM 10598	CG LYS B 167	-69.937 -43.068 -40.450	1.00 44.12	C
ATOM 10601	CD LYS B 167	-69.138 -42.725 -41.736	1.00 45.36	C
ATOM 10604	CE LYS B 167	-67.898 -41.842 -41.483	1.00 45.65	C
ATOM 10607	NZ LYS B 167	-67.267 -41.400 -42.762	1.00 44.94	N
ATOM 10611	C LYS B 167	-72.873 -41.950 -40.283	1.00 42.99	C
ATOM 10612	O LYS B 167	-72.826 -41.124 -41.182	1.00 42.95	O
ATOM 10614	N GLU B 168	-73.791 -42.912 -40.244	1.00 43.23	N
ATOM 10615	CA GLU B 168	-74.928 -42.940 -41.167	1.00 43.44	C
ATOM 10617	CB GLU B 168	-74.652 -43.969 -42.272	1.00 43.58	C
ATOM 10620	CG GLU B 168	-73.918 -43.363 -43.501	1.00 44.36	C
ATOM 10623	CD GLU B 168	-72.618 -44.082 -43.895	1.00 44.53	C
ATOM 10624	OE1 GLU B 168	-71.853 -44.494 -42.992	1.00 44.71	O
ATOM 10625	OE2 GLU B 168	-72.351 -44.197 -45.115	1.00 43.31	O
ATOM 10626	C GLU B 168	-76.263 -43.214 -40.442	1.00 43.24	C
ATOM 10627	O GLU B 168	-76.932 -42.291 -39.942	1.00 42.54	O
ATOM 10629	N GLY B 175	-83.548 -42.037 -36.239	1.00 49.43	N
ATOM 10630	CA GLY B 175	-84.473 -41.266 -35.416	1.00 49.54	C
ATOM 10633	C GLY B 175	-84.709 -39.884 -36.001	1.00 49.76	C
ATOM 10634	O GLY B 175	-84.828 -39.741 -37.220	1.00 49.70	O
ATOM 10636	N LYS B 176	-84.766 -38.870 -35.131	1.00 49.95	N
ATOM 10637	CA LYS B 176	-85.014 -37.468 -35.534	1.00 50.05	C
ATOM 10639	CB LYS B 176	-86.522 -37.225 -35.730	1.00 50.27	C
ATOM 10642	CG LYS B 176	-87.301 -36.813 -34.460	1.00 51.33	C
ATOM 10645	CD LYS B 176	-88.553 -37.658 -34.202	1.00 52.21	C
ATOM 10648	CE LYS B 176	-88.841 -37.754 -32.695	1.00 52.36	C
ATOM 10651	NZ LYS B 176	-90.029 -38.607 -32.422	1.00 52.15	N
ATOM 10655	C LYS B 176	-84.427 -36.432 -34.554	1.00 49.75	C
ATOM 10656	O LYS B 176	-83.990 -35.370 -34.972	1.00 49.88	O
ATOM 10658	N GLU B 177	-84.473 -36.729 -33.254	1.00 49.46	N
ATOM 10659	CA GLU B 177	-83.769 -35.959 -32.221	1.00 48.92	C
ATOM 10661	CB GLU B 177	-84.628 -35.813 -30.946	1.00 49.03	C
ATOM 10664	CG GLU B 177	-84.196 -36.691 -29.732	1.00 49.60	C
ATOM 10667	CD GLU B 177	-85.278 -36.871 -28.662	1.00 50.10	C
ATOM 10668	OE1 GLU B 177	-84.998 -37.576 -27.670	1.00 49.78	O
ATOM 10669	OE2 GLU B 177	-86.401 -36.336 -28.808	1.00 50.78	O
ATOM 10670	C GLU B 177	-82.469 -36.703 -31.924	1.00 48.19	C
ATOM 10671	O GLU B 177	-81.421 -36.085 -31.721	1.00 48.68	O
ATOM 10673	N LEU B 178	-82.557 -38.037 -31.900	1.00 46.98	N
ATOM 10674	CA LEU B 178	-81.398 -38.924 -31.817	1.00 45.91	C
ATOM 10676	CB LEU B 178	-81.838 -40.387 -31.945	1.00 45.70	C
ATOM 10679	CG LEU B 178	-81.111 -41.408 -31.074	1.00 45.24	C
ATOM 10681	CD1 LEU B 178	-81.498 -41.225 -29.609	1.00 44.88	C
ATOM 10685	CD2 LEU B 178	-81.413 -42.826 -31.539	1.00 44.19	C
ATOM 10689	C LEU B 178	-80.423 -38.571 -32.934	1.00 45.27	C
ATOM 10690	O LEU B 178	-79.211 -38.624 -32.759	1.00 44.99	O
ATOM 10692	N ALA B 179	-80.970 -38.203 -34.088	1.00 44.75	N

10

20

30

40

ATOM	10693	CA	ALA B 179	-80.174	-37.661	-35.181	1.00	44.24	C
ATOM	10695	CB	ALA B 179	-81.088	-37.069	-36.231	1.00	44.30	C
ATOM	10699	C	ALA B 179	-79.192	-36.602	-34.683	1.00	43.65	C
ATOM	10700	O	ALA B 179	-78.028	-36.604	-35.061	1.00	43.56	O
ATOM	10702	N	GLU B 180	-79.675	-35.707	-33.827	1.00	43.01	N
ATOM	10703	CA	GLU B 180	-78.863	-34.610	-33.311	1.00	42.49	C
ATOM	10705	CB	GLU B 180	-79.749	-33.477	-32.789	1.00	42.85	C
ATOM	10708	CG	GLU B 180	-80.574	-32.800	-33.881	1.00	44.23	C
ATOM	10711	CD	GLU B 180	-80.991	-31.382	-33.519	1.00	45.80	C
ATOM	10712	OE1	GLU B 180	-80.098	-30.580	-33.156	1.00	46.69	O
ATOM	10713	OE2	GLU B 180	-82.203	-31.065	-33.610	1.00	46.71	O
ATOM	10714	C	GLU B 180	-77.944	-35.075	-32.210	1.00	41.39	C
ATOM	10715	O	GLU B 180	-76.843	-34.562	-32.071	1.00	41.27	O
ATOM	10717	N	GLN B 181	-78.404	-36.035	-31.419	1.00	40.20	N
ATOM	10718	CA	GLN B 181	-77.570	-36.632	-30.394	1.00	39.45	C
ATOM	10720	CB	GLN B 181	-78.280	-37.809	-29.736	1.00	39.88	C
ATOM	10723	CG	GLN B 181	-78.005	-37.959	-28.249	1.00	41.64	C
ATOM	10726	CD	GLN B 181	-78.873	-37.036	-27.404	1.00	44.00	C
ATOM	10727	OE1	GLN B 181	-80.109	-36.992	-27.581	1.00	45.65	O
ATOM	10728	NE2	GLN B 181	-78.235	-36.291	-26.474	1.00	43.41	N
ATOM	10731	C	GLN B 181	-76.270	-37.120	-31.003	1.00	38.28	C
ATOM	10732	O	GLN B 181	-75.203	-36.767	-30.523	1.00	38.27	O
ATOM	10734	N	VAL B 182	-76.358	-37.911	-32.072	1.00	37.05	N
ATOM	10735	CA	VAL B 182	-75.160	-38.515	-32.675	1.00	36.20	C
ATOM	10737	CB	VAL B 182	-75.486	-39.661	-33.681	1.00	36.11	C
ATOM	10739	CG1	VAL B 182	-76.493	-40.641	-33.080	1.00	36.13	C
ATOM	10743	CG2	VAL B 182	-75.977	-39.106	-35.004	1.00	36.06	C
ATOM	10747	C	VAL B 182	-74.238	-37.495	-33.364	1.00	35.44	C
ATOM	10748	O	VAL B 182	-73.012	-37.682	-33.375	1.00	35.19	O
ATOM	10750	N	SER B 183	-74.811	-36.432	-33.936	1.00	34.41	N
ATOM	10751	CA	SER B 183	-73.998	-35.416	-34.630	1.00	33.74	C
ATOM	10753	CB	SER B 183	-74.858	-34.438	-35.422	1.00	33.58	C
ATOM	10756	OG	SER B 183	-76.003	-35.085	-35.925	1.00	34.52	O
ATOM	10758	C	SER B 183	-73.184	-34.644	-33.625	1.00	32.88	C
ATOM	10759	O	SER B 183	-72.055	-34.251	-33.906	1.00	33.25	O
ATOM	10761	N	HIS B 184	-73.788	-34.427	-32.461	1.00	31.83	N
ATOM	10762	CA	HIS B 184	-73.150	-33.787	-31.326	1.00	30.98	C
ATOM	10764	CB	HIS B 184	-74.188	-33.627	-30.212	1.00	31.14	C
ATOM	10767	CG	HIS B 184	-73.710	-32.849	-29.030	1.00	31.91	C
ATOM	10768	ND1	HIS B 184	-73.326	-31.527	-29.114	1.00	33.18	N
ATOM	10770	CE1	HIS B 184	-72.960	-31.107	-27.914	1.00	33.10	C
ATOM	10772	NE2	HIS B 184	-73.106	-32.102	-27.056	1.00	31.85	N
ATOM	10774	CD2	HIS B 184	-73.583	-33.200	-27.727	1.00	31.86	C
ATOM	10776	C	HIS B 184	-71.968	-34.632	-30.865	1.00	30.13	C
ATOM	10777	O	HIS B 184	-70.863	-34.122	-30.709	1.00	29.95	O
ATOM	10779	N	ALA B 185	-72.194	-35.931	-30.683	1.00	29.27	N
ATOM	10780	CA	ALA B 185	-71.123	-36.856	-30.281	1.00	28.64	C
ATOM	10782	CB	ALA B 185	-71.689	-38.233	-29.986	1.00	28.44	C
ATOM	10786	C	ALA B 185	-70.017	-36.965	-31.330	1.00	28.08	C
ATOM	10787	O	ALA B 185	-68.839	-37.043	-30.992	1.00	28.26	O
ATOM	10789	N	LEU B 186	-70.394	-36.984	-32.602	1.00	27.40	N
ATOM	10790	CA	LEU B 186	-69.412	-37.101	-33.674	1.00	26.84	C
ATOM	10792	CB	LEU B 186	-70.088	-37.481	-35.000	1.00	26.75	C
ATOM	10795	CG	LEU B 186	-70.085	-38.983	-35.320	1.00	26.70	C
ATOM	10797	CD1	LEU B 186	-70.214	-39.868	-34.075	1.00	27.07	C
ATOM	10801	CD2	LEU B 186	-71.179	-39.306	-36.303	1.00	26.29	C
ATOM	10805	C	LEU B 186	-68.594	-35.822	-33.815	1.00	26.45	C
ATOM	10806	O	LEU B 186	-67.449	-35.875	-34.237	1.00	26.48	O
ATOM	10808	N	GLU B 187	-69.186	-34.685	-33.454	1.00	25.93	N
ATOM	10809	CA	GLU B 187	-68.479	-33.406	-33.403	1.00	25.57	C

10

20

30

40

ATOM 10811	CB	GLU B 187	-69.447	-32.310	-32.962	1.00	25.61	C
ATOM 10814	CG	GLU B 187	-69.035	-30.899	-33.325	1.00	26.29	C
ATOM 10817	CD	GLU B 187	-69.930	-29.857	-32.671	1.00	27.10	C
ATOM 10818	OE1	GLU B 187	-70.312	-30.057	-31.487	1.00	26.51	O
ATOM 10819	OE2	GLU B 187	-70.251	-28.846	-33.344	1.00	27.54	O
ATOM 10820	C	GLU B 187	-67.307	-33.490	-32.418	1.00	25.13	C
ATOM 10821	O	GLU B 187	-66.155	-33.165	-32.749	1.00	24.85	O
ATOM 10823	N	LEU B 188	-67.625	-33.938	-31.204	1.00	24.58	N
ATOM 10824	CA	LEU B 188	-66.644	-34.137	-30.148	1.00	24.06	C
ATOM 10826	CB	LEU B 188	-66.343	-32.817	-29.451	1.00	24.12	C
ATOM 10829	CG	LEU B 188	-65.042	-32.714	-28.670	1.00	23.61	C
ATOM 10831	CD1	LEU B 188	-63.895	-32.872	-29.629	1.00	23.12	C
ATOM 10835	CD2	LEU B 188	-64.976	-31.368	-27.964	1.00	23.18	C
ATOM 10839	C	LEU B 188	-67.248	-35.087	-29.140	1.00	23.70	C
ATOM 10840	O	LEU B 188	-68.392	-34.901	-28.743	1.00	23.68	O
ATOM 10842	N	PRO B 189	-66.493	-36.106	-28.713	1.00	23.34	N
ATOM 10843	CA	PRO B 189	-67.031	-36.983	-27.692	1.00	23.08	C
ATOM 10845	CB	PRO B 189	-66.018	-38.115	-27.638	1.00	22.96	C
ATOM 10848	CG	PRO B 189	-64.743	-37.452	-27.940	1.00	23.22	C
ATOM 10851	CD	PRO B 189	-65.059	-36.350	-28.929	1.00	23.54	C
ATOM 10854	C	PRO B 189	-67.053	-36.229	-26.387	1.00	22.86	C
ATOM 10855	O	PRO B 189	-66.284	-35.285	-26.215	1.00	23.03	O
ATOM 10856	N	LEU B 190	-67.912	-36.628	-25.465	1.00	22.56	N
ATOM 10857	CA	LEU B 190	-68.152	-35.773	-24.323	1.00	22.41	C
ATOM 10859	CB	LEU B 190	-69.567	-35.970	-23.766	1.00	23.04	C
ATOM 10862	CG	LEU B 190	-69.853	-37.136	-22.848	1.00	23.41	C
ATOM 10864	CD1	LEU B 190	-69.303	-36.733	-21.481	1.00	25.02	C
ATOM 10868	CD2	LEU B 190	-71.342	-37.411	-22.820	1.00	21.69	C
ATOM 10872	C	LEU B 190	-67.065	-35.899	-23.266	1.00	21.56	C
ATOM 10873	O	LEU B 190	-66.860	-34.976	-22.477	1.00	21.67	O
ATOM 10875	N	HIS B 191	-66.320	-36.998	-23.283	1.00	20.39	N
ATOM 10876	CA	HIS B 191	-65.089	-37.037	-22.490	1.00	19.40	C
ATOM 10878	CB	HIS B 191	-64.399	-38.393	-22.597	1.00	19.19	C
ATOM 10881	CG	HIS B 191	-63.222	-38.530	-21.689	1.00	19.32	C
ATOM 10882	ND1	HIS B 191	-63.347	-38.562	-20.317	1.00	20.95	N
ATOM 10884	CE1	HIS B 191	-62.145	-38.659	-19.771	1.00	21.15	C
ATOM 10886	NE2	HIS B 191	-61.245	-38.689	-20.741	1.00	19.36	N
ATOM 10888	CD2	HIS B 191	-61.893	-38.604	-21.948	1.00	19.49	C
ATOM 10890	C	HIS B 191	-64.094	-35.913	-22.841	1.00	18.62	C
ATOM 10891	O	HIS B 191	-63.150	-35.677	-22.085	1.00	18.59	O
ATOM 10893	N	ARG B 192	-64.307	-35.216	-23.957	1.00	17.72	N
ATOM 10894	CA	ARG B 192	-63.394	-34.150	-24.394	1.00	17.57	C
ATOM 10896	CB	ARG B 192	-62.838	-34.504	-25.773	1.00	17.81	C
ATOM 10899	CG	ARG B 192	-61.971	-35.736	-25.781	1.00	18.59	C
ATOM 10902	CD	ARG B 192	-61.484	-36.067	-27.181	1.00	20.10	C
ATOM 10905	NE	ARG B 192	-60.462	-37.116	-27.165	1.00	21.62	N
ATOM 10907	CZ	ARG B 192	-59.919	-37.648	-28.254	1.00	22.77	C
ATOM 10908	NH1	ARG B 192	-60.304	-37.248	-29.454	1.00	24.20	N
ATOM 10911	NH2	ARG B 192	-58.987	-38.581	-28.149	1.00	23.37	N
ATOM 10914	C	ARG B 192	-63.983	-32.726	-24.440	1.00	17.01	C
ATOM 10915	O	ARG B 192	-63.242	-31.739	-24.526	1.00	15.78	O
ATOM 10917	N	ARG B 193	-65.309	-32.634	-24.392	1.00	17.01	N
ATOM 10918	CA	ARG B 193	-66.015	-31.350	-24.453	1.00	16.99	C
ATOM 10920	CB	ARG B 193	-67.476	-31.582	-24.892	1.00	17.29	C
ATOM 10923	CG	ARG B 193	-68.192	-30.318	-25.377	1.00	18.42	C
ATOM 10926	CD	ARG B 193	-69.664	-30.559	-25.646	1.00	19.63	C
ATOM 10929	NE	ARG B 193	-69.912	-31.592	-26.648	1.00	21.16	N
ATOM 10931	CZ	ARG B 193	-69.868	-31.398	-27.971	1.00	23.56	C
ATOM 10932	NH1	ARG B 193	-69.575	-30.210	-28.496	1.00	23.37	N
ATOM 10935	NH2	ARG B 193	-70.112	-32.413	-28.789	1.00	25.37	N

10

20

30

40

ATOM	10938	C	ARG B 193	-65.974	-30.658	-23.087	1.00	16.46	C
ATOM	10939	O	ARG B 193	-66.040	-31.323	-22.034	1.00	16.47	O
ATOM	10941	N	THR B 194	-65.864	-29.335	-23.078	1.00	15.84	N
ATOM	10942	CA	THR B 194	-65.886	-28.629	-21.799	1.00	15.67	C
ATOM	10944	CB	THR B 194	-65.354	-27.199	-21.884	1.00	15.48	C
ATOM	10946	OG1	THR B 194	-66.077	-26.478	-22.882	1.00	15.55	O
ATOM	10948	CG2	THR B 194	-63.877	-27.189	-22.211	1.00	14.65	C
ATOM	10952	C	THR B 194	-67.310	-28.613	-21.270	1.00	15.79	C
ATOM	10953	O	THR B 194	-68.264	-28.652	-22.030	1.00	15.73	O
ATOM	10955	N	GLN B 195	-67.444	-28.557	-19.957	1.00	16.20	N
ATOM	10956	CA	GLN B 195	-68.737	-28.711	-19.328	1.00	16.84	C
ATOM	10958	CB	GLN B 195	-68.601	-28.781	-17.816	1.00	17.07	C
ATOM	10961	CG	GLN B 195	-69.921	-28.440	-17.153	1.00	18.86	C
ATOM	10964	CD	GLN B 195	-69.999	-28.875	-15.746	1.00	20.95	C
ATOM	10965	OE1	GLN B 195	-69.099	-29.511	-15.245	1.00	24.63	O
ATOM	10966	NE2	GLN B 195	-71.071	-28.529	-15.082	1.00	22.36	N
ATOM	10969	C	GLN B 195	-69.757	-27.623	-19.669	1.00	16.93	C
ATOM	10970	O	GLN B 195	-70.858	-27.931	-20.136	1.00	16.98	O
ATOM	10972	N	ARG B 196	-69.430	-26.366	-19.386	1.00	16.92	N
ATOM	10973	CA	ARG B 196	-70.358	-25.301	-19.685	1.00	17.06	C
ATOM	10975	CB	ARG B 196	-69.719	-23.932	-19.459	1.00	17.00	C
ATOM	10978	CG	ARG B 196	-70.095	-23.289	-18.120	1.00	17.09	C
ATOM	10981	CD	ARG B 196	-70.283	-24.320	-16.995	1.00	17.56	C
ATOM	10984	NE	ARG B 196	-71.452	-24.043	-16.146	1.00	17.64	N
ATOM	10986	CZ	ARG B 196	-72.289	-24.965	-15.664	1.00	17.93	C
ATOM	10987	NH1	ARG B 196	-72.136	-26.244	-15.966	1.00	17.72	N
ATOM	10990	NH2	ARG B 196	-73.305	-24.611	-14.878	1.00	18.27	N
ATOM	10993	C	ARG B 196	-70.881	-25.481	-21.098	1.00	17.42	C
ATOM	10994	O	ARG B 196	-72.079	-25.519	-21.317	1.00	17.66	O
ATOM	10996	N	LEU B 197	-69.984	-25.676	-22.044	1.00	18.04	N
ATOM	10997	CA	LEU B 197	-70.379	-25.925	-23.425	1.00	18.51	C
ATOM	10999	CB	LEU B 197	-69.133	-26.085	-24.289	1.00	18.52	C
ATOM	11002	CG	LEU B 197	-68.998	-25.185	-25.508	1.00	18.06	C
ATOM	11004	CD1	LEU B 197	-68.209	-23.932	-25.205	1.00	15.52	C
ATOM	11008	CD2	LEU B 197	-68.293	-26.002	-26.574	1.00	20.21	C
ATOM	11012	C	LEU B 197	-71.290	-27.163	-23.580	1.00	19.14	C
ATOM	11013	O	LEU B 197	-72.226	-27.150	-24.372	1.00	19.52	O
ATOM	11015	N	GLU B 198	-71.030	-28.235	-22.842	1.00	19.72	N
ATOM	11016	CA	GLU B 198	-71.918	-29.396	-22.909	1.00	20.43	C
ATOM	11018	CB	GLU B 198	-71.272	-30.631	-22.270	1.00	20.65	C
ATOM	11021	CG	GLU B 198	-72.176	-31.880	-22.172	1.00	22.51	C
ATOM	11024	CD	GLU B 198	-72.635	-32.460	-23.522	1.00	25.57	C
ATOM	11025	OE1	GLU B 198	-72.315	-31.896	-24.581	1.00	28.90	O
ATOM	11026	OE2	GLU B 198	-73.326	-33.506	-23.540	1.00	28.09	O
ATOM	11027	C	GLU B 198	-73.271	-29.101	-22.259	1.00	20.72	C
ATOM	11028	O	GLU B 198	-74.281	-29.693	-22.644	1.00	20.82	O
ATOM	11030	N	ALA B 199	-73.282	-28.199	-21.270	1.00	20.86	N
ATOM	11031	CA	ALA B 199	-74.508	-27.814	-20.565	1.00	20.66	C
ATOM	11033	CB	ALA B 199	-74.176	-27.013	-19.326	1.00	20.36	C
ATOM	11037	C	ALA B 199	-75.472	-27.033	-21.461	1.00	20.84	C
ATOM	11038	O	ALA B 199	-76.644	-27.404	-21.590	1.00	20.84	O
ATOM	11040	N	VAL B 200	-75.002	-25.961	-22.092	1.00	21.12	N
ATOM	11041	CA	VAL B 200	-75.903	-25.177	-22.942	1.00	21.60	C
ATOM	11043	CB	VAL B 200	-75.215	-24.042	-23.701	1.00	21.30	C
ATOM	11045	CG1	VAL B 200	-74.660	-23.055	-22.738	1.00	21.26	C
ATOM	11049	CG2	VAL B 200	-74.135	-24.575	-24.626	1.00	21.28	C
ATOM	11053	C	VAL B 200	-76.603	-26.077	-23.944	1.00	22.32	C
ATOM	11054	O	VAL B 200	-77.791	-25.908	-24.218	1.00	22.32	O
ATOM	11056	N	TRP B 201	-75.872	-27.047	-24.472	1.00	23.16	N
ATOM	11057	CA	TRP B 201	-76.441	-27.946	-25.454	1.00	24.02	C

10

20

30

40

ATOM 11059	CB	TRP B 201	-75.348 -28.718 -26.195	1.00 24.36	C	
ATOM 11062	CG	TRP B 201	-75.898 -29.510 -27.331	1.00 24.84	C	
ATOM 11063	CD1	TRP B 201	-76.060 -29.092 -28.613	1.00 25.41	C	
ATOM 11065	NE1	TRP B 201	-76.599 -30.094 -29.374	1.00 25.61	N	
ATOM 11067	CE2	TRP B 201	-76.807 -31.184 -28.579	1.00 25.34	C	
ATOM 11068	CD2	TRP B 201	-76.374 -30.847 -27.279	1.00 25.56	C	
ATOM 11069	CE3	TRP B 201	-76.466 -31.800 -26.264	1.00 27.13	C	
ATOM 11071	CZ3	TRP B 201	-76.989 -33.046 -26.574	1.00 28.66	C	
ATOM 11073	CH2	TRP B 201	-77.419 -33.347 -27.885	1.00 28.01	C	
ATOM 11075	CZ2	TRP B 201	-77.332 -32.425 -28.894	1.00 26.09	C	
ATOM 11077	C	TRP B 201	-77.411 -28.938 -24.833	1.00 24.22	C	
ATOM 11078	O	TRP B 201	-78.473 -29.172 -25.383	1.00 24.83	O	10
ATOM 11080	N	SER B 202	-77.034 -29.541 -23.715	1.00 24.39	N	
ATOM 11081	CA	SER B 202	-77.818 -30.626 -23.144	1.00 24.50	C	
ATOM 11083	CB	SER B 202	-76.968 -31.455 -22.184	1.00 24.42	C	
ATOM 11086	OG	SER B 202	-75.848 -32.021 -22.848	1.00 23.80	O	
ATOM 11088	C	SER B 202	-79.067 -30.099 -22.441	1.00 24.98	C	
ATOM 11089	O	SER B 202	-80.057 -30.816 -22.324	1.00 24.73	O	
ATOM 11091	N	ILE B 203	-79.032 -28.849 -21.982	1.00 25.60	N	
ATOM 11092	CA	ILE B 203	-80.219 -28.255 -21.372	1.00 25.98	C	
ATOM 11094	CB	ILE B 203	-79.908 -26.967 -20.591	1.00 25.85	C	
ATOM 11096	CG1	ILE B 203	-79.086 -27.326 -19.348	1.00 25.76	C	
ATOM 11099	CD1	ILE B 203	-78.779 -26.159 -18.431	1.00 26.28	C	
ATOM 11103	CG2	ILE B 203	-81.212 -26.253 -20.206	1.00 24.51	C	20
ATOM 11107	C	ILE B 203	-81.280 -28.016 -22.443	1.00 26.67	C	
ATOM 11108	O	ILE B 203	-82.428 -28.398 -22.260	1.00 26.96	O	
ATOM 11110	N	GLU B 204	-80.879 -27.412 -23.563	1.00 27.30	N	
ATOM 11111	CA	GLU B 204	-81.758 -27.205 -24.720	1.00 27.49	C	
ATOM 11113	CB	GLU B 204	-81.036 -26.384 -25.804	1.00 27.67	C	
ATOM 11116	CG	GLU B 204	-81.849 -26.077 -27.073	1.00 28.50	C	
ATOM 11119	CD	GLU B 204	-82.987 -25.072 -26.855	1.00 29.81	C	
ATOM 11120	OE1	GLU B 204	-83.158 -24.600 -25.711	1.00 31.40	O	
ATOM 11121	OE2	GLU B 204	-83.710 -24.750 -27.832	1.00 29.57	O	
ATOM 11122	C	GLU B 204	-82.201 -28.542 -25.287	1.00 27.52	C	
ATOM 11123	O	GLU B 204	-83.321 -28.667 -25.738	1.00 27.67	O	
ATOM 11125	N	ALA B 205	-81.326 -29.539 -25.266	1.00 27.74	N	
ATOM 11126	CA	ALA B 205	-81.684 -30.872 -25.728	1.00 28.09	C	30
ATOM 11128	CB	ALA B 205	-80.472 -31.789 -25.726	1.00 27.75	C	
ATOM 11132	C	ALA B 205	-82.771 -31.448 -24.839	1.00 28.81	C	
ATOM 11133	O	ALA B 205	-83.811 -31.877 -25.325	1.00 28.90	O	
ATOM 11135	N	TYR B 206	-82.517 -31.433 -23.531	1.00 29.72	N	
ATOM 11136	CA	TYR B 206	-83.408 -32.020 -22.527	1.00 30.30	C	
ATOM 11138	CB	TYR B 206	-82.760 -31.915 -21.149	1.00 30.24	C	
ATOM 11141	CG	TYR B 206	-83.276 -32.889 -20.127	1.00 29.79	C	
ATOM 11142	CD1	TYR B 206	-83.055 -34.245 -20.286	1.00 30.71	C	
ATOM 11144	CE1	TYR B 206	-83.498 -35.161 -19.360	1.00 30.78	C	
ATOM 11146	CZ	TYR B 206	-84.159 -34.731 -18.238	1.00 30.03	C	
ATOM 11147	OH	TYR B 206	-84.582 -35.684 -17.343	1.00 30.51	O	
ATOM 11149	CE2	TYR B 206	-84.394 -33.379 -18.042	1.00 29.42	C	
ATOM 11151	CD2	TYR B 206	-83.945 -32.463 -18.989	1.00 29.05	C	40
ATOM 11153	C	TYR B 206	-84.744 -31.308 -22.467	1.00 31.19	C	
ATOM 11154	O	TYR B 206	-85.790 -31.930 -22.311	1.00 31.44	O	
ATOM 11156	N	ARG B 207	-84.683 -29.988 -22.558	1.00 32.21	N	
ATOM 11157	CA	ARG B 207	-85.853 -29.128 -22.521	1.00 33.04	C	
ATOM 11159	CB	ARG B 207	-85.394 -27.700 -22.843	1.00 32.86	C	
ATOM 11162	CG	ARG B 207	-86.441 -26.637 -22.846	1.00 32.82	C	
ATOM 11165	CD	ARG B 207	-85.905 -25.360 -23.462	1.00 32.76	C	
ATOM 11168	NE	ARG B 207	-85.148 -24.561 -22.504	1.00 32.80	N	
ATOM 11170	CZ	ARG B 207	-85.676 -23.709 -21.628	1.00 33.40	C	
ATOM 11171	NH1	ARG B 207	-86.989 -23.526 -21.555	1.00 34.29	N	

ATOM	11174	NH2 ARG B 207	-84.884 -23.030 -20.808	1.00 33.89	N
ATOM	11177	C ARG B 207	-86.971 -29.606 -23.478	1.00 34.14	C
ATOM	11178	O ARG B 207	-88.144 -29.521 -23.128	1.00 34.34	O
ATOM	11180	N LYS B 208	-86.607 -30.137 -24.652	1.00 35.32	N
ATOM	11181	CA LYS B 208	-87.581 -30.535 -25.688	1.00 36.16	C
ATOM	11183	CB LYS B 208	-86.960 -30.468 -27.090	1.00 36.01	C
ATOM	11186	CG LYS B 208	-86.126 -29.234 -27.368	1.00 35.85	C
ATOM	11189	CD LYS B 208	-85.934 -29.023 -28.861	1.00 35.98	C
ATOM	11192	CE LYS B 208	-84.774 -28.086 -29.186	1.00 35.63	C
ATOM	11195	NZ LYS B 208	-83.566 -28.843 -29.596	1.00 35.17	N
ATOM	11199	C LYS B 208	-88.166 -31.937 -25.490	1.00 37.25	C
ATOM	11200	O LYS B 208	-89.212 -32.250 -26.054	1.00 37.50	O
ATOM	11202	N LYS B 209	-87.484 -32.788 -24.730	1.00 38.58	N
ATOM	11203	CA LYS B 209	-88.026 -34.106 -24.383	1.00 39.89	C
ATOM	11205	CB LYS B 209	-87.013 -34.923 -23.578	1.00 40.23	C
ATOM	11208	CG LYS B 209	-85.914 -35.604 -24.373	1.00 41.47	C
ATOM	11211	CD LYS B 209	-84.858 -36.178 -23.417	1.00 43.71	C
ATOM	11214	CE LYS B 209	-84.448 -37.612 -23.764	1.00 45.15	C
ATOM	11217	NZ LYS B 209	-85.390 -38.621 -23.163	1.00 45.73	N
ATOM	11221	C LYS B 209	-89.288 -33.950 -23.530	1.00 40.51	C
ATOM	11222	O LYS B 209	-89.230 -33.367 -22.441	1.00 40.84	O
ATOM	11224	N GLU B 210	-90.418 -34.477 -24.000	1.00 40.92	N
ATOM	11225	CA GLU B 210	-91.652 -34.386 -23.223	1.00 41.27	C
ATOM	11227	CB GLU B 210	-92.855 -34.935 -23.998	1.00 41.77	C
ATOM	11230	CG GLU B 210	-92.822 -36.446 -24.265	1.00 43.47	C
ATOM	11233	CD GLU B 210	-94.049 -36.922 -25.032	1.00 45.23	C
ATOM	11234	OE1 GLU B 210	-95.188 -36.590 -24.612	1.00 45.02	O
ATOM	11235	OE2 GLU B 210	-93.863 -37.629 -26.053	1.00 46.74	O
ATOM	11236	C GLU B 210	-91.494 -35.121 -21.895	1.00 40.71	C
ATOM	11237	O GLU B 210	-91.996 -34.667 -20.864	1.00 40.99	O
ATOM	11239	N ASP B 211	-90.773 -36.240 -21.924	1.00 39.76	N
ATOM	11240	CA ASP B 211	-90.533 -37.050 -20.721	1.00 38.96	C
ATOM	11242	CB ASP B 211	-90.151 -38.476 -21.123	1.00 39.10	C
ATOM	11245	CG ASP B 211	-89.101 -38.499 -22.212	1.00 40.26	C
ATOM	11246	OD1 ASP B 211	-89.327 -37.827 -23.254	1.00 41.25	O
ATOM	11247	OD2 ASP B 211	-88.055 -39.160 -22.020	1.00 41.66	O
ATOM	11248	C ASP B 211	-89.440 -36.468 -19.826	1.00 37.75	C
ATOM	11249	O ASP B 211	-89.009 -37.131 -18.892	1.00 37.62	O
ATOM	11251	N ALA B 212	-88.989 -35.245 -20.115	1.00 36.47	N
ATOM	11252	CA ALA B 212	-87.941 -34.587 -19.335	1.00 35.36	C
ATOM	11254	CB ALA B 212	-87.516 -33.294 -20.011	1.00 35.23	C
ATOM	11258	C ALA B 212	-88.423 -34.307 -17.920	1.00 34.40	C
ATOM	11259	O ALA B 212	-89.559 -33.870 -17.728	1.00 34.42	O
ATOM	11261	N ASN B 213	-87.565 -34.574 -16.937	1.00 33.24	N
ATOM	11262	CA ASN B 213	-87.890 -34.333 -15.533	1.00 32.67	C
ATOM	11264	CB ASN B 213	-86.840 -34.986 -14.623	1.00 32.58	C
ATOM	11267	CG ASN B 213	-87.204 -34.912 -13.152	1.00 32.67	C
ATOM	11268	OD1 ASN B 213	-87.891 -33.994 -12.722	1.00 32.62	O
ATOM	11269	ND2 ASN B 213	-86.734 -35.882 -12.371	1.00 33.18	N
ATOM	11272	C ASN B 213	-87.990 -32.825 -15.266	1.00 32.19	C
ATOM	11273	O ASN B 213	-87.010 -32.092 -15.376	1.00 32.38	O
ATOM	11275	N GLN B 214	-89.182 -32.356 -14.923	1.00 31.48	N
ATOM	11276	CA GLN B 214	-89.389 -30.924 -14.756	1.00 30.85	C
ATOM	11278	CB GLN B 214	-90.889 -30.581 -14.693	1.00 30.82	C
ATOM	11281	CG GLN B 214	-91.684 -30.869 -16.002	1.00 30.80	C
ATOM	11284	CD GLN B 214	-90.990 -30.378 -17.291	1.00 29.69	C
ATOM	11285	OE1 GLN B 214	-90.893 -29.174 -17.543	1.00 29.07	O
ATOM	11286	NE2 GLN B 214	-90.526 -31.321 -18.113	1.00 27.71	N
ATOM	11289	C GLN B 214	-88.638 -30.369 -13.543	1.00 30.37	C
ATOM	11290	O GLN B 214	-88.263 -29.200 -13.533	1.00 30.80	O

10

20

30

40

ATOM 11292	N	VAL B 215	-88.393 -31.200 -12.532	1.00 29.54	N
ATOM 11293	CA	VAL B 215	-87.566 -30.779 -11.395	1.00 28.56	C
ATOM 11295	CB	VAL B 215	-87.564 -31.818 -10.260	1.00 28.64	C
ATOM 11297	CG1	VAL B 215	-86.758 -31.299 -9.075	1.00 27.94	C
ATOM 11301	CG2	VAL B 215	-88.999 -32.167 -9.856	1.00 28.26	C
ATOM 11305	C	VAL B 215	-86.124 -30.545 -11.845	1.00 27.63	C
ATOM 11306	O	VAL B 215	-85.566 -29.472 -11.615	1.00 27.58	O
ATOM 11308	N	LEU B 216	-85.546 -31.548 -12.504	1.00 26.37	N
ATOM 11309	CA	LEU B 216	-84.143 -31.509 -12.930	1.00 25.47	C
ATOM 11311	CB	LEU B 216	-83.714 -32.866 -13.490	1.00 25.46	C
ATOM 11314	CG	LEU B 216	-82.274 -32.995 -13.979	1.00 24.97	C
ATOM 11316	CD1	LEU B 216	-81.289 -32.640 -12.883	1.00 24.62	C
ATOM 11320	CD2	LEU B 216	-82.042 -34.407 -14.472	1.00 24.55	C
ATOM 11324	C	LEU B 216	-83.861 -30.447 -13.972	1.00 24.68	C
ATOM 11325	O	LEU B 216	-82.819 -29.820 -13.929	1.00 24.91	O
ATOM 11327	N	LEU B 217	-84.776 -30.269 -14.916	1.00 23.79	N
ATOM 11328	CA	LEU B 217	-84.625 -29.260 -15.960	1.00 23.13	C
ATOM 11330	CB	LEU B 217	-85.765 -29.384 -16.972	1.00 23.36	C
ATOM 11333	CG	LEU B 217	-85.808 -28.374 -18.123	1.00 23.18	C
ATOM 11335	CD1	LEU B 217	-84.462 -28.268 -18.796	1.00 22.69	C
ATOM 11339	CD2	LEU B 217	-86.861 -28.786 -19.126	1.00 23.38	C
ATOM 11343	C	LEU B 217	-84.631 -27.853 -15.383	1.00 22.51	C
ATOM 11344	O	LEU B 217	-83.903 -26.973 -15.855	1.00 22.08	O
ATOM 11346	N	GLU B 218	-85.481 -27.647 -14.375	1.00 21.84	N
ATOM 11347	CA	GLU B 218	-85.619 -26.339 -13.725	1.00 21.26	C
ATOM 11349	CB	GLU B 218	-86.813 -26.341 -12.768	1.00 21.27	C
ATOM 11352	CG	GLU B 218	-87.206 -24.956 -12.246	1.00 21.35	C
ATOM 11355	CD	GLU B 218	-88.501 -24.964 -11.441	1.00 20.89	C
ATOM 11356	OE1	GLU B 218	-89.097 -26.052 -11.263	1.00 20.47	O
ATOM 11357	OE2	GLU B 218	-88.915 -23.874 -10.986	1.00 20.15	O
ATOM 11358	C	GLU B 218	-84.348 -26.001 -12.969	1.00 20.58	C
ATOM 11359	O	GLU B 218	-83.877 -24.865 -12.982	1.00 20.31	O
ATOM 11361	N	LEU B 219	-83.802 -27.015 -12.312	1.00 19.87	N
ATOM 11362	CA	LEU B 219	-82.559 -26.885 -11.592	1.00 19.12	C
ATOM 11364	CB	LEU B 219	-82.310 -28.132 -10.746	1.00 18.58	C
ATOM 11367	CG	LEU B 219	-81.159 -28.054 -9.762	1.00 17.07	C
ATOM 11369	CD1	LEU B 219	-81.321 -26.847 -8.872	1.00 16.10	C
ATOM 11373	CD2	LEU B 219	-81.107 -29.311 -8.954	1.00 15.22	C
ATOM 11377	C	LEU B 219	-81.443 -26.675 -12.599	1.00 19.16	C
ATOM 11378	O	LEU B 219	-80.684 -25.721 -12.478	1.00 19.42	O
ATOM 11380	N	ALA B 220	-81.368 -27.546 -13.606	1.00 19.04	N
ATOM 11381	CA	ALA B 220	-80.356 -27.431 -14.669	1.00 19.04	C
ATOM 11383	CB	ALA B 220	-80.648 -28.398 -15.817	1.00 18.64	C
ATOM 11387	C	ALA B 220	-80.257 -26.004 -15.196	1.00 19.06	C
ATOM 11388	O	ALA B 220	-79.159 -25.472 -15.321	1.00 19.08	O
ATOM 11390	N	ILE B 221	-81.410 -25.393 -15.475	1.00 19.19	N
ATOM 11391	CA	ILE B 221	-81.473 -24.016 -15.963	1.00 19.22	C
ATOM 11393	CB	ILE B 221	-82.898 -23.638 -16.423	1.00 19.03	C
ATOM 11395	CG1	ILE B 221	-83.229 -24.323 -17.755	1.00 18.52	C
ATOM 11398	CD1	ILE B 221	-84.687 -24.645 -17.928	1.00 17.52	C
ATOM 11402	CG2	ILE B 221	-83.024 -22.121 -16.564	1.00 18.03	C
ATOM 11406	C	ILE B 221	-81.030 -23.013 -14.906	1.00 19.62	C
ATOM 11407	O	ILE B 221	-80.137 -22.190 -15.136	1.00 19.53	O
ATOM 11409	N	LEU B 222	-81.666 -23.096 -13.745	1.00 20.27	N
ATOM 11410	CA	LEU B 222	-81.412 -22.161 -12.654	1.00 20.63	C
ATOM 11412	CB	LEU B 222	-82.203 -22.561 -11.412	1.00 20.50	C
ATOM 11415	CG	LEU B 222	-82.195 -21.523 -10.296	1.00 20.76	C
ATOM 11417	CD1	LEU B 222	-83.439 -21.675 -9.431	1.00 21.02	C
ATOM 11421	CD2	LEU B 222	-80.924 -21.625 -9.453	1.00 20.21	C
ATOM 11425	C	LEU B 222	-79.925 -22.089 -12.341	1.00 20.98	C

10

20

30

40

ATOM	11426	O	LEU B 222	-79.337 -21.011 -12.381	1.00 21.40	O
ATOM	11428	N	ASP B 223	-79.319 -23.240 -12.064	1.00 21.24	N
ATOM	11429	CA	ASP B 223	-77.907 -23.298 -11.709	1.00 21.48	C
ATOM	11431	CB	ASP B 223	-77.509 -24.724 -11.314	1.00 21.66	C
ATOM	11434	CG	ASP B 223	-76.168 -24.792 -10.589	1.00 22.70	C
ATOM	11435	OD1	ASP B 223	-75.095 -24.775 -11.244	1.00 24.25	O
ATOM	11436	OD2	ASP B 223	-76.190 -24.893 -9.349	1.00 24.85	O
ATOM	11437	C	ASP B 223	-77.017 -22.768 -12.835	1.00 21.64	C
ATOM	11438	O	ASP B 223	-76.035 -22.104 -12.548	1.00 21.66	O
ATOM	11440	N	TYR B 224	-77.361 -23.023 -14.100	1.00 22.07	N
ATOM	11441	CA	TYR B 224	-76.517 -22.561 -15.218	1.00 22.47	C
ATOM	11443	CB	TYR B 224	-76.980 -23.111 -16.589	1.00 22.35	C
ATOM	11446	CG	TYR B 224	-76.032 -22.733 -17.724	1.00 22.25	C
ATOM	11447	CD1	TYR B 224	-75.002 -23.576 -18.116	1.00 21.46	C
ATOM	11449	CE1	TYR B 224	-74.126 -23.216 -19.135	1.00 21.43	C
ATOM	11451	CZ	TYR B 224	-74.260 -21.991 -19.761	1.00 21.62	C
ATOM	11452	OH	TYR B 224	-73.387 -21.618 -20.760	1.00 20.46	O
ATOM	11454	CE2	TYR B 224	-75.270 -21.132 -19.387	1.00 22.04	C
ATOM	11456	CD2	TYR B 224	-76.144 -21.500 -18.373	1.00 22.73	C
ATOM	11458	C	TYR B 224	-76.414 -21.023 -15.262	1.00 23.06	C
ATOM	11459	O	TYR B 224	-75.323 -20.467 -15.507	1.00 22.89	O
ATOM	11461	N	ASN B 225	-77.543 -20.350 -15.027	1.00 23.66	N
ATOM	11462	CA	ASN B 225	-77.593 -18.884 -15.072	1.00 24.16	C
ATOM	11464	CB	ASN B 225	-79.040 -18.367 -15.107	1.00 24.12	C
ATOM	11467	CG	ASN B 225	-79.778 -18.761 -16.365	1.00 23.89	C
ATOM	11468	OD1	ASN B 225	-79.182 -18.877 -17.437	1.00 24.33	O
ATOM	11469	ND2	ASN B 225	-81.088 -18.965 -16.244	1.00 22.05	N
ATOM	11472	C	ASN B 225	-76.880 -18.265 -13.881	1.00 24.73	C
ATOM	11473	O	ASN B 225	-76.195 -17.247 -14.027	1.00 25.09	O
ATOM	11475	N	MET B 226	-77.067 -18.864 -12.703	1.00 25.15	N
ATOM	11476	CA	MET B 226	-76.423 -18.390 -11.479	1.00 25.53	C
ATOM	11478	CB	MET B 226	-76.806 -19.278 -10.282	1.00 26.11	C
ATOM	11481	CG	MET B 226	-75.905 -19.169 -9.023	1.00 27.59	C
ATOM	11484	SD	MET B 226	-75.676 -20.788 -8.214	1.00 30.67	S
ATOM	11485	CE	MET B 226	-77.308 -21.005 -7.476	1.00 29.78	C
ATOM	11489	C	MET B 226	-74.920 -18.380 -11.692	1.00 25.16	C
ATOM	11490	O	MET B 226	-74.258 -17.387 -11.391	1.00 25.10	O
ATOM	11492	N	ILE B 227	-74.388 -19.473 -12.239	1.00 24.88	N
ATOM	11493	CA	ILE B 227	-72.944 -19.564 -12.501	1.00 24.70	C
ATOM	11495	CB	ILE B 227	-72.476 -20.994 -12.882	1.00 24.45	C
ATOM	11497	CG1	ILE B 227	-72.656 -21.947 -11.695	1.00 23.80	C
ATOM	11500	CD1	ILE B 227	-72.094 -23.332 -11.885	1.00 21.97	C
ATOM	11504	CG2	ILE B 227	-71.030 -20.969 -13.266	1.00 24.90	C
ATOM	11508	C	ILE B 227	-72.529 -18.550 -13.566	1.00 24.45	C
ATOM	11509	O	ILE B 227	-71.578 -17.810 -13.373	1.00 24.42	O
ATOM	11511	N	GLN B 228	-73.264 -18.484 -14.668	1.00 24.31	N
ATOM	11512	CA	GLN B 228	-73.038 -17.414 -15.639	1.00 24.19	C
ATOM	11514	CB	GLN B 228	-74.143 -17.363 -16.688	1.00 24.02	C
ATOM	11517	CG	GLN B 228	-73.788 -16.488 -17.864	1.00 23.42	C
ATOM	11520	CD	GLN B 228	-74.807 -16.567 -18.983	1.00 23.70	C
ATOM	11521	OE1	GLN B 228	-75.790 -15.813 -19.015	1.00 24.07	O
ATOM	11522	NE2	GLN B 228	-74.564 -17.465 -19.927	1.00 23.49	N
ATOM	11525	C	GLN B 228	-72.913 -16.037 -14.987	1.00 24.37	C
ATOM	11526	O	GLN B 228	-72.145 -15.210 -15.470	1.00 24.45	O
ATOM	11528	N	SER B 229	-73.653 -15.776 -13.909	1.00 24.45	N
ATOM	11529	CA	SER B 229	-73.578 -14.459 -13.264	1.00 24.76	C
ATOM	11531	CB	SER B 229	-74.815 -14.163 -12.397	1.00 24.84	C
ATOM	11534	OG	SER B 229	-74.711 -14.718 -11.096	1.00 25.81	O
ATOM	11536	C	SER B 229	-72.270 -14.279 -12.469	1.00 24.64	C
ATOM	11537	O	SER B 229	-71.726 -13.172 -12.408	1.00 24.95	O

10

20

30

40

ATOM	11539	N VAL B 230	-71.751 -15.350 -11.878	1.00 24.20	N
ATOM	11540	CA VAL B 230	-70.415 -15.277 -11.299	1.00 23.99	C
ATOM	11542	CB VAL B 230	-70.006 -16.581 -10.574	1.00 23.92	C
ATOM	11544	CG1 VAL B 230	-68.546 -16.510 -10.105	1.00 23.71	C
ATOM	11548	CG2 VAL B 230	-70.923 -16.853 -9.409	1.00 23.52	C
ATOM	11552	C VAL B 230	-69.386 -14.966 -12.400	1.00 24.12	C
ATOM	11553	O VAL B 230	-68.397 -14.291 -12.136	1.00 24.01	O
ATOM	11555	N TYR B 231	-69.612 -15.461 -13.621	1.00 24.30	N
ATOM	11556	CA TYR B 231	-68.672 -15.235 -14.728	1.00 24.53	C
ATOM	11558	CB TYR B 231	-68.997 -16.104 -15.946	1.00 24.08	C
ATOM	11561	CG TYR B 231	-68.892 -17.605 -15.754	1.00 23.29	C
ATOM	11562	CD1 TYR B 231	-68.173 -18.168 -14.706	1.00 23.08	C
ATOM	11564	CE1 TYR B 231	-68.073 -19.547 -14.565	1.00 22.01	C
ATOM	11566	CZ TYR B 231	-68.685 -20.369 -15.479	1.00 21.16	C
ATOM	11567	OH TYR B 231	-68.607 -21.746 -15.353	1.00 20.18	O
ATOM	11569	CE2 TYR B 231	-69.387 -19.825 -16.523	1.00 21.64	C
ATOM	11571	CD2 TYR B 231	-69.476 -18.464 -16.662	1.00 22.15	C
ATOM	11573	C TYR B 231	-68.658 -13.772 -15.166	1.00 25.37	C
ATOM	11574	O TYR B 231	-67.602 -13.221 -15.528	1.00 25.25	O
ATOM	11576	N GLN B 232	-69.832 -13.148 -15.129	1.00 26.11	N
ATOM	11577	CA GLN B 232	-69.978 -11.797 -15.622	1.00 26.68	C
ATOM	11579	CB GLN B 232	-71.430 -11.541 -15.995	1.00 26.45	C
ATOM	11582	CG GLN B 232	-71.883 -12.385 -17.176	1.00 25.67	C
ATOM	11585	CD GLN B 232	-73.388 -12.394 -17.381	1.00 24.91	C
ATOM	11586	OE1 GLN B 232	-74.140 -11.761 -16.637	1.00 24.81	O
ATOM	11587	NE2 GLN B 232	-73.834 -13.113 -18.407	1.00 23.39	N
ATOM	11590	C GLN B 232	-69.445 -10.802 -14.593	1.00 27.90	C
ATOM	11591	O GLN B 232	-68.909 -9.752 -14.958	1.00 27.96	O
ATOM	11593	N ARG B 233	-69.572 -11.145 -13.312	1.00 29.35	N
ATOM	11594	CA ARG B 233	-68.908 -10.396 -12.241	1.00 30.59	C
ATOM	11596	CB ARG B 233	-69.490 -10.775 -10.867	1.00 30.99	C
ATOM	11599	CG ARG B 233	-68.824 -10.114 -9.661	1.00 32.72	C
ATOM	11602	CD ARG B 233	-69.695 -10.210 -8.391	1.00 35.70	C
ATOM	11605	NE ARG B 233	-70.162 -11.578 -8.086	1.00 38.29	N
ATOM	11607	CZ ARG B 233	-71.403 -12.053 -8.276	1.00 39.65	C
ATOM	11608	NH1 ARG B 233	-72.367 -11.287 -8.787	1.00 40.23	N
ATOM	11611	NH2 ARG B 233	-71.687 -13.320 -7.949	1.00 39.61	N
ATOM	11614	C ARG B 233	-67.390 -10.632 -12.303	1.00 31.10	C
ATOM	11615	O ARG B 233	-66.615 -9.693 -12.181	1.00 31.19	O
ATOM	11617	N ASP B 234	-66.954 -11.868 -12.517	1.00 31.91	N
ATOM	11618	CA ASP B 234	-65.530 -12.102 -12.750	1.00 32.63	C
ATOM	11620	CB ASP B 234	-65.220 -13.566 -13.090	1.00 32.53	C
ATOM	11623	CG ASP B 234	-65.336 -14.493 -11.894	1.00 32.90	C
ATOM	11624	OD1 ASP B 234	-65.477 -14.028 -10.746	1.00 33.06	O
ATOM	11625	OD2 ASP B 234	-65.293 -15.713 -12.107	1.00 34.22	O
ATOM	11626	C ASP B 234	-65.058 -11.206 -13.886	1.00 33.10	C
ATOM	11627	O ASP B 234	-64.097 -10.458 -13.723	1.00 33.55	O
ATOM	11629	N LEU B 235	-65.753 -11.256 -15.017	1.00 33.49	N
ATOM	11630	CA LEU B 235	-65.311 -10.550 -16.216	1.00 34.06	C
ATOM	11632	CB LEU B 235	-66.139 -10.996 -17.422	1.00 33.80	C
ATOM	11635	CG LEU B 235	-65.769 -10.403 -18.775	1.00 32.13	C
ATOM	11637	CD1 LEU B 235	-64.303 -10.679 -19.050	1.00 30.94	C
ATOM	11641	CD2 LEU B 235	-66.670 -10.959 -19.870	1.00 29.93	C
ATOM	11645	C LEU B 235	-65.345 -9.023 -16.103	1.00 35.40	C
ATOM	11646	O LEU B 235	-64.500 -8.352 -16.682	1.00 35.61	O
ATOM	11648	N ARG B 236	-66.327 -8.473 -15.386	1.00 36.92	N
ATOM	11649	CA ARG B 236	-66.380 -7.019 -15.137	1.00 38.06	C
ATOM	11651	CB ARG B 236	-67.650 -6.607 -14.367	1.00 38.43	C
ATOM	11654	CG ARG B 236	-68.882 -6.321 -15.230	1.00 39.58	C
ATOM	11657	CD ARG B 236	-69.958 -5.520 -14.459	1.00 40.93	C

10

20

30

40

ATOM	11660	NE ARG B 236	-70.383	-6.149	-13.199	1.00	41.74	N
ATOM	11662	CZ ARG B 236	-71.208	-7.195	-13.095	1.00	42.20	C
ATOM	11663	NH1 ARG B 236	-71.719	-7.784	-14.175	1.00	41.61	N
ATOM	11666	NH2 ARG B 236	-71.517	-7.672	-11.892	1.00	42.99	N
ATOM	11669	C ARG B 236	-65.170	-6.550	-14.343	1.00	38.57	C
ATOM	11670	O ARG B 236	-64.593	-5.524	-14.665	1.00	38.61	O
ATOM	11672	N GLU B 237	-64.822	-7.292	-13.291	1.00	39.42	N
ATOM	11673	CA GLU B 237	-63.625	-7.017	-12.480	1.00	40.18	C
ATOM	11675	CB GLU B 237	-63.471	-8.033	-11.317	1.00	40.67	C
ATOM	11678	CG GLU B 237	-64.336	-7.750	-10.057	1.00	42.61	C
ATOM	11681	CD GLU B 237	-64.258	-8.858	-8.961	1.00	45.07	C
ATOM	11682	OE1 GLU B 237	-64.051	-10.066	-9.282	1.00	46.74	O
ATOM	11683	OE2 GLU B 237	-64.436	-8.511	-7.764	1.00	45.87	O
ATOM	11684	C GLU B 237	-62.352	-7.024	-13.344	1.00	39.93	C
ATOM	11685	O GLU B 237	-61.593	-6.050	-13.332	1.00	39.96	O
ATOM	11687	N THR B 238	-62.123	-8.104	-14.095	1.00	39.56	N
ATOM	11688	CA THR B 238	-60.900	-8.200	-14.895	1.00	39.42	C
ATOM	11690	CB THR B 238	-60.492	-9.666	-15.268	1.00	39.39	C
ATOM	11692	OG1 THR B 238	-61.222	-10.123	-16.413	1.00	39.37	O
ATOM	11694	CG2 THR B 238	-60.683	-10.612	-14.095	1.00	38.73	C
ATOM	11698	C THR B 238	-60.961	-7.326	-16.156	1.00	39.48	C
ATOM	11699	O THR B 238	-59.930	-7.062	-16.761	1.00	39.48	O
ATOM	11701	N SER B 239	-62.149	-6.871	-16.549	1.00	39.62	N
ATOM	11702	CA SER B 239	-62.264	-5.882	-17.631	1.00	39.63	C
ATOM	11704	CB SER B 239	-63.689	-5.810	-18.172	1.00	39.56	C
ATOM	11707	OG SER B 239	-63.945	-6.917	-19.010	1.00	38.96	O
ATOM	11709	C SER B 239	-61.796	-4.496	-17.181	1.00	39.99	C
ATOM	11710	O SER B 239	-61.108	-3.807	-17.933	1.00	40.10	O
ATOM	11712	N ARG B 240	-62.168	-4.088	-15.965	1.00	40.35	N
ATOM	11713	CA ARG B 240	-61.624	-2.864	-15.363	1.00	40.68	C
ATOM	11715	CB ARG B 240	-62.025	-2.712	-13.881	1.00	41.26	C
ATOM	11718	CG ARG B 240	-63.231	-1.782	-13.621	1.00	43.86	C
ATOM	11721	CD ARG B 240	-63.334	-1.375	-12.130	1.00	47.07	C
ATOM	11724	NE ARG B 240	-63.365	-2.537	-11.222	1.00	50.14	N
ATOM	11726	CZ ARG B 240	-64.462	-3.077	-10.671	1.00	52.32	C
ATOM	11727	NH1 ARG B 240	-64.342	-4.141	-9.875	1.00	53.16	N
ATOM	11730	NH2 ARG B 240	-65.677	-2.577	-10.899	1.00	53.18	N
ATOM	11733	C ARG B 240	-60.113	-2.914	-15.464	1.00	39.91	C
ATOM	11734	O ARG B 240	-59.490	-2.000	-15.988	1.00	39.86	O
ATOM	11736	N TRP B 241	-59.541	-4.002	-14.962	1.00	39.14	N
ATOM	11737	CA TRP B 241	-58.105	-4.217	-15.004	1.00	38.37	C
ATOM	11739	CB TRP B 241	-57.773	-5.635	-14.521	1.00	38.17	C
ATOM	11742	CG TRP B 241	-56.373	-6.005	-14.773	1.00	36.58	C
ATOM	11743	CD1 TRP B 241	-55.290	-5.668	-14.022	1.00	36.32	C
ATOM	11745	NE1 TRP B 241	-54.152	-6.176	-14.587	1.00	35.63	N
ATOM	11747	CE2 TRP B 241	-54.494	-6.846	-15.731	1.00	34.31	C
ATOM	11748	CD2 TRP B 241	-55.883	-6.757	-15.874	1.00	33.99	C
ATOM	11749	CE3 TRP B 241	-56.484	-7.357	-16.977	1.00	33.28	C
ATOM	11751	CZ3 TRP B 241	-55.691	-8.034	-17.883	1.00	32.79	C
ATOM	11753	CH2 TRP B 241	-54.313	-8.101	-17.720	1.00	33.06	C
ATOM	11755	CZ2 TRP B 241	-53.697	-7.515	-16.648	1.00	34.16	C
ATOM	11757	C TRP B 241	-57.561	-3.999	-16.409	1.00	38.25	C
ATOM	11758	O TRP B 241	-56.607	-3.252	-16.603	1.00	38.13	O
ATOM	11760	N TRP B 242	-58.186	-4.644	-17.386	1.00	38.21	N
ATOM	11761	CA TRP B 242	-57.695	-4.628	-18.765	1.00	38.27	C
ATOM	11763	CB TRP B 242	-58.479	-5.640	-19.609	1.00	38.31	C
ATOM	11766	CG TRP B 242	-57.948	-5.872	-20.990	1.00	38.61	C
ATOM	11767	CD1 TRP B 242	-58.642	-5.754	-22.156	1.00	39.11	C
ATOM	11769	NE1 TRP B 242	-57.828	-6.046	-23.224	1.00	39.31	N
ATOM	11771	CE2 TRP B 242	-56.582	-6.363	-22.759	1.00	38.95	C

10

20

30

40

ATOM	11772	CD2 TRP B 242	-56.617	-6.263	-21.356	1.00	38.66	C	
ATOM	11773	CE3 TRP B 242	-55.454	-6.528	-20.637	1.00	38.98	C	
ATOM	11775	CZ3 TRP B 242	-54.314	-6.886	-21.326	1.00	39.20	C	
ATOM	11777	CH2 TRP B 242	-54.313	-6.985	-22.716	1.00	39.12	C	
ATOM	11779	CZ2 TRP B 242	-55.434	-6.724	-23.451	1.00	39.22	C	
ATOM	11781	C TRP B 242	-57.739	-3.241	-19.400	1.00	38.27	C	
ATOM	11782	O TRP B 242	-56.814	-2.873	-20.108	1.00	37.81	O	
ATOM	11784	N ARG B 243	-58.809	-2.489	-19.140	1.00	38.79	N	
ATOM	11785	CA ARG B 243	-58.936	-1.097	-19.607	1.00	39.37	C	
ATOM	11787	CB ARG B 243	-60.351	-5.552	-19.346	1.00	39.66	C	
ATOM	11790	CG ARG B 243	-61.324	-7.792	-20.520	1.00	41.96	C	
ATOM	11793	CD ARG B 243	-62.687	-1.338	-20.085	1.00	44.82	C	10
ATOM	11796	NE ARG B 243	-63.461	-3.380	-19.296	1.00	47.15	N	
ATOM	11798	CZ ARG B 243	-64.389	-7.704	-18.386	1.00	49.26	C	
ATOM	11799	NH1 ARG B 243	-64.685	-1.976	-18.109	1.00	49.18	N	
ATOM	11802	NH2 ARG B 243	-65.028	2.262	-17.729	1.00	50.40	N	
ATOM	11805	C ARG B 243	-57.890	-1.183	-18.980	1.00	39.28	C	
ATOM	11806	O ARG B 243	-57.246	1.577	-19.681	1.00	39.40	O	
ATOM	11808	N ARG B 244	-57.724	-2.282	-17.665	1.00	39.52	N	
ATOM	11809	CA ARG B 244	-56.734	1.489	-16.888	1.00	39.61	C	
ATOM	11811	CB ARG B 244	-56.774	1.041	-15.409	1.00	40.25	C	
ATOM	11814	CG ARG B 244	-56.115	1.971	-14.383	1.00	42.01	C	
ATOM	11817	CD ARG B 244	-57.029	2.154	-14.017	1.00	44.39	C	
ATOM	11820	NE ARG B 244	-56.391	3.115	-13.103	1.00	46.36	N	20
ATOM	11822	CZ ARG B 244	-55.434	3.984	-13.441	1.00	48.06	C	
ATOM	11823	NH1 ARG B 244	-54.951	4.043	-14.686	1.00	48.90	N	
ATOM	11826	NH2 ARG B 244	-54.947	4.805	-12.519	1.00	48.82	N	
ATOM	11829	C ARG B 244	-55.323	1.322	-17.437	1.00	38.83	C	
ATOM	11830	O ARG B 244	-54.594	1.300	-17.567	1.00	38.39	O	
ATOM	11832	N VAL B 245	-54.953	-0.922	-17.738	1.00	38.52	N	
ATOM	11833	CA VAL B 245	-53.694	-1.241	-18.437	1.00	38.43	C	
ATOM	11835	CB VAL B 245	-53.491	-2.760	-18.614	1.00	38.31	C	
ATOM	11837	CG1 VAL B 245	-53.247	-3.426	-17.283	1.00	37.77	C	
ATOM	11841	CG2 VAL B 245	-52.344	-3.036	-19.561	1.00	37.66	C	
ATOM	11845	C VAL B 245	-53.650	-0.638	-19.832	1.00	38.68	C	
ATOM	11846	O VAL B 245	-52.615	-0.153	-20.247	1.00	38.57	O	
ATOM	11848	N GLY B 246	-54.765	-0.724	-20.559	1.00	39.26	N	30
ATOM	11849	CA GLY B 246	-54.974	-0.012	-21.834	1.00	39.62	C	
ATOM	11852	C GLY B 246	-53.962	-0.262	-22.942	1.00	40.08	C	
ATOM	11853	O GLY B 246	-53.617	0.650	-23.700	1.00	39.89	O	
ATOM	11855	N LEU B 247	-53.502	-1.500	-23.062	1.00	40.75	N	
ATOM	11856	CA LEU B 247	-52.347	-1.778	-23.905	1.00	41.34	C	
ATOM	11858	CB LEU B 247	-51.655	-3.065	-23.459	1.00	41.15	C	
ATOM	11861	CG LEU B 247	-50.132	-3.026	-23.298	1.00	40.49	C	
ATOM	11863	CD1 LEU B 247	-49.622	-1.769	-22.605	1.00	39.50	C	
ATOM	11867	CD2 LEU B 247	-49.695	-4.242	-22.526	1.00	39.98	C	
ATOM	11871	C LEU B 247	-52.744	-1.836	-25.370	1.00	42.50	C	
ATOM	11872	O LEU B 247	-52.005	-1.358	-26.225	1.00	42.33	O	
ATOM	11874	N ALA B 248	-53.925	-2.390	-25.654	1.00	44.14	N	
ATOM	11875	CA ALA B 248	-54.439	-2.494	-27.041	1.00	45.16	C	40
ATOM	11877	CB ALA B 248	-55.705	-3.347	-27.087	1.00	45.15	C	
ATOM	11881	C ALA B 248	-54.692	-1.140	-27.739	1.00	45.98	C	
ATOM	11882	O ALA B 248	-54.604	-1.053	-28.971	1.00	46.37	O	
ATOM	11884	N THR B 249	-55.004	-0.095	-26.975	1.00	46.64	N	
ATOM	11885	CA THR B 249	-55.142	1.234	-27.570	1.00	47.25	C	
ATOM	11887	CB THR B 249	-55.905	2.253	-26.655	1.00	47.44	C	
ATOM	11889	OG1 THR B 249	-55.001	2.845	-25.706	1.00	47.52	O	
ATOM	11891	CG2 THR B 249	-57.104	1.592	-25.928	1.00	47.44	C	
ATOM	11895	C THR B 249	-53.756	1.793	-27.931	1.00	47.59	C	
ATOM	11896	O THR B 249	-53.553	2.279	-29.049	1.00	48.07	O	

ATOM	11898	N	LYS B 250	-52.808	1.710	-26.995	1.00	47.67	N
ATOM	11899	CA	LYS B 250	-51.469	2.299	-27.185	1.00	47.68	C
ATOM	11901	CB	LYS B 250	-50.793	2.553	-25.833	1.00	47.68	C
ATOM	11904	CG	LYS B 250	-51.428	3.673	-24.999	1.00	47.77	C
ATOM	11907	CD	LYS B 250	-51.142	5.086	-25.552	1.00	47.59	C
ATOM	11910	CE	LYS B 250	-49.676	5.496	-25.441	1.00	46.75	C
ATOM	11913	NZ	LYS B 250	-49.479	6.878	-25.948	1.00	46.49	N
ATOM	11917	C	LYS B 250	-50.541	1.465	-28.082	1.00	47.72	C
ATOM	11918	O	LYS B 250	-49.591	1.988	-28.663	1.00	47.54	O
ATOM	11920	N	LEU B 251	-50.804	.169	-28.184	1.00	47.82	N
ATOM	11921	CA	LEU B 251	-50.072	-.675	-29.118	1.00	47.96	C
ATOM	11923	CB	LEU B 251	-49.584	-1.970	-28.447	1.00	48.04	C
ATOM	11926	CG	LEU B 251	-48.109	-2.064	-28.033	1.00	47.39	C
ATOM	11928	CD1	LEU B 251	-47.659	-.881	-27.186	1.00	46.47	C
ATOM	11932	CD2	LEU B 251	-47.894	-3.376	-27.304	1.00	46.78	C
ATOM	11936	C	LEU B 251	-50.985	-.964	-30.306	1.00	48.19	C
ATOM	11937	O	LEU B 251	-51.975	-1.693	-30.194	1.00	48.38	O
ATOM	11939	N	HIS B 252	-50.627	-.396	-31.449	1.00	48.42	N
ATOM	11940	CA	HIS B 252	-51.521	-.329	-32.601	1.00	48.62	C
ATOM	11942	CB	HIS B 252	-51.110	.850	-33.492	1.00	48.99	C
ATOM	11945	CG	HIS B 252	-51.000	2.145	-32.742	1.00	50.56	C
ATOM	11946	ND1	HIS B 252	-52.095	2.935	-32.453	1.00	52.11	N
ATOM	11948	CE1	HIS B 252	-51.704	3.993	-31.766	1.00	52.68	C
ATOM	11950	NE2	HIS B 252	-50.397	3.912	-31.585	1.00	52.86	N
ATOM	11952	CD2	HIS B 252	-49.932	2.764	-32.181	1.00	51.68	C
ATOM	11954	C	HIS B 252	-51.582	-1.636	-33.383	1.00	48.14	C
ATOM	11955	O	HIS B 252	-52.615	-1.975	-33.935	1.00	48.02	O
ATOM	11957	N	PHE B 253	-50.481	-2.372	-33.405	1.00	48.10	N
ATOM	11958	CA	PHE B 253	-50.422	-3.702	-34.044	1.00	48.18	C
ATOM	11960	CB	PHE B 253	-48.965	-4.070	-34.375	1.00	48.16	C
ATOM	11963	CG	PHE B 253	-48.119	-4.311	-33.163	1.00	47.85	C
ATOM	11964	CD1	PHE B 253	-47.900	-5.596	-32.702	1.00	48.56	C
ATOM	11966	CE1	PHE B 253	-47.140	-5.812	-31.576	1.00	48.98	C
ATOM	11968	CZ	PHE B 253	-46.602	-4.729	-30.895	1.00	48.50	C
ATOM	11970	CE2	PHE B 253	-46.817	-3.454	-31.349	1.00	47.40	C
ATOM	11972	CD2	PHE B 253	-47.569	-3.249	-32.465	1.00	47.22	C
ATOM	11974	C	PHE B 253	-51.038	-4.819	-33.185	1.00	48.30	C
ATOM	11975	O	PHE B 253	-51.344	-5.903	-33.691	1.00	47.63	O
ATOM	11977	N	ALA B 254	-51.204	-4.541	-31.888	1.00	48.86	N
ATOM	11978	CA	ALA B 254	-51.653	-5.531	-30.903	1.00	49.13	C
ATOM	11980	CB	ALA B 254	-51.290	-5.071	-29.494	1.00	49.02	C
ATOM	11984	C	ALA B 254	-53.153	-5.806	-30.982	1.00	49.46	C
ATOM	11985	O	ALA B 254	-53.967	-4.870	-31.011	1.00	49.50	O
ATOM	11987	N	ARG B 255	-53.501	-7.097	-31.006	1.00	49.75	N
ATOM	11988	CA	ARG B 255	-54.896	-7.549	-30.918	1.00	49.89	C
ATOM	11990	CB	ARG B 255	-55.028	-9.051	-31.245	1.00	49.94	C
ATOM	11993	CG	ARG B 255	-54.839	-9.439	-32.724	1.00	49.93	C
ATOM	11996	CD	ARG B 255	-54.709	-10.967	-32.904	1.00	49.79	C
ATOM	11999	NE	ARG B 255	-53.527	-11.505	-32.219	1.00	50.11	N
ATOM	12001	CZ	ARG B 255	-53.276	-12.801	-32.010	1.00	50.54	C
ATOM	12002	NH1	ARG B 255	-54.117	-13.736	-32.439	1.00	51.36	N
ATOM	12005	NH2	ARG B 255	-52.175	-13.172	-31.360	1.00	50.21	N
ATOM	12008	C	ARG B 255	-55.425	-7.308	-29.511	1.00	49.83	C
ATOM	12009	O	ARG B 255	-54.666	-6.975	-28.599	1.00	49.95	O
ATOM	12011	N	ASP B 256	-56.736	-7.463	-29.350	1.00	49.72	N
ATOM	12012	CA	ASP B 256	-57.360	-7.483	-28.034	1.00	49.55	C
ATOM	12014	CB	ASP B 256	-58.183	-6.222	-27.812	1.00	49.52	C
ATOM	12017	CG	ASP B 256	-59.134	-6.362	-26.654	1.00	50.30	C
ATOM	12018	OD1	ASP B 256	-60.310	-5.944	-26.780	1.00	50.45	O
ATOM	12019	OD2	ASP B 256	-58.702	-6.926	-25.622	1.00	51.68	O

10

20

30

40

ATOM 12020 C ASP B 256	-58.254 -8.721 -27.931 1.00 49.15	C
ATOM 12021 O ASP B 256	-59.159 -8.901 -28.737 1.00 49.28	O
ATOM 12023 N ARG B 257	-57.998 -9.565 -26.937 1.00 48.61	N
ATOM 12024 CA ARG B 257	-58.743 -10.809 -26.765 1.00 48.20	C
ATOM 12026 CB ARG B 257	-57.949 -11.984 -27.373 1.00 48.41	C
ATOM 12029 CG ARG B 257	-57.505 -11.799 -28.821 1.00 49.37	C
ATOM 12032 CD ARG B 257	-58.693 -11.636 -29.784 1.00 50.80	C
ATOM 12035 NE ARG B 257	-58.908 -12.814 -30.627 1.00 52.11	N
ATOM 12037 CZ ARG B 257	-58.678 -12.876 -31.944 1.00 52.99	C
ATOM 12038 NH1 ARG B 257	-58.214 -11.820 -32.623 1.00 52.37	N
ATOM 12041 NH2 ARG B 257	-58.918 -14.016 -32.596 1.00 52.97	N
ATOM 12044 C ARG B 257	-59.032 -11.089 -25.280 1.00 47.32	C
ATOM 12045 O ARG B 257	-58.579 -12.101 -24.735 1.00 47.46	O
ATOM 12047 N LEU B 258	-59.770 -10.201 -24.616 1.00 45.94	N
ATOM 12048 CA LEU B 258	-60.108 -10.430 -23.205 1.00 44.67	C
ATOM 12050 CB LEU B 258	-60.332 -9.130 -22.438 1.00 44.61	C
ATOM 12053 CG LEU B 258	-60.422 -9.323 -20.920 1.00 43.83	C
ATOM 12055 CD1 LEU B 258	-59.045 -9.552 -20.339 1.00 43.48	C
ATOM 12059 CD2 LEU B 258	-61.073 -8.139 -20.262 1.00 43.85	C
ATOM 12063 C LEU B 258	-61.347 -11.286 -23.090 1.00 43.49	C
ATOM 12064 O LEU B 258	-61.375 -12.220 -22.295 1.00 43.84	O
ATOM 12066 N ILE B 259	-62.364 -10.968 -23.883 1.00 41.92	N
ATOM 12067 CA ILE B 259	-63.617 -11.711 -23.841 1.00 40.80	C
ATOM 12069 CB ILE B 259	-64.718 -11.132 -24.783 1.00 41.05	C
ATOM 12071 CG1 ILE B 259	-64.852 -9.598 -24.653 1.00 41.61	C
ATOM 12074 CD1 ILE B 259	-65.200 -8.874 -25.985 1.00 42.16	C
ATOM 12078 CG2 ILE B 259	-66.065 -11.816 -24.496 1.00 40.46	C
ATOM 12082 C ILE B 259	-63.319 -13.151 -24.250 1.00 39.50	C
ATOM 12083 O ILE B 259	-63.782 -14.082 -23.598 1.00 39.30	O
ATOM 12085 N GLU B 260	-62.524 -13.318 -25.316 1.00 37.99	N
ATOM 12086 CA GLU B 260	-62.120 -14.652 -25.812 1.00 36.60	C
ATOM 12088 CB GLU B 260	-61.329 -14.574 -27.142 1.00 36.75	C
ATOM 12091 CG GLU B 260	-62.167 -14.319 -28.425 1.00 37.79	C
ATOM 12094 CD GLU B 260	-62.134 -12.851 -28.905 1.00 39.47	C
ATOM 12095 OE1 GLU B 260	-62.207 -11.923 -28.055 1.00 39.97	O
ATOM 12096 OE2 GLU B 260	-62.033 -12.628 -30.139 1.00 40.31	O
ATOM 12097 C GLU B 260	-61.282 -15.381 -24.770 1.00 34.83	C
ATOM 12098 O GLU B 260	-61.465 -16.568 -24.544 1.00 34.69	O
ATOM 12100 N SER B 261	-60.365 -14.669 -24.131 1.00 32.89	N
ATOM 12101 CA SER B 261	-59.508 -15.292 -23.139 1.00 31.48	C
ATOM 12103 CB SER B 261	-58.341 -14.376 -22.768 1.00 31.55	C
ATOM 12106 OG SER B 261	-57.298 -14.493 -23.728 1.00 31.75	O
ATOM 12108 C SER B 261	-60.294 -15.716 -21.900 1.00 30.04	C
ATOM 12109 O SER B 261	-59.921 -16.674 -21.208 1.00 29.70	O
ATOM 12111 N PHE B 262	-61.389 -15.021 -21.618 1.00 28.25	N
ATOM 12112 CA PHE B 262	-62.203 -15.404 -20.480 1.00 26.75	C
ATOM 12114 CB PHE B 262	-63.111 -14.278 -20.009 1.00 26.36	C
ATOM 12117 CG PHE B 262	-63.532 -14.453 -18.603 1.00 24.33	C
ATOM 12118 CD1 PHE B 262	-62.697 -14.092 -17.584 1.00 22.66	C
ATOM 12120 CE1 PHE B 262	-63.047 -14.283 -16.301 1.00 22.65	C
ATOM 12122 CZ PHE B 262	-64.245 -14.873 -16.007 1.00 23.93	C
ATOM 12124 CE2 PHE B 262	-65.076 -15.267 -17.010 1.00 24.08	C
ATOM 12126 CD2 PHE B 262	-64.711 -15.067 -18.304 1.00 23.96	C
ATOM 12128 C PHE B 262	-63.017 -16.660 -20.751 1.00 26.02	C
ATOM 12129 O PHE B 262	-63.074 -17.546 -19.909 1.00 26.32	O
ATOM 12131 N TYR B 263	-63.652 -16.732 -21.915 1.00 24.98	N
ATOM 12132 CA TYR B 263	-64.299 -17.969 -22.396 1.00 24.14	C
ATOM 12134 CB TYR B 263	-64.701 -17.756 -23.853 1.00 24.00	C
ATOM 12137 CG TYR B 263	-65.080 -18.961 -24.667 1.00 24.32	C
ATOM 12138 CD1 TYR B 263	-66.302 -19.604 -24.489 1.00 25.03	C

10

20

30

40

ATOM	12140	CE1 TYR B 263	-66.666 -20.694 -25.285	1.00 25.81	C
ATOM	12142	CZ TYR B 263	-65.798 -21.132 -26.287	1.00 27.06	C
ATOM	12143	OH TYR B 263	-66.106 -22.191 -27.123	1.00 27.14	O
ATOM	12145	CE2 TYR B 263	-64.590 -20.489 -26.479	1.00 26.80	C
ATOM	12147	CD2 TYR B 263	-64.250 -19.404 -25.680	1.00 25.65	C
ATOM	12149	C TYR B 263	-63.351 -19.162 -22.256	1.00 23.35	C
ATOM	12150	O TYR B 263	-63.712 -20.219 -21.740	1.00 22.80	O
ATOM	12152	N TRP B 264	-62.119 -18.955 -22.702	1.00 22.64	N
ATOM	12153	CA TRP B 264	-61.047 -19.918 -22.523	1.00 21.95	C
ATOM	12155	CB TRP B 264	-59.737 -19.334 -23.061	1.00 21.84	C
ATOM	12158	CG TRP B 264	-58.603 -20.278 -22.964	1.00 22.90	C
ATOM	12159	CD1 TRP B 264	-57.700 -20.387 -21.943	1.00 23.98	C
ATOM	12161	NE1 TRP B 264	-56.800 -21.386 -22.214	1.00 23.95	N
ATOM	12163	CE2 TRP B 264	-57.124 -21.949 -23.417	1.00 23.51	C
ATOM	12164	CD2 TRP B 264	-58.252 -21.273 -23.915	1.00 23.40	C
ATOM	12165	CE3 TRP B 264	-58.776 -21.652 -25.147	1.00 23.68	C
ATOM	12167	CZ3 TRP B 264	-58.178 -22.669 -25.826	1.00 24.44	C
ATOM	12169	CH2 TRP B 264	-57.060 -23.324 -25.310	1.00 24.97	C
ATOM	12171	CZ2 TRP B 264	-56.521 -22.978 -24.103	1.00 24.44	C
ATOM	12173	C TRP B 264	-60.897 -20.326 -21.050	1.00 21.11	C
ATOM	12174	O TRP B 264	-60.768 -21.511 -20.748	1.00 20.98	O
ATOM	12176	N ALA B 265	-60.916 -19.344 -20.147	1.00 20.17	N
ATOM	12177	CA ALA B 265	-60.774 -19.602 -18.712	1.00 19.36	C
ATOM	12179	CB ALA B 265	-60.621 -18.305 -17.944	1.00 19.30	C
ATOM	12183	C ALA B 265	-61.947 -20.397 -18.171	1.00 18.63	C
ATOM	12184	O ALA B 265	-61.763 -21.349 -17.434	1.00 18.64	O
ATOM	12186	N VAL B 266	-63.159 -20.034 -18.557	1.00 18.11	N
ATOM	12187	CA VAL B 266	-64.335 -20.758 -18.075	1.00 17.60	C
ATOM	12189	CB VAL B 266	-65.652 -20.221 -18.675	1.00 17.38	C
ATOM	12191	CG1 VAL B 266	-65.902 -18.803 -18.199	1.00 17.09	C
ATOM	12195	CG2 VAL B 266	-66.817 -21.120 -18.312	1.00 15.40	C
ATOM	12199	C VAL B 266	-64.221 -22.246 -18.376	1.00 17.67	C
ATOM	12200	O VAL B 266	-64.766 -23.058 -17.647	1.00 18.27	O
ATOM	12202	N GLY B 267	-63.516 -22.607 -19.444	1.00 17.43	N
ATOM	12203	CA GLY B 267	-63.316 -24.013 -19.789	1.00 16.98	C
ATOM	12206	C GLY B 267	-62.253 -24.683 -18.947	1.00 16.55	C
ATOM	12207	O GLY B 267	-62.360 -25.859 -18.609	1.00 16.37	O
ATOM	12209	N VAL B 268	-61.215 -23.939 -18.608	1.00 16.30	N
ATOM	12210	CA VAL B 268	-60.160 -24.500 -17.794	1.00 16.23	C
ATOM	12212	CB VAL B 268	-58.893 -23.651 -17.840	1.00 15.68	C
ATOM	12214	CG1 VAL B 268	-57.857 -24.194 -16.894	1.00 15.01	C
ATOM	12218	CG2 VAL B 268	-58.361 -23.674 -19.235	1.00 15.01	C
ATOM	12222	C VAL B 268	-60.654 -24.718 -16.374	1.00 16.86	C
ATOM	12223	O VAL B 268	-60.421 -25.784 -15.813	1.00 16.93	O
ATOM	12225	N ALA B 269	-61.362 -23.733 -15.817	1.00 17.64	N
ATOM	12226	CA ALA B 269	-61.911 -23.838 -14.461	1.00 18.46	C
ATOM	12228	CB ALA B 269	-60.958 -23.215 -13.472	1.00 18.15	C
ATOM	12232	C ALA B 269	-63.312 -23.213 -14.340	1.00 19.34	C
ATOM	12233	O ALA B 269	-63.448 -22.030 -14.047	1.00 19.78	O
ATOM	12235	N PHE B 270	-64.347 -24.028 -14.529	1.00 20.34	N
ATOM	12236	CA PHE B 270	-65.724 -23.535 -14.631	1.00 21.21	C
ATOM	12238	CB PHE B 270	-66.564 -24.483 -15.482	1.00 21.34	C
ATOM	12241	CG PHE B 270	-67.083 -25.667 -14.718	1.00 22.46	C
ATOM	12242	CD1 PHE B 270	-68.294 -25.596 -14.039	1.00 23.19	C
ATOM	12244	CE1 PHE B 270	-68.756 -26.672 -13.315	1.00 23.27	C
ATOM	12246	CZ PHE B 270	-68.003 -27.836 -13.258	1.00 23.35	C
ATOM	12248	CE2 PHE B 270	-66.794 -27.918 -13.932	1.00 22.73	C
ATOM	12250	CD2 PHE B 270	-66.340 -26.843 -14.646	1.00 22.88	C
ATOM	12252	C PHE B 270	-66.464 -23.366 -13.316	1.00 21.98	C
ATOM	12253	O PHE B 270	-67.408 -22.583 -13.268	1.00 21.93	O

10

20

30

40

ATOM	12255	N	GLU B 271	-66.102	-24.126	-12.275	1.00	23.01	N
ATOM	12256	CA	GLU B 271	-66.929	-24.142	-11.037	1.00	23.99	C
ATOM	12258	CB	GLU B 271	-66.679	-25.353	-10.113	1.00	24.25	C
ATOM	12261	CG	GLU B 271	-65.286	-25.877	-10.092	1.00	26.22	C
ATOM	12264	CD	GLU B 271	-65.013	-26.914	-11.183	1.00	29.01	C
ATOM	12265	OE1	GLU B 271	-65.563	-28.032	-11.090	1.00	31.36	O
ATOM	12266	OE2	GLU B 271	-64.232	-26.622	-12.121	1.00	30.98	O
ATOM	12267	C	GLU B 271	-66.795	-22.831	-10.281	1.00	23.90	C
ATOM	12268	O	GLU B 271	-65.702	-22.296	-10.181	1.00	24.29	O
ATOM	12270	N	PRO B 272	-67.913	-22.316	-9.745	1.00	24.09	N
ATOM	12271	CA	PRO B 272	-68.005	-20.885	-9.428	1.00	24.11	C
ATOM	12273	CB	PRO B 272	-69.380	-20.751	-8.751	1.00	24.03	C
ATOM	12276	CG	PRO B 272	-70.083	-22.069	-8.997	1.00	24.12	C
ATOM	12279	CD	PRO B 272	-69.013	-23.083	-9.132	1.00	23.99	C
ATOM	12282	C	PRO B 272	-66.900	-20.386	-8.501	1.00	24.28	C
ATOM	12283	O	PRO B 272	-66.421	-19.261	-8.676	1.00	24.40	O
ATOM	12284	N	GLN B 273	-66.480	-21.222	-7.547	1.00	24.20	N
ATOM	12285	CA	GLN B 273	-65.500	-20.809	-6.551	1.00	24.20	C
ATOM	12287	CB	GLN B 273	-65.437	-21.840	-5.426	1.00	24.42	C
ATOM	12290	CG	GLN B 273	-64.750	-23.176	-5.775	1.00	25.17	C
ATOM	12293	CD	GLN B 273	-65.717	-24.334	-6.007	1.00	26.13	C
ATOM	12294	OE1	GLN B 273	-66.857	-24.141	-6.453	1.00	27.46	O
ATOM	12295	NE2	GLN B 273	-65.251	-25.554	-5.721	1.00	25.05	N
ATOM	12298	C	GLN B 273	-64.086	-20.546	-7.088	1.00	24.27	C
ATOM	12299	O	GLN B 273	-63.221	-20.151	-6.329	1.00	24.32	O
ATOM	12301	N	TYR B 274	-63.842	-20.759	-8.380	1.00	24.59	N
ATOM	12302	CA	TYR B 274	-62.509	-20.551	-8.962	1.00	24.85	C
ATOM	12304	CB	TYR B 274	-62.129	-21.724	-9.880	1.00	24.62	C
ATOM	12307	CG	TYR B 274	-62.009	-23.054	-9.184	1.00	24.35	C
ATOM	12308	CD1	TYR B 274	-61.395	-23.169	-7.946	1.00	24.62	C
ATOM	12310	CE1	TYR B 274	-61.280	-24.391	-7.314	1.00	25.10	C
ATOM	12312	CZ	TYR B 274	-61.771	-25.525	-7.920	1.00	24.92	C
ATOM	12313	OH	TYR B 274	-61.661	-26.748	-7.299	1.00	24.73	O
ATOM	12315	CE2	TYR B 274	-62.366	-25.437	-9.150	1.00	24.76	C
ATOM	12317	CD2	TYR B 274	-62.477	-24.203	-9.779	1.00	24.70	C
ATOM	12319	C	TYR B 274	-62.409	-19.235	-9.745	1.00	25.27	C
ATOM	12320	O	TYR B 274	-61.956	-19.210	-10.895	1.00	25.42	O
ATOM	12322	N	SER B 275	-62.808	-18.134	-9.121	1.00	25.40	N
ATOM	12323	CA	SER B 275	-62.755	-16.849	-9.802	1.00	25.43	C
ATOM	12325	CB	SER B 275	-63.615	-15.814	-9.071	1.00	25.53	C
ATOM	12328	OG	SER B 275	-65.006	-16.068	-9.291	1.00	25.52	O
ATOM	12330	C	SER B 275	-61.300	-16.403	-9.948	1.00	25.36	C
ATOM	12331	O	SER B 275	-60.885	-15.903	-10.996	1.00	25.17	O
ATOM	12333	N	ASP B 276	-60.517	-16.617	-8.901	1.00	25.41	N
ATOM	12334	CA	ASP B 276	-59.095	-16.353	-8.979	1.00	25.42	C
ATOM	12336	CB	ASP B 276	-58.390	-16.794	-7.712	1.00	25.44	C
ATOM	12339	CG	ASP B 276	-58.728	-15.925	-6.558	1.00	26.32	C
ATOM	12340	OD1	ASP B 276	-59.302	-14.857	-6.818	1.00	27.50	O
ATOM	12341	OD2	ASP B 276	-58.442	-16.299	-5.398	1.00	30.16	O
ATOM	12342	C	ASP B 276	-58.495	-17.069	-10.157	1.00	25.20	C
ATOM	12343	O	ASP B 276	-57.745	-16.461	-10.929	1.00	25.66	O
ATOM	12345	N	CYS B 277	-58.814	-18.353	-10.305	1.00	24.60	N
ATOM	12346	CA	CYS B 277	-58.228	-19.110	-11.391	1.00	24.30	C
ATOM	12348	CB	CYS B 277	-58.684	-20.561	-11.392	1.00	24.28	C
ATOM	12351	SG	CYS B 277	-57.737	-21.574	-12.569	1.00	23.82	S
ATOM	12353	C	CYS B 277	-58.593	-18.448	-12.698	1.00	24.09	C
ATOM	12354	O	CYS B 277	-57.727	-18.013	-13.450	1.00	23.87	O
ATOM	12356	N	ARG B 278	-59.893	-18.329	-12.933	1.00	24.22	N
ATOM	12357	CA	ARG B 278	-60.400	-17.746	-14.171	1.00	23.98	C
ATOM	12359	CB	ARG B 278	-61.917	-17.556	-14.123	1.00	23.93	C

10

20

30

40

ATOM 12362	CG ARG B 278	-62.662 -18.871 -14.283	1.00 24.07	C
ATOM 12365	CD ARG B 278	-64.132 -18.670 -14.607	1.00 24.48	C
ATOM 12368	NE ARG B 278	-64.874 -18.141 -13.472	1.00 23.75	N
ATOM 12370	CZ ARG B 278	-65.254 -18.856 -12.419	1.00 23.72	C
ATOM 12371	NH1 ARG B 278	-64.973 -20.149 -12.326	1.00 22.86	N
ATOM 12374	NH2 ARG B 278	-65.927 -18.262 -11.443	1.00 25.08	N
ATOM 12377	C ARG B 278	-59.701 -16.453 -14.491	1.00 23.56	C
ATOM 12378	O ARG B 278	-59.296 -16.265 -15.628	1.00 23.87	O
ATOM 12380	N ASN B 279	-59.512 -15.593 -13.495	1.00 23.24	N
ATOM 12381	CA ASN B 279	-58.854 -14.301 -13.734	1.00 23.48	C
ATOM 12383	CB ASN B 279	-59.055 -13.340 -12.574	1.00 24.05	C
ATOM 12386	CG ASN B 279	-60.510 -13.017 -12.346	1.00 26.58	C
ATOM 12387	OD1 ASN B 279	-61.378 -13.310 -13.189	1.00 28.96	O
ATOM 12388	ND2 ASN B 279	-60.799 -12.416 -11.194	1.00 30.30	N
ATOM 12391	C ASN B 279	-57.376 -14.404 -14.027	1.00 22.58	C
ATOM 12392	O ASN B 279	-56.903 -13.749 -14.941	1.00 22.73	O
ATOM 12394	N SER B 280	-56.648 -15.205 -13.251	1.00 21.62	N
ATOM 12395	CA SER B 280	-55.243 -15.483 -13.550	1.00 20.73	C
ATOM 12397	CB SER B 280	-54.696 -16.597 -12.659	1.00 20.85	C
ATOM 12400	OG SER B 280	-53.805 -16.099 -11.683	1.00 21.55	O
ATOM 12402	C SER B 280	-55.091 -15.896 -15.004	1.00 20.04	C
ATOM 12403	O SER B 280	-54.293 -15.312 -15.738	1.00 19.87	O
ATOM 12405	N VAL B 281	-55.875 -16.893 -15.413	1.00 19.24	N
ATOM 12406	CA VAL B 281	-55.720 -17.491 -16.720	1.00 18.77	C
ATOM 12408	CB VAL B 281	-56.482 -18.834 -16.815	1.00 18.74	C
ATOM 12410	CG1 VAL B 281	-56.467 -19.404 -18.251	1.00 18.34	C
ATOM 12414	CG2 VAL B 281	-55.863 -19.844 -15.848	1.00 18.13	C
ATOM 12418	C VAL B 281	-56.142 -16.486 -17.787	1.00 18.89	C
ATOM 12419	O VAL B 281	-55.483 -16.364 -18.832	1.00 18.75	O
ATOM 12421	N ALA B 282	-57.210 -15.739 -17.505	1.00 18.85	N
ATOM 12422	CA ALA B 282	-57.709 -14.723 -18.439	1.00 18.80	C
ATOM 12424	CB ALA B 282	-59.051 -14.191 -17.991	1.00 18.32	C
ATOM 12428	C ALA B 282	-56.718 -13.576 -18.615	1.00 18.94	C
ATOM 12429	O ALA B 282	-56.582 -13.021 -19.700	1.00 19.16	O
ATOM 12431	N LYS B 283	-56.022 -13.211 -17.553	1.00 19.24	N
ATOM 12432	CA LYS B 283	-55.037 -12.145 -17.658	1.00 19.62	C
ATOM 12434	CB LYS B 283	-54.649 -11.615 -16.276	1.00 19.68	C
ATOM 12437	CG LYS B 283	-55.779 -10.923 -15.518	1.00 19.95	C
ATOM 12440	CD LYS B 283	-55.265 -10.398 -14.196	1.00 21.72	C
ATOM 12443	CE LYS B 283	-56.364 -10.236 -13.164	1.00 23.83	C
ATOM 12446	NZ LYS B 283	-56.129 -9.003 -12.351	1.00 24.72	N
ATOM 12450	C LYS B 283	-53.802 -12.643 -18.396	1.00 19.77	C
ATOM 12451	O LYS B 283	-53.237 -11.929 -19.208	1.00 20.05	O
ATOM 12453	N MET B 284	-53.387 -13.871 -18.117	1.00 19.88	N
ATOM 12454	CA MET B 284	-52.136 -14.367 -18.652	1.00 19.90	C
ATOM 12456	CB MET B 284	-51.719 -15.676 -17.960	1.00 20.08	C
ATOM 12459	CG MET B 284	-51.125 -15.505 -16.560	1.00 20.62	C
ATOM 12462	SD MET B 284	-49.782 -14.295 -16.485	1.00 23.69	S
ATOM 12463	CE MET B 284	-50.600 -12.872 -15.754	1.00 23.82	C
ATOM 12467	C MET B 284	-52.257 -14.572 -20.145	1.00 19.82	C
ATOM 12468	O MET B 284	-51.326 -14.269 -20.889	1.00 20.21	O
ATOM 12470	N PHE B 285	-53.401 -15.088 -20.579	1.00 19.72	N
ATOM 12471	CA PHE B 285	-53.620 -15.428 -21.986	1.00 19.66	C
ATOM 12473	CB PHE B 285	-54.863 -16.324 -22.114	1.00 20.09	C
ATOM 12476	CG PHE B 285	-54.986 -17.077 -23.427	1.00 21.18	C
ATOM 12477	CD1 PHE B 285	-53.877 -17.362 -24.232	1.00 22.86	C
ATOM 12479	CE1 PHE B 285	-54.013 -18.070 -25.424	1.00 22.58	C
ATOM 12481	CZ PHE B 285	-55.254 -18.518 -25.806	1.00 23.49	C
ATOM 12483	CE2 PHE B 285	-56.365 -18.254 -25.002	1.00 23.36	C
ATOM 12485	CD2 PHE B 285	-56.222 -17.551 -23.823	1.00 21.76	C

10

20

30

40

ATOM	12487	C	PHE B 285	-53.781	-14.148	-22.781	1.00	19.18	C
ATOM	12488	O	PHE B 285	-53.333	-14.046	-23.914	1.00	18.98	O
ATOM	12490	N	SER B 286	-54.410	-13.161	-22.164	1.00	18.92	N
ATOM	12491	CA	SER B 286	-54.488	-11.843	-22.753	1.00	19.15	C
ATOM	12493	CB	SER B 286	-55.292	-10.894	-21.863	1.00	19.38	C
ATOM	12496	OG	SER B 286	-56.684	-11.180	-21.957	1.00	20.24	O
ATOM	12498	C	SER B 286	-53.106	-11.267	-23.032	1.00	18.91	C
ATOM	12499	O	SER B 286	-52.894	-10.668	-24.087	1.00	19.48	O
ATOM	12501	N	PHE B 287	-52.172	-11.446	-22.102	1.00	18.48	N
ATOM	12502	CA	PHE B 287	-50.768	-11.065	-22.339	1.00	18.30	C
ATOM	12504	CB	PHE B 287	-49.958	-11.035	-21.044	1.00	18.27	C
ATOM	12507	CG	PHE B 287	-50.040	-9.740	-20.324	1.00	18.59	C
ATOM	12508	CD1	PHE B 287	-49.375	-8.624	-20.813	1.00	20.02	C
ATOM	12510	CE1	PHE B 287	-49.456	-7.410	-20.152	1.00	20.57	C
ATOM	12512	CZ	PHE B 287	-50.208	-7.308	-18.985	1.00	20.02	C
ATOM	12514	CE2	PILE B 287	-50.869	-8.417	-18.503	1.00	19.78	C
ATOM	12516	CD2	PILE B 287	-50.781	-9.623	-19.164	1.00	19.05	C
ATOM	12518	C	PHE B 287	-50.067	-11.978	-23.339	1.00	18.01	C
ATOM	12519	O	PHE B 287	-49.374	-11.498	-24.229	1.00	18.00	O
ATOM	12521	N	VAL B 288	-50.236	-13.286	-23.194	1.00	17.69	N
ATOM	12522	CA	VAL B 288	-49.720	-14.206	-24.197	1.00	17.66	C
ATOM	12524	CB	VAL B 288	-50.168	-15.649	-23.930	1.00	17.37	C
ATOM	12526	CG1	VAL B 288	-49.937	-16.529	-25.134	1.00	16.24	C
ATOM	12530	CG2	VAL B 288	-49.414	-16.185	-22.758	1.00	17.21	C
ATOM	12534	C	VAL B 288	-50.081	-13.761	-25.633	1.00	18.08	C
ATOM	12535	O	VAL B 288	-49.207	-13.710	-26.492	1.00	18.08	O
ATOM	12537	N	THR B 289	-51.327	-13.396	-25.895	1.00	18.42	N
ATOM	12538	CA	THR B 289	-51.683	-13.001	-27.256	1.00	19.33	C
ATOM	12540	CB	THR B 289	-53.171	-12.736	-27.401	1.00	19.35	C
ATOM	12542	OG1	THR B 289	-53.573	-11.895	-26.321	1.00	21.59	O
ATOM	12544	CG2	THR B 289	-53.973	-14.046	-27.350	1.00	19.09	C
ATOM	12548	C	THR B 289	-50.901	-11.766	-27.723	1.00	19.71	C
ATOM	12549	O	THR B 289	-50.469	-11.707	-28.891	1.00	19.88	O
ATOM	12551	N	ILE B 290	-50.689	-10.796	-26.829	1.00	19.94	N
ATOM	12552	CA	ILE B 290	-49.943	-9.585	-27.225	1.00	20.39	C
ATOM	12554	CB	ILE B 290	-50.069	-8.410	-26.221	1.00	20.50	C
ATOM	12556	CG1	ILE B 290	-51.510	-8.137	-25.823	1.00	21.25	C
ATOM	12559	CD1	ILE B 290	-51.650	-6.854	-25.002	1.00	21.58	C
ATOM	12563	CG2	ILE B 290	-49.546	-7.134	-26.853	1.00	20.39	C
ATOM	12567	C	ILE B 290	-48.434	-9.840	-27.438	1.00	20.45	C
ATOM	12568	O	ILE B 290	-47.853	-9.317	-28.393	1.00	20.76	O
ATOM	12570	N	ILE B 291	-47.808	-10.616	-26.546	1.00	20.21	N
ATOM	12571	CA	ILE B 291	-46.375	-10.869	-26.618	1.00	19.87	C
ATOM	12573	CB	ILE B 291	-45.840	-11.603	-25.407	1.00	19.79	C
ATOM	12575	CG1	ILE B 291	-46.205	-10.879	-24.102	1.00	19.71	C
ATOM	12578	CD1	ILE B 291	-45.326	-9.734	-23.748	1.00	19.77	C
ATOM	12582	CG2	ILE B 291	-44.336	-11.747	-25.516	1.00	18.91	C
ATOM	12586	C	ILE B 291	-46.134	-11.735	-27.825	1.00	20.44	C
ATOM	12587	O	ILE B 291	-45.233	-11.481	-28.600	1.00	20.35	O
ATOM	12589	N	ASP B 292	-46.965	-12.751	-28.005	1.00	21.33	N
ATOM	12590	CA	ASP B 292	-46.915	-13.563	-29.228	1.00	22.13	C
ATOM	12592	CB	ASP B 292	-48.120	-14.508	-29.316	1.00	22.40	C
ATOM	12595	CG	ASP B 292	-47.847	-15.741	-30.160	1.00	23.47	C
ATOM	12596	OD1	ASP B 292	-46.852	-15.765	-30.923	1.00	24.83	O
ATOM	12597	OD2	ASP B 292	-48.637	-16.707	-30.038	1.00	25.22	O
ATOM	12598	C	ASP B 292	-46.856	-12.716	-30.507	1.00	22.28	C
ATOM	12599	O	ASP B 292	-46.088	-13.033	-31.399	1.00	22.73	O
ATOM	12601	N	ASP B 293	-47.656	-11.658	-30.611	1.00	22.22	N
ATOM	12602	CA	ASP B 293	-47.630	-10.828	-31.822	1.00	22.43	C
ATOM	12604	CB	ASP B 293	-48.840	-9.894	-31.885	1.00	23.03	C

10

20

30

40

ATOM	12607	CG	ASP B 293	-50.157	-10.644	-31.959	1.00	24.69	C
ATOM	12608	OD1	ASP B 293	-50.113	-11.900	-32.025	1.00	28.66	O
ATOM	12609	OD2	ASP B 293	-51.231	-9.986	-31.930	1.00	23.57	O
ATOM	12610	C	ASP B 293	-46.354	-9.997	-31.921	1.00	21.94	C
ATOM	12611	O	ASP B 293	-45.898	-9.674	-33.019	1.00	22.31	O
ATOM	12613	N	ILE B 294	-45.783	-9.643	-30.780	1.00	21.05	N
ATOM	12614	CA	ILE B 294	-44.513	-8.941	-30.770	1.00	20.53	C
ATOM	12616	CB	ILE B 294	-44.166	-8.448	-29.344	1.00	20.42	C
ATOM	12618	CG1	ILE B 294	-45.150	-7.349	-28.945	1.00	19.66	C
ATOM	12621	CD1	ILE B 294	-45.057	-6.956	-27.536	1.00	18.81	C
ATOM	12625	CG2	ILE B 294	-42.726	-7.924	-29.253	1.00	19.99	C
ATOM	12629	C	ILE B 294	-43.416	-9.845	-31.343	1.00	20.44	C
ATOM	12630	O	ILE B 294	-42.650	-9.431	-32.205	1.00	20.17	O
ATOM	12632	N	TYR B 295	-43.355	-11.088	-30.886	1.00	20.65	N
ATOM	12633	CA	TYR B 295	-42.313	-12.008	-31.353	1.00	20.76	C
ATOM	12635	CB	TYR B 295	-42.145	-13.198	-30.412	1.00	20.29	C
ATOM	12638	CG	TYR B 295	-41.393	-12.926	-29.129	1.00	17.92	C
ATOM	12639	CD1	TYR B 295	-40.117	-13.409	-28.936	1.00	17.62	C
ATOM	12641	CE1	TYR B 295	-39.427	-13.195	-27.747	1.00	17.12	C
ATOM	12643	CZ	TYR B 295	-40.022	-12.493	-26.730	1.00	16.61	C
ATOM	12644	OH	TYR B 295	-39.357	-12.281	-25.528	1.00	14.46	O
ATOM	12646	CE2	TYR B 295	-41.296	-12.008	-26.911	1.00	16.82	C
ATOM	12648	CD2	TYR B 295	-41.972	-12.235	-28.102	1.00	16.39	C
ATOM	12650	C	TYR B 295	-42.619	-12.519	-32.749	1.00	21.65	C
ATOM	12651	O	TYR B 295	-41.698	-12.751	-33.540	1.00	22.13	O
ATOM	12653	N	ASP B 296	-43.905	-12.677	-33.049	1.00	22.47	N
ATOM	12654	CA	ASP B 296	-44.327	-13.316	-34.285	1.00	23.52	C
ATOM	12656	CB	ASP B 296	-45.761	-13.851	-34.185	1.00	23.99	C
ATOM	12659	CG	ASP B 296	-46.134	-14.744	-35.369	1.00	26.22	C
ATOM	12660	OD1	ASP B 296	-45.508	-15.832	-35.538	1.00	27.70	O
ATOM	12661	OD2	ASP B 296	-47.052	-14.348	-36.128	1.00	28.78	O
ATOM	12662	C	ASP B 296	-44.228	-12.392	-35.478	1.00	23.68	C
ATOM	12663	O	ASP B 296	-43.673	-12.784	-36.502	1.00	24.01	O
ATOM	12665	N	VAL B 297	-44.765	-11.178	-35.364	1.00	23.90	N
ATOM	12666	CA	VAL B 297	-44.801	-10.273	-36.524	1.00	23.99	C
ATOM	12668	CB	VAL B 297	-46.251	-10.003	-36.973	1.00	23.87	C
ATOM	12670	CG1	VAL B 297	-46.949	-11.310	-37.197	1.00	23.75	C
ATOM	12674	CG2	VAL B 297	-47.002	-9.136	-35.966	1.00	23.05	C
ATOM	12678	C	VAL B 297	-44.060	-8.940	-36.383	1.00	24.27	C
ATOM	12679	O	VAL B 297	-43.485	-8.465	-37.342	1.00	23.84	O
ATOM	12681	N	TYR B 298	-44.058	-8.347	-35.199	1.00	24.87	N
ATOM	12682	CA	TYR B 298	-43.760	-6.926	-35.078	1.00	25.67	C
ATOM	12684	CB	TYR B 298	-44.656	-6.294	-34.010	1.00	26.06	C
ATOM	12687	CG	TYR B 298	-44.520	-4.789	-33.932	1.00	27.95	C
ATOM	12688	CD1	TYR B 298	-45.097	-3.968	-34.901	1.00	29.74	C
ATOM	12690	CE1	TYR B 298	-44.982	-2.574	-34.843	1.00	29.93	C
ATOM	12692	CE2	TYR B 298	-44.282	-1.991	-33.806	1.00	29.96	C
ATOM	12693	OH	TYR B 298	-44.165	-0.631	-33.746	1.00	30.01	O
ATOM	12695	CE2	TYR B 298	-43.697	-2.777	-32.829	1.00	30.39	C
ATOM	12697	CD2	TYR B 298	-43.811	-4.181	-32.899	1.00	29.96	C
ATOM	12699	C	TYR B 298	-42.318	-6.592	-34.755	1.00	25.76	C
ATOM	12700	O	TYR B 298	-41.696	-5.830	-35.470	1.00	26.54	O
ATOM	12702	N	GLY B 299	-41.798	-7.111	-33.653	1.00	25.89	N
ATOM	12703	CA	GLY B 299	-40.473	-6.706	-33.167	1.00	25.78	C
ATOM	12706	C	GLY B 299	-39.346	-7.341	-33.951	1.00	25.52	C
ATOM	12707	O	GLY B 299	-39.513	-8.410	-34.525	1.00	26.04	O
ATOM	12709	N	THR B 300	-38.196	-6.685	-33.990	1.00	25.32	N
ATOM	12710	CA	THR B 300	-37.063	-7.237	-34.716	1.00	25.16	C
ATOM	12712	CB	THR B 300	-36.088	-6.164	-35.295	1.00	25.08	C
ATOM	12714	OG1	THR B 300	-35.191	-5.710	-34.281	1.00	25.07	O

10

20

30

40

ATOM	12716	CG2 THR B 300	-36.833	-4.978	-35.875	1.00	25.08	C
ATOM	12720	C THR B 300	-36.324	-8.139	-33.771	1.00	25.13	C
ATOM	12721	O THR B 300	-36.335	-7.950	-32.570	1.00	25.28	O
ATOM	12723	N LEU B 301	-35.662	-9.129	-34.332	1.00	25.50	N
ATOM	12724	CA LEU B 301	-34.918	-10.093	-33.538	1.00	25.42	C
ATOM	12726	CB LEU B 301	-34.148	-11.020	-34.479	1.00	25.17	C
ATOM	12729	CG LEU B 301	-33.624	-12.338	-33.941	1.00	24.95	C
ATOM	12731	CD1 LEU B 301	-34.715	-13.233	-33.437	1.00	24.42	C
ATOM	12735	CD2 LEU B 301	-32.900	-12.998	-35.080	1.00	26.50	C
ATOM	12739	C LEU B 301	-33.995	-9.425	-32.485	1.00	25.54	C
ATOM	12740	O LEU B 301	-33.843	-9.959	-31.394	1.00	25.35	O
ATOM	12742	N ASP B 302	-33.417	-8.257	-32.782	1.00	25.68	N
ATOM	12743	CA ASP B 302	-32.598	-7.550	-31.774	1.00	26.02	C
ATOM	12745	CB ASP B 302	-31.800	-6.377	-32.378	1.00	26.37	C
ATOM	12748	CG ASP B 302	-30.563	-6.833	-33.167	1.00	28.27	C
ATOM	12749	OD1 ASP B 302	-29.508	-6.156	-33.048	1.00	29.05	O
ATOM	12750	OD2 ASP B 302	-30.652	-7.852	-33.910	1.00	31.04	O
ATOM	12751	C ASP B 302	-33.472	-7.037	-30.630	1.00	25.69	C
ATOM	12752	O ASP B 302	-33.110	-7.142	-29.447	1.00	25.90	O
ATOM	12754	N GLU B 303	-34.622	-6.473	-30.993	1.00	25.04	N
ATOM	12755	CA GLU B 303	-35.600	-6.029	-30.011	1.00	24.33	C
ATOM	12757	CB GLU B 303	-36.783	-5.346	-30.697	1.00	24.20	C
ATOM	12760	CG GLU B 303	-36.399	-4.109	-31.466	1.00	24.23	C
ATOM	12763	CD GLU B 303	-37.589	-3.382	-32.063	1.00	24.23	C
ATOM	12764	OE1 GLU B 303	-38.496	-4.065	-32.604	1.00	22.66	O
ATOM	12765	OE2 GLU B 303	-37.592	-2.121	-31.995	1.00	23.93	O
ATOM	12766	C GLU B 303	-36.103	-7.212	-29.193	1.00	23.87	C
ATOM	12767	O GLU B 303	-36.396	-7.058	-28.011	1.00	23.59	O
ATOM	12769	N LEU B 304	-36.204	-8.383	-29.825	1.00	23.39	N
ATOM	12770	CA LEU B 304	-36.766	-9.570	-29.166	1.00	23.23	C
ATOM	12772	CB LEU B 304	-37.180	-10.624	-30.208	1.00	22.83	C
ATOM	12775	CG LEU B 304	-38.381	-10.217	-31.074	1.00	22.06	C
ATOM	12777	CD1 LEU B 304	-38.822	-11.321	-32.037	1.00	20.11	C
ATOM	12781	CD2 LEU B 304	-39.551	-9.800	-30.163	1.00	21.94	C
ATOM	12785	C LEU B 304	-35.810	-10.147	-28.106	1.00	23.37	C
ATOM	12786	O LEU B 304	-36.248	-10.785	-27.141	1.00	23.22	O
ATOM	12788	N GLU B 305	-34.514	-9.892	-28.283	1.00	23.30	N
ATOM	12789	CA GLU B 305	-33.512	-10.308	-27.324	1.00	23.18	C
ATOM	12791	CB GLU B 305	-32.114	-10.176	-27.899	1.00	23.58	C
ATOM	12794	CG GLU B 305	-31.832	-11.142	-29.047	1.00	25.27	C
ATOM	12797	CD GLU B 305	-31.306	-12.488	-28.585	1.00	27.91	C
ATOM	12798	OE1 GLU B 305	-30.946	-13.303	-29.470	1.00	29.87	O
ATOM	12799	OE2 GLU B 305	-31.244	-12.728	-27.351	1.00	29.28	O
ATOM	12800	C GLU B 305	-33.633	-9.440	-26.104	1.00	22.52	C
ATOM	12801	O GLU B 305	-33.793	-9.956	-25.005	1.00	23.39	O
ATOM	12803	N LEU B 306	-33.576	-8.124	-26.274	1.00	21.51	N
ATOM	12804	CA LEU B 306	-33.715	-7.224	-25.114	1.00	20.70	C
ATOM	12806	CB LEU B 306	-33.899	-5.764	-25.544	1.00	20.59	C
ATOM	12809	CG LEU B 306	-32.769	-5.065	-26.293	1.00	20.12	C
ATOM	12811	CD1 LEU B 306	-32.992	-3.576	-26.203	1.00	19.89	C
ATOM	12815	CD2 LEU B 306	-31.402	-5.437	-25.739	1.00	19.81	C
ATOM	12819	C LEU B 306	-34.896	-7.645	-24.237	1.00	19.91	C
ATOM	12820	O LEU B 306	-34.771	-7.778	-23.031	1.00	19.53	O
ATOM	12822	N PHE B 307	-36.030	-7.883	-24.872	1.00	19.48	N
ATOM	12823	CA PHE B 307	-37.231	-8.267	-24.170	1.00	19.36	C
ATOM	12825	CB PHE B 307	-38.400	-8.406	-25.138	1.00	19.54	C
ATOM	12828	CG PHE B 307	-39.729	-8.296	-24.482	1.00	19.66	C
ATOM	12829	CD1 PHE B 307	-40.365	-7.079	-24.400	1.00	21.03	C
ATOM	12831	CE1 PHE B 307	-41.590	-6.968	-23.787	1.00	21.62	C
ATOM	12833	CZ PHE B 307	-42.182	-8.072	-23.248	1.00	20.25	C

10

20

30

40

ATOM	12835	CE2 PHE B 307	-41.553	-9.292	-23.329	1.00	20.07	C
ATOM	12837	CD2 PHE B 307	-40.338	-9.400	-23.939	1.00	19.62	C
ATOM	12839	C PHE B 307	-37.039	-9.577	-23.443	1.00	19.22	C
ATOM	12840	O PHE B 307	-37.354	-9.684	-22.260	1.00	19.50	O
ATOM	12842	N THR B 308	-36.532	-10.583	-24.143	1.00	18.96	N
ATOM	12843	CA THR B 308	-36.321	-11.874	-23.511	1.00	18.84	C
ATOM	12845	CB THR B 308	-35.774	-12.879	-24.490	1.00	18.62	C
ATOM	12847	OG1 THR B 308	-36.687	-12.988	-25.579	1.00	18.88	O
ATOM	12849	CG2 THR B 308	-35.626	-14.228	-23.833	1.00	18.74	C
ATOM	12853	C THR B 308	-35.384	-11.737	-22.317	1.00	19.04	C
ATOM	12854	O THR B 308	-35.686	-12.244	-21.233	1.00	18.69	O
ATOM	12856	N ASP B 309	-34.264	-11.031	-22.511	1.00	19.36	N
ATOM	12857	CA ASP B 309	-33.335	-10.751	-21.421	1.00	19.65	C
ATOM	12859	CB ASP B 309	-32.121	-9.983	-21.942	1.00	19.92	C
ATOM	12862	CG ASP B 309	-31.171	-9.536	-20.814	1.00	23.51	C
ATOM	12863	OD1 ASP B 309	-30.520	-10.412	-20.175	1.00	27.27	O
ATOM	12864	OD2 ASP B 309	-31.076	-8.299	-20.561	1.00	27.40	O
ATOM	12865	C ASP B 309	-34.048	-9.977	-20.295	1.00	19.08	C
ATOM	12866	O ASP B 309	-33.912	-10.308	-19.124	1.00	18.55	O
ATOM	12868	N ALA B 310	-34.836	-8.975	-20.665	1.00	18.93	N
ATOM	12869	CA ALA B 310	-35.546	-8.151	-19.688	1.00	19.12	C
ATOM	12871	CB ALA B 310	-36.346	-7.062	-20.380	1.00	18.79	C
ATOM	12875	C ALA B 310	-36.462	-8.965	-18.784	1.00	19.36	C
ATOM	12876	O ALA B 310	-36.560	-8.696	-17.577	1.00	19.58	O
ATOM	12878	N VAL B 311	-37.143	-9.942	-19.370	1.00	19.61	N
ATOM	12879	CA VAL B 311	-37.996	-10.845	-18.611	1.00	19.68	C
ATOM	12881	CB VAL B 311	-38.867	-11.682	-19.555	1.00	19.46	C
ATOM	12883	CG1 VAL B 311	-39.948	-10.825	-20.123	1.00	18.49	C
ATOM	12887	CG2 VAL B 311	-39.469	-12.863	-18.843	1.00	19.31	C
ATOM	12891	C VAL B 311	-37.161	-11.726	-17.673	1.00	20.46	C
ATOM	12892	O VAL B 311	-37.479	-11.843	-16.494	1.00	20.25	O
ATOM	12894	N GLU B 312	-36.085	-12.317	-18.189	1.00	21.67	N
ATOM	12895	CA GLU B 312	-35.198	-13.168	-17.384	1.00	22.65	C
ATOM	12897	CB GLU B 312	-34.056	-13.708	-18.239	1.00	23.03	C
ATOM	12900	CG GLU B 312	-34.454	-14.764	-19.261	1.00	24.88	C
ATOM	12903	CD GLU B 312	-33.335	-15.077	-20.267	1.00	27.34	C
ATOM	12904	OE1 GLU B 312	-33.485	-16.057	-21.028	1.00	29.07	O
ATOM	12905	OE2 GLU B 312	-32.316	-14.342	-20.313	1.00	28.63	O
ATOM	12906	C GLU B 312	-34.598	-12.443	-16.167	1.00	23.09	C
ATOM	12907	O GLU B 312	-34.506	-13.007	-15.082	1.00	23.04	O
ATOM	12909	N ARG B 313	-34.186	-11.199	-16.335	1.00	23.67	N
ATOM	12910	CA ARG B 313	-33.590	-10.486	-15.222	1.00	24.60	C
ATOM	12912	CB ARG B 313	-32.609	-9.436	-15.735	1.00	25.26	C
ATOM	12915	CG ARG B 313	-31.333	-10.030	-16.398	1.00	27.83	C
ATOM	12918	CD ARG B 313	-30.289	-8.943	-16.754	1.00	31.87	C
ATOM	12921	NE ARG B 313	-30.922	-7.793	-17.430	1.00	35.71	N
ATOM	12923	CZ ARG B 313	-31.341	-6.661	-16.837	1.00	38.42	C
ATOM	12924	NH1 ARG B 313	-31.189	-6.452	-15.522	1.00	39.15	N
ATOM	12927	NH2 ARG B 313	-31.919	-5.711	-17.576	1.00	39.25	N
ATOM	12930	C ARG B 313	-34.638	-9.879	-14.280	1.00	24.67	C
ATOM	12931	O ARG B 313	-34.359	-9.645	-13.117	1.00	24.09	O
ATOM	12933	N TRP B 314	-35.843	-9.635	-14.781	1.00	25.60	N
ATOM	12934	CA TRP B 314	-36.971	-9.180	-13.951	1.00	26.20	C
ATOM	12936	CB TRP B 314	-37.488	-10.339	-13.097	1.00	25.90	C
ATOM	12939	CG TRP B 314	-38.912	-10.184	-12.662	1.00	23.93	C
ATOM	12940	CD1 TRP B 314	-39.355	-9.854	-11.424	1.00	22.76	C
ATOM	12942	NE1 TRP B 314	-40.727	-9.804	-11.412	1.00	21.93	N
ATOM	12944	CE2 TRP B 314	-41.189	-10.107	-12.659	1.00	20.38	C
ATOM	12945	CD2 TRP B 314	-40.074	-10.352	-13.473	1.00	21.17	C
ATOM	12946	CE3 TRP B 314	-40.277	-10.684	-14.811	1.00	20.19	C

10

20

30

40

ATOM	12948	CZ3 TRP B 314	-41.549	-10.766	-15.280	1.00	19.79	C
ATOM	12950	CH2 TRP B 314	-42.640	-10.512	-14.445	1.00	21.00	C
ATOM	12952	CZ2 TRP B 314	-42.474	-10.179	-13.130	1.00	20.60	C
ATOM	12954	C TRP B 314	-36.620	-7.966	-13.076	1.00	27.57	C
ATOM	12955	O TRP B 314	-36.890	-7.935	-11.870	1.00	27.56	O
ATOM	12957	N ASP B 315	-36.039	-6.959	-13.718	1.00	29.12	N
ATOM	12958	CA ASP B 315	-35.452	-5.822	-13.027	1.00	30.46	C
ATOM	12960	CB ASP B 315	-33.935	-5.796	-13.315	1.00	30.84	C
ATOM	12963	CG ASP B 315	-33.227	-4.551	-12.772	1.00	32.75	C
ATOM	12964	OD1 ASP B 315	-33.747	-3.904	-11.830	1.00	35.67	O
ATOM	12965	OD2 ASP B 315	-32.128	-4.222	-13.295	1.00	34.91	O
ATOM	12966	C ASP B 315	-36.157	-4.592	-13.557	1.00	31.10	C
ATOM	12967	O ASP B 315	-35.888	-4.157	-14.674	1.00	31.35	O
ATOM	12969	N VAL B 316	-37.088	-4.044	-12.781	1.00	32.06	N
ATOM	12970	CA VAL B 316	-37.864	-2.896	-13.262	1.00	32.65	C
ATOM	12972	CB VAL B 316	-39.016	-2.510	-12.334	1.00	32.45	C
ATOM	12974	CG1 VAL B 316	-39.911	-1.499	-13.012	1.00	32.15	C
ATOM	12978	CG2 VAL B 316	-38.490	-1.960	-11.040	1.00	32.91	C
ATOM	12982	C VAL B 316	-36.964	-1.692	-13.442	1.00	33.43	C
ATOM	12983	O VAL B 316	-37.228	-.854	-14.294	1.00	33.74	O
ATOM	12985	N ASN B 317	-35.881	-1.628	-12.663	1.00	34.29	N
ATOM	12986	CA ASN B 317	-34.937	-.510	-12.730	1.00	34.63	C
ATOM	12988	CB ASN B 317	-33.995	-.526	-11.505	1.00	34.50	C
ATOM	12991	CG ASN B 317	-34.692	-.084	-10.201	1.00	34.08	C
ATOM	12992	OD1 ASN B 317	-35.198	1.042	-10.104	1.00	33.72	O
ATOM	12993	ND2 ASN B 317	-34.690	-.961	-9.193	1.00	31.22	N
ATOM	12996	C ASN B 317	-34.124	-.481	-14.029	1.00	35.21	C
ATOM	12997	O ASN B 317	-33.196	.296	-14.127	1.00	35.52	O
ATOM	12999	N ALA B 318	-34.470	-1.318	-15.013	1.00	35.89	N
ATOM	13000	CA ALA B 318	-33.757	-1.382	-16.299	1.00	36.48	C
ATOM	13002	CB ALA B 318	-32.727	-2.508	-16.253	1.00	36.49	C
ATOM	13006	C ALA B 318	-34.695	-1.525	-17.534	1.00	37.02	C
ATOM	13007	O ALA B 318	-34.297	-1.984	-18.616	1.00	36.52	O
ATOM	13009	N ILE B 319	-35.952	-1.137	-17.339	1.00	37.76	N
ATOM	13010	CA ILE B 319	-36.848	-.733	-18.424	1.00	38.08	C
ATOM	13012	CB ILE B 319	-37.926	.247	-17.893	1.00	38.11	C
ATOM	13014	CG1 ILE B 319	-39.110	-.495	-17.293	1.00	38.08	C
ATOM	13017	CD1 ILE B 319	-40.068	.451	-16.596	1.00	38.27	C
ATOM	13021	CG2 ILE B 319	-38.408	1.189	-18.996	1.00	37.84	C
ATOM	13025	C ILE B 319	-36.134	.053	-19.516	1.00	38.29	C
ATOM	13026	O ILE B 319	-36.192	-.324	-20.677	1.00	38.68	O
ATOM	13028	N ASN B 320	-35.460	1.141	-19.125	1.00	38.36	N
ATOM	13029	CA ASN B 320	-34.977	2.168	-20.074	1.00	38.17	C
ATOM	13031	CB ASN B 320	-34.278	3.331	-19.331	1.00	38.16	C
ATOM	13034	CG ASN B 320	-35.258	4.207	-18.514	1.00	37.87	C
ATOM	13035	OD1 ASN B 320	-36.366	4.542	-18.955	1.00	36.50	O
ATOM	13036	ND2 ASN B 320	-34.827	4.589	-17.322	1.00	38.12	N
ATOM	13039	C ASN B 320	-34.082	1.643	-21.206	1.00	37.78	C
ATOM	13040	O ASN B 320	-33.856	2.332	-22.181	1.00	37.76	O
ATOM	13042	N ASP B 321	-33.600	.416	-21.083	1.00	37.46	N
ATOM	13043	CA ASP B 321	-32.852	-.224	-22.162	1.00	37.25	C
ATOM	13045	CB ASP B 321	-32.091	-1.467	-21.629	1.00	37.83	C
ATOM	13048	CG ASP B 321	-31.351	-1.207	-20.285	1.00	39.33	C
ATOM	13049	OD1 ASP B 321	-31.247	-.021	-19.871	1.00	40.72	O
ATOM	13050	OD2 ASP B 321	-30.887	-2.199	-19.648	1.00	39.62	O
ATOM	13051	C ASP B 321	-33.764	-.636	-23.339	1.00	35.99	C
ATOM	13052	O ASP B 321	-33.273	-.904	-24.436	1.00	35.87	O
ATOM	13054	N LEU B 322	-35.076	-.674	-23.111	1.00	34.66	N
ATOM	13055	CA LEU B 322	-36.024	-1.263	-24.061	1.00	33.77	C
ATOM	13057	CB LEU B 322	-37.180	-1.961	-23.327	1.00	33.65	C

10

20

30

40

ATOM	13060	CG	LEU B 322	-36.994	-3.260	-22.544	1.00	32.41	C
ATOM	13062	CD1	LEU B 322	-38.223	-3.482	-21.693	1.00	31.54	C
ATOM	13066	CD2	LEU B 322	-36.769	-4.432	-23.460	1.00	30.73	C
ATOM	13070	C	LEU B 322	-36.670	-.243	-24.982	1.00	33.32	C
ATOM	13071	O	LEU B 322	-36.910	.893	-24.570	1.00	33.37	O
ATOM	13073	N	PRO B 323	-37.005	-.667	-26.218	1.00	32.72	N
ATOM	13074	CA	PRO B 323	-37.856	.068	-27.126	1.00	32.42	C
ATOM	13076	CB	PRO B 323	-38.239	-.985	-28.158	1.00	32.28	C
ATOM	13079	CG	PRO B 323	-37.098	-1.849	-28.231	1.00	32.46	C
ATOM	13082	CD	PRO B 323	-36.498	-1.891	-26.857	1.00	32.79	C
ATOM	13085	C	PRO B 323	-39.115	.576	-26.453	1.00	32.50	C
ATOM	13086	O	PRO B 323	-39.655	-.083	-25.550	1.00	32.46	O
ATOM	13087	N	ASP B 324	-39.590	1.725	-26.923	1.00	32.44	N
ATOM	13088	CA	ASP B 324	-40.729	2.387	-26.318	1.00	32.44	C
ATOM	13090	CB	ASP B 324	-41.059	3.678	-27.071	1.00	32.91	C
ATOM	13093	CG	ASP B 324	-40.241	4.873	-26.576	1.00	34.17	C
ATOM	13094	OD1	ASP B 324	-39.507	4.728	-25.562	1.00	35.83	O
ATOM	13095	OD2	ASP B 324	-40.351	5.960	-27.196	1.00	35.42	O
ATOM	13096	C	ASP B 324	-41.967	1.504	-26.186	1.00	31.78	C
ATOM	13097	O	ASP B 324	-42.546	1.440	-25.102	1.00	31.77	O
ATOM	13099	N	TYR B 325	-42.368	.821	-27.258	1.00	30.99	N
ATOM	13100	CA	TYR B 325	-43.519	-.086	-27.167	1.00	30.49	C
ATOM	13102	CB	TYR B 325	-43.941	-.640	-28.536	1.00	30.28	C
ATOM	13105	CG	TYR B 325	-43.027	-1.688	-29.134	1.00	30.25	C
ATOM	13106	CD1	TYR B 325	-41.917	-1.332	-29.893	1.00	29.81	C
ATOM	13108	CE1	TYR B 325	-41.089	-2.300	-30.449	1.00	29.74	C
ATOM	13110	CZ	TYR B 325	-41.371	-3.643	-30.258	1.00	30.22	C
ATOM	13111	OH	TYR B 325	-40.565	-4.625	-30.805	1.00	31.28	O
ATOM	13113	CE2	TYR B 325	-42.466	-4.015	-29.519	1.00	30.23	C
ATOM	13115	CD2	TYR B 325	-43.288	-3.038	-28.963	1.00	30.49	C
ATOM	13117	C	TYR B 325	-43.284	-1.221	-26.168	1.00	30.14	C
ATOM	13118	O	TYR B 325	-44.219	-1.638	-25.483	1.00	30.19	O
ATOM	13120	N	MET B 326	-42.048	-1.700	-26.060	1.00	29.74	N
ATOM	13121	CA	MET B 326	-41.755	-2.820	-25.155	1.00	29.82	C
ATOM	13123	CB	MET B 326	-40.461	-3.541	-25.549	1.00	29.69	C
ATOM	13126	CG	MET B 326	-40.650	-4.510	-26.686	1.00	28.83	C
ATOM	13129	SD	MET B 326	-39.123	-5.272	-27.204	1.00	26.99	S
ATOM	13130	CE	MET B 326	-39.761	-6.499	-28.328	1.00	29.13	C
ATOM	13134	C	MET B 326	-41.696	-2.402	-23.683	1.00	29.92	C
ATOM	13135	O	MET B 326	-42.032	-3.204	-22.801	1.00	29.75	O
ATOM	13137	N	LYS B 327	-41.251	-1.166	-23.429	1.00	29.68	N
ATOM	13138	CA	LYS B 327	-41.318	-.578	-22.088	1.00	29.46	C
ATOM	13140	CB	LYS B 327	-41.016	.921	-22.114	1.00	29.93	C
ATOM	13143	CG	LYS B 327	-39.572	1.305	-21.951	1.00	31.63	C
ATOM	13146	CD	LYS B 327	-39.410	2.803	-22.249	1.00	34.93	C
ATOM	13149	CE	LYS B 327	-37.986	3.291	-22.021	1.00	36.86	C
ATOM	13152	NZ	LYS B 327	-37.642	4.436	-22.917	1.00	37.83	N
ATOM	13156	C	LYS B 327	-42.708	-.752	-21.531	1.00	28.46	C
ATOM	13157	O	LYS B 327	-42.879	-1.314	-20.461	1.00	28.54	O
ATOM	13159	N	LEU B 328	-43.696	-.258	-22.268	1.00	27.39	N
ATOM	13160	CA	LEU B 328	-45.056	-.216	-21.785	1.00	26.79	C
ATOM	13162	CB	LEU B 328	-45.946	.519	-22.773	1.00	26.68	C
ATOM	13165	CG	LEU B 328	-47.265	1.034	-22.212	1.00	26.00	C
ATOM	13167	CD1	LEU B 328	-47.010	1.964	-21.036	1.00	24.88	C
ATOM	13171	CD2	LEU B 328	-48.051	1.740	-23.308	1.00	24.55	C
ATOM	13175	C	LEU B 328	-45.560	-1.628	-21.587	1.00	26.70	C
ATOM	13176	O	LEU B 328	-46.110	-1.983	-20.543	1.00	27.03	O
ATOM	13178	N	CYS B 329	-45.341	-2.453	-22.591	1.00	26.39	N
ATOM	13179	CA	CYS B 329	-45.750	-3.843	-22.524	1.00	26.12	C
ATOM	13181	CB	CYS B 329	-45.382	-4.526	-23.838	1.00	26.47	C

10

20

30

40

ATOM	13184	SG	CYS B 329	-45.857	-6.236	-23.880	1.00	30.60	S
ATOM	13186	C	CYS B 329	-45.124	-4.568	-21.319	1.00	24.45	C
ATOM	13187	O	CYS B 329	-45.829	-5.105	-20.486	1.00	23.93	O
ATOM	13189	N	PHE B 330	-43.801	-4.553	-21.228	1.00	23.30	N
ATOM	13190	CA	PHE B 330	-43.087	-5.220	-20.141	1.00	22.47	C
ATOM	13192	CB	PHE B 330	-41.575	-5.019	-20.267	1.00	22.42	C
ATOM	13195	CG	PHE B 330	-40.800	-5.518	-19.076	1.00	22.37	C
ATOM	13196	CD1	PHE B 330	-40.502	-6.864	-18.940	1.00	22.47	C
ATOM	13198	CE1	PHE B 330	-39.799	-7.339	-17.836	1.00	21.64	C
ATOM	13200	CZ	PHE B 330	-39.379	-6.472	-16.866	1.00	21.50	C
ATOM	13202	CF2	PHE B 330	-39.659	-5.122	-16.983	1.00	21.92	C
ATOM	13204	CD2	PHE B 330	-40.374	-4.648	-18.084	1.00	22.29	C
ATOM	13206	C	PHE B 330	-43.524	-4.739	-18.765	1.00	21.87	C
ATOM	13207	O	PHE B 330	-43.779	-5.552	-17.875	1.00	21.98	O
ATOM	13209	N	LEU B 331	-43.594	-3.427	-18.573	1.00	20.88	N
ATOM	13210	CA	LEU B 331	-43.997	-2.894	-17.276	1.00	20.25	C
ATOM	13212	CB	LEU B 331	-43.927	-1.354	-17.257	1.00	20.06	C
ATOM	13215	CG	LEU B 331	-44.124	-6.628	-15.912	1.00	19.21	C
ATOM	13217	CD1	LEU B 331	-43.542	-1.408	-14.737	1.00	18.78	C
ATOM	13221	CD2	LEU B 331	-43.555	.770	-15.957	1.00	15.75	C
ATOM	13225	C	LEU B 331	-45.398	-3.408	-16.902	1.00	19.99	C
ATOM	13226	O	LEU B 331	-45.606	-3.860	-15.771	1.00	19.67	O
ATOM	13228	N	ALA B 332	-46.336	-3.373	-17.860	1.00	19.56	N
ATOM	13229	CA	ALA B 332	-47.695	-3.882	-17.629	1.00	19.24	C
ATOM	13231	CB	ALA B 332	-48.528	-3.802	-18.891	1.00	18.58	C
ATOM	13235	C	ALA B 332	-47.637	-5.321	-17.108	1.00	19.23	C
ATOM	13236	O	ALA B 332	-48.235	-5.650	-16.079	1.00	19.18	O
ATOM	13238	N	LEU B 333	-46.891	-6.162	-17.816	1.00	19.16	N
ATOM	13239	CA	LEU B 333	-46.727	-7.554	-17.438	1.00	19.08	C
ATOM	13241	CB	LEU B 333	-45.830	-8.260	-18.462	1.00	18.97	C
ATOM	13244	CG	LEU B 333	-45.511	-9.758	-18.307	1.00	19.18	C
ATOM	13246	CD1	LEU B 333	-46.779	-10.611	-18.121	1.00	18.09	C
ATOM	13250	CD2	LEU B 333	-44.676	-10.262	-19.499	1.00	17.17	C
ATOM	13254	C	LEU B 333	-46.111	-7.616	-16.042	1.00	19.16	C
ATOM	13255	O	LEU B 333	-46.629	-8.279	-15.137	1.00	18.97	O
ATOM	13257	N	TYR B 334	-45.013	-6.887	-15.884	1.00	19.23	N
ATOM	13258	CA	TYR B 334	-44.212	-6.906	-14.664	1.00	19.33	C
ATOM	13260	CB	TYR B 334	-43.092	-5.873	-14.785	1.00	19.43	C
ATOM	13263	CG	TYR B 334	-42.190	-5.748	-13.596	1.00	19.44	C
ATOM	13264	CD1	TYR B 334	-41.006	-6.464	-13.524	1.00	20.60	C
ATOM	13266	CE1	TYR B 334	-40.148	-6.347	-12.442	1.00	20.77	C
ATOM	13268	CZ	TYR B 334	-40.474	-5.503	-11.417	1.00	21.51	C
ATOM	13269	OH	TYR B 334	-39.628	-5.387	-10.353	1.00	21.42	O
ATOM	13271	CF2	TYR B 334	-41.646	-4.768	-11.466	1.00	22.15	C
ATOM	13273	CD2	TYR B 334	-42.495	-4.892	-12.565	1.00	20.55	C
ATOM	13275	C	TYR B 334	-45.065	-6.614	-13.443	1.00	19.37	C
ATOM	13276	O	TYR B 334	-44.980	-7.337	-12.441	1.00	19.94	O
ATOM	13278	N	ASN B 335	-45.888	-5.565	-13.527	1.00	18.83	N
ATOM	13279	CA	ASN B 335	-46.784	-5.236	-12.443	1.00	18.37	C
ATOM	13281	CB	ASN B 335	-47.452	-3.896	-12.675	1.00	18.52	C
ATOM	13284	CG	ASN B 335	-46.493	-2.742	-12.518	1.00	19.27	C
ATOM	13285	OD1	ASN B 335	-45.421	-2.906	-11.953	1.00	21.25	O
ATOM	13286	ND2	ASN B 335	-46.872	-1.566	-13.022	1.00	19.24	N
ATOM	13289	C	ASN B 335	-47.812	-6.333	-12.291	1.00	18.22	C
ATOM	13290	O	ASN B 335	-47.966	-6.891	-11.207	1.00	18.53	O
ATOM	13292	N	THR B 336	-48.481	-6.697	-13.379	1.00	17.95	N
ATOM	13293	CA	THR B 336	-49.525	-7.728	-13.301	1.00	17.61	C
ATOM	13295	CB	THR B 336	-49.980	-8.204	-14.676	1.00	17.36	C
ATOM	13297	OG1	THR B 336	-50.249	-7.065	-15.500	1.00	17.02	O
ATOM	13299	CG2	THR B 336	-51.228	-9.044	-14.551	1.00	16.07	C

10

20

30

40

ATOM	13303	C	THR B 336	-49.065	-8.941	-12.501	1.00	17.75	C
ATOM	13304	O	THR B 336	-49.788	-9.429	-11.621	1.00	18.09	O
ATOM	13306	N	ILE B 337	-47.859	-9.411	-12.785	1.00	17.69	N
ATOM	13307	CA	ILE B 337	-47.384	-10.630	-12.165	1.00	17.74	C
ATOM	13309	CB	ILE B 337	-46.228	-11.245	-12.949	1.00	17.40	C
ATOM	13311	CG1	ILE B 337	-46.795	-11.865	-14.227	1.00	18.44	C
ATOM	13314	CD1	ILE B 337	-45.767	-12.192	-15.300	1.00	19.26	C
ATOM	13318	CG2	ILE B 337	-45.568	-12.320	-12.152	1.00	16.25	C
ATOM	13322	C	ILE B 337	-47.053	-10.395	-10.699	1.00	18.32	C
ATOM	13323	O	ILE B 337	-47.497	-11.175	-9.838	1.00	18.06	O
ATOM	13325	N	ASN B 338	-46.321	-9.311	-10.404	1.00	18.89	N
ATOM	13326	CA	ASN B 338	-45.985	-8.978	-9.007	1.00	19.49	C
ATOM	13328	CB	ASN B 338	-45.189	-7.690	-8.917	1.00	19.43	C
ATOM	13331	CG	ASN B 338	-43.789	-7.836	-9.444	1.00	20.83	C
ATOM	13332	OD1	ASN B 338	-43.292	-8.954	-9.634	1.00	21.52	O
ATOM	13333	ND2	ASN B 338	-43.124	-6.697	-9.676	1.00	22.32	N
ATOM	13336	C	ASN B 338	-47.229	-8.835	-8.146	1.00	20.05	C
ATOM	13337	O	ASN B 338	-47.182	-9.055	-6.953	1.00	19.81	O
ATOM	13339	N	GLU B 339	-48.337	-8.459	-8.770	1.00	20.81	N
ATOM	13340	CA	GLU B 339	-49.589	-8.347	-8.086	1.00	21.81	C
ATOM	13342	CB	GLU B 339	-50.563	-7.544	-8.933	1.00	22.69	C
ATOM	13345	CG	GLU B 339	-51.240	-6.422	-8.148	1.00	27.28	C
ATOM	13348	CD	GLU B 339	-52.571	-5.959	-8.768	1.00	32.79	C
ATOM	13349	OE1	GLU B 339	-52.761	-4.713	-8.897	1.00	36.20	O
ATOM	13350	OE2	GLU B 339	-53.416	-6.837	-9.114	1.00	34.35	O
ATOM	13351	C	GLU B 339	-50.170	-9.732	-7.762	1.00	21.59	C
ATOM	13352	O	GLU B 339	-50.690	-9.946	-6.666	1.00	21.38	O
ATOM	13354	N	ILE B 340	-50.094	-10.676	-8.700	1.00	21.48	N
ATOM	13355	CA	ILE B 340	-50.486	-12.049	-8.384	1.00	21.27	C
ATOM	13357	CB	ILE B 340	-50.437	-12.990	-9.603	1.00	21.17	C
ATOM	13359	CG1	ILE B 340	-51.478	-12.589	-10.643	1.00	20.99	C
ATOM	13362	CD1	ILE B 340	-51.245	-13.202	-12.017	1.00	19.72	C
ATOM	13366	CG2	ILE B 340	-50.702	-14.444	-9.177	1.00	21.09	C
ATOM	13370	C	ILE B 340	-49.557	-12.585	-7.278	1.00	21.40	C
ATOM	13371	O	ILE B 340	-50.023	-13.238	-6.334	1.00	21.74	O
ATOM	13373	N	ALA B 341	-48.256	-12.301	-7.380	1.00	20.90	N
ATOM	13374	CA	ALA B 341	-47.312	-12.721	-6.349	1.00	20.62	C
ATOM	13376	CB	ALA B 341	-45.922	-12.260	-6.694	1.00	20.53	C
ATOM	13380	C	ALA B 341	-47.720	-12.195	-4.969	1.00	20.59	C
ATOM	13381	O	ALA B 341	-47.606	-12.901	-3.950	1.00	20.57	O
ATOM	13383	N	TYR B 342	-48.208	-10.958	-4.949	1.00	20.62	N
ATOM	13384	CA	TYR B 342	-48.600	-10.303	-3.707	1.00	20.59	C
ATOM	13386	CB	TYR B 342	-48.790	-8.792	-3.907	1.00	20.05	C
ATOM	13389	CG	TYR B 342	-49.309	-8.143	-2.674	1.00	18.29	C
ATOM	13390	CD1	TYR B 342	-48.443	-7.683	-1.698	1.00	17.62	C
ATOM	13392	CE1	TYR B 342	-48.914	-7.111	-1.518	1.00	17.91	C
ATOM	13394	CZ	TYR B 342	-50.285	-7.005	-1.298	1.00	18.18	C
ATOM	13395	OH	TYR B 342	-50.763	-6.433	1.877	1.00	16.00	O
ATOM	13397	CE2	TYR B 342	-51.169	-7.467	-1.275	1.00	18.10	C
ATOM	13399	CD2	TYR B 342	-50.670	-8.037	-2.450	1.00	17.67	C
ATOM	13401	C	TYR B 342	-49.863	-10.928	-3.118	1.00	21.48	C
ATOM	13402	O	TYR B 342	-49.960	-11.089	-1.913	1.00	20.91	O
ATOM	13404	N	ASP B 343	-50.832	-11.273	-3.959	1.00	22.93	N
ATOM	13405	CA	ASP B 343	-52.048	-11.925	-3.470	1.00	24.30	C
ATOM	13407	CB	ASP B 343	-53.010	-12.282	-4.608	1.00	24.59	C
ATOM	13410	CG	ASP B 343	-53.577	-11.060	-5.334	1.00	26.66	C
ATOM	13411	OD1	ASP B 343	-53.619	-9.936	-4.756	1.00	28.24	O
ATOM	13412	OD2	ASP B 343	-54.004	-11.247	-6.506	1.00	29.56	O
ATOM	13413	C	ASP B 343	-51.660	-13.208	-2.761	1.00	24.97	C
ATOM	13414	O	ASP B 343	-52.128	-13.495	-1.658	1.00	24.95	O

10

20

30

40

ATOM	13416	N	ASN B 344	-50.792	-13.973	-3.413	1.00	25.90	N
ATOM	13417	CA	ASN B 344	-50.322	-15.252	-2.884	1.00	26.59	C
ATOM	13419	CB	ASN B 344	-49.623	-16.043	-3.978	1.00	26.74	C
ATOM	13422	CG	ASN B 344	-50.594	-16.639	-4.933	1.00	28.21	C
ATOM	13423	OD1	ASN B 344	-51.080	-17.737	-4.688	1.00	32.10	O
ATOM	13424	ND2	ASN B 344	-50.923	-15.916	-6.016	1.00	28.40	N
ATOM	13427	C	ASN B 344	-49.421	-15.146	-1.655	1.00	26.78	C
ATOM	13428	O	ASN B 344	-49.424	-16.053	-.821	1.00	27.06	O
ATOM	13430	N	LEU B 345	-48.647	-14.067	-1.533	1.00	26.74	N
ATOM	13431	CA	LEU B 345	-47.970	-13.793	-.261	1.00	26.59	C
ATOM	13433	CB	LEU B 345	-47.005	-12.618	-.396	1.00	26.25	C
ATOM	13436	CG	LEU B 345	-46.046	-12.376	.764	1.00	24.65	C
ATOM	13438	CD1	LEU B 345	-45.258	-13.621	1.115	1.00	22.50	C
ATOM	13442	CD2	LEU B 345	-45.119	-11.251	.387	1.00	23.54	C
ATOM	13446	C	LEU B 345	-49.004	-13.503	.840	1.00	27.00	C
ATOM	13447	O	LEU B 345	-48.903	-14.014	1.947	1.00	26.93	O
ATOM	13449	N	LYS B 346	-50.008	-12.697	.518	1.00	27.54	N
ATOM	13450	CA	LYS B 346	-51.012	-12.300	1.491	1.00	27.96	C
ATOM	13452	CB	LYS B 346	-51.998	-11.288	.889	1.00	28.13	C
ATOM	13455	CG	LYS B 346	-52.822	-10.527	1.926	1.00	28.70	C
ATOM	13458	CD	LYS B 346	-53.781	-9.526	1.281	1.00	29.73	C
ATOM	13461	CE	LYS B 346	-55.205	-10.063	1.133	1.00	31.17	C
ATOM	13464	NZ	LYS B 346	-55.839	-9.661	-.171	1.00	32.83	N
ATOM	13468	C	LYS B 346	-51.788	-13.498	1.984	1.00	28.31	C
ATOM	13469	O	LYS B 346	-52.074	-13.600	3.177	1.00	28.52	O
ATOM	13471	N	ASP B 347	-52.149	-14.396	1.075	1.00	28.56	N
ATOM	13472	CA	ASP B 347	-53.102	-15.441	1.427	1.00	29.11	C
ATOM	13474	CB	ASP B 347	-54.068	-15.736	.268	1.00	29.50	C
ATOM	13477	CG	ASP B 347	-54.902	-14.500	-.150	1.00	31.04	C
ATOM	13478	OD1	ASP B 347	-54.961	-13.500	.616	1.00	31.35	O
ATOM	13479	OD2	ASP B 347	-55.496	-14.534	-1.261	1.00	33.39	O
ATOM	13480	C	ASP B 347	-52.403	-16.699	1.891	1.00	28.79	C
ATOM	13481	O	ASP B 347	-52.824	-17.321	2.854	1.00	29.02	O
ATOM	13483	N	LYS B 348	-51.326	-17.068	1.222	1.00	28.74	N
ATOM	13484	CA	LYS B 348	-50.612	-18.293	1.564	1.00	28.84	C
ATOM	13486	CB	LYS B 348	-50.290	-19.101	.299	1.00	29.24	C
ATOM	13489	CG	LYS B 348	-51.513	-19.470	-.576	1.00	30.97	C
ATOM	13492	CD	LYS B 348	-51.051	-20.300	-1.803	1.00	33.66	C
ATOM	13495	CE	LYS B 348	-52.033	-20.244	-2.989	1.00	34.52	C
ATOM	13498	NZ	LYS B 348	-53.445	-20.542	-2.607	1.00	35.61	N
ATOM	13502	C	LYS B 348	-49.330	-18.029	2.358	1.00	27.97	C
ATOM	13503	O	LYS B 348	-48.763	-18.948	2.925	1.00	27.88	O
ATOM	13505	N	GLY B 349	-48.874	-16.785	2.403	1.00	27.21	N
ATOM	13506	CA	GLY B 349	-47.625	-16.473	3.075	1.00	26.87	C
ATOM	13509	C	GLY B 349	-46.437	-17.227	2.514	1.00	26.71	C
ATOM	13510	O	GLY B 349	-45.576	-17.669	3.271	1.00	26.65	O
ATOM	13512	N	GLU B 350	-46.409	-17.390	1.191	1.00	26.61	N
ATOM	13513	CA	GLU B 350	-45.263	-17.953	.470	1.00	26.43	C
ATOM	13515	CB	GLU B 350	-45.624	-19.310	-.128	1.00	26.85	C
ATOM	13518	CG	GLU B 350	-45.685	-20.453	.888	1.00	29.63	C
ATOM	13521	CD	GLU B 350	-44.304	-21.036	1.227	1.00	34.21	C
ATOM	13522	OE1	GLU B 350	-43.417	-21.045	.328	1.00	36.93	O
ATOM	13523	OE2	GLU B 350	-44.106	-21.498	2.384	1.00	35.89	O
ATOM	13524	C	GLU B 350	-44.900	-16.981	-.637	1.00	25.49	C
ATOM	13525	O	GLU B 350	-45.774	-16.312	-1.181	1.00	25.35	O
ATOM	13527	N	ASN B 351	-43.616	-16.866	-.955	1.00	24.74	N
ATOM	13528	CA	ASN B 351	-43.206	-16.046	-2.090	1.00	24.47	C
ATOM	13530	CB	ASN B 351	-41.851	-15.369	-1.867	1.00	24.94	C
ATOM	13533	CG	ASN B 351	-41.428	-14.489	-3.062	1.00	26.98	C
ATOM	13534	OD1	ASN B 351	-41.976	-14.605	-4.170	1.00	28.96	O

10

20

30

40

ATOM 13535	ND2 ASN B 351	-40.457 -13.601 -2.834 1.00 29.55	N
ATOM 13538	C ASN B 351	-43.095 -16.918 -3.303 1.00 23.33	C
ATOM 13539	O ASN B 351	-42.120 -17.641 -3.429 1.00 23.47	O
ATOM 13541	N ILE B 352	-44.060 -16.823 -4.208 1.00 22.09	N
ATOM 13542	CA ILE B 352	-44.048 -17.644 -5.410 1.00 21.22	C
ATOM 13544	CB ILE B 352	-45.452 -18.213 -5.675 1.00 21.23	C
ATOM 13546	CG1 ILE B 352	-46.464 -17.080 -5.913 1.00 21.11	C
ATOM 13549	CD1 ILE B 352	-47.346 -17.305 -7.126 1.00 20.33	C
ATOM 13553	CG2 ILE B 352	-45.875 -19.116 -4.519 1.00 19.79	C
ATOM 13557	C ILE B 352	-43.508 -16.947 -6.689 1.00 20.88	C
ATOM 13558	O ILE B 352	-43.486 -17.553 -7.758 1.00 20.76	O
ATOM 13560	N LEU B 353	-43.030 -15.705 -6.574 1.00 20.44	N
ATOM 13561	CA LEU B 353	-42.603 -14.907 -7.750 1.00 19.84	C
ATOM 13563	CB LEU B 353	-42.055 -13.527 -7.325 1.00 19.67	C
ATOM 13566	CG LEU B 353	-42.003 -12.339 -8.311 1.00 18.47	C
ATOM 13568	CD1 LEU B 353	-43.306 -12.083 -9.008 1.00 17.03	C
ATOM 13572	CD2 LEU B 353	-41.604 -11.064 -7.597 1.00 17.08	C
ATOM 13576	C LEU B 353	-41.587 -15.628 -8.633 1.00 19.81	C
ATOM 13577	O LEU B 353	-41.720 -15.596 -9.851 1.00 19.55	O
ATOM 13579	N PRO B 354	-40.578 -16.299 -8.024 1.00 20.01	N
ATOM 13580	CA PRO B 354	-39.571 -17.010 -8.822 1.00 19.73	C
ATOM 13582	CB PRO B 354	-38.781 -17.796 -7.779 1.00 19.55	C
ATOM 13585	CG PRO B 354	-38.928 -17.037 -6.542 1.00 19.61	C
ATOM 13588	CD PRO B 354	-40.289 -16.413 -6.578 1.00 19.90	C
ATOM 13591	C PRO B 354	-40.187 -17.971 -9.804 1.00 19.87	C
ATOM 13592	O PRO B 354	-39.693 -18.103 -10.918 1.00 20.08	O
ATOM 13593	N TYR B 355	-41.264 -18.636 -9.387 1.00 20.14	N
ATOM 13594	CA TYR B 355	-41.909 -19.665 -10.216 1.00 20.24	C
ATOM 13596	CB TYR B 355	-42.878 -20.520 -9.394 1.00 20.40	C
ATOM 13599	CG TYR B 355	-42.189 -21.153 -8.214 1.00 21.82	C
ATOM 13600	CD1 TYR B 355	-41.119 -21.999 -8.412 1.00 22.86	C
ATOM 13602	CE1 TYR B 355	-40.457 -22.564 -7.353 1.00 25.07	C
ATOM 13604	CZ TYR B 355	-40.850 -22.285 -6.053 1.00 25.58	C
ATOM 13605	OH TYR B 355	-40.153 -22.887 -5.020 1.00 27.33	O
ATOM 13607	CE2 TYR B 355	-41.918 -21.433 -5.815 1.00 23.93	C
ATOM 13609	CD2 TYR B 355	-42.577 -20.867 -6.900 1.00 23.10	C
ATOM 13611	C TYR B 355	-42.625 -19.001 -11.361 1.00 19.67	C
ATOM 13612	O TYR B 355	-42.455 -19.405 -12.510 1.00 19.75	O
ATOM 13614	N LEU B 356	-43.385 -17.954 -11.030 1.00 18.97	N
ATOM 13615	CA LEU B 356	-44.180 -17.205 -12.004 1.00 18.26	C
ATOM 13617	CB LEU B 356	-45.039 -16.157 -11.293 1.00 18.03	C
ATOM 13620	CG LEU B 356	-46.056 -16.727 -10.312 1.00 18.13	C
ATOM 13622	CD1 LEU B 356	-46.691 -15.613 -9.500 1.00 19.37	C
ATOM 13626	CD2 LEU B 356	-47.106 -17.521 -11.046 1.00 17.93	C
ATOM 13630	C LEU B 356	-43.298 -16.536 -13.056 1.00 17.76	C
ATOM 13631	O LEU B 356	-43.598 -16.567 -14.259 1.00 16.93	O
ATOM 13633	N THR B 357	-42.201 -15.949 -12.600 1.00 17.56	N
ATOM 13634	CA THR B 357	-41.335 -15.215 -13.501 1.00 17.63	C
ATOM 13636	CB THR B 357	-40.438 -14.236 -12.759 1.00 17.69	C
ATOM 13638	OG1 THR B 357	-39.530 -14.974 -11.934 1.00 18.39	O
ATOM 13640	CG2 THR B 357	-41.288 -13.242 -11.927 1.00 16.47	C
ATOM 13644	C THR B 357	-40.477 -16.145 -14.356 1.00 17.55	C
ATOM 13645	O THR B 357	-40.154 -15.793 -15.498 1.00 17.17	O
ATOM 13647	N LYS B 358	-40.127 -17.321 -13.824 1.00 17.37	N
ATOM 13648	CA LYS B 358	-39.462 -18.337 -14.649 1.00 17.55	C
ATOM 13650	CB LYS B 358	-39.030 -19.542 -13.827 1.00 17.87	C
ATOM 13653	CG LYS B 358	-38.450 -20.718 -14.640 1.00 18.75	C
ATOM 13656	CD LYS B 358	-37.013 -20.497 -15.112 1.00 20.18	C
ATOM 13659	CE LYS B 358	-36.361 -21.843 -15.457 1.00 21.49	C
ATOM 13662	NZ LYS B 358	-35.189 -21.702 -16.361 1.00 22.89	N

10

20

30

40

ATOM 13666	C	LYS B 358	-40.403 -18.777 -15.754	1.00 17.43	C
ATOM 13667	O	LYS B 358	-40.031 -18.775 -16.926	1.00 17.52	O
ATOM 13669	N	ALA B 359	-41.633 -19.120 -15.384	1.00 17.42	N
ATOM 13670	CA	ALA B 359	-42.654 -19.471 -16.359	1.00 17.52	C
ATOM 13672	CB	ALA B 359	-44.011 -19.434 -15.738	1.00 17.16	C
ATOM 13676	C	ALA B 359	-42.585 -18.521 -17.531	1.00 18.18	C
ATOM 13677	O	ALA B 359	-42.513 -18.956 -18.675	1.00 18.50	O
ATOM 13679	N	TRP B 360	-42.556 -17.223 -17.245	1.00 19.14	N
ATOM 13680	CA	TRP B 360	-42.526 -16.206 -18.301	1.00 19.77	C
ATOM 13682	CB	TRP B 360	-42.922 -14.837 -17.746	1.00 20.15	C
ATOM 13685	CG	TRP B 360	-44.377 -14.653 -17.813	1.00 20.50	C
ATOM 13686	CD1	TRP B 360	-45.259 -14.729 -16.788	1.00 22.15	C
ATOM 13688	NE1	TRP B 360	-46.536 -14.533 -17.248	1.00 22.84	N
ATOM 13690	CE2	TRP B 360	-46.487 -14.348 -18.603	1.00 21.68	C
ATOM 13691	CD2	TRP B 360	-45.134 -14.418 -18.987	1.00 20.85	C
ATOM 13692	CE3	TRP B 360	-44.802 -14.253 -20.334	1.00 21.21	C
ATOM 13694	CZ3	TRP B 360	-45.821 -14.025 -21.245	1.00 20.75	C
ATOM 13696	CH2	TRP B 360	-47.166 -13.961 -20.827	1.00 21.21	C
ATOM 13698	CZ2	TRP B 360	-47.515 -14.123 -19.516	1.00 20.97	C
ATOM 13700	C	TRP B 360	-41.215 -16.110 -19.081	1.00 19.96	C
ATOM 13701	O	TRP B 360	-41.242 -15.791 -20.271	1.00 19.94	O
ATOM 13703	N	ALA B 361	-40.089 -16.368 -18.420	1.00 20.14	N
ATOM 13704	CA	ALA B 361	-38.790 -16.437 -19.102	1.00 20.41	C
ATOM 13706	CB	ALA B 361	-37.676 -16.581 -18.102	1.00 20.67	C
ATOM 13710	C	ALA B 361	-38.763 -17.618 -20.041	1.00 20.55	C
ATOM 13711	O	ALA B 361	-38.330 -17.510 -21.187	1.00 20.76	O
ATOM 13713	N	ASP B 362	-39.230 -18.749 -19.534	1.00 20.57	N
ATOM 13714	CA	ASP B 362	-39.360 -19.965 -20.326	1.00 20.97	C
ATOM 13716	CB	ASP B 362	-39.984 -21.082 -19.470	1.00 21.39	C
ATOM 13719	CG	ASP B 362	-38.938 -21.902 -18.693	1.00 22.80	C
ATOM 13720	OD1	ASP B 362	-38.836 -23.109 -18.970	1.00 28.57	O
ATOM 13721	OD2	ASP B 362	-38.210 -21.384 -17.825	1.00 22.78	O
ATOM 13722	C	ASP B 362	-40.179 -19.748 -21.618	1.00 20.66	C
ATOM 13723	O	ASP B 362	-39.740 -20.141 -22.701	1.00 20.69	O
ATOM 13725	N	LEU B 363	-41.346 -19.110 -21.501	1.00 20.22	N
ATOM 13726	CA	LEU B 363	-42.245 -18.885 -22.648	1.00 19.82	C
ATOM 13728	CB	LEU B 363	-43.592 -18.327 -22.164	1.00 19.11	C
ATOM 13731	CG	LEU B 363	-44.644 -17.945 -23.209	1.00 17.02	C
ATOM 13733	CD1	LEU B 363	-44.829 -19.033 -24.214	1.00 16.20	C
ATOM 13737	CD2	LEU B 363	-45.979 -17.618 -22.586	1.00 14.21	C
ATOM 13741	C	LEU B 363	-41.633 -17.950 -23.706	1.00 20.76	C
ATOM 13742	O	LEU B 363	-41.656 -18.235 -24.910	1.00 21.00	O
ATOM 13744	N	CYS B 364	-41.088 -16.826 -23.253	1.00 21.42	N
ATOM 13745	CA	CYS B 364	-40.427 -15.884 -24.147	1.00 21.67	C
ATOM 13747	CB	CYS B 364	-39.969 -14.639 -23.376	1.00 21.86	C
ATOM 13750	SG	CYS B 364	-41.327 -13.638 -22.722	1.00 23.36	S
ATOM 13752	C	CYS B 364	-39.229 -16.547 -24.835	1.00 21.52	C
ATOM 13753	O	CYS B 364	-39.010 -16.323 -26.037	1.00 21.67	O
ATOM 13755	N	ASN B 365	-38.454 -17.352 -24.095	1.00 20.83	N
ATOM 13756	CA	ASN B 365	-37.306 -18.025 -24.713	1.00 20.65	C
ATOM 13758	CB	ASN B 365	-36.425 -18.756 -23.691	1.00 20.74	C
ATOM 13761	CG	ASN B 365	-35.330 -17.865 -23.100	1.00 20.53	C
ATOM 13762	OD1	ASN B 365	-34.553 -17.229 -23.830	1.00 18.26	O
ATOM 13763	ND2	ASN B 365	-35.252 -17.841 -21.763	1.00 20.69	N
ATOM 13766	C	ASN B 365	-37.756 -18.987 -25.811	1.00 20.43	C
ATOM 13767	O	ASN B 365	-36.998 -19.253 -26.759	1.00 20.11	O
ATOM 13769	N	ALA B 366	-38.987 -19.492 -25.667	1.00 20.01	N
ATOM 13770	CA	ALA B 366	-39.618 -20.340 -26.665	1.00 19.70	C
ATOM 13772	CB	ALA B 366	-40.766 -21.113 -26.045	1.00 19.53	C
ATOM 13776	C	ALA B 366	-40.099 -19.494 -27.838	1.00 19.74	C

10

20

30

40

ATOM	13777	O	ALA B 366	-39.846	-19.824	-28.989	1.00	19.61	O
ATOM	13779	N	PHE B 367	-40.791	-18.399	-27.553	1.00	19.99	N
ATOM	13780	CA	PIIE B 367	-41.138	-17.446	-28.606	1.00	20.36	C
ATOM	13782	CB	PHF B 367	-41.805	-16.194	-28.026	1.00	20.62	C
ATOM	13785	CG	PHE B 367	-43.200	-16.403	-27.537	1.00	21.75	C
ATOM	13786	CD1	PHE B 367	-44.136	-17.071	-28.315	1.00	23.00	C
ATOM	13788	CE1	PHE B 367	-45.435	-17.242	-27.874	1.00	23.60	C
ATOM	13790	CZ	PHE B 367	-45.819	-16.731	-26.648	1.00	23.64	C
ATOM	13792	CE2	PHE B 367	-44.901	-16.049	-25.871	1.00	23.56	C
ATOM	13794	CD2	PHE B 367	-43.599	-15.883	-26.316	1.00	22.91	C
ATOM	13796	C	PHE B 367	-39.906	-16.986	-29.393	1.00	20.19	C
ATOM	13797	O	PHE B 367	-39.934	-16.903	-30.615	1.00	19.98	O
ATOM	13799	N	LEU B 368	-38.839	-16.659	-28.675	1.00	20.24	N
ATOM	13800	CA	LEU B 368	-37.629	-16.161	-29.298	1.00	20.31	C
ATOM	13802	CB	LEU B 368	-36.569	-15.900	-28.232	1.00	20.27	C
ATOM	13805	CG	LEU B 368	-35.235	-15.313	-28.694	1.00	20.12	C
ATOM	13807	CD1	LEU B 368	-35.417	-14.069	-29.592	1.00	20.05	C
ATOM	13811	CD2	LEU B 368	-34.409	-14.987	-27.465	1.00	18.60	C
ATOM	13815	C	LEU B 368	-37.122	-17.179	-30.295	1.00	20.53	C
ATOM	13816	O	LEU B 368	-36.844	-16.844	-31.446	1.00	20.49	O
ATOM	13818	N	GLN B 369	-37.032	-18.426	-29.832	1.00	20.80	N
ATOM	13819	CA	GLN B 369	-36.565	-19.557	-30.638	1.00	20.90	C
ATOM	13821	CB	GLN B 369	-36.614	-20.857	-29.815	1.00	20.98	C
ATOM	13824	CG	GLN B 369	-36.343	-22.159	-30.576	1.00	20.75	C
ATOM	13827	CD	GLN B 369	-34.946	-22.238	-31.126	1.00	20.29	C
ATOM	13828	OE1	GLN B 369	-34.718	-21.984	-32.305	1.00	20.17	O
ATOM	13829	NE2	GLN B 369	-33.996	-22.581	-30.272	1.00	20.33	N
ATOM	13832	C	GLN B 369	-37.365	-19.718	-31.910	1.00	21.04	C
ATOM	13833	O	GLN B 369	-36.803	-20.097	-32.929	1.00	20.82	O
ATOM	13835	N	GLU B 370	-38.668	-19.453	-31.863	1.00	21.80	N
ATOM	13836	CA	GLU B 370	-39.480	-19.512	-33.087	1.00	22.73	C
ATOM	13838	CB	GLU B 370	-40.996	-19.518	-32.801	1.00	23.18	C
ATOM	13841	CG	GLU B 370	-41.449	-20.608	-31.809	1.00	25.92	C
ATOM	13844	CD	GLU B 370	-42.927	-21.064	-31.957	1.00	29.74	C
ATOM	13845	OE1	GLU B 370	-43.840	-20.191	-32.101	1.00	30.13	O
ATOM	13846	OE2	GLU B 370	-43.156	-22.316	-31.892	1.00	31.94	O
ATOM	13847	C	GLU B 370	-39.079	-18.358	-34.016	1.00	22.62	C
ATOM	13848	O	GLU B 370	-38.933	-18.565	-35.221	1.00	22.53	O
ATOM	13850	N	ALA B 371	-38.864	-17.166	-33.456	1.00	22.65	N
ATOM	13851	CA	ALA B 371	-38.427	-16.023	-34.254	1.00	22.95	C
ATOM	13853	CB	ALA B 371	-38.375	-14.753	-33.424	1.00	22.97	C
ATOM	13857	C	ALA B 371	-37.070	-16.296	-34.891	1.00	23.13	C
ATOM	13858	O	ALA B 371	-36.900	-16.063	-36.091	1.00	23.38	O
ATOM	13860	N	LYS B 372	-36.113	-16.804	-34.107	1.00	23.15	N
ATOM	13861	CA	LYS B 372	-34.776	-17.102	-34.640	1.00	23.10	C
ATOM	13863	CB	LYS B 372	-33.808	-17.633	-33.575	1.00	22.85	C
ATOM	13866	CG	LYS B 372	-33.414	-16.616	-32.514	1.00	24.28	C
ATOM	13869	CD	LYS B 372	-31.973	-16.806	-31.969	1.00	26.34	C
ATOM	13872	CE	LYS B 372	-31.919	-17.407	-30.544	1.00	27.84	C
ATOM	13875	NZ	LYS B 372	-31.673	-16.405	-29.458	1.00	27.93	N
ATOM	13879	C	LYS B 372	-34.887	-18.093	-35.790	1.00	23.16	C
ATOM	13880	O	LYS B 372	-34.231	-17.920	-36.804	1.00	23.73	O
ATOM	13882	N	TRP B 373	-35.720	-19.122	-35.658	1.00	23.11	N
ATOM	13883	CA	TRP B 373	-35.844	-20.094	-36.742	1.00	22.99	C
ATOM	13885	CB	TRP B 373	-36.746	-21.274	-36.370	1.00	22.71	C
ATOM	13888	CG	TRP B 373	-36.081	-22.343	-35.562	1.00	20.71	C
ATOM	13889	CD1	TRP B 373	-34.770	-22.740	-35.623	1.00	19.89	C
ATOM	13891	NE1	TRP B 373	-34.540	-23.757	-34.734	1.00	19.05	N
ATOM	13893	CE2	TRP B 373	-35.715	-24.050	-34.090	1.00	18.91	C
ATOM	13894	CD2	TRP B 373	-36.707	-23.184	-34.599	1.00	18.41	C

10

20

30

40

ATOM	13895	CE3 TRP B 373	-38.007 -23.288 -34.105	1.00 15.66	C
ATOM	13897	CZ3 TRP B 373	-38.271 -24.216 -33.130	1.00 15.41	C
ATOM	13899	CH2 TRP B 373	-37.276 -25.069 -32.647	1.00 16.33	C
ATOM	13901	CZ2 TRP B 373	-35.994 -25.005 -33.112	1.00 17.53	C
ATOM	13903	C TRP B 373	-36.374 -19.416 -37.991	1.00 23.59	C
ATOM	13904	O TRP B 373	-35.878 -19.653 -39.096	1.00 23.60	O
ATOM	13906	N LEU B 374	-37.374 -18.559 -37.801	1.00 24.32	N
ATOM	13907	CA LEU B 374	-38.008 -17.859 -38.915	1.00 24.66	C
ATOM	13909	CB LEU B 374	-39.181 -17.019 -38.428	1.00 24.85	C
ATOM	13912	CG LEU B 374	-40.112 -16.449 -39.496	1.00 25.45	C
ATOM	13914	CD1 LEU B 374	-41.002 -17.535 -40.070	1.00 24.83	C
ATOM	13918	CD2 LEU B 374	-40.959 -15.293 -38.885	1.00 26.92	C
ATOM	13922	C LEU B 374	-37.009 -16.975 -39.618	1.00 24.64	C
ATOM	13923	O LEU B 374	-36.934 -16.992 -40.830	1.00 24.33	O
ATOM	13925	N TYR B 375	-36.232 -16.220 -38.850	1.00 25.09	N
ATOM	13926	CA TYR B 375	-35.283 -15.274 -39.433	1.00 25.71	C
ATOM	13928	CB TYR B 375	-34.534 -14.479 -38.349	1.00 25.91	C
ATOM	13931	CG TYR B 375	-33.536 -13.468 -38.892	1.00 27.11	C
ATOM	13932	CD1 TYR B 375	-33.950 -12.200 -39.305	1.00 27.98	C
ATOM	13934	CE1 TYR B 375	-33.039 -11.271 -39.811	1.00 28.61	C
ATOM	13936	CZ TYR B 375	-31.693 -11.605 -39.904	1.00 29.13	C
ATOM	13937	OH TYR B 375	-30.790 -10.685 -40.397	1.00 29.83	O
ATOM	13939	CE2 TYR B 375	-31.256 -12.863 -39.501	1.00 28.79	C
ATOM	13941	CD2 TYR B 375	-32.177 -13.783 -38.995	1.00 28.03	C
ATOM	13943	C TYR B 375	-34.305 -16.036 -40.301	1.00 25.64	C
ATOM	13944	O TYR B 375	-34.201 -15.788 -41.503	1.00 25.74	O
ATOM	13946	N ASN B 376	-33.635 -17.000 -39.685	1.00 25.73	N
ATOM	13947	CA ASN B 376	-32.599 -17.777 -40.346	1.00 25.78	C
ATOM	13949	CB ASN B 376	-31.739 -18.497 -39.303	1.00 25.73	C
ATOM	13952	CG ASN B 376	-31.155 -17.565 -38.273	1.00 25.13	C
ATOM	13953	OD1 ASN B 376	-30.491 -16.590 -38.601	1.00 25.53	O
ATOM	13954	ND2 ASN B 376	-31.389 -17.874 -37.013	1.00 24.64	N
ATOM	13957	C ASN B 376	-33.126 -18.824 -41.332	1.00 26.04	C
ATOM	13958	O ASN B 376	-32.343 -19.644 -41.807	1.00 26.36	O
ATOM	13960	N LYS B 377	-34.428 -18.824 -41.632	1.00 26.16	N
ATOM	13961	CA LYS B 377	-35.012 -19.811 -42.552	1.00 26.27	C
ATOM	13963	CB LYS B 377	-34.575 -19.538 -44.010	1.00 26.51	C
ATOM	13966	CG LYS B 377	-35.470 -18.561 -44.802	1.00 28.01	C
ATOM	13969	CD LYS B 377	-34.629 -17.592 -45.667	1.00 29.99	C
ATOM	13972	CE LYS B 377	-35.493 -16.605 -46.465	1.00 31.02	C
ATOM	13975	NZ LYS B 377	-36.420 -15.819 -45.589	1.00 32.17	N
ATOM	13979	C LYS B 377	-34.647 -21.243 -42.150	1.00 25.93	C
ATOM	13980	O LYS B 377	-34.380 -22.084 -43.003	1.00 25.82	O
ATOM	13982	N SER B 378	-34.637 -21.522 -40.852	1.00 25.65	N
ATOM	13983	CA SER B 378	-34.324 -22.860 -40.385	1.00 25.54	C
ATOM	13985	CB SER B 378	-34.132 -22.877 -38.882	1.00 25.41	C
ATOM	13988	OG SER B 378	-32.905 -22.269 -38.570	1.00 25.67	O
ATOM	13990	C SER B 378	-35.412 -23.838 -40.790	1.00 25.62	C
ATOM	13991	O SER B 378	-36.495 -23.435 -41.199	1.00 25.70	O
ATOM	13993	N THR B 379	-35.108 -25.129 -40.690	1.00 25.66	N
ATOM	13994	CA THR B 379	-36.038 -26.175 -41.097	1.00 25.55	C
ATOM	13996	CB THR B 379	-35.788 -26.635 -42.546	1.00 25.59	C
ATOM	13998	OG1 THR B 379	-34.391 -26.899 -42.736	1.00 25.46	O
ATOM	14000	CG2 THR B 379	-36.255 -25.574 -43.528	1.00 25.88	C
ATOM	14004	C THR B 379	-35.886 -27.348 -40.160	1.00 25.45	C
ATOM	14005	O THR B 379	-35.372 -28.393 -40.548	1.00 25.70	O
ATOM	14007	N PRO B 380	-36.335 -27.179 -38.915	1.00 25.37	N
ATOM	14008	CA PRO B 380	-36.144 -28.182 -37.876	1.00 25.22	C
ATOM	14010	CB PRO B 380	-36.500 -27.437 -36.583	1.00 25.19	C
ATOM	14013	CG PRO B 380	-36.643 -26.021 -36.955	1.00 25.83	C

10

20

30

40

ATOM 14016	CD PRO B 380	-37.025 -25.998 -38.390	1.00 25.71	C
ATOM 14019	C PRO B 380	-37.052 -29.379 -38.009	1.00 24.82	C
ATOM 14020	O PRO B 380	-38.143 -29.280 -38.575	1.00 24.84	O
ATOM 14021	N THR B 381	-36.607 -30.493 -37.436	1.00 24.42	N
ATOM 14022	CA THR B 381	-37.386 -31.712 -37.429	1.00 23.99	C
ATOM 14024	CB THR B 381	-36.614 -32.873 -36.789	1.00 23.99	C
ATOM 14026	OG1 THR B 381	-36.339 -32.575 -35.418	1.00 24.02	O
ATOM 14028	CG2 THR B 381	-35.302 -33.117 -37.524	1.00 23.76	C
ATOM 14032	C THR B 381	-38.649 -31.461 -36.636	1.00 23.78	C
ATOM 14033	O THR B 381	-38.700 -30.548 -35.813	1.00 23.89	O
ATOM 14035	N PHE B 382	-39.672 -32.267 -36.889	1.00 23.53	N
ATOM 14036	CA PHE B 382	-40.905 -32.204 -36.105	1.00 22.97	C
ATOM 14038	CB PHE B 382	-41.870 -33.305 -36.527	1.00 22.89	C
ATOM 14041	CG PHE B 382	-43.079 -33.394 -35.655	1.00 22.26	C
ATOM 14042	CD1 PHE B 382	-44.189 -32.601 -35.910	1.00 21.65	C
ATOM 14044	CE1 PHE B 382	-45.300 -32.672 -35.099	1.00 20.87	C
ATOM 14046	CZ PHE B 382	-45.310 -33.534 -34.016	1.00 20.36	C
ATOM 14048	CE2 PHE B 382	-44.204 -34.317 -33.744	1.00 20.52	C
ATOM 14050	CD2 PHE B 382	-43.098 -34.243 -34.556	1.00 21.17	C
ATOM 14052	C PHE B 382	-40.677 -32.329 -34.605	1.00 22.69	C
ATOM 14053	O PHE B 382	-41.341 -31.657 -33.834	1.00 22.44	O
ATOM 14055	N ASP B 383	-39.764 -33.205 -34.191	1.00 22.52	N
ATOM 14056	CA ASP B 383	-39.491 -33.375 -32.765	1.00 22.50	C
ATOM 14058	CB ASP B 383	-38.531 -34.525 -32.527	1.00 22.43	C
ATOM 14061	CG ASP B 383	-39.174 -35.863 -32.711	1.00 22.71	C
ATOM 14062	OD1 ASP B 383	-40.359 -35.945 -33.074	1.00 22.89	O
ATOM 14063	OD2 ASP B 383	-38.470 -36.856 -32.492	1.00 25.17	O
ATOM 14064	C ASP B 383	-38.954 -32.116 -32.091	1.00 22.43	C
ATOM 14065	O ASP B 383	-39.438 -31.758 -31.014	1.00 22.40	O
ATOM 14067	N ASP B 384	-37.966 -31.464 -32.713	1.00 22.37	N
ATOM 14068	CA ASP B 384	-37.422 -30.191 -32.213	1.00 22.61	C
ATOM 14070	CB ASP B 384	-36.317 -29.648 -33.124	1.00 22.82	C
ATOM 14073	CG ASP B 384	-34.963 -30.208 -32.807	1.00 23.40	C
ATOM 14074	OD1 ASP B 384	-34.847 -30.973 -31.832	1.00 25.33	O
ATOM 14075	OD2 ASP B 384	-34.009 -29.891 -33.545	1.00 24.26	O
ATOM 14076	C ASP B 384	-38.482 -29.113 -32.130	1.00 22.56	C
ATOM 14077	O ASP B 384	-38.598 -28.429 -31.108	1.00 22.48	O
ATOM 14079	N TYR B 385	-39.227 -28.963 -33.227	1.00 22.36	N
ATOM 14080	CA TYR B 385	-40.170 -27.870 -33.402	1.00 22.18	C
ATOM 14082	CB TYR B 385	-40.738 -27.867 -34.812	1.00 22.05	C
ATOM 14085	CG TYR B 385	-41.818 -26.834 -35.019	1.00 22.60	C
ATOM 14086	CD1 TYR B 385	-41.493 -25.553 -35.437	1.00 23.64	C
ATOM 14088	CE1 TYR B 385	-42.462 -24.580 -35.630	1.00 25.00	C
ATOM 14090	CZ TYR B 385	-43.788 -24.882 -35.410	1.00 26.86	C
ATOM 14091	OH TYR B 385	-44.734 -23.883 -35.622	1.00 28.48	O
ATOM 14093	CE2 TYR B 385	-44.149 -26.171 -34.980	1.00 25.95	C
ATOM 14095	CD2 TYR B 385	-43.158 -27.133 -34.790	1.00 23.94	C
ATOM 14097	C TYR B 385	-41.319 -27.986 -32.446	1.00 22.13	C
ATOM 14098	O TYR B 385	-41.703 -27.017 -31.808	1.00 22.95	O
ATOM 14100	N PHE B 386	-41.899 -29.169 -32.380	1.00 21.80	N
ATOM 14101	CA PHE B 386	-43.048 -29.394 -31.525	1.00 21.62	C
ATOM 14103	CB PHE B 386	-43.624 -30.795 -31.768	1.00 21.73	C
ATOM 14106	CG PHE B 386	-44.834 -31.104 -30.952	1.00 21.27	C
ATOM 14107	CD1 PHE B 386	-46.034 -30.447 -31.196	1.00 22.55	C
ATOM 14109	CE1 PHE B 386	-47.164 -30.732 -30.448	1.00 23.14	C
ATOM 14111	CZ PHE B 386	-47.095 -31.699 -29.446	1.00 23.20	C
ATOM 14113	CE2 PHE B 386	-45.896 -32.358 -29.208	1.00 21.57	C
ATOM 14115	CD2 PHE B 386	-44.781 -32.057 -29.959	1.00 20.29	C
ATOM 14117	C PHE B 386	-42.630 -29.226 -30.073	1.00 21.34	C
ATOM 14118	O PHE B 386	-43.353 -28.639 -29.284	1.00 21.44	O

10

20

30

40

ATOM 14120	N	GLY B 387	-41.447 -29.725 -29.736	1.00 20.84	N
ATOM 14121	CA	GLY B 387	-40.935 -29.618 -28.387	1.00 20.57	C
ATOM 14124	C	GLY B 387	-40.854 -28.186 -27.916	1.00 20.26	C
ATOM 14125	O	GLY B 387	-40.930 -27.908 -26.724	1.00 20.86	O
ATOM 14127	N	ASN B 388	-40.691 -27.268 -28.852	1.00 19.81	N
ATOM 14128	CA	ASN B 388	-40.758 -25.853 -28.536	1.00 19.51	C
ATOM 14130	CB	ASN B 388	-39.877 -25.086 -29.508	1.00 19.42	C
ATOM 14133	CG	ASN B 388	-39.593 -23.700 -29.045	1.00 19.26	C
ATOM 14134	OD1	ASN B 388	-38.916 -23.513 -28.038	1.00 18.93	O
ATOM 14135	ND2	ASN B 388	-40.105 -22.709 -29.774	1.00 17.99	N
ATOM 14138	C	ASN B 388	-42.200 -25.320 -28.604	1.00 19.41	C
ATOM 14139	O	ASN B 388	-42.591 -24.447 -27.833	1.00 19.58	O
ATOM 14141	N	ALA B 389	-42.989 -25.848 -29.532	1.00 19.11	N
ATOM 14142	CA	ALA B 389	-44.313 -25.307 -29.808	1.00 18.87	C
ATOM 14144	CB	ALA B 389	-44.897 -25.949 -31.060	1.00 18.87	C
ATOM 14148	C	ALA B 389	-45.264 -25.460 -28.634	1.00 18.51	C
ATOM 14149	O	ALA B 389	-45.916 -24.511 -28.262	1.00 18.33	O
ATOM 14151	N	TRP B 390	-45.344 -26.652 -28.054	1.00 18.73	N
ATOM 14152	CA	TRP B 390	-46.258 -26.887 -26.935	1.00 18.74	C
ATOM 14154	CB	TRP B 390	-46.389 -28.377 -26.569	1.00 18.75	C
ATOM 14157	CG	TRP B 390	-45.166 -29.122 -26.019	1.00 18.46	C
ATOM 14158	CD1	TRP B 390	-44.390 -30.001 -26.705	1.00 18.75	C
ATOM 14160	NE1	TRP B 390	-43.417 -30.519 -25.897	1.00 17.56	N
ATOM 14162	CE2	TRP B 390	-43.559 -30.005 -24.642	1.00 16.67	C
ATOM 14163	CD2	TRP B 390	-44.661 -29.124 -24.674	1.00 17.50	C
ATOM 14164	CE3	TRP B 390	-45.008 -28.448 -23.505	1.00 18.38	C
ATOM 14166	CZ3	TRP B 390	-44.251 -28.685 -22.347	1.00 18.34	C
ATOM 14168	CH2	TRP B 390	-43.164 -29.573 -22.361	1.00 16.75	C
ATOM 14170	CZ2	TRP B 390	-42.805 -30.234 -23.495	1.00 15.75	C
ATOM 14172	C	TRP B 390	-45.861 -26.066 -25.727	1.00 18.91	C
ATOM 14173	O	TRP B 390	-46.707 -25.691 -24.919	1.00 19.02	O
ATOM 14175	N	LYS B 391	-44.570 -25.787 -25.612	1.00 18.95	N
ATOM 14176	CA	LYS B 391	-44.085 -24.810 -24.643	1.00 18.85	C
ATOM 14178	CB	LYS B 391	-42.544 -24.888 -24.508	1.00 19.52	C
ATOM 14181	CG	LYS B 391	-42.023 -25.373 -23.143	1.00 21.17	C
ATOM 14184	CD	LYS B 391	-40.516 -25.689 -23.191	1.00 22.87	C
ATOM 14187	CE	LYS B 391	-40.251 -27.159 -23.508	1.00 23.91	C
ATOM 14190	NZ	LYS B 391	-38.938 -27.354 -24.191	1.00 25.44	N
ATOM 14194	C	LYS B 391	-44.537 -23.400 -25.032	1.00 17.57	C
ATOM 14195	O	LYS B 391	-44.937 -22.629 -24.180	1.00 17.66	O
ATOM 14197	N	SER B 392	-44.490 -23.068 -26.314	1.00 16.65	N
ATOM 14198	CA	SER B 392	-44.879 -21.718 -26.764	1.00 16.27	C
ATOM 14200	CB	SER B 392	-44.241 -21.375 -28.119	1.00 16.22	C
ATOM 14203	OG	SER B 392	-44.937 -21.969 -29.207	1.00 15.94	O
ATOM 14205	C	SER B 392	-46.384 -21.504 -26.866	1.00 15.87	C
ATOM 14206	O	SER B 392	-46.825 -20.395 -27.093	1.00 15.56	O
ATOM 14208	N	SER B 393	-47.167 -22.568 -26.724	1.00 15.92	N
ATOM 14209	CA	SER B 393	-48.629 -22.474 -26.718	1.00 15.80	C
ATOM 14211	CB	SER B 393	-49.240 -23.867 -26.630	1.00 15.78	C
ATOM 14214	OG	SER B 393	-49.025 -24.426 -25.348	1.00 15.00	O
ATOM 14216	C	SER B 393	-49.097 -21.646 -25.533	1.00 15.94	C
ATOM 14217	O	SER B 393	-50.115 -20.948 -25.599	1.00 15.60	O
ATOM 14219	N	SER B 394	-48.296 -21.740 -24.471	1.00 16.14	N
ATOM 14220	CA	SER B 394	-48.487 -21.091 -23.177	1.00 16.31	C
ATOM 14222	CB	SER B 394	-49.062 -19.662 -23.271	1.00 16.18	C
ATOM 14225	OG	SER B 394	-50.472 -19.649 -23.358	1.00 16.57	O
ATOM 14227	C	SER B 394	-49.316 -22.006 -22.297	1.00 16.34	C
ATOM 14228	O	SER B 394	-49.822 -21.595 -21.261	1.00 16.47	O
ATOM 14230	N	GLY B 395	-49.403 -23.268 -22.702	1.00 16.55	N
ATOM 14231	CA	GLY B 395	-50.103 -24.282 -21.927	1.00 16.79	C

10

20

30

40

ATOM 14234	C	GLY B 395	-49.543 -24.391 -20.534	1.00 16.80	C
ATOM 14235	O	GLY B 395	-50.222 -24.083 -19.556	1.00 16.74	O
ATOM 14237	N	PRO B 396	-48.291 -24.824 -20.430	1.00 17.07	N
ATOM 14238	CA	PRO B 396	-47.698 -24.930 -19.103	1.00 17.18	C
ATOM 14240	CB	PRO B 396	-46.273 -25.399 -19.386	1.00 17.09	C
ATOM 14243	CG	PRO B 396	-46.087 -25.237 -20.874	1.00 17.77	C
ATOM 14246	CD	PRO B 396	-47.424 -25.390 -21.470	1.00 17.20	C
ATOM 14249	C	PRO B 396	-47.707 -23.615 -18.313	1.00 17.17	C
ATOM 14250	O	PRO B 396	-47.921 -23.644 -17.089	1.00 17.10	O
ATOM 14251	N	LEU B 397	-47.499 -22.475 -18.983	1.00 17.04	N
ATOM 14252	CA	LEU B 397	-47.513 -21.183 -18.261	1.00 16.77	C
ATOM 14254	CB	LEU B 397	-47.116 -19.969 -19.135	1.00 16.84	C
ATOM 14257	CG	LEU B 397	-47.145 -18.576 -18.458	1.00 16.91	C
ATOM 14259	CD1	LEU B 397	-46.577 -18.641 -17.096	1.00 18.36	C
ATOM 14263	CD2	LEU B 397	-46.373 -17.515 -19.196	1.00 16.88	C
ATOM 14267	C	LEU B 397	-48.894 -20.988 -17.682	1.00 16.24	C
ATOM 14268	O	LEU B 397	-49.051 -20.710 -16.494	1.00 16.09	O
ATOM 14270	N	GLN B 398	-49.902 -21.173 -18.515	1.00 15.72	N
ATOM 14271	CA	GLN B 398	-51.262 -21.093 -18.024	1.00 15.49	C
ATOM 14273	CB	GLN B 398	-52.267 -21.387 -19.120	1.00 15.51	C
ATOM 14276	CG	GLN B 398	-52.371 -20.275 -20.118	1.00 16.12	C
ATOM 14279	CD	GLN B 398	-53.436 -20.545 -21.114	1.00 17.86	C
ATOM 14280	OE1	GLN B 398	-54.509 -21.028 -20.757	1.00 20.99	O
ATOM 14281	NE2	GLN B 398	-53.170 -20.239 -22.374	1.00 18.31	N
ATOM 14284	C	GLN B 398	-51.471 -22.040 -16.873	1.00 15.03	C
ATOM 14285	O	GLN B 398	-51.974 -21.638 -15.843	1.00 15.21	O
ATOM 14287	N	LEU B 399	-51.065 -23.291 -17.022	1.00 14.72	N
ATOM 14288	CA	LEU B 399	-51.361 -24.254 -15.978	1.00 14.65	C
ATOM 14290	CB	LEU B 399	-51.201 -25.688 -16.475	1.00 14.44	C
ATOM 14293	CG	LEU B 399	-52.250 -26.191 -17.478	1.00 14.28	C
ATOM 14295	CD1	LEU B 399	-51.907 -27.633 -17.846	1.00 15.50	C
ATOM 14299	CD2	LEU B 399	-53.713 -26.077 -16.986	1.00 10.96	C
ATOM 14303	C	LEU B 399	-50.554 -23.995 -14.704	1.00 14.88	C
ATOM 14304	O	LEU B 399	-51.100 -24.161 -13.618	1.00 15.21	O
ATOM 14306	N	ILE B 400	-49.291 -23.562 -14.810	1.00 14.91	N
ATOM 14307	CA	ILE B 400	-48.532 -23.174 -13.607	1.00 14.89	C
ATOM 14309	CB	ILE B 400	-47.158 -22.574 -13.907	1.00 15.19	C
ATOM 14311	CG1	ILE B 400	-46.189 -23.674 -14.353	1.00 16.76	C
ATOM 14314	CD1	ILE B 400	-44.777 -23.162 -14.716	1.00 18.19	C
ATOM 14318	CG2	ILE B 400	-46.603 -21.906 -12.665	1.00 13.65	C
ATOM 14322	C	ILE B 400	-49.288 -22.137 -12.819	1.00 14.77	C
ATOM 14323	O	ILE B 400	-49.485 -22.302 -11.632	1.00 15.36	O
ATOM 14325	N	PHE B 401	-49.717 -21.071 -13.486	1.00 14.59	N
ATOM 14326	CA	PIIE B 401	-50.491 -20.001 -12.844	1.00 14.22	C
ATOM 14328	CB	PHE B 401	-50.825 -18.900 -13.845	1.00 14.12	C
ATOM 14331	CG	PIIE B 401	-49.803 -17.790 -13.872	1.00 13.83	C
ATOM 14332	CD1	PHE B 401	-50.012 -16.623 -13.173	1.00 12.77	C
ATOM 14334	CE1	PHE B 401	-49.074 -15.629 -13.189	1.00 13.09	C
ATOM 14336	CZ	PHE B 401	-47.906 -15.781 -13.902	1.00 12.96	C
ATOM 14338	CE2	PIIE B 401	-47.684 -16.928 -14.592	1.00 12.86	C
ATOM 14340	CD2	PIIE B 401	-48.622 -17.932 -14.574	1.00 13.30	C
ATOM 14342	C	PHE B 401	-51.765 -20.478 -12.212	1.00 14.26	C
ATOM 14343	O	PIIE B 401	-52.184 -19.944 -11.207	1.00 13.90	O
ATOM 14345	N	ALA B 402	-52.377 -21.480 -12.828	1.00 15.09	N
ATOM 14346	CA	ALA B 402	-53.641 -22.054 -12.364	1.00 15.76	C
ATOM 14348	CB	ALA B 402	-54.264 -22.899 -13.454	1.00 15.57	C
ATOM 14352	C	ALA B 402	-53.417 -22.896 -11.129	1.00 16.63	C
ATOM 14353	O	ALA B 402	-54.284 -22.970 -10.259	1.00 17.00	O
ATOM 14355	N	TYR B 403	-52.253 -23.544 -11.060	1.00 17.50	N
ATOM 14356	CA	TYR B 403	-51.885 -24.317 -9.894	1.00 17.86	C

10

20

30

40

ATOM	14358	CB TYR B 403	-50.486	-24.911	-10.038	1.00	17.73	C
ATOM	14361	CG TYR B 403	-50.006	-25.576	-8.764	1.00	18.24	C
ATOM	14362	CD1 TYR B 403	-50.401	-26.867	-8.436	1.00	18.12	C
ATOM	14364	CE1 TYR B 403	-49.971	-27.476	-7.273	1.00	18.07	C
ATOM	14366	CZ TYR B 403	-49.145	-26.790	-6.409	1.00	18.62	C
ATOM	14367	OH TYR B 403	-48.727	-27.383	-5.244	1.00	17.70	O
ATOM	14369	CE2 TYR B 403	-48.748	-25.499	-6.703	1.00	18.93	C
ATOM	14371	CD2 TYR B 403	-49.177	-24.901	-7.876	1.00	18.88	C
ATOM	14373	C TYR B 403	-51.966	-23.461	-8.630	1.00	18.48	C
ATOM	14374	O TYR B 403	-52.494	-23.908	-7.616	1.00	18.66	O
ATOM	14376	N PIIE B 404	-51.468	-22.232	-8.682	1.00	18.91	N
ATOM	14377	CA PHE B 404	-51.400	-21.430	-7.468	1.00	19.53	C
ATOM	14379	CB PIIE B 404	-50.395	-20.325	-7.644	1.00	19.35	C
ATOM	14382	CG PHE B 404	-49.014	-20.808	-7.799	1.00	18.79	C
ATOM	14383	CD1 PHE B 404	-48.311	-21.246	-6.701	1.00	17.67	C
ATOM	14385	CE1 PIIE B 404	-47.001	-21.683	-6.832	1.00	18.44	C
ATOM	14387	CZ PHE B 404	-46.384	-21.688	-8.078	1.00	18.44	C
ATOM	14389	CE2 PHE B 404	-47.083	-21.245	-9.190	1.00	18.79	C
ATOM	14391	CD2 PHE B 404	-48.396	-20.805	-9.047	1.00	18.90	C
ATOM	14393	C PIIE B 404	-52.733	-20.817	-7.072	1.00	20.49	C
ATOM	14394	O PHE B 404	-52.925	-20.389	-5.924	1.00	19.95	O
ATOM	14396	N ALA B 405	-53.636	-20.756	-8.043	1.00	21.92	N
ATOM	14397	CA ALA B 405	-54.918	-20.106	-7.872	1.00	23.09	C
ATOM	14399	CB ALA B 405	-55.333	-19.426	-9.167	1.00	23.15	C
ATOM	14403	C ALA B 405	-55.959	-21.113	-7.446	1.00	24.23	C
ATOM	14404	O ALA B 405	-57.003	-20.726	-6.925	1.00	24.33	O
ATOM	14406	N VAL B 406	-55.657	-22.399	-7.662	1.00	25.80	N
ATOM	14407	CA VAL B 406	-56.569	-23.511	-7.355	1.00	26.88	C
ATOM	14409	CB VAL B 406	-56.640	-24.514	-8.512	1.00	26.64	C
ATOM	14411	CG1 VAL B 406	-57.132	-25.854	-8.012	1.00	27.24	C
ATOM	14415	CG2 VAL B 406	-57.547	-23.986	-9.593	1.00	26.45	C
ATOM	14419	C VAL B 406	-56.161	-24.266	-6.094	1.00	27.91	C
ATOM	14420	O VAL B 406	-56.932	-24.345	-5.155	1.00	28.28	O
ATOM	14422	N VAL B 407	-54.954	-24.825	-6.087	1.00	29.25	N
ATOM	14423	CA VAL B 407	-54.443	-25.573	-4.941	1.00	30.16	C
ATOM	14425	CB VAL B 407	-53.128	-26.276	-5.279	1.00	30.04	C
ATOM	14427	CG1 VAL B 407	-52.482	-26.831	-4.032	1.00	30.42	C
ATOM	14431	CG2 VAL B 407	-53.378	-27.376	-6.280	1.00	30.14	C
ATOM	14435	C VAL B 407	-54.208	-24.646	-3.755	1.00	31.34	C
ATOM	14436	O VAL B 407	-53.535	-23.618	-3.876	1.00	31.46	O
ATOM	14438	N GLN B 408	-54.753	-25.032	-2.604	1.00	32.63	N
ATOM	14439	CA GLN B 408	-54.727	-24.191	-1.417	1.00	33.51	C
ATOM	14441	CB GLN B 408	-55.891	-24.572	-5.14	1.00	33.84	C
ATOM	14444	CG GLN B 408	-56.161	-23.548	.577	1.00	35.49	C
ATOM	14447	CD GLN B 408	-57.623	-23.161	.656	1.00	37.61	C
ATOM	14448	OE1 GLN B 408	-58.519	-24.006	.501	1.00	38.23	O
ATOM	14449	NE2 GLN B 408	-57.876	-21.874	.893	1.00	38.64	N
ATOM	14452	C GLN B 408	-53.399	-24.274	-.647	1.00	33.72	C
ATOM	14453	O GLN B 408	-52.852	-23.253	-.204	1.00	33.52	O
ATOM	14455	N ASN B 409	-52.889	-25.491	-.490	1.00	33.95	N
ATOM	14456	CA ASN B 409	-51.642	-25.707	.226	1.00	34.16	C
ATOM	14458	CB ASN B 409	-51.865	-26.665	1.391	1.00	34.25	C
ATOM	14461	CG ASN B 409	-52.756	-26.069	2.459	1.00	34.39	C
ATOM	14462	OD1 ASN B 409	-52.269	-25.577	3.480	1.00	34.40	O
ATOM	14463	ND2 ASN B 409	-54.070	-26.089	2.222	1.00	34.12	N
ATOM	14466	C ASN B 409	-50.582	-26.244	-.709	1.00	34.12	C
ATOM	14467	O ASN B 409	-50.578	-27.422	-1.046	1.00	34.41	O
ATOM	14469	N ILE B 410	-49.681	-25.369	-1.127	1.00	34.07	N
ATOM	14470	CA ILE B 410	-48.699	-25.718	-2.138	1.00	34.08	C
ATOM	14472	CB ILE B 410	-48.138	-24.455	-2.840	1.00	34.15	C

10

20

30

40

ATOM	14474	CG1 ILE B 410	-47.274	-23.610	-1.891	1.00	34.26	C
ATOM	14477	CD1 ILE B 410	-47.216	-22.139	-2.249	1.00	34.10	C
ATOM	14481	CG2 ILE B 410	-49.290	-23.634	-3.404	1.00	34.49	C
ATOM	14485	C ILE B 410	-47.586	-26.553	-1.533	1.00	33.93	C
ATOM	14486	O ILE B 410	-47.181	-26.317	-.405	1.00	33.80	O
ATOM	14488	N LYS B 411	-47.123	-27.546	-2.285	1.00	34.12	N
ATOM	14489	CA LYS B 411	-46.012	-28.395	-1.874	1.00	34.45	C
ATOM	14491	CB LYS B 411	-46.414	-29.873	-1.907	1.00	34.67	C
ATOM	14494	CG LYS B 411	-47.850	-30.130	-1.460	1.00	35.79	C
ATOM	14497	CD LYS B 411	-48.102	-31.586	-1.052	1.00	37.60	C
ATOM	14500	CE LYS B 411	-49.450	-31.728	-.309	1.00	38.80	C
ATOM	14503	NZ LYS B 411	-49.568	-32.992	.488	1.00	39.20	N
ATOM	14507	C LYS B 411	-44.843	-28.132	-2.810	1.00	34.33	C
ATOM	14508	O LYS B 411	-45.038	-27.956	-4.006	1.00	34.14	O
ATOM	14510	N LYS B 412	-43.631	-28.102	-2.265	1.00	34.50	N
ATOM	14511	CA LYS B 412	-42.460	-27.688	-3.042	1.00	34.69	C
ATOM	14513	CB LYS B 412	-41.242	-27.398	-2.154	1.00	35.13	C
ATOM	14516	CG LYS B 412	-41.205	-25.960	-1.613	1.00	36.90	C
ATOM	14519	CD LYS B 412	-40.079	-25.749	-.588	1.00	38.57	C
ATOM	14522	CE LYS B 412	-40.546	-24.852	.555	1.00	39.55	C
ATOM	14525	NZ LYS B 412	-39.491	-24.644	1.587	1.00	40.83	N
ATOM	14529	C LYS B 412	-42.075	-28.687	-4.103	1.00	34.13	C
ATOM	14530	O LYS B 412	-41.468	-28.308	-5.093	1.00	34.21	O
ATOM	14532	N GLU B 413	-42.408	-29.958	-3.910	1.00	33.54	N
ATOM	14533	CA GLU B 413	-42.095	-30.949	-4.933	1.00	33.19	C
ATOM	14535	CB GLU B 413	-41.886	-32.335	-4.330	1.00	33.44	C
ATOM	14538	CG GLU B 413	-43.127	-33.037	-3.807	1.00	34.37	C
ATOM	14541	CD GLU B 413	-42.834	-34.490	-3.499	1.00	35.56	C
ATOM	14542	OE1 GLU B 413	-42.662	-35.264	-4.471	1.00	35.30	O
ATOM	14543	OE2 GLU B 413	-42.751	-34.847	-2.297	1.00	36.69	O
ATOM	14544	C GLU B 413	-43.157	-30.965	-6.029	1.00	32.47	C
ATOM	14545	O GLU B 413	-42.846	-31.232	-7.193	1.00	32.28	O
ATOM	14547	N GLU B 414	-44.403	-30.676	-5.652	1.00	31.58	N
ATOM	14548	CA GLU B 414	-45.482	-30.512	-6.614	1.00	30.99	C
ATOM	14550	CB GLU B 414	-46.781	-30.101	-5.927	1.00	30.98	C
ATOM	14553	CG GLU B 414	-47.732	-31.245	-5.642	1.00	31.82	C
ATOM	14556	CD GLU B 414	-49.100	-30.774	-5.138	1.00	34.29	C
ATOM	14557	OE1 GLU B 414	-49.258	-29.581	-4.777	1.00	35.53	O
ATOM	14558	OE2 GLU B 414	-50.036	-31.603	-5.101	1.00	36.44	O
ATOM	14559	C GLU B 414	-45.104	-29.455	-7.628	1.00	30.59	C
ATOM	14560	O GLU B 414	-45.169	-29.687	-8.828	1.00	30.37	O
ATOM	14562	N ILE B 415	-44.684	-28.295	-7.140	1.00	30.49	N
ATOM	14563	CA ILE B 415	-44.367	-27.177	-8.028	1.00	30.40	C
ATOM	14565	CB ILE B 415	-44.412	-25.797	-7.320	1.00	30.40	C
ATOM	14567	CG1 ILE B 415	-43.235	-25.589	-6.388	1.00	30.36	C
ATOM	14570	CD1 ILE B 415	-43.373	-24.313	-5.611	1.00	31.01	C
ATOM	14574	CG2 ILE B 415	-45.686	-25.644	-6.523	1.00	30.85	C
ATOM	14578	C ILE B 415	-43.037	-27.347	-8.730	1.00	30.12	C
ATOM	14579	O ILE B 415	-42.870	-26.865	-9.840	1.00	30.42	O
ATOM	14581	N GLU B 416	-42.095	-28.030	-8.099	1.00	29.75	N
ATOM	14582	CA GLU B 416	-40.799	-28.249	-8.719	1.00	29.70	C
ATOM	14584	CB GLU B 416	-39.825	-28.777	-7.690	1.00	30.02	C
ATOM	14587	CG GLU B 416	-38.386	-28.426	-7.948	1.00	31.20	C
ATOM	14590	CD GLU B 416	-37.523	-28.839	-6.776	1.00	32.91	C
ATOM	14591	OE1 GLU B 416	-38.008	-28.723	-5.632	1.00	32.37	O
ATOM	14592	OE2 GLU B 416	-36.377	-29.294	-6.994	1.00	35.31	O
ATOM	14593	C GLU B 416	-40.917	-29.222	-9.890	1.00	29.24	C
ATOM	14594	O GLU B 416	-40.121	-29.177	-10.835	1.00	28.86	O
ATOM	14596	N ASN B 417	-41.915	-30.097	-9.819	1.00	28.81	N
ATOM	14597	CA ASN B 417	-42.252	-30.960	-10.941	1.00	28.66	C

10

20

30

40

ATOM	14599	CB	ASN B 417	-43.165	-32.105	-10.503	1.00	28.72	C
ATOM	14602	CG	ASN B 417	-42.379	-33.285	-9.973	1.00	29.78	C
ATOM	14603	OD1	ASN B 417	-41.887	-34.108	-10.744	1.00	30.39	O
ATOM	14604	ND2	ASN B 417	-42.223	-33.358	-8.653	1.00	31.45	N
ATOM	14607	C	ASN B 417	-42.888	-30.183	-12.067	1.00	28.32	C
ATOM	14608	O	ASN B 417	-42.611	-30.456	-13.232	1.00	27.95	O
ATOM	14610	N	LEU B 418	-43.740	-29.217	-11.713	1.00	28.23	N
ATOM	14611	CA	LEU B 418	-44.349	-28.313	-12.697	1.00	27.92	C
ATOM	14613	CB	LEU B 418	-45.298	-27.320	-12.023	1.00	27.48	C
ATOM	14616	CG	LEU B 418	-46.636	-27.896	-11.553	1.00	27.02	C
ATOM	14618	CD1	LEU B 418	-47.393	-26.882	-10.691	1.00	26.70	C
ATOM	14622	CD2	LEU B 418	-47.499	-28.355	-12.720	1.00	25.90	C
ATOM	14626	C	LEU B 418	-43.275	-27.567	-13.491	1.00	28.20	C
ATOM	14627	O	LEU B 418	-43.310	-27.541	-14.733	1.00	27.90	O
ATOM	14629	N	GLN B 419	-42.308	-26.995	-12.770	1.00	28.43	N
ATOM	14630	CA	GLN B 419	-41.170	-26.315	-13.395	1.00	28.72	C
ATOM	14632	CB	GLN B 419	-40.223	-25.746	-12.347	1.00	28.81	C
ATOM	14635	CG	GLN B 419	-40.592	-24.332	-11.946	1.00	30.14	C
ATOM	14638	CD	GLN B 419	-39.535	-23.671	-11.092	1.00	32.05	C
ATOM	14639	OE1	GLN B 419	-39.246	-22.477	-11.257	1.00	33.88	O
ATOM	14640	NE2	GLN B 419	-38.948	-24.437	-10.170	1.00	31.84	N
ATOM	14643	C	GLN B 419	-40.390	-27.179	-14.370	1.00	28.83	C
ATOM	14644	O	GLN B 419	-39.922	-26.668	-15.386	1.00	28.72	O
ATOM	14646	N	LYS B 420	-40.265	-28.475	-14.067	1.00	29.21	N
ATOM	14647	CA	LYS B 420	-39.613	-29.451	-14.968	1.00	29.26	C
ATOM	14649	CB	LYS B 420	-38.924	-30.555	-14.143	1.00	29.42	C
ATOM	14652	CG	LYS B 420	-37.800	-30.052	-13.207	1.00	30.58	C
ATOM	14655	CD	LYS B 420	-37.373	-31.113	-12.151	1.00	32.35	C
ATOM	14658	CE	LYS B 420	-36.572	-30.506	-10.955	1.00	33.05	C
ATOM	14661	NZ	LYS B 420	-36.520	-31.368	-9.702	1.00	32.62	N
ATOM	14665	C	LYS B 420	-40.579	-30.057	-16.021	1.00	28.96	C
ATOM	14666	O	LYS B 420	-40.216	-30.965	-16.753	1.00	28.66	O
ATOM	14668	N	TYR B 421	-41.804	-29.543	-16.088	1.00	29.01	N
ATOM	14669	CA	TYR B 421	-42.777	-29.893	-17.134	1.00	29.16	C
ATOM	14671	CB	TYR B 421	-42.209	-29.602	-18.534	1.00	29.48	C
ATOM	14674	CG	TYR B 421	-41.968	-28.127	-18.773	1.00	31.04	C
ATOM	14675	CD1	TYR B 421	-43.018	-27.219	-18.716	1.00	32.54	C
ATOM	14677	CE1	TYR B 421	-42.815	-25.878	-18.914	1.00	33.35	C
ATOM	14679	CZ	TYR B 421	-41.556	-25.413	-19.193	1.00	34.56	C
ATOM	14680	OH	TYR B 421	-41.377	-24.066	-19.384	1.00	37.99	O
ATOM	14682	CE2	TYR B 421	-40.490	-26.278	-19.267	1.00	33.56	C
ATOM	14684	CD2	TYR B 421	-40.702	-27.638	-19.051	1.00	32.75	C
ATOM	14686	C	TYR B 421	-43.345	-31.311	-17.042	1.00	28.60	C
ATOM	14687	O	TYR B 421	-43.395	-32.046	-18.025	1.00	28.49	O
ATOM	14689	N	HIS B 422	-43.808	-31.662	-15.846	1.00	28.18	N
ATOM	14690	CA	HIS B 422	-44.507	-32.919	-15.594	1.00	27.66	C
ATOM	14692	CB	HIS B 422	-45.082	-32.914	-14.180	1.00	27.73	C
ATOM	14695	CG	HIS B 422	-45.500	-34.264	-13.685	1.00	28.14	C
ATOM	14696	ND1	HIS B 422	-44.597	-35.195	-13.217	1.00	29.15	N
ATOM	14698	CE1	HIS B 422	-45.247	-36.277	-12.829	1.00	29.50	C
ATOM	14700	NE2	HIS B 422	-46.539	-36.078	-13.022	1.00	28.69	N
ATOM	14702	CD2	HIS B 422	-46.724	-34.827	-13.552	1.00	27.24	C
ATOM	14704	C	HIS B 422	-45.650	-33.164	-16.575	1.00	27.29	C
ATOM	14705	O	HIS B 422	-46.463	-32.269	-16.853	1.00	26.86	O
ATOM	14707	N	ASP B 423	-45.712	-34.402	-17.060	1.00	26.96	N
ATOM	14708	CA	ASP B 423	-46.772	-34.883	-17.952	1.00	26.78	C
ATOM	14710	CB	ASP B 423	-46.792	-36.413	-17.939	1.00	27.01	C
ATOM	14713	CG	ASP B 423	-45.594	-37.018	-18.646	1.00	28.21	C
ATOM	14714	OD1	ASP B 423	-45.100	-36.378	-19.602	1.00	31.33	O
ATOM	14715	OD2	ASP B 423	-45.153	-38.130	-18.262	1.00	28.39	O

10

20

30

40

ATOM	14716	C	ASP B 423	-48.187	-34.383	-17.651	1.00	26.21	C
ATOM	14717	O	ASP B 423	-49.015	-34.336	-18.556	1.00	26.75	O
ATOM	14719	N	ILE B 424	-48.463	-34.042	-16.391	1.00	25.11	N
ATOM	14720	CA	ILE B 424	-49.773	-33.553	-15.956	1.00	23.82	C
ATOM	14722	CB	ILE B 424	-49.798	-33.310	-14.439	1.00	23.67	C
ATOM	14724	CG1	ILE B 424	-51.196	-32.990	-13.938	1.00	22.97	C
ATOM	14727	CD1	ILE B 424	-51.220	-32.693	-12.465	1.00	22.06	C
ATOM	14731	CG2	ILE B 424	-48.859	-32.171	-14.065	1.00	24.35	C
ATOM	14735	C	ILE B 424	-50.102	-32.265	-16.669	1.00	23.08	C
ATOM	14736	O	ILE B 424	-51.265	-32.025	-17.023	1.00	22.99	O
ATOM	14738	N	ILE B 425	-49.082	-31.436	-16.886	1.00	22.22	N
ATOM	14739	CA	ILE B 425	-49.282	-30.199	-17.633	1.00	21.61	C
ATOM	14741	CB	ILE B 425	-48.796	-28.959	-16.848	1.00	21.18	C
ATOM	14743	CG1	ILE B 425	-47.279	-28.853	-16.804	1.00	19.47	C
ATOM	14746	CD1	ILE B 425	-46.850	-27.581	-16.140	1.00	18.00	C
ATOM	14750	CG2	ILE B 425	-49.357	-28.977	-15.428	1.00	20.75	C
ATOM	14754	C	ILE B 425	-48.665	-30.255	-19.033	1.00	21.73	C
ATOM	14755	O	ILE B 425	-49.100	-29.523	-19.912	1.00	21.75	O
ATOM	14757	N	SER B 426	-47.686	-31.134	-19.258	1.00	21.74	N
ATOM	14758	CA	SER B 426	-47.016	-31.174	-20.560	1.00	21.53	C
ATOM	14760	CB	SER B 426	-45.639	-31.876	-20.516	1.00	21.66	C
ATOM	14763	OG	SER B 426	-45.724	-33.281	-20.405	1.00	22.19	O
ATOM	14765	C	SER B 426	-47.922	-31.798	-21.582	1.00	21.19	C
ATOM	14766	O	SER B 426	-47.950	-31.358	-22.721	1.00	21.37	O
ATOM	14768	N	ARG B 427	-48.692	-32.800	-21.177	1.00	20.91	N
ATOM	14769	CA	ARG B 427	-49.532	-33.504	-22.143	1.00	20.78	C
ATOM	14771	CB	ARG B 427	-50.038	-34.840	-21.616	1.00	20.94	C
ATOM	14774	CG	ARG B 427	-49.006	-35.887	-21.874	1.00	22.76	C
ATOM	14777	CD	ARG B 427	-49.158	-37.101	-21.025	1.00	26.75	C
ATOM	14780	NE	ARG B 427	-47.960	-37.927	-21.185	1.00	29.36	N
ATOM	14782	CZ	ARG B 427	-47.574	-38.887	-20.352	1.00	30.25	C
ATOM	14783	NH1	ARG B 427	-48.293	-39.179	-19.266	1.00	30.27	N
ATOM	14786	NH2	ARG B 427	-46.447	-39.547	-20.611	1.00	31.25	N
ATOM	14789	C	ARG B 427	-50.646	-32.650	-22.668	1.00	20.07	C
ATOM	14790	O	ARG B 427	-50.724	-32.466	-23.866	1.00	20.13	O
ATOM	14792	N	PRO B 428	-51.482	-32.091	-21.786	1.00	19.38	N
ATOM	14793	CA	PRO B 428	-52.533	-31.202	-22.264	1.00	19.05	C
ATOM	14795	CB	PRO B 428	-53.046	-30.547	-20.990	1.00	19.13	C
ATOM	14798	CG	PRO B 428	-52.696	-31.476	-19.918	1.00	19.55	C
ATOM	14801	CD	PRO B 428	-51.443	-32.161	-20.319	1.00	19.20	C
ATOM	14804	C	PRO B 428	-52.016	-30.135	-23.227	1.00	18.84	C
ATOM	14805	O	PRO B 428	-52.688	-29.802	-24.205	1.00	18.73	O
ATOM	14806	N	SER B 429	-50.828	-29.608	-22.964	1.00	18.57	N
ATOM	14807	CA	SER B 429	-50.208	-28.679	-23.899	1.00	18.64	C
ATOM	14809	CB	SER B 429	-48.960	-28.086	-23.291	1.00	18.46	C
ATOM	14812	OG	SER B 429	-49.141	-27.980	-21.911	1.00	19.08	O
ATOM	14814	C	SER B 429	-49.877	-29.315	-25.260	1.00	18.52	C
ATOM	14815	O	SER B 429	-49.886	-28.633	-26.276	1.00	19.02	O
ATOM	14817	N	HIS B 430	-49.579	-30.606	-25.297	1.00	18.29	N
ATOM	14818	CA	HIS B 430	-49.457	-31.273	-26.583	1.00	18.25	C
ATOM	14820	CB	HIS B 430	-49.085	-32.765	-26.467	1.00	18.40	C
ATOM	14823	CG	HIS B 430	-47.753	-33.024	-25.806	1.00	19.41	C
ATOM	14824	ND1	HIS B 430	-46.776	-32.055	-25.657	1.00	19.55	N
ATOM	14826	CE1	HIS B 430	-45.729	-32.576	-25.043	1.00	17.77	C
ATOM	14828	NE2	HIS B 430	-45.981	-33.849	-24.800	1.00	18.52	N
ATOM	14830	CD2	HIS B 430	-47.232	-34.160	-25.277	1.00	19.19	C
ATOM	14832	C	HIS B 430	-50.789	-31.105	-27.306	1.00	17.93	C
ATOM	14833	O	HIS B 430	-50.816	-30.599	-28.417	1.00	18.54	O
ATOM	14835	N	ILE B 431	-51.897	-31.479	-26.665	1.00	17.34	N
ATOM	14836	CA	ILE B 431	-53.217	-31.372	-27.301	1.00	16.58	C

10

20

30

40

ATOM	14838	CB	ILE B 431	-54.400	-31.738	-26.375	1.00	16.53	C
ATOM	14840	CG1	ILE B 431	-54.225	-33.123	-25.728	1.00	16.06	C
ATOM	14843	CD1	ILE B 431	-54.069	-34.212	-26.698	1.00	16.05	C
ATOM	14847	CG2	ILE B 431	-55.701	-31.666	-27.149	1.00	15.49	C
ATOM	14851	C	ILE B 431	-53.431	-29.949	-27.748	1.00	16.35	C
ATOM	14852	O	ILE B 431	-53.856	-29.712	-28.860	1.00	16.74	O
ATOM	14854	N	PHE B 432	-53.110	-29.003	-26.881	1.00	16.15	N
ATOM	14855	CA	PHE B 432	-53.353	-27.577	-27.145	1.00	16.19	C
ATOM	14857	CB	PHE B 432	-52.811	-26.776	-25.956	1.00	16.36	C
ATOM	14860	CG	PHE B 432	-53.007	-25.295	-26.043	1.00	16.54	C
ATOM	14861	CD1	PHE B 432	-53.869	-24.708	-26.946	1.00	16.55	C
ATOM	14863	CE1	PHE B 432	-54.007	-23.334	-26.974	1.00	17.89	C
ATOM	14865	CZ	PHE B 432	-53.305	-22.538	-26.080	1.00	17.96	C
ATOM	14867	CE2	PHE B 432	-52.461	-23.114	-25.169	1.00	17.30	C
ATOM	14869	CD2	PHE B 432	-52.323	-24.482	-25.151	1.00	17.54	C
ATOM	14871	C	PHE B 432	-52.726	-27.104	-28.452	1.00	15.93	C
ATOM	14872	O	PHE B 432	-53.398	-26.525	-29.303	1.00	15.63	O
ATOM	14874	N	ARG B 433	-51.438	-27.387	-28.594	1.00	15.79	N
ATOM	14875	CA	ARG B 433	-50.674	-27.044	-29.778	1.00	15.74	C
ATOM	14877	CB	ARG B 433	-49.196	-27.279	-29.470	1.00	15.68	C
ATOM	14880	CG	ARG B 433	-48.259	-27.218	-30.665	1.00	16.39	C
ATOM	14883	CD	ARG B 433	-48.348	-25.919	-31.388	1.00	16.27	C
ATOM	14886	NE	ARG B 433	-47.969	-24.850	-30.492	1.00	17.34	N
ATOM	14888	CZ	ARG B 433	-48.210	-23.565	-30.703	1.00	17.89	C
ATOM	14889	NH1	ARG B 433	-48.834	-23.142	-31.803	1.00	16.79	N
ATOM	14892	NH2	ARG B 433	-47.805	-22.701	-29.792	1.00	18.53	N
ATOM	14895	C	ARG B 433	-51.114	-27.852	-31.011	1.00	15.85	C
ATOM	14896	O	ARG B 433	-51.197	-27.328	-32.120	1.00	15.40	O
ATOM	14898	N	LEU B 434	-51.381	-29.134	-30.813	1.00	16.18	N
ATOM	14899	CA	LEU B 434	-51.794	-29.986	-31.902	1.00	16.58	C
ATOM	14901	CB	LEU B 434	-51.802	-31.453	-31.468	1.00	16.79	C
ATOM	14904	CG	LEU B 434	-50.408	-32.055	-31.232	1.00	17.49	C
ATOM	14906	CD1	LEU B 434	-50.486	-33.548	-30.864	1.00	16.63	C
ATOM	14910	CD2	LEU B 434	-49.511	-31.836	-32.467	1.00	18.00	C
ATOM	14914	C	LEU B 434	-53.158	-29.559	-32.423	1.00	17.07	C
ATOM	14915	O	LEU B 434	-53.333	-29.442	-33.633	1.00	17.44	O
ATOM	14917	N	CYS B 435	-54.118	-29.308	-31.532	1.00	17.23	N
ATOM	14918	CA	CYS B 435	-55.419	-28.778	-31.947	1.00	17.44	C
ATOM	14920	CB	CYS B 435	-56.301	-28.529	-30.746	1.00	17.38	C
ATOM	14923	SG	CYS B 435	-56.825	-29.993	-29.971	1.00	17.90	S
ATOM	14925	C	CYS B 435	-55.295	-27.460	-32.696	1.00	17.78	C
ATOM	14926	O	CYS B 435	-55.978	-27.232	-33.701	1.00	17.44	O
ATOM	14928	N	ASN B 436	-54.442	-26.585	-32.178	1.00	18.31	N
ATOM	14929	CA	ASN B 436	-54.248	-25.267	-32.769	1.00	19.14	C
ATOM	14931	CB	ASN B 436	-53.392	-24.394	-31.844	1.00	19.31	C
ATOM	14934	CG	ASN B 436	-52.984	-23.068	-32.478	1.00	20.07	C
ATOM	14935	OD1	ASN B 436	-53.456	-22.686	-33.555	1.00	22.72	O
ATOM	14936	ND2	ASN B 436	-52.099	-22.356	-31.800	1.00	20.90	N
ATOM	14939	C	ASN B 436	-53.615	-25.345	-34.157	1.00	19.51	C
ATOM	14940	O	ASN B 436	-54.173	-24.840	-35.131	1.00	19.79	O
ATOM	14942	N	ASP B 437	-52.446	-25.965	-34.245	1.00	19.85	N
ATOM	14943	CA	ASP B 437	-51.754	-26.058	-35.517	1.00	20.01	C
ATOM	14945	CB	ASP B 437	-50.340	-26.638	-35.331	1.00	20.00	C
ATOM	14948	CG	ASP B 437	-49.397	-25.675	-34.557	1.00	21.23	C
ATOM	14949	OD1	ASP B 437	-49.902	-24.749	-33.877	1.00	22.90	O
ATOM	14950	OD2	ASP B 437	-48.149	-25.821	-34.632	1.00	22.18	O
ATOM	14951	C	ASP B 437	-52.629	-26.838	-36.512	1.00	20.00	C
ATOM	14952	O	ASP B 437	-52.678	-26.491	-37.695	1.00	20.02	O
ATOM	14954	N	LEU B 438	-53.372	-27.836	-36.021	1.00	20.02	N
ATOM	14955	CA	LEU B 438	-54.352	-28.558	-36.858	1.00	20.18	C

10

20

30

40

ATOM 14957	CB	LEU B 438	-55.144 -29.593 -36.049	1.00 19.88	C
ATOM 14960	CG	LEU B 438	-54.699 -31.050 -36.142	1.00 18.97	C
ATOM 14962	CD1	LEU B 438	-55.537 -31.869 -35.200	1.00 18.86	C
ATOM 14966	CD2	LEU B 438	-54.818 -31.585 -37.550	1.00 16.23	C
ATOM 14970	C	LEU B 438	-55.358 -27.644 -37.564	1.00 20.60	C
ATOM 14971	O	LEU B 438	-55.717 -27.889 -38.712	1.00 20.30	O
ATOM 14973	N	ALA B 439	-55.825 -26.620 -36.853	1.00 21.39	N
ATOM 14974	CA	ALA B 439	-56.802 -25.654 -37.377	1.00 21.96	C
ATOM 14976	CB	ALA B 439	-57.306 -24.741 -36.242	1.00 21.77	C
ATOM 14980	C	ALA B 439	-56.214 -24.805 -38.494	1.00 22.47	C
ATOM 14981	O	ALA B 439	-56.850 -24.559 -39.517	1.00 22.13	O
ATOM 14983	N	SER B 440	-54.983 -24.370 -38.282	1.00 23.40	N
ATOM 14984	CA	SER B 440	-54.337 -23.428 -39.169	1.00 24.40	C
ATOM 14986	CB	SER B 440	-53.423 -22.529 -38.342	1.00 24.44	C
ATOM 14989	OG	SER B 440	-52.994 -23.206 -37.166	1.00 25.19	O
ATOM 14991	C	SER B 440	-53.544 -24.103 -40.289	1.00 25.15	C
ATOM 14992	O	SER B 440	-53.093 -23.424 -41.210	1.00 25.24	O
ATOM 14994	N	ALA B 441	-53.392 -25.428 -40.222	1.00 25.99	N
ATOM 14995	CA	ALA B 441	-52.488 -26.160 -41.119	1.00 26.53	C
ATOM 14997	CB	ALA B 441	-52.532 -27.655 -40.830	1.00 26.26	C
ATOM 15001	C	ALA B 441	-52.726 -25.903 -42.608	1.00 27.31	C
ATOM 15002	O	ALA B 441	-51.811 -25.489 -43.310	1.00 27.26	O
ATOM 15004	N	SER B 442	-53.940 -26.134 -43.098	1.00 28.45	N
ATOM 15005	CA	SER B 442	-54.138 -26.138 -44.545	1.00 29.47	C
ATOM 15007	CB	SER B 442	-55.477 -26.769 -44.936	1.00 29.40	C
ATOM 15010	OG	SER B 442	-56.454 -25.784 -45.181	1.00 30.36	O
ATOM 15012	C	SER B 442	-53.966 -24.731 -45.125	1.00 30.22	C
ATOM 15013	O	SER B 442	-53.304 -24.562 -46.139	1.00 30.26	O
ATOM 15015	N	ALA B 443	-54.537 -23.729 -44.467	1.00 31.38	N
ATOM 15016	CA	ALA B 443	-54.308 -22.333 -44.835	1.00 32.22	C
ATOM 15018	CB	ALA B 443	-55.057 -21.410 -43.893	1.00 32.28	C
ATOM 15022	C	ALA B 443	-52.820 -21.992 -44.818	1.00 33.12	C
ATOM 15023	O	ALA B 443	-52.302 -21.419 -45.766	1.00 33.24	O
ATOM 15025	N	GLU B 444	-52.136 -22.351 -43.736	1.00 34.43	N
ATOM 15026	CA	GLU B 444	-50.711 -22.033 -43.582	1.00 35.35	C
ATOM 15028	CB	GLU B 444	-50.237 -22.271 -42.134	1.00 35.46	C
ATOM 15031	CG	GLU B 444	-50.757 -21.227 -41.126	1.00 36.42	C
ATOM 15034	CD	GLU B 444	-50.178 -21.376 -39.708	1.00 37.82	C
ATOM 15035	OE1	GLU B 444	-49.965 -22.506 -39.224	1.00 37.92	O
ATOM 15036	OE2	GLU B 444	-49.955 -20.344 -39.049	1.00 40.09	O
ATOM 15037	C	GLU B 444	-49.840 -22.794 -44.594	1.00 35.87	C
ATOM 15038	O	GLU B 444	-48.870 -22.239 -45.107	1.00 35.85	O
ATOM 15040	N	ILE B 445	-50.193 -24.048 -44.883	1.00 36.63	N
ATOM 15041	CA	ILE B 445	-49.517 -24.837 -45.928	1.00 37.21	C
ATOM 15043	CB	ILE B 445	-49.854 -26.366 -45.832	1.00 37.15	C
ATOM 15045	CG1	ILE B 445	-49.181 -26.991 -44.609	1.00 36.85	C
ATOM 15048	CD1	ILE B 445	-49.867 -28.244 -44.102	1.00 36.62	C
ATOM 15052	CG2	ILE B 445	-49.416 -27.120 -47.093	1.00 36.66	C
ATOM 15056	C	ILE B 445	-49.933 -24.289 -47.290	1.00 37.88	C
ATOM 15057	O	ILE B 445	-50.926 -24.733 -47.874	1.00 38.20	O
ATOM 15059	N	ALA B 446	-49.175 -23.314 -47.785	1.00 38.56	N
ATOM 15060	CA	ALA B 446	-49.544 -22.575 -48.992	1.00 39.03	C
ATOM 15062	CB	ALA B 446	-49.833 -23.522 -50.169	1.00 39.19	C
ATOM 15066	C	ALA B 446	-50.768 -21.740 -48.685	1.00 39.42	C
ATOM 15067	O	ALA B 446	-51.866 -22.288 -48.742	1.00 39.26	O
ATOM 15069	N	ARG B 447	-50.650 -20.443 -48.361	1.00 40.06	N
ATOM 15070	CA	ARG B 447	-49.426 -19.589 -48.361	1.00 40.54	C
ATOM 15072	CB	ARG B 447	-49.276 -18.901 -46.986	1.00 40.70	C
ATOM 15075	CG	ARG B 447	-50.121 -17.634 -46.836	1.00 41.82	C
ATOM 15078	CD	ARG B 447	-50.292 -17.234 -45.377	1.00 42.99	C

10

20

30

40

ATOM 15081	NE ARG B 447	-51.628 -17.546 -44.864	1.00 44.22	N
ATOM 15083	CZ ARG B 447	-51.924 -17.766 -43.580	1.00 46.00	C
ATOM 15084	NH1 ARG B 447	-50.977 -17.730 -42.633	1.00 46.34	N
ATOM 15087	NH2 ARG B 447	-53.184 -18.039 -43.236	1.00 46.39	N
ATOM 15090	C ARG B 447	-48.095 -20.208 -48.837	1.00 40.35	C
ATOM 15091	O ARG B 447	-47.897 -20.403 -50.038	1.00 40.95	O
ATOM 15093	N GLY B 448	-47.170 -20.442 -47.918	1.00 39.87	N
ATOM 15094	CA GLY B 448	-46.020 -21.306 -48.162	1.00 39.52	C
ATOM 15097	C GLY B 448	-45.258 -21.517 -46.865	1.00 39.26	C
ATOM 15098	O GLY B 448	-44.071 -21.842 -46.885	1.00 39.15	O
ATOM 15100	N GLU B 449	-45.966 -21.344 -45.742	1.00 38.85	N
ATOM 15101	CA GLU B 449	-45.365 -21.215 -44.426	1.00 38.45	C
ATOM 15103	CB GLU B 449	-46.288 -20.472 -43.444	1.00 38.76	C
ATOM 15106	CG GLU B 449	-46.346 -18.943 -43.636	1.00 40.34	C
ATOM 15109	CD GLU B 449	-47.486 -18.257 -42.839	1.00 42.09	C
ATOM 15110	OE1 GLU B 449	-47.897 -18.787 -41.780	1.00 43.23	O
ATOM 15111	OE2 GLU B 449	-47.972 -17.184 -43.274	1.00 42.13	O
ATOM 15112	C GLU B 449	-45.073 -22.600 -43.906	1.00 37.54	C
ATOM 15113	O GLU B 449	-45.810 -23.553 -44.167	1.00 37.34	O
ATOM 15115	N THR B 450	-43.986 -22.688 -43.159	1.00 36.47	N
ATOM 15116	CA THR B 450	-43.459 -23.950 -42.702	1.00 35.65	C
ATOM 15118	CB THR B 450	-42.017 -24.105 -43.245	1.00 35.81	C
ATOM 15120	OG1 THR B 450	-41.593 -25.465 -43.109	1.00 37.67	O
ATOM 15122	CG2 THR B 450	-41.029 -23.152 -42.538	1.00 36.21	C
ATOM 15126	C THR B 450	-43.528 -24.084 -41.166	1.00 34.22	C
ATOM 15127	O THR B 450	-43.165 -25.127 -40.619	1.00 34.00	O
ATOM 15129	N ALA B 451	-44.024 -23.034 -40.495	1.00 32.69	N
ATOM 15130	CA ALA B 451	-44.144 -22.974 -39.026	1.00 31.28	C
ATOM 15132	CB ALA B 451	-43.952 -21.546 -38.545	1.00 31.06	C
ATOM 15136	C ALA B 451	-45.495 -23.500 -38.547	1.00 29.97	C
ATOM 15137	O ALA B 451	-46.337 -22.735 -38.082	1.00 30.08	O
ATOM 15139	N ASN B 452	-45.690 -24.809 -38.656	1.00 28.19	N
ATOM 15140	CA ASN B 452	-46.935 -25.444 -38.272	1.00 26.73	C
ATOM 15142	CB ASN B 452	-47.929 -25.339 -39.422	1.00 26.45	C
ATOM 15145	CG ASN B 452	-49.311 -25.832 -39.057	1.00 25.38	C
ATOM 15146	OD1 ASN B 452	-49.608 -27.004 -39.195	1.00 24.57	O
ATOM 15147	ND2 ASN B 452	-50.171 -24.928 -38.618	1.00 24.44	N
ATOM 15150	C ASN B 452	-46.631 -26.889 -37.952	1.00 26.05	C
ATOM 15151	O ASN B 452	-45.930 -27.544 -38.695	1.00 26.21	O
ATOM 15153	N SER B 453	-47.131 -27.388 -36.834	1.00 25.30	N
ATOM 15154	CA SER B 453	-46.843 -28.760 -36.432	1.00 24.72	C
ATOM 15156	CB SER B 453	-47.638 -29.139 -35.174	1.00 24.81	C
ATOM 15159	OG SER B 453	-47.143 -28.455 -34.031	1.00 24.36	O
ATOM 15161	C SER B 453	-47.111 -29.770 -37.543	1.00 24.12	C
ATOM 15162	O SER B 453	-46.325 -30.679 -37.743	1.00 24.33	O
ATOM 15164	N VAL B 454	-48.202 -29.606 -38.272	1.00 23.57	N
ATOM 15165	CA VAL B 454	-48.546 -30.541 -39.328	1.00 23.27	C
ATOM 15167	CB VAL B 454	-50.001 -30.361 -39.795	1.00 23.06	C
ATOM 15169	CG1 VAL B 454	-50.363 -31.385 -40.829	1.00 22.41	C
ATOM 15173	CG2 VAL B 454	-50.946 -30.489 -38.622	1.00 22.80	C
ATOM 15177	C VAL B 454	-47.581 -30.473 -40.521	1.00 23.83	C
ATOM 15178	O VAL B 454	-47.370 -31.493 -41.175	1.00 24.48	O
ATOM 15180	N SER B 455	-46.981 -29.309 -40.803	1.00 23.99	N
ATOM 15181	CA SER B 455	-45.978 -29.198 -41.881	1.00 24.22	C
ATOM 15183	CB SER B 455	-45.577 -27.767 -42.111	1.00 24.02	C
ATOM 15186	OG SER B 455	-46.655 -27.098 -42.689	1.00 25.57	O
ATOM 15188	C SER B 455	-44.708 -29.949 -41.582	1.00 24.65	C
ATOM 15189	O SER B 455	-44.211 -30.700 -42.417	1.00 25.23	O
ATOM 15191	N CYS B 456	-44.151 -29.700 -40.405	1.00 24.82	N
ATOM 15192	CA CYS B 456	-43.024 -30.462 -39.935	1.00 24.81	C

10

20

30

40

ATOM 15194 CB CYS B 456	-42.765 -30.170 -38.470	1.00 24.92	C
ATOM 15197 SG CYS B 456	-42.139 -28.541 -38.190	1.00 25.18	S
ATOM 15199 C CYS B 456	-43.304 -31.938 -40.124	1.00 24.84	C
ATOM 15200 O CYS B 456	-42.507 -32.634 -40.728	1.00 25.34	O
ATOM 15202 N TYR B 457	-44.442 -32.421 -39.644	1.00 24.75	N
ATOM 15203 CA TYR B 457	-44.735 -33.838 -39.778	1.00 24.85	C
ATOM 15205 CB TYR B 457	-46.069 -34.197 -39.142	1.00 24.64	C
ATOM 15208 CG TYR B 457	-46.057 -35.537 -38.451	1.00 24.00	C
ATOM 15209 CD1 TYR B 457	-45.846 -35.635 -37.083	1.00 24.19	C
ATOM 15211 CE1 TYR B 457	-45.848 -36.873 -36.436	1.00 23.72	C
ATOM 15213 CZ TYR B 457	-46.059 -38.025 -37.170	1.00 23.27	C
ATOM 15214 O11 TYR B 457	-46.063 -39.244 -36.554	1.00 22.94	O
ATOM 15216 CE2 TYR B 457	-46.268 -37.961 -38.528	1.00 23.68	C
ATOM 15218 CD2 TYR B 457	-46.265 -36.711 -39.163	1.00 24.16	C
ATOM 15220 C TYR B 457	-44.676 -34.267 -41.251	1.00 25.30	C
ATOM 15221 O TYR B 457	-43.965 -35.208 -41.584	1.00 24.94	O
ATOM 15223 N MET B 458	-45.388 -33.569 -42.134	1.00 26.02	N
ATOM 15224 CA MET B 458	-45.207 -33.775 -43.585	1.00 26.76	C
ATOM 15226 CB MET B 458	-45.913 -32.685 -44.407	1.00 26.84	C
ATOM 15229 CG MET B 458	-47.419 -32.720 -44.429	1.00 27.32	C
ATOM 15232 SD MET B 458	-48.092 -31.238 -45.229	1.00 27.76	S
ATOM 15233 CE MET B 458	-47.283 -31.311 -46.830	1.00 26.95	C
ATOM 15237 C MET B 458	-43.723 -33.759 -43.996	1.00 27.06	C
ATOM 15238 O MET B 458	-43.192 -34.746 -44.485	1.00 26.94	O
ATOM 15240 N ARG B 459	-43.069 -32.624 -43.800	1.00 27.58	N
ATOM 15241 CA ARG B 459	-41.720 -32.419 -44.289	1.00 28.38	C
ATOM 15243 CB ARG B 459	-41.313 -30.965 -44.041	1.00 28.96	C
ATOM 15246 CG ARG B 459	-39.862 -30.642 -44.328	1.00 31.93	C
ATOM 15249 CD ARG B 459	-39.656 -29.139 -44.480	1.00 36.88	C
ATOM 15252 NE ARG B 459	-40.318 -28.349 -43.427	1.00 41.70	N
ATOM 15254 CZ ARG B 459	-39.890 -28.241 -42.161	1.00 45.68	C
ATOM 15255 NH1 ARG B 459	-38.795 -28.899 -41.751	1.00 48.08	N
ATOM 15258 NH2 ARG B 459	-40.566 -27.489 -41.284	1.00 45.92	N
ATOM 15261 C ARG B 459	-40.717 -33.401 -43.672	1.00 28.03	C
ATOM 15262 O ARG B 459	-39.829 -33.881 -44.356	1.00 28.13	O
ATOM 15264 N THR B 460	-40.882 -33.711 -42.393	1.00 27.88	N
ATOM 15265 CA THR B 460	-40.002 -34.635 -41.664	1.00 27.75	C
ATOM 15267 CB THR B 460	-40.240 -34.502 -40.134	1.00 27.79	C
ATOM 15269 OG1 THR B 460	-39.805 -33.209 -39.689	1.00 27.98	O
ATOM 15271 CG2 THR B 460	-39.519 -35.589 -39.356	1.00 27.46	C
ATOM 15275 C THR B 460	-40.171 -36.114 -42.045	1.00 27.72	C
ATOM 15276 O THR B 460	-39.211 -36.857 -42.069	1.00 27.60	O
ATOM 15278 N LYS B 461	-41.398 -36.538 -42.313	1.00 28.05	N
ATOM 15279 CA LYS B 461	-41.701 -37.929 -42.649	1.00 28.25	C
ATOM 15281 CB LYS B 461	-42.972 -38.381 -41.914	1.00 28.32	C
ATOM 15284 CG LYS B 461	-42.767 -38.763 -40.453	1.00 28.57	C
ATOM 15287 CD LYS B 461	-42.569 -40.271 -40.299	1.00 29.79	C
ATOM 15290 CE LYS B 461	-41.913 -40.651 -38.970	1.00 30.32	C
ATOM 15293 NZ LYS B 461	-42.651 -40.184 -37.749	1.00 30.60	N
ATOM 15297 C LYS B 461	-41.876 -38.139 -44.155	1.00 28.50	C
ATOM 15298 O LYS B 461	-42.071 -39.269 -44.598	1.00 28.58	O
ATOM 15300 N GLY B 462	-41.818 -37.057 -44.933	1.00 28.79	N
ATOM 15301 CA GLY B 462	-41.978 -37.114 -46.385	1.00 29.04	C
ATOM 15304 C GLY B 462	-43.333 -37.610 -46.853	1.00 29.39	C
ATOM 15305 O GLY B 462	-43.410 -38.452 -47.738	1.00 29.53	O
ATOM 15307 N ILE B 463	-44.406 -37.081 -46.270	1.00 29.91	N
ATOM 15308 CA ILE B 463	-45.764 -37.552 -46.572	1.00 30.27	C
ATOM 15310 CB ILE B 463	-46.333 -38.444 -45.433	1.00 30.13	C
ATOM 15312 CG1 ILE B 463	-46.308 -37.706 -44.092	1.00 30.22	C
ATOM 15315 CD1 ILE B 463	-46.983 -38.462 -42.965	1.00 30.14	C

10

20

30

40

ATOM	15319	CG2 ILE B 463	-45.558	-39.740	-45.340	1.00	29.85	C
ATOM	15323	C ILE B 463	-46.775	-36.429	-46.881	1.00	30.75	C
ATOM	15324	O ILE B 463	-46.595	-35.270	-46.495	1.00	30.52	O
ATOM	15326	N SER B 464	-47.842	-36.822	-47.581	1.00	31.33	N
ATOM	15327	CA SER B 464	-48.951	-35.944	-47.952	1.00	31.68	C
ATOM	15329	CB SER B 464	-49.948	-36.709	-48.830	1.00	32.02	C
ATOM	15332	OG SER B 464	-50.547	-37.793	-48.123	1.00	32.84	O
ATOM	15334	C SER B 464	-49.705	-35.396	-46.747	1.00	31.62	C
ATOM	15335	O SER B 464	-49.897	-36.097	-45.747	1.00	31.69	O
ATOM	15337	N GLU B 465	-50.165	-34.153	-46.874	1.00	31.42	N
ATOM	15338	CA GLU B 465	-50.881	-33.466	-45.803	1.00	31.20	C
ATOM	15340	CB GLU B 465	-51.465	-32.141	-46.324	1.00	31.33	C
ATOM	15343	CG GLU B 465	-52.441	-31.455	-45.359	1.00	31.42	C
ATOM	15346	CD GLU B 465	-52.768	-30.006	-45.712	1.00	31.30	C
ATOM	15347	OE1 GLU B 465	-52.325	-29.490	-46.765	1.00	30.56	O
ATOM	15348	OE2 GLU B 465	-53.487	-29.380	-44.906	1.00	31.84	O
ATOM	15349	C GLU B 465	-51.985	-34.325	-45.202	1.00	30.97	C
ATOM	15350	O GLU B 465	-52.175	-34.327	-43.992	1.00	30.72	O
ATOM	15352	N GLU B 466	-52.709	-35.052	-46.055	1.00	30.98	N
ATOM	15353	CA GLU B 466	-53.865	-35.833	-45.618	1.00	30.65	C
ATOM	15355	CB GLU B 466	-54.553	-36.541	-46.788	1.00	30.62	C
ATOM	15358	CG GLU B 466	-55.733	-37.401	-46.336	1.00	31.50	C
ATOM	15361	CD GLU B 466	-56.353	-38.240	-47.446	1.00	33.14	C
ATOM	15362	OE1 GLU B 466	-56.512	-37.736	-48.581	1.00	34.40	O
ATOM	15363	OE2 GLU B 466	-56.699	-39.413	-47.173	1.00	33.21	O
ATOM	15364	C GLU B 466	-53.477	-36.851	-44.564	1.00	30.17	C
ATOM	15365	O GLU B 466	-54.215	-37.049	-43.606	1.00	30.46	O
ATOM	15367	N LEU B 467	-52.333	-37.506	-44.726	1.00	29.59	N
ATOM	15368	CA LEU B 467	-51.953	-38.540	-43.769	1.00	29.19	C
ATOM	15370	CB LEU B 467	-51.640	-39.869	-44.476	1.00	29.27	C
ATOM	15373	CG LEU B 467	-50.356	-40.081	-45.268	1.00	29.84	C
ATOM	15375	CD1 LEU B 467	-49.341	-40.761	-44.357	1.00	31.06	C
ATOM	15379	CD2 LEU B 467	-50.589	-40.920	-46.523	1.00	29.47	C
ATOM	15383	C LEU B 467	-50.865	-38.092	-42.794	1.00	28.54	C
ATOM	15384	O LEU B 467	-50.490	-38.834	-41.894	1.00	28.28	O
ATOM	15386	N ALA B 468	-50.388	-36.862	-42.962	1.00	28.04	N
ATOM	15387	CA ALA B 468	-49.682	-36.158	-41.893	1.00	27.54	C
ATOM	15389	CB ALA B 468	-48.922	-34.970	-42.435	1.00	27.34	C
ATOM	15393	C ALA B 468	-50.711	-35.698	-40.865	1.00	27.17	C
ATOM	15394	O ALA B 468	-50.482	-35.801	-39.662	1.00	27.40	O
ATOM	15396	N THR B 469	-51.841	-35.182	-41.349	1.00	26.57	N
ATOM	15397	CA THR B 469	-52.957	-34.795	-40.490	1.00	25.87	C
ATOM	15399	CB THR B 469	-54.130	-34.297	-41.328	1.00	25.53	C
ATOM	15401	OG1 THR B 469	-53.737	-33.111	-42.025	1.00	24.99	O
ATOM	15403	CG2 THR B 469	-55.316	-33.993	-40.453	1.00	24.62	C
ATOM	15407	C THR B 469	-53.412	-35.988	-39.669	1.00	25.95	C
ATOM	15408	O THR B 469	-53.551	-35.925	-38.450	1.00	25.80	O
ATOM	15410	N GLU B 470	-53.618	-37.091	-40.367	1.00	26.06	N
ATOM	15411	CA GLU B 470	-54.043	-38.344	-39.756	1.00	26.10	C
ATOM	15413	CB GLU B 470	-54.057	-39.436	-40.848	1.00	26.60	C
ATOM	15416	CG GLU B 470	-55.038	-40.587	-40.646	1.00	28.01	C
ATOM	15419	CD GLU B 470	-54.553	-41.897	-41.286	1.00	29.05	C
ATOM	15420	OE1 GLU B 470	-54.298	-41.930	-42.515	1.00	27.96	O
ATOM	15421	OE2 GLU B 470	-54.435	-42.892	-40.536	1.00	30.42	O
ATOM	15422	C GLU B 470	-53.148	-38.746	-38.557	1.00	25.28	C
ATOM	15423	O GLU B 470	-53.629	-39.266	-37.556	1.00	25.08	O
ATOM	15425	N SER B 471	-51.850	-38.497	-38.654	1.00	24.70	N
ATOM	15426	CA SER B 471	-50.930	-38.906	-37.599	1.00	24.26	C
ATOM	15428	CB SER B 471	-49.494	-38.842	-38.085	1.00	24.11	C
ATOM	15431	OG SER B 471	-49.315	-39.693	-39.186	1.00	23.98	O

10

20

30

40

ATOM 15433 C SER B 471	-51.085 -38.029 -36.377	1.00 23.92	C
ATOM 15434 O SER B 471	-51.240 -38.530 -35.270	1.00 24.09	O
ATOM 15436 N VAL B 472	-51.032 -36.719 -36.582	1.00 23.48	N
ATOM 15437 CA VAL B 472	-51.279 -35.774 -35.510	1.00 23.15	C
ATOM 15439 CB VAL B 472	-51.377 -34.332 -36.045	1.00 23.03	C
ATOM 15441 CG1 VAL B 472	-51.739 -33.347 -34.929	1.00 21.74	C
ATOM 15445 CG2 VAL B 472	-50.067 -33.945 -36.728	1.00 22.27	C
ATOM 15449 C VAL B 472	-52.572 -36.192 -34.830	1.00 23.49	C
ATOM 15450 O VAL B 472	-52.663 -36.276 -33.614	1.00 23.29	O
ATOM 15452 N MET B 473	-53.573 -36.508 -35.626	1.00 24.34	N
ATOM 15453 CA MET B 473	-54.850 -36.901 -35.070	1.00 24.93	C
ATOM 15455 CB MET B 473	-55.816 -37.266 -36.190	1.00 25.09	C
ATOM 15458 CG MET B 473	-57.191 -36.788 -35.912	1.00 26.94	C
ATOM 15461 SD MET B 473	-57.328 -35.035 -36.251	1.00 29.69	S
ATOM 15462 CE MET B 473	-58.316 -35.080 -37.775	1.00 29.12	C
ATOM 15466 C MET B 473	-54.668 -38.072 -34.100	1.00 25.00	C
ATOM 15467 O MET B 473	-55.135 -38.018 -32.963	1.00 24.78	O
ATOM 15469 N ASN B 474	-53.965 -39.110 -34.556	1.00 25.30	N
ATOM 15470 CA ASN B 474	-53.681 -40.293 -33.738	1.00 25.55	C
ATOM 15472 CB ASN B 474	-53.143 -41.439 -34.601	1.00 25.82	C
ATOM 15475 CG ASN B 474	-54.243 -42.137 -35.402	1.00 27.62	C
ATOM 15476 OD1 ASN B 474	-54.238 -42.102 -36.638	1.00 29.33	O
ATOM 15477 ND2 ASN B 474	-55.196 -42.780 -34.697	1.00 28.58	N
ATOM 15480 C ASN B 474	-52.711 -40.034 -32.592	1.00 25.20	C
ATOM 15481 O ASN B 474	-52.711 -40.773 -31.621	1.00 25.71	O
ATOM 15483 N LEU B 475	-51.883 -38.999 -32.704	1.00 24.65	N
ATOM 15484 CA LEU B 475	-50.987 -38.595 -31.614	1.00 24.04	C
ATOM 15486 CB LEU B 475	-49.939 -37.626 -32.142	1.00 23.88	C
ATOM 15489 CG LEU B 475	-48.837 -37.285 -31.164	1.00 23.70	C
ATOM 15491 CD1 LEU B 475	-47.936 -38.471 -31.004	1.00 23.97	C
ATOM 15495 CD2 LEU B 475	-48.088 -36.104 -31.679	1.00 23.99	C
ATOM 15499 C LEU B 475	-51.747 -37.940 -30.453	1.00 23.65	C
ATOM 15500 O LEU B 475	-51.323 -38.014 -29.299	1.00 23.74	O
ATOM 15502 N ILE B 476	-52.858 -37.282 -30.766	1.00 23.15	N
ATOM 15503 CA ILE B 476	-53.728 -36.711 -29.742	1.00 22.50	C
ATOM 15505 CB ILE B 476	-54.779 -35.755 -30.359	1.00 22.27	C
ATOM 15507 CG1 ILE B 476	-54.099 -34.508 -30.910	1.00 20.55	C
ATOM 15510 CD1 ILE B 476	-55.000 -33.671 -31.693	1.00 19.19	C
ATOM 15514 CG2 ILE B 476	-55.817 -35.363 -29.336	1.00 22.15	C
ATOM 15518 C ILE B 476	-54.398 -37.849 -28.985	1.00 22.40	C
ATOM 15519 O ILE B 476	-54.316 -37.900 -27.767	1.00 22.32	O
ATOM 15521 N ASP B 477	-55.023 -38.777 -29.708	1.00 22.37	N
ATOM 15522 CA ASP B 477	-55.616 -39.975 -29.090	1.00 22.55	C
ATOM 15524 CB ASP B 477	-55.996 -41.007 -30.151	1.00 22.67	C
ATOM 15527 CG ASP B 477	-57.262 -40.636 -30.892	1.00 24.93	C
ATOM 15528 OD1 ASP B 477	-57.690 -39.458 -30.818	1.00 28.87	O
ATOM 15529 OD2 ASP B 477	-57.847 -41.523 -31.549	1.00 27.92	O
ATOM 15530 C ASP B 477	-54.675 -40.622 -28.083	1.00 22.10	C
ATOM 15531 O ASP B 477	-55.048 -40.877 -26.938	1.00 21.83	O
ATOM 15533 N GLU B 478	-53.444 -40.867 -28.510	1.00 21.73	N
ATOM 15534 CA GLU B 478	-52.472 -41.506 -27.645	1.00 21.69	C
ATOM 15536 CB GLU B 478	-51.233 -41.920 -28.437	1.00 21.97	C
ATOM 15539 CG GLU B 478	-50.786 -43.360 -28.150	1.00 24.18	C
ATOM 15542 CD GLU B 478	-51.793 -44.429 -28.618	1.00 27.03	C
ATOM 15543 OE1 GLU B 478	-51.599 -45.627 -28.285	1.00 29.15	O
ATOM 15544 OE2 GLU B 478	-52.770 -44.080 -29.323	1.00 28.37	O
ATOM 15545 C GLU B 478	-52.107 -40.608 -26.449	1.00 20.97	C
ATOM 15546 O GLU B 478	-51.928 -41.110 -25.316	1.00 21.15	O
ATOM 15548 N THR B 479	-52.031 -39.291 -26.687	1.00 19.82	N
ATOM 15549 CA THR B 479	-51.787 -38.319 -25.604	1.00 18.59	C

10

20

30

40

ATOM 15551 CB THR B 479	-51.587 -36.897 -26.129	1.00 17.95	C
ATOM 15553 OG1 THR B 479	-50.291 -36.779 -26.712	1.00 17.43	O
ATOM 15555 CG2 THR B 479	-51.654 -35.938 -25.009	1.00 17.90	C
ATOM 15559 C THR B 479	-52.927 -38.342 -24.580	1.00 18.16	C
ATOM 15560 O THR B 479	-52.695 -38.339 -23.383	1.00 18.06	O
ATOM 15562 N TRP B 480	-54.160 -38.390 -25.057	1.00 17.77	N
ATOM 15563 CA TRP B 480	-55.301 -38.493 -24.169	1.00 17.54	C
ATOM 15565 CB TRP B 480	-56.605 -38.464 -24.970	1.00 17.49	C
ATOM 15568 CG TRP B 480	-57.239 -37.099 -25.028	1.00 17.53	C
ATOM 15569 CD1 TRP B 480	-57.150 -36.186 -26.041	1.00 17.04	C
ATOM 15571 NE1 TRP B 480	-57.857 -35.067 -25.721	1.00 16.57	N
ATOM 15573 CE2 TRP B 480	-58.423 -35.236 -24.484	1.00 16.41	C
ATOM 15574 CD2 TRP B 480	-58.055 -36.498 -24.020	1.00 16.68	C
ATOM 15575 CE3 TRP B 480	-58.507 -36.914 -22.765	1.00 16.92	C
ATOM 15577 CZ3 TRP B 480	-59.300 -36.076 -22.039	1.00 16.97	C
ATOM 15579 CH2 TRP B 480	-59.654 -34.823 -22.524	1.00 16.91	C
ATOM 15581 CZ2 TRP B 480	-59.223 -34.383 -23.742	1.00 16.89	C
ATOM 15583 C TRP B 480	-55.232 -39.760 -23.334	1.00 17.75	C
ATOM 15584 O TRP B 480	-55.582 -39.747 -22.164	1.00 17.74	O
ATOM 15586 N LYS B 481	-54.784 -40.861 -23.933	1.00 18.09	N
ATOM 15587 CA LYS B 481	-54.721 -42.124 -23.210	1.00 18.10	C
ATOM 15589 CB LYS B 481	-54.277 -43.282 -24.115	1.00 18.01	C
ATOM 15592 CG LYS B 481	-55.311 -43.803 -25.114	1.00 16.89	C
ATOM 15595 CD LYS B 481	-54.613 -44.663 -26.199	1.00 15.83	C
ATOM 15598 CE LYS B 481	-55.587 -45.500 -27.025	1.00 14.74	C
ATOM 15601 NZ LYS B 481	-55.119 -45.725 -28.413	1.00 12.34	N
ATOM 15605 C LYS B 481	-53.750 -41.970 -22.054	1.00 18.46	C
ATOM 15606 O LYS B 481	-53.976 -42.494 -20.969	1.00 18.44	O
ATOM 15608 N LYS B 482	-52.662 -41.252 -22.279	1.00 18.80	N
ATOM 15609 CA LYS B 482	-51.727 -41.019 -21.192	1.00 19.58	C
ATOM 15611 CB LYS B 482	-50.425 -40.424 -21.727	1.00 20.03	C
ATOM 15614 CG LYS B 482	-49.499 -41.500 -22.277	1.00 22.03	C
ATOM 15617 CD LYS B 482	-48.706 -41.063 -23.506	1.00 24.87	C
ATOM 15620 CE LYS B 482	-47.908 -42.268 -24.066	1.00 26.65	C
ATOM 15623 NZ LYS B 482	-47.287 -41.996 -25.408	1.00 28.80	N
ATOM 15627 C LYS B 482	-52.363 -40.156 -20.096	1.00 19.56	C
ATOM 15628 O LYS B 482	-52.367 -40.537 -18.926	1.00 19.19	O
ATOM 15630 N MET B 483	-52.922 -39.013 -20.483	1.00 20.00	N
ATOM 15631 CA MET B 483	-53.677 -38.165 -19.552	1.00 20.37	C
ATOM 15633 CB MET B 483	-54.426 -37.057 -20.295	1.00 20.25	C
ATOM 15636 CG MET B 483	-53.529 -35.951 -20.807	1.00 20.52	C
ATOM 15639 SD MET B 483	-54.461 -34.483 -21.225	1.00 20.47	S
ATOM 15640 CE MET B 483	-55.361 -35.084 -22.649	1.00 22.07	C
ATOM 15644 C MET B 483	-54.668 -38.981 -18.741	1.00 20.72	C
ATOM 15645 O MET B 483	-54.809 -38.779 -17.543	1.00 20.37	O
ATOM 15647 N ASN B 484	-55.345 -39.910 -19.403	1.00 21.57	N
ATOM 15648 CA ASN B 484	-56.339 -40.731 -18.744	1.00 22.46	C
ATOM 15650 CB ASN B 484	-57.042 -41.631 -19.765	1.00 22.23	C
ATOM 15653 CG ASN B 484	-58.118 -40.900 -20.576	1.00 21.61	C
ATOM 15654 OD1 ASN B 484	-58.412 -39.722 -20.362	1.00 20.25	O
ATOM 15655 ND2 ASN B 484	-58.720 -41.622 -21.510	1.00 20.80	N
ATOM 15658 C ASN B 484	-55.723 -41.555 -17.598	1.00 23.83	C
ATOM 15659 O ASN B 484	-56.262 -41.591 -16.484	1.00 23.76	O
ATOM 15661 N LYS B 485	-54.585 -42.190 -17.868	1.00 25.69	N
ATOM 15662 CA LYS B 485	-53.854 -42.937 -16.843	1.00 27.11	C
ATOM 15664 CB LYS B 485	-52.679 -43.712 -17.447	1.00 27.13	C
ATOM 15667 CG LYS B 485	-52.073 -44.755 -16.489	1.00 28.85	C
ATOM 15670 CD LYS B 485	-51.643 -46.082 -17.187	1.00 31.17	C
ATOM 15673 CE LYS B 485	-50.150 -46.132 -17.555	1.00 32.11	C
ATOM 15676 NZ LYS B 485	-49.291 -46.282 -16.344	1.00 33.08	N

10

20

30

40

ATOM	15680	C	LYS B 485	-53.370	-42.035	-15.701	1.00	28.37	C
ATOM	15681	O	LYS B 485	-53.288	-42.481	-14.563	1.00	28.59	O
ATOM	15683	N	GLU B 486	-53.083	-40.766	-15.980	1.00	29.89	N
ATOM	15684	CA	GLU B 486	-52.683	-39.849	-14.910	1.00	31.09	C
ATOM	15686	CB	GLU B 486	-52.174	-38.511	-15.470	1.00	31.55	C
ATOM	15689	CG	GLU B 486	-51.059	-37.851	-14.643	1.00	32.69	C
ATOM	15692	CD	GLU B 486	-49.785	-38.689	-14.605	1.00	34.51	C
ATOM	15693	OE1	GLU B 486	-49.104	-38.682	-13.557	1.00	36.35	O
ATOM	15694	OE2	GLU B 486	-49.476	-39.368	-15.611	1.00	34.55	O
ATOM	15695	C	GLU B 486	-53.836	-39.615	-13.939	1.00	31.70	C
ATOM	15696	O	GLU B 486	-53.684	-39.868	-12.750	1.00	31.90	O
ATOM	15698	N	LYS B 487	-54.983	-39.164	-14.453	1.00	32.71	N
ATOM	15699	CA	LYS B 487	-56.177	-38.856	-13.629	1.00	33.57	C
ATOM	15701	CB	LYS B 487	-57.343	-38.402	-14.519	1.00	33.54	C
ATOM	15704	CG	LYS B 487	-58.703	-38.196	-13.823	1.00	33.45	C
ATOM	15707	CD	LYS B 487	-58.686	-37.024	-12.866	1.00	33.71	C
ATOM	15710	CE	LYS B 487	-59.906	-36.996	-11.931	1.00	34.48	C
ATOM	15713	NZ	LYS B 487	-61.123	-36.378	-12.526	1.00	35.03	N
ATOM	15717	C	LYS B 487	-56.626	-40.046	-12.802	1.00	34.60	C
ATOM	15718	O	LYS B 487	-57.126	-39.892	-11.681	1.00	34.55	O
ATOM	15720	N	LEU B 488	-56.453	-41.233	-13.371	1.00	35.94	N
ATOM	15721	CA	LEU B 488	-56.878	-42.451	-12.723	1.00	37.00	C
ATOM	15723	CB	LEU B 488	-57.280	-43.489	-13.778	1.00	36.90	C
ATOM	15726	CG	LEU B 488	-58.081	-44.714	-13.312	1.00	37.52	C
ATOM	15728	CD1	LEU B 488	-58.758	-44.536	-11.946	1.00	38.76	C
ATOM	15732	CD2	LEU B 488	-59.121	-45.084	-14.346	1.00	38.42	C
ATOM	15736	C	LEU B 488	-55.786	-42.980	-11.803	1.00	38.02	C
ATOM	15737	O	LEU B 488	-56.063	-43.315	-10.653	1.00	38.19	O
ATOM	15739	N	GLY B 489	-54.550	-43.016	-12.298	1.00	39.44	N
ATOM	15740	CA	GLY B 489	-53.441	-43.710	-11.621	1.00	40.62	C
ATOM	15743	C	GLY B 489	-52.563	-42.837	-10.740	1.00	41.76	C
ATOM	15744	O	GLY B 489	-51.357	-42.703	-10.988	1.00	41.83	O
ATOM	15746	N	GLY B 490	-53.183	-42.230	-9.726	1.00	43.10	N
ATOM	15747	CA	GLY B 490	-52.481	-41.538	-8.636	1.00	43.82	C
ATOM	15750	C	GLY B 490	-51.131	-40.924	-8.967	1.00	44.31	C
ATOM	15751	O	GLY B 490	-50.084	-41.560	-8.831	1.00	44.25	O
ATOM	15753	N	SER B 491	-51.161	-39.672	-9.396	1.00	44.87	N
ATOM	15754	CA	SER B 491	-49.939	-38.892	-9.575	1.00	45.22	C
ATOM	15756	CB	SER B 491	-50.224	-37.723	-10.537	1.00	45.34	C
ATOM	15759	OG	SER B 491	-51.411	-37.032	-10.166	1.00	45.38	O
ATOM	15761	C	SER B 491	-49.419	-38.389	-8.203	1.00	45.14	C
ATOM	15762	O	SER B 491	-49.896	-38.824	-7.140	1.00	45.11	O
ATOM	15764	N	LEU B 492	-48.429	-37.491	-8.227	1.00	44.77	N
ATOM	15765	CA	LEU B 492	-48.046	-36.752	-7.018	1.00	44.31	C
ATOM	15767	CB	LEU B 492	-46.726	-35.971	-7.188	1.00	44.55	C
ATOM	15770	CG	LEU B 492	-45.530	-36.546	-7.972	1.00	45.73	C
ATOM	15772	CD1	LEU B 492	-44.373	-35.556	-7.859	1.00	46.25	C
ATOM	15776	CD2	LEU B 492	-45.084	-37.972	-7.530	1.00	46.14	C
ATOM	15780	C	LEU B 492	-49.151	-35.760	-6.703	1.00	43.30	C
ATOM	15781	O	LEU B 492	-49.315	-35.370	-5.555	1.00	43.49	O
ATOM	15783	N	PIIE B 493	-49.903	-35.367	-7.735	1.00	42.05	N
ATOM	15784	CA	PHE B 493	-50.822	-34.239	-7.668	1.00	41.03	C
ATOM	15786	CB	PHE B 493	-50.913	-33.549	-9.028	1.00	40.81	C
ATOM	15789	CG	PHE B 493	-49.696	-32.771	-9.408	1.00	38.96	C
ATOM	15790	CD1	PHE B 493	-49.651	-31.408	-9.233	1.00	37.06	C
ATOM	15792	CE1	PHE B 493	-48.543	-30.697	-9.603	1.00	36.41	C
ATOM	15794	CZ	PHE B 493	-47.471	-31.341	-10.158	1.00	35.87	C
ATOM	15796	CE2	PHE B 493	-47.507	-32.690	-10.343	1.00	36.39	C
ATOM	15798	CD2	PIIE B 493	-48.612	-33.400	-9.977	1.00	37.36	C
ATOM	15800	C	PHE B 493	-52.240	-34.603	-7.268	1.00	40.76	C

10

20

30

40

ATOM	15801	O	PHE B 493	-52.686	-35.733	-7.419	1.00	40.35	O
ATOM	15803	N	ALA B 494	-52.943	-33.584	-6.790	1.00	40.72	N
ATOM	15804	CA	ALA B 494	-54.355	-33.658	-6.471	1.00	40.68	C
ATOM	15806	CB	ALA B 494	-54.786	-32.362	-5.770	1.00	40.70	C
ATOM	15810	C	ALA B 494	-55.175	-33.851	-7.744	1.00	40.59	C
ATOM	15811	O	ALA B 494	-55.013	-33.099	-8.716	1.00	40.95	O
ATOM	15813	N	LYS B 495	-56.071	-34.835	-7.733	1.00	40.12	N
ATOM	15814	CA	LYS B 495	-57.000	-35.047	-8.854	1.00	39.67	C
ATOM	15816	CB	LYS B 495	-58.008	-36.166	-8.520	1.00	39.98	C
ATOM	15819	CG	LYS B 495	-57.388	-37.590	-8.496	1.00	40.57	C
ATOM	15822	CD	LYS B 495	-58.468	-38.688	-8.419	1.00	41.18	C
ATOM	15825	CE	LYS B 495	-57.878	-40.065	-8.132	1.00	41.28	C
ATOM	15828	NZ	LYS B 495	-58.736	-41.159	-8.671	1.00	41.39	N
ATOM	15832	C	LYS B 495	-57.717	-33.752	-9.333	1.00	38.82	C
ATOM	15833	O	LYS B 495	-57.847	-33.535	-10.537	1.00	38.70	O
ATOM	15835	N	PRO B 496	-58.169	-32.890	-8.397	1.00	37.71	N
ATOM	15836	CA	PRO B 496	-58.701	-31.551	-8.687	1.00	36.80	C
ATOM	15838	CB	PRO B 496	-58.820	-30.937	-7.304	1.00	36.94	C
ATOM	15841	CG	PRO B 496	-59.255	-32.073	-6.483	1.00	37.90	C
ATOM	15844	CD	PRO B 496	-58.534	-33.294	-7.030	1.00	37.86	C
ATOM	15847	C	PRO B 496	-57.845	-30.625	-9.536	1.00	35.57	C
ATOM	15848	O	PRO B 496	-58.389	-29.693	-10.139	1.00	35.93	O
ATOM	15849	N	PHE B 497	-56.527	-30.836	-9.546	1.00	33.52	N
ATOM	15850	CA	PHE B 497	-55.654	-30.083	-10.439	1.00	31.34	C
ATOM	15852	CB	PHE B 497	-54.355	-29.710	-9.750	1.00	30.86	C
ATOM	15855	CG	PHE B 497	-53.394	-28.989	-10.634	1.00	29.04	C
ATOM	15856	CD1	PHE B 497	-53.639	-27.700	-11.022	1.00	27.89	C
ATOM	15858	CE1	PHE B 497	-52.752	-27.028	-11.834	1.00	27.39	C
ATOM	15860	CZ	PHE B 497	-51.599	-27.653	-12.259	1.00	27.40	C
ATOM	15862	CE2	PHE B 497	-51.341	-28.941	-11.877	1.00	27.44	C
ATOM	15864	CD2	PHE B 497	-52.236	-29.604	-11.074	1.00	28.18	C
ATOM	15866	C	PHE B 497	-55.390	-30.870	-11.714	1.00	30.24	C
ATOM	15867	O	PHE B 497	-55.301	-30.266	-12.786	1.00	30.39	O
ATOM	15869	N	VAL B 498	-55.295	-32.200	-11.630	1.00	28.50	N
ATOM	15870	CA	VAL B 498	-55.076	-32.983	-12.854	1.00	27.54	C
ATOM	15872	CB	VAL B 498	-54.778	-34.472	-12.611	1.00	27.34	C
ATOM	15874	CG1	VAL B 498	-56.027	-35.194	-12.262	1.00	28.14	C
ATOM	15878	CG2	VAL B 498	-53.731	-34.649	-11.530	1.00	27.04	C
ATOM	15882	C	VAL B 498	-56.277	-32.857	-13.784	1.00	26.60	C
ATOM	15883	O	VAL B 498	-56.129	-32.864	-14.995	1.00	26.33	O
ATOM	15885	N	GLU B 499	-57.468	-32.731	-13.214	1.00	25.87	N
ATOM	15886	CA	GLU B 499	-58.662	-32.484	-14.022	1.00	25.20	C
ATOM	15888	CB	GLU B 499	-59.975	-32.639	-13.206	1.00	25.26	C
ATOM	15891	CG	GLU B 499	-61.287	-32.694	-14.028	1.00	25.16	C
ATOM	15894	CD	GLU B 499	-61.422	-33.922	-14.973	1.00	26.79	C
ATOM	15895	OE1	GLU B 499	-60.607	-34.880	-14.928	1.00	26.39	O
ATOM	15896	OE2	GLU B 499	-62.379	-33.926	-15.785	1.00	27.83	O
ATOM	15897	C	GLU B 499	-58.542	-31.097	-14.641	1.00	24.27	C
ATOM	15898	O	GLU B 499	-58.819	-30.948	-15.832	1.00	24.32	O
ATOM	15900	N	THR B 500	-58.098	-30.093	-13.882	1.00	22.90	N
ATOM	15901	CA	THR B 500	-58.027	-28.764	-14.487	1.00	22.29	C
ATOM	15903	CB	THR B 500	-57.908	-27.592	-13.488	1.00	22.43	C
ATOM	15905	OG1	THR B 500	-56.536	-27.259	-13.274	1.00	22.65	O
ATOM	15907	CG2	THR B 500	-58.614	-27.899	-12.183	1.00	22.84	C
ATOM	15911	C	THR B 500	-56.940	-28.671	-15.565	1.00	21.20	C
ATOM	15912	O	THR B 500	-57.120	-27.939	-16.536	1.00	21.06	O
ATOM	15914	N	ALA B 501	-55.845	-29.414	-15.422	1.00	19.88	N
ATOM	15915	CA	ALA B 501	-54.906	-29.574	-16.537	1.00	19.24	C
ATOM	15917	CB	ALA B 501	-53.704	-30.393	-16.115	1.00	19.22	C
ATOM	15921	C	ALA B 501	-55.581	-30.226	-17.757	1.00	18.68	C

10

20

30

40

ATOM 15922	O	ALA B 501	-55.427 -29.768 -18.881	1.00 18.32	O
ATOM 15924	N	ILE B 502	-56.324 -31.300 -17.523	1.00 18.11	N
ATOM 15925	CA	ILE B 502	-57.023 -31.988 -18.591	1.00 17.68	C
ATOM 15927	CB	ILE B 502	-57.750 -33.251 -18.059	1.00 17.63	C
ATOM 15929	CG1	ILE B 502	-56.713 -34.350 -17.769	1.00 18.16	C
ATOM 15932	CD1	ILE B 502	-57.253 -35.645 -17.115	1.00 17.02	C
ATOM 15936	CG2	ILE B 502	-58.756 -33.762 -19.063	1.00 16.93	C
ATOM 15940	C	ILE B 502	-57.990 -31.030 -19.289	1.00 17.50	C
ATOM 15941	O	ILE B 502	-58.153 -31.071 -20.512	1.00 17.62	O
ATOM 15943	N	ASN B 503	-58.604 -30.139 -18.524	1.00 17.23	N
ATOM 15944	CA	ASN B 503	-59.545 -29.184 -19.102	1.00 17.07	C
ATOM 15946	CB	ASN B 503	-60.184 -28.327 -18.016	1.00 17.21	C
ATOM 15949	CG	ASN B 503	-61.155 -29.094 -17.176	1.00 17.29	C
ATOM 15950	OD1	ASN B 503	-61.721 -30.097 -17.609	1.00 16.66	O
ATOM 15951	ND2	ASN B 503	-61.365 -28.621 -15.958	1.00 19.16	N
ATOM 15954	C	ASN B 503	-58.920 -28.270 -20.149	1.00 16.59	C
ATOM 15955	O	ASN B 503	-59.611 -27.811 -21.071	1.00 16.67	O
ATOM 15957	N	LEU B 504	-57.629 -27.992 -20.014	1.00 15.79	N
ATOM 15958	CA	LEU B 504	-56.948 -27.204 -21.031	1.00 15.44	C
ATOM 15960	CB	LEU B 504	-55.530 -26.865 -20.609	1.00 15.07	C
ATOM 15963	CG	LEU B 504	-54.933 -25.837 -21.552	1.00 14.21	C
ATOM 15965	CD1	LEU B 504	-54.246 -24.726 -20.800	1.00 14.21	C
ATOM 15969	CD2	LEU B 504	-54.000 -26.538 -22.462	1.00 14.27	C
ATOM 15973	C	LEU B 504	-56.954 -27.933 -22.375	1.00 15.59	C
ATOM 15974	O	LEU B 504	-57.177 -27.323 -23.414	1.00 15.30	O
ATOM 15976	N	ALA B 505	-56.732 -29.242 -22.341	1.00 15.89	N
ATOM 15977	CA	ALA B 505	-56.914 -30.073 -23.514	1.00 16.23	C
ATOM 15979	CB	ALA B 505	-56.608 -31.483 -23.188	1.00 16.05	C
ATOM 15983	C	ALA B 505	-58.352 -29.955 -24.010	1.00 16.69	C
ATOM 15984	O	ALA B 505	-58.598 -29.738 -25.204	1.00 16.88	O
ATOM 15986	N	ARG B 506	-59.300 -30.071 -23.090	1.00 16.88	N
ATOM 15987	CA	ARG B 506	-60.709 -29.972 -23.457	1.00 17.20	C
ATOM 15989	CB	ARG B 506	-61.630 -30.170 -22.248	1.00 17.34	C
ATOM 15992	CG	ARG B 506	-61.549 -31.537 -21.614	1.00 17.46	C
ATOM 15995	CD	ARG B 506	-62.837 -31.917 -20.962	1.00 17.48	C
ATOM 15998	NE	ARG B 506	-62.783 -33.280 -20.435	1.00 18.37	N
ATOM 16000	CZ	ARG B 506	-62.404 -33.613 -19.201	1.00 19.03	C
ATOM 16001	NH1	ARG B 506	-62.008 -32.690 -18.324	1.00 18.83	N
ATOM 16004	NH2	ARG B 506	-62.415 -34.892 -18.841	1.00 19.72	N
ATOM 16007	C	ARG B 506	-61.038 -28.646 -24.114	1.00 17.32	C
ATOM 16008	O	ARG B 506	-61.754 -28.622 -25.111	1.00 17.41	O
ATOM 16010	N	GLN B 507	-60.540 -27.543 -23.564	1.00 17.59	N
ATOM 16011	CA	GLN B 507	-60.864 -26.233 -24.139	1.00 18.05	C
ATOM 16013	CB	GLN B 507	-60.382 -25.090 -23.258	1.00 18.16	C
ATOM 16016	CG	GLN B 507	-60.798 -23.709 -23.764	1.00 17.57	C
ATOM 16019	CD	GLN B 507	-62.291 -23.508 -23.723	1.00 17.42	C
ATOM 16020	OE1	GLN B 507	-62.953 -23.959 -22.800	1.00 17.55	O
ATOM 16021	NE2	GLN B 507	-62.832 -22.823 -24.722	1.00 17.56	N
ATOM 16024	C	GLN B 507	-60.258 -26.060 -25.521	1.00 18.49	C
ATOM 16025	O	GLN B 507	-60.855 -25.413 -26.380	1.00 18.73	O
ATOM 16027	N	SER B 508	-59.066 -26.619 -25.724	1.00 18.85	N
ATOM 16028	CA	SER B 508	-58.427 -26.621 -27.037	1.00 19.07	C
ATOM 16030	CB	SER B 508	-57.108 -27.364 -26.969	1.00 19.04	C
ATOM 16033	OG	SER B 508	-56.304 -26.772 -25.979	1.00 20.10	O
ATOM 16035	C	SER B 508	-59.305 -27.296 -28.065	1.00 19.12	C
ATOM 16036	O	SER B 508	-59.438 -26.827 -29.187	1.00 19.00	O
ATOM 16038	N	HIS B 509	-59.905 -28.409 -27.674	1.00 19.26	N
ATOM 16039	CA	HIS B 509	-60.814 -29.095 -28.559	1.00 19.33	C
ATOM 16041	CB	HIS B 509	-61.275 -30.412 -27.959	1.00 19.30	C
ATOM 16044	CG	HIS B 509	-60.263 -31.501 -28.067	1.00 18.71	C

10

20

30

40

ATOM	16045	ND1 HIS B 509	-59.941 -32.089 -29.267	1.00 18.57	N
ATOM	16047	CE1 HIS B 509	-59.020 -33.012 -29.064	1.00 19.07	C
ATOM	16049	NE2 HIS B 509	-58.738 -33.044 -27.774	1.00 18.52	N
ATOM	16051	CD2 HIS B 509	-59.499 -32.105 -27.129	1.00 18.43	C
ATOM	16053	C HIS B 509	-62.017 -28.251 -28.878	1.00 19.60	C
ATOM	16054	O HIS B 509	-62.491 -28.286 -29.969	1.00 19.68	O
ATOM	16056	N CYS B 510	-62.540 -27.502 -27.932	1.00 20.12	N
ATOM	16057	CA CYS B 510	-63.748 -26.738 -28.216	1.00 20.63	C
ATOM	16059	CB CYS B 510	-64.493 -26.492 -26.915	1.00 20.70	C
ATOM	16062	SG CYS B 510	-64.856 -28.020 -26.065	1.00 22.93	S
ATOM	16064	C CYS B 510	-63.465 -25.422 -28.950	1.00 20.55	C
ATOM	16065	O CYS B 510	-64.338 -24.881 -29.622	1.00 20.16	O
ATOM	16067	N THR B 511	-62.236 -24.933 -28.827	1.00 20.89	N
ATOM	16068	CA THR B 511	-61.833 -23.654 -29.378	1.00 21.32	C
ATOM	16070	CB THR B 511	-60.682 -23.107 -28.550	1.00 20.76	C
ATOM	16072	OG1 THR B 511	-61.208 -22.619 -27.324	1.00 19.50	O
ATOM	16074	CG2 THR B 511	-59.961 -21.994 -29.253	1.00 19.79	C
ATOM	16078	C THR B 511	-61.417 -23.735 -30.851	1.00 23.11	C
ATOM	16079	O THR B 511	-61.910 -22.992 -31.694	1.00 22.75	O
ATOM	16081	N TYR B 512	-60.501 -24.646 -31.152	1.00 25.46	N
ATOM	16082	CA TYR B 512	-59.867 -24.704 -32.462	1.00 27.09	C
ATOM	16084	CB TYR B 512	-58.397 -25.107 -32.327	1.00 27.16	C
ATOM	16087	CG TYR B 512	-57.598 -24.056 -31.582	1.00 27.26	C
ATOM	16088	CD1 TYR B 512	-57.300 -22.834 -32.182	1.00 28.18	C
ATOM	16090	CE1 TYR B 512	-56.583 -21.844 -31.511	1.00 27.98	C
ATOM	16092	CZ TYR B 512	-56.164 -22.068 -30.226	1.00 27.72	C
ATOM	16093	OH TYR B 512	-55.462 -21.072 -29.584	1.00 27.09	O
ATOM	16095	CE2 TYR B 512	-56.453 -23.281 -29.602	1.00 27.52	C
ATOM	16097	CD2 TYR B 512	-57.171 -24.262 -30.278	1.00 26.68	C
ATOM	16099	C TYR B 512	-60.633 -25.623 -33.382	1.00 28.79	C
ATOM	16100	O TYR B 512	-61.050 -25.179 -34.444	1.00 28.98	O
ATOM	16102	N HIS B 513	-60.789 -26.893 -32.991	1.00 31.06	N
ATOM	16103	CA HIS B 513	-61.865 -27.800 -33.492	1.00 33.07	C
ATOM	16105	CB HIS B 513	-62.740 -28.208 -32.265	1.00 33.66	C
ATOM	16108	CG HIS B 513	-64.181 -28.602 -32.535	1.00 34.73	C
ATOM	16109	ND1 HIS B 513	-65.035 -27.903 -33.367	1.00 35.70	N
ATOM	16111	CE1 HIS B 513	-66.234 -28.464 -33.343	1.00 35.40	C
ATOM	16113	NE2 HIS B 513	-66.206 -29.469 -32.491	1.00 35.10	N
ATOM	16115	CD2 HIS B 513	-64.943 -29.565 -31.956	1.00 35.07	C
ATOM	16117	C HIS B 513	-62.692 -27.179 -34.623	1.00 34.03	C
ATOM	16118	O HIS B 513	-63.003 -27.848 -35.627	1.00 34.55	O
ATOM	16120	N ASN B 514	-63.047 -25.906 -34.444	1.00 34.65	N
ATOM	16121	CA ASN B 514	-63.713 -25.123 -35.483	1.00 35.15	C
ATOM	16123	CB ASN B 514	-63.845 -23.643 -35.070	1.00 35.01	C
ATOM	16126	CG ASN B 514	-64.704 -23.456 -33.820	1.00 33.48	C
ATOM	16127	OD1 ASN B 514	-64.787 -24.343 -32.968	1.00 30.92	O
ATOM	16128	ND2 ASN B 514	-65.327 -22.295 -33.703	1.00 32.16	N
ATOM	16131	C ASN B 514	-63.192 -25.274 -36.942	1.00 36.08	C
ATOM	16132	O ASN B 514	-62.010 -25.051 -37.254	1.00 35.69	O
ATOM	16134	N GLY B 515	-64.119 -25.765 -37.772	1.00 37.15	N
ATOM	16135	CA GLY B 515	-64.224 -25.493 -39.177	1.00 37.94	C
ATOM	16138	C GLY B 515	-65.269 -24.384 -39.284	1.00 39.01	C
ATOM	16139	O GLY B 515	-64.904 -23.286 -39.702	1.00 39.58	O
ATOM	16141	N ASP B 516	-66.550 -24.585 -38.909	1.00 39.95	N
ATOM	16142	CA ASP B 516	-67.167 -25.810 -38.349	1.00 40.65	C
ATOM	16144	CB ASP B 516	-67.296 -25.652 -36.836	1.00 41.09	C
ATOM	16147	CG ASP B 516	-66.318 -26.511 -36.063	1.00 43.63	C
ATOM	16148	OD1 ASP B 516	-65.697 -27.434 -36.662	1.00 45.83	O
ATOM	16149	OD2 ASP B 516	-66.152 -26.246 -34.843	1.00 47.12	O
ATOM	16150	C ASP B 516	-68.603 -26.067 -38.853	1.00 40.78	C

10

20

30

40

ATOM	16151	O	ASP B 516	-69.134	-25.301	-39.660	1.00	41.28	O
ATOM	16153	N	ALA B 517	-69.222	-27.141	-38.349	1.00	40.66	N
ATOM	16154	CA	ALA B 517	-70.675	-27.396	-38.468	1.00	40.60	C
ATOM	16156	CB	ALA B 517	-71.422	-26.622	-37.359	1.00	40.27	C
ATOM	16160	C	ALA B 517	-71.295	-27.106	-39.862	1.00	40.79	C
ATOM	16161	O	ALA B 517	-70.654	-27.296	-40.899	1.00	40.67	O
ATOM	16163	N	IIS B 518	-72.562	-26.696	-39.874	1.00	41.13	N
ATOM	16164	CA	HIS B 518	-73.162	-26.033	-41.039	1.00	41.60	C
ATOM	16166	CB	IIS B 518	-74.446	-26.756	-41.480	1.00	42.24	C
ATOM	16169	CG	HIS B 518	-74.207	-28.179	-41.910	1.00	45.54	C
ATOM	16170	ND1	HIS B 518	-73.441	-28.509	-43.012	1.00	48.51	N
ATOM	16172	CE1	HIS B 518	-73.392	-29.825	-43.140	1.00	48.79	C
ATOM	16174	NE2	HIS B 518	-74.092	-30.364	-42.156	1.00	49.12	N
ATOM	16176	CD2	IIS B 518	-74.608	-29.357	-41.369	1.00	48.28	C
ATOM	16178	C	IIS B 518	-73.377	-24.545	-40.686	1.00	40.84	C
ATOM	16179	O	HIS B 518	-74.487	-23.997	-40.769	1.00	40.60	O
ATOM	16181	N	THR B 519	-72.261	-23.932	-40.275	1.00	40.10	N
ATOM	16182	CA	THR B 519	-72.143	-22.521	-39.878	1.00	39.39	C
ATOM	16184	CB	THR B 519	-72.561	-22.263	-38.393	1.00	39.40	C
ATOM	16186	OG1	THR B 519	-71.823	-23.131	-37.517	1.00	39.55	O
ATOM	16188	CG2	THR B 519	-74.074	-22.460	-38.178	1.00	38.98	C
ATOM	16192	C	THR B 519	-70.654	-22.164	-40.059	1.00	38.81	C
ATOM	16193	O	THR B 519	-69.800	-23.050	-40.067	1.00	38.48	O
ATOM	16195	N	SER B 520	-70.338	-20.881	-40.199	1.00	38.19	N
ATOM	16196	CA	SER B 520	-68.959	-20.453	-40.521	1.00	37.77	C
ATOM	16198	CB	SER B 520	-68.983	-18.976	-40.960	1.00	37.76	C
ATOM	16201	OG	SER B 520	-68.760	-18.106	-39.870	1.00	38.49	O
ATOM	16203	C	SER B 520	-67.974	-20.724	-39.340	1.00	37.24	C
ATOM	16204	O	SER B 520	-68.394	-21.267	-38.320	1.00	36.89	O
ATOM	16206	N	PRO B 521	-66.671	-20.350	-39.472	1.00	36.96	N
ATOM	16207	CA	PRO B 521	-65.692	-20.638	-38.396	1.00	36.80	C
ATOM	16209	CB	PRO B 521	-64.320	-20.354	-39.041	1.00	36.68	C
ATOM	16212	CG	PRO B 521	-64.599	-19.593	-40.309	1.00	37.19	C
ATOM	16215	CD	PRO B 521	-66.091	-19.469	-40.507	1.00	37.10	C
ATOM	16218	C	PRO B 521	-65.915	-19.763	-37.168	1.00	36.68	C
ATOM	16219	O	PRO B 521	-66.233	-20.289	-36.105	1.00	36.90	O
ATOM	16220	N	ASP B 522	-65.744	-18.445	-37.298	1.00	36.61	N
ATOM	16221	CA	ASP B 522	-66.373	-17.528	-36.347	1.00	36.58	C
ATOM	16223	CB	ASP B 522	-65.938	-16.070	-36.543	1.00	36.82	C
ATOM	16226	CG	ASP B 522	-64.456	-15.846	-36.243	1.00	37.94	C
ATOM	16227	OD1	ASP B 522	-63.848	-16.627	-35.473	1.00	39.62	O
ATOM	16228	OD2	ASP B 522	-63.891	-14.876	-36.790	1.00	39.40	O
ATOM	16229	C	ASP B 522	-67.836	-17.718	-36.681	1.00	36.12	C
ATOM	16230	O	ASP B 522	-68.150	-18.306	-37.702	1.00	35.98	O
ATOM	16232	N	GLU B 523	-68.732	-17.249	-35.830	1.00	35.69	N
ATOM	16233	CA	GLU B 523	-70.152	-17.605	-35.927	1.00	35.46	C
ATOM	16235	CB	GLU B 523	-70.703	-17.560	-37.379	1.00	35.51	C
ATOM	16238	CG	GLU B 523	-70.535	-16.175	-38.061	1.00	36.11	C
ATOM	16241	CD	GLU B 523	-70.854	-16.136	-39.572	1.00	36.72	C
ATOM	16242	OE1	GLU B 523	-71.848	-16.767	-40.013	1.00	37.20	O
ATOM	16243	OE2	GLU B 523	-70.101	-15.452	-40.314	1.00	35.53	O
ATOM	16244	C	GLU B 523	-70.440	-18.943	-35.216	1.00	34.97	C
ATOM	16245	O	GLU B 523	-71.557	-19.148	-34.765	1.00	35.02	O
ATOM	16247	N	LEU B 524	-69.462	-19.846	-35.099	1.00	34.59	N
ATOM	16248	CA	LEU B 524	-69.503	-20.832	-34.004	1.00	34.45	C
ATOM	16250	CB	LEU B 524	-68.735	-22.136	-34.286	1.00	34.21	C
ATOM	16253	CG	LEU B 524	-69.530	-23.434	-34.508	1.00	33.92	C
ATOM	16255	CD1	LEU B 524	-68.657	-24.627	-34.227	1.00	32.21	C
ATOM	16259	CD2	LEU B 524	-70.794	-23.520	-33.641	1.00	34.06	C
ATOM	16263	C	LEU B 524	-68.901	-20.162	-32.791	1.00	34.38	C

10

20

30

40

ATOM 16264	O	LEU B 524	-69.535 -20.067 -31.741	1.00 34.49	O
ATOM 16266	N	THR B 525	-67.670 -19.688 -32.958	1.00 34.30	N
ATOM 16267	CA	THR B 525	-66.913 -19.073 -31.874	1.00 34.23	C
ATOM 16269	CB	THR B 525	-65.570 -18.524 -32.380	1.00 34.04	C
ATOM 16271	OG1	THR B 525	-64.894 -19.549 -33.112	1.00 33.83	O
ATOM 16273	CG2	THR B 525	-64.689 -18.087 -31.227	1.00 33.37	C
ATOM 16277	C	THR B 525	-67.702 -17.960 -31.184	1.00 34.46	C
ATOM 16278	O	THR B 525	-67.684 -17.858 -29.955	1.00 34.57	O
ATOM 16280	N	ARG B 526	-68.401 -17.144 -31.969	1.00 34.54	N
ATOM 16281	CA	ARG B 526	-69.200 -16.056 -31.418	1.00 34.60	C
ATOM 16283	CB	ARG B 526	-69.571 -15.059 -32.513	1.00 35.04	C
ATOM 16286	CG	ARG B 526	-70.256 -13.800 -32.013	1.00 37.13	C
ATOM 16289	CD	ARG B 526	-70.143 -12.656 -33.026	1.00 39.87	C
ATOM 16292	NE	ARG B 526	-70.353 -13.075 -34.420	1.00 42.28	N
ATOM 16294	CZ	ARG B 526	-71.543 -13.292 -35.000	1.00 44.26	C
ATOM 16295	NH1	ARG B 526	-72.685 -13.159 -34.320	1.00 44.66	N
ATOM 16298	NH2	ARG B 526	-71.593 -13.658 -36.279	1.00 44.49	N
ATOM 16301	C	ARG B 526	-70.448 -16.593 -30.735	1.00 33.91	C
ATOM 16302	O	ARG B 526	-70.848 -16.074 -29.704	1.00 33.74	O
ATOM 16304	N	LYS B 527	-71.048 -17.637 -31.306	1.00 33.39	N
ATOM 16305	CA	LYS B 527	-72.240 -18.252 -30.722	1.00 33.15	C
ATOM 16307	CB	LYS B 527	-72.837 -19.332 -31.639	1.00 33.42	C
ATOM 16310	CG	LYS B 527	-73.898 -18.804 -32.609	1.00 34.55	C
ATOM 16313	CD	LYS B 527	-74.643 -19.919 -33.358	1.00 35.43	C
ATOM 16316	CE	LYS B 527	-75.230 -19.383 -34.667	1.00 36.11	C
ATOM 16319	NZ	LYS B 527	-76.076 -20.372 -35.384	1.00 37.04	N
ATOM 16323	C	LYS B 527	-71.925 -18.865 -29.378	1.00 32.36	C
ATOM 16324	O	LYS B 527	-72.589 -18.584 -28.387	1.00 32.56	O
ATOM 16326	N	ARG B 528	-70.909 -19.713 -29.358	1.00 31.53	N
ATOM 16327	CA	ARG B 528	-70.502 -20.401 -28.138	1.00 30.77	C
ATOM 16329	CB	ARG B 528	-69.283 -21.286 -28.414	1.00 30.55	C
ATOM 16332	CG	ARG B 528	-69.624 -22.519 -29.252	1.00 29.48	C
ATOM 16335	CD	ARG B 528	-68.418 -23.417 -29.493	1.00 28.05	C
ATOM 16338	NE	ARG B 528	-68.811 -24.774 -29.880	1.00 26.55	N
ATOM 16340	CZ	ARG B 528	-67.968 -25.719 -30.288	1.00 25.87	C
ATOM 16341	NH1	ARG B 528	-66.668 -25.472 -30.385	1.00 26.33	N
ATOM 16344	NH2	ARG B 528	-68.424 -26.920 -30.615	1.00 25.49	N
ATOM 16347	C	ARG B 528	-70.225 -19.415 -27.004	1.00 30.42	C
ATOM 16348	O	ARG B 528	-70.721 -19.582 -25.885	1.00 30.30	O
ATOM 16350	N	VAL B 529	-69.455 -18.376 -27.307	1.00 29.96	N
ATOM 16351	CA	VAL B 529	-69.194 -17.312 -26.342	1.00 29.47	C
ATOM 16353	CB	VAL B 529	-68.261 -16.227 -26.932	1.00 29.40	C
ATOM 16355	CG1	VAL B 529	-68.269 -14.968 -26.081	1.00 29.18	C
ATOM 16359	CG2	VAL B 529	-66.845 -16.782 -27.062	1.00 28.90	C
ATOM 16363	C	VAL B 529	-70.516 -16.723 -25.841	1.00 28.98	C
ATOM 16364	O	VAL B 529	-70.759 -16.682 -24.641	1.00 28.97	O
ATOM 16366	N	LEU B 530	-71.384 -16.308 -26.752	1.00 28.54	N
ATOM 16367	CA	LEU B 530	-72.709 -15.824 -26.353	1.00 28.23	C
ATOM 16369	CB	LEU B 530	-73.631 -15.604 -27.559	1.00 28.09	C
ATOM 16372	CG	LEU B 530	-73.767 -14.150 -28.007	1.00 28.15	C
ATOM 16374	CD1	LEU B 530	-72.412 -13.570 -28.406	1.00 27.99	C
ATOM 16378	CD2	LEU B 530	-74.784 -14.034 -29.150	1.00 28.85	C
ATOM 16382	C	LEU B 530	-73.389 -16.767 -25.367	1.00 27.88	C
ATOM 16383	O	LEU B 530	-73.932 -16.319 -24.363	1.00 28.11	O
ATOM 16385	N	SER B 531	-73.352 -18.066 -25.652	1.00 27.28	N
ATOM 16386	CA	SER B 531	-74.081 -19.049 -24.849	1.00 26.68	C
ATOM 16388	CB	SER B 531	-74.209 -20.363 -25.612	1.00 26.68	C
ATOM 16391	OG	SER B 531	-72.970 -21.033 -25.681	1.00 26.67	O
ATOM 16393	C	SER B 531	-73.410 -19.312 -23.514	1.00 26.20	C
ATOM 16394	O	SER B 531	-74.076 -19.550 -22.511	1.00 25.86	O

10

20

30

40

ATOM 16396	N	VAL B 532	-72.085 -19.281 -23.512	1.00 25.86	N
ATOM 16397	CA	VAL B 532	-71.320 -19.562 -22.306	1.00 25.51	C
ATOM 16399	CB	VAL B 532	-69.891 -20.055 -22.651	1.00 25.34	C
ATOM 16401	CG1	VAL B 532	-68.955 -19.932 -21.460	1.00 24.01	C
ATOM 16405	CG2	VAL B 532	-69.950 -21.484 -23.158	1.00 24.95	C
ATOM 16409	C	VAL B 532	-71.271 -18.357 -21.373	1.00 25.52	C
ATOM 16410	O	VAL B 532	-71.377 -18.523 -20.164	1.00 25.82	O
ATOM 16412	N	ILE B 533	-71.137 -17.158 -21.935	1.00 25.39	N
ATOM 16413	CA	ILE B 533	-70.875 -15.954 -21.151	1.00 25.48	C
ATOM 16415	CB	ILE B 533	-69.666 -15.185 -21.732	1.00 25.30	C
ATOM 16417	CG1	ILE B 533	-68.375 -15.928 -21.451	1.00 24.91	C
ATOM 16420	CD1	ILE B 533	-68.118 -16.120 -19.989	1.00 25.00	C
ATOM 16424	CG2	ILE B 533	-69.553 -13.797 -21.130	1.00 25.81	C
ATOM 16428	C	ILE B 533	-72.065 -14.983 -21.030	1.00 25.77	C
ATOM 16429	O	ILE B 533	-72.537 -14.707 -19.928	1.00 25.77	O
ATOM 16431	N	THR B 534	-72.541 -14.442 -22.142	1.00 25.98	N
ATOM 16432	CA	THR B 534	-73.446 -13.295 -22.064	1.00 26.31	C
ATOM 16434	CB	THR B 534	-73.094 -12.253 -23.143	1.00 26.21	C
ATOM 16436	OG1	THR B 534	-72.914 -12.909 -24.397	1.00 26.72	O
ATOM 16438	CG2	THR B 534	-71.795 -11.535 -22.781	1.00 25.97	C
ATOM 16442	C	THR B 534	-74.961 -13.621 -22.064	1.00 26.50	C
ATOM 16443	O	THR B 534	-75.713 -12.974 -21.344	1.00 26.67	O
ATOM 16445	N	GLU B 535	-75.410 -14.616 -22.829	1.00 26.55	N
ATOM 16446	CA	GLU B 535	-76.851 -14.892 -22.961	1.00 26.50	C
ATOM 16448	CB	GLU B 535	-77.197 -15.197 -24.426	1.00 26.68	C
ATOM 16451	CG	GLU B 535	-77.226 -13.936 -25.296	1.00 27.68	C
ATOM 16454	CD	GLU B 535	-78.193 -14.014 -26.475	1.00 28.75	C
ATOM 16455	OE1	GLU B 535	-79.370 -13.588 -26.330	1.00 27.72	O
ATOM 16456	OE2	GLU B 535	-77.762 -14.492 -27.549	1.00 30.06	O
ATOM 16457	C	GLU B 535	-77.355 -16.019 -22.056	1.00 26.19	C
ATOM 16458	O	GLU B 535	-77.021 -17.171 -22.279	1.00 26.15	O
ATOM 16460	N	PRO B 536	-78.186 -15.697 -21.047	1.00 26.05	N
ATOM 16461	CA	PRO B 536	-78.692 -16.763 -20.196	1.00 26.05	C
ATOM 16463	CB	PRO B 536	-79.495 -16.018 -19.118	1.00 25.87	C
ATOM 16466	CG	PRO B 536	-79.140 -14.621 -19.239	1.00 25.88	C
ATOM 16469	CD	PRO B 536	-78.760 -14.402 -20.660	1.00 26.21	C
ATOM 16472	C	PRO B 536	-79.608 -17.717 -20.943	1.00 26.14	C
ATOM 16473	O	PRO B 536	-80.173 -17.359 -21.973	1.00 25.99	O
ATOM 16474	N	ILE B 537	-79.746 -18.924 -20.411	1.00 26.38	N
ATOM 16475	CA	ILE B 537	-80.662 -19.905 -20.960	1.00 26.58	C
ATOM 16477	CB	ILE B 537	-80.443 -21.292 -20.333	1.00 26.47	C
ATOM 16479	CG1	ILE B 537	-79.023 -21.789 -20.600	1.00 26.38	C
ATOM 16482	CD1	ILE B 537	-78.709 -23.102 -19.907	1.00 26.40	C
ATOM 16486	CG2	ILE B 537	-81.430 -22.300 -20.890	1.00 26.71	C
ATOM 16490	C	ILE B 537	-82.072 -19.420 -20.657	1.00 26.93	C
ATOM 16491	O	ILE B 537	-82.347 -18.965 -19.545	1.00 26.81	O
ATOM 16493	N	LEU B 538	-82.963 -19.491 -21.641	1.00 27.36	N
ATOM 16494	CA	LEU B 538	-84.309 -18.984 -21.439	1.00 27.68	C
ATOM 16496	CB	LEU B 538	-85.181 -19.094 -22.698	1.00 27.75	C
ATOM 16499	CG	LEU B 538	-84.782 -18.291 -23.949	1.00 27.47	C
ATOM 16501	CD1	LEU B 538	-85.992 -18.109 -24.844	1.00 27.11	C
ATOM 16505	CD2	LEU B 538	-84.164 -16.933 -23.621	1.00 26.99	C
ATOM 16509	C	LEU B 538	-84.919 -19.752 -20.288	1.00 28.01	C
ATOM 16512	N	PRO B 539	-85.645 -19.046 -19.421	1.00 28.69	N
ATOM 16513	CA	PRO B 539	-86.028 -19.631 -18.152	1.00 29.05	C
ATOM 16515	CB	PRO B 539	-86.640 -18.452 -17.397	1.00 29.08	C
ATOM 16518	CG	PRO B 539	-87.144 -17.548 -18.447	1.00 28.86	C
ATOM 16521	CD	PRO B 539	-86.298 -17.748 -19.660	1.00 28.62	C
ATOM 16524	C	PRO B 539	-87.035 -20.767 -18.259	1.00 29.51	C
ATOM 16525	O	PRO B 539	-87.665 -20.970 -19.297	1.00 29.23	O

10

20

30

40

ATOM 16526	N	PHE B 540	-87.164 -21.500 -17.159	1.00 30.25	N	
ATOM 16527	CA	PHE B 540	-88.089 -22.613 -17.070	1.00 30.56	C	
ATOM 16529	CB	PHE B 540	-87.971 -23.297 -15.708	1.00 30.73	C	
ATOM 16532	CG	PHE B 540	-88.848 -24.499 -15.567	1.00 30.49	C	
ATOM 16533	CD1	PHE B 540	-89.910 -24.505 -14.683	1.00 30.32	C	
ATOM 16535	CE1	PHE B 540	-90.718 -25.614 -14.568	1.00 30.59	C	
ATOM 16537	CZ	PHE B 540	-90.475 -26.722 -15.346	1.00 30.55	C	
ATOM 16539	CE2	PHE B 540	-89.420 -26.720 -16.234	1.00 30.68	C	10
ATOM 16541	CD2	PHE B 540	-88.619 -25.617 -16.342	1.00 30.43	C	
ATOM 16543	C	PHE B 540	-89.507 -22.120 -17.257	1.00 30.76	C	
ATOM 16544	O	PHE B 540	-89.967 -21.257 -16.508	1.00 30.59	O	
ATOM 16546	N	GLU B 541	-90.184 -22.677 -18.259	1.00 31.13	N	
ATOM 16547	CA	GLU B 541	-91.553 -22.289 -18.608	1.00 31.45	C	
ATOM 16549	CB	GLU B 541	-91.525 -21.186 -19.680	1.00 31.60	C	
ATOM 16552	CG	GLU B 541	-92.860 -20.454 -19.911	1.00 32.56	C	
ATOM 16555	CD	GLU B 541	-93.773 -21.133 -20.935	1.00 33.64	C	
ATOM 16556	OE1	GLU B 541	-93.261 -21.922 -21.771	1.00 35.06	O	20
ATOM 16557	OE2	GLU B 541	-95.002 -20.868 -20.901	1.00 32.44	O	
ATOM 16558	C	GLU B 541	-92.326 -23.510 -19.105	1.00 31.31	C	
ATOM 16559	O	GLU B 541	-92.860 -24.286 -18.310	1.00 31.30	O	
ATOM 16562	MG	MG C 1	-42.844 11.427 13.309	1.00 46.29	MG	
ATOM 16561	MG	MG C 2	-46.615 -18.454 -33.231	1.00 48.45	MG	
ATOM 16563	O	HOHE 1	-50.507 -5.408 -4.491	1.00 17.42	O	
ATOM 16566	O	HOHE 2	-64.748 -36.007 -11.725	1.00 2.00	O	
ATOM 16569	O	HOHE 3	-40.643 -2.220 -34.996	1.00 2.00	O	
ATOM 16572	O	HOHE 4	-36.090 -9.757 -37.074	1.00 17.20	O	
ATOM 16575	O	HOHE 5	-46.117 -37.662 -22.916	1.00 17.03	O	30
ATOM 16578	O	HOHE 6	-49.541 35.476 6.921	1.00 14.03	O	
ATOM 16581	O	HOHE 7	-32.288 27.572 16.443	1.00 13.16	O	
ATOM 16584	O	HOHE 8	-50.706 10.207 -15.061	1.00 18.73	O	
ATOM 16587	O	HOHE 9	-77.188 36.767 -9.218	1.00 8.05	O	
ATOM 16590	O	HOHE 10	-90.260 -31.248 -21.071	1.00 2.00	O	
ATOM 16593	O	HOHE 11	-70.920 -33.414 -3.884	1.00 9.35	O	
ATOM 16596	O	HOHE 12	-37.761 -21.294 -9.249	1.00 25.78	O	
ATOM 16599	O	HOHE 13	-76.050 23.855 -18.293	1.00 2.00	O	
ATOM 16602	O	HOHE 14	-76.876 -19.575 -22.856	1.00 19.25	O	40
ATOM 16605	O	HOHE 15	-40.936 11.629 -24.832	1.00 22.29	O	
ATOM 16608	O	HOHE 16	-85.551 34.832 3.260	1.00 25.14	O	
ATOM 16611	O	HOHE 17	-56.825 31.771 -7.464	1.00 17.27	O	
ATOM 16614	O	HOHE 18	-76.222 39.261 -.613	1.00 25.47	O	

【 0 3 7 2 】

当業者にとって、この発明の範囲及び要旨から逸脱することなく本願に開示した方法及びシステムを種々変更及び修正できることは明らかであろう。この発明について好ましい実施形態に基づき説明したが、特許請求の範囲に係る発明は、本願に記載した実施形態によ

り限定されない。この発明の実施に当って当業者にとって明白な実施形態の種々の変更もこの発明の範囲に含まれる。

【図 1】

Figure 1

E. coli 用の Kudzu IspS DNA (SEQ ID NO:1)

```
atgtgtgcgacctcttctcaatttactcagattaccgagcataaattcccgctcgttcgcgaaaactatcagccaaacct
gtggaatttcgaatttccgtgcaatccctgggaacgacctgaaagtggaaaagctggaggagaaaagcgccaaacctgg
aggaagaagttcgctgcatgatcaacgctgttagacaccgacgctgtccctgtggagctgatcgacgatgtgcag
cgcttgggtctgacctacaaatttgaaaaagacatcataaagccctggaaaacatcgtactgctggagcaaaaacaa
aaagaacaaatctgacctgcacgcaacgctctgtcttccgtctgctgcgtcagcacggtttcgaggtttctcagg
atgtttttgagcgtttcaaggataaaaaggtggtttcagcggtgaactgaaaggtagcgtccaaagcctgctgagc
ctgtatgaagcgtcttacctgggttttcgagggtgagaacctgctggaggaggcgctgaaccttttccatcaacct
gaagaacaaacctgaaagaagcatataacccaaggttgcaacacagtgagcgaacgcttggagctgcatatcaac
agcgtctgcaacctcttggaagcagcttggttccctggataaatacgaacccaagaacgcatcaacagctgctgctg
gagctggcggaagctggattttaacatggtacagacctgcaccagaagaagctgcaagatctgtcccgctgggtgac
cgagatggcgctgctagcaaacctgattttgtacgcgcgcgcctgatggaagtttattctgggcaactgggttatgg
cgccagaccgcagtttggtgaaatgcgcaaacctgttactaaaatggttggtctggtgacgatcatcgatgacgtg
tatgacgtttatggcaactctggagcaactgcaactgttaccgatgctgtagagcgctgggacgttaacgctattaa
caccctgcgcgactatatagaacctgltgttccctggcaactgtacaacacctttaacgacacgtctctattctattctga
aagagaaaaggtcataaacaacctgtccatctgacgaaaagctggcggtgaactgtgcaaaacctttctgcaagagcg
aaatggttcccaacaacaaaattatcccgcttctccaaagctggtgaaaacgcaagcgtttccctccctccggttagc
gctgctggcgcgctcttaactttccgtagcgacgagagaagacattccgagccacgctgctgcttccctgacgcg
acttccatgcttggtgcttctagctgcgttattctccgacctgtgcaacgatctggccacctctcgcgcgagacgtg
gaacgtggcgagataccaattctatcatttagctacatgcaacgaaaacgatggtaccagcgaggaacagcgcccgga
agaactcgcgtaaacctgatcgacgcggaatggaaaaagatgaatcgtgaacgcttagcgactccacctcgtcctta
aagcgttcatgaaaatcgacgttaacatggcacgctgttcccaactgcacctaccgatgtggcgatggtctgggtgcg
ccagactacgcgactgaaaaccgcgcatcaaacctgctgattgacaccttcccgattaaccagctgatgtatgtctaa
```

【図 2】

Figure 2

Kudzu IspS タンパク質 (SEQ ID NO:2)

```
MCATSSQFTQITEHNSRRSANYQPNLWNFFLQSLLENDLKVEKLEEKATKLEEEVRCMINRVOTQPLSLELIDDVQ
RLGLTYKFKPDIIKALENIVLIDENKKNKSLDHATLISFRLLRQHGFVSVQVFERFKDKXGGFSGELKGDVQGLLS
LYEASLYGFGGENILEEARTFSTPHLKNNLKEGNTKVAEQVSHALEPYHQRLHRLKEARWFLDKYEPEKPHQOLL
ELAKLOFNWOTLHQKELQDLSRWWTENGLAKLDFVRDLMEVYFWALGMAPDPQFGKCRKAVTKMFLVTIIDDV
YDVYDTGLDELQFLTDAVERWDVNAINTLPDYMKLCFLALYNTVNDTSYSILKEKGHNHLSYLTKSWRELCKAFLQEA
KWSNNKIIPAFSKYLENASVSSSGVALLAPSYFSVCQQQEDISDHALRSLTDFHGLVRSSCVIFRLCNDLATSAEL
ERGTTNISIYMIHENDGTSSEQAARELELRKLI DAEWKMMNRERVSSTLLPKAPMEIAVNMARVSHCTYQYQDGLGR
PDYATENRIRKLLIDPFFINQLMVMV
```

【図 3】

Figure 3

E. coli 用の Poplar IspS DNA (SEQ ID NO:6)

```
atgtgctctgttttctaccgagaaacggtttccctcactgagacggaacacgaggcgacgtcgtagcgcgaactacgagcc
gaatagctgggactacgatttccctgctgtcttccgatactgacgaactctattgaggtgtacaaagacaagcaaaaga
aactggaggctgaagtgcgcgcgcaaatatacaacgagaaaagctgaattccctgactctgctggagctgacgataac
gtacagcgctgggtctgggttaccgcttogaatctgatatccgtcgcgcgactggatggtttcgtaagcagcgcggt
tttcgatggcgtgacaaaacgagcctgcacgclaccgcgtgtccgttccgtgctgctgcgtcagacggtctcgaaq
ttctccaggaagcatctccggttccaagctcaaacggttaactcctcggaacacctgaaaagaaagacactaaggcg
atctcgagcctgtatgaggcaagctttctggccctggagggtagaacaatcctggatgaggcgcgctattcgccat
ctcccatctgaagagcgtgtctggaagagaaaatcgttaagggaactggcagagcaggttaatacagcaactggaaactgc
cgctgcactcgttaccacgcgctctggagggcggtttggtccatcgaaagcgttaacgcaaaaagaggagatgctaaccg
gttctgtgctggaactggccactcctggactacaaatgatccagtcggtttaccagcgtgatctgcgtgaaaacctcccg
ttggttggcgcgctgtgggcttggcgaccaaactgcactcgttaaggacgcgcgtgatgagctcttttactgggcaq
tcggcgcttgcggttgaacctcagtatcttgactgcgcgttaacagcgttgcgaaaatggttcagcttcgttactattac
gacgacatctacgacgtttacgctactctggacgagcgtggaactgtttaccgacgctgtcgaaacgttgggatgttaa
cgccatcaacgatctgcctgactacatgaactgtgcttccctggcactgtataacacgatcaacgaaaattgcatacg
acaacctgaaaagacaaaggtgaaaacatcctgcgctacctgactaaagcgtggggcggaatctgtglaacgttttctg
caagaagcgaaaatgggtctgatacaaatccactccgagcatttgcagatatttccggaatcgttggaaatcagctc
tgcccgctgcactgactctcgcttattttgggtgttccaaaacatcaaaaaggaggaattgaaaacctgcaaaa
aataccacgatatacttagccgtccttctctatactttcgctgtggaacgaactggcaagcgctcccgagagatc
gcactgtggcaaacgcgttaactctgtttcctgatacatgcgaccaaagcgatttccgaagaagcgtggcgaacgagag
cgtaatgaactctgatcgacgaacacctgtaagaaaatgaacaaagaaaactgggtggctccctcgttcgtaaacacct
tsgtagagactcgtattacacctggcacgtcagagccactgaacctaccacaatggtgacgcacatactagcccggtat
gaactgactcgttaaacgtgactgtctgttatccagcaaccgatctgcggttcgaacgttaa
```

【図 4】

Figure 4

Poplar IspS タンパク質 (SEQ ID NO:7)

```
MCSVSTENVSTETETEARRSANYEPNSWDYDFLLSSDTDESIEVYKDKAKKLEAEVREINNEKAPFLILELIDN
VQRLGLGYRFESDIRRALDRFVSSGGFDGVTKTSLHATALSFRLLRQHGFVSVQVFERFKDKXGGFSGELKGDVQGLLS
ILSLYEASFLALEGENILDEARVFAISHKELSEEKIGKELAEQVNHAEPLHLRRTQRLAEAWSI EAYRKKEDANQ
VLELALILDYNNIQQSVYQRDLRETSRWRRVGLATKHLPAKDRLIESFYWAVGVAFEPQYSDCRNSVAKMFSFVTII
DDIYDVYDTGLDELFLTDAVERWDVNAINDLPDYMKLCFLALYNTINEIAYDNLDKGENILPYLTAKWADICNAFL
QEAkWLYNKSTPTFFDYFGNAWSSSGPLQLIFAYFAVQNIKKEIEINLQKYHDIISRFSHIFRLCNDLASASABEI
ARQETANSVSCYMRKGISSEELATESVMNLI DETCKKMKREKLGSLFAKFPFVETAINLRQSHCTYHNGDAHTSPD
ELTRRRLVSVTTEPLPFPER
```

【図 5】

Figure 5

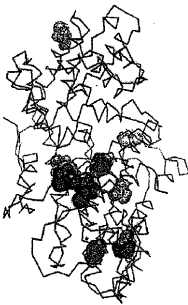
Kudzu Isoprene Synthase



【図 6】

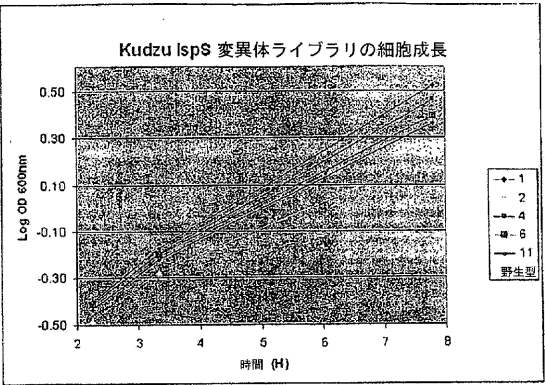
Figure 6

Poplar Isoprene Synthase



【図 7】

Figure 7



【図 8】

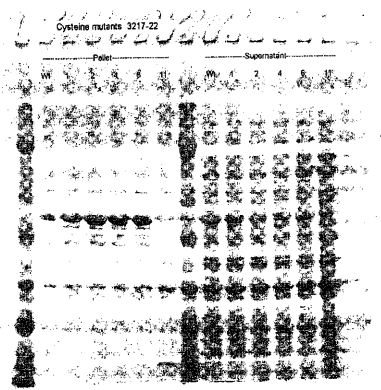
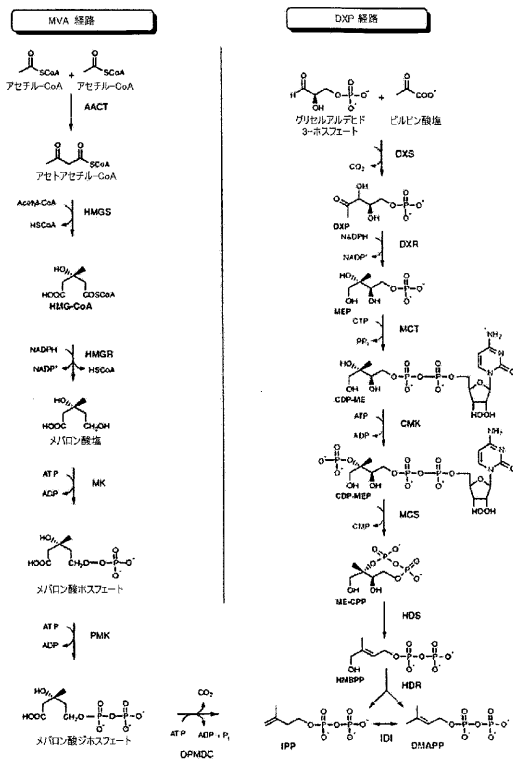


FIG. 8

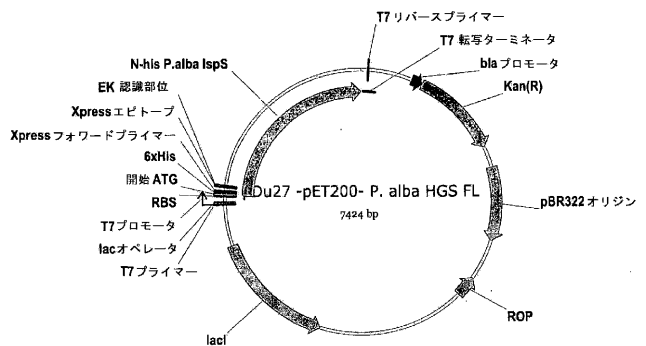
【図 15】

Figure 15



【図 16】

Figure 16



【図 17】

Figure 17

6XHis N-末端標識 *P. alba* IspS のアミノ酸配列 (SEQ ID NO:118)

MRGSHHHHHHGMASMTGGQMGRLDYDDDDKHFFFTMRCSVSTENVSTETETEARSSANYEPN
SWDYDYLSSDSTDESIEVYKDKAKKLEAEVRRINNEKAEFLTLELIDNVQRLGLGYRFESDI
RGALDRFVSSGGFVAVTKTSLHGTALSFALLRQHGFVSVQAFSGFKDQNGNLENLKDIAI
LSLYEASFLAEGENILDEAKVFAISHLKELSEEKIGKELAEQVNHLELPLHRRTRQLEAVWS
TEAYRKEDANQVLELAILDYNMISQVYQRDLRETSSRWRRVGLATKLHFAARDLIESFYAVW
GVAFEPQYSDCRNSVAKMFSFVTIIDDYDVYGTLELELFTDAVERNDVNAINDLPDYMKLCP
LALYNTINEIAYDNLKDKGENILPYLTAKAWADLCNAFLQEAQKLYNKSTPTFDYFGNANKSSS
GELQLVFAFYAVVQNIKKKEIENLQKYHDTISRPSHIFRLCNLDLASASAEIARGETANSVSCYM
RTKGISEELATESVMNLIDETWKKMMNKEKLGSLFAKFPVETAINLARQSHCTYHNGDAHTSPD
ELTRKRVLSVITEPIILPFER

【図 18 A】

Figure 18A

pDu27 のヌクレオチド配列 (SEQ ID NO:119)

aagggcgagctcaacgatccggctgctaaacaaagccgaaggaagctgagttgctgctgca
ccgctgagcaataactagcataaccccttggggcctctaaacgggtcttggaggagtttttgc
gaaagggaggaactatattccggatattcccgcaagagcccgagctaccggtcataaaccagccta
tgctacagcatccagggtgacggtgcccagagatgacgatgagcgcatgttgtagatttcataca
cggtgctgactgctgctagcaatttaactgtgataaactaccgcatataaagctttatcgatgata
agctgtcaaacatgagaatttaatttgaagacgaagggcctcgatgacgctattttata
ggtaagtcatgataaattgggtttcttagacgctcaggtggcacttttccgggaaatgtgcgc
ggaaacccctatttgttttttctaaatacattcaaatatgtatccgctcatgagacaataac
cctgataaaagcttcaataatattgaaaaaggaagatgatgaacaaagatggattgacgc
aggttctccggcgctgtgggtggagaggttatctggctatgactgggacaaactgacaatcgcc
tgctctgagtcggcgctgttccggctgtcagcgccagggcgccgggttctttttgcaagacc
acctgtccgggtgacctgaatgaactgacgagcagggcgccgctatctgtgctgcccagcag
ggcgcttcttccgagcgtgtgctcgacgttctgactgaagcgggaaggaactggctgctattg
ggcgaagtggcgggcgagatctctgtcatctacacttctgctgcccagagaagatccatca
tggtgatgcaatggcgccgtgcatacgcttgcacggctacactgcccattcgaccaccaagc
gaaacatcgcatcgagggcgacgtactcggtggaagcggcttcttgcgactcaggtgatctg
gacgaagagcatcaggggctcgccgacggcgaactgttgcgaggtcgaagcgcgcatgccc
acggcgaggtatctcgtgtagacatggcgatgctgcttgcggaatattcgtggaaatgg
ccgcttttctggattcatcgactgtggcggtgtgggtgtagcgacgcatcaggacatagcg
ttggtaccgctgattgtgtagagacttggcggtgaatgggtgacgcttctcgtgctt
acggtatcgccgctccggtatcgacgcatcgcttctatcgcttcttgcagagttcttctg
agcggaactctgggttgcgaatgacggacgaagcagcgccttaactgtcagacaaagttaact
atatatactttagattgatttaaaactcatttttaatttaaaagatctaggtgaagatcctt
tttgataatctcatgacaaatacccttaacgtgagtttctgttccatgagcgctcagaccocg
tagaaaaagatcaaaagattcttctgagatcctttttctgcccgttaactgtgctgctgcaaac
aaaaaaacaccgctaccagcggtggtttgttgcggatcaagagctacacactcttttccg
aaggttaactggcttcagcagagcgcaataacaaataactgtccttctagtgtagccgttagt
gcccacactcaaggaactctgtagcagccgctacacactcgtctgtaactcgtttaccggt
ggctgctgagcagtgccgaataagctgcttctaccgggttgactcaaacagatagttaacggat
aaggcgacggttcgggtgaaaggggggttctgtagacacagccagccttggaggaagacact
acaccgaactgagatacctacagcgtgagctatgagaagcgcaagccttcocgaagggaaa
ggcggaaggtatccggtaagcgaggggtcggaacaggaagagcgacagagggagcttcaagg
ggaaacgctggtattctttagtctcgtgggttctggccacctgctgctgagcgctgagttt
tgtgagctgctcagggggggagagcctatggaacacgcaagcagcgcccttctttagctt
cctggccttctgctggccttctgctcaactgttcttctcgttctacccgtgattctgtggat
aacctgattaccgcttctgagtgagctgacacgctcgccgagcggaacgacgagcgagcg
agtcagtgagcaggaagcgaagagcgctgagcggtatttctccttacgcatctgtgctg
gatttcaacacgaattgtgctactctcagtaacattctgctgagcgcatagtttaagcagat
atacactcgcctatcgtcagtgactgggtctgctgctgcccgcgacacccgcgaacacccgct
gacgcgcctcagcggtctgtctgctcccggcatcgcttacagacaaagctgtgagcgtctccg
ggagctgcatgtgtagaggttttcaacgctcatcaccgaaacggcgagggcagctgaggttaag
ctcactcagcgctgctgtagagcgtatcaagatgtctgctgttctcgcgctcagcgtctgtg
agtttctcagaagcgttaattgtctgcttctgataaagcgggcatgttaaggcggtttttt

【図 18 B】

Figure 18B

pDu27 のヌクレオチド配列

cctgtttggtcactgatgcctccgtgtaagggggtttctgttcatgggggtaagtataccgat
gaaacgagagaggtatgctcagcatacgggttactgatgataacatgccgggttactggaacgt
tgtgagggtaaaacactggcggtatggatgcggcgagcagagaaaatcactcaggggtcaat
ggcagcgcttctgtaataacagatgtaggtgtccacaggggtacccagcagcatcctcgatgca
gctccggaacataatggtgcaagggcgctgaactcgcggtttccagacttaccgaacacggaaa
ccgaagacacatcactgttctgctcaggtgcgacagcgtttgcagcagcagctcgttcagctt
gctcgcgtatcggtgatcattctgctaacagtaaggaacaccccgccagcctcagcggttct
caacgacagagagcagatcactgcgacccggtggcagagcacaacgctgcccagatgcccgc
gtgcggtcgtcgagagatggcggaacgagatggtatgttctgcaaggggttgggttgcgcatca
cagttctccgaagaattgattgggtccaattcttggaggtggtgaatccgttagcgaggtgccc
cgcttctcactcaggtcgaggtggccgggtcctgacacggcgacgcaacgggggagggcaga
caaggtataggcgggcgctacacatccatgcaacccggttccatgtgctgcggagggcgacata
aactccggtgacatcagcggtccaatgatcgaggttaggctggtaagagcggcgagcagctct
tgaagctgctcctgatggtgctcatcactcgtggaacagatggcctgcaacggcgggaccc
cgatgcccgggaagcgagaagaatacataatgggaagggcattcagcctcgctgcggaacgc
cagcaagacgtagcccgagcgtcgcccgccatgcggcgcatatggcctgcttctgcggaaa
cgtttgtggcgggacaggtgacgaaggttgagcagggcggtgcaagattccgaataccgcaa
ggcagaggttatcgctgcgctccagcgaaagcggtcctcgccgaaaatgacccagagcgc
tgccggcagcctgctcctacaggttgcagataaaggaagcagatcaagtgccgagcagatgct
atgcccggcgccacgggaagagagctgactgggttgaaggtctcaagggcctcggtcgagatc
ccggtgcttaagttagtgacttaactacatttaattgctgtgcgctcactgcccgttctcagct
gggaacactgtcgtgcaagctgcatatgaatcgcccaacggcggggagagcggtttgctg
attggcgccaggggtggttttcttctcaccagtgagaggggcaacagctgattgcccctcacc
gcctggccctgagagagttgtagcgaagcgttccacgctggtttgcccagcagggcaaaatcct
gtttgaggtggttaacggcggtataacatgagctgtctcgttatcgtgctatccacacac
cgagatattccgaccaaagcgagcagccggactcggttaattggcgcgcatgcccgcagccac
tgatcgttggcaacacagcatcgagtggaagcagatgcctcactcagcatttgatggcttgg
gaaaacgggacatggcactccagctgccttccggttccgctatcgctgcaatttgatggcag
gagatatttgcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc
agcgagatttgcgtgtagcccaatgcagcagatgctccacgcccagctcgctgacgcttct
agtgaggaataactgctgtgagtggtgctgctgtagacacatcaagaataacggcggaact
agtcagcgagcttccacagcaatggcactcctggtcatccagcgatagtttaattgacagccca
ctgacgctgtgcgagagaagatttgcaccccgcttaccagcttcgacgctgctgcttctg
ccatcgacacacacagcgtggcaccagctgtagcggcgagatttaattgcggcgacaaattg
cgacggcgctgagagagtgagggcgagctggaagtggaacccaacagcaacagcatttgcggcg
agttgtgtgccaacgggttgggaatgtaattcagctccgcccactgcggcttccacttttccg
cgcttctgcgagaacggtgctggtggttccaccagcgggaaacggcttgatagaagacaccc
ggcactctcgacatcgtataacgttactggttccacttccacacccctgaattgactctct
ctggggcgctatcagccacacgggaaggttttgcggcactcagatggtgtccgggattctcga
cgtctcctcttgcgactcctgcataggagagcagcagtagtaggttgagcgctgagcag
ccgcccgcgaaggaattggtgcatgcaagagatggcgcccaacagctcccccgcgaacggggc
tgccacataccacggcgaacaaagcgtatgagccgaagtgggcgagccgacttctcccca

【 図 2 0 C 】

Figure 20C

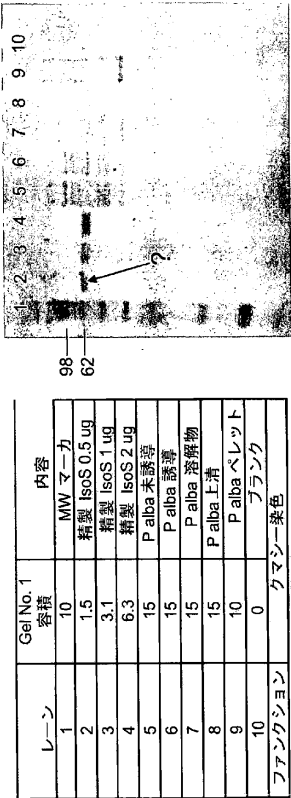
P. alba pET24a のスクレオチド配列

tcttggagaacctgaaggaagatatcaaaagctatcctgagcctgtacgagggcagcttctctggg
tcttggaggcgaaacatcctggacgagggcgagggttttcgcaatctctcatctgaaagaaactg
tcttggagaagaaatcgggtaaagagctggcgacacaggtgaacactgcactggaactgccactgc
atcgccgtactcagcgtctgggaagcagtatggtcttatcgaggcctaccgtaaaaaggaggacgc
gaatcaggttctctggagctggcgaatcttggattacaacatgatccagttctgtataccagcgt
gatctgcgtgaaacgtccggttgggtggcgtctgtgggtctggcgacaaactgcaactttgtctc
gtgacccgctgattgagagcttctactgggcccgtgggtgtagcattcgaaacggcaataactccga
ctgcgttaactccgctcgcaaaaaatgtttctttctgtaaacattatcgacgatattctacgatga
taacggcaccttggacgaactggagcgtttactgatgcagcttgagcgttgggacgttaaacggca
tcaacgacctggcggattacatgaaactgtggtttctggtctgtataacactatttaacgaaat
cgctacgacaacctgaaagataaaagtgagaaacatcctgcccgtatctgaccaaaagcctgggct
gacctgtgcaacgctttcctgcaagaagcgaactgggtgtacacaaacactactccgacctttg
acgactacttggcgaacgcattgaaatctctcttggcccgtgcaactgggtgttgcgttactt
cgctgtctgtgcaaacattaaaaaggagagatcgaaaacctgcaaaaataccatgacaccatc
tctcgtctcttcccatatcttccgtctgtgcaatgacctgggttagcgcgtctcggaatattgggc
gtggtgaaacggcaaatagcgtttcttgttacctgacgactaaaggtatctccgagaactgggc
taacgaaacgctgatgaatctgatcgatgaaacctggaagaaagatgaacagggaagaaactgggt
cgtgacctgttgcgcaaacgcttctgtggaacggcgtacacctggcagctcaactctactgca
cttatcataacggcgacgcgcataacctctccggtgagcgtgacctgcaaacggcgttctgtctg
aatcactgaacggcgttctgcccgttgaacgctaaaggatccgaattcgagctccgtcgcaaacg
tggcgccgactcgagaccacaccaccaccactgagatccggctgctaacaaaggccgaaag
gaagctgagttggctgctgcccacgcgtgagcaataactagcataacccttggggcctctaaac
gggtcttgaggggttttttgcgtgaaaggaggaactatattccggat

【 図 2 1 】

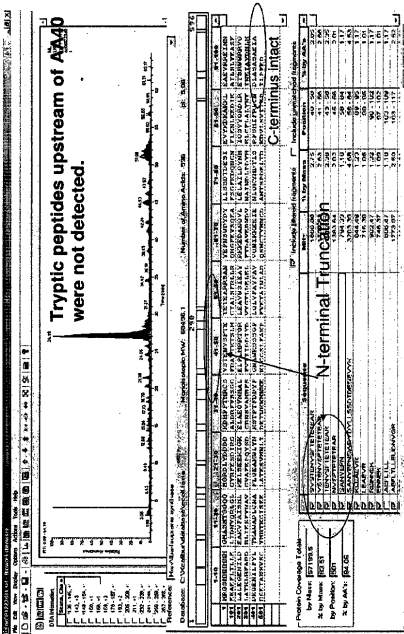
Figure 21

10% NUPAGE Bis-Trisゲル, 還元



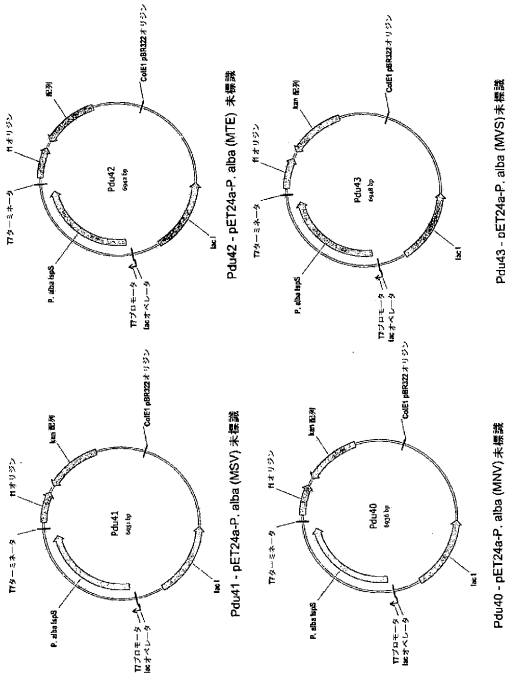
【 図 2 2 】

Figure 22



【 図 2 3 】

Figure 23



【図 28 A】

Figure 28A

pDu41 のヌクレオチド配列 (pET24a-P.alba (MSV) 未標識) (SEQ ID NO:125)

```
tggcgcaatgggacgcgcgcctgtagcggcgcaatgaagcgcggcggtgtggtggttacgcgcagc
gtgacgcgtacactgtccgcgcgcgcgtacgcgcgcgcctcttcgccttctccctctcttctcgc
ccacgttgcgcgcgttccccgtcaagctctaaacgcgggggtccctcttaggggttcgcatttag
tgctttacggccacctcgaccccaaaaacttgatttaggggtgatggttcacgttagtgggccatcg
ccctgatagacggtttttcgccctttagcgttggagtcacacgttctttaaagtggactcttctg
tccaaactggaaacaacatcaacccatctcgtgtattcttttgatttaaagggaattttgccc
gatttcggccttatggttaaaaaatgagctgatttaacaaaaattaacgcgaattttaacaaa
atatataacggtttacaatttcagggtggcaacttttcggggaaatgtgcgcggaaacccctattggt
tatttttttaaatacattcaaatatgtatccgctcatgaattaaattcttagaaaaactcatcga
gcatacaaatgaaactgcaatttattcatatcaggattatcaataccatatttttgaaaaagccg
ttctgtaatgaaggagaaaaactcaccgaggcgattccataggaatggcaagatcctgtgtatcgg
tctgcagattccgactcgtcccaactcaatacaacctaataatttccccctcgtcaaaaaataaggt
tatcgaatggagaaatcaccatgagtgagcagactgaactccggtgagaatggcaaaaagtltatgcatt
ttctttccagacttgttcaacaggccagccatctacgtcgtcatcaaaaactcactcgcatacacc
aaacggttattcattcgtgatttgcgcgtgagcgcagcgaataacgcgatcgcgtgttaaaggagc
aattacaacaacaggaaatcgaaatgcaacgcggcgaggaacactgccagcgcatacaacaattttc
acctgaatcaggatatcttcttaataactggaaatgctgttttccccggggtatcgagtggtgagtg
aacctatgcatactcaggagtagcggataaaaatgcttgatgggtcggaagaggcataaaatccgtca
ggcagtttagtctgacatctcatctgttaacatcatttggcaacgctacctttgccattttcag
aaacaactctgcgcgactcggggttcccatcaaatcgatagattgtgcacactgattgcccgcaca
ttatcgcgcgacccatttatacccatataaatcagcatgatttggaattttaatcgcgcgttcgag
agcaagacggtttccccgtgaaatggctcatacaaccccttgtattactgttttatgttaagcaga
cagtttttatgttcatgaccaaaactcccttaacgtgagttttcgttccactgagcgtcagacgcc
cgtagaaaaagatcaaaaggtattctttagatattcttttttgcgcgtaaatcgtcgttgcga
acaaaaaaaccccgctaccagcgcttgggtttgttgcgcgatcaagagctaccaactctttttc
ogaagtgtaactgggtctcagcagagcgcagatacaaaactctgtctcttagtgtagccgtagtt
agggccacactcaagaagactctgtagcacgcgcctacatacctcgtctgctaaactctgttacca
gtggcttgcgtgcccagtggggataaagctggttcttaccgggttggactcaagacgactgaacggg
ataaaggcgcagcggtcggggtgaaacggggggttcgtgcacaacgcccagcttgagcgcgaacgac
ctacacgcgaactgagatcactacagcgtgagctatgagaaagcccaacgcttccgcgaaggagga
aaggcgcagcaggtatccgttaaggcgcagggtgcgaacagggagcgcacgcaggaggtctccag
ggggaaacgctcgtgtatctttagtctcgtcgggttctgcacactctgaacttgctggttcgatt
tttgtgattcgtcgtcagggggcgagacactatgaaaaaacgcgcgaacgcgcgctttttacgg
ttctcgttcttggctcaggggtccatgtgtctcgtcacattgtcttctcgtgtatccccgtattctgtg
ataaacctattacgcgcttttgagtgagctgataccgctcgcgcgacgcgaacgcgcgagcgcag
cagtgcaagtgcgcgaggaagcgcgagcgcgctgtagcgggtattttctctctacgcatctgtg
ggattttcacacgcgataatggtgcactctcagtaacaattctgctctgatgcgcgcatagttaa
gcagtatacaactcgcgtacgtcagtgagctgggtcatggctgcgcgcgcgaacccgcgcgaacac
ccgctgacgcgcgcctgcaggggttgtctgtctccgcgcgcatccgcttacagacaagctgtgacccg
tccggggagctgcattgctcaagagtttccacgctcatccgcgaacgcgcgcgagcagctcgcgt
taaagctcatcagcgtggttcgtaagcgtattcaacagatgtctgcctgttcatccgcgtccagct
cgttgagttttctcagaagcgtttaatgtctggctcttgataaaagcgggccaatgttaaggcggt
```

【図 28 C】

Figure 28C

pDu41 のヌクレオチド配列 (pET24a-P.alba (MSV) 非標識)

```
cacgggttttgaggtttctcagggaagcgttcagcgcgcttcaaaagaccaaaaacggcgaacttctcg
agaacctgaaggaagatatcaaaactatcctgagcctgtacgagggccagcttctcgtgcttggga
agggcaaaaactcctggacgaggggaaggttttcgaactctctcatctgaaagaactgtctgaa
gaaaagatcggtaaaagacgtggcagaacaggttgaacacttgcaactggaactgccactgcatcggc
gtactcagcgtctgggaagcgaattgtgtctatcgagggcctcaccgtaaaaaaggagacgcgaatca
ggttctcgtcggagctggcaattctggattacaacatgatccagttctgtataccagcgtgatctctg
cgtgaaacgctcccggttggtggcgtcgtgtgggtctgggcgcaaaaactgcaactttgctgtgacc
gcctgtatgagagcttctactgggcggtgggtgtgagcatctgcaacccgcaactctccagctcggc
taactccgctgcgaaaaatgtttcttctgaacccatctacgagatatactacgattatcagcgtt
accctggcgaactggagctgtttactgatgcagttgagcgttgggaagtaaacgccatcaaacg
acctgcgggattacatgaaaactgtgcttctggctctgtataaacaactataaacgaaactcgcta
cgcaaacctgaaagataaaaggtgagaaagctcgtcgcgttatctgaccaaaagcctgggctgacctg
tgcgaacgcttttctgcgaagaagccaaagtgcctgtgcatacaaaaactctactcgcactttgacagct
acttgcggcaacgcgattgaaatctcttctggcccgcgtgcgaactgggttgcgtctactctcgtgt
cgtgcgaacattaaaaaggaagagatgcgaaaaactgcgaaaaataccatgcagacacatctctcgt
ccttcccatatcttccgtctgtgcaatgacctggcgtagcgcgtctcgggaaattgccggtgggtg
aaaccgcgaatagcgtttctgttatactgcgaactaaaaggtatctccgaagaactggctaccga
aagcgtgatgaactctgcatgataaacctggaaaaagatgaacaaggaaaaactgggtgglagc
ctgtctgcgaaacccgttctgtgaaacccgcgataaacctggcagctcaatctcactgcacttatc
ataacgcgcgacgcgcatcctctccggtgagctgacccgcgaacgcggttctgtctgtatcaac
tgaacgcatctcgtcgtttgaaacgctaaaggtccgaattcgagctccgtcgacaagctgcggc
cgcatcgagacacacacacacacactcagatccggctgctaaacaaagccgcgaagaagagct
gagttggctcgtgccacgcgtgagcaataactagcatataaccccttggggcctctaaacgggtct
tgaggggttttttgcgtaagggaacgcatatactccgat
```

【図 29】

Figure 29

P. alba lpsS の切断された“MVS”変異体のアミノ酸配列 (SEQ ID NO:126)

```
MVSTENVSFTEETEARRSANYEPNSWDYDVLSSDTDESIEVVKOKAKKLEAEVRRINNEKA
EFLTLLLELDINQRLGLGVRFESDIRGALDRFVSSGGFNAVTKTSLHGTALSFRLRHQGFPEVS
QEAFSGGFKDQNGNLFLENKEDIKAILSLYEASFLALEGNI LDEAKVFAI SHLKELSEEKIGRE
LAEQVNHALLEPLHRRTRQRLAEVWSIEFAYRKEDDAQNVLLELAILDYNMIGSYVQRLDRETSR
WRRVGLATLKHAFARDLIESFYWAVGVAFPEQYSDCRNSVAKMFSFVTI IDIYDVYGTDLSE
LFTDAVERDQVNAINDLPYMKLFLALYNTNIEIAYDNLKDXGENI LPYLTKAWADLCNAFLQ
EAKWLYNKSTPTFFDDYFGNAWSSSGPLQLVFYFVAVQNIKKEELENLQKYHDTISRPISHIFR
LCNDLASASAEIARGETANSVSCYMRTKGISEELATESVMNLI DEWTKMKNKEKLGSLFAKFP
VETAINLARQSHCTYHNGDATISPELDRKRVLSVITRILPFR
```

【図 28 B】

Figure 28B

pDu41 のヌクレオチド配列 (pET24a-P.alba (MSV) 非標識)

```
tttttctcgttttggtcactgatgcctccgtgtaagggggatttctgttcatgggggtaatgata
ccgatgaaacgcagagagagatgctcacgatcagcgttactgtagatgacaactgcccggttactgg
aacgttgttaggggtaaacaactggcggtatggatgcggcggggaccagagaaaaactcactcaggg
tcaatgccagcgcttcgttaatacagatgtagggttccacaggggtagccagcagcatcctgcg
atgcagatccggaacataatgggtgcaggcgctgacttcccggtttccagactttacgaaacac
ggaaaccggaagaccattcatgttgttgcacggtcgcagacgttttgcagcagcagctgcgttca
cgttcgctcgcgtatcgggtgatctcatctcgtcaacagtaaggcaaccccgccagcctagccgg
gtctccaacgacagggagcagatcatgcgcacccggtggggcccgcatcccgccgataaaaggcct
gcttctcgcgcgaacggtttggtggcgggacagtgacgaagggttgcagcagggcggtgcaagat
tccgaattaccgcgaagcagcagggcgatcatcgtcgcgctccagcgaagcggctcctcgcgcaaa
atgcaccagagcgcgtgcgggcacctgtcctacagattgcattgataaagaagacagctcataagtg
cggcgacgatatgcatgccccgcgcccccgggaaggagctgactgggttgaaggctctcgaaggg
catcgggtcgagatcccggtgctaatgagtgagctaacctacattaaatgcgttgcgcctactg
cccgcttccagctcgggaaacgtgctggtccagctgcattaaactcgaactcggccaacgcgcgggga
gaggcggttttgctatttgggcgcagggttggttttcttttcttcaacagtgagacggcgcaacagct
gattgcccttaccgccttggccctgagagagttgcagcaagcgggtccacgctggttttggccccag
caggcgaaaaactcctggttgatgggtggttaacgcgggggtataaacatgagctgttctcggttatgc
tgcatacccaactaccagagatataccgcaccaacgcgcgagccgggaactcgggtatggcgcgcatgtg
cgccacgcgccatctgatcgtttggcaacacagcatcgcagatgggaacgacgcatcctcagcat
ttgcattggtttgttgaaaacccggacatggcactccagtcgcttcccgcttcgcgtatcggctga
atttgatctgcgagtgagatatattatgccagcccgacagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc
atggtggccgctaacacgcgcgatttctggttgacccaattgcgcagcagatgcttccacgcgcagctgc
cgtaccgcttctaatgggagaaaaataactgctgttgatgggtgcttggtcagagacataagaataat
aacgcgggaacatttagtcgaggcagcttccacagcaatggcatcctggtcatcagcgggatagtg
taatgatcagcccatcagcgcgttgcgcgagaagattgtgcaccgcgcttctacaggcttgcagc
gcgcgctcgttctaccatcgacacccaacgcgctgggacccagcttgatgcggcgagatttaactc
gcgcgcgcaaatttgcgcagcggcgctgcagggccagactggaggtggcaacgcaatcagcaaacg
actgttttgcgcgcaagtgtgtgtgcacgcggttgggaatgtaattcagctcgcgcgtctgcgcg
ttccacttttccccgcttttcgcgaacaactggcttgccgctggttccacacgcgggaacacggttc
tgataagaagacacgggcatactcgcgcacatcgtataaacgttactggtttcaacttcaaccaccc
tgaattgaactctctccgggcgctatcatgcatcaccgcgaagggttttgcgcctctcgatgggt
gtcggcgctctgcagcgtctcccttatgcgcactcctgcacttaggaacacccagtcagtagtggtt
gaggcgcttgagcaccgcgcgcgcgaaggaatggtgcatgcaagagagatggcgcccaacagctccc
ccggccacgcggcgctgcgaacataccacgcgcgaacacgcgcgctcatgagcgcgaagtggcgag
cccgatcttccccatcgggtgatgtcggcgatataggcgcgcgaacccacgcttggggcgcggt
gatgcgcgcgcagatgcgtccggcgtagagagctcagagatctcgatcccgcgaaatttaatacgac
tcaactataggggaattgtgagcggataaacaattccccctatagaaatttttgtttaactttaa
gaaggagataacatatgagcgtgtccacccgaaaaatgtgctttcaccgaaactgaacacggaag
cctcgcttctgcgaactacgaaactaacagctggggactatgattacctgctgtcctccgacac
ggagcagctccatcgaagtatacaaaagacaaaagcgaaaaagctgggaagccgaagtctcgtcgcgag
atttaataacgaaaaagcagaattttctgacccctgctggaaactgattgacaacgctccagcgcgtgg
gctcgggttaccggttccgagcttgatataccgtggtgcgctgagtcgctcgttttctccgcggcg
cttcgatgcgggttaaccaagacttccctgcacggttagcggactctcttccgctctgctgcgctcaa
```

【図 30 A】

Figure 30A

pDu43 のヌクレオチド配列 (pET24a-P.alba (MVS) 未標識) (SEQ ID NO:127)

```
tggcgaaatgggaagcgcgcctgtagcggcgcaatgaagcgcggcggtgtggtggttacgcgcagc
gtgacgcgtacacttgccagcgcgccttagcgcgcgcgtccttctcgttcttccctcttctcgc
ccacgttgcgcgcgttccccgtcaagctctaaactcggggggtccctcttaggggttcgcatttag
cgttgttacggccacctcgacccccaaaaacttgattaggggtgatgggttcaacgtatggggccatcg
ccctgatagagcgttttttcgccttttgacgttggagtcagcttcttttaatgagcttactgtgt
tccaaactggaaacaacactcaacccatctcgtgtatttttatttaaagggaatttttccc
gatttgcgcctatttggttaaaaaatgagctgatttaacgaataattaaacgcgaattttaacaaa
atatatacgttttaacatttcaggtggcacttttcggggaaatgtgcgcggaacccctatttgtt
tatttttttcaaatatctcaaatatgtatccgctcatgcaatttaacttctagaaaaactcatcga
gcatacaaatgaaactgcaatttatctatcagggatatacaataccatatttttgaaaaagcgcg
ttctgttaatgaggaagaaaaactcaccgagggcagttccatagagtggaacagatcctggtatcgg
tctgcgatttccgactcgtcccaactcaatacaacacttaattttccccctcgtcaaaaataaggt
tatcaagtgaaaaatcaccatgagtgacgactgacatccggtgagaaatgccaagggtttatgcat
ttctttccagacttgttcaaacagcgacgcatacgcgtcgtcatcaaaactcactcgcatacaac
aaacgcttattcattcgtgatttgcgcgtgagcgcgagaaacacgcgcatcgcgtgttaaaaggac
aaattacaacagggaatcgaaatgcaacccggcgaggaaacactgcagcgcgcatcaacaatttttc
acctgaatcaggatatcttcttaataacctggaaatgctgttttccccggggtatcgagtggtgagtg
aacctatgcatacaggagtagcggtataaaatgcttgatgggttgggaagaggcataaaattccgtca
ccgacttgatctgacatctcatctgtataacatcatgtggcaacgctacactttgcgactgttcag
aaacaactctggcgcatcgggcttcccatcaaatcgatagattgtgcgacactgtatggccgaca
ttatcggagcccatttatacccatataaatacagcatccatgttggaatttaactcggcgcttag
agcgaacgcttccccgttgaatatggtctataacaccccttgattactgtttatgtlaagcaga
cagtttttatgttcatgaccaaaaactcccttaacgtgagtttctgttccactgagcgtcagaccc
cgtgaaaaagatcaaaaggtatcttcttgagatccttttttctgcgcgttaactctgctgcttgcaa
acaaaaaaacacccgctaccagcgggtggtttgttgcgggatcaagagctaccaactcttttctc
cgaaggttaactggtctcagcagagcgcgagataccaaataactgtcctcttagtgtagccgtagtt
agggccaccactcaagaactctgtagcaccgcctacatacctcgtctcgttaactcctgttaccga
gttcgctcgtgcgagtgggcataaagtgcgtgtcttaccgggttggactcaagacgataagttacggg
ataagggcgagcgtctgggctgaacggggggttctgtgcacacagccacgcttgagagcaacgac
ctacacgcgaactgagataectacagcgtgagctatgagaaagcgcacgcttcccgaaggagaga
aaggcgcgacaggtatccggttaagcggcaggttcgggaacaggagagcgcacgagggagcttccag
ggggaaacgcctcgttatctttagtccgttgcgggttttgcgacactctgacttgagcgtcgatt
tttgtgatcgtcgtcagggggcgagcctatgggaaaaacgcgcagcaacgcgcgctttttacgg
tctcggccttttgttgcccttttgttcaacatgtcttcttctcgttataccccgttactctgtgtg
ataacgctataccgcctttagtgagctgataccgctcgcgcgcgagcgcgaacgagcagcagcga
cgagtcagtgagcaggaagcgcgaagagcgcgtcagcgttatttctcctaacgcatctgtgcg
ggtatttcaacccgcatataggtgcaactcagtcacatctgctctgatgcccgcagctgattaa
ccgatacaactccgctatcgtcagtgactgggtcagctgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgc
ccgctgcgcgcgcgcgcgcgcgcgttgcctgcctccgcgactcgcgtacagcaacgctgtgagct
taacgctcatcagcgtggtctgaagcagcttcaagcatctcgcgttctcgtcctcgcgctcagct
cgttgagtttctccagaagcgttaatgctcggctcttgataaaagcgggccaatgttaaggcggt
```

【図 30 B】

Figure 30B

pDu43のヌクレオチド配列 (pET24a-P.alba (MVS) 非標識)

ccgatgaaacgagagagagatgctcagcatacgggttactgatgatgaacatgcccggttactgg
aacgttgtgaggttaaacacactggcggtatggatgcggcgaggacagagaaaaactcaactcaggg
tcatgccagcgcttcgtttaatacagatgttaggtgttccacagggttagccacgacatcctgcg
atgcagatccgggaacataaagtgcaggggcgctgacttccgcgtttccagactttacgaaacac
ggaaacggagacacatctatgttgttgcctcaggtgcgacagcttttgacgacgacgtogttea
cgtttcgctcggtatcggtgattcaattctgtcaaacagtaaggcaaccccgcagccttagcggt
gtcctcaacgacaggagcagcatcatgcgcacccgtggggcgcccatgcggcgagataatggcct
gcttctgcgcgaaacgtttgggtggcgggacagtgacgaaggcttgagcgagggcgctgcaagt
tcgcaataccgcgaagcgacaggcgcatcatcgtgcgctccagcgaaagcggtcctgcgcgaaa
atgacccagagcgctgcgggcacgtctctacaggttgcatgataaagaagacagtcataaagt
cgggcagcatagtcattgcccgcgcccccaggaaggagtgactgggttgaaggctctcaaggg
catcggctcgagatcccggtgctcaatgagtgagctaacctacatcaattgcggttcgctcactg
cccgctttccagtcgggaaacgtgtcgtgcagcgtgcattaatgaatcggcgaacgcggcgga
gaggcggtttgcgtattggggcgccagggtgggttttcttttccaccagtgagacgggcgaacgct
gattgcccttccacgcctggccctgagagagttgcgacgaagcggtccacgctgggttgccocag
caggcgaaaaactcgttttgatgggtttaaaggcggggataataacatgagctgtcttcggtatcg
tcgtatcccaactaccgagatataccgcaccaacgcgcgacgcggactcggtaattggcgcgactg
cgccacgcgcacatcgtatcgtttggcgaacccagtcgactgggaacgactgccctcattcgcat
tgcactgggtttgtgaaacgggaacatggcaactccagtcgccttcccggttcgcgtatcggctga
attgatttcgagtgagatatttatgcccagccagccagacgcgacgcgcgcgagacagaactta
atgggcgcgtcaaacgcgcatatttgcgtgtagcacaatgcgaccagatgctccacgcccagtcg
cgtagcgtcttcattggggagaaaaataactggttgatgggtgtcgttcagagacatcaaaagct
aacgcgcgaaacttagtgacggagcgttccacgaagaatggcatcctggtcatccagcggaatgt
taatgatcagcccactgacgcggttgccgagagaagattgtgcacgcgcgctttacagcttcgcac
gcgcgttcgttccacatcgacacccacacgcgtggcaccacgttgatcggcgcgagatttaatc
gcgcgcgaaatctgcgacggcgctgcaggcgccagactggaggttggcaacgccaatcagcaacg
actgtttgcgcgcagtgattgttgccacgcggttgggaatgtaattcagctccgcacgcgcgc
ttccacttttccgcggttttcgcgaaacgctggctggcctggttccaccgcgggaaacggctc
tgataagagacacggcgcatacttcgcgacatcgtataacgttaactgggttccacattccacc
tgaaatgactctcttccggcgctcatcatgccataccgcgaaagggttttgcgcacttcgatgggt
tcggcgatctcgacgctctcccttatgcgactcctgcactagggaagcagccagtagtgatt
gaggcggttgagcagcgccgcgcgaaggaaatggtgcactgaaggagatggcgcccaacgactccc
ccggccacggggcgctccacacatgccacgcgcgaacacgcgctcatgacgcgagatggcgag
ccgatcttcccatcgttgatgtcggcgatataggcgccagcaacgcacgttcggcgccggt
gatgcggcgacagatgcgtccggcgctagagagtcgagatctcgatccgcgaaatttaatacagc
tcaactatagggaatttgtgagcggaataacaaatccctctagaataaattttgtttaactttaa
gaaggagatatacatattgtgttgcacgaaatgtgtcttccacgaactgaaacgcgaagctc
gtcgttctcgcgaactacgacactcaacagctgggactatgattacgtcgtcctctccgcacggga
cgaagtccatcgaaattatacaaacgaaacgcgaagaactgggaagcgaagtttcgttcgcgagatt
aataacggaaaaagcagaattttctgacccctgctggaaactgattgcaacgctccagcgccggttc
tgggttaccggttttgcgtatgatatcgttcgctggatcgcttgcgttttccctccgcgcggtct
cgatgcggtaacccaagacttccctgcacgggttacggcactgtcttccgctcgtcgtgcgcaacac
ggttttgagggtttctcaggaaagcgttcacggcggttcaaaagccaaaacggcaacttctcggaga

【図 30 C】

Figure 30C

pDu43のヌクレオチド配列 (pET24a-P.alba (MVS) 非標識)

acctgaaggaaagatatcaaaagctatcctgagcctgtacgaggccagcttctcggtctcggagg
cgaaaacatcctgggacgaggcggaagggttttcgcaatctctcatcgaagaactcgtctgaagaa
aagatcggtaaaagactggcagaaacaggtgaacccatgcactggaactgccactgcctatcgcgta
ctcagcgtctgggaagcagataggtctatcgaggcctaccgtaaaaaggaggagcgaaatcaggt
tctgctggagactggcaattctcgattacaacatgatccagctcgtataccagcgtgatctcgct
gaaacgtcccggttgggtggcgctcgtgtgggtctggcgaccaaactgcaacttgcgtcgtgacgcg
tgattgagagcttctactggggcggtgggtgtagcatcgaaaccgaactatccgcactgacctga
ctcgctccgcaaaaatgttttcttcgttaacattatcgacgatatacagatgtatacggcacc
ctggacgaactggagcgtgttactgatcagttgagcgttgggagctgaacgccatcaacgacc
tgcggattacatgaaactgtgctttctggctcgtataaacattatcaacgaatcgctcagca
caacctgaaagatataagggtgagaaactcctcgctatcgacaaagcctgggctgacctgtgc
aacgctttcctgcaagaagccaaagtggctgtacaacaaactactcgcgactttgacgactact
tcggcaacgcgatggaaactcctcttctggcccgctgcaactgggttcgcttacttcgctgtcgt
cgagaacatataaaagggaagagatcgaaaacactgcaaaaataccatgacacactctctcgctct
tccatatcttcgctcgtcgtgcaatgacctggctagcggttcgcaaaattgcgcgtgtgtgaaa
ccgcaaatagcgtttcttctgtacatgcgcactaaaggtatctccgaaagacgtggctaccgaaa
cgctgataatctgatcgatgaaacactggaaaagatgaaacgaaagaaactgggttagcgtcgt
tccgcaaaacggttctgtgaaacccgagatacaactggcagctcaatctcactgcacttatcata
acggcgacgcgcataacctctcgggatgagctgacccgcgaacgcttcgctgtgtaactcgtga
accgatctcggcgtttgaacgctaaggatccgaatcgcgttcgagacgcttgccagccttgccgcgc
actcgagcaccaccaccaccaccactgagatccggtcgtcaacaaagcccgaaagggaagctgag
ttcgtgctgcgccacgctgagcaataactagcataaaccttggggccttcaaacgggctcttga
gggggttttctgctgaaaggaggaactatataccggat

【図 31】

Figure 31

P. alba IspSの切断された“MTE”変異体のアミノ酸配列 (SEQ ID NO:128)

MTENVSTFETETEARRSANYEPNSWDYDYLSSDDESIEVYKDKAKKLEAEVREINNEKAEF
LTLELIDIVQRLGLGYRFESDIRGALDRFVSSGGFADVTKTSLHGTFALSRLLRHGTFVSGE
AFSGFKDQNGNFLENLKEDIKAILSLYEASFLALEGENILDEAKVFAISHLKELSEEIKGELA
EGVNHLELPLHRRTORLEAVWSIEAYRKEDANQVLELAILDYNMIQSVYQRDLRETSRWR
RVGLATLKHFRDLRIESFYWAVGVAFEPQVSDCRNSVAKMFSEVPTIIDIYDVYGTLELELF
TDAYERWDVNAINDLPYMKLCFLALYNTINETAIDNLIKGENILPYLTKANADLCNAFLQEA
KWLNYKSTPTFDYFGNANKSSSGPLQLWFYFVAVQNIKKKEINLQKYHDTISRPSHTFRLC
NDLASASLIRAGETANSVSCYMRKTCGISELEATESVNMNIDETWKMMNKELGGSLFAKPFVE
TAINLARQSHCTYHNGDAHTSPDELTKRRLVSVITEPILPFER

【図 32 A】

Figure 32A

pDu42のヌクレオチド配列 (pET24a-P.alba (MTE) 未標識) (SEQ ID NO:129)

tggcgaaatgggacgcgcgctgtagcggcgcatataaggcgcgcggtgtggtggttacgcgcac
gtgacgcctacactgtccgcgcgccttagcgccgcctcttctcgctttcttcgctccttcttcgct
ccacgttgcgcggctttcccgctcaagctctaaactgaggttcgggggctccctttagggttccgat
ttagtgcgttaacggcacttcgccccaacaaacttgatagggtgaggttccagtgatggcgccatcg
cccgatagacgggttttccgccccttgacgttggagtcacacgttctttaatagtggaactctgt
tccaaactgggaacacactcaaccccatcttcggtctattcttttgattataagggtatttgcc
gatttcggcctattgttttaaaataggctgattttaacaaaaattcaacgcaattttaacaaa
atattaaacgtttacaatttcagggtggcacttttcggggaaatgtgcgcgggaacccctatttgt
tatttttotaatatcaattcaaatatgtaacgcctcatgaatttaattctagaaaaactcagca
gcatcaaatgaaactgcaatttattcatatcaggattatcaataccatatttttgaaaaagccg
ttctgtgtaaggagagaaaaactcaccgagggcgttccataggatggcaagatctggatcgg
tctcgcatctccgactcgtccaacatcaatacaacatttaatttccctcgtcaaaaaataaggt
ttcaagtgagaaatcaccatgagtgacagctgaatccgggtgagaatggcaaaagtttatgcat
ttctttccagacttgttcaaacgcgcagcattacgctcgtcatcaaaatcaactcgtatcaaac
aaacggttattcaactcgtgattgcgcgctgagcgagacgaataacgcgactcgtgttaaaagac
aattataaacaggaaatcgaaatgcaacccggcgaggaaacactgcgcgacatcaacaaatatttc
acctgaatcaggatattctcttaataacctggaatgctggttttccggggatcgacgtggtgagt
aacctatgcatcatcaggagtacggataaaaatgcttggttcggaagaggcataaaatccgtca
ggcagtttagctgacacatcactctgtaaacatcattggcaacgcctacctttgcaatgtttcag
aaacaactctggcgcatcgggtgttcccatcagatcagatagattgtgcacactgatttcccgaca
ttatcgcgagcccatttatacccatataaatcagatccatgattggaatttaactcgcgccctag
agcaagagcgtttcccggtgaaataggtctcataaaccccttgattactggttttatgtgaagcaga
cagtttttatgttcatgacaaaaatcccttaacgtgaggtttcgttccactgagcgtcagaccc
cgtagaaaaagatcaaaaggtacttctctgagatcctttttctgcgcgtaactcgtcgttcgaa
acaaaaaacaccgcgtaccagcggttggtttgttgcgggatcaagagctataccaaactcttttc
cgaaggttaactgctgtcagcagcgacagataccaaatactgctctctagtgtagcgtgatt
aggccaccacttcaagaactctgtagcacgcgctacataacctcgtctcgttaactcgtgttacca
gtggctcgtgccagtgggcgaatgctggtcttaccgggttggaactcaagacgatgattaccgg
ataaggcgacgggtcggttcgtgacggggggttcgtgcacacagcccactgtggagcgaaacgac
ctacacggaaactgagatacctcaagcgtgagctatgagaaagcgccacgcttccgaaaggagaa
gagcgagcagagttacccgtgaacggcgagccttggaacaggagagcgacagaggaggttcga
ggggaaacgcctggtatctttatagctcgtcgggttttcgccaactctgacttgagcgtcgatt
tttgtgatgcttcgagggggcggaagcctatggaaaaacgcgcagcaacgcgcgcttttaccg
ttcgggccttttgcggccttttgtctcaactcttcttctcgttattccctcgattatcgtgtg
ataaacggtataaccgcttttgagtgatgataacgcttcgcgcgacggaacgcgcgacgag
cgagtcgagtgagcggaagcggaagcgccctgagtcgggtattttctcctacgcatctgtgc
ggatttccagcgcataatttgtgcactctcagtaacaaatcgtctcgtgcgcgaagttaa
ccagtatatactccgctatcgtcactgactgggtcatggctgcgcgcgcgaacccgcgaacac
ccgctgcagcgccctgcagggcgttgtctgtcccgccatccgcttacagacaagctgtgacgct
ctccggagctcgatgttcagaggttttaacgctcatcccgaaacgcgcgacgctggg
taagctcatcagcgttggtcgtgaagcgaatcagacgatgtcgtcgttcatccgcgctccagct
cgttgattttctccagagagcttaattgtctgctctctgataaaagcgggcgaatgttaaggcggt
ttttcctgttgtgctcactgatgcctcgtgtagggggtattctgtctcatgggggttaagata

【図 32 B】

Figure 32B

pDu42のヌクレオチド配列 (pET24a-P.alba (MTE) 未標識)

ccgatgaaacgagagagagatgctcagcatacgggttactgatgatgaacatgcccggttactgg
aacgttgtgaggttaaacacactggcggtatggatgcggcgaggacagagaaaaactcaactcaggg
tcatgccagcgcttcgttaatacagatgagatggttccacagggttagccagcagcatcctcgcg
atgcagatccgggaacataatggtgcaggcgctgacttccgcggtttccagacatttacgaaacac
ggaaacccgagaaacatcaatgttgtgtgctcaggtgcgacagcgtttgcgacgacgactcgttca
cggttcgctcgctatcggtgattcaattctgctaacagtaaggcaaccccgcagccttagcggg
gttctccacacagcaggagacagatcatgcgcacgcgtggggcgcccatcggcggaataatggcct
gcttctgcgcgaaacgtttggtggcgggacagtgacgaaggcttgagcgaggcggtgcaagat
tcgcaatcacgcgaagcgacagggcgcatcatcgtcgcgctccagcgaaagcgtcctgcgcgaaa
atgacccagacgcgctgcggcgacactgctcactcagagttgcactgataaagaagacagtcataagt
cgcgagcagatgactcatgcgcgcgcgcaccccggaaggagctgactgggttgaaggctctcaagg
cactcgttcgacgatcccggtgcctaatgagtgagctaacctacatttaattgcgttcgctcactg
cccgcttccagctcgggaaacgtctcgtgcagcgtgcatttaagtaacgcgcgaacgcgcgggga
gaggcggtttgcgtattggcgcgccagggtggttttctttccacagtgagacggcgcaacagct
gattgcccttcaacgcgctggccctgagagagttgcgaacggcgcacgctggtttcccccag
caggcgaaaaactcgttttgatgggtttaaaggcgggataatacagctgcttcttcggtatcgt
tcgtatcccaactaccgagatataccgcaccaacgcgcgagcccggaactcggtaattggcgcgact
gcggcgcgcccatctgatcgttggcaacccagatcgcagtgagggaacgataccctcatcagact
ttgcattggtttgtgaaaaacggacatggcactccagtcgcttccgcttcgctatcggctga
atttgatgcgagtgagatatttatgcgacccagcgacagcagcgcgcgcgagacgaactta
atggggcgcgctaacagcgcgatatttggtggtgacccaatgcgacagcagatgctccacgcccagtc
gctaccgctcttcattgggagaaaaataactctgttgatgggttctggttcagagacgaatcaagaaa
aacgcgggaacattagtcaggcagcttccacagcaatggcactcctgggtcatccagcggaatg
taatgatcaagcccatgacgcggttgcgcgagaaagattgtgcacccgcgctttacagcttcgac
gcgcgttcgttctacacatcgacacccaccacgcgtggcacccagttgatcgcgcgagagatttaac
tgcgcgcacaatttgcgacggcgctgcgaggccagactggaggtgggaacgcgcaatcagcaacg
actgtttggccgcagcttttgcgcaacgggttgggaatgtaattcagcttcgcgcactgcgcgc
ttccactttttccgcggttttgcgaaaaactgtgctggctggttcaaacgcgggaaacggttc
tgataagagacacccgcatactctgcgacatcgtcataagcttactggtttacacattccaccacc
tgaattgaactctctccggcgctatcatcgccatcccgcaagaggttttgcgcacttcgatggt
tccgggactctgcagcgtctcccttatgcgactcgtgcattaggaagcgcacagtagtaggtt
gaggccgttgagcaccgcgcgcgcaaggaaatggttgatgcaaggagatggcgcccaacgactccc
cgcgccgggtgcgctgcacacatccacgcgcgcaaaacagcgtcatgagcgaacttgagga
ccgatcttcccatcgttgatgtcgggatataggcgcgcaacccgacactgtggcgcggt
gatgcggcgacagatcgtcgcgcgtagagagatcagagatctcgactcgagaaatataacgac
tcaactatagggaatttgtgagcggaataacaaatccctctagaaataaattttgtttaacttaa
gaaggagatatacatatgacgaaaaattgttgtttacggaaacgaaagctcgtcgtt
ctgcgacatcgaacactaacagctgggactatgattacgtcgtcgtcctcgcgcagggacgactc
ctcgaagatatacaagacaaaagcgaaaaagctggaggtgggaacgcgcaatcagcaactaaac
gaaaaagcagaattttcgaccctcgtggaaactgattgacacactgcgcgctggcgctgggtt
accgtttccagactcgtatccgttggtgcgctggatcgttcgttccctccggcgcttcgagtcg
ggtlaaacagacacttccctgcaaggtaacggcactgcttccgctcgtcgtcgtcaacacgggttt
gagggttctcaggaaagcgttcagcggttcaaaagacaaaacggcaacttctcggaaacgtga

【図 3 4 A】

Figure 34A

pDu40 のヌクレオチド配列 (pET24a-P.alba (MNV) 未標識) (SEQ ID NO:131)

gagccatggtggacgcgcgcctctgagcggcgcatlaagcgcgggggggtgtgggtgtacgcgcagc
gtggcgcctaaccttcgcagcgcgccttagcgcgcgcctctctgtcttccctctctcttcgc
ccagctgtccgcggcttttccccgtcaagctctaaatcgggggctcccttttaggttcgcgattag
tctgttacgcgcactgcaccccaaaaacctgtatagggtgtatggttcagcattggtggccatgc
ccctgatagacggtttttcgccctttacgtcttgaggtccacgcttttaaatgtgaactctgtg
tccaaactggaaacacacacacccctacgtctcggtctatcttttgattttaaaggattttggc
gattctcgccctatttggttaaaaaatgagctgatttaacaaaaatttaacgcgaatttaacaaa
attataaactttacaaattcaagtggacattttcgggaagatgtgcggcgaaacccctatttgtt
tatttttcttaataacttcaaatgtatctgcgtcatgaattaatctttagaaaataacttcga
gcatacaaatgaaactgcaatttattcatccaggtatacatcaatccatttttgaaaaaggctgc
ttctgtaatgaagggaaggaatccatccagcaggcagttccataggtgtgcgaagctctgtatcgg
tctgcgtcttcgcagctctccaacatcatcaaacacttaatttccccctgcataaaataaggt
tacaagtgaagaatacaccatgagtgcagctgaatcgctgtgagaattgcgaagaaattatgcatt
tcttttcacagattgttcaaacgagcgcactatcgctcgtctcaaaaactcatcgctcaaac
aacctcttattctatcgtgtatgctgcctgagcgaagcaataaagctgacgtcgtttaaaaggc
aattacaaacaggaatcgaattcaaacccgcgcgcgaagcaactgcgcagcgtacatacaatatttc
acctgaatacaggaattattcttaataactggaattcgcttttccggggatcgagatgggtgagt
aacctgcattcatcagaggaatcagataaaattgttgattgtgcgggaagagcacaatttcgtcga
gcgcagtttagctgacacattctgttcaaacatttggcaacgtactttgcatctttccg
aacaacactctgcgcgcatcgggcttcccatacaactcgatagattgtcgcaacctgatgtccgcga
ttatcgtgcggccatttataccctataaalcagcatccatttggaatttaatcgcgcctctad
ggcagacagcttccccgttgaatttgctctatacaaccccttgatactgattatgtagaacga
cagttttatttgttgcatacaaaaacttaoagtcagtttttgcgtccactgagctcagaccc
ctgagaagaatcaaaagatttcttgcagatcctttttctgcgcgttaactcgtctgttgcga
acaaaataaacccccctcacacccgggtgtgtttgtgcgcgatacaagatccaactatttttc
cgaaagttaactcgtctcagcagagcgcagataccaactatgctctctagtgtagccgtagtt
agggcaccaactcaagaatactgttagcacgcgcctcaactacctgcctcgtcagatctgttaccga
gtgtgctgtgcagtgagcgtcaatgtcgtcttaccgggttgagctcaagcagatcagtttacccga
ataaggcgcagcgtctcgggtctgaacggggggttcgtgcacacagccacagctgttcagcgaacgac
ctacacccagctagatatactcagcagtgagctatgcagaagaagccacacgttcccgaaaggaga
aaggcgcagaggttaccggtaagcgcaggggtcggaacaggagagcgcagcaggaggtctccag
gggaaacccgtgtgattttatagtctcttcggggttttccgcacctgtgacttgagctgcgatt
tttgtgctctgtcgtcaggggggcgcgcactatgaaaacacgcgcacaaacggcgccctttttcgt
tctctggcctttctgtgacctttgtcaccatgttttctctcgtgtataccctcgttatctgtg
ataacgctattacccgcttttgatgtagctgataccgctcgcgcgacgcgaacacgcagcgcag
cgagtcagtgagcaggaagaaggggaagcgccttgagtggtattttctctctacgcattctgtg
ggtatttccacgcgtataatggtgcctctcagataactcgtctcgtgcgcgcatagttaag
ccgatacaactccgctatcgcgtacgtctggtgattggtcgcgcctccgcacacccgcgaacac
ccgctgcagcgcgcctgacggcgttctgtcgtccgcgcatcgccttacagacaagctcgaacct
ctccggagatcgtgatgtcagaggttttccacgcttacaccgaacgcgcgcgagcagctgcgg
taagctctcatcagctgtgctgtgaaagcgtatacagatgtctcgtctctcactcgcctccagct
cgttgatttttccagaagacgttaatgtctgctctctgataaagcgggcatcgttaaggcggttt
ttttctgtttgttcacgtagctcgtccgtgttaagggggtctctgtctctgggggttaatgat

【図 3 4 C】

Figure 34C

pDu40のヌクレオチド配列 (pET24a-P.alba (MNV) 未標識)

atatacaagctctctcgaagctgtacaggagccagctctcctggctcttggaaagcgcaaaactcct
ggagcgcgcgaaggttttgcgaactctctcgtcgaagaagacttgcgaagaagactcgtaa
gagctggcgaacacaggtgaacctgcaactggaactgccaactgatacgcgcataactcagcgtctgg
aacgagctatgctatacaggctacctaccgctctgaataaggagcgcaatacaggtttctgctgaact
ggcaattctggatatacaactgataccagttctataaccagcgtgatctgcgtgaaacgtccgcg
tctgtggcgtctgtgggtctggcgcaacaaactcgaatttctcgtggaccgctcgatggagagct
tctactggcgctgggtgtgagattcgaacgcgaatactgcgactgcgtaactccgtcgctgcaaa
aatgtttcttcttgcataactatctgcagatatactcagatatacgcgacacctggcggaactc
gagctcgttactgactgcagttgagcgttgggaagtaaacgcgaatacgcgacctggcgagataca
tgaagcttctctctcttgcgtctgtataacgaattataacgaatacgcctgcgcacgcacttgaaga
taaaagtgagaactctcgcgattctgcacaaacgctgggctgaactctgtgaaacgctttctcgt
caagaagccaagtggtctgtacaaacaaatctactcgaactctgacgactcattcgggaacagcat
ggaataccttcttggcgccctgcaacactgggtgttctgactctcgtctgctgcgaacaaactaa
aacgtgaagagatagaacaaactgcgaataatactgcacacactctcgtccttccatattctc
cgtctggcaataacgctgctgagcgcgtctgcggaattcgcgctggtgaaacccgcaaatagcgt
ttctctgtacatgcgcataaaggtatctcgaagaactgcgtaccggaacgctgctgataactct
gatcgtgaacactggaaaaagatgaacaaagaaaaactgggtgggtgagctctgcggcaaaacgct
tctcgtgaaaacgcgcatcaactctggcagctcaattcctcactgaactataataaacggcgacgcgc
atacctctcggatgagctgagccgcgaacgcgctctgtctgtataactcgaacgaltctgcgc
glttgagcctgaagatgcgaattcgaactcctgcgcacacgctcggcgcgcaactgcagacgaca
caccacacacactgagatccggtctgtacaaacccggaaggaactgagttggtcgtctgcgc
accgctgagcacaactagatataacaccttggggcctctaaacgggtcttgaggggttttgcg
tgaagcggaactatactccgata

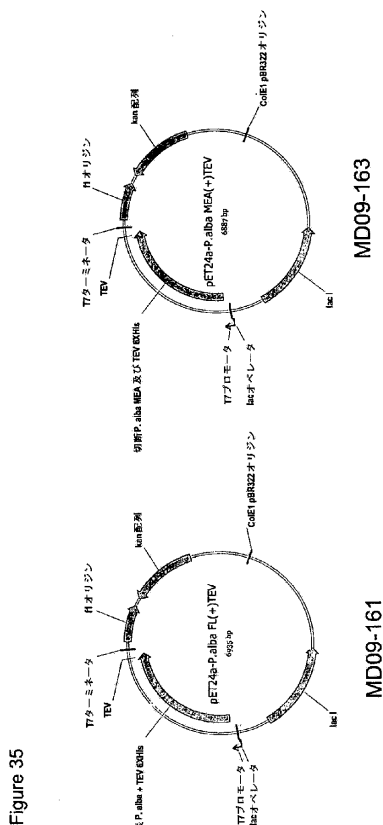
【図 3 4 C】

Figure 34C

pDu40のヌクレオチド配列 (pET24a-P.alba (MNV) 未標識)

atatacaagctctctcgaagctgtacaggagccagctctcctggctcttggaaagcgcaaaactcct
ggagcgcgcgaaggttttgcgaactctctcgtcgaagaagacttgcgaagaagactcgtaa
gagctggcgaacacaggtgaacctgcaactggaactgccaactgatacgcgcataactcagcgtctgg
aacgagctatgctatacaggctacctaccgctctgaataaggagcgcaatacaggtttctgctgaact
ggcaattctggatatacaactgataccagttctataaccagcgtgatctgcgtgaaacgtccgcg
tctgtggcgtctgtgggttctggcgcaacaaactcgaatttctcgtggaccgctcgatggagaag
tctactggcgctgggtgtgagattgcagccgaatactgcgactgcgtaactccgttcgtcgaaa
aatgtttcttcttgcataactatctgcagatatactcagatatacgcgacacctggcggaactg
gagctcgttaactgactgacgttgagcgttggaagctaaacgcctatacgcgacctggcgatata
tgaagcttctctcttctgctctgtataacgaattataagcaaatgcgctacgcacgccttgaaga
taaaagtgagaactctcgcgattatgcacaacagcctgggctgaactctgtgaaacgctttctcgt
caagaagccaagtggtctgtacaaacaaatctactcgaactctgacgactcattctggcgaaacgat
ggaatactcttcttggcgccctgaacactgggtgttctgactctcgtctgctgcgaacaaactaa
aacgtgaagagatagaacaaactgcgaataatactgcacacactctcgtccttccatattctc
cgtctggcgaataacgctgctgagcggctctgcggaatttgcgctggtgaaacccgcaaatagat
ttctctgtacatgcgcataaaggtatctcggaagaactggctaccggaacgctgtgataactct
gatcgtgaacactggaaaaagatgaacaaagaaaaactgggtgggtgagctcttcggcaaaaacg
tctcgtgaaaacgcgcatcaactctggcagctcaattctcactgaacttatacaaacggcgacgcg
atacctctcggatgagctgagccgcgaacacgctctgtctgtataactcgaacgaltctgcgc
glttgagcctgaagtagcgaattcgagctccgtcgacaaacccggaaggaaactgagttggtctgcgc
cacccacacacatgagatccggtctgtacaaacccggaaggaaactgagttggtctgcgc
accgctgagcgaataactgatatcaacctctggggcctctaaacgggtcttgaggggttttgc
tgaagcggaactatactccgat

【図 3 5】



【图 3 7 A】

Figure 37A

MD09-163のヌクレオチド配列 (pET24a-P. alba MEA(+))TEV (SEQ ID NO:133)

[illegible]

【図 3 6】

Figure 36

P. alba MEA(+)TEVのアミノ酸配列 (SEQ ID NO:132)

MEARRSANYEPNSWDYLLSSDDTSEIEVVKQKAKKLEAEVRREINNEKAETLTLELIDNVQ
RLGLGYRPFSDIRGALDRFVSSGGDAVTLTSHGTLASFLRLQRGFQFVSEAFSGFKDQNG
FLENLKEDIKALISLYEASFLEAGENLIDEAKVFAISHLKELSEEKIGKLEAQVNHALEPL
HRTKRLAEAVMSIEAYRKKEADQNVLELALDYNNIMQSVQDRDLRTRSRWVRGLATKLHLFA
RDLBSLEYVAVGWAFVSPDCRNSVAKMFSPT11DIIYVGTDLSEDLRFRDVAERVDVNA
INDLPYMKLCPLALYNTLEIADYNNKDKGENLPLYLTKAWADCLNAEQAFKQWLSASTPTF
VDYFGNAWSSSGSLGPLVFAYFAVQNVKKEIEENLKQYHDTRSPRSHFRLCNDLASASALE
RGETANSVSCYMRKTGISELATESVMNLI DETWKKMKRKLGLGSFAKFPVETA INLARQSHC
TYHNGDAHSTPDLTKRRLVSLTLEPLFERENLYFGLELHHHHH

【图 3 7 B】

Figure 37B

MD09-163のヌクレオチド配列 (pET24a-P. alba MEA(+)-TEV)

ttttcttcgttttggtaactgatgcctccgtgtaagggggattctcgttcattgggggtaatgata
cagatgaacacagggagatcgtcacgatacgggttactgatgatgaacatccggcgttactgg
aacgttgtgagggtaaaacactggcgcttgatgagtcggcgaggaccagagaaaaactacacggc
tcaatggacgcgcttcgttaatacagatgtagggtgttcacaggggtaccagcagcatcctgcg
atcagataccggaaacataatggtcgagggcgctgacttcccggttcacagattacgaaacac
ggaaacccgaagacatttcagtgttgcctgaagtcgcagagcgtttgcagcagcagtcgcttca
cgttcgctcgtcgatatcggttattctctgcacacagtgaaagcaacccgcagcgtacacggc
gtctctcaacgacagagcagatcatcgccacacccgttgagccggccatcgcggcgcatataatggc
gctctcgcgcgaacagtttgttgtcggcgagagcagtaaggaagctgagcagggcggtcgaagt
tcgcaataccgcgaagcagcagcgcgatcatcgttcgctccaggaagaagcgtcttcgcggaaa
atgaccagcagcgtctgcggcagcgtcttctacagatgtcatgataaagaagacagatctaagt
cggcgacagatgatactaccccgccacccaggaaggagctgactgggttgaaagctctccaggc
cactcgttcgagatcccggttcctaagttagtgaagctaccttaatttgcttgcgctcactc
ccgcttcttcagctcgggaaacctcgttcgacagctcatataagtcgaacgcacgcgggga
gagggcgtttgcgatctggggccggaggggtggttttcttccacagtgagacggcacaacgt
gtgctcttcaacgcctgcgcctgagagatgtaagcaacggctccacgctggtttgcgccag
cagcgcaaaaactcgttgttgatgtggttaacggcgggataaacaatgacgtctcttcggtatcg
tcgtatacccaacacagatatacgcacaacacgcgcggcactcggtaataggcgccacttg
cgcgcgcgcacatctgatcgttgcaacacagcatcgcagctgggaacagatgcctctacagat
ttgcaggtttgttgaaacacggacatggcaactcagctgcctccgcttcgctatcggctga
atttgattcggatgagatatttatgcacgcacgcagcagcagcagctcgcgagacgaacta
ttgggcgcgtcagacgcgcgattttgctgtgaccaactgcgcacagatgcctcgcgcagctcg
cgtaccgctctcaatgggaaaaataataactcttgtgatgtgtcctgtgcagagacatacaaaat
acgcgcgaaacattatgtgagcagcttccacagcaattggcatctcgtgtcatccagcagatgt
taatgatgcgcacatcgacgctgtgcgcgagaagattgttcaccgcgcgtttacaagctctcac
gcgcgttcgttctaccatcgacacacacacgcttgaccacagcttgatcggcgcgagattaaic
acgcgcgacaatttcgcagcgcgcgtgcagggcgacagctgaggttgacgcgcgaacatcagcaac
cgtttgttccgcgcagcttgtttgccacacgcttggggaattgaattcgaactcgcgcactgcgc
ttccacttttcccgctttcttcgacaaacagctgttgactcgtgttcaccacgcggaaacgcgt
tgataagagacacggcgataactctgcgacatcgtataacgttactgttctaaactccaccoc
tgaattgactctcttcgggcgcttatcatgccataccgcgaaggttttgcgcactcgtatggtt
ctcgggatactcagcgtctcccttatgcagctcctgcatatgaagacgcgcagctatgatt
gaggcgttgagacgcgcgcgcgcgaaggaattggtgatgaaaggagatggcgcccaacagctcc
cgccgacgcggggctgccacaactccgcgcgcgaagaacgcgctcatgagcccgatggcgag
cccgattctcccatcgtgtgattcggcgcatataggcgccacgcgcacgcgcgttggcgcggt
gatgcgcgcgcagatgcgtccgcgttcagaggaatcgagatctcagatcccgaaatataaacgc
tcaactataggggaattgtgagcgaataacatccctctagaatttaatttgttaacttaa
gaaggaatatacatatggaagctcgttcgttcggaactacgaacatcaacgctggaaactgt
atatcctcgtctccgcacgcagcagatgcctgcgaagtatcaaaagcaaaagcgaaaagct
ggaaagcccgagtttgcgtgcagatataataacgaaanaacaggaatttctgacctcgtggaact
atgacacagctccagcgcctggcgtcgtttacgttttcgctgtctatctcgttgttcgctgg
atcgtctcgttttcccgccgcgcttcgattgcggttaaccaagactctcttcacgctcagcagc
gthtttcgtctctcgtgcacacggttttaaggtttctcagaagaagcttcacggctcaaa

【図 3 7 C】

Figure 37C

MD09-163のスクレオチド配列 (pET24a-P. alba MEA(+)/TEV)

gacccaaacggcgaacttctcgaggaaacctgaaggagatatacaagctatccctgagcctgtacg
aggccagcttctcggtcttgggaaggcgaaacacacctggaagcgaggcgaaggttttcgcaatctc
tcatctgaagaacctgtctgaagaagaagatcggttaagagctggcgagaacagggtgaacctatga
ctgggaactgccaactgcatcgccgtactcagcgtctgggaagcagtatggtctatcgaggccctacc
gtaaaaaggaggagcggaatcaggttctgctggagctggcaattctggattacaacatgatcaca
gtctgtataccagcggtgatctgcggtgaacacgtcccggtgggtggcgctggtgggtctggcgacc
aaactgcacttttgcgtgacccgctgattgagagcttctactggcgccgtgggtgtgagcattcg
aacgcgcaactcccgactccgctaactccgtcgcaaaaatgttttcttctcgtaaacattatcg
cgatatctacgatgtatacgggaacctggagcaactggagctgttactgatgcagttgagcgct
ggggagctaaacggccatcaacgaactgcccggattacatgaaactgtgcttctggctctgtata
aacattatacgaatacgcctacgacaacctgaaagataaaagtgagaacatcctggcgctatct
gaccaaagcctgggctgacctgtgcaacgcgtttccctgcaagaagccaagtggtgtgacaaaca
tctactcgcaactttgacgactacttcggcaacgcgtggaatccctctctgcccgcgtgcaac
tggtgttgcgttacttctgctgtgctgcaagaacatataaaaggaaagagatcgaaaacctgcaaa
ataccatgacaccatctctgctccttcccatacttctcgtctgtgcaatgacctggctagcgcg
ctctcggaataatggcggtgggtgaacccgcaaatagcgtttcttctgtaactgcgcactaaaggta
tctccgaagaactggctaccgaaagcgtgatgaactctgctgatgataaacctggcaaaagctgaa
caaggaaaaactgggtgttagcctgttctcgcaaacgcgttctgtggaacccggatcaacctggga
cgtcaactctactgcacttatacaaacggcgagcgcatacctctccggatgagctgaccgcga
aacgcgttctgtctgtaatacactgaacggatcttgcgcgtttgaaacggcaaaacctgtattttca
ggcgctcgagaccacccacccacccactggagctcgcgctgtcaacaaggcccgcaaaaggagct
gagttggctgctgcccaccgctgagcaataactagcataaaccccttggggcctctaaacgggctc
tgagggggtttttgctgaaaggaggaactatataccggat

【図 3 8】

Figure 38

P. alba FL (+) TEVのアミノ酸配列 (SEQ ID NO:134)

MRCSSVSTENVSTFETETEARRSANYEPNSWDYDYLSSDTSIEVYKDKAKKLEAEVRREINN
EKAEPFLTLLLELINDVQRLLGLGYFESDITGALDRVSSGGFDAVTKTSLHGATLSFLLRQHGF
EVSQEAFFSGFKDQNGFNLENLKEDIKAILSLYEAFLALEGENIIDEAKVFAISHLKELSEEKI
GKELAEQVNHAELEPLHRRTRQRLAEAVVSIIEAYRKEDANQVLELEAILDYNMISQSVYQRDLRET
SRWWRRVGLATKLHFAARDLIESFYWAVGVAFEPQYSDCRNSVAKMFSEFVTIIDDIVDVGTLID
ELELFTDAVERNDVAINIDLDPYMKLCLFLALYNTINEIAYNDLKDGENILPYLTAKAWDLNCA
FLQEPKWLYNKSTPTFFDDYFCNAWSSSSGGLQLVFPAYFAVQNIKKERINLQKYHDTISRSPH
IFRLCNLDLASASAEIARGATESVNSVSCYMRKTGISELATESVNNLIDETWMKMKERKLGSLFA
KPFVETAINLARQSHCTYHNGDANSVSPDELTRKRVLSVITEPILPFERENLYPQGLEHHHHHH

【図 3 9 B】

Figure 39B

MD09-161のスクレオチド配列 (pET24a-P. alba FL(+)/TEV)

ttttctctgttttggtcactgagtcctccgtgtgaaggggatttctgttcatgggggttaagtata
ccgatgaacgagagagatgctccacgatacgggttactgatgatgaacatgcccggttactgtg
aacgttgtgaggggtaaacaactggcggtatggatgcccggggaccagagaaaaatcactcaggg
tcaattccagcgcttctgtaatacagatgtagggttccacagggttagccagcagcatctgcg
atgcagatccggaaacatlaagtggtcaggcgctgacttcccggtttccagacttaccgaacaac
ggaacacgaagacaacttcatgttgttgcctcagggtgcagacgcttttgacagacagctgcgttca
cgttgcgtcgctgatccggtgatacttcatcttaaccagtaggccaaccccgccagcgccgg
gtctctcaacgcagagagcagcatcgtgcgcacccgctggggcgcccatgcggcgcatlaattggcct
gtcttctcgccgaacggtttggtggcggaagcagtgacgaagccttgagcgagggcgctgcaagat
tccgaataaccgcaacgcaacggcgcatcgtcgtcgctccagcgaaagcggtcctcccgcaaaa
atgacccagagcgctgcggcgcaactgtcctcagagttgcatgataaagaagacagctcaaaagt
cgcgagcatagtcacgtcccgccggcccaacgggaagagctgactgggttgaaggctctcaaggg
catcggttcagagatcccggtgcctaatagtgagctaaactacattaatgttgcttgcgtcactg
cccgctttccagtcgggaacactgtcgtgcagctgcattaatgaatcgcccaacgcgcgggga
gagcgggtttgctgatttggcgccaggggtggttttcttttccacagtgagacggcgcaacagct
gattgcctctccagccttgcctctgagagagttgcagcaagcggttccacgctgggtttgcccag
caggcgaaaactctggtttgattgggttaacggcgggatataacatgagctgtcttcggtatcg
tcgtatcccactaccgagatataccgcaaacgcgcagccggactcggtaattggcgcgcatgtg
cgccagcgcccatctgatcgttggcaacagcatcgcagtggaacagatgcccctcatcagcat
ttgcatgggtttgtgaaacacgggacatggcactccagtcgcttcccggttccgcttctcggctga
atttgattcgagtgagatatttattgcaacgcaagcagacgacagcgcccgagacagaactta
atggggcccgctaacagcgcgatttgcgtgtgacccaatgcgacagatgctccacggccagtcg
cgtaccgctctcattgggagaaaaataactgttgatgggtgtcgtggtcagagacatcaagaat
aacggcggaacattagtgcaggagacttccacagcaatggcatcctggtcatccagcggaatg
taattgatcagcccaactgacgcgttgcgcgagaagattgtgacccgccgctttacaggcttcgac
gcgcttctgttctacatcgacacccacacgctggcaacccagttgtatcggcgcgagatttaact
gcgcgcacaattttgcgacggcgctgacaggcgacagctggagtggaacgcgaactcagcaacg
actgtttgcccgcaggttgttgcgcaacgggttgggaatgtaattcagctccgcatcgccgc
tctcaacttttcccggttttccgcaagaacgctggctggcctggttcaaccacggcggaacggctc
tgataagagacacggcgcatactctgcgacatcgtalaacgttactgggtttcaacttcaacaacc
tgaattgactctcttccggcgcttatcatgcataccggcaaaaggttttgcgcaattcgatggt
gtccgggactcogacgctctcccttatgcgactcctgcatlaggaagcgcgacagtgatagggt
gagggcgttgagcacggcgcccgcaaggaaatgggtgcattgcaaggagatggcgcccaacagtc
cccgccacgggggctgcacaactacccacggcaaaacagcgctcatgagcccggaagtggcgag
cccgatcttcccactcgggtgattgcgggatataggcgccagcaacgcgacctgttggcgccggt
gagtcggccacagatcgctccggcgtagaggatcgagatctcgatcccgcaaatataatcagac
tcaactatgggggaattgtgacgggataaacaattcccctctgaaataaattttgtttaaacttaa
gaaggagatatacattgcgttgttagcgtgtccaccgaaaatgtgtctttccaccgaaactgaaa
ccgaagctcgctcgttctcgcaactacgaacctaacagctgggaactatgattacctcgtgtcctc
cgacacggagcagttccatcgaagtatacaaaagcaaaagcgaaaaagctggaagccgaagtctgt
cgcgagatatataaacgaaaaagcagaatttctgacctgctggaactgattgacaacgctccagc
gcttggcgctgggttaccggttctgagatcgatatccgtggtgcgctggatcgcttctgttctc
cgccgcttctgagtcgggtaaccaagacttcccgtgacgggtacgggaactgcttccgctgctg

【図 3 9 A】

Figure 39A

MD09-161のスクレオチド配列 (pET24a-P. alba FL(+)/TEV) (SEQ ID NO:135)

tggcgaaatgggacgcgcctgtagcggcgcataaagcggcggtgtggtgggttacgcgcgacg
gtgacgcgtacaacttggcagcgccctagcggcgctccttctgctttcttccctccttctctog
ccacgttccgcgggttctcccgctcaagctctaaatcgggggctccctttagggttccgatttag
tgctttacggcacctcgaccccaaaaaacttgattagggtgtaggttcaagtagtggccatcg
ccctgatagacgggttttccgcttctgacgcttggagttccacgttctttaaagtggactctgt
tccaaactgggaacaacactcaaccctatctcggtctattctttgatttaaaagggattttgccc
gatttccgctatttggttaaaaaatgagctgatttaacaaaaatttaacgcgaatttttaacaaa
atattaaogtlttaacatttccaggtggcacttcttggggaaatgtcgcggaacccctatttgtt
tatttttctaaatacattcaaatatglatccgctcatgaatttaattcttagaaaaactcatoga
gcataaatagaactgcaatttattcatcaggattatcaataccattttttgaaaaagccg
ttctgttaataaggagaaaaactcaccgaggcgagttccataggatggcaagatcctgggtatcgg
tctcgatttccgactcgtccaaacatcaatacaacctatttaatttccctcgtcaaaaaataaggt
tatacagtagagaaatcaccatgagtgacgactgaatccgggtgagaatggcaaaagtttatgcat
tcttttccagacttgttcaacaggcgacgcatcagctcgtcatcaaaaactcaactcgatcaacc
aaacgcttattcattcgtgatttgcgcttgagcagacgaataccggtcagacgctgtttaaaggac
aattacaacacaggaatcgaatgcaacggcgcgaggaacactgcagcgcatcaacaattatttcc
acctgaatcaggatattcttctaataacctggaatgctgttttcccggggttcgcatgggtgag
aacatgcatcatcaggagtagcggataaaatgctgtggttgggaaggcgataaaattccgtga
ccaggtttagctgacccatctcatctgtaacatcatggcaacgctacctttgcoattgttccag
aaaaactctggcgcatcgggcttcccatcaaatcgatagattgtcgcaacctgattgcccgcaca
tctatcgagacccatttataccataataaatacagcatccatgttggaaatttaatcgccgctgag
agcaagacgttttcccggtgaatattggctcataaaccccttgattactgctttatgtgacgaga
cagttttattgttcatagcaaaaaactcccttaacgtgagtttctgttccactgagcgtcagacc
cgtagaagaagatcaaggattcttcttgagatccttttttctgcccgttaattctgctgttgcga
acaaaaaaaccccgctaccagcggtggtttgtttgcccggatcaagagctaccaactatttttc
cgagggttaactggctcagcagagcgcgagataccaaatcgtccttctagttagccgtagtt
agggccacacttcaagaactctgttagcaccgctcatcaatcctcgtctgtctaatcctgttaca
tggtcgtgctgacagtgggcagatlaagtctgttctaacgggttggactcaagacgataagttac
taaggcgcgagcggtcgggctgaacggggggttctgtgacacagcccgacttggagcgaaacgac
ctaacgcgaactgagataacctacagcgtgagctatgagaagcgccacgcttcccgaaggagga
aaggcggaacaggtatccggtaagcgcgaggggtcggaacaggagacgctcagcagggagcttccag
ggggaacagctgggtatctttatagctcgtcggttcttctgaccccttgaacttgagcgtcgatt
tttctgagctcgtcagggggcgagacctatggaaaaaacgcgcagcaacggcgctttttacgg
ttctcgctctttgtcgcttcttctcagacttcttctcgtggttcttccctgagcttctgtg
ataaccccttatccgcttctgagtgagctgataccgctcgccgagcggaacgacgagcgag
cgagtcagtgagcagggaagcggaagcgcgtcgtcggttatttcttccctacgcatagttgaag
cagatttcaacccgcatatagttgcactctcagtaacatctgctctgtagcgcgcatagttgaag
cagatatacactccgctatcgtacgtgactgggtcataggttgcgccccgacacccgcgaacac
ccgctgagcgcgctcagggcgttctgctcgtcccgcatccgcttcaacagacagagctgtgacgct
ctccggagcgtcgtatgttcagaggttttcccgctcatcaccgaaacgcgcgagggcagctcggt
taagctcatcagcgtggtcgtggaagcgtatcacagatgctcgtcgttcatccgctccagct
cgttgagtttctccagaagcgttaatgctcggttctgtataaaggcgggccatgtaaggcggt

【図 3 9 C】

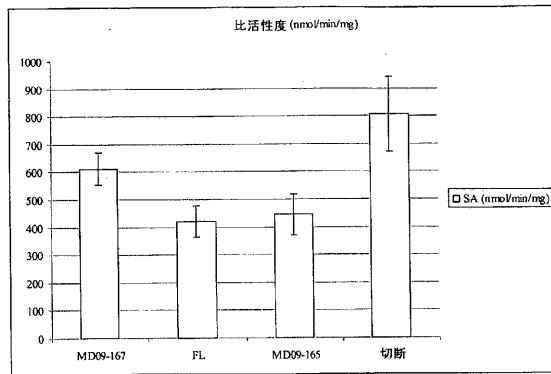
Figure 39C

MD09-161のスクレオチド配列 (pET24a-P. alba FL(+)/TEV)

cgtcaacacgggttttgaggtttctcaggaaagcgttcagcggtctcaagaccacaaacggcgaact
tcttggagaacctgaagggaagatatcaagactatcctgagcgtgtacgagggccagcttccctgg
tctggaaaggcgaacacatcctggagcaggcggaaggttttgcgaactctctatctgaagaactg
tctgaagaagaatcggtaaaagcgtggcaagacagatgaaactgcactggaaactgccaactgc
atcgccgctactcagcgtctggaaagcagtatgggttcttccgctgggttccctcagcagataatc
gaatcaggttctcgtggagctggcaattctggattacaacatgagctccagctctgataccagcgt
gatcctggtgaaacgctcccggttggggcgtcgttgggttccgcttgcgacacaaactgpaactt
gtgacgcgctgtgtagagacttctactggggcgtgggtgtgagcttgcgaacgcgaactactccga
ctcgcgtaactcgtcgcgaacaaatgttttcttctgtaacacattatcgacgataatcagcagtg
taacgcaacctggcgaactggagctgtttactgtgcagttgagcgttgggacgttaaacgcga
tcaacgaacctggcggtattacatgaaactgtgcttctggcgtctgataaacacatttaacgaat
cgcttacgacacactgaaagataaagggtgagaacatcctcgctgtatcgacaaagcctgggct
gacgttgcgaacgcttctcgtgcaagaagccaagtggttgcatacaacaaactcactccgactt
agcactacttcggcaacgcatggaatactccttctcggcgctgcgaactgggttgcgcttact
cgctgtcgtgcaagaacattaaaaagggaagagatcgaaacacgcaaaaaatccatgacacac
tctcgtccttcccatacttccgctctgtgcaatgacctggctagcgctgtcgggaatttgcgc
tggttgaacccggcaaatagcgttcttctgtacatcggcaactaaaggtatctccgaagaactg
taccgaaagcgttgatgaattctgatgataaacctggaaaaagatgaacaaagaaaaactgggt
ggtagcgttctcggaaacgcttctggaacacgcgcatcaactggcagctcaattctcactgca
cttatcataacggcgacgcgcatacctcgcggtgagctgaccccgcaaacgggttctgctcgt
aatcactgaacggttctcgcgtttgaaacggcaaaactgtattttcaggggctcgagacacac
caccacacccactgagatccgggtgctcaacaagcgcaaaaggaaagctgagttgctgctgcga
ccgctgagcaataactagcataaaccccttggggcctctaaacgggtcttgagggggttttttgc
gaaaggagggaactatccggat

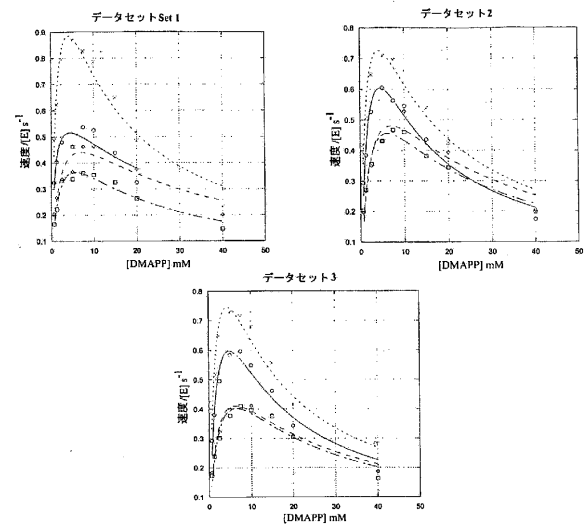
【図 40】

Figure 40



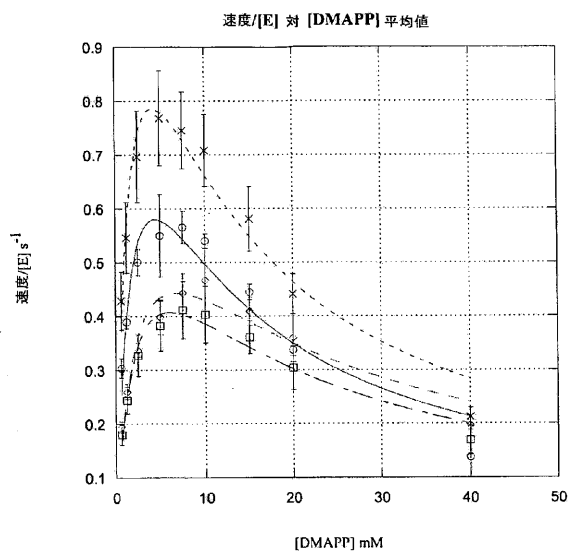
【図 41】

Figure 41



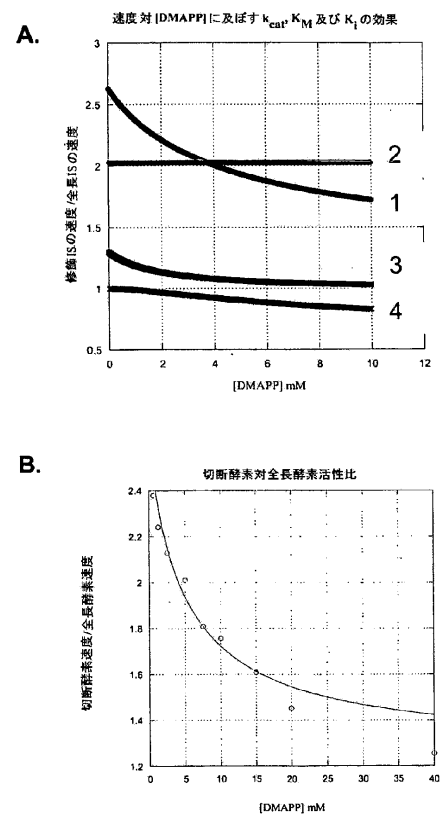
【図 42】

Figure 42



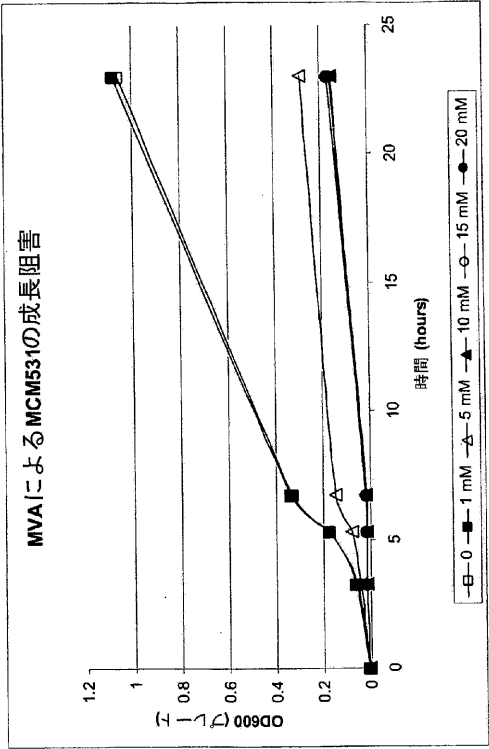
【図 43】

Figure 43



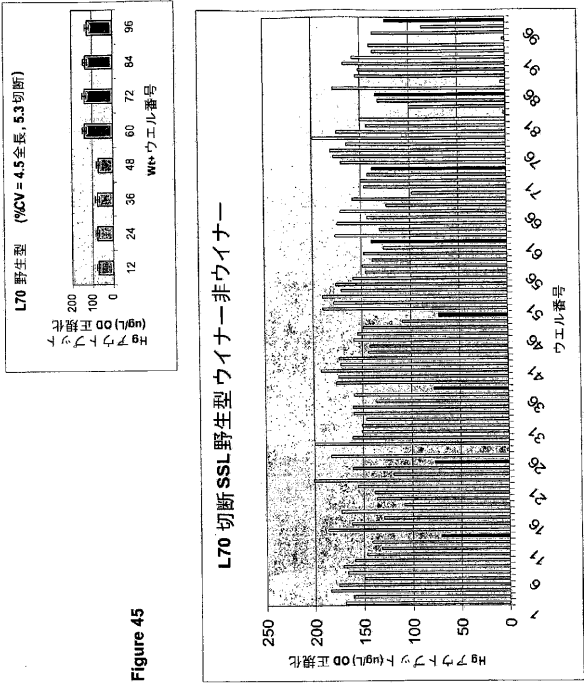
【図 4 4】

Figure 44



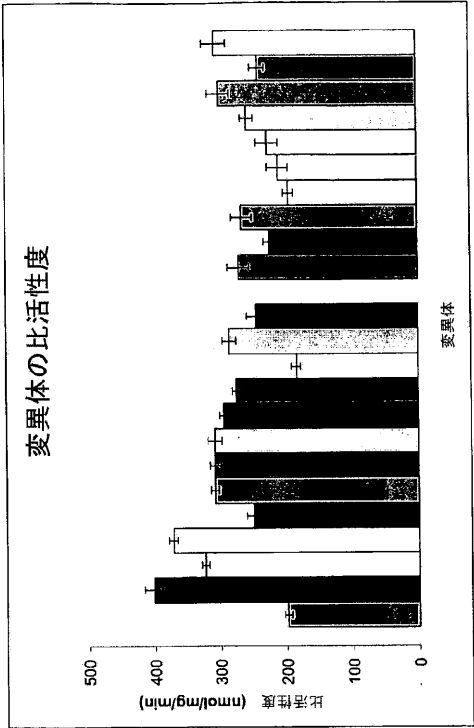
【図 4 5】

Figure 45



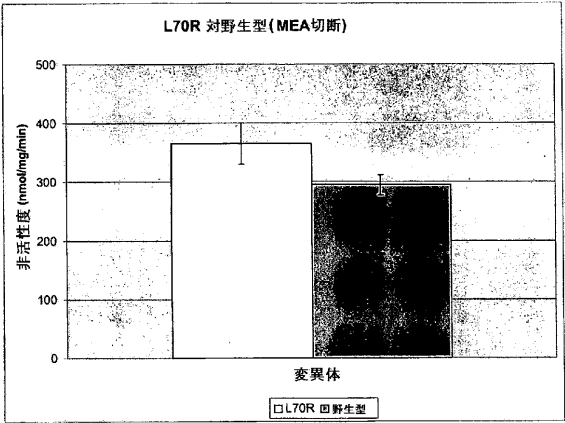
【図 4 6】

Figure 46



【図 4 7】

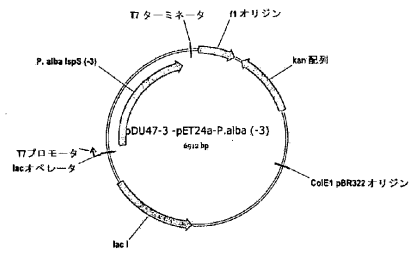
Figure 47



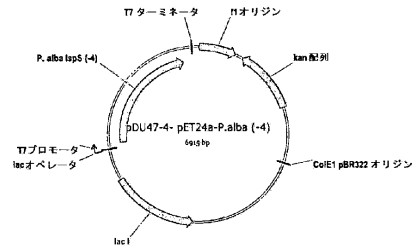
【図 48】

Figure 48

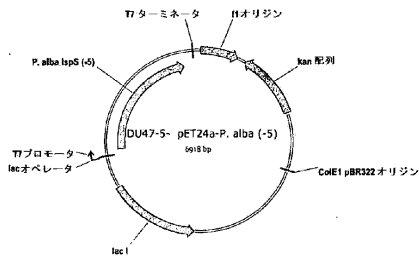
A.



B.



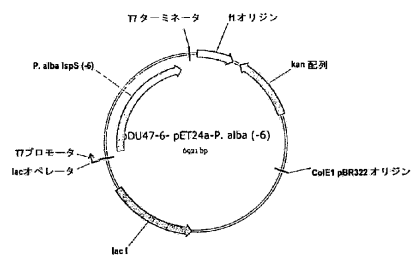
C.



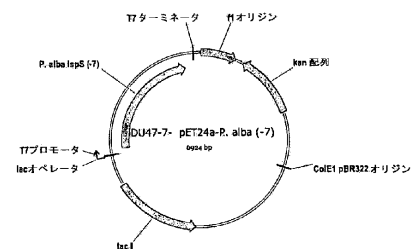
【図 49】

Figure 49

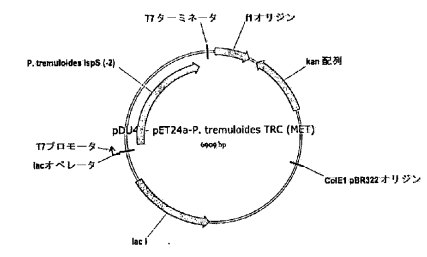
A.



B.



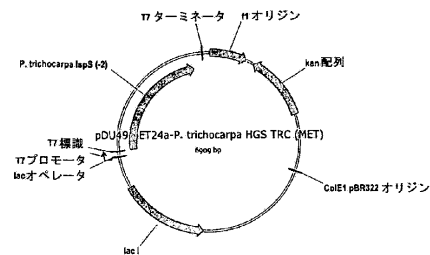
C.



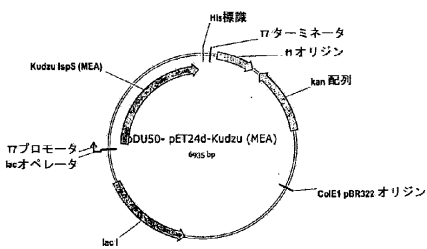
【図 50】

Figure 50

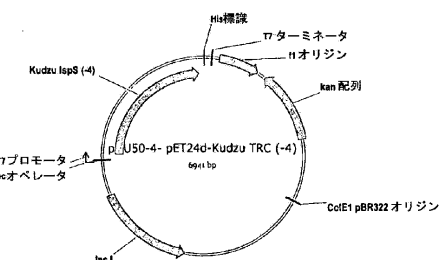
A.



B.



C.



【図 51】

Figure 51

P. alba TRC (-3)のアミノ酸配列 (SEQ ID NO:136)

```

MTEARRSANYEPNSWDYDYLSSDTDESIEVYKDKAKKLEAEVRREINNEKAEFLLLELIDNV
QRLGLGYRFESDIRGALDRFVSSGGFDAVTKTSLHGTALSFRLLRQHGFEVSQEAFFSGFKDONG
NPLENLKEDTKAILSLYEASPLALEGENILDRKAVFAISHLKKELSEEKIGKELAEQVNHAELEP
LHRRTRQREAVWSIBAYRKKBDANQVLELALIDYNNIQSVYQDRLRBTSRWRRVGLATKLHF
ARDRLIESFYWAVGVAFEPQYSDCRNSVAKMFSFVTIIDDYDVYGTLDLELEFTDAVERNDVN
AINDLPDYMKLCFLALYNTINSEIAYDNLKDKGENILPYLTAKAWADLCNAFLQEAkWLYNKSTPT
PDDYFGNAWKSSSGPLQLVFAYFAVQNIKKEEINLQKYHDTISRPISHIFRLCNDLASASAEI
ARGETANSVSCYMRKGI SEELATESVMNLIDETWKKMNKELGGSFLFAKPFVETAINLARQSH
CTYHNGDAHTSPDELTRKRVLSVITEPILPFER

```

【図 5 2 A】

Figure 52A

pDu47-3 のヌクレオチド配列 (SEQ ID NO:137)

```
tggcgaatgggacgcgccctgtagcggcgcatgaagcgcggcggtgtggtggttaecgcgcagc
gtgacgcgtacaacttgccagcgccttagcgcgcctcttctgctttcttccctctcttctcg
ccacgttccgcgcgttctcccgtaacgctcaaatcgggggctccctttagggttccgatttag
tgctttacggcacctcgaccaccaaaacttgattagggtgatggttcacgtagtgggccatcg
ccctgatagacgggtttttccgctttagcgttgaggatccacgttctttaatagtggaactctgt
tccaaactggaaacaactcaacccatctcggtctattcttttgatttataagggtatttgcg
gatttcggcctatttggltaaaaaatgagctgatttaacaaaaatltaacggaattttaacaaa
atatataacgtttacaatttcaggtggcacttttcgggggaaatgtgcgcggaacccctattggt
tatttttcaataacattcaaatatgtatccgctcatgaattaatctctagaaaaactcaatcga
gcatcaaatgaaactgcaatttattcatatcaggattatcaataccatattttgaaaaagccg
tttctgtaataagggaagaaactcaccgaggcgacttccataggatggcgaagatcctggatcgg
ctcgcgattccgaactcgtcccaactcaatacaacatttaatttccctcgtcaaaaataagggt
tatcaagtgaaaaatcaccatgagtgacgactgaatccggtgagaatggcaaaagtttatgcat
ttctttccagacttgttcaacaggccacccatcagctcgtcatcaaaactcactcgcatcaaac
aaacgttattcatctgctgatctgcgctgagcgagagcaaaatcgcgcatcgtctgttaaaaggc
aattacaacagggaatcgaattgcaacccggcgagggaacactgccagcgcatcaacaattttct
acctgaatcaggatattcttctaaactccggaattcgtgtttcccggggatcgcgatgggtgagt
ccacatgcatcatcaggagtagcggaataaattcgttgatgggtcggaaggagcgaataaattccgtca
ggcagtttagctcgaccatctcatctgtaacatcattggcaacgctacctttgccatttgttcag
aaacaactctggcgcatcgggcttcccatacaactcgatagattgtcgcaacctgattgcccgaca
ttatcgcgagcccatttatacccatataaactcagcatccatgttggaattttaatcgcgccctag
agcaagacgtttcccgctggaattcggctcatacaaccccttgatattactgtttatgtaaagcaga
cagctttattgttcatgacaaaaactcccttaacgtgaggtttcgttccactgagcgtcagaccc
cgtgaaaaagatcaaggatcttcttgagatccttttttctgcgcgtaactcgtcgtcttgcaa
acaaaaaacaccgcgtaccagcggttggtttgtttgcccggatcaagagctacaaactctttttc
cgaaggttaactggcttcagcagagcgcgagatatacaaatactgtccttctagtgtagccgtagtt
aggccacccactcaagaaactcgtagcaccgctacatacctcgtctcgtcaactctgttaccga
gtggctcgtccagtgaggatataagtcgtgtcttaccgggttggaactcaagacagatagtaccgg
ataaggcgacgcgtcggtcggtgaacggggggttcgtgcacacagcccgacttgagcgaacgac
ctacacggaactgagatcaactcaacgctgagctatgagaagcgccacgcttcccgaggggaga
aaggcggaacggttatccgtatacggcgagcggtcggaacaggagagcgcaacaggaggagcttccag
ggggaaactccggtattcttatagtctcgtcggtttccgcaactctgactgagcgtcgatt
tttctgtagctcgtcaggggggcgagcctatggaaaaaacgcagcaacggcgtctttaccg
ttcttggccttttctggccttttctgctacatgttcttctcgtgttatccctgatctctgtg
ataacccgtattaccgctttagattgagctgataccgctcgccgcgagccgaacgacgagcgag
cgagtagtgagcaggaagcggaagcgccgtgatcggtattttctctcagcatctgttgc
gggtatttcaacogcatatagtggtgcactctcagtaacaactcgtccttgatgcccactagtttaag
cagctatatacactcgcgtatcgtcactgactgggttctcagcgtcatcccgaaacgctgcgagcga
cccgctgacgcgcctcgagcggtctgtctgctccggcatccgcttacagacaagctgtagcgtct
ctccggagctcagtgctcagagggttttccagcgtctatcccgtaacggcgcgagcagctcggg
taagctctcatcagcgtggtcgtggaagcgatcaacagatgtctgcctgttcatccgctccagct
cgttgagtttctcagaagcgttaagtctcggtctctgataaagcgggcgatgttaaggggcgt
ttttctcgttttggtcactgatgcctcgtgtgaagggggatttctgttcatgggggttaatgata
```

【図 5 2 C】

Figure 52C

pDu47-3 のヌクレオチド配列

```
acgaggccagcttctcggtctcggaaggcgaaaaactcctggacgaggcggaaggttttcgcaat
ctctcatctgaaagaactgtctgaaagaagaactcgttaaaagactggcagaaacagtaaacat
gactcggaactgccactgcgcatcgccgtactcagcgtctggaagcagttatggtctatcagggcct
accgtgaaaggaggagcggaatacaggttctgctggagctggcaattcttgattacaacatcgt
ccagctctgataacgctgatctcgctgtaaacgctcccgctgggtggcgtcgtgtgggtctggcg
accaaactgcaatttgcgtcgtgaacccgtcttgagagctctctactggcgtgggttagcatct
tcgaaccgcaataactccgactccgctaactccgtcgcaaaaatgttttcttctgtaaacattat
cagcgtatatacagatgatacggccacccctggacgaactggagctgtttactgatgcagttgag
cgttgggagctgaacgcgcatcaacgcaactcggcattatcatgaaactcgtcttctlggctcgt
ataacactatttaacgaaatcgctcagcaacaactgaaagataaagggtgagaacactcgcgcgta
tttgaccaaaagctgggtcgtgactggtgcacagctttcttcgaagaagccaagtggtgttaaac
aaatcactctccgacttttagcgactacttgcgaagaacgaaatggaatcctcttctggcccgctgc
aacgtggtctgccttactctgctgctgctgcggaacattaaaaaggaaagagatcgaaaaactcgca
aaaaactaccatgacacccatctcgtccttcccatatcttcgctctgtgcaatgacactggctagc
gcgtctcgcgaaattgcgcgtgggtggaacacgcaaaatagcgtttcttgtttacatgcgcactaaag
gtatctccgaaagaaactggctaccgaaagcgtgatgaattctgatcgtatgaaacactggaaaaagat
gaacagaggaaaaaactgggtgggttagcgttctgcgcaaacggttctggtgaaacccgcatcaactcg
gcacgtcaactctcactgcgtattatataaaggcgacgcgcatacctctccggatgagctgaccc
gcaaacgcgttctgtctgattaatcactgaaccgattctgcggtttgaaagcgtcaaggatccgaatt
cgagctcgtcgacaagcttgccggcgcaactcgagcaccaaccacccactgagatccggc
tgotaacaaagccgaaagggaagctgagttggctgctgcccacccgctgagcaataaactagcataa
ccccctggggcctctcaaacgggtcttgaggggttttttctgtgaaaggaggaactatatacgtgat
```

【図 5 3】

Figure 53

P.alba TRC (-4) のアミノ酸配列 (SEQ ID NO:138)

```
METEARRSANYEPNSWDYDYLSSDTDESIEVYKDKAKKLEAEVRRBINNEKAEFLTLELIDN
VQRLGLGYRFESDIRGALDRFVSSGGPDVAWTKTSLHGHTLSFRLLRQHFVGSQEAFFSGPKDN
GNFLINLKDIDKALISLYEASFLALEGNILDRKVFVFIISHLKELSEBKIGKLEAEQVNLHALEL
PLHRRTRQLRLBAVWSIEAYRKEDBANQVLLELALDYNNIQSVQRDLRETSRWRVRVLATKLH
FARDRLIESFYWAVGVAFEPQYSDCRNSVAKMFSFVTIIDDIVDYVGTLELELTDPAVERNDW
NAINDLPDYMKLCFLALYNTINBIAYDNLKDKGENILPYLTAKWADLCNAFLQEAKNLYNKSTP
TFDDYFGNAWNKSSGPLQLVFAFVAVQNKKEEIENLQYHDTISRPSHIFRLCNDLASASE
IARGETANSVSCVMRTKGISSEELATBSVMNLIDETWKKMNKEKLGSLFAKFPVETAINLARQS
HCITYHNGDAHTSPDELTRKRVLSVITEPIILPFR
```

【図 5 2 B】

Figure 52B

pDu47-3 のヌクレオチド配列

```
ccgatgaaacgagagaggtatgctcacgatcgggttactgatgatgaacatccccggttactgg
aaactgttgagggttaaacaaactggcggtatggatcgcgcgaggagcagagaaaaactcactcaggg
tcaattgccacgcgtctcgttaataacagatgtagggtgttccacagggttagccagcagcatctcgcg
atcgagatccggaacataaagggtgcaaggcgctgaacttcgcgcttccagactttacgaaacac
ggaaacggaagacattcatgttctgtcaggttcgcagacgttttgccagcagcagtcgcttca
cgttcgctcgctgatcgggtgatctcatctcgttaaccagtaaggcaaccccccgcgcttagccgg
gtcctcaacgacaggagacagatcatgcgaacccgtggggccgcgcatgccggcgatgaatggcct
gcttctcgcgcgaacgtttggttgccgggacagtgacgaaggcttgagcaggggggtgcaagat
tccgaataccgcgaagcgacaggccgatcatcgtcgcgctccagcgaaagcggttctcgcgcgaaa
atgacccagagcgtgcgggcacgttctcactcagatttgcatgataaagaagacagctataaagt
cgccgacgagtagtcatgccccgcgccacccggaaggagctgactgggttgaaggctctcaaggg
catcggtcgagatcccggtgcctaatgagtgagctaacattacattaatctgcttgcgctcactg
cccgcttccagtcgggaaacctgtcgtccagctgcatataatgaatcgcccaacgcgcggggga
gaggcggtttcggtattggggcgccagggtgggttttcttctcaccagtgagacgggcaacagct
gattgccctcaacgcctggccctgagagagtgtagcagaacgggtccacgctggtttgccccag
caggcgaaaaactcgttttgatgggtggttaacgcggggatataacatcgagctgtcttcggtatcg
tctatccccactacggagatatacgcaccaacgcgcacccggacttgacttaactggcgccagattg
cgccagcgccatctgactgttggcacaacagcatcgcagtgaggaaacgattgccctcatlcagcat
ttgcatgggtttgttgaaaaacggacatcggcactccagtcgcttcccggttcgctatcggctga
atttgattcgagtgagatatttatgcagcagcagcagacgcagcgcgcgcgagcagaaactta
atgggcgcgttaaacgcgcgattttgctggtagcccaactgcagacagatgctccacgcgcagctgc
cgtaaccgtcttcatgggaaaaataataactgttgatgggtgtctggtcagagacatcaagaaat
aaacgcggaacattagtgaggcgagcttccacagcaattggatcctggctcatccagcgagtagt
taatgatcagcccatgacgcgttcgcgcgagaagatttgccacccgcgttctacaggtctcgac
gcgctcgtcttctaccatcgacacacacacgcgtggaacagattgactggcgcgagattttaatc
gcgcgacaatttgogaacggcggtgcaaggcgagactggaggtggcaacgcccatcagacaacg
actgtttggcccgccagttgttgtccacacgggttgggaaatgaaactcagctccgcatcggctcgt
ttccacttttcccggttttcgcagaaaaacgttggttgccctgggttccaccacggggaaaaacggtc
tctgaagaagacacgggcataactcgtcgacatcgataaaggcttagtgggtttgcacatccacccc
tgaattgactctcttccggggcgtatcatgcaatcagcggaagggttttcgcccactcggatggt
gtcggggatctcgacgctctccctatcgacactcctgcatataggaaagacggccagtagtaggtt
gaggcgcttgagcacccgcgcgcgcaaggaataaggtgcatgcaaggagagtaggcgcacagctccc
cccgccacggggcctgccacacacacacgcgcgaacacagcgtcatgagccggaagtggcgag
cagctcttccccactcgttgatgtcgcgcatataggcgcaagcaacccgactgtggcgcggt
gactgcccgcacgtagcgtcggcgtagagagtagcagatctcgatcccggaataataacagac
taactataggggaaattgtgagcggaataacaactccccctagaaataattttgtttaactttaa
gaaggagatatatacatgacccgaagctcgtcgttctgcgaactacgaacttaacagctggggact
ttctgactcgtgtcctccgacacggagcagtagtccatcgaagtagtaacaagacaaagcgaaaaa
gcttggaatcgcaaggttcgtcgcgagattataaagcaaaaaagcgagaattttcgaacctcgtggaa
ctgattgacaacgtccagcgctccgggctgggttacggttgcgctcgtgatctcgtggtgcggtc
tggaactcgtctcgttctcccgcggttcgtagcggttaaccagaagacttccctgcacgctacggc
actgcttctcgtcgtcgtccaacggttttgaggtttctcaggaagattctcagcggctc
aaagacaaaaacggcaactcctcgtaggaacactgaaggagaagatcaaaagctatcctgagcgtct
```

【図 5 4 A】

Figure 54A

pDu47-4 のヌクレオチド配列 (SEQ ID NO:139)

```
tggcgaatgggacgcgccctgtagcggcgcatgaagcgcggcggtgtggtggttaecgcgcagc
gtgacgcgtacaacttgccagcgcccttagcgcgcctcttctgctttcttcccttctcttctcg
ccacgttcgcgcgttctcccgctcaagctctaaatcgggggctccctttagggttctcgatttag
tgctttacggcacctcgaccccaaaaaacttgattagggtgatggttcacgttagtgggccatcg
ccctgatagacgggtttttccgctttagcgttgaggatccacgttctttaatagtggaactctgt
tccaaactggaaacaacactcaacccatctcgggtctattctttgatttataagggtatttgcg
gatttcggcctatttggltaaaaaatgagctgatttaacaaaaatltaacggaattttaacaaa
atatataacgtttacaatttcagggtggcacttttcggggaaatgtgcgcggaacccctatttgt
tatttttcaataacattcaaaatagttatccgactcatgaaatttaattcttagaaaaactcatga
gcatcaaaatgaaactgcaatttatctatcaggatttatcaataccatatttttgaaaaagcgc
ttctgtgattgaaggagaaaaactcaccgaggcagttccatcgaagtaggcaagatcctggattcgg
ctcgaggttccgactcgtcccaacatcaatacaacacttaatttccctcgtcaaaaaataaggt
tatcaagtgagaacatcaccatgagtgacgagatccggtgagaagatggcaaaagttagtcat
tttcttcagaactgtttcaacaggcgaacattacgctcgtcatcaaaactcactcgatcaaac
aaacggttattctcgtgatctgcgcgtgagcgagacgaaataccgcatcgctgttaaaaggca
aattacaacagggaatcgaatgcaacccggcgagggaacactccagcgcatcaacaatattttc
aacctgcatcagtagtagcggataaaaatgctgatggtcgggaaggagcataaattccgtca
ggcatttagtctgaccatctcatctgtaacatcattggcaacgactcccttgccattttcag
aaacaactcggcgcatcgggcttcccatacaactcgatagattgtcgcaactcagtttctcag
ttatcgcgagcccatttatacccatataaactcagcatccatgttggaatttaactcgcgccctag
agcaagacgtttcccggtgaattatggctcaataacaccccttgatttactgtttatgtaaagcaga
cagttttattgttcatgacaaaaactcccttaacgtgagtttctcgttccactgagcgtcagacccc
cgtagaaaaagatcaagggaattcttgagatcctttttctgcgcgcttaactcgtgctctgcaa
acaaaaaaccccgctaccagcggtggtttgtttgcccggatcaagagctaccaactcttttctc
cgaaaggttaactggcttcagcagagcgcatgataccaaataactgtccttctagttagccgtgatt
aggccaccactcaagaaactcgtagcaccgcctacataactcgtctcgttaactcgtgttaccga
gtggctcgtcgagtgggcgataaagtctgtcttaccgggttggaactcaagacgtagattaccgg
ataaaggcgacgcgtcggtcgtgaacggggggttcgtgcacacagccagcttggaagcgaacgac
ctacacggaaactgagatacctacagcgtgacgtatgagaagcgccacgcttccgaaggagaga
aaggcggaacaggtatccggttaagcggcaggggtcggaacaggagagcgcagagaggagcttccag
ggggaaacgcctggtatctttagtctcgtcgggttttccgcaactctgactgagcgtgatctt
tttctgctgctcgtcaggggggcgagcctatggaaaaaacgcgcaaacgcggccttttacgg
ttctcggccttttctggccttttctgctcaactgttcttctcgtgatttaccagcttatctgtgg
ataacogtataccgcctttgagtgagctgataccgctcgccgcagcgcaagcagcagcgagcga
cgagcgttagcagaggaaggaagcggaagagcgtcagtgaggttatcttctcactgcatcgtctgc
ggattttcacacogcatataggtgcaactcagtaacaattcgtctgtagtcgacogcatagttaag
cagatatacactccgcatcgtcactgactgggtcagtggtcgtccgcgcacacccgcgaacac
ccgctgacgcgcctcagcgggttgtctcgtccggcatccgcttacagacaagctgtagacgt
ctccggagactgcatgtctcagaggttttccagcttctcagcaaaaaacggcagcagcgcgg
taagactcatcagcgtggtcgtgaaagcgtatacagatgtctcgttcatccgctccagctccagct
cgttgagtttctccagaagcgttaatgtctgggtcttgataaagcggaactgttaagggtggt
ttttctcgttttggtcactgatgcctcgtgtgaaggggatttctgctcatgggggttaatgata
```

【図 5 4 B】

Figure 54B

pDu47-4のヌクレオチド配列

```
ccgatgaaacgagagaggatgctcacgatacgggttactgatgatgaacatgcccggttaactgg
aacgttgtgagggttaaaccaactggcggtatggatggcgccggacagagaaaaactcaactcaggg
tcaatgccagcgcttcgttaatacagatgtagggttccacagggttagccagcgcatcctcgcg
atgcagatccggaacataatgggtgcaggcgctgaectccgcgtttccagactttacgaaacac
ggaaacccgaagaccatttcgttgggtgcaggtcgcagacgttttgcagcagcagtcgcttca
cgttcgctcgcgtatcgggtgatctctgttaaccagtagaaggcaaccccgccagcctagccgg
gtcctcaacgacaggagcacgatatcgcgcaacccgtggggccgcgaatgccgcgataatggcct
gcttctcgcgcaaacgtttgggtggcggggacagtgacgaaggcttgagcgaggcggtgcaagat
tccgaataccgcgaagcgacaggccgagtcactcgtcgcgtccacgcgaaagcggttctcgcgcgaa
atgacccagagcgctgcggcgcaactgtctacagagtgcattgataaaagaagacagatcatacgt
cggcgacgatatgtcgtccccgcgccacccggaaggagctgactgggttgaaggctctcaaggg
catcggtcgagatcccggtgcctaatgagtgagctaaactacattaatggcttgccgtcactg
ccgcgtttccagtcgggaaacccgtcgtgcccagctgcaattaatgaatcggcgaacgcgcggggga
gaggcggtttgcgtatlgggcgccagggtgggtttttctttccacagtgagacgggcaacagct
gattgcccttccacgcctggccctgagagagttgcagcaagcggtccacgctgggttggcccag
caggcgaaaaactcgttttgatgggtgggttaacggcggggataaacatgagctgtctcggtctcg
tcgtatccccataccgagatatccgcaccaacgcgcgagcccggaactcggtaatggcgcgcattg
cccgacggcccatctgctggttggcaaccgagatcgagtgaggaaacgatgccctcatcagcat
ttgcatgggttgcgttgaaaacgggacatggcactccagtcgccttccggttcgcatctcggctga
attgatttgcgagtgagatttatttgcagcgagccagcagcagcgcgcgcgagcagagaacta
atggggcccgcttaacagcgagatttgcgtgggtgaccaaactgcgacacagatgctccacgcccagtcg
cgtaacgtcttcaggggaaaaataaactcgttgatgggtgtctgggtcagagacatcaagaaat
aacgcgggaacattagtgacggcgagcttccacagcaatggcatcctggctcatccagcggaatagt
taatgacagcccactgacgcgttgccgcgagaagattgtgcaccgcgcgtttacaggcttcgac
gcgcgttcgttctaccatcgacacacacacgcgtggcacccagttgatcggcgcgagatttaac
gccgcgacaatttgcgacggcgcggtgcaggggccagactggagggtggcaacgcgaatcagcaacg
actggttgcgcgcaggttgttgccacgcggttgggaatgtaattcagctccgcatccgcgc
ttccacttttcccgcggtttcgcgagaaacggtgggtggcctgggttccacacgcgggaaacggctc
tgataagagacacgggcalactcggacatcgtataacgttactgggttccacattccaccacc
tgaattgactctcttcggggcgctatcatgcatcacgcgaaagggttttgcgcacttcgaggtt
gtccgggacttcgacgctctccctatgcgactcctgcataggaaagcagccagtagtaggtt
gaggcggttgagcaccgcgcgcgcaagggaatggtgcatgcaaggagatggcgcccaacagctccc
cggccacggggccttcgcacactacccacgcgaaacagcgctcatgacccggaattggcgag
cccgatcttccccatcggtagtgcgcgcatataggcgccagcaacgcgcacctgtggcgcggtt
gatccgcgcaagatgcgttcggttaaaaatgagctgatttaacaaaaattacacgaatataacga
tcaatatagggggaattgtgagcggaataaacaattccctctagaaataaatttggtttaactttaa
gaaggagataatacatatggaaacccgaagctcgtcgttctgcgaactacgaacccaacagctggg
actatgataactcgtgctctccgcgacggagcagatccatcgaaatatacaaaagcaaaagcgaa
aaagctggaaagccgaagttcgtgcgcgagatttaaacgaaaaaagcagaatttctgacctctgcg
gaactgatgacaacgtccagcgctcggcgctgggttaccggttcctgagttctgatatccggtgggt
cgctggatcgcttgcgttctcctccggcggttcgatcggttaaccaagacttccctgcacggtac
ggcactgcttccgctcgtgcgcgtcaacacggttttgaggtttctcaggaagcgttcagcgcg
ttcaaaagacaaaaacgggaacttctggagaacctgaaggagaatatcaaaagctatcctgagcc
```

【図 5 4 C】

Figure 54C

pDu47-4のヌクレオチド配列

```
tgtacgagggccagcttctcggtctggaaggcgaaaaacatcctggacgagggcgaagggtttctgc
aatctctcatctgaaagaactgtctgaagaaaaagatcggtaaagagctgcgagaaacaggtgaac
catgcactggaaactgccactgcatcgccgtactcagcgctcgggaagcagtagtggtctatcgagg
ctaccgttaaaaggaggagcgcaatcagggttctcggtgagctggcaattctggattacaacat
gatccagctgtgataccagcggtgatctgcgtgaaacgtccggttgggtggcgtcgtgtgggtctg
gcgacaaactgcaactttgctcgtgaccgcctgattgagagctctactggggccgtgggtgtag
cattcgaaacgcaataactcgcagctccgctaactcgttcgcaaaaaatggtttctctcgttaacat
tatcgacgatctacgagtataacggcaacctggagacatggagctggtttactgactcaggtt
gagcgttggggacgtataacgccatcaacgacctgcgggattacatgaaactgtgctttctggctc
tgtataacactattaacgaaatgcctacgacaacctgaaagataaagggtgagaacatcctgccc
gtatctgaccaaagcctgggctgacctgtgcaacgctttctcgcgaagaagcgaagtggtgtac
aacaatctactcgcgaacctttgacgactacttcggcaacgcatggaatacctctctggcccg
tgcaactgggtgttcgcttacttcgctgctgcgcagaaacttaaaaagggaagagatcgaaaaact
gcaaaaaatccatgacacctctctcgtccttcccatatcttccgctcgtgcaatgacctgggt
agcgctcgtcgggaaattgcgcgtgggtgaaacgcgcaaatagcgtttctgttacctgcgcact
aaggtatctccggaagaactggctaccgaaagcgtgatgaatctgatcgatgaaacctggaaaaa
gagtaacaaaggaaaaactgggtggtagccttcgcggaaacgctcgtcggaacccgagatcaac
ctggcgacgtcaactcactgcacttatcataacggcgagcgcgcatacctctcggatgagctga
ccgcgaaacgcgcttctgctgcgttaactcactgaacagcttgcgcttgaacgcttaaggatccga
attcgagctcgtcgcgacaagcttgcggcgccagctcgagcacaaccaccaccactgagatcc
ggctgctaaacaaaggccgaaaggagcgtgagtggtgctgcgccacgctgagcaataaacatga
taaccccttggggcctctaaacgggtcttgagggggttttctgctgaaagggaactatatccg
gat
```

【図 5 5】

Figure 55

P.alba TRC (-5)のアミ / 酸配列 (SEQ ID NO:140)

```
MTETEARRSANYEPNSWDYDYLSSSDTDBSIEVYKDKKKLEAEVVRREINNEKAEFLTLELID
NVQRLGLGYRFESDIRGALDRFVSSGGFDAVTKTSLHGTALSFRLLRQHGFEVSGSEAFSGPKDQ
NGNLFBNLKEDIKAILSLYEAFLALEGENILDEAKFVILSHLKESEKIGKLEAEQVNHLE
LPLHRRTRLBAVWSIEAYRKKEBDANQVLELALIDLNYMISQVYRNNWRRVRLGLATKL
HFNARDRLIESFYNAVGVAFEPQYSDCRNSVAKMFSFVTIIDDIDYDVYGTLELDELPTDAVRWD
VNAINDLPDMYMKLCFLALYNTINEIAYDNLKDKGENILPYLTKAWADLNCNLFQEAUKLYNKST
PTFDYDFGNAMKSSSGPLQLVFAYFAVVQNIKKIEINILQKYHDTISRPSHIFRLCNDLASASA
ELARGETANSVSCYMRKTGISEELATESVNMILIDBTWKMKMNEKLGSLFAKFPVETAINLARQ
SHCTYHNGDAHTSPDELIRKRVLSVITEPILPFR
```

【図 5 6 A】

Figure 56A

pDu47-5のヌクレオチド配列 (SEQ ID NO:141)

```
tggcgaaatgggacgcgcctctgtagcggcgcatataagcgcggcggggttggtgggttacgcgcagc
gtgacgctacacttgcacagccctagcgcgcgctccttctcgctttcttcccttctcttctctcgc
ccacgttcgcgggctttcccgctcaagctctaaatcgggggctccctttagggttccgatttag
tgctttacggcacctcgacacccaaaaacttgattaggggtgatgggttcacgtagtgggccaatcg
ccctgatagacgggtttttgcgccttgcagcttggagtcacagcttctttaatagtggaactctgtt
tccaaactggaaacaacactcaaccctatctcggctctattcttttgattataaagggaattttgcc
gatttccgctatttggttataaaatgagctgatttaacaaaaattacgcggaattttacacaa
atattaaactttacaatttcagggtggcactttcggggaaatgtgcgcggaacccctatttggtt
tatttttctaatacatccaatatgctatcgcctcatgaaattaaattcttagaaaaactatcgaca
gcatcaaatgaaactgcaatttattcatatcaggattatcaaatccatattttgaaaaagcgcg
ttcttgtaatgaaggagaaaaactccaggcgagttccataggatggcgaaagatccttgatagg
ctcgagattccgactcgttccaacatcaatacaacctataattttccctcgtcaaaaactcaggtt
tatcaggtgagaataccactaggtgacagactgaaatccgggtgagaatggcaaaagtttatgcat
ttctttccagacttgttcaacaggcgagocacttagcgtcgtcatcaaaactcactcgcataaacc
aaacogttattcattcgtgattgccgctgagcgcgagcaaaatcacgcgactcgtggttaaaaggac
aatcaacaaaggaaatcgatgcaacccggcgaggaacactgccacgcgcatcaacaatttttcc
acctgaatcaggatatattctctataactcggatgctggttttcccggggactcgagtggtgagt
aacctgcatcatcaggagtaggataaaaatgcttgatgggtcggaaggagcattaaactccgctca
gccaggttttagtctgacactcatcctgtaacatcattgccaacgctacctttgccattttcag
aaacaaactcggcgcatcgggcttcccatacaatcagatgatttgcacactgattggcccgaca
ttatcgcgagcccatttatacccatataaaatcagcatccactgttggaattttaatcggcgccatg
agcaagacgctttccggtgaaatttggtcctataaacaccccttgattactggtttatgttaagaga
caggtttattgtttcaagcaaaaactcccttaacgtgagtttctggttccactgagcgtcagaccc
cgtagaaaagatcaaaaggtatctcttgagatcctttttcttgcgcgttaatctgctgcttgca
acaaaaaaaccccgctaccagcggtgggttggttgcgggactcaagagctaccaactcttttcc
cgaaaggttaactgggttcagcagagcgcgagataccaataactgctcctctagtgtagccgtagttt
aggccaccaacttcaagaactctgtagcacccgctacatacctcgcctcgtctaatcctgttaccga
gtggctcgtgccagtgccgataaagctcgtgctttcccggggttggaactcaagacgactagttaccgg
ataaaggcgacgcgtcgggctgaacgggggggttcgtgcacacgccagcttggaagcgaacgac
ctacccggactcgagataactacagcgttgagtatgagaagcgcgaacgcttcocgaaggggaga
aaggcggaacaggttaccggtacggcgaggttcggaacaggagagcgcacggaggaggttctcag
ggggaaacgcgctggattctttagtgcctcgtcggggttcgcgcactcgtgacttagcgtcgcatt
tttgtgctcgtcgtcagggggcgcgaggttctgaaaaacgcgcagcaacgcggccttttccaggt
ttctcgtgccttttgcgtggctttgtgcacatgtcttctcgtgcttatccctgattctgtggg
ataacgcttatccgcctttgagtgagctgataccgctcgcgcgacggcaacgcagcgagcgag
cgagtcagtgagcgagggaagcggaagagcgctgagtcgggtattttctctcagcagcttgctgc
gggtatttccacacgcgcatatagtgcgactctcagtaacaattcgtctgtagcgcgcatgattaa
gcagatacaactccgctatcgtcagtgatgggtctaggctgcgcgccgacacgcgcgaacac
ccgctgacgcgcgcctcagcggggttggtctgctccgggcatcgcgttcagacaagctgtagcgtt
ctcggggagctgcatgtgtcagagtttttaaccgtcatcaccgaaacgcgcgagcagctgcgg
taagctcatcagcgtgggtcgtgaagcgatatacagatgtctgctggttcatccgctccagct
cgttgagtttctccagaagcgttaatgtctcgtcttgataaagcgggcatgttaaggcggtt.
tttttctggttggttactgagctcctcgtgtaaggggggtttctggttcatgggggttaatgata
```

【図 5 6 B】

Figure 56B

pDu47-5のヌクレオチド配列

```
ccgatgaaacgagagaggatgctcacgatacgggttactgatgatgaacatgcccggttactgg
aacgttgtgagggttaaaccaactggcggtatggatggcgccggacagagaaaaactcaactcaggg
tcaatgccagcgcttcgttaatacagatgtaggtgttccacagggttagccagcagcatcctcgcg
atgcagatccggaacataatgggtgcaggcgctgcaactccgcttccgcttccagactttacgaaacac
ggaaacccgaagaccatttcagtgtgttgcctcaggtcgcagacgttttgcagcagcagtcgcttca
cgttcgctcgcgtatcgggtgatttcattctgcataaccagtaagggaaccccgccagcctagccgc
gtctccacgcacaggagacgcatcatgcgcgacccgtggggcgccgcatcgcgcgcaataatggcct
gcttctcgcgcgaacggtttggtggcggggacagtgacgaaggcttgagcgaggcggtgcaagat
tccgaataccgcgaacgcagcgacgcatcatcgtcgcgtccagcggaagcggtcctcgcgcgaaa
atgacccagagcgttcgcggcaacctgtcctacgagttgcattgataaagaagacagctataagttg
cggcgacgcatagtcatgcgccgcgcgccacgggaaggagctgactgggttgaaggctctcaaggg
catcggctcgagatcccggtgctaatgagtgagctaaactacattaatgctgtgcgctcactg
cccgctttccagtcgggaaacctgtcgtgccagctgcattaatgaatcgccgaacgcgcggggga
gaggcggtttgcgtattggcgccagggtgggttttcttccacagtgagacggggaacagcgt
gatgtcccttaccgcgctggccctgagagagttgcagcaagcgggtccacgctgggtttgccccag
caggcgaaaaactcgtttgatgggtgggttaacggcggggataaacatgagctgcttctcggtatcg
tcgtatcccaactaccgagatatccgaaccaacgcgcgacccggactcggtaattggcgcgcatgtg
cgccacagcgccatctgactggttggcaaccagcatcgcagtggggaacgagatgccctcatcagcat
ttgcatgggttgggtgaaacccggacatggcactccagtcgcttccgcttcgctatcggctga
attggggcccgctaaacgcgcgatttgcgtggtagcccaatgcagccagatgctccagcccgactcg
cgtacgctctctatgggagaaaaataactcgtttagtggtgggtgtcgtgtagagacatacgaagaat
aacgcgggaacattatgtagcaggcagcttccacagcaatggcactcctggctcatccagcggaatagt
taatgatcagcccaactgacgcgttgccgcgagaagatgttgcaaccgcgctttacaggctctcag
gcgcgttcgttctaccatcgacaaccaaccaacgcgtggcaaccagttgatcggcgcgagatttaac
cgcgcgacaatttgcgacggcgcggtgcaggggcagactggaggtggcaacgcgcaatcagcaacg
actggttgcgcgcgactggttgctgcacacgcggttgggaatgtaattcagctccgcctacgcgcg
ttccacttttcccgcggttttgcgagaaacgttggtcggcctgggttcccaacgcggggaacgggtc
tgataagagacacccggcatactctgcgacatcgtataaogttactgggtttccacattcaccaccc
tgaattgactctcttcggggcgctatcatgcacatcagcggaagggttttgcgcacttcgagtggt
gcggcggtatcgcgcgctctccctatgagactcctgcataggaaagcagccagtagtaggtt
gaggcgcttgagcaccgcgcgcgcaaggaaatgtgcatggaaggagatggcgcccaacagctccc
ccggccacggggcctgccaccatacccaacgcggaacaaagcgtcatgagacccgaagtgggcgag
ccgactcttccactcgggtgatgtcggcgatataccgcgcagcaacccgcactctgagcgcggtg
gatgcggcgcaacgactcgtcggcgtagagagtagagactcgcactcccgcaaatataacgac
tcaatatggggaaattgtgagcggaataaacaattccctcagaaataattttgtttaactttaa
gaaggagataatacatatgactgaaaccgaaagctcgtcgttctgcgaaactacgaacactaaacgt
gggaactgatctacgtcgtcgtcgcagccagcagctcagagatcaggaatcacaagaaacgaagc
ggaacagctggaaagccgaatttcgtcgagagataataaacgaaaaagcagaatttctgaccttg
ctggaaactgagataacgctcagcgctgggctgggttaccggtttcgagcttgatatacctgctg
ctggactggatgcgttcgttctccggcggtctcagtcgggttaaccaagacttccctgcaacgg
tacggcactgcttctcgtcgtcgtcgtcgaacaggttttaggtttctcaggaagcgttcagc
ggcttcaaaagacaaaaacggcaacttctggagaacctgaaggagaatatcaaaagctatcctgag
```

【図 5 6 C】

Figure 56C

pDu47-5のヌクレオチド配列

```
gcctgtacgaggccagcttctcggtctggaaggcgaaaacatcctggaagcgaggcggaaggttt
cgcaactctcatctggaagaaactgctggaagaaagatcggtaaagagctggcagaaacaggtg
aaccatcgactggaactgccactgcatcgccgtactcagcgtctggaagcagtatggtctatcg
aggctaccgtaaaaaggaggagcgcaaatcaggttctgctggagctggcaattctggattacaa
catgatccagctctgtataccagcgtgatctcgctgaaacgtccccgttggtggcgtcgctgggt
ctggcgaccaaaactgcaacttctgctgaccgcctgaltgagagcttctactgggcctgggggtg
tagcatcggaaccgcaatctccgactgcgcgttaactccgtcgcaaaaatgttttcttcgttaac
cattatcgacgatattctacgatgtatcagcgacccctggacgaaactggagctgtttactgatgca
gttgagcgttgggagcgttaaacgccatcaacgacctgccggtatcacatgaaactgtgcttctggt
ctctgtatacaactatttaacgaaatcgccctacgacaacctgaaagataaaggtagaacaactcct
ggcgtatctgcaaaaagcctgggctgacctgtgcaacgcttctcctgcaaaagcgaagtggctgt
tacaacaaactctactccgacactttgacgactacttccggcaacgcatggaatacctctctctggcc
cgctgcaaacctgggttctcgcttacttctgctgctgctgcagaaacattaaaaaggaagagatcgaaaa
cctgcaaaaaataccatgacacacatctctcgctcttcccatattctccgtctgtgcaactgacctg
gctagcgcgtctcggaataattgcgcgtgggtgaaaccgcgaatagcgttctctgttacctgacgca
ctaaagggtattctccgaagaactggctaccgaaagcgtgatgaatctgatcgatgaaaccctggaa
aaagatgaaacagggaaaaaactgggtggtagccctgttccgcgaacacggttccgtggaaaccgcgatc
aacctggcgacgtcaatctccactgacttatcatacggcgagcgcgcatacctctccggtagagc
tgaccgcgaacacggttctgtctgtaactcactgaaccgcatctcgctgttgaaacctaaaggtac
cgaattcgagctccgtcgacaagccttgccggccgcactcgagcaaccaccaccaccactcgaga
tcgggtcgctcaacaagcccgaaggaagctgagttggctgctgcccacccgtgagcaataaacta
gcataacccttggggaccttaaacgggctcttgaggggttttttctgtagaaggaggaaactatat
ccggat
```

【図 5 7】

Figure 57

P.alba TRC (-6)のアミノ酸配列 (SEQ ID NO:142)

```
METETEARRSANYEPNSWDYDYLSSDDESIEVYKDKAKKLEAEVRREINNEKAEFLTLLELI
DINVQRLGLGYRFPESDIRGALDRFVSSGGFDAVTKTSLHGTLALFRLLRQHGFEVSEQEAFSGFK
QNGNPLENKEDIKAILSLYEASFLALEGENILDEAKVFAISHLKELESEKIKELABQVNHAI
ELPLHRRTRQLEAVWSIEAYRKKEQDANQVLLLELAIDLNYMIQSVYQRDLRETSRWRRVGLATK
LHPFARDRLIESFYWAVGVAPEPQVSDCRNSVAKMFSFVTIIDIDYDVYGTLDLELFTDAVERW
DYNAINDLPLYMKLCFLALYNTINELIAYDNLKDKGENILPYLTAKWADLCNAFLQEAQKWLXNK
STPTFDYFGNAWKKSSSGPLQLVFAYFAVQVNIKKERILENQLKQYHDTISRPSHIFRLCNDLASA
AEIARGETANSVSCYMRKTGISEELATESVMNLIIDETWKKMKEKLGSLFAKPFVETAINLAR
QSHCTYHNGDAHTSPDELTRKRVLSVITEPILPFFER
```

【図 5 8 B】

Figure 58B

pDu47-6のヌクレオチド配列

```
ccgatgaaacgagagaggtatgctcagcatcagggttactgatgatgaacatgcgccggttactgg
aacgttctgtagagggtaaacaaactgcgggtatggatgcgcgcgagcagagaaaaatcactcaggg
tcaatgcacgacgcttcgttaatacagatgtaggtgttccacagggtagccagcagatcctgcg
atcgagatccggaaacataatggtgcaggcgctgacttcgcggtttccagacttccgaaacac
ggaaaccgaagaccattcactgttctgctcaggtgcgagacggtttgacgacgacgtcgcttca
cgttcgctcgcgatccggtgatcattctgcttaaccagtaaggcgaaccccccgacgactcagccgg
gtcctcaacgcagcaggagacgatcatcgccacccgtggggcgccatgcgcggcgcatatggctc
gcttctcgccggaacggtttggtggcgggacagatgcagaaaggcttgagcgagggcgctgcgaat
tcggaatccgcaagcgacagggcgatcatcgtcgcgctccagcgaaagcggtcctcccgcaaa
atgacccagagcgctgcgcgcacactgctcctacagagttgcatgataaaagaagacagtcatagtg
cggcgacgatagtcactgcccgcgcgccacccggaaggagctgactgggttgaaggctctcaaggg
catcggctcgagatccgggtgctcaatgagtgagcttaacttacatttgcgttgcgctcactg
cccgcttccagtcgggaacactgctcgtgccaagctgcattaatgaatcggcccaacgcgaggga
gagggcggtttgcgtattggcgccaggggtggttttcttcttccacagtgagacgggcaacagct
gattgccttccacgcctgcgcctgagagagttgcagcaagcggtccacgctgggttgcgccag
cagggcaaaaactcctgtttgatggtggttaacggcgaggatataacatgagctgcttcggtagtcg
tcgtatcccaactacgagagatcgcacccaacgcgcagcccggaactcggtaatggcgcgattgt
cgccccagcgcctatgcatcgttgccaacacagatcgacgtgggaacagatgcctctattcagcat
ttgcatggtttgttgaaacacagatgggaactccagtcgccttccggttcogctatcgcggtga
atttgattcgagtgagatatttatgccagccagccagacgagacgcgccgagacagaaacta
atggggcccgcttaacagcgcgatttgcgtggtgacccaattgcgacagatgctccacgcccgatcg
cgtaccgtcttcattggggaagaaataactcgtgtgatgggtgctcgggtcagagacatcgcaaaat
aacgcgggaacattagtgcaggcgagcttccacagcaatggcatcctggctcatccagcggatagt
taatgatcagcccaactgacgcgttgcgcgagaagattgtgcacgcgcgctttacaggcttcgac
gcgcgttctcgttctaacatcgacacccaacacgctggccacccagttgatcgcgcgagatttaac
gcgcgacaaatttgcgacggcgcgctgcagggcgacagctggaggtggcaacgccaatcagcaacg
actggttgcgcgcgagttgtgtgccaacgcggttggggaatgtaatcagctccgccaactcgccgc
ttccacttttccgcggttttgcgagaaacgtggctggcctggttccacacgcgggaaacggctc
tgataagagacacccggaactactctgcgacatcgtataacggttactgggtttcacattccaccacc
tgaattgactctctccggcgctcatcatgccataccgcggaagggttttgcgcattcgatgggt
gtccgggattctcgacgctctcctctatgcgactcctgcattaggaagcagccagatgaggtt
gaggcggttgagacacccgcgcgcgaaggaatggtgcatgcaaggagatggcgcccaacagctccc
ccggcgcaacgggctgcacccaataccaccgcgcgaacaacgctcgtatgagcccggaagtgcgcgag
ccgactctccccactcggtagctcggcgcatatgagccgcagcaacacgcaactgctggcgcggt
gatgcgggocacagatgctgcggcgctagaggatcgagatcgcactgcgcgcgaataataacagc
tcaactatagggaatgtgagcggaataaacctgaacccaagctcgtcgttctgogaactcagaaacctaa
gaaggagatcacatatggaaactgaacccaagcagctcgtcgttctgogaactcagaaacctaaac
cgtgggactcatgatctcctgctgctcccgacagcagatccatcgaagtatacaagacaa
agcgaaaaagctggaagcccgaggttcgtcgcgagatttaataacgaaaaagcagaaattctgac
ctgctggaaactgatggacaacgtccacgcgcctgggctgggttaccggtttcgagctgatcatcc
gtgggtgcgctggatcgtctcgttcccgcggtctcgatcgcgtaaccaagactccttgca
cggtcagggcaactgcttctcgtctgctgcgtcaaacaggttttaggtttcttcaggaacggttc
agcggtctcaagaccacaaacggcaacttctgggaagacctggaaggagatcaaaagctatcc
```

【図 5 8 A】

Figure 58A

pDu47-6のヌクレオチド配列 (SEQ ID NO:143)

```
tggcgaatgggacgcgcctgtagcgcgccatgaagcgcggcggttggtggtttagcgcgacg
gtgacgcctacacttgccagcgccctagcgcccgctccttctcgcttcttccctctcttctcg
ccagcttgcccggttctcccgctcaagctctaaactcggggggtccctttagggttccgatttag
tgctttacggcaccctcgaccccaaaaacttgattagggtgatggttcaogtagtgggcccacg
ccctgatagacggttttccgccccttgacggttgaggtccacgcttctttaatagtgagactctgtg
tccaaactggaaacaacactcaacccatctcggtctattcttcttatttataagggttttggc
gatttcggcctatttggttaaaaaatgagctgatttaacaaaaatttaacggaattttaacaaa
atattacggtttacaatttcagggtggcacttttcggggaaatgtgcgcggaacccctatttgtt
tatttttctaaatcacattcaaatatgtatccgctcatgaaataattcttagaaaaactcatcga
gcatacaatgaaactgcaatttattcatatcaggattatacaataccatatttttgaaaaagcgc
tttctgtaataaggagaaaaactcaccgaggcaggttccataggatgggcaagactcctggtatcgg
tctgcgatctccgactcgtccacatcaatacaacctattaatttccctcgtcaaaaaataaggt
tatcaagtggaaaaatcacatgagtgacgactgaatccggtgagaaaggcaaaagtttatgcat
ttcttccagacttggtcaacaggccacccatcagctcgtcatcaaaactcactcgcatcaacc
aaacgcttattcattcgtgattgccgctgagcgagcaaaatcgcgcatcgctgttaaaaggac
aatttacaacaaaggaatogaatgcaacggcgccgaggaacactgcagcgcatcaacaaatttttc
acctgaatcaggatattcttctataactggaaatggttttccggggatcgcatggttgatgt
aaccatgcatcactcaggagtagcggaataaactgctgatggtcgggaagagcaataaactccgtca
ggcgtttagctcgaccatctcatctgtaaacatcattggcgaacgcatcctttcgcatgtttcag
aaacaaactcggcgcatcggggttcccaatacaatcgatagattgtcgacactgattgcgcgcaca
ttatcgcgagcccatttataccataaatacagatccatgttggaatttaatcgcgcccttag
agcaagacgttcccggttgaataatggctcataacaccccttgattactgtttatcgagcaga
cagtttatttgttcatgacaaaaatcccttaacgtaggtttctgcttccactgagcgtcagaccc
cgtagaaaaagatcaaaaggatcttcttgagatccttttttctcgcggtaatctgctgtctgcaa
acaaaaaacaccgcctaccagcggttggtttgtttgcccggatcaagagctaccaactctttttc
cgaaagtaactggcttcagcagagcgagataccaaatcactgctcctctagtgcagcttgatt
aggccaccactcaagaactctgtagcaccgctacatacctcgctctgctaatcctgttaccac
gtggctgctgcccagtgggcgtgaagtctgcttaccgggttggaactcaagacagtagtataaccg
ataaggcgacgcggtcgggctgaaacgggggttctgacacacgcccagcttggaagcgaacgac
taccacccgaactgagatacctacagcgtgagctatgagaagcggccacgcttccgaaagggaga
aaggcggaacggtatccggtgaacggcgagggtgcgaacaggagagcgcagcaggaggagcttccag
ggggaacgcctgggtattcttatagtcctgtcgggcttctgcacactcctgagcttgagcgtcagat
tttgtgatgctcgtcagggggcgagcctatggaaaaaacgcagcaacgcgccttttaccggt
tctcctggccttttgcctcctttgctcacaactgcttctcgctgattccctcgatctgtggtg
ataacgctattaccgctttttagtgagctgatacgcctcgcgcgacgcgaacgacggagcgcag
cgagtcagtgagcgagggaagcgggaagagcgccctgatcgggatatttttctccttaccgcatctgctgc
ggatttccacacgcataatctggtgcaactccagtaacaactcgtctcgtgatgcccagatagttaag
ccagtatcacactcctcgtatcgtcagtgactgggttactggctgcgcccgcgaaccccgcaaacac
ccgctgacgcgcctcgacgggttctgtcgtcccggaactccgcttacagaaacagctgtgacgct
ctccgggagctgcatgtgttcagaggttttccacgctcatcaccgaaacgcgcgagcagctgcgcg
taaggctcatcagcgtgggtcgtgaagcgatcaacagatgctcgtcgttcatccgctcagctc
cgttgagtttctccagaagcgttaatgtctggctctgatataagcggggcatggttaaggcggtg
ttttctcgtgttggtcactgatgcctccggtgtagggggattttctggttcatgggggtaagtata
```

【図 5 8 C】

Figure 58C

pDu47-6のヌクレオチド配列

```
tgagcctgtacgaggccagcttctcggtctggaaggcgaaaaacatcctggacgaggcggaaggt
tttcgcaactctctcatctgaaagaactgctcgaaagaaaagatcggttaaagactgcgcgaacag
tggaacactgcactggaactgccactgcatcgccgtactcagcgtctgggaagcagataggtgcta
tcagggacctaccgtaaaaaggaggacgcgaactcgggttctgctggagctggcaattctggattta
caacatgactccagctctgtataccagcgtgatctcggtgaaacgttccggttggtggcgtcgtgtg
gggtcggcgacaaaactgcacttctgctgacgcgcctgatgagaagcttctactgggcccgtgg
gtgtagcatttcgaaccgcgaataactccgactccgtaactccgtcgcaaaaaatggtttcttctgt
aacattatccagcatatctacgatgatacgggcacccctggagcaactggagctgtttactagatg
cagcttgagcgttgaggacgtaaacgcgaatcaacgacctgcggatatacatgaaactgtgcttctc
tggtctctgtataaacattataacgaaatcgccctacgacaacactgaaagataaaggtagaacaat
cctcgctgatctgaccaaaagcctgggctgacctgtgcacgcttctcctgcaaggaagcgaagtgg
ctgtacacaaaactactcgcgaccttgacgactacttcggcaacgcatgggaactcctctctcg
gcccgtgcgaactgggtgttgccttacttctgctgtgcgagaacattaaaaagggaagagatcga
aaaactgcaaaaataaccatgacacacatctcgtccttcccatattcttcgctctgttcgaatgac
ctcgctgacgctcgtcgcggaatctgcgcgttggtgaaacacacatagcgtttcttctgtacatgc
gcactaaagggtatctccgaagaactgggtaccggaagcgtgatgaatctgatcgatgaaacactg
gaaaaagatgaacaaaggaaaaactgggtggttagcctgttcgcgaaaaactcgtggaacccgcg
atcaacactggcagctcaactctcactgcaacttatcataacgcgcgacgccaactcctccggatg
agctgacccgcgaacgcgcttctgctgttaactcactgaacgagattctgcgcttggaacgcttaagg
atccgaattcgagctccgtcgacaagcttcggcgccgcaactcgagcaccacccaccacactg
agatccggctcgtcaacaaggccggaaggaagctgagttggctgctgcacccgctgagcaataaa
ctagcataaccctctggggcctctaaacgggctcttgaggggttttttctgtagaaggaggaaacta
tatccggat
```

【図 5 9】

Figure 59

P.alba TRC (-7)のアミノ酸配列 (SEQ ID NO:144)

```
MTNETETEARRSANYEPNSWDYDYLSSDDESIEVYKDKAKKLEAEVRREINNEKAEFLTLLELI
DINVQRLGLGYRFPESDIRGALDRFVSSGGFDAVTKTSLHGTLALSFRLLRQHGFEVSEQEAFSGFK
DQNGNPLENKEDIKAILSLYEASFLALEGENILDEAKVFAISHLKELESEKIKELABQVNHAI
ELPLHRRTRQLEAVWSIEAYRKKEQDANQVLLLELAIDLNYMIQSVYQRDLRETSRWRRVGLAT
KLPFARDRLIESFYWAVGVAPEPQVSDCRNSVAKMFSFVTIIDIDYDVYGTLDLELFTDAVERW
DYNAINDLPLYMKLCFLALYNTINELIAYDNLKDKGENILPYLTAKWADLCNAFLQEAQKWLXNK
STPTFDYFGNAWKKSSSGPLQLVFAYFAVQVNIKKERILENQLKQYHDTISRPSHIFRLCNDLASA
SAEIAKRETANSVSCYMRKTGISEELATESVMNLIIDETWKKMKEKLGSLFAKPFVETAINLAR
QSHCTYHNGDAHTSPDELTRKRVLSVITEPILPFFER
```

【 図 6 0 B 】

Figure 60A

pDu47-7のヌクレオチド配列 (SEQ ID NO:145)

[illegible]

【図 6 0 C】

Figure 60C

pDu47-7 のヌクレオチド配列

ctctgagcgtcttcagggccgacgtctcttgcgtcttggaaagcgaaataactctggcagcgagaa
gggtttctcgaaactctcgtcttgaagaagactctgtctggaagaagactctggaaagactctgcgaga
caggtgaacactcagctgaagactgcacgtgcactgcgcgtactcagcgtcttggaaagcgaatacgtt
ctctcagggcgtcacttgaagaagcgagcgaaactcaggtctctgtggagctggcaatctctgga
ttacaacactcagctcgtgtatcacagcgtgatctcgttggaaagctcccgctggltggcgtcgt
ctggggtctggcgacaaactcacttctctcgtcagccgctctgtagagactctcacttgggcgcg
tgggtgtagactctgaaacgcgaataactcgcgactcgcgtacactccgtcgcaaaaaactttcttct
cgtaaccaatctacgagatactacagatgtacgcgtacactccgtcgcaaaacttgagctgttaact
gatgcagcttgagcgttgggagcctaagaacgcgaatacagcacttgcggacttacctgaaactgtgct
tctctgctctgtatacaactataaagaaatcgccctacgacacactggaagatgaaggtgagaa
cactcgtcgtatctgaccaaaagctgggtctggcttgcgaacgcttctcgtgaagaagcgaac
tgggtcttacaacaaactcactcgcgaccttgagcactctcgggaacgctggaatactctctt
ctcggccgctcagctgggtgttcgcttactctcgtcgtcgtgcgagaacataaaaagcagaagat
cgcaaaactctgaaaaataccatgacacactctcgtccttcccatatctcgtctgtgcaat
gacactggtagcggtctcgggaatactgcgctggtgaaacgcgcgaatagcgttctctgttaca
tcgacctcaaaagttctctcggaagactggctcgcgaagcgtgatgaactctgatcgtcgataaac
ctgaaaaaagatgaacaaagcgaaaaaactgggtgtagctgcttcgcgaaacgctctcgatgaaac
cgcatcaactctggcagctcaatctcactgcactctatcataacggcgagcgcgataactctcgg
atgagctgacccgcgaacagcgtctctgtctgtaatcactgaacgactctcgcgtcttgagcgtct
aggtatcgaaatcgagctcgtctgcagaagctctcggccgcgactcgcagacaccacacacaaca
ctgcagctcgcgctcttacaacaaacccgaaaggaactgagttggctgctgccacctgagcaac
taactagcataaaccccttggggcctctaaacgggtcttgaggggttttctgctgaaaggagaa
ctatctccqat

【图 6-1】

Figure 61

P. tremu TRC (MET)のアミノ酸配列 (SEQ ID NO:146)

MTFRSAPNSPNSWDDYLLSSGDDTSEIVHKQAKKLEAEVRINNEKABFLLTLLDINVO
 RLGLCYRPSBIDRLRALDRFSSSGDFTGVTKTSLHGTLSFRLLRQHEEAGVAFSGFKDQNG
 FLENKEDIKAILSLYEASFLALEGENILDEAEKVFAI SHLSEKSIKGLAEQVSHALELP
 HRRTQLEAVMVISIAYRKMKNSQVMALEALDYNMIQSVYQRDLRTSSWRWRVGLATLHLFA
 RDLRISFYVAVGAFPEQYSDCRNVAKMLLEPYSI1DDIYDVYGTGLDRTDAVERWDVNA
 INDLPMYMLCKPLQNTINFAVYNLKDQKGENILPYLTKAWADICNAFLQAEKRLYAKSTPTFD
 YDFYGNAGSSSGPLTIIIPAYFAVYNNIKKEIENLQYHDI1SRPHI1FRLCNLDLANSSTTA
 RGTANVSVCYNTDGLI1SEELA1BSVMNLI1DETWKMNNEKLGGLSFLAKPFVETA1NLRQSHC
 TYHNGDAQNSPDELTKRKLVSITPELIPFER

【 図 6 0 B 】

Figure 60B

pDu47-7 のヌクレオチド配列

acgtgtgaacacagagagagatgcctcagcatcagcgggttatcgtgatgatgaacatccgcggcttactcgg
aagcttgcgcgcgcgtgataaacactggcgctatggtatgcggcggccagacgaataaactcactggs
tcaattgcgcgcgccttcggttaatacagatcataggtgttcctcagcgggtacaggcagcagatcctgcg
atcgagatccggaacatacaattgtgcagggcgctgacttccgctttccagactttacgaatac
ggaacccgcgcgcctatcatgttgttcgtagtcgcagcagcttttcgacgcagcagtcgcttc
cgcttcgagtcgcatctcggtgatctattctctgaaccagtaaggcaacccgcgcagctcagcgcg
gtcttcaacgacaggagacagatcatgcgcaccgcgtggggcgccgatccgcgcgataatggcct
gtcttctgcgcgaacgcttgggtggcgggacagtgacgaaggctctgagcggggcgtcgaagat
tcggaatacgcgaacgacaggaagcagatcatcgtcgcgctccagcgaaagcgcttcgcgcgaat
atgacccagacgctgcggcgacgcttcctcagagtgcgtgatgaagaagaacagcattaaagt
cggcgacgatgtatcgtcgcgcgcgcgcacccgggaaggactgactgggttgaaagctctcaagg
cttcggtcgagatccgggtgctcaatgagtgcactaacatlaattggcttgcgctcactg
ccgcttctcagtcgggaacacttcgctgcagctgactaataatgactgcgcgaacccgcgggga
gaggcgctttgcgtatttggggcgcgcgcttggttttttttttctcaacgtagagacggccaacagct
gtgtcccttcacgcgtcgccctgagagagttgcagcaagcggctccagcgtggtttgcgccg
cagcggaacaaactctgtttgatgtgtgttaacgcgggataataacatgactggtcttcggtatcg
tcgtatcccaatcccgagatcatccgcaaacccgcagccgcagctcgtgtaattgcggcgaatgc
cgccgcgcgcctatgactgcttggcaaccagcatcgcagttgggaacgtagccctcatcagcat
ttgatggtttgttgaaaaccggacatggcaactccagctctccgcttcgctatccggtgata
atttgatggagtgagatatcttatccgacggccagacgcaagcgcggcgagacagaactta
atgggcgcgtcaaacgcgcgatctgctggtgaacccattgcgacagatgctccacgccagctcg
cgtaacctcttcattggggaataaataattactgttgatgggtcttcggtcagagataccaagaat
aacgcgcgaacatgattgcaggcagcttccacacgaattggatccttcggtcatccaagcgatagt
taatgataccgcactcagcgtctgcgcgagaagatttgtaacccgcgcttcacagctctcgac
gcgctgctcttaccatcgacacacccgcctgcggaccagattgattcggcgcgcagatttaac
gcgcgcacaaatttcgcagcgcgcctgcaggccagcagtggaagttggaacgcgaatacgaacca
actggttgcgcgcgactgttgttgcacacggttggttgactgaattcagctcgcgcatacgcgc
ttccacttttcccgcttttcgcgaagaactgggctgcgttcgttcacccagcggaacagctc
tgataaagacacccggcattatcgcgacatcgataaactgtactggtttccatctcaccc
tgaaatgactctctccgggcgctatcatgcataccgcgaaaggtttgcgccttcgatggt
gtccgggattctcgcagctcttccctattgcgactctgcattatggaagagcgcaggtatgaggt
ggggcgcgttgagcacgcgcgcgaaggaattggtgcataagaaagatggcgccaccacagctccc
cagcgccggggggtcccaacataaccacgcggaacacagcgcctcatgagcccggaagtggcgag
ccgcatcttccocatcggtgatgtgcggcgatatagggccacacacgcgctctggccgcggg
gatgcggccagcagtcggtgcgcggtagagatcgagatcgatcccggaataataacagac
tcaataatgggggaattgtgacgcgataacaaattccctctagaataaatttgttataacttaa
gaaggagatatacatatgaccgaataaagcaacagcgttcgctgtctgcgatacgaacata
caagctgggactatgatatacctgtgactctgcgacacgagcagatcgatcgaagatatacaaga
acaagcgaanaaagctggaacgcgagcttcctgcgcagagattgaatccgaanaaagcagaattctc
acccgttggaaactgatgtaaacagctccagcgcgctgggcttcggttaccgcttcgagcttgata
tcgctggttcgctggatgctctgctttctccggcgcttcgagtcggtataacagacttccct
cgacgcgcgcgactgttttccgcttcgctgcgtcaccaacgctttgaggtttctcaaggagc
ttcagcgccttcaagaacacaaaacccaaactctcgaagaacgcttaaggaataatacaagcta

【図 6 2 A】

Figure 62A

pDu48のヌクレオチド配列 (SEQ ID NO:147)

tggcagatgggacgcgcctctgacgtgcgcgcatatgaagcgcgcgggggtgtgggtgttatcggcgagc
gtacgcgcgcacacttgccagcgccctgacgcgcgcctcttcttgcttctccctcctctcttcgc
ccacgcttcgcgcgctctcccccgcgaagctctaaatcggggggctccctttagggttccgatttag
tgctttacggcgcacctcgaccccaaaaaacttgattagggtgaggttcacgcgtagtggggcacgc
ccctgataagcaggtttttgcgccttgagc:tgagtcacgcacgcttcttataatgtagcacttgt
tccaaactgggaacacacacacccactctcggtctctcttttggattataagggattttggc
gatttcggcctatgtgttaaaaaatgagctgatttaacaaaaattaaacggcaatttaacaaa
atatataagctttacaatttcaggtggcacttttcggggaagtgcgcggacacccctatttgt
tattttttcaataacttcataattctatcgcgtacgatataacttaattctagaaaaactatcga
gcatcaaatgaaactgcaatttctcatatcaggtatcatcaatccatatttttgaaaaagccg
ctttctgataaggaggaatatttcacacgagcaggtctcatagagtgcgaagatcctggattcgt
cttcggtatcgcactcgtcccaatcaatcaactcaatttatttcccttcgcgaataaataaggt
tatcaactggagaatacaccatgagtgacgtgactgaatcgcgtgagaatgcgaagaattatgat
tcttttcagagattgttcacaggcgcacccatcagctcgtcatcaaaatcagctcagctcaacc
aaacgcgttatctatcgtgatttgcgctgagcgagacgaataacgcgcgtcgtgttaaaagagc
aattcaaaaacagggaatcgaaatccacgcggcgaggaaacactgccagcgtatcaacaatatatt
acctggaatcaggatatttcttaactcctggaaatcgtgtttccctggggatcgcagtggtgagt
aacactgcactcaggagtcaggataaaaigtctgtagtgcgggaagagcacaatttcgttca
gcagctttagcttgacactcttgatctgaataacttcgtgaagcagctacttggcatctttcag
aaacaactctggcgctcggcgtccctatcaatcgtatgagtctgcacactgattgccgaca
tattcgcgagcccatctataaccataataatcagcatccatgttggaaattaatcgcgcgcgtag
tgaagcaggtttcccgctgaattggctcatcaaccccttgattatcgttttattgtatgaaaga
cagttttatttgttcacacaaaactcccttaacgtgagtttgcgttcacatgagctcagacc
cgtaaaaaagatacaaggattctcttgagatccttttttcgcgttaactctgcgtctgcga
caaaaaaacaccccgctacacgcggtgtgtttgttcgcggatcaagagctaccaactcttttc
cgaaagtaactggtctcagcagcgcgcagatacacaactactgctctctgtagtgcgcgtagt
aggccaccactccaagaactctgtagcagccgcctacatcactcgtctgtctgtaactcgttaccga
gtggctgtcgcagtcggcgaatgctgtcttaccgggttggaatcaagcagatagttaccgcy
ataaagccagcagcttcgggtcagcgcgggggttggaacacagccacgcttggaagcgaagcgc
ctaccacgcactgagataactacagctcagctatcgtaaacagccgcagcttcccgaaagggaga
aaggcggacaggtatccggttaagcgcgcagggtcggaacagggaagcagcagggaggcttccag
ggggaaacgcctggatcttttatagcttctcgggttttcgcacactctgacttgcagctgcgat
tttgtgtgtcgtcgcgggggcggagcctatgaaaaaacgcagacaacgcggccttttaagc
ttctcggtcttttctggcctcttgctccatgctttcttcgcgttatccctgattctctgtg
ataacgcttataccgctcttgagttgagctgataccgctgcgcgacgcgaagcagcagcgcag
cgagtcagtgagcaggaagagcgcgtcagctgoggtatttctctctacgactctgtgc
ggattttcaacagcgtatatagtgacactcagtcacaaactcgtctgtatgcgcataattga
ccagatataactcctcgctatcgctacagtcaggtgtagtgcgtccgcgcagacacccgcacaac
ccgctgacgcgcctcagcgggtctgtctgctccgcgcatcogtatacgaacaagcttgtagcgt
ctcggggagctgattgtcagaggttttcacgctcatcacccagagccgcagcagctgcgcy
taaaagctcatcagcgtggtcgtgaaagcgtatcacagatgctcgtgcttcatcgcgctcagct
cgttgagtttttcgaagagcgttaatgtcgtgctctgataaagcggggcactgttaaggcggt
ttttctcttttgtctactcatcactcctcgtataaaggaactttctctatcgcggatgaatga

【図 6 2 B】

Figure 62B

pD48のヌクレオチド配列

```
c c g a t g a a c g a g a g a g g a t g c t c a c g a t a c g g g t t a c t g a t g a t g a a c a t g c c c g g t t a c t g g
a a c g t t g t g a g g g t a a a c a a c t g g c g g t a t g g a t g c g g g c g g a c a g a g a a a a t c a c t c a g g
t c a a t g c c a c g c g t c g t t a a t a c a g a t g t a g g t g t t c a c a g g g t a g c c a g c a g a t c c t c g g
a t c a g a t c c g g a a c a t a a t g g t g c a g g g c g t g a c t t c c g c g t t t c a g a c t t t c a g a a a c
g g a a c c g a a g a c c a t t c a t g t t g t g t c a g g t c g c a g a c g t t t g c a g c a g c a g t c g t t c a
c g t t c g t c g c g t a t c g g t g a t t c a t t c g t a a c c a g t a a g g c a a c c c c c g c c a g c c t a g c c g
g t c c t c a a c g a c a g g a c a g a t c a t g c g c a c c c g t g g g c c g c c a t g c c g g c g a t a a t g g c t
t c c t t c g c c g a a a c g t t g g t g g c g g g a c c a g t g a c g a a g g c t t g a g c a g g g e g t g c a a g t
t c c g a a t a c c g a a g c g a c a g g c c g a t c a t c g t c g c g t c c a g c g a a g c g g t c c t c g c g a a
a t g a c c c a g a g c g t g c c g g a c c t g t c c t a c a g a g t t g c a t g a t a a g a a g a c a g t c a a a g t
c g g c g a g a t a g t c a t g c c c c c g c c c a c c g g a a g g a g c t g a c t g g g t t g a a g g c t c t c a a g g
c a t c g g t c g a g a t c c c g g t g c c t a a t g a g t g a g c t a a c t t a c a t t a a t t g c g t t g c g t c a c t g
c c c g t t t c c a g t c g g g a a a c c t g t c g t g c a g c t g c a t t a a t g a a t c g g c c a a c g c g c g g g a
g a g g c g g t t t g c g a t t g g g c c a g g g t g g t t t t c t t t c a c c a g t g a g a c g g g c a a c a c g t
g a t t g c c t c a c c c g c t g g c c t g a g a g a g t t g c a g c a a g c g g t c c a c c g t g g t t t g c c c a g
c a g g c g a a a t c c t g t t g a t g g t g g t t a a c g t c g g g a t a t a a c a t g a g c t g t c t c g g t a t c g
t c g t a t c c c a c t a c c g a g a t a t c g c a c c a a c g c g a g c c g g a c t c g g t a a t g g c g c a t t g
c g c c a c g c c c a t g a t c g t t g c a a c c a g a t c g c a g t g g g a a c g a t g c c c t a t t c a g c a t
t t g c a t g g t t t g t g a a a c c g g a c t g g c a c t c c a g t c g c c t c c c g t t c c g c t a t c g g c t g a
a t t g a t t g c g a g t g a g a t a t t a t g c a a g c a g c a g a c g a g a c g c g c g c g a g a g a a t t a
a t g g g c c g c t a a c a g c g c g a t t g t c g t g g t g a c c a a t g c g a c c a g a t g c t c c a c c c a g c t g
c g t a c c g t c t c a t g g g a g a a a t a a c t g t t g a t g g g t g t c t g g t c a g a g a c a t c a a g a a a t
a a c g c c g a a c a t t a g t c a g g c a g t t c c a c a g a a t g g c a t c o t g g t c a c g c g a g t a a t g
t a a t g a t c a g c c a c t g a c g c t t g c g c g a a g a t t g t g a c c g c c g t t a a c g g c t t c a g
g c c g t t c g t t c t a c c a t c g a c a c c a c c g c t g g c a c c a g t t g a t c g g c g a g a t t a a t c
g c c g a c a a t t t g c g a c g c g c g t g c a g g g c c a g a t g g a g g t g g c a a c g c a a t c a g a a c g
a c t g t t t g c c c g c a g t t g t l g t g c a c g c g g t t g g g a a t g t a a t t c a g c t c c g c c a t c g c c g
t t c c a c t t t t c c c g c g t t t t c g a g a a a c g t g g c t g g c t g g t t c a c c a c g c g g g a a a c g g t c
t g a t a a g a g a c a c c g g c a t a c t c t g c g a c a t c g t a a a c g t a c t g g t t c a c a t c a c c a c c
t g a a t t g a c t c t c t t c g g g c g c a t a t g c c a t a c c g a a a g g t t t t g c g c a t c g a t g g t
t g c g g g a t c g a c g c t c c c c t a t g c g a c t c c t g c a t a g g a g c a g c c a a t a g g t t a g g t
t g a g g c g t t g a g a c c g c g c g c a g g a a t g g t g c a t g c a a g g a g a t g g c g c c a a c a g t c c c
c e c g a t c t c c c c a t c g g t a a a a a t g a g c g a t a g g c g c c a c c a c g c a c c t g a g c g c g c g
g a t g c c g c c a c a g a t g c g t c g g c g t a g a g g a t c g a g a t c t c g a t c c c g c g a a a t t a a t c a g c
t c a a t a g g g g a a t t g t g a g c g a a a a a t t c c c c t c t a g a a a t a a t t t g t t t a a c t t a a
g a a g g a g a t a c a t a t g g a a a c c g c g t c g t t c g g a a c t a c g a a c c a a c a g c t g g g a c t a t g
a t t a c c t g c t g c c t c g a c a c g g g c g a g t c c a t c g a a g t a c a a a g a c a a a g c g a a a a g c t
g g a a g c c a a g t t c g t c g c g a g a t t a a t a a c g a a a a g c a a a t t t c t g a c c c t g c t g g a a c t g
a t t g a c a a c g t c c a g c c g c t g g g c t g g g t t a c o g t t t c g a g t o t g a t a t c o g t c g t c g c g t g
a t e g c t t c g t t c c t c e g g c g g t t c g a t g g c t a a c c a a g a c t t c c c t g c a c g g t a c g g c a c t
g t c t t c c g t c g t c g t c a a c a c g g t t t g a g g t t t c t a g g a a g c g t t c a g c g g c t c a a a
g a c c a a a c g g c a a c t c c t g g a a c c t c g a a g g a a g a t a t c a a g a t a t c c t g a c c t g t a c g
```

【図 6 2 C】

Figure 62C

pD48のヌクレオチド配列

```
a g g c c a g c t c t c g g c t c t g g a a g g c g a a a a c a t c c t g g a c g a g g c g a a g g t t t t c g c a a t c t c
t c a t c t g a a a a a c t g t c t g a a g a a a a g a t c g g t a a a g a c t g g c a g a a c a g g t t c c c a t g c a
c t g g a a c t g c c a c t g c a t c g c c g t a c t c a g c g t c t g g a a g c a g t a t g g t c t a t c g a g g c c t a c c
g t a a a a g a g g a g a c g g a a c c a g g t t c t g c t g g a g c t g g c a a t t c t g g a t t a c a a c a t g a t c c a
c t g t g t a t a c c a c g t g a t c t c g t g a a a c g t c c c g t t g g t g g c g t c g t g g g t c t g g c g a c c
a a a c t g c a c t t t g c t c g t g a c c c c t g a t t g a g a g c t t c t a c t g g g c c g t g g g t g a g c a t t c g
a a c c g c a a t a c t c c g a c t g c c g t a a c c c g t c g a a a a a t g t t t c t t c g t a a c a t t a t c g a
c g a t a t c a c t g a t a t a c g g c a c c c t g g a c g a a c t g g a g c t g t t t a t g a t g c a g t t g a g c g t
t g g g a c g t a a a c g c c a t c a a c g a c c t g c c g a a t t a c a t g a a a c t g t g c t t t c t g g c t c t g a
a c a c t a t t a a c g a a a t c g c c t a c g a c a a c c t g a a g a t a a a g g t g a g a a c a t c c t g c c g t a t c
g a c c a a g c c t g g g c t g a c c t g t g c a a c g c t t c c c t g c a a g a a g c c a a g t g g c t g t a c a a c a a a
t c t a c t c c g a c c t t g a c g a c t a c t t c g g c a a c g a t g g a a a t c c c t c t t c t g g c c c g c t g c a a c
t g a t c t c g c t t a c t c g c t g t c g t g c a g a a c a t t a a a a g g a a g a g a t c g a a a a c c g t g a a a a
a t a c c a t g a c a t c a t c t c t c g t c c t c c c a t a t c t c g t c t g t g a a t g a c c t g g c t a g c g c g
t c t c g g a a a t t g c g c g t g g t g a a a c c g c a a a t a g c g t t c t t g t t a c a t g c g a c t a a a g g t a
t c t c g a a g a a c t g g c t a c c g a a a g c g t g a t g a a t c t g a t c g a t g a a a c c t g g a a a a a g a t g a a
c a a g a a a a c t g g g t g g t a g c c t g t g c a a a c c g t t c c t g g a a c c c g a a c c a a g t g g c a a g g t a
c g t c a a t c t a c t g c a c t t a t a t a a c c g c g a c g c g c a t a c c t c c g g a t g a g c t g a c c c g c a
a a c c g c t t c t g t g a a t a c a c t g a a c c g a t t c t g c g t t t g a a c g c t a a g g a t c c g a a t t c g a
g c t c c g t c g c a a a g c t t g c g g c c g c a c t c g a g a c c a c c a c c a c c a c c a c t g a g a t c c g g t c g
t a a c a a a c c g a a a g a a g c t g a g t t g g c t g c t g c c a c c g c t a g c a a a a t a g c a t a a c c
c t t g g g c c c t a a a c g g g t c t t g a g g g t t t t t g t g a a a g g a g a a c t a t a t c c g g a t
```

【図 6 3】

Figure 63

P. tricho (TRC)のアミノ酸配列 (SEQ ID NO:148)

```
METRRSANYPEPNSWDYDYLSSDTSDBSIEVYDKAKKLEAEVRREINNEXAEFLTLELIDNVQ
RLGLGYRFSIRRALDRFVSSGGFDAVTKTSLHATLSFRLLRQHGFEVFSQEAFFGFKDQNGN
FIENLKEDIKAILSLYEASFLALEGENIIDEAGTFAISHLSEKIEKIGKDLAEQVNHLEPL
HRRTKLEAVLSIEAYRKKEADQVLLLELATLDYNNIQSVYQRDLRETSRNRWRVGLATKILHFA
RDRLLIESPYWAVGVAFEPQYSDCRNSVAKMPSFVTTIDDIYDVYGTLDLELFTNAVERWDVNA
IDLLPPYMKLCFLALYNTINBIAYDNLKEKGENILPYLTAKWADLCNAPLQAKWLYNKSTPTTF
DEYFGNAWKSSSGPIQLVFAYFAVQNIIKKREINLQKYHDIISRPSHIFRLCNDLASASAEIA
RGETANSVSCYMRITKGISSELATESVMNLIDETWKKMNKEKLGSLFAKPPVETAINLARQSHC
TYHNGDAATSPELTKRKLVSIVTEPILPFER
```

【図 6 4 A】

Figure 64A

pD49のヌクレオチド配列 (SEQ ID NO:149)

```
t g g c g a a t g g g a c g c g c c t g t a g c g g c g a t t a a g c g c g g c g g g t t g g t g g t t a c g c g a g c
g t g a c g t c a a c t t g c c a g c g c c a t g a g c c c g c c t t t c g c t t t c t c c c t c c t t t c g
c c a c g t t c g c c g g c t t c c c c g t c a a g c t c a a a t c g g g g g c t c c o t t t a g g g t t c g a t t a g
t t t t a c g g c a c c t c g a c c c c a a a a a c t g a t t a g g g t g a t g g t t a c g t a g t g g c c a t c g
c c c t g a g a c g g t t t t t c g c c c t t g a o g t t g g a g t c c a c g t t c c t a a t a g t g g a c t o t g t
t c c a a c t g g a a c a c a c t c a a c c c a t c t c g g t c t a t t c t t t g a t t t a a g g g a t t t t g c g
a t t t c g g c c c a t t g g t t a a a a a t g a g c g a t t a a c a a a a a t t a a c g c g a a t t t a a a c g a a
a t a t t a a g t t t a c a a t t c a g g t g g c a c t t t c g g g g a a a t g t g c g c g g a a c c c a t t t g t t
t a t t t t c t a a a t a c a t c a a a t g a t a c c g t c a t g a a t t a a t t c t t a g a a a a a c t c a t c g a
g t c t a a a t g a a a c t g c a a t t a t c a t a c a g a t t a t c a a t a c c a a t t t t t g a a a a g c g g
t t c a t a a t g a a g g a a a a c t c a c c g a g g a a c t t c c a t a g g a t g g c a a g a a t c c t g t a t c g g
t t g c g g a t t c c g a c t c g t c c a a c a t c a a t a c a a c c t a t a a t t t c c c t c g t c a a a a a t a a g t
t a t c a a g t g a g a a a t c a c c a t g a g t g a g a c t g a a t c c g g t g a g a a t g g c a a a a g t t a t g a t
t t t t t c a g a c t t g t t c a a c a g g c c a g c c a t t a c g c t c g t c a t c a a a a t c a c t c g c a t c a a c c
a a a c c g t t a t c a t t c g t g a t t g c g c c t g a g c g a g a c g a a a t a c g c g a t o g c t g t t a a a a g g a c
a a t c a a a a c a g g a a t c g a a t c a a c c g g c g c a g g a a c a c t g c c a g c g a t c a a c a a t a t t t t c
a c t c g a a t c a g g a t a t t c t t c t a a t c a a c t g g a a t g t c g t t t c c c g g g a t c g c a g t g g t g a g t
a a c c a t g c a t c a g g a g t a c g g a t a a a a t c a t g a t g g t c g g a a g a g g c a t a a a t t c g t c a
g o c a g t t a g t c t g a c c a t c a t c a t g c a c t a a t t g g c a a c g c t a c c t t t g c c a t g t t t a a g
a a a c a a c t c g g c g a t c g g g t t c c o a t a c a a t c g a t a g a t t g t c g a c c o t g a t t g c c o g a c a
t t a t c g c g a g c c a a t t a t a c c o a t a a a a c a g a t c c a t t t g g a a t t a a t c g c g c c t a g
a g c a a g a c g t t c c c g t t g a a t a t g g c t c a t a a c a c c o c t t g t a t a c t g t t a t g t a a g c a g a
c a g t t t a t t g t t c a t g a c c a a a a t c c c t t a a c g t a g t t t t c g t t c c a c t g a g c g t c a g a c c
c g t a g a a a a g a t c a a a g g a t c c t t c t g a g a t c c t t t t t c t g c g e g a t a a t c t g c t g t g c a a
a c a a a a a a c a c c g c t a c c a g c g g t g g t t g t t g c g g a t c a a g a g c t a c c a a c t c c t t t t c
c g a a g g t a a c t g g c t t c a g c a g a g c g a g a t a c c a a a t a c t g t c c t t c a t g t g a g c g t a g t t
a g g c c a c c a c t t c a a g a a c t c t g a g a c c g c c t a c a t a c c t c g c t c t g a t a a c t c g t t a c c a
t g g g c t g c t g c c a c t g g c g a t a a g t c g t g a t t a c c g g g t t g g a c t c a a g a c g a t a g t t a c o g g
a t a a g g c g a c g c g g t c g g c t g a a c g g g g g g t c g t g c a c a g a c c c a g c t t g g a g c a a g a c
c t a c a c g a a c t g a g a t a c c t a c a c g c t g a g a t t a g a a a g c g c c a c g t c c c g a a g g a g a
a a g g c g g a c a g g t a t c c g g t a a g c g g a g g g t c g g a a c a g g a g a g c g c a g a g g a g g t t c o a g
g g g a a a c c g c t g g t a t c t t a t a t c c t g t c g g g t t t o g c a c c o t c g a t c c g a t c o g a t t
t t t g t a t g c t c g t c a g g g g g c g g a g c c t a t g g a a a a c g c c a g c a a c g c c c t t t t a a g g
t t c c t g g c c t t t t g c c c t t t g c t c a a t g t t c t t c c g t t a t c c c c t a c c c t g a t t e t g t g
t a a a c g a t a t c a c c c c t t t g a g t g a g t a c g c t g c g c a g c g a a c c g a a c c g a g c g a g c g a g
c g a g t c a g t g a g c g a a g c g g a a g a g c g c t a g t g c g a t c c a t t t t c c t a t c a g c a t t g t g c
g g t a t t c a c a c g c a t a t c g g t g c a c t c o a g t a c a a t t c t g c t g a t g c c c a t c a g a t t a a g
c a g a t a c a c t c g c a t a t c g t c a g t g a o t g g t c a t g g c t g c g c c g c a c c a c c o g c a a c c
c c g t g a c g c g c c t g a c g g g t t g t c g t c t c c g g a c t c c g c t a c a g a a a g c t g t g a c c g t
c t c c g g a g c t g a t g t g c a g a g t t t c a a c g t c a t c a a c g a a a c g c g a g g c a g e t c g g
t a a a g c t a c a g c g t g g t c g t g a a g c g a t t c a a g a t g t c g c t g t t c a t c c g c t c a a g c
c g t t g a g t t t c c g a a a g c g t a a t g t g g c t t c t g a a a g c g g c c a t g t l a a g g g c g g t
t t t t c c g t t t t g g t c a a t g a c t c c c g t c c g t a a g g g a a t t c t g t t a t g g g g g t a a t g a t a
```

【図 6 4 B】

Figure 64B

pD49のヌクレオチド配列

```
c c g a t g a a c a g a g a g a g a t g c t c a c g a t a c g g g t t a c t g a t g a t g a a c a t c c c c g g t t a c t g g
a a c g t t g r a g g g t a a a c a a c t g g g g t a t g g a t g g c g g g a c c g a g a a a a a c a c t c a g g
t c a a t g c a c g c c t c g t t a a t a c a g a t g t a g g t g t t c c a c a g g t a g c c a g c a g a t c c t c g g
a t c a g a t c c g g a a c a t a a t g g t g c a g g g c g t g a c t t c c g c g t t t c c a g a c t t a c g a a a a c
g g a a c c g a a c c a c c a t c a t g t t g t t g t c a g g t c g c a g a c g t t t g c a g c a g c a g t c g t t c a
c g t t c g t c g c g t a t c g g t g a t t c a t t c t g c t a a c c a g t a a g g c a a c c c c g c a g c c t a g c c g
g t c c t c a c a c a g g a g c a c a t c a t g c g c a c t g g g g c c g c a a c c g c g a t c a a c t g g c t
g e t t c t c g c c g a a a c g t t t g t t g g c g g g a c c a g t g a c g a a g g c t t g a g c a g g g c t g c a a g a t
t c c g a a t a c c c g c a a g c g a c a g g c g a t c a t c g t c g c g t c c a g c a a a g c g g t c c t c g c c g a a a
a t g a c c a g a g c g c t c g c c g a c c c t g t c e t a c a g a t t g c a t g a t a a a g a a g a c a g t c a a a g t
c g c g c a g a t a g t c a t g c c c c g c c c a c c g a a a g a g a c t g a c t g g g t t g a a g g c t c t c a a g g
c a t c g g t c g a g a t c c c g g t g c c a a t g a g t g a g c a a c t a c a t t a a t t c g c t t g c g c t c a c t g
c c c g t t c c a g t c g g g a a a c c t g t c g t c c a g c t a a t t a a t g a a t c g c c c a a c c g c g c g g g a
g a g g c g g t t t g c g a t t a g g g c c a g g g t g g t t t t c t t t c a c c a g t g a g a c g g g a a a c a g c t
g a t t g c c t t c a c c g c c t g g c c c t g a g a g a g t t g c a g c a a g c g g t c c a c g t g g t t t g c c c a c
c a g g c g a a a a t c c t g t t g a t g g t g g t t a a c g c g g a t a t a a c a t g a g c t g t c t c g g t a t c g
t c g t a t c c c a c t a c c g a g a t a t c c g c a c c a a c c g c a g c c g g a c t c g g t a a t g g c g c g a t t g
c g c c c a g c c c a c t g a t c g t t g g c a a c c a g a t c g c a t g g g a a c g a t g c c c t a c g a c a t
t g c a t g g t t t g t g a a a c c g g a c a t g g c a c t c a g t c g c c t c c c g t t c c g c t a c g g t g a
a t t t g a t t g c a g t g a g a t a t t a t g c c a g c c a g c a g c a g a c g c g c g c g a g a c a g a c t a
a t g g g c c c g c t a a a c g c g g a t t t g t g g t g a c c a a t g c g a c a g a t g c t c c a c g c c a g t c g
c g t a c c g t c t c a t t g g g a g a a a a t a a t a c t g t g a t g g t g t c t g g t c a g a g a a t c a a g a a a t
a a c g c g g a a c a t a g t g c a g g c a g c t c c a c a g a c a a t g g c a t c c t g g t c a t c c a g c g g a t a g t
t a a t g a t c a g c c c a c t g a c g o g t t g c g c g a g a a g a t t g t g c a c c g c c c t t a c a g g t t c g a c
g c c g t c g t t c t a c c a t c g a c a c c a c c a c g c t g g c a c c a g t t g a t c g g c g c g a g a t t a a t c
g c c g c a c a a t t t g c a c g g g c g t g c a g g g c a g a c t g g a g t g g c a a c g c c a t c a g a a a c g
a c c t t t g c c c g c a g t t g t t g c c a c g c g g t t g g g a a t g t a a t t c a g c t c c g c c a t c g c c g
t t c c a c t t t t c c c g c g t t t c g c a a a a c g t g g g t g c c t t c a c c a c g c g g g a a a c c g g t c
t g a t a a g a g a c a c c g g c a t a c t c t g e a c a t c g t a a a g c t a a c g t t t c a a t t c a a c c a c c
t g a a t g a c t c t c t c c g g g c g t a t c a t g c a t a c c c g g a a g g t t t t g e g c c a t c g a t g g t
t c g c g g g a t c t g a c g c t c t c c c t a t g c a c t c t g c a t a g g a a g a c c a g t a g t a g g t t
t g a g g c g t t g a g c a c c g c c g c g a a g g a a t g g t g c a t g c a a g g a g a t g g c g c c a a c a g t c c c
c g g c c a c g g g c t g c c a c c a t a c c c a c g c a a a a a c a g c g t c a t a g a a c c g a a t t g c g a g
c c o g a t t t c c c a c t c g g t g a t g t c g g c g a t a a g c c g a a c c a a c c a c c t g t g g c g c g g t
g a t g c g g c c c a c a g a t c g c t c g g c g t a g a g a t c g a g a t c t c g a t c c g a a a a t t a a t a c a c
t c a c t a t a g g g a a t t g t g a g c g g a t a a c a a t t c c c c t a g a a a t a a t t t g t t a a c t t a a
g a a g g a g a t a c a t a t g g a a a c g c g t c g t t g t g c a a c t a c c a c c a a c a g c a c t g g g a c t g
a t t a c c t g c t g t c c t c g a c a c g g a c g a g t c c a t c g a a g t a t a c a a g a a a a a g c g a a a a g c t
g g a a g c g a a g t t g t c g c g a g a t t a a t a a c g a a a a g c a g a a t t t c t g a c c c t g c g g a a c t g
a t g a a c c t c a a g c g c c t g g g c t g g g t a c c g t t c g a g t c t g a t a c c g t c g t c g c g t g g
a t c g c t t c g t t t c c t c c g g c g g t t c g a t g o g g t t a a c c a a g a c t c c c t g a c g c a g c a g g c a c t
g t c t t c c g t c g t g c g t c a a c a c g g t t t g a g g t t c t c a g g a a g c t t c a g g c g g t t c a a a
g a c c a a a c g g c a a c t c c t c g g a a a c c t g a a g g a a g a t a t c a a g a t a t c c t g a g c t g t a c g
```

【図 6 4 C】

Figure 64C

pDu49のスクレオチド配列

```
aggccagcttctcgtgctctggaaggcgaaacacatcctggacgaggcggaaggttttcgcaatctc
tgcgtgaagaagaactgctgaagaagaagaactcggtaaagatctggcagaacacggttgcacacatgca
ctggaactgccactgcatcgccgtactcagcgctctggaagcagtaactgctatcgaggcctacc
gtaaaaaggaggacgcggtcaggttctgctggagctggcaattctggattacaacatgatacca
gtctgtatcacagcgctgactcgcgtgaaacgctcccgctgggtggcgctcgtgtgggtctggcgacc
aaactgcaactttgctcgtgaccgcctgattgagagcttctactggccgctgggtgtgtagcatctcg
aacccgcaataactcgcagctgcgctaaactcogtgcgcaaaaatgttttcttctgtaacacattatcg
cgatctcagatgtatcacggcacccctggagcaactggagctgtttactaacgcagcttgaagctg
tgggaagctaaacgccatcgacgattcgcggattacatgaaactgtgctttctggctctgtata
acactattaacgaaatcgctacgcaaacctgaaagaaaaaggtgagaacatcctgcccgtatct
gaacaaaagcctgggctgacactgtgcaacgcttctcgtcaagaagccaaagtggctgtacacaaa
tctactcgcacctttgacgaataactctggcgaacgcattggaatacctctctggcccgcgtgcaac
tgggtctcgcgttactctcgtcgtcgtgcagaaacttaaaaagggaagagatcgaaaacctgcaaaa
ataccatgacatcatctcgtccttcccatatcttccgctctgtgcaatgacctggctagcgcg
ctcgcggaaaattgcgcggtggtgaaacccgcaaatagcgtttcttgttacatgcgcaactaaaggtta
tctccgaaagaaactggctaccgaaagcgtgtagaatctgtagcgaacacccggaaaagatgga
caaggaaaaaactgggtgtagcctgttccgcaaacgctcgtggaaacccgcgactcaactggca
cgtcaactcactgcaacttatcaacggcgagcgcgcatcactctccggatgagctgagccgcga
cgcgcggtctcgtgtaataactgaaacgattctccggttgaacgctaaagcatcogaatttcga
gctccgtcgacaagcttgcggccgcactcgagaccaccaccaccaccactgagatccggctgc
taacaaagcccgaaagggaagctgagttggctgctgccaccgcgtgagcaataactagcataacc
cttggggcctctaaacgggtcttgggggggttttttgcgtgaaggagggaactatataccggt
```

【図 6 5】

Figure 65

kudzu TRC (MEA)のアミノ酸配列 (SEQ ID NO:150)

```
MEARRSANYQPNLWNFEFLQSLLENDLKVEKLEEKATKLEEEVRCMINRVDTQPLSLLELIDDVQ
RLGLTYKFKEDI I KALENI VLLDENKKNKSDLHATLSFRLLRQHGFVSDQVFERFKDEGGF
SGBLKODVQGLLSLYEASYLGFPGSNLLEEARFTFSI THLKNLKEGINTKVABQVSHALELPYH
QRLHREARWFLDKYEPKPEPHQLLLELAKLDENFMVQTLHQKELQDLRWTEMLGASKLDFVR
DRLMEVYFWALGMADPQPGFGECKRAVKTKMFLVIT I IDDVYDVYGTLDLQLFTDAVERWVDNAI
NTLPDYMKLCPALALYNTVNDTSYSLKEKHNNLSYLT KSWRELCKAFLQEAQKSNNKI I PAFS
KYLENBSVSSGVALLAPSYFSVCQQQEDISDHALRSITDFHGLVRSSCVI FRCLNDLATSAAE
LERGETTINS I ISYMHENDGTSBEOARELRKL I DAWKKMNRNRVSDSTLLPKAFMEIAVNMA
VSHCTYQYQDGLGRPDYATENRIKLLLDIPFFINQLMYV
```

【図 6 6 B】

Figure 66B

pDu50のスクレオチド配列

```
tcacagatgtctgcctggttcaatccgcgtccagctcgttgaggtttctccagaagcgttaagtctc
ggctctgtataaagcggccatgttaaggggcgtttttctcgttttgggtcaacgtagcctccgt
tgaagggggattttcgttcatgggggtgatataccgagtaaaacgagagaggtactcaccgata
cgggttactgatgatgaacatgcccggttacttgggaacgttgtgagggttaaacacgtccgggtat
ggatcggcgccggaccagagaaaaactcaactcagggtcaatgccagcgtctcgttaatacagatgt
aggtgttccacagggtagccagcagcagatcctgcgtagcagatccggaaacataaagtgccagggt
gcgactctccgcgtttccgagctttacgaaacacggaaacccgaagaccatcatgttgtctgtc
aggtcgcagacgttttgacgagcagctcgtctcagctctcgtcgcgtatcgggtgatctcatctgt
ctaacccagtaaggcaaccccgccagcctgcgggtctctcaacgacagcagcagcagatcatggcg
accogtggggccgcccattgccggcgataatggcctgcttctcgcgaaacgctttggtggcgggac
cgtgacgaagcgttgagcggaggcgctgcaagatgccgaatccgcgaacgcagcagccgagatcat
cgtcgcgtctccagcgaaagcgttctcgcgcaaaatgacccagagcgcgtgccggcaccgtctcct
accagttgcatgataaaggaagcagctataagtcggcgacgtagtcatgccccgcgcccccac
ggaaaggagctgactgggttgaaggctctcaaggcgtcgggtcgagatccgggtgctaatgtgag
gagctacgtatacattaatctgcgttgcgctcactgcccgctttccagtcgggaaacctgctgcg
cagctgcaattaatgaatccggcnaacgcgcgggggagggcggtttgcgtatttgggcgcagggtg
gtttttctttccacagtgagacgggacacagcgtgatggccctcaaccgcctggccctgagagaga
gttgacgaagcgggtccaacgtgggtttgccccagcaggcgcaaaatcctggttgatgggtgggttaa
cggcggggataaaactgagctgttcttcggtatcgtcgtatcccactaccgagatccgcgaacca
acgcgcagcccgagctcgggttaatggcgccgcatggcggccagcgccatctgactgtggcaacca
gcatcgcagtgaggaaacgatacctcatcagcatcttgcatgggttgggtgaaacccggacatggc
actccagtcgcttcccggttcogctatcggctgaaatttgattgcgagtgagatattatgccag
ccagccagacgcagacgcgcgcgagacagaacttaatggggccgcgttaacagcgcgatttgcgtgt
gaaccaatggcagacagatgctccagcccgactcgcgtacogtcttcatgggagaaaaataactct
gttgatgggtgtcgtggtcagagacatacaagaaataacgcggcggaacatagtgcaggcagcttcc
acagcaatggcatcctgggtcatccagcggaatagttaatgatcagcccaactgacgcgttgcgga
gaagattgtgcacgcgcgctttacaggctctgcagccgcgtctcgttctaccatcgacacaccacc
gctggcaccacgttgatcggcgcgagatttaactcgcgcgagacaatttgcgacggcgcgtagcagg
gcaagactggagggtggcaacgcgcaatcagcaacgactgtttgcccgcagctgtgtgtgccacgc
ggttgggaatgtaattcagctcgcgcatcgcgcgttccacttttcccgcgcttttgcgaaaaac
gtggcgtggcctgggttccaccagcgggaaacgggtctgataagagacacccgcataactctgcgaca
tcgtataacgcttactggtttccacttccaccacccgtaattgactcttcccggcgctcatctg
ccatacccgcaaaaggttttgcgccattcgatgggtgcggggtatcgacgcgtctcccttatgcg
actcctcgattaggaagcagcccgtagtaggttgaaggcgttgagcagccgcgcgcgaaggaa
tgggtgatgcaggagatggcgccacacacagctccccgcgcacggggcctgcacacatacccaacg
ctgaaaaaagcgtctatgagcccggaagtggcgagaccgagatcttcccactcggtagtgcggcga
tataaggcgacgaacccgcacacgtcgtggcgccggtgatcggcgcaacgagcgtccggcgtagag
gatcgcagatctcgatcccgcaaaatataacgactcactatagggaattgtggagcggataaaca
atttccctctagaaataattttgtttaactttaaggaagagatataccatggaaagctcgtcgtt
ccgcaaacatcagccaaacgttgggaatttgaattcctcgaactccctgggaagcagcactgga
agtggaagagctggaggagaaagcgcaacaaactggaggaaagagtctcgtcgtgatgatacactgt
gtgacacccagcgcgtcctcgtcgtggagctgtagcagatgtgcagcgcctgggtctgactct
acaaatttgaaaaagacatcattaaagccctgggaaacatcgtactcgtggacgaaaaacaaa
```

【図 6 6 A】

Figure 66A

pDu50のスクレオチド配列 (SEQ ID NO:151)

```
tcgagcaccaccaccaccaccactgagatccggctgctaaacaagcccgaaaggagctgagtt
ggctgctgccaccgctgagcaataaactagcataacccttggggcctctaaacgggtcttgagg
gggtttttctgaaaggaggaaactatataccgatttggcggaatgggacgcgcctctgagcggcgc
attaagcgcgcgcgggtgtggttggttacgcgcgcgcgtgaccctacacttgcacgcgccttagcg
ccgcgtcctttcgccttcttcccttcccttctcgcgcagcttgcgcgggttccccgcgtaagctc
taaatcggggggtcccccttaggggttcgagtttagtgccttacggcacctcgacccccaaaaact
tgatagggtgatgggttcaactagtgggccactcgcctgagtagcgggttttgcgcctttagag
ttggagttccacgttctttaaactagtgagctctgttccaaactggaaacaaactcaaccctatct
cggctctattcttttggattataagggttttgcgcgttgcggctatgggttaaaaaatgagct
gatttaacaaaaatttaacgcgaattttaacaaaaatttaacgtttacaacttccaggtggcact
tttcggggaaaatgtgcgcggaaacccctattgtttattttcttaatacatccaattatgtatc
cgctcatgaatttaattcttagaaaaactcatcgagcatcaaatgaaactgcaatttatctaat
caggattatcaataccatatttttgaaaaagcgggttctgttaatgaaggagaaaaactcacgcag
cgagttccataggatggcaagatcctgggtatcgggttcgagattccgactcgtccaacatcaata
caactacttaatttccctcgtcaaaaaataagggttatcaagtgaagaaatcaccatgagtgacga
ctgaatccgggtgagaattggcaaaagtttatgactttcttccagacttgttcaacaggccagcc
attacgctcgtcatcaaaactcactcgcatcaaccaaccggttatcttcgtgattgcgcctga
gcgagacgaataacgcgagctcgtgttaaaaaggcaattacaacaggaaatcgatggcgcaaccggc
gcagggaacactgccacgcgcatcaacaattttcaactgaatcaggatattcttctcaataccctg
gaatcgttttttcccggggatcgcagtggtgagtaaacatgcacatcatcagagtagcagataaaa
ctgtgatgttcgggaaggagcataaattccgtcagcagcttagtctgacacatctcatctgtaa
catcattggaacgcgtaccttgcgatgtttcagaacaaactctggcgcatcgggcttcccat
caatcgatagatttgcgacctgattgccgcacattatcgcgagcccatttatacccatataaa
tcagcatcagatttggaaatttaactcgcgcgcttagagcaagcttcccgttgaatatggctca
taacaccccttgattactgtttatgtgaagcagacagttttattgttcatgacaaaaatccctt
aacgtgagtttctggttccactgagcgtcagaccocgtagaaaaagatcaaaaggtatcttctgaga
tcccttttttctgcgcgtaactcgtcgtctgcaaaaacaaaaaaccccgctaccagcgggtgggt
tggttgcgggatcaagagctaccaaactcttttccgaaggttaactggctcagcagagcgcaga
tcaaaaaactgtgctctctagtgtagcgttagtgagccaccactcaagaactctgtagcacc
gctcacatcctcgtctcgttaactcgttaccagtgagcgtcgtgcagtgaggatgaagtgtgtgt
cttaccgggttgagctcaagacgataagttcacgggatggcgagcgtcgggtcagccgcggggg
gtctcgtgcaacagcccgagcttggagcgaacgacactacacggaactgagatcactacagcgtga
gctatgagaaagcggccacgcttcccgaagggaagaaaggcagcaggtatccggtgaactggcag
ctgcggaacaggaagcgcagcagaggagcttccaggggggaaacgcgctggtatcttatagtcctg
tcgggtttcgcacactctgaactgagcgtcgatttttctgtagtgcgtcgcagggggcgagcct
atggaaaaacgcgcaacacgcgcgctttttacgggttcccgcccttttgcggccttttgcgcact
atgttcttctcgtcgttatccctgattctgtggataacccgtatcaccgcttttggatggagctg
ataccgctcgcgcgcagcgaacacgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgc
cgtcagtcgggtattttctccttagcagatcgtgcgcgtatttcaaccgcgattatattggtgcactc
tcagtaacatctgctcgtgatgcgcgcatagttgaagcagtatcaactccgctatcgcgtacgtgac
tgggtcatggctgcgccccgcaccccgcaaccccgctgagcgcgcctcgcgggcttgtctgc
tcccggcatcccgcttacagacaagctgtgacacgtctccgggagcagctgctgcagaggttttc
accgtcatcaccgaaacgcgcgcgagggcagctgcggtaagctcatcagcgtgggtcgtggaagcat
```

【図 6 6 C】

Figure 66C

pDu50のスクレオチド配列

```
gaacaaatctgacctgcacgaacccgctcgtcttctccgtctgctgcgctcagcagcgggttcgag
gtttctcaggatgtttttgagcgttcaaggatataaagaagggttttcagcgcgtgaactgaaag
gtgaagctccaaggcctcgtgagcctgtatgaagcgtcttaactgggtttcgagggtagaaccct
ctgggagggagggcgctaccttttccatcacccacactgaagaaacaacctgaaaggaagcattaat
accaagggttcagaaacaagtgaagccacgccttggaaactgccatataccagcgtctgcacogct
tggaggcagcttggttccctggatataacgaaacccgaagaaacgcgactcaccagctgctgctgga
gctggcgaaagcctggatttaaacatggtacagacccctgcaacagaaagagctgcaagatctgctc
cgctggtggacgcagatggggctgggtagcaaacctggatttctgacgcagcgcgctgatggaag
ttatttctgggcactgggtatggcgccagacccgcagtttggtgaattgcgcgaacgctgttac
taaaattgttggtctggtgacgactcatcgatgagcgtgatgacggtttatggcactctggagaa
ctgcgaactgttcaacgatcgtgtagagcgtggagcgttaacgctattcaacacccctgcgggact
atatgaaactgtgttctcgtgcactgtacaacacogtttaacgacagcgtcctatcttatctgaa
agagaaaggtcataaacaacgtgctcctatctgcaaaaaagcgtggcgtgaaactgtgcaaaagcct
ctgcaaggagcgaaatgggtccaaacaaacaaatatacccgcgcttctccaaagtctggaaacgc
ccagcgttctcctccggttgtagcgtcgtggcgccgcttactctttccgtatccgcagcagca
ggaaagacatctccgacacgcgcgctgcgttccctgcagcagactccatgggtctgggtcgttctagc
tgctgtatctccgctctgcaacgatctggccacactctggcgcgagctggaacgctggcgaga
ctaccaattctatcattagctacatgcacgaaacagtaggtaccagcgaggaaacagcccgcgga
agaactgcgtaaaactgatacgcgcgcgaatggaaaagatagatcgtgaacgcgttagcagctcc
accctgctgctcaaaagcgtcatggaaaacgcaggttaacatggcagcgtgttctccactgcacct
accagatggcgatggctcgtgggtcgccagacatcgcgactgaaaacgcgatacaactcgtcgtc
gattgaccccttcccgattaaacacgctgtagtctgctaaactgcaggagatcgaaattcgagctc
cgtcgacaagcttgcggcgccgac
```

【図 6 7】

Figure 67

kudzu TRC (-4)のアミノ酸配列 (SEQ ID NO:152)

```
MEHNSRRSANYQPNLWNFEFLQSLLENDLKVEKLEEKATKLEEEVRCMINRVDTQPLSLLELIDD
VQRGLTYKFKEDI I KALENI VLLDENKKNKSDLHATLSFRLLRQHGFVSDQVFERFKDKBG
GFSCLEIKDVGQGLLSLYEASYLGFEGENLLEEARFTFSI THLKNLKEGINTKVABQVSHALELP
YHRLHREARWFLDKYEPKPEPHQLLLELAKLDENFMVQTLHQKELQDLRWTEMLGASKLDF
VRDLRMEVYFWALGMADPQPGFGECKRAVKTKMFLVIT I IDDVYDVYGTLDLQLFTDAVERWVDN
AINTLPDYMKLCPALALYNTVNDTSYSLKEKHNNLSYLT KSWRELCKAFLQEAQKSNNKI I PA
FSKYLENBSVSSGVALLAPSYFSVCQQQEDISDHALRSITDFHGLVRSSCVI FRCLNDLATSAAE
LERGETTINS I ISYMHENDGTSBEOARELRKL I DAWKKMNRNRVSDSTLLPKAFMEIAVNMA
ARVSHCTYQYQDGLGRPDYATENRIKLLLDIPFFINQLMYV
```


【図 68 A】

Figure 68A

pDu50-4 のヌクレオチド配列 (SEQ ID NO:153)

togagcaccaccaccaccaccactgagatccggctgctaaacaaagcccgaaaggaagctgagtt
ggctgctgccaccgctgagcaataaactagcataaacccttggggccctcctaaacgggtcttgagg
gggttttttgcgaagaggagaaactataccggattggcgaaatgggacgcgcctctgagcggcgc
attaagcgcggcggtgtggtggttacgcgcagcgtgacgcgtacacttgcacgcgccttagcgc
ccgcctcctttcgttttctccctcccttcttgcgcacgttgcgcgcgtttcccgctcaagct
taaatcgggggctcccttttagggttccgattttagtcttaccgcacctcgaccccaaaaaact
tgattaggggtgagtttccagctagtgggccatcgccctgatagacgggttttgcgcctttgacg
ttggagttccacgtttcttaagtggactctgttccaaactggaacaacactcaacctatct
cggtctattcttttgattataaagggttttgcgcatttgcgcctattggttataaaatgagct
gatttaacaaaaatttaacgcgaattttaacaaaaatataacgtttacaatttcaggtggcact
tttcggggaaatgtgcgggaaacccctattgttttttttctaaatcacattcaaatatgtatc
cgctcatgaatataattcttagaaaaactcatcgagcatcaaatgaaactgcaatttattcatat
caggattatcaataccatattttgaaaaagccgtttctgtaatgaaggagaaaaactcaccgag
gcagttccataggatggcaagatctcggtatcggtctgcgatttccgactgttccaaacatcaata
caacctatttaatttccctcgtcaaaaataaggattcatcaagtgaagaatcaacctgagtgacga
ctgaattccgggtgagaatggcaaaagttttatgattttttccagactgttcaacaggccagcc
attacgctcgtcatcaaaaactcctcgcatcaacaaacccgttattcattcgtgattgcccgtga
gcgagacgaataacgcgcatcgctgttaaaaggacaattacaacagggaatcgaaatgcaacccgc
gcaggaaacactgcacgcgcatcaacaattttcactgaaatcaggatattcttcaatcactg
gaattcgtgtttttccggggatcgcatggtgagtaacatgcatcatcaggagtagcgataaaaa
ctgttgatggtcggaagaggcataaaattccgtcagccagtttagctgacatctcatctgtaa
catcatggcaacgctacacttgcgaatttaccgcgcctatagagcaagcgttcccatatcccat
caatcgatagattgctgcacgtgattgcgcgcatattcgcgagcccatttataccatataaa
tcagcatccatggttggaattttaatcgcgccctagagcaagcgtttcccggtgaattatgggtca
taacacccctctgtattactgtttatgtgaagcagacagtttattgttcatgacaaaactccct
aacgtgagttttcgttccactgagcgtcagaccccgtagaaaaagatcaaggatctctttaga
tcccttttttctgcggttaactctgctgcttgaacaaacaaaaacacccgctaccagcgtggtt
tgttgcgcgcatcaagagctaccaactcttttccgaaggttaactggttccagcagcgcaga
taccaaaactgctctctagtgtagcgttagttaggcacacactcaagaactctgtagcacc
gctacataactcgtctgacttaactctgttaccagtggtgctgcacgtgagcgaataagtctgt
cttaccgggttggaactcaagcagtagattaccggataaaggcgcagcgttccgggtgaacggggg
gttcgtgacacagcccgacttggagcgaacgactacacgaactgagatcactacagcgtga
gaactcgtggagggcgccacttcccgaaagggaagggcgacaggttatccggttaagcgggacg
ctcggaacacgagagcgcacagggaggttccagggggaaacgcctggtattcttatagtcctg
tcgggtttgcgcacactctgacttgagcgtgatttttggatgctcgtcagggggcgagcact
atggaaaaacgcgaacgcggcgtttttacggttccctggccttttgcgtgcttttgcctac
atgttcttccctgcttatccctgattctctgggalaacgctattacgccttttgagtgagctg
ataccgctcgcgcagcgcgaacgacgcagcgcagcagtcagtgagcaggaagcgcgaagagc
ctgtagtcgggtattttctccttaccgactctgtgcggtatttcaacccgcatatatggtgacat
ctagtaacaactctgctctgtagcgcgcatgatttagccagtatatacactcgcctatcgtcagtgac
tgggtcatggtcgcgcgcgcgcacccgcacacccgctgacgcgcctgacgggctctgtctgc
tcccgcatcgcgttacagacaagctgtgacgccttccgggagctgcatgtctagaggttttc
accgtcatcacgaaacgcgcgagggcagctcgggttaaagctcatcagcgtggtctggaagcgt

【図 68 B】

Figure 68B

pDu50-4 のヌクレオチド配列

tcacagatgtctgctgttcatccgcgtccagctcgttgagtttctccagaagcgttaatgtct
ggcttctgataaagcgggccaatgttaaggcggttttttccgtgttggtcactgatgcctccgt
gtaagggggatttctgttcatgggggttaatgataccgatgaacgagagagaggtgctcacgata
cgggttactgatgatgaacatgcccgttactggaaactgtgaggggttaaaccaactggcggtat
ggatgcggcgaggacagagaaaaactcactcagggtcaatgcagcgcctctggttaatacagatgt
aggtgttccacaggttagccagcagcatcctgcgatgcagatccggaacataatggtgcagggc
gctgacttccgcgtttccagactttacgaaacacggaacacgaagacattcatgttgttgcct
aggtcgcagacttttgcagacagcagtcctcaggttgcgtcgcgtatcgggtgatttctgtg
ctaaccagtaaggcaaccccccagcctagccgggtcctcaacgacaggagacagatcatgcgc
accgtggggcgccatgcgcggcgataatggcttgccttccgcgaaacgtttggtggcgggac
cagtgacgaagggttgagcagggcggtgcaagatccgaatcccgcaagcgacaggccgatcat
cgtcgcgctccagcgaagcgggtcctgcgcgaaatgacccagagcgtgcggccacacctgtcct
acgattgcatgataaagaagacagtcataagtgcggcgagcatagtcgtatcggccgcgcaccc
ggaaggagctgactgggttgaaggctctcaaggcactcggtcgagatccgggtgctcattgagt
gagctcaacttaactaatgtcgttgcgtcactcgcctcctccagtcgggaaacctgtcgtgc
cagctgcatataatgaatcggcgaacgcgcggggagagcggtttgctattgggcgcagggtg
gttttttcttttccagcagtagacagggcgaacgctgattgccttcccgccctggccctgagaga
gttgcagcaagcgttccagcgtggtttgcccagcagcgaaactcctgttgatgggtttaa
cggcggtataaactgagctgcttccgtatcgtcgtatccactacgcagatataccgcaaca
acgcgcagcccgactcggtaattggcgcgcatgcgcgcacgcgcactgcatcgttggaaccca
gactcagcagtggaacagatgaccttaactcagcatttgcaggttgggttgaacacgggacatggc
actccagtcgccttccgcttccgctatcggctgaatttgattgcgagtgagatatttatgcag
ccagccagacgcagacgcgcgcagacaaacttaaggcccgctcaacgcgcgatttgcgtggt
gacctcagtcgagaccagatgctccacgcccagtcgcgtaccgcttctcatgggagaaaaataact
gttgattgggtgctggtcagagacatcaagaaataacgcgggaacatttagtcaggcagctcc
acgacaaatggcatcctggttccacgaggatagttatgatcagccactgacgcttgcgga
gaagattgtgcacgcgcgctttacaggttcgcagcgcgctcgttctacacatgcacacccac
cgtggcaccagcttgatcggcgcgagatttaactcgcgcgacaaatttgcgcagcgcgctgcagg
gcagcagtgaggtggcgaacgcgaatcagcaaacgactgtttgcccggcagttgtgtgcacgc
ggttgggaattgtaattcagctcgcgcactcgcgccttccacttttcccggttttgcgagaac
ctggtcggcgtggttccacacgcgggaaacggtctgataagagacacgcgcataactcgcgaca
ctgataaacgttaactggtttacacttcaacacccctgaattgaactccttccggcgctatcatg
cctacgcgcgaaaggttttgcgcatttgatggttgcgggtatcgcgcgcttcccttatgcg
actcctcgttaggaagcagccagtagtaggttgagcgcttgagcagcgcgcgcgcgaaggaa
tggtgcatgcagaggatggcgcgaacagctccccgcgcgcgcgcgcgcgcacacccacgc
ccgaaacacagcgtcatgagccgcgaagtgggcgccgacttccactcgggtgagtgctgcgga
tataggcgccagcaacgcacgttgggcggtgagtcgcggcgacgagcgtcggcgtagag
gatcgagatctgactcccgcaaatataacgactcacttatgggaattgtgagcggataaaca
attccctctagaaataattttgtttaactttaagaaggagataaccatggagcataattccg
ctcgttccgcaactatcagcgaacccgtggaatttogaattccctgcaacccctgggaacga
cctgaaggtggaagcctggaggagaaagcgaacacacacacacacacacacacacacacacac
aacgctgtgagacacccagcgcgttccctgctggagctgagcagatgtgcagcgcctgggtc
tgactacaaatttgaagaagacatcattaaagccctggaaacacatcgtactgctggagcaaaa

【図 68 C】

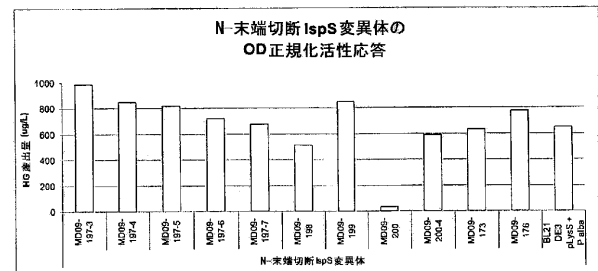
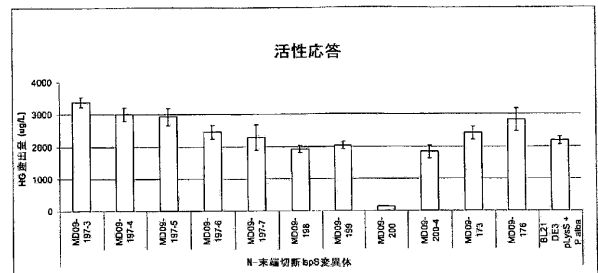
Figure 68C

pDu50-4 のヌクレオチド配列

caaaaaaacaatactgacctgcacgcaacccgctctgtcttccgtctgctgctcagcagcgt
ttcagaggtttctcaggatgtttttgagcgtttoaaggataaagaaggtggttttgcgcggtgaac
tgaaggtgacgtccaagccctgctgagcgtctatgaagcgtcttacctgggtttcagaggtga
gaactcgtggagaggcgctgacttccatcaccacccctggaagaacaaactgaaagaaggc
attaaacacaggttgcagaaacagtgagccacccctgggaactgccatataccacgctctgc
accgctcggagggcagcttggttccctggataaatacgaacccaagaacccgcatcacagcgtc
gctggagctggcgaagctggatttaacatggtacagacccctgcaccagaagaagctgcaagat
ctgtccgctggtggacgcagatgggctggttagcaaacctggattttgtacgcgacccgctga
tggaggtttatttctgggcaactgggtatggcgccagaccccgagtttgggtgaatgtcgcaaaagc
tgttactaaaatgttggctctggtgacgatacgtgacgctgtatgagctttatggcactcgt
gacgaactgcaactgttaccgactgtgtgagcgcgtgggagcttaacgctatttaacacccctgc
cggactatataaactctggtttcctggcactgttacaacacccgttaacgacacgtcctattctat
ctcgaagagagaaggtcattacaacacccctcctatctgacgaagaagctggcgtgaaactgcaaa
gcctttctcgaagaggcgaaatggttccaaacacaaatatacccggttttctccaagtacctgg
aaaaacccagcgtttctcctcctcgggtgagcgtcgtggcgccgtcttactttctgtatgcga
gcagcaggaagacatctccgaccacgcgctgcttccctgacgcacttccatggtctggtgctg
tctagctgcttatttccgcctgtgcacgacttggccacccctcgtcgggcgagctggaaacgtg
gcgagactaccaattctatcattagctacatgcacgaaaaacgaggtaccagcgaggaacaggc
cccggaagaaactgcgttaactgatgcagcgcgaatggaaaaagatgaactcgtgaacgcgttagc
gactccacccctgctcctaaagcgttcatggaaatcgagtttaacatggcagctgttccact
gcacttaccagatggcgatggtctgggtgcgcagactacgcgactgaaacccgcatcaact
gctgctgattgaccccttcccgattaaacagctgagtgatgtactaactcagggatccgaattc
gagctcctgcacaagcttcggcgccgac

【図 69】

Figure 69



【図 70】

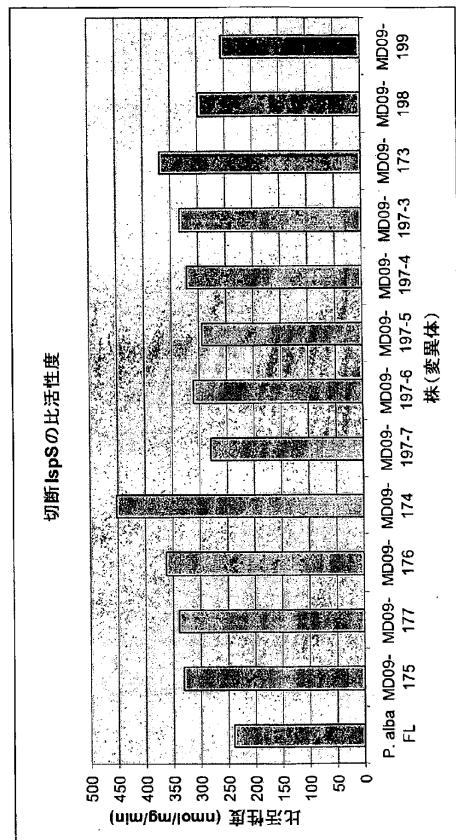


Figure 70

【図 72 A】

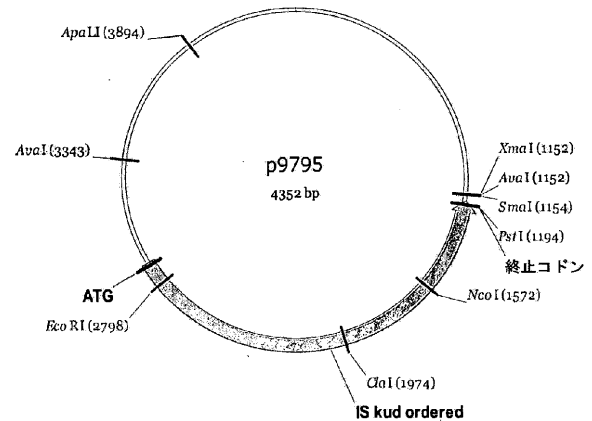
Figure 72A

p9795のヌクレオチド配列 (SEQ ID NO:154)

tagaaaaactcatcgagcatcaaatgaaactgcaattttatcatatcaggattatcaat
accatatttttgaagagccgtttctgtaaatgaaggagaaactcaccgagcgagttcc
ataggatggcgaagatccctgggtatcggtctcggtatccgactcggtccaaacatcaatacaa
cctattaatttccctcgtcaaaaataagggttatcaagtgaagaaatcaccatgagtgac
gactgaatccggtgagaatggcaaaagtttatgcatcttctccagacttggtcaacag
gccagccattacgctcgtctcaataaatcactcgcatcaacaaacccgttatctattcgt
gattgcccgtgagcgagcgaaatcagcgatcggtttaaaggacaaattacaacacagg
aatcgagtgcaacccggcgaggaacactgccagcgcatcaacaatttttccactgaat
caggatattcttcaatccctggaacgctgttttccggggatcgagtggtgagtaac
catgcatcatcaggagatcaggataaaaatgcttgatggcggaagtggcataaaatccgt
cagccagtttagtctgaaccatctcatctgaacatcattggcaacgctacctttgcat
gtttcagaacaactctggcgcatcggtctcccatcaaacgcatagattgtcgacact
gattgcccagcatctcgcgagcccatttataccatataaaatcagcatccatggtgga
atttaacgcggcctcgagctttcccggtggaataggtctcatattctcccttttcaat
attatgaagcatttatcagggttattgtctcatgagcgagatacatatttgaatgatt
tagaaaaataaacaatagggttcagtggttacaacaaatcaacaattctgaacattat
cgcgagcccatttatccctgaatattggtctacaacaccccttggttgctggcgagcag
tagcgcggtggtcccaactgaccctgacccgaactcagaagtgaacgcggtagcgcgga
tgggtatggtggggactccccatcgagagtaggggaactgcagcgcatcaaataaaacga
aaggctcagtcgaagactgggctttcgccgggctaattagggggtgtcgccctttc
gattgacgctcagtttagacatcatcagctggttaactcggaagggtcaatcagcag
cagttttagtcgggttttcagtcggttagtcggcgacccagacatcgccatactggt
agggtcagtggaacacagtgccatgttaactgcgatttccatgaacgctttaggcagc
agggtggagtcgctaacggttccagatcatcttttccattcggtcgatcagttt
acgcagttcttcggggcctgttctcgctgggtaccatcgtttctgcatgtagctaa
tgatagaattggtagctctcgccagcttccagctccgcccagaggtggccagatcggtt
cacagcggaagataaacgcagctagaacgcacccagacatggaagtccgtcagggaacg
cagcggtggtcgagagatgctctcctgctggtgacacaggaagtaagacggcgcca
gcagcgctacacggaggaggaacgctggcgtttccaggtacttggaagaaagccggg
ataattttgtgtgggacctttcgctcttgcagaaaggctttgcagattcaacgcca
gcttttctgtagataggacaggttggtatgaactttctcttcagaataagaataggagc
gtgcttaacggtgtgtacagtgccaggaacacagtttcatatagtcgggacgggtg
ttaatagcgttaacgtcccagcgctctacagcatcggtgaacagttgcagttcgtccag
agtgccataaacgctataacagctcatcgatgatcgtcaccagacaaacatttttagtaa
cagctttgcagacttaccacaaactcggggtctggcgccataccagtgccagaaataa
acttccatcaggcggtcgctgacaaaatccagttttagtagccaggccatctcggtcca
ccagcggaacagatcttcagcgtcttctcggtgacgggtctgtacacgttcaacacga
gcttcgacagctccagcagcagctggtgacgggtctcttcggttcgtatttccagga
aacacagctgcctccagacggtgcagacgctggtgatagggcagttccagggcggtggt
cactgttctgcaaccttggtatattgctctcttcaggtgttcttcagggtgggtga
tggaagaggtacgcgctctcccgaggttctccactcgaaacccaggttaagacgct
tcatacaggtcagcaggccttggaagtcacctttcagttcaccgctgaaacacacttc
tttatcttgaacgctcaaaaacatctcgagaacactcgaaacgctgctgacgcagca

【図 71】

Figure 71



【図 72 B】

Figure 72B

p9795のヌクレオチド配列

gacggaaagacagagcggttcggtgcaggtcagatttgtctcttttctgttccgagc
agtcagatgttttccagggctttaatgatgtcttttcaaatgttaggtcagaccag
gcgtgcacatcgtcgatcagctccagcagggaacagcggtgggtgtctacacggttga
tcatgcagcgaactcttctccaggttgggtcgtttctccctccagcttttccacttcc
aggctgttctccagggattgcaggaattcgaaattccacaggtttgggtgagtttgc
ggaaacgagcggaattatgctcggttaactcgagtaaatgagaagaggtcgacacatgt
tcagcgacaaggcgccgacacaaaatttattcctaagtcataataaactgataacatct
tatagtttggatattattttgtattatcgttgacatgtataatttgatataaaaact
gattttccctttattattttcgagatttattttcttaattctcttcaaaaactagaaa
tattgtatatacaaaaaatacataaataatagatgaatagtttaattataggtgtctac
aatcgaaaaagcaacgtatcttatttaaagtcggttgccttttctcattataaggtt
aaataaattctcatatatacaagcaaaagtgcagggcgcccttaaatattcgacaaatgct
cttctccctaaactccccataaaaaaaccccggaagcggtttttaaagttatttgcg
gattaacgattactcgttatcagaacccgcccagggggcccgagcttaagactggcgct
gttttacaacacagaaagagttttagaagacgcaaaaggccatccgtcagggcgcttc
tgcttagtttgatgctggcaggttccctactctcgccttccgcttctcgtcactgac
tcgctcgctcggtcgttgggtcggtcgagcggtatcagctcactcaaaaggcggtaat
acggttatccacagaaatcagggaataaacgcaggaagaaacatgtgagcaaaaggccagc
aaaaggccaggaacgttaaaaaggccggttgcgtggcggttttccataggctccgccc
cctgacgagcatcaaaaaatcgagcgtcaagtcagaggtggcgaaacccgacaggact
ataaagataccaggcgtttccctcctggaagctccctcgctcgctctcgtttccgaccc
tgccgcttacgggaatccctgctccgcttctccctcctcggaagcgtggcgcttctcat
agctcagcgttaggtatctcagttcgggttaggtcgttcgctcgaagctgggctggt
gcacgaacccccggttcagcccgacgctgcgccttatccggttaactatcgtcttagt
ccaacccggttaagacagacttatcgccactggcgagccactggtaacaggattagc
agagcgaggtatgtaggcggtgctacagagttcttgaaagtggtgggtcaactacggcta
cactagaagaacagatttgggtatctcgctctcgtgagccagtttacctcggaaaaa
gagttggttagctcttgatccggcaaaacaaacacagctggtagcggtggttttttgtt
tcgaagcagcagattacgcgcagaaaaaaggatctcaagaagatcctttgatcttctc
tacggggtctcagcgtcagtggaacgcgcgcggttaactcagcttaagggtatttgggt
catgagcttgccgctccgctcaagtcagcgtaatgctcgtcgtt

【图 7 6 A】

Figure 76A

pMAL-C4X のヌクレオチド配列 (SEQ ID NO:156)

ccgacacacatcgaaatgggtgcaaaacctcttcggcgatgcatgatagccgccggaagag
cgtcaaatcagggtgggtaatgtgaacacgaatgaacttatacgatgtgcgcagatgatgc
cggtctctctcttcagacgcgtctcccgcggtgttggaacaggccgacgcacgtctctgcga
aaacgcggcgaaaaaaggtggaagcggcgatgcggcgagctgaactataacttcccaacgcgtg
gcacaacaactgcggcgcccaaacagctgcttctgatttggcgttgcaccctcagctctggc
cctgcagccgcgtctcgaaattctctgcggcgcttaaatcttcgcgcgcgatcaactgggtg
ccagcgttgggtgtctcaggtgtagaacgaagccgcgtcgaaagcgttgaagcgcgcgtg
cacaactctctcgcgcgaacgcgtcagtggttgctgatataactatccgcgttgatgcc
ggatgccattctgttggaagctgcctgacctaatgtctccggcgttattcttgatgtt
ctgacacgcacacacatcaacagttatttttctccattgaagacggtagcgcagctggc
tgggagcatctggctgcatttgggtcacacgcacaaatccgcgtgttagcgccgaattaa
ttctgtctccggcgctctgcgtctgcgtgtgcgtgataataatctcaactcgcaatcaaa
tccagccgatagcggaaacgggaagcgcgactgaagtgcattctccggttttcaacaacac
atgcacaattgctgaattgagggcattcttccactgcgactgcgtgttgcaacagatcagat
cggctggggcggaatgcgcgcattcaacgagtcagcgtgcgtgtcggcttgggtcggtattct
ggctagtgggaatcacgacgatccgaagacagctcattgtatataccgcgcttaaaccc
atcaaacaggatttctgcgctctggggcacaacacagcgttggaacgcgttctgtcgaactct
tcagggcagggcgggtgaagggaacatcagctgttcgcgctctcaactgtgaaagaaaaa
ccacctctggcgcccaatcagcaaacgtctctccgcgcgcttggccgattcattaatg
cagctggcgacagcaggtttcccgactggaaagcgggcagtgagcgcacatcaactaatg
taagttagctcatcatctaggcacaactctcatgtttgacagctataatcggaattgac
gggtgcacaaatgtctctggcgctcaggcagcatcgggaagcttgggtatggcttgcaggt
tcgtaaatctgcattcatattctgtctgcctcaaggcgcactccgctctgtaataattgtt
tttggcgcgcgatataacgggtctgtgcgaataattctgaataagctgttgacaattaa
tcatcggtcgataatgtgtggaattgcagcggatacaaaattccaacgaagaaacag
ccagctgctttaggtgttcttcagcgacattccacaacgaaggacatgatcatgaaaa
tcgaagaagttaaactggttaattcgattaaacggcgataaaggctataacggtctcgct
gaagtcggtagaagaaattcgagaagaaactccggaattaaagtcacgcttgagcatccga
taaaactggaagagaagaaattccacaggttgcggcaacctggcgctggccctgacattatg
cttggcgcaacagcgcgtcttggttgctacgtcattctgcgctcttggtcgaattcacc
ccggacaaagcgtctcaggacaaagctgtatcgttttaacctgggattgcgctatgtacaa
cgcgaagctgatgtcttaccgactgtctctgtgaagcgttctcgtctgatttatacaaaag
attctgctccgcaacccgcgcaaaactcgggaagctctccggcgcgtggataaagaactg
aaagcgaagaaattgaagcgcgtctgattgtcaactcgaagaacgcgtatacaactggcc
gcgtattgtctcgtcagggggttattgcgtctcaagtatgaaacgcggaattagacattata
aagacgtgggctggataaaacyctgtgcgcgaaagcgggttgacctctctgtgtgacctg
attaaaaaacaacacgatgaatcgacacacgctattatccactcgcgaagacctgctttaa
taaaagcgaacacagcgtgacctcaacgcgcgcctgggcatgggtcacaactcgacacaca
gcaagtggaattatgggttgtaacggtatcgccgacctcaagggtcaacctccaacacg
tctggttgcgctgtgagcgcaggttatcaagccgcgcagtcgcaacaaagagctgcgcaa
agagtctctcgaaactatctgttgcactgtaggattcggaaagcttaataaagaaca
aacgcgtgggtgcgtagcgtcgaagcttatcaggaagaagattggtgaagactccgggt
attctgcgcacatttgaaaacgcgcaagaaggtggaattatgcgcaacattccgcgaatt

【图 7 6 B】

Figure 76B

pMAL-C4Xのヌクレオチド配列

gtcgcccttcttggtatgcgcgtgcgtactgcgggtgatcaacgcgcgcacgcggtcgtcaga
ctctgcgtgaagccctgaagaagcgcgcagactaatctgcgctcgaaacacaaacaacta
aacataaacacaacctcgggatcgagggaaggatttcagaattcgcgtatcctctagagt
cgactcgcaggcaagctctggcactggccgcgtcgtttcaacaagctcgtgactcgggaanaa
ctcgggtttaccacaacttaactcgccttcgcagcacctcccctctgcgcagtcgctgaat
agcgaaagccgcgcacgcctgcgcctcccacacagttcgcgcagcctgtaatggcggaatg
cgagcttggtctttttggcgcgatgagataagaattttcagcctgcgtacagacttaaacag
aacgcagaagcgggtctgtataaaaacagaatttgcctcgcgcagctagcgcggtggtcccc
cctgaccocattgccaaactcagaagctgaaacgcctgagcgcgcgctggtagtgggggt
tcccactcgagagtaggggaactgcgcggcacaataaaaacgaaggcctcagtcgaaag
gactgggccccttgcgttttatctgtgtgtgttggtgcgtgaaacgctcctctgtagtagcaaa
tcgcgcggcagtcgggatttgaaacttgcgcaagcaacgcgcgcggaggtgtgcggcggaacg
ctgcgcgcataaaactcgcgcagctcaaaataagcagaagcccatcctgacgggtggccct
ttgcgctttctcaaaactcttttggctttattttctaaactacatacaattatgtatgcg
ctatcgcagcaataaacctctgaataatgctcaataatatgaaaagaagagagatagat
ttatacaacttcggtgtgcgcctttatccccctttttggcgcatttgcctctcgttt
ttgctcaccgcagaacactggtgaaagttaaaggatgctgaagatcagttgggtgcgacga
gtgggtttacatcgaaactggatctcaacagcggctaaagctcctgagagtcttcgcocga
agacgctctccaaatgatgagcaactttaagttctgctatctggcgcggtattatccc
ggtgtgcgcgcggggcaagcagaactcggctgcgcgcatacaactatctcagaattgactgt
gtgtagactccacgtcacagaaaagactctacggatggatgacagtgaagaaatg
gtgcagctctgcatataccatcagctgatacaactcgcgcgcgaacttactctgacaacga
tcgggagcgcgaaggatgcataacgcgtttttgcacaacgtgggggatactgatactgcg
ctatgctttgggaacgcgcgctgtaataagcaactacccaagaagcagcgtgcgaacac
gtgctcgttagcactggcacaacgcttgcgcacaactataactggcagacttacttact
tagcttcccggcagaacataataagactggatgagcgataaagtgcgagaccactt
ctgcgctcggcccttcggcgtgcgtggtttatgctggaatactggacgcgcgtgagcg
tgggtctcgcggttatcatgcagcactggggcgagatggtgaagccctccgctatcgtagt
ttatctacacgacgggggactcgggaacactatggtgaaacgaataagacagatcgtgagt
aatggtcgtcactgataagcatgtgtaactgcgttcagacacgaatttactatataact
ttagattgatttaccgcggtgataactcagaagaacccccaaaacgaggaagattgtata
agcaaatatttaaatgtgaaactgttaattttgttgaattcgcgtgtaaattttgtt
aaatcagctcatcttttaaccataatggcgcgaataatcggcgaataactcttataaaaacaaa
gaatagcagcagataagggttgagttgttgcagtttgggaacaagatcgaactataaa
gaacgctggaactccaacgtcaaaaggcgcaaaaacgcgtctatcagggcgctggcccacac
gtgaacctaccacaatacgaatttttgggtcgaggtgcgctgaagacataactcgg
aaccttaaaaggagcccccgatttagagcttgacgggggaagcgcgcgaactggcgag
aaaggaagggaagaaacggaaggaaggcgggccttagggcctcggaagtgtaggcgtca
cgctgcgctgataacacacacccgcgcgcttaatgcgcgctcagaaggcgctaaaag
gacttaggtgaagatccttttgataactatgaccaaaaactccttaactgcgagtttt
cgtctcactagcagctcagacccctgagaaaagataaaggatccttcttgagatccttt
ttctctgcggtatctctgctgttgcaacataacacacacccagctcagacgctggtttgt
tttccgcatcaaaagctacaaactctttttccaaaggtatactgcttcagcagacgct

【图 7-6 C】

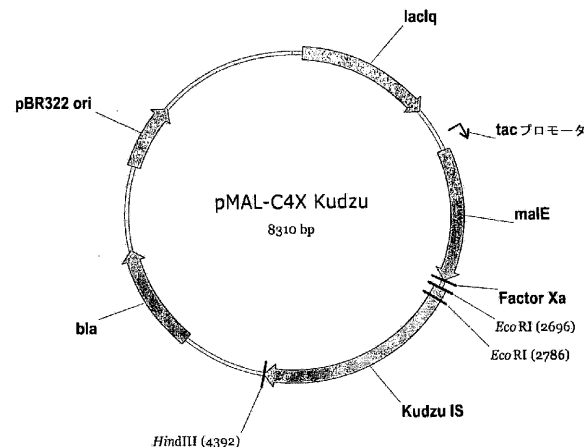
Figure 76C

pMAL-C4Xのヌクレオチド配列

agataccaataactccttctagttagccgtgtagtaggcaccacttcagaactct
gtagcacgcgcctacatacctgcctctgaactctgttatacagtggtgctgcgcagtgc
cgataaagtcgtcttaccgggttggaactaaagacagtagtaccggataaaggcagcgc
ggtcgaggtcgaaacgggggttcgtgcacacgcacagcttggaagcagcaactacacc
ctgtagtgagatactcagagctgtagatagagaagcgccagcttcgccgaagggagaaa
ggcgacagagctatccgttaagcgcgcgttcggaacaggagagcgcagggagagcttc
tcagggggaaacgtctggtatcttataagcctgtcgggtttcgcaactctgaactgag
ctgcgatttttgtgatgctcgtcagggggggcagactctgcgaataacgcgcgaacgc
ggccttttaaagctctccggcttttgcgtgccttttgtcacaattctttctcggtgc
tatccctgattctgttgatacagcagctatccgccttttgatgtagctatccgcctgc
cgcgcgaagcaacgcagcgcgcagcagtagcagtagcagggaaagcgcagcgcctgact
cggttatctttctcttaccgactctgtgcggttatctcaacgcgcataataatggtgcactc
cagtaacaactctgctctgtagcgcagatttaagcagcatatacctgcgtactgcctacg
tgactgggtcattgcgtgcgcgcgcacacccgcacacccgtcagccgcctgcacgcgc
cttgtctgctccggcatcgcgttaacagacaagctgtacgcgtctccggagctcgatgt
ctgcagaggttttctacgcgtcataccgaaacgcgcgcagggcagctcggttaaaagctcat
acgctgtgctgcgcagcagcatcacagatgtctgcgtctctatccgcgtccagctcgttga
gtttctccagaagcgttaatgtctgcgtctctgtataaagcggcctctgttaagggggctt
tttctctgttggtcagtagctgcctcgtgtagaaggggtcttctgttcattgggggttaat
gataccagtaaaacagagaggatgctcagcatcacgggttactgatgatgaactatccc
ggtcttggaagcgttgtgaggggttaaaccactggcggtcttgatgtgcggcggagcagaga
aaaactcactcagggtcaatgcagcgcagctcgttaatacagatgtagggttccacagg
tagccagcagcactcctgcgtgcagatccggaactataatggtgcgggcgcgtcagctcc
gcgtttccagatcttacaagaaacagggaaacgaagacctatgctgttgtgcaggctgc
gcagacgttttgcagcagcagctcgtcactgcgtgcgtcgcgtatcgggtatctatctctg
ctaacacgttaaggcaaccccgccagcctcagccggctctcaacgacagaggcagcatcata
tcaccacgctgtgcgcagacgcacgaacctgcgcgaatt

【图 7-7】

Figure 77



【図 7 8 A】

Figure 78A

pMAL-C4X Kudzu のヌクレオチド配列 (SEQ ID NO:157)

ccgcacacccatcgaatggtgcaaaaacctttccgcggtatggcatgatagcgcgccggaagag
agtcgaattcaggggtggtgaatgtgaaacacagtaacggttatcacgatgtcgacagatgatgc
cggtgtctctttatcagacagcgtttcccggtggtggaaccagggccagccagctttctgcga
aaacgcgggaaaaaggtggaagcggcgatggcgagctgaattacattcccaaccgcggtg
gcacaacaactggcggggcaaacagtcggtgctgattggcggttgccacctccagctctggc
cctgcacgcgcgctgcgcaaatgttcgcgcgcatataatctcgcgcgcatcaactgggtg
ccagcggtggtggtgctgcatggtggaacgaagcggcgctcgaaagcctgttaaagcggcggtg
cacaattcttctcgcgcgaacgcgctcagtggtggtgattacatactccgcggtgatgacaa
ggatgccattgctgtggaagctgcctgcactaatggttcggcggttatctttctgatgtct
ctgaccacacacccatcaacagttatttttctcccatgaagacgggtacgcgactgggg
gtggagcatctggtgcgattgggtcaccagcaaatcgcgctgttagcggggcccattaag
ttctgtctcggcgctctcgctctggctggctggcacaataatctcactcgcaatcaaa
ttcagccgatagcggaacgggaaggcgactggagtgccatgtcccggttttcaacaaacc
atgcaaatgtcgaatgagggcacgtctcccaactgcgactggttgcccaacgatcagat
ggcgctggggcgaatcgccgcgcatlacgagctcggcgctgcgcgcttggtgcgcatatct
cggtagtggtgatacagcagatccgaagacagctcatgttatatccgcgcttaaccacc
atcaaacaggattttcgccctgctggggcaaacacagcgtggacgcgttgctgcaactctc
tcaggggccaggcggtggaaggccaatcagctgttgcccgctcactggtgaaaagaaaaa
ccaccctggcgcccaatcagcaaacgcgctctcccgcgcggttgccgatttcatttaagt
cagctggcagcagaggtttcccgactggaagcggcgagtgagcgcaacgcaatttaagt
taagttagctcactcattaggcacaattctcatgtttgacagcttatcatcgactgcac
ggtgcaccaatgctctcggcgctcaggcagccatcggaagcgtggttatggctgtgcagg
tcgttaattcactgcataattcgtgctcgctcgaaggcgcaactccggttctggtataatggtt
tttgcgcgcgcatcataacggctctcggcaaatattctgaaatgagctgttgacaattaa
tcactcgctcgtataaatgtgtggaattgtgagcggataacaatttcaacacaggaaacag
ccagtcggttttaggtgttttcacgagcacttcaccaacaaggaccatagcataagaaa
tcgaagaaaggttaactggttaactcggattaaaggcgataaaggctataaaggctctcgct
gaagtcggtgaagaaattcgagaagaatcccggaattaaagtccagctggagcatcggga
taaacgtggaagagaaattcccaacaggttgccgcaactggcgatggccctgacattatct
ctcgggcacacgaccgcttttgggtggctacgctcaactcggcgctttggctggaattcacc
ccgggcaaaagcgttcaggagcaagcgtgatcctggtttacactggggtgacgctacgttacaa
cggaagctgattgcttaccgctcgcgtgttgaaagcgttatcgctgattttataacaagaag
atctgctgcgcaacccgcgaacacccctgggaagagatcccgcgctggtgataaagaactg
aaagcgaaaggttaagagcgcgctgatgttcaacctgcgaagaacgctacttcactggcc
gctgatgtcgtcgaagggttatcgcttcaagtatgaaaacggcaagtcacgacattaa
aagacgtggcggtggataaacgctggcgcgcaagcgggtctgaccttctcggttgacactg
attcaaaaacaaacacatgaatgcagacacggatctccatcgcaagaactgcttttaa
taaggcgcaaacagcgtatgacatcaacggcgctgggcatggtccaaacatcgacacca
gcaaaagtgaattatgggtgaacggctactgcgacactcaagggtcaacacatccaaacgg
ctcgttgccgctgctgagcgcaggtattaaacggcgccagctccgaacaaagagctggcaca
agagtctcctcgaaaactctctcgtgactgataagaggtctggaagcgggttaataaagaca
aacccgctgggtgcccgtagcgcgtgaagtcttaacgaggaagaggttggtgaaagatccgcg
attgcgcgcatctagaaaacgcccgcaagagtgaaatcatgcccgaactcccgagat

【図 7 8 C】

Figure 78C

pMAL-C4X Kudzu のヌクレオチド配列

gaagagtagagtagtattcaacatttccggtgctgccccttatcccttttttgcggcatttt
gccttctcgttttctgcacccagaaacgctggtgaaagtaaaagatgctgaagatcag
ttgggtgcacagtaggggttaactcgaaactggatctcaacagcggtaagatcctcgagag
ttttgcgcccgaaagacgtttccaatgatgagcacttttaaagtctcgtatgtggcg
cggtattatcccggtgtgacggcggggaaggaacactcggctgcgcgcatcacattctc
cgaatgacttggttgagtagctcaccagtcacagaaaaagcatcttacggatggcatgac
agtaagagaattatgcctgagtcgctccataaccatgagtgatgaactgcggcccaacttac
ttctgacaacgatcggaggacggaaggagcttaaccgcttttttgcaacaacatgggggat
catgttaactcgccttgatcgttggaacccggagctgaatgaagccataccaaacgcagca
gcgtgacacacagtagcctgtagcaatggcaacaacggttgccgcaactattaaactggcg
aacctacttactctagcttcccgccaacaattaatagactggatggagggcggtataagtt
gcaggacacacttctgcgctcgccgcttccgctggctggtttattgctgataaactctgg
agccggtgagcgtgggtctcgcggtatcattgcaagcaactggggccagatggttaagccct
ccgctatcgtagttatctacacagcggggagtgaggcaactatggatgaacgaaataga
cagatcgctgagataggtgctcactgatttaagcatttggttaactgtcagacaaagttta
ctcatataactttagattgatttaccocggttgataatcagaaaaagcccaaaaaacag
gaagattgtataagcaaatatttaaatgttaaacggttaaatattttgttaaaattcgcg
taaaattttgttaaatcagctcatttttaaccaataggccgaattcggcaaaactccg
tatataatcaaaagaatagaccgagataggggtgagtggtgttccagtttggaacaagag
tccactatttaagaacgctggaactccaacgtcaaaaggcgcaaaaacgctctacggggc
atggcccaactacgtgaacacatcacccaaatcaagtttttggggtcgaggtgcgctaaa
gcactaaactcggaacccctaaagggaagcccccgatttagagcttgacgggggaagccggc
gaacgtggcgagaaggaagggaagaaagcgaaaggagcggcgctaggcgctggcga
gtgtagcgggtcagctgcgcgttaaccacacaccccgccgcttaatgcgcgcgtacag
ggcggtgaaaggatctaggtgaagatccttttgataatctcatgacaaaaactccct
aacgtgagtttctggtccactgagcgtcagaccocgtagaaaaagatcaaggatctct
tgagatccttttttctgcgcgtaactcgtgcttgcaaaacaaaaaacacccgctacc
agcgttggtttgttgcgggatacagagctaccaactcttttcgaaggtaactggct
tcagcagagcgagataccaaatactgctccttctagttgagcgttagttaggccaccac
ttcaagaactctgtgacacgcgctacatacctcgtctgctaatcctgttaccagtggc
tgctgccagtggtgatagtcgtgtcttaccgggttgagctcaagacgtagttaccgg
ataaggcgacgctgggtggaacgggggttcgtgcacacagccagcttgagcga
acgacctacacgaactgagatcactacagcgtgagctatgagaaagcgcacacgctcc
cgaaagggaagaaaggcggaagcaggtatccggtlaagcggcagggtcggaacagagagcgca
cgaggagactccagggggaacacgctggtatcttataagtcctgtcggttttcgcac
ctctgacttgagcgtcgatttttgtagtgcctgcaggggggcggaagcctatgaaaaa
cgccagcaacgcggcctttttaggttctcggtcttgcgcttttgcgcttttgcacatgt
tctttcctgcgttatccctgattctgtggataacgctattaccgcttctgagtgagct
gataccgctcgccgacgcgaacgaacgagcagcagcagtgatcagtgagcaggaagcgga
agagcgctgatgcggttatcttctccttacgcatctgtgcggtatttcaacccgcatat
atggtgcactctcagtaaatctgcttgatgcgcatagtttaagccagttacactcc
gctatcgtcagtgactgggtcatggtgcgccccgacacccgcgaacacccgctgag
cgccctgacgggcttgctgctcccgcatccgcttacagcaagctgtgacgctctcc

【図 7 8 B】

Figure 78B

pMAL-C4X Kudzu のヌクレオチド配列

gtccgctttctggtatgccgtgctgactgcggtgatcaacgcgcgcagcggtcgtcaga
ctgtcgatgaagccctgaaagacgcgcagactaatccagctcgaaacaaacaaacaa
aacaataaacaacacccctggggtcgagggaaggatttcagaattctgtgcgacctctc
tcaatttactcagattaccgagcataattcccgctggtccgcgaactatcagccaaacc
tgtggaatttcgaattcctgcaatccctggagaacgcgacctgaaagtggaaaagctggag
gagaaaagcgacaaactggagggaagaggttcgctgcattgatacaacgcgtgtagacacca
gcgcgcttccctgctggagctgatcgagctgtgcagcgctgggtctgacactacaaat
ttgaaaaagacatcattaaagccctggaaaacatcgactgctggagcgaacaaacaaag
aacaatactgacctgcacgcgaacgcgtctgcttctccgctgctgctgcgtagcagcggtt
cgaggtttctcaggatgtttttgagcggtttcaaggataaagaaggtggtttcagcggtg
aactgaaaggtgacgtccaaggcctcgtagacgtgtatgaagcgtcttaccctgggtttc
gaggttgagaacccctgctggaggaggcgctacctttccactcaccacccctgaagaacaa
cctgaaagaggcatataaccaaggttgcaaaacagtgagccacgcctggaaactgc
catacaccacgctctgcacccgtctggaggacgcttggttctggataaatacgaacgc
aaagaaaccgcatcaccagctgctgctggagctggcgaagctggattttaacatggtaca
gacctgcacccagaaaagagctgcgaagctctgctccgctggttggaacgagatggcgctg
ctagcaaacctggattttgtacgcgcacgcgctgagggaggttatcttctgggcactgggt
atggcgccagaccccgagtttggtgaatgtcgaaaagctgttactaaaattgtttggtct
gtatcaccagctatcgatgaagtgatgaagtttatggcactctggacgaactgcaactgt
tcaccgctgctgtagagcgtgggacggttaacgcttatcaacccctgcgcgactatgt
aaacttggtttctcctggcactgtlacaaacccggttaacgcacgctcctattctattctgaa
agagaaggttcataacacactgtcctatctgacgaaagagctggcgtgaactgtgcaag
cctttctgcaagaggcgaaatggtccaaacacaaaattatcccggtttctcgaagtac
ctggaaaaacggcagcgttctcctcctccggtgtgagcgtgctggcgcgctcttacttttc
cgatgcgcagcagcaggaagacatctccgacacgcgctgctgctcctgaccgacttcc
atggtctggtgctgtctagctgcggttatcttccgctgtgcaacgatctggccacactct
ggcgccgagctggaaactggcgagactaccaattctacttagctacatgcacgaaaa
cgatggtaccagcaggaacacaggccgcgcggaagactgcgtaaacgtgatcgacgcgaat
ggaaaaagatgaactcgtgaacgcgttagcgactccacccctgctgctaaagcgtctatg
gaactgcgagtttaacatggcagctgttccactgcactaccagttatggcgatggctgct
gggtgcgccagactacgcgactgaaacccgcatcaaacctgctgctgattgaccccttcc
cgatttaaccagctgatgtatgcttaagcttgccactggcgctggttttacaagctgctg
actgggaaaaacccctggcggttaccacaaacttaacgccttgacagacatcccccttgcgc
agctggcgtaatagcgaagaggcccgacgcgctgcgccttcccaacagttgcgcgact
gaatggcgcaatggcagcttggtggttttggcggtgagataagatttccagcctgatcac
agatttaactcagaacgcgagaagcggtctgataaaacagaattttgctggcgagtagc
cggttggttccacactgaaccctgcgaacactccgaagctgaaacgcgctgagcgcgagtg
tagtggtgggtctccccatgcgagagtagggaaactgccagcattcaataaaacgaaag
gctcagtcgaagagactggcgcttctggtttatctgttctgtcgtggaacgctctcct
gagtaggacaaactccgcggggagcggatttgaaacttgcaagcaacgcggcccgagggt
ggcgggcaggagcgcgcacataaactgccagcattcaaatgaagcagaagccatcctg
acggatggccttttgcggttttcaaaaactcttttgcgttatttttcaaatcatttca
aatatgtatccgctcatgagacaataacccctgataaatgcttcaataatattgaaaaag

【図 7 8 D】

Figure 78D

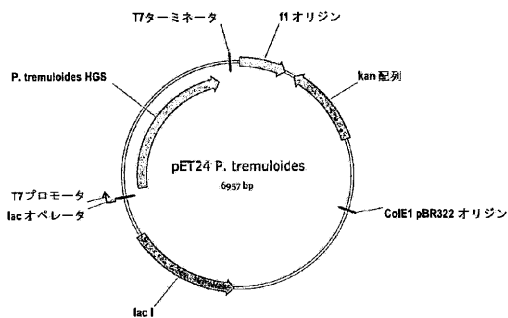
pMAL-C4X Kudzu のヌクレオチド配列

gggagctgcatgtgtgcagaggttttcccgctcatcaccgaaacgcgcgagcagctgcg
gtaaagctcatcagcgtggtcgtgcagcattcagagatgctgcctgttcatccgct
ccagctcgttgagtttctcagaagcgttaagtctgctgcttctgataaagcggccatg
ttaaggcggttttttctggttggtcactgagtcctccgtgtaaggggggtttctgctg
tcaaggggttaagacagcaggaagagaggtgctcaagcagcgggttactgatg
atgaagctgcccgtttactggaacgtgtgagggttaaacactggcggtatggatgcgg
cgggaccagagaaaaaatcactcagggtcaatgcacgctcctgtaatacagatgtagg
tgttccacagggtagccagcagcactcctgcgtagcagatccggaacataatggtgcagg
gctgactcctcgctttccagactttacgaaacccggaacccgaagacatctcatgtt
gtgctcaggtgcagacgcttttgacagcagcagctcgttcaagcttcgctcgcgtatcgg
tgattcttctgctaaacagtaaggcaaccccgccagcctagccgggtcctcaacgaca
ggagcagcatcatgcgcacccgtggccaggacccaaacgctgcccgaattt

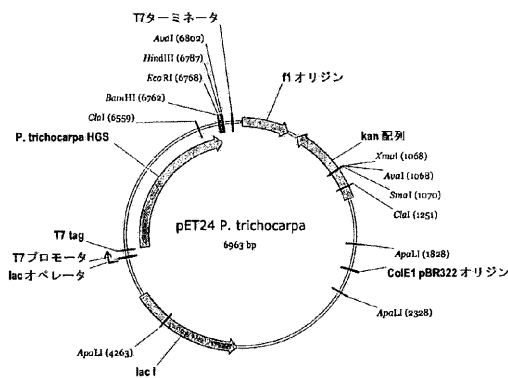
【図 79】

Figure 79

A.



B.



【図 81A】

Figure 81A

P. tremuloides pET24a のヌクレオチド配列 (SEQ ID NO:159)

tggcgaaatgggagcgccctgtagcggcgcatataagcgcggcggtgtgggtgggtacgc
gcagcgtgacgcgtacattgcccagcgcctagcgcgcgcctccttccgcttctccct
tcccttccgcccagcttccgcccgttcccccgtcaagctcctaaatcgggggctccctt
agggttccgatttagtgccttaacggcaccctcgaccccaaaaacttgattagggtgatg
gttcacgtagtggggcctcgccctgatagacgggttttccgccccttgacgttgaggtcc
acgttctttaaagtggactcttggttccaaactggaacaaactcaacccctatctcggt
ctattcttggatttaagggaatttgcgcatttcggccctattgggttaaaaaatgagc
tgatttaacaaaaatttaacgaattttaaacaaaatttaacggtttaaacttccaggt
ggcatttccggggaaatgtgcgcggaacccctatttggttattttctaaaaacattc
aaatattgattccgctcatgaatttaattttagaaaaactcatcgagcatcaaatgaaac
tgcaatttattcatatcaggattatcaatcattattttgaaaaaagcgggttctgtgaa
tgaggagaaaaactcaccagggcaggttccataggatggcaagatcctgggtatcggtctg
cgattccgactcgtccacatcaatcaaacctatttaatttccctcgtcaaaaaataagg
ttatcaagtggagaaatcaccatcagtgagcagactgaatccgggtgagaatggcaaaagt
ttagcatttcttccagacttggtcaacaggccagccattacgctcgtcatcaaaatcac
tcgcatcaacaaacccgttattcattcgtgatcgccctgagcgagacgaaatcagcga
tcgctgtttaaaggacaattcaaacaggaaatcgaatgcaacggcgccaggaacactgc
cagcgcattcaacaaatttccactgaatcaggatattcttcaatcctggaatgctg
tttcccggggattcgagtggtgagtaaccatgcatcaggagtagcgaataaaatgc
ttgatggtcggaaggagcataaaatccgctcagccaggtttagtctgacattctcatctg
aacatttggaacgctacatttgcgattgtttagaaacaaactctggcgcatcgggct
tcccatcaaatcgaatagatttgcgcactgatttcccgacattatcgcgagcccattta
taccatataaatcagcatccatttggaaatttaacgcggcctagagcaagagcttcc
cgttgaattgggtcataacaccccttctattactgtttatgtaagcagacagttt
ttgttcatgacaaaaatcccttaacgtgagtttctgctccactgagcgtcagacccgt
agaaaagatcaaaaggattctcttgagatccttttcttgcgcgttaattctgctgtgc
aaacaaaaaaaccacgctaccagcgttggttggtttgcgggattcaagagctaccaact
cttttccgaaggtaactgggttccagcagagcgagataccaaataactgctctcttagt
gtagcgttagttaggccaccacttcaagaactctgtagcaccgctacatcactcgtct
tgcattactcgttaacagtggtcgtgcaggtggcgataaagtcgtgatttaccgggttg
gactcaagacgatagttaccggaataaggcgacggtcggggtgaacggggggttcgtg
cacacagccagcttgaggcgaaacgactacacgaaactgagatacctacagcgtgagc
tagagaaagcgccacgcttccggaagggaagaaaggcgacaggtatcggtaagcggc
agggtcggaacaggagagcgcagcaggaggttccagggggaaacgcctggatctt
tagtccctgtcgggttccgcccctctgactgagcgtcgtatttggtagctcgtcag
ggggcgagcctatggaaaaacgcgaacgcggccttttaccggttccctggcctt
tgcggccttttgcctacattgttcttccggttatccctgattctgtggataaacg
tattaccgctttagtgtagctgatacgcctcggcgagcgaacgagcgcgagcagc
agtcagtgagcgggaagcgggaagagcgcctgatcgggtatttctccttacgcattc
tggggtatttcaacgcgcatatattggtgcaactcagtaacaactcgtcgtatgagcga
tagttaagccagatatacactcgcgtatcgcgtgactgggtcatgggtgcgcgcga
caccgcgaacacccgctgagcgcgcctgagcggcgttgcgtcgtccggcattcgtta
cagacaagcgttgaccgttccggggagctgcatgtgtagaggttttaccgctcatc

【図 80】

Figure 80

P. tremuloides IspS のアミノ酸配列 (SEQ ID NO:158)

MRCSTVSTENVSFSETETETRRSANYEPNSWDYDYLSSDDESIEVHKDKKKLEAEVR
REINNEKAEFLTLELIDNVQRLGLGYRFESDIRRALDRFVSSGGFDGVTSTLHGATL
SFRLRLQHGFEVSQEAFFSGFDQNGNPLENLKRDIKAILSLYEASPLALEGENILDEAK
VFAISHLKELSEEKIGKELAEQVSHALEPLHRRTRQRLAEVWSIEAYRKEDANQVLE
LAILDYNNMIQSVYQDLRETSRWRRVGLATKLHFRADRLIESFYWAVGVAFEPQYSDC
RNSVAKMFVFTIIDDIDYVYGTLDLELELTDVAERWDVNAINDLPDYMKLCLALYNT
INEIAYDNLKDKGENILPYLTKAWADLCNAFLQEAQWLYNKSTFTFDDYFGNAWKSSG
PLQLIFAYFAVVQNTKKKEIENLQKYHDIISRPISHIRLCLNDLASASAEIARGETANSV
SCYMRTKGISEELATESVMNLIDETWKKMNKEKLGSLFAKPFVETAINLARQSHCTYH
NGDAHTSPDELTRKRVLSVITEPILPFR

【図 81B】

Figure 81B

P. tremuloides pET24a のヌクレオチド配列

cgaaacgcgcgagcgagctgcggtaaaagctcatcagcgtggtcgtgaaagcattcacag
atgtctcgtctgtcatccgcgtccagctcgttgagtttctccagaagcgttaattgtctg
gctctgtataaagcgggccaatgtaaggcggttttctcgtgttggtcactgatgcct
cgtgtgaagggggatctgtgtcatgggggtaattgataccgatgaaacgagagaggtg
ctcagcatcgggttactgatgatgaacatgcccggttactggaacgttgtaggggttaa
acaactggcggtatggatgcggcggggacagagaaaaactcactcagggtcaatgcgacg
gctcgttaatacagatgtaggtgttccacagggttagcagcagcatcctgcgatgcag
atccggaacataatggtgcaggcgctgacttccgcgttccagactttagcaaaacag
gaaacccaagaccattcatgttgcgtcaggtcgcagacggtttagcagcagcagtcgc
ttcagctcgtcgcgtcaggtgattcatctcgttaaccagtaaggcaaccccgccag
cctagccgggtcctcaacgacagggagcagcatcagcgcacccggtggggccgcatgcc
ggcgataatggcctgcttccgcgaacaggttgggtggcgggaccagtgacgaaggctt
gagcgagggcggtgcaagattccgaataccgcaagcgagcagggcagcatcgtcgcgtc
cagcgaagcggtcctcgcgcgaacatgaccagagcgctgcggcgacccctgctcctcag
ttgcatgataaagaagacagtcataagtcggcgagcagtagtcagcccgccgcccac
ggaaggagctgactgggttgaaggtctcaagggtcaggtcgagatcccggtgcctaa
tgagtgagtaacttactaattatgctgtgcgtcactgcgcgttccagctcgggaa
cctgctgcgcagctgcattatgaatcggcgaacgcgcggggagagggcgtttagcgt
ttggggccaggggtggttttcttccagctgagacgggcaacagcagctgattgcgt
caccgctggccctgagagaggttgacgaagcgggtccagcgtggttgcggcagcagc
gaaaaatcctgtttagtggtggttaacggcgggatataacatgagctgctcctcggtat
cgtatccactaccgagatccgcacaaacgcgcgcggcggcagctcgttaattggcg
cattgcggccagcgcctatcgttggcaacagcagatcgcagtggaagcagatgcct
cattcagcatttgcatggttggtaaaacgggacatggcactccagtcgcttccgct
tccgctatcgggtgaattttagtcgagtagatatttagccagcagcagcagcagcag
acgcgcgagacagaaacttaattgggcccgcgttaacagcgcgatttgcgtggaacaaatg
cgacagagatgctccacgcccagtcgcgtaccgctctcatgggagaaaaataactgtg
atgggtgctcgttagagacatcaagaaataacgcgggaacattagtgagcagcagctc
cacagcaatggcatcctgggtcattccagcggatagttaatgatcagccactgagcgtt
gogcgagaaagattgtcaccgcgcgtttagcaggttcgacgcgcgttcttaccatc
gacccacacgcgtggcaccagcttgatcggcgcgagatttaactcgcgcgagaaattg
gcagcggcgctgcaggcgacagctggaggtggcaacgcaatcagcaacagcagcttgg
cgcgcagctgttgcgcacgcggttgggaattgaattcagctccgcatcgcgcgttcc
acttttccgcgttctcgcgaacagctggcgtggcgtgggtcaccacgcgggaaacgg
ctgataagagacacgcgcatactctgcgacatcgtataacgttactgggttcaactca
caccctgaattgactctctccggcgctatcagtcacacgcggaaggttggcgc
cattcagtggttccgggattcgcagcgtcctccttgcgactcctgcatttaggaagc
agccctagtaggtttagggcgttgagcaccgcgcgcgcaaggaatggctcagcgaag
gagatggcgcccaacagctcccgccgcagcgggctgcacacatccacacgcgaaaca
agcgtcagtagcgcgaagtgagcagcgcgctctcccatcggtagctgcgcgcat
agggcgcaacacacgcacctgtggcgcggttagtcggcgccagcagtgctgcgcgctg
aggatcagatctcagtcgcgcgaatataacagcactcactatagggaatttggtagc
gataaacaattccctcagaaataatttggtttaactttaagaaggagatatacatatg

【図 8 1 C】

Figure 81C

P. tremuloides pET24aのスクレオチド配列

```

cgttgtagcgtgtccaccgaaaatgtgtcttctctgaaactgaaaccgaaacgcgtcgt
ttctgcgaactacgaacctaacagctgggactatgattacctgctgtctcccgacacgg
acgagtcctatcgaaagtcacaaaagacaaaagcgaaaaagctggaagcgaagtctcgtcgc
gagattataaacgaaaaagcagaatttctgacacctgctggaactgattgacaacgtcca
ggcgtctgggctgggttaccgtttcagagtctgatatccgtcgtgcgctggatcgtctcg
tttctccgcggcgttcgtagggcgttaaccaagacttccctgcacgggtacggcactgtct
ttccgtctgctgcgtcaaacgggttttgaggtttctcaggaagcgttcagcggcttcaa
agacaaaaacggcaacttcttggaagaacctgaaggaagatatacaagctatcctgagcc
tgtacgaggccagcttctcggtctcgaaggcgaaaaacatcctggaagcgaggaagggt
ttcgcaatctctcatctgaaagaactgtctgaagaaaagatcggtaaaagactggcaga
acagggtgctccatgcaactggaactgccactgcatcgcgctactcagcgtctggaagcag
tatggctctatcgaggccctacgttaaaaaggaggacgcgaaccagggtctcgtcgagctg
gcaattctggattacaacatgatccagctctgtataccagcgtgtatctcgtgaaacgtc
ccgtttggtggcgtcgtgtgggtctggcgacaaaactgcactttgctcgtgaccgcctga
ttgagagcttctactgggcccgtgggtgtagcattcgaaacgcgaatactccgactgccgt
aactccgtcgcaaaaagtgtttctttctgtaaccattatcgacgatatactacgattgata
cggcacctggacgaaactggagctgtttactgagtgcagtggagcgttgggagctaaacg
ccatcaacgacctgcccggattacatgaaactgtgctttctggctctgtataaacactatt
aacgaaatcgccctacgacaaactgaaagataaaagtgagaacatcctgcgctatctgac
caagcctcgggtgacctgtgcaacgctttctcgaagaagcgaagtggtctgtacaaca
aatctactccgaccttgacgactacttcggcaacgcgatggaatactctctcggcccg
ctgcaactgattctcgttacttgcgtgtcgtgcagaacattaaaaagggaagagatcga
aaacctgcaaaaaatccatgacatcatctctcgtccttcccatatcttccgtctgtgca
tgacctgggtagcgcgtctcgggaaattgcgcgtgggtgaaacgcgaataagcgtttct
tgtatcatcgccactaaaggattctcgaagaactgggtaccgaaagcgtgtgaaactct
gatcgatgaaacctggaaaaagatgaaacagggaacaaactgggtggtagcctgttcgcca
aaccgttctgaggaaaccccgatcaacctggcacgtcaatctcactgcaactatcataaac
ggcgacgcgcataacctctccggatgagctgaccgcgaacgcgttctgtctgtaatcac
tgaacccgattctgcggtttgaacgctaaggatcogaattcgagctccgtcgacaagctt
cgggccgcaactcgagacccaccaccaccacactgagatccggctgcttaacaaagcccg
aaaggagcgtgagttggctgctgccaccgctgagcaataactagcataaacctctgggg
cctctaaacggggtcttgagggttttttgcgtgaaaggaggaaactatataccggat

```

【図 8 2】

Figure 82

P. trichocharpa lpsSのアミノ酸配列 (SEQ ID NO:160)

```

MRCSVSTENVSTETETETETRRSANYEFNSWDYDYLSSDSTDESIEVYKDKAKKLEAEVR
REINNEKAEFLTLLELIDNVQRLGLGYRFESDIRRALDRFVSSGGFDVATKTSLHATAL
SPRLLRQHGFVFSQRAFGSGFKDQNGNFLENLKEDIKAILSLEYASFLALEGENILDEAK
VFAISHLKELSEEKIGKDLAEQVNHLELPLHRRTRQRLAVLSIEAYRKKEADADQVLE
LAILDYNNMIQSVYQRDLRETSRWRRVGLATKLHFARDRLIESFYWAVGVAFEPQYSDC
RNSVAKMFSFVTIIDDYDVYGTLDLELEFTNAVERVDVNAIDDLDPYMKLCFLALYNT
INEIAYDNLKEKGENILPYLTAKWADLCNAFLQEAQWLYNKSTPTDFEYFGNAWKSSSG
PLQLVFAYFAVQVNIKKBEIENLQKYHDIISRPSHIFRLCNDLASASAEIARGBTANSV
SCYMRKTGISEELATESVMNLIDBTWKKMMKEKLGSLFAKPFVETAINLARQSHCTYH
NGDAHTSPDELTRKRVLSVITEPILPFR

```

【図 8 3 A】

Figure 83A

P. trichocharpa pET24aのスクレオチド配列 (SEQ ID NO:161)

```

tggcgaattgggacgcgcctctgagcggcgcatataagcggcggtgtgtgtgtttacgc
gcagcgtgacgcgtacacttgccagcgccttagcgcgcgcgtctcttgcgtttcttccct
tcctttctcgcacgttcgcgcgtcttcccgctcaagctctaaactcgggggtccctttt
agggtttccgatttagtgcttttacggcacctcgaccccaaaaaacttgattagggtgatg
gttcacgtagtgggccatcgccctgatagacgggtttttcgccctttgacgttgaggtcc
acgttcttataagtggaactctgttcaaaactggaacaaactcaacctatctcgtgt
ctattcttttgattataaagggtatttgccgatttcggcctatttggttaaaaaatgagc
tgatttaacaaaaatttaacgcgaatttttaacaaaaatataacggttacaatttcagggt
ggacattttcggggaaattgtgcgggaacccctatttggtttatttttcaataacattc
aaatagtctatccgcttaactgaattattcttgaaaaaactcactcgagcatcaaatgaaac
tgaattttatctcatcaggattatcaataccatatttttgaaaaaagcgtttctgttaa
tgaaggagaaaaactcaccgagggcagttccataggatggcgaagatcctgggtatcggtctg
cgatttcgactcgtcccaacatcaatacaacctatattttccctcgtcaaaaaaagg
ttatcaagtgaagaatcaccatgagtgacgactgaatccggtgagaatggcaaaagttt
atgcattttcttccaggaattggttcaacaggccagccatttacgctcgtcatcaaaatcac
tcgcatcaacaaaaacggtattcattcgtgattgcgcctgagcgagacgaataacgcga
tcgctgtttaaagggaatttaacaaacagggaatcgaatgcaaccggcgaggaacactgc
cagcgcgtcaacaaattttcaactggaatcaggatattcttcaataacctggaatgcgt
ttttcccggggagtcgagtggtgtgagtaaccatgcatcatcaggagtagcgaataaaatgc
ttgtatggtcggaagaggaataaaatccctcgagccaggttttagtctgacatctcatcgt
aacatcatttggcaacgctacctttgccatggttcagaaacaaactctggcgcacatcgggct
tcccatcaaatcgatagattgtcgacactgattgcccagacattatcgcgagccattta
taccataataactcagcatccattgttggaaatttaactcgcgccctagagcaagacgtttc
ccgttgaatatggtctataaacaccccttgattactgtttatgtatgaagcagacagttta
ttgttcatgacaaaaatcccttaacgtgagttttcgttccactgagcgtcagaccccggt
agaaaagatcaaggattcttttgagatcctttttctgcgcgttaactctgctgttcg
aaacaaaaaaaccacgcgtacacgcggtgtgtgtgttgcgggatacaagagctaccaact
cttttccgaaggttaactggtctcagcagagcgagataccaaatactgtccttctatgt
tgagcgtgattaggccacacttcaagaactctgtagcaccgcctacatcactcgtcct
tgtaaatcctgttaacagtggtcgtgcccagtggcgataagtcgtgttcttacggggttg
gactcaagacgataagttaccgggataagggcgacgggtcgggctgaacggggggttcgtg
cacacacggccagcttggagcggaacgcactacacggaactgagatacctacagcgtgagc
tatgagaagaagccgcacgcttcccgaaaggagagaaggcggaacaggtatccggtaagcggc
agggctcggaacaggagagcgcacagggaagcttccagggggaacgcctgttatcttta
tagtctcgttcgggttttcgcccactctgactgagcgtcagatttttgtagtctcgtcag
ggggggcgagccatagggaaaaacggcgaacgcggcgttttaccggttccctggccttt
tgctggccttttgcctacatgttcttctcgtctatccctgattctgtggataaacg
tattaccgcttttgagtgagctgatacgcgtcgcgcgcgcgcgaacgcagcgcgcgcgcg
agtctgtagcaggaagcgcgaagagcgcctgagtgcggtattttctcactacgactctg
tgccgttatttcaacgcgcatatattgttgactctcagtaaatctgctctgtagccgca
tagttaagccaggtatacactccgctatcgtacgtgactgggtcagtggtcgcgcgcga
caccgcgcaacacccgctgacgcgcctgacgggcttgtctgctcccgccatccgctta
cagacaagctgtgacogctcgcgggagctgcatgtgtcagaggttttccacgtcatcac

```

【図 8 3 B】

Figure 83B

P. trichocharpa pET24aのスクレオチド配列

```

cgaaacgcgcgagggcagctgcggtaaaagctcatcagcgtggtcgtgaaagcattcacag
atgtctgcctgttcatccgcgtccagctcgttgagtttctccagaagcgttaagtctcgt
gcttctgataaaagcgggcatggttaaggcggttttttccgtgttggctcactgatgcct
ccgtgttaagggggatttctgttcatgggggtaagtgtaccgatgaaacgagagagggatg
ctcagcatacgggttactgatgatgaacatgcccggttactggaacgttgtgagggtaa
acaactggcggtatggatgcggcgaggacagagaaaaatcactcaggggtcaatgccagc
gcttcggttaatacagatgtaggtgttccacagggttagccagacagctcctgcagtagcag
atccggaaacataaattggtgcaggggcgtgacttccggtttccagactttacgaacacg
gaaacggaagaccattcatgttgttgcgtcaggtcgcagacgttttgacgagcagtgctgc
ttcacgttctcgtcgcgtatcggtgattcatctgtcaacagtaaggcaacccccgcagc
cctagcgggttctcgaacgacagggacagcatcatgcgcacccggtggggccgcatgcc
ggcgataaattggcctgcttctgcggaaacgtttgggtggcggggacagtgacgaaggtt
gagcgagggcgtgcaagattccgaataccgcaacgcagggccgatcatcgtcgcgtc
cagcgaaagcgggtcctcgcgcaaaatgaccagagcgcgtgcggcgaactgtcctacagag
ttgcataaagaagacagtcataagtgccggcagcatagtcagcccgccgcccacc
ggagagagctgactgggttgaaggctctcaagggtcagtcgagatccgggtgcctaa
tgagtgagctaaactacattaatgctgttcgctcactgcccgcttccagtcgggaaa
cctgtcgtgccagctgcattaagtaacggcgaacgcgcggggagagggcgtttgcgtta
ttggggccaggggtgggtttttctttccacagtgagacggggaacagctgattgcctt
caccgcgtggccctgagagagtgtagcaacagcgttccacgctggtttgccccagcagcg
gaaaaactcctgttgatggtggttaacggcggtgataaacatgagctgtcttcggtatcg
tcgtatcccactacagagatataccgcaacacgcgcagcccggaactcggtaattggcgcg
catttgccccagcgccactcgtatggtggcaaccagcatcgcagtggaacagcatgccct
cattcagcatttgcatggtttgttgaacacgggacatggcaactccagtcgccttccggt
tccgctatcggctgaatttgatgtagagtgagatatttatgccagccagcagacgcag
acgcgcgcagacagaacttaattggggccgctaacagcgcgatttgcgtggtgacccaatg
cgacagatgctccacgcccagtcgcgtacccgttctcatgggagaaaaataactgtgtt
atgggtgtcgtcgtcagagacatcaagaaataacgcgcggaacatttagtcagggcagcttc
cacagcaatggcactcctggtcatccagcggatagtttaagatcagccactcagcgcgtt
ggcgagagaagattgtgcacgcgcgttccagggctgcagcgcgtctcgtcttaccatc
gacacacacagcgtlggcaacccagttgacggcgagatttaactgcgcgcgaacatttg
cgacggcgcggtgcaggggcagatggaggtggcgaacgcgaatcagcaacagctgtttgc
cgccaggtgtgtgtgcacgcgggttgggaatgttaattcagctccgcatcgcgcgttcc
acttttcccgcttttgcgagaacgtgggtggcgtggttccacacgcggggaacgggt
ctgataagagacacggcactactctgcgacatcgtataacggttaactggttccattca
ccacctcgaattgactctctcggggcgtatcatgcatcaccggaaaggttttgcgc
catcagatggtgtccgggtatctgcagcctcctccttatgcgactcctgcattaggaagc
agcccagtagtaggttgaggccgttgagcacgcgcgcgcgcaagggaatggtgcacgaag
gagatggcgcccaacagtcccccggccacggggcctgcccataccacgcgcggaaca
agcgtctatgagcccgaagtgccgagcccgacttccccactcgggtgatgtcggcgat
agggcgccagcaacgcacactgtggcgccggtgatgcgggacagatgcgtccggcgttag
aggaatcgagatcgcacccgcaaatataacagcatcaatcaggggaatttgtagcg
gataacaaatcccccttagaataaattttgtttaactttaagaaggagatatacatatg

```


【図 8 6 B】

Figure 86B

pDu30のヌクレオチド配列

```
cagacaagctgtgaccgctctccgggagctgcatgtgtcagagggttttcacccgtcatcac
cgaaacgcgcgagcagctgcgggtaaagctcatcagcgtggtcgtgaagcgtatccacag
atgctcgtcctgttcatccgcgtccagctcgttgagtttctccagaagcgttaagtgtcg
gcttctgataaaagcgggcatgttaaggcggttttttccgtgttggtcactgatgcct
ccgtgtaagggggatttctgttcatgggggtaatatgataccgatgaaacgagagaggatg
ctcacgatacgggttactgatgatgaacatgcccggttactggaacgttgtgaggggtaa
acaactggcggtatggatgcggcgaggacagagaaaaatcactcaggggtcaatgccagc
gcttcgttaatacacagatgtaggtgttccacagggtagccagcagcatcctgcgatgcag
atccgggaacataatgggtcagggcgctgaacttccgcgtttccagactttaacgaacacg
gaaacccgaagaccatctcatgttggttgctcaggtcgagacagcttttgcagcagcagtcgc
ttcacgcttcgctcgcgtatcgggtgattcattctgctaacccagtaaggcaacccccgcag
ctcagccgggtcctcaacgacagggagcacgatcatgcgcacccgtggccaggacccaac
gctcccgcagatgcgcgcgctgcggctgctggagatggcggaacgcgatggatatgttct
gccaagggttggtttgctgcattccagatttctccgcaagaattgattggctccaattctt
ggagtggtgaatccgttagcagaggtgccgcgcgcttccattcaggtcgaggtggcccggt
ctccatgcaccgcgacgcaacgcggggaggcagacaagggtataggcgcgccctacaat
ccatgccaacccgttccatgtgctcgcgcgaggggcctaataatcgcgctgacgatcagcg
gtccaatgatcgaagttaggctggttaagagccgcgagcgatccttgaagctgtccctga
tggtcgtcatctacctgctggacagcatggcctgcaacgcgggcatcccgatgcgcgc
ggagcgcgagaagaatcataatgggggaaggccatccagcctcgctgcggaacgcgcagca
cagcgtgacccagcgctcggcgcccatgcggcgcataatggcctgcttctgcgcgaaa
cggttggtggcgggaccagtcagcaaggcttgagcgaaggcggtgcaagatccgaatac
cgcaagcgacagggccgatcatcgtcgcgctccagcgaaaacggttctcgcgcgaaaatga
ccagagcgctgcgcggcactgtcctcagagttgcatgataaagaagacagtcataaagt
gcggcgacgatagtcacgcccgcgcgccacgggaaggagctgactgggttgaaggctctc
caagggtacggctcgagatccgggtgcctaatgagtgagcttaacttacctaatgtcggt
tgcgctcactgcccgcttccagtcgggaaaacgtgctgctgcagctgcattaatgaatc
ggcacaacgcgcggggagaggcggtttcgctattgggcgcaggggtgggttttcttttca
ccagtcagagcgggcaacagctgattgccccttccacgcctggccctgagagaggttgcgc
aagcggctccacgctggtttgcccccgcagcgcaaaatcctgttttgatgggtggttaacgg
cgggataaacaatgagctgtcttcggtatcgtcgatcccactaccgagatataccgac
caacgcgcagcccgagctcggtaatggcgcgcattgcccccagcgccactctgatcggtg
gcaacccagcatcgagtcagagtcagctgcctcattcagcatttgcacgtggtttgttgaac
accggacatggcactccagtcgccttccggttccgctatccggtgaatttgatgcgag
tgagatattatgccagccagccagacgcagacgcgcgcgagacagaacttaatggggcc
gctaaccacgcgatgttgctgggtgacccaatgcgacccagatgctccacgcgccagtcgcgt
acogctctcatggggagaaaataactactgttgatgggtgctggtcagagacatcaagaa
ataacgcgcggaacattagtgcaggcagcttccacagcaatggcatcctggtcatccagc
ggatagttaatgatcagccactgacgcgttgccgcgagaagatgtgcaccgcgcgttct
acaggcttcgacgcgcgttcggttctaccatcgacacccacacgcgtggcaccagttgat
cggcgcgagatattaatcgccgcgacaatttgcgacggcgctgcaggggcgagcggag
gtggcaacgcgcaatcagcaacgatgttgccgcgcagttggttgccacgcggttggg
aatgtaatcagctccgccatcgccgcttccactttttcccgcttttgcgagaaaacgt
```

【図 8 7】

Figure 87

IspS変異体*P.trem*TRC-pET200のアミノ酸配列 (SEQ ID NO:164)

```
MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDHPTMRRSANYEPNSWDYDYLSSDPTD
ESIIEVHKDKAKKLEAEVVRREINNEKAEFLTLLELIDNVQRLGLGYRPESDIRALDRFV
SSGGFDGVTKTSLSHGTAISFRLRLRQHGFEVQSQAEPFGKFDQNGNFLENLKEDIKALLSL
YEASFLALEGENILDEAKVFAISHLKELSEEKIGKELAEQVSHALEPLHRRTORLEAV
WSIEAYRKEDANQVLLLELAILDYNNMQSVYQRLRETSRWRVRGLATKLHFARDRLI
BSFYWAVGVAFEPQYSDCRNSVAKMPSFVTIIDDYDVYGTLELELPTDAVERWDVNA
INDLPDYMKLCLFALYNTINRIAYDNLKDKGENILPLYTKAWADLCNAFLQEAkWLYNK
STPTFDDYFGNAWKSSSGPLQLIFAYFAVQNIKKEEIENLQKYHDIISRPISHIFRLCN
DLASASAEIARGETANSVSCYMRTKGISSEELATESVMNLI DETWKNNKNEKLGSLFAK
PFVETAInLARQSHCTYHNHGDHSTPDELTRKRVLSVITPILPFR
```

【図 8 6 C】

Figure 86C

pDu30のヌクレオチド配列

```
ggctggcctcgttccaccacgcgggaaacggtctgataaagagacacccgcatactctgcg
acatcgtataacgcttactggtttcacattcaccacccctgaattgactctcttccggggcg
ctatcatgccataccgcgaaagggttttgccgcatcgtggtggtcgggagctcgcagcgc
tctcccttatgcgaactcctgcattaggaagcagcccgtagtaggttgaggccgtttgag
caccgcgcgcgcaaggaatgggtgcatgcaaggagatggcgcccaacagctccccggcca
cggggcctgccaccatacccaacgcggaacaaagcgtctatgagcccggaagtggcgagcc
cgatcttccccatcgggtgatgtcggcgatataggcgccagcaacccgacactgtggcgcc
gggtgatgcggcgccacgatgcgtccggcgtagaggatcgagatctcgatccccgcaaaat
aatacgaactcactatagggggaatttgtagcggataaacaattccccctctagaaaataatt
tggttaactttaagaaggagataatacatatgccccgttctcatcatcatcatcatcatg
gtatggctagcatgactgggtggaacgcaaatgggtcgggatctgtacgacgatgacgat
aaggatcatcccttccacatgcgtcgttctgcgaactcgaacccaacagctgggacta
tgatccctgctgctcctccgacacggagcgatccatcgaagataacaagacaaagcga
aaaagctggaagccgaagttcgtcgcgagatataaacgcaaaaagcagaatttctgacc
ctcgtgggaactgattgacaacgtccagcgctcgggctgggttaccgtttcgagttcgatg
tatcgtgggtgcgtggatcgctcgtttcctcggcgcggttctgatgcggttaaccaaga
cttccctgcacggtacggcactgtcttccgctgtcgtcgcgtcaacacgggttttgaggtt
tctcaggaaagcgttcagcggttcaaaagacccaaaacgcgcaacttctcggagaaactgaa
ggaagatacaaaagctatctcagcctgtacggcgcaactcgtcggtctggaaggcg
aaaactcctggagcagggcgaaagggttttcgcaactctctcatctgaaagaactgtctgaa
gaaagatcggtaaaagagctggcgagaacagggtgaacccgcgactggaaactgccactgca
tcgcgctactcagcgctcgggaagcagttatcagggcctaccgttaaaaaggagg
cgcggaatcaggttctcgtggagctggcgaattctggattacaacatgatccagctctgta
tacgacgctgctcgtgtaaacgctcccgctgggtcgtggtgggtctgcgcgaccaa
actgcaacttgctcgtgacgcgctgattgagagcttctcactggcggtgggttgtagcat
tcgaacgcgcaataactcgcactgcgctgaactcgcgcgcaaaaatgatttcttctgaacc
attatcgacgatatctacgatgtatacggcacccctggacgaactggagctgttactga
tgcaagtggagcgttgggacgttaaacgcgcatcaacgcactcgcggatataatgaaactgt
gcttctcgtcgtgtataacaactattaacgaactcgcctcagcaactcgaagataaaa
ggtagaacaactcctgccgtatctgacaaaagcctgggctgacactgtgcaacgcttctct
cgaagaagccgaagtgggtgatacaacaactcactccgacttttgacgactaactcgcgca
acgcatggaaaactcctcttctggccgctgcgaactgggttgcttacttcgctgctgctg
gaaacattaaaaaggaagagatcgaaaacgtcgcaaaaatccatgacacactcctcgc
tccctcccatatctcgcgtctgtgcaatgacctggctagcgcgtctcgggaatttgcgc
gtgggtgaaacgcgaaaatagcgttcttggttaacatgcgcactaaaaggtattctccgaaga
ctgctcaccggaagcgtgatgaatctgagatcgatgaaacccggaagaaagatgaacaaggat
aaaactgggttggtagcctgttgcgcaaacgcttctggtggaacgcgcgcatcaactggcgc
ctcaactcactgcaactatcataacgcgcgacgcatcactcctcgggtgagctgacc
cgcaaacgcggttctgctgtgtaatacactgaaccgattctgcggtttgaaacgttaa
```

【図 8 8 A】

Figure 88A

pDu31のヌクレオチド配列 (SEQ ID NO:165)

```
cgctcgttctgcgaactcgaacccaacacgctgggactatgattacctgctgtcctccga
cacggcagcagtcacatcgaaagtacacaaagacaaagcgaaagcgtggaagccgaagtctc
gtcgagagatataaacgcaaaaagcagaatttctgacccctgcctggaaactgattgacaac
gtccagcgccctggcgctgggttaccgtttcgagctcgtgatcgtcgtgctgctggatcg
ctgttcttccctccggcggttcgatggcgtaaaccaagacttccctgacgctgacggcacc
tgcttctcgtcgtcgtcgtcaacacggttttgaggtttctcaggaagcgttcagcgccg
ctcaaaagccaaaacgcgcaactcctggagaaactcgcaaaaatccatgacacactcctcgc
gagcctgtacgaggccagcttctcggtctggaaggcgaaaacatcctggacgagcgga
aggttttcgcaatctctcatcgtgaagaaactgctggaagaaaagatcggttaaaagagctg
gcgaacacgggtgtcccatgcactggaactgccactgcactcgcctcactcagcgtctgga
agcagataggctctatcgaggcctaccgtaaaaaggagagcggaacacgggttctgctgaa
agctggcaacttctggattacaacatgattccagctctgtatacagcgtgattctgctgtaa
acgtcccggttggtggcgtcgttggttctggcgacaaaactgcacttctcgtcgtgacgc
cctgattgagagcttctactggcgctgggtgtgagcattcgaaacgcgaactcctcagct
cgctgaactcgtcgcaaaaatgttttcttctgtaaacattatcgacgatatactacgat
gtatacggcaacccctggagcaactggagctgttactgtagctgagcgttgaggctggagcgt
aaacgccatcaaacgactcgcggattacatgaaactgtgcttctcgtgctctgtataaca
ctatatacgaatcgcctacgcaaacctgaaagataaaggtagagaactcctcgcgctat
ctgaccaaaagcctgggctgacctgtgcaacgcttctcgtcgaagaagcgaagtggcgtga
caacaaatctactcgcacctttgacgactacttcggcaacgcgatggaatctcctctctg
gcgcgctgcaactgatctcgttacttctcgtgctcgtgcgaacatcaaaaagggaagag
atcgaaaaacctgcaaaaataccatgacatcatctcgtccttcccatatcttccgctct
gtgcaatgacctggctagcgctctcgcggaatggcgctgggtgaaacgcgcaaatagcg
ttcttctgttcatcgccactaaaggtatctccgaagaactggctaccgaaagcgtgtagt
aatctgatcgatgaaacctggaaaagatgaacaagggaacacacgggttggtgagcgtgtt
cgcgaaacggctcgttgaaaacgcgcatcaacctggcgcgtcaactcactgcacttctc
ataacggcgacgcgcataactcctcggatgagctgaccgcgaacgcggttctgctgtgta
atcactgaacgagattctgcggtttgaaacgctaaaaggcgagctcaacgatccggctgc
taacaaagcccgaaaggagagctgagttggctgctgccaccgctgagcaataactagcat
aaccccttggggccttcaaacgggttcttgaggagtttttctgctgaaggaggaacata
tcgggatctccgcgaaggggcccgagctacggcgaataccaaagcctatgctcagacg
tcagggtgacgggtgcggagagatgacatgagcgcgttctgtagatttcatcaacgggtgc
ctgactcgttagcaatttaactgtgataaacctacgcgcataaagcttctcagatgataa
gctgtgacacatgagaatttaattcttgaagcagaaaggcctcgtgatacgcctatttt
tataaggtttaaagtcatgataaataaggttcttctgagcgtcaggtggcacttttcgggga
aatgttgctcgggaacccctatttggttatttttctaaataactcaaatatgatctccgct
catgagacaataacccgtataatgcttcaataaattgaaaaagggaagagatgattg
aacaagatggattgcacgcaggttctccggcgcttgggtggagaggctatccgctcat
gactgggcacaaactgacaactcggctgcttgatgcgcgctgttccgctgctgcgcgca
ggggcgcccggttcttttctgcaagaccgacgtcgcggtgcctggaatgaactgcgag
acgagggcgcgcggtctatcgtggctggccacgagggggttctcctgcccagctgtgctc
gacgtgtgactgagagcgggaaggagctggctgctatggggcgaagtgcggggcgagga
tctcctgctcatctcacttgcctcctcgcgagaaagatccatcatgctgtagcgaatgc
```

【図 88B】

Figure 88B

pDu31のヌクレオチド配列

```

ggcggtgcatacgtctgatccggctacgtgcccatcgaccaccaagcgaaacatcgc
atcgagcgggacgctactcggatggaaagccgggtcttgctgatcaggatgatctggacga
agagcatcaggggctcgcgcgcagcggaactgttcgcgcaggtcaaggcgcatgcccgc
acggcgaggatctcgtcgtgacacatggcgatgcctgcttgccgaatcatcgttgga
aatggcgcttttctggttcatcgactgtggcggtgggtgtggcggaacgctatca
ggacatcagcgttggtcaccgtgatattgtcgaagagcttgccggcgaaatgggtgaac
gcttcctcgtgcttttacgggtatcgcgctcccgatlcgcagcgcatcgccttctatgc
ctttctgacgagttctttctgacgggactctgggggtcgaaatgaccgaccaagcgacg
cctaactgtcgagcaagtttactcatatatacttttagattgattttaaactcatttt
taattttaaaggatctagggtgaagatccttttgataaactcatgaccaaactcctta
acgtgagtttctgttccactgagcgtcagaccgcgtagaaaagatcaaaggatccttct
gagatccttttttctgcggttaactcgtgctgttgcaacaaaaaaacccacgctacca
cggtggtttgtttgcgggatacaagagctaccaactccttttccgaaggttaactggtt
cagcagagcgagataccaaatactgtccttctagtgtagcgttagttaggccaccact
tcaagaactctgtagcaccgcctacatacctcgtctcgtcaatcctgttaccagtggct
gctgcaggtggcgataagtcgtgtcttaccgggttggaactcaagacgatagttaacgga
taaggcgacgggtcgggtcgaacgggggttcgtgcacacagcccgactggagcgaa
cgactacacggaaactgagatacctacagcgtgagctatgagaaagcgccacgctccc
gaagggaagaaaggcggaagggtatccggttaagcgcgagggtcggaacaggagagcgac
gaggggagcttccagggggaaacgctcggtatcctttatagtcctgtcgggtttcgccacc
ctcgtacttgagcgtcgattttttgtgatcgtcgtcaggggggcgagcctatggaaaaac
gcccgaacgcgggctttttacggttccctggccttttgcctggccttttgcctcacatggt
cttctcgtgcttaccctgatctgtggataaacgctattacgccttttgagtgagctg
ataccgctcgcgcagcgaaacgaccgagcgagcgtcagtgagcgaggaaagcggga
gagcgctgatcggttattttctccttacgcctatctgtgcggtatttccacccgcaatgg
tgcactctcagtaacaactcgtctgtatgcgcgatagtttaagccagtaacactcagct
tcgctacgtgactgggtcatggctgcgcgcgcgacacccgcgaacacccgctgacgcgcc
ctgacgggcttgctcgtcctcgggcatccgcttacagacaagctgtgacgctcgcggga
gctgcactgtgtcagaggttttccacgctcatcaccgaaacgcgcgagcgagctcgggttaa
agctcatcagcgttggtcgtgaagcgattccacagatgtctgcctgttcatcgcgctcag
ctcgttgagtttctccagaagcgttaagtgtctggtctctgataaagcgggcatgttaa
ggggcggtttttcctgcttggtcactgatgcctcgtgtgaagggggtattctgtcatg
ggggtaatgataccgatgaacagagagaggtgctcagcatcaggggttactgatcgtga
acatgcccggttactggaaactgtgaggggttaaacactggcggtatggatcggggggg
accagagaaaaatcactcagggtcaatgccagcgcttctgttaatacagatgtagggttt
ccacagggtagccagcagcatcctcgcatgcagatcgggaacataaattggtcaggggcgc
tgacttccgcggtttccagactttacgaaacacggaaacggaagaccattcatgttgttg
ctcaggtcgcagacgttttgacgcagcagtcgcttcaagcttcgctcgcgtatcgggtgat
tcattctgctaacacagtaagggaaccccgccagccttagccgggtctcacaagacaggag
cacgatcatgcgcacccgtggcgaggacccaacgctgcgcgagatgcgcgcgctgcggc
tgctggagatggcggaacgcatggatattgtctcgcgaagggttggtttgcgcattcaca
gttctccgcgaagaattgattgggtccaattcttgagggtggtgaactcgttagcgaggtg
cgccggcttccattcagggtcgaggtggccggctccatgcaccgcgacgcaacgcggg

```

【図 89】

Figure 89

IspS変異体 P.trichTRC-pET200iant のアミノ酸配列 (SEQ ID NO:166)

```

MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMRDLVDDDDKDHFFTMRRSANYEPNSWDYDYLSSD
ESIEVYDKAKKLEAEVRREINNEKEAFLTLLELIDNVQRLGLGYRFESDIRRALDRPV
SSGCFDAVTKTSLHATALSFRLRLRQHGFVQSQEAFSGFKDQNGNLENLKEDIKAILSL
YEASFLALEGENILDEAKVFIAISHLKELSEEKIGKDLAEQVNHLELPLHRRTRQRL
LSIEAYRKKEADQVLLLELALIDYNNIQSVYQRLRETSRWRRVGLATKLHFARDRL
ESFYWAVGVAFEPQVSDCRNSVAKMFSFVTIIDDIDYDVYGTLDLELFTNAVERWV
IDDLPDYMKLCFLALYNTINEIAYDNLKEKGENILPYLTAKWADLCNAFLQEA
KWLKXSTPTFDEYFGNAWKSSSGPLQVFPAYFAVQNIKKEIENLQKHYDIIISRP
SHIFRLCN DLASASAEIARGETANSVSCYMRTKGISBELATESVMNLI
DETWKMMNKEKLGSLFPAKPFVETAINLARQSHCTYHNGDAHTSPDELTRKRVLSVIT
EPILPFFER

```

【図 88C】

Figure 88C

pDu31のヌクレオチド配列

```

gaggcgagacaaggtataggcgcgccgtacaaatccatgccaaacccggttccatgtgctcg
ccgaggcgccgataaaatcgccgtgacgatcagcggtccaatgacgaggttagcgtggtga
agagccgcgagcgatccttgaagctgtccctgatggctcgtcatctacctgctggagcag
catggcttgcacgcgggcatcccgatgcgcgcggaagcgagaagaatcataatgggga
aggccatccagcctcgcgtcgcgaacgcgcgaacagcgtagccacgcgctcggcgcc
atgcggcgcatataatggcctgcttctcgcggaacggttggtggcggggacagtgacgaa
ggcttgagcagggcggtgcaagatlcggaataccgcagcgacagggccgcatcgtcgc
cgctccagcgaaagcggtcctcgcgcaaaatgaccacgagcgctcgcggcacctgctcct
acgagttgcgatgataaagaagacagtcataaagtcggcgacgatagtcattgcccgcgc
ccaccggaaggagctgactgggttgaaggctctcaaggcgcatcggtcgagatccgggtg
cctaagtgagtgagctaaacttaacttaattgctgtgcgctcactgcccgccttccagtcg
ggaaacctgctcgtgccagctgcattaatgaatcgggcaacgcgcggggagaggcggttt
gcgtattggggcgccagggtgggttttcttcttccacagtgagacgggcaacagcgtgat
cccttcaacgctggcctgagagagttgcagcaagcggttccacgctgggttgcgcacg
caggcgaaaaatcctggttgatgggtggttaacggcggggatataacatgagctgtctcgg
tatcgtcgtatccactaccgagatatacgcacacacgacgcgcgactcggctaatg
gcgcgcatcgcgcgcagcccatctgatcgttgccaacacgagcatcgcagtggggaacg
gcccctcattcagcalttgcatggtttgttgaaacgggacatggcaactccagtcgcctt
ccggttccgctatcggctgaatttgattgcgagtgagatattatgcccagccagccaga
cgcgagcgcgcgagacagaacttaaggggccgcgttaacagcgcgatttgctggtgac
caatgcgacccagatgctccaacgcccagtcgcgtaccgttcttctgggagaaaaataac
tgttgatgggtgtcgttgtagagacatacaagaataaacgcgggaacatagtgcaggca
gcttccacagcaatggcatcctgggtcatccagcgagatagttaatgacgcccactgac
cgcttgcgcgagaagattgtgacacgcgcgtttacagggttcgcagcgcgcttctgttcta
ccatcgacacccacacgctggcacccagttgatcgcgcgagatttaacgcgcgcgaca
atttgcgcgagcgcggtgcagggccagactggaggtggcgaacgcatcagcaacgaactg
cttcccgccagctgtgtgtgcacgcggttggggaatgtaattcagctccgcatcgcgcg
cttccacttttcccgcggtttgcgcgaaacgtggctggcctgggttccacacgcgggaa
acggtctgataagagacacgcgcacatctcgcgacatcgtataacggttactgggtttcac
atcacaacccctgaattgactctctcggggcgctatcgtccatccacgcggaagggttt
tgccgcatcgtatgggttccgggattctcgaagctctcccttatgcgactcctgcatatg
gaagcagcccgatagtaggttgaggccgttgagcaccgcgcgcgcaaggaaatgggtgat
caagaggagatggcgcccaacagtcgcccgccacggggcgtgccacatataccacgcgc
gaaacaacgcctcatgagccgaatggcgagccgcatcttcccatcgggtgatcgtcgcg
gatatagcgccagcaacgcgcacctgtggcgccggtgatcggcgccacgactcggtcggg
cgtagaggatcgagatctcgatccgcgcaaatataacagcactcatcagggaattgtg
gagcggataaacaattccctctagaaataatttgttttaacttaagaaggagatatac
atcaggggggttctcatcatcatcatcatcatgggttagcgtagcattggtggagacg
caaatgggtcgggattctgacgacgatgacgataaggatcatccttccactg

```

【図 90A】

Figure 90A

pDu32のヌクレオチド配列 (SEQ ID NO:167)

```

cgtcgttctgcgaactacgaacctaacagctgggactatgattacctgctgctcctccga
cacggcagagatccatcgaagatatacaagaacaaagcgaaaaagctggaagccgaagtcc
gtcgcgagatataacgcaaaaagcagaattttctgaccctgctggaaactgattgacaac
ctccagcgctcgggctgggttaccgtttcgagctcgtatcgtcgtgcgctggatcg
cttcgtttctcccgcggtctcgatgcgggtgaacaaagacttccctgcacgcgacggc
tgctttctcgtcgtcgtcgtcgaacacggttttgaggtttctcaggaaagcgttcagcgcc
tcaaaagacccaacacgcgcaacttctgggaagcctggaagagatatacaagctatcct
gagcctgtacgagggccagcttctcgtcgtcgaagggcgaacacatcctggacgagggcga
aggtttccgcaactctcctcatctgaagaactcgtctgaagaagaagatcggtaaaagatctg
cgagaacagggtgaacacatgcactggaaactgcaactgcatcgcgcgtactcagcgtctgga
agcagtagctgtctatcagggcctaccgttaaaaggagggacgcggatcagggtctcgtcgg
agctgggaatctcggatatacaacatgatccagctctgtataccagcgtgactcgtgtaaa
acgtcccggttggtggcgtcgtgtgggtctggcgacaaacatgcacttctcgtcgtgacgc
cctgatgagagcttctactggggcggtgggtgtagcatctgcaacgcgaactccgact
ccgcttaactcgtcgaaaaaatgttttcttctgtaacattatcgacgatatacagcat
gtatacggccacccctggacgaactggagcgtgttactaaacgagcttgagcgtttgggacgt
aaacgccatcgacgatctcgcgggtatcatgaaacgtgctgttctggcctcgtgtataaca
ctataacgaaatccgctacgcaacacgtgaaagaaaaagtgagaaacatcctgcggtat
ctgacaaaagcctgggctgacctgtgcaacgcttctcctgaaagaaagcgaagtggctgta
caacaaatctactccgacctttgacgaatacttggcgaacgcatggaaatcctcttctg
gcccgtgcgaactgggtgttcgcttactcgtcgtcgtgcgaacatataaaagggaagag
atcgaaaacctgcgaacaaatccatgacatcatctcgtccttcccatatcttccgtct
gtgcaatgacctggctagcgcgtctgcggaaatgcgcgtgggtgaaacgcgaataagcg
ttcttgttatcgtcgcactaaaggatctcgcgaagaactggctaccgaaagcgtgatg
aatctgatcgtgaaacctggaaaaagatgaacaaagaaaaactgggtggtagcctgtt
cgcgaacacggttcgtggaacacgcgcatcaacctggcagcgtcaatctcactgcaactatc
atacggcgacgcgcatacctctccggatgagctgaacccgcgaacgcgttctgctgtga
atcactgaacggatctcgcggtttgaacgctaaaggggcgagctcaacgatccggctgc
taacaaagccgaaggaagcgtgagttggctgctgccacgcgtgagcaataaactagcat
aaccccttggggcctctaaacgggtcttgaggagttttttgtaagaaagggaactata
tccggtatcccgcaagaggccgcgagaccggcataaaccaagcctatgcttacagca
tccgggtgagcgtgcggaggtgacgatgagcgtatgcttagatttatacagcgtgacgc
gtgactcgttagcaatttaactgtgataaaactaccgcattaaagcttatcgatgataa
gctgtcaaacatgagaataaattcttgaaagcgaaggcctcgtgatacgcctatttt
tatagggttaattgcatgataaattgggtttcttagacgtcaggtggcactttcgggga
aatgctgcgcgggaacccctatttgtttatttttctaaatacatcaaatatgatacgcgt
catgagacaataacccctgataaattgcttcaataatataaaaaagggaagatgattg
aacaagatggattgcacgcaggttctcgcggcgcttggtgggagaggctatcgcgctat
gactggggcacaactgacaactcggctcgtctgatgcgcgggttttccggctgtcagcgca
ggggcgccgggttcttttgttaagacgcacgtgcgggtgcccgtgaatgaactgcagg
acgagggacgcgcggctatcgtggctggccacgcgcgggctccttgcgcagctgtgctc
gacgttgtcactgaagcgggaagggaactggcgtcatatggggcgaagtgcggggcagga
tctcctgtcatctcacttgcctcgtcgcgagaaagtataccatcgtggtgacatgcaatgc

```

【図 9 0 C】

Figure 90B

pDu32のヌクレオチド配列

ggcgctgcatacgtgtgactcggtcattccgccattcgacaccaaagcgaaacatgcg
atcgagcgggcacgctactcggtaggaagcgggtcttgtcgcgtcagatcaggatgatggcg
agagatcagcaggggctcgcgccagcggaactgtctcgacggctcaagagcgcgatcgcgc
acggcgaggaatctcgtcgtgcacaaatggcgatgcctcgttcggcaaatatcatctggtagga
aatggcgccctttctggatctcatcgaactgtggccggctgggtgtggcggcagccgatcata
ggacatagcgttgttcacccgtgatattgtcgaagagcttgggcggcgaattgggtcgacc
gctctcgttgttaaeagttatcgccgtccggatcgcagcagatcgctctatcgc
ctctctgcagagttctctgcggggatctcggggtcgcaaatgacacccaagcagcg
ctctaactgtcagacaaagtttactcatataactttagattgatttaaaactctattt
taatttaaaagatgataaggaatcttttgtataactctgaccaaataatccct
aactgagttttcgttcacgtgagcgtcagacccctgagaaagataaaaggattctctt
gagatcctcttttctcgcggttaactcgtcgttgcaaacaaaaaaacacgcgtacca
cggttggttttgttggccggaatacgaagatcacaactctttctcgaaggattcgttggtt
tcagcagacgcgagatcaaaaactgtcctctagtgtagccgtagttaagccacctct
tcgaagaactctctagccacccctacataactcgcgtctcgtatattctgttcacagtggct
gtcgccagctggcgataaagtcgtgtctaccgggttggaactcaagacgatagtaccgga
taaggcgcgcggtcgggctgaacggggggtgcgtgcacacagcccgacttggagacga
cgactcacccagcaatgagatacctacacgctgagctatgagaagaagcgacgctctcc
gaagggaagaaagcgacaggtatccggtgaagcgcaggttcggaacaggagagcgac
gagggagctctccaggggaaacgcctggatctttatagctctcgggtttcgccac
ctcgtactgagctcgatttttgtgatcgtcgcaggggggcgagcctatggaaaaac
gcgaccaacgcgcgcttttaacggtctctggcctttgttgcgctttgtctacaatgtt
ctttctcggttattccccgtattcttggataaacgatataccgctttgagtagagctg
ataccgctcgcccgacgcgaagacgcgacgcgacgagtgatcagtgacggaggaagcgga
gagcgccttgagctgtttttctcttaagcatcttgcgggtatttcacacgcaattgt
tgcaactctagtcacatctctctctgatgcgcgatagttcaacacgatatcactcgcgtat
tcgctacgtgatacgggtatcgtctgcgccacacccgcgaacacacgcgtacacgcgcc
ctgacggggtcttctcgtctcccgcatctcgtatacagacaagctgtgaccgtctccggga
gtcgaagtgtcagaggttttaaccgtctatcccgaaacgcggagcagctcgggtata
agctcacagcgttgtcgtgaagcgatcacagatgtctgcctgtcatccgcgtcag
ctcgttgagttcttcagaagcgttaatgtctcgtctctgataaaggcgccgactgttaa
ggcgctgttttctcgttgttcgatgctcctcgtcttgaaaggggattctcgtcatgt
gggggtatgatcactgaagaacgagagaggtatcctcagatcagcggttatcatgatgatga
acatccgcgtcttactggaacgctgtgaggggttaaacactggcggtatgtagtcggcgga
ccagagaaaaaactcatcagggttaaatcagccgctctcgttaatacagatgttaggtgt
tccagaggtttccagcagcatctcctgcgtcagatccggaataaattggtgagggcgc
tgcactccgctgttccagacttaacgaaacgggaacccaaggaacattcatgttgtt
ctcaggtcgagagcgtttgcagcagatcgtctcagcttgcctcgtctcgtgat
tcatctcgtcaaccgataggcaacacccgcagcctatgcgggtctctcaacgacaggag
cagcatcatgcgcacgcgtggcgaacacccgaacgcgtgcggcagatgcgcgcgtcgcgc
tgtggagatggcggaacgctgagatattgttcgcaagggttggtttgcgctatcac
gttctccgaagaattgatgtggtcctcaattcttggaagtgtgaatcgcgttagcgaggtg
ccgcggctctccatcaggctcaggtggccggcgtccatcagccgcgacgacgcgcggc

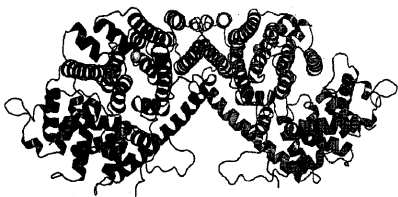
Figure 90C

pDu32のヌクレオチド配列

gaggcagacaaaggttataggcgcgcgctacaaatccatgccaaaccggttcattgtgctgc
ccgaggcgccgataaactcgccgtgagcatcagcggtccaatgatcgaaagttaggctggta
acagcgccgagcgagctatgctfgaagctgtctccgtgatgtgtcgatcatcactccgtggacag
catggcctcagcgccgggcatcccgatgcgcgcgcgggaagcagagaagatcataatgggga
agcccatccagctcgcgtgcggaagccgacaagcagctagccagcagctcgccgcgcgc
atgcgcgcgagataatgcctgctctctgcggaaacggtttgggtgcgggacagctgacgaa
ggcttcgagcgaggcggttcgaagatccgaattaccgacgcagcagccgcatcatcgctgc
cgctccagcgaaagcggtctgcgcgaaatgaccacgcagcgctcgccgacactgctct
acgaagtgcgatgataaagaagacagctcaaatgtgcgcgacgattgatcgtccccgcgc
ccacgggaaggagctgactgggttggaagctctcaagggtactggtcgagatccgggtg
cctaattgagttagctaatcataatttgcttgccgtcactgcgcgctttccagctgc
ggaaacctgtgctgcgaactgcattaatgactcggccacgcgcggggagagcggttg
cgctattggggcgagggtggtttctctcttcacagctgagacggggcaacagctgattg
cccttcacgcgtgggctcgagagattgcagcagcgctcaccgtctgtttgccccag
caggcgaaaatcctgtttgatgtgtggttaacgcggggataatacatgagctgctctcgtg
tatcgtcgtatcccaactccagatattgcaccacacgcgcgcgcgacatcggtaatg
gcgcgactgtgcccagcgccactctgatcgttggcacccagcatcgagctgggaacgat
ccgctcatcagcatctgatcgtgtgttgtaaaacccgacatggcactcagtcgcct
ccctctcgcgtctcggctgaatttgattgcgagtagaatattatcgacgcgcgcgaga
cgcagacgcgcgcgagacagaactaatgggcccgcgtacacgcgcgatttgctggtgacc
catcgacgacgattgctccacgcgcctgcgcgtaccgtctctcttgagggaataataatc
tggttgatgggtgtctggtcagagacatacaagaattacaacgcgcgaacattctgcaggca
gcttcacagcaattggactcctggtcatccagcggtatgtaatgtagcccaactgac
cgcttcgcgcgagaagattgtgcaccgcgctttacaggtctgcagcgcgctctggtata
ccatcgacaccacacgctggcacccaggttgatcgccgcggaattaatcgccgcgata
atttgcagccgcgctgcaggggccagactggagggtggcaacgccaatcagcaacgactg
tttcgcgcgcgagttgtgtgcacgcggttggaagtgaattcagctcgcgcactcgccg
cttccactttttcccgctgtttcgcaaaaacggtgctgcgctgttcacacgcgggaa
acggtcttgataagagacaacgcgcatactctgcgacatcgtataacgttatggtttcac
attcaccaactgaattgactctcttcggcgctgcatatgcataccgcgaagaagttt
tgccgcatttcgattggttcgggagctctgcagctctcccttatcgactcctcattgat
gaacagccgcggttaggttaggtgagcggttgagcacgcgcgcgcgaaggaattggtcat
gcaaggagatggcccccacagctccccgcgcacggggctcgccacatccccgcgcg
aaaacagcgctcagcagccgaagtggcgagccgcatctccctcctggtgatgtcgg
gatataggcgccatgacgcgcgacactctggccgcgggtgatgcgcggccacgattgctcgg
cgtagaggaatcgagatctcgatcccgcaaatataacagactcattcattaggggaattg
gagcgcgataacaattccctctagaaattattttgttaactttaagaaggagatatc
atatcgggggtctctcatcatcatcatctatggttggtgactgactgactggtggacag
caaatggttcgggactctgacagcagatgacgataaggaatcatccttccacat

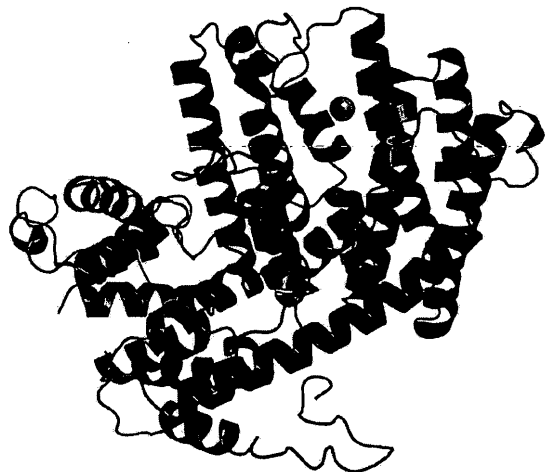
【图 9-1】

Figure 91

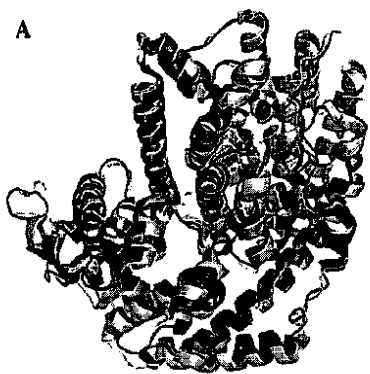


【 図 9 2 】

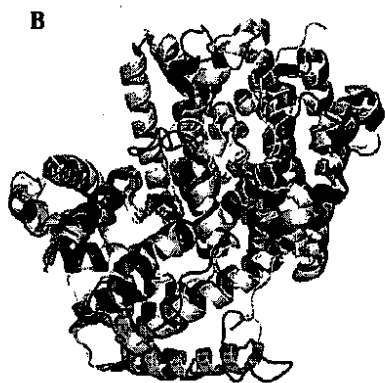
Figure 92



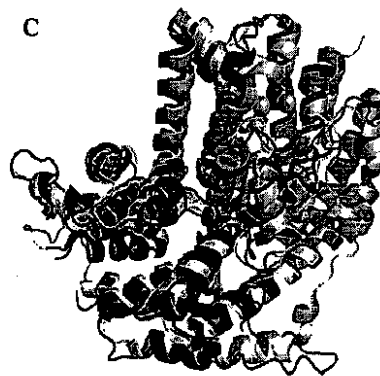
【図 9 3 A】



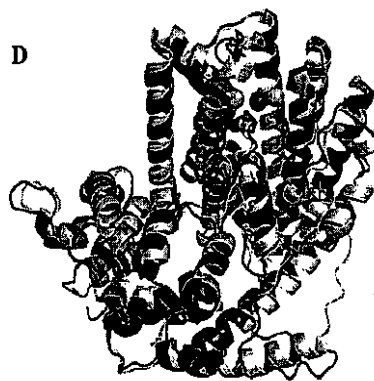
【図 9 3 B】



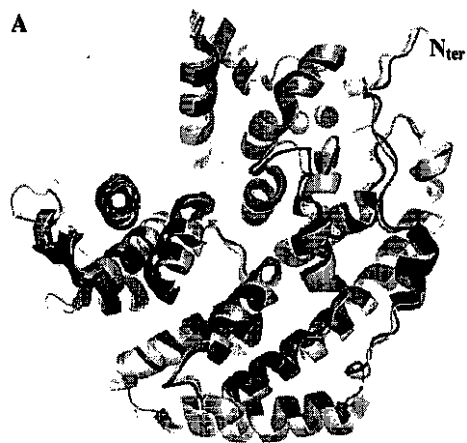
【図 9 3 C】



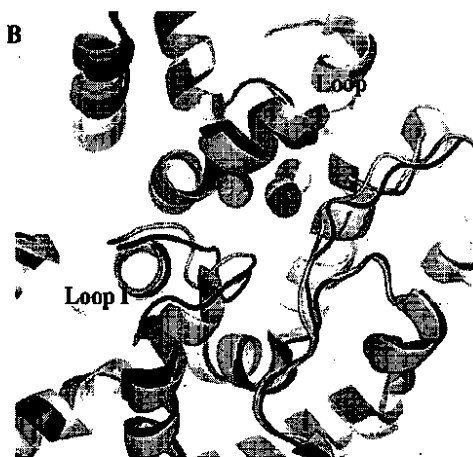
【図 9 3 D】



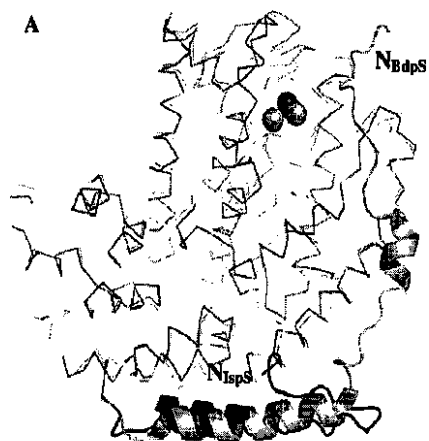
【図 9 4 A】



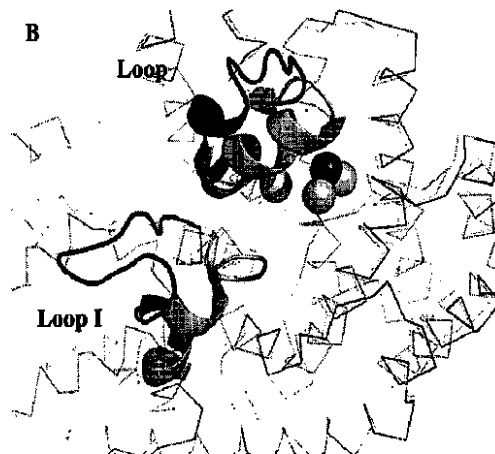
【図 9 4 B】



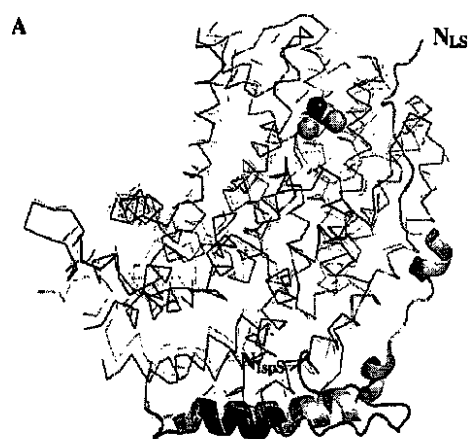
【図 9 5 A】



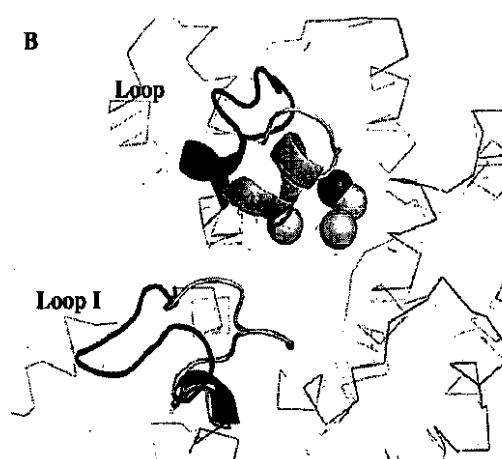
【図 9 5 B】



【図 9 6 A】



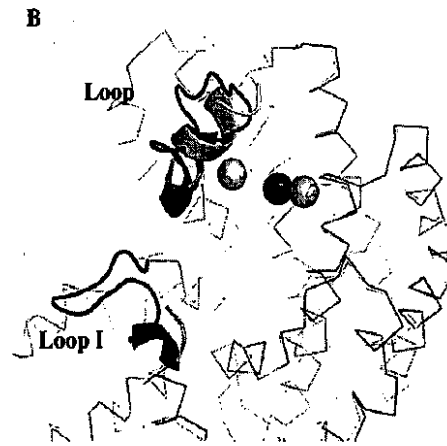
【図 9 6 B】



【図 9 7 A】



【図 9 7 B】



【手続補正書】

【提出日】平成22年12月28日(2010.12.28)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アミノ酸位置507がセリンで置換されたアミノ酸残基のアミノ酸置換を有するイソプレニンシンターゼ変異体であって、アミノ酸位置の番号が図19 (SEQ ID NO: 120)に示すポプライソプレニンシンターゼ配列中のアミノ酸位置に対応して付与される、イソプレニンシンターゼ変異体。

【請求項 2】

変異体がアミノ酸置換G507Sを有する、請求項 1 に記載のイソプレニンシンターゼ変異体。

【請求項 3】

前記変異体が、V10M, F12S, T15A, E18G, V58I, V58F, L70Q, L70V, L70T, T71P, V79L, E89D, G94A, S119F, F120L, G127R, E175V, T212I, S257A, R262G, A266G, F280L, N297K, F305L, L319M, E323K, A328T, D342E, A359T, K366N, E368D, L374M, S396T, V418S, K438N, H440R, T442I, T442A, I449V, A469S, K500R, K505Q, S509N, F511Y, 及びN532Kから成る群から選択される1以上のアミノ酸置換を有する、請求項 1 に記載のイソプレニンシンターゼ変異体。

【請求項 4】

前記変異体が、G127R/F511Y, L70Q/G94A/R262G/F305L, F12S/ T15A/E18G/N297K, S396T/T442I, V10M/E323K, F120L/A266G, K438N/K500R, V79L/S509N, E175V/S257A/E368D/A469S,

T71P/L374M, F280L/H440R, E89D/H440R, V58F/A328T/N532K, S119F/D342E/I449V, 及びK366N/G507Sから成る群から選択される1以上のアミノ酸置換を有する、請求項1に記載のイソプレニンターゼ変異体。

【請求項5】

前記変異体がN-末端切断を有する、請求項1から4のいずれか1項に記載のイソプレニンターゼ変異体。

【請求項6】

前記イソプレニンターゼ変異体が、ポプラ(poplar)、クズ(kudzu)、アスペン(aspen)、またはヨーロッパナラ((English oak)イソプレニンターゼ等の植物性イソプレニンターゼの変異体であり、前記イソプレニンターゼ変異体が、位置507のグリシン残基がセリン残基で置換されたアミノ酸置換を有する、請求項1から5のいずれか1項に記載のイソプレニンターゼ変異体。

【請求項7】

前記イソプレニンターゼ変異体が、野生型イソプレニンターゼに対し少なくとも40%の配列同一性を有し、位置507のグリシン残基がセリン残基で置換されている、請求項1から6のいずれか1項に記載のイソプレニンターゼ変異体。

【請求項8】

請求項1から7のいずれか1項に記載のイソプレニンターゼ変異体をコードするとともに、プロモータに作動可能に結合された非相同ポリヌクレオチド配列を備える宿主細胞。

【請求項9】

前記ポリヌクレオチド配列がプラスミド中に含まれているか、または
前記ポリヌクレオチド配列が宿主細胞の染色体に組み込まれているか、または
前記宿主細胞が、グラム陽性バクテリア細胞、グラム陰性バクテリア細胞、糸状菌類細胞、及びイースト細胞、エシェリキア(Escherichia)属(E. coli)、パントエア(Panteoa)属(P. シトレア(citrea))、バシラス(Bacillus)属(B. スブチリス(subtilis))、ヤロウイア(Yarrowia)属(Y. リポリティカ(lipolytica))、及びトリコデルマ(Trichoderma)属(T. リーゼイ(reesei))から成る群から選択されるか、または
前記宿主細胞が、グルコース、グリセロール、グリセリン、ジヒドロキシアセトン、酵母エキス、バイオマス、糖蜜、ショ糖、及びオイルから選択される炭素源を含有する培地を用いて培養される、請求項8に記載の宿主細胞。

【請求項10】

前記宿主細胞がさらに、IDIポリペプチドをコードする非相同または天然の核酸、および／または、DXSポリペプチドをコードする非相同または天然の核酸を備え、任意に天然のDXP経路と組み合わせられている、請求項8に記載の宿主細胞。

【請求項11】

前記宿主細胞がイソプレニンターゼ変異体、IDIポリペプチド及びDXSポリペプチドをコードする1のベクターを備える、請求項8に記載の宿主細胞。

【請求項12】

前記宿主細胞がさらにMVA経路ポリペプチドをコードする非相同または天然の核酸を備え、任意に、前記MVA経路ポリペプチドがサッカロミセス・セレビシア(Saccharomyces cerevisia)由来のMVA経路ポリペプチド、及びエンテロコッカス・ファエカリス(Enterococcus faecalis)由来のMVA経路ポリペプチドから成る群から選択される、請求項8に記載の宿主細胞。

【請求項13】

前記宿主細胞がさらに、MVA経路ポリペプチド及びDXSポリペプチドをコードする1以上の核酸を備え、1のベクターがイソプレニンターゼ変異体、MVA経路ポリペプチド及びDXSポリペプチドをコードするか、または
前記宿主細胞がさらに、DXSポリペプチド、IDIポリペプチド、1以上の残りのDXP経路ポリペプチド、および／またはMVA経路ポリペプチドをコードする1以上の核酸を備える、請求項8に記載の宿主細胞。

【請求項 14】

イソプレンを産出する宿主細胞を製造する方法であって、請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載のイソプレシンターゼ変異体をコードする非相同ポリヌクレオチド配列を宿主細胞中に導入する工程を含む方法。

【請求項 15】

イソプレンを産出する方法であって、

(a) 請求項 8 から 13 のいずれか 1 項に記載の宿主細胞をイソプレン産出に適した条件下で培養する工程と、

(b) イソプレンを産出する工程とから成り、任意に

(c) イソプレンを回収する工程を含むか、または

イソプレンを産出する方法であって、

(a) (i) 宿主細胞と、(ii) 請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載のイソプレシンターゼ変異体をコードするとともに、プロモータに作動可能に結合された核酸を準備する工程と、

(b) 前記宿主細胞を前記核酸に接触させて形質転換された宿主細胞を調製する工程と、

(c) 前記形質転換された宿主細胞をイソプレン産出に適した条件下で培養する工程とを含み、

任意に (c) イソプレンを回収する工程を含む方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/041581

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C12N9/88 C12N15/52 C12N5/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C12N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, Sequence Search, WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/003078 A (UNIV CALIFORNIA [US]; MELIS ANASTASIOS [US]) 3 January 2008 (2008-01-03) sequences 2, 4, 6 paragraphs [0059], [0060] figure 13	1-14, 16-53
P, X	WO 2008/137092 A (ACIDOPHIL LLC [US]; ANDERSON STEPHEN [US]) 13 November 2008 (2008-11-13) sequences 7, 8, 9, 13 ----- -/--	1-14, 16-53
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
27 November 2009		08/12/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schmitz, T111

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/041581

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SASAKI ET AL: "Gene expression and characterization of isoprene synthase from <i>Populus alba</i> " FEBS LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 579, no. 11, 25 April 2005 (2005-04-25), pages 2514-2518, XP005390221 ISSN: 0014-5793 sections 2.2, 2.5, 3.1, 3.4, the whole document	1-14, 16-53
X	----- DATABASE EMBL [Online] 10 May 2005 (2005-05-10), "Populus alba ispS mRNA for isoprene synthase, complete cds." XP002536184 retrieved from EBI accession no. EMBL:AB198180 Database accession no. AB198180 the whole document	1-14, 16-53
X	----- SHARKEY THOMAS D ET AL: "Evolution of the isoprene biosynthetic pathway in Kudzu" PLANT PHYSIOLOGY (ROCKVILLE),, vol. 137, no. 2, 1 February 2005 (2005-02-01), pages 700-712, XP002552522 cited in the application the whole document	1-14, 16-53
X	----- SHARKEY THOMAS D ET AL: "Supplemental data for: Evolution of the isoprene biosynthetic pathway in Kudzu" PLANT PHYSIOLOGY (ROCKVILLE),, [Online] vol. 137, no. 2, 1 February 2005 (2005-02-01), pages 700-712, XP002557687 Retrieved from the Internet: URL: http://www.plantphysiol.org/cgi/content/full/pp.104.054445/DC1 [retrieved on 2009-11-26] the whole document	1-14, 16-53
X	----- DATABASE EMBL [Online] 5 August 2003 (2003-08-05), "Populus tremuloides isoprene synthase (IspS) gene, complete cds." XP002557523 retrieved from EBI accession no. EMBL:AY341431 Database accession no. AY341431 the whole document	1-14, 16-53
	----- -/--	

Form PCT/ISA/210 (Continuation) of PCT/US2009/041581

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/041581

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE UniProt [Online] Archive 08.04.2008 5 February 2008 (2008-02-05), "SubName: Full=Putative uncharacterized protein;" XP002557524 retrieved from EBI accession no. UNIPROT:A9PGR5 Database accession no. A9PGR5 the whole document	1-3
X	DATABASE UniProt [Online] Archive 05-FEB-2008 9 January 2007 (2007-01-09), "SubName: Full=Isoprene synthase;" XP002557525 retrieved from EBI accession no. UNIPROT:AOPFK2 Database accession no. AOPFK2 the whole document	1-3
P,X	DATABASE EMBL [Online] 27 May 2008 (2008-05-27), "Populus trichocarpa putative chloroplast isoprene synthase (IspS) mRNA, partial cds; nuclear gene for chloroplast product." XP002557526 retrieved from EBI accession no. EMBL:EU693027 Database accession no. EU693027 the whole document	1-14, 16-53
A	LÜCKER JOOST ET AL: "Monoterpene biosynthesis in lemon (Citrus limon). cDNA isolation and functional analysis of four monoterpene synthases." EUROPEAN JOURNAL OF BIOCHEMISTRY / FEBS JUL 2002, vol. 269, no. 13, July 2002 (2002-07), pages 3160-3171, XP002557522 ISSN: 0014-2956 the whole document	12
A	MILLER BARBARA ET AL: "First isolation of an isoprene synthase gene from poplar and successful expression of the gene in Escherichia coli" PLANTA, SPRINGER VERLAG, DE, vol. 213, no. 3, 1 July 2001 (2001-07-01), pages 483-487, XP009107808 ISSN: 0032-0935 the whole document	

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2009/041581

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SHELTON D ET AL: "Isolation and partial characterization of a putative monoterpene synthase from <i>Melaleuca alternifolia</i> " PLANT PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY, GAUTHIER-VILLARS, PARIS, FR, vol. 42, no. 11, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 875-882, XP003008064 ISSN: 0981-9428 the whole document	
A	J-P SCHNITZLER ET AL: "Biochemical properties of isoprene synthase in poplar (<i>Populus canescens</i>)" PLANTA ; AN INTERNATIONAL JOURNAL OF PLANT BIOLOGY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 222, no. 5, 1 November 2005 (2005-11-01), pages 777-786, XP019344403 ISSN: 1432-2048 the whole document	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2009/041581**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

1-14, 16-53

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2009 /041581

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

Invention 1: claims 1-4, 9-14, 16-32, 36-53 (partially); 5 (completely)

Poplar isoprene synthase variant comprising a N-terminal truncation as defined by SEQ ID NO:122. Further methods and cells relating thereto.

Invention 2-12: claims 1-4, 6-14, 16-53 (all partially and in as far as appropriate)

As invention 1, but relating to SEQ ID NOs 124, 126, 128, 130, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148 respectively

Invention 13: claim 15 (completely)

A crystalline form of a polypeptide comprising the amino acid residues of SEQ ID NO:120.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/041581

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008003078	A	03-01-2008	AU 2007264963 A1	03-01-2008
			CA 2656281 A1	03-01-2008
			EP 2041274 A2	01-04-2009
			US 2008038805 A1	14-02-2008
WO 2008137092	A	13-11-2008	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/00	(2006.01)	C 1 2 N 15/00	
C 1 2 P 5/02	(2006.01)	C 1 2 P 5/02	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(71)出願人 590002976
 ザ・グッドイヤー・タイヤ・アンド・ラバー・カンパニー
 THE GOODYEAR TIRE & RUBBER COMPANY
 アメリカ合衆国オハイオ州44316-0001, アクロン, イースト・マーケット・ストリート
 1144
 1144 East Market Street, Akron, Ohio 44316-0001, U. S. A.

(74)代理人 100071010
 弁理士 山崎 行造

(74)代理人 100121762
 弁理士 杉山 直人

(74)代理人 100126767
 弁理士 白銀 博

(74)代理人 100118647
 弁理士 赤松 利昭

(74)代理人 100138438
 弁理士 尾首 亘聰

(74)代理人 100138519
 弁理士 奥谷 雅子

(74)代理人 100123892
 弁理士 内藤 忠雄

(74)代理人 100131543
 弁理士 常光 克明

(74)代理人 100159020
 弁理士 安藤 麻子

(74)代理人 100097744
 弁理士 東野 博文

(74)代理人 100161539
 弁理士 武山 美子

(74)代理人 100169993
 弁理士 今井 千裕

(72)発明者 セルバン、マルグリッテ・アー
 アメリカ合衆国、カリフォルニア州 94062、レッドウッド・シティ、パロマー・ドライブ
 404

(72)発明者 ホワイテッド、グレゴリー・エム
 アメリカ合衆国、カリフォルニア州 94002、ベルモント、サウス・ロード 304

(72)発明者 ミアスニコフ、アンドレイ

- アメリカ合衆国、カリフォルニア州 94041、マウンテン・ビュー、ラサム・ストリート 1
769、ナンバーエー
- (72)発明者 ペレス、カロリーン・エム
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 94303、パロ・アルト、サンタ・カタリーナ・ストリー
ト 2328
- (72)発明者 ワイラー、ウォルター
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 94112、サン・フランシスコ、テレサ・ストリート 2
52
- (72)発明者 ウェルス、デレック・エイチ
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 94303、パロ・アルト、ローマ・ヴェルデ・アベニュー
775ビー
- (72)発明者 ボット、リチャード・アール
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 94010、バーリンガム、ヒルサイド・ドライブ 303
2
- (72)発明者 ライフ、クリストファー・リー
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 94061、レッドウッド・シティー、ハドソン・ストリー
ト 1499
- (72)発明者 マカリフィー、ジョゼフ・シー
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 94087、サニーヴェイル、プリンストン・ドライブ 6
63
- (72)発明者 ケリス、ジェイムズ
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 94062、ウッドサイド、フォックス・ホロウ・ロード
130

Fターム(参考) 4B024 AA20 BA07 BA80 CA04 CA05 CA06 CA09 CA10 DA06 EA04
FA02 FA07 FA10 GA11 GA19 HA03 HA08 HA14
4B050 CC03 DD13 FF14E LL05
4B064 AB02 CA02 CA19 CA21 CC24 DA20
4B065 AA01Y AA26X AA80Y AA88Y AB01 AC14 BA02 BA25 CA03 CA27
CA60