

(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2008-512380

(P2008-512380A)

(43) 公表日 平成20年4月24日 (2008.4.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 209/12 (2006.01)	C O 7 D 209/12 C S P	4 C O 6 5
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 I O 4 Z	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437 Z C C	4 C 2 0 4
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 419 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2007-530399 (P2007-530399)
 (86) (22) 出願日 平成17年9月2日 (2005.9.2)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年5月1日 (2007.5.1)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/031322
 (87) 国際公開番号 W02006/026754
 (87) 国際公開日 平成18年3月9日 (2006.3.9)
 (31) 優先権主張番号 60/607, 407
 (32) 優先日 平成16年9月3日 (2004.9.3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

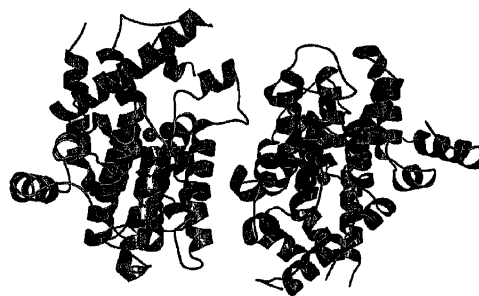
(71) 出願人 505324881
 プレキシコン, インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国 94710 カリフォル
 ニア州 バークレイ, ボリバー ドライブ
 91, スイート エー
 (74) 代理人 230104019
 弁護士 大野 聖二
 (74) 代理人 100106840
 弁理士 森田 耕司
 (74) 代理人 100105991
 弁理士 田中 玲子
 (74) 代理人 100114465
 弁理士 北野 健

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 P D E 4 B 阻害剤

(57) 【要約】

P D E 4 に対して活性な化合物が開示される。また、X線結晶学を用いて決定された P D E 4 B の結晶構造、および分子スキフォールドの同定、P D E 4 B に結合してこれを調節するリガンドの開発、および既知のリガンドに基づく改良されたリガンドの同定のための P D E 4 B 結晶および構造情報の使用も開示される。

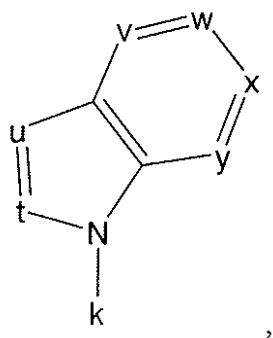


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の化学構造：

【化 1】



10

[式中，

k は、 $-CR^6R^7R^{19}$ 、 $-C(Z)R^8$ 、 $-C(Z)NR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、および $-S(O)_2R^{14}$ からなる群より選択され；

20

Z は、O、S、または NR^9 であり；

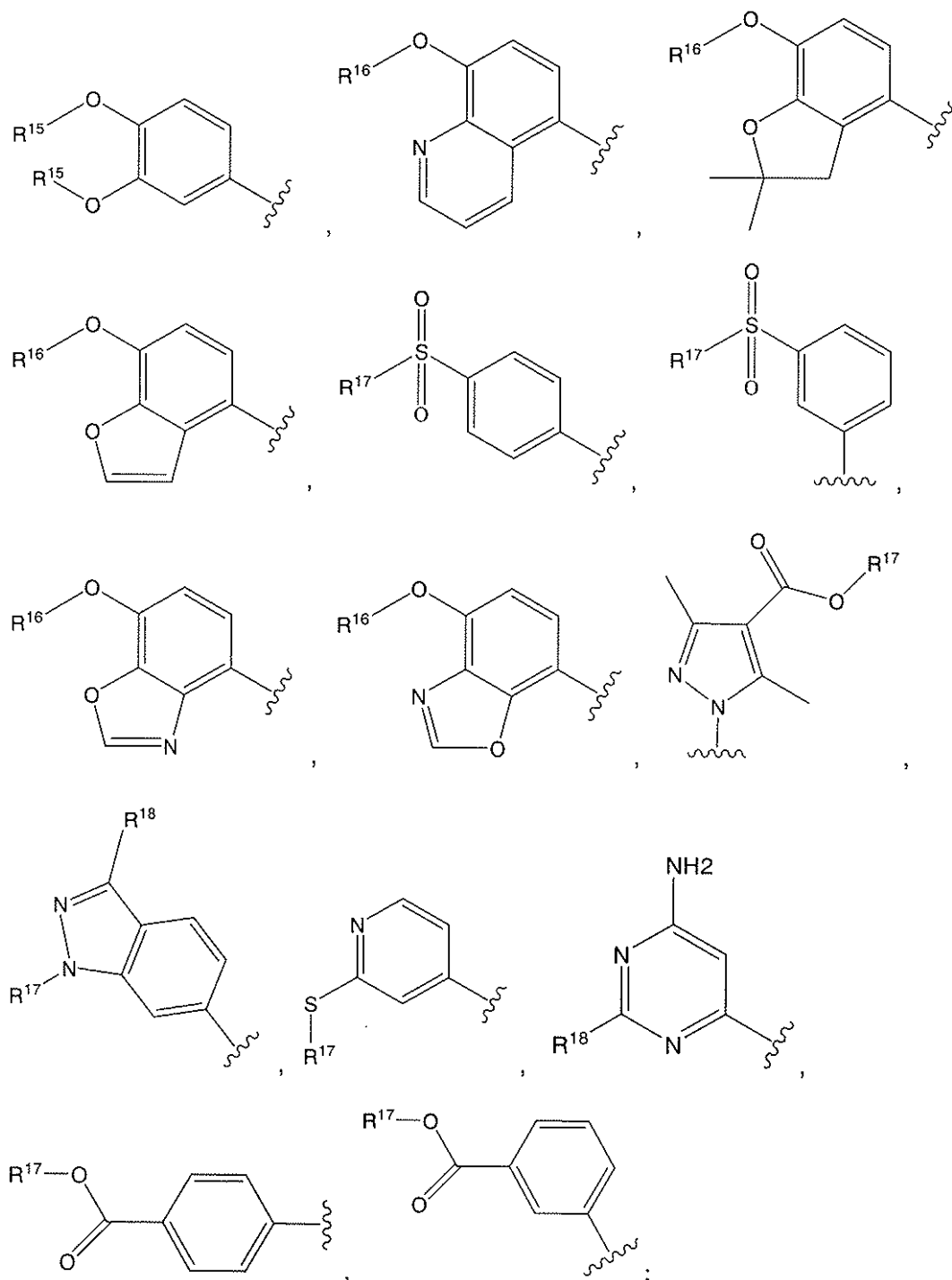
t は、N または CH であり；

y は N または CH であり、ただし、t と y の両方が N であることはなく；

u、v、w、および x の 1 つは C-A であり、u、v、w および x の他のものは CH であり；

A は、

【化 2】



10

20

30

40

からなる群より選択される構造を有し；

R^6 および R^7 は、独立して、水素、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル、任意に置換されていてもよい低級アルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラールキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロアラールキルからなる群より選択され；

R^8 は、それぞれの場合に独立して、 $-OR^9$ 、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、 R^8 がアルケニルであるとき

50

、そのアルケン炭素はC (Z) には結合していない)、任意に置換されていてもよい低級アルキニル (ただし、 R^8 がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素はC (Z) には結合していない)、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルからなる群より選択され;
 R^9 は、それぞれの場合に独立して、水素、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル (ただし、 R^9 がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素はO, NまたはSには結合していない)、任意に置換されていてもよい低級アルキニル (ただし、 R^9 がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素はO, NまたはSには結合していない)、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルからなる群より選択され;

10

R^{10} および R^{11} は、それぞれの場合に独立して、水素、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル (ただし、 R^{10} および/または R^{11} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は窒素には結合していない)、任意に置換されていてもよい低級アルキニル (ただし、 R^{10} および/または R^{11} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は窒素には結合していない)、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-C(Z)R^8$ 、 $-C(Z)NR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、および $-S(O)_2R^{14}$ からなる群より選択されるか; または

20

R^{10} および R^{11} は、これらが結合している窒素と一緒に、5-7員の任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルまたは任意に置換されていてもよいヘテロアリール環を形成してもよく;

30

R^{12} および R^{13} は、それぞれの場合に独立して、水素、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル (ただし、 R^{12} および/または R^{13} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は窒素には結合していない)、任意に置換されていてもよい低級アルキニル (ただし、 R^{12} および/または R^{13} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は窒素には結合していない)、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルからなる群より選択されるか; または

40

R^{12} および R^{13} は、これらが結合している窒素と一緒に、5-7員の任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルまたは任意に置換されていてもよいヘテロアリール環を形成してもよく;

R^{14} は、それぞれの場合に独立して、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル (ただし、 R^{14} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は $-S(O)_2-$ には結合していない)、任意に置換されていてもよい低級アルキニル (ただし、 R^{14} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は $-S(O)_2-$ には結合していない)、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル

50

ル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルからなる群より選択され；

R^{15} は、それぞれの場合に独立して、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、 R^{15} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は酸素には結合していない）、任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、 R^{15} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は酸素には結合していない）、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-C(Z)R^8$ 、および $-C(Z)NR^{12}$ からなる群より選択されるか；または

各 R^{15} は、これらが結合している酸素と一緒に、フェニル環と縮合した 5-7 員の任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル環を形成してもよく；

R^{16} は、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、 R^{16} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は酸素には結合していない）、任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、 R^{16} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は酸素には結合していない）、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-C(Z)R^8$ 、および $-C(Z)NR^{12}R^{13}$ からなる群より選択され；

R^{17} は、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、 R^{17} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は N、O、または S には結合していない）、任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、 R^{17} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は N、O、または S には結合していない）、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルからなる群より選択され；

R^{18} は、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル、任意に置換されていてもよい低級アルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-C(Z)R^8$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(Z)NR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、および $-S(O)_2R^{14}$ からなる群より選択され；

R^{19} は、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル、任意に置換されていてもよい低級アルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘ

10

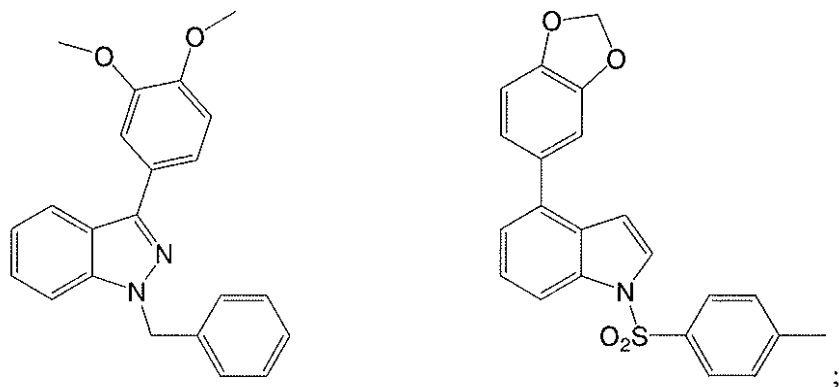
20

30

40

50

テロアルキルからなる群より選択され；
 ただし，化合物は以下
 【化 3】



10

の化合物ではない]

を有する化合物，およびそれらのすべての塩，プロドラッグ，互変異性体および異性体。

【請求項 2】

t および y は CH である，請求項 1 記載の化合物。

20

【請求項 3】

t は CH であり，および y は N である，請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

k は， $-CH_2 R^{19}$ ， $-C(Z)R^8$ ， $-C(Z)NR^{12}R^{13}$ ， $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$ ，および $-S(O)_2R^{14}$ からなる群より選択され；

ここで， R^8 ， R^{12} ， R^{13} ， R^{14} ，および R^{19} は，任意に置換されていてもよい低級アルキル，アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され，

ここで，アリールおよびヘテロアリールは，ハロゲン，任意に置換されていてもよい低級アルキル，任意に置換されていてもよい低級アルコキシ，任意に置換されていてもよい低級チオアルキル，任意に置換されていてもよいアリールオキシ，任意に置換されていてもよいヘテロアリールオキシ，任意に置換されていてもよいアミノ，任意に置換されていてもよいカルボキシル，任意に置換されていてもよいアルキルスルホニルアミノ，シアノおよびニトロからなる群より選択される 1-3 個の置換基で任意に置換されていてもよく；
 および

30

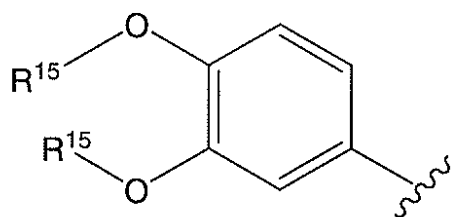
Z，t，y，u，v，w，x，A， R^6 ， R^7 ， R^9 ， R^{15} ， R^{16} ， R^{17} ，および R^{18} は，上で定義したとおりである，請求項 3 記載の化合物。

【請求項 5】

構造：

【化 4】

40



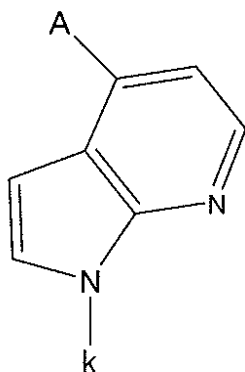
を有する，請求項 3 記載の化合物。

【請求項 6】

50

t, u, w, および x はそれぞれ CH であり, v は C-A であり, および y は N であり, このことにより, 構造:

【化 5】



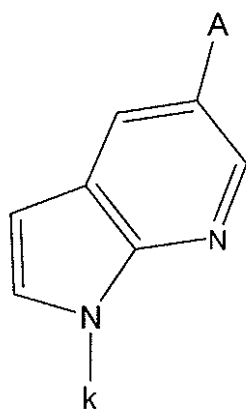
10

を有する化合物を与える, 請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

t, u, v, および x はそれぞれ CH であり, w は C-A であり, および y は N であり, このことにより構造:

【化 6】



20

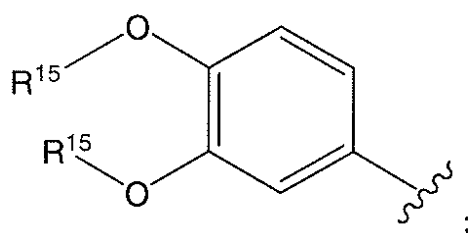
30

を有する化合物を与える, 請求項 5 記載の化合物。

【請求項 8】

t, v, w, および x は CH であり, u は C-A であり, および y = N であり; ここで, A は, 構造:

【化 7】



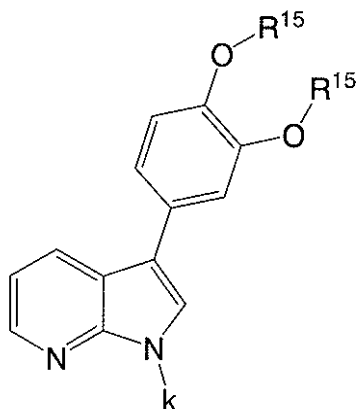
40

[式中, k, Z, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, および R¹⁹ は上で定義したとおりである]

を有し, このことにより, 以下の化学構造:

50

【化 8】



10

を有する化合物を与える、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

k は、 $-\text{CH}_2\text{R}^{19}$ 、 $-\text{C}(\text{Z})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{Z})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ からなる群より選択され、

ここで、 R^8 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、および R^{19} は、任意に置換されていてもよい低級アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；

ここで、アリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルコキシ、任意に置換されていてもよい低級チオアルキル、任意に置換されていてもよいアリールオキシ、任意に置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、任意に置換されていてもよいアミノ、任意に置換されていてもよいカルボキシル、任意に置換されていてもよいアルキルスルホニルアミノ、シアノおよびニトロからなる群より選択される 1 - 3 個の置換基で任意に置換されていてもよい、請求項 8 記載の化合物。

20

【請求項 10】

R^{15} は、それぞれの場合に独立して、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択されるか、または各 R^{15} は、これらが結合している酸素と一緒に、フェニル環と縮合した 5 - 7 員の任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル環を形成してもよい、請求項 9 記載の化合物。

30

【請求項 11】

R^{15} が任意に置換されていてもよい低級アルキルであるとき、低級アルキルは、フルオロ、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいアリールおよび任意に置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択される 1 - 3 個の置換基で任意に置換されていてもよい、請求項 10 記載の化合物。

【請求項 12】

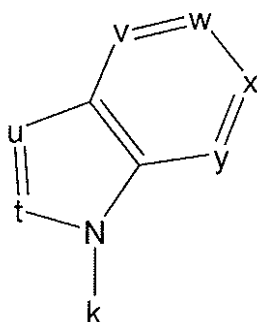
請求項 1 記載の化合物；および
薬学的に許容しうる担体
を含む組成物。

40

【請求項 13】

PDE 4B の調節が治療上の利益を与える疾病または状態に罹患しているかまたはそのリスクを有する被験者を治療する方法であって、以下：

【化 9】



10

〔式中、

k は、 $-\text{CR}^6\text{R}^7\text{R}^{19}$ 、 $-\text{C}(\text{Z})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{Z})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ からなる群より選択され；

Z は、O、S、または NR^9 であり；

t、u、v、w、x、および y は、それぞれ独立して、N または CR^1 であり、ただし、u および t の 1 つ以下が N であり、および v、w、x および y の 2 つ以下が N であり；

R^1 は、それぞれの場合に独立して、水素、ハロゲン、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル、任意に置換されていてもよい低級アルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-\text{C}(\text{Z})\text{R}^8$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^9$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{Z})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、および A からなる群より選択され、ただし、少なくとも 1 つの R^1 は A であり；

20

A は、置換アリールおよび置換ヘテロアリールからなる群より選択され；

R^6 および R^7 は、独立して、水素、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル、任意に置換されていてもよい低級アルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルからなる群より選択され；

30

R^8 は、それぞれの場合に独立して、 $-\text{OR}^9$ 、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、 R^8 がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は C(Z) には結合していない）、任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、 R^8 がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は C(Z) には結合していない）、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルからなる群より選択され；

40

R^9 は、それぞれの場合に独立して、水素、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、 R^9 がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は O、N または S には結合していない）、任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、 R^9 がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は O、N または S には結合していない）、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換され

50

ていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルからなる群より選択され；

R^{10} および R^{11} は、独立して、水素、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、 R^{10} および／または R^{11} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は窒素には結合していない）、任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、 R^{10} および／または R^{11} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は窒素には結合していない）、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-C(Z)R^8$ 、 $-C(Z)NR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、および $-S(O)_2R^{14}$ からなる群より選択されるか；または

R^{10} および R^{11} は、これらが結合している窒素と一緒に、5-7員の任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルまたは任意に置換されていてもよいヘテロアリール環を形成してもよく；

R^{12} および R^{13} は、それぞれの場合に独立して、水素、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、 R^{12} および／または R^{13} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は窒素には結合していない）、任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、 R^{12} および／または R^{13} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は窒素には結合していない）、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルからなる群より選択されるか；または

R^{12} および R^{13} は、これらが結合している窒素と一緒に、5-7員の任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルまたは任意に置換されていてもよいヘテロアリール環を形成してもよく；

R^{14} は、それぞれの場合に独立して、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、 R^{14} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は $-S(O)_2-$ には結合していない）、任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、 R^{14} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は $-S(O)_2-$ には結合していない）、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルからなる群より選択され；および

R^{19} は、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル、任意に置換されていてもよい低級アルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルからなる群より選択される]

の化学構造を有する有効量の化合物を前記被験者に投与することを含む方法。

A は,

【化 1 0】



20

30

40

[式中,

50

に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-C(Z)R^8$ 、および $-C(Z)NR^{12}R^{13}$ からなる群より選択されるか；または

各 R^{15} は、これらが結合している酸素と一緒に、フェニル環に縮合している5-7員の任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル環を形成してもよく；

R^{16} は、それぞれの場合に独立して、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、 R^{16} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は酸素には結合していない）、任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、 R^{16} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は酸素には結合していない）、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-C(Z)R^8$ 、および $-C(Z)NR^{12}R^{13}$ からなる群より選択され；

R^{17} は、それぞれの場合に独立して、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、 R^{17} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素はN、O、またはSには結合していない）、任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、 R^{17} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素はN、O、またはSには結合していない）、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルからなる群より選択され；および

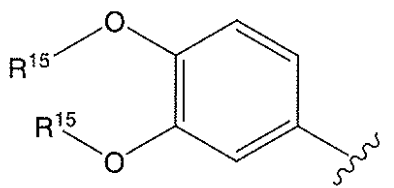
R^{18} は、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル、任意に置換されていてもよい低級アルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-C(Z)R^8$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(Z)NR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、および $-S(O)_2R^{14}$ からなる群より選択される]

からなる群より選択される構造を有する、請求項13記載の方法。

【請求項15】

Aは、以下の構造：

【化11】



を有する、請求項14記載の方法。

【請求項16】

t, u, v, w, x, および y の1個以下はNである、請求項15記載の方法。

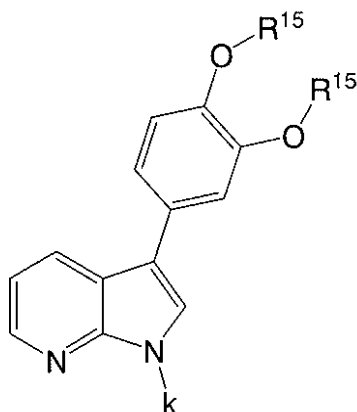
【請求項17】

t は C H であり, y は N であり, u, v, w, および x の 1 つは C - A であり, および u, v, w および x の他のものは C H である, 請求項 16 記載の方法。

【請求項 18】

化合物が以下の構造:

【化 12】



10

を有する, 請求項 17 記載の方法。

【請求項 19】

前記化合物がヒトへの投与用に認可されている, 請求項 13 記載の方法。

20

【請求項 20】

前記疾病または状態は, P D E 4 B 媒介性疾病または状態である, 請求項 19 記載の方法。

【請求項 21】

前記疾病または状態が, 喘息, 気管支炎, アレルギー性気管支炎, 慢性閉塞性肺疾患, 嚢胞性線維症, 特発性肺線維症, サルコイドーシス, 肺高血圧症, アレルギー性気管支炎, 気腫, アルツハイマー病, パーキンソン病, ハンティングトン舞踏病, 多発性硬化症, 慢性関節リウマチ, クロウン病, 脳虚血, 炎症性腸疾患, 潰瘍性大腸炎, アトピー性皮膚炎, 骨粗鬆症, 大理石骨病, パジエット病, 散在性大細胞 B 細胞リンパ腫, 慢性リンパ球性白血病, 急性リンパ芽球性白血病, 重症急性呼吸器症候群, および早期陣痛からなる群より選択される, 請求項 19 記載の方法。

30

【請求項 22】

請求項 12 記載の組成物を含むキット。

【請求項 23】

前記組成物がヒトへの投与について認可されたものであることを示す文書をさらに含む, 請求項 22 記載のキット。

【請求項 24】

前記組成物が, 喘息, 気管支炎, アレルギー性気管支炎, 慢性閉塞性肺疾患, 嚢胞性線維症, 特発性肺線維症, サルコイドーシス, 肺高血圧症, アレルギー性気管支炎, 気腫, アルツハイマー病, パーキンソン病, ハンティングトン舞踏病, 多発性硬化症, 慢性関節リウマチ, クロウン病, 脳虚血, 炎症性腸疾患, 潰瘍性大腸炎, アトピー性皮膚炎, 骨粗鬆症, 大理石骨病, パジエット病, 散在性大細胞 B 細胞リンパ腫, 慢性リンパ球性白血病, 急性リンパ芽球性白血病, 重症急性呼吸器症候群, および早期陣痛からなる群より選択される適応症について認可されたものである, 請求項 23 記載のキット。

40

【請求項 25】

P D E 4 に対して活性な改良された調節剤を開発する方法であって, 式 I にしたがう複数の試験化合物のいずれかが P D E 4 に対して活性な参照化合物と比較して改良された 1 またはそれ以上の所望の薬理学的特性を与えるか否かを判定し; そして前記所望の薬理学的特性について改良を有する化合物を選択し, このことにより改良された調節剤を得る, ことを含む方法。

50

【請求項 26】

前記所望の薬理学的特性が、PDE4Bに対してPDE4Dより少なくとも10倍高い活性である、請求項25記載の方法。

【請求項 27】

前記所望の薬理学的特性が、 $0.10\text{ }\mu\text{M}$ 未満の IC_{50} である、請求項25記載の方法。

【請求項 28】

前記参照化合物が式Iの化合物である、請求項25記載の方法。

【請求項 29】

前記改良された調節剤の少なくとも1つの誘導体が試験化合物として用いられ、および前記判定および選択が繰り返される、請求項25記載の方法。

10

【請求項 30】

PDE4Bに対して改良された特異性を有するリガンドを開発する方法であって、複数のホスホジエステラーゼに結合する化合物を同定し；
前記化合物の誘導体がPDE4Bに対して前記化合物より高い特異性を有するか否かを判定し、このことにより、PDE4Bに対して改良された特異性を有するリガンドを得る、ことを含む方法。

【請求項 31】

前記化合物が前記複数のホスホジエステラーゼのいずれに対するものより少なくとも10倍高い親和性をもってPDE4Bに結合する、請求項30記載の方法。

20

【請求項 32】

前記化合物は、少なくとも1つの保存PDE4B活性部位残基と相互作用する、請求項30記載の方法。

【請求項 33】

前記化合物は、前記複数のホスホジエステラーゼに弱く結合する、請求項30記載の方法。

【請求項 34】

前記複数のホスホジエステラーゼはPDE4BおよびPDE4Dを含む、請求項30記載の方法。

【請求項 35】

前記複数のホスホジエステラーゼはPDE4BおよびPDE5Aを含む、請求項30記載の方法。

30

【請求項 36】

前記化合物は式Iの化合物である、請求項30記載の方法。

【請求項 37】

表1または2に示される座標を有する、PDE4Bホスホジエステラーゼドメインの結晶形を含む結晶。

【請求項 38】

さらにもう1つの重金属原子を含む、請求項37記載の結晶。

【請求項 39】

前記結晶形は、PDE4Bと結合化合物との共結晶を含む、請求項37記載の結晶。

40

【請求項 40】

前記結合化合物は、少なくとも1つの保存PDE4B活性部位残基と相互作用する、請求項39記載の結晶形。

【請求項 41】

前記共結晶がX線ビーム中にある、請求項39記載の結晶形。

【請求項 42】

前記結晶がX線ビーム中にある、請求項37記載の結晶形。

【請求項 43】

PDE4Bの結晶を得る方法であって、PDE4B蛋白質を $5-20\text{ mg/ml}$ で、30

50

% P E G 4 0 0 , 0 . 2 M M g C l ₂ , 0 . 1 M T r i s (p H 8 . 5) , 1 m M の結合化合物, 4 °C ; または 2 0 % P E G 3 0 0 0 , 0 . 2 M C a (O A c) ₂ , 0 . 1 M T r i s (p H 7 . 0) , 1 m M の結合化合物, 1 5 . 9 m g / m l の蛋白質, 4 °C ; または 1 . 8 M - 2 . 0 M 硫酸アンモニウム, 0 . 1 M C A P S (p H 1 0 . 0 - 1 0 . 5) , 0 . 2 M 硫酸リチウムと実質的に同等の結晶化条件に供することを含む方法。

【請求項 4 4】

さらに、前記結晶化条件を最適化することを含む、請求項 4 3 記載の方法。

【請求項 4 5】

P D E 4 B と P D E 4 B 結合化合物との共結晶であって、前記結合化合物は式 I の化合物を含む共結晶。

10

【請求項 4 6】

前記共結晶が X 線ビーム中にある、請求項 4 5 記載の共結晶。

【請求項 4 7】

ホスホジエステラーゼの構造を決定する方法であって、
P D E 4 B 構造の電子表示からホモロジーモデルを作成し、ここで、前記 P D E 4 B 構造は、表 1 または 2 の原子座標を表し；そして
前記ホモロジーモデルをホスホジエステラーゼの前記構造と同等とみなす、ことを含む方法。

【請求項 4 8】

前記作成することが、
P D E 4 B と前記ホスホジエステラーゼとの間で保存されているアミノ酸残基を同定し；
前記 P D E 4 B 構造中の複数の保存アミノ酸の原子座標を前記ホスホジエステラーゼの対応するアミノ酸に移動させて、前記ホスホジエステラーゼの概略構造を提供し；そして
前記ホスホジエステラーゼ中の残りのアミノ酸残基の構造の電子表示を用いて前記ホスホジエステラーゼの残部を表す構造を構築する、
ことを含む、請求項 4 7 記載の方法。

20

【請求項 4 9】

さらに、前記ホモロジーモデルを、前記ホスホジエステラーゼの 1 またはそれ以上の結晶からの低解像度 X 線回折データとフィッティングさせることを含む、請求項 4 8 記載の方法。

30

【請求項 5 0】

表 1 または 2 からの保存残基の座標を用いる、請求項 4 8 記載の方法。

【請求項 5 1】

前記ホスホジエステラーゼが P D E 5 A である、請求項 4 8 記載の方法。

【請求項 5 2】

表 1 または 2 に示される座標に対応する原子座標表示を含む、P D E 4 B の結晶構造の電子表示。

【請求項 5 3】

図解表示を含む、請求項 5 2 記載の電子表示。

【請求項 5 4】

40

前記 P D E 4 B は本質的に P D E 4 B ホスホジエステラーゼドメインからなる、請求項 5 2 記載の電子表示。

【請求項 5 5】

P D E 4 B に基づくホスホジエステラーゼのホモロジーモデルの電子表示であって、ここで、前記ホモロジーモデルは、表 1 または 2 の保存残基原子座標を利用することを特徴とする電子表示。

【請求項 5 6】

生物学的因子を開発する方法であって、P D E 4 B 結晶構造を分析し、そして前記生物学的因子を形成するための少なくとも 1 つの基礎構造を同定することを含む方法。

【請求項 5 7】

50

前記基礎構造はエピトープを含み、および前記方法はさらに、前記エピトープに対する抗体を開発することを含む、請求項 5 6 記載の方法。

【請求項 5 8】

前記基礎構造は変更された活性を与えると予測される変異部位を含み、および前記方法はさらに、前記部位において変異を作成し、このことにより改変された P D E 4 B を得ることを含む、請求項 5 6 記載の方法。

【請求項 5 9】

前記基礎構造は、別の成分が付着するための付着点を含む、請求項 5 6 記載の方法。

【請求項 6 0】

前記別の成分は、ペプチド、ポリペプチド、固相材料、リンカー、および標識からなる群より選択される、請求項 5 6 記載の方法。

【請求項 6 1】

前記別の成分を付着させることをさらに含む、請求項 5 6 記載の方法。

【請求項 6 2】

P D E 4 B に結合する可能性を有する化合物を同定する方法であって、化合物の少なくとも 1 つの電子表示を P D E 4 B 結合部位の電子表示中でフィッティングさせることを含み、ここで、前記結合部位は、表 4 からの保存結合部位残基の座標の電子表示を含むことを特徴とする方法。

【請求項 6 3】

前記電子表示がさらに、前記結合部位において複合体を形成している結合化合物の電子表示を含む、請求項 6 2 記載の方法。

【請求項 6 4】

P D E 4 B と複合体形成した化合物のコンピュータ表示を除去し、そしてコンピュータデータベースからの化合物のコンピュータ表示を P D E 4 B の活性部位のコンピュータ表示とフィッティングさせ；そして
好都合な幾何学的フィットおよびエネルギー的に好都合な相補的相互作用に基づいて前記活性部位に最もよくフィットする化合物を潜在的結合化合物として同定する、
ことを含む、請求項 6 3 記載の方法。

【請求項 6 5】

P D E 4 B と複合体形成した化合物のコンピュータ表示を、1 またはそれ以上の化学基の欠失または付加またはその両方により改変し；
コンピュータデータベースからの化合物のコンピュータ表示を P D E 4 B の活性部位のコンピュータ表示とフィッティングさせ；そして
好都合な幾何学的フィットおよびエネルギー的に好都合な相補的相互作用に基づいて前記活性部位に最もよくフィットする化合物を潜在的結合化合物として同定する、
ことを含む、請求項 6 3 記載の方法。

【請求項 6 6】

P D E 4 B と複合体形成した化合物のコンピュータ表示を除去し；そして
化合物検索コンピュータプログラムを用いて前記化合物と構造的類似性を有する化合物についてデータベースを検索するか、または化合物構築コンピュータプログラムを用いて前記化合物の一部を類似する化学構造で置き換える、
ことを含む、請求項 6 3 記載の方法。

【請求項 6 7】

P D E 4 B と複合体を形成する前記化合物が非加水分解性 c G M P 類似体である、請求項 6 3 記載の方法。

【請求項 6 8】

前記フィッティングが、前記化合物が保存 P D E 4 B 活性部位残基の 1 またはそれ以上と相互作用するか否かを判定することを含む、請求項 6 2 記載の方法。

【請求項 6 9】

P D E 4 B 結合化合物またはその誘導体を、前記 P D E 4 B 結合化合物の実質的な P D E

10

20

30

40

50

4 B 結合を保持するように付着成分に結合させる方法であって、前記 P D E 4 B 結合化合物またはその誘導体を前記付着成分の結合についてエネルギー的に許容される部位に結合させることを含む方法。

【請求項 7 0】

前記付着成分が固相媒体に結合させるためのリンカーであり、および前記方法がさらに、前記化合物または誘導体を前記エネルギー的に許容される部位に結合したリンカーを介して固相媒体に結合させることを含む、請求項 6 9 記載の方法。

【請求項 7 1】

前記ホスホジエステラーゼが、少なくとも 1 つの保存 P D E 4 B 活性部位残基とマッチする保存残基を含む、請求項 6 9 記載の方法。

10

【請求項 7 2】

前記リンカーは無痕跡リンカーである、請求項 7 0 記載の方法。

【請求項 7 3】

前記ホスホジエステラーゼ結合化合物またはその誘導体が前記固相媒体に結合した前記リンカー上で合成される、請求項 7 0 記載の方法。

【請求項 7 4】

複数の前記化合物または誘導体がコンビナトリアル合成で合成される、請求項 7 3 記載の方法。

【請求項 7 5】

前記化合物の前記固相媒体への付着により親和性媒体が生ずる、請求項 7 0 記載の方法。

20

【請求項 7 6】

前記付着成分は標識を含む、請求項 6 9 記載の方法。

【請求項 7 7】

前記標識は蛍光団を含む、請求項 7 6 記載の方法。

【請求項 7 8】

P D E 4 B 結合化合物と、前記改変型化合物の P D E 4 B への結合がエネルギー的に許容される部位においてこれに結合したリンカー成分を含む改変型化合物。

【請求項 7 9】

前記リンカーは固相に付着されている、請求項 7 8 記載の化合物。

【請求項 8 0】

前記リンカーは、標識を含むかまたはこれに付着されている、請求項 7 8 記載の化合物。

30

【請求項 8 1】

前記リンカーは無痕跡リンカーである、請求項 7 8 記載の化合物。

【請求項 8 2】

前記結合化合物は式 I の化合物である、請求項 7 8 記載の化合物。

【請求項 8 3】

ホスホジエステラーゼのリガンドを開発する方法であって、前記ホスホジエステラーゼは、1 またはそれ以上の保存 P D E 4 B 活性部位残基にマッチした保存残基を含んでおり、該方法は、前記ホスホジエステラーゼに結合する P D E 4 B 結合化合物が結晶構造中において前記 1 またはそれ以上の保存 P D E 4 B 活性部位残基と相互作用するか否かを判定することを含む方法。

40

【請求項 8 4】

前記ホスホジエステラーゼは、少なくとも 2 つの保存 P D E 4 B 活性部位残基とマッチする保存残基を含む、請求項 8 3 記載の方法。

【請求項 8 5】

さらに、前記化合物が前記ホスホジエステラーゼを調節するか否かを判定することを含む、請求項 8 3 記載の方法。

【請求項 8 6】

前記決定することが、前記化合物を前記ホスホジエステラーゼの結合部位においてコンピュータフィッティングさせることを含む、請求項 8 3 記載の方法。

50

【請求項 87】

さらに、前記ホスホジエステラーゼと前記化合物との共結晶を形成することを含む、請求項 83 記載の方法。

【請求項 88】

さらに、前記化合物の前記ホスホジエステラーゼとの結合の向きを決定することを含む、請求項 83 記載の方法。

【請求項 89】

前記結合化合物は式 I の化合物である、請求項 83 記載の方法。

【請求項 90】

PDE4B と PDE4D との間で選択性を有する化合物を同定する方法であって、化合物が PDE4B および PDE4D と少なくとも 1 つの異なる部位で異なるように相互作用するか否かを分析することを含み、ここで、異なる相互作用は前記選択性を示す、ことを特徴とする方法。

10

【請求項 91】

前記分析が、
前記化合物の電子表示を PDE4B および PDE4D の結合部位の電子表示中でフィッティングさせ；そして
前記フィッティングに基づいて、前記化合物が異なるように相互作用するか否かを判定する、
ことを含む、請求項 90 記載の方法。

20

【請求項 92】

初期化合物の電子表示を PDE4B および PDE4D の結合部位の電子表示にフィッティングさせ、ここで、前記初期化合物は PDE4B および PDE4D の両方に結合し；
前記初期化合物の前記電子表示を、少なくとも異なる部位で相互作用する少なくとも 1 つの成分で改変し；そして
改変された化合物が PDE4B および PDE4D に異なるように結合するか否かを判定する、
ことを含む、請求項 90 記載の方法。

【請求項 93】

前記改変された化合物が前記初期化合物と異なるより高い程度で結合する、請求項 92 記載の方法。

30

【請求項 94】

さらに、PDE4B および PDE4D に対して異なるように相互作用する化合物を異なる活性についてアッセイすることを含む、請求項 90 記載の方法。

【請求項 95】

前記化合物が式 I の化合物である、請求項 90 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

40

本発明は、PDE4 のアイソフォームである PDE4B および PDE4D を含むホスホジエステラーゼ PDE4 のリガンドの開発、および PDE4B および／または PDE4D の結晶構造の使用に関する。さらに、本発明は、PDE4 に対する活性を有する化合物、およびこれを使用する方法を提供する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

以下に提供される情報は、読者の理解を助けることのみを意図するものである。提供される情報および引用される参考文献のいずれも、本発明に対する従来技術であると認めるものではない。引用される参考文献のそれぞれは、その全体を本明細書の一部としてこ

50

に引用する。

【0003】

発明の背景

ホスホジエステラーゼ(PDE)は、最初にSutherland及び共同研究者(Railら, J. Biol. Chem., 232巻:1065-1076頁(1958年); Butcherら, J. Biol. Chem., 237巻:1244-1250頁(1962年))によって発見された。PDEのスーパーファミリーは二つの大きな分類, クラスIとクラスIIに分けられ(Charbonneau. H., Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases: Structure, Regulation and Drug Action, Beavo, J., 及びHouslay, M.D.編)267-296頁, John Wiley & Sons, Inc., New York(1990年)), これは, 認識可能な配列類似性をもたない。クラスIとしては, 全ての公知の哺乳類PDEが挙げられ, 別々の遺伝子の産物である11個の特定されたファミリーから構成される(Beavoら, Mol. Pharmacol., 46巻:399-405頁(1994年); Contiら, Endocr. Rev., 16巻:370-389頁(1995年); Degermanら, J. Biol. Chem., 272巻:6823-6826頁(1997年); Houslay, M.D., Adv. Enzyme Regul., 35巻:303-338頁(1995年); Bolger, G.B., Cell Signal, 6巻:851-859頁(1994年); Thompsonら, Adv. Second Messenger Phosphoprotein Res., 25巻:165-184頁(1992年); Underwoodら, J. Pharmacol. Exp. Ther., 270巻:250-259頁(1994年); Michaeliら, J. Biol. Chem., 268巻:12925-12932頁(1993年); Soderlingら, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 95巻:8991-8996頁(1998年); Soderlingら, J. Biol. Chem., 273巻:15553-15558頁(1998巻); Fisherら, J. Biol. Chem., 273巻:15559-15564頁(1998年))。PDEによっては, cAMPの加水分解に対して非常に特異的である(PDE4, PDE7, PDE8)が, あるものは非常にcGMP-特異的(PDE5, PDE6, PDE9)であり, あるものは混合特異性をもつ(PDE1, PDE2, PDE3, PDE10, PDE11)(Conti, Molecular Endocrinology, 14:1317-1327(2000))。

【0004】

特徴付けされた哺乳類PDEは全て二量体であるが, PDEそれぞれの機能に関してこの二量体構造の重要性というのは知られていない。PDEはそれぞれPDEファミリーのアミノ酸配列の高い保存率(25~30%)で約270個のアミノ酸の保存された触媒的ドメインを有し, これはその調節ドメインのカルボキシル末端に位置する。特定のPDEのアクチベーターは, 酵素構造内に配置された自己阻害ドメインの影響を緩和するようである(Sonnenbergら, J. Biol. Chem., 270巻:30989-31000頁(1995年); Jinら, J. Biol. Chem., 267巻:18929-18939頁(1992年))。

【0005】

PDEは, リン原子で構造の反転によってその3'-位置でリン原子と酸素原子との間の環式ヌクレオチドホスホジエステル結合を開裂する(Goldbergら, J. Biol. Chem., 255巻:10344-10347頁(1980年); Burgersら, J. Biol. Chem., 254巻:9959-9961頁(1979年))。これは明らかに, イオン化した H_2O の OH^- によるインライン求核攻撃によるものである。PDE内の保存された金属結合モチーフに結合した金属は, OH^- を攻撃し易くすると提案されてきた(Francisら, J. Biol. Chem., 269巻:22477-22480頁(1994年))。触媒の動的特性は, 触媒に必要な(単数または複数種類の)二価カチオンと環式ヌクレオチドに関してランダムオーダーメカニズムと一致する(Srivastavaら, Biochem. J., 308巻:653-658頁(1995年))。全ての公知の哺乳類PDEの触媒ドメインは, 縦に一列に並んだ二つの配列(HX_3 BX_n (E/D))を含み, そのそれぞれはサーモリシンなどのメタロエンドプロテアーゼの単一の Zn^{2+} -結合部位に似ている(Francisら, J. Biol. Chem., 269巻:22477-22480頁(1994年))。PDE5は Zn^{2+} を特異的に結合し, PDE4, PDE5, 及びPDE6の触媒活性は, サブマイクロモル濃度の Zn^{2+} によって支持される(Francisら, J. Biol. Chem., 269巻:22477-22480頁(1994年); Percivalら, Biochem. Biophys. Res. Comm., 241巻:175-180頁(1997年))。 Zn^{2+} -結合モチーフのそれぞれが独立して Zn^{2+} に結合するか, または二つのモチーフが相互作用して新規な Zn^{2+} -結合部位を形成するのかは知られていない。PDEによる環式ヌクレオチドのホスホジエステラーゼ結合を開裂する触媒機構は, ペプチドのアミドエステルを開裂する特定のプロテアーゼの触媒機構と似ているかもしれないが, PDEに縦に一列に並んで配列された二つの Zn^{2+} モチーフの存在が新しい。

【0006】

SutherlandとRallのグループ(Berthetら, J. Biol. Chem., 229巻:351-361頁(1957年))は、1950年代後半になって、それによってカフェインがcAMP PDE活性の肝臓か関与するグリコーゲン分解及びcAMP蓄積におけるグルカゴンの作用、アデニリルシクラーゼの刺激剤の作用を強める、(単数または複数種類の)メカニズムの少なくとも一部に気づいた。以来、化学者は、広く使用されていた3-イソブチル-1-メチルキサンチン(IBMx)を含む、多くのPDE阻害剤を合成してきた。その多くの化合物並びにカフェインは、非選択性であり、且つPDEファミリーの多くを阻害する。PDE研究における重要な一つの利点は、PDE4阻害剤、ロリプラム及びPDE5阻害剤、シルデナフィルなどのファミリー特異的阻害剤の発見/設計であった。

10

【0007】

細胞におけるPDE機能を正確に調節するには、環式ヌクレオチドレベルを狭い濃度範囲に維持することが重要である。基底レベルの2~4倍以上のcGMPに上昇すると、通常、最大の生理学的応答を生じる。PDEの調節には三つの一般的なスキームがある:(a)基質利用性による調節、たとえば二重特異性PDE(たとえばPDE1, PDE2, PDE3)のどれかで起こりえる、他方との競合により一方の環式ヌクレオチドの加水分解速度を変えたり、環式ヌクレオチドレベルを増加させた後の、質量的作用によってPDE活性を刺激する;(b)インスリンによるPDE3活性の刺激(Degermanら, J. Biol. Chem., 272巻:6823-6826頁(1997年));この酵素によりPDE6相互作用を変えるトランスデュースインシステム(Yamazakiら, J. Biol. Chem., 255巻:11619-11624頁(1980年))を介するフォトンによるPDE6活性の刺激;またはCa²⁺/カルモジュリンとの高い相互作用によるPDE1活性の刺激となる、細胞間シグナル伝達(たとえば、リン酸化事象, Ca²⁺, ホスファチジン酸, イノシトールホスフェート, タンパク質-タンパク質相互作用)を変える細胞外シグナルによる調節;(c)フィードバック調節、たとえば、cAMP上昇後にPKAにより触媒作用を受けたPDE1, PDE3, 若しくはPDE4(Contiら, Endocr. Rev., 16巻:370-389頁(1995年);Degermanら, J. Biol. Chem., 272巻:6823-6826頁(1997年);Gettysら, J. Biol. Chem., 262巻:333-339頁(1987年);Florioら, Biochemistry, 33巻:8948-8954頁(1994年)), PDE2へのアロステリックcGMP結合によって、cGMP上昇後のcAMP若しくはcGMPの分解を促進させることにより、またはcAMP-上昇剤に細胞を長期暴露させた後に高濃度のPDE3若しくはPDE4によって発生する脱感作などのPDEタンパク質レベルの調節により(Contiら, Endocr. Rev., 16巻:370-389頁(1995年);Shethら, Throm. Haemostasis, 77巻:155-162頁(1997年))または、PDE5含有量における発生的に関係する変化によって調節される。上記に概説したこの三つのスキームのどれかに影響を与え得る他の因子は、プレニル化などによる共有結合の修飾または、細胞内の区画の間のPDEの転座及びPDE一次構造における特異的な標的配列により作用を受ける、細胞の区画化である(cellular compartmentalization)(Houslay, M.D., Adv. Enzyme Regul, 35巻:303-338頁(1995年))。

20

30

【0008】

PDEスーパーファミリーの中で、10個のファミリーのうち4つ(PDE2, PDE5, PDE6, 及びPDE10)は、種々の基質特異性の触媒作用部位に加えて、高いcGMP-特異的アロステリック(非触媒作用的)cGMP-結合部位を含む。これらの二量体dGMP-結合PDEのモノマーはそれぞれ、タンパク質のアミノ末端部分に縦に一行に含まれ且つ配置された約110個のアミノ酸の二つの同族dGMP-結合部位を含む(Charbonneau, H., Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases: Structure, Regulation and Drug Action, Beavo, J., 及びHouslay, M.D., 編)267-296頁(1990年);McAllister-Lucasら, J. Biol. Chem., 270巻:30671-30679頁(1995年))。PDE2では、これらの部位へのcGMPの結合によって、触媒的部位でcAMPの加水分解を刺激する(Beavoら, Mol. Pharmacol, 46巻:399-405頁(1994年))。PDE2はcGMP並びにcAMPを加水分解し、cGMP加水分解は、正の協同的速度論に従ってアロステリックサイトにおけるcGMP結合により刺激される(Manganielloら, Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases: Structure, Regulation, and Drug Action, Beavo, J., 及びHouslay, M.D., 編, 61-85頁, John Wiley & Sons, Inc., New York(1990年))。これは、組織cGMPレベ

40

50

ルの調節の負のフィードバックプロセスを示し(Manganielloら, Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases: Structure, Regulation, and Drug Action, Beavo, J., 及びHouslay, M.D.編, 61-85巻, John Wiley & Sons, Inc., New York(1990年)), これはcAMP機能停止のcGMP刺激により表される環式ヌクレオチド経路の間のクロストークに加えて起きる。PDE6のアロステリック部位へのcGMPの結合は, 触媒作用に影響を与えることは示されていないが, この結合は, 調節タンパク質, トランスデューシン, 及びPDE6の阻害γサブユニットの相互作用を調節することができる(Yamazakiら, Adv. Cyclic Nucleotide Protein Phosphorylation Res., 16巻: 381-392頁(1984年))。

【0009】

PDE4サブファミリーは, 4つの構成員から構成される: PDE4A, PDE4B(配列番号1), PDE4C, 及びPDE4D(配列番号2)(Contiら, (2003年)J. Biol. Chem. 278年: 5493-5496頁)。このPDE4酵素は, 基質としてcGMPよりもcAMPに対して優先傾向を示す。これらの酵素は, おそらく二量体形成を媒介するN-末端調節ドメインを有し, これにより最適にPDE活性が調節される。さらに, 活性は, このアップストリーム調節ドメインのcAMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位を介して調節される。これらの酵素は, 偏在的に発現されるが, 重要なことにはリンパ球中で発現される。

【0010】

PDE4酵素の阻害剤は, 炎症性疾患の処置で有用であると提案されてきた。PDE4Bのノックアウトによって生存応力のあるマウスが得られたが(Jin及びConti(2002年)Proc Natl Acad Sci, USA, 99巻, 7628-7633頁), PDE4Dのノックアウトでは生存率が低下した(Jinら, (1999年)Proc Natl Acad Sci, USA, 96巻, 11998-12003頁)。PDE4Dノックアウト遺伝子型は, 他の生育環境のマウス系で繁殖させることによって奪回できる。これらのPDE4Dノックアウト胎児からの気道上皮細胞は, アドレナリンアゴニストに対して非常に低い過敏性を示し, このことは, 気道炎症疾患において治療標的としてPDE4Dを示唆している(Hansenら, (2000年)Proc Natl Acad Sci, USA, 97巻, 6751-6756頁)。PDE4B-ノックアウトマウスは, 症状が殆どなく, 且つ正常な気道感受性を有する。Delgadoら(Med Sci Monit, 2003, 9: BR252-259)は, アトピー性皮膚炎を有する患者の血液単核球白血球におけるPDE4活性の上昇が記述されていること, および炎症性細胞におけるヒスタミンとPDE4との推定される関連性に鑑みて, ヒスタミンはU-937細胞においてH₂レセプター刺激およびcAMP増加を介してPDE4活性をアップレギュレートしていることを報告している。

【0011】

対照的に, PDE4Bノックアウトマウスからの単球は, LPSに対する応答が低い(Jin及びConti(2002年)Proc Natl Acad Sci, USA, 99巻, 7628-7633頁)。このことは, 種々のPDE4Dに対して選択性を有するPDE4B化合物は, 副作用が少ない, 抗炎症活性を示すことを示唆している。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

したがって, 当該技術分野においては, PDE4, 例えばPDE4BおよびPDE4Dのより効力の高い, 特異的な阻害剤および調節剤, およびこれらを設計する方法が求められている。

【課題を解決するための手段】

【0013】

発明の概要

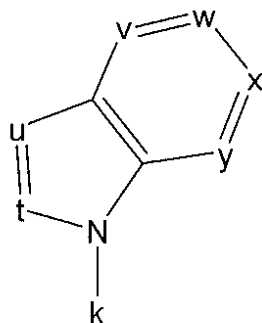
本発明は, PDE4, 例えば, PDE4Bおよび/またはPDE4Dアイソフォームに対して活性な化合物を提供する。特に, 本発明は, 以下に記載される式I, Ia, Ib, Ic, Id, およびIeの化合物を提供する。すなわち, 本発明は, PDE4の調節が関与する治療方法において用いることができる化合物, ならびにPDE4, および他のPDEの別の調節剤を開発するための分子スキファールドを提供する。本発明はさらに, P

D E 4 Bに関する構造情報を使用して別のP D E 4 B調節剤を誘導することを含む。

【0014】

1つの観点においては、本発明は以下の構造：

【化13】



10

式 I

[式中、

kは、 $-CR^6R^7R^{19}$ 、 $-C(Z)R^8$ 、 $-C(Z)NR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、and $-S(O)_2R^{14}$ からなる群より選択され；

20

ZはO、S、または NR^9 であり；

t、u、v、w、x、およびyは、それぞれ独立して、Nまたは CR^1 であり、ただし、uおよびtの1つ以下がNであり、v、w、xおよびyの2つ以下がNであり；

Aは、置換アリールおよび置換ヘテロアリールからなる群より選択され；

R^1 は、それぞれの場合に独立して、水素、ハロゲン、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル、任意に置換されていてもよい低級アルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアラールキル、任意に置換されていてもよいヘテロアラールキル、 $-C(Z)R^8$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(Z)NR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{14}$ 、およびAからなる群より選択され、ただし、少なくとも1つの R^1 はAであり；

30

R^6 および R^7 は、独立して、水素、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル、任意に置換されていてもよい低級アルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラールキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロアラールキルからなる群より選択され；

40

R^8 は、それぞれの場合に独立して、 $-OR^9$ 、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、 R^8 がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素はC(Z)には結合していない）、任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、 R^8 がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素はC(Z)には結合していない）、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラールキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロアラールキルからなる群より選択され；

R^9 は、それぞれの場合に独立して、水素、任意に置換されていてもよい低級アルキル、

50

任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、 R^9 がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素はO、NまたはSには結合していない）、任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、 R^9 がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素はO、NまたはSには結合していない）、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルからなる群より選択され；

R^{10} および R^{11} は、それぞれの場合に独立して、水素、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、 R^{10} および／または R^{11} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は窒素には結合していない）、任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、 R^{10} および／または R^{11} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は窒素には結合していない）、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-C(Z)R^8$ 、 $-C(Z)NR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、および $-S(O)_2R^{14}$ からなる群より選択されるか；または

R^{10} および R^{11} は、これらが結合している窒素と一緒にあって、5-7員の任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルまたは任意に置換されていてもよいヘテロアリール環を形成してもよく；

R^{12} および R^{13} は、それぞれの場合に独立して、水素、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、 R^{12} および／または R^{13} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は窒素には結合していない）、任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、 R^{12} および／または R^{13} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は窒素には結合していない）、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルからなる群より選択されるか；または

R^{12} および R^{13} は、これらが結合している窒素と一緒にあって、5-7員の任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルまたは任意に置換されていてもよいヘテロアリール環を形成してもよく；

R^{14} は、それぞれの場合に独立して、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、 R^{14} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は $-S(O)_2-$ には結合していない）、任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、 R^{14} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は $-S(O)_2-$ には結合していない）、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルからなる群より選択され；

R^{19} は、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル、任意に置換されていてもよい低級アルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル

10

20

30

40

50

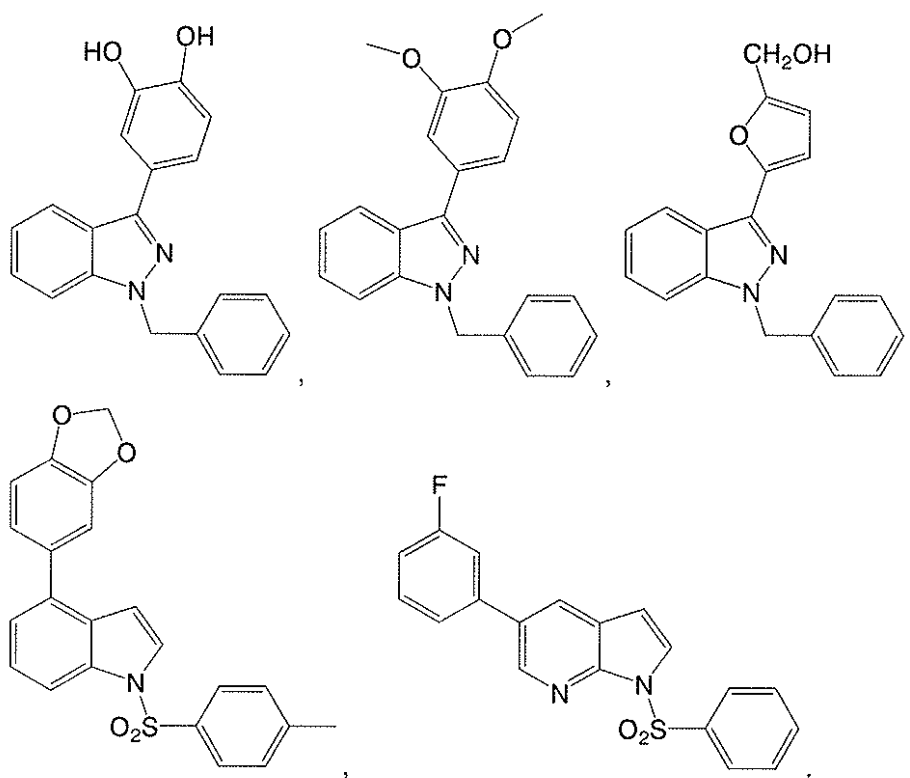
アルキル，任意に置換されていてもよいアリール，任意に置換されていてもよいアラルキル，任意に置換されていてもよいヘテロアリール，または任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルからなる群より選択される]

を有する式 I の化合物，これらのすべての塩，プロドラッグ，互変異性体および異性体を提供する。

【0015】

本発明の1つの態様においては，式 I の t ， u ， v ， w ， x ，および y の1つ以下が N である。1つの態様においては， t は N または CH であり，ただし， t ， u ， v ， w ， x ，および y の1つ以下が N である。1つの態様においては， t ， u ， v ， w ，および x は CR^1 であり， y は N または CR^1 である。さらに別の態様においては， t は CH である。1つの態様においては， t は sN または CH であり， y は N または CH であり，ただし， t および y は両方とも N であることはなく， u ， v ， w ，および x の1つは $C-A$ であり， u ， v ， w および x の他のものは CH である。ただし，化合物は以下の化合物

10



20

30

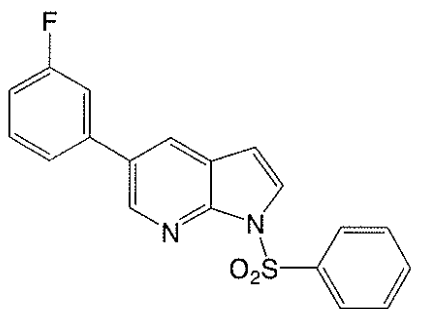
ではない。

【0016】

本発明の1つの態様においては， t は CH であり， y は N であり， u ， v ， w ，および x の1つは $C-A$ であり， u ， v ， w および x の他のものは CH であり，ただし，化合物は以下の化合物

40

【化 1 5】



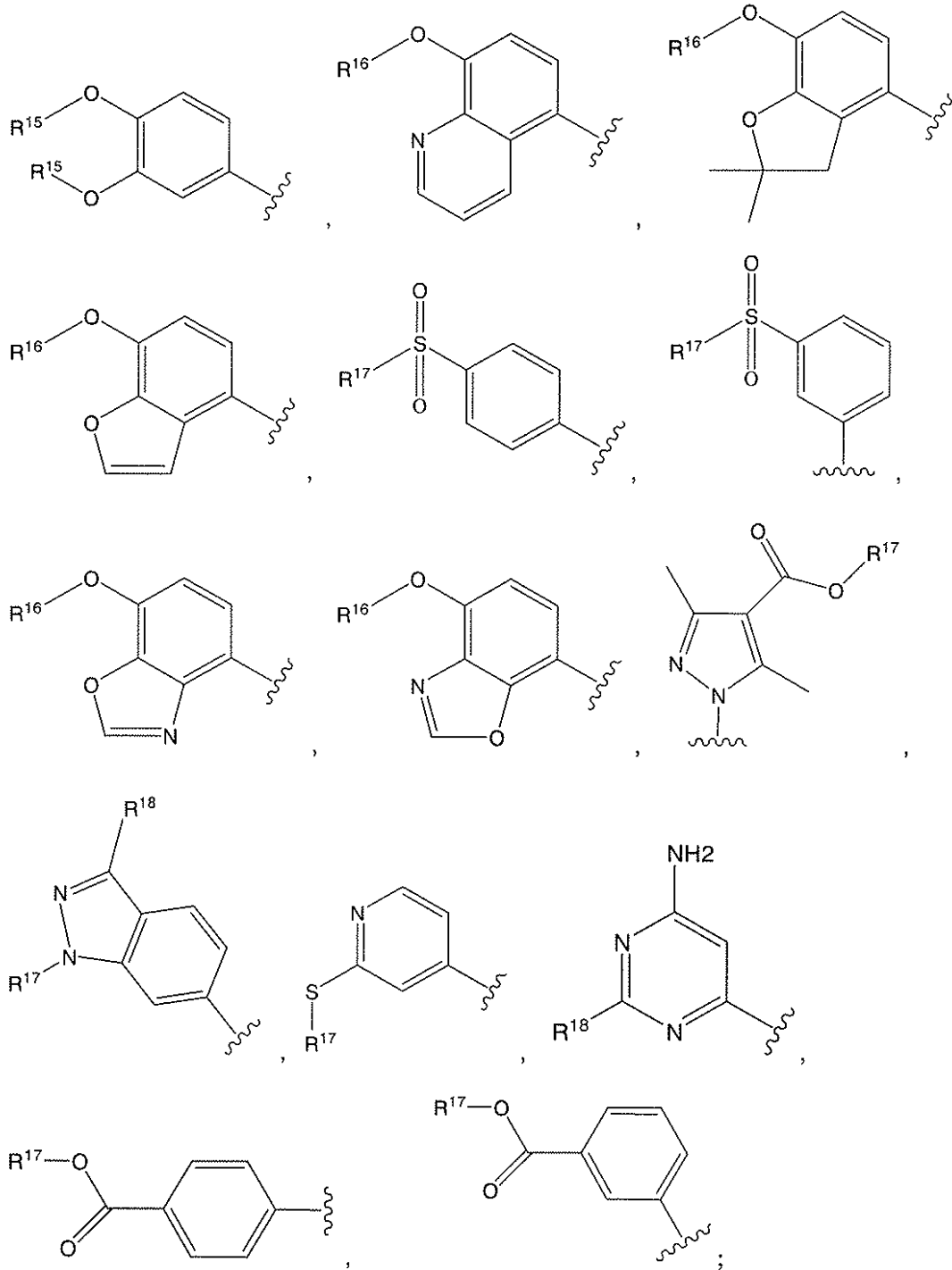
10

ではない。

【0017】

上述のいずれかの態様に加えて、式 I の A は、置換フェニル、ジアルコキシフェニル、ピラゾールカルボキシルエステル、置換ピリジン、置換ピリミジン、および置換チエノピリミジンからなる群より選択される。1つの態様においては、A は、以下の基のいずれかの構造を有し、ここで、波線は式 I の二環のコア構造への結合を示す：

【化 1 6】



10

20

30

40

〔式中、

R^{15} は、それぞれの場合に独立して、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、 R^{15} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は酸素には結合していない）、任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、 R^{15} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は酸素には結合していない）、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラールキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアラールキル、 $-C(Z)R^8$ 、および $-C(Z)NR^{12}$

50

R^{13} からなる群より選択されるか；または

両方の R^{15} は、これらが結合している酸素と一緒に、フェニル環に縮合した 5-7 員の任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル環を形成してもよく；

R^{16} は、それぞれの場合に独立して、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、 R^{16} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は酸素には結合していない）、任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、 R^{16} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は酸素には結合していない）、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-C(Z)R^8$ 、および $-C(Z)NR^{12}R^{13}$ からなる群より選択され；

R^{17} は、それぞれの場合に独立して、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、 R^{17} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は N、O、または S には結合していない）、任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、 R^{17} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は N、O、または S には結合していない）、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルからなる群より選択され；

R^{18} は、それぞれの場合に独立して、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル、任意に置換されていてもよい低級アルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、and 任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-C(Z)R^8$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(Z)NR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、または $-S(O)_2R^{14}$ からなる群より選択される】。

【0018】

上述のいずれかの態様に加えて、式 I の化合物の k は、 $-CH_2R^{19}$ 、 $-C(Z)R^8$ 、 $-C(Z)NR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、および $-S(O)_2R^{14}$ からなる群より選択され、ここで、 R^8 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、および R^{19} は、任意に置換されていてもよい低級アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され、ここで、アリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルコキシ、任意に置換されていてもよい低級チオアルキル、任意に置換されていてもよいアリールオキシ、任意に置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、任意に置換されていてもよいアミノ、任意に置換されていてもよいカルボキシル、任意に置換されていてもよいアルキルスルホニルアミノ、シアノおよびニトロからなる群より選択される 1-3 個の置換基で任意に置換されていてもよい。

【0019】

本発明のある態様においては、式 I の化合物は式 I a：

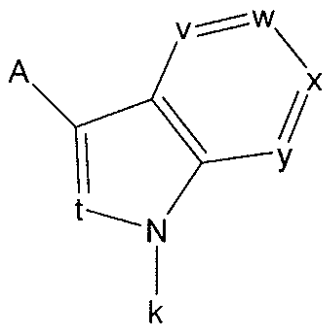
10

20

30

40

【化 1 7】



10

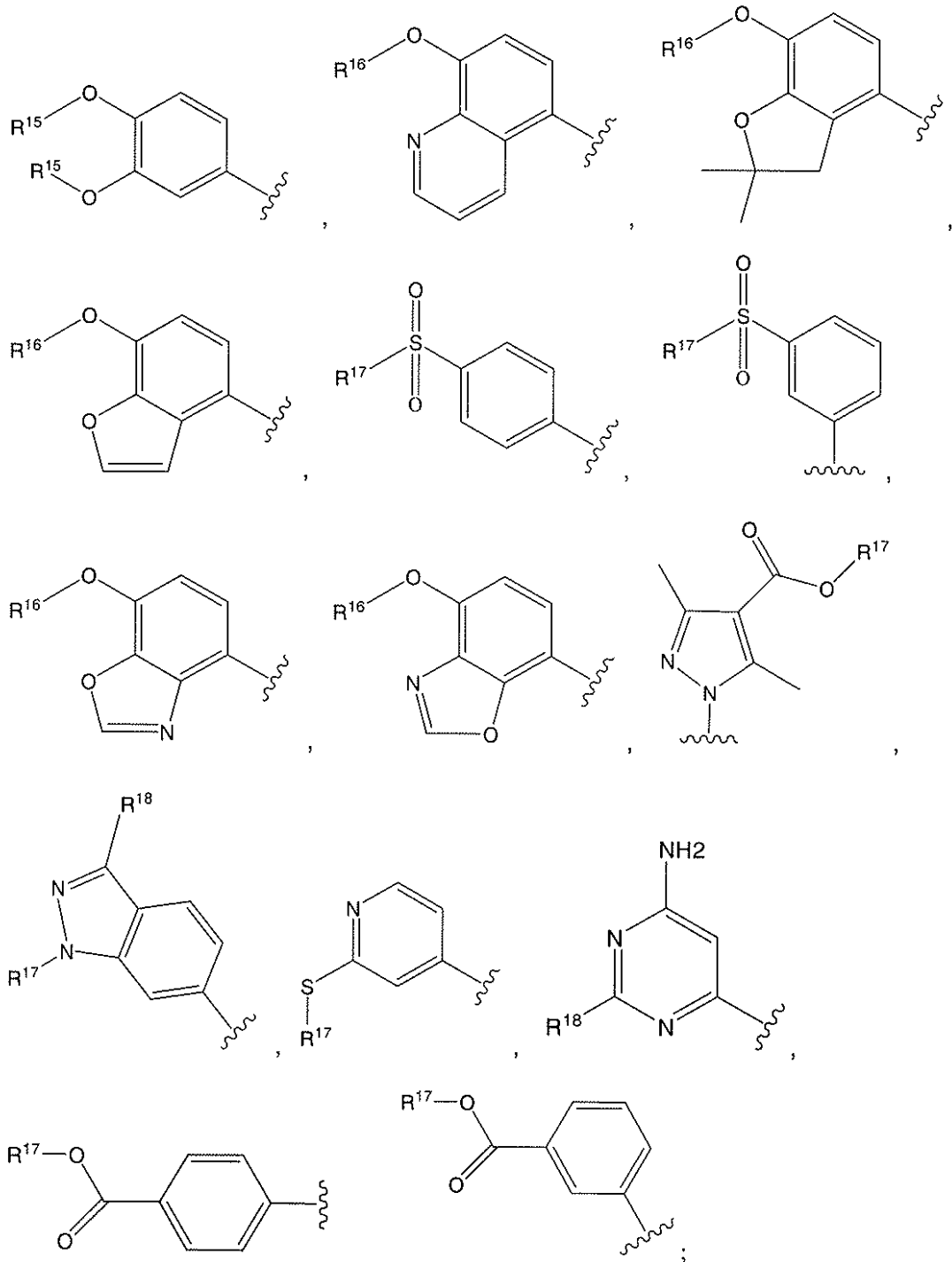
式 I a

〔式中，t，v，w，x，y，kおよびAは，上述の式 I で定義したとおりである〕
およびこれらのすべての塩，プロドラッグ，互変異性体および異性体の構造を有する。

【0020】

1つの態様においては，式 I a の化合物のAは，以下の基の1つの構造を有し，ここで，波線は式 I a の二環のコア構造への結合を示す：

【化 1 8】



[式中、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷およびR¹⁸は、上述の式Iで定義したとおりである]

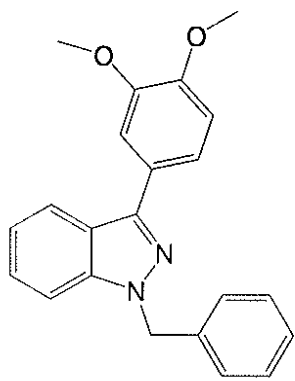
【0021】

本発明の別の態様においては、t、v、w、x、およびyの1つ以下はNである。1つの態様においては、tはNまたはCHであり、ただし、t、u、v、w、x、およびyの1つ以下がNである。1つの態様においては、t、u、v、w、およびxはCR¹であり、yはNまたはCR¹である。さらに別の態様においては、tはCHである。別の態様においては、tはNまたはCHであり、yはNまたはCHであり、ただし、tおよびyは両方ともNであることはなく、v、w、およびxの2つはCR¹であり、v、wおよびxの他のものはCHである。別の態様においては、tはNまたはCHであり、yはNまたはC

Hであり、ただし、tおよびyは両方ともNであることはなく、v、w、およびxの1つは CR^1 であり、v、wおよびxの他のものはCHである。別の態様においては、tはNまたはCHであり、yはNまたはCHであり、ただし、tおよびyは両方ともNであることはなく、v、w、およびxはCHである。別の態様においては、t、v、w、xおよびyはCHである。別の態様においては、t、v、wおよびxはCHであり、yはNである。別の態様においては、tおよびyはCHであり、v、w、およびxの1つは CR^1 であり、v、wおよびxの他のものはCHである。別の態様においては、tはCHであり、yはNであり、v、w、およびxの1つは CR^1 であり、v、wおよびxの他のものはCHである。式I aの上述のいずれかの態様に加えて、化合物は以下の化合物：

【化19】

10



20

ではない。

【0022】

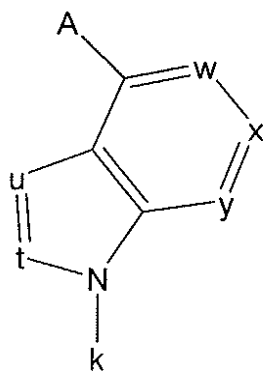
1つの態様においては、式I aの化合物のkは、 $-CH_2R^{19}$ 、 $-C(Z)R^8$ 、 $-C(Z)NR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、および $-S(O)_2R^{14}$ からなる群より選択され、ここで、 R^8 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、および R^{19} は、任意に置換されていてもよい低級アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され、ここで、アリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルコキシ、任意に置換されていてもよい低級チオアルキル、任意に置換されていてもよいアリールオキシ、任意に置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、任意に置換されていてもよいアミノ、任意に置換されていてもよいカルボキシル、任意に置換されていてもよいアルキルスルホニルアミノ、シアノおよびニトロからなる群より選択される1-3個の置換基で任意に置換されていてもよい。

30

【0023】

本発明のある態様においては、式Iの化合物は式I b：

【化 2 0】



10

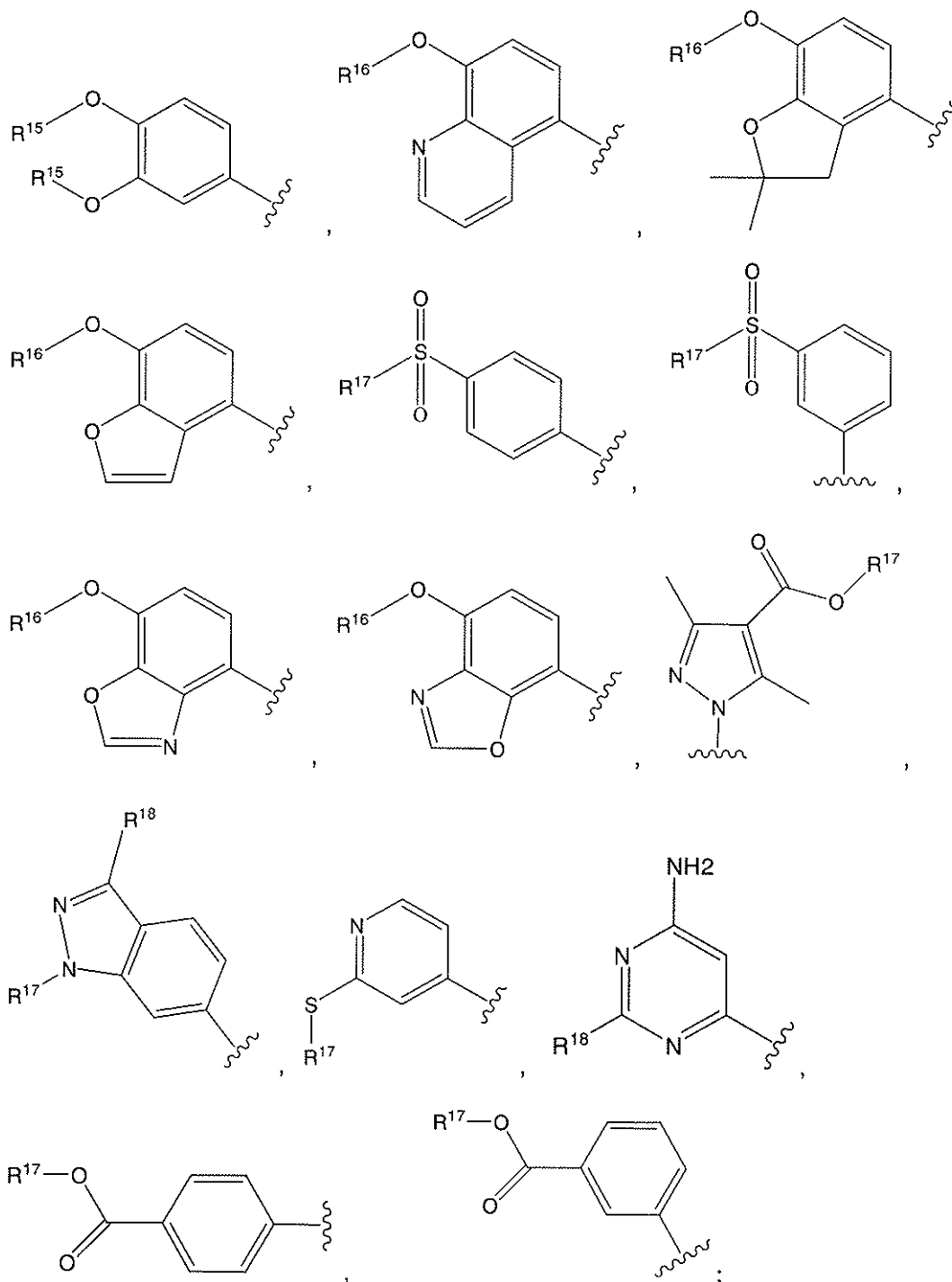
式 I b

〔式中，t，u，w，x，y，kおよびAは，上述の式 I で定義したとおりである〕
およびこれらのすべての塩，プロドラッグ，互変異性体および異性体の構造を有する。

【0024】

1つの態様においては，式 I b の化合物の A は以下のいずれかの構造を有し，ここで，波線は式 I b の二環のコア構造への結合を示す：

【化 2 1】



10

20

30

40

50

[式中、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} および R^{18} は、上述の式 I で定義したとおりである]

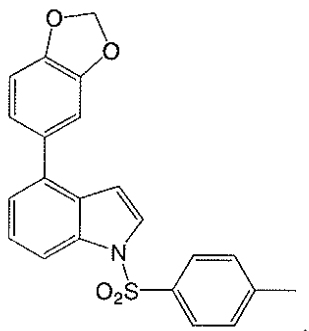
【 0 0 2 5 】

本発明の別の態様においては、 t 、 u 、 w 、 x 、および y の1つ以下が N である。1つの態様においては、 t は N または CH であり、ただし、 t 、 u 、 v 、 w 、 x 、および y の1つ以下が N である。1つの態様においては、 t 、 u 、 v 、 w 、および x は CR^{-1} であり、 y は N または CR^{-1} である。さらに別の態様においては、 t は CH である。別の態様においては、 t は N または CH であり、 y は N または CH であり、ただし、 t および y は両方とも N であることはなく、 u 、 w 、および x の2つは CR^{-1} であり、 u 、 w および x の他のものは CH である。別の態様においては、 t は N または CH であり、 y は N または C

Hであり、ただし、tおよびyは両方ともNであることはなく、u、w、およびxの1つは CR^1 であり、u、wおよびxの他のものはCHである。別の態様においては、tはNまたはCHであり、yはNまたはCHであり、ただし、tおよびyは両方ともNであることはなく、u、w、およびxはCHである。別の態様においては、t、u、w、xおよびyはCHである。別の態様においては、tはCHであり、yはNであり、u、w、およびxの1つは CR^1 であり、u、wおよびxの他のものはCHである。別の態様においては、t、u、wおよびxはCHであり、yはNである。別の態様においては、tおよびyはCHであり、u、w、およびxの1つは CR^1 であり、u、wおよびxの他のものはCHである。式I bの上述のいずれかの態様に加えて、化合物は以下の化合物

【化22】

10



20

ではない。

【0026】

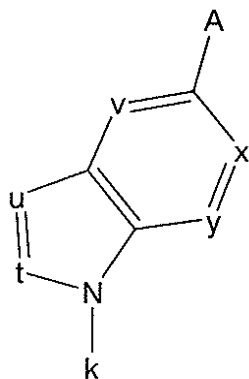
本発明の1つの態様においては、式I bの化合物のkは、 $-CH_2R^{19}$ 、 $-C(Z)R^8$ 、 $-C(Z)NR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、および $-S(O)_2R^{14}$ からなる群より選択され、ここで、 R^8 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、および R^{19} は、任意に置換されていてもよい低級アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され、ここで、アリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルコキシ、任意に置換されていてもよい低級チオアルキル、任意に置換されていてもよいアリールオキシ、任意に置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、任意に置換されていてもよいアミノ、任意に置換されていてもよいカルボキシル、任意に置換されていてもよいアルキルスルホニルアミノ、シアノおよびニトロからなる群より選択される1-3個の置換基で任意に置換されていてもよい。

30

【0027】

ある態様においては、式Iの化合物は、式I c：

【化23】



40

式I c

[式中、t、u、v、x、y、kおよびAは、上述の式Iで定義したとおりである]

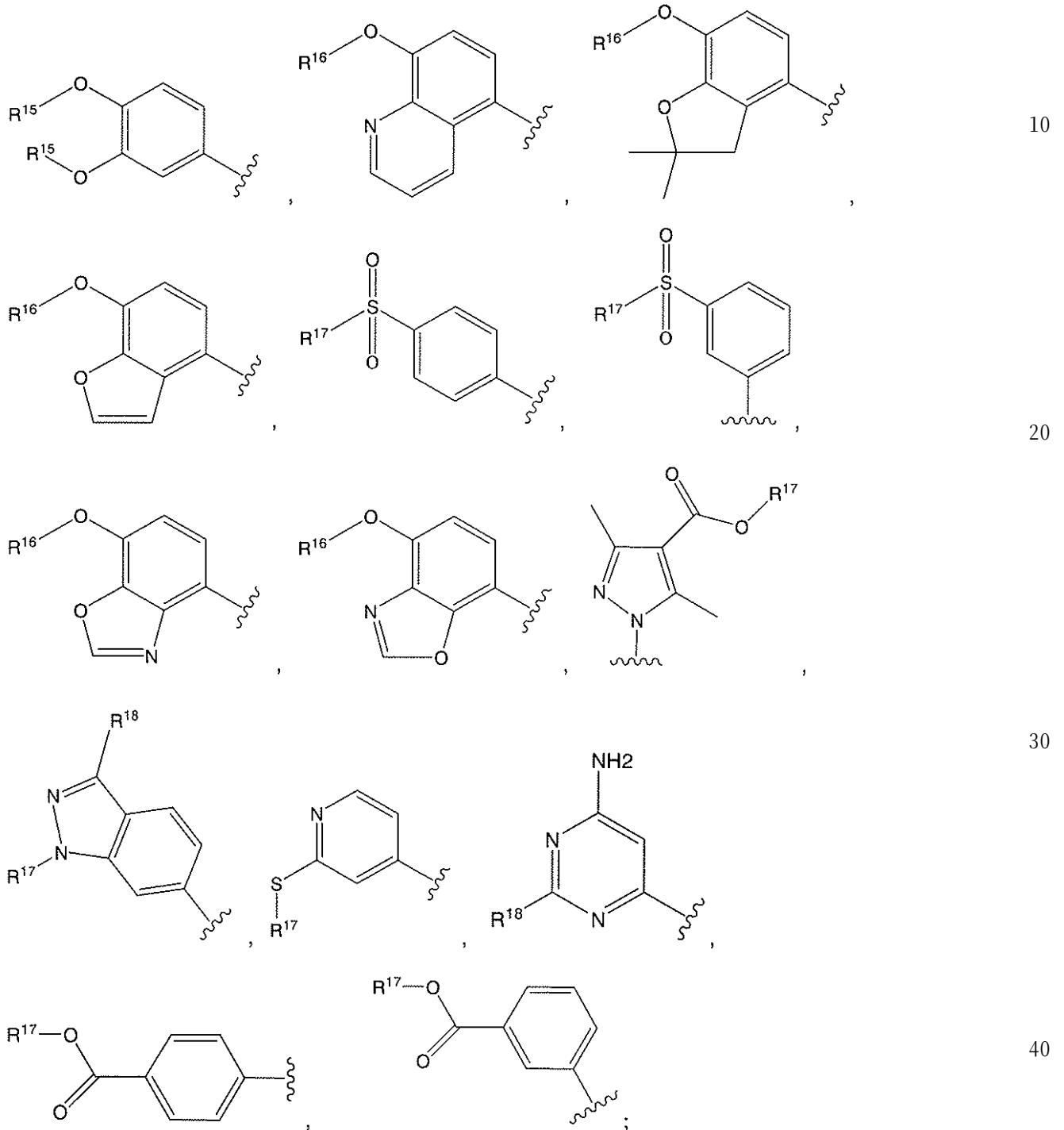
50

およびこれらのすべての塩、プロドラッグ、互変異性体および異性体の構造を有する。

【0028】

1つの態様においては、式I cの化合物のAは、以下の基のいずれかの構造を有し、ここで、波線は式I cの二環のコア構造への結合を示す：

【化24】



[式中、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} および R^{18} は、上述の式Iで定義したとおりである]

【0029】

本発明の別の態様においては、t、u、v、x、およびyの1つ以下がNである。1つの態様においては、tはNまたはCHであり、ただし、t、u、v、w、x、およびyの

10

20

30

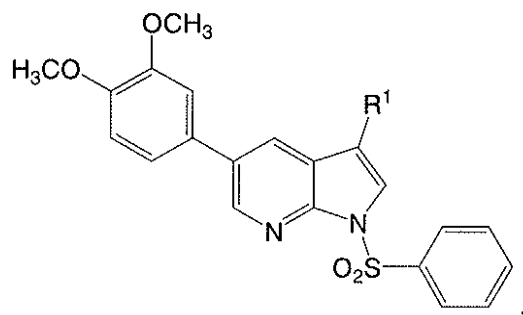
40

50

1つ以下がNである。1つの態様においては、t, u, v, w, およびxは CR^1 であり、yはNまたは CR^1 である。さらに別の態様においては、tはCHである。別の態様においては、tはNまたはCHであり、yはNまたはCHであり、ただし、tおよびyは両方ともNであることはなく、u, v, およびxの2つは CR^1 であり、u, vおよびxの他のものはCHである。別の態様においては、tはNまたはCHであり、yはNまたはCHであり、ただし、tおよびyは両方ともNであることはなく、u, v, およびxの1つは CR^1 であり、u, vおよびxの他のものはCHである。別の態様においては、tはNまたはCHであり、yはNまたはCHであり、ただし、tおよびyは両方ともNであることはなく、u, v, およびxはCHである。別の態様においては、t, u, v, xおよびyはCHである。別の態様においては、t, u, vおよびxはCHであり、yはNである。別の態様においては、tおよびyはCHであり、u, v, およびxの1つは CR^1 であり、u, vおよびxの他のものはCHである。別の態様においては、tはCHであり、u, v, およびxの1つは CR^1 であり、u, v, およびxの他のものはCHであり、yはNまたはCHであり、ただし、化合物が以下の構造：

10

【化25】



20

を有する場合、 R^1 は、水素、F、Cl、Br、任意に置換されていてもよい低級アルキル、 $-C(Z)R^8$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-C(Z)NR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、および $-S(O)_2R^{14}$ からなる群より選択される。

【0030】

30

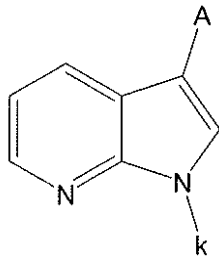
本発明の1つの態様においては、式Ibの化合物のkは、 $-CH_2R^{19}$ 、 $-C(Z)R^8$ 、 $-C(Z)NR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、および $-S(O)_2R^{14}$ からなる群より選択され、ここで、 R^8 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、および R^{19} は、任意に置換されていてもよい低級アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され、ここで、アリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルコキシ、任意に置換されていてもよい低級チオアルキル、任意に置換されていてもよいアリールオキシ、任意に置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、任意に置換されていてもよいアミノ、任意に置換されていてもよいカルボキシル、任意に置換されていてもよいアルキルスルホニルアミノ、シアノおよびニトロからなる群より選択される1-3個の置換基で任意に置換されていてもよい。

40

【0031】

本発明のある態様においては、式Iの化合物は、式Id：

【化 2 6】

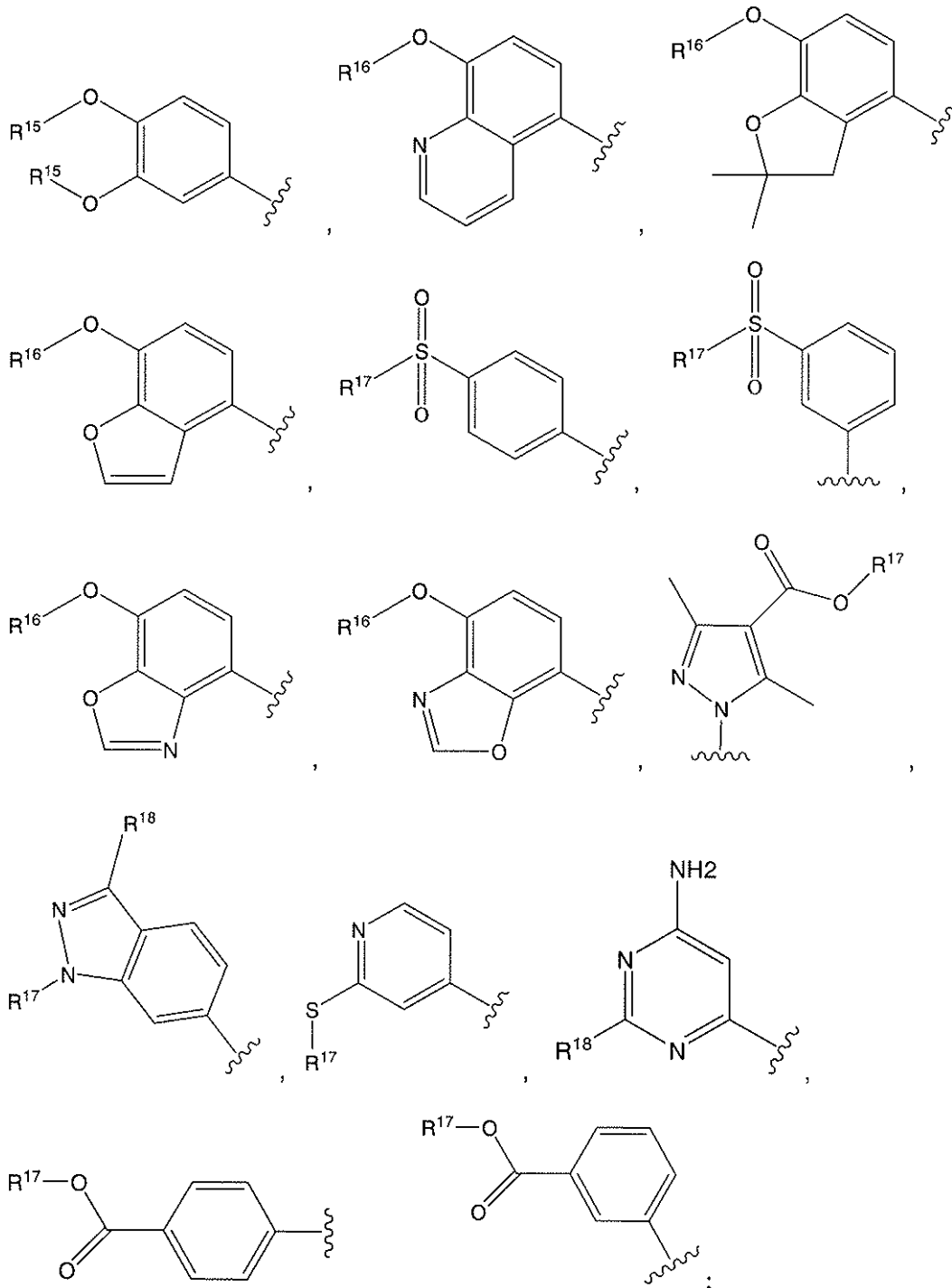


10

式 I d

〔式中，k は，上述の式 I で定義したとおりであり，A は以下の基のいずれかの構造：

【化 27】



[式中、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} および R^{18} は、上述の式 I で定義したとおりである]

を有し、ここで、波線は式 I d の二環のコア構造への結合を示す]

およびこれらのすべての塩、プロドラッグ、互変異性体および異性体の構造を有する。

【0032】

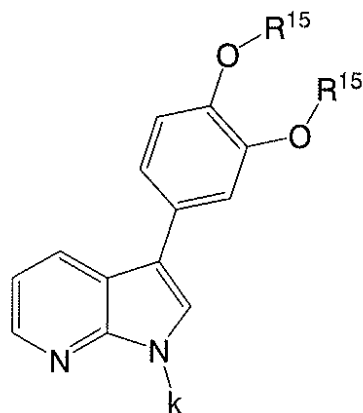
本発明の 1 つの態様においては、式 I d の化合物の k は、 $-CH_2 R^{19}$ 、 $-C(Z) R^8$ 、 $-C(Z) NR^{12} R^{13}$ 、 $-S(O)_2 NR^{12} R^{13}$ 、および $-S(O)_2 R^{14}$ からなる群より選択され、ここで、 R^8 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、および R^{19} は、任意に置換されていてもよい低級アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され、ここで、アリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルコキシ、任意に置換されていてもよい低級チオアルキル、任意に置換されていてもよいアリールオキシ、任意に置

換されていてもよいヘテロアリールオキシ，任意に置換されていてもよいアミノ，任意に置換されていてもよいカルボキシル，任意に置換されていてもよいアルキルスルホニルアミノ，シアノおよびニトロからなる群より選択される 1－3 個の置換基で任意に置換されていてもよい。

【0033】

本発明のある態様においては，式 I の化合物は，式 I e：

【化 2 8】



10

20

式 I e

[式中，k および R^{15} は，上述の式 I で定義したとおりである]

およびこれらのすべての塩，プロドラッグ，互変異性体および異性体の構造を有する。

【0034】

本発明の 1 つの態様においては，式 I e の化合物の k は， $-CH_2R^{19}$ ， $-C(Z)R^8$ ， $-C(Z)NR^{12}R^{13}$ ， $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$ ，および $-S(O)_2R^{14}$ からなる群より選択され，式中， R^8 ， R^{12} ， R^{13} ， R^{14} ，および R^{19} は，任意に置換されていてもよい低級アルキル，アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され，ここでアリールおよびヘテロアリールは，ハロゲン，任意に置換されていてもよい低級アルキル，任意に置換されていてもよい低級アルコキシ，任意に置換されていてもよい低級チオアルキル，任意に置換されていてもよいアリールオキシ，任意に置換されていてもよいヘテロアリールオキシ，任意に置換されていてもよいアミノ，任意に置換されていてもよいカルボキシル，任意に置換されていてもよいアルキルスルホニルアミノ，シアノおよびニトロからなる群より選択される 1－3 個の置換基で任意に置換されていてもよく，さらに， R^{15} は，それぞれの場合に独立して，任意に置換されていてもよい低級アルキル，任意に置換されていてもよいシクロアルキル，任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル，任意に置換されていてもよいアリール，および任意に置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択されるか，または各 R^{15} は，これらが結合している酸素と一緒に，フェニル環と縮合した 5－7 員の任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル環を形成してもよい。さらに別の態様においては， R^{15} が任意に置換されていてもよい低級アルキルであるとき，アルキルは，フルオロ，任意に置換されていてもよいシクロアルキル，任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル，任意に置換されていてもよいアリールおよび任意に置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択される 1－3 個の置換基で任意に置換されていてもよい。

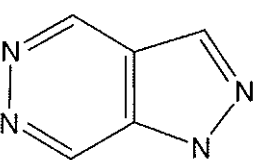
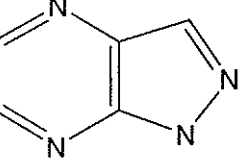
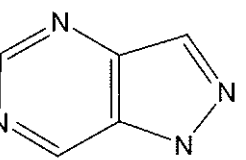
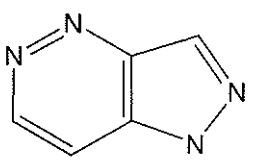
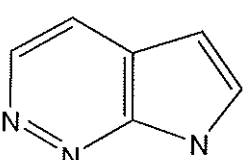
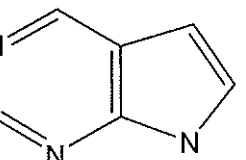
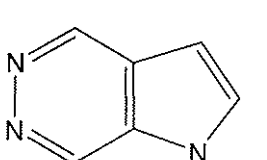
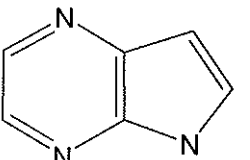
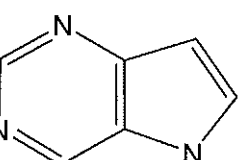
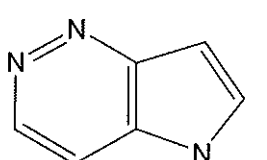
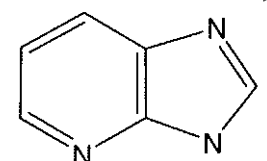
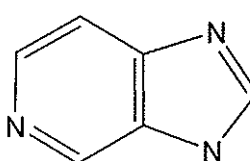
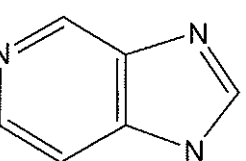
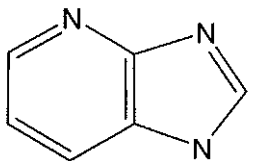
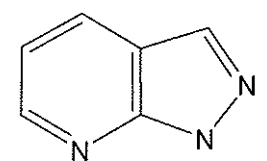
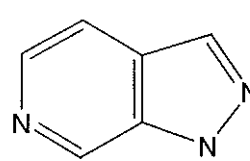
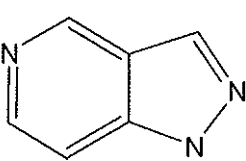
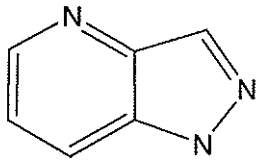
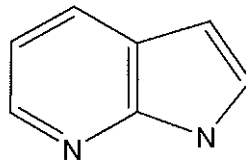
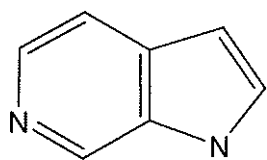
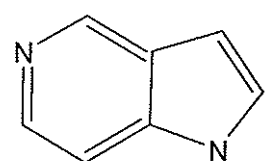
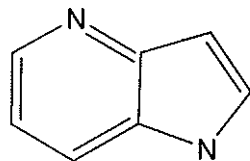
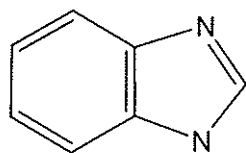
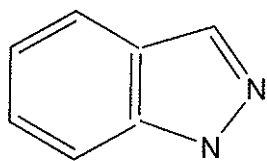
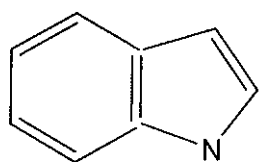
30

40

【0035】

式 I の化合物（例えば，式 I a，式 I b，および式 I c の化合物）についての本発明のある態様においては，式 I に示される二環の環構造は以下のいずれか：

【化 2 9】



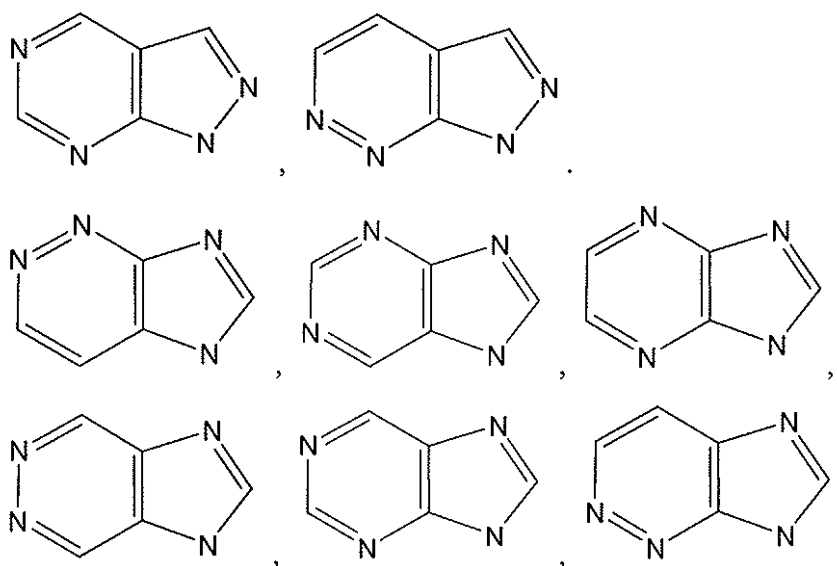
10

20

30

40

【化 3 0】



10

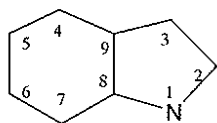
20

である。

【0 0 3 6】

式 I の化合物について、環の位置は以下のインドールコアに示されるように特定されるが、本明細書において用いる場合、上述の他の二環のコア構造のそれぞれについても対応する番号付けを用いる。式 I における二環のコア、または化合物が式 I における二環のコアを含むとの表示、および同様の意味を有する語句は、式 I の化合物を包含する本発明の態様について本明細書に記載される二環の構造または成分を表す：

【化 3 1】



30

【0 0 3 7】

本発明の特定の態様においては、式 I の化合物（例えば、式 I a、式 I b、式 I c、式 I d、および式 I e）は、実施例の化合物におけるように 1 位に置換基を有し；実施例の化合物におけるように 3 位に置換基を有し；実施例の化合物におけるように 4 位に置換基を有し；実施例の化合物におけるように 5 位に置換基を有し；実施例の化合物におけるように 1 位および 3 位に置換基を有し；実施例の化合物におけるように 1 位および 4 位に置換基を有し；実施例の化合物におけるように 1 位および 5 位に置換基を有する。

40

【0 0 3 8】

本発明の特定の態様においては、上述の二環の構造の 1 またはそれ以上が式 I に含まれ、例えば、上述の二環のコア構造の任意の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、または 33 個が式 I に含まれる。

【0 0 3 9】

本発明のある態様においては、式 I の化合物（例えば、式 I a、式 I b、式 I c、およ

50

び式 I d) の A は、置換アリール (例えばフェニル) ; 置換ヘテロアリール (例えば、5 員または 6 員のヘテロアリール環) ; 1, 2, または 3 個のアルコキシ基 (例えば、メトキシ, エトキシ, およびプロポキシ) で置換されたアリール (例えばフェニル) ; 1, 2, または 3 個のアルコキシ基で置換されたヘテロアリール ; 1, 2, または 3 個のアルキルエーテル基, アルキルチオエーテル基, またはこれらの組み合わせで置換されたアリール ; 1, 2, または 3 個のアルキルエーテル基, アルキルチオエーテル基, またはこれらの組み合わせで置換されたヘテロアリール ; ジアルコキシフェニル ; ジアルキルチオフェニル ; ジアルコキシヘテロアリール ; ジアルキルチオヘテロアリール ; 二置換アリール (例えばフェニル) (ここで、置換基は、同じであっても異なってもよく、例えばヒドロキシル, アルコキシ, アルキルエステル, $-SH$, チオエーテル, チオエステルである) ; 二置換ヘテロアリール (ここで、置換基は、同じであっても異なってもよく、例えば、ヒドロキシル, アルコキシ, アルキルエステル, $-SH$, チオエーテル, チオエステルである)。アリールまたはヘテロアリールが二置換されているある態様においては、置換基は隣接する環炭素原子上にあり (例えばカテコールまたはカテコールジエステル) , 6 員の環については、2 つの置換基は分子の残部に対する環の結合に対してメタであってもパラであってもよい。ある態様においては、A は置換アリールまたは置換ヘテロアリールであり、分子の残部に結合している環原子と遠い方 (例えば、6 員の環についてはメタ位) の第 2 の原子に置換を有する。ある態様においては、これがアリールまたはヘテロアリール基上の唯一の置換基である。

10

【0040】

20

本発明のある態様においては、式 I の化合物 (例えば、式 I a, 式 I b, 式 I c, 式 I d および式 I e) の k は、任意に置換されていてもよいアリール ; 任意に置換されていてもよいヘテロアリール ; 任意に置換されていてもよいナフチル ; 任意に置換されていてもよい二環のヘテロアリール ; アルコキシまたはアルキルチオで置換されているナフチル ; アルコキシまたはアルキルチオで置換されているヘテロアリールを含む。例えば、k 中の R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{12} , R^{13} または R^{14} は、そのように特定される基である。上述の特定の態様においては、アルキル成分は、メチル, エチル, またはプロピルである。

【0041】

特定の態様においては、A と k との組み合わせは、任意の A (2 つ前の段落で特定される) および任意の k (前の段落で特定される) を包含する。例えば、A は置換フェニルであり、k は任意に置換されていてもよいナフチルを含む ; A は置換された 5 員または 6 員のヘテロアリールであり、k は任意に置換されていてもよいナフチルを含む ; A は置換フェニルであり、k は任意に置換されていてもよい二環のヘテロアリールを含む ; A は置換された 5 員または 6 員のヘテロアリールであり、k は任意に置換されていてもよい二環のヘテロアリールを含む、などが挙げられる。

30

【0042】

本発明のある態様においては、N, O, S または C (Z) が、N, O, S, または C (Z) にも結合している炭素, アルケニル基のアルケン炭素原子にも結合している炭素, またはアルキニル基のアルキン原子にも結合している炭素に結合している化合物は除かれる。したがって、ある態様においては以下の結合を含む化合物は本発明から除かれる : $-NR-CH_2-NR-$, $-O-CH_2-NR-$, $-S(O)_{0-2}-CH_2-NR-$, $-C(Z)-CH_2-NR-$, $-NR-CH_2-O-$, $-O-CH_2-O-$, $-S(O)_{0-2}-CH_2-O-$, $-C(Z)-CH_2-O-$, $-NR-CH_2-S(O)_{0-2}-$, $-O-CH_2-S(O)_{0-2}-$, $-S(O)_{0-2}-CH_2-S(O)_{0-2}-$, $-C(Z)-CH_2-S(O)_{0-2}-$, $-NR-CH_2-C(Z)-$, $-O-CH_2-C(Z)-$, $-S(O)_{0-2}-CH_2-C(Z)-$, $-C(Z)-CH_2-C(Z)-$, $-NR-CH=CH-$, $-NR-C\equiv C-$, $-O-CH=CH-$, $-O-C\equiv C-$, $-S(O)_{0-2}-CH=CH-$, $-S(O)_{0-2}-C\equiv C-$, $-C(Z)-CH=CH-$, または $-C(Z)-C\equiv C-$ 。

40

50

【0043】

すなわち、第1の観点においては、本発明は、本明細書に記載される式I、Ia、Ib、Ic、Id、またはIeの新規化合物を提供する。

【0044】

本発明の別の観点は、治療上有効量の式I、Ia、Ib、Ic、Id、またはIeの化合物（またはこれらのいずれかの一般式の化合物のサブグループに属する化合物）、および少なくとも1つの薬学的に許容しうる担体、賦形剤または希釈剤を含む、医薬処方物などの組成物を提供する。

【0045】

特定の態様においては、組成物は、複数の異なる薬学的に活性な化合物を含んでいてもよく、これは複数の式Iの化合物であってもよく、式Iの1またはそれ以上の化合物と組み合わせて他の化合物を含んでいてもよい。この文脈において、"他の化合物"との用語は、疾病または医学的状態の1またはそれ以上の症状を予防、軽減または改善するのに、および／または治療している被験者の生存を長くするのに有効な量で被験者に与えられる化合物を表し、ここで、疾病または医学的状態とは本明細書において挙げられるものである。

【0046】

関連する観点においては、本発明は、本明細書に記載される組成物を含むキットを提供する。特定の態様においては、組成物は、バイアル、瓶またはフラスコ等に包装されていてもよく、これはさらに、箱、封筒、またはバッグ中に包装されていてもよい；組成物は米国食品医薬品局または哺乳動物、例えばヒトへの投与に関する同様の規制機関により認可された医薬組成物である；組成物は、PDE4媒介性疾病または状態について哺乳動物、例えばヒトに対する投与が認可されている医薬組成物である；キットは、組成物がPDE4媒介性疾病または状態について哺乳動物、例えばヒトへの投与に適しているか認可されているとの注意書きまたは他の表示を含む；組成物は、単位投与量または1回投与量の形で、例えば、1回投与量の丸薬、カプセルとして包装されている。本明細書において用いる場合、"哺乳動物"との用語は、任意の哺乳動物種を示し、限定されないが、家畜（例えば、ヒツジ、ヤギ、ウシ）、家庭動物（例えば、イヌ、ネコ）、実験動物（例えば、ラット、マウス）、他の霊長類、およびヒトを含む。

【0047】

別の関連する観点においては、式I、Ia、Ib、Ic、Id、またはIeの化合物は、治療を必要とする被験者においてPDE4媒介性疾病または状態（またはPDE4アイソフォームにより媒介される疾病または状態（例えば、PDE4BまたはPDE4D媒介性疾病または状態）、またはPDE4の調節が治療上の効用を与える疾病または状態を治療するための医薬品を製造するために用いることができる。

【0048】

別の観点においては、本発明は、治療または予防を必要とする哺乳動物において、哺乳動物に治療上有効量の式I、Ia、Ib、Ic、Id、またはIeの化合物、そのような化合物のプロドラッグ、またはそのような化合物またはプロドラッグの薬学的に許容しうる塩を投与することにより、疾病または状態を治療または予防する方法を提供し、ここで、疾病または状態は、PDE4媒介性疾病または状態またはPDE4の調節が治療上の効用を与える疾病または状態である。化合物は単独で用いてもよく、医薬組成物の一部であってもよい。

【0049】

疾病または状態の治療または予防に関連する本発明の観点および態様においては、疾病または状態は、例えば、限定されないが、急性または慢性肺疾患、例えば閉塞性疾患（例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、嚢胞性線維症）、間質性肺疾患（例えば、特発性肺線維症、サルコイドーシス）、血管性肺疾患（例えば、肺高血圧症）、気管支炎、アレルギー性気管支炎、または気腫である。本発明の態様による治療に関して企図されるさらに別の疾病または状態としては、例えば、限定されないが、CNS疾患、例えば、

アルツハイマー病，パーキンソン病およびハンティングトン舞蹈病；炎症性自己免疫疾患，例えば，多発性硬化症，慢性関節リウマチおよびクローン病，ならびに他の炎症性疾患，例えば，脳虚血，炎症性腸疾患，潰瘍性大腸炎，およびアトピー性皮膚炎；骨疾患，例えば，骨粗鬆症，大理石骨病，およびパジェット病；癌，例えば，散在性大細胞B細胞リンパ腫，慢性リンパ球性白血病，急性リンパ芽球性白血病；重症急性呼吸器症候群；および早期陣痛が挙げられる。治療または予防しうる特定の疾病または疾患には，本明細書に記載されるもの，および本明細書に引用される文献に記載されるものが含まれる。

【0050】

本発明の化合物およびその使用に関するある態様においては，化合物PDE4Bまたはそのアイソフォーム，例えばPDE4BまたはPDE4Dに特異的である。式I，Ia，Ib，Ic，Id，またはIeの化合物を含む観点のある態様においては，化合物は，PDE4BおよびPDE4Dの両方に特異的であるか，PDE4Bに特異的であるか，またはPDE4Dに特異的である。そのような特異性は，化合物がPDE4Bおよび／またはPDE4Dに対して他の酵素より，またはPDE4Dと比較してPDE4Bに対して，またはPDE4Bと比較してPDE4Dに対して，少なくとも5倍高い活性（好ましくは少なくとも5倍，10倍，20倍，50倍，または100倍またはそれ以上高い活性）を有することを意味し，ここで，活性は，適当なアッセイ，例えば，当業者に知られるかまたは本明細書に記載されるいずれかのアッセイを用いて決定される。

【0051】

ある態様においては，本発明の化合物は，PDE4BおよびPDE4Dの少なくとも1つに対して，一般に認められているPDE4活性アッセイで判定して，100nM未満，50nM未満，20nM未満，10nM未満，5nM未満，または1nM未満のIC₅₀を有する。1つの態様においては，式I，Ia，Ib，Ic，Id，またはIeの化合物は，PDE4Bに対して，100nM未満，50nM未満，20nM未満，10nM未満，5nM未満，または1nM未満のIC₅₀を有するであろう。1つの態様においては，式I，Ia，Ib，Ic，Id，またはIeの化合物は，PDE4Dに対して，100nM未満，50nM未満，20nM未満，10nM未満，5nM未満，または1nM未満のIC₅₀を有するであろう。1つの態様においては，a of 式I，Ia，Ib，Ic，Id，またはIeの化合物は，PDE4BおよびPDE4Dの両方に対して，100nM未満，50nM未満，20nM未満，10nM未満，5nM未満，または1nM未満のIC₅₀を有するであろう。上述の態様のいずれかに加えて，本発明の化合物は，PDE4BおよびPDE4Dの一方に対するIC₅₀がPDE4BおよびPDE4Dの他方に対するIC₅₀の約5倍，または10倍，または20倍，または50倍，または少なくとも約100倍であるように，PDE4BまたはPDE4Dのいずれかの特異的阻害剤であろう。

【0052】

本発明のある態様においては，PDE4に対する活性を有する式I，Ia，Ib，Ic，Id，またはIeの化合物は，所望の薬理学的特性をも有するであろう。特定の態様においては，所望の薬理学的特性は，2時間より長い（または，4時間より長い，または8時間より長い）血清半減期，水溶性，および10%を越える（または20%を越える）経口生物利用可能性の任意の1つまたはそれ以上である。

【0053】

PDE4，またはそのアイソフォーム，例えばPDE4BまたはPDE4Dに対して活性を有する式Iの化合物の同定はまた，PDE4に対して活性を有する複数の式Iの試験化合物が，PDE4に対して活性を有する参照化合物と比較して改良された1またはそれ以上の所望の薬理学的特性を与えるか否かを判定し，所望の薬理学的特性を改良する化合物があればこれを選択し，このことにより，改良された調節剤を提供することにより，PDE4（またはそれぞれのPDE4アイソフォーム）に対して活性を有する追加の化合物，例えば，改良された調節剤を同定または開発する方法を提供する。ある態様においては，所望の薬理学的特性は，PDE4Bに対してPDE4Dに対するより少なくとも2倍，4倍，6倍，8倍，10倍，20倍，50倍，100倍，または100倍以上高い活性で

ある。さらに別の態様においては、所望の薬理学的特性は、 $10\ \mu\text{M}$ 未満、 $1\ \mu\text{M}$ 未満、 $100\ \text{nM}$ 未満、 $10\ \text{nM}$ 未満、または $1\ \text{nM}$ 未満の IC_{50} である。

【0054】

調節剤開発を包含する本発明の特定の態様においては、所望の薬理学的特性とは、所望の薬理学的特性は、2時間より長い（または、4時間より長い、または8時間より長い）血清半減期、水溶性、および10%を越える（または20%を越える）経口生物利用可能性である。

【0055】

また、調節剤開発を包含する本発明の特定の態様においては、参照化合物は式Iの化合物である。このプロセスは多数回繰り返すことができ、すなわち、誘導体の調製、および／または追加の関連化合物の選択および関連化合物のそのような追加の誘導体の評価を多数ラウンド、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10またはそれ以上のラウンドで行うことができる。

【0056】

さらに別の観点においては、PDE4Bに関する構造情報を、例えば、式Iの化合物または分子スキャフォールドまたは式Iのスキャフォールドコアとともに利用する。さらに、1またはそれ以上の他のPDE、例えば、PDE5A、PDE4Dに関する構造情報を利用することができる。

【0057】

本発明はまた、PDE4Bに結合するリガンドを開発する方法を提供し、この方法は、PDEの結合部位に結合する1またはそれ以上の化合物を分子スキャフォールドとして同定し；PDEとの共結晶中の少なくとも1つの分子スキャフォールドの向きを決定し；分子スキャフォールドの、改変したときに分子スキャフォールドとPDEとの結合親和性または結合特異性またはその両方を変更させる1またはそれ以上の化学構造を同定し；そして、分子スキャフォールドの化学構造の1またはそれ以上が改変されて変更された結合親和性または結合特異性またはその両方でPDEに結合するリガンドを与えるリガンドを合成することを含む。そのようなスキャフォールドは、例えば、式Iの化合物であることができ、式Iにおけるようなスキャフォールドコアを含むか、または式Iにおけるような二環のコアを含む。

【0058】

また別の態様においては、本発明は、PDE4Bに結合するリガンドを開発または同定する方法を提供する。この方法は、PDEとの共結晶中の少なくとも1つの分子スキャフォールドの向きを決定し、ここで、分子スキャフォールドは、PDEの結合部位に結合する1またはそれ以上の化合物中に含まれ；分子スキャフォールドの、改変したときに分子スキャフォールドとPDEとの間の結合親和性または結合特異性またはその両方を変更させる1またはそれ以上の化学構造を同定し；そしてそのようにして同定された化学構造を改変して、変更された結合親和性または結合特異性またはその両方でPDEに結合するリガンドを提供することを含む。そのようなスキャフォールドは、例えば、式Iの化合物であることができ、式Iにおけるようなスキャフォールドコアを含むか、または式Iにおけるような二環のコアを含む。

【0059】

関連する観点においては、本発明は、PDE4（またはPDE4アイソフォーム、例えばPDE4BまたはPDE4D）に特異的なリガンドを開発する方法を提供し、この方法は、複数のホスホジエステラーゼに結合する化合物の誘導体が、特定のホスホジエステラーゼに対して親化合物が他のホスホジエステラーゼに対するものよりも高い特異性を有するか否かを判定することを含む。1つの態様においては、複数のホスホジエステラーゼはPDE4BおよびPDE4Dを含む。別の態様においては、複数のホスホジエステラーゼはPDE4BおよびPDE5Aを含む。さらに別の態様においては、複数のホスホジエステラーゼに結合する化合物は、複数のホスホジエステラーゼのいずれかに対する結合より少なくとも2倍、例えば、4倍、6倍、8倍、10倍、20倍、50倍、または100倍

高い親和性をもって P D E 4 B に結合する。さらに別の態様においては、複数のホスホジエステラーゼに結合する化合物は弱く結合し、ここで、"弱く"とは、化合物の IC_{50} が $1 \mu M$ より高いこと、例えば、 $2 \mu M$ 、 $5 \mu M$ 、 $10 \mu M$ 、 $20 \mu M$ 、 $50 \mu M$ 、 $100 \mu M$ 、 $200 \mu M$ 、 $500 \mu M$ 、 $1 mM$ 、またはそれ以上であることを示す。

【0060】

別の観点においては、本発明は、P D E 4 B に結合する改良されたりガンドを得る方法を提供し、この方法は、この特定の P D E に結合する化合物を同定し、この化合物が 1 またはそれ以上の保存活性部位残基と相互作用するか否かを判定し、そしてこの化合物の誘導体が親結合化合物より高い親和性またはより高い特異性またはその両方をもってこの P D E に結合するか否かを判定することを含む。親化合物より高い親和性またはより高い特異性またはその両方をもって結合すれば、この誘導体は改良されたりガンドである。このプロセスはまた、選択と誘導化の連続するラウンドで、および／または複数の親化合物で行って改良されたりガンド特性を有する化合物または複数の化合物を与えることができる。同様に、誘導体化合物を試験し、選択して、その P D E に対する高い選択性を与えるか、または特定の標的の組、例えば、P D E 4 B および／または P D E 4 D を含むホスホジエステラーゼのサブセットに対する交叉反応性を与えることができる。特定の態様においては、既知の P D E 4 B 阻害剤を用いてより高い親和性および／またはより高い特異性を有する誘導体を開発することができ、好ましくは P D E 4 B および／または P D E 4 D 構造情報を用いて、P D E 4 D と比較して P D E 4 B に対してより高い特異性を有するものを開発することができる。

10

20

【0061】

式 I については、式 I により表される複数のスキャフォールドコアが存在する。そのようなスキャフォールドコアは式 I について上述した二環のコアを含み、上で特定した置換基群 A のアリールまたはヘテロアリール基が結合している。すなわち、上で示される二環のコアのそれぞれについて、A の位置のそれぞれについて、および二環のコアに結合した A の最初の成分であるアリールおよびヘテロアリール基のそれぞれについて、対応するスキャフォールドコアが存在する。

【0062】

別の観点においては、P D E 4 B に関する構造情報を用いて、P D E 4 B 構造の電子表示からホモロジーモデルを作成することにより、別のホスホジエステラーゼの構造を決定することを助けることもできる。次に、そのようなホモロジーモデルを他のホスホジエステラーゼの構造と同等とみなす。

30

【0063】

典型的には、そのようなホモロジーモデルの作成は、既知の構造を有する既知の P D E、例えば P D E 4 B と、目的とする他のホスホジエステラーゼ（例えば P D E 5 A）との間で保存されているアミノ酸残基を同定し；既知の構造中の複数の保存アミノ酸の原子座標を他のホスホジエステラーゼの対応するアミノ酸に移動させて、そのホスホジエステラーゼのおおよその構造を与え；そして、他のホスホジエステラーゼ中の残部のアミノ酸残基の構造の電子表示を用いて、他のホスホジエステラーゼの残部を表す構造を構築することを含む。特に、P D E 4 B に関しては、表 1 および 2 の座標を用いることができる。結合部位中の保存残基を用いることができる。

40

【0064】

ホスホジエステラーゼ構造の場の部分の開発を助けるために、例えば、保存残基を連結することを助けるために、および／またはポリペプチドの末端部分の座標をよりよく特定するために、ホモロジーモデルは、ホスホジエステラーゼの 1 またはそれ以上の結晶からの低い解像度の X 線回折データを利用してよく、これにフィッティングさせてもよい。

【0065】

用いられる P D E 4 B 構造情報は、種々の様々な変種、例えば、全長の野生型、天然に生ずる変種（例えば、アレル変種およびスプライシング変種）、野生型または天然に生ずる変種の切断型変種、全長または切断型の野生型または天然に生ずる変種の変異体（これ

50

は1またはそれ以上の部位で変異されていてもよい)のものであることができる。例えば、種々の他のホスホジエステラーゼ構造と近いPDE4B構造を提供するために、結合部位中の保存残基に対する変異を含む変異PDE4Bを用いることができる。

【0066】

別の観点においては、本発明は、PDE4Bの結晶形を含む結晶を提供し、これは、より短い長さのPDE4B、例えばホスホジエステラーゼドメインであってもよく、例えば、表1、2、および3に示される原子座標を有する。結晶形は、1またはそれ以上の重金属原子、例えば、X線結晶学に有用な原子を含むことができる。結晶はまた、共結晶中に結合化合物、例えば、PDE中の1またはそれ以上の保存活性部位残基、これらの残基のまたは任意の2個、任意の3個、任意の4個、任意の5個、任意の6個と相互作用する結合化合物を含んでいてもよく、および、例えば、既知のPDE阻害剤を含んでいてもよい。そのようなPDE結晶は種々の環境中にあることができ、例えば、結晶学プレート中に存在してもよく、X線結晶学用にマウントしてもよく、および／またはX線ビーム中に存在してもよい。PDEは、種々の形、例えば、本明細書に記載されるような野生型、変種、切断型、および／または変異形の形であることができる。

10

【0067】

本発明はさらに、PDE4BとPDE4B結合化合物との共結晶を提供し、これはより短いPDE、例えば、ホスホジエステラーゼドメインであってもよい。ある態様においては、結晶中の結合化合物は、1またはそれ以上の保存PDE4B活性部位残基と相互作用する。有益には、そのような共結晶は、少なくとも3オングストローム、2.5オングストローム、2.0オングストローム、1.8オングストローム、1.7オングストローム、1.5オングストローム、1.4オングストローム、1.3オングストローム、または1.2オングストロームでPDEの構造決定を可能とするのに十分なサイズおよび質のものである。共結晶は、例えば、結晶学プレート中であってもよく、X線結晶学用にマウントしてもよく、および／またはX線ビーム中であってもよい。そのような共結晶は、例えば、PDEと結合化合物との間の相互作用に関する構造情報を得るために有益である。

20

【0068】

特定の態様においては、結合化合物は、式Iにおけるような二環のコアまたはスキャフォールドコア構造を含むか、または式Iの化合物である。

【0069】

PDE4B結合化合物は、PDE中の保存活性部位残基の少なくとも1つ、またはこれらの残基の任意の2、3、4、5、または6個と相互作用する化合物を含むことができる。PDE4Bに結合する例示的化合物としては、本明細書に引用される参考文献に記載される化合物が含まれる。

30

【0070】

同様に、さらに別の観点においては、PDE4B結晶および共結晶を得る方法が提供される。1つの観点においては、PDE4B蛋白質を、5-20mg/ml、例えば、8-12mg/mlで、30%PEG400、0.2M MgCl₂、0.1M Tris (pH 8.5)、1mMの結合化合物、4℃；または20%PEG3000、0.2M Ca(OAc)₂、0.1M Tris (pH 7.0)、1mMの結合化合物、15.9mg/mlの蛋白質、4℃；または1.8M-2.0M硫酸アンモニウム、0.1M CAPS (pH 10.0-10.5)、0.2M硫酸リチウムと実質的に同等の結晶化条件に供することによりPDE4Bホスホジエステラーゼドメインの結晶を得る方法が提供される。

40

【0071】

結晶化条件は、最初に、スクリーニングキット、例えば、Hampton Research (Riverside, CA) スクリーニングキット1を用いて同定することができる。結晶が得られた条件を選択し、示された結晶化条件に基づいて結晶化条件を最適化することができる。続く結晶学を支援するために、PDEをセロノメチオニンで標識することができる。また、上述したように、PDEは例えば、切断してホスホジエステラーゼ

50

ドメインとするなどの種々の形態のいずれであってもよく、これは種々の長さのものでありうる。

【0072】

別の観点においては、PDE4Bに対して活性な化合物（例えば、本明細書に記載される方法を用いて開発される化合物）を同定することによって、PDEを、PDEと結合し、1またはそれ以上の活性部位残基と相互作用する化合物と接触させることにより、PDE活性を調節することが可能となる。化合物は、好ましくは、PDEの活性を少なくとも10%、より好ましくは少なくとも20%、30%、40%、または50%調節するのに十分なレベルで提供される。多くの態様においては、化合物は、約1 μ M、100 μ M、または1 mM、または1-100 nM、100-500 nM、500-1000 nM、1-100 μ M、100-500 μ M、または500-1000 μ Mの範囲内の濃度である。

10

【0073】

関連する観点においては、本発明は、異常なPDE4活性（例えば、異常なPDE4B、PDE4D活性）により特徴づけられる疾病または状態に罹患した被験者を治療する方法を提供し、この方法は、本明細書に記載される方法により同定された化合物を被験者に投与することを含む。

【0074】

PDE4Bの結晶は開発され分析されており、そのような結晶中のリガンドの結合モードが決定されているため、本発明の別の観点は、これらのPDE（これはより短い長さのPDEであってもよい）の電子表示、例えば、表1および2にPDE4Bについて示されている座標と対応するPDE4Bの原子座標表示を含む電子表示または図解表示、例えば二次構造および／または鎖フォールディングを示す図解表示、および保存活性部位残基をも示していてもよい図解表示を提供する。PDEは、野生型、アレル変種、変異体型、または例えば本明細書に記載されるような改変型であってもよい。特に、PDEは本質的にPDE4Bホスホジエステラーゼドメインからなる。

20

【0075】

電子表示はまた、特定の残基の電子表示を他の残基の電子表示で置き換えることにより改変することができる。すなわち、例えば、表1または2に記載されるPDE4Bの座標に対応する原子座標表示を含む電子表示は、結合部位中の特定の保存残基の座標を、異なるアミノ酸で置き換えることにより改変することができる。改変の後、改変により影響を受けるであろう既知の相互作用を可能とするように、全体構造の表示を調節することができる。ほとんどの場合、2以上の残基が関与する改変は、反復して行う。

30

【0076】

さらに、結合部位におけるPDE4B結合化合物または試験化合物、例えば、非加水分解性cAMP類似体またはシルデナフィルのコア構造を含む化合物の電子表示を含めることができる。

【0077】

同様に、関連する観点においては、本発明はPDE4Bの一部の電子表示を提供し、これは結合部位（これは活性部位でありうる）であってもよく、またはホスホジエステラーゼドメイン、例えば、JC1519（配列番号1）のPDE4B残基152-528、または本明細書に記載される他のホスホジエステラーゼドメインであってもよい。結合部位またはホスホジエステラーゼドメインは、種々の方法で、例えば、結合部位のまわりの残基の原子座標の表示として、および／または結合部位表面の輪郭として表示することができる。結合部位における特定の残基、例えば保存残基の結合特性の表示を含むことができる。結合部位は、好ましくは1個以下の重金属原子を含み；結合化合物または試験化合物、例えば式Iのコア構造を含む化合物が結合部位に存在していてもよく；結合部位は野生型、変種、変異体形、または改変型のPDE4Bのものであることができ；電子表示は、表1または2における保存残基の座標の表示を含む。

40

【0078】

50

さらに別の観点においては、P D E 4 Bの構造および配列情報を別のP D Eのホモロジーモデルにおいて用いることができる。そのようなモデルに高い解像度の、例えば、少なくとも1.7, 1.5, 1.4, 1.3, または1.2オングストロームの解像度のP D E 4 Bの構造情報を用いれば有益である。

【0079】

さらに別の観点においては、本発明は、改変されたP D E 4 B結晶構造の電子表示を提供し、これは、表1および／または2の原子座標に基づいて改変されたP D E 4 Bの原子座標の電子表示を含む。例示的態様においては、挙げられた表の1つの原子座標を、保存残基の原子座標を異なるアミノ酸の原子座標で置き換えることにより改変することができる。改変には、置換、欠失（例えば、C末端および／またはN末端の欠失）、挿入（内部、C末端、および／またはN末端）および／または側鎖修飾が含まれる。

10

【0080】

別の観点においては、P D E 4 B構造情報は、P D E 4 B構造を分析して生物学的因子を形成するための少なくとも1つの基礎構造を同定することにより、P D E 4 Bに基づく有用な生物学的因子を開発する方法を提供する。そのような基礎構造は抗体形成のためのエピトープを含むことができ、この方法は、例えば、エピトープを提示する組成物を哺乳動物、例えばウサギ、モルモット、ブタ、ヤギまたはウマに注入することにより、このエピトープに対する抗体を生成することを含む。基礎構造はまた、変異がP D E 4 Bの活性を変更すると予測されるかまたは変更することが知られている変異部位を含むことができ、この方法は、その部位に変異を作成することを含む。さらに、基礎構造は、別の成分、例えば、ペプチド、ポリペプチド、固相材料（例えば、ビーズ、ゲル、クロマトグラフィー媒体、スライド、チップ、プレート、およびウエル表面）、リンカー、および標識（例えば、蛍光団等の直接標識またはビオチンまたは特異的結合対の他のメンバー等の間接標識）を結合させる結合点を含むことができる。この方法は、分離成分を結合させることを含んでいてもよい。

20

【0081】

別の観点においては、本発明は、化合物の少なくとも1つの電子表示をP D E結合部位の電子表示中でフィッティングさせることにより、潜在的P D E 4 B結合化合物を同定する方法を提供する。結合部位の表示は、P D E分子のより大きい部分または全体の電子表示の一部であってもよく、または触媒ドメインのみまたは結合部位または活性部位の表示であってもよい。電子表示は上述されているものであってもよく、または本明細書に記載されるものであってもよい。P D E 4 Bについては、電子表示は、表1および／または2にしたがう座標の表示を含む（特に、先に提唱されているP D E 4 B構造と有意に異なる座標を有する残基）。ある態様においては、P D E 4 Bと複合体形成する化合物は、非加水分解性のc G M P類似体である。

30

【0082】

特定の態様においては、この方法は、コンピュータデータベースからの化合物のコンピュータ表示をP D Eの活性部位のコンピュータ表示とフィッティングさせることを含み、そして、P D E分子と複合体形成した化合物のコンピュータ表示を除去し、潜在的結合化合物として好ましい幾何学的フィッティングおよびエネルギー的に好ましい相補的相互作用に基づいて活性部位と最もよくフィッティングする化合物を同定することを含む。特定の態様においては、化合物は既知のP D E 4 B阻害剤、例えば、本明細書に引用される参考文献に記載されるもの、またはその誘導体である。

40

【0083】

別の態様においては、この方法は、1またはそれ以上の化学基の欠失、付加またはその両方によりP D E分子と複合体形成した化合物のコンピュータ表示を改変し；コンピュータデータベースからの化合物のコンピュータ表示をP D E分子の活性部位のコンピュータ表示とフィッティングさせ；そして、潜在的結合化合物として好ましい幾何学的フィッティングおよびエネルギー的に好ましい相補的相互作用に基づいて活性部位と最もよくフィッティングする化合物を同定することを含む。ある態様においては、フィッティングは、

50

潜在的結合化合物が保存 P D E 4 B 活性部位残基の 1 またはそれ以上と相互作用するか否かを判定することを含む。

【0084】

さらに別の態様においては、この方法は P D E と複合体形成した化合物のコンピュータ表示を除去し、化合物検索コンピュータプログラムを用いて複合体形成した化合物と構造的類似性を有する化合物についてデータベースを検索するか、または化合物構築コンピュータプログラムを用いて複合体形成した化合物の一部を類似の化学構造で置き換えることを含む。

【0085】

化合物のフィッティングは、化合物が P D E の 1 またはそれ以上の保存活性部位残基と相互作用するか否かを判定することを含むことができる。フィッティングについて選択される化合物または P D E と複合体形成する化合物は、例えば、既知の P D E 4 B 阻害剤化合物であってもよく、そのような化合物のコア構造を含む化合物であってもよい。

10

【0086】

別の観点においては、本発明は、結合化合物の P D E 4 B への結合を実質的に変化させずに P D E 4 B 結合化合物を付着成分に結合させる方法、ならびに P D E 4 B 結合化合物上の結合部位を同定する方法を提供する。この方法は、P D E 4 B の結合部位に結合した結合化合物のための付着成分の結合についてエネルギー的に許容される部位を同定し、そして化合物またはその誘導体をエネルギー的に許容される部位で付着成分に結合させることを含む。この文脈において、"実質的に結合を変化させる"とは、結合後に、 IC_{50} が 3 対数単位、例えば、1 nM から 1 μ M より少ない変化を表す。ある態様においては、結合化合物は式 I の化合物である。

20

【0087】

付着成分は、例えば、固相にまたは別の分子にまたは別の成分に結合するためのリンカー（無痕跡リンカーを含む）を含むことができる。そのような結合は、例えば、複数の化合物のコンビナトリアル合成において見られるように、固相媒体上に結合したリンカー上で化合物または誘導体を合成することにより形成することができる。同様に、固相媒体への結合は、親和性媒体（例えば、親和性クロマトグラフィー用に）を提供することができる。

【0088】

付着成分はまた標識を含むことができ、これは、蛍光団等の直接的に検出可能な標識であってもよく、例えば、ビオチン等の特異的結合対のメンバー等の間接的に検出可能な標識であってもよい。

30

【0089】

P D E 4 B 結合化合物のエネルギー的に許容される部位を同定しうることはまた、関連する観点において、好ましくは改変した化合物が P D E 4 B に結合するのにエネルギー的に許容される部位においてリンカーが結合している、改変された結合化合物を提供する。リンカーは、上述した付着成分に結合させることができる。

【0090】

本発明の別の観点は、改変された P D E 4 B を、天然の P D E 4 B より他のホスホジエステラーゼにより類似するように改変することを含み、さらに他の変異または他の改変を含んでいてもよい、改変された P D E 4 B ポリペプチドを提供する。種々の態様においては、ポリペプチドは、全長 P D E 4 B ポリペプチドを含み、改変された P D E 4 B 結合部位を含み、P D E 4 B に由来する保存部位を含む少なくとも 20、30、40、50、60、70、または 80 個の連続するアミノ酸残基を含む。

40

【0091】

本発明のさらに別の観点は、化合物がホスホジエステラーゼと結合し、P D E 4 B 結晶または表 1 および／または 2 に示される座標を有する P D E 4 B 結合モデル中でそのような活性部位残基と相互作用するか否かを判定することにより、それぞれ保存 P D E 4 B 活性部位残基の任意の 1、2、3、4、5、または 6 個とマッチする保存残基を含むホスホ

50

ジエステラーゼのリガンドを開発する方法を提供する。この方法はまた、化合物がホスホジエステラーゼの活性を調節するか否かを判定することを含んでいてもよい。好ましくは、ホスホジエステラーゼは、同じ長さのホスホジエステラーゼドメインセグメントにわたって少なくとも50、55、60、または70%の同一性を有する。ある態様においては、化合物は式Iの化合物である。

【0092】

さらに別の観点においては、本発明は、ホスホジエステラーゼのリガンドを開発するかまたは同定する方法を提供し、ここで、ホスホジエステラーゼは、1またはそれ以上のPDE4B活性部位残基とマッチする保存残基を含む。この方法は、PDE4B結合化合物が前記ホスホジエステラーゼに結合するか否かを判定し、そしてPDE4B結合化合物が結晶構造中で1またはそれ以上の保存PDE4B活性部位残基と相互作用するか否かを判定することを含む。さらに別の態様においては、この方法は、ホスホジエステラーゼに結合するPDE4B結合化合物が結晶構造中で1またはそれ以上の保存PDE4B活性部位残基と相互作用するか否かを判定することを含む。

10

【0093】

特定の態様においては、判定は、ホスホジエステラーゼの結合部位で化合物をコンピュータフィッティングさせることを含み、および／またはこの方法は、ホスホジエステラーゼと化合物との共結晶を形成することを含む。そのような共結晶は、化合物のホスホジエステラーゼとの結合の向きを決定するために使用することができ、および／またはホスホジエステラーゼの、例えば結合部位および相互作用するアミノ酸残基等の構造情報を提供することができる。そのような結合の向きおよび／または他の構造情報は、X線結晶学を用いて達成することができる。

20

【0094】

本発明はまた、PDE4Bホスホジエステラーゼに結合するか、および／またはPDE4Bホスホジエステラーゼ活性を調節する（例えば阻害する）化合物、例えば、本明細書に記載される方法により同定される化合物を提供する。したがって、PDE4B結合化合物、分子スキャフォールド、およびリガンドまたは調節剤に関する本発明の観点においては、化合物は弱い結合化合物であり；中程度の結合化合物であり；強い結合化合物であり；化合物はPDE中の1またはそれ以上の保存活性部位残基と相互作用し；化合物は小分子であり；化合物は複数の異なるホスホジエステラーゼ（例えば、少なくとも2、3、4、5、7、10、またはそれ以上の異なるホスホジエステラーゼ）と結合する。特に、本発明は、同定されたまたは選択された化合物を提供する。

30

【0095】

さらに別の態様においては、本発明は、特定の異なる部位を利用することによりPDE4BとPDE4Dとの間で選択性を有する化合物を同定する方法を提供する。この方法は、化合物がPDE4BおよびPDE4Dの少なくとも1つの異なる部位で相互作用するか否かを分析することを含み、ここで、異なる相互作用はそのような選択性を示す。異なる部位は、結晶構造の比較から同定する。"異なる部位"との用語は、PDE4BおよびPDE4Dの化学的特徴が化合物と異なるように相互作用する部位、すなわち位置を表す。"化学的特徴"との用語は、化学反応性（結合を含む）を担う構造的および化学的特性を示すことが当業者には理解され、例えば、限定されないが、結合ドナーまたはアクセプター、疎水性／親油性部位、正にイオン化可能な部位、負にイオン化可能な部位、電荷密度、電気陰性度等が挙げられる。

40

【0096】

特定の態様においては、分析は、化合物の電子表示を、PDE4BおよびPDE4Dの結合部位の電子表示中でフィッティングさせ、前記フィッティングに基づいて、化合物が異なるように相互作用するか否かを判定することを含み；この方法は、PDE4BおよびPDE4Dの両方に結合する初期化合物を選択し、初期化合物の電子表示をPDE4BおよびPDE4Dの結合部位の電子表示中でフィッティングさせ、初期化合物の電子表示を、少なくとも異なる部位で相互作用する少なくとも1つの成分を用いて改変し、そして、

50

改変した化合物が P D E 4 B および P D E 4 D に異なるように結合するか否かを判定することを含み；改変した化合物は，初期化合物より高い程度で異なるように結合し；この方法はまた，異なるように結合する化合物を P D E 4 B および P D E 4 D に対する異なる活性についてアッセイすることを含み；初期化合物はシルデナフィルスキャフォールド構造を含み；初期化合物はシルデナフィルクコアを含むことができる。シルデナフィルは，1-[4-エトキシ-3-(6,7-ジヒドロ-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニルスルホニル]-4-メチルピペラジンである。ある態様においては，結合化合物は式 I の化合物である。

【0097】

結合化合物と組み合わせた P D E 4 B の原子座標に関連する上述の種々の観点においては，表 1 または 2 に与えられる座標を使用することができる。次に，慣用のモデリング法を用いてこれらの座標を調節して，シルデナフィルと異なる構造を有する化合物とフィッティングさせることができ，したがって，現在記述されている P D E 4 B 調節剤と異なる P D E 4 B 調節剤の開発に用いることができる。本明細書の構造座標は先に記載されている構造中の明らかな誤りを訂正しており（例えば，図 4 に重ねた構造により示されるように），したがって，P D E 4 B リガンド開発に，および P D E 4 B 構造情報の他の用途，例えば本明細書に記載される用途により適合しているため，先に記載されている P D E 4 B 構造座標の代わりに本明細書に提供される P D E 4 B 結晶座標を用いることができる。

【0098】

追加の観点および態様は，以下の詳細な説明および特許請求の範囲から明らかであろう。

【発明を実施するための最良の形態】

【0099】

好ましい態様の詳細な説明

表 1 は，残基 155-507 を含むヒト P D E 4 B ホスホジエステラーゼドメインの原子座標を提供する。この表において，種々のカラムは以下の内容を有している（最も左のカラムから）：

原子：表の列の関連する成分を表す；

原子番号：座標の表中における任意原子番号指定を表す；

原子名：特定の座標に存在する原子の識別；

チェーン I D：チェーン I D とは，結晶中の蛋白質の 1 つのモノマー，例えば，チェーン "A" を表すか，または結晶中に存在する他の化合物を表す，例えば，H O H は水，L はリガンドまたは結合化合物。蛋白質モノマーの複数のコピーは異なるチェーン I d を有する；

残基番号：鎖中のアミノ酸残基番号；

X, Y, Z：それぞれ X, Y, および Z 座標の値；

占有度：結晶中で原子が観察される時間の割合を示す。例えば，占有度 = 1 とは，原子が常に存在することを示す；占有度 = 0.5 は，原子が 50% の時間存在することを示す；

B 因子：原子の熱運動の指標；

元素：元素の識別。

【0100】

表 2 は，P D E 4 B ホスホジエステラーゼドメインの 4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 50 との共結晶の原子座標データを示す。

【0101】

表 3 は，本明細書に記載される研究において用いた P D E 4 B ホスホジエステラーゼドメインのアミノ酸および核酸配列を示す。

【0102】

表 4 は，P D E 4 B および P D E 4 D のホスホジエステラーゼドメインのアラインメントを示し，選択的リガンドを設計するために活用することができる 3 つの領域がその領域の下に黒四角で示される。

10

20

30

40

50

【0103】

表5は、実施例145-147に記載される、PDE4BまたはPDE4Dの阻害を評価するアッセイにおける、例示的な式Iの化合物の活性を示す。

【0104】

本明細書において用いる場合、特に記載しないかぎり以下の定義が適用される。

【0105】

"ハロ"または"ハロゲン"とは、単独でも組み合わせでも、すべてのハロゲン、すなわち、クロロ(Cl)、フルオロ(F)、ブロモ(Br)、またはヨード(I)を意味する。

【0106】

"ヒドロキシル"とは、基-OHを表す。

10

【0107】

"チオール"または"メルカプト"とは、基-SHを表す。

【0108】

"アルキル"とは、単独でも組み合わせでも、1-20個、好ましくは1-15個の炭素原子（特に記載しない限り）を有する、アルカンから誘導されたラジカルを意味する。これは直鎖アルキルでも分枝鎖アルキルでもよく、シクロアルキル部分を含むかこれにより中断された直鎖または分枝鎖のアルキル基を含む。直鎖または分枝鎖のアルキル基は、任意の利用可能な点に結合して安定な化合物を生成する。この例としては、限定されないが、4-(イソプロピル)-シクロヘキシルエチルまたは2-メチル-シクロプロピルペンチルが挙げられる。多くの態様において、アルキルは、1-15、1-8、1-6、1-4、または1-2個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖のアルキル基であり、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル等である。"任意に置換されていてよいアルキル"とは、アルキルまたは、独立して任意の利用可能な点に結合した、ハロ、ヒドロキシ、任意に置換されていてよい低級アルコキシ、任意に置換されていてよいアシルオキシ、任意に置換されていてよいアリールオキシ、任意に置換されていてよいヘテロアリールオキシ、任意に置換されていてよいシクロアルキルオキシ、任意に置換されていてよいヘテロシクロアルキルオキシ、チオール、任意に置換されていてよい低級アルキルチオ、任意に置換されていてよいアリールチオ、任意に置換されていてよいヘテロアリールチオ、任意に置換されていてよいシクロアルキルチオ、任意に置換されていてよいヘテロシクロアルキルチオ、任意に置換されていてよいアルキルスルフィニル、任意に置換されていてよいアリールスルフィニル、任意に置換されていてよいヘテロアリールスルフィニル、任意に置換されていてよいシクロアルキルスルフィニル、任意に置換されていてよいヘテロシクロアルキルスルフィニル、任意に置換されていてよいアルキルスルホニル、任意に置換されていてよいアリールスルホニル、任意に置換されていてよいヘテロアリールスルホニル、任意に置換されていてよいシクロアルキルスルホニル、任意に置換されていてよいヘテロシクロアルキルスルホニル、任意に置換されていてよいアミノ、任意に置換されていてよいアミド、任意に置換されていてよいアミジノ、任意に置換されていてよい尿素、任意に置換されていてよいアミノスルホニル、任意に置換されていてよいアルキルスルホニルアミノ、任意に置換されていてよいアリールスルホニルアミノ、任意に置換されていてよいヘテロアリールスルホニルアミノ、任意に置換されていてよいシクロアルキルスルホニルアミノ、任意に置換されていてよいヘテロシクロアルキルスルホニルアミノ、任意に置換されていてよいアルキルカルボニルアミノ、任意に置換されていてよいアリールカルボニルアミノ、任意に置換されていてよいヘテロアリールカルボニルアミノ、任意に置換されていてよいシクロアルキルカルボニルアミノ、任意に置換されていてよいヘテロシクロアルキルカルボニルアミノ、任意に置換されていてよいカルボキシル、任意に置換されていてよいアシル、任意に置換されていてよいシクロアルキル、任意に置換されていてよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてよいアリール、任意に置換されていてよいヘテロアリール、ニトロおよびシアノからなる群より選択される1-3個の基または置換基で置換されて安定な化合物を生成しているアルキルを表す

20

30

40

50

。

【0109】

"低級アルキル"とは、1－6個の炭素原子を有するアルキル基を表す。"任意に置換されていてもよい低級アルキル"とは、低級アルキルまたは、独立して、任意の利用可能な点に結合した、アルキルの定義の段落で定義した1－3個の基または置換基で置換されて安定な化合物を生成している低級アルキルを表す。

【0110】

"低級アルキレン"とは、1－6個の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の二価アルカンから同じ炭素原子または異なる炭素原子から2つの水素原子が除かれて誘導されたラジカルを表す。低級アルキレンの例としては、限定されないが、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、および $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ が挙げられる。

10

【0111】

"アルケニル"とは、単独でまたは組み合わせて、2－20個、好ましくは2－17個、より好ましくは2－10、さらにより好ましくは2－8、最も好ましくは2－4個の炭素原子および少なくとも1つの、好ましくは1－3個の、より好ましくは1－2個の、最も好ましくは1個の炭素－炭素二重結合を含む、直鎖、分枝鎖または環状の炭化水素を意味する。シクロアルケニル基の場合、2以上の炭素－炭素二重結合の共役は環に芳香性を付与するようなものではない。炭素－炭素二重結合は、シクロプロピルを除いてシクロアルキル部分中に含まれていてもよく、または直鎖または分枝鎖部分中に含まれていてもよい。アルケニル基の例としては、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキセニルアルキル等が挙げられる。"任意に置換されていてもよいアルケニル"とは、アルケニルまたは、独立して、任意の利用可能な点に結合した、アルキルの定義の段落で定義した1－3個の基または置換基で置換されて安定な化合物を生成しているアルケニルを表す。

20

【0112】

"低級アルケニル"とは、1－6個の炭素原子を有するアルケニル基を表す。"任意に置換されていてもよい低級アルケニル"とは、低級アルケニルまたは、任意の利用可能な点に結合した、アルキルの定義の段落で定義した1－3個の基または置換基で置換されて安定な化合物を生成している低級アルケニルを表す。

【0113】

"アルキニル"とは、単独でまたは組み合わせて、2－20個の、好ましくは2－17個の、より好ましくは2－10個の、さらにより好ましくは2－8個の、最も好ましくは2－4個の炭素原子を含み、少なくとも1つの、好ましくは1個の炭素－炭素三重結合を含む、直鎖または分枝鎖の炭化水素を意味する。アルキニル基の例としては、エチニル、プロピニル、ブチニル等が挙げられる。"任意に置換されていてもよいアルキニル"とは、アルキニルまたは、独立して、任意の利用可能な点に結合した、アルキルの定義の段落で定義した1－3個の基または置換基で置換されて安定な化合物を生成しているアルキニルを表す。

30

【0114】

"低級アルキニル"とは、1－6個の炭素原子を有するアルキニル基を表す。"任意に置換されていてもよい低級アルキニル"とは、低級アルキニルまたは、任意の利用可能な点に結合した、アルキルの定義の段落で定義した1－3個の基または置換基で置換されて安定な化合物を生成している低級アルキニルを表す。

40

【0115】

"アルコキシ"または"低級アルコキシ"とは、基 $-\text{OR}^a$ を表し、ここで、 R^a は、それぞれアルキルまたは低級アルキルである。"任意に置換されていてもよいアルコキシ"または"任意に置換されていてもよい低級アルコキシ"とは、 R^a がそれぞれ任意に置換されていてもよいアルキルまたは任意に置換されていてもよい低級アルキルであるアルコキシまたは低級アルコキシを表す。

【0116】

50

"アシルオキシ"とは、基 $-OC(O)R^b$ を表し、ここで、 R^b は、水素、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである。"任意に置換されていてもよいアシルオキシ"とは、 R^b は、水素、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、または任意に置換されていてもよいヘテロアリールであるアシルオキシを表す。

【0117】

"アリールオキシ"とは、基 $-OR^c$ を表し、ここで、 R^c はアリールである。"任意に置換されていてもよいアリールオキシ"とは、 R^c が任意に置換されていてもよいアリールであるアリールオキシまたはアリールオキシを表す。

10

【0118】

"ヘテロアリールオキシ"とは、基 $-OR^d$ を表し、ここで、 R^d はヘテロアリールである。"任意に置換されていてもよいヘテロアリールオキシ"とは、 R^d が任意に置換されていてもよいヘテロアリールであるヘテロアリールオキシを表す。

【0119】

"シクロアルキルオキシ"とは、基 $-OR^e$ を表し、ここで、 R^e はシクロアルキルである。"任意に置換されていてもよいシクロアルキルオキシ"とは、 R^e が任意に置換されていてもよいシクロアルキルであるシクロアルキルオキシを表す。

【0120】

"ヘテロシクロアルキルオキシ"とは、基 $-OR^f$ を表し、ここで、 R^f はヘテロシクロアルキルである。"任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルオキシ"とは、 R^f が任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルであるヘテロシクロアルキルオキシを表す。

20

【0121】

"アルキルチオ"または"低級アルキルチオ"とは、基 $-OR^g$ を表し、ここで、 R^g は、それぞれアルキルまたは低級アルキルである。"任意に置換されていてもよいアルキルチオ"または"任意に置換されていてもよい低級アルキルチオ"とは、 R^g がそれぞれ、任意に置換されていてもよいアルキルまたは任意に置換されていてもよい低級アルキルであるアルキルチオまたは低級アルキルチオを表す。

【0122】

"アリールチオ"とは、基 $-SR^h$ を表し、ここで、 R^h は、アリールである。"任意に置換されていてもよいアリールチオ"とは、 R^h が任意に置換されていてもよいアリールであるアリールチオを表す。

30

【0123】

"ヘテロアリールチオ"とは、基 $-SR^i$ を表し、ここで、 R^i はヘテロアリールである。"任意に置換されていてもよいヘテロアリールチオ"とは、 R^i が任意に置換されていてもよいヘテロアリールであるヘテロアリールチオを表す。

【0124】

"シクロアルキルチオ"とは、基 $-SR^j$ を表し、ここで、 R^j はシクロアルキルである。"任意に置換されていてもよいシクロアルキルチオ"とは、 R^j が任意に置換されていてもよいシクロアルキルであるシクロアルキルチオを表す。

40

【0125】

"ヘテロシクロアルキルチオ"とは、基 $-SR^k$ を表し、ここで、 R^k はヘテロシクロアルキルである。"任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルチオ"とは、 R^k が任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルであるヘテロシクロアルキルチオを表す。

【0126】

"アシル"とは、基 $-C(O)R^L$ を表し、ここで、 R^L は、水素、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである。"任意に置換されていてもよいアシル"とは、 R^L が、水素、任意に置換されていてもよい低級アル

50

キル，任意に置換されていてもよいシクロアルキル，任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル，任意に置換されていてもよいアリール，また任意に置換されていてもよいヘテロアリールであるアシルを表す。

【0127】

"任意に置換されていてもよいアミノ"とは，基 $-NR^mR^n$ を表し，ここで， R^m および R^n は，独立して，水素，任意に置換されていてもよい低級アルキル，任意に置換されていてもよいシクロアルキル，任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル，任意に置換されていてもよいアリール，任意に置換されていてもよいヘテロアリール，任意に置換されていてもよいアシル，また任意に置換されていてもよいスルホニルであるか，または， R^m および R^n は，これらが結合している窒素と一緒にあって，5-7員の任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルまた任意に置換されていてもよいヘテロアリール環を形成する。

10

【0128】

"任意に置換されていてもよいアミド"とは，基 $-C(O)NR^oR^p$ を表し，ここで， R^o および R^p は，独立して，水素，任意に置換されていてもよい低級アルキル，任意に置換されていてもよいシクロアルキル，任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル，任意に置換されていてもよいアリール，または任意に置換されていてもよいヘテロアリールであるか，または R^o および R^p は，これらが結合している窒素と一緒にあって，5-7員の任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルまた任意に置換されていてもよいヘテロアリール環を形成する。

20

【0129】

"任意に置換されていてもよいアミジノ"とは，基 $-C(=NR^q)NR^rR^s$ を表し，ここで， R^q ， R^r ，および R^s は，独立して，水素また任意に置換されていてもよい低級アルキルである。

【0130】

"任意に置換されていてもよい尿素"とは，基 $-NR^tC(O)NR^uR^v$ を表し，ここで， R^t は，水素また任意に置換されていてもよい低級アルキルであり， R^u および R^v は，独立して，水素，任意に置換されていてもよい低級アルキル，任意に置換されていてもよいシクロアルキル，任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル，任意に置換されていてもよいアリールまた任意に置換されていてもよいヘテロアリールであるか，または R^u および R^v は，これらが結合している窒素と一緒にあって，5-7員の任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルまた任意に置換されていてもよいヘテロアリール環を形成する。

30

【0131】

"任意に置換されていてもよいスルホニル"とは，基 $-S(O)_2R^w$ を表し，ここで， R^w は，任意に置換されていてもよい低級アルキル，任意に置換されていてもよいシクロアルキル，任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル，任意に置換されていてもよいアリール，また任意に置換されていてもよいヘテロアリールである。

【0132】

"任意に置換されていてもよいアミノスルホニル"とは，基 $-S(O)_2NR^xR^y$ を表し，ここで， R^x および R^y は，独立して，水素，任意に置換されていてもよい低級アルキル，任意に置換されていてもよいシクロアルキル，任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル，任意に置換されていてもよいアリール，また任意に置換されていてもよいヘテロアリールであるか，または R^x および R^y は，これらが結合している窒素と一緒にあって，5-7員の任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルまた任意に置換されていてもよいヘテロアリール環を形成する。

40

【0133】

"カルボキシル"とは，基 $-C(O)OR^z$ を表し，ここで， R^z は，水素，低級アルキル，シクロアルキル，ヘテロシクロアルキル，アリール，またはヘテロアリールである。
"任意に置換されていてもよいカルボキシル"は， R^z が，水素，任意に置換されていても

50

よい低級アルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、また任意に置換されていてもよいヘテロアリールであるカルボキシルを表す。

【0134】

"アリール"とは、フェニルまたはナフチル等の芳香族炭化水素を含む環系を表し、これは、好ましくは5-7個、より好ましくは5-6個の環メンバーのシクロアルキルと縮合していてもよい。"任意に置換されていてもよいアリール"とは、アリール、または任意の利用可能な点に結合した、1-3個の、アルキルの定義の段落で定義した基または置換基、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル、または任意に置換されていてもよい低級アルキニルで置換されて安定な化合物を生成しているアリールを表す。"置換アリール"とは、任意の利用可能な点に結合した1-3個の、アルキルの定義の段落で定義した基または置換基、または任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル、または任意に置換されていてもよい低級アルキニル、で置換されて安定な化合物を生成しているアリールである。

10

【0135】

"アラルキル"とは、基- $R^{aa}-Ar$ を表し、ここで Ar はアリール基であり、 R^{aa} は低級アルキレンである。"任意に置換されていてもよいアラルキル"とは、アラルキルまたは、低級アルキレン基が任意の利用可能な点に結合したアルキルの定義の段落で定義した1-3個の基または置換基で置換されて安定な化合物を生成しているアラルキルを表し、ここで、アリール基は、任意の利用可能な点に結合した、1-3個の、アルキルの定義の段落で定義した基または置換基、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル、または任意に置換されていてもよい低級アルキニルで任意に置換されて、安定な化合物を生成していてもよい。

20

【0136】

"ヘテロアリール"とは、単独でまたは組み合わせて、O、S、およびNからなる群より独立して選択される1またはそれ以上の、好ましくは1-4個、より好ましくは1-3個、さらにより好ましくは1-2個の複素原子を有する、5または6個の環原子を含む単環の芳香族環構造、または8-10個の原子を有する二環芳香族基を表す。ヘテロアリールはまた酸化されたSまたはN、例えば、スルフィニル、スルホニル、および3級環窒素のN-オキシドを含むことが意図される。炭素または窒素原子は、安定な芳香族環が保持されるようなヘテロアリール環構造の結合点である。ヘテロアリール基の例としては、限定されないが、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、キナオキサリル、インドリジニル、ベンゾ[b]チエニル、キナゾリニル、プリニル、インドリル、キノリニル、ピリミジニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサチアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、トリアジニル、フラニル、ベンゾフリル、およびインドリルが挙げられる。"任意に置換されていてもよいヘテロアリール"には、ヘテロアリールまたは、アルキルの定義の段落で定義した1-3個の基または置換基、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル、または任意に置換されていてもよい低級アルキニルで置換されて、任意の利用可能な炭素または窒素で結合して安定な化合物を生成するヘテロアリールが含まれる。"置換ヘテロアリール"とは、アルキルの定義の段落で定義した1-3個の基または置換基、または任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル、または任意に置換されていてもよい低級アルキニルで置換されて、任意の利用可能な炭素または窒素に結合して安定な化合物を生成しているヘテロアリールである。

30

40

【0137】

"ヘテロアラルキル"とは、式- $R^{bb}-HetAr$ を表し、ここで、 $HetAr$ はヘテロアリール基であり、 R^{bb} は低級アルキレンである。"任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル"とは、ヘテロアラルキルまたは、低級アルキレン基が任意の利用可能な点に結合したアルキルの定義の段落で定義した1-3個の基または置換基で任意に置換されて安定な化合物を生成しているヘテロアラルキルを表し、ここで、ヘテロアリール基は

50

、任意の利用可能な点に結合した、アルキルの定義の段落で定義した1-3個の基または置換基、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル、または任意に置換されていてもよい低級アルキニルで任意に置換されて安定な化合物を生成していてもよい。

【0138】

"シクロアルキル"とは、1つの環あたり3-8個、より好ましくは3-6個の環メンバーを有する、飽和または不飽和の、非芳香族性の、単環、二環または三環の炭素環系を表し、例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アダマンチル等が挙げられる。"任意に置換されていてもよいシクロアルキル"とは、シクロアルキルまたは、任意の利用可能な炭素または窒素に結合した、アルキルの定義の段落で定義した1-3個の基または置換基、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル、または任意に置換されていてもよい低級アルキニルで安定な化合物を生成しているシクロアルキルを表す。

10

【0139】

"シクロアルキルアルキル"とは、基- $R^{cc}-Cyc$ を表し、ここで、 Cyc はシクロアルキル基であり、 R^{cc} は低級アルキレン基である。"任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル"とは、シクロアルキルアルキルまたは、低級アルキレン基が任意の利用可能な点に結合した、アルキルの定義の段落で定義した1-3個の基または置換基で置換されて安定な化合物を生成しているシクロアルキルアルキルを表し、ここで、シクロアルキル基は、利用可能な点に結合した、アルキルの定義の段落で定義した1-3個の基または置換基、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル、または任意に置換されていてもよい低級アルキニルで任意に置換されて安定な化合物を生成していてもよい。

20

【0140】

"ヘテロシクロアルキル"とは、5-10個の原子を有し、このうち環中の1-3個炭素原子はO、SまたはNの複素原子により置き換えられており、任意に、5-6員環のベンゾまたはヘテロアリアルと縮合していてもよい、飽和または不飽和の、非芳香族性のシクロアルキル基を表す。ヘテロシクロアルキルはまた、酸化されたSまたはN、例えば、スルフィニル、スルホニルおよび3級環窒素のN-オキシドを含むことが意図される。ヘテロシクロアルキル環の結合点は、安定な環が保持されるような炭素または窒素原子である。ヘテロシクロアルキル基の例としては、限定されないが、モルホリノ、テトラヒドロフラニル、ジヒドロピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ジヒドロベンゾフリル、およびジヒドロインドリルが挙げられる。"任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル"とは、ヘテロシクロアルキルまたは、任意の利用可能な炭素または窒素に結合した、アルキルの定義の段落で定義した1-3個の基または置換基、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル、または任意に置換されていてもよい低級アルキニルで置換されて安定な化合物を形成していてもよいヘテロシクロアルキルを表す。

30

【0141】

"ヘテロシクロアルキルアルキル"とは、基- $R^{dd}-Het$ を表し、ここで、 Het はヘテロシクロアルキル基であり、 R^{dd} は低級アルキレン基である。"任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル"とは、ヘテロシクロアルキルアルキルまたは、低級アルキレン基が任意の利用可能な点に結合した、アルキルの定義の段落で定義した1-3個の基または置換基で任意に置換されて安定な化合物を生成していてもよいヘテロシクロアルキルアルキルを表し、ここで、ヘテロシクロアルキル基は、任意の利用可能な点に結合した、アルキルの定義の段落で定義した1-3個の基または置換基、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル、または任意に置換されていてもよい低級アルキニルで任意に置換されて安定な化合物を生成していてもよい。

40

【0142】

50

"任意に置換されていてもよいアルキルスルフィニル"とは、基- $S(O)R^{e\ e}$ を表し、ここで、 $R^{e\ e}$ は、任意に置換されていてもよい低級アルキルである。

【0143】

"任意に置換されていてもよいアリールスルフィニル"とは、基- $S(O)R^{f\ f}$ を表し、ここで、 $R^{f\ f}$ は、任意に置換されていてもよいアリールである。

【0144】

"任意に置換されていてもよいヘテロアリールスルフィニル"とは、基- $S(O)R^{g\ g}$ を表し、ここで、 $R^{g\ g}$ は、任意に置換されていてもよいヘテロアリールである。

【0145】

"任意に置換されていてもよいシクロアルキルスルフィニル"とは、基- $S(O)R^{h\ h}$ を表し、ここで、 $R^{h\ h}$ は、任意に置換されていてもよいシクロアルキルである。 10

【0146】

"任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルスルフィニル"とは、基- $S(O)R^{i\ i}$ を表し、ここで、 $R^{i\ i}$ は、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルである。

【0147】

"任意に置換されていてもよいアルキルスルホニル"とは、基- $S(O)_2R^{j\ j}$ を表し、ここで、 $R^{j\ j}$ は、任意に置換されていてもよい低級アルキルである。

【0148】

"任意に置換されていてもよいアリールスルホニル"とは、基- $S(O)_2R^{k\ k}$ を表し、ここで、 $R^{k\ k}$ は、任意に置換されていてもよいアリールである。 20

【0149】

"任意に置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル"とは、基- $S(O)_2R^{L\ L}$ を表し、ここで、 $R^{L\ L}$ は、任意に置換されていてもよいヘテロアリールである。

【0150】

"任意に置換されていてもよいシクロアルキルスルホニル"とは、基- $S(O)_2R^{m\ m}$ を表し、ここで、 $R^{m\ m}$ は、任意に置換されていてもよいシクロアルキルである。

【0151】

"任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルスルホニル"とは、基- $S(O)_2R^{n\ n}$ を表し、ここで、 $R^{n\ n}$ は、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルである。 30

【0152】

"任意に置換されていてもよいアルキルスルホニルアミノ"とは、基- $NR^{o\ o}S(O)_2R^{p\ p}$ を表し、ここで、 $R^{p\ p}$ は、任意に置換されていてもよい低級アルキルであり、 $R^{o\ o}$ は、水素または任意に置換されていてもよい低級アルキルである。

【0153】

"任意に置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ"とは、基- $NR^{o\ o}S(O)_2R^{q\ q}$ を表し、ここで、 $R^{q\ q}$ は、任意に置換されていてもよいアリールであり、 $R^{o\ o}$ は、水素または任意に置換されていてもよい低級アルキルである。

【0154】

"任意に置換されていてもよいヘテロアリールスルホニルアミノ"とは、基- $NR^{o\ o}S(O)_2R^{r\ r}$ を表し、ここで、 $R^{r\ r}$ は、任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり、 $R^{o\ o}$ は、水素または任意に置換されていてもよい低級アルキルである。 40

【0155】

"任意に置換されていてもよいシクロアルキルスルホニルアミノ"とは、基- $NR^{o\ o}S(O)_2R^{s\ s}$ を表し、ここで、 $R^{s\ s}$ は、任意に置換されていてもよいシクロアルキルであり、 $R^{o\ o}$ は、水素または任意に置換されていてもよい低級アルキルである。

【0156】

"任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルスルホニルアミノ"とは、基- $NR^{o\ o}S(O)_2R^{t\ t}$ を表し、ここで、 $R^{t\ t}$ は、任意に置換されていてもよいヘテロシ 50

クロアルキルであり、 $R^{\circ\circ}$ は、水素または任意に置換されていてもよい低級アルキルである。

【0157】

"任意に置換されていてもよいアルキルカルボニルアミノ"とは、基- $NR^{\circ\circ}C(O)R^{uu}$ を表し、ここで、 R^{uu} は、任意に置換されていてもよい低級アルキルであり、 $R^{\circ\circ}$ は、水素または任意に置換されていてもよい低級アルキルである。

【0158】

"任意に置換されていてもよいアリールカルボニルアミノ"とは、基- $NR^{\circ\circ}C(O)R^{vv}$ を表し、ここで、 R^{vv} は、任意に置換されていてもよいアリールであり、 $R^{\circ\circ}$ は、水素または任意に置換されていてもよい低級アルキルである。

10

【0159】

"任意に置換されていてもよいヘテロアリールカルボニルアミノ"とは、基- $NR^{\circ\circ}C(O)R^{ww}$ を表し、ここで、 R^{ww} は、任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり、 $R^{\circ\circ}$ は水素または任意に置換されていてもよい低級アルキルである。

【0160】

"任意に置換されていてもよいシクロアルキルカルボニルアミノ"とは、基- $NR^{\circ\circ}C(O)R^{xx}$ を表し、ここで、 R^{xx} は、任意に置換されていてもよいシクロアルキルであり、 $R^{\circ\circ}$ は水素または任意に置換されていてもよい低級アルキルである。

【0161】

"任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルカルボニルアミノ"とは、基- $NR^{\circ\circ}C(O)R^{yy}$ を表し、ここで、 R^{yy} は、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルであり、 $R^{\circ\circ}$ は水素または任意に置換されていてもよい低級アルキルである。

20

【0162】

本明細書において用いる場合、"組成物"および"医薬組成物"との用語は、治療上有意な量の活性剤を含む調製物を表し、これは、被験者への投与に適合する形で調製される。すなわち、調製物は、あらゆる成分が、合理的に思慮深い医療従事者がその調製物が通常の被験者に投与するのに適していないと考えるような量で含まれないものである。多くの場合、そのような医薬組成物は無菌調製物である。

【0163】

30

本明細書においてPDE4調節化合物、結合化合物またはリガンドに関連して用いる場合、"PDE4ホスホジエステラーゼに特異的"、"PDE4に特異的"との用語または同様の用語は、特定の化合物が、特定の生物に存在するかもしれない他のホスホジエステラーゼに対するより統計学的に高い程度で、例えば、少なくとも2, 3, 4, 5, 10, 20, 50, 100, または1000倍で、PDE4に結合することを意味する。また、結合以外の生物学的活性を示す場合、"PDE4に特異的"との用語は、特定の化合物が、他のホスホジエステラーゼに対するよりPDE4への結合に伴ってより高い生物学的活性を有することを示す（例えば、結合特異性について示されるレベルで）。好ましくは、特異性はまた、生物から提示されるかもしれない他の生物分子（ホスホジエステラーゼに限定されない）に対するものである。そのような結合および／または活性特異性は、特異性が他のPDE4アイソフォームに対するものでもあるように、PDE4アイソフォーム、例えば、PDE4A, PDE4B, PDE4C, PDE4Dに対するものであってもよい。PDE4と相互作用するリガンドの文脈においては、"・・・に及ぼす活性"、"・・・に対する活性"との用語および同様の用語は、そのようなリガンドが、一般に許容されているPDE4活性アッセイで判定して、1またはそれ以上のPDE4に対して10 μ M未満、1 μ M未満、100 nM未満、50 nM未満、20 nM未満、10 nM未満、5 nM未満、または1 nM未満のIC₅₀を有することを意味する。

40

【0164】

本明細書において用いる場合、"PDE4媒介性"の疾病または状態との用語または同様の用語は、PDE4の生物学的機能が疾病または状態の発症および／または経過に影響を

50

与え、および／または P D E 4 の調節が疾病または状態の発症、経過、および／または症状を変化させるような疾病または状態を表す。同様に、" P D E 4 の調節が治療上の効用を与える"との語句は、被験者における P D E 4 の活性のレベルの調節が、そのような調節が疾病の重篤度および／または持続時間を低下させ、疾病または状態の発症の確率を低下させるか遅らせ、および／または疾病または状態の 1 またはそれ以上の症状の改善を引き起こすものであることを表す。ある場合には、疾病または状態は、P D E 4 アイソフォーム、例えば、P D E 4 B、P D E 4 C、または P D E 4 D の 1 つにより媒介されるものであってもよい。

【0165】

本明細書の文脈において、"治療上有効な"との用語は、物質または物質の量が、疾病または医学的状态の 1 またはそれ以上の症状を予防、軽減、または改善するのに、および／または治療している被験者の生存を長くするのに有効であることを示す。

【0166】

"薬学的に許容しうる"との用語は、示される物質が、合理的に思慮深い医療従事者が治療すべき疾病または状態およびそれぞれの投与の経路を考慮して、その物質を患者に投与すること避けるような特性を有しないことを示す。例えば、注射用には、そのような物質が本質的に無菌であることが一般に要求される。

【0167】

"薬学的に許容しうる代謝産物"との用語は、被験者または患者の身体中における特定の化合物（またはその塩）の代謝により生ずる薬学的に許容しうる産物を表し、これは活性な産物であってもよい。化合物の代謝産物は、当該技術分野において知られる日常的な手法を用いて同定することができ、その活性は、例えば本明細書に記載される試験を用いて判定することができる。例えば、ある化合物においては、薬理学的活性を保持したまま 1 またはそれ以上のアルコキシ基が代謝されてヒドロキシ基となることができ、および／またはカルボキシ基がエステル化、例えばグルクロン酸化することができる。ある場合には、2 以上の代謝産物が存在することがあり、ここで、中間体代謝産物はさらに代謝されて活性な代謝産物を生ずる。例えば、ある場合には、代謝的グルクロン酸化により生ずる誘導体化合物は不活性であるか低い活性のものでありえ、これはさらに代謝されて活性な代謝産物を生ずる。

【0168】

"薬学的に許容しうる塩"とは、特定の化合物の遊離酸および塩基の生物学的効力を保持し、生物学的にまたは他の理由により許容しえないものではない塩を意味する。本発明の化合物は、十分な酸性、十分な塩基性または両方の官能基を有していてもよく、したがって、多数の無機または有機塩基、および無機および有機酸のいずれかと反応して、薬学的に許容しうる塩を形成してもよい。薬学的に許容しうる塩の例としては、本発明の化合物と無機または有機酸または無機塩基との反応により製造される塩、例えば、ナトリウム、塩化物、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、アセテート、プロピオネート、デカノエート、カプリレート、アクリレート、ホルメート、イソブチレート、カプロレート、ヘプタノエート、プロピオレート、オキサレート、マロネート、スクシネート、スベレート、セバケート、フマレート、マレエート、ブチン-1, 4 ジオエート、ヘキシン-1, 6 -ジオエート、ベンゾエート、クロロベンゾエート、メチルベンゾエート、ジニトロベンゾエート、ヒドロキシベンゾエート、メトキシベンゾエート、フタレート、スルホネート、キシレンスルホネート、フェニルアセテート、フェニルプロピオネート、フェニルブチレート、シトレート、ラクテート、ガンマヒドロキシブチレート、グリコレート、タートレート、メタンスルホネート、プロパンスルホネート、ナフタレン-1-スルホネート、ナフタレン-2-スルホネート、およびマンデレートが挙げられる。

【0169】

"P D E 4 B ホスホジエステラーゼ"および"P D E 4 B"との用語は、同じ長さのセグメ

10

20

30

40

50

ントにわたる最大アラインメントについて、表4に示される天然のPDE4BのGenBankポリペプチド配列JC1519（配列番号1）を参照してアミノ酸残基152-528（S152-S528）と90%より高いアミノ酸配列同一性を有する部分を含むか、または、天然のPDE4BのJC1519（配列番号1）のアミノ酸残基152-528からの少なくとも200個の連続するアミノ酸と90%より高いアミノ酸配列同一性を有する部分を含み、天然のPDE4Bリガンドへの結合を保持している、酵素的に活性なホスホジエステラーゼを意味する。好ましくは、配列同一性は少なくとも95、97、98、99%、またはさらに100%である。好ましくは、特定される配列同一性のレベルは、少なくとも300個の連続するアミノ酸残基の長さの配列にわたる。JC1519（配列番号1）のアミノ酸残基152-528で特定される配列はまた、NP__002591（配列番号2）（NM__002600によりコードされる、配列番号4）のS324-S700、AAB96381（配列番号5）のS309-S685、およびAAA35643（配列番号6）のS194-S570としても入手可能である。したがって、挙げられる配列の1つにより同定されるアミノ酸残基もまた、挙げられる配列のいずれか別のものまたは他のマッチした配列においてマッチしたアミノ酸残基として表現することができる。

10

【0170】

用語「PDE4Bホスホジエステラーゼドメイン」とは、PDE4B中のホスホジエステラーゼ触媒領域を含む、長さの短いPDE4B（すなわち、全長PDE4Bよりも少なくとも100アミノ酸短い）を指す。本発明において使用するためには、ホスホジエステラーゼドメインがホスホジエステラーゼ活性を保持していることが極めて好ましく、天然PDE4Bと比較して少なくとも50%レベルのホスホジエステラーゼ活性が好ましく、天然活性の少なくとも60、70、80、90または100%がより好ましい。

20

【0171】

本明細書において、用語「リガンド」および「調節剤」とは、同等に用いられて、標的生体分子、例えばキナーゼまたはホスホジエステラーゼなどの酵素の活性を調節する化合物を指す。一般に、リガンドまたは調節剤は小分子であり、「小分子」とは、分子量1500ダルトン以下、好ましくは1000ダルトン以下、800ダルトン以下、または600ダルトン以下の化合物を指す。したがって、「改良されたリガンド」とは、参照化合物より良好な薬理学的および／または薬物動態学的特性を有するものであり、「良好な」とは特定の生物系または治療的使用に関して定義され得る。スキャフォールドからのリガンドの開発という点では、リガンドはスキャフォールドの誘導体である。

30

【0172】

結合化合物、分子スキャフォールドおよびリガンドの関連では、用語「誘導体」または「誘導化合物」とは、親または参照化合物と共通のコア化学構造を含むが、少なくとも1つの構造上の相違を有することによって、例えば1個以上の置換基が付加されている、かつ／または除去されている、かつ／または置換されていることで、ならびに／あるいは1個以上の原子が異なる原子で置換されていることで異なる化学構造を有する化合物を指す。明確に別に指示しない限りは、用語「誘導体」は、親化合物を出発物質として、または中間体として用いて合成された誘導体を意味しないが、誘導体が親から合成され得る場合もある。

40

【0173】

したがって、用語「親化合物」とは、誘導化合物において維持されている構造上の特徴を有する、別の化合物にとっての参照化合物を指す。必ずしもそうではないが、親化合物が誘導体よりも単純な化学構造を有することが多い。

【0174】

「化学構造」または「化学基礎構造」とは、分子の一部を構成する、いずれかの定義可能な原子または原子の群を意味する。通常、スキャフォールドまたはリガンドの化学基礎構造は、スキャフォールドまたはリガンドの標的分子との結合において役割を有し得るか、スキャフォールドまたはリガンドの三次元形状、帯電および／または配座特性に影響を

50

及ぼし得る。

【0175】

標的と、潜在的結合化合物間の相互作用に関連して、用語「結合する」とは、潜在的結合化合物が、標的と、一般的なタンパク質との会合（すなわち、非特異的結合）と比較して統計学的に有意な程度に会合することを示す。したがって、用語「結合化合物」とは、標的分子と統計学的に有意な会合を有する化合物を指す。結合化合物は特定の標的と1 mM以下の解離定数（ k_d ）で相互作用することが好ましい。結合化合物は、本明細書に記載されるような「低い親和性」、「極めて低い親和性」、「極端に低い親和性」、「中程度の親和性」、「中程度に高い親和性」または「高い親和性」で結合し得る。

【0176】

標的と結合する化合物に関連して、用語「より高い親和性」とは、化合物が参照化合物よりも、または参照条件における、すなわち、より低い解離定数での同一化合物よりも強固に結合することを示す。特定の実施形態では、より高い親和性とは、少なくとも2, 3, 4, 5, 8, 10, 50, 100, 200, 400, 500, 1000または10, 000倍高い親和性である。

【0177】

また、生体分子標的と結合する化合物に関連して、用語「より高い特異性」とは、化合物が、適切な結合条件下で存在し得る別の生体分子または複数の生体分子とよりも特定の標的とより高い程度で結合することを示し、ここでこのような他の生体分子との結合によって特定の標的との結合とは異なる生物活性が生じることを示す。通常、特異性はその他の生体分子の限定されたセット、例えば、PDE4Bの場合には、その他のホスホジエステラーゼ（例えばPDE5A）または他のPDE4アイソフォーム（例えばPDE4D）またはさらにその他の種類の酵素に対するものである。特定の実施形態では、より高い特異性とは、少なくとも2, 3, 4, 5, 8, 10, 50, 100, 200, 400, 500または1000倍高い特異性である。

【0178】

化合物の標的との結合に関連して、用語「相互作用する」とは、結合している化合物から特定のアミノ酸残基までの距離が5.0オングストローム以下となることを示す。特定の実施形態では、化合物から特定のアミノ酸残基までの距離は4.5オングストローム以下、4.0オングストローム以下、または3.5オングストローム以下である。このような距離は、例えば、共結晶学を用いて求めることができ、または活性部位における化合物のコンピュータフィッティングを用いて推定することができる。

【0179】

PDE4Bの特定のアミノ酸残基について、ポリペプチド残基番号は、NCBIタンパク質配列受託番号JC1519（配列番号1）（例えば、McLaughlin et al., J. Biol. Chem. 268（9）, 6470-6476（1993）; O Bernolte et al., Gene 129（2）, 239-247（1993）; およびBolger et al., Mol. Cell. Biol. 13（10）, 6558-6571（1993）に記載される）に対応する番号付けにより規定される。上述したように、他のマッチしたPDE4B配列からの別の番号付けを用いることもできる。

【0180】

「分子スキファールド」または「スキファールド」とは、共通構造要素を含む複数の分子を形成するよう、1以上のさらなる化学部分を共有結合、修飾、排除させることができる、簡単な標的結合分子を意味する。このような部分としては、それだけには限らないが、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、メチル基、ニトロ基、カルボキシル基、またはそれだけには限らないが、本願に列挙されたものを含むいずれかのその他の種類の分子基が挙げられる。分子スキファールドは少なくとも1種の標的分子と、好ましくはタンパク質ファミリー中の複数の分子と結合し、標的分子は酵素、受容体またはその他のタンパク質であることが好ましい。スキファールドの好ましい特性としては、スキファールド

10

20

30

40

50

上の1以上の置換基が標的分子結合部位中の結合ポケット中に位置するような標的分子結合部位での結合；特に合成反応によって化学修飾でき、その結果コンビナトリアルライブラリーを容易に構築できる、化学的に扱いやすい構造を有すること；スキャフォールドとタンパク質結合部位との結合を妨害しない部分を結合でき、その結果スキャフォールドまたはライブラリーメンバーを、リガンドを形成し、さらなる所望の特性を達成するように修飾できる、例えばリガンドが細胞および／または指定の器官に活性に輸送されるようにできる、またはさらなる分析のためにリガンドがクロマトグラフィーカラムに結合されるようにできる、化学位置を有することを挙げることができる。したがって、分子スキャフォールドは、結合親和性および／または特異性、またはその他の薬理学的特性を改良するための修飾に先立って同定された標的結合分子である。

10

【0181】

用語「スキャフォールドコア」とは、種々の置換基を結合できる、分子スキャフォールドのコア構造を指す。したがって、特定の化学的分類のいくつかのスキャフォールド分子については、スキャフォールドコアはすべてのスキャフォールド分子に共通している。多くの場合、スキャフォールドコアは1以上の環構造からなるかまたはこれを含む。

【0182】

「結合部位」とは、リガンドが非共有結合できる、標的分子の領域を意味する。結合部位は特定の形を具現しており、結合部位内に存在する複数の結合ポケットを含むことが多い。特定の形は分子の分類、例えば分子ファミリー内で保存されていることが多い。ある分類内の結合部位はまた、保存された構造、例えば、化学部分、結合ポケットの存在および／または結合部位または結合部位のある部分での帯電などを含む場合があり、そのすべてが結合部位の形に影響を及ぼし得る。

20

【0183】

「結合ポケット」とは、結合部位内の具体的な容積を意味する。結合ポケットは、しばしば結合部位中の特定の形、窪み、または空洞であり得る。結合ポケットは、別の分子の非共有結合において重要である、特定の化学基または構造、例えば分子間のイオン性、水素結合またはファンデルワールス相互作用に寄与する基などを含み得る。

【0184】

標的分子に結合している結合化合物に関連して「配向」とは、結合ポケットおよび／または少なくとも部分的に結合ポケットを決定づける標的分子の原子に対する、結合化合物（少なくともその構成原子のいくつかを参照して定義できる）の空間的関係を意味する。

30

【0185】

本発明における標的分子の関連では、用語「結晶」とは、X線結晶学にとって適した種類の標的分子の規則正しい集合を指す。すなわち、X線のビームで照射されると、集合からX線回析パターンが生じる。したがって、結晶は、回析パターンを生じない標的分子の集塊またはその他の複合体とは区別される。

【0186】

「共結晶」とは、標的分子と非共有結合しており、X線またはタンパク質結晶学による解析にとって適当な結晶形で存在している、化合物、分子スキャフォールドまたはリガンドの複合体を意味する。好ましい実施形態では、標的分子ーリガンド複合体はタンパク質ーリガンド複合体であり得る。

40

【0187】

語句「結合親和性または結合特異性を変更する」とはそれぞれ、第1の化合物のもう1つのものに対する結合定数を変化させること、または第1の化合物の第2の化合物に対する結合レベルを、第1の化合物の第3の化合物に対する結合レベルと比較して変化させることを指す。例えば、特定のタンパク質に対する化合物の結合特異性は、その特定のタンパク質との結合の相対レベルが、化合物の無関係のタンパク質との結合と比較して増加する場合に増加する。

【0188】

本明細書において試験化合物、結合化合物および調節剤（リガンド）に関連して、用語

50

「合成すること」および同様の用語は、1種以上の前駆体物質からの化学合成を意味する。

【0189】

語句「分子スキャフォールドの化学構造が修飾される」とは、誘導分子が、分子スキャフォールドのものとは異なるが依然として共通コア化学構造上の特徴を含む化学構造を有することを意味する。この語句は、誘導体の合成の前駆体として分子スキャフォールドが用いられることを必ずしも意味するわけではない。

【0190】

「アッセイすること」とは、実験条件の作製および実験条件の特定の結果に関するデータの収集を意味する。例えば、酵素は、検出可能な基質に対して作用するその能力に基づいてアッセイできる。化合物またはリガンドは、特定の標的分子または複数の分子と結合するその能力に基づいてアッセイできる。

10

【0191】

化合物の「セット」とは、化合物を集めたもの意味する。化合物は構造上関連があるものでも、ないものでもあり得る。

【0192】

本明細書において用いる場合、"調節すること"または"調節する"との用語は、生物学的活性、特に特定の生物分子、例えばPDE4またはPDE4B等のそのアイソフォームに伴う生物学的活性を変更させる効果を表す。例えば、特定の生物分子のアゴニストまたはアンタゴニストは、その生物分子、例えば、酵素の活性を調節する。

20

【0193】

"PDE4活性"との用語は、PDE4の生物学的活性、特にホスホジエステラーゼ活性を表す。同様の用語は、特定のPDE4アイソフォーム、例えば、PDE4A、PDE4B、PDE4C、およびPDE4Dにも適用される。

【0194】

調節剤であるかまたは調節剤であり得る化合物の使用、試験またはスクリーニングの文脈においては、用語「接触させること」とは、化合物が特定の分子、複合体、細胞、組織、生物、または化合物とその他の特定の物質との間に結合相互作用および／または化学反応が生じる可能性があるように、その他の指定の物質に対して十分に近接させることを意味する。

30

【0195】

I. 一般

本発明は、PDE4Bの阻害剤である式の化合物、およびPDE4Bホスホジエステラーゼ活性を調節する構造を有する改良された化合物を開発するための、PDE4Bホスホジエステラーゼ構造、構造情報、および関連する組成物を使用する方法を提供する。

【0196】

PDE4阻害剤およびその使用に関する多数の公開特許がある。そのような公開のほとんどは、PDE4Dに焦点を当てている。例えば、Marfatら、米国特許6,559,168は、PDE4阻害剤、特にPDE4D阻害剤を記載しており、別のPDE4阻害剤を記載する別の公開特許を引用する。そのような別の公開には、Marfat et al., WO98/45268; Saccoomano et al., 米国特許4,861,891; Pon, 米国特許5,922,557; およびEggleston, WO99/20625が含まれる。

40

【0197】

Ait-Ikhlefら（米国特許公開20030064374、出願番号10/983,754）は、PDE4Bに活性な化合物および神経毒の治療、例えば、神経変性性疾患、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、ハンティングトン舞蹈病、および脳虚血の治療におけるその使用を記載する。

【0198】

上述で引用されたすべての文献はその全体を、例えば、限定されないが、阻害剤および

50

その用途の説明，ならびにアッセイ，合成，およびPDEおよび誘導体の同定および製造を本明細書の一部としてここに引用する。

【0199】

PDE4Bと関連する疾病の例

PDE4Bの調節は，多数の様々な疾病および状態の治療と関連づけられている。多数の公開特許がPDE4阻害剤およびその使用を記載している。そのような公開特許のほとんどは，PDE4Dに着目している。例えば，Marfatら（米国特許6,559,168）は，PDE4阻害剤，特にPDE4D阻害剤を記載し，さらに別のPDE4阻害剤を記載する別の公開特許を引用している。そのような別の公開特許としては，Marfatら（WO98/45268）；Saccoomanoら（米国特許4,861,891）；Pon（米国特許5,922,557）；およびEggleston（WO99/20625）がある。

【0200】

Ait Ikhlefら（米国特許公開20030064374，出願番号10/983,754）は，PDE4Bに活性な化合物および神経毒の治療，例えば，神経変性性疾患，例えば，アルツハイマー病，パーキンソン病，多発性硬化症，ハンティングトン舞蹈病，および脳虚血の治療におけるその使用を記載する。

【0201】

すなわち，PDE4B調節剤は，PDE4，特にPDE4Bに関連するそのような状態の治療または予防に用いることができる。治療しうる追加の状態としては，限定されないが，急性または慢性の肺疾病，例えば閉塞性疾病（例えば，喘息，慢性閉塞性肺疾病（COPD），嚢胞性線維症），間質性肺疾患（例えば，特発性肺線維症，サルコイドーシス），血管肺疾病（例えば，肺高血圧），気管支炎，アレルギー性気管支炎，および気腫が挙げられる。本発明の態様により治療が意図される別の疾病または状態としては，例えば，限定されないが，CNS疾病，例えば，アルツハイマー病，パーキンソン病およびハンティングトン舞蹈病；炎症性自己免疫疾患，例えば多発性硬化症，慢性関節リウマチおよびクローン病，ならびに他の炎症性疾患，例えば，脳虚血，炎症性大腸疾患，および潰瘍性大腸炎；骨疾病，例えば，骨粗鬆症，大理石骨病，およびパジェット病；癌，例えば，散在性大細胞B細胞リンパ腫，慢性リンパ性白血病，急性リンパ芽球性白血病；重症急性呼吸器症候群；および早期陣痛が挙げられる。

【0202】

II. 結晶性PDE4B

結晶性PDE4Bには，天然結晶，ホスホジエステラーゼドメイン結晶，誘導体結晶および共結晶が含まれる。天然結晶は通常，結晶型のPDE4Bに相当する実質的に純粋なポリペプチドを含む。PDE4Bホスホジエステラーゼドメイン結晶は，通常，結晶型の実質的に純粋なPDE4Bホスホジエステラーゼドメインを含む。PDE4Bホスホジエステラーゼ機能の阻害剤の開発に関連して，PDE4Bホスホジエステラーゼドメインをそれぞれ構造決定に使用することが有利であるが，これは短い配列を使用することで構造決定が単純になるからである。この目的のために有用であるには，ホスホジエステラーゼは活性でなくてはならず，かつ／または天然型結合を保持していなくてはならず，したがって，このことはホスホジエステラーゼが実質的に正常な3D構造をとるということを示す。

【0203】

本発明の結晶性ホスホジエステラーゼおよびホスホジエステラーゼドメインは天然に存在するかまたは天然のホスホジエステラーゼに限定されるものではないということは理解されなくてはならない。実際，本発明の結晶は，天然ホスホジエステラーゼの突然変異体の結晶を含む。天然ホスホジエステラーゼの突然変異体は，天然ホスホジエステラーゼ中の少なくとも1個のアミノ酸残基を，異なるアミノ酸残基で置き換えることによって，または天然ポリペプチド内もしくは天然ポリペプチドのNもしくはC末端でアミノ酸残基を付加もしくは欠失することによって得られ，突然変異体が由来する天然ホスホジエステ

ラーゼと実質的に同じ三次元構造を有する。

【0204】

実質的に同じ三次元構造を有することとは、天然ホスホジエステラーゼドメインの少なくとも約50%～100%のC α 原子がスーパーポジション中に含まれる場合に、突然変異体が由来する天然ホスホジエステラーゼの原子構造座標とともにスーパーインポーズすると、二乗平均平方根偏差が約2 Å以下である原子構造座標のセットを有することを意味する。

【0205】

ホスホジエステラーゼの三次元構造を大きく妨害しないアミノ酸置換、欠失および付加は、幾分かは、置換、付加または欠失が生じるホスホジエステラーゼの領域に応じて変わる。分子の高度に可変性の領域では、分子の三次元構造を大きく破壊することなく非保存的置換ならびに保存的置換が許容され得る。高度に保存された領域または重大な二次構造を含む領域では、保存的アミノ酸置換が好ましい。このような保存された領域および可変領域は、PDE4Bと、その他のホスホジエステラーゼとの配列アラインメントによって同定できる。

【0206】

保存的アミノ酸置換は当分野ではよく知られており、関連するアミノ酸残基の極性、電荷、可溶性、疎水性、親水性および／または両親媒性の性質の類似性に基づいて行われる置換が挙げられる。例えば、負に帯電したアミノ酸としては、アスパラギン酸とグルタミン酸が挙げられ、正に帯電したアミノ酸としては、リシンとアルギニンが挙げられ、同様の親水性値を有する帯電していない極性頭部を含むアミノ酸としては、以下のものが挙げられる：ロイシン、イソロイシン、バリン；グリシン、アラニン；アスパラギン、グルタミン；セリン、トレオニン；フェニルアラニン、チロシン。その他の保存的アミノ酸置換は当分野ではよく知られている。

【0207】

化学合成によって全体としてまたは一部分として得られるホスホジエステラーゼについては、置換または付加に利用できるアミノ酸の選択は、遺伝的にコードされるアミノ酸に限定されない。実際、本明細書に記載される突然変異体は、遺伝的にコードされないアミノ酸を含んでもよい。一般的に知られている遺伝的にコードされないアミノ酸の多数の保存的アミノ酸置換は、当技術分野ではよく知られている。その他のアミノ酸の保存的置換は、遺伝的にコードされるアミノ酸の特性と比較した、それらの物理的特性に基づいて決定できる。

【0208】

いくつかの例では、cDNAをコードするポリペプチド中に好都合なクローニング部位を提供するために、ポリペプチドの精製を補助するために、およびポリペプチドの結晶化のために、天然ホスホジエステラーゼのアミノ酸残基を置換、欠失および／または付加することが特に有利または好都合であり得る。天然ホスホジエステラーゼドメインの三次元構造を実質的に変更しないこのような置換、欠失および／または付加は、当業者には明らかであろう。

【0209】

本明細書において考慮される突然変異体はすべてホスホジエステラーゼ活性を示す必要はないことに注目すべきである。実際、ホスホジエステラーゼ活性を妨害するが、ドメインの三次元構造を大きくは変更しないアミノ酸置換、付加または欠失が本発明によって特に考慮される。このような結晶ポリペプチドまたはそれから得られる原子構造座標を、天然ドメインと結合する化合物を同定するために使用できる。これらの化合物は、天然ドメインの活性に影響を及ぼし得る。

【0210】

本発明の誘導体結晶は、1個以上の重金属原子と共有結合している結晶ホスホジエステラーゼポリペプチドを含み得る。このポリペプチドは天然または突然変異ホスホジエステラーゼに相当し得る。誘導体結晶を提供するのに有用な重金属原子としては、それだけに

10

20

30

40

50

は限らないが例として、金、水銀、セレンなどが挙げられる。

【0211】

本発明の共結晶は通常、1種以上の化合物と結合している結晶ホスホジエステラーゼドメインポリペプチドを含む。結合は共有結合であってもよく、非共有結合であってもよい。このような化合物としては、それだけには限らないが、補因子、基質、基質類似体、阻害剤、アロステリックエフェクターなどが挙げられる。

【0212】

III. X線結晶学を用いる三次元構造決定

X線結晶学は、分子の三次元構造を解き明かす方法である。分子の構造は、回析格子として結晶を用いてX線回析パターンから算出する。タンパク質分子の三次元構造は、そのタンパク質の濃縮した水溶液から成長した結晶から生じる。X線結晶学のプロセスは以下のステップを含み得る：

(a) ポリペプチドを合成および単離すること（あるいは得ること），

(b) 調節剤を伴ってか伴わずに、ポリペプチドを含む水溶液から結晶を成長させること，

(c) 結晶からX線回析パターンを集めること、単位セル寸法および対称性を決定すること、電子密度を決定すること、ポリペプチドのアミノ酸配列を電子密度に対してフィッティングすること、および構造を精密化すること。

【0213】

ポリペプチドの製造

本明細書に記載される天然および突然変異型ホスホジエステラーゼポリペプチドは、当技術分野で周知の技術を用いて、全体または一部を化学合成できる（例えば、クレートン(Creighton) (1983) バイオポリマーズ(Biopolymers) 22 (1) : 49~58 頁参照)。

【0214】

あるいは、当業者に周知の方法を使用して、天然または突然変異型ホスホジエステラーゼポリペプチドコード配列と適当な転写／翻訳制御シグナルとを含む発現ベクターを構築してもよい。これらの方法としては、インビトロ組換えDNA技術、合成技術およびインビボ組換え／遺伝子組換えが挙げられる。例えば、マニアティス(Maniatis), T (1989) モレキュラー・クローニング：ア・ラボラトリー・マニュアル(Molecular cloning : A laboratory Manual.)。コールド・スプリング・ハーバー・ラボラトリー(Cold Spring Harbor Laboratory), ニューヨーク。コールド・スプリング・ハーバー・ラボラトリー・プレス(Cold Spring Harbor Laboratory Press)；およびオーズベル(Ausubel), F. M. ら (1994) カレント・プロトコール・イン・モレキュラー・バイオロジー(Current Protocols in Molecular Biology.) , ジョン・ウィレー・アンド・サンズ(John Wiley & Sons), ニュージャージー州, セコーカス(Sercaucus)に記載される技術を参照。

【0215】

種々の宿主発現ベクター系を利用してホスホジエステラーゼコード配列を発現できる。これらとしては、それだけには限らないが、ホスホジエステラーゼドメインコード配列を含む、組換えバクテリオファージDNA、プラスミドDNAまたはコスミドDNA発現ベクターで形質転換された細菌；ホスホジエステラーゼドメインコード配列を含む、組換え酵母発現ベクターで形質転換された酵母；ホスホジエステラーゼドメインコード配列を含む、組換えウイルス発現ベクター（例えば、バキュロウイルス）に感染した昆虫細胞系、ホスホジエステラーゼドメインコード配列を含む、組換えウイルス発現ベクター（例えば、カリフラワーモザイクウイルス, CaMV, タバコモザイクウイルス, TMV）に感染したか、組換えプラスミド発現ベクター（例えば, Ti プラスミド）で形質転換された植物細胞系；または動物細胞系などの微生物が挙げられる。これらの系の発現エレメントはその強度および特異性の点で様々である。

【0216】

用いる宿主／ベクター系に応じて、構築プロモーターおよび誘導プロモーターをはじめ

とするいくつかの適した転写および翻訳エレメントのいずれをも発現ベクターに使用できる。例えば、細菌系におけるクローニングの際には、誘導プロモーター、例えばバクテリオファージλのpL, pLac, pTrp, pTac (pTrp-pLacハイブリッドプロモーター)などを使用でき、昆虫細胞系におけるクローニングの際には、バキュロウイルスポリヘドリンプロモーターなどのプロモーターを使用でき、植物細胞系におけるクローニングの際には、植物細胞のゲノムに由来するプロモーター(例えば、熱ショックプロモーター、RUBISCOの小サブユニットのプロモーター)、クロロフィルa/b結合タンパク質のプロモーター)または植物ウイルス由来のプロモーター(例えば、CaMVの35S RNAプロモーター、TMVのコートタンパク質プロモーター)を使用でき、哺乳類細胞系におけるクローニングの際には、哺乳類細胞のゲノムに由来するプロモーター(例えば、メタロチオネインプロモーター)または哺乳類ウイルスに由来するプロモーター(例えば、アデノウイルス後期プロモーター、ワクシニアウイルス7.5Kプロモーター)を使用でき、ホスホジエステラーゼドメインDNAの多重コピーを含む細胞株の作製の際には、SV40, BPVおよびEBVベースのベクターを適当な選択マーカーとともに使用できる。

10

【0217】

用いるDNA操作、ベクター、種々の種類の細胞についての方法、ベクターを細胞に組み込む方法、発現技術、タンパク質精製および単離法、およびタンパク質濃縮法を説明する例示的方法は、PCT公開WO96/18738に詳細に開示されている。この公開は参照により、図面を含むその全文が本明細書に組み込まれる。当業者には、このような記載を本発明に適用でき、それに容易に適応させることができることは当然であろう。

20

【0218】

結晶成長

結晶は、種々の技術によって精製および濃縮されたポリペプチドを含有する水溶液から成長させる。これらの技術としては、バッチ、液体、ブリッジ、透析、蒸気拡散および水滴法が挙げられる。参照により、すべての図、表および図面を含むその全文が本明細書に組み込まれる。マクファーソン(McPherson)(1982)ジョン・ウィレー、ニューヨーク、マクファーソン(1990)ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・バイオケミストリー(European Journal of Biochemistry)189:1~23頁、ウェバー(Webber)(1991)アドバンセズ・イン・プロテイン・ケミストリー(Advances in Protein Chemistry)41:1~36頁。

30

【0219】

本発明の天然結晶は、概して、沈殿物をポリペプチドの濃縮溶液に添加することによって成長させる。沈殿物はタンパク質を沈殿させるのに必要な濃度のすぐ下の濃度で添加する。制御蒸発によって水を除去し、沈殿条件を生じさせ、これを結晶成長が終わるまで維持する。

【0220】

本発明の結晶のための、例示的結晶化条件を実施例に記載する。当業者ならば、例示的結晶化条件を変更できることは認識するであろう。このような変化量は、単独または組合せて使用できる。さらに、その他の結晶化条件は、例えば、このようなその他の条件を同定するための結晶化スクリーニングプレートを用いることによって見出すことができる。次いで、それらの代替条件を、必要に応じて最適化し、より大きなまたはより良質な結晶を提供することができる。

40

【0221】

本発明の誘導体結晶は、天然結晶を、重金属原子の塩を含有する母液に浸すことによって得ることができる。天然結晶を、約0.1mM~約5mMのチメロサル、4-クロロメルリ安息香酸(chloromeruribenzoic acid)またはKAu(CN)₂を含有する溶液に約2時間~約72時間浸すことによって、X線結晶構造の決定における同形置換として使用するのに適した誘導体結晶が得られることがわかっている。

【0222】

50

本発明の共結晶は、天然結晶を、ホスホジエステラーゼと結合する化合物を含有する母液に浸すことによって得ることができ、または結合化合物の存在下でホスホジエステラーゼポリペプチドを共結晶化することによって得ることができる。

【0223】

一般に、ホスホジエステラーゼと結合化合物の共結晶化は、対応するホスホジエステラーゼを結合化合物を含まずに結晶化するために同定した条件を用いて達成できる。ホスホジエステラーゼに対して複数の異なる結晶化条件が同定されている場合には、どの条件が最良の共結晶をもたらすかを決定するためにこれらを試験することができることが有利である。共結晶化のための条件を最適化することもある有益であり得る。あるいは、例えば、結晶化についてスクリーニングし、次いでそれらの条件を最適化することによって、共結晶を得るための新規結晶化条件を決定することができる。例示的共結晶化条件を実施例に示す。

10

【0224】

ポリペプチドまたはポリペプチド複合体の単位セル寸法および三次元構造の決定

結晶が成長すると、ガラスキャピラリーチューブまたはその他の封入装置に入れ、X線発生器およびX線検出装置と連結している保持装置上にマウントすることができる。X線回析パターンの収集は、当業者によって十分に立証されている。例えば、デュクルー(Ducruix)およびゲイジ(Geige), (1992), IRLプレス, 英国, オックスフォードおよび本明細書に引用される参照文献参照。X線のビームは結晶に入り、次いで結晶から回析する。X線検出装置を利用して結晶から広がる回析パターンを記録できる。こういった機器の古いモデルのX線検出装置は、1つのフィルムであるが、最新機器はX線回析散乱をデジタル記録する。X線供給源は種々の型のものであり得るが、高輝度供給源、例えばシンクロトロンビーム供給源を用いることが有利である。

20

【0225】

ペプチド分子または分子複合体の結晶型の三次元構造を得る方法は、当技術分野では周知である。例えば、デュクルーおよびゲイジ(1992) IRLプレス, 英国, オックスフォードおよび本明細書に引用される参照文献を参照。以下は、X線回析データから分子または複合体の三次元構造を決定するプロセス中のステップである。

【0226】

結晶からX線回析パターンを収集した後、結晶中の単位セル寸法および配向を決定できる。それらは回析放射ならびにこういった放射から作られるパターン間の間隔から決定できる。単位セル寸法はオングストローム($1 \text{ \AA} = 10^{-10}$ メートル)単位で三次元で、および各頂点の角度によって特徴づけられる。結晶中の単位セルの対称性もこの段階で特徴づけられる。結晶中の単位セルの対称性によって、反復パターンを同定することによって収集したデータの複雑性が単純化される。単位セルの対称性および寸法の適用を以下に説明する。

30

【0227】

各回析パターン放射は、ベクトルとして特徴づけられ、方法のこの段階で収集したデータにより各ベクトルの振幅が決まる。ベクトルの位相は複数の技術を用いて決定できる。一方法では、同形置換と呼ばれる方法であるが、重原子を結晶にソークすることができ、これらの重原子をX線回析における参照点として用いることによってベクトルの位相を調べることができる(オトウィノウスキ(Otwinowski), (1991), 英国, ダーズベリー, 80~86)。同形置換法は通常2種以上の重原子誘導体を利用する。

40

【0228】

もう1つの方法では、すでに構造の決定されている結晶性ポリペプチドからのベクトルの振幅および位相を、構造未知の結晶性ポリペプチドからのベクトルの振幅に適用し、続いてこれらのベクトルの位相を決定することができる。この第2の方法は分子置換として知られており、参照として用いられるタンパク質構造は、注目するタンパク質と密接に関連した構造を有していなくてはならない。(ナラザ(Naraza) (1994) プロテインズ(Proteins) 11:281~296頁)。したがって、構造既知のホスホジエステラーゼから

50

のベクトル情報、例えば本明細書に報告されているものは、構造未知の別のホスホジエステラーゼの分子置換解析にとって有用である。

【0229】

結晶の単位セルを表すベクトルの位相を決定すると、ベクトル振幅および位相、単位セル寸法および単位セル対称性をフーリエ変換関数中の項として使用できる。フーリエ変換関数によって、これらの測定値から単位セル中の電子密度を算出する。単位セル中の分子の1つまたは分子複合体の1つを表す電子密度は、電子密度マップと呼ぶことができる。次いで、種々のコンピュータプログラムを用いて、配列のアミノ酸構造または結晶性ポリペプチドと複合体を形成している化合物の分子構造を、電子密度とフィッティングすることができる。プロセスのこのステップはモデルビルディングとも称され、T u r b o / F R O D Oまたは「O」などのコンピュータプログラムを用いることによって達成できる。(ジョーンズ(Jones) (1985) メソツツ・イン・エンジモロジー(Methods in Enzymology) 115: 157~171頁)。

10

【0230】

次いで、実験的に求めた電子密度にフィッティングしたアミノ酸構造から理論上の電子密度マップを算出できる。理論上の電子密度マップおよび実験的電子密度マップを互いに比較することができる。これら2つのマップ間の一致はR因子と呼ばれるパラメーターによって表すことができる。低い値のR因子は、理論上の電子密度マップと実験的電子密度マップの間の高度にオーバーラップする電子密度を表す。

20

【0231】

次いで、理論上の電子密度マップを精密化するコンピュータプログラムを用いてR因子を最小化する。当業者によって、X-P L O Rなどのコンピュータプログラムをモデル精密化のために使用できる。(ブルンガー(Brunger) (1992) ネイチャー(Nature) 355, 472~475頁)。精密化は反復プロセスで達成できる。第1のステップは、電子密度マップにおいて規定される原子の構造の変化を引き起こし得る。原子の構造は温度の上昇をシミュレートすることによって変更でき、これにより結合の振動周波数が増加し、構造中の原子の位置が改変される。原子攪乱プロセスにおける特定の点では、通常、原子間の相互作用を許容結合角および結合の長さ、ファンデルワールス相互作用、水素結合、イオン性相互作用および疎水性相互作用という点で規定する力場を、原子の系に適用できる。好都合な相互作用は自由エネルギーという言葉で表すことができ、原子は、自由エネルギー最小が達成されるまで多数の反復の間を動かされ得る。精密化プロセスは、R因子が最小値に達するまで反復され得る。

30

【0232】

分子または分子複合体の三次元構造は、最小R値を特徴とする理論上の電子密度にフィッティングする原子によって表される。次いで、各原子を座標によって三次元に規定する三次元構造のファイルを作製することができる。そのような構造座標ファイルの例は表1に示される。

【0233】

I V . P D E 4 B の 構 造

例示的結合化合物と共に複合体形成している、結晶性P D E 4 BホスホジエステラーゼドメインおよびP D E 4 Bホスホジエステラーゼドメインの高解像度三次元構造および原子構造座標を説明する。構造座標を得るために用いた方法は実施例に示す。結晶性P D E 4 Bホスホジエステラーゼドメインの原子構造座標は表1に列挙される。共結晶座標は、例えば、本明細書に記載される種々の態様において、単独でタンパク質の座標と同様に使用できるが、このような共結晶は結合化合物の結合モードを示すか裏付けるものであるので有利であり得、また結合化合物の存在に応じたタンパク質原子のシフトを含み得る。

40

【0234】

当業者ならば、X線結晶学によって決定される原子構造座標には誤差を伴うということは認識するであろう。したがって、一般に、天然結晶、ホスホジエステラーゼドメイン結晶、誘導体結晶または共結晶であろうとなかろうと、本明細書に記載される座標の表に示

50

される構造座標に、主鎖原子（N，C α ，CおよびO）を用いてスーパーインポーズすると、約1.5 Å以下の二乗平均平方根偏差（「r. m. s. d.」）を有する、PDEの結晶について得られた構造座標のいずれかのセットは、結晶化しているタンパク質の少なくとも約50%～100%の主鎖原子がスーパーポジションに含まれる場合には、この表に示される構造座標と同一であると考えられるということは理解されなくてはならない。

【0235】

V. 結晶および原子構造座標の使用

本発明の結晶、特にそれから得られた原子構造座標は多種多様な用途を有する。例えば、本明細書に記載される結晶は、当技術分野で公知のまたは後に開発されるホスホジエステラーゼの使用法のいずれかにおいて出発点として使用できる。このような使用方法としては、例えば、ホスホジエステラーゼの天然または突然変異型触媒ドメインと結合する分子を同定することが挙げられる。結晶および構造座標は、新規治療薬を開発することに向けたアプローチとして、ホスホジエステラーゼ活性を調節するリガンドを同定するためには特に有用である。詳しくは、結晶および構造情報は、分子スキフォールドを利用してリガンドを開発する方法において有用である。

【0236】

本明細書に記載される構造座標は、さらなるホスホジエステラーゼの結晶構造、ならびに阻害剤、アゴニスト、アンタゴニストおよびその他の分子などのリガンドとこのようなホスホジエステラーゼとの共結晶との構造を決定するための位相合わせモデルとして使用できる。構造座標、ならびにそれから得られた三次元構造のモデルもまた、天然または突然変異型ホスホジエステラーゼの溶液ベースの構造、例えばNMRによって得られたものの解明を補助するために使用できる。

【0237】

VI. ホスホジエステラーゼ構造の電子表示

ホスホジエステラーゼまたはホスホジエステラーゼの一部（例えば、ホスホジエステラーゼ活性部位）の構造情報は、多数の異なる方法で表すことができる。特に有用なものは電子表示であり、これは表示により迅速かつ好都合なデータ操作および構造修飾が可能となるためである。電子表示は多数の種々のストレージ媒体または記憶媒体、しばしばコンピュータにより読み取り可能な媒体に埋め込むことができる。それだけには限らないが例としては、コンピュータランダムアクセスメモリー（RAM）、フロッピーディスク、磁気ハードドライブ、磁気テープ（アナログまたはデジタル）、コンパクトディスク（CD）、光学ディスク、CD-ROM、メモリーカード、デジタルビデオディスク（DVD）などが挙げられる。ストレージ媒体は分離できるか、コンピュータシステムの一部であり得る。このようなコンピュータシステムは、専用の、特殊用途の、または内蔵されたシステム、例えばX線結晶学システムの一部を形成するコンピュータシステムであってもよく、汎用コンピュータであってもよい（X線結晶学システム中のセンサー装置などのその他の設備とデータ接続を有することができる）。多くの場合、このような電子表示によって示される情報はまた、例えば、紙に、画像表示として（例えば、2次元としてまたは疑似三次元画像としてコンピュータモニター上に）または三次元物理的モデルとして、物理的にまたは視覚的に二次元または三次元で表すことができる。このような物理的表示はまた、単独または電子表示と関連して使用できる。例示的な有用な表示としては、それだけには限らないが、以下のものが挙げられる。

【0238】

原子座標表示

表示の1つの型として、分子構造、構造の一部または複合体（例えば、共結晶）中の特定の原子の位置を表す原子座標の羅列または表がある。このような表示はまた、さらなる情報、例えば特定の座標の占有率に関する情報を含み得る。1つのこのような原子座標表示は表1の座標情報を電子形式で含む。

【0239】

エネルギー表面または相互作用表面表示

10

20

30

40

50

別の表示としては、例えば、活性部位またはその他の結合部位のエネルギー表面表示があり、これは電子および立体相互作用のエネルギー表面を表す。このような表示もまたその他の特徴を含み得る。例としては、特定のアミノ酸残基または特定のアミノ酸残基上の基、例えば、H結合もしくはイオン性相互作用に参加し得る残基または基の表示を含むことができる。このようなエネルギー表面表示は種々の利用可能なコンピュータプログラムのいずれかを用いて原子座標表示から容易に作製することができる。

【0240】

構造表示

さらにもう1つの表示として構造表示、すなわち、物理的表示またはこのような物理的表示の電子表示がある。このような構造表示としては、分子または複合体の特定の特徴の関連位置の表示が挙げられるが、これは構造的特徴間の結合に関することが多い。例えば、中でも、すべての原子が結合している；水素以外の原子が結合している；重大な電子相互作用に参加し得る側鎖原子の表示は含むか含まない、主鎖原子が結合している構造を表すことができる。しかし、すべての特徴が結合している必要はない。例えば、分子または複合体の一部の構造表示については、特徴を表すことができるために構造的特徴（例えば、結合部位でリガンドとの有意な結合相互作用を有し得るアミノ酸残基の原子）は重大である。そのようなアミノ酸残基は互いに結合していない場合もある。

【0241】

構造表示はまた、図式表示でもあり得る。例えば、図式表示は図式的に二次および／または三次構造を表すことができる。このようなポリペプチドの図式表示内に、特定のアミノ酸残基もしくは残基上の基、例えば、結合部位中の保存された残基、および／または結合化合物と相互作用し得る残基もしくは基を含めることができる。電子構造表示は、例えば、その機能のために設計されたコンピュータプログラムを用いて原子座標情報から、および／または別の形の構造情報の解釈に基づいて手動入力で電子表示を構築することによって作製できる。物理的表示は、例えば、コンピュータ生成画像の画像を印刷することによって、または3Dモデルを構築することによって作製できる。そのような印刷された表示の例は、図2に示されるリボンダイアグラムである。

【0242】

V I I . 構造座標を用いる、構造未知のホスホジエステラーゼの構造決定

構造座標、例えば表1に示されるものを用いて、構造未知のホスホジエステラーゼの三次元構造を決定することができる。以下に記載した方法は、構造既知のポリペプチドの構造座標を、別のデータセット、例えばアミノ酸配列、X線結晶学回析データまたは核磁気共鳴(NMR)データに適用することができる。本発明の好ましい実施形態は、修飾されたホスホジエステラーゼ、その他の天然ホスホジエステラーゼおよび関連ポリペプチドの三次元構造を決定することに関する。

【0243】

アミノ酸相同性を用いる構造

ホモロジーモデリングは、構造既知のポリペプチドの構造座標を、構造未知のポリペプチドのアミノ酸配列に適用する方法である。この方法は、ポリペプチドまたはポリペプチド複合体の三次元構造のコンピュータ表示、構造既知および未知のポリペプチドのアミノ酸配列のコンピュータ表示、およびアミノ酸の構造の標準コンピュータ表示を用いて達成する。ホモロジーモデリングは一般に、(a) 既知構造を有する、および有さないポリペプチドのアミノ酸配列をアラインすることと、(b) 既知構造中の保存されたアミノ酸の座標を、構造未知のポリペプチドの対応するアミノ酸に移すこと、その結果生じる三次元構造を精密化することと、(d) 残りのポリペプチドの構造を構築することを含む。当業者ならば、ステップ(a)における配列アラインメントステップから、2つのタンパク質間で保存されたアミノ酸を決定できることは承知している。

【0244】

前記の方法は当業者にはよく知られている(グリア(Greer)(1985)サイエンス(Science) 228:1055頁); ブランデル(Blundell)ら. A (1988) ヨーロピアン・

10

20

30

40

50

ジャーナル・オブ・バイオケミストリー(European Journal of Biochemistry) 172: 513頁。当業者によってホモロジーモデリングに利用できる例示的コンピュータプログラムとしては、アクセレリス社(Accelrys Inc.)によって流通されているインサイト(Insight)IIモデリングパッケージ中のホモロジーモジュールがある。

【0245】

アミノ酸配列のアラインメントは、まず構造既知のポリペプチドのアミノ酸配列のコンピュータ表示を、構造未知のポリペプチドのアミノ酸配列の上に置くことによって達成する。次いで、配列中のアミノ酸を比較し、相同であるアミノ酸の群（例えば、化学的性質—脂肪族、芳香族、極性または帯電において同様であるアミノ酸側鎖）を一緒にしてグループ化する。この方法によって、ポリペプチドの保存された領域が検出され、アミノ酸挿入または欠失が明らかとなる。このようなアラインメントおよび／または、配列アラインメントおよび解析ソフトウェアを用いて完全にコンピュータで実施できる。

10

【0246】

構造既知および未知のポリペプチドのアミノ酸配列をアラインすると、構造既知のポリペプチドのコンピュータ表示中の保存されたアミノ酸の構造を、構造が未知であるポリペプチドの対応するアミノ酸に移す。例えば、既知構造のアミノ酸配列中のチロシンをフェニルアラニン、未知構造のアミノ酸配列中の対応する相同アミノ酸で置き換えることができる。

【0247】

非保存領域中に位置するアミノ酸の構造は、標準ペプチド幾何学または分子シミュレーション技術、例えば分子ダイナミクスのいずれかを用いて手作業で割り当てるべきものである。プロセスの最終ステップは、分子ダイナミクスおよび／またはエネルギー最小化を用いて全構造を精密化することによって達成する。ホモロジーモデリング法は当業者にはよく知られており、種々のタンパク質分子を用いて実施されている。例えば、セリン／トレオニンタンパク質キナーゼ、ミオシン軽鎖タンパク質キナーゼの触媒ドメインに相当するポリペプチドの三次元構造が、cAMP依存性タンパク質キナーゼ触媒サブユニットからホモロジーモデリングされた。(ナイトン(Knighton)ら(1992)サイエンス258: 130~135頁)。

20

【0248】

分子置換を用いる構造

分子置換は、構造既知のポリペプチドのX線回析データを、配列未知のポリペプチドのX線回析データに適用する方法である。この方法を利用して、振幅が既知である場合にのみ構造未知のポリペプチドのX線回析データを表す位相を規定することができる。X-PLORは、分子置換のために用いられる、広く用いられているコンピュータソフトウェアパッケージである。ブルンガー(Brunger)(1992)ネイチャー355: 472~475頁。AMOREは、分子置換に用いられるもう1つのプログラムである。ナバザ(Navaza)(1994)アクタ・クリスタログラフィカ(Acta Crystallographica) A50: 157~163頁。得られた構造は3 Åより大きい二乗平均平方根偏差を示さないことが好ましい。

30

【0249】

分子置換の目標は、2種の結晶から得た電子回析データをマッチさせることによって単位セル中の原子の位置をアラインすることである。X-PLORなどのプログラムは4つのステップを含み得る。第1のステップは、単位セル中の分子数を決定することおよびそれらの間の角度を規定することであり得る。第2のステップは、単位セル中の分子の配向を規定するために回析データを回転させることを含み得る。第3のステップは、単位セル中の分子を正しく位置づけるために三次元の電子密度を翻訳することであり得る。X回析データの振幅および位相が決定されると、参照データセットから実験によって算出された電子回析マップと新規データセットから算出された電子回析マップとを比較することによってR因子を算出することができる。30~50%の間のR因子は、この方法によって単位セル中の原子の配向が合理的に決定されていることを示す。プロセスの第4のステップ

40

50

は、本明細書に記載される、および当業者に公知の反復精密化技術を用いて新規電子密度マップを精密化することによってR因子を約20%に低下させることであり得る。

【0250】

NMRデータを用いる構造

X線結晶学技術から得られたポリペプチドまたはポリペプチド複合体の構造座標を、核磁気共鳴(NMR)データからのポリペプチドの三次元構造の解明に向けて適用することができる。この方法は当業者には用いられている。(ビュートリッヒ(Wuthrich)(1986), ジョン・ウィレー・アンド・サンズ, ニューヨーク: 176~199頁; プフルグラス(Pflugrath)ら(1986) ジャーナル・オブ・モレキュラー・バイオロジー(Journal of Molecular Biology) 189: 383~386頁; クライン(Kline)ら(1986) ジャーナル・オブ・モレキュラー・バイオロジー 189: 377~382頁)。ポリペプチドの二次構造は二次元NMRデータを用いることによって容易に決定されることが多いが、二次構造の個々の要素間の空間的關係は同じようには容易に決定できない。X線結晶学技術から得られたポリペプチドの三次元構造を規定する座標は、NMR分光学者を、関連構造のポリペプチド中の二次構造要素間のこういった空間的相互関係の理解へ導き得る。

10

【0251】

二次構造要素間の空間的相関関係についての知識によって、二次元NMR実験から得られる核オーバーハウザー効果(NOE)データが大幅に単純化され得る。さらに、NMR技術によって二次構造を決定した後に結晶学座標を適用することは、ポリペプチド配列中の特定のアミノ酸に関連するNOEの割り当てが単純化されるだけで、ポリペプチド構造のNMR解析に大きくバイアスをかけるものではない。逆に言えば、ポリペプチドの二次構造を決定しながらNOEデータを単純化するために結晶学座標を用いることは、タンパク質構造のNMR解析にバイアスをかける。

20

【0252】

V I I I . 構造座標を用いるホスホジエステラーゼ機能の調節剤の構造ベースの設計

構造ベースの調節剤設計および同定法は強力な技術であり、これは多種多様な潜在的調節剤および化学官能基を含むコンピュータデータベースの検索を含み得る。調節剤のコンピュータ化した設計および同定は、コンピュータデータベースが、化学ライブラリーよりも、しばしば1桁規模で多くの化合物を含むので有用である。構造ベースの薬物設計および同定の概説については、カンツ(kuntz)ら(1994), アカウンツ・オブ・ケミカル・リサーチ(Accounts of Chemical Research) 27: 117頁, ガイダ(Guida)(1994) カレント・オピニオン・イン・ストラクチャル・バイオロジー(Current Opinion in Structural Biology) 4: 777頁, コールマン(Colman)(1994) カレント・オピニオン・イン・ストラクチャル・バイオロジー 4: 868頁参照。

30

【0253】

構造座標によって規定されるポリペプチドの三次元構造を、これらの設計法、例えば、米国特許仮出願60/569435(2004年5月6日出願,すべての目的のためにその全体を本明細書の一部としてここに引用する)の表1の構造座標によって利用できる。さらに、本明細書に記載される、ホモロジー、分子置換およびNMR技術によって決定されるホスホジエステラーゼの三次元構造もまた調節剤設計および同定法に適用できる。

40

【0254】

調節剤を同定するために、天然ホスホジエステラーゼの構造情報、特に、ホスホジエステラーゼの活性部位の構造情報を使用できる。しかし、ホスホジエステラーゼと1種以上の結合化合物との1種以上の共結晶から得られる構造情報を利用することは有利であり得る。また、結合化合物が試験化合物に共通する構造コアを有する場合にも有利であり得る。

【0255】

分子データベースの検索による設計

合理的設計の一方法では、分子のデータベースから得た化合物のコンピュータ表示をドッキングすることによって調節剤を検索する。公的に入手可能なデータベースとしては、

50

例えば以下のものがある：

- a) モレキュラー・デザインズ・リミテッド(Molecular Designs Limited)製の A C D
- b) 国立癌研究所製の N C I
- c) ケンブリッジ結晶データセンター製の C C D C
- d) ケミカル・アブストラクト・サービス(Chemical Abstract Service)製の C A S T
- e) ダーウェント・インフォメーション・リミテッド(Derwent Information Limited)製のダーウェント(Derwent)
- f) メイブリッジ・ケミカル・カンパニー(Maybridge Chemical Company) L T D 製のメイブリッジ(Maybridge)
- g) アルドリッチ・ケミカル・カンパニー(Aldrich Chemical Company)製のアルドリッチ(Aldrich)
- h) チャップマン&ホール(Chapman & Hall)製の天然物のディレクトリ。

10

【0256】

このようなデータベースの1つ(モレキュラー・デザインズ・リミテッド・インフォメーション・システムズ(Molecular Designs Limited Information Systems)によって流通されている A C D)には、合成によって誘導されたか、天然物である化合物が含まれている。当業者に利用できる方法によって、二次元で表されるデータセットを、三次元で表されるものへ変換することができる。これらの方法は、トライポス・アソシエイテス(Tripos Associates)製の C O N C O R D またはモレキュラー・シミュレーションズ・リミテッド(Molecular Simulations Limited)製の D E - コンバーター(Converter)のようなコンピュータプログラムによって可能である。

20

【0257】

当業者には、構造ベースの調節剤設計の複数の方法が知られている。(カンツ(Kuntz)ら, (1982), ジャーナル・オブ・モレキュラー・バイオロジー(Journal of Molecular Biology) 162: 269 頁, カンツら, (1994), アカウンツ・オブ・ケミカル・リサーチ(Accounts of Chemical Research) 27: 117 頁; メン(Meng)ら, (1992), ジャーナル・オブ・コンピュータ・ケミストリー(Journal of Computer Chemistry) 13: 505 頁; ボーム(Bohm), (1994), ジャーナル・オブ・コンピュータエイドド・モレキュラー・デザイン(Journal of Computer-Aided Molecular Design) 8: 623 頁)。

30

【0258】

合理的調節剤設計の当業者に広く用いられているコンピュータプログラムとして、カリフォルニア大学サンフランシスコ校製の D O C K がある。このコンピュータプログラムおよびそのようなプログラムによって利用される一般的な方法を、以下の3つの適用で説明する。これらの技術のいくつかに関するより詳細な情報は、アクセレリス・ユーザー・ガイド1995に見出すことができる。この目的に用いられる通常のコンピュータプログラムは、以下のステップまたは機能を含むプロセスを実施できる：

- (a) タンパク質から既存の化合物を除去すること,
- (b) コンピュータプログラム(D O C K など)を用いて、または化合物を活性部位にインタラクティブに移動させることによって、別の化合物の構造を活性部位にドッキングすること,
- (c) 化合物と活性部位原子間の空間を特性決定すること,
- (d) (i) 化合物と活性部位の間の空の空間にフィッティングでき、(ii) 化合物と結合できる分子断片のライブラリーを検索すること,
- (e) 前記で見出した断片を化合物に結合させ、新規の修飾された化合物を評価すること。

40

【0259】

パート(c)は、活性部位の原子と化合物の間に形成される幾何学および相補的相互関係を特性決定することを指す。好都合な幾何学的適合性は、化合物と活性部位原子間に、都合の悪い立体的相互作用を形成せずに相当な表面積が共有される場合に得られる。当業

50

者ならば、本方法はパート（d）および（e）を省略し、多数の化合物のデータベースをスクリーニングすることによって実施できるということは気付くであろう。

【0260】

ホスホジエステラーゼ機能の調節剤の構造ベースの設計および同定はアッセイスクリーニングとともに使用できる。化合物のより大きなコンピュータデータベース（約10,000種の化合物）を、ほんの数時間またはさらに短い間で検索できるので、コンピュータベースの方法によって、ホスホジエステラーゼ機能の潜在的調節剤として生化学または細胞アッセイにおいて試験される化合物を縮小できる。

【0261】

構造ベースの調節剤設計についての前記の説明は、すべてを包含しているわけではなく、文献にはその他の方法も報告されており、使用することができる。例えば：

（1）C A V E A T：ケミカル・アンド・バイオリジカル・プロブレムズ・イン・モレキュラー・レコグニション(Chemical and Biological Problems in Molecular Recognition), 中のパートレット(Bartlett)ら, (1989), ロバート(Roberts), S. M., レイ(Ley), S. V., キャンベル(Campbell), M. M. 編, ロイヤル・ソサイエティー・オブ・ケミストリー(Royal Society of Chemistry, ケンブリッジ182～196頁。

（2）F L O G：ミラー(Miller)ら, (1994), ジャーナル・オブ・コンピュータ・エイデッド・モレキュラー・デザイン(Journal of Computer-Aided Molecular Design) 8 : 153頁。

（3）P R O 調節剤：クラーク(Clark)ら, (1995), ジャーナル・オブ・コンピュータ・エイデッド・モレキュラー・デザイン9 : 13頁。

（4）M C S S：ミランカー(Miranker)およびカープラス(karplus), (1991), プロテインズ(Proteins)：ストラクチャー, ファンクション, アンド・ジェネティクス(Structure, Function, and Genetics) 11 : 29頁。

（5）A U T O D O C K：グッドセル(Goodsell)およびオルソン(Olson), (1990), プロテインズ：ストラクチャー, ファンクション, アンド・ジェネティクス8 : 195頁。

（6）G R I D：グッドフォード(Goodford), (1985), ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(Journal of Medicinal Chemistry) 28 : 849頁。

【0262】

P D E 4 B との複合体中の化合物を修飾することによる設計

潜在的調節剤として化合物を同定するもう1つの方法は、既存の調節剤をポリペプチド活性部位において修飾することである。例えば、調節剤のコンピュータ表示を、P D E 4 B 活性部位のコンピュータ表示内で修飾することができる。この技術のための詳細な指示は、例えば、L U D I 中、アクセレリス・ユーザー・マニュアル(Accelerys User Manual), 1995に見出すことができる。調節剤のコンピュータ表示は、通常、化学基または複数の化学基を欠失させることまたは化学基または複数の化学基を付加することによって修飾する。

【0263】

化合物への各修飾の際に、修飾される化合物および活性部位の原子を、立体構造中でシフトすることができ、2つの分子間に形成される何らかの相補的相互作用とともに調節剤と活性部位原子間の距離のスコアをつけることができる。スコアリングは、好都合な幾何学的適合性および好都合な相補的相互作用が得られた時に完了できる。好都合なスコアを有する化合物が潜在的調節剤である。

【0264】

P D E 4 B と結合する化合物の構造を修飾することによる設計

構造ベースの調節剤設計の第3の方法は、調節剤構築または調節剤検索コンピュータプログラムによって設計された化合物をスクリーニングすることである。こういった種類のプログラムの例は、モレキュラー・シミュレーションズ・パッケージ、カタリスト(Molecular Simulations Package, Catalyst)に見出すことができる。このプログラムを用いた

10

20

30

40

50

めの説明はモレキュラー・シミュレーションズ・ユーザー・ガイド（１９９５）に記録されている。この適用に用いられるその他のコンピュータプログラムとしては、モレキュラー・デザインズ・リミテッド(Molecular Designs Limited)製の I S I S / H O S T, I S I S / B A S E, I S I S / D R A W およびトライポス・アソシエーテス(Triplos Associates)製の U N I T Y がある。

【０２６５】

これらのプログラムは、化合物－ホスホジエステラーゼ複合体の三次元構造の活性部位から除去された化合物の構造上で動作させることができる。このような化合物上でプログラムを動作させることは、それが生物学的に活性な立体構造にあるために好ましい。

【０２６６】

調節剤構築コンピュータプログラムとは、ホスホジエステラーゼまたはその他の生体分子と複合体を形成している化合物中の複数の化学基のコンピュータ表示を、コンピュータデータベースから得た複数の基で置き換えるために使用できるコンピュータプログラムである。調節剤検索コンピュータプログラムとは、コンピュータデータベースから、特定の生体分子と結合している化合物と同様の三次元構造および同様の化学基を有する化合物のコンピュータ表示を検索するために使用できるコンピュータプログラムである。

【０２６７】

通常のプログラムは、以下の一般的なステップを用いることによって動作し得る：

(a) 化合物を、水素結合ドナーまたはアクセプター、疎水性／親油性部位、正にイオン化可能な部位または負にイオン化可能な部位などの化学的特徴によってマッピングすること；

(b) マッピングされた特徴に幾何学的制約を加えること；および

(c) (b) で作製したモデルでデータベースを検索すること。

【０２６８】

当業者ならば、(b) のモデルには化合物のすべての可能な化学的特徴が存在する必要はないということも認識している。モデルのいずれかのサブセットを使用して、データベース検索のための種々のモデルを作製することができる。

【０２６９】

分子スキャフォールドを用いる調節剤設計

本発明はまた、分子ファミリーに広く作用できる分子スキャフォールドと称される化合物を設計する方法、および／または分子スキャフォールドを使用して、そのようなファミリーの個々のメンバーまたは複数のメンバーを標的とするリガンドを設計する方法を利用することができるが有利である。このような分子スキャフォールドを用いる設計は、参照によりその全文が本明細書に組み込まれる、ヒルト(Hirth)およびミルバーン(Milburn)、米国特許出願 10 / 377, 268 に記載されている。このような分子スキャフォールドを用いる設計および開発を、一部、以下に記載する。

【０２７０】

好ましい実施形態では、分子はタンパク質であることができ、1) 特定のタンパク質ファミリーに作用するよう化学的に設計されており、かつ／または、2) より分子スキャフォールドに近い挙動をする特性を有する、つまり、それらが、それらを注目するファミリー中の1種以上のタンパク質との結合に対して特異的にする化学的部分構造を有することを意味する化学化合物のセットを集めることができる。あるいは、個々の標的分子に対して選択的に活性である分子スキャフォールドを設計できる。

【０２７１】

分子スキャフォールドの有用な化学的特性は、以下の特徴のうちの1以上を含み得るがそれに限定されるものではない：約 350 ダルトンより小さい、または約 150 ～ 約 350 ダルトンの間、または約 150 ～ 約 300 ダルトンの間の平均分子量；c l o g P が 3 より低いこと；回転可能な結合数が 4 未満である；水素結合ドナーおよびアクセプターの数が 5 より少ないか、または 4 より少ないこと；極性表面積が 50 Å² 未満であること；スキャフォールドと結合しているコンビナトリアルライブラリーから得た化学置換基がタ

10

20

30

40

50

ンパク質結合部位中のポケット中に突き出ることができるような配向でのタンパク質結合部位での結合；および置換基結合点に化学的に扱いやすい構造を有し、それを修飾でき、それによって迅速にライブラリー構築が可能となること。

【0272】

「clogP」とは、化合物の算出されたlogPを意味し、「P」はオクタノールと水の間の分配計数を指す。

【0273】

用語「分子の極性表面積（PSA）」とは、分子中の極性原子（通常、酸素、窒素および結合されている水素）の表面寄与の合計を指す。極性表面積は薬物輸送特性、例えば腸内吸収または血液脳関門透過と十分に相関があることがわかっている。

10

【0274】

コンビナトリアルライブラリーに含めるための、別個の化合物のさらなる有用な化学的特性としては、化合物の、少なくとも1種の注目するタンパク質との結合を妨害せず、ライブラリーメンバーに所望の特性を付与する化学部分を化合物に結合させる、例えば、ライブラリーメンバーを、注目する細胞および／または器官に活発に輸送されるようにする能力、または組織などの用途のため、およびプロテオミクスプロファイリング目的のクロマトグラフィーカラム（例えば、ビオチンなどの分子を介するストレプトアビジンカラム）などの装置を結合させる能力が挙げられる。

【0275】

当業者ならば、使用するための特定の必要条件に応じてスキファールドまたはライブラリーメンバーが有すること望ましいものであり得るその他の特性、およびこういった特性を有する化合物も、同様に探し、同定することができるということを認識するであろう。アッセイのために化合物を選択する方法は、当業者には知られており、例えば、米国特許題6,288,234号、同6,090,912号、同5,840,485号に記載された方法および化合物があり、これらの各々は参照により、すべての図表および図面を含むその全文が本明細書に組み込まれる。

20

【0276】

種々の実施形態では、本発明は、分子ファミリーの複数のメンバーと結合し、共通の分子スキファールドを含むリガンドを設計する方法を提供する。すなわち、化合物セットを、分子ファミリー、例えば、タンパク質ファミリーの複数のメンバーとの結合についてアッセイすることができる。複数のファミリーメンバーと結合する1種以上の化合物を、分子スキファールドとして同定できる。標的分子の結合部位でのスキファールドの配向が決定されており、化学的に扱いやすい構造が同定されている場合は、1種または数種の分子スキファールドから開始してリガンドのセットを合成して、複数のリガンドに到達することができる。ここで各リガンドは、スキファールドに対して変更されたまたは変化した結合親和性または結合特異性で分子ファミリーの別個の標的分子と結合する。したがって、同一の分子スキファールドに基づいて分子ファミリーの個々のメンバーを選択的に標的とし、それらに対して特異的に作用する複数の薬物リード分子が設計できる。

30

【0277】

IX. 結合アッセイ

本発明の方法は、化合物と標的分子との結合を検出できるアッセイを含み得る。統計的に有意水準でのこのような結合は、アッセイシグナルが標的分子との結合を表す、すなわちバックグラウンドとは区別されるという、少なくとも90%の信頼水準を有することが好ましく、少なくとも95,97,98,99%またはより大きな信頼水準を有することがより好ましい。対照を用いて標的結合を非特異的結合と区別することが好ましい。本発明のアッセイはまた、標的分子との低親和性結合について化合物をアッセイすることを含み得る。種々の標的型について、結合を示す多種多様なアッセイが知られており、本発明に使用できる。タンパク質ファミリーにわたって広く作用する化合物は、その結合性が広いことから個々の標的に対して高親和性を有する可能性は低い。したがって、本明細書に記載されるアッセイは、低親和性、極めて低い親和性、および極度に低い親和性で結合す

40

50

る化合物の同定を考慮する。したがって、作用強度（すなわち結合親和性）は、有用である可能性のある結合化合物の第一義的なものでもなく、さらに最も重要なものでもない、同定のしるしである。むしろ、低親和性、極めて低い親和性または極度に低い親和性で結合する化合物でさえ、リガンド設計プロセスの次のフェーズに続けることができる分子スキファールドとして考えることができる。

【0278】

「低親和性」での結合とは、標準条件下での解離定数（ k_d ）が $1\text{ }\mu\text{M}$ より大きい標的分子との結合を意味する。「極めて低い親和性」での結合とは、標準条件下での前記の k_d が約 $100\text{ }\mu\text{M}$ である結合を意味する。「極めて低い親和性」での結合とは、標準条件下での前記の k_d が約 1 mM である結合を意味する。「中程度の親和性」とは、標準条件下での k_d が約 200 nM ～約 $1\text{ }\mu\text{M}$ である結合を意味する。「中程度に高い親和性」とは、 k_d が約 1 nM ～約 200 nM の結合を意味する。「高親和性」での結合とは、標準条件下での k_d が約 1 nM より低い結合を意味する。例えば、低親和性結合は、標的分子の結合部位への低い適合のために、またはスキファールドもしくはリガンドの標的分子の結合部位との結合を引き起こすよう存在する、より高い親和性結合が生じる場合と比較して少数の非共有結合、もしくは弱い共有結合のために生じ得る。結合の標準条件とは、 $\text{pH } 7.2$ 、 37°C で1時間である。例えば、HEPES 50 mM バッファー、 $\text{pH } 7.2$ 、NaCl 15 mM 、ATP $2\text{ }\mu\text{M}$ およびウシ血清アルブミン $1\text{ }\mu\text{g}$ ／ウェルの $100\text{ }\mu\text{l}$ ／ウェルを 37°C で1時間使用できる。

【0279】

結合化合物はまた、標的分子の活性に対するその作用によって特性決定できる。したがって「低活性」化合物は、標準条件下で $1\text{ }\mu\text{M}$ より高い阻害濃度（ IC_{50} ）または励起濃度（ EC_{50} ）を有する。「極めて低い活性」とは、標準条件下で約 $100\text{ }\mu\text{M}$ という IC_{50} または EC_{50} を意味する。「極度に低い活性」とは、標準条件下で約 1 mM という IC_{50} または EC_{50} を意味する。「中程度の活性」とは、標準条件下で 200 nM ～ $1\text{ }\mu\text{M}$ という IC_{50} または EC_{50} を意味する。「中程度に高い活性」とは、 1 nM ～ 200 nM という IC_{50} または EC_{50} を意味する。「高い活性」とは、標準条件下で 1 nM より低い IC_{50} または EC_{50} を意味する。 IC_{50} （または EC_{50} ）は、化合物が存在しない場合の活性と比較して、測定されている標的分子（例えば、酵素またはその他のタンパク質）活性の50%の活性が失われる（または獲得される）化合物の濃度として規定される。活性は当業者に公知の方法を用いて、例えば、酵素反応の出現によって生じたいずれかの検出可能な産物またはシグナル、または測定されているタンパク質によるその他の活性を測定することによって測定できる。

【0280】

結合アッセイに関連して、「バックグラウンドシグナル」とは、標的分子と結合する、試験化合物、分子スキファールド、またはリガンドの不在下において特定のアッセイの標準条件下で記録されるシグナルを意味する。当業者ならば、バックグラウンドシグナルを決定するための認められた方法が存在し、広く利用可能であるということは理解されよう。

【0281】

「標準偏差」とは、分散の平方根を意味する。分散は分布がどのように広がっているかという尺度である。その平均から各数の平均偏差平方としてコンピュータによって計算される。例えば、数1、2および3については、平均は2であり、分散は以下である：

【数1】

$$\sigma^2 = \frac{(1-2)^2 + (2-2)^2 + (3-2)^2}{3} = 0.667$$

【0282】

タンパク質ファミリーにわたって広く作用するスキャフォールドを設計または発見するためには、注目するタンパク質を、化合物収集物またはセットに対してアッセイできる。アッセイは酵素アッセイまたは結合アッセイであり得ることが好ましい。いくつかの実施形態では、スクリーニングされている化合物の可溶性を高め、次いで、低親和性で結合するものまたはバックグラウンドシグナルの標準偏差の約3倍大きなシグナルを生じるものを含む、アッセイにおいて活性を示すすべての化合物を解析することが望ましい場合がある。アッセイは適したアッセイであればいずれであってもよく、例えば、2種の結合パートナー間の結合親和性を測定する結合アッセイなどがある。本発明の実施において有用であり得る各種スクリーニングアッセイは当技術分野では公知であり、例えば米国特許第5,763,198号、同5,747,276号、同5,877,007号、同6,243,980号、同6,294,330号および同6,294,330号に記載されたものがあり、これらの各々は参照により、すべての図表および図面を含むその全文が本明細書に組み込まれる。

10

【0283】

アッセイの種々の実施形態では、少なくとも1種の化合物、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%または少なくとも約25%の化合物が低親和性で結合し得る。一般に、化合物の約20%までが、スクリーニングアッセイにおいて活性を示すことができ、次いで、これらの化合物をハイスループット共結晶学、化合物を共通の構造特性（例えば、構造コアおよび／または形および極性特性）を有するクラスに分類するコンピュータによる解析、および活性を示す化合物間の共通化学構造の同定を用いて直接解析できる。

20

【0284】

当業者ならば、決定は特定の状況の必要性にとって適切である基準に基づいたものであり得るということ、および決定はコンピュータソフトウェアプログラムによってなすことができるということは理解されよう。ほとんどどんな数のスキャフォールドも含んでクラスを作製でき、選択される基準は、任意の数のスキャフォールドが、有利であると思われる各クラスに到達するまで、徐々に厳しい基準に基づくものであり得る。

【0285】

表面プラスモン共鳴

結合パラメーターは表面プラスモン共鳴を用いて、例えば、固定化された結合成分でコーティングされたピアコア(BIAcore)（登録商標）チップ（ピアコア、ジャパン(Biacore, Japan)）を用いて測定できる。表面プラスモン共鳴を用いて、s F vまたは標的分子に対するその他のリガンド間の反応の微視的結合定数および解離定数を特性決定する。このような方法は、参照により本明細書に組み込まれる以下の参照文献に概説されている。ベリー(Vely) Fら、(2000) ホスホペプチド-SH2ドメイン相互作用を調べるためのピアコア（登録商標）解析(BIAcore(R) analysis to test phosphopeptide-SH2 domain interactions), メソツズ・イン・モレキュラー・バイオロジー(Methods in Molecular Biology) 121: 313~21頁, リパロト(Liparoto)ら、(1999) インターロイキン-2受容体複合体のバイオセンサー解析(Biosensor analysis of the interleukin-2 receptor complex), ジャーナル・オブ・モレキュラー・レコグニッション(Journal of Molecular Recognition) 12: 316~21頁, リップシュルツ(lipschultz)ら、(2000) 表面プラスモン共鳴を用いる複合体動力学的解析のための実験設計(Experimental design for analysis of complex kinetics using surface plasmon resonance), メソツズ(Methods) 20(3): 310~8頁, マルムクヴィスト(Malmqvist), (1999) ピアコア: 生体分子の相互作用を特性決定するための親和性バイオセンサーシステム(BIACORE: an affinity biosensor system for characterization of biomolecular interactions), バイオケミカル・ソサイエティー・トランザクションズ27: 335~40頁, アルサン(Alfthan), (1998) 抗体工学におけるツールとしての表面プラスモン共鳴バイオセンサー(Surface plasmon resonance biosensors as a tool in antibody engineering), バイオセンサーズ&バイオエレクトロニクス(Biosensors & Bioelectronics) 13:

30

40

50

653～63頁, フィバッシュ(Fivash)ら, (1998) 高分子相互作用のためのピアコア(BIAcore for macromolecular interaction), カレント・オピニオン・イン・バイオテクノロジー(Current Opinion in Biotechnology) 9, 97～101頁, プライス(Price)ら, (1998) ISO BM TD-4 ワークショップでの概略報告: MUC1 ムチンに対する56種のモノクローナル抗体の解析(Summary report on the ISO BM TD-4 Workshop: analysis of 56 monoclonal antibodies against the MUC1 mucin.) チューモア・バイオロジー(Tumour Biology) 19 付録1: 1～20頁, マルムクヴィスト(Marmqvist)ら, (1997) 生体分子相互作用解析: タンパク質の機能解析のための親和性バイオセンサー技術(Biomolecular interaction analysis: affinity biosensor technologies for functional analysis of proteins), カレント・オピニオン・イン・ケミカル・バイオロジー(Current Opinion in Chemical Biology) 1: 378～83頁, オーシャネシー(O'Shannessy)ら, (1996), バイオセンサー技術によるリガンド結合の特性決定における偽一次速度式挙動から得た偏差の解釈(Interpretation of deviations from pseudo-first-order kinetic behavior in the characterization of ligand binding by biosensor technology), アナリティカル・バイオケミストリー(Analytical Biochemistry) 236: 275～83頁, マルムボリ(Malmborg)ら, (1995) 抗体工学におけるツールとしてのピアコア(BIAcore as a tool in antibody engineering), ジャーナル・オブ・イムノロジカル・メソッドズ(Journal of Immunological Methods.) 183: 7～13頁, ヴァン・レゲンモルテル(Van Regenmortel), (1994) 組換えタンパク質を特性決定するためのバイオセンサーの使用(Use of biosensors to characterize recombinant proteins), デベロップメンツ・イン・バイオロジカル・スタンダーダイゼーション(Developments in Biological Standardization) 83: 143～51頁およびオーシャネシー(O'Shannessy), (1994) 高分子相互作用の運動速度定数および平衡結合定数の決定: 表面プラズモン共鳴文献の批評(Determination of kinetic rate and equilibrium binding constants for macromolecular interactions: a critique of the surface plasmon resonance literature), カレント・オピニオンズ・イン・バイオテクノロジー(Current Opinions in Biotechnology) 5: 65～71頁。

【0286】

ピアコア(登録商標)は表面プラズモン共鳴(SPR)の光学特性を使用して, 金/ガラスセンサーチップインターフェース, デキストランバイオセンサーマトリックスの表面に位置するデキストランマトリックスに結合しているタンパク質濃度の変化を検出する。簡潔には, タンパク質は既知の濃度でデキストランマトリックスと共有結合しており, タンパク質のリガンドをデキストランマトリックスを通して注入する。センサーチップ表面の反対側に向けられた近赤外線が反射され, また, 金フィルム中にエバネセント波を誘導し, これが順に, 共鳴角として知られる特定の角度での反射光の強度低下を引き起こす。センサーチップ表面の屈折率に変更されれば(例えば, リガンドの, 結合されるタンパク質への結合によって), 共鳴角のシフトが生じる。この角度シフトを測定でき, 1000 RUが 1 ng/mm^2 という表面タンパク質濃度の変化に相当するような共鳴単位(RU)として表す。これらの変化は, センサーグラム(sensorgram)のy軸に沿って時間に関して表示され, これはいずれかの生物反応の会合および解離を表す。

【0287】

ハイスループットスクリーニング(HTS)アッセイ

HTSは通常自動化アッセイを用いて, 所望の活性について多数の化合物を検索する。通常, HTSアッセイは, 特定の酵素または分子に対して作用する化学物質についてスクリーニングすることによって新規薬物を見出すために用いる。例えば, ある化学物質が酵素を不活化する場合に, 疾病を引き起こす細胞内プロセスの阻止において有効であると思われる場合がある。ハイスループット法によって研究者が, ロボットハンドリングシステムおよび結果の自動解析を用いて各標的分子に対して何千もの種々の化学物質を極めて迅速にアッセイすることが可能になる。

【0288】

本明細書において、「ハイスループットスクリーニング」または「HTS」とは、ロボットスクリーニングアッセイを用いる、多数の化合物（ライブラリー）、通常、数十～数十万の化合物の迅速なインビトロスクリーニングを指す。ウルトラハイスループットスクリーニング（uHTS）は通常、1日当たり100,000より多くの試験に加速されたハイスループットスクリーニングを指す。

【0289】

ハイスループットスクリーニングを達成するためには、サンプルをマルチコンテナ担体またはプラットフォームに保管することが有利である。マルチコンテナ担体によって、複数の候補化合物の同時測定反応が容易になる。マルチウェルマイクロプレートも担体として使用できる。このようなマルチウェルマイクロプレートおよび多数のアッセイにおけるその使用法は当技術分野では公知であるだけでなく、市販もされている。

10

【0290】

スクリーニングアッセイには、校正目的およびアッセイの要素の適切な操作を確認する目的で対照を含めることができる。通常は反応物のすべてを含むが化学ライブラリーのメンバーは含まないブランクウェルを含める。もう1つの例として、調節剤が探索されている酵素の既知の阻害剤（またはアクチベーター）を、アッセイの一サンプルと共にインキュベートしてもよく、得られた酵素活性の低下（または増加）をコンパレータまたは対照として用いる。当然のことながら、調節剤を酵素アクチベーターまたは阻害剤と組合せて、さもなくば既知の酵素調節剤の存在によって引き起こされる酵素活性化または抑圧を阻害する調節剤を見出すこともできる。同様に、スフィンゴ脂質標的に対するリガンドを探索する場合には、標的の既知のリガンドを対照／校正アッセイウェル中に存在させることができる。

20

【0291】

スクリーニングアッセイの際の酵素反応および結合反応の測定

例えば、マルチコンテナ担体中で酵素反応および結合反応の進行を測定する技術は当技術分野では公知であり、それだけには限らないが、以下のものが挙げられる。

【0292】

分光光度アッセイおよび分光蛍光アッセイは当技術分野では周知である。このようなアッセイの例としては、ゴードン(Gordon), A. J. およびフォード(Ford), R. A. (1972) ザ・ケミスト・コンパニオン：ア・ハンドブック・オブ・プラティカル・データ, テクニーク・アンド・リファレンシズ(The Chemist's Companion: A Handbook Of Practical Data, Techniques, And References)ジョン・ウィレー・アンド・サンズ, ニューヨーク, 437頁に記載されるような過酸化物の検出のための比色アッセイの使用が挙げられる。

30

【0293】

蛍光分光分析法を使用して反応生成物の生成をモニターできる。蛍光法は、一般に、吸収法よりも感度が高い。蛍光プローブの使用は当業者にはよく知られている。概説については、バッシュフォード(Bashford)ら, (1987) スペクトロフォトメトリー・アンド・スペクトロフルオロメトリー：ア・プラクティカル・アプローチ(Spectrophotometry and Spectrofluorometry : A Practical Approach), 91～114頁, IRLプレス社(IRL Press Ltd.)およびベル(Bell), (1981) スペクトロスコーピー・イン・バイオケミストリー(Spectroscopy In Biochemistry), 第1巻, 115～194頁, CRCプレス(CRC Press)。

40

【0294】

分光蛍光法では、酵素を、標的酵素によって処理されるとその内部蛍光が変化する基質に曝露する。通常、基質は非蛍光であり、1以上の反応によってフルオロフォアに変換される。それだけには限らない例として、アンプレックス(Amplex)（登録商標）レッド試薬（モレキュラー・プローブス, オレゴン州, ユージーン）を用いてSMアーゼ活性を検出できる。アンプレックス（登録商標）レッドを用いてスフィンゴミエリナーゼ活性を測定するために、以下の反応が生じる。まず、SMアーゼがスフィンゴミエリンを加水分解し

50

てセラミドとホスホリルコリンが生じる。第2に、アルカリホスファターゼがホスホリルコリンを加水分解してコリンが生じる。第3に、コリンがコリンオキシダーゼによって酸化されてベタインとなる。最後に、 H_2O_2 が、ホスラディッシュペルオキシダーゼの存在下で、アンプレックス（登録商標）レッドと反応して蛍光生成物、レゾルフィンを生じ、それからのシグナルは蛍光分光分析を用いて検出する。

【0295】

蛍光偏光法（FP）は、大きな分子、例えば受容体タンパク質との結合の際に生じる、フルオロフォアの分子回転速度の低下と、それによって結合しているリガンドによる偏光蛍光発光が可能になることに基づいている。FPは、平面偏光光での励起後にフルオロフォア発光の垂直および水平成分を測定することによって実験的に定まる。偏光発光は、フルオロフォアの分子回転が低下する場合に増加する。フルオロフォアは、大きな分子（すなわち、受容体）と結合し、フルオロフォアの分子回転を低下させる場合に大きな偏光シグナルを生じる。偏光シグナルの規模は、蛍光リガンド結合の程度と定量的に関連している。したがって、「結合している」シグナルの偏光は、高親和性結合の維持に応じて変わる。

【0296】

FPは均質な技術であり、反応は極めて迅速であり、平衡に到達するのに数秒～数分かかる。試薬は安定であり、大きなバッチを調製でき、その結果高い再現性が得られる。これらの特性のために、FPは高度に自動化可能であるとわかっており、単一の、予混、トレーサー受容体試薬を用いて単一のインキュベーションで実施されることが多い。概説については、オーウィック(Owicki)ら、(1997)、ハイスループットスクリーニングにおける蛍光偏光アッセイの適用(Application of Fluorescence Polarization Assays in High-Throughput Screening), ジェネティック・エンジニアリング・ニュース(Genetic Engineering News) 17: 27頁参照。

【0297】

FPは、その読み出した情報が発光光度と独立しているので特に望ましく(チェコビッチ(Checovich), W. J. ら、(1995) ネイチャー 375: 254~256頁, ダンドリカー(Dandliker), W. B. ら、(1981) メソツヅ・イン・エンジモロジー(Methods in Enzymology) 74: 3~28頁) したがって、蛍光発光をクエンチする着色化合物の存在には非感受性である。FRおよびFRET（以下参照）は、スフィンゴ脂質受容体とそのリガンド間の相互作用をブロックする化合物を同定するのに適している。例えば、パーカー(Parker)ら、(2000) 蛍光偏光を用いるハイスループットスクリーニングアッセイの開発: 核受容体-リガンド結合およびキナーゼ/ホスフェータアッセイ(Development of high throughput screening assays using fluorescence polarization: nuclear receptor-ligand-binding and kinase/phosphatase assay), ジャーナル・オブ・バイオモレキュラー・スクリーニング(Journal of Biomolecular Screening) 5: 77~88頁参照。

【0298】

FPアッセイに使用できるスフィンゴ脂質に由来するフルオロフォアは市販されている。例えば、モレキュラープローブス(Molecular Probes)（オレゴン州、ユージーン）は、現在、スフィンゴミエリンおよび1種のセラミドフルオロフォアを販売している。これらは、それぞれN-(4, 4-ジフルオロ-5, 7-ジメチル-4-ボラ-3a, 4a-ジアザ-s-インダセン-3-ペンタノイル) スフィンゴシルホスホコリン（ボディピー(BODIPY)（登録商標）FLC5-スフィンゴミエリン）、N-(4, 4-ジフルオロ-5, 7-ジメチル-4-ボラ-3a, 4a-ジアザ-s-インダセン-3-ドデカノイル) スフィンゴシルホスホコリン（ボディピー(BODIPY)（登録商標）FLC12-スフィンゴミエリン）およびN-(4, 4-ジフルオロ-5, 7-ジメチル-4-ボラ-3a, 4a-ジアザ-s-インダセン-3-ペンタノイル) スフィンゴシン（ボディピー(BODIPY)（登録商標）FLC5-セラミド）。米国特許第4, 150, 949号、(ゲンタマイシンのイムノアッセイ)には、フルオレセインチオカルバニルゲンタマイシンをはじめとする

フルオレセイン標識したゲンタマイシンが開示されている。当業者に周知の方法を用いてさらなるフルオロフォアを調製できる。

【0299】

例示的正常および偏光蛍光リーダーとしては、ポラリオン(POLARION) (登録商標) 蛍光偏光システム (テカン(Tecan) AG, スイス, ホンブレッヒティコン(Hombrechtikon)) が挙げられる。その他のアッセイ用の一般的なマルチウェルプレートリーダー、例えばヴェルサマックス(VERSAMAX) (登録商標) リーダーおよびスペクトラマックス(SPECTRAMAX) (登録商標) マルチウェルプレートスペクトロフォトメーター (双方ともモレキュラー・デバイス(Molecular Devices)) も利用できる。

【0300】

蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) は、相互作用を検出するためのもう1つの有用なアッセイであり、これは記載されている。例えば、ハイム(Heim)ら, (1996) カレント・バイオロジー(Current Biology) 6: 178~182 頁, ミトラ(Mitra)ら, (1996) ジーン(Gene) 173: 13~17 頁およびセルビン(Selvin)ら, (1995) メソツ・イン・エンジモロジー(Methods in Enzymology) 246: 300~345 頁参照。FRETは、既知の励起および発光波長を有する、近接している2種の蛍光物質間のエネルギーの移動を検出する。例としては、タンパク質を緑色蛍光タンパク質 (GFP) との融合タンパク質として発現できる。2種の蛍光タンパク質が近接している場合、例えばタンパク質が標的分子と特異的に相互作用する場合に、共鳴エネルギーが、励起された分子から別のものへ移動し得る。結果として、サンプルの発光スペクトラムがシフトし、これを蛍光光度計、例えば fMAX マルチウェル蛍光光度計 (モレキュラー・デバイス(Molecular Devices)), カリフォルニア州, サニーベール) によって測定することができる。

【0301】

シンチレーション近接アッセイ (SPA) は、標的分子との相互作用を検出するために特に有用なアッセイである。SPAは製薬産業において広く用いられており、記載されている (ハンゼルマン(Hanselman)ら, (1997) ジャーナル・オブ・リピッド・リサーチ(Journal of Lipid Research) 38: 2365~2373 頁, カール(kahl)ら, (1996) アナリティカル・バイオケミストリー(Analytical Biochemistry) 243: 282~283 頁, アンデンフレンド(Undenfriend)ら, (1987) アナリティカル・バイオケミストリー(Analytical Biochemistry) 161: 494~500 頁)。米国特許第4, 626, 513号および同4, 568, 649号および欧州特許第0, 154, 734号も参照。ある市販のシステムは、フラッシュプレート (FLASHPLATE) (登録商標) シンチラントコートされたプレート (NEN ライフ・サイエンス・プロダクツ(NEN Life Science Products), マサチューセッツ州, ボストン) を用いている。

【0302】

標的分子は、種々の周知の手段によってシンチレータープレートと結合できる。融合タンパク質、例えば、GST, His6 または Flag 融合タンパク質と結合するよう誘導体化されているシンチラントプレートを利用できる。標的分子がタンパク質複合体または多量体である場合には、まず一方のタンパク質またはサブユニットをプレートに結合することができ、次いで、結合条件下で複合体のもう一方の成分を後で加えることができ、その結合している複合体が得られる。

【0303】

通常の SPA アッセイでは、発現プール中の遺伝子産物を放射標識しておき、これをウェルに加え、固定化された標的分子である固相およびウェル中のシンチラントコーティングとの相互作用を可能にする。アッセイを直ちに測定してもよいし、平衡に到達させることもできる。どちらにしても、放射標識がシンチラントコーティングと十分に近接する場合に、トップカウント NXT (TOPCOUNT NXT) (登録商標) マイクロプレートシンチレーションカウンター (パッカード・バイオサイエンス社(Packard BioScience Co.), コネチカット州, メリデン) などの装置によって検出可能なシグナルが生じる。放射標識された発現産物が標的分子と結合する場合には、放射標識は、検出可能なシグナルを生じるのに十

分なほど長くシンチラントと近接しているままである。

【0304】

対照的に、標的分子と結合しないか、短時間しか結合しない、標識されたタンパク質は、バックグラウンドを上回るシグナルを生じるのに十分なほど長い間シンチラントと近いままではない。ランダムなブラウン運動によって引き起こされるシンチラントの近くで過ごす時間もいずれも、有意な量のシグナルをもたらさない。同様に、発現ステップの際に用いられる、残存する組み込まれていない放射標識も存在し得るが、標的分子と相互作用しているというよりもむしろ溶液中にあるため、有意なシグナルは生成しない。これらの非結合相互作用は、それゆえ、あるレベルのバックグラウンドシグナルを引き起こすが、これは数学的に除去できる。多すぎるシグナルが得られる場合には、塩またはその他の修飾因子を、所望の特異性が得られるまでアッセイプレートに直接加えることができる（ニコールズ(Nichols)ら、(1998) アナリティカル・バイオケミストリー、257:112～119頁）。

10

【0305】

化合物および分子スキファールドのアッセイ

スキファールドの好ましい特徴としては、低分子量（例えば、350 Da未満、または約100～約350ダルトン、または約150～約300ダルトン）であることが挙げられる。スキファールドの $\log P$ は-1～8であることが好ましく、6、5または4未満がより好ましく、3未満が最も好ましい。特定の実施形態では、 $\log P$ は、-1～上限2、3、4、5、6または8の範囲であるか、0～上限2、3、4、5、6または8の範囲である。回転可能な結合の好ましい数は、5未満であり、4未満がより好ましい。水素結合ドナーおよびアクセプター数は6より小さいことが好ましく、5より小さいことがより好ましい。有用であり得るさらなる基準は、極性表面積が5未満である。特定の適用についての基準を同定するのに有用であり得る手引きは、リピンスキ(Lipinski)ら、(1997) アドバンスド・ドラッグ・デリバリー・レビュー23、3～25頁に見出すことができ、これは参照によりその全文が本明細書に組み込まれる。

20

【0306】

スキファールドは、スキファールドの置換部分をタンパク質結合部位のポケット中に位置させる立体配置で、所定のタンパク質結合部位と結合できることが好ましい。また、特に合成反応によって、化学的に修飾し、コンビナトリアルライブラリーを容易に作製できる、化学的に扱いやすい群を有することが、スキファールドの好ましい特徴であり得る。また、スキファールド上にその他の部分を結合でき、スキファールドと注目するタンパク質との結合を妨害しないが、スキファールドを所望の特性、例えば、スキファールドの細胞および／または器官への活発な輸送、解析を容易にするためにスキファールドをクロマトグラフィーカラムに結合されることを可能にすること、または別の所望の特性を達成させる位置を有することも好ましいことであり得る。分子スキファールドは標的分子と何らかの親和性で、例えば高親和性、中程度の親和性、低親和性、極めて低い親和性または極端に低い親和性で結合できる。

30

【0307】

したがって、前記の基準を利用して、所望の特質を有する、試験するための多数の化合物を選択することができる。記載した基準を有する多数の化合物は、市場で入手でき、方法が適用される個々の必要性に応じてアッセイのために選択できる。

40

【0308】

「化合物ライブラリー」または「ライブラリー」とは、種々の化学構造を有する種々の化合物の収集物である。化合物ライブラリーはスクリーニング可能である。すなわち、その中の化合物ライブラリーメンバーをスクリーニングアッセイに付すことができる。好ましい実施形態では、ライブラリーメンバーは、約100～約350ダルトン、または約150～約350ダルトンという分子量を有し得る。ライブラリーの例は前記で示されている。

【0309】

50

本発明のライブラリーは、標的分子と低親和性で結合する少なくとも1種の化合物を含み得る。候補化合物のライブラリーは、多数の異なるアッセイ、例えば前記のもの、例えば蛍光偏光アッセイによってアッセイできる。ライブラリーは、化学合成されたペプチド、ペプチドミメティックス、または大きいものであるか小さいものであり、焦点が絞られたものであるか焦点が絞られなかったものでない、コンビナトリアルケミカルのアレイからなっているいてもよい。「焦点が絞られた」とは、化合物の収集物が、従前に特性決定された化合物および／またはファルマコフォア構造を用いて調製されていることを意味する。

【0310】

化合物ライブラリーは、自然源から単離された分子、人工的に合成された分子、または1種以上の部分、例えば独立に単離されるか無作為に合成された部分を有するような方法で合成され、単離され、そうでなければ調製された分子を含み得る。化合物ライブラリー中の分子の種類としては、それだけには限らないが、有機化合物、ポリペプチドおよび核酸（それらの用語は本明細書に用いられる通りである）、ならびにそれらの誘導体、コンジュゲートおよび混合物が挙げられる。

【0311】

本発明の化合物ライブラリーは市場で購入でき、または調製でき、またはそれだけには限らないが、コンビナトリアルケミストリー技術、発酵法、植物および細胞抽出物手順などをはじめとするいずれかの手段によって獲得できる（例えば、クウィラ(Cwirila)ら、(1990) バイオケミストリー(Biochemistry), 87, 6378~6382頁、ホーテン(Houghten)ら、(1991) ネイチャー(Nature), 354, 84~86頁、ラム(Lam)ら、(1991) ネイチャー, 354, 82~84頁、ブレナー(Brenner)ら、(1992), プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ジ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America), 89, 5381~5383頁, R. A. ホーテン(Houghten), (1993) トレンズ・イン・ジェネティクス(Trends in Genetics), 9, 235~239頁, E. R. フェルダー(Felder), (1994), チミア(Chimia), 48, 512~541頁, ギャロップ(Gallop)ら、(1994) ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(Journal of Medicinal Chemistry), 37, 1233~1251頁, ゴードン(Gordon)ら、(1994) ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー, 37, 1385~1401, カレル(Carell)ら、(1995), ケミストリー・アンド・バイオロジー(Chemistry and Biology), 3, 171~183頁, マッデン(Madden)ら、パースペクティブス・イン・ドラッグ・ディスカバリー・アンド・デザイン(Perspectives in Drug Discovery and Design) 2, 269~282頁, エレブル(Lebl)ら、(1995) バイオポリマーズ(Biopolymers), 37, 177~198頁参照)；共有分子構造の周りに集められた小分子、種々の市販のおよび市販されていない群、天然物によって集められた化学物質の収集物、海洋生物、真菌、細菌および植物の抽出物。

【0312】

好ましいライブラリーは、均一な反応混合物中に調製でき、ライブラリーのメンバーからの反応していない試薬の分離はスクリーニングに先立って必要ではない。多数のコンビナトリアルケミストリーアプローチが固体化学に基づいたものであるが、液相コンビナトリアルケミストリーはライブラリーを作製可能である（サン(Sun) C.M. (1999) 液相コンビナトリアルケミストリーにおける最近の進歩(Recent advances in liquid-phase combinatorial chemistry), コンビナトリアル・ケミストリー&ハイスループットスクリーニング(Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening) 2: 229~318頁。

【0313】

種々の種類の分子のライブラリーを、それから1以上の事前に選択した特質を有するメンバーを獲得するために調製するが、これは、それだけには限らないが、パラレルアレイ合成(ホートン(Houghton), (2000) アニュアル・レビュー・オブ・ファーマコロジー・アンド・トキシコロジー(Annual Reviews of Pharmacology and Toxicology) 40:

273～82頁), パラレルアレイおよび混合物ベースの合成コンビナトリアルケミストリー, 液相コンビナトリアルケミストリー (メリット(Merritt), (1998) コンビナトリアル・ケミストリー・アンド・ハイスループット・スクリーニング(Combinatorial Chemistry and High Throughput Screening) 1 (2): 57～72頁, 液相コンビナトリアルケミストリー, コー(Coe)ら, (1998～99) モレキュラー・ディバーシティー(Molecular Diversity) 4 (1): 31～8頁, 液相コンビナトリアルケミストリー, サン(Sun) (1999) コンビナトリアル・ケミストリー・アンド・ハイスループット・スクリーニング 2 (6), 299～318頁, 液相コンビナトリアル・ケミストリーにおける最近の進歩(Recent advances in liquid-phase combinatorial chemistry); 可溶性ポリマーでの合成(synthesis on soluble polymer) (グラバート(Gravert)ら, (1997) カ
10
レント・オピニオン・イン・ケミカル・バイオロジー(Current Opinion in Chemical Biology) 1 (1): 107～13頁), 可溶性ポリマーでの合成: 新規反応および小分子の構築(Synthesis on soluble polymers: new reactions and the construction of small molecules)などを含む種々の技術によって調製できる。例えば, ドーレ(Dolle)ら, (1999) ジャーナル・オブ・コンビナトリアル・ケミストリー(Journal of Combinatorial Chemistry) 1 (4): 235～82頁, コンビナトリアルライブラリー合成の広範囲にわたる調査(Comprehensive survey of combinatorial library synthesis): 1998, フ
レイジנגー(Freidinger) R.M., (1999) ペプチドおよびタンパク質受容体の非ペ
20
プチド性リガンド(Nonpeptidic ligands for peptide and protein receptors), カレント・オピニオン・イン・ケミカル・バイオロジー(Current Opinion in Chemical Biology) およびクンズ(Kundu)ら, プロGRESS・イン・ドラッグ・リサーチ(Progress in Drug Research), 53: 89～156頁, コンビナトリアルケミストリー: ペプチドおよび非ペ
チドライブラリーの, ポリマーによって支持される合成(Combinatorial chemistry: polymer supported synthesis of peptide and non-peptide libraries)参照。化合物には, 同定を容易にするために臨床的にタグをつけることができる (チャバラ(Chabala) (1995) カレント・オピニオン・イン・バイオテクノロジー 6 (6): 633～9頁, 固相
コンビナトリアルケミストリーおよびリードを同定するための新規タギング法(Solid-phase combinatorial chemistry and novel tagging methods for identifying leads))。

【0314】

炭水化物のコンビナトリアル合成およびオリゴサッカライドを含むライブラリーは記載
30
されている (シュバイツァー(Schweizer)ら, (1999) カレント・オピニオン・イン・ケミカル・バイオロジー 3 (3): 291～8頁, 炭水化物のコンビナトリアル合成(Combinatorial synthesis of carbohydrate))。天然物ベースの化合物ライブラリーの合成も記載されている (ウェスヨハン(Wessjohann), (2000) カレント・オピニオン・イン・ケミカル・バイオロジー 4 (3): 303～9頁, 天然物ベースの化合物ライブラリーの合成(Synthesis of natural-product based compound libraries))。

【0315】

核酸のライブラリーは, それだけには限らない例として, アプタマーの単離のために, 本明細書に記載されたものをはじめとする種々の技術によって調製される。ストレプトア
40
ビジン磁性ビーズ上に提示されたオリゴヌクレオチドおよびポリアミノオリゴヌクレオチドを含むライブラリーが知られている (マルキエヴィッツ(Markiewicz)ら, (2000) 合成オリゴヌクレオチドコンビナトリアルライブラリーおよびその適用(Synthetic oligonucleotide combinatorial libraries and their applications), ファルマコ(Farmaco) 55: 174～7頁)。核酸ライブラリーは, パラレルサンプリングと合わせることができ, 自動質量分析 (エンジャルバル(Enjalbal) C. マルチネス(Martinez) J. オーバグナック(Aubagnac) J L, (2000) コンビナトリアルケミストリーにおける質量分析(Mass spectrometry in combinatorial chemistry), マス・スペクトロメトリー・レビューズ(Mass Spectrometry Reviews) 19: 139～61頁) およびパラレルタギング (ペリン(Perrin) D M, 認識および触媒のための核酸: 特色, 制限および将来の展望(Nucleic acids for recognition and catalysis: landmarks, limitations, and looking to the futu
50

re), コンビナトリアル・ケミストリー・アンド・ハイスループット・スクリーニング 3 : 243~69 頁) などの複雑な手順をとまなわず複雑度を低下できることが知られている。

【0316】

ペプチドミメティックスは、コンビナトリアルケミストリーおよび固相合成を用いて同定されている (Kim (Kim) H O. カーン (Kahn) M. (2000) 合理的薬物設計とコンビナトリアルケミストリーの融合: ペプチド二次構造ミメティックスの開発および適用 (A merger of rational drug design and combinatorial chemistry: development and application of peptide secondary structure mimetics), コンビナトリアル・ケミストリー・アンド・ハイスループット・スクリーニング 3 : 167~83 頁, アルオベイディ (al-oobeidi), (1998) モレキュラー・バイオテクノロジー (Molecular Biotechnology) 9 (3) : 205~23 頁, ペプチドおよびペプチドミメリックライブラリー (Peptide and peptidomimetic libraries)。分子多様性および薬物設計 (Molecular diversity and drug design))。合成は完全に無作為であってもよく, 一部既知ポリペプチドに基づいたものであってもよい。

【0317】

ポリペプチドライブラリーは、種々の技術にしたがって調製できる。簡潔には、ファージディスプレイ技術を用いてポリペプチドリガンドを製造でき (グラム (Gram) H. , (1999) タンパク質分解およびシグナル伝達におけるファージディスプレイ (Phage display in proteolysis and signal transduction), コンビナトリアル・ケミストリー・アンド・ハイスループット・スクリーニング 2 : 19~28 頁), これをペプチドミメティックスの合成の基礎として使用できる。ポリペプチド, 制約されたペプチド, タンパク質, タンパク質ドメイン, 抗体, 一本鎖抗体断片, 抗体断片および抗体混合領域が, 選択のために繊維状ファージ上にディスプレイされる。

【0318】

ヒト一本鎖 Fv 抗体の個々の変異体の大きなライブラリーが製造されている。例えば, シーゲル (Siegel) R W. アレン (Allen) B, パブリック (Pavlik) P. マークス (Marks) J D. ブラッドブリー (Bradbury) A. , (2000) ペプチド標的上で選択された一本鎖抗体を用いるタンパク質複合体のマススペクトル解析: 機能ゲノム学への適用 (Mass spectral analysis of a protein complex using single-chain antibodies selected on a peptide target: applications to functional genomics), ジャーナル・オブ・モレキュラー・バイオロジ (Journal of Molecular Biology) 302 : 285~93 頁, ポール (Poul) M A. ベセリル (Becerril) B. ニールセン (Nielsen) U B. モリソン (Morisson) P. マークス (Marks) J D. , (2000) ファージライブラリーからの腫瘍特異的インターナライジングヒト抗体の選択 (Selection of tumor-specific internalizing human antibodies from phage libraries.) 出典 ジャーナル・オブ・モレキュラー・バイオロジ (Journal of Molecular Biology) 301 : 1149~61 頁, アメルスドーフ (Amersdorfer) P. マークス (Marks) J D. , (2001) 抗ボツリヌス菌 scFv 抗体を作製するためのファージライブラリー (Phage libraries for generation of anti-botulinum scFv antibodies), メソツツ・イン・モレキュラー・バイオロジ (Methods in Molecular Biology) 145 : 219~40 頁, ヒューズ・ジョーンズ (Hughes-Jones) N C. バイ (Bye) J M. ゴリック (Gorick) B D. マークス (Marks) J D. アウエハント (Ouwehand) W H. , (1999) VH および VL 生殖系列遺伝子を用いる Rh Fv ファージ抗体の合成 (Synthesis of Rh Fv phage-antibodies using VH and VL germline genes), ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ヘマトロジー (British Journal of Haematology) 105 : 811~6 頁, マッコール (McCall) A M. アモロソ (Amoroso) A R. ソーテス (Sautes) C. マークス (Marks) J D. ウェイナー (Wiener) L M. , (1998) ヒトファージディスプレイライブラリーに由来する抗マウス Fc γ RII 一本鎖 Fv 断片の特性決定 (Characterization of anti-mouse Fc gamma RII single-chain Fv fragments derived from human phage display libraries), イムノテクノロジー (Immunotechnology) 4 : 71~87 頁, シーツ (She

10

20

30

40

50

ets) M D. アメルスドーファー (Amersdorfer) P. フィナーン (Finnern) R. サージェント (Sargent) P. リンドクイスト (Lindquist) E. シーア (Schier) R. ヘミングセン (Hemingsen) G. ウォン (Wong) C. ゲルハルト (Gerhart) J C. マークス (Marks) J D. リンドクイスト (Lindquist) E. , (1998) 大きな非免疫ファージ抗体ライブラリーの効率的な構築: タンパク質抗原に対する高親和性ヒト一本鎖抗体の作製 (プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ジ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ 1999 96: 795で現れる印刷された誤植) プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ジ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ 95: 6157~62 頁参照。

【0319】

計算機化学 (例えば, クンヅ (Kundu) B. カーレ (khare) S K. ラストギ (Rastogi) S K. , (1999) コンビナトリアルケミストリー: ペプチドおよび非ペプチドライブラリーのポリマーによって支持された合成 (Combinatorial chemistry: polymer supported synthesis of peptide and non-peptide libraries), プログレス・イン・ドラッグ・リサーチ (Progress in Drug research) 53: 89~156 頁) およびデータベース検索およびドッキング, de novo 薬物設計およびリガンド結合親和性の推定を用いる構造ベースのリガンドの使用 (ジョセフ・マッカーシー D. , (1999) 構造ベースのリガンド設計に対する計算論的アプローチ (Computational approaches to structure-based ligand design), ファーマコロジー・アンド・セラピューティクス (Pharmacology & Therapeutics) 84: 179~91 頁, カークパトリック (Kirkpatrick) D L. ワトソン (Watson) S. ウルハク (Ulhaq) S. , (1999) 構造ベースの薬物設計: コンビナトリアルケミストリーおよび分子モデリング (Structure-based drug design: combinatorial chemistry and molecular modeling), コンビナトリアル・ケミストリー・アンド・ハイスループット・スクリーニング 2: 211~21 頁, エリゼーエフ (Eliseev) A V. レーン (lehn) J M. , (1999) ダイナミックコンビナトリアルケミストリー: 分子ライブラリーの進化的形成およびスクリーニング (Dynamic combinatorial chemistry: evolutionary formation and screening of molecular libraries), カレント・トピックス・イン・マイクロバイオロジー・アンド・イムノロジー (Current Topics in Microbiology & Immunology) 243: 159~72 頁, ボルガー (bolger) ら, (1991) メソツツ・イン・エンジモロジー (Methods in Enzymology) 203: 21~45 頁, マーチン (Martin), (1991) メソツツ・イン・エンジモロジー 203: 587~613 頁, ニードル (Niedle) ら, (1991) メソツツ・イン・エンジモロジー 203: 433~458 頁, 米国特許第 6, 178, 384 号) を含む精巧な戦略の助けを借りて, 焦点が絞られた化学物質またはスマートケミカルおよびファルマコフォアライブラリーを設計することができる。

【0320】

X. 結晶学

結合化合物を決定した後, 標的に結合している化合物の配向を決定する。この決定には, 分子スキャフォールド化合物と標的との共結晶についての結晶学が含まれることが好ましい。大部分のタンパク質の結晶学的プラットフォームは, 機器の物理的パラメーターと操作上の都合により最大約 500 の, タンパク質標的に結合している化合物, リガンドまたは分子スキャフォールドの共複合体を解析するように, 設計することができることが好ましい。結合活性を有するスキャフォールドの数が結晶学法の適用に都合のよい数を超える場合には, 少なくとも 1 つの共通の化学構造を有していることまたは他の所望の特徴を有していることに基づいて, スキャフォールドを群別してもよいし, 1 以上のクラスから代表的な化合物を選択してもよい。所望の数のクラス (例えば, 500) が得られるまで, 一層厳しい判定基準によってクラスを作成することができる。クラスは, 例えば, 全てがピロール環, ベンゼン環, または他の化学的特徴を有するクラスでは, 分子スキャフォールド間の化学構造類似性に基づいたものであり得る。同様に, クラスが形態特徴, 例えば, 空間充填特徴に基づいたものであってよい。

【0321】

共結晶学解析は、各スキャフォールドを、スクリーニングアッセイにおいて活性を示したスキャフォールドの濃度においてその標的と共複合体化することにより実施することができる。この共複合体化は、標的分子とともに低濃度の有機溶媒を使用し、その後、各スキャフォールドを有する標的を濃縮することにより達成することができる。好ましい実施形態では、これらの溶媒は5%未満の有機溶媒、例えば、水または別の水性溶媒中のジメチルスルホキシド(DMSO)、エタノール、メタノールまたはエチレングリコールなどである。標的分子と複合体化した各スキャフォールドを、次いで、適した数(4および20程度)の結晶化スクリーニング条件を用いてスクリーニングすることができる。好ましい実施形態では、約96の結晶化スクリーニング条件を実施して、共複合体化および結晶化条件、ならびに標的分子の結合部位におけるスキャフォールドの配向についての十分な情報を得ることができる。さらに、結晶構造を解析して、結合しているスキャフォールドが、物理的に、分子ファミリーメンバーの結合部位内または1以上の結合ポケット内でのように配向しているかを決定することができる。

10

【0322】

タンパク質ファミリーに対してどれが最も適したスキャフォールドであるかを決定するためには、標的タンパク質に結合した化合物の原子座標を決定することが望ましい。そのため、原子座標を決定するにはX線結晶学的解析が最も好ましい。選択された化合物は、医薬品化学の適用についてさらに試験することができる。化合物は、医薬品化学用を選択することができる。標的分子におけるそれらの結合位置に基づいて試験される。例えば、化合物が結合部位に結合する場合には、標的分子の結合部位におけるその化合物の結合位置を、化合物の化学的に扱いやすい構造または部分構造において行われ得る化学に関して、さらに化合物のそのような修飾が標的の結合部位の構造または部分構造とどのように相互作用するのかについて検討することができる。従って、標的の結合部位およびスキャフォールドの化学を調査することで、より高い有効性および/または選択性でリガンドに到達するためのスキャフォールドの改変方法について決定することができる。このプロセスによって、共複合体から直接得られた構造および化学情報を利用することにより、有益な薬物製品をもたらすであろうリード化合物をより効率的かつ迅速に設計することが可能であり、結果、より直接的なリガンドの設計を可能にする。種々の実施形態では、結合する全てのスキャフォールドについて、または特定の親和性で結合するものだけ、例えば、高親和性、中程度の親和性、低親和性、極めて低い親和性または極端に低い親和性で結合するものだけについて共結晶学を実施することが望ましい。また、親和性の任意の組合せで結合するスキャフォールドの選択について、共結晶学を実施することも有利であろう。

20

30

【0323】

標準的なX線タンパク質回折研究、例えば、X線イメージプレート検出器またはシンクロトロンビームラインを用いるRigaku RU-200(登録商標)(リガク(Rigaku)、日本、東京)を使用することによるなどを共結晶で実施し、標準的なX線検出器、例えばCCD検出器またはX線イメージプレート検出器などで回折データを測定することができる。

【0324】

約200の共結晶にX線結晶学を実施すると、通常、約50の共結晶の構造がもたらされ、それによって化学における検証に約10のスキャフォールドが提供され、最終的には標的分子に対して約5の選択的リードがもたらされる。

40

【0325】

仮想アッセイ

提供する一セットの座標から複合体化された標的と化合物の三次元グラフを作成する市販のソフトウェアを使用して、化合物が標的に結合した場合にどのように配向されているかを図で示し、研究することができる(例えば、QUANTA(登録商標)、アクセレリス(Accelrys)、カリフォルニア州、サンディエゴ)。従って、標的の結合部位における結合ポケットの存在は、本発明において特に有用であり得る。これらの結合ポケットは、結晶学的構造決定によって示され、標的の結合部位への化合物の結合に関与する正確な化

50

学的相互作用を示す。当業者ならば、その図を用いて、複合体において非占有スペースがどこに存在し、どの化学的部分構造がそのスペースを埋めるのに適したサイズおよび／または電荷特性を有しているのかを検討することにより、結合または別の所望の効果を強化するために、化学基を付加し、置換し、修飾し、または除去するスキフォールドの場所を決定できることが分かるであろう。また、当業者ならば、結合部位内の領域がフレキシブルであり得、スキフォールドの結合の結果としてその特性が変化することができ、所望の効果を達成するために、化学基をそういった領域に特異的にターゲティングできることも分かるであろう。分子スキフォールド上の特定の位置を、適した化学的部分構造が結合できる場所および立体構造、ならびにどの部位が最も有利な化学を利用可能にするのかについて検討することができる。

10

【0326】

標的タンパク質への化合物の結合力を理解することにより、どの化合物をスキフォールドとして使用するのが最も有利なのか、そしてリガンドの設計においてどの特性を操作するのが最も効果的なのかが明らかになる。当業者ならば、立体結合、イオン結合、水素結合、および他の影響力が標的-化合物複合体の維持または強化の一因として考えられるということが分かるであろう。脱溶媒和ペナルティーのような他のエネルギー効果を明らかにするために、自動計算法、例えばドッキングおよび／または自由エネルギー摂動(FEP)でさらなるデータを得てもよい。選択された化合物は、標的との化学的相互作用についての情報を得るために、または化合物の結合の選択性を高め得る化学修飾を解明する目的で使用する事ができる。

20

【0327】

共結晶構造のデータを用いて、コンピュータモデル、例えば、相同性モデル(すなわち、既知の、実験的に得られた構造に基づくもの)を構築することができる。標的分子がタンパク質または酵素である場合には、相同性モデルの作成に好ましい共結晶構造が、モデリングされるタンパク質配列の結合部位において高い配列同一性を有し、それらのタンパク質は選択的に同じクラスおよび／またはフォールドファミリー内のものとなる。タンパク質クラスの活性部位において保存される残基の知識を用いて、結合部位を厳密に表す相同性モデルを選択することができる。さらに、相同性モデルを使用して、標的タンパク質に対するアポまたは共結晶構造が存在する代替物タンパク質の構造情報をマッピングすることができる。

30

【0328】

仮想スクリーニング法、例えば、ドッキングはまた、スキフォールド、化合物および／またはコンビナトリアルライブラリーメンバーの、相同性モデルとの結合形態ならびに親和性の予測にも使用できる。このデータを用い、コンピュータソフトウェアを使って「仮想実験」を実施することにより、多大な資源をセーブすることができ、当業者ならば、実際にリガンドを合成し、共結晶化を行う必要なく、どの化合物が適したスキフォールドまたはリガンドであるのかを決定することが可能になる。このようにして、どの化合物が実際の合成および共結晶化に値するかを決定することができる。このような化学的相互作用を理解することは、標的タンパク質とより有利に相互作用し、および／または他のものよりも一タンパク質ファミリーメンバーに対して選択性の高い薬物の発見および設計に役立つ。従って、これらの原理を適用することにより、優れた特性を有する化合物を発見することができる。

40

【0329】

もちろん、共結晶の形成を促すために、標的分子製剤に共結晶化を促進する添加剤を含めることができる。タンパク質または酵素の場合では、調べるスキフォールドをタンパク質製剤に添加し、それが濃度約1mg/mlで存在することが好ましい。また、製剤が0%~10%(v/v)間の有機溶媒、例えば、DMSO、メタノール、エタノール、プロパンジオールもしくは1,3ジメチルプロパンジオール(MPD)またはそれらの有機溶媒のいくつかの組合せを含んでいてもよい。化合物を、好ましくは有機溶媒に濃度約10mMに溶かし、それをタンパク質サンプルに濃度約100mMに添加する。次いで、

50

タンパク質-化合物複合体をタンパク質の終濃度、約 5 ～ 約 20 mg/ml まで濃縮する。複合体化および濃縮ステップは、96-ウェルフォーマットの濃縮装置（例えば、アミコン社(Amicon Inc.)、ニュージャージー州、ピスカタウェイ）を用いて実施できることが好都合である。結晶化している製剤中に存在するバッファーおよび他の試薬は、結晶化を促進するかまたは結晶化条件に適合する他の成分、例えば DTT、プロパンジオール、グリセロールを含み得る。

【0330】

結晶化実験は、濃縮したタンパク質-化合物複合体の少分量（1 μl）を 96 ウェルフォーマットに入れ、96 結晶化条件下でサンプリングすることにより準備できる（他のスクリーニングフォーマット、例えば、96 ウェルより大型のプレートも使用できる）。結晶は、一般に 96 ウェル結晶化プレートを異なる温度に置くことを含み得る標準的な結晶化プロトコルを用いて得ることができる。必要に応じて、各タンパク質-化合物複合体について温度以外の因子を変えた共結晶化も検討することができる。例えば、大気圧、光または酸素の有無、重量の変化および多くの他の変数は全て調べることができる。当業者ならば、変化させ、検討することが有利であり得る他の変数が分かるであろう。

【0331】

リガンドの設計および調製

リガンドの設計および調製は、活性なスキャフォールドセット間で共通する化学構造を検討することにより、構造および／または共結晶化データがあってもなくても実施することができる。このプロセスでは、構造-活性仮説を立てることができ、相当な数のスキャフォールド（低親和性で結合するものを含む）に存在することが分かった化学構造が、スキャフォールドの結合にいくらかの影響を及ぼしていると仮定することができる。この結合が生物系（例えば、治療される哺乳類）において起こる場合には、それが所望の生化学的効果を誘導すると推測することができる。最大結合数および／または構造-活性仮説の誤りを立証するために、新規または改変スキャフォールドまたはスキャフォールドから得られたコンビナトリアルライブラリーを調べることができる。次いで、残った仮説を用いて、所望の結合および生化学的効果を達成するリガンドを設計できる。

【0332】

しかし、多くの場合では、所望の結合効果（例えば、より高い親和性でのまたはより高い選択性での結合）を達成するためのスキャフォールド改変法の検討には、共結晶学データを有していることが好ましい。タンパク質および酵素の場合では、共結晶学データにより、分子スキャフォールドが結合部位に結合しているタンパク質の結合ポケットが示され、スキャフォールド上の化学的に扱いやすい基に修飾を加えることができることは明らかである。例えば、タンパク質結合部位またはポケットにある小容量のスペースが、スキャフォールドをその容量を埋める小さな化学基を含むように修飾することによって埋めることができる。空隙容量が埋まることによって、より強い結合親和性が生じ、またはタンパク質ファミリーの別のメンバーとの望ましくない結合がなくなると考えられる。同様に、共結晶学データにより、スキャフォールド上の化学基を欠失させることで結合の障害が少なくなり、その結果としてより強い結合親和性または特異性が生じ得ることも示すことができる。

【0333】

タンパク質の結合部位またはポケットに位置する帯電した化学基の存在をうまく利用することが望ましい。例えば、正電荷を有する基に、分子スキャフォールド上に導入した負に帯電した基を補ってもよい。こうすることによって結合親和性または結合特異性が高まり、その結果、より所望のリガンドが得られると考えられる。多くの場合では、タンパク質結合部位またはポケットの領域は、それらの領域におけるアミノ酸の違いに基づいて、あるファミリーメンバーが別のものになることが知られている。このような領域が化学的付加を受けると、化合物を、あるタンパク質標的に対して他のものよりも特異的であることを可能にし、またはより強い親和性で結合することを可能にする特定の相互作用（例えば、疎水性相互作用、静電相互作用またはエントロピー相互作用）が生じるか、または

消失する場合があります，そうすることによって，特定のファミリーメンバーに対してより強い選択性または親和性を有する化合物を合成することが可能になる。加えて，特定の領域に，他の領域よりもフレキシブルであることが知られているアミノ酸が含まれていてもよい。これは，タンパク質の二次構造，例えば α ヘリックスまたは β 鎖の要素を結ぶループに含まれるアミノ酸に見られることが多い。これらのフレキシブルな領域を化学的部分の付加の対象として，注目するタンパク質標的と化合物との間で生じる特定の相互作用の可能性を高めることもできる。また，インシリコで仮想スクリーニング法を行って，タンパク質ファミリーまたはクラスのメンバーに関する化学的付加，除去，修飾および／または置換の化合物への影響を評価することもできる。

【0334】

スカフォールドへの化学構造または部分構造の付加，除去または修飾は，任意の適した化学的部分を用いて実施することができる。例えば，以下の部分（一例として挙げており，限定を意図したものではない）を利用することができる：水素，アルキル，アルコキシ，フェノキシ，アルケニル，アルキニル，フェニルアルキル，ヒドロキシアルキル，ハロアルキル，アリール，アリールアルキル，アルキルオキシ，アルキルチオ，アルケニルチオ，フェニル，フェニルアルキル，フェニルアルキルチオ，ヒドロキシアルキルチオ，アルキルチオカルバミルチオ，シクロヘキシル，ピリジル，ピペリジニル，アルキルアミノ，アミノ，ニトロ，メルカプト，シアノ，ヒドロキシル，ハロゲン原子，ハロメチル，酸素原子（例えば，ケトンまたはN-オキシドを形成する）または硫黄原子（例えば，チオール，チオン，ジアルキルスルホキシドまたはスルホン形成する）が利用できる部分の例の全てである。

【0335】

利用できる構造または部分構造のさらなる例として，アルキル，アルコキシ，ハロゲン，トリハロメチル，カルボン酸，カルボキサミド，ニトロおよびエステル部分からなる群から独立に選択される1つ，2つまたは3つの置換基で場合によって置換されていてもよいアリール；式 $-NX_2X_3$ のアミン（式中， X_2 および X_3 は，水素，飽和または不飽和アルキルおよび単素環または複素環部分からなる群から独立に選択される）；ハロゲンまたはトリハロメチル；式 $-COX_4$ のケトン（式中， X_4 はアルキルおよび単素環または複素環部分からなる群から選択される）；式 $-(X_5)_nCOOH$ のカルボン酸または式 $(X_6)_nCOOX_7$ のエステル（式中， X_5 ， X_6 および X_7 はアルキルおよび単素環または複素環部分からなる群から独立に選択され， n は0または1である）；式 $(X_8)_nOH$ のアルコールまたは式 $-(X_8)_nOX_9$ のアルコキシ部分（式中， X_8 および X_9 は飽和または不飽和アルキルおよび単素環または複素環部分からなる群から独立に選択され，前記環はアルキル，アルコキシ，ハロゲン，トリハロメチル，カルボン酸，ニトロおよびエステルからなる群から独立に選択される1つ以上の置換基で場合によって置換されていてもよく， n は0または1である）；式 $NHCOX_{10}$ のアミド（式中， X_{10} はアルキル，ヒドロキシルおよび単素環または複素環部分からなる群から選択され，前記環はアルキル，アルコキシ，ハロゲン，トリハロメチル，カルボン酸，ニトロおよびエステルからなる群から独立に選択される1つ以上の置換基で場合によって置換されていてもよい）； SO_2 ， $NX_{11}X_{12}$ （式中， X_{11} および X_{12} は水素，アルキルおよび単素環または複素環部分からなる群から選択される）；アルキル，アルコキシ，ハロゲン，トリハロメチル，カルボン酸，カルボキサミド，ニトロおよびエステル部分からなる群から独立に選択される1つ，2つまたは3つの置換基で場合によって置換されていてもよい，単素環または複素環部分；式 $-CHO$ のアルデヒド；式 $-SO_2X_{13}$ のスルホン（式中， X_{13} は飽和または不飽和アルキルおよび単素環または複素環部分からなる群から選択される）；ならびに式 $-NO_2$ のニトロである。

【0336】

分子スカフォールドおよびリガンド上の結合部位の同定

ホスホジエステラーゼおよびその他の酵素のリガンドの同定および開発に加えて，結合部位における分子スカフォールドまたは他の結合化合物の配向を決定することにより，

結合分子の別の成分への結合についてエネルギー的に許容される部位の同定が可能になる。このような部位では、結合される成分の存在に伴ういかなる自由エネルギーの変化も、化合物とホスホジエステラーゼとの結合を、結合が壊れる程度に不安定化することはないはずである。好ましくは、結合に伴う結合エネルギーが少なくとも 4 kcal/mol であるべきであり、より好ましくは少なくとも 6 kcal/mol , 8 kcal/mol , 10 kcal/mol , 12 kcal/mol , 15 kcal/mol または 20 kcal/mol であるべきである。特定の部位に結合が存在することによって結合エネルギーが 3 kcal/mol 以下, 4 kcal/mol , 5 kcal/mol , 8 kcal/mol , 10 kcal/mol , 12 kcal/mol または 15 kcal/mol しか低下しないことが好ましい。

10

【0337】

多くの場合では、適した結合部位が、結合化合物が結合部位に結合される際に溶媒に露出される部位である。いくつかの場合では、過剰のエネルギーコストを負担することなく酵素の一部に微小変位を起こす結合部位を使用できる。露出部位は種々の方法によって同定することができる。例えば、図形表示または三次元モデルを利用して露出部位を同定できる。図形表示（コンピュータディスプレイなど）では、結合部位に結合されている化合物のイメージを視覚的に検証して、この原子または基が、溶媒に露出し、こうした原子または基での結合が酵素と結合化合物の結合を妨げないように配向されている、化合物の原子または基を明示することができる。結合のエネルギーコストは、結合とエントロピー変化によってもたらされるであろう変化または変形に基づいて算出することができる。

20

【0338】

数多くの異なる種類の成分を結合することができる。熟練者ならば、種々の結合に用いられる化学を熟知している。結合することができる成分の例としては、それだけには限らないが、中でも、固相成分、例えばビーズ、プレート、チップおよびウェル；直接または間接標識；リンカー（トレースレスリンカーであってよい）が挙げられる。このようなリンカーは、それら自身が他の成分、例えば、固相媒体、標識および／または結合部分と結合していてもよい。

【0339】

化合物の結合エネルギーと分子を別の成分と結合するための結合エネルギーへの影響は、種々の入手可能なソフトウェアのいずれかを使用するかまたは手動計算により概算することができる。一例が以下のとおりである。

30

【0340】

2種類のキナーゼ：PIM-1 および CDK2 に対する異なる有機分子の結合エネルギーを評価するために計算を行った。検討する有機分子に、スタウロスポリン、PDE5A と結合すると確認されている化合物、そしていくつかのリンカーを含めた。

【0341】

タンパク質-リガンド複合体間の結合エネルギー計算値は、トライポス(Triplos)製ソフトウェアスイートの FlexX score (Bohmスコアリング関数の実行) を使用して得た。その方程式の形を以下の式で示す：

$$\Delta G_{\text{bind}} = \Delta G_{\text{tr}} + \Delta G_{\text{hb}} + \Delta G_{\text{ion}} + \Delta G_{\text{lip}} + \Delta G_{\text{arom}} + \Delta G_{\text{rot}}$$

40

(式中、 ΔG_{tr} はリガンドの回転および並進エントロピーの総合損失である定数項であり、 ΔG_{hb} はリガンドとタンパク質間で形成される水素結合であり、 ΔG_{ion} はリガンドとタンパク質間のイオン相互作用であり、 ΔG_{lip} はタンパク質-リガンド接触面に相当する親油性相互作用であり、 ΔG_{arom} はタンパク質の芳香環とリガンド間の相互作用であり、そして ΔG_{rot} は結合時にリガンドにおける回転可能な結合を制限するエントロピーペナルティーである)。

【0342】

この方法により、結晶構造が存在する標的タンパク質に対してリード化合物が有すべき自由エネルギーが評価される（その自由エネルギーがフレキシブルリンカーのエントロ

50

ピーペナルティーである)。従って、それを用いて、リンカーがスクリーニングされた分子と結合することによって生じた自由エネルギーペナルティー、およびリンカーの自由エネルギーペナルティーを克服するためにリード化合物が有すべき結合エネルギーを評価することができる。この方法では溶媒和を計上していないため、リンカーを別の結合複合体、例えばビオチン：ストレプトアビジン複合体などを介して固相に結合する場合ではエントロピーペナルティーを過大評価する可能性がある。

【0343】

共結晶は、P I M-1の残基とC D K 2の対応する残基とをスーパーインポーズすることによりアラインした。これらの算出に使用したP I M-1構造はP I M-1と結合化合物との共結晶であった。使用したC D K 2：スタウロスポリン共結晶は、ブルックヘブン(Brookhaven) データベースファイル 1 a q 1のものであった。タンパク質に水素原子を添加し、S y b y l内のアンバー(AMBER) 9 5パラメーターを用いて原子電荷を得た。トライポス製S y b y lモデルリングスイートで、記載した化合物の修飾を行った。

【0344】

これらの計算により、所与の標的(スタウロスポリン：C D K 2など)と強く結合する化合物の結合エネルギー計算値が -25 kcal/mol より低く、一方、優れたスキャフォールドまたは最適化されていない結合化合物の結合親和性計算値が $-15 \sim -20$ の範囲であり得ることが示される。リンカー、例えばエチレングリコールまたはヘキサトリエンとの結合に対する自由エネルギーペナルティーは、一般に $+5 \sim +15 \text{ kcal/mol}$ の範囲であると推定される。

【0345】

リンカー

本発明において使用するのに適したリンカーには多くの異なる種類のものが有り得る。リンカーは、結合化合物や特定用途に利用する別の成分との結合に適合するリンカー化学などの因子に基づき、特定用途に向けて選択することができる。さらなる因子としては、それだけには限らないが、リンカー長、リンカーの安定性およびリンカーを適切な時期に除去する能力が挙げられる。例示的リンカーとしては、それだけには限らないが、ヘキシル、ヘキサトリエニル、エチレングリコールおよびペプチドリンカーが挙げられる。また、例えば、プラケット(Plunkett), M. J. およびエルマン(Ellman), J. A., (1995), ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(Journal of Organic Chemistry) 60: 6006頁に記載されているように、トレースレスリンカーを使用することもできる。

【0346】

結合化合物との結合に利用される典型的な官能基としては、それだけには限らないが、カルボン酸、アミン、ヒドロキシルおよびチオールが挙げられる(それらの例は、「低分子量化合物ライブラリーの固体支持体上でのコンビナトリアルおよびパラレル合成(Solid-supported combinatorial and parallel synthesis of small molecular weight compound libraries)」; (1998) テトラヘドロンのオーガニック・ケミストリー・シリーズ第17巻; ペルガモン(Tetrahedron organic chemistry series Vol. 17; Pergamon); 85頁;に見出すことができる)。

【0347】

標識

前記のとおり、結合化合物または結合化合物と結合しているリンカーに、標識を結合することもできる。このような結合は、直接的(結合化合物に直接結合される)でもよいし、または間接的(結合化合物と直接または間接的に結合している成分に結合される)でもよい。このように標識することによって化合物の検出が直接あるいは間接的に可能になる。標識の結合は、従来の化学を用いて実施することができる。標識としては、例えば、蛍光標識、放射性同位元素、光散乱粒子、吸光性粒子、磁性粒子、酵素および特異的結合剤(例えば、ビオチンまたは抗体標的部分)が挙げられる。

【0348】

固相媒体

結合化合物と直接または間接的に結合できる成分のさらなる例として、種々の固相媒体が挙げられる。リンカーと標識の結合と同様に、固相媒体との結合も従来の化学を用いて実施できる。このような固相媒体としては、例えば、ビーズ、ナノ粒子および繊維などの小型成分（例えば、懸濁液中またはゲルもしくはクロマトグラフィーマトリックス中のもの）が挙げられる。同様に、固相媒体として、プレート、チップ、スライドおよびチューブなどのより大きなものも挙げられる。多くの場合では、このようなものの一部分にのみ（例えば、一般に平面上のスポットもしくは他の局所要素にまたは一ウェルもしくはウェルの一部に）結合化合物が結合される。

【0349】

生物剤の同定

タンパク質についての構造情報を入手することによってまた、有用な生物剤、例えば抗体開発のためのエピトープの同定、活性に影響を及ぼすと思われる突然変異部位の同定、標識、リンカー、ペプチドおよび固相媒体などの物質とタンパク質の結合を可能にする結合部位の同定もなされる。

【0350】

抗体（Abs）には、バイオテクノロジー、医薬および診断法をはじめとする種々の分野で多様な用途があり、実際に、生命科学研究では抗体は最も有効なツールの1つである。タンパク質抗原に対して向けられたAbsは、線状または天然の三次元（3D）エピトープのいずれかを認識することができる。3Dエピトープを認識するAbsの獲得には、免疫原として天然タンパク質全体（または未変性のコンホメーションをとる一部分）を使用する必要があるが、残念ながら、これは様々な技術的な理由（例えば、天然タンパク質があまり入手できず、タンパク質が毒性を有し、または高密度抗原提示を利用することが望ましい）から必ずしも選択されない。このような場合には、ペプチドを用いた免疫を代替法とする。もちろん、この方法によって生じたAbsは、線状エピトープを認識するが、起源の天然タンパク質については認識する場合も認識しない場合もある。それでもやはり、それらのAbsは標準的な実験室応用（ウェスタンブロットなど）にとって有用である。免疫原として使用するペプチドの選択は、特定の選抜ルールに従い、および／またはエピトープ予測ソフトウェアを使用することにより成し遂げることができる。

【0351】

抗原ペプチドの予測法は絶対確実というものではないが、タンパク質由来のどのペプチド断片に抗原性がある可能性が高いかを判定するのに従うことができるいくつかのルールがある。これらのルールもまた、特定のペプチドに対するAbが天然タンパク質を認識する可能性を高めることに基づく。

1. 抗原ペプチドは、溶媒露出領域に位置し、疎水性および親水性残基の両方を含まなければならない。

・既知3D構造のタンパク質の場合、種々のプログラム（とりわけ、DSSP、NACESSまたはWHATIFなど）を使用して溶媒露出度を決定できる。

・3D構造が分かっていない場合は、以下のウェブサーバーのいずれかを用いて、露出度を予測する：PHD, JPRED, PredAcc(c) ACCpro

2. ヘリックス領域に位置するペプチドを避け、二次構造（SS）モチーフを結ぶ長いループに存在するペプチドを選択することが好ましい。これにより、Abが天然タンパク質を認識する可能性が高まる。このようなペプチドは、例えば、結晶構造または結晶構造をベースとする相同性モデルから同定できる。

・既知3D座標を有するタンパク質の場合、ブルックヘブンデータベースにある関連エントリーの配列関連性からSSを得ることができる。PDBsumサーバーでは、pdbレコードのSS解析も提供している。

・二次構造が全く得られない場合には、以下のサーバーのいずれかから予測を得る：PHD, JPRED, PSI-PRED, NNSPなど。

3. 可能ならば、タンパク質のNおよびC末端領域にあるペプチドを選択する。タンパク

10

20

30

40

50

質のNおよびC末端領域は、通常溶媒露出し、構造化されていないため、それらの領域に対するA b sも天然タンパク質を認識する可能性が高い。

4. 細胞表面糖タンパク質の場合、最初のペプチドからN-グリコシル化に関するコンセンサス部位を含むものを排除する。

・N-グリコシル化部位は、ScanprositeまたはNetNGlycを使用して、検出することができる。

【0352】

さらに、抗原決定基の予測を目的とする、実験により決定したエピトープの種々の生理化学的性質（フレキシビリティ、親水性度、露出度）に基づくいくつかの方法が公開されており、それらの方法を使用することができる。The antigenic indexおよびPredictopがその例である。

10

【0353】

抗原決定基の予測を目的とするおそらくは最も簡単な方法は、恐らく、実験により決定したエピトープのアミノ酸残基の頻度に基づくコラスカー(Kolaskar)およびトンガオンカー(Tongaonkar)の方法であろう（コラスカーおよびトンガオンカー（1990）タンパク質抗原の抗原決定基の予測のための半経験的方法(A semi-empirical method for prediction of antigenic determinants on protein antigens.)。FEBBSレター(Letter)

276（1～2）：172～174頁）。予測アルゴリズムは以下のとおり動作する：

1. 各オーバーラッピング7量体の平均的な傾向を算出し、その結果を7量体の中央の残基（ $i+3$ ）に割り当てる。

20

2. タンパク質全体の平均を算出する。

3. (a) タンパク質全体の平均が1.0より大きい場合には、平均的な傾向が1.0より大きい全ての残基が抗原性を有する可能性がある。

4. (b) タンパク質全体の平均が1.0より小さい場合には、タンパク質全体の平均より大きい全ての残基が抗原性を有する可能性がある。

5. 全ての残基が上記ステップ3により選択される8量体（原本書類では6量体）を見つけ出す。

【0354】

コラスカーおよびトンガオンカーの方法は、GCGパッケージからでも入手することが可能であり、その方法はコマンドegcgで動作する。

30

【0355】

また、結晶構造により、その残基での突然変異によってタンパク質の活性が変更する可能性がある残基の同定も可能になる。このような残基としては、例えば、基質と相互作用する残基、保存された活性部位の残基、および三次の相互作用に関わる秩序二次構造の領域内にある残基が挙げられる。活性に作用する可能性が高い突然変異は、異なる分子関係によって異なる。活性に作用する活性部位での突然変異は、通常、電荷-電荷または水素結合相互作用を排除し、または立体的干渉をもたらす置換または欠失である。活性に作用する可能性が高い二次構造領域または分子相互作用領域での突然変異としては、例えば、領域の疎水性/親水性を変更するか、または活性部位付近もしくはその部位を含む領域に、活性部位の重要な残基が置き換わるのに十分な変形を導入する置換が挙げられる。このような置換および/もしくは欠失ならびに/または挿入は認識されるため、突然変異の予測される構造および/またはエネルギー効果は、従来のソフトウェアを使用して算出できる。

40

【0356】

XI. ホスホジエステラーゼ活性アッセイ

活性調節剤についてアッセイしおよび/または特定のホスホジエステラーゼもしくは群またはホスホジエステラーゼ群の調節剤の特異性を決定するために、ホスホジエステラーゼ活性についてのいくつかの異なるアッセイを利用できる。以下の実施例に記載されているアッセイの他、当業者ならば、利用できる他のアッセイを知っており、特定の用途に向けてアッセイを改変できる。例えば、利用できるアッセイはPDEに関する多数の研究論文

50

に記載されている。例えば、有用なアッセイは、Fryburgら、米国特許公開2002/0165237, Thompsonら、米国特許公開2002/0009764, Pamukcuら、米国特許出願09/046,739, および Pamukcuら、米国特許6,500,610に記載されている。

【0357】

PDE4Bに使用できるホスホジエステラーゼ活性についてのアッセイは、実施例に記載した手順を用い、精製されたPDE4Bを用いる以下の手順に従って実施できる。

【0358】

さらなる代替アッセイでは結合測定を使用できる。例えば、この種のアッセイは、蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)フォーマット、またはストレプトアビジンまたはリン特異的抗体と結合しているドナーおよびアクセプター試薬を変更することによるアルファスクリーン(AlphaScreen)(増幅ルミネッセンス近接ホモジニアスアッセイ法(amplified luminescent proximity homogeneous assay))フォーマットの使用のいずれかにフォーマットできる。

10

【0359】

XII. 有機合成技術

コンピュータベースの調節剤設計および同定の汎用性は、コンピュータプログラムによってスクリーニングされる構造の多様性にある。コンピュータプログラムにより、極めて多数の分子を含むデータベースを検索することができ、酵素とすでに複合体を形成している調節剤を多種多様な化学的官能基で修飾することができる。この化学的多様性の結果として、ホスホジエステラーゼ機能調節剤候補が予測できない化学形態をとり得る。これらの調節剤候補を構築するという課題に対応する技術分野では、多様な有機合成技術が存在する。これらの有機合成法の多くは当業者が利用する標準的な参考文献情報源に詳述されている。このような参考文献の一例に、1994年3月、Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, New York, McGraw Hillがある。従って、有機化学合成の当業者ならば、コンピュータベースの方法で同定されたホスホジエステラーゼ機能の調節剤候補を合成するのに有用な技術を容易に利用することができる。

20

【0360】

XIII. 異性体、プロドラッグ、および活性な代謝物

本発明の化合物は、本明細書中に一般式および特定の化合物として記載される。さらに、本発明の化合物は、多数の異なる形または誘導体として存在することができ、これらはすべて本発明の範囲内である。これらには、例えば、互変異性体、エナンチオマー、立体異性体、ラセミ混合物、位置異性体、塩、プロドラッグ(例えばカルボン酸エステル)、溶媒和形、異なる結晶形または多型、および活性な代謝産物がある。

30

【0361】

A. 互変異性体、立体異性体、位置異性体、および溶媒和形

ある種の化合物は互変異性を示すかもしれないことが理解される。そのような場合、本明細書中の式の描画は可能な互変異性形の1つのみを明示的に示す。したがって、本発明の範囲内で、式は示される化合物の任意の互変異性の形を表すことを意図しており、単に式の描画により示される特定の互変異性形に限定されないことが理解されるべきである。

40

【0362】

同様に、本発明の化合物のあるものは、1またはそれ以上のキラル中心を含み、したがって、2またはそれ以上の立体異性体の形で存在しうる。すなわち、このような化合物は、単一の立体異性体(すなわち、本質的に他の立体異性体を含まない)、ラセミ体、および/またはエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーの混合物として存在しうる。すべてのこのような単一の立体異性体、ラセミ体およびこれらの混合物は、本発明の範囲内に含まれることが意図される。特に記載しない限り、すべてのそのような立体異性形は本明細書に記載される式の範囲に含まれる。

【0363】

ある態様においては、本発明のキラル化合物は、少なくとも80%(60%エナンチオ

50

マー過剰 ("e. e. ") またはジアステレオマー過剰 ("d. e. ") , または少なくとも 85 % (70 % e. e. または d. e.) , 90 % (80 % e. e. または d. e.) , 95 % (90 % e. e. または d. e.) , 97.5 % (95 % e. e. または d. e.) , または 99 % (98 % e. e. または d. e.) の単一のアイソマーを含む形である。当業者には一般に理解されるように、1つのキラル中心を有する光学的に純粋な化合物は、本質的に2つの可能なエナンチオマーの1つからなるものであり(すなわち、エナンチオマー的に純粋)、2以上のキラル中心を有する光学的に純粋な化合物は、ジアステレオマー的に純粋でありかつエナンチオマー的に純粋であるものである。ある態様においては、化合物は光学的に純粋な形で存在する。

【0364】

その合成が二重結合、特に炭素-炭素二重結合に1つの基を付加することを含む化合物の場合、付加は、二重結合で結合した原子のいずれで生じてもよい。そのような化合物については、本発明はそのような位置異性体の両方を含む。

【0365】

さらに、式は、同定された構造の溶媒和した形ならびに溶媒和していない形をカバーすることを意図する。例えば、示される構造は水和された形および水和されていない形の両方を含む。溶媒和物の他の例には、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸、またはエタノールアミンと組み合わせた構造が含まれる。

【0366】

B. プロドラッグおよび代謝物

本明細書に記載されている式および化合物に加えて、本発明はまた、プロドラッグ(一般的に薬学的に許容しうるプロドラッグ)、活性な代謝誘導体(活性代謝物)、およびそれらの薬学的に許容しうる塩も含む。

【0367】

この文脈において、プロドラッグとは、生理学的条件下でまたは加溶媒分解により変換されて、特定の化合物またはそのような化合物の薬学的に許容しうる塩となる化合物である。一般的な例は、カルボン酸のアルキルエステルである。

【0368】

The Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, CA, 2001) に記載されているように、プロドラッグは、概念的に2つの非排他的カテゴリー、すなわち、バイオ前駆体プロドラッグおよび担体プロドラッグに分けることができる。一般に、バイオ前駆体プロドラッグは、1またはそれ以上の保護基を含み、対応する活性な薬剤化合物と比較して不活性であるかまたは低い活性を有する化合物であり、代謝または加溶媒分解により活性形に変換される。活性な薬剤の形および放出された代謝産物は、許容しうるほど低い毒性しか有しないはずである。典型的には、活性薬剤化合物の形成には、以下のいずれかのタイプの代謝プロセスまたは反応が関与する。

【0369】

酸化反応、例えば、アルコール、カルボニル、および酸官能基の酸化、脂肪族炭素の水酸化、脂肪族環状炭素原子の水酸化、芳香族炭素原子の酸化、炭素-炭素二重結合の酸化、窒素含有官能基の酸化、ケイ素、リン、ヒ素およびイオウの酸化、酸化的N-脱アルキル化、酸化的O-およびS-脱アルキル化、酸化的脱アミノ化、ならびに他の酸化反応。

【0370】

還元反応、例えば、カルボニル基の還元、アルコール基および炭素-炭素二重結合の還元、窒素含有官能基の還元、および他の還元反応。

【0371】

酸化状態を変化させない反応、例えば、エステルおよびエーテルの加水分解、炭素-窒素単結合の加水分解性切断、非芳香族複素環の加水分解性切断、多重結合における水素化および脱水素、脱水素反応の結果として生ずる新規原子結合、加水分解性脱ハロゲン化、水素ハロゲン化物分子の除去、および他のそのような反応。

【0372】

担体プロドラッグは、例えば、取り込みおよび／または作用部位への局所デリバリーを改善する輸送成分を含む薬剤化合物である。そのような担体プロドラッグについては、好ましくは、薬剤成分と輸送成分との間の結合は共有結合であり、プロドラッグは不活性であるかまたは薬剤化合物より活性が低く、プロドラッグおよび放出される輸送成分は許容しうる程度に無毒性である。輸送成分が取り込みを促進することが意図されているプロドラッグについては、典型的には、輸送成分の放出は迅速であるべきである。別の場合には、遅延放出を与える成分、例えば、ある種のポリマーまたは他の成分、例えばシクロデキストリンを利用することが望ましい（例えば、Chengら、米国特許公開20040077595、出願番号10/656,838（本明細書の一部としてここに引用する）を参照）。そのような担体プロドラッグはしばしば、経口的に投与される薬剤について有益である。担体プロドラッグは、例えば、以下の特性の1またはそれ以上を改善するために用いることができる：親油性の増加、薬理学的効果の持続の増加、部位特異性の増加、毒性および有害な反応の低下、および／または薬剤処方の改善（例えば、安定性、水溶性、望ましくない感覚刺激性または生理化学的特性の抑制）。例えば、親油性は、ヒドロキシル基を親油性カルボン酸で、またはカルボン酸基をアルコール、例えば脂肪族アルコールでエステル化することにより増加させることができる（Wermuth, The Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31-32, Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, CA, 2001）。

10

20

【0373】

プロドラッグは、単一の工程でプロドラッグ形から活性な形になってもよく、またはそれ自体活性を有するかまたは不活性である1またはそれ以上の中間体形を有してもよい。

【0374】

代謝産物、例えば、活性な代謝産物は、上述のプロドラッグ、例えばバイオ前駆体プロドラッグと重複する。すなわち、そのような代謝産物は、薬学的に活性な化合物であるか、またはさらに代謝されて、被験者または患者の身体中の代謝プロセスから生ずる誘導体である、薬学的に活性な化合物となる化合物である。これらのうち、活性な代謝産物はそのような薬学的に活性な誘導体化合物である。プロドラッグについては、プロドラッグ化合物は一般に不活性であるかまたは代謝産物より低い活性を有する。活性な代謝産物については、親化合物は活性な化合物であってもよく、不活性なプロドラッグであってもよい。

30

【0375】

プロドラッグおよび活性な代謝産物は、当該技術分野において知られる日常的な手法を用いて同定することができる。例えば、Bertolini et al., 1997, J Med Chem 40:2011-2016; Shan et al., J Pharm Sci 86:756-757; Bagshawe, 1995, Drug Dev Res 34:220-230; Wermuth, The Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31-32, Academic Press, San Diego, CA, 2001を参照。

40

【0376】

C. 薬学的に許容しうる塩

化合物は、製薬上許容される塩として製剤することができるかまたはその形でありうる。製薬上許容される塩は、それらの投与量および投与濃度において無毒の塩である。このような塩を調製することで、化合物の生理学的作用を妨げることなく、その物理的特徴が変わり、薬理学的使用が容易になり得る。物理的性質の有用な変化としては、経粘膜投与を容易にするための融点の低下および、より高濃度の薬物の投与を容易にするための溶解度の上昇が挙げられる。

【0377】

製薬上許容される塩としては、酸付加塩（硫酸塩、塩化物、塩酸塩、フマル酸塩、マレ

50

イン酸塩、リン酸塩、スルファミン酸塩、酢酸塩、クエン塩、乳酸塩、酒石酸塩、メタン
スルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩
、シクロヘキシルスルファミン酸塩およびキナ酸塩を含むものなど）が挙げられる。製薬
上許容される塩は、酸（塩酸、マレイン酸、硫酸、リン酸、スルファミン酸、酢酸、クエ
ン酸、乳酸、酒石酸、マロン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホ
ン酸、p-トルエンスルホン酸、シクロヘキシルスルファミン酸、フマル酸およびキナ酸
など）から得ることができる。

【0378】

また、製薬上許容される塩として、塩基性付加塩（酸性官能基（カルボン酸またはフェ
ノールなど）が存在している場合にベンザチン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノー
ルアミン、エチレンジアミン、メグルミン、プロカイン、アルミニウム、カルシウム、リ
チウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、アンモニウム、アルキルアミンおよび亜
鉛を含むものなど）も含まれる。例えば、レミントンズ・ファーマシューティカル・サイ
エンシズ(Remington's Pharmaceutical Sciences), 第19版, マックパブリッシング社
(Mack Publishing Co.), ペンシルバニア州, イーストン第2巻, 1457頁, 1995
参照。このような塩は、適した対応塩基を用いて調製することができる。

【0379】

製薬上許容される塩は、標準的な技術により調製することができる。例えば、遊離塩基
形態の化合物を適した溶媒（適した酸を含む水溶液またはアルコール水溶液など）に溶か
し、その後、溶液を蒸発させることにより単離する。もう1つの例では、遊離塩基と酸を
有機溶媒中で反応させることにより塩を調製する。

【0380】

すなわち、例えば、特定の化合物が塩基である場合、所望の薬学的に許容しうる塩は、
当該技術分野において利用可能な任意の適当な方法により製造することができる。例えば
、遊離塩基を無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等で、または有機
酸、例えば、酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン
酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、ピラノシド酸、例えば、グルクロン酸または
ガラクトuron酸、アルファ-ヒドロキシ酸、例えば、クエン酸または酒石酸、アミノ酸
、例えば、アスパラギン酸またはグルタミン酸、芳香族酸、例えば、安息香酸または桂皮
酸、スルホン酸、例えば、p-トルエンスルホン酸またはエタンスルホン酸等で処理する
。

【0381】

同様に、特定の化合物が酸である場合、所望の薬学的に許容しうる塩は、任意の適当な
方法により、例えば、遊離酸を無機または有機塩基で、例えば、アミン（1級、2級また
は3級）、アルカリ金属水酸化物またはアルカリ土類金属水酸化物等で処理することによ
り製造することができる。適当な塩の例としては、グリシンおよびアルギニン等のアミノ
酸、アンモニア、1級、2級および3級アミン、およびピペリジン、モルホリンおよびピ
ペラジン等の環状アミンから誘導される有機塩、およびナトリウム、カルシウム、カリウ
ム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウムおよびリチウムから誘導され
る無機塩が挙げられる。

【0382】

異なる化合物の薬学的に許容しうる塩は複合体として存在していてもよい。複合体の例
としては、8-クロロテオフィリン複合体（例えば、ジメンヒドリネート：ジフェンヒド
ラミン8-クロロテオフィリン（1：1）複合体；ドラマミンと類似）および種々のシク
ロデキストリン包摂複合体が挙げられる。

【0383】

特に記載しない限り、本明細書における化合物の特定は、そのような化合物の薬学的に
許容しうる塩を含む。

【0384】

D. 多型

10

20

30

40

50

固体である薬剤の場合には、化合物および塩が異なる結晶または多型で存在しうることが当業者には理解され、これらはすべて本発明および特定された式の範囲内であることが意図される。

【0385】

XIV. 投与

本方法および化合物は、一般にヒト患者に対する治療に使用することができるが、同様に、他の脊椎動物、例えば、他の霊長類、スポーツ用動物およびペット、例えば、ウマ、イヌおよびネコにおける類似または同一疾病を治療する目的でも使用することができる。

【0386】

適した投与形は、一部、使用または投与経路、例えば、経口経路、経皮経路、経粘膜経路、吸入または注射（非経口）による経路に応じて変わる。このような投与形によって化合物を標的細胞に到達させることが可能にならなくてはならない。他の因子については、当技術分野では周知であり、それらには、毒性や化合物または組成物の作用を遅延させる投与形などの考慮が含まれる。技術および製剤については、一般にRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005（参照により本明細書の一部とされる）に見られる。

【0387】

化合物は、製薬上許容される塩として製剤できる。製薬上許容される塩は、それらの投与量および投与濃度において無毒の塩である。このような塩を調製することで、化合物の生理学的作用を妨げることなく、その物理的特徴が変わり、薬理学的使用が容易になり得る。物理的性質の有用な変化としては、経粘膜投与を容易にするための融点の低下および、より高濃度の薬物の投与を容易にするための溶解度の上昇が挙げられる。

【0388】

製薬上許容される塩としては、酸付加塩（硫酸塩、塩化物、塩酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リン酸塩、スルファミン酸塩、酢酸塩、クエン塩、乳酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、シクロヘキシルスルファミン酸塩およびキナ酸塩を含むものなど）が挙げられる。製薬上許容される塩は、酸（塩酸、マレイン酸、硫酸、リン酸、スルファミン酸、酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、マロン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクロヘキシルスルファミン酸、フマル酸およびキナ酸など）から得ることができる。

【0389】

また、製薬上許容される塩として、塩基性付加塩（酸性官能基（カルボン酸またはフェノールなど）が存在している場合にベンザチン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン、プロカイン、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、アンモニウム、アルキルアミンおよび亜鉛を含むものなど）も含まれる。例えば、レミントンズ・ファーマシューティカル・サイエンシズ(Remington's Pharmaceutical Sciences), 第19版, マックパブリッシング社(Mack Publishing Co.), ペンシルバニア州, イーストン第2巻, 1457頁, 1995参照。このような塩は、適した対応塩基を用いて調製することができる。

【0390】

製薬上許容される塩は、標準的な技術により調製することができる。例えば、遊離塩基形態の化合物を適した溶媒（適した酸を含む水溶液またはアルコール水溶液など）に溶かし、その後、溶液を蒸発させることにより単離する。もう1つの例では、遊離塩基と酸を有機溶媒中で反応させることにより塩を調製する。

【0391】

異なる化合物の製薬上許容される塩が複合体として存在していてもよい。複合体の例としては、8-クロロテオフィリン複合体（例えば、ジメンヒドリナート：ジフェンヒドラミン 8-クロロテオフィリン（1：1）複合体；ドラマミン(Dramamine)に類似）および種々のシクロデキストリン包接化合物が挙げられる。

【0392】

組成物を製造するために担体または賦形剤を使用することができる。担体または賦形剤は、化合物の投与を容易にするように選択する。担体の例としては炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、種々の糖（ラクトース、グルコースまたはスクロースなど）またはデンプンタイプ、セルロース誘導体、ゼラチン、植物油、ポリエチレングリコールおよび生理的に適合する溶媒が挙げられる。生理的に適合する溶媒の例としては、注射用蒸留水（WFI）の滅菌溶液、生理食塩水およびデキストロースが挙げられる。

【0393】

化合物は、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、経口、経粘膜、直腸、吸入または経皮をはじめ、種々の経路によって投与することができる。経口投与用には、例えば、化合物をカプセル剤、錠剤および液体製剤（シロップ剤、エリキシル剤および濃縮ドロップ剤など）のような従来の経口投与形に製剤することができる。

【0394】

経口用医薬製剤は、例えば、活性化合物を固体賦形剤と合わせ、得られた混合物の場合によって粉砕し、必要に応じて、錠剤または糖衣錠コアを得るために適した補助剤を加えた後、その顆粒混合物を加工することにより得ることができる。適した賦形剤としては、特に、糖類（ラクトース、スクロース、マンニトールまたはソルビトールを含む）；セルロース調製物（例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントガム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC））、および／またはポリビニルピロリドン（PVP：ポビドン）のような増量剤がある。必要に応じて、架橋ポリビニルピロリドン、寒天またはアルギン酸もしくはその塩（アルギン酸ナトリウムなど）のような崩壊剤を添加してよい。

【0395】

糖衣錠コアには適したコーティングを施す。このために、濃縮糖溶液を使用でき、濃縮糖溶液には、例えば、アラビアガム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポール(carbopol)ゲル、ポリエチレングリコール（PEG）および／または二酸化チタン、ラッカー溶液、ならびに適した有機溶媒または溶媒混合物の場合によって含めてもよい。確認用または活性化合物用量の異なる組合せを特徴付けるために、錠剤または糖衣錠コーティング剤に染料または色素を添加してよい。

【0396】

経口使用可能な医薬製剤としては、ゼラチンからできた押し込み型カプセル剤（「ゲルキャップ」）、ならびにゼラチンと可塑剤（グリセロールまたはソルビトールなど）からできた密閉ソフトカプセル剤が挙げられる。押し込み型カプセル剤には、有効成分が、増量剤（ラクトースなど）、結合剤（デンプンなど）および／または滑沢剤（タルクまたはステアリン酸マグネシウムなど）、さらに、場合によって安定剤と混合した状態で含まれる。ソフトカプセル剤では、活性化合物が適した液体（脂肪油、流動パラフィンまたは液体ポリエチレングリコール（PEG）など）に溶解または懸濁してもよい。さらに、安定剤を添加してもよい。

【0397】

また、注射（非経口投与）（例えば、筋肉内、静脈内、腹腔内および／または皮下）を用いてもよい。注射用には、本発明の化合物を滅菌溶液、好ましくは生理的に適合するバッファーまたは溶液（生理食塩水、ハンス溶液またはリンガー溶液など）中に製剤する。さらに、化合物を固体形態に製剤し、それを使用直前に再溶解または懸濁してもよい。凍結乾燥形態もまた製造することができる。

【0398】

経粘膜または経皮手段による投与もまたあり得る。経粘膜または経皮投与用には、バリアに浸透させるのに適した浸透剤を製剤に使用する。このような浸透剤は、当技術分野では一般に知られており、それらとしては、例えば、経粘膜投与には、胆汁酸塩およびフシジン酸誘導体が挙げられる。さらに、浸透しやすくするために界面活性剤を使用してよい

。経粘膜投与は、例えば、鼻腔用スプレーまたは坐剤（直腸または膣）によって行ってもよい。

【0399】

吸入用には、本発明の化合物を乾燥粉体または適当な溶液、懸濁液、またはエアロゾルとして製剤することができる。粉体および溶液は、当該技術分野において知られる適当な添加物とともに製剤することができる。例えば、粉体は、適当な粉体ベース、例えば、ラクトースまたはスターチを含むことができ、溶液は、プロピレングリコール、滅菌水、エタノール、塩化ナトリウムおよび他の添加物、例えば、酸、アルカリおよびバッファ塩を含むことができる。そのような溶液または懸濁液は、スプレー、ポンプ、アトマイザー、またはネブライザなどを用いて吸入により投与することができる。本発明の化合物はまた、他の吸入療法、例えば、プロピオン酸フルチカゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロン・アセトニド、ブデソニド、およびフロ酸モメタゾン等のコルチコステロイド；アルブテロール、サルメテロールおよびホルモテロール等のベータアゴニスト；臭化イプラトロプリウムまたはチオトロピウム等の抗コリン剤；トレプロスチナールおよびイロprost等の血管拡張剤；DNAase等の酵素；治療用タンパク質；イムノグロブリン抗体；一本鎖または二本鎖DNAまたはRNA， siRNA等のオリゴヌクレオチド；トブラマイシン等の抗生物質；ムスカリンレセプターアンタゴニスト；ロイコトリエンアンタゴニスト；サイトカインアンタゴニスト；プロテアーゼ阻害剤；クロモリンナトリウム；ネドクリルナトリウム；およびナトリウムクロモグリケートとともに用いてもよい。

【0400】

任意の投与経路用に組み合わせた使用には、本発明の化合物と、同じ投与経路でデリバリーされる1またはそれ以上の他の治療剤、および任意の製剤、例えば、投与されたときにその治療活性を維持するように2つの化合物が化学的に結合している製剤とを一緒にデリバリーすることも含まれることが理解される。組み合わせ使用には、共製剤または化学的に結合した化合物の製剤を投与すること、または、化合物を別々の製剤として投与することが含まれる。別々の製剤は、1つのデバイスから、例えば同じ吸入デバイス、同じシリンジなどによりデリバリーすることによって一緒に投与してもよく、別々のデバイスから一緒に投与してもよく、この場合、一緒に投与するとは、互いに短時間の間に投与されることを意味する。本発明の化合物と、同じ経路でデリバリーされる1またはそれ以上の追加の治療剤との共製剤には、1つのデバイスにより投与することができるように材料を一緒にした調製物が含まれ、これは例えば、1つの製剤中に組み合わせられた別々の化合物、または化学的に結合しているがなおそれらの生物学的活性を維持するように修飾されている化合物を含む。そのような化学的に結合させた化合物は、インビボで実質的に維持される結合を有していてもよく、または結合がインビボで切断されて2つの活性な成分が分離してもよい。

【0401】

投与すべき種々の化合物の量は、標準的な手順により化合物IC₅₀，化合物の生物学的半減期，被験者の年齢，背格好および体重，ならびに被験者の関連疾患などの因子を考慮して決定することができる。これらの重要性およびその他の因子については、当業者には周知である。一般に、用量は治療される被験者のkg当たり約0.01～50mg間，好ましくは0.1～20mg間である。複数回投与を用いてもよい。

【0402】

XV. PDE4Bの操作

ヒトをはじめとする種々の哺乳類由来のPDE4Bの全長コード配列およびアミノ酸配列が分かっているため、組換えPDE4Bのクローニング，構築，組換えタンパク質の生産および精製，PDE4Bの他の生物への導入，ならびにPDE4Bのその他の分子生物学的操作は容易に行われる。

【0403】

核酸操作，例えば，サブクローニング，プローブ標識（例えば，クレノウポリメラーゼ

、ニックトランスレーション、増幅を用いるランダムプライマー標識)、配列決定、ハイブリダイゼーションなどのための技術については、科学文献や特許文献(例えば、サμβロック(Sambrook)編、モレキュラー・クローニング:ア・ラボラトリー・マニュアル(第2版)第1~3巻、コールド・スプリング・ハーバー・ラボラトリー(Molecular Cloning: a Laboratory Manual (2nd ed.), Vols. 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory), (1989); カレント・プロトコールズ・イン・モレキュラー・バイオロジー、オーズベル編、ジョン・ウィレー・アンド・サンズ、ニューヨーク(Current Protocols in Molecular Biology, Ausubel, ed. John Wiley & Sons, Inc., New York) (1997); ラボラトリー・テクニクス・イン・バイオケミストリー・アンド・モレキュラー・バイオロジー: ハイブリダイゼーション・ウィズ・ヌクレイック・アシッド・プローブズ, パート I。セオリー・アンド・ヌクレイック・アシッド・プレパレーション, ティーセン編, エルゼビア, ニューヨーク(Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology: Hybridization With Nucleic Acid Probes, Part I. Theory and Nucleic Acid Preparation, Tijssen, ed. Elsevier, N. Y.) (1993) 参照)において詳細に開示されている。

10

【0404】

核酸配列は、PCR、等温法、ローリングサークル法などのような増幅法を用いて、さらなる使用のために必要に応じて増幅することができ、それらの方法は当業者ならば周知である。例えば、サイキ、PCRプロトコール中の「ゲノムDNAの増幅」、イニス編、アカデミック・プレス、カリフォルニア州、サンディエゴ(Saiki, "Amplification of Genomic DNA" in PCR Protocols, Innis et al., Eds., Academic Press, San Diego, CA) 1990, 13~20頁; ワラム(Wharam)ら、ヌクレイック・アシッド・リサーチ (Nucleic Acids Research)。2001年6月1日, 29(11): E54-E54; ハフナー(Hafner)ら、バイオテクニクス(Biotechniques) 2001年4月; 30(4): 852~6頁, 858頁, 860頁各所; チョン(Zhong)ら、バイオテクニクス 2001年4月; 30(4): 852~6頁, 858頁, 860頁各所参照。

20

【0405】

核酸、ペクター、キャプシッド、ポリペプチドなどは、当業者ならば周知の、多数ある一般的手段のいずれかによって解析し、定量することができる。これらの手段としては、例えば、分析生化学的方法(NMR、分光測光法、X線撮影法、電気泳動、キャピラリー電気泳動、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、薄層クロマトグラフィー(TLC)およびハイパーディフュージョンクロマトグラフィー(hyperdiffusion chromatography)など)、種々の免疫学的方法(例えば、液体またはゲル沈降反応、免疫拡散法、免疫電気泳動、放射性免疫測定法(RIA)、酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)、免疫蛍光測定法)、サザン解析、ノーザン解析、ドットプロット解析、ゲル電気泳動(例えば、SDS-PAGE)、核酸もしくは標的またはシグナル増幅法、放射性標識法、シンチレーション計測およびアフニティークロマトグラフィーが挙げられる。

30

【0406】

本発明の方法の実施に使用される核酸の準備および操作は、ゲノムサンプルからクローニングし、必要に応じて、例えば、ゲノムクローンまたはcDNAクローンから単離または増幅したインサートをスクリーニングし、再クローニングすることにより行うことができる。本発明の方法に使用される核酸の供給源としては、例えば、哺乳類人工染色体(MAC)、例えば、米国特許第5,721,118号; 同6,025,155号参照; ヒト人工染色体、例えば、ローゼンフェルド(Rosenfeld) (1997) ネイチャー・ジェネティクス(Nature Genetics) 15: 333~335頁参照; 酵母人工染色体(YAC); 細菌人工染色体(BAC); P1人工染色体、例えば、ウーン(Woon) (1998) ゲノミクス(Genomics) 50: 306~316頁参照; P1由来ペクター(PAC)、例えば、カーン(Kern) (1997) バイオテクニクス 23: 120~124頁参照; コスミド、組換えウイルス、ファージまたはプラスミドに含まれるゲノムまたはcDNAライブラリーが挙げられる。

40

50

【0407】

本発明の核酸は、プロモーターに機能しうる形で連結され得る。プロモーターは、核酸の転写を命令する核酸制御配列の一モチーフまたはアレイであり得る。プロモーターは、転写開始部位付近に必須核酸配列（例えば、ポリメラーゼII系プロモーターの場合には、TATAエレメント）を含む。プロモーターはまた、場合によって、転写開始部位から数千塩基対ほどのところに存在し得る遠位エンハンサーまたはレプレッサーエレメントも含む。「構成的」プロモーターとは、大抵の環境および発現条件下で機能するプロモーターである。「誘導」プロモーターとは、環境または発現調節下にあるプロモーターである。「組織特異的」プロモーターとは、ある生物の特定の組織タイプでは機能するが、同じ生物のそれ以外の組織タイプでは機能しないプロモーターである。「機能しうる形で連結される」とは、核酸発現制御配列（プロモーターまたは転写因子結合部位のアレイなど）と第2核酸配列との機能的連結（この連結により、発現制御配列が第2配列に対応する核酸の転写を命令する）を意味する用語である。

10

【0408】

本発明の核酸はまた、発現ベクターおよびクローニング媒体（例えば、本発明のポリペプチドをコードする配列）にも提供され得る。本発明の発現ベクターおよびクローニング媒体には、ウイルス粒子、バキュロウイルス、ファージ、プラスミド、ファージミド、コスミド、フォスミド、細菌人工染色体、ウイルスDNA（例えば、ワクシニア、アデノウイルス、ファウルポックスウイルス(foul pox virus)、仮性狂犬病およびSV40誘導体）、P1由来人工染色体、酵母プラスミド、酵母人工染色体および特定の目的宿主に特異的な他のベクター（バチルス属(Bacillus)、アスペルギルス属(Aspergillus)および酵母など）が含まれる。本発明のベクターには、染色体、非染色体および合成DNA配列が含まれる。数多くの適したベクターが、当業者には公知であり、市販されている。

20

【0409】

本発明の核酸を、必要に応じて、通常の方法を用いて種々のベクターのいずれかにクローニングすることができる；増幅した核酸をインビトロでクローニングする方法については、例えば、米国特許第5,426,039号に開示されている。増幅した配列のクローニングを容易にするために、制限酵素部位をPCRプライマー対に「組み込む」ことができる。科学文献や特許文献において詳細に記載されている種々の従来の技術によって、ベクターをゲノムに導入するかまたは細胞の細胞質または核に導入し、発現させてもよい。例えば、ロバーツ(Roberts)(1987)ネイチャー(Nature)328:731頁；シュナイダー(Schneider)(1995)プロテイン・エクスプレッション・アンド・プリーフィケーション(Protein Expression and Purification)6435:10；サムブロック(Sambrook)、ティーセンまたはオーズベル参照。ベクターは自然源から単離することができるし、ATCCもしくはGenBankライブラリーのような供給元から入手することができるし、または合成または組換え法により調製することもできる。例えば、本発明の核酸は、細胞で安定してまたは一時的に発現される発現カセット、ベクターまたはウイルス（例えば、エピソーム発現系）で発現させることができる。発現カセットおよびベクターに選択マーカーを組み込んで、形質転換細胞および配列に選択可能な表現型を与えることができる。例えば、宿主ゲノムへ組み込む必要がないように、選択マーカーがエピソームでの保持および複製のためにコードするものであってよい。

30

40

【0410】

本発明のペプチドまたはポリペプチドのインシトゥー発現のために、核酸をインビボで投与することができる。核酸は、「裸のDNA」として（例えば、米国特許第5,580,859号参照）投与することができるし、または発現ベクター（例えば、組換えウイルス）の形で投与することもできる。核酸は下記のように、腫瘍周辺または腫瘍内を含む任意の経路によって投与することができる。インビボで投与されるベクターは、組換えにより改変したエンベロップまたは非エンベロップDNAおよびRNAウイルス（好ましくはバキュロウイルス科(baculoviridae)、パルボウイルス科(parvoviridae)、ピコルノウイルス科(picornoviridae)、ヘルペスウイルス科(herpesviridae)、ポックスウイルス

50

科(poxviridae), アデノウイルス科(adenoviridae), またはピコルナウイルス科(picornaviridae)から選択される)を含むウイルスゲノム由来のものであってよい。親ベクターの性質それぞれの有利な長所を生かしたキメラベクターもまた使用してよい(例えば, フェン(Feng)(1997)ネイチャー・バイオテクノロジー(Nature Biotechnology)15:866~870頁参照)。このようなウイルスゲノムは, 組換えDNA技術により, 本発明の核酸を含むように改変することができ, 複製欠損性であるか, 条件付きで複製するかまたは複製能を有するようにさらに操作することができる。別の態様では, ベクターがアデノウイルスゲノム(例えば, ヒトアデノウイルスゲノム由来の複製能のないベクター, 例えば, 米国特許第6,096,718号;同6,110,458号;同6,113,913号;同5,631,236号参照);アデノ随伴ウイルスおよびレトロウイルスゲノム由来のものである。レトロウイルスベクターとしては, ネズミ白血病ウイルス(MuLV), ギボンザル(gibbon ape)白血病ウイルス(GaLV), サル免疫不全ウイルス(SIV), ヒト免疫不全ウイルス(HIV), およびそれらの組合せに基づくものが挙げられる。例えば, 米国特許第6,117,681号;同6,107,478号;同5,658,775号;同5,449,614号;ブッシュシュール(Buchscher)(1992)ジャーナル・オブ・ヴィロロジー(Journal of Virology)66:2731~2739頁;ヨハン(Johann)(1992)ジャーナル・オブ・ヴィロロジー66:1635~1640頁)参照。例えば, 核酸およびペプチドのインビトロ生産において, ならびにインビボおよびエクスビボ遺伝子療法において, 標的核酸を細胞に形質導入するために, アデノ随伴ウイルス(AAV)系ベクターを使用することができる, 例えば, 米国特許第6,110,456号;同5,474,935号;オカダ(Okada)(1996)ジーン・セラピー(Gene Therapy)3:957~964頁参照。

【0411】

本発明はまた, 融合タンパク質, ならびにそれらをコードする核酸にも関する。本発明のポリペプチドは, 異種ペプチドまたはポリペプチド(安定性の上昇または精製の簡易化などの所望の特徴を与えるN末端同定ペプチドなど)と融合することができる。本発明のペプチドおよびポリペプチドを合成し, 例えば, より免疫原性の高いペプチドを生産する目的で, 組換えにより合成されたペプチドをより容易に単離するために, 抗体および抗体を発現しているB細胞を同定および単離するために, など, それに連結される1以上のさらなるドメインとの融合タンパク質として発現させることもできる。検出および精製を容易にするドメインとしては, 例えば, 固定化金属上での精製を可能にするポリヒスチジントラクトおよびヒスチジントリプトファンモジュールのような金属キレートペプチド, 固定化免疫グロブリン上での精製を可能にするプロテインAドメイン, ならびにFLAGタグエクステンション/アフィニティー精製システム(イムネックス社(ImmunexCorp), ワシントン州, シアトル)で利用されるドメインが挙げられる。精製ドメインとモチーフを含むペプチドまたはポリペプチドとの間に, 切断可能なリンカー配列(第Xa因子またはエンテロキナーゼ(インビトロゲン(Invitrogen), カリフォルニア州, サンディエゴ)など)を含めることにより精製が容易になる。例えば, 発現ベクターには, 6個のヒスチジン残基と連結されたエピトープをコードする核酸配列, それに続いてチオレドキシンとエンテロキナーゼ切断部位が含まれる(例えば, ウィリアムス(Williams)(1995)バイオケミストリー34:1787~1797頁;ドベリ(Dobeli)(1998)プロテイン・エクスプレッション・アンド・プリフィケーション(Protein Expression and Purification)12:404~414頁参照)。ヒスチジン残基により検出および精製を容易にする一方で, エンテロキナーゼ切断部位により融合タンパク質の残留物からエピトープを精製するための手段を提供する。一態様では, 本発明のポリペプチドをコードする核酸が, 翻訳されたポリペプチドまたはその断片の分泌を命令することが可能なリーダー配列により適切な段階で構成される。融合タンパク質をコードするベクターおよび融合タンパク質の適用に関する技術については, 科学文献や特許文献(例えば, クロール(Kroll)(1993)DNA・アンド・セル・バイオロジー(DNA and Cell Biology)12:441~53頁参照)において詳細に開示されている。

【0412】

本発明の核酸およびポリペプチドは、例えば、スクリーニングおよび診断法に用いるために固相支持体に結合することができる。固相支持体としては、例えば、メンブレン（例えば、ニトロセルロースまたはナイロン）、マイクロタイターディッシュ（例えば、PVC、ポリプロピレンまたはポリスチレン）、試験管（ガラスまたはプラスチック）、ディップスティック（例えば、ガラス、PVC、ポリプロピレン、ポリスチレン、ラテックスなど）、微量遠心管、またはガラス、シリカ、プラスチック、金属もしくはポリマービーズ、あるいは他の支持体（紙など）が挙げられる。一固相支持体には、ペプチドに対して操作したヒスチジンタグに対する特異性によって結合する金属（例えば、コバルトまたはニッケル）含有カラムを使用する。

10

【0413】

固相支持体への分子の結合は、直接（すなわち、分子が固相支持体と接する）でもよいし、または間接（「リンカー」が支持体に結合されており、このリンカーと目的の分子が結合する）的でもよい。分子は、共有結合により（例えば、システイン残基の単一反応性チオール基を利用（例えば、コリウオド(Colliuod)（1993）バイオコンジュゲート・ケミストリー(BioconjugateChemistry) 4: 528~536頁参照））または非共有結合により、具体的に言えば、例えば、固定化抗体（例えば、シューマン(Schuhmann)（1991）Adv. Mater. 3: 388~391頁；ルー(Lu)（1995）アナリティカル・ケミストリー(Analytical Chemistry) 67: 83~87頁参照；ビオチン/ストレプトアビジン系（例えば、イワネ(Iwane)（1997）バイオフィジオロジー・アンド・バイオケミストリー・リサーチ・コミュニケーションズ(Biophysiology. Biochemistry Research Communications) 230: 76~80頁を参照）；金属キレート化、例えば、Langmuir-Bloodgettフィルム（例えば、Ng（1995）ラングミュア(Langmuir) 11: 4048~55頁を参照）；ポリヒスチジン融合物の結合用、金属キレート化自己組織化単分子膜（例えば、シーガル(Sigal)（1996）アナリティカル・ケミストリー(Analytical Chemistry) 68: 490~497頁参照）を介して、固定化することができる。

20

【0414】

間接結合は、市販されている種々のリンカーを用いて得ることができる。反応性末端は、種々の官能基のいずれかであり、それらとしては、それだけには限らないが：アミノ反応末端（N-ヒドロキシスクシンイミド（NHS）活性エステル、イミドエステル、アルデヒド、エポキシド、ハロゲン化スルホニル、イソシアネート、イソチオシアネートおよびハロゲン化ニトロアリアルなど）；およびチオール反応末端（二硫化ピリジル、マレイミド、チオフタルイミドおよび活性ハロゲンなど）が挙げられる。ヘテロ二官能性架橋剤は、2つの異なる反応性末端（例えば、アミノ反応性末端とチオール反応性末端）を有するものであり、一方、ホモ二官能性試薬は、2つの同じ反応性末端（例えば、スルフヒドリル含有化合物の架橋を可能にするビスマレイミドヘキササン（BMH））を有するものである。スパーサーは、さまざまな長さであってよく、脂肪族でも芳香族でもよい。市販のホモ二官能性架橋剤の例としては、それだけには限らないが、ジメチルアジポイミデート二塩酸塩（DMA）；ジメチルピメリミデート二塩酸塩（DMP）；およびジメチルスベリミデート二塩酸塩（DMS）などのイミドエステルが挙げられる。ヘテロ二官能性試薬としては、市販の活性ハロゲン-NHS活性エステルカップリング剤（N-スクシンイミジルプロモアセテートおよびN-スクシンイミジル（4-ヨードアセチル）アミノベンゾエート（SLAB）など）およびスルホスクシンイミジル誘導体（スルホスクシンイミジル（4-ヨードアセチル）アミノベンゾエート（スルホ-SIAB）（ピアス(Pierce)）など）が挙げられる。別のカップリング剤がN-スクシンイミジル3-（2-ピリジルジチオ）プロピオネート（SPDP）（ピアス・ケミカルズ(Pierce Chemicals)、イリノイ州、ロックフォード）のようなチオール開裂可能なヘテロ二官能性薬剤である。

30

40

【0415】

また、本発明のポリペプチドおよびペプチドを固相支持体に結合するために抗体を使用

50

することもできる。これはペプチド特異的抗体をカラムに結合することによって直接行われるか、または例えば、既知エピトープ（例えば、タグ（例えば、F L A G, m y c）または適した免疫グロブリン定常領域配列（「イムノアドヘシン」、例えば、カポン(Capon)（1989）ネイチャー377：525～531頁（1989）参照）に結合された、モチーフを有するペプチドを含むように融合タンパク質キメラを作製することによっても行われる。

【0416】

本発明の核酸またはポリペプチドをアレイに固定化するか、または塗布してもよい。組成物（例えば、小分子、抗体、核酸など）のライブラリーを本発明の核酸またはポリペプチドの活性と結合し、またはそれを調整するそれらの能力についてスクリーニングし、またはモニタリングするために、アレイを使用することができる。例えば、本発明の一態様では、モニタリングパラメーターが本発明の核酸を含む遺伝子の転写物発現である。アレイまたは「バイオチップ」上に固定化された核酸とのハイブリダイゼーションによる、細胞の転写物、または細胞の転写物を代表するか、もしくは細胞の転写物と相補的である核酸を含むサンプルのハイブリダイゼーションにより、細胞の1以上または全ての転写物を測定することができる。マイクロチップ上の核酸の「アレイ」を用いることによって、細胞の転写物の一部または全てを同時に定量することができる。また、ゲノム核酸を含むアレイを用いて、本発明の方法によって作製した新たな操作株の遺伝子型を決定することもできる。また、ポリペプチドアレイを用いて、複数のタンパク質を同時に定量することもできる。

【0417】

本明細書において「アレイ」または「マイクロアレイ」または「バイオチップ」または「チップ」とは、複数の標的エレメントであり、各標的エレメントが、支持体表面の規定範囲に固定化された、規定量の1以上のポリペプチド（抗体を含む）または核酸を含んでいる。本発明の方法の実施において、既知アレイならびに／またはアレイの作製および使用の方法全て、またはそれらの変形を、例えば、米国特許第6,277,628号；同6,277,489号；同6,261,776号；同6,258,606号；同6,054,270号；同6,048,695号；同6,045,996号；同6,022,963号；同6,013,440号；同5,965,452号；同5,959,098号；同5,856,174号；同5,830,645号；同5,770,456号；同5,632,957号；同5,556,752号；同5,143,854号；同5,807,522号；同5,800,992号；同5,744,305号；同5,700,637号；同5,556,752号；同5,434,049号に開示されているように、全部または一部において組み込むことができる；例えば、WO99/51773；WO99/09217；WO97/46313；WO96/17958も参照；例えば、ジョンストン(Johnston)（1998）カレント・バイオロジー(Current Biology)8：R171～R174頁；シューマー(Schummer)（1997）バイオテクニクス23：1087～1092頁；カーン(Kern)（1997）バイオテクニクス23：120～124頁；ソリナス・トルド(Solinas-Toldo)（1997）ジーンズ・クロモソームス・アンド・キャンサー(Genes, Chromosomes & Cancer)20：399～407頁；ボウテル(Bowtell)（1999）ネイチャー・ジェネティクス(Nature Genetics)付録21：25～32頁も参照。公開されている米国特許出願番号20010018642；同20010019827；同20010016322；同20010014449；同20010014448；同20010012537；同20010008765も参照。

【0418】

宿主細胞および形質転換細胞

本発明はまた、本発明の核酸配列、例えば、本発明のポリペプチドをコードする配列または本発明のベクターを含む形質転換細胞も提供する。宿主細胞は、当業者ならばよく知っている、原核細胞、真核細胞（細菌細胞、真菌細胞、酵母細胞、哺乳類細胞、昆虫細胞または植物細胞など）を含む宿主細胞のいずれかであり得る。典型的な細菌細胞としては

、大腸菌 (*E. coli*)、放線菌 (*Streptomyces*)、枯草菌 (*Bacillus subtilis*)、ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) ならびにシュードモナス属 (*Pseudomonas*)、ストレプトミセス属 (*Streptomyces*) およびブドウ球菌属 (*Staphylococcus*) の属内のさまざまな種が挙げられる。典型的な昆虫細胞としては、ショウジョウバエ (*Drosophila*) S2 および *Spodoptera Sf9* が挙げられる。典型的な動物細胞としては、CHO、COS もしくはボーズ (Bowes) 黒色腫またはマウスもしくはヒト細胞系が挙げられる。適切な宿主の選択は、当業者の能力の範囲内である。

【0419】

ベクターは、種々の技術のいずれかを用いて宿主細胞に導入でき、それらの技術には、形質転換、トランスフェクション、形質導入、ウイルス感染、遺伝子銃または *Ti* 媒介性遺伝子導入が含まれる。具体的な方法として、リン酸カルシウムトランスフェクション、DEAE-デキストラン媒介性トランスフェクション、リポフェクションまたはエレクトロポレーションが挙げられる。

【0420】

操作した宿主細胞は、プロモーターを活性化し、形質転換体を選択し、または本発明の遺伝子を増幅する必要に応じて改変した従来の培養液で培養することができる。適した宿主株を形質転換し、宿主株を適当な細胞密度まで増殖させた後、適切な手段（例えば、温度シフトまたは化学的誘導）によって選択したプロモーターを誘導でき、細胞に所望のポリペプチドまたはその断片を生産させるために、それらをさらなる期間培養できる。

【0421】

細胞は、遠心分離により回収し、物理的または化学的手段により破碎することができ、得られた未精製の抽出物をさらなる精製用に確保しておく。タンパク質の発現に使用した微生物細胞は、任意の便宜な方法によって破碎することができ、その方法としては、凍結融解サイクリング、音波処理、機械的破碎または細胞溶解剤の使用が挙げられる。このような方法については、当業者ならば周知である。発現したポリペプチドまたは断片は、回収し、組換え細胞培養物から、硫酸アンモニウムまたはエタノール沈殿、酸抽出、陰イオンまたは陽イオン交換クロマトグラフィー、ホスホセルロースクロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、アフィニティークロマトグラフィー、ヒドロキシルアパタイトクロマトグラフィーおよびレクチンクロマトグラフィーをはじめとする方法によって精製することができる。必要に応じて、ポリペプチド構造を完成させる際に、タンパク質リフォールディング段階を用いることができる。必要に応じて、最終精製段階で高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を使用することができる。

【0422】

組換えタンパク質を発現させるために、種々の哺乳類細胞培養系も使用することができる。哺乳類発現系の例としては、サル腎臓繊維芽細胞 COS-7 系および適合ベクター由来のタンパク質を発現することが可能な他の細胞系 (C127, 3T3, CHO, HeLa および BHK 細胞系など) が挙げられる。

【0423】

宿主細胞による構築物を従来どおりに使用して、組換え配列によりコードされる遺伝子産物を生産することができる。組換え生産方法において使用する宿主によって、ベクターを含む宿主細胞によって生産されるポリペプチドは、グリコシル化されていてもよく、グリコシル化されていなくてもよい。本発明のポリペプチドはまた、開始メチオニンアミノ酸残基を含んでいても含まなくてもよい。

【0424】

また、本発明のポリペプチドを生産するために、無細胞翻訳系を使用することもできる。無細胞翻訳系は、ポリペプチドまたはその断片をコードする核酸に機能しうる形で連結されたプロモーターを含む DNA 構築物から転写された mRNA を使用する。いくつかの態様では、インビトロ転写反応を行う前に DNA 構築物を線状化する。次いで、転写された mRNA を適した無細胞翻訳抽出物 (ウサギ網状赤血球抽出物など) とともにインキュ

ベートして、所望のポリペプチドまたはその断片を生産する。

【0425】

発現ベクターには、形質転換宿主細胞選択用の表現型形質を提供するために1以上の選択マーカー遺伝子を含めることができる。(真核細胞培養物にはジヒドロ葉酸レダクターゼもしくはネオマイシン耐性など、または大腸菌においてはテトラサイクリンもしくはアンピシリン耐性など)。

【0426】

哺乳類細胞における一時的発現では、目的のポリペプチドをコードするcDNAを、哺乳類発現ベクター、例えば、インビトロゲン社(InvitrogenCorporation)(米国、カリフォルニア州、サンディエゴ;カタログ番号V490-20)から市販されているpcDNA1に組み込むことができる。このベクターは、真核細胞系でのcDNA発現用および原核生物におけるcDNA解析用に設計された4.2kbの多機能プラスミドベクターであり、ベクターには、CMVプロモーターおよびエンハンサー、スプライスセグメントおよびポリアデニル化シグナル、SV40およびポリオーマウイルス複製起点、ならびに配列決定および突然変異誘発のために一本鎖DNAをレスキューするM13複製起点、センスおよびアンチセンスRNA転写物の生産のためのSp6およびT7 RNAプロモーターおよびColE1様高コピープラスミド複製起点が組み込まれている。ポリリンカーは、CMVプロモーターの下流(およびT7プロモーターの3')に適切に配置されている。

【0427】

まず、pcDNA1ポリリンカーの適切な制限部位に組み込まれた上記ファージミドからcDNAインサートを外す。ジャンクションから配列決定を実施して、pcDNA1における正確な挿入方向を確認する。次いで、得られたプラスミドを、一時的発現のために、選択した哺乳類細胞宿主、例えば、サル由来の、繊維芽細胞様COS-1系統細胞(American Type Culture Collection, メリーランド州、ロックビルよりATCC CRL 1650として入手可能)に導入する。

【0428】

タンパク質をコードするDNAの一時的発現では、例えば、サムブロックら、モレキュラー・クローニング:ア・ラボラトリー・マニュアル1989, コールド・スプリング・ハーバー・ラボラトリー・プレス, コールド・スプリング・ハーバー・ニューヨーク16.30~16.37によって記載されている手法に従って、DEAE媒介性DNAトランスフェクションによりCOS-1細胞を 10^6 COS細胞当たり約 $8\mu\text{g}$ DNAでトランスフェクトし、クロロキンで処理する。典型的な方法は以下のとおりである。簡潔には、COS-1細胞を密度 5×10^6 細胞/ディッシュにてプレーティングし、その後、FBS補給DMEM/F12培地で24時間増殖させる。次いで、培地を除去し、細胞をPBS, 続いて、培地で洗浄する。DMEM/F12培地中にDEAEデキストラン(0.4mg/ml), $100\mu\text{M}$ クロロキン, $10\%\text{NuSerum}$, DNA(0.4mg/ml)を含むトランスフェクション溶液を細胞に 10ml 量適用する。 37°C にて3時間のインキュベーション後、上記のように細胞をPBSと培地で洗浄し、その後、 $10\%\text{DMSO}$ のDMEM/F12培地で1分間ショックを与える。細胞を $10\%\text{FBS}$ 補給培地で2~3日間増殖させ、インキュベーション終了時にディッシュを氷上に置き、氷冷PBSで洗浄した後、細胞を掻きとって取り出す。次いで、細胞を 1000rpm にて10分間の遠心分離により回収し、タンパク質発現にその後使用するために細胞ペレットを液体窒素で凍結する。凍結細胞の一定分量の融解物のノーザンブロット解析により、保存下の細胞における受容体コードcDNAの発現を確認する。

【0429】

同様に、安定したトランスフェクト細胞系も、例えば、宿主として2つの異なる細胞種:CHO K1およびCHO Pr o5を使用して調製することができる。これらの細胞系を構築するために、関連タンパク質についてコードするcDNAを、安定した発現が可能な哺乳類発現ベクターpRC/CMV(インビトロゲン(Invitrogen))に組み込むこと

ができる。この部位への挿入ではcDNAがサイトメガロウイルスプロモーターの発現制御下、ウシ成長ホルモン遺伝子のポリアデニル化部位とターミネーターの上流、選択マーカーとしてネオマイシン耐性遺伝子（SV40初期プロモーターにより制御される）を含むベクターバックグラウンド内に置かれる。

【0430】

上記のように構築したプラスミドを導入するための典型的なプロトコールは、以下のとおりである。まず、宿主CHO細胞を10%FBS補給MEM培地に密度 5×10^5 にて播種する。24時間増殖させた後、プレートに新鮮培地を追加し、3時間後、リン酸カルシウム-DNA共沈法（サムブロックら、前掲）により細胞をトランスフェクトする。簡潔には、DNA 3 μ gを混合し、カルシウム緩衝液とともに室温にて10分間インキュベートする。同量のリン酸緩衝液を加え、懸濁液を室温にて15分間インキュベートする。次に、インキュベートした懸濁液を細胞に4時間適用し、除去し、15%グリセロール含有培地で細胞にショックを与える。3分後、細胞を培地で洗浄し、通常の増殖条件において24時間インキュベートする。G418（1mg/ml）含有10%FBS補給 α -MEM培地でネオマイシンに耐性を示す細胞を選択する。約2～3週間後、G418耐性細胞のコロニーをそれぞれ単離し、クローン選抜した後、アッセイ用に増殖させる。

【実施例】

【0431】

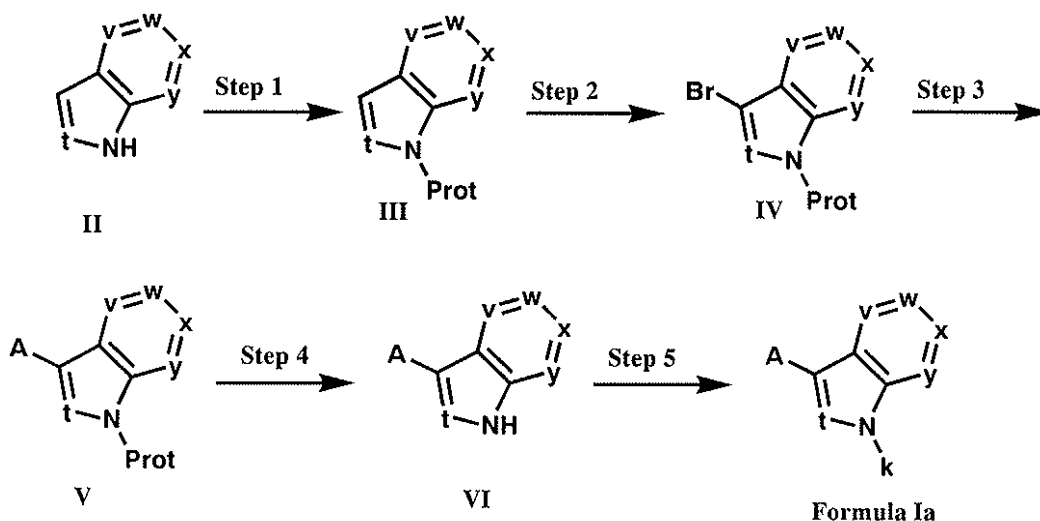
本発明に関連する多数の実施例を以下に記載する。ほとんどの場合、代替の手法も用いることができる。実施例は例示を意図するものであり、本発明の範囲を制限または限定するものではない。

【0432】

実施例1：式Iaの化合物の合成

スキーム1

【化32】



工程1－式IIIの合成

式IIIの化合物は、市販の化合物IIから、塩基、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、水性水酸化物等の存在下で、極性溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド（DMF）または水の存在下で、脱離基、例えば、クロロ、トシル等を含む試薬と反応させることにより製造することができる（Greene, T. W. ; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed. ; John Wiley & Sons: New York, 1999）。生成物は、標準的な後処理法にしたがって、例えば、有機溶媒を用いて生成物を抽出し、蒸発させることにより単離することができる。

【0433】

工程2—式IVの合成

式IVの化合物は、化合物IIIから、四塩化炭素中の臭素またはTHF中のN-ブロモスクシンイミドと反応させることにより製造することができる。生成物は、標準的な後処理法にしたがって、例えば、有機溶媒を用いて生成物を抽出し、カラムクロマトグラフィーにより精製することにより単離することができる。

【0434】

工程3—式Vの合成

式Vの化合物は、化合物IVから、Suzuki反応条件下でボロン酸と反応させることにより製造することができる (Smith M. B.; March, J. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th ed.; John Wiley & Sons: New York, 2001 p 868)。あるいは、化合物IVはまた、Stille, Negishiまたは酸化銅カップリング反応条件下で、それぞれスズ試薬、亜鉛試薬または銅試薬と反応させて、化合物Vを得ることができる。(Smith M. B.; March, J. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structures, 5th ed.; John Wiley & Sons: New York, 2001 p 931)。生成物は、標準的な後処理法にしたがって、例えば、有機溶媒を用いて生成物を抽出し、カラムクロマトグラフィーにより精製することにより単離することができる。

10

20

【0435】

工程4—式VIの合成

式VIの化合物は、化合物Vを、フッ化物（シリル保護基用—フッ化テトラブチルアンモニウムまたはフッ化アンモニウム）(Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed.; John Wiley & Sons: New York, 1999, p 620)、塩基（アリールスルホン保護基用—水性水酸化カリウム）(Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed.; John Wiley & Sons: New York, 1999, p 615)、または酸（カルバメート用—トリフルオロ酢酸）(Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed.; John Wiley & Sons: New York, 1999, p 272)と反応させ、標準的な後処理法にしたがって、例えば、有機溶媒を用いて生成物を抽出し、カラムクロマトグラフィーにより精製することにより単離することにより、製造することができる。

30

【0436】

工程5—式Iaの合成

式Iaの化合物は、化合物VIを塩基性条件下で求核試薬、例えば、酸塩化物、塩化スルホニル、イソシアネート、イソチオシアネート、アルキルハロゲン化物、ベンジルハロゲン化物等と反応させることにより製造することができる (General reference: Smith M. B.; March, J. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structures, 5th ed.; John Wiley & Sons: New York, 2001)。生成物は、標準的な後処理法にしたがって、例えば、有機溶媒を用いて生成物を抽出し、カラムクロマトグラフィーにより精製することにより単離することができる。

40

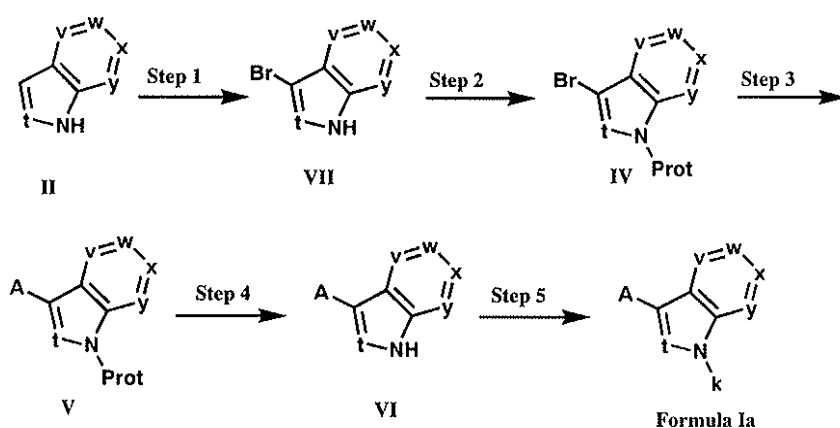
【0437】

実施例2：式Iaの化合物の別法による合成

スキーム—2

50

【化 3 3】



10

20

30

40

50

工程 1－式 V I I の合成

式 V I I の化合物は、市販の化合物 I I から、低温で、例えば -20°C で、四塩化炭素中の臭素と反応させることにより、または T H F 中の N－ブロモスクシンイミドと反応させることにより、製造することができる。生成物は、標準的な後処理法にしたがって、例えば、有機溶媒を用いて生成物を抽出し、カラムクロマトグラフィーにより精製することにより単離することができる。

【 0 4 3 8 】

工程 2－式 I V の合成

式 I V の化合物は、化合物 V I I から、塩基、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、水性水酸化物等の存在下で、極性溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド (D M F) または水中で、脱離基、例えばクロロ、トシル等を含む試薬と反応させることにより製造することができる。生成物は、標準的な後処理法にしたがって、例えば、有機溶媒を用いて生成物を抽出し、蒸発させることにより単離することができる。

【 0 4 3 9 】

工程 3－式 V の合成

式 V の化合物は、化合物 I V から、S u z u k i 反応条件下でボロン酸と反応させることにより製造することができる。あるいは、化合物 I V はまた、S t i l l e, N e g i s h i または酸化銅カップリング反応条件下で、それぞれスズ試薬、亜鉛試薬または銅試薬と反応させて、化合物 V を得ることができる。生成物は、標準的な後処理法にしたがって、例えば、有機溶媒を用いて生成物を抽出し、カラムクロマトグラフィーにより精製することにより単離することができる。

【 0 4 4 0 】

工程 4－式 V I の合成

式 V I の化合物は、化合物 V を、フッ化物 (シリル保護基用－フッ化テトラブチルアンモニウム、またはフッ化アンモニウム)、塩基 (アリールスルホン保護基用－水性水酸化カリウム)、または酸 (カルバメート用－トリフルオロ酢酸) と反応させ、標準的な後処理法にしたがって、例えば、有機溶媒を用いて生成物を抽出し、カラムクロマトグラフィーにより精製することにより単離することにより、製造することができる。

【 0 4 4 1 】

工程 5－式 I a の合成

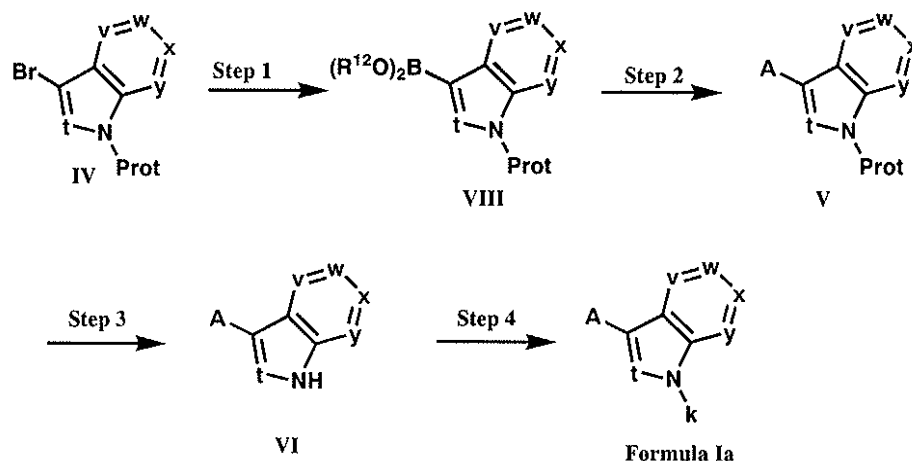
式 I a の化合物は、化合物 V I を塩基性条件下で求核試薬、例えば酸塩化物、塩化スルホン、イソシアネート、イソチオシアネート等と反応させることにより製造することができる。生成物は、標準的な後処理法にしたがって、例えば、有機溶媒を用いて生成物を抽出し、カラムクロマトグラフィーにより精製することにより単離することができる。

【 0 4 4 2 】

実施例 3：式 I a の化合物の別法による合成

スキーム - 3

【化 3 4】



10

工程 1 - 式 V I I I の合成

式 V I I I の化合物は、化合物 I V から、G i l m a n ら (J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 3077) に記載されるようにして、ボロン酸のトリブチルエステルと反応させることにより製造することができる。生成物は、標準的な後処理法にしたがって、例えば、有機溶媒を用いて生成物を抽出し、カラムクロマトグラフィーにより精製することにより単離することができる。

20

【0443】

工程 2 - 式 V の合成

式 V の化合物は、化合物 V I I I を S u z u k i 反応条件下で式 A - B r または A - I の化合物と反応させ、標準的な後処理法にしたがって、例えば、有機溶媒を用いて生成物を抽出し、カラムクロマトグラフィーにより精製することにより単離することにより、製造することができる。

30

【0444】

工程 3 - 式 V I の合成

式 V I の化合物は、化合物 V を、フッ化物（シリル保護基用 - フッ化テトラブチルアンモニウム、またはフッ化アンモニウム）、塩基（アリールスルホン保護基用 - 水性水酸化カリウム）、または酸（カルバメート用 - トリフルオロ酢酸）と反応させ、標準的な後処理法にしたがって、例えば、有機溶媒を用いて生成物を抽出し、カラムクロマトグラフィーにより精製することにより単離することにより、製造することができる。

【0445】

工程 4 - 式 I a の合成

式 I a の化合物は、化合物 V I を塩基性条件下で求核試薬、例えば、酸塩化物、塩化スルホニル、イソシアネート、イソチオシアネート等と反応させることにより製造することができる。生成物は、標準的な後処理法にしたがって、例えば、有機溶媒を用いて生成物を抽出し、カラムクロマトグラフィーにより精製することにより単離することができる。

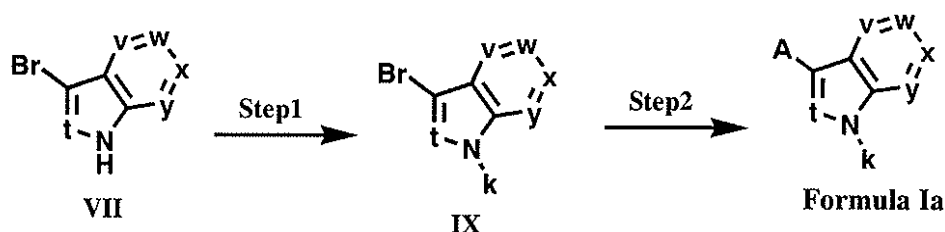
40

【0446】

実施例 4：式 I a の化合物の別法による合成

スキーム - 4

【化 3 5】



10

工程 1－式 I X の合成

式 I X の化合物は、化合物 V I I を塩基性条件下で求核試薬、例えば、酸塩化物、塩化スルホニル、イソシアネート、イソチオシアネート、アルキルハロゲン化物、ベンジルハロゲン化物等と反応させることにより製造することができる。生成物は、標準的な後処理法にしたがって、例えば、有機溶媒を用いて生成物を抽出し、カラムクロマトグラフィーにより精製することにより単離することができる。

【0 4 4 7】

工程 2－式 I a の合成

式 I a の化合物は、化合物 I X から、Suzuki 反応条件（水性塩基および Pd (0) 触媒またはジオキサン中の KF および Pd (0) 触媒を用いる無水条件）でボロン酸と反応させることにより製造することができる。あるいは、化合物 X I はまた、Stille, Negishi または酸化銅カップリング反応条件下で、それぞれスズ試薬、亜鉛試薬または銅試薬と反応させて、化合物 I a を得ることができる。生成物は、標準的な後処理法にしたがって、例えば、有機溶媒を用いて生成物を抽出し、カラムクロマトグラフィーにより精製することにより単離することができる。

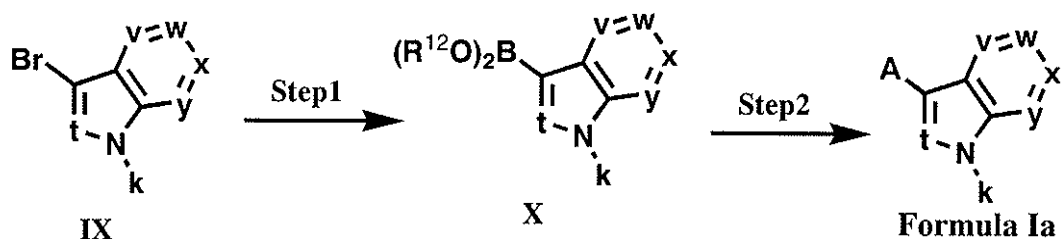
20

【0 4 4 8】

実施例 5：式 I a の化合物の別法による合成

スキーム－5

【化 3 6】



30

工程 1－式 X の合成

式 X の化合物は、化合物 I X から、Gilman ら (J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 3077) に記載されるようにして、ボロン酸のトリブチルエステルと反応させることにより製造することができる。生成物は、標準的な後処理法にしたがって、例えば、有機溶媒を用いて生成物を抽出し、カラムクロマトグラフィーにより精製することにより単離することができる。

40

【0 4 4 9】

工程 2－式 I a の合成

式 I a の化合物は、化合物 X を Suzuki 反応条件下で式 A－Br または A－I の化合物と反応させ、標準的な後処理法にしたがって、例えば、有機溶媒を用いて生成物を抽出し、カラムクロマトグラフィーにより精製することにより単離することにより製造する

50

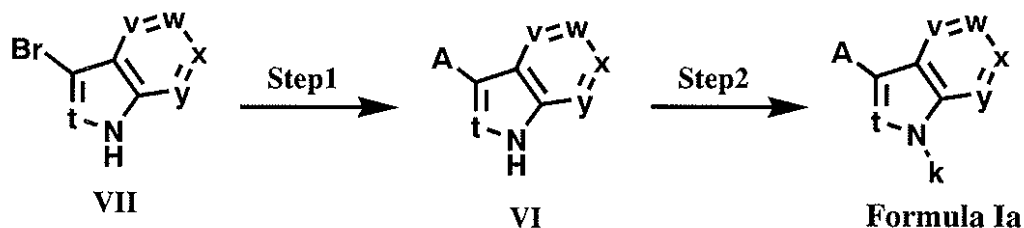
ことができる。

【0450】

実施例6：式Iaの化合物の別法による合成

スキーム6

【化37】



10

工程1－式VIの合成

式VIの化合物は、化合物VIIから、Suzuki反応条件（水性塩基およびPd（0）触媒またはジオキサン中のKFおよびPd（0）触媒を用いる無水条件）でボロン酸と反応させることにより製造することができる。あるいは、化合物VIIはまた、Stille, Negishiまたは酸化銅カップリング反応条件下で、それぞれスズ試薬、亜鉛試薬または銅試薬と反応させて、化合物VIを得ることができる。生成物は、標準的な後処理法にしたがって、例えば、有機溶媒を用いて生成物を抽出し、カラムクロマトグラフィーにより精製することにより単離することができる。

20

【0451】

工程2－式Iaの合成

式Iaの化合物は、化合物VIを、塩基性条件下で、求核試薬、例えば、酸塩化物、塩化スルホニル、イソシアネート、イソチオシアネート、アルキルハロゲン化物、ベンジルハロゲン化物と反応させることにより製造することができる。生成物は、標準的な後処理法にしたがって、例えば、有機溶媒を用いて生成物を抽出し、カラムクロマトグラフィーにより精製することにより単離することができる。

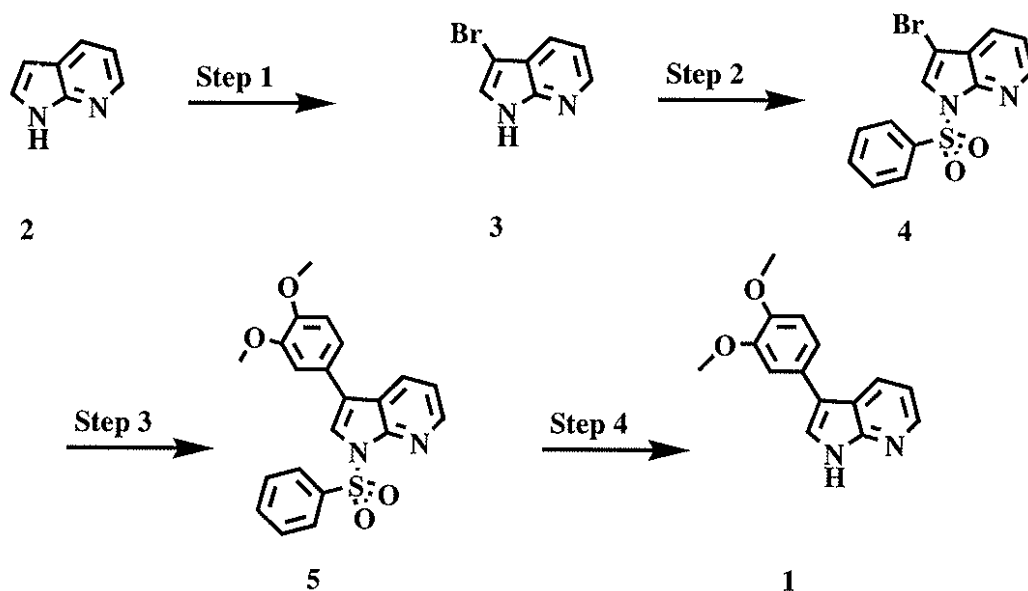
30

【0452】

実施例7：中間体3－（3，4－ジメトキシフェニル）－1H－ピロロ[2，3－b]ピリジン1の合成

スキーム7

【化 3 8】



10

20

30

40

50

工程 1 - 3-ブromo-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 3 の製造

7-アザインドール (2, 3.57 g, 30.2 mmol) を窒素雰囲気下でテトラヒドロフラン (240 mL) に溶解した。テトラヒドロフラン中の N-ブロモスクシンイミド (5.38 g, 30.2 mmol) を -40°C で窒素雰囲気下に加えた。反応混合物を数時間攪拌し、この間に室温までゆっくり暖まり、反応は TLC で追跡した。水中 (1 M) チオ硫酸ナトリウム五水和物 (7.50 g, 30.2 mmol) で反応をクエンチした。2 層を分離し、水性層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾固させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (25-40% 酢酸エチル, ヘキサン中) で精製して、所望の生成物を白色固体 3 (4.20 g, 21.3 mmol) として得た。MS (ESI) $[M+H]^+ = 198.5$

【0453】

工程 2 - 1-ベンゼンスルホニル-3-ブromo-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 4 の製造

3-ブromo-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (3, 280 mg, 1.4 mmol) をアセトン (15 mL) に溶解し、炭酸カリウム (220 mg, 1.6 mmol) を加え、次に塩化ベンゼンスルホニル (0.2 mL, 1.6 mmol) を加えた。反応混合物を一晩加熱還流し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた固体をフラッシュクロマトグラフィー (5%-20% 酢酸エチル:ヘキサン) で精製して、所望の生成物 4 (300 mg, 47%) を得た。MS (ESI) $[M+H]^+ = 455.0$

【0454】

工程 3 - 1-ベンゼンスルホニル-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 5 の製造

1-ベンゼンスルホニル-3-ブromo-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (4, 1.00 g, 2.96 mmol) をテトラヒドロフラン (16 mL) に溶解し、3,4-ジメトキシフェニル硼酸 (1.35 g, 7.41 mmol), テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (200 mg, 0.1 mmol), および 1 M 炭酸カリウム (8 mL) を加えた。反応混合物を CEM ディスカバー電子レンジで 120°C で 10 分間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチルと水との間に分配した。有機部分を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濾液をシリカに吸着させた。混合物をフラッシュクロマトグラフィー (30% 酢酸エチル:ヘキサン) で精製して、所望の生成物 5

(909 mg, 78%)を得た。MS (ESI) $[M+H]^+ = 394.9$.

【0455】

工程4-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン1の製造

1-ベンゼンスルホニル-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(5,290 mg, 0.74 mmol)をエタノール(4 mL)に溶解し、水酸化カリウムペレット(330 mg, 5.9 mmol)を加えた。反応液をCEMディスクカバー電子レンジ装置で120℃で10分間加熱した。反応混合物を濃縮乾固し、残渣を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウムとの間に分配した。有機部分を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濾液を濃縮して、所望の生成物1を得、これをさらに精製することなく用いた(191 mg)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 255.1$.

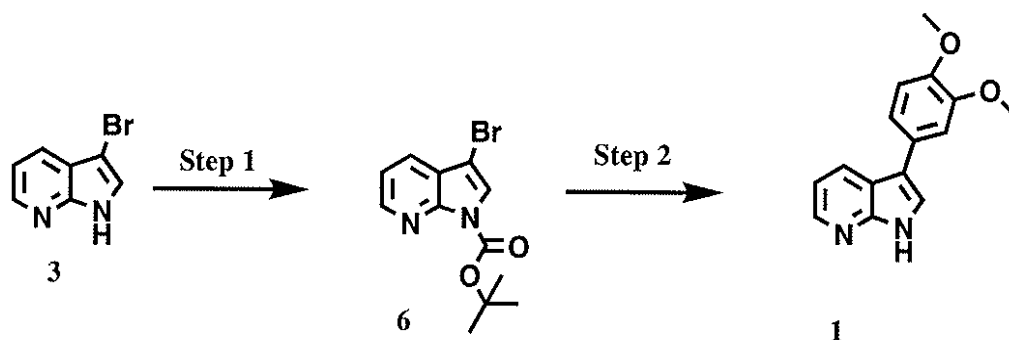
10

【0456】

実施例8：鍵となる中間体3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン1の合成の別法

スキーム-8

【化39】



20

工程1-3-ブロモ-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル6の製造

丸底フラスコに、窒素雰囲気下で3-ブロモ-7-アザインドール(3, 2.6 g, 13.0 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(50 mL)および水素化ナトリウム(ミネラルオイル中60%分散物)(550 mg, 14.0 mmol)を入れた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、次にジ-tert-ブチルニ炭酸(4.0 g, 18.0 mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水に注加し、酢酸エチル中に抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(30%酢酸エチル, ヘキサン中)で精製して、所望の生成物6を固体(3.0 g, 10.1 mmol)として得た。

30

【0457】

工程2-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン1の製造

丸底フラスコに、3-ブロモ-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(6, 2.8 g, 9.4 mmol)およびテトラヒドロフラン(100 mL), テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(500 mg, 0.50 mmol), 3,4-ジメトキシフェニルボロン酸(2.1 g, 11 mmol)および1MK₂CO₃溶液(50 mL)を反応混合物を65℃で一晩攪拌した。反応混合物を水に注加し、酢酸エチル中に抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサンおよび酢酸エチルの勾配系)で精製して、標題化合物1(500 mg, 2 mmol, 20%)および3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,4-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(2.1 g, 5.9 mmol, 63%)を得た。後者の化合物は, TFA

40

50

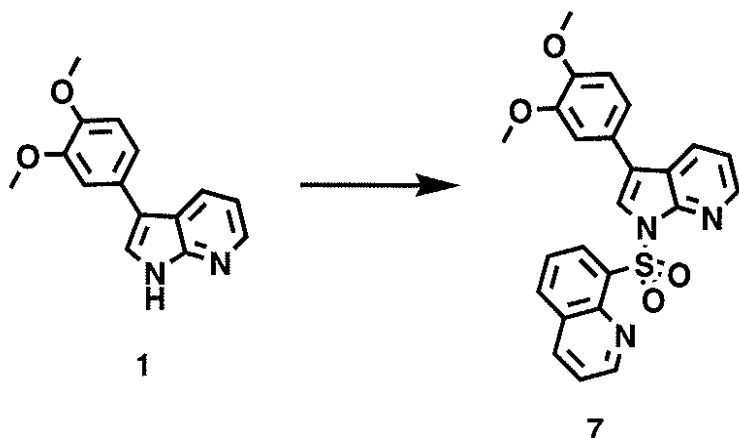
またはHCl等の酸試薬で処理することにより、所望の化合物1に容易に変換することができる。

【0458】

実施例9：8-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-スルホニル]-キノリン7の合成

スキーム-9

【化40】



10

20

8-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-スルホニル]-キノリン7の製造

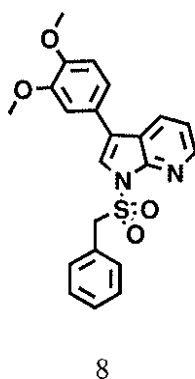
3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン, 1, (50 mg, 0.20 mmol)を塩化メチレン(4 mL)に溶解した。水性水酸化カリウム(50% wt/vol, 300 μ L)およびテトラブチルアンモニウム硫酸水素(2 mg, 0.007 mmol)を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌した。反応液に塩化8-キノリン-スルホニル(48 mg, 0.21 mmol)を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をブラインおよび酢酸エチルで洗浄した。有機部分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を濃縮し、調製用TLC(75%酢酸エチル：ヘキサン)で精製した。生成物を酢酸エチルでシリカから溶出し、濾過した。濾液を濃縮して、7(14 mg, 16%)を得た。MS(E SI) $[M+H]^+$ = 445.9.

30

【0459】

実施例10：3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-フェニルメタン-スルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン8の合成

【化41】



40

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-フェニルメタン-スルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン8は、実施例9に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化8-キノリン-スルホニルの代わりに塩化フェニルメタン-スルホニルを用いて製造

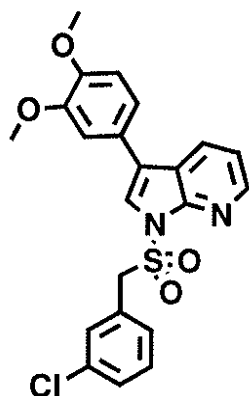
50

した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 409.0$.

【0460】

実施例 11: 1-(3-クロロフェニルメタンスルホニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 9 の合成

【化 4 2】



9

10

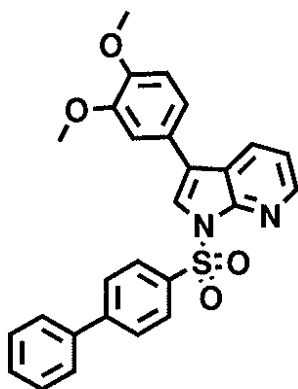
1-(3-クロロフェニルメタンスルホニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 9 は、実施例 9 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化 8-キノリン-スルホニルの代わりに塩化(3-クロロフェニル)-メタンスルホニルを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 443.3$.

20

【0461】

実施例 12: 1-(ビフェニル-4-スルホニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 10 の合成

【化 4 3】



10

30

1-(ビフェニル-4-スルホニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 10 は、実施例 9 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化 8-キノリン-スルホニルの代わりに塩化ビフェニル-4-スルホニルを用いて製造した。粗生成物を調製 TLC (50% 酢酸エチル:ヘキサン) で精製した。化合物を酢酸エチルでシリカから溶出し、濃縮して油状物を得た。油状物を最少量のメタノールで洗浄し、白色沈殿物を濾過により回収して、10 を得た。MS (ESI) $[M+H]^+ = 471.0$.

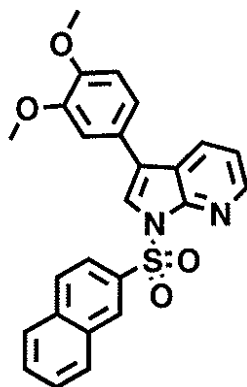
40

【0462】

実施例 13: 3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(ナフタレン-2-スルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 11 の合成

50

【化 4 4】



11

10

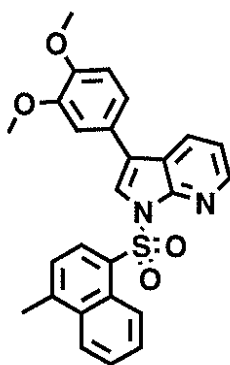
20

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(ナフタレン-2-スルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 11 は、実施例 9 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化 8-キノリンスルホニルの代わりに塩化 2-ナフタレンスルホニルを用いて製造した。粗生成物を調製用 T L C (50% 酢酸エチル：ヘキサン) で精製した。化合物を酢酸エチルでシリカから溶出し、濃縮して、油状物を得た。油状物を最少量のメタノールで洗浄し、白色沈殿物を濾過により回収して、11 を得た。MS (ESI) $[M+H]^+ = 445.0$.

【0463】

実施例 14：3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(4-メチルナフタレン-1-スルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 12 の合成

【化 4 5】



12

30

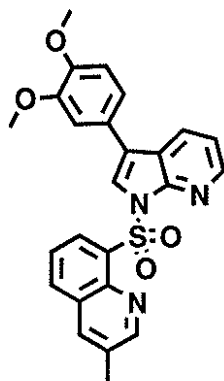
40

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(4-メチルナフタレン-1-スルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 12 は、実施例 9 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化 8-キノリンスルホニルの代わりに塩化 4-メチルナフタレン-1-スルホニルを用いて製造した。粗油状物を酢酸エチルで洗浄すると固体が生じ、これをアセトニトリル：水およびメタノール：塩化メチレンで洗浄して、12 を得た。MS (ESI) $[M+H]^+ = 458.9$.

【0464】

実施例 15：8-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-スルホニル]-3-メチルキノリン 13 の合成

【化 4 6】



13

10

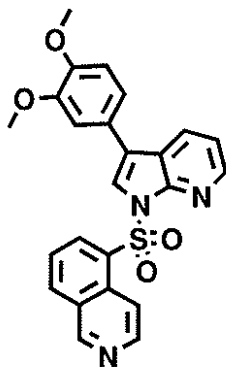
8-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-スルホニル]-3-メチルキノリン13は、実施例9に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化8-キノリンスルホニルの代わりに塩化3-メチルキノリン-8-スルホニルを用いて製造した。粗油状物を酢酸エチルで洗浄すると固体が生じ、これをアセトニトリル、メタノールおよび塩化メチレンで洗浄して、13を得た。MS (ESI) $[M+H]^+ = 460.0$.

20

【0465】

実施例16：5-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-スルホニル]-イソキノリン14の合成

【化 4 7】



14

30

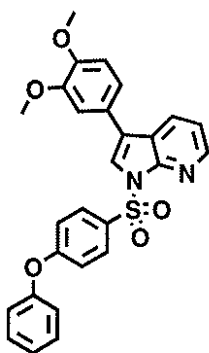
5-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-スルホニル]-イソキノリン14は、実施例9に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化8-キノリンスルホニルの代わりに塩化イソキノリン-5-スルホニルを用いて製造した。粗混合物を調製用TLCで、75%酢酸エチル：ヘキサンおよび50%酢酸エチル：ヘキサンで2回続けて操作して、14を得た。MS (ESI) $[M+H]^+ = 446.0$.

40

【0466】

実施例17：3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン15の合成

【化 4 8】



15

10

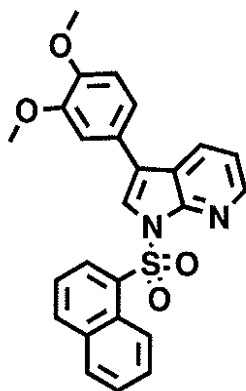
3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン15は、実施例9に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化8-キノリンスルホニルの代わりに塩化4-フェノキシベンゼンスルホニルを用いて製造した。粗混合物をアセトニトリルから再結晶して、15を得た。MS (ESI) $[M+H]^+ = 487.1$.

【0467】

20

実施例18：3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(ナフタレン-1-スルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン16の合成

【化 4 9】



16

30

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(ナフタレン-1-スルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン16は、実施例9に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化8-キノリンスルホニルの代わりに塩化1-ナフタレンスルホニルを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 445.5$.

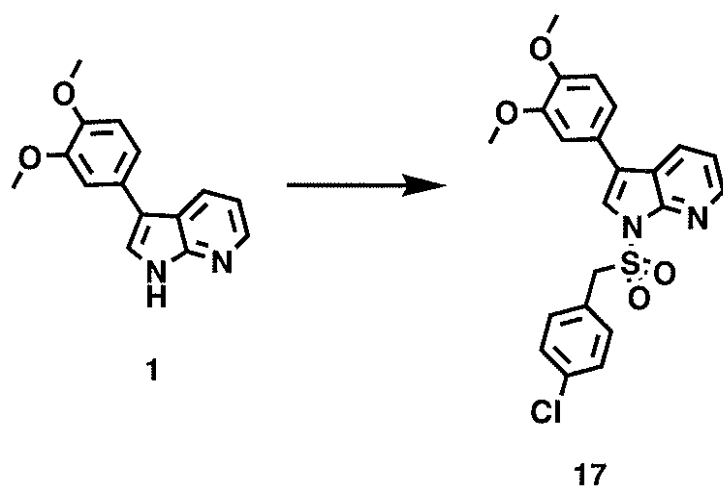
40

【0468】

実施例19：1-(4-クロロフェニルメタンスルホニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン17の合成

スキーム-10

【化 5 0】



10

1 - (4-クロロフェニルメタンスルホニル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン 17 の製造

3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン 1 (40 mg, 0.16 mmol) をテトラヒドロフラン (3.5 mL) に溶解した。水素化ナトリウム (ミネラルオイル中 60% 分散物, 10 mg, 0.24 mmol) を加えた。反応液を 15 分間攪拌した。反応混合物に塩化(4-クロロフェニル)メタンスルホニル (40 mg, 0.18 mmol) を加えた。混合物を一晩攪拌し、濃縮し、ブラインと酢酸エチルとの間に分配した。有機部分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。生成物を逆相 HPLC で、40 - 100% アセトニトリル : 0.1% 水性ギ酸を用いて精製した。適当な画分を凍結乾燥して、17 をギ酸塩 (7.5 mg, 11%) として得た。MS (ESI) $[M+H]^+ = 443.0$ 。

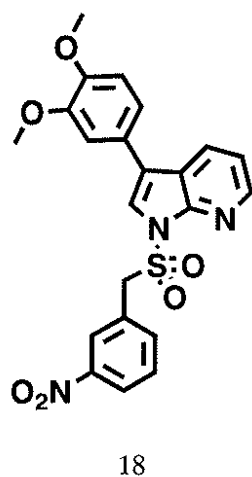
20

【0469】

実施例 20 : 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1 - (3-ニトロフェニルメタンスルホニル) - 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン 18 の合成

30

【化 5 1】



40

3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1 - (3-ニトロフェニルメタンスルホニル) - 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン 18 は、実施例 19 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化(4-クロロフェニル)メタンスルホニルの代わりに塩化(3-ニトロフェニル)メタンスルホニルを用いて製造した。粗生成物を調製用 TLC

50

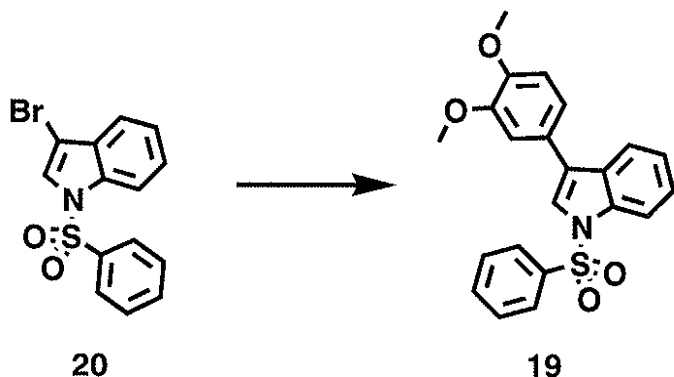
(50%酢酸エチル：ヘキサン)で精製した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 454.0$.

【0470】

実施例21：1-ベンゼンスルホニル-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-インドール19の合成

スキーム-11

【化52】



10

1-ベンゼンスルホニル-3-ブロモインドール20 (350 mg, 1.0 mmol) をテトラヒドロフラン (6 mL) に溶解した。溶液に3,4-ジメトキシフェニルボロン酸 (379 mg, 2.1 mmol), テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (60 mg, 0.05 mmol) および1 M炭酸カリウム (3 mL) を加えた。反応混合物をCEMディスカバー電子レンジ装置で120℃で10分間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウムとの間に分配した。有機部分を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液をシリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (5%–50%酢酸エチル：ヘキサン) で精製して、所望の生成物19 (359 mg, 88%) を得た。

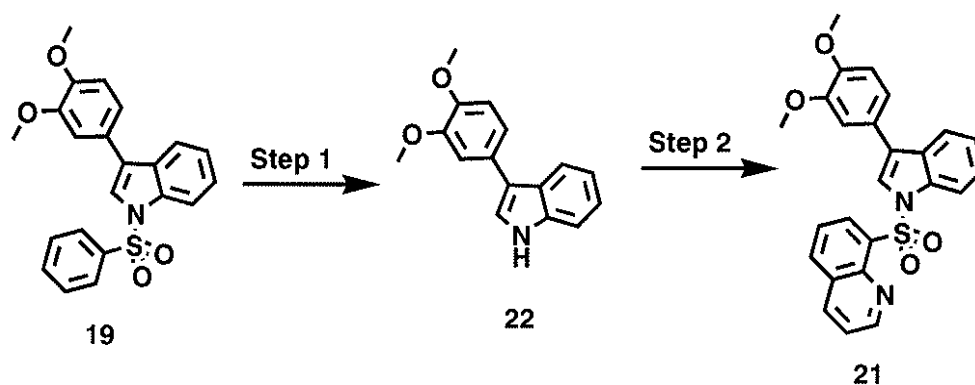
20

【0471】

実施例22：8-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-インドール-1-スルホニル]-キノリン21の合成

スキーム-12

【化53】



40

工程1-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-インドール22の製造

1-ベンゼンスルホニル-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-インドール (350 mg, 0.89 mmol) 19をエタノール (3 mL) に溶解し、水酸化カリウムペレット (385 mg, 6.9 mmol) を加えた。反応混合物をCEMディスカバー電子レンジ装置で120℃で10分間加熱した。反応混合物を濃縮乾固し、残渣を酢酸エチルと

50

飽和炭酸水素ナトリウムとの間に分配した。有機部分を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濾液を濃縮して、所望の生成物 22 を得、これをさらに精製することなく用いた (208 mg, 92%)。

【0472】

工程 2-8-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-インドール-1-スルホニル]-キノリン 21 の製造

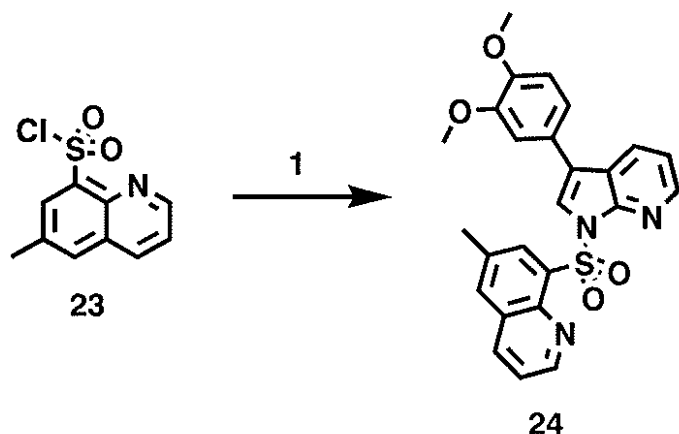
3-(3,4-ジメトキシフェニル)-インドール 22 (70 mg, 0.28 mmol) を塩化メチレン (5.0 mL) に溶解した。臭化テトラ-N-ブチルアンモニウム (3 mg, 0.01 mmol) および水性水酸化カリウム (50% wt/vol, 500 μ L) を加えた。反応混合物を 5 分間攪拌した。塩化 8-キノリン-スルホニル (89.5 mg, 0.39 mmol) を加え、反応混合物を 2 時間攪拌した。生成物を 2 N 水酸化リチウムおよび塩化メチレンで抽出した。有機部分を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 0%-50%) で精製した。適当な画分を合わせ、濃縮して、21 (76.1 mg, 90%) を得た。MS (ESI) $[M+H]^+ = 445.0$ 。

【0473】

実施例 23: 8-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-スルホニル]-3-メチルキノリン 24 の合成

スキーム-13

【化54】



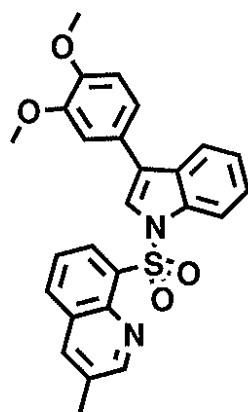
8-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-スルホニル]-3-メチルキノリン 24 の製造

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン, 1 (40 mg, 0.1 mmol) を塩化メチレン (4 mL) に溶解した。水性水酸化カリウム (50% wt/vol, 300 μ L) および硫酸水素テトラブチルアンモニウム (20 mg, 0.007 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 10 分間攪拌した。反応液に塩化 6-メチルキノリン-8-スルホニル (68 mg, 0.28 mmol, (Lubnets, V. I.; Stadnitskaya, N. E.; Novikov, V. P.; Russ. J. Org. Chem.; 36; 2000; 851-853) に記載のようにして製造) を加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をブラインおよび酢酸エチルで洗浄した。有機部分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を濃縮し、得られた固体をアセトニトリルで洗浄して、24 (43 mg, 60%) を得た。MS (ESI) $[M+H]^+ = 460.1$ 。

【0474】

実施例 24: 8-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-インドール-1-スルホニル]-3-メチルキノリン 25 の合成

【化 5 5】



25

10

8-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-インドール-1-スルホニル]-3-メチルキノリン25は、実施例22に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化8-キノリン-スルホニルの代わりに塩化6-メチルキノリン-8-スルホニルを用いて製造した。粗生成物を濃縮した後、アセトニトリルを油状物に加え、静置した。得られた沈殿物を濾過し、アセトニトリルでさらに洗浄し、真空下で乾燥して、所望の生成物25を得た。MS (ESI) $[M+H]^+ = 459.1$.

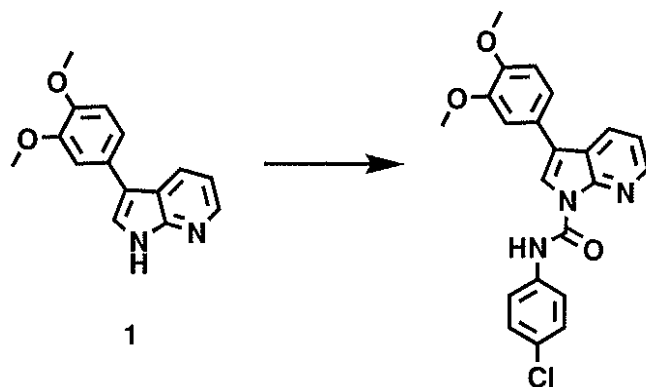
20

【0475】

実施例25：3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸(4-クロロフェニル)-アミド26の合成

スキーム-14

【化 5 6】



1

26

30

40

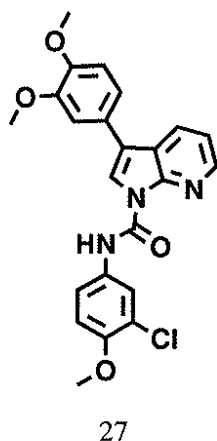
3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸(4-クロロフェニル)-アミド26の製造

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン1 (40 mg, 0.16 mmol) をベンゼンに溶解し、テトラヒドロフラン(4 mL)に溶解した4-クロロフェニルイソシアネート(36 mg, 0.24 mmol)を加えた。4-ジメチルアミノピリジン(20 mg, polymer bound)を加えた。反応液をCEMディスクカバー電子レンジで200℃で10分間加熱した。混合物を濾過し、濃縮した。得られた固体を最少量のメタノールで洗浄し、濾過し、次にジクロロメタンで洗浄して、26(26 mg, 40%)を得た。MS (ESI) $[M+H]^+ = 408.4$.

50

【0476】

実施例26：3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-アミド27の合成
【化57】



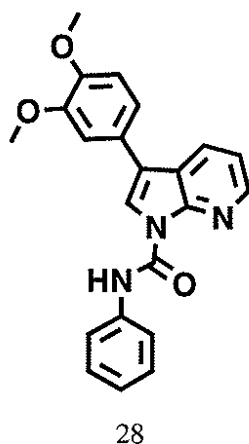
10

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-アミド27は、実施例25に記載されるものと同じプロトコルを用いて、4-クロロフェニルイソシアネートの代わりに3-クロロ-4-メトキシフェニルイソシアネートを用いて製造した。MS(E SI) $[M+H]^+ = 438.4$.

20

【0477】

実施例27：3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸フェニルアミド28の合成
【化58】



30

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸フェニルアミド28は、実施例25に記載されるものと同じプロトコルを用いて、4-クロロフェニルイソシアネートの代わりにフェニルイソシアネートを用いて製造した。最初に120℃で15分間加熱した後、追加のフェニルイソシアネート(500 μL)を加え、反応液を再び電子レンジで180℃で30分間加熱した。濃縮された固体を最少量のアセトニトリルで洗浄し、逆相HPLC(0.1%ギ酸：アセトニトリル)で精製して、所望の生成物28を得た。MS(E SI) $[M+H]^+ = 374.3$.

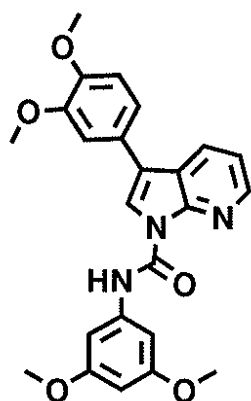
40

【0478】

実施例28：3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-

50

1-カルボン酸（3, 5-ジメトキシフェニル）-アミド 29 の合成
【化 59】



29

10

3-（3, 4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-1-カルボン酸（3, 5-ジメトキシフェニル）-アミド 29 は、実施例 25 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、4-クロロフェニルイソシアネートの代わりに 3, 5-ジメトキシフェニルイソシアネートを用い、電子レンジで 200℃ で 20 分間加熱して製造した。

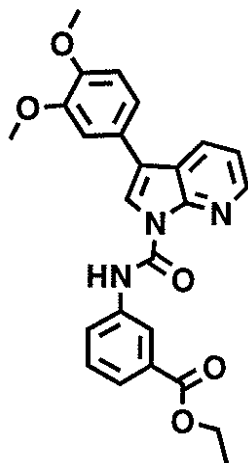
20

MS (ESI) $[M+H]^+ = 434.2$.

【0479】

実施例 29：3-〔3-（3, 4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-1-カルボニル〕-アミノ安息香酸エチルエステル 30 の合成

【化 60】



30

30

40

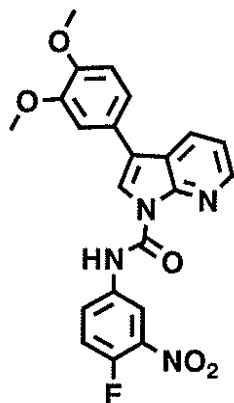
3-〔3-（3, 4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-1-カルボニル〕-アミノ安息香酸エチルエステル 30 は、実施例 25 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、4-クロロフェニルイソシアネートの代わりに 3-イソシアナト安息香酸エチルエステルを用い、電子レンジで 200℃ で 20 分間加熱して製造した。最少量のメタノールおよび塩化メチレンで洗浄した後、反応混合物をメタノール：塩化メチレン（95：5）に溶解し、静置した。得られた沈殿物を濾過により単離し、真空下で乾燥して、30を得た。MS (ESI) $[M+H]^+ = 446.5$.

【0480】

実施例 30：3-（3, 4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-

50

1-カルボン酸（4-フルオロ-3-ニトロフェニル）-アミド 31 の合成
【化 6 1】



31

10

20

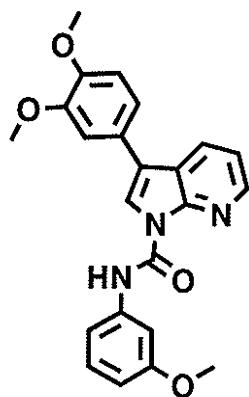
3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-カルボン酸（4-フルオロ-3-ニトロフェニル）-アミド 31 は，実施例 25 に記載されるものと同じプロトコルを用いて，4-クロロフェニルイソシアネートの代わりに 1-フルオロ-4-イソシアナト-2-ニトロベンゼンを用い，室温で 2 時間反応することにより製造した。得られた沈殿物をメタノールおよびジクロロメタンで洗浄し，真空下で乾燥して，31 を得た。MS（ESI） $[M+H]^+ = 437.5$ 。

【0481】

実施例 31：3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-カルボン酸（3-メトキシフェニル）-アミド 32 の合成

【化 6 2】

30



32

40

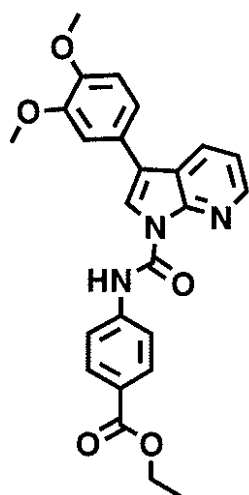
3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-カルボン酸（3-メトキシフェニル）-アミド 32 は，実施例 25 に記載されるものと同じプロトコルを用いて，4-クロロフェニルイソシアネートの代わりに 3-メトキシフェニルイソシアネートを用いて製造した。濾過し，濃縮した後，反応混合物をアセトニトリルおよび最少の水に再溶解し，静置した。得られた沈殿物を濾過により回収し，真空下で乾燥して，32 を得た。MS（ESI） $[M+H]^+ = 404.4$ 。

50

【0482】

実施例 32：4-〔3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-カルボニル〕-アミノ-安息香酸エチルエステル 33 の合成

【化 6 3】



33

10

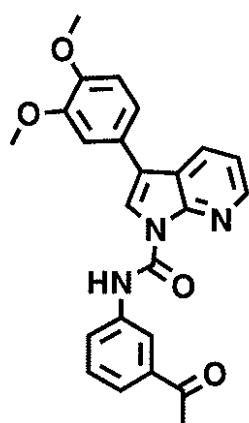
20

4-〔3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-カルボニル〕-アミノ-安息香酸エチルエステル 33 は，実施例 25 に記載されるものと同じプロトコルを用いて，4-クロロフェニルイソシアネートの代わりに 4-イソシアナト-安息香酸エチルエステルを用いて製造した。

【0483】

実施例 33：3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-カルボン酸（3-アセチルフェニル）-アミド 34 の合成

【化 6 4】



34

30

40

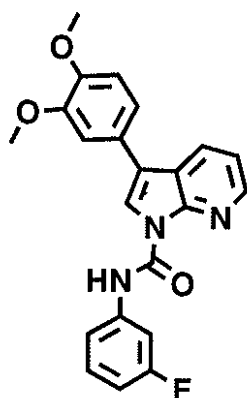
3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-カルボン酸（3-アセチルフェニル）-アミド 34 は，実施例 25 に記載されるものと同じプロトコルを用いて，4-クロロフェニルイソシアネートの代わりに 3-アセチルフェニルイソシアネートを用いて製造した。MS（ESI） $[M+H]^+ = 416.3$ 。

【0484】

実施例 34：3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-カルボン酸（3-フルオロフェニル）-アミド 35 の合成

50

【化 6 5】



35

10

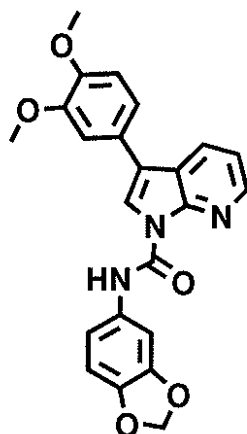
20

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸(3-フルオロフェニル)-アミド 35 は、実施例 25 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、4-クロロフェニルイソシアネートの代わりに 3-フルオロイソシアナト-ベンゼンを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 392.0$.

【0485】

実施例 35: 3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルアミド 36 の合成

【化 6 6】



36

30

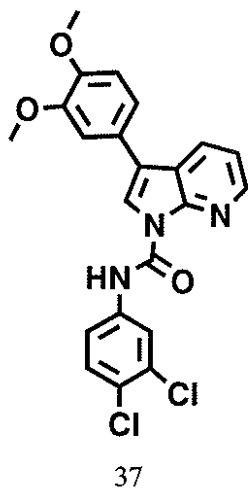
40

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルアミド 36 は、実施例 25 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、4-クロロフェニルイソシアネートの代わりに 5-イソシアナト-ベンゾ[1,3]ジオキソールを用いて製造した。最初の電子レンジ加熱の後、反応液を電子レンジで 210℃で 10 分間再加熱した。粗生成物をメタノール：塩化メチレンから再結晶して、36 を得た。MS (ESI) $[M+H]^+ = 418.5$.

【0486】

実施例 36: 3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸(3,4-ジクロロフェニル)-アミド 37 の合成

【化 6 7】



10

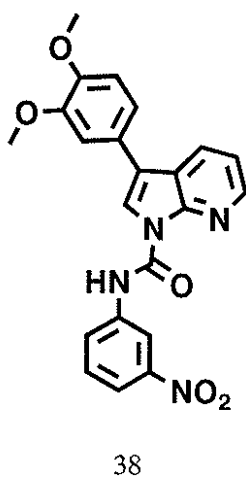
20

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸(3,4-ジクロロフェニル)-アミド 37 は、実施例 25 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、4-クロロフェニルイソシアネートの代わりに 1,2-ジクロロ-4-イソシアナトベンゼンを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 443.5$.

【0487】

実施例 37: 3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸(3-ニトロフェニル)-アミド 38 の合成

【化 6 8】



30

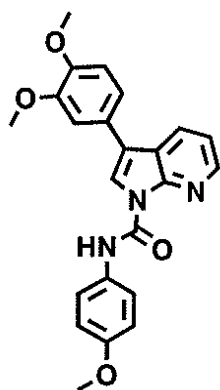
40

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸(3-ニトロフェニル)-アミド 38 は、実施例 25 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、4-クロロフェニルイソシアネートの代わりに 1-イソシアナト-3-ニトロベンゼンを用いて製造した。最初の電子レンジ加熱の後、反応液を CEM ディスカバー電子レンジ中で、さらに 1 当量の 1-イソシアナト-3-ニトロベンゼンとともに 200℃ で 6 分間再加熱した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 419.2$.

【0488】

実施例 38: 3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸(4-メトキシフェニル)-アミド 39 の合成

【化 6 9】



39

10

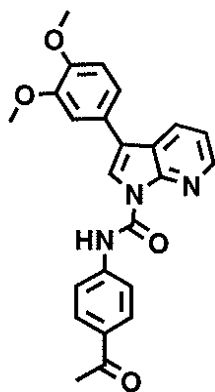
3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸(4-メトキシフェニル)-アミド 39 は、実施例 25 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、4-クロロフェニルイソシアネートの代わりに 4-メトキシフェニルイソシアネートを用いて製造した。最初の電子レンジ加熱の後、反応液を電子レンジで 190℃ で 5 分間再加熱した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 404.2$.

20

【0489】

実施例 39: 3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸(4-アセチルフェニル)-アミド 40 の合成

【化 7 0】



40

30

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸(4-アセチルフェニル)-アミド 40 は、25 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、4-クロロフェニルイソシアネートの代わりに 4-アセチルフェニルイソシアネートを用いて製造した。最初の電子レンジ加熱の後、反応液を電子レンジで 220℃ で 20 分間再加熱した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 416.2$.

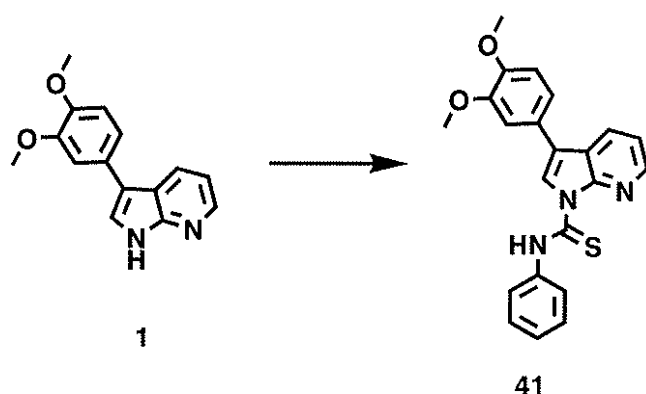
40

【0490】

実施例 40: 3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボチオ酸フェニルアミド 41 の合成

スキーム-15

【化 7 1】



10

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボチ
オ酸フェニルアミド 41 の製造

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 1 (50 mg, 0.20 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解した。水素化ナトリウム (10 mg, 0.24 mmol, ミネラルオイル中 60% 分散物) を加えた。反応混合物を室温で 15 分間攪拌した。1-イソチオシアナトベンゼン (35 μ L, 0.29 mmol) を加え、反応混合物を室温で 40 分間攪拌した。生成物を濃縮し、残渣をブラインと酢酸エチルとの間に分配した。有機部分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、固体を得た。固体を最少のメタノールで洗浄し、真空下で乾燥して、41 (38 mg, 49%) を得た。MS (ESI) $[M+H]^+ = 390.2$.

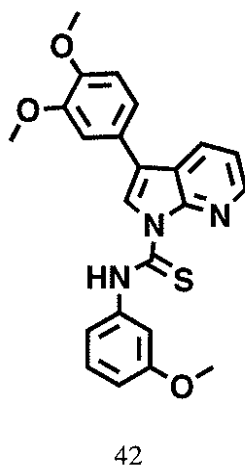
20

【0491】

実施例 41: 3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボチオ酸 (3-メトキシフェニル)-アミド 42

【化 7 2】

30



40

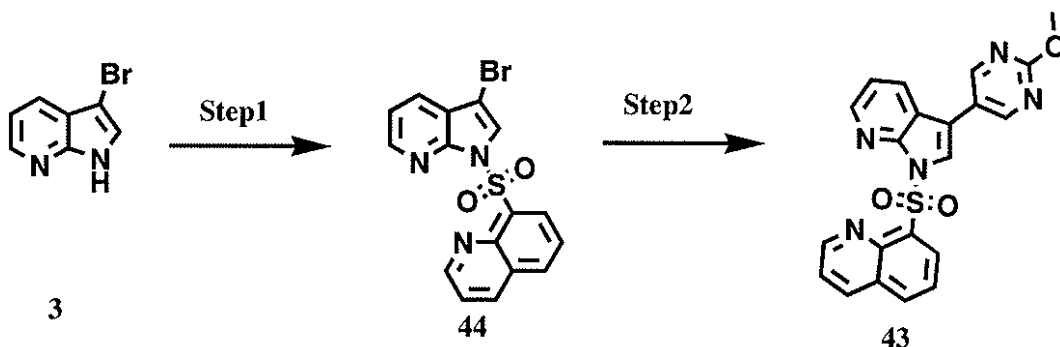
3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボチオ酸 (3-メトキシフェニル)-アミド 42 は、実施例 40 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、40, 1-イソチオシアナトベンゼンの代わりに 1-クロロ-4-イソチオシアナトベンゼンを用いて製造した。

【0492】

実施例 42: 8-[3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-ピロロ[2,3-b]

50

〕ピリジン-1-スルホニル〕-キノリン43の合成
スキーム-16
【化73】



10

工程1-8-(3-ブロモ-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-スルホニル)-キノリン44の製造

丸底フラスコに、3-ブロモ-7-アザインドール(3, 1.18g, 5.99mmol)および臭化テトラ-N-ブチルアンモニウム(193mg, 0.600mmol)および5.0M水酸化ナトリウム(15.4mL)を入れた。ジクロロメタン(5.9mL)中の塩化8-キノリン-スルホニル(1.64g, 7.19mmol)を室温で滴加した。数時間後、すべての出発物質は消失した。30mLのジクロロメタンを加えた後、2層を分離した。水性層をジクロロメタンで洗浄した。合わせた有機層を1M炭酸水素ナトリウム、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー(55-80%酢酸エチル、ヘキサン中)で精製して、所望の生成物を淡黄色固体(44, 1.72g, 4.43mmol)として得た。MS(E SI) [M+H]⁺ = 389.4.

20

【0493】

工程2-8-[3-(2-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-スルホニル]-キノリン43の製造

電子レンジ反応チューブ中で、8-(3-ブロモ-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-スルホニル)-キノリン(44, 68mg, 0.18mmol), 2-メトキシ-ピリミジン-4-ボロン酸(67.4mg, 0.438mmol), およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(10mg, 0.0088mmol)を、1.0Mの炭酸カリウム(0.52mL)およびテトラヒドロフラン(0.84mL)中で混合した。得られた混合物をCEMディスカバー電子レンジユニット中で120℃で10分間加熱した。酢酸エチルおよび水を加え、2層を分離した。水性層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。生成物を減圧下で濃縮し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(80-90%酢酸エチル、ヘキサン中)で精製して、所望の生成物を白色固体(43, 0.005g, 0.01mmol)として得た。MS(E SI) [M+H]⁺ = 417.8.

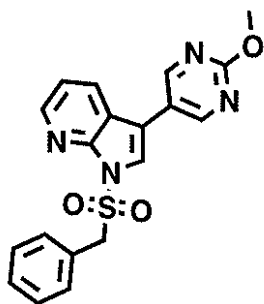
30

40

【0494】

実施例43: 3-(2-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-1-フェニルメタンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン45の合成

【化 7 4】



45

10

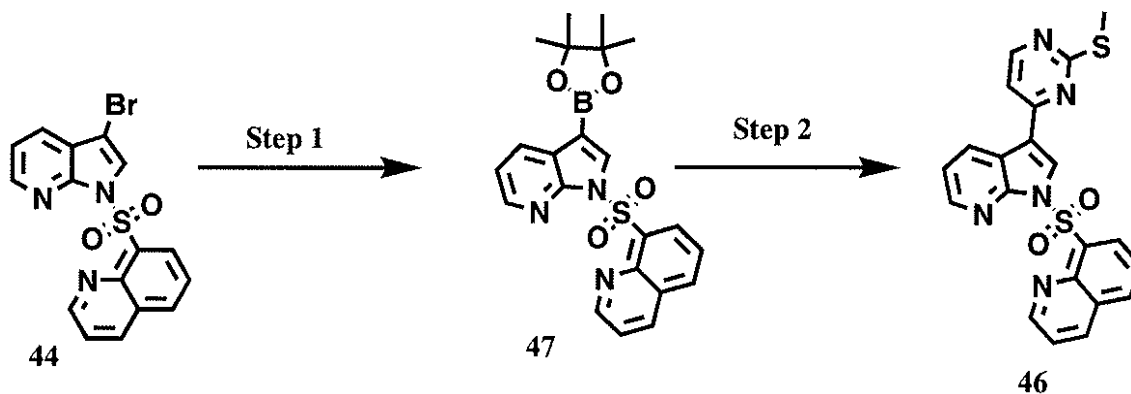
3- (2-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -1-フェニルメタンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン45は、実施例42に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化8-キノリン-スルホニルの代わりに塩化フェニルメタンスルホニルを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 381.2$.

【0495】

実施例44: 8- [3- (2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル) -ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-スルホニル] -キノリン46の合成
スキーム-17

20

【化 7 5】



30

工程1-8- [3- (4,4,5,5-テトラメチル- [1,3,2] ジオキサボロラン-2-イル) -ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-スルホニル] -キノリン47の製造
丸底フラスコに、8- (3-ブロモ-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-スルホニル) -キノリン (44, 335 mg, 0.863 mmol), ジボロンピナコールエステル (263 mg, 1.04 mmol), および塩化ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (18 mg, 0.026 mmol) を入れた。窒素雰囲気下で、N,N-ジメチルホルムアミド (4.0 mL) を加えた。フラスコを真空と窒素源との間に交互に接続することにより混合物をよく脱気した。得られた混合物を100℃で一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却した後、これを水に注加し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。生成物を減圧下で濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (55% 酢酸エチル, ヘキサン中) で精製して、所望の生成物を白色固体 (47, 70 mg, 0.16 mmol) として得た。MS (ESI) $[M+H]^+ = 435.8$.

40

【0496】

50

工程 2-8-[3-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-スルホニル]-キノリン46の製造

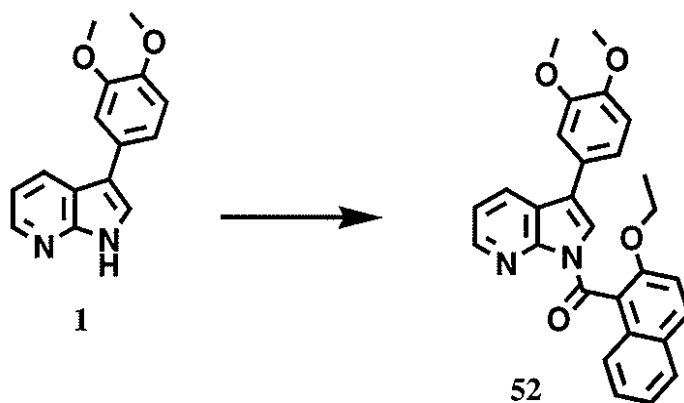
電子レンジ反応チューブ中で、8-[3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-スルホニル]-キノリン(47, 70 mg, 0.16 mmol), 4-ヨード-2-メチルスルファニル-ピリミジン(101 mg, 0.402 mmol), およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(9.3 mg, 0.008 mmol)を、水(0.48 mL)およびテトラヒドロフラン(0.77 mL)中の1.0 M炭酸カリウム中で混合した。得られた混合物をCEMディスカバー電子レンジユニット中で120℃で10分間加熱した。酢酸エチルおよび水を加え、2層を分離した。水性層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮して、粗精製物を得、これをカラムクロマトグラフィー(50%酢酸エチル, ヘキサン中)で精製して、所望の生成物を淡黄色固体(46, 10 mg, 0.023 mmol)として得た。MS(ESI) [M+H]⁺ = 434.0.

【0497】

実施例45: [3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル]-(2-エトキシナフタレン-1-イル)-メタノン52の合成

スキーム-18

【化76】



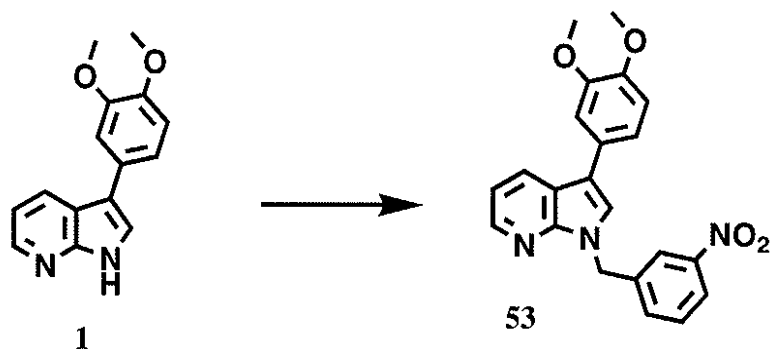
3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン1(638 mg, 2.51 mmol)をDMF(30 mL)に溶解し、水素化ナトリウム(60%分散物, ミネラルオイル中, 100 mg, 2.50 mmol)を反応混合物に少しずつ加えた。30分間攪拌した後、塩化2-エトキシ-1-ナフトイル(646 mg, 2.76 mmol)を加え、反応液を4時間攪拌した。反応混合物を200 mLの氷水に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重炭酸溶液, 次に飽和硫酸水素カリウムで、次にブラインで洗浄した。得られた溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(30%酢酸エチル:ヘキサン)で精製して、800 mg(70%)の標題化合物を白色固体として得た。MS(ESI) [M+H]⁺ = 453.06.

【0498】

実施例46: 3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-(3-ニトロベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン53の合成

スキーム-19

【化 77】



10

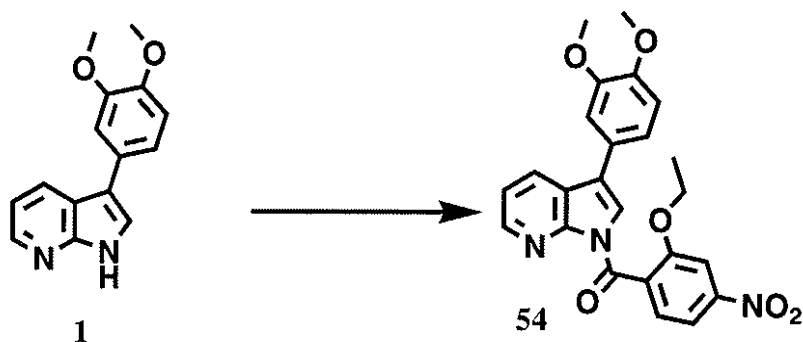
3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン1 (35 mg, 0.14 mmol) を15 mLのDMFに溶解し、水素化ナトリウム(60%分散物, ミネラルオイル中, 10 mg, 0.25 mmol)を反応混合物に少しずつ加えた。30分間攪拌した後、塩化m-ニトロベンジル(30 mg, 0.14 mmol)を反応混合物に加え、2時間攪拌した。反応混合物を50 mLの水に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム、次に飽和重炭酸カリウム、次にブラインで洗浄した。得られた溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(30%酢酸エチル, ヘキサン中)で精製して、42 mg (71%)の標題化合物を白色固体として得た。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 390.1.

20

【0499】

実施例47: [3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-(2-エトキシ-4-ニトロフェニル)-メタノン54の合成
スキーム-20

【化 78】



30

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン1 (250 mg, 0.98 mmol) を50 mLのCH₂Cl₂に溶解した。N,N-ジエチルイソプロピルアミン(205 μL, 1.2 mmol), 2-エトキシ-4-ニトロ安息香酸(228 mg, 1.1 mmol)およびプロモトリス(ピロロジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(550 mg, 1.1 mmol)を、攪拌した反応混合物に加えた。混合物を周囲温度で4時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウムおよび飽和重硫酸カリウム溶液で順番に洗浄した。得られた溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(30%酢酸エチル, ヘキサン中)で精製して、340 mg (77%)の標題化合物を黄色固体として得た。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 448.2.

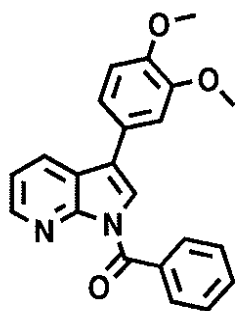
40

【0500】

実施例48: [3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン

50

ー１－イル] フェニルメタノン－アミド 55 の合成
【化 79】



55

10

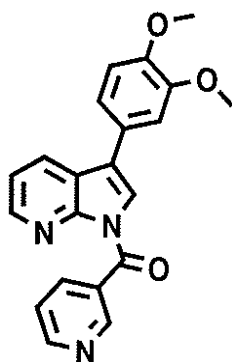
[3-(3,4-ジメトキシフェニル)ーピロロ[2,3-b]ピリジンー１－イル] フェニルメタノン－アミド 55 は、実施例 45 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化 2-エトキシ-1-ナフタレンカルボニルの代わりに塩化ベンゾイルを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 359.2$.

【0501】

20

実施例 49: [3-(3,4-ジメトキシフェニル)ーピロロ[2,3-b]ピリジンー１－イル]ー(3-ピリジル)ーメタノン－アミド 56 の合成

【化 80】



56

30

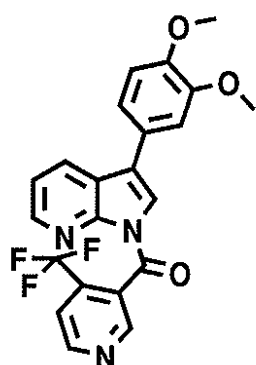
[3-(3,4-ジメトキシフェニル)ーピロロ[2,3-b]ピリジンー１－イル]ー(3-ピリジル)ーメタノン－アミド 56 は、実施例 45 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化 2-エトキシ-1-ナフタレンカルボニルの代わりに塩化ピリジン-3-カルボニルを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 360.0$.

40

【0502】

実施例 50: [3-(3,4-ジメトキシフェニル)ーピロロ[2,3-b]ピリジンー１－イル]ー(4-トリフルオロメチルピリジンー３－イル)ーメタノン－アミド 57 の合成

【化 8 1】



57

10

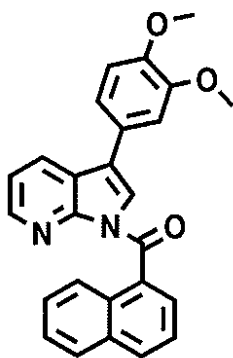
〔3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-イル〕-（4-トリフルオロメチルピリジン-3-イル）-メタノン-アミド57は，実施例45に記載されるものと同じプロトコルを用いて塩化2-エトキシ-1-ナフタレンカルボニルの代わりに塩化4-トリフルオロメチルピリジン-3-カルボニルを用いて製造した。MS（ESI）〔M+H⁺〕⁺=428.0.

20

【0503】

実施例51：〔3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-イル〕-（1-ナフチル）-メタノン-アミド58の合成

【化 8 2】



58

30

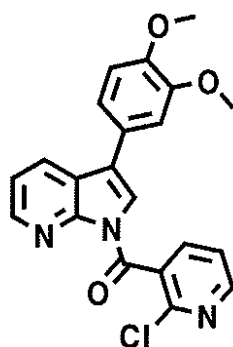
〔3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-イル〕-（1-ナフチル）-メタノン-アミド58は，実施例45に記載されるものと同じプロトコルを用いて，塩化2-エトキシ-1-ナフタレンカルボニルの代わりに塩化ナフチレン-1-カルボニルを用いて製造した。MS（ESI）〔M+H⁺〕⁺=409.1.

40

【0504】

実施例52：〔3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-イル〕-（2-クロロピリジン-3-イル）-メタノン-アミド59の合成

【化 8 3】



59

10

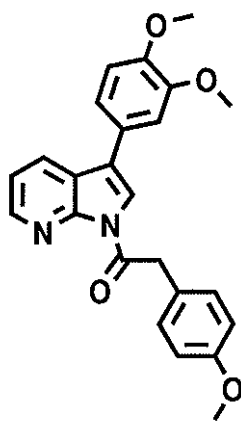
〔3- (3, 4-ジメトキシフェニル) -ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-1-イル〕- (2-クロロピリジン-3-イル) -メタノン-アミド 59 は、実施例 45 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化 2-エトキシ-1-ナフタレンカルボニルの代わりに塩化 2-クロロピリジン-3-カルボニルを用いて製造した。MS (ESI) $[M + H]^+ = 393.9$.

20

【0505】

実施例 53: 1-〔3- (3, 4-ジメトキシフェニル) -ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-1-イル〕-2- (4-メトキシフェニル) -エタノン-アミド 60 の合成

【化 8 4】



60

30

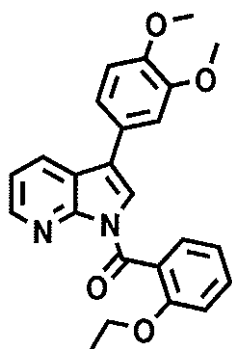
1-〔3- (3, 4-ジメトキシフェニル) -ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-1-イル〕-2- (4-メトキシフェニル) -エタノン-アミド 60 は、実施例 45 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化 2-エトキシ-1-ナフタレンカルボニルの代わりに塩化 (4-メトキシフェニル) -アセチルを用いて製造した。MS (ESI) $[M + H]^+ = 403.0$.

40

【0506】

実施例 54: 〔3- (3, 4-ジメトキシフェニル) -ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-1-イル〕- (2-エトキシフェニル) -メタノン-アミド 61 の合成

【化 8 5】



61

10

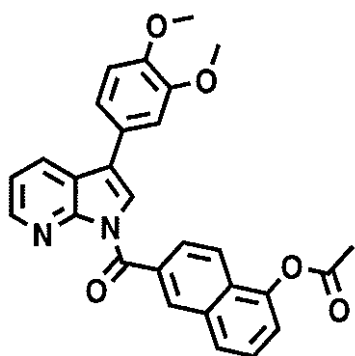
〔3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-イル〕-（2-エトキシフェニル）-メタノン-アミド 61 は，実施例 45 に記載されるものと同じプロトコルを用いて，塩化 2-エトキシ-1-ナフタレンカルボニルの代わりに塩化 2-エトキシベンゾイルを用いて製造した。MS（ESI）〔M+H⁺〕⁺ = 403 . 5 .

20

【0507】

実施例 55：酢酸 6-〔3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-カルボニル〕-ナフタレン-1-イルエステル-アミド 62 の合成

【化 8 6】



62

30

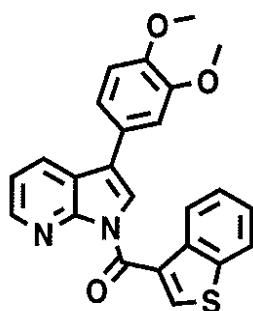
40

酢酸 6-〔3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-カルボニル〕-ナフタレン-1-イルエステル-アミド 62 は，実施例 47 に記載されるものと同じプロトコルを用いて，2-エトキシ-4-ニトロ安息香酸の代わりに 5-アセトキシナフタレン-2-カルボン酸を用いて製造した。MS（ESI）〔M+H⁺〕⁺ = 467 . 5 .

【0508】

実施例 56：ベンゾ〔b〕チオフェン-3-イル-〔3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-イル〕-メタノン 63 の合成

【化 8 7】



63

10

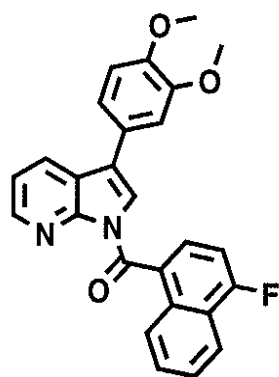
ベンゾ [b] チオフェン-3-イル- [3- (3, 4-ジメトキシフェニル)-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-イル]-メタノン 63 は, 実施例 45 に記載されるものと同じプロトコルを用いて, 塩化 2-エトキシ-1-ナフタレンカルボニルの代わりに塩化ベンゾ [b] チオフェン-3-カルボニルを用いて製造した。

【0509】

実施例 57: [3- (3, 4-ジメトキシフェニル)-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-イル]- (4-フルオロナフタレン-1-イル)-メタノン 64 の合成

【化 8 8】

20



64

30

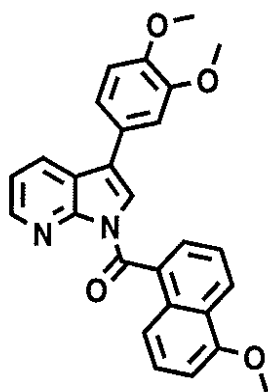
[3- (3, 4-ジメトキシフェニル)-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-イル]- (4-フルオロナフタレン-1-イル)-メタノン 64 は, 実施例 47 に記載されるものと同じプロトコルを用いて, 2-エトキシ-4-ニトロ安息香酸の代わりに 4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸を用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 427.5.

【0510】

実施例 58: [3- (3, 4-ジメトキシフェニル)-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-イル]- (5-メトキシナフタレン-1-イル)-メタノン 65 の合成

40

【化 8 9】



65

10

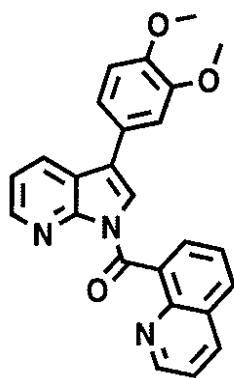
〔3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-イル〕-（5-メトキシナフタレン-1-イル）-メタノン 65 は，実施例 47 に記載されるものと同じプロトコルを用いて，2-エトキシ-4-ニトロ安息香酸の代わりに 5-メトキシナフタレン-2-カルボン酸を用いて製造した。

【0511】

実施例 59：〔3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-イル〕-イソキノリン-8-イル-メタノン 66 の合成

20

【化 9 0】



66

30

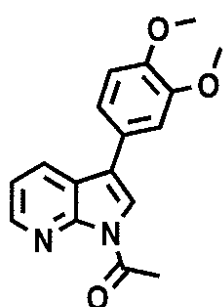
〔3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-イル〕-イソキノリン-8-イル-メタノン 66 は，実施例 47 に記載されるものと同じプロトコルを用いて，2-エトキシ-4-ニトロ安息香酸の代わりにキノリン-8-カルボン酸を用いて製造した。MS（ESI）〔M+H⁺〕⁺ = 410.5.

40

【0512】

実施例 60：1-〔3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-イル〕-エタノン 67 の合成

【化 9 1】



67

10

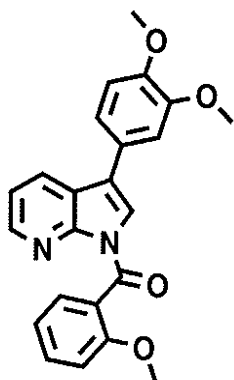
1-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-エタノン 67 は、実施例 45 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化 2-エトキシ-1-ナフタレンカルボニルの代わりに塩化アセチルを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 279.2$.

【0513】

実施例 61: 1-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]-(2-methoxyphenyl)-methanone 68 の合成

20

【化 9 2】



68

30

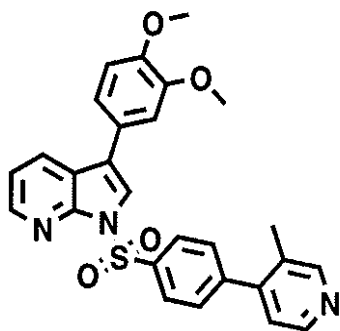
1-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-pyrrolo[2,3-b]ピリジン-1-イル]-(2-メトキシフェニル)-メタノン 68 は、実施例 45 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化 2-エトキシ-1-ナフタレンカルボニルの代わりに塩化 2-メトキシベンゾイルを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 389.15$.

【0514】

実施例 62: 3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-[4-(3-メチルピリジン-4-イル)-ベンゼンスルホニル]-1H-pyrrolo[2,3-b]ピリジン 69 の合成

40

【化 9 3】



69

10

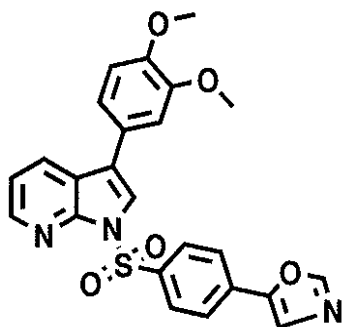
3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-[4-(3-メチルピリジン-4-イル)-ベンゼンスルホニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン69は、実施例9に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化8-キノリンスルホニルの代わりに塩化4-(3-メチルピリジン-4-イル)-ベンゼンスルホニルを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 487.0$.

【0515】

実施例63: 3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(4-オキサゾール-5-イル-ベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン70の合成

20

【化 9 4】



70

30

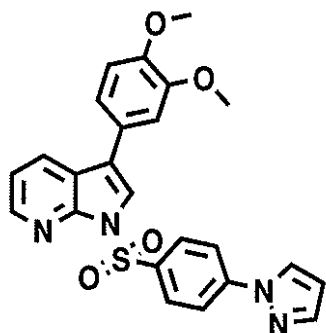
3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(4-オキサゾール-5-イル-ベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン70は、実施例9に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化8-キノリンスルホニルの代わりに塩化4-オキサゾール-5-イル-ベンゼンスルホニルを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 462.0$.

【0516】

実施例64: 3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(4-ピラゾール-1-イル-ベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン71の合成

40

【化 9 5】



71

10

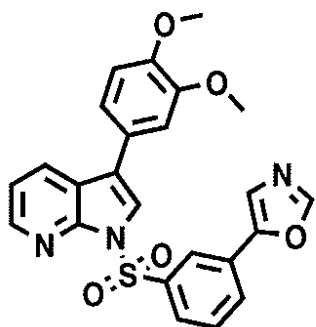
3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - (4 - ピラゾール - 1 - イル - ベンゼンスルホニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン 7 1 は, 実施例 9 に記載されるものと同じプロトコルを用いて, 塩化 8 - キノリン - スルホニルの代わりに塩化 4 - ピラゾール - 1 - イル - ベンゼンスルホニルを用いて製造した。MS (ESI) $[M + H]^+ = 461.0$.

【0517】

実施例 6 5: 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - (3 - オキサゾール - 5 - イル - ベンゼンスルホニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン 7 2 の合成

20

【化 9 6】



72

30

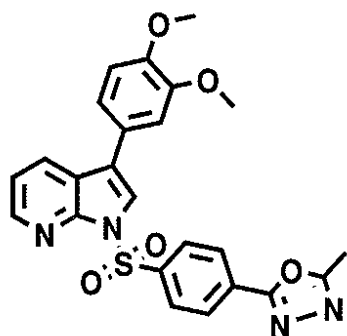
3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - (3 - オキサゾール - 5 - イル - ベンゼンスルホニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン 7 2 は, 実施例 9 に記載されるものと同じプロトコルを用いて, 塩化 8 - キノリン - スルホニルの代わりに塩化 3 - オキサゾール - 5 - イル - ベンゼンスルホニルを用いて製造した。MS (ESI) $[M + H]^+ = 462.0$.

【0518】

実施例 6 6: 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - [4 - (5 - メチル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゼンスルホニル] - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン 7 3 の合成

40

【化 97】



73

10

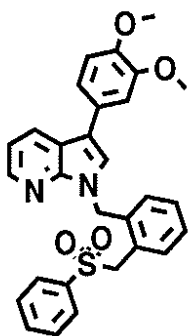
3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-[4-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-ベンゼンスルホニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン73は、実施例9に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化8-キノリン-スルホニルの代わりに塩化3-オキサゾール-5-イル-ベンゼンスルホニルを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 477.0$.

【0519】

実施例67: 1-(2-ベンゼンスルホニルメチル-ベンジル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン74の合成

20

【化 98】



74

30

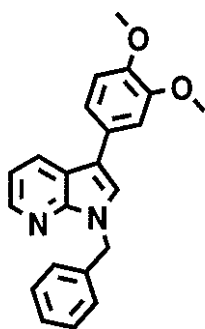
1-(2-ベンゼンスルホニルメチル-ベンジル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン74は、実施例46に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化m-ニトロ-ベンジルの代わりに1-ベンゼンスルホニルメチル-2-クロロメチル-ベンゼンを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 499.1$.

【0520】

実施例68: 1-ベンジル-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン75の合成

40

【化 9 9】



75

10

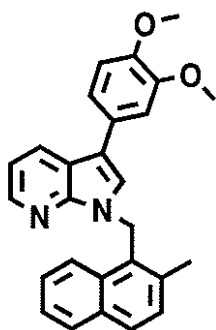
1-ベンジル-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン75は、実施例46に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化m-ニトロベンジルの代わりに塩化ベンジルを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 345.1.

【0521】

実施例69：3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(2-メチルナフタレン-1-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン76の合成

20

【化100】



76

30

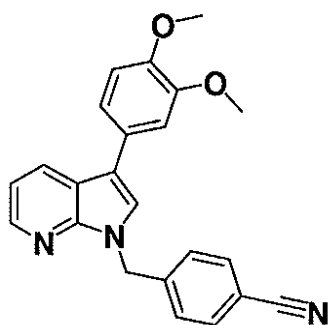
3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(2-メチルナフタレン-1-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン76は、実施例46に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化m-ニトロベンジルの代わりに1-クロロメチル-2-メチルナフタレンを用いて製造した。

【0522】

実施例70：4-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イルメチル]-ベンゾニトリル77の合成

40

【化 1 0 1】



77

10

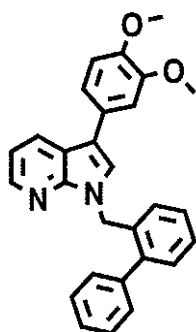
4-[[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イルメチル]-ベンゾニトリル 77 は、実施例 46 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化 m-ニトロベンジルの代わりに 4-クロロメチルベンゾニトリルを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 370.2$.

【0523】

実施例 71: 1-ビフェニル-2-イルメチル-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 78 の合成

20

【化 1 0 2】



78

30

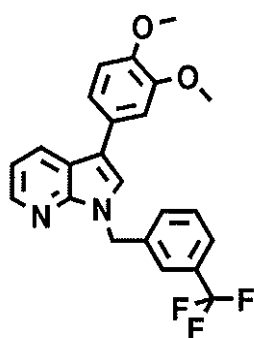
1-ビフェニル-2-イルメチル-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 78 は、実施例 46 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化 m-ニトロベンジルの代わりに塩化 2-フェニルベンジルを用いて製造した。

【0524】

実施例 72: 3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(3-トリフルオロメチルベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 79 の合成

40

【化 1 0 3】



79

10

3 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - (3 - トリフルオロメチルベンジル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン 7 9 は , 実施例 4 6 に記載されるものと同じプロトコルを用いて , 塩化 m - ニトロベンジルの代わりに塩化 m - トリフルオロメチルベンジルを用いて製造した。MS (ESI) [M+H]⁺ = 413.0.

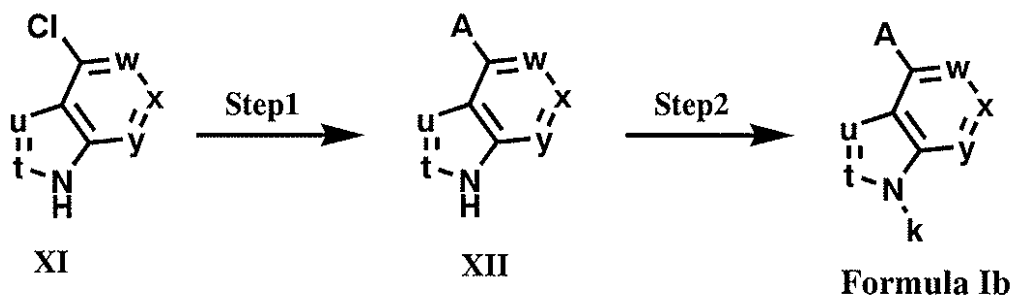
【0525】

20

実施例 7 3 : 式 I b の化合物の合成

スキーム - 2 1

【化 1 0 4】



30

工程 1 - 式 X I I の合成

化合物 X I は , 7 - アザインドールから , 公表されている方法 (Schneeller, S. W. ; Luo, J i a n n - K u a n . J . O r g . C h e m . 1 9 8 0 , 4 5 , 4 0 4 5 - 4 0 4 8) にしたがって製造することができ , 式 X I I の化合物は , 化合物 X I から , スズキ反応条件 (水性塩基および Pd (0) 触媒 , またはジオキサン中の KF および Pd (0) 触媒の無水条件) 下でボロン酸と反応させることにより製造することができる。あるいは , 化合物 X I はまた , S t i l l e , N e g i s h i または酸化銅カップリング反応条件下で , それぞれスズ試薬 , 亜鉛試薬または銅試薬と反応させて , 化合物 X I I を得ることができる。生成物は , 標準的な後処理法にしたがって , 例えば , 有機溶媒を用いて生成物を抽出し , カラムクロマトグラフィーにより精製することにより単離することができる。

40

【0526】

工程 2 - 式 I b の合成

式 I b の化合物は , 化合物 X I I を , 塩基性条件下で , 例えば , 酸塩化物 , 塩化スルホンル , イソシアネート , イソチオシアネート , アルキルハロゲン化物 , ベンジルハロゲン化物等の求核試薬と反応させることにより製造することができる。生成物は , 標準的な後処理法にしたがって , 例えば , 有機溶媒を用いて生成物を抽出し , カラムクロマトグラフ

50

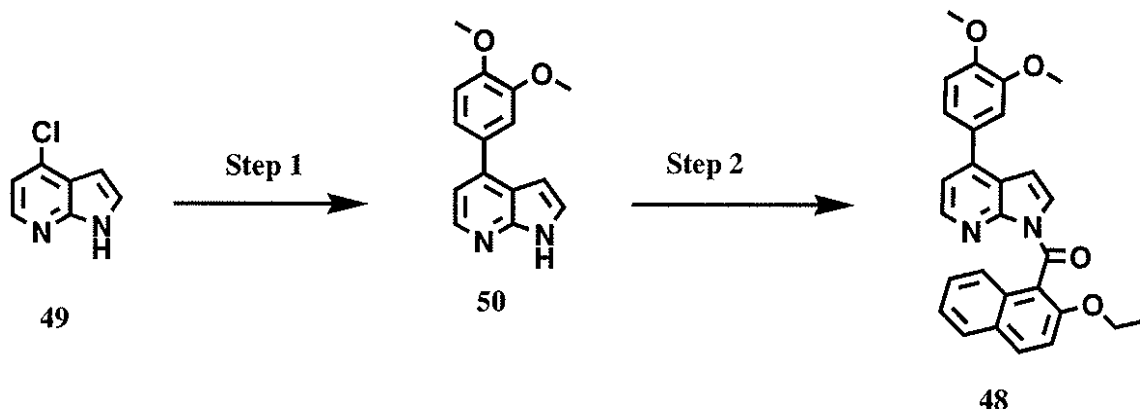
ィーにより精製することにより単離することができる。

【0527】

実施例74：[4-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-(2-エトキシナフタレン-1-イル)-メタノン48の合成

スキーム-22

【化105】



10

20

工程1-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン50の製造

電子レンジ反応チューブ中で、4-クロロ-7-アザインドール(49, 1.362 g, 8.926 mmol)(7-アザインドールから公表されている方法(Schneeller, S. W.; Luo, Jiann-Kuan. J. Org. Chem. 1980, 45, 4045-4048)にしたがって製造), 3,4-ジメトキシフェニル硼酸(4.06 g, 22.3 mmol), およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(52 mg, 0.45 mmol)を, 水(27 mL)中1.0 M炭酸カリウムおよびテトラヒドロフラン(43 mL)中で混合した。得られた混合物をCEMディスクカバー電子レンジユニットで150℃で20分間加熱した。酢酸エチルおよび水を加え, 2層を分離した。水性層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮して, 粗生成物を得, これをカラムクロマトグラフィー(40-70%酢酸エチル, ヘキサン中)で精製して, 所望の生成物を淡黄色固体(50, 974 mg, 3.83 mmol)として得た。MS(ESI) [M+H]⁺ = 255.2.

30

【0528】

工程2-[4-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-(2-エトキシナフタレン-1-イル)-メタノン48の製造

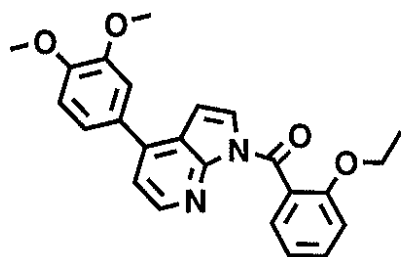
水素化ナトリウム(60%分散物 in ミネラルオイル, 39.9 mg, 0.997 mmol)をヘキサンで洗浄し, 窒素雰囲気下に置き, 1 mLのテトラヒドロフランを加えた。テトラヒドロフラン(6.2 mL)中の4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(50, 195 mg, 0.767 mmol)を加え, 得られた混合物を室温で10分間攪拌した。テトラヒドロフラン中の塩化2-エトキシナフトイル(202 mg, 0.844 mmol)を加えた。2時間後, 反応を水でクエンチし, 2層を分離した。水性層を酢酸エチルで抽出下。合わせた有機層をブラインで洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮して, 粗生成物を得, これをカラムクロマトグラフィー(35-60%酢酸エチル, ヘキサン中)で精製して, 所望の生成物を淡黄色固体(48, 262 mg, 0.579 mmol)として得た。MS(ESI) [M+H]⁺ = 453.2.

40

【0529】

50

実施例 75: [4-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-(2-エトキシフェニル)-メタノン 51 の合成
【化 106】



51

10

[4-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-(2-エトキシフェニル)-メタノン 51 は、実施例 74 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化 2-エトキシナフトイオールの代わりに塩化 2-エトキシベンゾイルを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 403.3$.

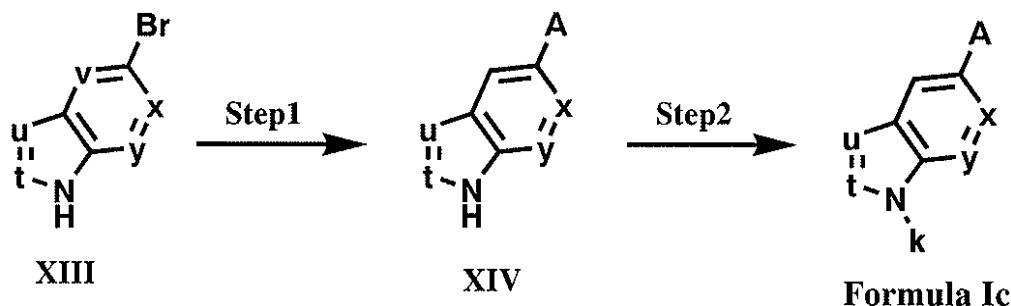
【0530】

実施例 76: 式 Ic の化合物の合成

20

スキーム-23

【化 107】



30

工程 1-式 XIV の合成

化合物 XII は、7-アザインドールから、公表されている方法 (Marie-Claude, Viaud, Heterocycles, 1999, 50, 1065-1080) にしたがって製造することができ、式 XIV の化合物は、化合物 XII から、スズキ反応条件下 (水性塩基および Pd(0) 触媒またはジオキサン中の KF および Pd(0) 触媒を用いる無水条件) でボロン酸と反応させることにより製造することができる。あるいは、化合物 XII はまた、Stille, Negishi または銅酸化物カップリング反応条件下で、それぞれスズ試薬、亜鉛試薬または銅試薬と反応させて化合物 XIV を得ることができる。生成物は、標準的な後処理法にしたがって、例えば、有機溶媒を用いて生成物を抽出し、カラムクロマトグラフィーにより精製することにより単離することができる。

40

【0531】

工程 2-式 Ic の合成

式 Ic の化合物は、化合物 XIV を、塩基性条件下で、例えば、酸塩化物、塩化スルホン、イソシアネート、イソチオシアネート、アルキルハロゲン化物、ベンジルハロゲン化物等の求核試薬と反応させることにより製造することができる。生成物は、標準的な後処理法にしたがって、例えば、有機溶媒を用いて生成物を抽出し、カラムクロマトグラフ

50

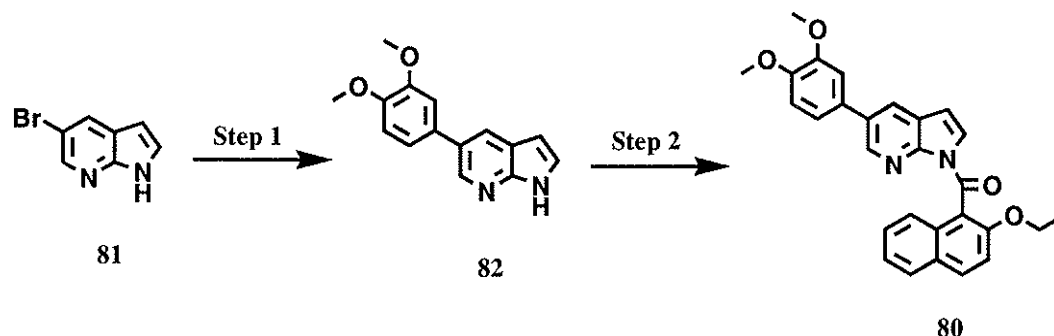
ィーにより精製することにより単離することができる。

【0532】

実施例 77：[5-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-(2-エトキシナフタレン-1-イル)-メタノン 80 の合成

スキーム-24

【化108】



10

工程 1-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 82 の製造

電子レンジ安全チューブ中で、5-ブロモ-7-アザインドール (81, 392 mg, 1.99 mmol) (7-アザインドールから公表されている方法 (Marie-Claude, Viaud, Heterocycles, 1999, 50, 1065-1080) にしたがって製造), 3,4-ジメトキシフェニルボロン酸 (905 mg, 4.97 mmol), およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (11 mg, 0.099 mmol) を, 1.0 M の炭酸カリウム (6.0 mL) およびテトラヒドロフラン (9.5 mL, 0.12 mol) 中で混合した。得られた混合物を CEM ディスカバー電子レンジユニット中で 120 °C で 10 分間加熱した。酢酸エチルおよび水を加え, 2 層を分離した。水性層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮して, 粗生成物を得, これをカラムクロマトグラフィー (40-70 % 酢酸エチル:ヘキサン) で精製して, 所望の生成物を淡黄色固体 (82, 207 mg, 41 %) として得た。MS (ESI) $[M+H]^+ = 255.2$

20

30

【0533】

工程 2-[5-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-(2-エトキシナフタレン-1-イル)-メタノン 80 の製造

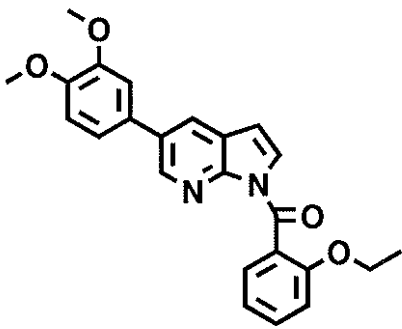
水素化ナトリウム (ミネラルオイル中 60 % 分散物, 10.1 mg, 0.252 mmol) をヘキサンで洗浄し, 窒素雰囲気下に置き, 1 mL のテトラヒドロフランを加えた。テトラヒドロフラン (1.6 mL) 中の 5-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (82, 49.3 mg, 0.194 mmol) を加え, 得られた混合物を室温で 30 分間攪拌した。THF 中の塩化 2-エトキシナフトイオル (51.1 mg, 0.213 mmol) を加えた。2 時間後, 反応を水でクエンチし, 2 層を分離した。水性層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮して, 粗生成物を得, これをカラムクロマトグラフィー (40-55 % 酢酸エチル, ヘキサン中) で精製して, 所望の生成物を液体として得た (80, 61 mg, 70 %)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 453.2$

40

【0534】

実施例 78：[5-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-(2-エトキシフェニル)-メタノン 83 の合成

【化 1 0 9】



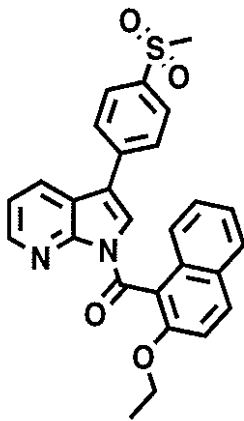
83

〔5-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-イル〕-（2-エトキシフェニル）-メタノン 83 は，実施例 77 に記載されるものと同じプロトコルを用いて，塩化 2-エトキシナフトイオルの代わりに塩化 2-エトキシベンゾイルを用いて製造した。MS（ESI） $[M+H]^+ = 403.2$ 。

【0535】

実施例 79：（2-エトキシナフタレン-1-イル）-〔3-（4-メタンスルホニルフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-イル〕-メタノン 84 の合成

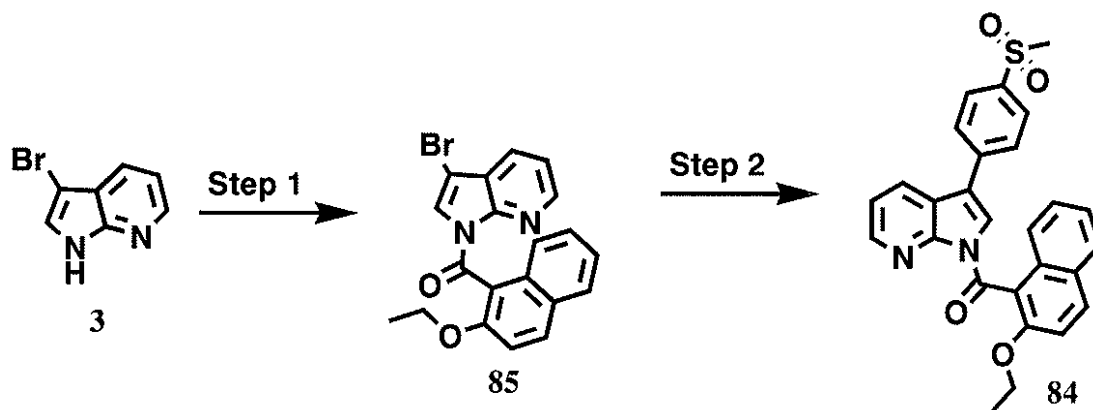
【化 1 1 0】



84

スキーム-25

【化 1 1 1】



10

20

30

40

50

工程 1 - (3-ブロモ-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル) - (2-エトキシ-ナフタレン-1-イル) - メタノン 85 の製造

3-ブロモ-7-アザインドール (500 mg, 2.0 mmol) 3 を N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (210 mg, 5.3 mmol, ミネラルオイル中 60% 分散物) および塩化 2-エトキシ-ナフタレン-1-カルボニル (710 mg, 3.0 mmol) を加えた。反応混合物を周囲温度で 30 分間攪拌し、氷水 (100 mL) 中に注加し、酢酸エチル中に抽出した。有機部分を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濾液を濃縮した。カラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル, ヘキサン中) により精製して、所望の生成物 85 (800 mg, 80%) を得た。

【0536】

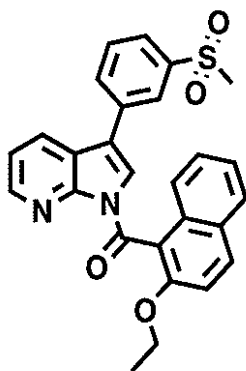
工程 2 - (2-エトキシ-ナフタレン-1-イル) - [3- (4-メタンスルホニル-フェニル) - ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル] - メタノン 84 の製造

(3-ブロモ-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-yl) - (2-エトキシ-ナフタレン-1-イル) - メタノン 85 (35 mg, 0.0088 mmol), 4-メタンスルホニル-フェニル硼酸 (35 mg, 0.18 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (5 mg) を、テトラヒドロフラン (16 mL) および炭酸カリウム溶液 (8.0 mL, 1 M 水性) 中で攪拌した。反応混合物を 60 °C で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチルとブラインとの間に分配した。有機部分を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 20%-100%) で精製した。所望の生成物 84 を淡黄色粉体として得た (10 mg, 20%)。

【0537】

実施例 80: (2-エトキシ-ナフタレン-1-イル) - [3- (3-メタンスルホニル-フェニル) - ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル] - メタノン 86 の合成

【化 112】



86

(2-エトキシ-ナフタレン-1-イル) - [3- (3-メタンスルホニル-フェニル) - ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル] - メタノン 86 は、実施例 79 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、4-メタンスルホニル-フェニル硼酸の代わりに 3-メタンスルホニル-フェニル硼酸を用いて製造した。

【0538】

実施例 81: 3- [1- (2-エトキシ-ナフタレン-1-カルボニル) - 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] - 安息香酸ベンジルエステル 87 の合成

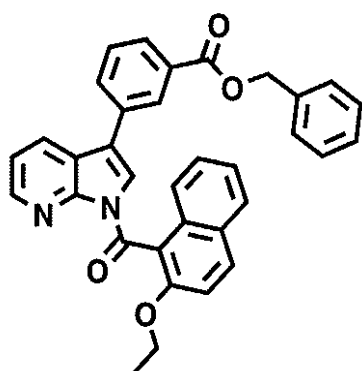
10

20

30

40

【化 1 1 3】



87

10

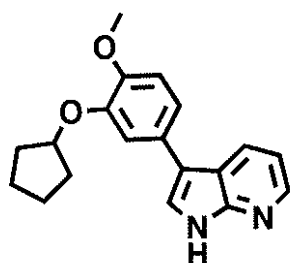
3-〔1-(2-エトキシナフタレン-1-カルボニル)-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-3-イル〕-安息香酸ベンジルエステル 87 は、実施例 79 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、4-メタンスルホニルフェニルボロン酸の代わりに 3-カルボベンジルオキシフェニルボロン酸を用いて製造した。

【0539】

20

実施例 82：3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン 88 の合成

【化 1 1 4】



88

30

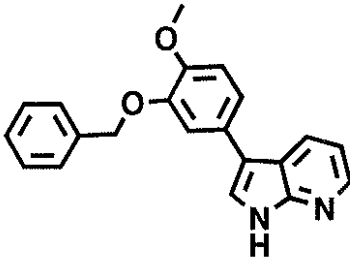
3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン 88 は、実施例 7 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、3,4-ジメトキシフェニルボロン酸の代わりに 3-シクロペンチルオキシ, 4-メトキシフェニルボロン酸を用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 309.20$ 。

【0540】

実施例 83：3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン 89 の合成

40

【化 1 1 5】



89

10

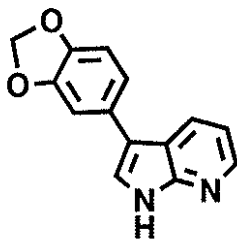
3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 89 は、実施例 7 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、3,4-ジメトキシフェニルボロン酸の代わりに 3-ベンジルオキシ, 4-メトキシフェニルボロン酸を用いて製造した。

【0541】

実施例 84: 3-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 90 の合成

【化 1 1 6】

20



90

30

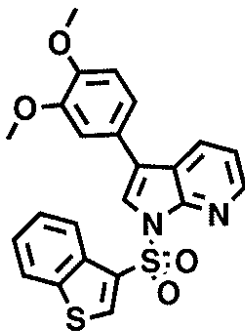
3-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 90 は、実施例 7 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、3,4-ジメトキシフェニルボロン酸の代わりに 3,4-メチレンジオキシベンゼンボロン酸を用いて製造した。

【0542】

実施例 85: 1-(ベンゾ[b]チオフェン-3-スルホニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 91 の合成

【化 1 1 7】

40



91

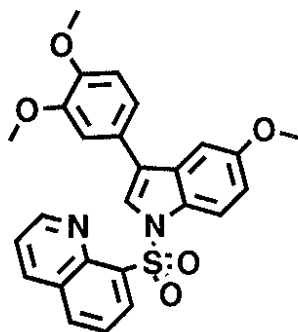
50

1-(ベンゾ[b]チオフェン-3-スルホニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン91は、実施例9に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化8-キノリン-スルホニルの代わりに塩化ベンゾ[b]チオフェン-3-スルホニルを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 450.97$.

【0543】

実施例86：8-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-メトキシインドール-1-スルホニル]-キノリン92の合成

【化118】



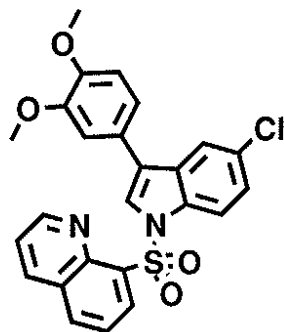
92

8-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-メトキシインドール-1-スルホニル]-キノリン92は、実施例21および22に記載されるものと同じプロトコルを用いて、1-ベンゼンスルホニル-3-プロモインドールの代わりに1-ベンゼンスルホニル-3-プロモ-5-メトキシインドールを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 475.10$.

【0544】

実施例87：8-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-クロロインドール-1-スルホニル]-キノリン93の合成

【化119】



93

8-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-クロロインドール-1-スルホニル]-キノリン93は、実施例21および22に記載されるものと同じプロトコルを用いて、1-ベンゼンスルホニル-3-プロモインドールの代わりに1-ベンゼンスルホニル-3-プロモ-5-クロロインドールを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 479.10$.

【0545】

実施例88：8-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-メトキシインドール-1-スルホニル]-3-メチルキノリン94の合成

10

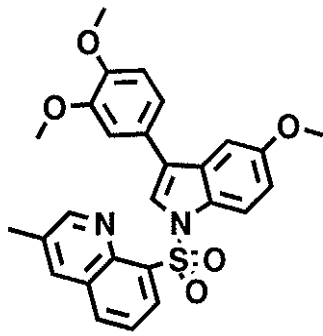
20

30

40

50

【化 1 2 0】



94

10

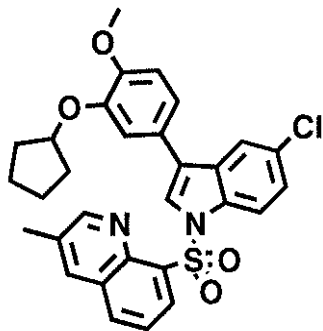
8-〔3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-メトキシインドール-1-スルホニル〕-3-メチルキノリン94は、実施例21および22に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化8-キノリン-スルホニルの代わりに塩化3-メチルキノリン-8-スルホニルを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 489.10$.

【0546】

実施例89: 8-〔5-クロロ-3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-インドール-1-スルホニル〕-3-メチルキノリン95の合成

20

【化 1 2 1】



95

30

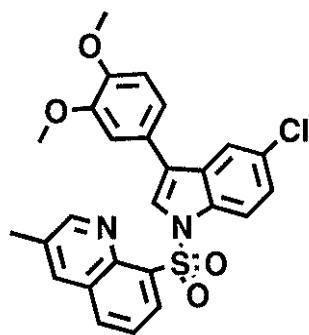
8-〔5-クロロ-3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-インドール-1-スルホニル〕-3-メチルキノリン95は、実施例21および22に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化8-キノリン-スルホニル、1-ベンゼンスルホニル-3-ブロモインドールおよび3,4-ジメトキシフェニルboron酸の代わりに、それぞれ塩化3-メチルキノリン-8-スルホニル、1-ベンゼンスルホニル-3-ブロモ-5-クロロインドールおよび3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニルboron酸を用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 547.10$.

40

【0547】

実施例90: 8-〔5-クロロ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-インドール-1-スルホニル〕-3-メチルキノリン96の合成

【化 1 2 2】



96

10

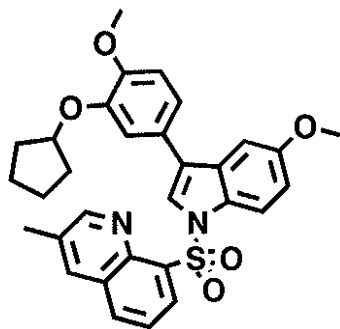
8-〔5-クロロ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-インドール-1-スルホニル]-3-メチルキノリン96は、実施例21および22に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化8-キノリン-スルホニルおよび1-ベンゼンスルホニル-3-プロモインドールの代わりにそれぞれ塩化3-メチルキノリン-8-スルホニルおよび1-ベンゼンスルホニル-3-プロモ-5-メトキシインドールを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 493.00$.

20

【0548】

実施例91：8-〔5-メトキシ-3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-インドール-1-スルホニル]-3-メチルキノリン97の合成

【化 1 2 3】



97

30

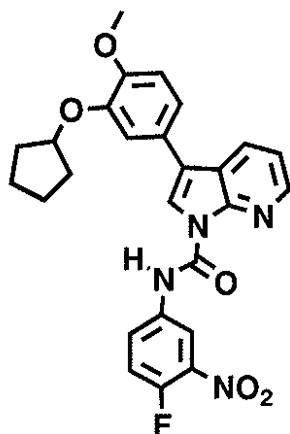
8-〔5-メトキシ-3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-インドール-1-スルホニル]-3-メチルキノリン97は、実施例21および22に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化8-キノリン-スルホニル、1-ベンゼンスルホニル-3-プロモインドールおよび3,4-ジメトキシフェニル硼酸の代わりに、それぞれ塩化3-メチルキノリン-8-スルホニル、1-ベンゼンスルホニル-3-プロモ-5-メトキシインドールおよび3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル硼酸を用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 543.20$.

40

【0549】

実施例92：3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸(3-ニトロ-4-フルオロフェニル)-アミド98

【化 1 2 4】



98

10

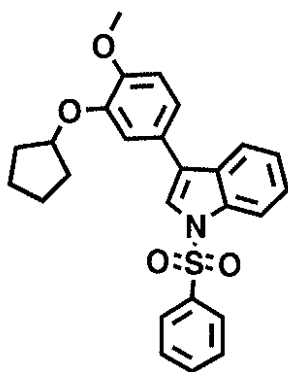
20

3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸(3-ニトロ-4-フルオロフェニル)-アミド 98 は、実施例 25 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 1 および 4-クロロフェニルイソシアネートの代わりに、それぞれ 3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 88 および 4-フルオロ-3-ニトロフェニルイソシアネートを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 491.10$.

【0550】

実施例 93: 1-ベンゼンスルホニル-3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-1H-インドール 99

【化 1 2 5】



99

30

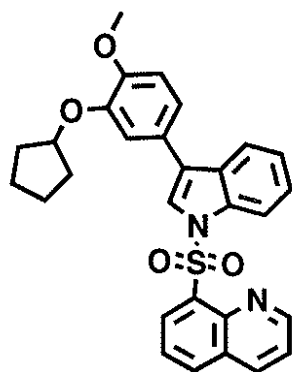
40

1-ベンゼンスルホニル-3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-1H-インドール 99 は、実施例 21 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、3,4-ジメトキシフェニル硼酸の代わりに 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル硼酸を用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 448.31$.

【0551】

実施例 94: 8-[3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-インドール-1-スルホニル]-キノリン 100

【化 1 2 6】



100

10

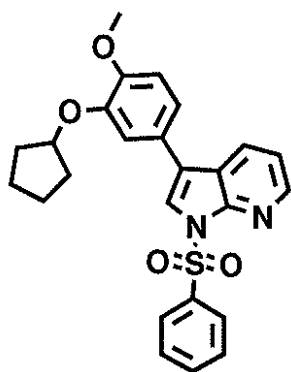
8-[3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-フェニル)-インドール-1-スルホニル]-キノリン100は、実施例21および22に記載されるものと同じプロトコルを用いて、3,4-ジメトキシフェニルボロン酸および塩化ベンゼンスルホニルの代わりに3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-フェニルボロン酸および塩化8-キノリンスルホニルを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 499.09$.

【0552】

20

実施例95：1-ベンゼンスルホニル-3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン101

【化 1 2 7】



101

30

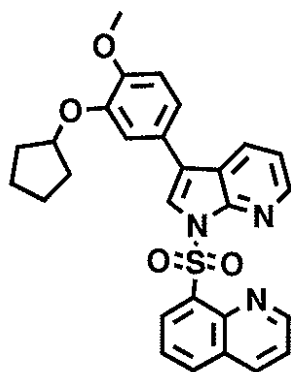
1-ベンゼンスルホニル-3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン101は、実施例7に記載されるものと同じプロトコルを用いて、3,4-ジメトキシフェニルボロン酸の代わりに3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-フェニルボロン酸を用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 449.13$.

40

【0553】

実施例96：8-[3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-フェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-スルホニル]-キノリン102

【化 1 2 8】



102

10

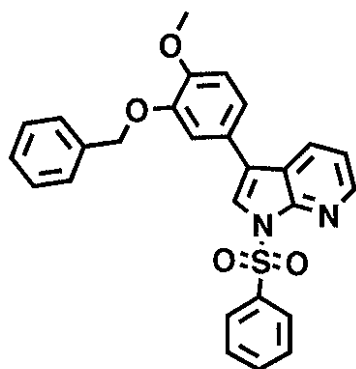
8-〔3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-1-スルホニル〕-キノリン102は、実施例42に記載されるものと同じプロトコルを用いて、2-メトキシピリミジン-4-ボロン酸の代わりに3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニルボロン酸を用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 500.20$.

【0554】

20

実施例97：1-ベンゼンスルホニル-3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン103

【化 1 2 9】



103

30

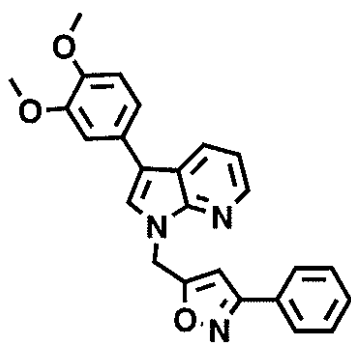
1-ベンゼンスルホニル-3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン103は、実施例42に記載されるものと同じプロトコルを用いて、2-メトキシピリミジン-4-ボロン酸および塩化キノリン-8-スルホニルの代わりに、それぞれ3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニルボロン酸およびベンゼン塩化スルホニルを用いて製造した。

40

【0555】

実施例98：3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-(3-フェニルイソオキサゾール-5-イルメチル)-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン104

【化 1 3 0】



104

10

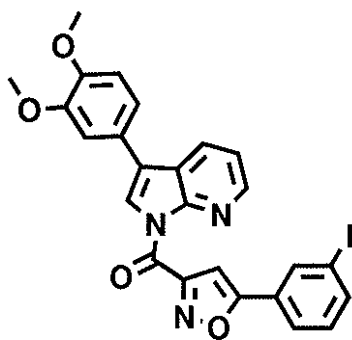
3- (3, 4-ジメトキシフェニル) -1- (3-フェニル-イソオキサゾール-5-イルメチル) -1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン104は, 実施例46に記載されるものと同じプロトコルを用いて, 塩化m-ニトロベンジルの代わりに5-クロロメチル-3-フェニル-イソオキサゾールを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 412.23.

20

【0556】

実施例99: [3- (3, 4-ジメトキシフェニル) -ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル] - [5- (3-ヨードフェニル) -イソオキサゾール-3-イル] -メタノン105

【化 1 3 1】



105

30

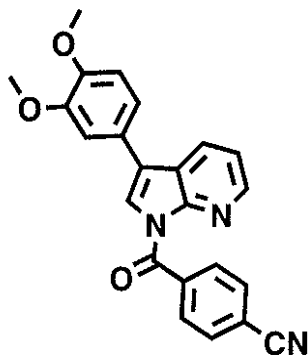
[3- (3, 4-ジメトキシフェニル) -ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル] - [5- (3-ヨードフェニル) -イソオキサゾール-3-イル] -メタノン105は, 実施例45に記載されるものと同じプロトコルを用いて, 塩化2-エトキシ-1-ナフトイルの代わりに塩化3- (3-ヨードフェニル) -イソオキサゾール-5-カルボニルを用いて製造した。

40

【0557】

実施例100: 4- [3- (3, 4-ジメトキシフェニル) -ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-カルボニル] -ベンゾニトリル106

【化 1 3 2】



10

106

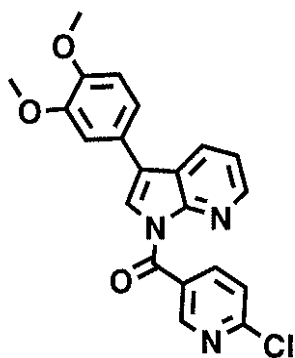
4-[[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボニル]-ベンゾニトリル 106 は、実施例 45 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化 2-エトキシ-1-ナフトイルの代わりに塩化 4-シアノーベンゾイルを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 384.20$.

【0558】

実施例 101: (6-クロロピリジン-3-イル)-[[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-メタノン 107

20

【化 1 3 3】



30

107

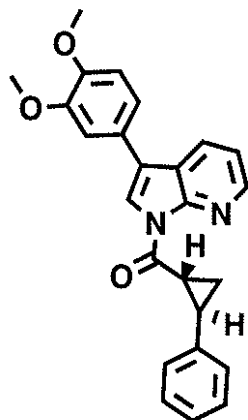
(6-クロロピリジン-3-イル)-[[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-メタノン 107 は、実施例 45 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化 2-エトキシ-1-ナフトイルの代わりに塩化 2-クロロニコチノイルを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 394.10$.

【0559】

実施例 102: [[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-((1R, 2R)-2-フェニル-trans-シクロプロピル)-メタノン 108

40

【化 1 3 4】



108

10

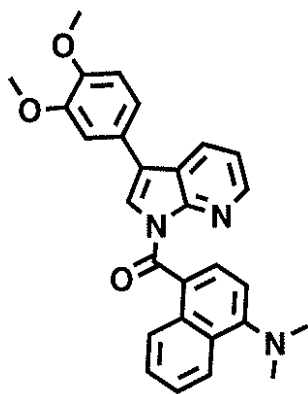
〔3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-イル〕-（（1R，2R）-2-フェニル-trans-シクロプロピル）-メタノン108は，実施例45に記載されるものと同じプロトコルを用いて，塩化2-エトキシ-1-ナフトイルの代わりに塩化trans-2-フェニルシクロプロパン-カルボニルを用いて製造した。MS（ESI）〔M+H⁺〕⁺=399.17.

20

【0560】

実施例103：〔3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-イル〕-（4-ジメチルアミノナフタレン-1-イル）-メタノン109

【化 1 3 5】



109

30

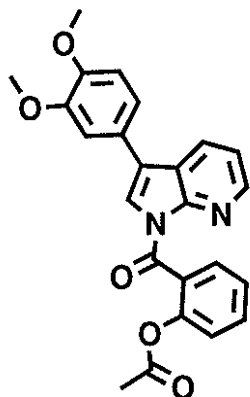
〔3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-イル〕-（4-ジメチルアミノナフタレン-1-イル）-メタノン109は，実施例45に記載されるものと同じプロトコルを用いて，塩化2-エトキシ-1-ナフトイルの代わりに塩化4-ジメチルアミノナフタレン-1-カルボニルを用いて製造した。MS（ESI）〔M+H⁺〕⁺=452.20.

40

【0561】

実施例104：酢酸2-〔3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-カルボニル〕-フェニルエステル110

【化 1 3 6】



110

10

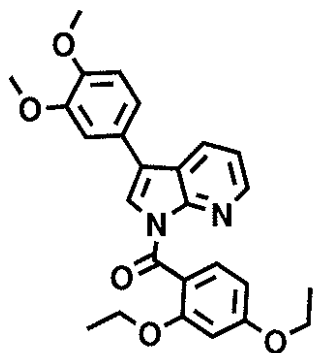
酢酸 2-〔3-〔3,4-ジメトキシフェニル〕-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-1-カルボニル〕-フェニルエステル 110 は、実施例 45 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化 2-エトキシ-1-ナフトイルの代わりに酢酸 2-クロロカルボニル-フェニルエステルを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 417.20$

20

【0 5 6 2】

実施例 105: (2,4-ジエトキシフェニル)-〔3-〔3,4-ジメトキシフェニル〕-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-1-イル〕-メタノン 111

【化 1 3 7】



111

30

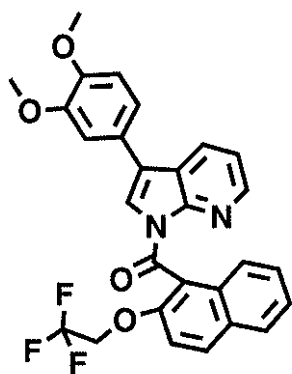
(2,4-ジエトキシフェニル)-〔3-〔3,4-ジメトキシフェニル〕-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-1-イル〕-メタノン 111 は、実施例 45 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化 2-エトキシ-1-ナフトイルの代わりに塩化 2,4-ジメトキシベンゾイルを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 447.20$

40

【0 5 6 3】

実施例 106: 〔3-〔3,4-ジメトキシフェニル〕-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-1-イル〕-〔2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-ナフタレン-1-イル〕-メタノン 112

【化 1 3 8】



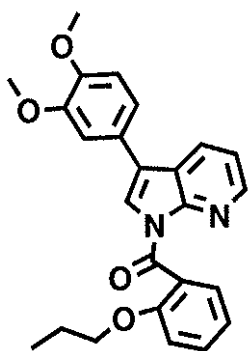
112

10

〔3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-イル〕-〔2-（2，2，2-トリフルオロエトキシ）-ナフタレン-1-イル〕-メタノン112は、実施例47に記載されるものと同じプロトコルを用いて、2-エトキシ-4-ニトロ安息香酸の代わりに2-（2，2，2-トリフルオロエトキシ）-ナフタレン-1-カルボン酸を用いて製造した。MS（ESI）〔M+H⁺〕⁺ = 507.10. 【0564】

20

実施例107：〔3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-イル〕-（2-プロポキシフェニル）-メタノン113
【化 1 3 9】



113

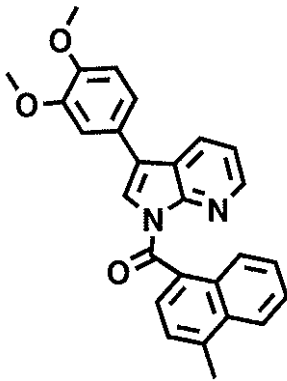
30

〔3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-イル〕-（2-プロポキシフェニル）-メタノン113は、実施例47に記載されるものと同じプロトコルを用いて、2-エトキシ-4-ニトロ安息香酸の代わりに2-プロポキシナフタレン-1-カルボン酸を用いて製造した。MS（ESI）〔M+H⁺〕⁺ = 417.20. 【0565】

40

実施例108：〔3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-イル〕-（4-メチルナフタレン-1-イル）-メタノン114

【化 1 4 0】



114

10

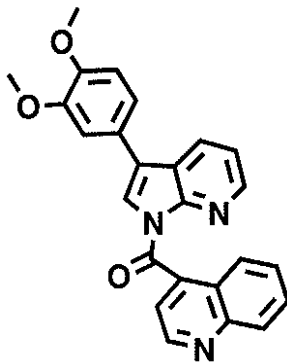
〔3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-イル〕-（4-メチルナフタレン-1-イル）-メタノン 114 は，実施例 47 に記載されるものと同じプロトコルを用いて，2-エトキシ-4-ニトロ安息香酸の代わりに 4-メチルナフタレン-1-カルボン酸を用いて製造した。MS（ESI） $[M+H]^+$ = 423.20.

20

【0566】

実施例 109：〔3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-イル〕-キノリン-4-イル-メタノン 115

【化 1 4 1】



115

30

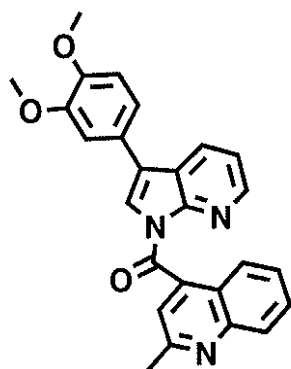
〔3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-イル〕-キノリン-4-イル-メタノン 115 は，実施例 47 に記載されるものと同じプロトコルを用いて，2-エトキシ-4-ニトロ安息香酸の代わりにキノリン-4-カルボン酸を用いて製造した。MS（ESI） $[M+H]^+$ = 410.20.

40

【0567】

実施例 110：〔3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-イル〕-（2-メチルキノリン-4-イル）-メタノン 116

【化 1 4 2】



116

10

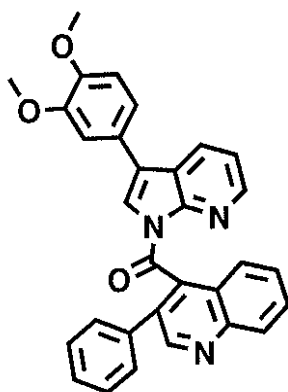
〔3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-イル〕-（2-メチルキノリン-4-イル）-メタノン 116 は，実施例 47 に記載されるものと同じプロトコルを用いて，2-エトキシ-4-ニトロ安息香酸の代わりに2-メチルキノリン-4-カルボン酸を用いて製造した。MS（ESI）〔M+H⁺〕⁺ = 424.20.

20

【0568】

実施例 111：〔3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-イル〕-（3-フェニルキノリン-4-イル）-メタノン 117

【化 1 4 3】



117

30

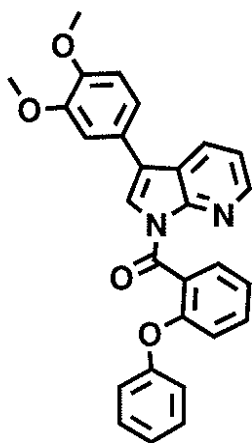
〔3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-イル〕-（3-フェニルキノリン-4-イル）-メタノン 117 は，実施例 47 に記載されるものと同じプロトコルを用いて，2-エトキシ-4-ニトロ安息香酸の代わりに3-フェニルキノリン-4-カルボン酸を用いて製造した。MS（ESI）〔M+H⁺〕⁺ = 486.20.

40

【0569】

実施例 112：〔3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-イル〕-（2-フェノキシフェニル）-メタノン 118

【化 1 4 4】



118

10

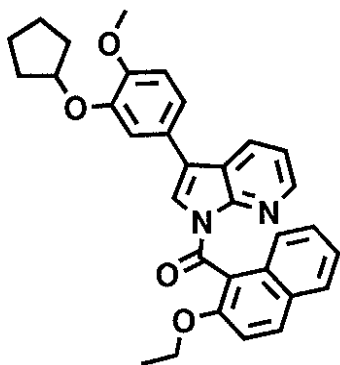
〔3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-イル〕-（2-フェノキシフェニル）-メタノン 118 は，実施例 47 に記載されるものと同じプロトコルを用いて，2-エトキシ-4-ニトロ安息香酸の代わりに 2-フェノキシ安息香酸を用いて製造した。MS（ESI） $[M+H]^+$ = 451.16.

20

【0570】

実施例 113：〔3-（3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-イル〕-（2-エトキシナフタレン-1-イル）-メタノン 119

【化 1 4 5】



119

30

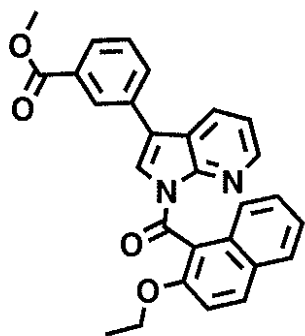
〔3-（3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-イル〕-（2-エトキシナフタレン-1-イル）-メタノン 119 は，実施例 79 に記載されるものと同じプロトコルを用いて，4-メタンシルホニルフェニル硼酸の代わりに 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル硼酸を用いて製造した。MS（ESI） $[M+H]^+$ = 507.30.

40

【0571】

実施例 114：3-〔1-（2-エトキシナフタレン-1-カルボニル）-1H-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-3-イル〕-安息香酸メチルエステル 120

【化 1 4 6】



120

10

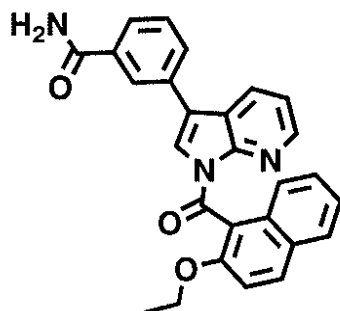
3-〔1-(2-エトキシナフタレン-1-カルボニル)-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-3-イル〕-安息香酸メチルエステル120は、実施例79に記載されるものと同じプロトコルを用いて、4-メタンスルホニルフェニルボロン酸の代わりに3-メトキシカルボニルフェニルボロン酸を用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 451.14.

【0572】

実施例115: 3-〔1-(2-エトキシナフタレン-1-カルボニル)-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-3-イル〕-ベンズアミド121

20

【化 1 4 7】



121

30

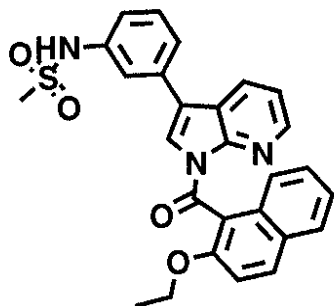
3-〔1-(2-エトキシナフタレン-1-カルボニル)-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-3-イル〕-ベンズアミド121は、実施例79に記載されるものと同じプロトコルを用いて、4-メタンスルホニルフェニルボロン酸の代わりに3-アミドフェニルボロン酸を用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 436.14.

【0573】

実施例116: N-{3-〔1-(2-エトキシナフタレン-1-カルボニル)-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-3-イル〕-フェニル}-メタンスルホンアミド122

40

【化 1 4 8】



122

10

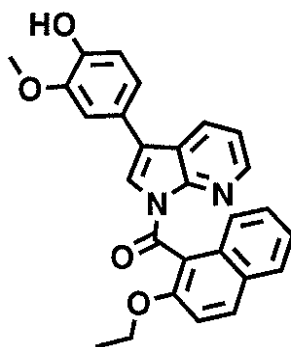
N- { 3 - [1 - (2 - エトキシナフタレン - 1 - カルボニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] - フェニル } - メタンスルホンアミド 1 2 2 は , 実施例 7 9 に記載されるものと同じプロトコルを用いて , 4 - メタンスルホニル - フェニルボロン酸の代わりに 3 - N - メタンスルホンアミドフェニルボロン酸を用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 486.10$.

【0574】

実施例 1 17 : (2 - エトキシナフタレン - 1 - イル) - [3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル] - メタノン 1 2 3

20

【化 1 4 9】



123

30

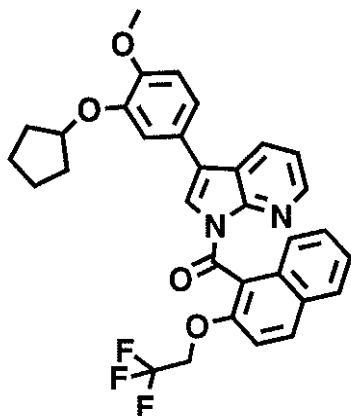
(2 - エトキシナフタレン - 1 - イル) - [3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル] - メタノン 1 2 3 は , 実施例 7 9 に記載されるものと同じプロトコルを用いて , 4 - メタンスルホニル - フェニルボロン酸の代わりに 2 - メトキシ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェノールを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 439.17$.

40

【0575】

実施例 1 18 : [3 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル] - [2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - メタノン 1 2 4

【化 1 5 0】



124

10

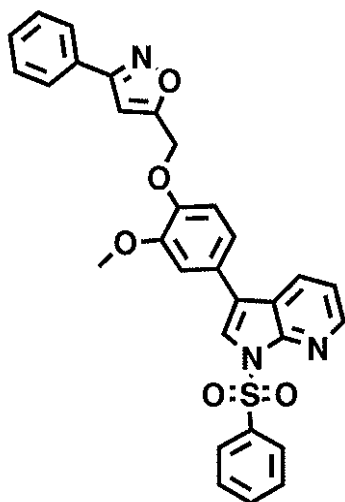
〔3-（3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル）-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-1-イル〕-〔2-（2,2,2-トリフルオロエトキシ）-ナフタレン-1-イル〕-メタノン 124 は、実施例 47 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、2-エトキシ-4-ニトロ安息香酸および 3-（3,4-ジメトキシフェニル）-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジンの代わりに 2-（2,2,2-トリフルオロエトキシ）-ナフタレン-1-カルボン酸および 3-（3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル）-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジンを用いて製造した。MS（ESI）〔M+H⁺〕⁺ = 561.10.

20

【0576】

実施例 119：1-ベンゼンスルホニル-3-〔3-メトキシ-4-（3-フェニルイソオキサゾール-5-イルメトキシ）-フェニル〕-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン 125

【化 1 5 1】



125

30

40

1-ベンゼンスルホニル-3-〔3-メトキシ-4-（3-フェニルイソオキサゾール-5-イルメトキシ）-フェニル〕-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン 125 は、実施例 7 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、2,3-ジメトキシフェニルboron酸の代わりに 5-〔2-メトキシ-4-（4,4,5,5-テトラメチル〔1,3,2〕ジオキサボロラン-2-イル）-フェノキシメチル〕-3-フェニルイソオキサ

50

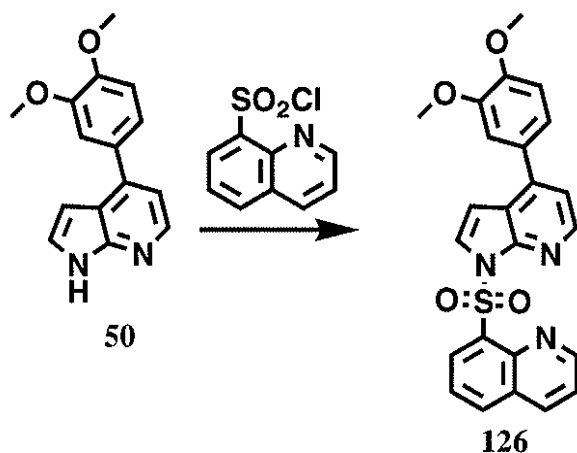
ゾールを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 538.06$.

【0577】

実施例120：1-ベンゼンスルホニル-3-[3-メトキシ-4-(3-フェニル-イソオキサゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン126

スキーム-26

【化152】



10

20

8-[4-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-スルホニル]-キノリン126の製造

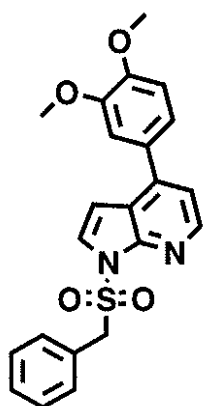
丸底フラスコに、4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(0.222g, 0.000873mol), 50および臭化テトラ-N-ブチルアンモニウム(0.0282g, 0.000874mol), および水(2.25mL)中の5.000Mの水酸化ナトリウムを入れた。塩化メチレン(0.616mL, 0.00960mol)に溶解した塩化8-キノリン-スルホニル(0.238g, 0.00105mol)0℃で滴加した。反応液を周囲温度で3時間攪拌し、反応混合物を追加の2.5mLの塩化メチレンで希釈した。有機層を1M炭酸水素ナトリウム(水性)(30mL x 2)で、次にブラインで洗浄した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(30%酢酸エチル, ヘキサン中)で精製して、標題化合物を白色固体として得た。MS (ESI) $[M+H]^+ = 446.20$.

30

【0578】

実施例121：4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-フェニルメタン-スルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン127

【化 1 5 3】



127

10

4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-フェニルメタンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン127は、実施例120に記載されるものと同じプロトコルを用いて、塩化8-キノリン-スルホニルの代わりに塩化ベンジルスルホニルを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 409.20$.

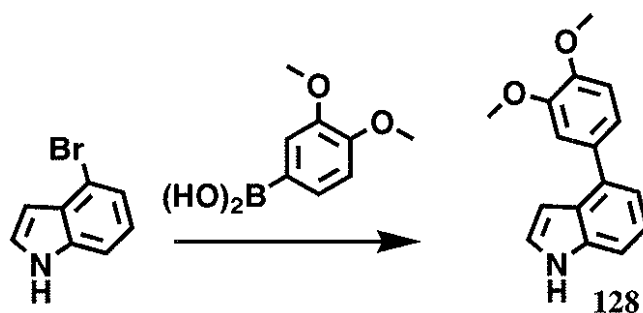
20

【0579】

実施例122: 4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-インドール128

スキーム-27

【化 1 5 4】



30

4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-インドール128の合成

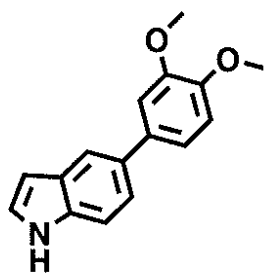
電子レンジ安全チューブ中で、4-ブロモインドール (1.383 g, 0.00705 mol), 3,4-ジメトキシフェニルボロン酸 (3.21 g, 0.0176 mol), and テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.41 g, 0.00035 mol) を、水 (21 mL) 中の 1.00 M 炭酸カリウムおよびテトラヒドロフラン (34 mL, 0.42 mol) 中で混合した。得られた混合物を電子レンジ中で 100 °C で 10 分間加熱した。反応混合物を水と酢酸エチルとの間に分配した。水性層を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (30% 酢酸エチル, ヘキサン中) で精製して、1.02 g の標題化合物を淡緑色固体として得た。MS (ESI) $[M+H]^+ = 254.20$.

40

【0580】

実施例123: 5-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-インドール129

【化 1 5 5】



129

10

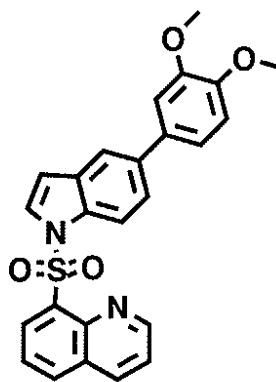
5-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-インドール 129 は、実施例 122 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、4-ブロモインドールの代わりに 5-ブロモインドールを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 254.20$

【0581】

実施例 124: 8-[5-(3,4-ジメトキシフェニル)-インドール-1-スルホニル]-キノリン 130

【化 1 5 6】

20



130

30

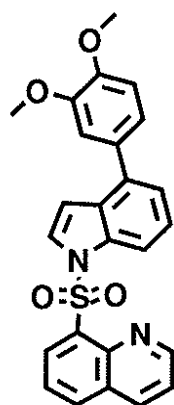
8-[5-(3,4-ジメトキシフェニル)-インドール-1-スルホニル]-キノリン 130 は、実施例 9 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの代わりに 5-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-インドールを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 445.20$

【0582】

40

実施例 125: 8-[4-(3,4-ジメトキシフェニル)-インドール-1-スルホニル]-キノリン 131

【化 1 5 7】



131

10

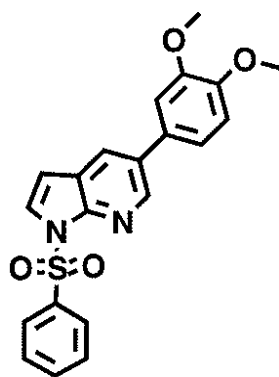
8-〔4-(3,4-ジメトキシフェニル)-インドール-1-スルホニル〕-キノリン131は、実施例9に記載されるものと同じプロトコルを用いて、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジンの代わりに4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-インドールを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 445.10$

20

【0583】

実施例126：1-ベンゼンスルホニル-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン132

【化 1 5 8】



132

30

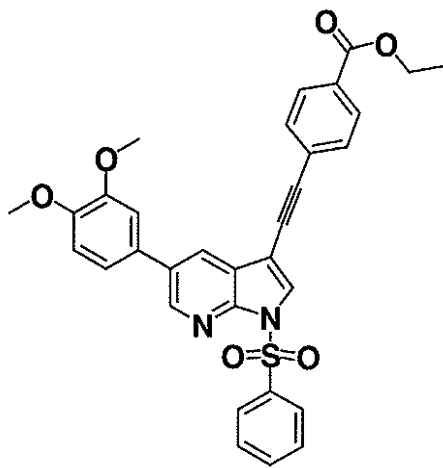
1-ベンゼンスルホニル-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン132は、実施例9に記載されるものと同じプロトコルを用いて、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジンおよび塩化キノリン-8-スルホニルの代わりに、それぞれ5-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジンおよび塩化ベンゼンスルホニルを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 395.20$

40

【0584】

実施例127：4-〔1-ベンゼンスルホニル-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-3-イルエチル〕-安息香酸エチルエステル135

【化 1 5 9】

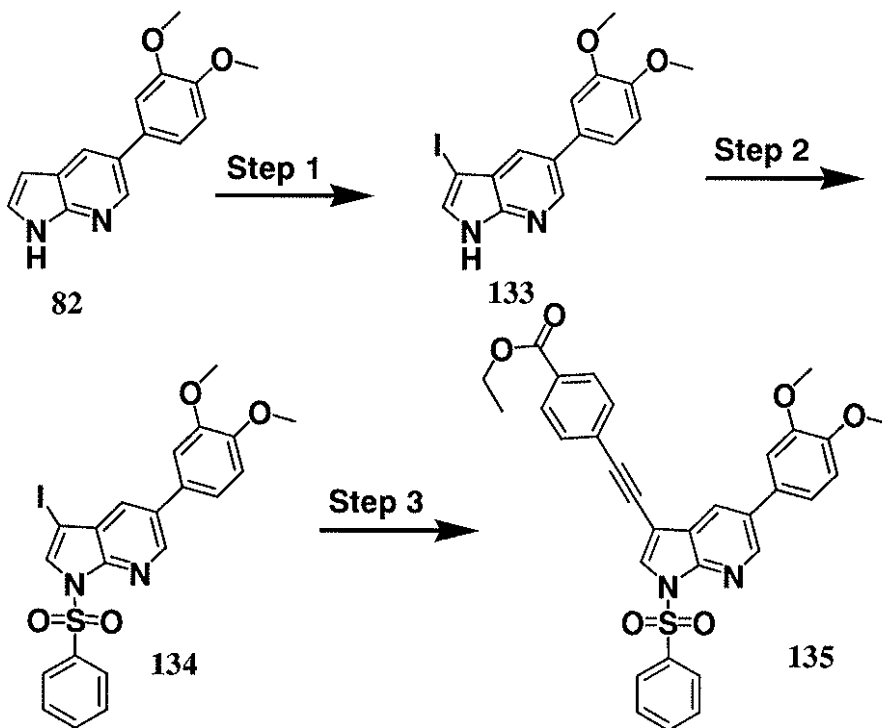


135

10

スキーム - 2 8

【化 1 6 0】



20

30

40

工程 1-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 133 の製造

5-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン, 82, (0.270 g, 0.00106 mol) を窒素雰囲気下でテトラヒドロフラン (8.5 mL, 0.10 mol) に溶解した。溶液を -40 °C で攪拌し, 2.5 mL のテトラヒドロフランに溶解したヨード (0.269 g, 0.00106 mol) を加えた。冷却した反応混合物を 2 時間攪拌し, 次に水 (1 M) 中チオ硫酸ナトリウム五水和物 (0.13 g, 0.00053 mol) を加えてクエンチした。反応混合物を水 (20 mL) と酢酸エチル (30 mL) との間に分配した。2 層を分離し, 水性層を酢酸エチルで抽出した。

50

有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、次に減圧下で濃縮した。暗色の粗残渣をさらに精製することなく次の反応で用いた。

【0585】

工程2-1-ベンゼンスルホニル-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン134の製造

丸底フラスコに、水(2.73 mL)中5.000 Mの水酸化ナトリウム中の5-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン, 133, (0.403 g, 0.00106 mol)および臭化テトラ-N-ブチルアンモニウム(0.0342 g, 0.000106 mol)を入れた。塩化メチレン(0.747 mL, 0.0116 mol)中の塩化ベンゼンスルホニル(0.225 g, 0.00127 mol)を滴加した。2時間後, 30 mLの塩化メチレンおよび30 mLの水を加えた。有機層を分離し, 1 M炭酸水素ナトリウム(水性)(30 mL x 2), 次に水(30 mL)およびブライン(30 mL)で洗浄した。有機層を回収し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 次に減圧下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル, 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して, 295 mgの所望の生成物を白色固体として得た。MS (ESI) $[M+H]^+ = 521.04$

10

【0586】

工程3-4-[1-ベンゼンスルホニル-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルエチニル]-安息香酸エチルエステル135の製造

1-ベンゼンスルホニル-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(0.0800 g, 0.000151 mol), 4-エチニル-安息香酸エチルエステル(0.0321 g, 0.000181 mol), 塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.0048 g, 0.0000069 mol), およびヨウ化銅(I)(0.00024 g, 0.0000013 mol)を窒素雰囲気下でトリエチルアミン(0.8 mL, 0.005 mol)に溶解した。得られた混合物を60℃に加熱し, 窒素雰囲気下で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し, 水(30 mL)を残渣に加えた。このスラリーをエーテルで抽出した(20 mL x 2)。合わせた有機層をブラインで洗浄し, 硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧下で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー(シリカゲル, 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して, 85 mgの標題生成物を淡橙色固体として得た。MS (ESI) $[M+H]^+ = 567.10$

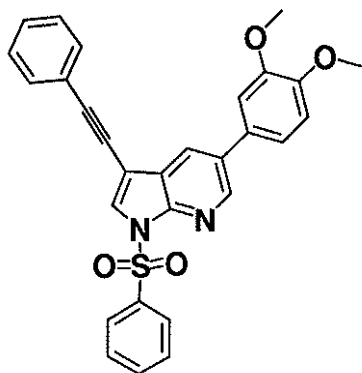
20

30

【0587】

実施例128: 1-ベンゼンスルホニル-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-フェニルエチニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン136

【化161】



40

136

1-ベンゼンスルホニル-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-フェニルエチ

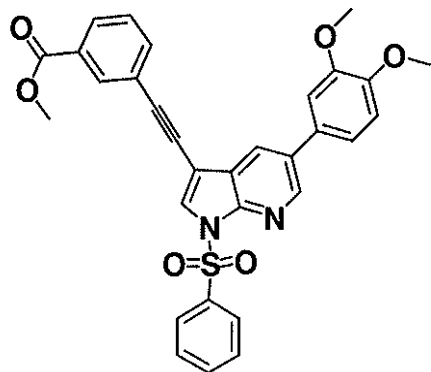
50

ニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン136は、実施例127に記載されるものと同じプロトコルを用いて、4-エチニル-安息香酸エチルエステルの代わりにエチニル-ベンゼンを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 495.20$

【0588】

実施例129：3-[1-ベンゼンスルホニル-5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イルエチニル]-安息香酸メチルエステル137

【化162】



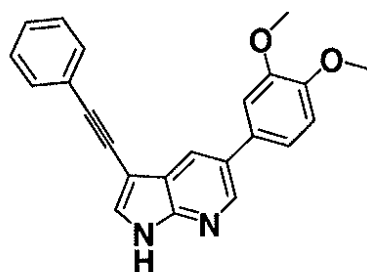
137

3-[1-ベンゼンスルホニル-5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イルエチニル]-安息香酸メチルエステル137は、実施例127に記載されるものと同じプロトコルを用いて、4-エチニル-安息香酸エチルエステルの代わりに3-エチニル-安息香酸メチルエステルを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 553.10$

【0589】

実施例130：5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-フェニルエチニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン138

【化163】



138

5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-フェニルエチニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン138は、実施例7に記載されるものと同じプロトコルを用いて、1-ベンゼンスルホニル-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジンの代わりに1-ベンゼンスルホニル-5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-フェニルエチニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジンを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+ = 355.20$

【0590】

10

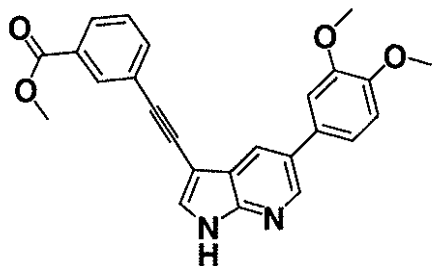
20

30

40

50

実施例 131: 3-[5-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルエチニル]-安息香酸メチルエステル 139
【化 164】



139

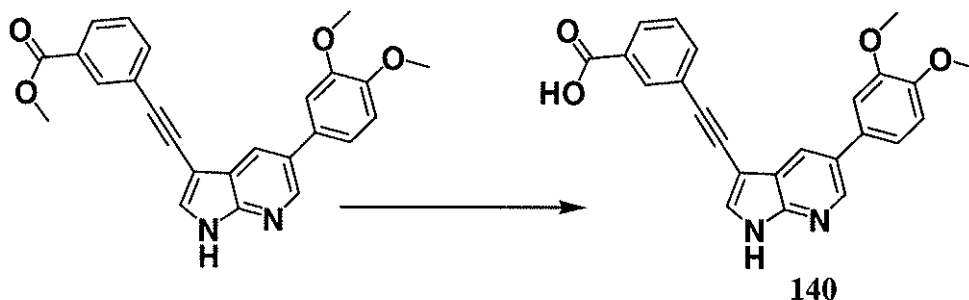
10

3-[5-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルエチニル]-安息香酸メチルエステル 139 は、実施例 7 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、1-ベンゼンスルホニル-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの代わりに 3-[1-ベンゼンスルホニル-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルエチニル]-安息香酸メチルエステルを用いて製造した。MS (ESI) $[M+H]^+$
 $+ = 413.20$

20

【0591】

実施例 132: 3-[5-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルエチニル]-安息香酸 140
スキーム-29
【化 165】



140

30

3-[5-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルエチニル]-安息香酸 140 の製造

電子レンジ安全チューブ中で、3-[5-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルエチニル]-安息香酸メチルエステル (0.049 g, 0.00012 mol) を水 (1.78 mL) およびメタノール (7.1 mL, 0.18 mol) 中の 5.00 M の水酸化ナトリウムに溶解した。反応液を 60 ワットで 100 °C で 10 分間暖めた。得られた透明な黄色溶液を減圧下で濃縮した。得られた水性スラリーを 1 M HCl (水性) で酸性にして pH 5 とし、酢酸エチル中に抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、次に減圧下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルおよびメタノールから再結晶して、標題化合物を白色固体として得た。MS (ESI) $[M+H]^+$
 $+ = 399.20$

40

【0592】

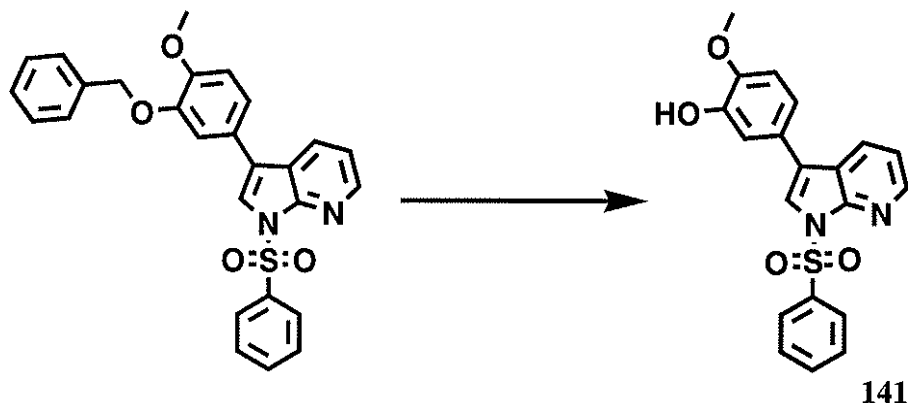
実施例 133: 5-(1-ベンゼンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-

50

3-イル)-2-メトキシフェノール 141

スキーム-30

【化166】



10

5-(1-ベンゼンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2-メトキシフェノール 141 の製造

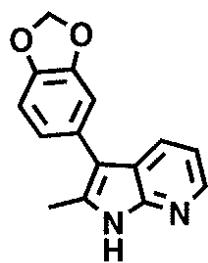
Parrr 圧力反応器に、1-ベンゼンスルホニル-3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (92 mg, 0.00020 mol), パラジウム (50 mg, 0.00005 mol) 10%, テトラヒドロフラン (15 mL, 0.18 mol) およびメタノール (1 mL, 0.02 mol) および HCl 溶液 (3 mL, 0.04 mol) を入れた。反応液を水素雰囲気下で 50 psi で 4 時間振盪した。混合反応液をセライト (商標) を通し、減圧下で濃縮した。残渣を調製用 TLC (酢酸エチル/ヘキサン 1:1) で精製して、31 mg の標題生成物を得た。MS (ESI) $[M+H]^+ = 381.11$.

20

【0593】

実施例 134: 3-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 142

【化167】



142

30

40

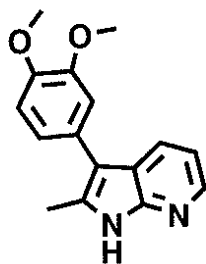
3-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 142 は、実施例 8 に記載されるものと同じプロトコルを用いて、3-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンおよび 3,4-ジメトキシフェニルボロン酸の代わりに、それぞれ 3-ブロモ-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンおよび 5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ベンゾ[1,3]ジオキサールを用いて製造した。

【0594】

実施例 135: 3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 143

50

【化 1 6 8】



143

10

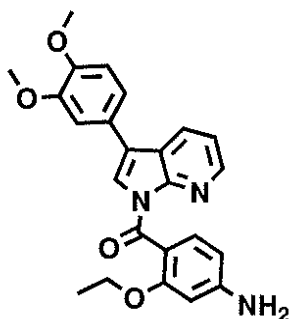
3-（3，4-ジメトキシフェニル）-2-メチル-1H-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン143は，実施例8に記載されるものと同じプロトコルを用いて，3-ブロモ-1H-ピロロ〔2，3-b〕ピリジンの代わりに3-ブロモ-2-メチル-1H-ピロロ〔2，3-b〕ピリジンを用いて製造した。

【0595】

実施例136：（4-アミノ-2-エトキシフェニル）-〔3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-イル〕-メタノン144

【化 1 6 9】

20



144

30

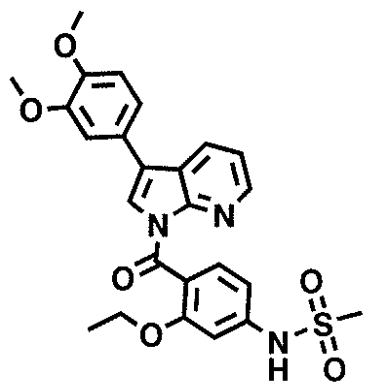
〔3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-イル〕-（2-エトキシ-4-ニトロフェニル）-メタノン，54，（100mg，0.22mmol）をEtOAc（30mL）に溶解した。触媒量の10%Pd/C（7mg）を加え，フラスコにゴム中隔の蓋をした。フラスコを脱気し，水素を充填し，これを2回行った。最後に，反応液を水素ガス雰囲気下（バルーン）で一晩攪拌した。反応混合物をセライト（登録商標）を通して濾過し，EtOAc（2x75mL）でよくすすぎ，減圧下で濃縮して，標題化合物（56mg，60%）を得た。MS（ESI）〔M+H⁺〕⁺=418.24

【0596】

40

実施例137：N-〔4-〔3-（3，4-ジメトキシフェニル）-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-1-カルボニル〕-3-エトキシフェニル〕-メタンスルホンアミド145

【化 170】



145

10

丸底フラスコに、テトラヒドロフラン（15 mL）中の（4-アミノ-2-エトキシフェニル）[3-（3,4-ジメトキシフェニル）-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]メトノン（56 mg, 0.00013 mol）を入れた。水素化ナトリウム（4.8 mg, 0.00020 mol, ミネラルオイル中60%分散物）を加え、塩化メタンスルホニル（38 mg, 0.00034 mol）を反応混合物に加え、次にこれを室温で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィー精製（シリカゲル）により、標題化合物を得た。MS（ESI） $[M+H]^+ = 496.08$

20

【0597】

実施例 138：PDE4B ホスホジエステラーゼドメインのクローニング

PDE4B cDNA 配列は、ヒト脳海馬 Q U I C K - C l o n e cDNA ライブラリ（C l o n t e c h, #7169-1）から以下のプライマーを用いる PCR により増幅した。

PDE4B-S: 5'-CCGAATT CATATG AGCATCTCACGCTTTGGAGTC-3' 34 mer

PDE4B-A: 5'-TGTGCT CTCGAG TTAGCTGTGTCCTCCCTCC-3' 34 mer

次に、以下のプライマーを用いて、部位特異的変異誘発により内部 N d e I 部位を除く処理をした。

PDE4B-NDE1: 5'-GATATGTCTAAACACATGAGCCTGCTGGC-3' 29 mer

PDE4B-NDE2: 5'-GCCAGCAGGCTCATGTGTTTAGACATATC-3' 29 mer

得られた PCR フラグメントを N d e I および S a l I で消化し、p E T 1 5 S ベクターにサブクローニングした。

30

【0598】

この発現プラスミド中では、PDE4B（NCBI 配列 J C 1 5 1 9, 配列番号 1）の残基 152-528 は N 末端 H i s タグおよびそれに続くトロンビン切断部位とインフレーションである。p E T 1 5 S の配列をマルチクローニングサイトとともに以下に示す。

【化 1 7 1】

AGATCTCGATCCCGCGAAATTAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCC

RBS

TCTAGAAATAATTTTGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACC

NdeI

ATGGGCAGCAGCCATCATCATCATCACAGCAGCGGCCTGGTGCCGCGCGGCAGCCATATGGGATCCGG

M G S S H H H H H S S G L V P R G S H M -----

10

StuI SalI

AATTCAAAGGCCTACGTCGACTAGAGCCTGCAGTCTCGACCATCATCATCATCATTAATAAAAGGGCG

----- *

SpeI BamHI

AATTCCAGCACACTGGCGGCCGTTACTAGTGGATCCGGCTGCTAACAAAGCCCGAAAGGAAGCTGAGTTGG

IVEX-3 Primer

Bpu1102 I

T7 terminator

CTGCTGCCACCGCTGAGCAATAACTAGCATAACCCCTTGGGGCCTCTAAACGGGTCTTGAGGGGTTTTTTG

3'-PET Primer

20

【0599】

pET15Sベクターは、N末端His6を有する蛋白質を製造するための細菌発現用pET15bベクター（Novagen）に由来する。このベクターを、NdeI-BamHIフラグメントを別のフラグメントで置き換えることにより改変して、SalI部位および停止コドン（TAG）を作成した。ベクターサイズは5814bpである。NdeI-SalI部位を用いて挿入を行うことができる。用いたPDE4Bホスホジェステラーゼドメインのアミノ酸配列および核酸配列を表3に示す。

【0600】

30

実施例139：PDE4Bの精製

PDE4Bは、0.2mM酢酸亜鉛および1mMMgCl₂を補充したテリフィック（Terrific）培地で成長させ、1mM IPTGで22℃で16-20時間誘導したE. coli細胞[BL21(DE3) Codon Plus (RIL) (Novagen)]から精製した。遠心分離した細菌ペレット（典型的には16Lから200-250g）を溶解バッファ（0.1Mリン酸カリウムバッファ、pH8.0, 10%グリセロール, 1mMPMSF）に懸濁した。100ug/mlのリゾチウムを溶解物に加え、Cell Disruptor（Micro Fluidics）で細胞を溶解した。細胞抽出物をSorvall SA6000ローターで5000rpmで1時間で清澄にし、上清をSorvall SA600ローターで17000rpmでさらに1時間遠心分離する。清澄にした上清に5mMイミダゾール（pH8.0）を加え、2mlのコバルトビーズ（50%スラリー）を各35mlの抽出物に加える。Nutor上でビーズを4℃で3-4時間混合し、4000rpmで3分間の遠心分離によりビーズを回収する。ペレット化したビーズを溶解バッファで数回洗浄し、ビーズをBioRadディスポーザブルカラムに充填する。結合したタンパク質を3-4カラム容量の0.1Mイミダゾール、次に0.25Mイミダゾール（いずれも溶解バッファ中で調製）で溶出する。コバルトビーズから溶出されたタンパク質をCentriprep-10膜（Amicon）で濃縮し、Pharmacia Superdex 200カラム（26/60）で低塩バッファ（25mM Tris-HCl, pH8.0, 150mM NaCl, 14mM ベーターメルカプトエタノール）中で分離する。この時点で、PDEタンパク質をトロンビンで室温

40

50

で16-20時間処理する。PDEタンパク質は、Pharmacia Source Qカラム(10/10)でアニオン交換クロマトグラフィーにより、20mM Tris-HCl (pH8) および14mM ベーターメルカプトエタノール中NaCl 勾配を用いてAKTA-FPLC (Pharmacia) でさらに精製する。

【0601】

実施例140：PDE4Bホスホジエステラーゼドメインの結晶

PDE4Bの結晶は、Intelliplate (Robbins Scientific, Hampton) を用いて、30%PEG400, 0.2mM MgCl_2 , 0.1M Tris pH8.5, 1mM 結合リガンド, 15.9mg/ml タンパク質中で、1 μ lのタンパク質と1 μ lの沈殿剤を混合することにより、4℃で成長させた。データは1.4オングストロームまで収集した。

10

【0602】

PDE4B結晶はさらに、Intelliplate (Robbins Scientific, Hampton) を用いて、20%PEG3000, 0.2M $\text{Ca}(\text{OAc})_2$, 0.1M Tris pH7.0, 1mM 結合リガンド, 15.9mg/ml タンパク質中で、1 μ lのタンパク質を1 μ lの沈殿剤と混合することにより4℃で成長させた。データは1.7オングストロームまで収集した。

【0603】

実施例141：PDE4Bの構造決定

PDE4Bの構造は、先に寄託されているPDE4Bの座標を用いる分子置換を用いて解析した。決定されたPDE4B構造の原子座標を表1に示す(共結晶構造の座標を表2に示す)。

20

【0604】

実施例142：PDE結合アッセイ

結合アッセイは種々の方法、例えば、当該技術分野において知られる種々の方法により実施することができる。例えば、上述するように、結合アッセイは、蛍光共鳴エネルギー転移(FRET)フォーマットを用いて、またはAlphaScreenを用いて実施することができる。

【0605】

あるいは、リガンドのATP-結合部位への結合を測定しうる任意の方法を用いることができる。例えば、蛍光リガンドを用いることができる。PDE4Bに結合すると、放出される蛍光は偏光される。阻害剤の結合により一旦置き換えられれば、偏光は減少する。

30

【0606】

競合結合アッセイによる化合物のIC50の測定(ただし、 K_I は阻害剤結合の解離定数であり; K_D は、基質結合の解離定数である)。この系についてIC50, すなわち阻害剤結合定数および基質結合定数は、以下の式にしたがって相互に関係づけることができる。

放射性標識した基質を用いた場合:

【数2】

40

$$K_I = \frac{IC_{50}}{1 + [L^*]/K_D}$$

標識基質の量が少ない場合:

$$IC_{50} \sim K_I$$

【0607】

実施例143：PDE活性のアッセイ

例示的ホスホジエステラーゼアッセイとして、PDE4B, PDE5A, および他のPDEのホスホジエステラーゼ活性に及ぼす潜在的調節剤の影響を、以下のアッセイフォー

50

マットで測定した。

【0608】

試薬

アッセイバッファ

50 mM Tris, 7.5

8.3 mM MgCl₂

1.7 mM EGTA

0.01% BSA

4℃で保存

【0609】

RNA結合 YSIPA ビーズ

ビーズは水中 100 mg/ml である。1 M 酢酸 Zn / ZnSO₄ 溶液 (3:1) および水を用いて 18 mM Zn 中に 5 mg/ml で希釈する。4℃で保存する。

【0610】

低対照化合物 20 X DMSO ストックの濃度

PDE1B: 8-メトキシメチル IBMX 20 mM

PDE2A: EHNA 10 mM

PDE3B: Milrinone 2 mM

PDE4D: Rolipram 10 mM

PDE5A: Zaprinast 10 mM

PDE7B: IBMX 40 mM

PDE10A: Dipyrindamole 4 mM

【0611】

酵素濃度 (2 X 最終濃度, アッセイバッファで希釈)

PDE1B 50 ng/ml

PDE2A 50 ng/ml

PDE3B 10 ng/ml

PDE4D 5 ng/ml

PDE5A 20 ng/ml

PDE7B 25 ng/ml

PDE10A 5 ng/ml

【0612】

放射性リガンド

[³H] cAMP (Amersham TRK 559)。アッセイバッファ中に 2000 X で希釈する。

[³H] cGMP (Amersham TRK 392)。PDE5A アッセイ用のみ。アッセイバッファ中に 2000 X で希釈する。

【0613】

プロトコル

2 mM の 96 ウェルマスタープレートから Biomek Fx を用いて 1 μl の化合物を 384 ウェルプレートに移すことにより、アッセイプレートを作製する。化合物の最終濃度は約 100 μM である。化合物を二重にアッセイするために各マスタープレートから二重のアッセイプレートを調製する。アッセイプレートのカラム 23 に適当な対照化合物の 20 X DMSO ストックを 1 μl 加える。これらは低対照である。

Chembridge ライブラリアッセイプレートのカラム 1 および 2, および Maybridge ライブラリアッセイプレートのカラム 21 および 22 は, 1 μl の DMSO を含む。これらは高対照である。

Biomek Fx を用いて, 10 μl の放射性リガンドを各アッセイウェルにピペットで加え, 次に同じチップを用いて 10 μl の酵素を各ウェルにピペットで加える。

アッセイプレートを透明のカバーで覆う。1000 RPM で軽く遠心分離し, プレート

10

20

30

40

50

シェーカーで10秒間混合する。30℃で30分間インキュベートする。BioMek Fxを用いて、各アッセイウェルに10μlのビーズ混合物を加える。ビーズは各アッセイプレートに加える直前にリザーバー中でよく混合する。プレートを新たな透明の覆いで再び密封する。プレート振盪器で10秒間混合し、次に、1000RPMで1分間遠心分離する。

プレートを計数ラックに置く。30分以上放置し、次にWallac TriLuxでプログラム8を用いて計数する。

データを酵素活性の%阻害として分析する。高対照の平均=0%阻害。低対照の平均=100%阻害。

【0614】

実施例144：生化学および細胞アッセイにおいて用いるためのPPARの発現および精製

遺伝子工学

ヒトホスホジエステラーゼ(PDEs)4Bおよび4Dをコードするプラスミドは、慣用のポリメラーゼ連鎖反応(PCR)法を用いて遺伝子工学処理した。全長PDEおよびPDE触媒ドメインのみを有する切断型の両方を、異種発現用に遺伝し光学処理した。使用した関連するDNA配列およびコードされる蛋白質配列がそれぞれ示される(下記参照)。ヒトPDE4BおよびPDE4D遺伝子はいくつかのスプライシング変種を有する。全長発現用に選択されたスプライシング変種は、PDE4B2(NCBIAccessiongi292387)およびPDE4D5(NCBIAccessiongi2735856)である。種々のヒト組織からクローニングされた相補的DNAは、Invitrogenから購入して、これらをPCR反応において基質として用いた。特定の注文合成オリゴヌクレオチドプライマー(Invitrogen, 以下を参照)は、PCR産物を開始し、プラスミドとのライゲーション用の適当な制限酵素切断部位を与えるよう設計した。

【0615】

触媒ドメインをコードするPDE4BおよびPDE4D挿入物とのライゲーションのために用いたプラスミドは、E.coliを用いる発現用のpET15(Novagen)から誘導した。全長PDE4BおよびPDE4D挿入物のライゲーションに用いたプラスミドはpFastBacHT(Invitrogen)であった。これらのケースのすべてにおいて、PDEは金属親和性クロマトグラフィーを用いる精製のためにヒスチジンタグを含むよう改変した。

【0616】

PDE4触媒ドメインのE.coliにおける蛋白質発現および精製

蛋白質発現のためには、目的とする遺伝子を含むプラスミドをE.coliBL21(DE3)RIL株にトランスフォーメーションさせ、適当な抗生物質を含むLB寒天プレート上でトランスフォーマントを選択した。単一コロニーを200mlLB培地中で37℃で4時間成長させた。PDE4BおよびPDE4Dにおいては、すべての蛋白質発現は30Lバイオリアクターを用いて大量発酵により行った。400mlのスターター培養物を30LTB培地に加え、37℃でOD600nmが2-5となるまで成長させた。培養物を20℃に冷却し、0.5mM IPTG, 1mM MgCl₂および0.2mM ZnOAcを加え、培養物をさらに18時間成長させた。

【0617】

蛋白質精製のためには、すべての操作は4℃で行った。凍結したE.coli細胞ペレットを溶解バッファに再懸濁し、標準的な機的方法を用いて溶解させた。可溶性蛋白質は、固定化金属親和性精製(IMAC)を用いてポリヒスチジンタグにより精製した。それぞれのPDEについて、精製は、IMAC(サイズ排除クロマトグラフィーおよびイオン交換クロマトグラフィー)を利用して、3工程精製プロセスを用いて行った。PDE4BおよびPDE4Dの両方について、最終精製工程の前に、トロンビン(Calbiochem)を用いてポリヒスチジンタグを除去した。

【0618】

アッセイ目的のために提供される蛋白質については、上述した発現条件を実施したが、ただし、精製は2工程のみであり、ポリヒスチジンタグは除去しなかった。酵素は50%グリセロール中で保存した。

【0619】

昆虫細胞におけるバキュロウイルスを用いる全長PDE4アイソフォームの蛋白質発現および精製

標準的なプロトコルを用いて発現させたPDE

PDE4B2：N末端His6タグおよびTEV切断部位を有する全長ヒトPDE4B2アイソザイムをバキュロウイルス感染昆虫細胞で発現させた。酵素は細胞溶解物から精製せず、したがって、酵素濃度は測定しなかった。酵素は50%グリセロール中で-20℃で保存した。

10

【0620】

PDE4D5：N末端His6タグおよびTEV切断部位を有する全長ヒトPDE4D5アイソザイムをバキュロウイルス感染昆虫細胞で発現させた。酵素は細胞溶解物から精製せず、したがって、酵素濃度は測定しなかった。酵素は50%グリセロール中で-20℃で保存した。

【0621】

プラスミド配列およびPCRプライマーの情報

PDE4B：

20

【化 1 7 2】

P457. pET15S PDE4B S152-S528-X

taatacgactcactataggggaattgt
 gagcggataacaattcccctctagaaataattttgtttaactttaagaaggagatatacc
 atgggcagcagccatcatcatcatcacagcagcgccctggtgccgcgcggcagccat
 M G S S H H H H H S S G L V P R G S H
 atgagcatctcacgctttggagtcaacactgaaaatgaagatcacctggccaaggagctg
 M S I S R F G V N T E N E D H L A K E L
 gaagacctgaacaaatggggtcttaacatctttaatgtggctggatattctcacaataga
 E D L N K W G L N I F N V A G Y S H N R
 cccctaacatgcatcatgtatgctatattccaggaaagagacctcctaagacattcaga
 P L T C I M Y A I F Q E R D L L K T F R
 atctcatctgacacatttataacctacatgatgactttagaagaccattaccattctgac
 I S S D T F I T Y M M T L E D H Y H S D
 gtggcatatcacaaacagcctgcacgctgctgatgtagcccagtcgacccatgttctcctt
 V A Y H N S L H A A D V A Q S T H V L L
 tctacaccagcattagacgctgtcttcacagatttggaatcctggctgccatttttgca
 S T P A L D A V F T D L E I L A A I F A
 gctgccatccatgacgttgatcatcctggagtctccaatcagtttctcatcaacacaaat
 A A I H D V D H P G V S N Q F L I N T N
 tcagaacttgctttgatgtataatgatgaatctgtgttggaatcatcaccttgctgtg
 S E L A L M Y N D E S V L E N H H L A V
 ggtttcaaactgctgcaagaagaacactgtgacatcttcatgaatctcaccaagaagcag
 G F K L L Q E E H C D I F M N L T K K Q
 cgtcagacaactcaggaagatggttattgacatggtgtagcaactgatatgtctaaacac
 R Q T L R K M V I D M V L A T D M S K H
 atgagcctgctggcagacctgaagacaatggtagaaacgaagaaagttacaagttcaggc
 M S L L A D L K T M V E T K K V T S S G
 gttcttctcctagacaactataccgatcgcattcaggtccttcgcaacatggtacactgt
 V L L L D N Y T D R I Q V L R N M V H C
 gcagacctgagcaacccccaccaagtccttggaattgtatcggaatggacagaccgcatc
 A D L S N P T K S L E L Y R Q W T D R I
 atggaggaatttttccagcagggagacaaagagcgggagaggggaatggaaattagccca
 M E E F F Q Q G D K E R E R G M E I S P
 atgtgtgataaacacacagcttctgtggaaaaatcccaggttggtttcatcgactacatt
 M C D K H T A S V E K S Q V G F I D Y I
 gtccatccattgtgggagacatgggcagatttggtacagcctgatgctcaggacattctc
 V H P L W E T W A D L V Q P D A Q D I L
 gataccttagaagataacaggaactggtatcagagcatgatacctcaaagtcctcacca
 D T L E D N R N W Y Q S M I P Q S P S P
 ccaactggacgagcagaacagggactgccagggctctgatggagaagtttcagtttgaactg
 P L D E Q N R D C Q G L M E K F Q F E L
 actctcgatgaggaagattctgaaggacctgagaaggaggagaggacacagctaactc
 T L D E E D S E G P E K E G E G H S -
 gactagagcctgcagttctcgaccatcatcatcatcattaataaaagggcgaattcca
 gcacactggcgccgcttactagtggatcc

10

20

30

40

【0 6 2 2】

P C R プライマー：

PDE4B PDE4-S CCGAATTCATATGAGCATCTCACGCTTTGGAGTC 316

50

PDE4B-A TGTGCTCTCGAGTTAGCTGTGTCCCTCTCCCTCC 317

【 0 6 2 3 】

P D E 4 D :

【化 1 7 3】

P4437. pET15S PDE4D S316-V692-X

taatacgactcactataggggaattgt
 gagcggataacaattccoctctagaaataattttgtttaactttaagaaggagatatacc
 atgggcagcagccatcatcatcatcacagcagcggcctgggtgccgcgcggcagccat
 M G S S H H H H H S S G L V P R G S H
 atgagtatcccaagggttggagttaaaactgaacaagaagatgtccttgccaaggaacta
 M S I P R F G V K T E Q E D V L A K E L
 gaagatgtgaacaaatgggggtcttcatgttttcagaatagcagagttgtctggttaaccgg
 E D V N K W G L H V F R I A E L S G N R
 cccttgactgttatcatgcacaccatttttcaggaacgggatttattaaaaacattttaa
 P L T V I M H T I F Q E R D L L K T F K
 attccagtagatactttaattacatatcttatgactctcgaagaccattaccatgctgat
 I P V D T L I T Y L M T L E D H Y H A D
 gtggcctatcacaacaatatccatgctgcagatgttgtccagtctactcatgtgctatta
 V A Y H N N I H A A D V V Q S T H V L L
 tctacacctgctttggaggctgtgtttacagatttggagattcttgcagcaatttttggc
 S T P A L E A V F T D L E I L A A I F A
 agtgcaatacatgatgtagatcatcctgggtgtgtccaatcaatttctgatcaatacaaac
 S A I H D V D H P G V S N Q F L I N T N
 tctgaacttgccttgatgtacaatgattcctcagttcttagagaaccatcatttggctgtg
 S E L A L M Y N D S S V L E N H H L A V
 ggctttaaattgcttcaggaagaaaactgtgacattttccagaatttgaccaaaaaacaa
 G F K L L Q E E N C D I F Q N L T K K Q
 agacaatctttaaggaaaatgggtcattgacatcgtacttgcaacagatatgtcaaacac
 R Q S L R K M V I D I V L A T D M S K H
 atgaatctactggctgatttgaagactatgggttgaaactaagaaagtgacaagctctgga
 M N L L A D L K T M V E T K K V T S S G
 gttcttcttcttgataattattccgataggattcaggttcttcagaatatgggtgcaactgt
 V L L L D N Y S D R I Q V L Q N M V H C
 gcagatctgagcaaccaacaaagcctctccagctgtaccgccagtggaacggaccggata
 A D L S N P T K P L Q L Y R Q W T D R I
 atggaggagtttcttccgccaaggagaccgagagaggggaacgtggcatggagataagcccc
 M E E F F R Q G D R E R E R G M E I S P
 atgtgtgacaagcacaatgcttccgtggaaaaatcacaggtgggcttcatagactatatt
 M C D K H N A S V E K S Q V G F I D Y I
 gttcatccctctgggagacatgggcagacctcgtccacctgacgcccaggatattttg
 V H P L W E T W A D L V H P D A Q D I L
 gacactttggaggacaatcgtgaatgggtaccagagcacaatccctcagagccctctcct
 D T L E D N R E W Y Q S T I P Q S P S P
 gcacctgatgaccagaggagggccggcaggggtcaaactgagaaattccagtttgaacta
 A P D D P E E G R Q G Q T E K F Q F E L
 acttttagaggaagatgggtgagtcagacacggaaaaggacagtggaagtcagtgttaagtc
 T L E E D G E S D T E K D S G S Q V -
 gactagagcctgcagttctcgaccatcatcatcatcattaataaaagggcgaattcca
 gcacactggcgccgttactagtggatcc

10

20

30

40

P C R プライマー：

PDE4D PDE4D-S TCTGACTCATATGAGTATCCCAAGGTTTGGAGT 323

50

PDE4D-A CTAGTGTCGACTTACACTTGACTGCCACTGTCCT 324

【 0 6 2 4 】

P D E 4 B 2 :

【化 1 7 4】

P4477. pFastBac PDE4B2 M1-T564-X

tattccggattattcataccgtccaccatcgggcgggatctcgggtccgaaacc
atgtcgtactaccatcaccatcaccatcacgattacgatatcccaacgaccgaaaacctg
M S Y Y H H H H H D Y D I P T T E N L
tattttcagggccatataagggacacggggcaccttcagtagcaccggaatcagcgg
Y F Q G H M K E H G G T F S S T G I S G
ggtagcgggtgactctgctatggacagcctgcagcgcctccagcctaactacatgcctgtg
G S G D S A M D S L Q P L Q P N Y M P V
tgtttggttgagaagaatcttatcaaaaattagcaatggaaacgctggaggaattagac
C L F A E E S Y Q K L A M E T L E E L D
tggtggttagaccagctagagaccatacagacctaccgggtctgtcagtgagatggcttct
W C L D Q L E T I Q T Y R S V S E M A S
aacaagttcaaaagaatgctgaaccgggagctgacacacctctcagagatgagccgatca
N K F K R M L N R E L T H L S E M S R S
gggaaccaggtgtctgaatacatttcaatactttcttagacaagcagaatgatgtggag
G N Q V S E Y I S N T F L D K Q N D V E
atcccatctcctaccgaaagacagggagaaaaagaaaaagcagcagctcatgaccacag
I P S P T Q K D R E K K K K Q Q L M T Q
ataagtggagtgaagaaattaatgcatagttcaagcctaacaataacaagcatctcacgc
I S G V K K L M H S S S L N N T S I S R
tttgaggtcaacactgaaaatgaagatcacctggccaaggagctggaagacctgaacaaa
F G V N T E N E D H L A K E L E D L N K
tggggtcttaacatctttaatgtggctggatattctcacaatagaccctaacatgcatc
W G L N I F N V A G Y S H N R P L T C I
atgtatgctatattccaggaaagagacctcctaagacattcagaatctcatctgacaca
M Y A I F Q E R D L L K T F R I S S D T
tttataacctacatgatgactttagaagaccattaccattctgacgtggcatatcacaa
F I T Y M M T L E D H Y H S D V A Y H N
agcctgcacgctgctgatgtagccagtcgacccatgttctcctttctacaccagcatta
S L H A A D V A Q S T H V L L S T P A L
gacgctgtcttcacagatttggaatcctggctgccatttttgcagctgccatccatgac
D A V F T D L E I L A A I F A A A I H D
gttgatcatcctggagtctccaatcagtttctcatcaacacaaattcagaacttgctttg
V D H P G V S N Q F L I N T N S E L A L
atgtataatgatgaatctgtgttggaatcatcaccttgctgtgggtttcaaactgctg
M Y N D E S V L E N H H L A V G F K L L
caagaagaacactgtgacatcttcatgaatctcaccaagaagcagcgtcagacactcagg
Q E E H C D I F M N L T K K Q R Q T L R
aagatgggttattgacatgggtgtagcaactgatatgtctaaacacatgagcctgctggca
K M V I D M V L A T D M S K H M S L L A
gacctgaagacaatggtagaaacgaagaagttacaagttcaggcgttcttctcctagac
D L K T M V E T K K V T S S G V L L L D
aactataccgatcgcattcaggctccttcgcaacatggtacactgtgcagacctgagcaac
N Y T D R I Q V L R N M V H C A D L S N
cccaccaagtccttggaattgtatcggcaatggacagaccgcatcatggaggaatttttc
P T K S L E L Y R Q W T D R I M E E F F
cagcagggagacaaagagcgggagaggggaatggaaattagcccaatgtgtgataaacac
Q Q G D K E R E R G M E I S P M C D K H

10

20

30

40

【化 1 7 5】

acagcttctgtggaaaaatcccagggttggtttcatcgactacattgtccatccattgtgg
T A S V E K S Q V G F I D Y I V H P L W
gagacatgggcagattttggtacagcctgatgctcaggacattctcgataccttagaagat
E T W A D L V Q P D A Q D I L D T L E D
aacaggaactggtatcagagcatgatacctcaaagtcacctcaccaccactggacgagcag
N R N W Y Q S M I P Q S P S P P L D E Q
aacagggactgccagggtctgatggagaagtttcagtttgaactgactctcgatgaggaa
N R D C Q G L M E K F Q F E L T L D E E
gattctgaaggacctgagaaggaggaggagaggacacagctatttcagcagcacaagacg
D S E G P E K E G E G H S Y F S S T K T
ctttgtgtgattgatccagaaaacagagattccctgggagagactgacatagacattgca
L C V I D P E N R D S L G E T D I D I A
acagaagacaagtccccctggatacataatccccctctcgaggcatgcggtaccaagct
T E D K S P V D T -
t

10

P C R プライマー：

PDE4B PDE4B2-S CGTGCAACATATGAAGGAGCACGGGGGCAC 3734

PDE4BFULL-A TCCACCTCGAGAGGGGGATTATGTATCCAC 1898

20

【 0 6 2 5】

P D E 4 D 5：

【化 1 7 6】

P4478. pFastBac PDE4D5 M1-T745-X

tattccggattattcataccgtcccaccatcgggcgcggtatctcggtccgaaacc
atgtcgtactaccatcaccatcaccatcacgattacgatatcccaacgaccgaaaacctg
M S Y Y H H H H H D Y D I P T T E N L
tattttcagggccatattggctcagcagacaagccccggacactttaacagtacctgaagtg
Y F Q G H M A Q Q T S P D T L T V P E V
gataatccgcattgtccaaacccgtggctgaacgaagaccttgtgaaatccttgcgagaa
D N P H C P N P W L N E D L V K S L R E
aacctgttgcagcatgagaagtccaagacagcgaggaaatcggttttctcccaagctctct
N L L Q H E K S K T A R K S V S P K L S
ccagtgatctctccgagaaattccccaggtcttctgcgcagaatgcttctcagcagcaac
P V I S P R N S P R L L R R M L L S S N
atccccaaacagcggcggtttcacgggtggcacatacatgttttgatgtggacaatggcaca
I P K Q R R F T V A H T C F D V D N G T
tctgcgggacggagtgcccttggatcccatgaccagcccaggatccgggctaattctccaa
S A G R S P L D P M T S P G S G L I L Q
gcaaattttgtccacagtcaacgacgggagtgcttctctgtatcgatccgacagcgattat
A N F V H S Q R R E S F L Y R S D S D Y
gacctctctccaaagtctatgtcccggaaactcctccattgccagtgatatacacggagat
D L S P K S M S R N S S I A S D I H G D
gacttgattgtgactccatttgcctcagggtcttggccagtgctgcgaactgtacgaaacaac
D L I V T P F A Q V L A S L R T V R N N
tttgcgtgcattaactaatttgcaagatcgagcacctagcaaaagatcacccatgtgcaac
F A A L T N L Q D R A P S K R S P M C N
caaccatccatcaacaaagccaccataacagaggaggcctaccagaaactggccagcgag
Q P S I N K A T I T E E A Y Q K L A S E
accctggaggagctggactgggtgtctggaccagctagagaccctacagaccaggcactcc
T L E E L D W C L D Q L E T L Q T R H S
gtcagtgagatggcctccaacaagtttaaaaggatgcttaatcgggagctcacccatctc
V S E M A S N K F K R M L N R E L T H L
tctgaaatgagtcgggtctggaaatcaagtgctcagagttttatatcaaacacattcttagat
S E M S R S G N Q V S E F I S N T F L D
aagcaacatgaagtggaaattccttctccaactcagaaggaaaaggagaaaaagaaaaga
K Q H E V E I P S P T Q K E K E K K K R
ccaatgtctcagatcagtgaggatcaagaaattgatgcacagctctagtctgactaattca
P M S Q I S G V K K L M H S S S L T N S
agtatcccaagggtttggagttaaaactgaacaagaagatgtccttgccaaggaactagaa
S I P R F G V K T E Q E D V L A K E L E
gatgtgaacaaatggggcttctcatgttttcagaatagcagagttgtctggtaaccggccc
D V N K W G L H V F R I A E L S G N R P
ttgaactgttatcatgcacaccatttttcaggaacgggattttattaaaaacattttaaatt
L T V I M H T I F Q E R D L L K T F K I
ccagtagatactttaattacatatcttatgactctcgaagaccattaccatgctgatgtg
P V D T L I T Y L M T L E D H Y H A D V
gcctatcacaacaatatccatgctgcagatgttgtccagtgctactcatgtgctattatct
A Y H N N I H A A D V V Q S T H V L L S
acacctgctttggaggctgtgtttacagattttggagattcttgcagcaatttttgccagt
T P A L E A V F T D L E I L A A I F A S

10

20

30

40

【化 1 7 7】

gcaatacatgatgtagatcatcctgggtgtgtccaatcaattttctgatcaatacaaaactct
 A I H D V D H P G V S N Q F L I N T N S
 gaacttgcccttgatgtacaatgattcctcagtccttagagaacccatcatttggtgtgggc
 E L A L M Y N D S S V L E N H H L A V G
 tttaaattgcttcaggaagaaaactgtgacattttccagaatttgaccaaaaaacaaaga
 F K L L Q E E N C D I F Q N L T K K Q R
 caatctttaaggaaaatggtcattgacatcgtacttgcaacagatatgtcaaaacacatg
 Q S L R K M V I D I V L A T D M S K H M
 aatctactggctgatttgaagactatgggttgaactaagaaagtgacaagctctggagtt
 N L L A D L K T M V E T K K V T S S G V
 cttcttcttgataattattccgataggattcaggttcttcagaatatgggtgcactgtgca
 L L L D N Y S D R I Q V L Q N M V H C A
 gatctgagcaacccaacaaagcctctccagctgtaccgccagtgaggacggaccggataatg
 D L S N P T K P L Q L Y R Q W T D R I M
 gaggagttcttccgcccaaggagaccgagagagggaacgtggcatggagataagccccatg
 E E F F R Q G D R E R E R G M E I S P M
 tgtgacaagcacaatgcttccgtggaaaaatcacaggtgggcttcatagactatattggt
 C D K H N A S V E K S Q V G F I D Y I V
 catcccctctgggagacatgggcagacctcgtccaccctgacgccagcatattttggac
 H P L W E T W A D L V H P D A Q D I L D
 actttggaggacaatcgtgaatgggtaccagagcacaatccctcagagccccctctcctgca
 T L E D N R E W Y Q S T I P Q S P S P A
 cctgatgacccagaggaggccggcagggtcaaactgagaaattccagtttgaactaact
 P D D P E E G R Q G Q T E K F Q F E L T
 ttagaggaagatggtagtcagacacggaaaaggacagtggcagtcaagtggaagaagac
 L E E D G E S D T E K D S G S Q V E E D
 actagctgcagtgactccaagactctttgtactcaagactcagagtctactgaaattccc
 T S C S D S K T L C T Q D S E S T E I P
 cttgatgaacaggttgaagaggaggcagtaggggaagaagaggaaagccagcctgaagcc
 L D E Q V E E E A V G E E E E S Q P E A
 tgtgtcatagatgatcgttctcctgacacgtaacagtcgactagagcctgcagtcctcgag
 C V I D D R S P D T -
 gcatgcggtaccaagctt

10

20

30

40

50

P C R プライマー：

PDE4D PDE4DFULL-S GACCAGGCATATGGCTCAGCAGACAAGCCC 1911

PDE4DFULL-A AGTTTGTGCGACTGTTACGTGTCAGGAGAAC 1912

【0 6 2 6】

実施例 1 4 5. P D E 4 I C₅₀ の決定

I C₅₀ は、シンチレーションプロキシミティーアッセイ (S P A) により決定した。
 このアッセイの原理は、P D E 4 の基質である c A M P は Y i t t r i u m S i l i c
 a t e S P A ビーズに弱く結合するのに対し、P D E 4 の加水分解の生成物である A M
 P はこれに強く結合することに基づく。したがって、P D E 4 加水分解により生じた [³
 H] A M P のみが S P A ビーズに結合し、シンチレーションシグナルを生ずるため、[³
 H] c A M P のサンプルの P D E 4 加水分解の程度を測定することができる。

【0 6 2 7】

I C₅₀ アッセイに用いた P D E 4 酵素

P D E 4 B : N 末端 H i s 6 タグおよびトロニン切断部位を有するヒト P D E 4 B の S

152-S528からの触媒ドメインをE. coliで発現させ、金属イオンアフィニティークロマトグラフィーにより精製した。酵素は50%グリセロール中で-20℃で保存した。実施例144を参照

PDE4D:N末端His6タグおよびトロンビン切断部位を有するヒトPDE4BのS316-V692からの触媒ドメインをE. coliで発現させ、金属イオンアフィニティークロマトグラフィーにより精製した。酵素は50%グリセロール中で-20℃で保存した。実施例144を参照

PDE4B2:実施例144を参照

PDE4D5:実施例144を参照

【0628】

10

IC₅₀ 方法

試験した化合物（化合物および結果については表5を参照）は、化合物の強度により4 mMまたは40 μMの出発濃度からDMSO中で3倍で11回連続希釈した。1 μlの各希釈物を白色ポリスチレン384ウエルアッセイプレート（Corning #3710）の二重のウエルに移した。化合物希釈物に加えて、各アッセイプレートには、1 μlのDMSO（0%酵素阻害を規定するため）または1 μlの200 μMロフルミラスト（roflumilast）（100%の酵素阻害を規定するため）を加えた対照ウエルを含めた。Beckman FXロボットを用いて、アッセイバッファ（50 mM Tris, pH 7.5; 8.3 mM MgCl₂; 1.7 mM EGTA; 0.01% BSA）中の10 μlの[³H] cAMP（Amersham TRK559）を2 mCi/mlで各アッセイウエルに移した。次に、アッセイバッファ中10 μlのPDE4酵素を加え、プレートを1000 rpmで30秒間振盪して、cAMP加水分解反応を開始させた。用いた酵素の濃度は以下のとおりである：PDE4B, 80 ng/ml; PDE4D, 4 ng/ml; PDE4B2, 2.5 μlの50%グリセロールストック/ml; PDE4D5 0.083 μlの50%グリセロールストック/ml。アッセイプレートを覆い、30℃で30分間インキュベートした。ロボットで18 mM ZnSO₄中の5 mg/ml SPAビーズ（Amersham RPNQ0013）を10 μl加えることにより反応を停止した。アッセイプレートを透明なプラスチックフィルムで覆い、1000 RPMで1分間遠心分離してSPAビーズを沈殿させ、Wallac TriLuxシンチレーションカウンターを用いて計数した。IC₅₀は、生のアッセイデータから、MDLからのAssay Explorerソフトウェアパッケージを用いて、非線形回帰曲線適合から計算した。

20

30

【0629】

実施例146

全血培養物をLPSで刺激したときのTNFアルファ産生により評価したIC₅₀の決定

化合物をアッセイして、以下のアッセイプロトコルを用いて全血培養物からのTNF-α放出の阻害に基づいてIC₅₀の値を求めた（試験した化合物および結果については表5を参照）。PDE4Bが阻害されると、リポ多糖類（LPS）で刺激した全血培養物からのTNF-α放出の阻害が阻害される。TNF-α放出の測定を用いて、化合物をPDE4B阻害剤として評価した。

【0630】

40

化合物はDMSO中に20 mMで用意し、希釈プレートの1つの列にウエルあたり2 μlを加えた。2.5%熱失活FBSを含む98 μlのRPMI 1640培地を化合物を含む各ウエルに加えた。2% DMSOを含む同じ培地を用意し、希釈プレートの空のウエルのそれぞれに60 μlを加えた。化合物は連続的に1:3で希釈し（30 μlから60 μlの培地）、化合物あたり合計で8種類の濃度を用意した。50 μMロフルミラストおよびピクラミラストを含むウエルを100%阻害対照として用意し、2% DMSOを含む培地を0%阻害対照として用いた。20 μlアリコートの各サンプルを二重にアッセイプレートに移した。

【0631】

ヒトバフィコートは、the Stanford Medical School B

50

lood Centerから入手し、1%ペニシリン／ストレプトマイシンおよび2.5%熱失活FBSを含む7倍容量のRPMI 1640培地で希釈した。160 μ l アリコートの希釈した血液をアッセイプレートの各ウェルに加え、混合し、37℃で5%CO₂中で1時間インキュベートした。PBSで1mg/mlに希釈し20 μ l アリコートとして-20℃で保存されていたLPS (Sigmaカタログ番号L2637)を融解し、1000倍に希釈して1 μ g/mlとした。1時間のインキュベーション後、このうちの20 μ l アリコートを各サンプルに加えた(最終濃度100 ng/ml LPS)。LPSを加えないバックグラウンドサンプルも用意した。サンプルを振盪器中で900 RPMで1分間混合し37℃で5%CO₂中で4時間インキュベートした。次に、プレートを振盪器上に置いて900 RPMで1分間振盪し、次に減速度を5に設定して100 x gで10分間遠心分離した。上清の上から75 μ lを注意深くピペットで新たなプレートに移し、-20℃で凍結した。

10

【0632】

50 μ l アリコートのインキュベーションバッファ (Biosource International イムノアッセイキット: ヒトTNF- α カタログ番号KHC3011)をhTNF- α に特異的なモノクローナル抗体 (Biosourceキット)でコーティングしたプレートの各ウェルに加えた。上清血液サンプルを融解し、50 μ l アリコートを50 μ lの希釈剤バッファ (Biosourceキット)とともにインキュベーションバッファに加え、サンプルを室温で2時間インキュベートした。サンプルを300 μ l/ウェルの洗浄バッファ (Biosourceキット)で4回洗浄した。100 μ l アリコートのビオチン化抗TNFアルファ (Biosourceキット)を加え、サンプルを室温で1時間インキュベートした。サンプルを300 μ l/ウェルの洗浄バッファで4回洗浄した。100 μ l アリコートのストレプトアビジン-HRP溶液 (BioSourceキット)を加え、サンプルを室温で30分間インキュベートした。サンプルを300 μ l/ウェルの洗浄バッファで4回洗浄した。100 μ l アリコートのChromagen (Biosourceキット)を加え、サンプルを暗所で30分間インキュベートした。各サンプルに100 μ l アリコートの停止溶液 (2NH₂SO₄)を加え、サンプルをWallac Victorで、450 nmで0.1 sec/ウェルで読んだ。

20

【0633】

実施例147. ラット阻害実験

30

すべての実験は雄ラットCD (SD) IG SBR (Cr1) (Charles River, France)を用いて行った。ラットを5つの群に分けた。化合物の投与量を表5に示す。

【0634】

順化期間終了時、絶食していないラットの体重を量り、永久マーカーで個別に識別し、ベヒクル、参照化合物または試験化合物のいずれかを体重に合わせて10 mL/kgの容量で経口 (po) または腹腔内 (ip) 経路で投与した。動物をポリスチレンで標識し床におがくずを入れたケージに5匹ずつ集めた。ベヒクル、参照物質または試験物質を投与した2時間後、ラットに0.1 mg/kgのLPSを1 mL/kg体重の容量で静脈内 (iv) 注射した。LPSチャレンジの2時間後(または表3Bおよび4Bに示されるように)、ガス (イソフルラン) 麻酔下で眼窩後方穿刺を行うことにより、抗凝血剤なしで血液サンプルをチューブ内に回収した。サンプルを室温で5-10分間凝固させ、次に氷上に置き、遠心分離 (6000 x g, 3分間, 4℃)により調製し、使用するまで-20℃で保存した。TNF α のレベルは、製造元の方法にしたがってELISA法により血清サンプル中で二重に測定した (Rat TNF α キット Quantikine M (RTA00, R&D System, France))。データは、観察されたTNF α レベルの、ベヒクルを投与した動物群について観察されたTNF α レベルに対する減少のパーセントで表した。

40

【0635】

実施例148: PDE4Bの部位特異的変異誘発

50

P D E 4 B の変異誘発は、例えば、M o l e c u l a r B i o l o g y : C u r r e n t I n n o v a t i o n s a n d F u t u r e T r e n d s . E d s . A . M . G r i f f i n a n d H . G . G r i f f i n . (1 9 9 5) I S B N 1 - 8 9 8 4 8 6 - 0 1 - 8 , H o r i z o n S c i e n t i f i c P r e s s , P O B o x 1 , W y m o n d h a m , N o r f o l k , U . K . , に記載されている方法にしたがって行うことができる。

【0636】

インビトロ部位特異的変異誘発はタンパク質構造－機能相関、遺伝子発現およびベクターの改変を研究するために非常に貴重な手法である。文献にはいくつかの方法がみられるが、これらの方法の多くはテンプレートとして一本鎖DNAを必要とする。その理由は、歴史的に、再アニーリングを防止するために相補鎖を分離することが必要であったからである。部位特異的変異誘発においてPCRを用いることによって、変性工程を用いて相補鎖を分離し、PCRプライマーの効率的な重合を可能とすることにより、鎖分離を行うことができる。したがって、PCR部位特異的方法は、事実上いかなる二本鎖プラスミド中にも部位特異的変異を取り込ませることができ、M13系のベクターや一本鎖レスキューを必要としない。

【0637】

PCRに基づく部位特異的変異誘発を行う場合には、任意の（望ましくない）二次部位変異のクローン増殖を防止するためにPCRの間のサイクル数を減少させることがしばしば望ましい。限定されたサイクリングにより生成物の収率が低下することは、出発テンプレート濃度を増加させることにより補う。選択を用いて反応から来る親分子の数を減少させる。また、1つのPCRプライマーセットを用いるために、長いPCR法を最適化することが望ましい。さらに、いくつかの熱安定性ポリメラーゼのエクステンダーゼ活性のため、PCRプライマーの一方または両方に変異が組み込まれているPCR生成産物の末端と末端とをライゲーションさせる前に、手順の中に末端を磨く工程を組み込むことがしばしば必要である。

【0638】

以下のプロトコルは、部位特異的変異誘発のための容易な方法を提供し、以下の工程を組み込むことにより上述の望ましい特徴を達成する：（i）テンプレート濃度を慣用のPCR条件より約1000倍増加させる；（ii）サイクル数を25－30から5－10に減少させる；（iii）制限エンドヌクレアーゼDpnI（認識標的配列：5－Gm6ATC－3，ここでA残基はメチル化されている）を加えて、親DNAに対して選択する（注：E. coliのほぼすべての一般的な株から単離されたDNAは配列5－GATC－3でDam－メチル化されている）；（iv）PCRの信頼性を10kbまで高めるためにPCRミックス中でTaq Extenderを使用する；（v）PfuDNAポリメラーゼを使用してPCR産物の末端を磨く、および（vi）T4DNAリガーゼの存在下で効率的な分子内ライゲーションを行う。

【0639】

プラスミドテンプレートDNA（約0.5 pmole）を、25 µlの1x変異誘発バッファ（20 mM Tris HCl, pH 7.5；8 mM MgCl2；40 µg/ml BSA）中に12－20 pmoleの各プライマー（このうちの1つは5'リン酸を含んでいなければならない）、各250 µMのdNTP、2.5 UのTaq DNAポリメラーゼ、2.5 UのTaq Extender（Stratagene）を含むPCRカクテルに加える。

【0640】

PCRサイクルパラメータは以下のとおりである：94℃4分間、50℃2分間、72℃2分間を1サイクル、次に、94℃1分間、54℃2分間および72℃1分間を5－10サイクル（工程1）。

【0641】

親テンプレートDNAおよび新たに合成されたDNAを取り込んだ直線化した変異誘発

プライマーを D p n I (1 0 U) および P f u D N A ポリメラーゼ (2 . 5 U) で処理する。これにより、インビボメチル化親テンプレートおよびハイブリッド D N A が D p n I で消化され、P f u D N A ポリメラーゼにより直線状 P C R 産物上の T a q D N A ポリメラーゼ伸長塩基が除かれる。

【 0 6 4 2 】

反応液を 3 7 ° C で 3 0 分間インキュベートし、次に 7 2 ° C に移してさらに 3 0 分間インキュベートする (工程 2) 。

【 0 6 4 3 】

変異誘発バッファ (1 x , 1 1 5 μ l , 0 . 5 m M A T P を含む) を、D p n I 消化、P f u D N A ポリメラーゼ処理 P C R 産物に加える。

10

【 0 6 4 4 】

溶液を混合し、1 0 μ l を新たなマイクロフュージチューブに入れ、T 4 D N A リガーゼ (2 - 4 U) を加える。

【 0 6 4 5 】

ライゲーション溶液を 3 7 ° C で 6 0 分以上インキュベートする (工程 3) 。

【 0 6 4 6 】

処置した溶液をコンピテント E . c o l i にトランスフォーメーションする (工程 4)

。

【 0 6 4 7 】

上述した P C R に基づく部位特異的変異誘発に加えて、他の方法も利用可能である。例えば、以下に記載されている方法：K u n k e l (1 9 8 5) P r o c . N a t l . A c a d . S c i . 8 2 : 4 8 8 - 4 9 2 ; E c k s t e i n e t a l . (1 9 8 5) N u c l . A c i d s R e s . 1 3 : 8 7 6 4 - 8 7 8 5 ; および P r o m e g a の G e n e E d i t o r (商標) 部位特異的変異誘発システムを用いる方法がある。

20

【 0 6 4 8 】

本明細書において引用されるすべての特許および他の参考文献は、本発明の属する技術分野の技術者のレベルを示しており、表および図面を含めその全体を、それぞれの参考文献の全体が個々に本明細書の一部としてここに引用されることと同じ程度に、本明細書の一部として引用される。

【 0 6 4 9 】

当業者は、本発明は、記載される結果および利点、ならびに本明細書に固有のものを得るのによく適合していることを容易に理解するであろう。本明細書に好ましい態様の代表的なものとして記載される方法、変種および組成物は、例示的なものであって、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。当業者は、その改変および他の用途をなすであろう。これらの改変は本発明の精神の中に包含され、特許請求の範囲により定義される。

30

【 0 6 5 0 】

当業者は、本発明の範囲および精神から逸脱することなく、本明細書に開示される本発明に対して種々の置換および改変をなすことができることを容易に理解するであろう。例えば、P D E 4 B タンパク質についての結晶化または共結晶化条件および／または種々のホスホジエステラーゼドメイン配列についての変形物を用いることができる。すなわち、そのような追加の態様も本発明および特許請求の範囲の範囲内である。

40

【 0 6 5 1 】

本明細書に例示的に記載されている発明は、本明細書に特定の開示されていない任意の要素または限定なしでも適切に実施することができる。したがって、例えば、本明細書のそれぞれの場合について、" . . . を含む " , " 本質的に . . . からなる " および " . . . からなる " との用語は、互いに他の 2 つの用語のいずれかと置き換えることができる。本明細書において用いた用語および表現は、説明の用語として用いるものであり、限定ではなく、そのような用語および表現の使用においては、示されかつ記載されている特徴またはその一部の同等物を排除することを意図するものではなく、特許請求の範囲に記載され

50

る本発明の範囲中で種々の変更が可能であることが理解される。すなわち、好ましい態様および任意の特徴により本発明を特定の範囲に開示してきたが、当業者には本明細書に記載される概念の変更および変種が可能であり、そのような変更および変種も特許請求の範囲に定義される本発明の範囲内であると考えられることが理解されるべきである。

【0652】

さらに、発明の特徴および局面がマーカッシュグループの用語または他の代替物のグループの用語で記載されている場合、当業者は、本発明が、マーカッシュグループまたは他のグループのすべての個々のメンバーまたはメンバーのサブグループに関してもまた記載されていることを認識するであろう。

【0653】

また、特に断らない限り、ある態様について種々の数値が与えられている場合、追加の態様は、任意の2つの異なる数値を範囲の終点としてとることにより記述される。そのような範囲もまた本明細書に記載される発明の範囲内である。

【0654】

すなわち、追加の態様も本発明の範囲内であり、特許請求の範囲の範囲内である。

【0655】

【表 1】

Table 1

REMARK Written by O version 8.0.11

CRYST1	1.000	1.000	1.000	90.00	90.00	90.00			
ORIGX1	1.000000	0.000000	0.000000			0.000000			
ORIGX2	0.000000	1.000000	0.000000			0.000000			
ORIGX3	0.000000	0.000000	1.000000			0.000000			
SCALE1	1.000000	-0.000026	-0.000026			0.000000			
SCALE2	0.000000	1.000000	-0.000026			0.000000			
SCALE3	0.000000	0.000000	1.000000			0.000000			
ATOM	1	CB	ARG	A	155	79.971	64.880	65.907	1.00 23.05 A
ATOM	2	CG	ARG	A	155	80.613	63.882	66.857	1.00 22.25 A
ATOM	3	CD	ARG	A	155	81.907	63.327	66.300	1.00 21.47 A
ATOM	4	NE	ARG	A	155	82.378	62.172	67.060	1.00 22.64 A
ATOM	5	CZ	ARG	A	155	82.051	60.910	66.792	1.00 20.30 A
ATOM	6	NH1	ARG	A	155	81.248	60.626	65.775	1.00 20.18 A
ATOM	7	NH2	ARG	A	155	82.533	59.927	67.542	1.00 21.88 A
ATOM	8	C	ARG	A	155	80.084	66.914	64.494	1.00 22.90 A
ATOM	9	O	ARG	A	155	80.453	66.813	63.325	1.00 22.93 A
ATOM	10	N	ARG	A	155	80.953	66.971	66.838	1.00 22.95 A
ATOM	11	CA	ARG	A	155	80.788	66.143	65.606	1.00 22.82 A
ATOM	12	N	PHE	A	156	79.060	67.679	64.859	1.00 22.91 A
ATOM	13	CA	PHE	A	156	78.296	68.439	63.879	1.00 22.30 A
ATOM	14	CB	PHE	A	156	76.906	68.746	64.434	1.00 22.43 A
ATOM	15	CG	PHE	A	156	75.997	67.556	64.464	1.00 22.09 A
ATOM	16	CD1	PHE	A	156	75.372	67.121	63.306	1.00 22.60 A
ATOM	17	CD2	PHE	A	156	75.786	66.858	65.641	1.00 23.79 A
ATOM	18	CE1	PHE	A	156	74.550	66.009	63.325	1.00 23.14 A
ATOM	19	CE2	PHE	A	156	74.966	65.747	65.667	1.00 23.39 A
ATOM	20	CZ	PHE	A	156	74.348	65.322	64.506	1.00 23.54 A
ATOM	21	C	PHE	A	156	78.966	69.728	63.423	1.00 23.31 A
ATOM	22	O	PHE	A	156	78.749	70.177	62.300	1.00 23.75 A
ATOM	23	N	GLY	A	157	79.776	70.321	64.295	1.00 22.97 A
ATOM	24	CA	GLY	A	157	80.459	71.552	63.943	1.00 24.05 A
ATOM	25	C	GLY	A	157	79.526	72.691	63.579	1.00 24.76 A
ATOM	26	O	GLY	A	157	79.888	73.562	62.786	1.00 26.86 A
ATOM	27	N	VAL	A	158	78.328	72.693	64.157	1.00 25.15 A
ATOM	28	CA	VAL	A	158	77.349	73.742	63.880	1.00 24.88 A
ATOM	29	CB	VAL	A	158	76.019	73.475	64.612	1.00 24.20 A
ATOM	30	CG1	VAL	A	158	75.028	74.583	64.304	1.00 23.49 A
ATOM	31	CG2	VAL	A	158	75.453	72.128	64.191	1.00 25.00 A
ATOM	32	C	VAL	A	158	77.876	75.105	64.319	1.00 26.65 A
ATOM	33	O	VAL	A	158	78.278	75.286	65.471	1.00 27.38 A
ATOM	34	N	ASN	A	159	77.872	76.059	63.392	1.00 27.36 A
ATOM	35	CA	ASN	A	159	78.351	77.407	63.669	1.00 28.38 A
ATOM	36	C	ASN	A	159	77.553	78.037	64.806	1.00 29.46 A
ATOM	37	O	ASN	A	159	76.329	77.907	64.867	1.00 29.12 A
ATOM	38	CB	ASN	A	159	78.275	78.271	62.410	1.00 28.09 A
ATOM	39	CG	ASN	A	159	79.112	77.719	61.273	1.00 20.00 A
ATOM	40	OD1	ASN	A	159	80.222	77.234	61.486	1.00 20.00 A
ATOM	41	ND2	ASN	A	159	78.581	77.793	60.059	1.00 20.00 A
ATOM	42	N	THR	A	160	78.258	78.720	65.701	1.00 27.70 A
ATOM	43	CA	THR	A	160	77.631	79.364	66.849	1.00 27.94 A
ATOM	44	C	THR	A	160	76.431	80.212	66.451	1.00 28.14 A
ATOM	45	O	THR	A	160	75.420	80.236	67.152	1.00 28.28 A
ATOM	46	CB	THR	A	160	78.615	80.269	67.590	1.00 26.10 A
ATOM	47	OG1	THR	A	160	79.724	79.492	68.058	1.00 20.00 A
ATOM	48	CG2	THR	A	160	77.938	80.929	68.782	1.00 20.00 A
ATOM	49	N	GLU	A	161	76.543	80.906	65.323	1.00 27.39 A
ATOM	50	CA	GLU	A	161	75.466	81.765	64.847	1.00 28.03 A
ATOM	51	C	GLU	A	161	74.271	80.974	64.322	1.00 27.84 A
ATOM	52	O	GLU	A	161	73.218	81.546	64.041	1.00 28.36 A
ATOM	53	CB	GLU	A	161	75.970	82.692	63.740	1.00 28.29 A
ATOM	54	CG	GLU	A	161	77.100	83.612	64.168	1.00 20.00 A
ATOM	55	CD	GLU	A	161	77.573	84.515	63.046	1.00 20.00 A

【 0 6 5 6 】

【表 2】

ATOM	56	OE1	GLU	A	161	77.016	84.420	61.933	1.00	20.00	A
ATOM	57	OE2	GLU	A	161	78.500	85.317	63.280	1.00	20.00	A
ATOM	58	N	ASN	A	162	74.431	79.662	64.191	1.00	26.56	A
ATOM	59	CA	ASN	A	162	73.348	78.824	63.688	1.00	26.62	A
ATOM	60	CB	ASN	A	162	73.838	77.996	62.497	1.00	25.54	A
ATOM	61	CG	ASN	A	162	74.307	78.863	61.343	1.00	25.39	A
ATOM	62	OD1	ASN	A	162	73.613	79.796	60.935	1.00	27.84	A
ATOM	63	ND2	ASN	A	162	75.486	78.561	60.811	1.00	27.27	A
ATOM	64	C	ASN	A	162	72.762	77.911	64.757	1.00	26.85	A
ATOM	65	O	ASN	A	162	71.782	77.202	64.512	1.00	27.85	A
ATOM	66	N	GLU	A	163	73.356	77.938	65.945	1.00	26.44	A
ATOM	67	CA	GLU	A	163	72.887	77.118	67.054	1.00	26.49	A
ATOM	68	CB	GLU	A	163	73.726	77.382	68.306	1.00	26.50	A
ATOM	69	CG	GLU	A	163	74.517	76.184	68.788	1.00	28.58	A
ATOM	70	CD	GLU	A	163	75.856	76.049	68.098	1.00	29.98	A
ATOM	71	OE1	GLU	A	163	75.896	76.082	66.849	1.00	32.90	A
ATOM	72	OE2	GLU	A	163	76.874	75.904	68.810	1.00	31.77	A
ATOM	73	C	GLU	A	163	71.425	77.396	67.375	1.00	25.70	A
ATOM	74	O	GLU	A	163	70.598	76.481	67.392	1.00	25.71	A
ATOM	75	N	ASP	A	164	71.116	78.665	67.636	1.00	25.48	A
ATOM	76	CA	ASP	A	164	69.759	79.084	67.968	1.00	25.27	A
ATOM	77	CB	ASP	A	164	69.740	80.566	68.359	1.00	27.36	A
ATOM	78	CG	ASP	A	164	70.568	80.854	69.597	1.00	29.80	A
ATOM	79	OD1	ASP	A	164	70.276	80.264	70.659	1.00	32.25	A
ATOM	80	OD2	ASP	A	164	71.508	81.674	69.508	1.00	32.26	A
ATOM	81	C	ASP	A	164	68.777	78.862	66.827	1.00	24.21	A
ATOM	82	O	ASP	A	164	67.622	78.506	67.056	1.00	24.88	A
ATOM	83	N	HIS	A	165	69.234	79.081	65.599	1.00	22.75	A
ATOM	84	CA	HIS	A	165	68.371	78.906	64.438	1.00	23.18	A
ATOM	85	CB	HIS	A	165	69.054	79.453	63.184	1.00	24.09	A
ATOM	86	CG	HIS	A	165	69.299	80.930	63.228	1.00	25.46	A
ATOM	87	CD2	HIS	A	165	70.440	81.648	63.102	1.00	26.59	A
ATOM	88	ND1	HIS	A	165	68.291	81.846	63.443	1.00	27.36	A
ATOM	89	CE1	HIS	A	165	68.802	83.065	63.449	1.00	26.84	A
ATOM	90	NE2	HIS	A	165	70.104	82.972	63.245	1.00	27.21	A
ATOM	91	C	HIS	A	165	68.014	77.438	64.244	1.00	22.85	A
ATOM	92	O	HIS	A	165	66.886	77.110	63.880	1.00	23.63	A
ATOM	93	N	LEU	A	166	68.977	76.558	64.499	1.00	22.36	A
ATOM	94	CA	LEU	A	166	68.755	75.122	64.360	1.00	22.41	A
ATOM	95	CB	LEU	A	166	70.078	74.362	64.487	1.00	22.69	A
ATOM	96	CG	LEU	A	166	70.342	73.168	63.563	1.00	24.72	A
ATOM	97	CD1	LEU	A	166	71.318	72.236	64.258	1.00	24.38	A
ATOM	98	CD2	LEU	A	166	69.052	72.430	63.226	1.00	23.56	A
ATOM	99	C	LEU	A	166	67.793	74.633	65.446	1.00	22.38	A
ATOM	100	O	LEU	A	166	66.851	73.896	65.165	1.00	21.57	A
ATOM	101	N	ALA	A	167	68.032	75.042	66.689	1.00	22.78	A
ATOM	102	CA	ALA	A	167	67.175	74.624	67.796	1.00	22.78	A
ATOM	103	CB	ALA	A	167	67.727	75.156	69.117	1.00	23.00	A
ATOM	104	C	ALA	A	167	65.739	75.104	67.595	1.00	22.72	A
ATOM	105	O	ALA	A	167	64.784	74.422	67.968	1.00	23.75	A
ATOM	106	N	LYS	A	168	65.595	76.287	67.006	1.00	23.26	A
ATOM	107	CA	LYS	A	168	64.281	76.857	66.738	1.00	24.03	A
ATOM	108	CB	LYS	A	168	64.444	78.258	66.145	1.00	23.60	A
ATOM	109	CG	LYS	A	168	63.155	78.955	65.751	1.00	25.93	A
ATOM	110	CD	LYS	A	168	63.468	80.312	65.117	1.00	27.10	A
ATOM	111	CE	LYS	A	168	64.440	80.154	63.949	1.00	29.33	A
ATOM	112	NZ	LYS	A	168	64.847	81.450	63.326	1.00	29.14	A
ATOM	113	C	LYS	A	168	63.524	75.958	65.760	1.00	22.83	A
ATOM	114	O	LYS	A	168	62.334	75.700	65.932	1.00	24.33	A
ATOM	115	N	GLU	A	169	64.225	75.483	64.735	1.00	23.15	A
ATOM	116	CA	GLU	A	169	63.614	74.611	63.735	1.00	22.21	A
ATOM	117	CB	GLU	A	169	64.583	74.350	62.572	1.00	21.88	A
ATOM	118	CG	GLU	A	169	65.003	75.569	61.750	1.00	25.15	A
ATOM	119	CD	GLU	A	169	63.844	76.254	61.043	1.00	25.44	A
ATOM	120	OE1	GLU	A	169	62.900	75.557	60.607	1.00	28.94	A
ATOM	121	OE2	GLU	A	169	63.889	77.497	60.904	1.00	28.04	A
ATOM	122	C	GLU	A	169	63.229	73.272	64.356	1.00	22.48	A

10

20

30

40

【表 3】

ATOM	123	O	GLU	A	169	62.154	72.737	64.088	1.00	23.05	A
ATOM	124	N	LEU	A	170	64.114	72.736	65.192	1.00	21.62	A
ATOM	125	CA	LEU	A	170	63.878	71.447	65.824	1.00	21.58	A
ATOM	126	CB	LEU	A	170	65.175	70.934	66.457	1.00	20.64	A
ATOM	127	CG	LEU	A	170	66.293	70.607	65.460	1.00	21.61	A
ATOM	128	CD1	LEU	A	170	67.567	70.244	66.211	1.00	21.59	A
ATOM	129	CD2	LEU	A	170	65.853	69.461	64.554	1.00	21.25	A
ATOM	130	C	LEU	A	170	62.742	71.415	66.843	1.00	21.28	A
ATOM	131	O	LEU	A	170	62.343	70.342	67.293	1.00	22.17	A
ATOM	132	N	GLU	A	171	62.216	72.578	67.214	1.00	21.88	A
ATOM	133	CA	GLU	A	171	61.105	72.602	68.160	1.00	22.83	A
ATOM	134	CB	GLU	A	171	60.757	74.035	68.572	1.00	23.48	A
ATOM	135	CG	GLU	A	171	61.792	74.710	69.453	1.00	25.17	A
ATOM	136	CD	GLU	A	171	61.249	75.956	70.128	1.00	28.89	A
ATOM	137	OE1	GLU	A	171	60.748	76.853	69.415	1.00	31.29	A
ATOM	138	OE2	GLU	A	171	61.322	76.037	71.373	1.00	31.71	A
ATOM	139	C	GLU	A	171	59.887	71.959	67.501	1.00	22.17	A
ATOM	140	O	GLU	A	171	58.942	71.553	68.175	1.00	22.98	A
ATOM	141	N	ASP	A	172	59.928	71.865	66.175	1.00	21.31	A
ATOM	142	CA	ASP	A	172	58.838	71.278	65.404	1.00	20.32	A
ATOM	143	CB	ASP	A	172	58.596	72.116	64.149	1.00	21.90	A
ATOM	144	CG	ASP	A	172	58.305	73.568	64.476	1.00	26.96	A
ATOM	145	OD1	ASP	A	172	57.361	73.815	65.257	1.00	27.29	A
ATOM	146	OD2	ASP	A	172	59.021	74.456	63.962	1.00	29.99	A
ATOM	147	C	ASP	A	172	59.128	69.826	65.017	1.00	18.25	A
ATOM	148	O	ASP	A	172	58.494	69.274	64.122	1.00	19.05	A
ATOM	149	N	LEU	A	173	60.078	69.214	65.714	1.00	17.76	A
ATOM	150	CA	LEU	A	173	60.468	67.831	65.458	1.00	17.09	A
ATOM	151	CB	LEU	A	173	61.434	67.353	66.546	1.00	17.23	A
ATOM	152	CG	LEU	A	173	61.953	65.918	66.406	1.00	18.22	A
ATOM	153	CD1	LEU	A	173	62.842	65.820	65.174	1.00	18.47	A
ATOM	154	CD2	LEU	A	173	62.726	65.525	67.663	1.00	19.38	A
ATOM	155	C	LEU	A	173	59.290	66.863	65.380	1.00	17.63	A
ATOM	156	O	LEU	A	173	59.252	65.991	64.511	1.00	18.15	A
ATOM	157	N	ASN	A	174	58.328	67.013	66.285	1.00	17.68	A
ATOM	158	CA	ASN	A	174	57.177	66.118	66.310	1.00	18.34	A
ATOM	159	CB	ASN	A	174	56.713	65.899	67.754	1.00	20.61	A
ATOM	160	CG	ASN	A	174	57.847	65.512	68.682	1.00	22.17	A
ATOM	161	OD1	ASN	A	174	58.672	64.667	68.347	1.00	22.67	A
ATOM	162	ND2	ASN	A	174	57.886	66.124	69.865	1.00	23.82	A
ATOM	163	C	ASN	A	174	55.985	66.591	65.481	1.00	18.49	A
ATOM	164	O	ASN	A	174	54.876	66.089	65.657	1.00	19.70	A
ATOM	165	N	LYS	A	175	56.212	67.534	64.571	1.00	18.41	A
ATOM	166	CA	LYS	A	175	55.131	68.078	63.748	1.00	18.38	A
ATOM	167	CB	LYS	A	175	55.036	69.591	63.945	1.00	20.31	A
ATOM	168	CG	LYS	A	175	54.789	70.030	65.379	1.00	22.09	A
ATOM	169	CD	LYS	A	175	54.812	71.545	65.469	1.00	23.35	A
ATOM	170	CE	LYS	A	175	54.558	72.034	66.883	1.00	26.61	A
ATOM	171	NZ	LYS	A	175	54.612	73.524	66.946	1.00	28.25	A
ATOM	172	C	LYS	A	175	55.310	67.790	62.263	1.00	17.31	A
ATOM	173	O	LYS	A	175	56.430	67.706	61.768	1.00	17.36	A
ATOM	174	N	TRP	A	176	54.191	67.657	61.556	1.00	18.04	A
ATOM	175	CA	TRP	A	176	54.206	67.390	60.122	1.00	17.86	A
ATOM	176	CB	TRP	A	176	52.776	67.092	59.648	1.00	17.14	A
ATOM	177	CG	TRP	A	176	52.654	66.297	58.372	1.00	15.60	A
ATOM	178	CD2	TRP	A	176	53.051	64.933	58.162	1.00	15.09	A
ATOM	179	CE2	TRP	A	176	52.659	64.579	56.855	1.00	14.34	A
ATOM	180	CE3	TRP	A	176	53.697	63.977	58.953	1.00	15.37	A
ATOM	181	CD1	TRP	A	176	52.060	66.703	57.208	1.00	15.68	A
ATOM	182	NE1	TRP	A	176	52.057	65.676	56.295	1.00	14.60	A
ATOM	183	CZ2	TRP	A	176	52.889	63.311	56.323	1.00	14.99	A
ATOM	184	CZ3	TRP	A	176	53.925	62.717	58.423	1.00	16.21	A
ATOM	185	CH2	TRP	A	176	53.521	62.395	57.121	1.00	15.03	A
ATOM	186	C	TRP	A	176	54.757	68.622	59.402	1.00	18.06	A
ATOM	187	O	TRP	A	176	55.260	68.525	58.283	1.00	18.52	A
ATOM	188	N	GLY	A	177	54.686	69.773	60.068	1.00	19.48	A
ATOM	189	CA	GLY	A	177	55.153	71.016	59.477	1.00	20.36	A

10

20

30

40

【表 4】

ATOM	190	C	GLY	A	177	56.632	71.350	59.577	1.00	20.93	A
ATOM	191	O	GLY	A	177	57.061	72.396	59.094	1.00	22.82	A
ATOM	192	N	LEU	A	178	57.419	70.482	60.202	1.00	19.75	A
ATOM	193	CA	LEU	A	178	58.854	70.724	60.323	1.00	18.09	A
ATOM	194	CB	LEU	A	178	59.529	69.499	60.950	1.00	18.68	A
ATOM	195	CG	LEU	A	178	61.044	69.487	61.175	1.00	18.87	A
ATOM	196	CD1	LEU	A	178	61.380	68.476	62.253	1.00	22.51	A
ATOM	197	CD2	LEU	A	178	61.767	69.143	59.886	1.00	19.56	A
ATOM	198	C	LEU	A	178	59.450	71.012	58.945	1.00	17.28	A
ATOM	199	O	LEU	A	178	59.044	70.407	57.953	1.00	19.08	A
ATOM	200	N	ASN	A	179	60.402	71.940	58.879	1.00	17.34	A
ATOM	201	CA	ASN	A	179	61.037	72.285	57.607	1.00	17.56	A
ATOM	202	CB	ASN	A	179	61.126	73.803	57.440	1.00	18.95	A
ATOM	203	CG	ASN	A	179	61.540	74.204	56.042	1.00	19.70	A
ATOM	204	OD1	ASN	A	179	62.490	73.654	55.486	1.00	21.00	A
ATOM	205	ND2	ASN	A	179	60.831	75.167	55.464	1.00	21.60	A
ATOM	206	C	ASN	A	179	62.436	71.696	57.566	1.00	17.32	A
ATOM	207	O	ASN	A	179	63.385	72.287	58.085	1.00	17.55	A
ATOM	208	N	ILE	A	180	62.563	70.537	56.930	1.00	17.15	A
ATOM	209	CA	ILE	A	180	63.845	69.851	56.859	1.00	16.59	A
ATOM	210	CB	ILE	A	180	63.655	68.418	56.316	1.00	16.15	A
ATOM	211	CG2	ILE	A	180	63.407	68.457	54.818	1.00	16.84	A
ATOM	212	CG1	ILE	A	180	64.876	67.563	56.658	1.00	16.30	A
ATOM	213	CD1	ILE	A	180	65.048	67.323	58.152	1.00	18.04	A
ATOM	214	C	ILE	A	180	64.883	70.605	56.027	1.00	15.54	A
ATOM	215	O	ILE	A	180	66.085	70.429	56.223	1.00	16.30	A
ATOM	216	N	PHE	A	181	64.416	71.449	55.110	1.00	15.72	A
ATOM	217	CA	PHE	A	181	65.307	72.244	54.271	1.00	16.55	A
ATOM	218	CB	PHE	A	181	64.499	73.038	53.239	1.00	16.12	A
ATOM	219	CG	PHE	A	181	63.813	72.176	52.212	1.00	17.03	A
ATOM	220	CD1	PHE	A	181	64.529	71.609	51.170	1.00	18.63	A
ATOM	221	CD2	PHE	A	181	62.459	71.907	52.313	1.00	17.82	A
ATOM	222	CE1	PHE	A	181	63.903	70.786	50.247	1.00	20.00	A
ATOM	223	CE2	PHE	A	181	61.829	71.085	51.395	1.00	17.51	A
ATOM	224	CZ	PHE	A	181	62.554	70.523	50.360	1.00	17.36	A
ATOM	225	C	PHE	A	181	66.109	73.206	55.146	1.00	15.85	A
ATOM	226	O	PHE	A	181	67.302	73.410	54.924	1.00	17.31	A
ATOM	227	N	ASN	A	182	65.456	73.794	56.143	1.00	17.65	A
ATOM	228	CA	ASN	A	182	66.161	74.713	57.027	1.00	18.69	A
ATOM	229	CB	ASN	A	182	65.183	75.544	57.854	1.00	19.86	A
ATOM	230	CG	ASN	A	182	64.335	76.457	56.997	1.00	21.86	A
ATOM	231	OD1	ASN	A	182	64.759	76.892	55.924	1.00	23.94	A
ATOM	232	ND2	ASN	A	182	63.134	76.765	57.473	1.00	23.53	A
ATOM	233	C	ASN	A	182	67.089	73.935	57.944	1.00	19.19	A
ATOM	234	O	ASN	A	182	68.163	74.417	58.302	1.00	20.79	A
ATOM	235	N	VAL	A	183	66.678	72.731	58.328	1.00	18.83	A
ATOM	236	CA	VAL	A	183	67.522	71.901	59.184	1.00	17.82	A
ATOM	237	CB	VAL	A	183	66.815	70.580	59.555	1.00	17.94	A
ATOM	238	CG1	VAL	A	183	67.799	69.624	60.219	1.00	18.47	A
ATOM	239	CG2	VAL	A	183	65.639	70.868	60.473	1.00	17.83	A
ATOM	240	C	VAL	A	183	68.829	71.585	58.457	1.00	17.58	A
ATOM	241	O	VAL	A	183	69.907	71.628	59.048	1.00	18.65	A
ATOM	242	N	ALA	A	184	68.734	71.274	57.167	1.00	17.48	A
ATOM	243	CA	ALA	A	184	69.918	70.959	56.377	1.00	17.45	A
ATOM	244	CB	ALA	A	184	69.505	70.479	54.985	1.00	16.66	A
ATOM	245	C	ALA	A	184	70.819	72.182	56.262	1.00	17.80	A
ATOM	246	O	ALA	A	184	72.047	72.079	56.329	1.00	19.06	A
ATOM	247	N	GLY	A	185	70.201	73.347	56.104	1.00	18.60	A
ATOM	248	CA	GLY	A	185	70.965	74.571	55.971	1.00	19.69	A
ATOM	249	C	GLY	A	185	71.758	74.958	57.203	1.00	20.68	A
ATOM	250	O	GLY	A	185	72.854	75.502	57.087	1.00	22.71	A
ATOM	251	N	TYR	A	186	71.217	74.678	58.383	1.00	20.97	A
ATOM	252	CA	TYR	A	186	71.897	75.031	59.627	1.00	21.00	A
ATOM	253	CB	TYR	A	186	70.870	75.458	60.685	1.00	20.43	A
ATOM	254	CG	TYR	A	186	70.115	76.730	60.348	1.00	21.83	A
ATOM	255	CD1	TYR	A	186	70.793	77.917	60.100	1.00	21.59	A
ATOM	256	CE1	TYR	A	186	70.110	79.085	59.798	1.00	24.25	A

10

20

30

40

【表 5】

ATOM	257	CD2	TYR	A	186	68.730	76.745	60.286	1.00	22.13	A
ATOM	258	CE2	TYR	A	186	68.035	77.910	59.984	1.00	23.32	A
ATOM	259	CZ	TYR	A	186	68.733	79.076	59.741	1.00	24.49	A
ATOM	260	OH	TYR	A	186	68.055	80.239	59.441	1.00	27.87	A
ATOM	261	C	TYR	A	186	72.776	73.918	60.195	1.00	21.63	A
ATOM	262	O	TYR	A	186	73.418	74.103	61.229	1.00	23.64	A
ATOM	263	N	SER	A	187	72.819	72.769	59.526	1.00	20.69	A
ATOM	264	CA	SER	A	187	73.631	71.655	60.017	1.00	19.57	A
ATOM	265	CB	SER	A	187	72.745	70.432	60.265	1.00	18.38	A
ATOM	266	OG	SER	A	187	72.187	69.951	59.048	1.00	18.57	A
ATOM	267	C	SER	A	187	74.767	71.261	59.081	1.00	20.33	A
ATOM	268	O	SER	A	187	75.240	70.126	59.120	1.00	20.31	A
ATOM	269	N	HIS	A	188	75.216	72.195	58.248	1.00	20.86	A
ATOM	270	CA	HIS	A	188	76.293	71.917	57.304	1.00	21.53	A
ATOM	271	CB	HIS	A	188	77.581	71.576	58.051	1.00	22.29	A
ATOM	272	CG	HIS	A	188	78.127	72.719	58.844	1.00	23.94	A
ATOM	273	CD2	HIS	A	188	78.417	72.835	60.162	1.00	24.48	A
ATOM	274	ND1	HIS	A	188	78.440	73.934	58.273	1.00	25.01	A
ATOM	275	CE1	HIS	A	188	78.899	74.750	59.205	1.00	25.13	A
ATOM	276	NE2	HIS	A	188	78.896	74.108	60.360	1.00	24.90	A
ATOM	277	C	HIS	A	188	75.913	70.776	56.373	1.00	19.79	A
ATOM	278	O	HIS	A	188	76.726	69.906	56.058	1.00	20.06	A
ATOM	279	N	ASN	A	189	74.657	70.791	55.949	1.00	19.07	A
ATOM	280	CA	ASN	A	189	74.116	69.793	55.044	1.00	18.96	A
ATOM	281	CB	ASN	A	189	74.795	69.895	53.673	1.00	20.86	A
ATOM	282	CG	ASN	A	189	74.035	69.143	52.591	1.00	24.63	A
ATOM	283	OD1	ASN	A	189	72.823	69.312	52.439	1.00	28.24	A
ATOM	284	ND2	ASN	A	189	74.745	68.312	51.831	1.00	26.51	A
ATOM	285	C	ASN	A	189	74.207	68.365	55.569	1.00	17.10	A
ATOM	286	O	ASN	A	189	74.555	67.442	54.834	1.00	18.62	A
ATOM	287	N	ARG	A	190	73.893	68.191	56.849	1.00	16.40	A
ATOM	288	CA	ARG	A	190	73.878	66.870	57.466	1.00	15.56	A
ATOM	289	CB	ARG	A	190	74.990	66.743	58.513	1.00	17.82	A
ATOM	290	CG	ARG	A	190	76.401	66.702	57.926	1.00	19.21	A
ATOM	291	CD	ARG	A	190	76.527	65.600	56.875	1.00	22.29	A
ATOM	292	NE	ARG	A	190	77.918	65.295	56.546	1.00	24.25	A
ATOM	293	CZ	ARG	A	190	78.295	64.497	55.551	1.00	23.85	A
ATOM	294	NH1	ARG	A	190	77.383	63.920	54.773	1.00	23.57	A
ATOM	295	NH2	ARG	A	190	79.586	64.270	55.336	1.00	25.08	A
ATOM	296	C	ARG	A	190	72.507	66.686	58.126	1.00	14.09	A
ATOM	297	O	ARG	A	190	72.404	66.341	59.302	1.00	14.55	A
ATOM	298	N	PRO	A	191	71.426	66.894	57.356	1.00	12.43	A
ATOM	299	CD	PRO	A	191	71.393	67.152	55.906	1.00	12.36	A
ATOM	300	CA	PRO	A	191	70.068	66.756	57.887	1.00	12.25	A
ATOM	301	CB	PRO	A	191	69.193	67.206	56.719	1.00	10.84	A
ATOM	302	CG	PRO	A	191	69.984	66.732	55.536	1.00	11.01	A
ATOM	303	C	PRO	A	191	69.681	65.373	58.391	1.00	11.81	A
ATOM	304	O	PRO	A	191	68.944	65.260	59.363	1.00	12.80	A
ATOM	305	N	LEU	A	192	70.160	64.320	57.739	1.00	12.56	A
ATOM	306	CA	LEU	A	192	69.799	62.981	58.186	1.00	12.47	A
ATOM	307	CB	LEU	A	192	70.233	61.936	57.154	1.00	12.79	A
ATOM	308	CG	LEU	A	192	69.905	60.480	57.487	1.00	13.72	A
ATOM	309	CD1	LEU	A	192	68.399	60.294	57.658	1.00	12.53	A
ATOM	310	CD2	LEU	A	192	70.437	59.592	56.376	1.00	15.24	A
ATOM	311	C	LEU	A	192	70.408	62.659	59.544	1.00	12.15	A
ATOM	312	O	LEU	A	192	69.730	62.130	60.422	1.00	13.07	A
ATOM	313	N	THR	A	193	71.685	62.983	59.724	1.00	13.19	A
ATOM	314	CA	THR	A	193	72.336	62.711	60.998	1.00	13.74	A
ATOM	315	CB	THR	A	193	73.855	62.968	60.907	1.00	14.07	A
ATOM	316	OG1	THR	A	193	74.427	62.083	59.936	1.00	15.87	A
ATOM	317	CG2	THR	A	193	74.524	62.717	62.253	1.00	15.95	A
ATOM	318	C	THR	A	193	71.725	63.584	62.088	1.00	13.16	A
ATOM	319	O	THR	A	193	71.447	63.114	63.191	1.00	13.24	A
ATOM	320	N	CYS	A	194	71.505	64.854	61.768	1.00	13.77	A
ATOM	321	CA	CYS	A	194	70.920	65.789	62.716	1.00	14.71	A
ATOM	322	CB	CYS	A	194	70.856	67.184	62.089	1.00	16.72	A
ATOM	323	SG	CYS	A	194	70.205	68.462	63.179	1.00	21.33	A

10

20

30

40

【表 6】

ATOM	324	C	CYS A 194	69.519	65.355	63.150	1.00	14.33	A
ATOM	325	O	CYS A 194	69.229	65.250	64.344	1.00	14.68	A
ATOM	326	N	ILE A 195	68.646	65.090	62.184	1.00	13.98	A
ATOM	327	CA	ILE A 195	67.286	64.701	62.520	1.00	14.07	A
ATOM	328	CB	ILE A 195	66.361	64.719	61.264	1.00	14.75	A
ATOM	329	CG2	ILE A 195	66.402	63.384	60.535	1.00	16.38	A
ATOM	330	CG1	ILE A 195	64.926	65.024	61.693	1.00	17.02	A
ATOM	331	CD1	ILE A 195	64.765	66.403	62.288	1.00	18.15	A
ATOM	332	C	ILE A 195	67.230	63.335	63.202	1.00	12.83	A
ATOM	333	O	ILE A 195	66.420	63.126	64.107	1.00	14.09	A
ATOM	334	N	MET A 196	68.098	62.407	62.801	1.00	13.45	A
ATOM	335	CA	MET A 196	68.081	61.091	63.431	1.00	11.19	A
ATOM	336	CB	MET A 196	68.973	60.106	62.669	1.00	12.34	A
ATOM	337	CG	MET A 196	68.335	59.567	61.381	1.00	12.99	A
ATOM	338	SD	MET A 196	66.881	58.516	61.676	1.00	14.52	A
ATOM	339	CE	MET A 196	67.676	56.931	62.036	1.00	15.62	A
ATOM	340	C	MET A 196	68.519	61.175	64.894	1.00	12.03	A
ATOM	341	O	MET A 196	67.968	60.485	65.749	1.00	14.36	A
ATOM	342	N	TYR A 197	69.511	62.011	65.179	1.00	12.60	A
ATOM	343	CA	TYR A 197	69.977	62.169	66.556	1.00	13.57	A
ATOM	344	CB	TYR A 197	71.221	63.060	66.590	1.00	15.15	A
ATOM	345	CG	TYR A 197	71.881	63.190	67.946	1.00	18.18	A
ATOM	346	CD1	TYR A 197	72.287	62.070	68.656	1.00	20.05	A
ATOM	347	CE1	TYR A 197	72.937	62.193	69.878	1.00	21.76	A
ATOM	348	CD2	TYR A 197	72.137	64.440	68.491	1.00	21.37	A
ATOM	349	CE2	TYR A 197	72.784	64.573	69.704	1.00	23.24	A
ATOM	350	CZ	TYR A 197	73.181	63.449	70.391	1.00	23.94	A
ATOM	351	OH	TYR A 197	73.832	63.589	71.597	1.00	26.71	A
ATOM	352	C	TYR A 197	68.852	62.785	67.389	1.00	13.72	A
ATOM	353	O	TYR A 197	68.581	62.343	68.504	1.00	16.14	A
ATOM	354	N	ALA A 198	68.194	63.801	66.835	1.00	14.59	A
ATOM	355	CA	ALA A 198	67.086	64.466	67.526	1.00	15.09	A
ATOM	356	CB	ALA A 198	66.577	65.638	66.687	1.00	14.63	A
ATOM	357	C	ALA A 198	65.947	63.484	67.802	1.00	15.02	A
ATOM	358	O	ALA A 198	65.384	63.454	68.905	1.00	16.63	A
ATOM	359	N	ILE A 199	65.604	62.684	66.798	1.00	14.17	A
ATOM	360	CA	ILE A 199	64.536	61.699	66.931	1.00	14.10	A
ATOM	361	CB	ILE A 199	64.274	60.980	65.585	1.00	15.41	A
ATOM	362	CG2	ILE A 199	63.413	59.741	65.808	1.00	15.83	A
ATOM	363	CG1	ILE A 199	63.595	61.939	64.606	1.00	14.55	A
ATOM	364	CD1	ILE A 199	63.509	61.406	63.190	1.00	16.04	A
ATOM	365	C	ILE A 199	64.886	60.660	67.985	1.00	14.55	A
ATOM	366	O	ILE A 199	64.077	60.351	68.856	1.00	14.78	A
ATOM	367	N	PHE A 200	66.100	60.127	67.914	1.00	15.53	A
ATOM	368	CA	PHE A 200	66.518	59.121	68.878	1.00	16.28	A
ATOM	369	CB	PHE A 200	67.865	58.523	68.475	1.00	16.28	A
ATOM	370	CG	PHE A 200	67.737	57.332	67.566	1.00	15.69	A
ATOM	371	CD1	PHE A 200	67.066	57.441	66.358	1.00	16.24	A
ATOM	372	CD2	PHE A 200	68.259	56.098	67.929	1.00	17.07	A
ATOM	373	CE1	PHE A 200	66.916	56.343	65.531	1.00	17.37	A
ATOM	374	CE2	PHE A 200	68.112	54.998	67.105	1.00	16.68	A
ATOM	375	CZ	PHE A 200	67.439	55.120	65.903	1.00	17.14	A
ATOM	376	C	PHE A 200	66.565	59.654	70.305	1.00	17.38	A
ATOM	377	O	PHE A 200	66.274	58.918	71.249	1.00	19.01	A
ATOM	378	N	GLN A 201	66.927	60.923	70.469	1.00	17.67	A
ATOM	379	CA	GLN A 201	66.955	61.512	71.805	1.00	18.69	A
ATOM	380	CB	GLN A 201	67.711	62.845	71.810	1.00	19.36	A
ATOM	381	CG	GLN A 201	69.223	62.701	71.788	1.00	22.43	A
ATOM	382	CD	GLN A 201	69.925	63.945	72.299	1.00	27.24	A
ATOM	383	OE1	GLN A 201	71.139	63.946	72.512	1.00	30.40	A
ATOM	384	NE2	GLN A 201	69.162	65.014	72.501	1.00	28.68	A
ATOM	385	C	GLN A 201	65.521	61.733	72.282	1.00	18.52	A
ATOM	386	O	GLN A 201	65.193	61.460	73.433	1.00	19.29	A
ATOM	387	N	GLU A 202	64.670	62.211	71.378	1.00	18.30	A
ATOM	388	CA	GLU A 202	63.263	62.473	71.680	1.00	18.52	A
ATOM	389	CB	GLU A 202	62.572	63.031	70.432	1.00	19.84	A
ATOM	390	CG	GLU A 202	61.058	63.185	70.517	1.00	22.00	A

10

20

30

40

【表 7】

ATOM	391	CD	GLU	A	202	60.620	64.238	71.514	1.00	25.77	A
ATOM	392	OE1	GLU	A	202	61.382	65.203	71.735	1.00	27.93	A
ATOM	393	OE2	GLU	A	202	59.502	64.107	72.063	1.00	27.98	A
ATOM	394	C	GLU	A	202	62.531	61.219	72.155	1.00	18.79	A
ATOM	395	O	GLU	A	202	61.699	61.285	73.061	1.00	20.57	A
ATOM	396	N	ARG	A	203	62.850	60.080	71.546	1.00	17.76	A
ATOM	397	CA	ARG	A	203	62.215	58.810	71.888	1.00	17.84	A
ATOM	398	CB	ARG	A	203	61.961	57.990	70.619	1.00	17.24	A
ATOM	399	CG	ARG	A	203	60.875	58.568	69.718	1.00	16.56	A
ATOM	400	CD	ARG	A	203	60.683	57.741	68.456	1.00	16.79	A
ATOM	401	NE	ARG	A	203	59.524	58.200	67.691	1.00	15.23	A
ATOM	402	CZ	ARG	A	203	58.259	57.935	68.009	1.00	17.65	A
ATOM	403	NH1	ARG	A	203	57.974	57.201	69.078	1.00	16.96	A
ATOM	404	NH2	ARG	A	203	57.275	58.417	67.262	1.00	16.00	A
ATOM	405	C	ARG	A	203	63.039	57.971	72.875	1.00	17.96	A
ATOM	406	O	ARG	A	203	62.615	56.861	73.218	1.00	18.80	A
ATOM	407	N	ASP	A	204	64.155	58.499	73.319	1.00	18.40	A
ATOM	408	CA	ASP	A	204	65.011	57.792	74.270	1.00	18.83	A
ATOM	409	CB	ASP	A	204	64.275	57.597	75.599	1.00	21.85	A
ATOM	410	CG	ASP	A	204	64.028	58.903	76.325	1.00	26.06	A
ATOM	411	OD1	ASP	A	204	65.015	59.614	76.615	1.00	28.65	A
ATOM	412	OD2	ASP	A	204	62.851	59.218	76.610	1.00	29.13	A
ATOM	413	C	ASP	A	204	65.474	56.437	73.748	1.00	17.57	A
ATOM	414	O	ASP	A	204	65.700	55.507	74.521	1.00	18.95	A
ATOM	415	N	LEU	A	205	65.628	56.323	72.433	1.00	16.01	A
ATOM	416	CA	LEU	A	205	66.060	55.064	71.843	1.00	16.61	A
ATOM	417	CB	LEU	A	205	65.874	55.103	70.324	1.00	17.33	A
ATOM	418	CG	LEU	A	205	64.421	55.006	69.843	1.00	19.09	A
ATOM	419	CD1	LEU	A	205	64.346	55.298	68.346	1.00	17.19	A
ATOM	420	CD2	LEU	A	205	63.877	53.617	70.141	1.00	18.49	A
ATOM	421	C	LEU	A	205	67.506	54.723	72.188	1.00	16.22	A
ATOM	422	O	LEU	A	205	67.863	53.548	72.287	1.00	17.42	A
ATOM	423	N	LEU	A	206	68.338	55.745	72.373	1.00	17.08	A
ATOM	424	CA	LEU	A	206	69.739	55.510	72.717	1.00	17.81	A
ATOM	425	CB	LEU	A	206	70.525	56.826	72.711	1.00	18.79	A
ATOM	426	CG	LEU	A	206	70.599	57.603	71.394	1.00	19.14	A
ATOM	427	CD1	LEU	A	206	71.435	58.856	71.591	1.00	20.05	A
ATOM	428	CD2	LEU	A	206	71.207	56.726	70.308	1.00	20.42	A
ATOM	429	C	LEU	A	206	69.825	54.865	74.098	1.00	18.22	A
ATOM	430	O	LEU	A	206	70.646	53.980	74.331	1.00	18.94	A
ATOM	431	N	LYS	A	207	68.966	55.306	75.012	1.00	18.45	A
ATOM	432	CA	LYS	A	207	68.953	54.757	76.364	1.00	18.71	A
ATOM	433	CB	LYS	A	207	68.138	55.653	77.296	1.00	19.50	A
ATOM	434	CG	LYS	A	207	68.716	57.040	77.483	1.00	22.32	A
ATOM	435	CD	LYS	A	207	67.788	57.909	78.313	1.00	25.07	A
ATOM	436	CE	LYS	A	207	67.516	57.281	79.671	1.00	25.35	A
ATOM	437	NZ	LYS	A	207	68.773	57.077	80.444	1.00	28.80	A
ATOM	438	C	LYS	A	207	68.360	53.355	76.382	1.00	18.50	A
ATOM	439	O	LYS	A	207	68.910	52.444	76.999	1.00	20.56	A
ATOM	440	N	THR	A	208	67.234	53.190	75.697	1.00	17.44	A
ATOM	441	CA	THR	A	208	66.542	51.911	75.641	1.00	17.30	A
ATOM	442	CB	THR	A	208	65.281	52.018	74.767	1.00	18.22	A
ATOM	443	OG1	THR	A	208	64.394	52.993	75.329	1.00	21.21	A
ATOM	444	CG2	THR	A	208	64.575	50.677	74.688	1.00	19.32	A
ATOM	445	C	THR	A	208	67.398	50.770	75.111	1.00	17.28	A
ATOM	446	O	THR	A	208	67.307	49.635	75.588	1.00	18.99	A
ATOM	447	N	PHE	A	209	68.236	51.069	74.127	1.00	16.89	A
ATOM	448	CA	PHE	A	209	69.074	50.044	73.527	1.00	17.34	A
ATOM	449	CB	PHE	A	209	68.799	50.001	72.020	1.00	15.74	A
ATOM	450	CG	PHE	A	209	67.400	49.568	71.686	1.00	15.73	A
ATOM	451	CD1	PHE	A	209	67.016	48.246	71.851	1.00	16.26	A
ATOM	452	CD2	PHE	A	209	66.456	50.488	71.253	1.00	14.45	A
ATOM	453	CE1	PHE	A	209	65.715	47.845	71.592	1.00	16.69	A
ATOM	454	CE2	PHE	A	209	65.150	50.095	70.991	1.00	15.08	A
ATOM	455	CZ	PHE	A	209	64.779	48.773	71.161	1.00	16.27	A
ATOM	456	C	PHE	A	209	70.563	50.227	73.811	1.00	17.36	A
ATOM	457	O	PHE	A	209	71.407	49.653	73.123	1.00	18.33	A

【 0 6 6 2 】

10

20

30

40

【表 8】

ATOM	458	N	ARG	A	210	70.873	51.018	74.836	1.00	17.44	A
ATOM	459	CA	ARG	A	210	72.255	51.279	75.234	1.00	17.78	A
ATOM	460	CB	ARG	A	210	72.816	50.085	76.015	1.00	19.77	A
ATOM	461	CG	ARG	A	210	72.240	49.913	77.422	1.00	21.38	A
ATOM	462	CD	ARG	A	210	72.813	50.926	78.405	1.00	21.06	A
ATOM	463	NE	ARG	A	210	72.315	50.709	79.763	1.00	22.04	A
ATOM	464	CZ	ARG	A	210	72.738	51.373	80.835	1.00	21.09	A
ATOM	465	NH1	ARG	A	210	73.676	52.306	80.720	1.00	20.83	A
ATOM	466	NH2	ARG	A	210	72.222	51.105	82.028	1.00	23.00	A
ATOM	467	C	ARG	A	210	73.171	51.592	74.057	1.00	17.17	A
ATOM	468	O	ARG	A	210	74.240	50.995	73.904	1.00	17.95	A
ATOM	469	N	ILE	A	211	72.751	52.533	73.223	1.00	16.87	A
ATOM	470	CA	ILE	A	211	73.558	52.924	72.078	1.00	15.09	A
ATOM	471	CB	ILE	A	211	72.683	53.313	70.867	1.00	16.27	A
ATOM	472	CG2	ILE	A	211	73.570	53.588	69.663	1.00	16.35	A
ATOM	473	CG1	ILE	A	211	71.685	52.201	70.560	1.00	15.77	A
ATOM	474	CD1	ILE	A	211	70.651	52.584	69.501	1.00	13.41	A
ATOM	475	C	ILE	A	211	74.350	54.148	72.488	1.00	16.35	A
ATOM	476	O	ILE	A	211	73.769	55.157	72.885	1.00	17.22	A
ATOM	477	N	SER	A	212	75.673	54.063	72.413	1.00	15.50	A
ATOM	478	CA	SER	A	212	76.496	55.205	72.769	1.00	15.44	A
ATOM	479	CB	SER	A	212	77.963	54.790	72.866	1.00	17.53	A
ATOM	480	OG	SER	A	212	78.147	53.929	73.976	1.00	17.99	A
ATOM	481	C	SER	A	212	76.315	56.287	71.710	1.00	16.65	A
ATOM	482	O	SER	A	212	76.189	55.992	70.520	1.00	15.73	A
ATOM	483	N	SER	A	213	76.287	57.539	72.145	1.00	17.02	A
ATOM	484	CA	SER	A	213	76.105	58.652	71.226	1.00	18.62	A
ATOM	485	CB	SER	A	213	76.047	59.971	71.997	1.00	20.29	A
ATOM	486	OG	SER	A	213	74.867	60.041	72.778	1.00	26.41	A
ATOM	487	C	SER	A	213	77.191	58.729	70.161	1.00	17.78	A
ATOM	488	O	SER	A	213	76.901	59.044	69.002	1.00	18.48	A
ATOM	489	N	ASP	A	214	78.438	58.453	70.534	1.00	17.39	A
ATOM	490	CA	ASP	A	214	79.500	58.520	69.544	1.00	16.63	A
ATOM	491	CB	ASP	A	214	80.897	58.424	70.190	1.00	17.62	A
ATOM	492	CG	ASP	A	214	81.013	57.330	71.239	1.00	18.25	A
ATOM	493	OD1	ASP	A	214	80.167	56.413	71.280	1.00	20.25	A
ATOM	494	OD2	ASP	A	214	81.990	57.390	72.022	1.00	21.51	A
ATOM	495	C	ASP	A	214	79.320	57.455	68.470	1.00	15.62	A
ATOM	496	O	ASP	A	214	79.527	57.725	67.288	1.00	16.48	A
ATOM	497	N	THR	A	215	78.923	56.253	68.876	1.00	14.14	A
ATOM	498	CA	THR	A	215	78.694	55.165	67.931	1.00	14.08	A
ATOM	499	CB	THR	A	215	78.267	53.882	68.662	1.00	16.27	A
ATOM	500	OG1	THR	A	215	79.252	53.551	69.650	1.00	17.56	A
ATOM	501	CG2	THR	A	215	78.129	52.729	67.676	1.00	16.78	A
ATOM	502	C	THR	A	215	77.575	55.566	66.978	1.00	12.71	A
ATOM	503	O	THR	A	215	77.692	55.430	65.753	1.00	13.36	A
ATOM	504	N	PHE	A	216	76.485	56.068	67.548	1.00	12.54	A
ATOM	505	CA	PHE	A	216	75.334	56.474	66.750	1.00	11.93	A
ATOM	506	CB	PHE	A	216	74.229	57.026	67.657	1.00	11.50	A
ATOM	507	CG	PHE	A	216	72.953	57.335	66.928	1.00	13.94	A
ATOM	508	CD1	PHE	A	216	72.127	56.314	66.500	1.00	15.73	A
ATOM	509	CD2	PHE	A	216	72.596	58.640	66.654	1.00	14.80	A
ATOM	510	CE1	PHE	A	216	70.958	56.590	65.803	1.00	19.14	A
ATOM	511	CE2	PHE	A	216	71.430	58.924	65.959	1.00	17.38	A
ATOM	512	CZ	PHE	A	216	70.613	57.896	65.535	1.00	15.37	A
ATOM	513	C	PHE	A	216	75.702	57.529	65.717	1.00	11.99	A
ATOM	514	O	PHE	A	216	75.375	57.398	64.536	1.00	12.76	A
ATOM	515	N	ILE	A	217	76.388	58.577	66.159	1.00	13.73	A
ATOM	516	CA	ILE	A	217	76.769	59.645	65.251	1.00	14.45	A
ATOM	517	CB	ILE	A	217	77.380	60.837	66.017	1.00	16.01	A
ATOM	518	CG2	ILE	A	217	77.907	61.877	65.036	1.00	17.64	A
ATOM	519	CG1	ILE	A	217	76.312	61.464	66.917	1.00	17.42	A
ATOM	520	CD1	ILE	A	217	76.810	62.595	67.780	1.00	20.00	A
ATOM	521	C	ILE	A	217	77.735	59.153	64.179	1.00	12.59	A
ATOM	522	O	ILE	A	217	77.615	59.529	63.014	1.00	14.27	A
ATOM	523	N	THR	A	218	78.685	58.302	64.556	1.00	12.06	A
ATOM	524	CA	THR	A	218	79.627	57.791	63.569	1.00	11.98	A

10

20

30

40

【表 9】

ATOM	525	CB	THR	A	218	80.711	56.909	64.221	1.00	12.77	A
ATOM	526	OG1	THR	A	218	81.393	57.666	65.232	1.00	15.65	A
ATOM	527	CG2	THR	A	218	81.725	56.456	63.184	1.00	11.72	A
ATOM	528	C	THR	A	218	78.875	56.986	62.503	1.00	11.22	A
ATOM	529	O	THR	A	218	79.144	57.129	61.315	1.00	12.99	A
ATOM	530	N	TYR	A	219	77.925	56.154	62.918	1.00	11.49	A
ATOM	531	CA	TYR	A	219	77.168	55.379	61.936	1.00	10.29	A
ATOM	532	CB	TYR	A	219	76.205	54.382	62.593	1.00	11.04	A
ATOM	533	CG	TYR	A	219	75.303	53.713	61.568	1.00	12.11	A
ATOM	534	CD1	TYR	A	219	75.751	52.638	60.819	1.00	12.70	A
ATOM	535	CE1	TYR	A	219	74.979	52.080	59.820	1.00	10.61	A
ATOM	536	CD2	TYR	A	219	74.040	54.216	61.291	1.00	12.48	A
ATOM	537	CE2	TYR	A	219	73.260	53.670	60.287	1.00	13.01	A
ATOM	538	CZ	TYR	A	219	73.738	52.602	59.557	1.00	10.75	A
ATOM	539	OH	TYR	A	219	72.981	52.054	58.548	1.00	13.24	A
ATOM	540	C	TYR	A	219	76.350	56.294	61.038	1.00	10.64	A
ATOM	541	O	TYR	A	219	76.395	56.167	59.817	1.00	11.75	A
ATOM	542	N	MET	A	220	75.608	57.218	61.643	1.00	10.51	A
ATOM	543	CA	MET	A	220	74.766	58.118	60.859	1.00	11.01	A
ATOM	544	CB	MET	A	220	73.922	59.004	61.778	1.00	12.90	A
ATOM	545	CG	MET	A	220	72.818	58.250	62.513	1.00	14.37	A
ATOM	546	SD	MET	A	220	71.716	57.345	61.396	1.00	14.85	A
ATOM	547	CE	MET	A	220	71.340	58.626	60.167	1.00	16.89	A
ATOM	548	C	MET	A	220	75.550	58.978	59.882	1.00	11.47	A
ATOM	549	O	MET	A	220	75.116	59.177	58.746	1.00	12.12	A
ATOM	550	N	MET	A	221	76.704	59.485	60.312	1.00	12.71	A
ATOM	551	CA	MET	A	221	77.538	60.307	59.441	1.00	12.31	A
ATOM	552	CB	MET	A	221	78.717	60.891	60.229	1.00	11.59	A
ATOM	553	CG	MET	A	221	78.327	62.007	61.177	1.00	14.51	A
ATOM	554	SD	MET	A	221	77.825	63.499	60.295	1.00	18.63	A
ATOM	555	CE	MET	A	221	77.867	64.734	61.640	1.00	19.55	A
ATOM	556	C	MET	A	221	78.058	59.463	58.285	1.00	12.18	A
ATOM	557	O	MET	A	221	78.195	59.950	57.161	1.00	13.98	A
ATOM	558	N	THR	A	222	78.345	58.196	58.567	1.00	11.39	A
ATOM	559	CA	THR	A	222	78.845	57.280	57.542	1.00	11.46	A
ATOM	560	CB	THR	A	222	79.353	55.984	58.195	1.00	11.09	A
ATOM	561	OG1	THR	A	222	80.460	56.301	59.050	1.00	12.56	A
ATOM	562	CG2	THR	A	222	79.794	54.979	57.142	1.00	13.19	A
ATOM	563	C	THR	A	222	77.721	56.976	56.553	1.00	11.41	A
ATOM	564	O	THR	A	222	77.924	56.992	55.338	1.00	12.33	A
ATOM	565	N	LEU	A	223	76.529	56.730	57.083	1.00	12.04	A
ATOM	566	CA	LEU	A	223	75.361	56.438	56.255	1.00	11.51	A
ATOM	567	CB	LEU	A	223	74.159	56.111	57.147	1.00	11.24	A
ATOM	568	CG	LEU	A	223	72.842	55.825	56.417	1.00	14.00	A
ATOM	569	CD1	LEU	A	223	72.962	54.525	55.643	1.00	13.15	A
ATOM	570	CD2	LEU	A	223	71.706	55.725	57.429	1.00	14.69	A
ATOM	571	C	LEU	A	223	75.028	57.647	55.385	1.00	11.28	A
ATOM	572	O	LEU	A	223	74.789	57.514	54.183	1.00	11.76	A
ATOM	573	N	GLU	A	224	75.016	58.831	55.993	1.00	12.39	A
ATOM	574	CA	GLU	A	224	74.692	60.046	55.252	1.00	13.02	A
ATOM	575	CB	GLU	A	224	74.654	61.253	56.197	1.00	16.60	A
ATOM	576	CG	GLU	A	224	74.243	62.561	55.527	1.00	19.20	A
ATOM	577	CD	GLU	A	224	73.410	63.458	56.431	1.00	19.14	A
ATOM	578	OE1	GLU	A	224	73.662	63.486	57.654	1.00	19.02	A
ATOM	579	OE2	GLU	A	224	72.508	64.153	55.915	1.00	17.18	A
ATOM	580	C	GLU	A	224	75.677	60.281	54.108	1.00	12.19	A
ATOM	581	O	GLU	A	224	75.289	60.755	53.035	1.00	12.42	A
ATOM	582	N	ASP	A	225	76.941	59.931	54.327	1.00	11.04	A
ATOM	583	CA	ASP	A	225	77.967	60.090	53.302	1.00	14.95	A
ATOM	584	CB	ASP	A	225	79.363	59.868	53.884	1.00	19.81	A
ATOM	585	CG	ASP	A	225	80.041	61.159	54.273	1.00	25.16	A
ATOM	586	OD1	ASP	A	225	79.746	62.198	53.643	1.00	28.81	A
ATOM	587	OD2	ASP	A	225	80.886	61.135	55.192	1.00	25.73	A
ATOM	588	C	ASP	A	225	77.779	59.137	52.133	1.00	13.03	A
ATOM	589	O	ASP	A	225	78.395	59.310	51.081	1.00	16.08	A
ATOM	590	N	HIS	A	226	76.947	58.118	52.316	1.00	12.65	A
ATOM	591	CA	HIS	A	226	76.710	57.165	51.250	1.00	12.26	A

10

20

30

40

【表 10】

ATOM	592	CB	HIS	A	226	76.582	55.748	51.807	1.00	14.14	A
ATOM	593	CG	HIS	A	226	77.902	55.110	52.111	1.00	16.55	A
ATOM	594	CD2	HIS	A	226	78.603	54.155	51.455	1.00	16.59	A
ATOM	595	ND1	HIS	A	226	78.686	55.496	53.177	1.00	17.29	A
ATOM	596	CE1	HIS	A	226	79.815	54.808	53.163	1.00	18.97	A
ATOM	597	NE2	HIS	A	226	79.790	53.988	52.128	1.00	17.99	A
ATOM	598	C	HIS	A	226	75.521	57.536	50.380	1.00	12.17	A
ATOM	599	O	HIS	A	226	75.175	56.811	49.453	1.00	12.03	A
ATOM	600	N	TYR	A	227	74.885	58.660	50.701	1.00	11.39	A
ATOM	601	CA	TYR	A	227	73.812	59.172	49.861	1.00	11.26	A
ATOM	602	CB	TYR	A	227	72.777	59.980	50.656	1.00	12.86	A
ATOM	603	CG	TYR	A	227	71.664	59.146	51.251	1.00	9.91	A
ATOM	604	CD1	TYR	A	227	71.803	58.540	52.494	1.00	10.75	A
ATOM	605	CE1	TYR	A	227	70.802	57.748	53.016	1.00	8.76	A
ATOM	606	CD2	TYR	A	227	70.482	58.930	50.549	1.00	10.92	A
ATOM	607	CE2	TYR	A	227	69.477	58.133	51.060	1.00	9.51	A
ATOM	608	CZ	TYR	A	227	69.641	57.543	52.297	1.00	7.54	A
ATOM	609	OH	TYR	A	227	68.643	56.746	52.805	1.00	9.94	A
ATOM	610	C	TYR	A	227	74.594	60.104	48.939	1.00	12.03	A
ATOM	611	O	TYR	A	227	75.581	60.707	49.358	1.00	15.36	A
ATOM	612	N	HIS	A	228	74.174	60.205	47.685	1.00	13.80	A
ATOM	613	CA	HIS	A	228	74.853	61.061	46.721	1.00	15.41	A
ATOM	614	CB	HIS	A	228	74.696	60.473	45.321	1.00	16.36	A
ATOM	615	CG	HIS	A	228	75.417	59.178	45.132	1.00	20.91	A
ATOM	616	CD2	HIS	A	228	74.962	57.904	45.072	1.00	22.59	A
ATOM	617	ND1	HIS	A	228	76.788	59.102	45.002	1.00	24.71	A
ATOM	618	CE1	HIS	A	228	77.146	57.837	44.869	1.00	24.66	A
ATOM	619	NE2	HIS	A	228	76.056	57.090	44.908	1.00	24.98	A
ATOM	620	C	HIS	A	228	74.288	62.476	46.753	1.00	16.73	A
ATOM	621	O	HIS	A	228	73.129	62.700	46.410	1.00	18.52	A
ATOM	622	N	SER	A	229	75.111	63.441	47.141	1.00	18.38	A
ATOM	623	CA	SER	A	229	74.640	64.818	47.217	1.00	19.25	A
ATOM	624	CB	SER	A	229	75.646	65.677	47.984	1.00	21.64	A
ATOM	625	OG	SER	A	229	76.889	65.726	47.311	1.00	24.89	A
ATOM	626	C	SER	A	229	74.361	65.448	45.855	1.00	18.22	A
ATOM	627	O	SER	A	229	73.638	66.440	45.772	1.00	20.39	A
ATOM	628	N	ASP	A	230	74.918	64.869	44.793	1.00	17.49	A
ATOM	629	CA	ASP	A	230	74.721	65.392	43.443	1.00	18.82	A
ATOM	630	CB	ASP	A	230	75.918	65.044	42.555	1.00	22.61	A
ATOM	631	CG	ASP	A	230	76.154	63.552	42.462	1.00	24.85	A
ATOM	632	OD1	ASP	A	230	76.454	62.934	43.506	1.00	28.07	A
ATOM	633	OD2	ASP	A	230	76.039	62.998	41.348	1.00	30.23	A
ATOM	634	C	ASP	A	230	73.438	64.888	42.787	1.00	18.02	A
ATOM	635	O	ASP	A	230	73.090	65.314	41.683	1.00	19.13	A
ATOM	636	N	VAL	A	231	72.742	63.970	43.451	1.00	16.44	A
ATOM	637	CA	VAL	A	231	71.474	63.471	42.922	1.00	15.58	A
ATOM	638	CB	VAL	A	231	71.159	62.059	43.467	1.00	16.63	A
ATOM	639	CG1	VAL	A	231	69.745	61.646	43.094	1.00	18.43	A
ATOM	640	CG2	VAL	A	231	72.158	61.062	42.890	1.00	17.55	A
ATOM	641	C	VAL	A	231	70.453	64.495	43.413	1.00	14.08	A
ATOM	642	O	VAL	A	231	70.442	64.845	44.586	1.00	15.21	A
ATOM	643	N	ALA	A	232	69.601	64.978	42.517	1.00	13.51	A
ATOM	644	CA	ALA	A	232	68.643	66.020	42.871	1.00	12.81	A
ATOM	645	CB	ALA	A	232	67.901	66.476	41.619	1.00	14.69	A
ATOM	646	C	ALA	A	232	67.637	65.737	43.974	1.00	11.78	A
ATOM	647	O	ALA	A	232	67.407	66.584	44.839	1.00	14.83	A
ATOM	648	N	TYR	A	233	67.024	64.565	43.947	1.00	10.72	A
ATOM	649	CA	TYR	A	233	66.010	64.254	44.946	1.00	8.52	A
ATOM	650	CB	TYR	A	233	64.720	63.832	44.241	1.00	10.59	A
ATOM	651	CG	TYR	A	233	63.578	63.475	45.165	1.00	11.48	A
ATOM	652	CD1	TYR	A	233	62.720	64.452	45.656	1.00	13.78	A
ATOM	653	CE1	TYR	A	233	61.646	64.119	46.467	1.00	11.86	A
ATOM	654	CD2	TYR	A	233	63.336	62.156	45.517	1.00	10.75	A
ATOM	655	CE2	TYR	A	233	62.272	61.812	46.324	1.00	11.05	A
ATOM	656	CZ	TYR	A	233	61.425	62.796	46.794	1.00	9.98	A
ATOM	657	OH	TYR	A	233	60.333	62.438	47.555	1.00	10.85	A
ATOM	658	C	TYR	A	233	66.417	63.186	45.942	1.00	10.01	A

10

20

30

40

【表 1 1】

ATOM	659	O	TYR	A	233	66.295	63.384	47.147	1.00	11.44	A
ATOM	660	N	HIS	A	234	66.900	62.058	45.437	1.00	10.22	A
ATOM	661	CA	HIS	A	234	67.281	60.962	46.312	1.00	10.33	A
ATOM	662	CB	HIS	A	234	67.209	59.639	45.547	1.00	11.41	A
ATOM	663	CG	HIS	A	234	65.811	59.245	45.176	1.00	9.67	A
ATOM	664	CD2	HIS	A	234	64.793	58.773	45.934	1.00	10.89	A
ATOM	665	ND1	HIS	A	234	65.317	59.348	43.893	1.00	12.98	A
ATOM	666	CE1	HIS	A	234	64.056	58.953	43.877	1.00	11.92	A
ATOM	667	NE2	HIS	A	234	63.713	58.600	45.102	1.00	12.52	A
ATOM	668	C	HIS	A	234	68.619	61.116	47.015	1.00	11.24	A
ATOM	669	O	HIS	A	234	69.513	60.281	46.883	1.00	13.22	A
ATOM	670	N	ASN	A	235	68.735	62.197	47.776	1.00	11.39	A
ATOM	671	CA	ASN	A	235	69.936	62.473	48.552	1.00	10.27	A
ATOM	672	CB	ASN	A	235	70.496	63.855	48.209	1.00	11.41	A
ATOM	673	CG	ASN	A	235	69.437	64.928	48.228	1.00	12.84	A
ATOM	674	OD1	ASN	A	235	68.772	65.133	49.239	1.00	14.78	A
ATOM	675	ND2	ASN	A	235	69.268	65.617	47.103	1.00	12.83	A
ATOM	676	C	ASN	A	235	69.537	62.386	50.025	1.00	10.06	A
ATOM	677	O	ASN	A	235	68.392	62.053	50.335	1.00	10.99	A
ATOM	678	N	SER	A	236	70.462	62.694	50.930	1.00	10.36	A
ATOM	679	CA	SER	A	236	70.165	62.568	52.357	1.00	9.20	A
ATOM	680	CB	SER	A	236	71.433	62.785	53.202	1.00	9.86	A
ATOM	681	OG	SER	A	236	71.790	64.147	53.303	1.00	13.00	A
ATOM	682	C	SER	A	236	69.031	63.440	52.878	1.00	10.04	A
ATOM	683	O	SER	A	236	68.472	63.150	53.930	1.00	10.71	A
ATOM	684	N	LEU	A	237	68.679	64.495	52.151	1.00	10.84	A
ATOM	685	CA	LEU	A	237	67.580	65.356	52.589	1.00	11.27	A
ATOM	686	CB	LEU	A	237	67.501	66.615	51.719	1.00	13.43	A
ATOM	687	CG	LEU	A	237	66.576	67.705	52.261	1.00	18.43	A
ATOM	688	CD1	LEU	A	237	67.091	68.191	53.609	1.00	18.80	A
ATOM	689	CD2	LEU	A	237	66.513	68.859	51.272	1.00	19.22	A
ATOM	690	C	LEU	A	237	66.264	64.578	52.507	1.00	10.32	A
ATOM	691	O	LEU	A	237	65.404	64.686	53.382	1.00	11.99	A
ATOM	692	N	HIS	A	238	66.103	63.799	51.443	1.00	9.70	A
ATOM	693	CA	HIS	A	238	64.898	62.997	51.302	1.00	9.52	A
ATOM	694	CB	HIS	A	238	64.879	62.342	49.917	1.00	9.43	A
ATOM	695	CG	HIS	A	238	63.864	61.250	49.774	1.00	10.25	A
ATOM	696	CD2	HIS	A	238	64.018	59.922	49.569	1.00	10.24	A
ATOM	697	ND1	HIS	A	238	62.504	61.472	49.845	1.00	9.33	A
ATOM	698	CE1	HIS	A	238	61.867	60.326	49.689	1.00	9.88	A
ATOM	699	NE2	HIS	A	238	62.762	59.371	49.520	1.00	10.04	A
ATOM	700	C	HIS	A	238	64.837	61.941	52.412	1.00	9.29	A
ATOM	701	O	HIS	A	238	63.782	61.712	53.005	1.00	9.64	A
ATOM	702	N	ALA	A	239	65.970	61.308	52.707	1.00	9.53	A
ATOM	703	CA	ALA	A	239	66.008	60.297	53.759	1.00	9.61	A
ATOM	704	CB	ALA	A	239	67.396	59.666	53.835	1.00	10.48	A
ATOM	705	C	ALA	A	239	65.644	60.916	55.111	1.00	8.43	A
ATOM	706	O	ALA	A	239	64.906	60.317	55.892	1.00	10.38	A
ATOM	707	N	ALA	A	240	66.172	62.105	55.384	1.00	10.61	A
ATOM	708	CA	ALA	A	240	65.873	62.787	56.644	1.00	9.33	A
ATOM	709	CB	ALA	A	240	66.664	64.093	56.738	1.00	11.23	A
ATOM	710	C	ALA	A	240	64.371	63.069	56.717	1.00	10.00	A
ATOM	711	O	ALA	A	240	63.738	62.864	57.746	1.00	11.21	A
ATOM	712	N	ASP	A	241	63.808	63.539	55.608	1.00	9.95	A
ATOM	713	CA	ASP	A	241	62.388	63.837	55.532	1.00	10.00	A
ATOM	714	CB	ASP	A	241	62.065	64.407	54.151	1.00	11.71	A
ATOM	715	CG	ASP	A	241	60.588	64.699	53.969	1.00	14.13	A
ATOM	716	OD1	ASP	A	241	59.972	65.281	54.888	1.00	16.35	A
ATOM	717	OD2	ASP	A	241	60.049	64.351	52.903	1.00	15.16	A
ATOM	718	C	ASP	A	241	61.541	62.596	55.801	1.00	9.21	A
ATOM	719	O	ASP	A	241	60.597	62.639	56.593	1.00	10.80	A
ATOM	720	N	VAL	A	242	61.884	61.488	55.151	1.00	9.21	A
ATOM	721	CA	VAL	A	242	61.127	60.260	55.346	1.00	9.40	A
ATOM	722	CB	VAL	A	242	61.567	59.161	54.343	1.00	8.76	A
ATOM	723	CG1	VAL	A	242	60.802	57.869	54.602	1.00	9.67	A
ATOM	724	CG2	VAL	A	242	61.277	59.624	52.927	1.00	9.44	A
ATOM	725	C	VAL	A	242	61.249	59.763	56.790	1.00	9.12	A

10

20

30

40

【表 1 2】

ATOM	726	O	VAL A 242	60.271	59.277	57.358	1.00	11.25	A
ATOM	727	N	ALA A 243	62.433	59.899	57.386	1.00	11.03	A
ATOM	728	CA	ALA A 243	62.636	59.475	58.769	1.00	10.54	A
ATOM	729	CB	ALA A 243	64.118	59.564	59.144	1.00	13.23	A
ATOM	730	C	ALA A 243	61.806	60.329	59.732	1.00	10.95	A
ATOM	731	O	ALA A 243	61.154	59.806	60.637	1.00	12.73	A
ATOM	732	N	GLN A 244	61.836	61.644	59.537	1.00	11.47	A
ATOM	733	CA	GLN A 244	61.085	62.551	60.402	1.00	11.53	A
ATOM	734	CB	GLN A 244	61.472	64.000	60.102	1.00	11.85	A
ATOM	735	CG	GLN A 244	60.948	65.042	61.096	1.00	13.27	A
ATOM	736	CD	GLN A 244	59.581	65.569	60.730	1.00	13.24	A
ATOM	737	OE1	GLN A 244	59.236	65.675	59.552	1.00	15.07	A
ATOM	738	NE2	GLN A 244	58.803	65.934	61.739	1.00	12.75	A
ATOM	739	C	GLN A 244	59.587	62.346	60.209	1.00	9.52	A
ATOM	740	O	GLN A 244	58.817	62.433	61.162	1.00	12.02	A
ATOM	741	N	SER A 245	59.171	62.060	58.978	1.00	10.84	A
ATOM	742	CA	SER A 245	57.757	61.828	58.708	1.00	11.18	A
ATOM	743	CB	SER A 245	57.502	61.773	57.202	1.00	9.69	A
ATOM	744	OG	SER A 245	57.856	63.008	56.601	1.00	12.01	A
ATOM	745	C	SER A 245	57.296	60.530	59.366	1.00	10.42	A
ATOM	746	O	SER A 245	56.184	60.455	59.876	1.00	12.31	A
ATOM	747	N	THR A 246	58.157	59.513	59.358	1.00	11.70	A
ATOM	748	CA	THR A 246	57.828	58.233	59.979	1.00	12.28	A
ATOM	749	CB	THR A 246	58.913	57.174	59.650	1.00	12.43	A
ATOM	750	OG1	THR A 246	58.922	56.944	58.238	1.00	12.38	A
ATOM	751	CG2	THR A 246	58.633	55.851	60.358	1.00	12.81	A
ATOM	752	C	THR A 246	57.726	58.449	61.487	1.00	12.48	A
ATOM	753	O	THR A 246	56.854	57.882	62.154	1.00	12.79	A
ATOM	754	N	HIS A 247	58.618	59.285	62.012	1.00	12.34	A
ATOM	755	CA	HIS A 247	58.639	59.614	63.432	1.00	12.74	A
ATOM	756	CB	HIS A 247	59.770	60.609	63.709	1.00	14.22	A
ATOM	757	CG	HIS A 247	59.662	61.298	65.033	1.00	15.48	A
ATOM	758	CD2	HIS A 247	59.492	62.605	65.344	1.00	16.84	A
ATOM	759	ND1	HIS A 247	59.725	60.623	66.233	1.00	15.80	A
ATOM	760	CE1	HIS A 247	59.598	61.485	67.226	1.00	17.07	A
ATOM	761	NE2	HIS A 247	59.455	62.694	66.715	1.00	16.99	A
ATOM	762	C	HIS A 247	57.291	60.205	63.854	1.00	13.52	A
ATOM	763	O	HIS A 247	56.757	59.869	64.910	1.00	16.35	A
ATOM	764	N	VAL A 248	56.734	61.073	63.018	1.00	13.83	A
ATOM	765	CA	VAL A 248	55.447	61.685	63.326	1.00	14.65	A
ATOM	766	CB	VAL A 248	55.154	62.883	62.397	1.00	15.01	A
ATOM	767	CG1	VAL A 248	53.755	63.416	62.670	1.00	14.97	A
ATOM	768	CG2	VAL A 248	56.172	63.980	62.622	1.00	15.35	A
ATOM	769	C	VAL A 248	54.306	60.674	63.204	1.00	15.22	A
ATOM	770	O	VAL A 248	53.427	60.619	64.068	1.00	16.97	A
ATOM	771	N	LEU A 249	54.316	59.880	62.135	1.00	15.01	A
ATOM	772	CA	LEU A 249	53.271	58.882	61.922	1.00	14.68	A
ATOM	773	CB	LEU A 249	53.463	58.176	60.573	1.00	15.30	A
ATOM	774	CG	LEU A 249	53.177	59.045	59.344	1.00	14.95	A
ATOM	775	CD1	LEU A 249	53.534	58.297	58.065	1.00	16.15	A
ATOM	776	CD2	LEU A 249	51.706	59.434	59.339	1.00	16.99	A
ATOM	777	C	LEU A 249	53.231	57.852	63.048	1.00	15.22	A
ATOM	778	O	LEU A 249	52.163	57.355	63.408	1.00	16.74	A
ATOM	779	N	LEU A 250	54.390	57.530	63.610	1.00	16.48	A
ATOM	780	CA	LEU A 250	54.440	56.560	64.698	1.00	16.69	A
ATOM	781	CB	LEU A 250	55.892	56.221	65.042	1.00	16.80	A
ATOM	782	CG	LEU A 250	56.590	55.275	64.063	1.00	17.60	A
ATOM	783	CD1	LEU A 250	58.092	55.365	64.239	1.00	17.25	A
ATOM	784	CD2	LEU A 250	56.092	53.853	64.294	1.00	19.47	A
ATOM	785	C	LEU A 250	53.727	57.060	65.951	1.00	17.62	A
ATOM	786	O	LEU A 250	53.306	56.261	66.788	1.00	19.32	A
ATOM	787	N	SER A 251	53.591	58.376	66.078	1.00	18.59	A
ATOM	788	CA	SER A 251	52.937	58.949	67.249	1.00	19.38	A
ATOM	789	CB	SER A 251	53.673	60.212	67.695	1.00	20.39	A
ATOM	790	OG	SER A 251	54.932	59.888	68.259	1.00	24.83	A
ATOM	791	C	SER A 251	51.457	59.266	67.058	1.00	19.49	A
ATOM	792	O	SER A 251	50.855	59.945	67.892	1.00	21.68	A

10

20

30

40

【表 1 3】

ATOM	793	N	THR	A	252	50.865	58.781	65.972	1.00	19.34	A
ATOM	794	CA	THR	A	252	49.446	59.025	65.737	1.00	20.18	A
ATOM	795	CB	THR	A	252	48.974	58.393	64.421	1.00	22.38	A
ATOM	796	OG1	THR	A	252	49.063	56.969	64.513	1.00	26.69	A
ATOM	797	CG2	THR	A	252	49.839	58.864	63.273	1.00	20.24	A
ATOM	798	C	THR	A	252	48.662	58.400	66.884	1.00	19.56	A
ATOM	799	O	THR	A	252	48.908	57.253	67.266	1.00	20.24	A
ATOM	800	N	PRO	A	253	47.706	59.147	67.453	1.00	20.06	A
ATOM	801	CD	PRO	A	253	47.332	60.525	67.093	1.00	20.20	A
ATOM	802	CA	PRO	A	253	46.884	58.662	68.567	1.00	19.84	A
ATOM	803	CB	PRO	A	253	45.778	59.709	68.649	1.00	20.71	A
ATOM	804	CG	PRO	A	253	46.500	60.954	68.293	1.00	19.86	A
ATOM	805	C	PRO	A	253	46.332	57.253	68.375	1.00	19.89	A
ATOM	806	O	PRO	A	253	46.320	56.450	69.306	1.00	20.48	A
ATOM	807	N	ALA	A	254	45.879	56.956	67.163	1.00	19.86	A
ATOM	808	CA	ALA	A	254	45.319	55.648	66.860	1.00	20.86	A
ATOM	809	CB	ALA	A	254	44.783	55.635	65.439	1.00	21.87	A
ATOM	810	C	ALA	A	254	46.309	54.502	67.052	1.00	21.49	A
ATOM	811	O	ALA	A	254	45.906	53.363	67.264	1.00	22.33	A
ATOM	812	N	LEU	A	255	47.602	54.800	66.983	1.00	21.67	A
ATOM	813	CA	LEU	A	255	48.619	53.763	67.134	1.00	22.22	A
ATOM	814	CB	LEU	A	255	49.622	53.858	65.981	1.00	21.71	A
ATOM	815	CG	LEU	A	255	49.038	53.721	64.571	1.00	21.23	A
ATOM	816	CD1	LEU	A	255	50.117	53.999	63.535	1.00	20.15	A
ATOM	817	CD2	LEU	A	255	48.468	52.330	64.384	1.00	21.31	A
ATOM	818	C	LEU	A	255	49.360	53.836	68.468	1.00	22.79	A
ATOM	819	O	LEU	A	255	50.472	53.323	68.597	1.00	23.35	A
ATOM	820	N	ASP	A	256	48.745	54.462	69.464	1.00	23.64	A
ATOM	821	CA	ASP	A	256	49.384	54.591	70.767	1.00	24.21	A
ATOM	822	CB	ASP	A	256	48.577	55.527	71.672	1.00	25.02	A
ATOM	823	CG	ASP	A	256	49.185	55.662	73.058	1.00	28.18	A
ATOM	824	OD1	ASP	A	256	50.372	56.044	73.158	1.00	29.88	A
ATOM	825	OD2	ASP	A	256	48.477	55.388	74.051	1.00	30.80	A
ATOM	826	C	ASP	A	256	49.578	53.253	71.475	1.00	24.00	A
ATOM	827	O	ASP	A	256	48.650	52.453	71.578	1.00	24.48	A
ATOM	828	N	ALA	A	257	50.798	53.026	71.954	1.00	23.88	A
ATOM	829	CA	ALA	A	257	51.153	51.811	72.681	1.00	24.43	A
ATOM	830	CB	ALA	A	257	50.301	51.701	73.940	1.00	25.23	A
ATOM	831	C	ALA	A	257	51.033	50.529	71.865	1.00	24.05	A
ATOM	832	O	ALA	A	257	51.139	49.428	72.411	1.00	25.34	A
ATOM	833	N	VAL	A	258	50.821	50.663	70.561	1.00	21.49	A
ATOM	834	CA	VAL	A	258	50.685	49.498	69.696	1.00	21.01	A
ATOM	835	CB	VAL	A	258	49.992	49.877	68.368	1.00	20.43	A
ATOM	836	CG1	VAL	A	258	50.111	48.739	67.370	1.00	22.15	A
ATOM	837	CG2	VAL	A	258	48.523	50.197	68.621	1.00	22.44	A
ATOM	838	C	VAL	A	258	52.007	48.806	69.366	1.00	19.79	A
ATOM	839	O	VAL	A	258	52.084	47.576	69.348	1.00	20.97	A
ATOM	840	N	PHE	A	259	53.051	49.591	69.118	1.00	19.04	A
ATOM	841	CA	PHE	A	259	54.342	49.018	68.744	1.00	18.35	A
ATOM	842	CB	PHE	A	259	54.939	49.823	67.587	1.00	18.36	A
ATOM	843	CG	PHE	A	259	54.085	49.830	66.352	1.00	17.46	A
ATOM	844	CD1	PHE	A	259	53.876	48.668	65.630	1.00	17.34	A
ATOM	845	CD2	PHE	A	259	53.477	50.996	65.925	1.00	18.87	A
ATOM	846	CE1	PHE	A	259	53.071	48.668	64.500	1.00	17.24	A
ATOM	847	CE2	PHE	A	259	52.671	51.006	64.796	1.00	19.53	A
ATOM	848	CZ	PHE	A	259	52.468	49.839	64.084	1.00	19.84	A
ATOM	849	C	PHE	A	259	55.371	48.914	69.857	1.00	17.62	A
ATOM	850	O	PHE	A	259	55.384	49.719	70.787	1.00	19.41	A
ATOM	851	N	THR	A	260	56.237	47.912	69.745	1.00	17.89	A
ATOM	852	CA	THR	A	260	57.303	47.701	70.718	1.00	17.06	A
ATOM	853	CB	THR	A	260	57.888	46.283	70.623	1.00	19.51	A
ATOM	854	OG1	THR	A	260	58.512	46.115	69.344	1.00	20.56	A
ATOM	855	CG2	THR	A	260	56.794	45.238	70.780	1.00	20.22	A
ATOM	856	C	THR	A	260	58.419	48.683	70.389	1.00	16.31	A
ATOM	857	O	THR	A	260	58.455	49.250	69.290	1.00	15.49	A
ATOM	858	N	ASP	A	261	59.331	48.890	71.328	1.00	15.94	A
ATOM	859	CA	ASP	A	261	60.432	49.806	71.074	1.00	17.24	A

【0 6 6 8】

10

20

30

40

【表 1 4】

ATOM	860	CB	ASP	A	261	61.286	49.996	72.331	1.00	20.48	A
ATOM	861	CG	ASP	A	261	60.523	50.682	73.452	1.00	24.85	A
ATOM	862	OD1	ASP	A	261	59.665	51.539	73.151	1.00	26.79	A
ATOM	863	OD2	ASP	A	261	60.790	50.374	74.632	1.00	26.08	A
ATOM	864	C	ASP	A	261	61.290	49.298	69.913	1.00	16.71	A
ATOM	865	O	ASP	A	261	61.841	50.095	69.156	1.00	17.84	A
ATOM	866	N	LEU	A	262	61.385	47.979	69.759	1.00	16.16	A
ATOM	867	CA	LEU	A	262	62.175	47.404	68.672	1.00	15.49	A
ATOM	868	CB	LEU	A	262	62.284	45.879	68.817	1.00	16.17	A
ATOM	869	CG	LEU	A	262	63.203	45.190	67.798	1.00	17.54	A
ATOM	870	CD1	LEU	A	262	64.645	45.594	68.053	1.00	17.57	A
ATOM	871	CD2	LEU	A	262	63.051	43.684	67.889	1.00	20.05	A
ATOM	872	C	LEU	A	262	61.553	47.743	67.316	1.00	15.26	A
ATOM	873	O	LEU	A	262	62.263	48.048	66.363	1.00	15.71	A
ATOM	874	N	GLU	A	263	60.229	47.683	67.233	1.00	15.63	A
ATOM	875	CA	GLU	A	263	59.532	47.988	65.988	1.00	15.51	A
ATOM	876	CB	GLU	A	263	58.055	47.580	66.110	1.00	17.38	A
ATOM	877	CG	GLU	A	263	57.912	46.087	66.432	1.00	19.32	A
ATOM	878	CD	GLU	A	263	56.487	45.630	66.695	1.00	21.46	A
ATOM	879	OE1	GLU	A	263	55.721	46.366	67.349	1.00	21.68	A
ATOM	880	OE2	GLU	A	263	56.141	44.511	66.264	1.00	23.34	A
ATOM	881	C	GLU	A	263	59.690	49.474	65.659	1.00	14.63	A
ATOM	882	O	GLU	A	263	59.839	49.848	64.492	1.00	15.41	A
ATOM	883	N	ILE	A	264	59.664	50.321	66.685	1.00	14.27	A
ATOM	884	CA	ILE	A	264	59.844	51.758	66.491	1.00	14.47	A
ATOM	885	CB	ILE	A	264	59.605	52.512	67.822	1.00	15.75	A
ATOM	886	CG2	ILE	A	264	60.112	53.944	67.733	1.00	14.96	A
ATOM	887	CG1	ILE	A	264	58.112	52.470	68.151	1.00	15.55	A
ATOM	888	CD1	ILE	A	264	57.764	52.974	69.534	1.00	17.94	A
ATOM	889	C	ILE	A	264	61.265	52.002	65.964	1.00	14.06	A
ATOM	890	O	ILE	A	264	61.464	52.743	64.993	1.00	14.36	A
ATOM	891	N	LEU	A	265	62.245	51.366	66.599	1.00	14.04	A
ATOM	892	CA	LEU	A	265	63.642	51.479	66.183	1.00	13.62	A
ATOM	893	CB	LEU	A	265	64.525	50.583	67.056	1.00	14.83	A
ATOM	894	CG	LEU	A	265	66.014	50.518	66.700	1.00	16.23	A
ATOM	895	CD1	LEU	A	265	66.685	51.832	67.054	1.00	17.52	A
ATOM	896	CD2	LEU	A	265	66.672	49.370	67.466	1.00	15.63	A
ATOM	897	C	LEU	A	265	63.787	51.039	64.727	1.00	12.86	A
ATOM	898	O	LEU	A	265	64.416	51.722	63.916	1.00	14.63	A
ATOM	899	N	ALA	A	266	63.193	49.895	64.403	1.00	13.09	A
ATOM	900	CA	ALA	A	266	63.270	49.348	63.050	1.00	12.95	A
ATOM	901	CB	ALA	A	266	62.581	47.989	62.997	1.00	13.61	A
ATOM	902	C	ALA	A	266	62.661	50.273	62.007	1.00	12.42	A
ATOM	903	O	ALA	A	266	63.234	50.464	60.932	1.00	13.61	A
ATOM	904	N	ALA	A	267	61.508	50.849	62.328	1.00	12.74	A
ATOM	905	CA	ALA	A	267	60.822	51.745	61.402	1.00	12.46	A
ATOM	906	CB	ALA	A	267	59.456	52.143	61.970	1.00	13.39	A
ATOM	907	C	ALA	A	267	61.637	52.993	61.084	1.00	12.23	A
ATOM	908	O	ALA	A	267	61.765	53.376	59.922	1.00	14.13	A
ATOM	909	N	ILE	A	268	62.190	53.631	62.111	1.00	12.39	A
ATOM	910	CA	ILE	A	268	62.977	54.835	61.890	1.00	12.16	A
ATOM	911	CB	ILE	A	268	63.218	55.585	63.220	1.00	13.76	A
ATOM	912	CG2	ILE	A	268	64.085	56.814	62.983	1.00	16.04	A
ATOM	913	CG1	ILE	A	268	61.865	56.008	63.809	1.00	16.47	A
ATOM	914	CD1	ILE	A	268	61.951	56.633	65.197	1.00	17.84	A
ATOM	915	C	ILE	A	268	64.297	54.505	61.189	1.00	10.99	A
ATOM	916	O	ILE	A	268	64.751	55.251	60.321	1.00	12.73	A
ATOM	917	N	PHE	A	269	64.906	53.382	61.556	1.00	10.98	A
ATOM	918	CA	PHE	A	269	66.148	52.964	60.915	1.00	11.22	A
ATOM	919	CB	PHE	A	269	66.684	51.688	61.573	1.00	12.29	A
ATOM	920	CG	PHE	A	269	67.942	51.163	60.942	1.00	13.65	A
ATOM	921	CD1	PHE	A	269	69.153	51.809	61.131	1.00	14.62	A
ATOM	922	CD2	PHE	A	269	67.912	50.024	60.154	1.00	14.97	A
ATOM	923	CE1	PHE	A	269	70.313	51.326	60.547	1.00	15.18	A
ATOM	924	CE2	PHE	A	269	69.065	49.538	59.567	1.00	13.83	A
ATOM	925	CZ	PHE	A	269	70.266	50.191	59.766	1.00	15.15	A
ATOM	926	C	PHE	A	269	65.866	52.696	59.436	1.00	10.84	A

10

20

30

40

【表 15】

ATOM	927	O	PHE	A	269	66.619	53.126	58.557	1.00	11.96	A
ATOM	928	N	ALA	A	270	64.781	51.979	59.164	1.00	10.96	A
ATOM	929	CA	ALA	A	270	64.416	51.660	57.786	1.00	10.59	A
ATOM	930	CB	ALA	A	270	63.133	50.837	57.758	1.00	12.22	A
ATOM	931	C	ALA	A	270	64.245	52.936	56.964	1.00	9.83	A
ATOM	932	O	ALA	A	270	64.720	53.019	55.832	1.00	10.53	A
ATOM	933	N	ALA	A	271	63.565	53.932	57.527	1.00	10.99	A
ATOM	934	CA	ALA	A	271	63.362	55.184	56.807	1.00	9.90	A
ATOM	935	CB	ALA	A	271	62.463	56.115	57.623	1.00	13.45	A
ATOM	936	C	ALA	A	271	64.702	55.857	56.513	1.00	9.51	A
ATOM	937	O	ALA	A	271	64.928	56.378	55.420	1.00	10.70	A
ATOM	938	N	ALA	A	272	65.608	55.836	57.486	1.00	9.89	A
ATOM	939	CA	ALA	A	272	66.914	56.458	57.302	1.00	8.82	A
ATOM	940	CB	ALA	A	272	67.688	56.434	58.619	1.00	10.73	A
ATOM	941	C	ALA	A	272	67.762	55.822	56.193	1.00	8.10	A
ATOM	942	O	ALA	A	272	68.461	56.527	55.461	1.00	10.85	A
ATOM	943	N	ILE	A	273	67.705	54.499	56.067	1.00	8.73	A
ATOM	944	CA	ILE	A	273	68.515	53.817	55.055	1.00	8.22	A
ATOM	945	CB	ILE	A	273	69.077	52.450	55.559	1.00	8.56	A
ATOM	946	CG2	ILE	A	273	69.778	52.619	56.890	1.00	11.42	A
ATOM	947	CG1	ILE	A	273	67.946	51.423	55.677	1.00	10.89	A
ATOM	948	CD1	ILE	A	273	68.441	49.992	55.779	1.00	11.69	A
ATOM	949	C	ILE	A	273	67.775	53.482	53.776	1.00	9.67	A
ATOM	950	O	ILE	A	273	68.398	53.016	52.830	1.00	11.43	A
ATOM	951	N	HIS	A	274	66.469	53.745	53.723	1.00	9.87	A
ATOM	952	CA	HIS	A	274	65.680	53.317	52.575	1.00	9.09	A
ATOM	953	CB	HIS	A	274	64.196	53.638	52.800	1.00	9.86	A
ATOM	954	CG	HIS	A	274	63.757	54.929	52.195	1.00	11.74	A
ATOM	955	CD2	HIS	A	274	63.070	55.188	51.057	1.00	9.64	A
ATOM	956	ND1	HIS	A	274	64.048	56.152	52.757	1.00	10.74	A
ATOM	957	CE1	HIS	A	274	63.561	57.111	51.991	1.00	11.82	A
ATOM	958	NE2	HIS	A	274	62.962	56.552	50.952	1.00	7.53	A
ATOM	959	C	HIS	A	274	66.086	53.692	51.151	1.00	8.60	A
ATOM	960	O	HIS	A	274	65.671	53.007	50.216	1.00	9.73	A
ATOM	961	N	ASP	A	275	66.882	54.746	50.968	1.00	7.82	A
ATOM	962	CA	ASP	A	275	67.336	55.133	49.619	1.00	7.44	A
ATOM	963	CB	ASP	A	275	66.679	56.443	49.154	1.00	9.89	A
ATOM	964	CG	ASP	A	275	65.359	56.223	48.460	1.00	8.90	A
ATOM	965	OD1	ASP	A	275	65.178	55.155	47.849	1.00	9.38	A
ATOM	966	OD2	ASP	A	275	64.507	57.130	48.504	1.00	8.55	A
ATOM	967	C	ASP	A	275	68.848	55.332	49.566	1.00	7.74	A
ATOM	968	O	ASP	A	275	69.358	55.982	48.660	1.00	9.34	A
ATOM	969	N	VAL	A	276	69.580	54.771	50.522	1.00	7.75	A
ATOM	970	CA	VAL	A	276	71.017	55.001	50.532	1.00	8.61	A
ATOM	971	CB	VAL	A	276	71.661	54.414	51.810	1.00	10.03	A
ATOM	972	CG1	VAL	A	276	71.584	52.914	51.787	1.00	11.00	A
ATOM	973	CG2	VAL	A	276	73.099	54.910	51.942	1.00	9.13	A
ATOM	974	C	VAL	A	276	71.737	54.495	49.282	1.00	8.35	A
ATOM	975	O	VAL	A	276	71.423	53.435	48.746	1.00	10.58	A
ATOM	976	N	ASP	A	277	72.686	55.301	48.817	1.00	9.55	A
ATOM	977	CA	ASP	A	277	73.485	55.013	47.629	1.00	9.67	A
ATOM	978	CB	ASP	A	277	74.290	53.720	47.812	1.00	12.86	A
ATOM	979	CG	ASP	A	277	75.454	53.614	46.835	1.00	15.64	A
ATOM	980	OD1	ASP	A	277	76.021	54.666	46.464	1.00	17.72	A
ATOM	981	OD2	ASP	A	277	75.818	52.483	46.452	1.00	18.03	A
ATOM	982	C	ASP	A	277	72.625	54.932	46.371	1.00	9.98	A
ATOM	983	O	ASP	A	277	72.902	54.157	45.462	1.00	12.40	A
ATOM	984	N	HIS	A	278	71.576	55.745	46.332	1.00	10.37	A
ATOM	985	CA	HIS	A	278	70.679	55.792	45.181	1.00	10.87	A
ATOM	986	CB	HIS	A	278	69.407	56.557	45.564	1.00	10.73	A
ATOM	987	CG	HIS	A	278	68.266	56.351	44.617	1.00	12.83	A
ATOM	988	CD2	HIS	A	278	67.054	55.773	44.796	1.00	12.74	A
ATOM	989	ND1	HIS	A	278	68.300	56.772	43.306	1.00	11.18	A
ATOM	990	CE1	HIS	A	278	67.158	56.462	42.717	1.00	12.18	A
ATOM	991	NE2	HIS	A	278	66.385	55.854	43.599	1.00	12.59	A
ATOM	992	C	HIS	A	278	71.437	56.527	44.071	1.00	10.98	A
ATOM	993	O	HIS	A	278	71.980	57.600	44.301	1.00	11.48	A

10

20

30

40

【表 16】

ATOM	994	N	PRO	A	279	71.499	55.945	42.858	1.00	12.29	A
ATOM	995	CD	PRO	A	279	71.055	54.576	42.541	1.00	13.89	A
ATOM	996	CA	PRO	A	279	72.199	56.544	41.714	1.00	12.49	A
ATOM	997	CB	PRO	A	279	72.476	55.341	40.820	1.00	13.95	A
ATOM	998	CG	PRO	A	279	71.268	54.499	41.033	1.00	14.11	A
ATOM	999	C	PRO	A	279	71.461	57.654	40.966	1.00	12.54	A
ATOM	1000	O	PRO	A	279	72.026	58.279	40.061	1.00	14.01	A
ATOM	1001	N	GLY	A	280	70.209	57.902	41.335	1.00	12.41	A
ATOM	1002	CA	GLY	A	280	69.459	58.951	40.669	1.00	13.96	A
ATOM	1003	C	GLY	A	280	68.738	58.498	39.417	1.00	15.21	A
ATOM	1004	O	GLY	A	280	68.302	59.324	38.613	1.00	15.91	A
ATOM	1005	N	VAL	A	281	68.634	57.187	39.237	1.00	14.73	A
ATOM	1006	CA	VAL	A	281	67.923	56.619	38.101	1.00	13.66	A
ATOM	1007	CB	VAL	A	281	68.885	56.032	37.042	1.00	13.41	A
ATOM	1008	CG1	VAL	A	281	69.755	57.147	36.458	1.00	14.56	A
ATOM	1009	CG2	VAL	A	281	69.738	54.936	37.654	1.00	15.72	A
ATOM	1010	C	VAL	A	281	67.010	55.522	38.628	1.00	13.42	A
ATOM	1011	O	VAL	A	281	67.209	55.006	39.735	1.00	14.31	A
ATOM	1012	N	SER	A	282	66.015	55.164	37.827	1.00	12.82	A
ATOM	1013	CA	SER	A	282	65.027	54.158	38.202	1.00	11.61	A
ATOM	1014	CB	SER	A	282	63.785	54.334	37.340	1.00	14.29	A
ATOM	1015	OG	SER	A	282	64.083	53.957	36.006	1.00	14.59	A
ATOM	1016	C	SER	A	282	65.494	52.713	38.058	1.00	9.29	A
ATOM	1017	O	SER	A	282	66.514	52.434	37.426	1.00	10.99	A
ATOM	1018	N	ASN	A	283	64.716	51.790	38.622	1.00	10.33	A
ATOM	1019	CA	ASN	A	283	65.043	50.376	38.511	1.00	10.12	A
ATOM	1020	CB	ASN	A	283	64.017	49.513	39.252	1.00	10.66	A
ATOM	1021	CG	ASN	A	283	64.278	49.452	40.730	1.00	12.46	A
ATOM	1022	OD1	ASN	A	283	65.422	49.554	41.168	1.00	14.88	A
ATOM	1023	ND2	ASN	A	283	63.221	49.262	41.513	1.00	12.08	A
ATOM	1024	C	ASN	A	283	65.065	49.969	37.044	1.00	10.47	A
ATOM	1025	O	ASN	A	283	65.911	49.190	36.623	1.00	12.66	A
ATOM	1026	N	GLN	A	284	64.125	50.498	36.269	1.00	12.15	A
ATOM	1027	CA	GLN	A	284	64.053	50.161	34.853	1.00	11.81	A
ATOM	1028	CB	GLN	A	284	62.813	50.790	34.214	1.00	15.62	A
ATOM	1029	CG	GLN	A	284	62.480	50.202	32.855	1.00	22.18	A
ATOM	1030	CD	GLN	A	284	62.331	48.691	32.910	1.00	24.03	A
ATOM	1031	OE1	GLN	A	284	61.589	48.157	33.741	1.00	25.53	A
ATOM	1032	NE2	GLN	A	284	63.036	47.994	32.026	1.00	26.67	A
ATOM	1033	C	GLN	A	284	65.309	50.611	34.114	1.00	12.41	A
ATOM	1034	O	GLN	A	284	65.772	49.940	33.196	1.00	13.25	A
ATOM	1035	N	PHE	A	285	65.870	51.744	34.522	1.00	12.41	A
ATOM	1036	CA	PHE	A	285	67.077	52.242	33.879	1.00	11.68	A
ATOM	1037	CB	PHE	A	285	67.435	53.624	34.437	1.00	11.83	A
ATOM	1038	CG	PHE	A	285	68.660	54.237	33.814	1.00	10.72	A
ATOM	1039	CD1	PHE	A	285	69.927	53.892	34.257	1.00	10.38	A
ATOM	1040	CD2	PHE	A	285	68.546	55.147	32.772	1.00	11.44	A
ATOM	1041	CE1	PHE	A	285	71.062	54.442	33.678	1.00	13.14	A
ATOM	1042	CE2	PHE	A	285	69.680	55.703	32.186	1.00	12.75	A
ATOM	1043	CZ	PHE	A	285	70.938	55.349	32.641	1.00	13.30	A
ATOM	1044	C	PHE	A	285	68.214	51.253	34.108	1.00	10.36	A
ATOM	1045	O	PHE	A	285	68.955	50.918	33.181	1.00	12.82	A
ATOM	1046	N	LEU	A	286	68.346	50.779	35.345	1.00	11.39	A
ATOM	1047	CA	LEU	A	286	69.392	49.821	35.696	1.00	12.33	A
ATOM	1048	CB	LEU	A	286	69.391	49.565	37.204	1.00	14.20	A
ATOM	1049	CG	LEU	A	286	69.708	50.785	38.066	1.00	15.06	A
ATOM	1050	CD1	LEU	A	286	69.510	50.430	39.528	1.00	14.27	A
ATOM	1051	CD2	LEU	A	286	71.126	51.248	37.798	1.00	15.73	A
ATOM	1052	C	LEU	A	286	69.192	48.501	34.963	1.00	12.49	A
ATOM	1053	O	LEU	A	286	70.153	47.840	34.574	1.00	14.41	A
ATOM	1054	N	ILE	A	287	67.938	48.112	34.781	1.00	13.50	A
ATOM	1055	CA	ILE	A	287	67.635	46.870	34.095	1.00	14.65	A
ATOM	1056	CB	ILE	A	287	66.141	46.517	34.267	1.00	14.38	A
ATOM	1057	CG2	ILE	A	287	65.738	45.406	33.305	1.00	16.15	A
ATOM	1058	CG1	ILE	A	287	65.888	46.104	35.720	1.00	14.21	A
ATOM	1059	CD1	ILE	A	287	64.425	45.994	36.082	1.00	14.40	A
ATOM	1060	C	ILE	A	287	67.993	46.986	32.619	1.00	14.47	A

10

20

30

40

【表 17】

ATOM	1061	O	ILE A 287	68.615	46.085	32.049	1.00	14.94	A
ATOM	1062	N	ASN A 288	67.623	48.111	32.012	1.00	13.61	A
ATOM	1063	CA	ASN A 288	67.896	48.342	30.597	1.00	15.19	A
ATOM	1064	CB	ASN A 288	67.163	49.592	30.114	1.00	15.01	A
ATOM	1065	CG	ASN A 288	65.663	49.419	30.125	1.00	19.03	A
ATOM	1066	OD1	ASN A 288	65.159	48.298	30.051	1.00	20.46	A
ATOM	1067	ND2	ASN A 288	64.936	50.530	30.204	1.00	21.63	A
ATOM	1068	C	ASN A 288	69.377	48.466	30.265	1.00	14.72	A
ATOM	1069	O	ASN A 288	69.789	48.171	29.141	1.00	18.40	A
ATOM	1070	N	THR A 289	70.180	48.903	31.229	1.00	14.21	A
ATOM	1071	CA	THR A 289	71.614	49.052	30.991	1.00	13.57	A
ATOM	1072	CB	THR A 289	72.180	50.284	31.732	1.00	14.64	A
ATOM	1073	OG1	THR A 289	71.852	50.201	33.124	1.00	16.00	A
ATOM	1074	CG2	THR A 289	71.608	51.568	31.151	1.00	14.01	A
ATOM	1075	C	THR A 289	72.418	47.816	31.398	1.00	13.31	A
ATOM	1076	O	THR A 289	73.646	47.800	31.288	1.00	14.55	A
ATOM	1077	N	ASN A 290	71.721	46.773	31.837	1.00	13.87	A
ATOM	1078	CA	ASN A 290	72.374	45.541	32.272	1.00	15.12	A
ATOM	1079	CB	ASN A 290	73.137	44.881	31.121	1.00	17.91	A
ATOM	1080	CG	ASN A 290	72.225	44.433	30.010	1.00	23.51	A
ATOM	1081	OD1	ASN A 290	71.158	43.867	30.259	1.00	27.23	A
ATOM	1082	ND2	ASN A 290	72.641	44.668	28.771	1.00	26.45	A
ATOM	1083	C	ASN A 290	73.336	45.810	33.415	1.00	15.07	A
ATOM	1084	O	ASN A 290	74.436	45.258	33.459	1.00	16.56	A
ATOM	1085	N	SER A 291	72.909	46.664	34.338	1.00	15.07	A
ATOM	1086	CA	SER A 291	73.707	47.006	35.506	1.00	14.92	A
ATOM	1087	CB	SER A 291	72.971	48.038	36.361	1.00	17.76	A
ATOM	1088	OG	SER A 291	73.583	48.166	37.636	1.00	25.05	A
ATOM	1089	C	SER A 291	73.997	45.775	36.353	1.00	13.85	A
ATOM	1090	O	SER A 291	73.175	44.865	36.447	1.00	13.51	A
ATOM	1091	N	GLU A 292	75.172	45.758	36.974	1.00	15.67	A
ATOM	1092	CA	GLU A 292	75.570	44.645	37.830	1.00	16.78	A
ATOM	1093	CB	GLU A 292	76.915	44.951	38.493	1.00	19.65	A
ATOM	1094	CG	GLU A 292	77.358	43.921	39.521	1.00	24.88	A
ATOM	1095	CD	GLU A 292	78.737	44.217	40.087	1.00	27.13	A
ATOM	1096	OE1	GLU A 292	78.952	45.347	40.575	1.00	29.29	A
ATOM	1097	OE2	GLU A 292	79.606	43.320	40.046	1.00	30.31	A
ATOM	1098	C	GLU A 292	74.516	44.389	38.905	1.00	15.63	A
ATOM	1099	O	GLU A 292	74.250	43.239	39.263	1.00	15.23	A
ATOM	1100	N	LEU A 293	73.917	45.465	39.411	1.00	15.27	A
ATOM	1101	CA	LEU A 293	72.891	45.349	40.446	1.00	14.59	A
ATOM	1102	CB	LEU A 293	72.475	46.734	40.947	1.00	16.52	A
ATOM	1103	CG	LEU A 293	73.424	47.464	41.899	1.00	19.49	A
ATOM	1104	CD1	LEU A 293	74.779	47.680	41.257	1.00	24.10	A
ATOM	1105	CD2	LEU A 293	72.817	48.805	42.269	1.00	20.66	A
ATOM	1106	C	LEU A 293	71.659	44.608	39.940	1.00	13.51	A
ATOM	1107	O	LEU A 293	71.095	43.768	40.639	1.00	14.29	A
ATOM	1108	N	ALA A 294	71.240	44.916	38.720	1.00	13.49	A
ATOM	1109	CA	ALA A 294	70.067	44.264	38.161	1.00	14.10	A
ATOM	1110	CB	ALA A 294	69.683	44.915	36.832	1.00	15.46	A
ATOM	1111	C	ALA A 294	70.334	42.775	37.970	1.00	14.31	A
ATOM	1112	O	ALA A 294	69.462	41.937	38.207	1.00	15.96	A
ATOM	1113	N	LEU A 295	71.546	42.441	37.544	1.00	14.87	A
ATOM	1114	CA	LEU A 295	71.889	41.045	37.337	1.00	15.39	A
ATOM	1115	CB	LEU A 295	73.251	40.941	36.644	1.00	16.41	A
ATOM	1116	CG	LEU A 295	73.257	41.520	35.225	1.00	20.94	A
ATOM	1117	CD1	LEU A 295	74.638	41.376	34.618	1.00	21.57	A
ATOM	1118	CD2	LEU A 295	72.221	40.801	34.372	1.00	22.86	A
ATOM	1119	C	LEU A 295	71.895	40.294	38.668	1.00	16.39	A
ATOM	1120	O	LEU A 295	71.376	39.185	38.765	1.00	18.29	A
ATOM	1121	N	MET A 296	72.462	40.912	39.697	1.00	16.33	A
ATOM	1122	CA	MET A 296	72.530	40.296	41.020	1.00	17.98	A
ATOM	1123	CB	MET A 296	73.257	41.220	41.996	1.00	24.29	A
ATOM	1124	CG	MET A 296	74.705	41.495	41.691	1.00	29.41	A
ATOM	1125	SD	MET A 296	75.292	42.798	42.788	1.00	31.48	A
ATOM	1126	CE	MET A 296	74.627	42.251	44.337	1.00	29.53	A
ATOM	1127	C	MET A 296	71.156	39.997	41.616	1.00	15.96	A

【0672】

10

20

30

40

【表 18】

ATOM	1128	O	MET	A	296	70.931	38.932	42.203	1.00	16.23	A
ATOM	1129	N	TYR	A	297	70.243	40.950	41.473	1.00	14.24	A
ATOM	1130	CA	TYR	A	297	68.918	40.809	42.051	1.00	12.86	A
ATOM	1131	CB	TYR	A	297	68.525	42.131	42.725	1.00	13.61	A
ATOM	1132	CG	TYR	A	297	69.411	42.453	43.903	1.00	13.90	A
ATOM	1133	CD1	TYR	A	297	69.460	41.607	45.002	1.00	13.95	A
ATOM	1134	CE1	TYR	A	297	70.315	41.855	46.057	1.00	15.30	A
ATOM	1135	CD2	TYR	A	297	70.240	43.567	43.892	1.00	14.98	A
ATOM	1136	CE2	TYR	A	297	71.101	43.824	44.947	1.00	18.07	A
ATOM	1137	CZ	TYR	A	297	71.131	42.962	46.023	1.00	16.45	A
ATOM	1138	OH	TYR	A	297	71.985	43.209	47.075	1.00	20.50	A
ATOM	1139	C	TYR	A	297	67.829	40.340	41.095	1.00	11.93	A
ATOM	1140	O	TYR	A	297	66.642	40.446	41.392	1.00	12.79	A
ATOM	1141	N	ASN	A	298	68.244	39.803	39.954	1.00	11.89	A
ATOM	1142	CA	ASN	A	298	67.305	39.289	38.970	1.00	11.45	A
ATOM	1143	CB	ASN	A	298	66.748	37.945	39.452	1.00	12.91	A
ATOM	1144	CG	ASN	A	298	67.845	36.906	39.619	1.00	14.01	A
ATOM	1145	OD1	ASN	A	298	68.662	36.721	38.723	1.00	15.20	A
ATOM	1146	ND2	ASN	A	298	67.874	36.235	40.767	1.00	14.19	A
ATOM	1147	C	ASN	A	298	66.186	40.257	38.609	1.00	10.25	A
ATOM	1148	O	ASN	A	298	65.016	39.885	38.507	1.00	12.39	A
ATOM	1149	N	ASP	A	299	66.579	41.512	38.414	1.00	12.68	A
ATOM	1150	CA	ASP	A	299	65.676	42.585	38.013	1.00	12.14	A
ATOM	1151	CB	ASP	A	299	65.122	42.307	36.606	1.00	13.25	A
ATOM	1152	CG	ASP	A	299	66.218	42.165	35.551	1.00	16.79	A
ATOM	1153	OD1	ASP	A	299	67.349	42.648	35.768	1.00	16.70	A
ATOM	1154	OD2	ASP	A	299	65.936	41.582	34.480	1.00	17.81	A
ATOM	1155	C	ASP	A	299	64.512	42.875	38.960	1.00	12.75	A
ATOM	1156	O	ASP	A	299	63.593	43.609	38.598	1.00	15.43	A
ATOM	1157	N	GLU	A	300	64.555	42.328	40.170	1.00	13.14	A
ATOM	1158	CA	GLU	A	300	63.466	42.543	41.131	1.00	14.50	A
ATOM	1159	CB	GLU	A	300	63.027	41.203	41.722	1.00	16.17	A
ATOM	1160	CG	GLU	A	300	62.008	41.337	42.845	1.00	21.34	A
ATOM	1161	CD	GLU	A	300	60.614	41.692	42.349	1.00	27.09	A
ATOM	1162	OE1	GLU	A	300	60.483	42.598	41.496	1.00	29.87	A
ATOM	1163	OE2	GLU	A	300	59.641	41.069	42.825	1.00	30.80	A
ATOM	1164	C	GLU	A	300	63.831	43.498	42.268	1.00	13.55	A
ATOM	1165	O	GLU	A	300	64.785	43.247	43.006	1.00	15.42	A
ATOM	1166	N	SER	A	301	63.054	44.574	42.419	1.00	12.92	A
ATOM	1167	CA	SER	A	301	63.301	45.578	43.465	1.00	11.80	A
ATOM	1168	CB	SER	A	301	62.759	45.093	44.816	1.00	13.57	A
ATOM	1169	OG	SER	A	301	61.351	44.933	44.774	1.00	14.63	A
ATOM	1170	C	SER	A	301	64.804	45.810	43.558	1.00	10.78	A
ATOM	1171	O	SER	A	301	65.394	45.807	44.637	1.00	12.22	A
ATOM	1172	N	VAL	A	302	65.418	46.045	42.407	1.00	11.02	A
ATOM	1173	CA	VAL	A	302	66.861	46.211	42.354	1.00	10.12	A
ATOM	1174	CB	VAL	A	302	67.319	46.536	40.926	1.00	11.34	A
ATOM	1175	CG1	VAL	A	302	68.837	46.697	40.891	1.00	11.71	A
ATOM	1176	CG2	VAL	A	302	66.869	45.422	39.985	1.00	13.02	A
ATOM	1177	C	VAL	A	302	67.452	47.236	43.308	1.00	9.28	A
ATOM	1178	O	VAL	A	302	68.333	46.909	44.108	1.00	12.15	A
ATOM	1179	N	LEU	A	303	66.980	48.473	43.234	1.00	11.21	A
ATOM	1180	CA	LEU	A	303	67.523	49.510	44.098	1.00	10.85	A
ATOM	1181	CB	LEU	A	303	67.016	50.890	43.664	1.00	14.89	A
ATOM	1182	CG	LEU	A	303	67.774	51.471	42.467	1.00	18.24	A
ATOM	1183	CD1	LEU	A	303	67.149	52.779	42.024	1.00	21.91	A
ATOM	1184	CD2	LEU	A	303	69.235	51.673	42.861	1.00	17.26	A
ATOM	1185	C	LEU	A	303	67.209	49.286	45.565	1.00	10.37	A
ATOM	1186	O	LEU	A	303	68.065	49.495	46.418	1.00	11.02	A
ATOM	1187	N	GLU	A	304	65.986	48.856	45.854	1.00	10.15	A
ATOM	1188	CA	GLU	A	304	65.576	48.620	47.232	1.00	10.99	A
ATOM	1189	CB	GLU	A	304	64.098	48.222	47.275	1.00	13.64	A
ATOM	1190	CG	GLU	A	304	63.117	49.329	46.828	1.00	14.71	A
ATOM	1191	CD	GLU	A	304	63.172	49.652	45.334	1.00	15.64	A
ATOM	1192	OE1	GLU	A	304	63.510	48.760	44.526	1.00	13.16	A
ATOM	1193	OE2	GLU	A	304	62.847	50.802	44.960	1.00	15.63	A
ATOM	1194	C	GLU	A	304	66.451	47.546	47.891	1.00	10.98	A

【0673】

10

20

30

40

【表 19】

ATOM	1195	O	GLU A 304	66.809	47.662	49.066	1.00	12.37	A
ATOM	1196	N	ASN A 305	66.801	46.504	47.144	1.00	10.94	A
ATOM	1197	CA	ASN A 305	67.666	45.463	47.697	1.00	10.24	A
ATOM	1198	CB	ASN A 305	67.753	44.273	46.736	1.00	11.47	A
ATOM	1199	CG	ASN A 305	66.638	43.276	46.959	1.00	13.72	A
ATOM	1200	OD1	ASN A 305	66.591	42.613	47.992	1.00	16.46	A
ATOM	1201	ND2	ASN A 305	65.729	43.173	46.001	1.00	15.40	A
ATOM	1202	C	ASN A 305	69.054	46.038	47.950	1.00	9.96	A
ATOM	1203	O	ASN A 305	69.711	45.705	48.938	1.00	12.28	A
ATOM	1204	N	HIS A 306	69.509	46.904	47.054	1.00	12.09	A
ATOM	1205	CA	HIS A 306	70.812	47.525	47.230	1.00	11.27	A
ATOM	1206	CB	HIS A 306	71.189	48.331	45.986	1.00	13.44	A
ATOM	1207	CG	HIS A 306	72.535	48.975	46.079	1.00	13.87	A
ATOM	1208	CD2	HIS A 306	72.908	50.276	46.038	1.00	15.76	A
ATOM	1209	ND1	HIS A 306	73.691	48.249	46.270	1.00	15.82	A
ATOM	1210	CE1	HIS A 306	74.718	49.076	46.345	1.00	17.17	A
ATOM	1211	NE2	HIS A 306	74.271	50.312	46.208	1.00	15.59	A
ATOM	1212	C	HIS A 306	70.816	48.438	48.459	1.00	10.63	A
ATOM	1213	O	HIS A 306	71.772	48.435	49.229	1.00	10.64	A
ATOM	1214	N	HIS A 307	69.745	49.211	48.651	1.00	10.21	A
ATOM	1215	CA	HIS A 307	69.676	50.112	49.807	1.00	10.36	A
ATOM	1216	CB	HIS A 307	68.350	50.894	49.830	1.00	10.66	A
ATOM	1217	CG	HIS A 307	68.074	51.673	48.578	1.00	8.93	A
ATOM	1218	CD2	HIS A 307	66.937	51.816	47.855	1.00	9.54	A
ATOM	1219	ND1	HIS A 307	69.032	52.432	47.941	1.00	10.97	A
ATOM	1220	CE1	HIS A 307	68.498	53.006	46.875	1.00	10.16	A
ATOM	1221	NE2	HIS A 307	67.229	52.648	46.801	1.00	10.25	A
ATOM	1222	C	HIS A 307	69.806	49.309	51.101	1.00	9.63	A
ATOM	1223	O	HIS A 307	70.486	49.720	52.040	1.00	10.40	A
ATOM	1224	N	LEU A 308	69.138	48.163	51.149	1.00	9.63	A
ATOM	1225	CA	LEU A 308	69.205	47.294	52.318	1.00	10.46	A
ATOM	1226	CB	LEU A 308	68.249	46.112	52.144	1.00	11.26	A
ATOM	1227	CG	LEU A 308	66.771	46.427	52.386	1.00	11.84	A
ATOM	1228	CD1	LEU A 308	65.916	45.314	51.814	1.00	14.13	A
ATOM	1229	CD2	LEU A 308	66.521	46.596	53.883	1.00	14.79	A
ATOM	1230	C	LEU A 308	70.622	46.774	52.531	1.00	10.29	A
ATOM	1231	O	LEU A 308	71.152	46.828	53.642	1.00	12.51	A
ATOM	1232	N	ALA A 309	71.240	46.287	51.458	1.00	10.48	A
ATOM	1233	CA	ALA A 309	72.595	45.750	51.543	1.00	11.75	A
ATOM	1234	CB	ALA A 309	73.062	45.274	50.165	1.00	11.23	A
ATOM	1235	C	ALA A 309	73.571	46.782	52.091	1.00	10.51	A
ATOM	1236	O	ALA A 309	74.357	46.482	52.991	1.00	13.69	A
ATOM	1237	N	VAL A 310	73.518	47.996	51.552	1.00	10.84	A
ATOM	1238	CA	VAL A 310	74.413	49.065	51.987	1.00	11.11	A
ATOM	1239	CB	VAL A 310	74.295	50.297	51.062	1.00	11.70	A
ATOM	1240	CG1	VAL A 310	75.127	51.440	51.612	1.00	10.20	A
ATOM	1241	CG2	VAL A 310	74.759	49.933	49.659	1.00	11.55	A
ATOM	1242	C	VAL A 310	74.138	49.492	53.423	1.00	11.21	A
ATOM	1243	O	VAL A 310	75.052	49.572	54.246	1.00	12.91	A
ATOM	1244	N	GLY A 311	72.872	49.767	53.720	1.00	10.62	A
ATOM	1245	CA	GLY A 311	72.502	50.173	55.066	1.00	11.56	A
ATOM	1246	C	GLY A 311	72.999	49.224	56.145	1.00	12.62	A
ATOM	1247	O	GLY A 311	73.504	49.665	57.186	1.00	14.88	A
ATOM	1248	N	PHE A 312	72.860	47.921	55.916	1.00	12.70	A
ATOM	1249	CA	PHE A 312	73.317	46.949	56.905	1.00	13.65	A
ATOM	1250	CB	PHE A 312	72.570	45.624	56.728	1.00	15.16	A
ATOM	1251	CG	PHE A 312	71.208	45.619	57.365	1.00	18.03	A
ATOM	1252	CD1	PHE A 312	71.081	45.581	58.744	1.00	19.84	A
ATOM	1253	CD2	PHE A 312	70.062	45.688	56.592	1.00	20.32	A
ATOM	1254	CE1	PHE A 312	69.836	45.613	59.344	1.00	22.38	A
ATOM	1255	CE2	PHE A 312	68.812	45.721	57.186	1.00	20.03	A
ATOM	1256	CZ	PHE A 312	68.700	45.684	58.563	1.00	20.47	A
ATOM	1257	C	PHE A 312	74.826	46.729	56.884	1.00	13.35	A
ATOM	1258	O	PHE A 312	75.441	46.517	57.929	1.00	14.74	A
ATOM	1259	N	LYS A 313	75.423	46.789	55.700	1.00	12.71	A
ATOM	1260	CA	LYS A 313	76.868	46.613	55.566	1.00	13.38	A
ATOM	1261	CB	LYS A 313	77.250	46.689	54.083	1.00	15.99	A

10

20

30

40

【表 20】

ATOM	1262	CG	LYS	A	313	78.730	46.724	53.785	1.00	22.93	A
ATOM	1263	CD	LYS	A	313	78.959	46.889	52.282	1.00	25.29	A
ATOM	1264	CE	LYS	A	313	78.294	48.160	51.758	1.00	25.27	A
ATOM	1265	NZ	LYS	A	313	78.389	48.302	50.274	1.00	29.05	A
ATOM	1266	C	LYS	A	313	77.642	47.672	56.361	1.00	12.46	A
ATOM	1267	O	LYS	A	313	78.683	47.381	56.965	1.00	12.84	A
ATOM	1268	N	LEU	A	314	77.131	48.900	56.374	1.00	12.42	A
ATOM	1269	CA	LEU	A	314	77.805	49.989	57.070	1.00	13.48	A
ATOM	1270	CB	LEU	A	314	77.144	51.325	56.724	1.00	13.87	A
ATOM	1271	CG	LEU	A	314	77.324	51.741	55.259	1.00	14.33	A
ATOM	1272	CD1	LEU	A	314	76.597	53.052	55.003	1.00	16.01	A
ATOM	1273	CD2	LEU	A	314	78.807	51.878	54.944	1.00	13.72	A
ATOM	1274	C	LEU	A	314	77.881	49.817	58.580	1.00	12.65	A
ATOM	1275	O	LEU	A	314	78.688	50.479	59.231	1.00	13.97	A
ATOM	1276	N	LEU	A	315	77.055	48.932	59.132	1.00	14.31	A
ATOM	1277	CA	LEU	A	315	77.080	48.676	60.569	1.00	14.85	A
ATOM	1278	CB	LEU	A	315	75.934	47.745	60.968	1.00	15.84	A
ATOM	1279	CG	LEU	A	315	74.518	48.319	60.892	1.00	15.66	A
ATOM	1280	CD1	LEU	A	315	73.509	47.194	61.031	1.00	17.27	A
ATOM	1281	CD2	LEU	A	315	74.332	49.363	61.981	1.00	15.76	A
ATOM	1282	C	LEU	A	315	78.406	48.022	60.929	1.00	15.95	A
ATOM	1283	O	LEU	A	315	78.816	48.025	62.093	1.00	17.54	A
ATOM	1284	N	GLN	A	316	79.079	47.474	59.920	1.00	15.51	A
ATOM	1285	CA	GLN	A	316	80.358	46.796	60.119	1.00	16.62	A
ATOM	1286	CB	GLN	A	316	80.480	45.629	59.139	1.00	17.82	A
ATOM	1287	CG	GLN	A	316	79.479	44.516	59.391	1.00	21.80	A
ATOM	1288	CD	GLN	A	316	79.541	43.438	58.331	1.00	23.44	A
ATOM	1289	OE1	GLN	A	316	80.623	43.073	57.870	1.00	27.65	A
ATOM	1290	NE2	GLN	A	316	78.381	42.913	57.944	1.00	26.55	A
ATOM	1291	C	GLN	A	316	81.594	47.680	60.014	1.00	16.29	A
ATOM	1292	O	GLN	A	316	82.711	47.213	60.259	1.00	17.60	A
ATOM	1293	N	GLU	A	317	81.421	48.946	59.646	1.00	15.99	A
ATOM	1294	CA	GLU	A	317	82.577	49.826	59.575	1.00	15.21	A
ATOM	1295	CB	GLU	A	317	82.250	51.121	58.820	1.00	16.42	A
ATOM	1296	CG	GLU	A	317	81.944	50.874	57.336	1.00	19.70	A
ATOM	1297	CD	GLU	A	317	82.405	51.999	56.411	1.00	21.20	A
ATOM	1298	OE1	GLU	A	317	82.750	53.094	56.899	1.00	21.55	A
ATOM	1299	OE2	GLU	A	317	82.412	51.784	55.180	1.00	22.14	A
ATOM	1300	C	GLU	A	317	83.020	50.103	61.011	1.00	15.05	A
ATOM	1301	O	GLU	A	317	82.270	49.861	61.961	1.00	15.02	A
ATOM	1302	N	GLU	A	318	84.242	50.590	61.170	1.00	16.70	A
ATOM	1303	CA	GLU	A	318	84.783	50.830	62.502	1.00	17.84	A
ATOM	1304	CB	GLU	A	318	86.208	51.374	62.387	1.00	21.34	A
ATOM	1305	CG	GLU	A	318	87.077	51.104	63.611	1.00	24.40	A
ATOM	1306	CD	GLU	A	318	87.429	49.633	63.775	1.00	26.61	A
ATOM	1307	OE1	GLU	A	318	86.513	48.813	64.004	1.00	30.14	A
ATOM	1308	OE2	GLU	A	318	88.630	49.295	63.671	1.00	30.43	A
ATOM	1309	C	GLU	A	318	83.937	51.758	63.367	1.00	17.27	A
ATOM	1310	O	GLU	A	318	83.556	52.843	62.935	1.00	17.34	A
ATOM	1311	N	HIS	A	319	83.651	51.301	64.588	1.00	17.50	A
ATOM	1312	CA	HIS	A	319	82.875	52.048	65.580	1.00	17.25	A
ATOM	1313	CB	HIS	A	319	83.651	53.298	65.990	1.00	18.02	A
ATOM	1314	CG	HIS	A	319	85.082	53.025	66.332	1.00	20.07	A
ATOM	1315	CD2	HIS	A	319	85.640	52.129	67.181	1.00	20.84	A
ATOM	1316	ND1	HIS	A	319	86.131	53.691	65.735	1.00	22.42	A
ATOM	1317	CE1	HIS	A	319	87.273	53.215	66.199	1.00	22.47	A
ATOM	1318	NE2	HIS	A	319	87.003	52.266	67.076	1.00	21.94	A
ATOM	1319	C	HIS	A	319	81.503	52.443	65.065	1.00	16.26	A
ATOM	1320	O	HIS	A	319	80.958	53.479	65.442	1.00	18.84	A
ATOM	1321	N	CYS	A	320	80.924	51.586	64.236	1.00	17.29	A
ATOM	1322	CA	CYS	A	320	79.641	51.885	63.625	1.00	20.46	A
ATOM	1323	CB	CYS	A	320	79.839	51.855	62.107	1.00	26.05	A
ATOM	1324	SG	CYS	A	320	78.587	52.657	61.131	1.00	39.75	A
ATOM	1325	C	CYS	A	320	78.481	50.965	64.015	1.00	16.87	A
ATOM	1326	O	CYS	A	320	77.366	51.150	63.535	1.00	17.20	A
ATOM	1327	N	ASP	A	321	78.710	49.989	64.890	1.00	16.43	A
ATOM	1328	CA	ASP	A	321	77.622	49.073	65.228	1.00	16.32	A

【0 6 7 5】

10

20

30

40

【表 2 1】

ATOM	1329	CB	ASP	A	321	78.175	47.711	65.650	1.00	18.66	A
ATOM	1330	CG	ASP	A	321	77.087	46.654	65.750	1.00	21.06	A
ATOM	1331	OD1	ASP	A	321	75.950	46.924	65.300	1.00	20.72	A
ATOM	1332	OD2	ASP	A	321	77.365	45.553	66.265	1.00	23.53	A
ATOM	1333	C	ASP	A	321	76.644	49.572	66.281	1.00	15.84	A
ATOM	1334	O	ASP	A	321	76.808	49.322	67.479	1.00	17.01	A
ATOM	1335	N	ILE	A	322	75.605	50.263	65.827	1.00	15.83	A
ATOM	1336	CA	ILE	A	322	74.606	50.790	66.744	1.00	15.80	A
ATOM	1337	CB	ILE	A	322	73.722	51.855	66.068	1.00	15.39	A
ATOM	1338	CG2	ILE	A	322	74.569	53.053	65.691	1.00	13.98	A
ATOM	1339	CG1	ILE	A	322	73.023	51.265	64.846	1.00	15.35	A
ATOM	1340	CD1	ILE	A	322	72.015	52.209	64.217	1.00	16.08	A
ATOM	1341	C	ILE	A	322	73.703	49.708	67.323	1.00	15.57	A
ATOM	1342	O	ILE	A	322	72.931	49.972	68.245	1.00	17.56	A
ATOM	1343	N	PHE	A	323	73.797	48.490	66.797	1.00	16.02	A
ATOM	1344	CA	PHE	A	323	72.962	47.406	67.312	1.00	15.98	A
ATOM	1345	CB	PHE	A	323	72.281	46.659	66.164	1.00	16.58	A
ATOM	1346	CG	PHE	A	323	71.388	47.526	65.317	1.00	16.40	A
ATOM	1347	CD1	PHE	A	323	70.567	48.476	65.898	1.00	16.29	A
ATOM	1348	CD2	PHE	A	323	71.347	47.365	63.940	1.00	16.51	A
ATOM	1349	CE1	PHE	A	323	69.720	49.250	65.124	1.00	18.27	A
ATOM	1350	CE2	PHE	A	323	70.501	48.137	63.160	1.00	17.82	A
ATOM	1351	CZ	PHE	A	323	69.688	49.078	63.751	1.00	16.29	A
ATOM	1352	C	PHE	A	323	73.748	46.423	68.173	1.00	17.19	A
ATOM	1353	O	PHE	A	323	73.273	45.331	68.483	1.00	17.72	A
ATOM	1354	N	MET	A	324	74.947	46.831	68.570	1.00	18.03	A
ATOM	1355	CA	MET	A	324	75.816	46.000	69.388	1.00	19.94	A
ATOM	1356	CB	MET	A	324	77.042	46.803	69.827	1.00	21.36	A
ATOM	1357	CG	MET	A	324	77.957	46.047	70.774	1.00	24.50	A
ATOM	1358	SD	MET	A	324	79.345	47.044	71.328	1.00	26.18	A
ATOM	1359	CE	MET	A	324	78.534	48.149	72.480	1.00	27.81	A
ATOM	1360	C	MET	A	324	75.143	45.410	70.624	1.00	19.21	A
ATOM	1361	O	MET	A	324	75.384	44.256	70.970	1.00	21.99	A
ATOM	1362	N	ASN	A	325	74.298	46.188	71.292	1.00	19.81	A
ATOM	1363	CA	ASN	A	325	73.662	45.678	72.495	1.00	19.35	A
ATOM	1364	CB	ASN	A	325	73.616	46.774	73.558	1.00	20.17	A
ATOM	1365	CG	ASN	A	325	75.001	47.113	74.081	1.00	21.13	A
ATOM	1366	OD1	ASN	A	325	75.766	46.220	74.451	1.00	23.54	A
ATOM	1367	ND2	ASN	A	325	75.333	48.396	74.110	1.00	24.33	A
ATOM	1368	C	ASN	A	325	72.301	45.017	72.327	1.00	19.91	A
ATOM	1369	O	ASN	A	325	71.643	44.676	73.311	1.00	21.09	A
ATOM	1370	N	LEU	A	326	71.870	44.837	71.084	1.00	18.05	A
ATOM	1371	CA	LEU	A	326	70.614	44.144	70.841	1.00	17.42	A
ATOM	1372	CB	LEU	A	326	70.075	44.455	69.442	1.00	19.27	A
ATOM	1373	CG	LEU	A	326	69.235	45.724	69.239	1.00	21.05	A
ATOM	1374	CD1	LEU	A	326	67.943	45.606	70.015	1.00	24.37	A
ATOM	1375	CD2	LEU	A	326	70.017	46.947	69.681	1.00	21.56	A
ATOM	1376	C	LEU	A	326	70.984	42.666	70.926	1.00	16.65	A
ATOM	1377	O	LEU	A	326	72.110	42.290	70.594	1.00	17.37	A
ATOM	1378	N	THR	A	327	70.060	41.833	71.390	1.00	16.29	A
ATOM	1379	CA	THR	A	327	70.334	40.405	71.468	1.00	17.21	A
ATOM	1380	CB	THR	A	327	69.244	39.651	72.261	1.00	17.28	A
ATOM	1381	OG1	THR	A	327	67.975	39.818	71.616	1.00	19.02	A
ATOM	1382	CG2	THR	A	327	69.157	40.179	73.683	1.00	18.40	A
ATOM	1383	C	THR	A	327	70.330	39.893	70.037	1.00	17.93	A
ATOM	1384	O	THR	A	327	69.813	40.566	69.144	1.00	16.92	A
ATOM	1385	N	LYS	A	328	70.912	38.719	69.808	1.00	19.42	A
ATOM	1386	CA	LYS	A	328	70.933	38.152	68.462	1.00	20.02	A
ATOM	1387	CB	LYS	A	328	71.576	36.762	68.465	1.00	21.62	A
ATOM	1388	CG	LYS	A	328	73.087	36.776	68.551	1.00	23.65	A
ATOM	1389	CD	LYS	A	328	73.709	37.382	67.301	1.00	26.20	A
ATOM	1390	CE	LYS	A	328	75.228	37.386	67.393	1.00	26.95	A
ATOM	1391	NZ	LYS	A	328	75.879	37.925	66.164	1.00	28.12	A
ATOM	1392	C	LYS	A	328	69.506	38.052	67.941	1.00	19.58	A
ATOM	1393	O	LYS	A	328	69.239	38.330	66.775	1.00	19.40	A
ATOM	1394	N	LYS	A	329	68.594	37.658	68.824	1.00	19.59	A
ATOM	1395	CA	LYS	A	329	67.186	37.523	68.479	1.00	19.05	A

【表 2 2】

ATOM	1396	CB	LYS	A	329	66.411	36.990	69.683	1.00	19.28	A
ATOM	1397	CG	LYS	A	329	64.908	36.962	69.507	1.00	20.82	A
ATOM	1398	CD	LYS	A	329	64.484	35.930	68.485	1.00	22.28	A
ATOM	1399	CE	LYS	A	329	62.974	35.898	68.358	1.00	23.96	A
ATOM	1400	NZ	LYS	A	329	62.320	35.634	69.674	1.00	27.59	A
ATOM	1401	C	LYS	A	329	66.592	38.858	68.030	1.00	18.15	A
ATOM	1402	O	LYS	A	329	65.920	38.931	66.999	1.00	19.42	A
ATOM	1403	N	GLN	A	330	66.828	39.911	68.807	1.00	16.59	A
ATOM	1404	CA	GLN	A	330	66.309	41.230	68.450	1.00	16.88	A
ATOM	1405	CB	GLN	A	330	66.648	42.262	69.526	1.00	16.08	A
ATOM	1406	CG	GLN	A	330	65.909	42.082	70.841	1.00	16.71	A
ATOM	1407	CD	GLN	A	330	66.338	43.108	71.867	1.00	14.27	A
ATOM	1408	OE1	GLN	A	330	67.525	43.260	72.136	1.00	15.49	A
ATOM	1409	NE2	GLN	A	330	65.374	43.820	72.445	1.00	17.15	A
ATOM	1410	C	GLN	A	330	66.897	41.685	67.116	1.00	15.88	A
ATOM	1411	O	GLN	A	330	66.201	42.277	66.299	1.00	16.92	A
ATOM	1412	N	ARG	A	331	68.182	41.414	66.907	1.00	16.85	A
ATOM	1413	CA	ARG	A	331	68.844	41.796	65.665	1.00	17.39	A
ATOM	1414	CB	ARG	A	331	70.321	41.396	65.688	1.00	17.37	A
ATOM	1415	CG	ARG	A	331	71.218	42.258	66.540	1.00	20.72	A
ATOM	1416	CD	ARG	A	331	72.345	42.808	65.683	1.00	23.49	A
ATOM	1417	NE	ARG	A	331	73.583	42.991	66.427	1.00	27.97	A
ATOM	1418	CZ	ARG	A	331	74.657	43.600	65.935	1.00	23.57	A
ATOM	1419	NH1	ARG	A	331	74.637	44.088	64.699	1.00	28.18	A
ATOM	1420	NH2	ARG	A	331	75.753	43.706	66.669	1.00	27.70	A
ATOM	1421	C	ARG	A	331	68.180	41.121	64.472	1.00	17.42	A
ATOM	1422	O	ARG	A	331	67.972	41.745	63.430	1.00	17.91	A
ATOM	1423	N	GLN	A	332	67.862	39.838	64.625	1.00	17.79	A
ATOM	1424	CA	GLN	A	332	67.220	39.079	63.559	1.00	19.81	A
ATOM	1425	CB	GLN	A	332	67.100	37.605	63.947	1.00	20.35	A
ATOM	1426	CG	GLN	A	332	68.418	36.866	64.027	1.00	24.70	A
ATOM	1427	CD	GLN	A	332	68.222	35.378	64.239	1.00	26.39	A
ATOM	1428	OE1	GLN	A	332	69.186	34.620	64.341	1.00	29.23	A
ATOM	1429	NE2	GLN	A	332	66.963	34.951	64.300	1.00	28.58	A
ATOM	1430	C	GLN	A	332	65.834	39.628	63.264	1.00	18.60	A
ATOM	1431	O	GLN	A	332	65.459	39.805	62.105	1.00	19.38	A
ATOM	1432	N	THR	A	333	65.076	39.888	64.323	1.00	17.51	A
ATOM	1433	CA	THR	A	333	63.726	40.416	64.187	1.00	17.83	A
ATOM	1434	CB	THR	A	333	63.046	40.546	65.561	1.00	18.75	A
ATOM	1435	OG1	THR	A	333	63.038	39.267	66.208	1.00	20.67	A
ATOM	1436	CG2	THR	A	333	61.615	41.037	65.404	1.00	19.79	A
ATOM	1437	C	THR	A	333	63.756	41.783	63.520	1.00	15.62	A
ATOM	1438	O	THR	A	333	62.942	42.070	62.639	1.00	15.43	A
ATOM	1439	N	LEU	A	334	64.696	42.625	63.938	1.00	15.88	A
ATOM	1440	CA	LEU	A	334	64.812	43.953	63.359	1.00	14.77	A
ATOM	1441	CB	LEU	A	334	65.869	44.779	64.099	1.00	15.78	A
ATOM	1442	CG	LEU	A	334	66.103	46.180	63.524	1.00	17.62	A
ATOM	1443	CD1	LEU	A	334	66.384	47.165	64.643	1.00	18.10	A
ATOM	1444	CD2	LEU	A	334	67.250	46.131	62.524	1.00	18.31	A
ATOM	1445	C	LEU	A	334	65.167	43.861	61.878	1.00	14.30	A
ATOM	1446	O	LEU	A	334	64.592	44.574	61.058	1.00	15.17	A
ATOM	1447	N	ARG	A	335	66.107	42.981	61.535	1.00	14.04	A
ATOM	1448	CA	ARG	A	335	66.504	42.826	60.135	1.00	14.97	A
ATOM	1449	CB	ARG	A	335	67.600	41.767	60.001	1.00	17.59	A
ATOM	1450	CG	ARG	A	335	68.266	41.758	58.632	1.00	21.60	A
ATOM	1451	CD	ARG	A	335	69.141	40.530	58.433	1.00	25.47	A
ATOM	1452	NE	ARG	A	335	69.938	40.628	57.211	1.00	27.46	A
ATOM	1453	CZ	ARG	A	335	71.033	41.374	57.095	1.00	27.50	A
ATOM	1454	NH1	ARG	A	335	71.464	42.084	58.129	1.00	28.88	A
ATOM	1455	NH2	ARG	A	335	71.698	41.413	55.949	1.00	28.61	A
ATOM	1456	C	ARG	A	335	65.299	42.427	59.278	1.00	14.29	A
ATOM	1457	O	ARG	A	335	65.075	42.988	58.207	1.00	14.75	A
ATOM	1458	N	LYS	A	336	64.520	41.462	59.754	1.00	14.67	A
ATOM	1459	CA	LYS	A	336	63.347	41.012	59.014	1.00	15.65	A
ATOM	1460	CB	LYS	A	336	62.658	39.865	59.758	1.00	18.14	A
ATOM	1461	CG	LYS	A	336	61.402	39.339	59.077	1.00	21.81	A
ATOM	1462	CD	LYS	A	336	60.729	38.258	59.920	1.00	25.00	A

10

20

30

40

【表 2 3】

ATOM	1463	CE	LYS	A	336	60.349	38.790	61.297	1.00	26.92	A
ATOM	1464	NZ	LYS	A	336	59.713	37.760	62.169	1.00	28.12	A
ATOM	1465	C	LYS	A	336	62.358	42.159	58.803	1.00	14.53	A
ATOM	1466	O	LYS	A	336	61.824	42.334	57.706	1.00	16.71	A
ATOM	1467	N	MET	A	337	62.120	42.945	59.849	1.00	13.58	A
ATOM	1468	CA	MET	A	337	61.191	44.068	59.749	1.00	13.55	A
ATOM	1469	CB	MET	A	337	60.914	44.654	61.135	1.00	15.02	A
ATOM	1470	CG	MET	A	337	60.264	43.663	62.078	1.00	16.48	A
ATOM	1471	SD	MET	A	337	59.612	44.466	63.545	1.00	19.72	A
ATOM	1472	CE	MET	A	337	61.104	44.844	64.429	1.00	16.64	A
ATOM	1473	C	MET	A	337	61.691	45.165	58.812	1.00	12.92	A
ATOM	1474	O	MET	A	337	60.917	45.711	58.016	1.00	14.56	A
ATOM	1475	N	VAL	A	338	62.975	45.490	58.905	1.00	13.04	A
ATOM	1476	CA	VAL	A	338	63.551	46.532	58.056	1.00	12.15	A
ATOM	1477	CB	VAL	A	338	65.013	46.827	58.463	1.00	11.84	A
ATOM	1478	CG1	VAL	A	338	65.638	47.829	57.503	1.00	12.54	A
ATOM	1479	CG2	VAL	A	338	65.039	47.387	59.876	1.00	12.66	A
ATOM	1480	C	VAL	A	338	63.489	46.116	56.592	1.00	10.73	A
ATOM	1481	O	VAL	A	338	63.187	46.928	55.720	1.00	11.90	A
ATOM	1482	N	ILE	A	339	63.763	44.846	56.322	1.00	11.30	A
ATOM	1483	CA	ILE	A	339	63.704	44.358	54.950	1.00	13.40	A
ATOM	1484	CB	ILE	A	339	64.062	42.861	54.873	1.00	13.14	A
ATOM	1485	CG2	ILE	A	339	63.655	42.289	53.514	1.00	14.90	A
ATOM	1486	CG1	ILE	A	339	65.559	42.680	55.121	1.00	13.93	A
ATOM	1487	CD1	ILE	A	339	65.997	41.236	55.167	1.00	16.14	A
ATOM	1488	C	ILE	A	339	62.299	44.569	54.386	1.00	13.56	A
ATOM	1489	O	ILE	A	339	62.135	45.103	53.288	1.00	15.35	A
ATOM	1490	N	ASP	A	340	61.280	44.170	55.143	1.00	13.87	A
ATOM	1491	CA	ASP	A	340	59.908	44.331	54.669	1.00	14.97	A
ATOM	1492	CB	ASP	A	340	58.922	43.698	55.654	1.00	19.82	A
ATOM	1493	CG	ASP	A	340	59.130	42.203	55.801	1.00	25.42	A
ATOM	1494	OD1	ASP	A	340	59.288	41.520	54.765	1.00	26.97	A
ATOM	1495	OD2	ASP	A	340	59.129	41.707	56.950	1.00	28.82	A
ATOM	1496	C	ASP	A	340	59.539	45.795	54.441	1.00	13.75	A
ATOM	1497	O	ASP	A	340	58.844	46.117	53.484	1.00	15.77	A
ATOM	1498	N	MET	A	341	60.011	46.686	55.307	1.00	12.85	A
ATOM	1499	CA	MET	A	341	59.680	48.098	55.153	1.00	12.32	A
ATOM	1500	CB	MET	A	341	59.991	48.865	56.438	1.00	14.73	A
ATOM	1501	CG	MET	A	341	58.991	48.565	57.543	1.00	15.86	A
ATOM	1502	SD	MET	A	341	59.246	49.537	59.028	1.00	21.36	A
ATOM	1503	CE	MET	A	341	60.489	48.572	59.825	1.00	18.20	A
ATOM	1504	C	MET	A	341	60.369	48.756	53.962	1.00	12.29	A
ATOM	1505	O	MET	A	341	59.743	49.517	53.227	1.00	12.72	A
ATOM	1506	N	VAL	A	342	61.648	48.463	53.759	1.00	12.16	A
ATOM	1507	CA	VAL	A	342	62.351	49.061	52.634	1.00	11.71	A
ATOM	1508	CB	VAL	A	342	63.875	48.852	52.751	1.00	11.04	A
ATOM	1509	CG1	VAL	A	342	64.575	49.416	51.518	1.00	11.66	A
ATOM	1510	CG2	VAL	A	342	64.392	49.555	53.992	1.00	10.71	A
ATOM	1511	C	VAL	A	342	61.844	48.497	51.306	1.00	11.79	A
ATOM	1512	O	VAL	A	342	61.702	49.232	50.325	1.00	12.78	A
ATOM	1513	N	LEU	A	343	61.555	47.202	51.262	1.00	12.33	A
ATOM	1514	CA	LEU	A	343	61.051	46.620	50.024	1.00	13.51	A
ATOM	1515	CB	LEU	A	343	60.976	45.092	50.129	1.00	14.60	A
ATOM	1516	CG	LEU	A	343	62.313	44.349	50.121	1.00	17.95	A
ATOM	1517	CD1	LEU	A	343	62.067	42.851	50.148	1.00	16.78	A
ATOM	1518	CD2	LEU	A	343	63.099	44.733	48.880	1.00	19.17	A
ATOM	1519	C	LEU	A	343	59.673	47.189	49.695	1.00	12.86	A
ATOM	1520	O	LEU	A	343	59.256	47.200	48.537	1.00	14.40	A
ATOM	1521	N	ALA	A	344	58.967	47.671	50.713	1.00	13.89	A
ATOM	1522	CA	ALA	A	344	57.639	48.239	50.503	1.00	14.80	A
ATOM	1523	CB	ALA	A	344	56.879	48.312	51.829	1.00	16.07	A
ATOM	1524	C	ALA	A	344	57.710	49.622	49.859	1.00	14.06	A
ATOM	1525	O	ALA	A	344	56.681	50.194	49.489	1.00	16.21	A
ATOM	1526	N	THR	A	345	58.917	50.166	49.718	1.00	13.00	A
ATOM	1527	CA	THR	A	345	59.055	51.475	49.091	1.00	13.04	A
ATOM	1528	CB	THR	A	345	60.222	52.305	49.695	1.00	11.75	A
ATOM	1529	OG1	THR	A	345	61.466	51.626	49.496	1.00	14.32	A

10

20

30

40

【表 2 4】

ATOM	1530	CG2	THR	A	345	59.995	52.529	51.191	1.00	12.17	A
ATOM	1531	C	THR	A	345	59.238	51.344	47.578	1.00	13.13	A
ATOM	1532	O	THR	A	345	59.377	52.343	46.877	1.00	15.04	A
ATOM	1533	N	ASP	A	346	59.235	50.111	47.080	1.00	15.13	A
ATOM	1534	CA	ASP	A	346	59.343	49.871	45.641	1.00	16.12	A
ATOM	1535	CB	ASP	A	346	59.647	48.394	45.361	1.00	17.10	A
ATOM	1536	CG	ASP	A	346	59.748	48.080	43.872	1.00	19.43	A
ATOM	1537	OD1	ASP	A	346	59.300	48.898	43.046	1.00	20.70	A
ATOM	1538	OD2	ASP	A	346	60.271	47.002	43.525	1.00	18.76	A
ATOM	1539	C	ASP	A	346	57.969	50.225	45.071	1.00	16.26	A
ATOM	1540	O	ASP	A	346	56.984	49.537	45.342	1.00	16.33	A
ATOM	1541	N	MET	A	347	57.903	51.298	44.290	1.00	18.28	A
ATOM	1542	CA	MET	A	347	56.640	51.741	43.705	1.00	21.29	A
ATOM	1543	CB	MET	A	347	56.858	52.997	42.861	1.00	25.96	A
ATOM	1544	CG	MET	A	347	56.796	54.281	43.657	1.00	31.87	A
ATOM	1545	SD	MET	A	347	55.132	54.562	44.281	1.00	34.25	A
ATOM	1546	CE	MET	A	347	54.435	55.496	42.943	1.00	34.55	A
ATOM	1547	C	MET	A	347	55.913	50.700	42.864	1.00	21.27	A
ATOM	1548	O	MET	A	347	54.694	50.768	42.719	1.00	21.62	A
ATOM	1549	N	SER	A	348	56.648	49.740	42.311	1.00	21.21	A
ATOM	1550	CA	SER	A	348	56.023	48.712	41.486	1.00	22.59	A
ATOM	1551	CB	SER	A	348	57.092	47.866	40.787	1.00	22.39	A
ATOM	1552	OG	SER	A	348	57.782	47.038	41.705	1.00	26.83	A
ATOM	1553	C	SER	A	348	55.105	47.810	42.313	1.00	23.21	A
ATOM	1554	O	SER	A	348	54.302	47.051	41.762	1.00	24.23	A
ATOM	1555	N	LYS	A	349	55.214	47.905	43.635	1.00	22.03	A
ATOM	1556	CA	LYS	A	349	54.401	47.091	44.534	1.00	21.97	A
ATOM	1557	CB	LYS	A	349	55.267	46.529	45.665	1.00	22.74	A
ATOM	1558	CG	LYS	A	349	56.581	45.901	45.223	1.00	23.77	A
ATOM	1559	CD	LYS	A	349	56.363	44.711	44.308	1.00	24.27	A
ATOM	1560	CE	LYS	A	349	57.693	44.118	43.855	1.00	24.59	A
ATOM	1561	NZ	LYS	A	349	57.493	42.948	42.957	1.00	25.73	A
ATOM	1562	C	LYS	A	349	53.262	47.897	45.157	1.00	20.67	A
ATOM	1563	O	LYS	A	349	52.535	47.394	46.009	1.00	21.69	A
ATOM	1564	N	HIS	A	350	53.107	49.145	44.730	1.00	19.53	A
ATOM	1565	CA	HIS	A	350	52.074	50.008	45.287	1.00	19.27	A
ATOM	1566	CB	HIS	A	350	52.067	51.360	44.579	1.00	19.99	A
ATOM	1567	CG	HIS	A	350	50.965	52.263	45.036	1.00	22.05	A
ATOM	1568	CD2	HIS	A	350	49.843	52.689	44.408	1.00	22.13	A
ATOM	1569	ND1	HIS	A	350	50.915	52.791	46.308	1.00	24.88	A
ATOM	1570	CE1	HIS	A	350	49.810	53.504	46.445	1.00	24.84	A
ATOM	1571	NE2	HIS	A	350	49.142	53.458	45.307	1.00	25.02	A
ATOM	1572	C	HIS	A	350	50.650	49.455	45.288	1.00	19.80	A
ATOM	1573	O	HIS	A	350	49.968	49.511	46.308	1.00	20.38	A
ATOM	1574	N	MET	A	351	50.198	48.933	44.154	1.00	20.02	A
ATOM	1575	CA	MET	A	351	48.838	48.412	44.063	1.00	21.53	A
ATOM	1576	CB	MET	A	351	48.521	48.004	42.621	1.00	24.75	A
ATOM	1577	CG	MET	A	351	48.551	49.148	41.617	1.00	28.47	A
ATOM	1578	SD	MET	A	351	47.436	50.522	42.021	1.00	31.24	A
ATOM	1579	CE	MET	A	351	48.411	51.925	41.465	1.00	33.64	A
ATOM	1580	C	MET	A	351	48.576	47.237	44.999	1.00	21.50	A
ATOM	1581	O	MET	A	351	47.512	47.159	45.619	1.00	22.29	A
ATOM	1582	N	SER	A	352	49.536	46.324	45.105	1.00	22.13	A
ATOM	1583	CA	SER	A	352	49.373	45.163	45.977	1.00	23.14	A
ATOM	1584	CB	SER	A	352	50.514	44.159	45.764	1.00	23.45	A
ATOM	1585	OG	SER	A	352	51.763	44.714	46.134	1.00	27.89	A
ATOM	1586	C	SER	A	352	49.342	45.608	47.434	1.00	23.14	A
ATOM	1587	O	SER	A	352	48.574	45.080	48.240	1.00	25.17	A
ATOM	1588	N	LEU	A	353	50.183	46.583	47.768	1.00	21.80	A
ATOM	1589	CA	LEU	A	353	50.243	47.110	49.125	1.00	20.98	A
ATOM	1590	CB	LEU	A	353	51.374	48.126	49.258	1.00	21.58	A
ATOM	1591	CG	LEU	A	353	52.727	47.642	49.770	1.00	24.48	A
ATOM	1592	CD1	LEU	A	353	53.639	48.848	49.925	1.00	23.12	A
ATOM	1593	CD2	LEU	A	353	52.559	46.925	51.107	1.00	23.65	A
ATOM	1594	C	LEU	A	353	48.942	47.785	49.533	1.00	20.87	A
ATOM	1595	O	LEU	A	353	48.447	47.573	50.642	1.00	22.05	A
ATOM	1596	N	LEU	A	354	48.401	48.605	48.636	1.00	20.35	A

10

20

30

40

【表 2 5】

ATOM	1597	CA	LEU A 354	47.160	49.328	48.899	1.00	19.81	A
ATOM	1598	CB	LEU A 354	46.850	50.285	47.748	1.00	19.95	A
ATOM	1599	CG	LEU A 354	45.583	51.122	47.927	1.00	19.89	A
ATOM	1600	CD1	LEU A 354	45.732	51.995	49.160	1.00	21.73	A
ATOM	1601	CD2	LEU A 354	45.344	51.966	46.687	1.00	22.26	A
ATOM	1602	C	LEU A 354	45.996	48.369	49.074	1.00	20.65	A
ATOM	1603	O	LEU A 354	45.183	48.526	49.985	1.00	21.97	A
ATOM	1604	N	ALA A 355	45.920	47.379	48.191	1.00	22.24	A
ATOM	1605	CA	ALA A 355	44.848	46.391	48.246	1.00	22.74	A
ATOM	1606	CB	ALA A 355	45.022	45.370	47.129	1.00	23.99	A
ATOM	1607	C	ALA A 355	44.844	45.693	49.597	1.00	23.62	A
ATOM	1608	O	ALA A 355	43.791	45.512	50.212	1.00	24.76	A
ATOM	1609	N	ASP A 356	46.024	45.304	50.065	1.00	25.25	A
ATOM	1610	CA	ASP A 356	46.129	44.623	51.345	1.00	25.56	A
ATOM	1611	CB	ASP A 356	47.510	43.977	51.489	1.00	27.12	A
ATOM	1612	CG	ASP A 356	47.688	42.775	50.572	1.00	28.99	A
ATOM	1613	OD1	ASP A 356	46.830	41.864	50.609	1.00	31.04	A
ATOM	1614	OD2	ASP A 356	48.682	42.735	49.817	1.00	32.31	A
ATOM	1615	C	ASP A 356	45.840	45.554	52.520	1.00	25.60	A
ATOM	1616	O	ASP A 356	45.326	45.116	53.549	1.00	27.10	A
ATOM	1617	N	LEU A 357	46.157	46.837	52.369	1.00	23.87	A
ATOM	1618	CA	LEU A 357	45.892	47.798	53.437	1.00	23.13	A
ATOM	1619	CB	LEU A 357	46.545	49.150	53.130	1.00	21.87	A
ATOM	1620	CG	LEU A 357	46.349	50.231	54.199	1.00	21.26	A
ATOM	1621	CD1	LEU A 357	46.965	49.768	55.510	1.00	22.31	A
ATOM	1622	CD2	LEU A 357	46.980	51.539	53.747	1.00	22.11	A
ATOM	1623	C	LEU A 357	44.381	47.980	53.566	1.00	22.69	A
ATOM	1624	O	LEU A 357	43.856	48.161	54.662	1.00	23.96	A
ATOM	1625	N	LYS A 358	43.687	47.933	52.436	1.00	22.86	A
ATOM	1626	CA	LYS A 358	42.240	48.082	52.430	1.00	23.64	A
ATOM	1627	CB	LYS A 358	41.726	48.186	50.994	1.00	21.78	A
ATOM	1628	CG	LYS A 358	41.931	49.542	50.354	1.00	22.04	A
ATOM	1629	CD	LYS A 358	41.424	49.537	48.922	1.00	23.04	A
ATOM	1630	CE	LYS A 358	41.465	50.927	48.302	1.00	24.68	A
ATOM	1631	NZ	LYS A 358	40.536	51.871	48.981	1.00	27.46	A
ATOM	1632	C	LYS A 358	41.564	46.912	53.133	1.00	24.81	A
ATOM	1633	O	LYS A 358	40.571	47.095	53.838	1.00	26.10	A
ATOM	1634	N	THR A 359	42.101	45.711	52.944	1.00	25.35	A
ATOM	1635	CA	THR A 359	41.530	44.527	53.579	1.00	26.13	A
ATOM	1636	CB	THR A 359	42.245	43.237	53.135	1.00	25.56	A
ATOM	1637	OG1	THR A 359	42.075	43.053	51.723	1.00	27.97	A
ATOM	1638	CG2	THR A 359	41.665	42.033	53.870	1.00	25.58	A
ATOM	1639	C	THR A 359	41.664	44.660	55.089	1.00	26.66	A
ATOM	1640	O	THR A 359	40.722	44.382	55.834	1.00	27.49	A
ATOM	1641	N	MET A 360	42.843	45.086	55.531	1.00	26.06	A
ATOM	1642	CA	MET A 360	43.116	45.281	56.948	1.00	26.88	A
ATOM	1643	CB	MET A 360	44.524	45.852	57.131	1.00	29.78	A
ATOM	1644	CG	MET A 360	44.905	46.149	58.571	1.00	32.95	A
ATOM	1645	SD	MET A 360	45.119	44.644	59.542	1.00	35.82	A
ATOM	1646	CE	MET A 360	46.859	44.343	59.301	1.00	34.82	A
ATOM	1647	C	MET A 360	42.091	46.256	57.515	1.00	26.89	A
ATOM	1648	O	MET A 360	41.520	46.033	58.584	1.00	27.79	A
ATOM	1649	N	VAL A 361	41.861	47.337	56.777	1.00	25.45	A
ATOM	1650	CA	VAL A 361	40.914	48.372	57.172	1.00	25.13	A
ATOM	1651	CB	VAL A 361	40.822	49.462	56.099	1.00	24.50	A
ATOM	1652	CG1	VAL A 361	39.820	50.527	56.518	1.00	24.68	A
ATOM	1653	CG2	VAL A 361	42.194	50.049	55.858	1.00	26.07	A
ATOM	1654	C	VAL A 361	39.513	47.831	57.404	1.00	24.97	A
ATOM	1655	O	VAL A 361	38.875	48.147	58.406	1.00	25.84	A
ATOM	1656	N	GLU A 362	39.031	47.021	56.468	1.00	25.15	A
ATOM	1657	CA	GLU A 362	37.694	46.456	56.579	1.00	25.35	A
ATOM	1658	CB	GLU A 362	37.391	45.588	55.358	1.00	24.73	A
ATOM	1659	CG	GLU A 362	37.456	46.347	54.045	1.00	26.70	A
ATOM	1660	CD	GLU A 362	36.929	45.539	52.877	1.00	28.52	A
ATOM	1661	OE1	GLU A 362	37.434	44.419	52.647	1.00	31.92	A
ATOM	1662	OE2	GLU A 362	36.009	46.029	52.187	1.00	31.50	A
ATOM	1663	C	GLU A 362	37.498	45.646	57.857	1.00	26.32	A

10

20

30

40

【表 2 6】

ATOM	1664	O	GLU	A	362	36.404	45.631	58.422	1.00	27.35	A
ATOM	1665	N	THR	A	363	38.551	44.973	58.308	1.00	26.81	A
ATOM	1666	CA	THR	A	363	38.477	44.173	59.527	1.00	27.78	A
ATOM	1667	CB	THR	A	363	39.234	42.836	59.374	1.00	27.80	A
ATOM	1668	OG1	THR	A	363	40.613	43.097	59.083	1.00	30.57	A
ATOM	1669	CG2	THR	A	363	38.628	42.003	58.254	1.00	27.64	A
ATOM	1670	C	THR	A	363	39.076	44.936	60.704	1.00	27.86	A
ATOM	1671	O	THR	A	363	39.502	44.337	61.693	1.00	28.85	A
ATOM	1672	N	LYS	A	364	39.102	46.260	60.586	1.00	26.86	A
ATOM	1673	CA	LYS	A	364	39.643	47.133	61.623	1.00	26.45	A
ATOM	1674	CB	LYS	A	364	39.460	48.598	61.215	1.00	24.94	A
ATOM	1675	CG	LYS	A	364	39.867	49.609	62.276	1.00	25.85	A
ATOM	1676	CD	LYS	A	364	39.610	51.036	61.812	1.00	25.30	A
ATOM	1677	CE	LYS	A	364	40.031	52.047	62.871	1.00	26.07	A
ATOM	1678	NZ	LYS	A	364	39.796	53.458	62.446	1.00	27.15	A
ATOM	1679	C	LYS	A	364	38.983	46.899	62.980	1.00	27.09	A
ATOM	1680	O	LYS	A	364	37.763	46.752	63.075	1.00	27.70	A
ATOM	1681	N	LYS	A	365	39.803	46.867	64.026	1.00	26.80	A
ATOM	1682	CA	LYS	A	365	39.318	46.671	65.387	1.00	27.07	A
ATOM	1683	CB	LYS	A	365	39.648	45.260	65.878	1.00	26.82	A
ATOM	1684	CG	LYS	A	365	39.000	44.149	65.068	1.00	27.96	A
ATOM	1685	CD	LYS	A	365	39.389	42.780	65.608	1.00	28.82	A
ATOM	1686	CE	LYS	A	365	38.814	41.661	64.755	1.00	28.89	A
ATOM	1687	NZ	LYS	A	365	39.274	40.320	65.220	1.00	29.93	A
ATOM	1688	C	LYS	A	365	40.002	47.694	66.284	1.00	27.63	A
ATOM	1689	O	LYS	A	365	41.222	47.864	66.218	1.00	27.67	A
ATOM	1690	N	VAL	A	366	39.220	48.378	67.113	1.00	26.47	A
ATOM	1691	CA	VAL	A	366	39.776	49.380	68.011	1.00	25.96	A
ATOM	1692	CB	VAL	A	366	39.481	50.811	67.508	1.00	24.10	A
ATOM	1693	CG1	VAL	A	366	40.035	50.994	66.103	1.00	24.03	A
ATOM	1694	CG2	VAL	A	366	37.984	51.075	67.530	1.00	24.00	A
ATOM	1695	C	VAL	A	366	39.246	49.256	69.434	1.00	26.37	A
ATOM	1696	O	VAL	A	366	38.172	48.694	69.664	1.00	28.22	A
ATOM	1697	N	THR	A	367	40.017	49.781	70.383	1.00	26.43	A
ATOM	1698	CA	THR	A	367	39.653	49.771	71.798	1.00	27.54	A
ATOM	1699	CB	THR	A	367	40.452	48.719	72.598	1.00	27.71	A
ATOM	1700	OG1	THR	A	367	41.857	48.908	72.377	1.00	28.47	A
ATOM	1701	CG2	THR	A	367	40.049	47.314	72.186	1.00	28.59	A
ATOM	1702	C	THR	A	367	39.955	51.138	72.397	1.00	26.70	A
ATOM	1703	O	THR	A	367	41.101	51.589	72.377	1.00	26.71	A
ATOM	1704	N	GLY	A	370	40.510	55.504	71.435	1.00	25.74	A
ATOM	1705	CA	GLY	A	370	40.309	55.041	70.077	1.00	27.88	A
ATOM	1706	C	GLY	A	370	41.547	54.357	69.535	1.00	28.02	A
ATOM	1707	O	GLY	A	370	41.620	54.032	68.351	1.00	29.88	A
ATOM	1708	N	VAL	A	371	41.968	53.301	69.825	1.00	27.21	A
ATOM	1709	CA	VAL	A	371	43.286	52.750	69.527	1.00	25.97	A
ATOM	1710	CB	VAL	A	371	44.092	52.494	70.818	1.00	24.86	A
ATOM	1711	CG1	VAL	A	371	45.403	51.799	70.481	1.00	23.86	A
ATOM	1712	CG2	VAL	A	371	44.360	53.808	71.534	1.00	25.07	A
ATOM	1713	C	VAL	A	371	43.163	51.438	68.764	1.00	25.29	A
ATOM	1714	O	VAL	A	371	42.406	50.548	69.153	1.00	25.40	A
ATOM	1715	N	LEU	A	372	43.917	51.321	67.677	1.00	24.10	A
ATOM	1716	CA	LEU	A	372	43.888	50.120	66.856	1.00	24.56	A
ATOM	1717	CB	LEU	A	372	44.783	50.301	65.627	1.00	24.29	A
ATOM	1718	CG	LEU	A	372	44.276	51.289	64.579	1.00	24.78	A
ATOM	1719	CD1	LEU	A	372	45.336	51.496	63.512	1.00	25.56	A
ATOM	1720	CD2	LEU	A	372	42.996	50.758	63.965	1.00	24.78	A
ATOM	1721	C	LEU	A	372	44.326	48.877	67.614	1.00	24.79	A
ATOM	1722	O	LEU	A	372	45.168	48.942	68.512	1.00	25.30	A
ATOM	1723	N	LEU	A	373	43.741	47.744	67.243	1.00	24.44	A
ATOM	1724	CA	LEU	A	373	44.075	46.468	67.853	1.00	25.16	A
ATOM	1725	CB	LEU	A	373	42.808	45.717	68.271	1.00	25.33	A
ATOM	1726	CG	LEU	A	373	42.048	46.268	69.475	1.00	24.87	A
ATOM	1727	CD1	LEU	A	373	40.831	45.395	69.737	1.00	26.12	A
ATOM	1728	CD2	LEU	A	373	42.962	46.292	70.695	1.00	26.02	A
ATOM	1729	C	LEU	A	373	44.856	45.628	66.853	1.00	25.04	A
ATOM	1730	O	LEU	A	373	44.280	45.046	65.931	1.00	25.70	A

10

20

30

40

【表 2 7】

ATOM	1731	N	LEU A 374	46.171	45.590	67.039	1.00	24.97	A
ATOM	1732	CA	LEU A 374	47.066	44.823	66.183	1.00	25.46	A
ATOM	1733	CB	LEU A 374	48.139	45.736	65.594	1.00	23.98	A
ATOM	1734	CG	LEU A 374	47.590	46.881	64.741	1.00	23.68	A
ATOM	1735	CD1	LEU A 374	48.740	47.699	64.173	1.00	24.31	A
ATOM	1736	CD2	LEU A 374	46.739	46.314	63.620	1.00	22.68	A
ATOM	1737	C	LEU A 374	47.700	43.750	67.059	1.00	26.45	A
ATOM	1738	O	LEU A 374	48.868	43.837	67.444	1.00	27.79	A
ATOM	1739	N	ASP A 375	46.897	42.738	67.363	1.00	26.61	A
ATOM	1740	CA	ASP A 375	47.284	41.621	68.213	1.00	27.28	A
ATOM	1741	CB	ASP A 375	46.082	40.688	68.379	1.00	27.38	A
ATOM	1742	CG	ASP A 375	45.435	40.336	67.052	1.00	28.74	A
ATOM	1743	OD1	ASP A 375	46.094	39.674	66.223	1.00	31.27	A
ATOM	1744	OD2	ASP A 375	44.269	40.731	66.832	1.00	31.82	A
ATOM	1745	C	ASP A 375	48.499	40.803	67.789	1.00	27.98	A
ATOM	1746	O	ASP A 375	49.298	40.403	68.637	1.00	28.80	A
ATOM	1747	N	ASN A 376	48.641	40.542	66.493	1.00	26.01	A
ATOM	1748	CA	ASN A 376	49.764	39.737	66.027	1.00	24.81	A
ATOM	1749	CB	ASN A 376	49.255	38.518	65.251	1.00	25.46	A
ATOM	1750	CG	ASN A 376	48.438	38.898	64.030	1.00	26.39	A
ATOM	1751	OD1	ASN A 376	48.913	39.613	63.149	1.00	30.51	A
ATOM	1752	ND2	ASN A 376	47.201	38.414	63.971	1.00	28.24	A
ATOM	1753	C	ASN A 376	50.785	40.483	65.179	1.00	25.28	A
ATOM	1754	O	ASN A 376	50.506	41.552	64.633	1.00	25.65	A
ATOM	1755	N	TYR A 377	51.972	39.892	65.081	1.00	23.91	A
ATOM	1756	CA	TYR A 377	53.079	40.451	64.312	1.00	23.31	A
ATOM	1757	CB	TYR A 377	54.264	39.486	64.344	1.00	22.27	A
ATOM	1758	CG	TYR A 377	55.371	39.853	63.385	1.00	21.76	A
ATOM	1759	CD1	TYR A 377	56.234	40.904	63.661	1.00	22.68	A
ATOM	1760	CE1	TYR A 377	57.222	41.271	62.764	1.00	22.82	A
ATOM	1761	CD2	TYR A 377	55.527	39.173	62.183	1.00	20.93	A
ATOM	1762	CE2	TYR A 377	56.510	39.534	61.280	1.00	22.74	A
ATOM	1763	CZ	TYR A 377	57.354	40.585	61.575	1.00	22.76	A
ATOM	1764	OH	TYR A 377	58.319	40.967	60.669	1.00	24.97	A
ATOM	1765	C	TYR A 377	52.692	40.718	62.860	1.00	22.84	A
ATOM	1766	O	TYR A 377	52.975	41.788	62.315	1.00	23.96	A
ATOM	1767	N	THR A 378	52.051	39.736	62.237	1.00	23.38	A
ATOM	1768	CA	THR A 378	51.636	39.846	60.845	1.00	23.80	A
ATOM	1769	CB	THR A 378	50.734	38.661	60.446	1.00	25.48	A
ATOM	1770	OG1	THR A 378	51.446	37.433	60.651	1.00	29.10	A
ATOM	1771	CG2	THR A 378	50.325	38.772	58.980	1.00	26.98	A
ATOM	1772	C	THR A 378	50.897	41.145	60.543	1.00	22.83	A
ATOM	1773	O	THR A 378	51.166	41.798	59.533	1.00	24.33	A
ATOM	1774	N	ASP A 379	49.963	41.516	61.412	1.00	22.53	A
ATOM	1775	CA	ASP A 379	49.197	42.742	61.220	1.00	22.43	A
ATOM	1776	CB	ASP A 379	47.948	42.736	62.108	1.00	24.36	A
ATOM	1777	CG	ASP A 379	46.893	41.756	61.626	1.00	27.03	A
ATOM	1778	OD1	ASP A 379	47.198	40.550	61.518	1.00	30.79	A
ATOM	1779	OD2	ASP A 379	45.756	42.194	61.355	1.00	30.32	A
ATOM	1780	C	ASP A 379	50.028	43.985	61.519	1.00	21.23	A
ATOM	1781	O	ASP A 379	49.892	45.006	60.845	1.00	21.56	A
ATOM	1782	N	ARG A 380	50.889	43.902	62.527	1.00	20.84	A
ATOM	1783	CA	ARG A 380	51.716	45.042	62.885	1.00	19.89	A
ATOM	1784	CB	ARG A 380	52.470	44.779	64.195	1.00	20.64	A
ATOM	1785	CG	ARG A 380	51.550	44.664	65.414	1.00	22.66	A
ATOM	1786	CD	ARG A 380	52.262	45.041	66.703	1.00	23.15	A
ATOM	1787	NE	ARG A 380	53.374	44.152	67.013	1.00	25.09	A
ATOM	1788	CZ	ARG A 380	53.245	42.870	67.342	1.00	24.87	A
ATOM	1789	NH1	ARG A 380	52.041	42.316	67.408	1.00	25.24	A
ATOM	1790	NH2	ARG A 380	54.322	42.143	67.608	1.00	27.04	A
ATOM	1791	C	ARG A 380	52.697	45.390	61.773	1.00	18.86	A
ATOM	1792	O	ARG A 380	52.841	46.557	61.418	1.00	19.07	A
ATOM	1793	N	ILE A 381	53.361	44.386	61.212	1.00	18.19	A
ATOM	1794	CA	ILE A 381	54.318	44.647	60.140	1.00	19.09	A
ATOM	1795	CB	ILE A 381	55.142	43.382	59.787	1.00	18.39	A
ATOM	1796	CG2	ILE A 381	54.259	42.347	59.108	1.00	20.45	A
ATOM	1797	CG1	ILE A 381	56.316	43.769	58.885	1.00	19.91	A

10

20

30

40

【表 28】

ATOM	1798	CD1	ILE	A	381	57.230	44.806	59.501	1.00	21.55	A
ATOM	1799	C	ILE	A	381	53.608	45.166	58.889	1.00	18.80	A
ATOM	1800	O	ILE	A	381	54.187	45.918	58.106	1.00	19.63	A
ATOM	1801	N	GLN	A	382	52.353	44.773	58.705	1.00	19.73	A
ATOM	1802	CA	GLN	A	382	51.581	45.232	57.553	1.00	20.03	A
ATOM	1803	CB	GLN	A	382	50.231	44.515	57.498	1.00	21.35	A
ATOM	1804	CG	GLN	A	382	49.439	44.788	56.232	1.00	24.59	A
ATOM	1805	CD	GLN	A	382	50.016	44.085	55.021	1.00	27.65	A
ATOM	1806	OE1	GLN	A	382	49.460	44.157	53.926	1.00	31.64	A
ATOM	1807	NE2	GLN	A	382	51.136	43.396	55.211	1.00	29.16	A
ATOM	1808	C	GLN	A	382	51.354	46.735	57.692	1.00	20.05	A
ATOM	1809	O	GLN	A	382	51.412	47.480	56.719	1.00	21.36	A
ATOM	1810	N	VAL	A	383	51.092	47.177	58.916	1.00	19.07	A
ATOM	1811	CA	VAL	A	383	50.872	48.591	59.168	1.00	18.28	A
ATOM	1812	CB	VAL	A	383	50.283	48.819	60.579	1.00	18.81	A
ATOM	1813	CG1	VAL	A	383	50.235	50.306	60.891	1.00	18.02	A
ATOM	1814	CG2	VAL	A	383	48.879	48.225	60.645	1.00	20.64	A
ATOM	1815	C	VAL	A	383	52.185	49.361	59.019	1.00	17.24	A
ATOM	1816	O	VAL	A	383	52.222	50.426	58.406	1.00	17.10	A
ATOM	1817	N	LEU	A	384	53.265	48.808	59.559	1.00	16.44	A
ATOM	1818	CA	LEU	A	384	54.569	49.457	59.471	1.00	16.62	A
ATOM	1819	CB	LEU	A	384	55.603	48.692	60.301	1.00	18.15	A
ATOM	1820	CG	LEU	A	384	55.409	48.726	61.818	1.00	20.02	A
ATOM	1821	CD1	LEU	A	384	56.434	47.821	62.472	1.00	22.12	A
ATOM	1822	CD2	LEU	A	384	55.550	50.155	62.332	1.00	21.97	A
ATOM	1823	C	LEU	A	384	55.051	49.580	58.032	1.00	15.97	A
ATOM	1824	O	LEU	A	384	55.636	50.595	57.659	1.00	18.19	A
ATOM	1825	N	ARG	A	385	54.816	48.555	57.218	1.00	15.80	A
ATOM	1826	CA	ARG	A	385	55.245	48.620	55.824	1.00	16.02	A
ATOM	1827	CB	ARG	A	385	55.020	47.278	55.117	1.00	18.31	A
ATOM	1828	CG	ARG	A	385	53.577	46.903	54.890	1.00	24.03	A
ATOM	1829	CD	ARG	A	385	53.460	45.456	54.414	1.00	26.25	A
ATOM	1830	NE	ARG	A	385	54.272	45.201	53.229	1.00	27.51	A
ATOM	1831	CZ	ARG	A	385	54.291	44.047	52.569	1.00	27.90	A
ATOM	1832	NH1	ARG	A	385	53.542	43.032	52.980	1.00	30.71	A
ATOM	1833	NH2	ARG	A	385	55.051	43.911	51.490	1.00	28.89	A
ATOM	1834	C	ARG	A	385	54.482	49.733	55.110	1.00	15.36	A
ATOM	1835	O	ARG	A	385	55.051	50.477	54.314	1.00	16.46	A
ATOM	1836	N	ASN	A	386	53.195	49.864	55.405	1.00	16.28	A
ATOM	1837	CA	ASN	A	386	52.400	50.910	54.777	1.00	16.79	A
ATOM	1838	CB	ASN	A	386	50.910	50.605	54.941	1.00	18.73	A
ATOM	1839	CG	ASN	A	386	50.412	49.613	53.905	1.00	22.47	A
ATOM	1840	OD1	ASN	A	386	50.233	49.960	52.737	1.00	24.09	A
ATOM	1841	ND2	ASN	A	386	50.207	48.369	54.321	1.00	24.87	A
ATOM	1842	C	ASN	A	386	52.737	52.293	55.327	1.00	15.78	A
ATOM	1843	O	ASN	A	386	52.603	53.298	54.627	1.00	15.65	A
ATOM	1844	N	MET	A	387	53.190	52.344	56.576	1.00	16.58	A
ATOM	1845	CA	MET	A	387	53.551	53.613	57.191	1.00	15.91	A
ATOM	1846	CB	MET	A	387	53.853	53.425	58.675	1.00	17.75	A
ATOM	1847	CG	MET	A	387	54.162	54.722	59.398	1.00	18.40	A
ATOM	1848	SD	MET	A	387	54.685	54.438	61.097	1.00	21.99	A
ATOM	1849	CE	MET	A	387	53.127	54.046	61.856	1.00	19.64	A
ATOM	1850	C	MET	A	387	54.765	54.212	56.502	1.00	15.41	A
ATOM	1851	O	MET	A	387	54.766	55.390	56.146	1.00	15.59	A
ATOM	1852	N	VAL	A	388	55.804	53.402	56.315	1.00	16.37	A
ATOM	1853	CA	VAL	A	388	57.016	53.888	55.663	1.00	15.81	A
ATOM	1854	CB	VAL	A	388	58.155	52.853	55.749	1.00	17.43	A
ATOM	1855	CG1	VAL	A	388	59.375	53.356	54.990	1.00	18.43	A
ATOM	1856	CG2	VAL	A	388	58.521	52.618	57.208	1.00	18.17	A
ATOM	1857	C	VAL	A	388	56.719	54.211	54.203	1.00	15.38	A
ATOM	1858	O	VAL	A	388	57.279	55.153	53.641	1.00	14.00	A
ATOM	1859	N	HIS	A	389	55.828	53.433	53.594	1.00	14.57	A
ATOM	1860	CA	HIS	A	389	55.440	53.670	52.207	1.00	15.93	A
ATOM	1861	CB	HIS	A	389	54.499	52.555	51.733	1.00	17.19	A
ATOM	1862	CG	HIS	A	389	53.998	52.730	50.332	1.00	18.34	A
ATOM	1863	CD2	HIS	A	389	52.760	52.575	49.805	1.00	19.82	A
ATOM	1864	ND1	HIS	A	389	54.818	53.086	49.284	1.00	19.86	A

【0683】

10

20

30

40

【表 2 9】

ATOM	1865	CE1	HIS	A	389	54.107	53.144	48.171	1.00	21.07	A
ATOM	1866	NE2	HIS	A	389	52.855	52.838	48.461	1.00	19.96	A
ATOM	1867	C	HIS	A	389	54.758	55.040	52.124	1.00	14.29	A
ATOM	1868	O	HIS	A	389	55.019	55.819	51.206	1.00	15.16	A
ATOM	1869	N	CYS	A	390	53.896	55.334	53.096	1.00	14.65	A
ATOM	1870	CA	CYS	A	390	53.203	56.624	53.146	1.00	14.68	A
ATOM	1871	CB	CYS	A	390	52.181	56.641	54.284	1.00	15.22	A
ATOM	1872	SG	CYS	A	390	50.637	55.757	53.923	1.00	23.86	A
ATOM	1873	C	CYS	A	390	54.195	57.764	53.358	1.00	12.43	A
ATOM	1874	O	CYS	A	390	54.095	58.819	52.733	1.00	12.71	A
ATOM	1875	N	ALA	A	391	55.149	57.550	54.257	1.00	12.70	A
ATOM	1876	CA	ALA	A	391	56.159	58.558	54.539	1.00	11.72	A
ATOM	1877	CB	ALA	A	391	57.104	58.053	55.621	1.00	10.94	A
ATOM	1878	C	ALA	A	391	56.941	58.873	53.258	1.00	11.76	A
ATOM	1879	O	ALA	A	391	57.231	60.032	52.967	1.00	13.79	A
ATOM	1880	N	ASP	A	392	57.264	57.832	52.495	1.00	12.11	A
ATOM	1881	CA	ASP	A	392	58.008	57.982	51.246	1.00	12.04	A
ATOM	1882	CB	ASP	A	392	58.327	56.598	50.669	1.00	12.06	A
ATOM	1883	CG	ASP	A	392	59.425	56.629	49.616	1.00	13.56	A
ATOM	1884	OD1	ASP	A	392	59.398	55.754	48.724	1.00	17.06	A
ATOM	1885	OD2	ASP	A	392	60.318	57.500	49.687	1.00	9.21	A
ATOM	1886	C	ASP	A	392	57.190	58.789	50.234	1.00	12.05	A
ATOM	1887	O	ASP	A	392	57.744	59.526	49.419	1.00	14.41	A
ATOM	1888	N	LEU	A	393	55.867	58.649	50.298	1.00	11.58	A
ATOM	1889	CA	LEU	A	393	54.974	59.363	49.386	1.00	13.19	A
ATOM	1890	CB	LEU	A	393	53.978	58.383	48.755	1.00	15.37	A
ATOM	1891	CG	LEU	A	393	54.579	57.277	47.883	1.00	17.56	A
ATOM	1892	CD1	LEU	A	393	53.466	56.395	47.334	1.00	18.60	A
ATOM	1893	CD2	LEU	A	393	55.377	57.896	46.748	1.00	21.35	A
ATOM	1894	C	LEU	A	393	54.216	60.465	50.120	1.00	12.25	A
ATOM	1895	O	LEU	A	393	53.040	60.714	49.845	1.00	15.76	A
ATOM	1896	N	SER	A	394	54.897	61.136	51.044	1.00	11.49	A
ATOM	1897	CA	SER	A	394	54.271	62.192	51.830	1.00	11.54	A
ATOM	1898	CB	SER	A	394	54.760	62.113	53.279	1.00	13.05	A
ATOM	1899	OG	SER	A	394	56.151	62.373	53.371	1.00	13.21	A
ATOM	1900	C	SER	A	394	54.470	63.617	51.310	1.00	11.78	A
ATOM	1901	O	SER	A	394	53.823	64.540	51.802	1.00	13.70	A
ATOM	1902	N	ASN	A	395	55.344	63.800	50.322	1.00	12.05	A
ATOM	1903	CA	ASN	A	395	55.609	65.134	49.782	1.00	12.13	A
ATOM	1904	CB	ASN	A	395	56.431	65.055	48.487	1.00	13.30	A
ATOM	1905	CG	ASN	A	395	57.866	64.607	48.710	1.00	14.95	A
ATOM	1906	OD1	ASN	A	395	58.606	64.412	47.746	1.00	15.49	A
ATOM	1907	ND2	ASN	A	395	58.269	64.455	49.969	1.00	15.39	A
ATOM	1908	C	ASN	A	395	54.347	65.957	49.498	1.00	11.87	A
ATOM	1909	O	ASN	A	395	54.237	67.099	49.937	1.00	11.96	A
ATOM	1910	N	PRO	A	396	53.378	65.383	48.765	1.00	12.62	A
ATOM	1911	CD	PRO	A	396	53.404	64.106	48.035	1.00	14.02	A
ATOM	1912	CA	PRO	A	396	52.150	66.126	48.452	1.00	12.71	A
ATOM	1913	CB	PRO	A	396	51.441	65.218	47.448	1.00	14.17	A
ATOM	1914	CG	PRO	A	396	52.571	64.431	46.833	1.00	14.79	A
ATOM	1915	C	PRO	A	396	51.251	66.464	49.633	1.00	12.40	A
ATOM	1916	O	PRO	A	396	50.334	67.275	49.492	1.00	13.43	A
ATOM	1917	N	THR	A	397	51.496	65.845	50.785	1.00	13.56	A
ATOM	1918	CA	THR	A	397	50.681	66.093	51.972	1.00	12.40	A
ATOM	1919	CB	THR	A	397	50.506	64.813	52.816	1.00	13.47	A
ATOM	1920	OG1	THR	A	397	51.730	64.516	53.502	1.00	14.03	A
ATOM	1921	CG2	THR	A	397	50.120	63.644	51.935	1.00	13.51	A
ATOM	1922	C	THR	A	397	51.284	67.163	52.876	1.00	11.50	A
ATOM	1923	O	THR	A	397	50.691	67.541	53.884	1.00	12.93	A
ATOM	1924	N	LYS	A	398	52.469	67.642	52.521	1.00	12.26	A
ATOM	1925	CA	LYS	A	398	53.142	68.662	53.312	1.00	13.58	A
ATOM	1926	CB	LYS	A	398	54.661	68.560	53.125	1.00	14.82	A
ATOM	1927	CG	LYS	A	398	55.246	67.231	53.555	1.00	15.74	A
ATOM	1928	CD	LYS	A	398	55.033	66.994	55.042	1.00	16.62	A
ATOM	1929	CE	LYS	A	398	55.539	65.623	55.481	1.00	17.02	A
ATOM	1930	NZ	LYS	A	398	57.019	65.472	55.402	1.00	15.70	A
ATOM	1931	C	LYS	A	398	52.689	70.055	52.912	1.00	14.25	A

10

20

30

40

【表 3 0】

ATOM	1932	O	LYS	A	398	52.058	70.240	51.872	1.00	14.15	A
ATOM	1933	N	SER	A	399	53.022	71.035	53.743	1.00	15.69	A
ATOM	1934	CA	SER	A	399	52.673	72.418	53.454	1.00	17.71	A
ATOM	1935	CB	SER	A	399	53.396	73.346	54.431	1.00	20.09	A
ATOM	1936	OG	SER	A	399	52.806	74.634	54.445	1.00	26.34	A
ATOM	1937	C	SER	A	399	53.136	72.676	52.020	1.00	16.54	A
ATOM	1938	O	SER	A	399	54.171	72.164	51.598	1.00	16.94	A
ATOM	1939	N	LEU	A	400	52.371	73.462	51.271	1.00	16.60	A
ATOM	1940	CA	LEU	A	400	52.700	73.741	49.879	1.00	16.02	A
ATOM	1941	CB	LEU	A	400	51.666	74.702	49.282	1.00	16.60	A
ATOM	1942	CG	LEU	A	400	51.808	74.998	47.785	1.00	17.23	A
ATOM	1943	CD1	LEU	A	400	51.687	73.715	46.978	1.00	18.46	A
ATOM	1944	CD2	LEU	A	400	50.734	75.987	47.367	1.00	16.33	A
ATOM	1945	C	LEU	A	400	54.112	74.271	49.615	1.00	15.55	A
ATOM	1946	O	LEU	A	400	54.708	73.933	48.589	1.00	16.70	A
ATOM	1947	N	GLU	A	401	54.658	75.082	50.520	1.00	15.65	A
ATOM	1948	CA	GLU	A	401	56.001	75.618	50.302	1.00	16.97	A
ATOM	1949	CB	GLU	A	401	56.358	76.679	51.355	1.00	19.54	A
ATOM	1950	CG	GLU	A	401	56.793	76.125	52.699	1.00	21.98	A
ATOM	1951	CD	GLU	A	401	55.632	75.885	53.636	1.00	24.19	A
ATOM	1952	OE1	GLU	A	401	54.513	75.664	53.137	1.00	26.88	A
ATOM	1953	OE2	GLU	A	401	55.842	75.906	54.870	1.00	26.57	A
ATOM	1954	C	GLU	A	401	57.044	74.499	50.311	1.00	15.71	A
ATOM	1955	O	GLU	A	401	58.086	74.607	49.661	1.00	17.68	A
ATOM	1956	N	LEU	A	402	56.759	73.424	51.041	1.00	14.61	A
ATOM	1957	CA	LEU	A	402	57.677	72.293	51.106	1.00	14.28	A
ATOM	1958	CB	LEU	A	402	57.445	71.482	52.385	1.00	15.31	A
ATOM	1959	CG	LEU	A	402	57.764	72.187	53.708	1.00	18.56	A
ATOM	1960	CD1	LEU	A	402	57.346	71.313	54.887	1.00	20.28	A
ATOM	1961	CD2	LEU	A	402	59.257	72.492	53.761	1.00	22.05	A
ATOM	1962	C	LEU	A	402	57.455	71.406	49.889	1.00	12.37	A
ATOM	1963	O	LEU	A	402	58.402	71.000	49.217	1.00	13.91	A
ATOM	1964	N	TYR	A	403	56.189	71.120	49.601	1.00	13.12	A
ATOM	1965	CA	TYR	A	403	55.833	70.280	48.467	1.00	13.06	A
ATOM	1966	CB	TYR	A	403	54.308	70.151	48.413	1.00	11.94	A
ATOM	1967	CG	TYR	A	403	53.740	69.369	47.248	1.00	12.99	A
ATOM	1968	CD1	TYR	A	403	54.446	68.332	46.648	1.00	12.79	A
ATOM	1969	CE1	TYR	A	403	53.885	67.584	45.618	1.00	14.80	A
ATOM	1970	CD2	TYR	A	403	52.460	69.639	46.787	1.00	13.78	A
ATOM	1971	CE2	TYR	A	403	51.892	68.901	45.769	1.00	14.19	A
ATOM	1972	CZ	TYR	A	403	52.604	67.877	45.187	1.00	14.54	A
ATOM	1973	OH	TYR	A	403	52.023	67.143	44.171	1.00	16.68	A
ATOM	1974	C	TYR	A	403	56.402	70.846	47.162	1.00	12.98	A
ATOM	1975	O	TYR	A	403	56.929	70.098	46.333	1.00	15.47	A
ATOM	1976	N	ARG	A	404	56.310	72.164	46.992	1.00	13.53	A
ATOM	1977	CA	ARG	A	404	56.838	72.832	45.802	1.00	14.31	A
ATOM	1978	CB	ARG	A	404	56.656	74.350	45.923	1.00	17.96	A
ATOM	1979	CG	ARG	A	404	55.242	74.858	45.681	1.00	22.47	A
ATOM	1980	CD	ARG	A	404	54.940	75.064	44.198	1.00	24.43	A
ATOM	1981	NE	ARG	A	404	55.787	76.089	43.587	1.00	27.85	A
ATOM	1982	CZ	ARG	A	404	57.029	75.886	43.153	1.00	28.36	A
ATOM	1983	NH1	ARG	A	404	57.589	74.687	43.251	1.00	31.22	A
ATOM	1984	NH2	ARG	A	404	57.717	76.887	42.623	1.00	29.23	A
ATOM	1985	C	ARG	A	404	58.328	72.533	45.611	1.00	13.28	A
ATOM	1986	O	ARG	A	404	58.783	72.298	44.495	1.00	14.00	A
ATOM	1987	N	GLN	A	405	59.084	72.563	46.704	1.00	12.67	A
ATOM	1988	CA	GLN	A	405	60.516	72.298	46.639	1.00	14.09	A
ATOM	1989	CB	GLN	A	405	61.190	72.704	47.955	1.00	16.67	A
ATOM	1990	CG	GLN	A	405	61.106	74.202	48.232	1.00	19.03	A
ATOM	1991	CD	GLN	A	405	61.787	74.606	49.527	1.00	19.85	A
ATOM	1992	OE1	GLN	A	405	63.013	74.578	49.632	1.00	21.13	A
ATOM	1993	NE2	GLN	A	405	60.991	74.977	50.521	1.00	21.41	A
ATOM	1994	C	GLN	A	405	60.811	70.837	46.318	1.00	12.92	A
ATOM	1995	O	GLN	A	405	61.751	70.535	45.573	1.00	14.19	A
ATOM	1996	N	TRP	A	406	60.018	69.928	46.875	1.00	11.59	A
ATOM	1997	CA	TRP	A	406	60.218	68.513	46.603	1.00	11.37	A
ATOM	1998	CB	TRP	A	406	59.309	67.649	47.481	1.00	10.72	A

10

20

30

40

【表 3 1】

ATOM	1999	CG	TRP	A	406	59.683	67.635	48.931	1.00	11.12	A
ATOM	2000	CD2	TRP	A	406	60.949	67.261	49.497	1.00	13.39	A
ATOM	2001	CE2	TRP	A	406	60.839	67.402	50.894	1.00	13.47	A
ATOM	2002	CE3	TRP	A	406	62.161	66.821	48.958	1.00	13.67	A
ATOM	2003	CD1	TRP	A	406	58.882	67.976	49.980	1.00	11.18	A
ATOM	2004	NE1	TRP	A	406	59.568	67.839	51.166	1.00	12.80	A
ATOM	2005	CZ2	TRP	A	406	61.895	67.119	51.759	1.00	14.28	A
ATOM	2006	CZ3	TRP	A	406	63.210	66.540	49.819	1.00	14.66	A
ATOM	2007	CH2	TRP	A	406	63.070	66.691	51.204	1.00	12.75	A
ATOM	2008	C	TRP	A	406	59.922	68.224	45.137	1.00	11.97	A
ATOM	2009	O	TRP	A	406	60.637	67.460	44.497	1.00	14.63	A
ATOM	2010	N	THR	A	407	58.867	68.840	44.610	1.00	12.63	A
ATOM	2011	CA	THR	A	407	58.479	68.635	43.217	1.00	13.93	A
ATOM	2012	CB	THR	A	407	57.145	69.366	42.908	1.00	14.39	A
ATOM	2013	OG1	THR	A	407	56.092	68.785	43.686	1.00	17.39	A
ATOM	2014	CG2	THR	A	407	56.790	69.243	41.439	1.00	16.94	A
ATOM	2015	C	THR	A	407	59.562	69.109	42.254	1.00	13.54	A
ATOM	2016	O	THR	A	407	59.867	68.438	41.265	1.00	14.07	A
ATOM	2017	N	ASP	A	408	60.156	70.258	42.543	1.00	15.33	A
ATOM	2018	CA	ASP	A	408	61.213	70.778	41.683	1.00	16.70	A
ATOM	2019	CB	ASP	A	408	61.642	72.171	42.148	1.00	20.83	A
ATOM	2020	CG	ASP	A	408	60.554	73.211	41.937	1.00	27.28	A
ATOM	2021	OD1	ASP	A	408	60.054	73.320	40.798	1.00	30.78	A
ATOM	2022	OD2	ASP	A	408	60.196	73.918	42.903	1.00	31.50	A
ATOM	2023	C	ASP	A	408	62.406	69.826	41.675	1.00	15.96	A
ATOM	2024	O	ASP	A	408	63.041	69.628	40.641	1.00	17.76	A
ATOM	2025	N	ARG	A	409	62.694	69.225	42.826	1.00	14.51	A
ATOM	2026	CA	ARG	A	409	63.806	68.287	42.926	1.00	13.79	A
ATOM	2027	CB	ARG	A	409	64.131	67.991	44.391	1.00	14.84	A
ATOM	2028	CG	ARG	A	409	64.785	69.160	45.097	1.00	15.68	A
ATOM	2029	CD	ARG	A	409	65.115	68.849	46.538	1.00	17.95	A
ATOM	2030	NE	ARG	A	409	65.868	69.949	47.134	1.00	18.15	A
ATOM	2031	CZ	ARG	A	409	66.935	69.786	47.904	1.00	18.97	A
ATOM	2032	NH1	ARG	A	409	67.373	68.563	48.174	1.00	19.30	A
ATOM	2033	NH2	ARG	A	409	67.574	70.843	48.392	1.00	21.46	A
ATOM	2034	C	ARG	A	409	63.544	66.984	42.191	1.00	12.51	A
ATOM	2035	O	ARG	A	409	64.435	66.456	41.530	1.00	13.34	A
ATOM	2036	N	ILE	A	410	62.330	66.455	42.294	1.00	12.18	A
ATOM	2037	CA	ILE	A	410	62.047	65.209	41.607	1.00	14.64	A
ATOM	2038	CB	ILE	A	410	60.692	64.609	42.052	1.00	17.58	A
ATOM	2039	CG2	ILE	A	410	59.542	65.387	41.449	1.00	20.89	A
ATOM	2040	CG1	ILE	A	410	60.619	63.145	41.626	1.00	19.91	A
ATOM	2041	CD1	ILE	A	410	61.793	62.313	42.112	1.00	22.03	A
ATOM	2042	C	ILE	A	410	62.058	65.457	40.098	1.00	13.55	A
ATOM	2043	O	ILE	A	410	62.538	64.627	39.331	1.00	13.62	A
ATOM	2044	N	MET	A	411	61.560	66.617	39.681	1.00	13.62	A
ATOM	2045	CA	MET	A	411	61.543	66.951	38.261	1.00	15.59	A
ATOM	2046	CB	MET	A	411	60.853	68.299	38.030	1.00	20.43	A
ATOM	2047	CG	MET	A	411	59.342	68.238	38.164	1.00	29.99	A
ATOM	2048	SD	MET	A	411	58.603	66.797	37.357	1.00	33.22	A
ATOM	2049	CE	MET	A	411	58.946	67.148	35.632	1.00	34.66	A
ATOM	2050	C	MET	A	411	62.976	67.017	37.751	1.00	14.15	A
ATOM	2051	O	MET	A	411	63.280	66.517	36.669	1.00	14.88	A
ATOM	2052	N	GLU	A	412	63.862	67.626	38.538	1.00	13.96	A
ATOM	2053	CA	GLU	A	412	65.261	67.732	38.134	1.00	15.05	A
ATOM	2054	CB	GLU	A	412	66.058	68.567	39.137	1.00	17.37	A
ATOM	2055	CG	GLU	A	412	67.528	68.746	38.765	1.00	22.75	A
ATOM	2056	CD	GLU	A	412	67.723	69.271	37.350	1.00	28.08	A
ATOM	2057	OE1	GLU	A	412	67.911	68.451	36.418	1.00	29.97	A
ATOM	2058	OE2	GLU	A	412	67.680	70.510	37.167	1.00	31.57	A
ATOM	2059	C	GLU	A	412	65.892	66.351	37.999	1.00	14.34	A
ATOM	2060	O	GLU	A	412	66.659	66.107	37.069	1.00	15.05	A
ATOM	2061	N	GLU	A	413	65.567	65.441	38.913	1.00	14.81	A
ATOM	2062	CA	GLU	A	413	66.133	64.103	38.829	1.00	15.36	A
ATOM	2063	CB	GLU	A	413	65.848	63.303	40.105	1.00	16.73	A
ATOM	2064	CG	GLU	A	413	66.713	62.050	40.208	1.00	17.93	A
ATOM	2065	CD	GLU	A	413	66.647	61.385	41.565	1.00	17.74	A

10

20

30

40

【表 3 2】

ATOM	2066	OE1	GLU	A	413	66.896	62.075	42.574	1.00	15.92	A
ATOM	2067	OE2	GLU	A	413	66.365	60.170	41.616	1.00	18.42	A
ATOM	2068	C	GLU	A	413	65.576	63.383	37.598	1.00	14.66	A
ATOM	2069	O	GLU	A	413	66.294	62.632	36.940	1.00	15.21	A
ATOM	2070	N	PHE	A	414	64.304	63.623	37.283	1.00	14.54	A
ATOM	2071	CA	PHE	A	414	63.681	63.017	36.102	1.00	15.60	A
ATOM	2072	CB	PHE	A	414	62.245	63.520	35.913	1.00	16.81	A
ATOM	2073	CG	PHE	A	414	61.180	62.567	36.377	1.00	22.22	A
ATOM	2074	CD1	PHE	A	414	60.802	62.514	37.709	1.00	23.33	A
ATOM	2075	CD2	PHE	A	414	60.512	61.765	35.465	1.00	22.65	A
ATOM	2076	CE1	PHE	A	414	59.772	61.682	38.122	1.00	23.93	A
ATOM	2077	CE2	PHE	A	414	59.482	60.929	35.871	1.00	24.24	A
ATOM	2078	CZ	PHE	A	414	59.110	60.889	37.200	1.00	23.76	A
ATOM	2079	C	PHE	A	414	64.476	63.438	34.868	1.00	15.94	A
ATOM	2080	O	PHE	A	414	64.818	62.616	34.016	1.00	16.80	A
ATOM	2081	N	PHE	A	415	64.747	64.737	34.776	1.00	15.83	A
ATOM	2082	CA	PHE	A	415	65.496	65.284	33.649	1.00	18.64	A
ATOM	2083	CB	PHE	A	415	65.536	66.815	33.711	1.00	19.60	A
ATOM	2084	CG	PHE	A	415	64.189	67.462	33.589	1.00	22.12	A
ATOM	2085	CD1	PHE	A	415	63.137	66.797	32.983	1.00	22.28	A
ATOM	2086	CD2	PHE	A	415	63.979	68.749	34.067	1.00	24.06	A
ATOM	2087	CE1	PHE	A	415	61.897	67.400	32.854	1.00	23.90	A
ATOM	2088	CE2	PHE	A	415	62.743	69.358	33.940	1.00	21.91	A
ATOM	2089	CZ	PHE	A	415	61.699	68.681	33.332	1.00	23.33	A
ATOM	2090	C	PHE	A	415	66.916	64.747	33.616	1.00	19.13	A
ATOM	2091	O	PHE	A	415	67.486	64.570	32.537	1.00	20.54	A
ATOM	2092	N	GLN	A	416	67.491	64.502	34.792	1.00	18.16	A
ATOM	2093	CA	GLN	A	416	68.846	63.965	34.876	1.00	18.89	A
ATOM	2094	CB	GLN	A	416	69.304	63.810	36.333	1.00	19.84	A
ATOM	2095	CG	GLN	A	416	69.381	65.098	37.147	1.00	24.89	A
ATOM	2096	CD	GLN	A	416	70.277	64.963	38.374	1.00	25.70	A
ATOM	2097	OE1	GLN	A	416	71.455	65.328	38.335	1.00	30.88	A
ATOM	2098	NE2	GLN	A	416	69.729	64.419	39.462	1.00	21.09	A
ATOM	2099	C	GLN	A	416	68.866	62.594	34.211	1.00	17.56	A
ATOM	2100	O	GLN	A	416	69.767	62.283	33.435	1.00	17.86	A
ATOM	2101	N	GLN	A	417	67.876	61.765	34.525	1.00	15.75	A
ATOM	2102	CA	GLN	A	417	67.818	60.434	33.935	1.00	14.60	A
ATOM	2103	CB	GLN	A	417	66.685	59.603	34.546	1.00	13.97	A
ATOM	2104	CG	GLN	A	417	66.639	58.182	33.995	1.00	14.64	A
ATOM	2105	CD	GLN	A	417	65.635	57.293	34.700	1.00	13.58	A
ATOM	2106	OE1	GLN	A	417	65.527	57.313	35.925	1.00	16.51	A
ATOM	2107	NE2	GLN	A	417	64.903	56.495	33.931	1.00	16.85	A
ATOM	2108	C	GLN	A	417	67.609	60.557	32.432	1.00	15.37	A
ATOM	2109	O	GLN	A	417	68.182	59.799	31.651	1.00	17.14	A
ATOM	2110	N	GLY	A	418	66.781	61.515	32.030	1.00	15.76	A
ATOM	2111	CA	GLY	A	418	66.536	61.715	30.614	1.00	16.90	A
ATOM	2112	C	GLY	A	418	67.838	62.025	29.898	1.00	16.88	A
ATOM	2113	O	GLY	A	418	68.061	61.566	28.776	1.00	19.30	A
ATOM	2114	N	ASP	A	419	68.703	62.798	30.545	1.00	17.22	A
ATOM	2115	CA	ASP	A	419	69.987	63.141	29.947	1.00	18.10	A
ATOM	2116	CB	ASP	A	419	70.727	64.178	30.795	1.00	22.23	A
ATOM	2117	CG	ASP	A	419	70.039	65.535	30.792	1.00	26.68	A
ATOM	2118	OD1	ASP	A	419	69.594	65.977	29.713	1.00	29.27	A
ATOM	2119	OD2	ASP	A	419	69.954	66.167	31.865	1.00	29.97	A
ATOM	2120	C	ASP	A	419	70.847	61.889	29.799	1.00	17.38	A
ATOM	2121	O	ASP	A	419	71.489	61.698	28.770	1.00	17.54	A
ATOM	2122	N	LYS	A	420	70.850	61.033	30.818	1.00	16.19	A
ATOM	2123	CA	LYS	A	420	71.647	59.809	30.763	1.00	15.05	A
ATOM	2124	CB	LYS	A	420	71.631	59.084	32.116	1.00	14.57	A
ATOM	2125	CG	LYS	A	420	72.204	59.882	33.283	1.00	17.19	A
ATOM	2126	CD	LYS	A	420	72.174	59.057	34.569	1.00	18.24	A
ATOM	2127	CE	LYS	A	420	72.356	59.928	35.807	1.00	22.24	A
ATOM	2128	NZ	LYS	A	420	73.628	60.690	35.777	1.00	24.88	A
ATOM	2129	C	LYS	A	420	71.142	58.862	29.680	1.00	13.72	A
ATOM	2130	O	LYS	A	420	71.937	58.226	28.982	1.00	15.98	A
ATOM	2131	N	GLU	A	421	69.825	58.767	29.530	1.00	13.82	A
ATOM	2132	CA	GLU	A	421	69.262	57.879	28.522	1.00	15.82	A

10

20

30

40

【表 3 3】

ATOM	2133	CB	GLU	A	421	67.734	57.855	28.630	1.00	16.66	A
ATOM	2134	CG	GLU	A	421	67.254	57.462	30.023	1.00	18.54	A
ATOM	2135	CD	GLU	A	421	65.744	57.420	30.150	1.00	22.50	A
ATOM	2136	OE1	GLU	A	421	65.068	58.272	29.531	1.00	25.22	A
ATOM	2137	OE2	GLU	A	421	65.234	56.542	30.883	1.00	23.66	A
ATOM	2138	C	GLU	A	421	69.712	58.328	27.133	1.00	16.59	A
ATOM	2139	O	GLU	A	421	70.044	57.499	26.284	1.00	18.60	A
ATOM	2140	N	ARG	A	422	69.744	59.639	26.912	1.00	18.06	A
ATOM	2141	CA	ARG	A	422	70.187	60.169	25.625	1.00	19.52	A
ATOM	2142	CB	ARG	A	422	69.891	61.666	25.531	1.00	21.06	A
ATOM	2143	CG	ARG	A	422	70.514	62.339	24.316	1.00	24.66	A
ATOM	2144	CD	ARG	A	422	71.685	63.207	24.731	1.00	24.97	A
ATOM	2145	NE	ARG	A	422	71.242	64.306	25.584	1.00	25.82	A
ATOM	2146	CZ	ARG	A	422	72.052	65.087	26.291	1.00	24.05	A
ATOM	2147	NH1	ARG	A	422	73.368	64.901	26.256	1.00	22.03	A
ATOM	2148	NH2	ARG	A	422	71.541	66.053	27.039	1.00	26.82	A
ATOM	2149	C	ARG	A	422	71.683	59.928	25.440	1.00	18.68	A
ATOM	2150	O	ARG	A	422	72.124	59.477	24.379	1.00	21.26	A
ATOM	2151	N	GLU	A	423	72.462	60.221	26.477	1.00	17.69	A
ATOM	2152	CA	GLU	A	423	73.909	60.034	26.422	1.00	16.75	A
ATOM	2153	CB	GLU	A	423	74.547	60.401	27.770	1.00	18.92	A
ATOM	2154	CG	GLU	A	423	74.351	61.853	28.183	1.00	20.70	A
ATOM	2155	CD	GLU	A	423	74.874	62.138	29.578	1.00	22.80	A
ATOM	2156	OE1	GLU	A	423	74.815	61.225	30.429	1.00	23.73	A
ATOM	2157	OE2	GLU	A	423	75.332	63.274	29.831	1.00	24.67	A
ATOM	2158	C	GLU	A	423	74.280	58.595	26.073	1.00	16.25	A
ATOM	2159	O	GLU	A	423	75.246	58.356	25.351	1.00	16.81	A
ATOM	2160	N	ARG	A	424	73.506	57.642	26.582	1.00	15.35	A
ATOM	2161	CA	ARG	A	424	73.785	56.230	26.351	1.00	16.43	A
ATOM	2162	CB	ARG	A	424	73.517	55.443	27.634	1.00	15.39	A
ATOM	2163	CG	ARG	A	424	74.309	55.977	28.812	1.00	16.51	A
ATOM	2164	CD	ARG	A	424	74.112	55.142	30.052	1.00	16.22	A
ATOM	2165	NE	ARG	A	424	74.601	55.843	31.236	1.00	16.27	A
ATOM	2166	CZ	ARG	A	424	74.771	55.273	32.423	1.00	15.17	A
ATOM	2167	NH1	ARG	A	424	74.501	53.985	32.587	1.00	16.11	A
ATOM	2168	NH2	ARG	A	424	75.184	56.000	33.452	1.00	13.90	A
ATOM	2169	C	ARG	A	424	73.015	55.610	25.192	1.00	17.91	A
ATOM	2170	O	ARG	A	424	73.048	54.392	25.002	1.00	19.16	A
ATOM	2171	N	GLY	A	425	72.323	56.451	24.431	1.00	20.78	A
ATOM	2172	CA	GLY	A	425	71.554	55.981	23.288	1.00	22.94	A
ATOM	2173	C	GLY	A	425	70.571	54.867	23.598	1.00	24.03	A
ATOM	2174	O	GLY	A	425	70.403	53.943	22.800	1.00	24.64	A
ATOM	2175	N	MET	A	426	69.908	54.958	24.748	1.00	22.23	A
ATOM	2176	CA	MET	A	426	68.943	53.945	25.174	1.00	23.17	A
ATOM	2177	C	MET	A	426	67.724	53.866	24.256	1.00	23.48	A
ATOM	2178	O	MET	A	426	67.153	54.886	23.871	1.00	24.45	A
ATOM	2179	CB	MET	A	426	68.608	54.189	26.638	1.00	22.64	A
ATOM	2180	CG	MET	A	426	69.821	54.381	27.547	1.00	20.00	A
ATOM	2181	SD	MET	A	426	69.405	54.178	29.293	1.00	20.00	A
ATOM	2182	CE	MET	A	426	67.864	53.279	29.170	1.00	20.00	A
ATOM	2183	N	GLU	A	427	67.471	52.497	23.897	1.00	23.43	A
ATOM	2184	CA	GLU	A	427	66.410	52.171	22.949	1.00	24.49	A
ATOM	2185	C	GLU	A	427	65.011	52.254	23.557	1.00	25.24	A
ATOM	2186	O	GLU	A	427	64.314	51.245	23.673	1.00	26.50	A
ATOM	2187	CB	GLU	A	427	66.611	50.765	22.383	1.00	24.34	A
ATOM	2188	CG	GLU	A	427	67.924	50.576	21.644	1.00	20.00	A
ATOM	2189	CD	GLU	A	427	68.088	49.171	21.098	1.00	20.00	A
ATOM	2190	OE1	GLU	A	427	67.134	48.661	20.475	1.00	20.00	A
ATOM	2191	OE2	GLU	A	427	69.171	48.581	21.293	1.00	20.00	A
ATOM	2192	N	ILE	A	428	64.608	53.461	23.939	1.00	25.29	A
ATOM	2193	CA	ILE	A	428	63.290	53.695	24.523	1.00	25.05	A
ATOM	2194	CB	ILE	A	428	63.295	53.512	26.060	1.00	24.97	A
ATOM	2195	CG2	ILE	A	428	63.583	52.064	26.416	1.00	24.93	A
ATOM	2196	CG1	ILE	A	428	64.327	54.444	26.696	1.00	22.21	A
ATOM	2197	CD1	ILE	A	428	64.427	54.289	28.202	1.00	24.76	A
ATOM	2198	C	ILE	A	428	62.845	55.118	24.211	1.00	26.65	A
ATOM	2199	O	ILE	A	428	63.651	55.943	23.780	1.00	26.59	A

10

20

30

40

【表 3 4】

ATOM	2200	N	ALA	A	437	56.662	70.439	30.126	1.00	27.00	A
ATOM	2201	CA	ALA	A	437	56.829	69.117	30.715	1.00	26.16	A
ATOM	2202	CB	ALA	A	437	58.028	69.115	31.650	1.00	24.91	A
ATOM	2203	C	ALA	A	437	55.572	68.702	31.472	1.00	26.13	A
ATOM	2204	O	ALA	A	437	55.456	67.560	31.927	1.00	27.05	A
ATOM	2205	N	SER	A	438	54.634	69.637	31.601	1.00	25.02	A
ATOM	2206	CA	SER	A	438	53.380	69.387	32.298	1.00	24.02	A
ATOM	2207	CB	SER	A	438	52.609	68.256	31.615	1.00	24.69	A
ATOM	2208	OG	SER	A	438	52.322	68.578	30.264	1.00	27.74	A
ATOM	2209	C	SER	A	438	53.611	69.029	33.760	1.00	22.54	A
ATOM	2210	O	SER	A	438	53.019	68.080	34.270	1.00	22.65	A
ATOM	2211	N	VAL	A	439	54.467	69.793	34.434	1.00	21.81	A
ATOM	2212	CA	VAL	A	439	54.764	69.543	35.840	1.00	22.02	A
ATOM	2213	CB	VAL	A	439	55.733	70.601	36.412	1.00	22.20	A
ATOM	2214	CG1	VAL	A	439	55.988	70.328	37.886	1.00	23.44	A
ATOM	2215	CG2	VAL	A	439	57.030	70.589	35.636	1.00	23.59	A
ATOM	2216	C	VAL	A	439	53.496	69.560	36.683	1.00	21.35	A
ATOM	2217	O	VAL	A	439	53.251	68.646	37.472	1.00	20.99	A
ATOM	2218	N	GLU	A	440	52.691	70.604	36.508	1.00	21.61	A
ATOM	2219	CA	GLU	A	440	51.450	70.745	37.262	1.00	21.11	A
ATOM	2220	CB	GLU	A	440	50.753	72.060	36.897	1.00	22.04	A
ATOM	2221	CG	GLU	A	440	51.607	73.293	37.145	1.00	23.80	A
ATOM	2222	CD	GLU	A	440	52.283	73.804	35.886	1.00	27.53	A
ATOM	2223	OE1	GLU	A	440	52.820	72.981	35.115	1.00	26.96	A
ATOM	2224	OE2	GLU	A	440	52.280	75.037	35.670	1.00	31.26	A
ATOM	2225	C	GLU	A	440	50.499	69.580	37.016	1.00	21.18	A
ATOM	2226	O	GLU	A	440	50.033	68.940	37.959	1.00	21.38	A
ATOM	2227	N	LYS	A	441	50.212	69.307	35.747	1.00	20.82	A
ATOM	2228	CA	LYS	A	441	49.312	68.217	35.400	1.00	21.66	A
ATOM	2229	CB	LYS	A	441	49.110	68.165	33.881	1.00	22.41	A
ATOM	2230	CG	LYS	A	441	48.183	67.057	33.409	1.00	24.36	A
ATOM	2231	CD	LYS	A	441	47.424	67.480	32.161	1.00	24.61	A
ATOM	2232	CE	LYS	A	441	48.344	68.123	31.133	1.00	25.36	A
ATOM	2233	NZ	LYS	A	441	49.377	67.187	30.605	1.00	27.46	A
ATOM	2234	C	LYS	A	441	49.853	66.887	35.912	1.00	21.45	A
ATOM	2235	O	LYS	A	441	49.088	66.003	36.305	1.00	22.14	A
ATOM	2236	N	SER	A	442	51.174	66.753	35.915	1.00	21.15	A
ATOM	2237	CA	SER	A	442	51.806	65.532	36.388	1.00	20.90	A
ATOM	2238	CB	SER	A	442	53.318	65.590	36.161	1.00	21.81	A
ATOM	2239	OG	SER	A	442	53.946	66.320	37.200	1.00	27.97	A
ATOM	2240	C	SER	A	442	51.514	65.292	37.863	1.00	19.02	A
ATOM	2241	O	SER	A	442	51.263	64.161	38.270	1.00	19.71	A
ATOM	2242	N	GLN	A	443	51.541	66.351	38.663	1.00	19.25	A
ATOM	2243	CA	GLN	A	443	51.272	66.208	40.089	1.00	17.82	A
ATOM	2244	CB	GLN	A	443	51.636	67.492	40.836	1.00	19.26	A
ATOM	2245	CG	GLN	A	443	53.130	67.760	40.874	1.00	17.81	A
ATOM	2246	CD	GLN	A	443	53.924	66.544	41.316	1.00	18.23	A
ATOM	2247	OE1	GLN	A	443	53.732	66.024	42.416	1.00	19.26	A
ATOM	2248	NE2	GLN	A	443	54.824	66.084	40.455	1.00	21.49	A
ATOM	2249	C	GLN	A	443	49.816	65.844	40.350	1.00	17.57	A
ATOM	2250	O	GLN	A	443	49.514	65.045	41.233	1.00	18.11	A
ATOM	2251	N	VAL	A	444	48.904	66.438	39.589	1.00	17.31	A
ATOM	2252	CA	VAL	A	444	47.497	66.119	39.763	1.00	17.48	A
ATOM	2253	CB	VAL	A	444	46.611	66.953	38.811	1.00	17.80	A
ATOM	2254	CG1	VAL	A	444	45.149	66.553	38.975	1.00	18.89	A
ATOM	2255	CG2	VAL	A	444	46.791	68.434	39.109	1.00	18.60	A
ATOM	2256	C	VAL	A	444	47.309	64.633	39.470	1.00	17.11	A
ATOM	2257	O	VAL	A	444	46.638	63.919	40.218	1.00	20.12	A
ATOM	2258	N	GLY	A	445	47.920	64.174	38.383	1.00	17.96	A
ATOM	2259	CA	GLY	A	445	47.814	62.774	38.007	1.00	18.54	A
ATOM	2260	C	GLY	A	445	48.439	61.850	39.035	1.00	18.10	A
ATOM	2261	O	GLY	A	445	47.877	60.810	39.379	1.00	19.74	A
ATOM	2262	N	PHE	A	446	49.611	62.232	39.528	1.00	18.18	A
ATOM	2263	CA	PHE	A	446	50.319	61.438	40.525	1.00	17.21	A
ATOM	2264	CB	PHE	A	446	51.666	62.099	40.850	1.00	16.65	A
ATOM	2265	CG	PHE	A	446	52.487	61.352	41.868	1.00	16.58	A
ATOM	2266	CD1	PHE	A	446	52.708	59.991	41.736	1.00	16.98	A

10

20

30

40

【表 3 5】

ATOM	2267	CD2	PHE	A	446	53.053	62.019	42.944	1.00	17.14	A
ATOM	2268	CE1	PHE	A	446	53.481	59.302	42.661	1.00	17.13	A
ATOM	2269	CE2	PHE	A	446	53.828	61.336	43.874	1.00	18.97	A
ATOM	2270	CZ	PHE	A	446	54.040	59.977	43.730	1.00	17.95	A
ATOM	2271	C	PHE	A	446	49.475	61.305	41.786	1.00	16.79	A
ATOM	2272	O	PHE	A	446	49.341	60.221	42.353	1.00	15.56	A
ATOM	2273	N	ILE	A	447	48.897	62.416	42.223	1.00	16.42	A
ATOM	2274	CA	ILE	A	447	48.069	62.415	43.416	1.00	16.48	A
ATOM	2275	CB	ILE	A	447	47.676	63.859	43.808	1.00	17.35	A
ATOM	2276	CG2	ILE	A	447	46.676	63.845	44.950	1.00	16.77	A
ATOM	2277	CG1	ILE	A	447	48.931	64.645	44.199	1.00	17.64	A
ATOM	2278	CD1	ILE	A	447	48.667	66.095	44.531	1.00	19.00	A
ATOM	2279	C	ILE	A	447	46.809	61.566	43.234	1.00	15.76	A
ATOM	2280	O	ILE	A	447	46.490	60.726	44.071	1.00	16.55	A
ATOM	2281	N	ASP	A	448	46.094	61.771	42.133	1.00	16.95	A
ATOM	2282	CA	ASP	A	448	44.875	61.003	41.904	1.00	18.92	A
ATOM	2283	CB	ASP	A	448	44.108	61.558	40.700	1.00	20.70	A
ATOM	2284	CG	ASP	A	448	43.544	62.943	40.951	1.00	23.82	A
ATOM	2285	OD1	ASP	A	448	43.289	63.285	42.125	1.00	24.89	A
ATOM	2286	OD2	ASP	A	448	43.333	63.686	39.970	1.00	25.78	A
ATOM	2287	C	ASP	A	448	45.113	59.511	41.692	1.00	19.53	A
ATOM	2288	O	ASP	A	448	44.313	58.679	42.124	1.00	22.34	A
ATOM	2289	N	TYR	A	449	46.216	59.175	41.036	1.00	19.46	A
ATOM	2290	CA	TYR	A	449	46.535	57.786	40.734	1.00	20.81	A
ATOM	2291	CB	TYR	A	449	47.400	57.729	39.472	1.00	22.34	A
ATOM	2292	CG	TYR	A	449	47.595	56.337	38.908	1.00	25.79	A
ATOM	2293	CD1	TYR	A	449	46.512	55.591	38.457	1.00	25.80	A
ATOM	2294	CE1	TYR	A	449	46.686	54.326	37.926	1.00	27.69	A
ATOM	2295	CD2	TYR	A	449	48.863	55.776	38.812	1.00	25.27	A
ATOM	2296	CE2	TYR	A	449	49.047	54.509	38.281	1.00	27.63	A
ATOM	2297	CZ	TYR	A	449	47.955	53.790	37.840	1.00	27.04	A
ATOM	2298	OH	TYR	A	449	48.125	52.527	37.319	1.00	31.23	A
ATOM	2299	C	TYR	A	449	47.228	56.999	41.844	1.00	20.67	A
ATOM	2300	O	TYR	A	449	46.946	55.813	42.032	1.00	20.46	A
ATOM	2301	N	ILE	A	450	48.119	57.653	42.585	1.00	19.13	A
ATOM	2302	CA	ILE	A	450	48.882	56.966	43.626	1.00	17.88	A
ATOM	2303	CB	ILE	A	450	50.393	56.992	43.294	1.00	19.39	A
ATOM	2304	CG2	ILE	A	450	51.168	56.209	44.346	1.00	19.89	A
ATOM	2305	CG1	ILE	A	450	50.649	56.412	41.902	1.00	20.97	A
ATOM	2306	CD1	ILE	A	450	50.374	54.937	41.800	1.00	22.24	A
ATOM	2307	C	ILE	A	450	48.757	57.493	45.053	1.00	15.95	A
ATOM	2308	O	ILE	A	450	48.404	56.759	45.980	1.00	17.81	A
ATOM	2309	N	VAL	A	451	49.065	58.772	45.225	1.00	15.28	A
ATOM	2310	CA	VAL	A	451	49.082	59.384	46.544	1.00	14.64	A
ATOM	2311	CB	VAL	A	451	49.722	60.768	46.456	1.00	13.97	A
ATOM	2312	CG1	VAL	A	451	50.050	61.273	47.844	1.00	13.25	A
ATOM	2313	CG2	VAL	A	451	50.984	60.689	45.595	1.00	14.44	A
ATOM	2314	C	VAL	A	451	47.760	59.479	47.292	1.00	14.72	A
ATOM	2315	O	VAL	A	451	47.676	59.082	48.455	1.00	15.41	A
ATOM	2316	N	HIS	A	452	46.730	59.998	46.636	1.00	16.82	A
ATOM	2317	CA	HIS	A	452	45.429	60.127	47.274	1.00	17.91	A
ATOM	2318	CB	HIS	A	452	44.468	60.882	46.357	1.00	19.59	A
ATOM	2319	CG	HIS	A	452	43.125	61.129	46.968	1.00	22.77	A
ATOM	2320	CD2	HIS	A	452	41.883	60.776	46.562	1.00	23.93	A
ATOM	2321	ND1	HIS	A	452	42.961	61.825	48.146	1.00	25.09	A
ATOM	2322	CE1	HIS	A	452	41.674	61.892	48.438	1.00	26.34	A
ATOM	2323	NE2	HIS	A	452	40.999	61.263	47.493	1.00	25.97	A
ATOM	2324	C	HIS	A	452	44.820	58.779	47.680	1.00	17.05	A
ATOM	2325	O	HIS	A	452	44.364	58.618	48.809	1.00	19.16	A
ATOM	2326	N	PRO	A	453	44.803	57.795	46.767	1.00	18.47	A
ATOM	2327	CD	PRO	A	453	45.173	57.836	45.341	1.00	19.12	A
ATOM	2328	CA	PRO	A	453	44.230	56.490	47.121	1.00	18.21	A
ATOM	2329	CB	PRO	A	453	44.498	55.650	45.877	1.00	18.94	A
ATOM	2330	CG	PRO	A	453	44.411	56.660	44.776	1.00	19.04	A
ATOM	2331	C	PRO	A	453	44.891	55.900	48.365	1.00	17.61	A
ATOM	2332	O	PRO	A	453	44.230	55.324	49.232	1.00	18.57	A
ATOM	2333	N	LEU	A	454	46.206	56.057	48.444	1.00	16.41	A

10

20

30

40

【表 3 6】

ATOM	2334	CA	LEU	A	454	46.970	55.545	49.567	1.00	16.49	A
ATOM	2335	CB	LEU	A	454	48.468	55.670	49.272	1.00	16.31	A
ATOM	2336	CG	LEU	A	454	49.424	55.307	50.410	1.00	18.71	A
ATOM	2337	CD1	LEU	A	454	49.218	53.853	50.808	1.00	20.00	A
ATOM	2338	CD2	LEU	A	454	50.865	55.547	49.969	1.00	18.02	A
ATOM	2339	C	LEU	A	454	46.645	56.259	50.876	1.00	15.50	A
ATOM	2340	O	LEU	A	454	46.304	55.618	51.871	1.00	16.68	A
ATOM	2341	N	TRP	A	455	46.749	57.584	50.879	1.00	16.34	A
ATOM	2342	CA	TRP	A	455	46.483	58.348	52.092	1.00	15.60	A
ATOM	2343	CB	TRP	A	455	46.938	59.797	51.924	1.00	16.50	A
ATOM	2344	CG	TRP	A	455	48.416	59.950	52.113	1.00	15.47	A
ATOM	2345	CD2	TRP	A	455	49.112	60.002	53.360	1.00	15.27	A
ATOM	2346	CE2	TRP	A	455	50.485	60.114	53.068	1.00	14.82	A
ATOM	2347	CE3	TRP	A	455	48.706	59.964	54.698	1.00	16.51	A
ATOM	2348	CD1	TRP	A	455	49.368	60.030	51.138	1.00	15.88	A
ATOM	2349	NE1	TRP	A	455	50.616	60.130	51.704	1.00	15.63	A
ATOM	2350	CZ2	TRP	A	455	51.456	60.190	54.065	1.00	16.36	A
ATOM	2351	CZ3	TRP	A	455	49.673	60.040	55.688	1.00	18.58	A
ATOM	2352	CH2	TRP	A	455	51.031	60.152	55.364	1.00	18.21	A
ATOM	2353	C	TRP	A	455	45.038	58.305	52.554	1.00	16.69	A
ATOM	2354	O	TRP	A	455	44.764	58.412	53.747	1.00	18.08	A
ATOM	2355	N	GLU	A	456	44.118	58.150	51.613	1.00	17.85	A
ATOM	2356	CA	GLU	A	456	42.707	58.071	51.959	1.00	19.00	A
ATOM	2357	CB	GLU	A	456	41.861	58.044	50.685	1.00	19.73	A
ATOM	2358	CG	GLU	A	456	40.366	58.016	50.916	1.00	24.82	A
ATOM	2359	CD	GLU	A	456	39.591	58.123	49.618	1.00	27.41	A
ATOM	2360	OE1	GLU	A	456	39.805	57.270	48.729	1.00	29.58	A
ATOM	2361	OE2	GLU	A	456	38.771	59.060	49.486	1.00	31.04	A
ATOM	2362	C	GLU	A	456	42.490	56.795	52.766	1.00	18.98	A
ATOM	2363	O	GLU	A	456	41.706	56.770	53.714	1.00	21.23	A
ATOM	2364	N	THR	A	457	43.204	55.741	52.389	1.00	19.38	A
ATOM	2365	CA	THR	A	457	43.091	54.460	53.072	1.00	19.63	A
ATOM	2366	CB	THR	A	457	43.706	53.338	52.220	1.00	20.45	A
ATOM	2367	OG1	THR	A	457	43.095	53.345	50.923	1.00	21.84	A
ATOM	2368	CG2	THR	A	457	43.488	51.985	52.878	1.00	21.06	A
ATOM	2369	C	THR	A	457	43.779	54.517	54.434	1.00	19.60	A
ATOM	2370	O	THR	A	457	43.281	53.962	55.413	1.00	20.03	A
ATOM	2371	N	TRP	A	458	44.926	55.185	54.502	1.00	18.12	A
ATOM	2372	CA	TRP	A	458	45.631	55.306	55.768	1.00	17.21	A
ATOM	2373	CB	TRP	A	458	46.987	55.995	55.565	1.00	17.17	A
ATOM	2374	CG	TRP	A	458	47.695	56.298	56.858	1.00	17.09	A
ATOM	2375	CD2	TRP	A	458	48.540	55.408	57.596	1.00	17.34	A
ATOM	2376	CE2	TRP	A	458	48.948	56.088	58.762	1.00	17.95	A
ATOM	2377	CE3	TRP	A	458	48.990	54.101	57.384	1.00	18.88	A
ATOM	2378	CD1	TRP	A	458	47.626	57.449	57.583	1.00	17.40	A
ATOM	2379	NE1	TRP	A	458	48.378	57.333	58.732	1.00	16.65	A
ATOM	2380	CZ2	TRP	A	458	49.785	55.504	59.714	1.00	18.09	A
ATOM	2381	CZ3	TRP	A	458	49.823	53.522	58.331	1.00	19.06	A
ATOM	2382	CH2	TRP	A	458	50.210	54.223	59.479	1.00	18.64	A
ATOM	2383	C	TRP	A	458	44.763	56.117	56.731	1.00	16.76	A
ATOM	2384	O	TRP	A	458	44.670	55.805	57.917	1.00	16.18	A
ATOM	2385	N	ALA	A	459	44.117	57.151	56.203	1.00	17.73	A
ATOM	2386	CA	ALA	A	459	43.247	58.007	57.000	1.00	18.94	A
ATOM	2387	CB	ALA	A	459	42.693	59.130	56.136	1.00	19.79	A
ATOM	2388	C	ALA	A	459	42.102	57.203	57.606	1.00	20.49	A
ATOM	2389	O	ALA	A	459	41.685	57.459	58.734	1.00	21.34	A
ATOM	2390	N	ASP	A	460	41.593	56.230	56.856	1.00	21.63	A
ATOM	2391	CA	ASP	A	460	40.500	55.402	57.353	1.00	22.89	A
ATOM	2392	CB	ASP	A	460	39.924	54.523	56.234	1.00	25.00	A
ATOM	2393	CG	ASP	A	460	39.316	55.328	55.100	1.00	28.11	A
ATOM	2394	OD1	ASP	A	460	38.497	56.233	55.375	1.00	30.44	A
ATOM	2395	OD2	ASP	A	460	39.648	55.046	53.927	1.00	32.29	A
ATOM	2396	C	ASP	A	460	40.996	54.506	58.485	1.00	23.03	A
ATOM	2397	O	ASP	A	460	40.273	54.241	59.444	1.00	23.84	A
ATOM	2398	N	LEU	A	461	42.240	54.048	58.372	1.00	21.32	A
ATOM	2399	CA	LEU	A	461	42.825	53.170	59.376	1.00	20.64	A
ATOM	2400	CB	LEU	A	461	44.184	52.647	58.900	1.00	19.34	A

10

20

30

40

【表 3 7】

ATOM	2401	CG	LEU	A	461	44.865	51.648	59.840	1.00	20.72	A
ATOM	2402	CD1	LEU	A	461	44.074	50.340	59.837	1.00	19.53	A
ATOM	2403	CD2	LEU	A	461	46.303	51.403	59.397	1.00	21.88	A
ATOM	2404	C	LEU	A	461	43.004	53.852	60.725	1.00	20.88	A
ATOM	2405	O	LEU	A	461	42.713	53.264	61.763	1.00	21.41	A
ATOM	2406	N	VAL	A	462	43.481	55.092	60.705	1.00	20.72	A
ATOM	2407	CA	VAL	A	462	43.726	55.836	61.933	1.00	20.37	A
ATOM	2408	CB	VAL	A	462	45.153	56.419	61.930	1.00	20.38	A
ATOM	2409	CG1	VAL	A	462	46.168	55.299	61.778	1.00	20.34	A
ATOM	2410	CG2	VAL	A	462	45.302	57.418	60.792	1.00	19.63	A
ATOM	2411	C	VAL	A	462	42.746	56.982	62.175	1.00	21.10	A
ATOM	2412	O	VAL	A	462	43.007	57.857	62.999	1.00	22.25	A
ATOM	2413	N	GLN	A	463	41.617	56.975	61.474	1.00	21.86	A
ATOM	2414	CA	GLN	A	463	40.632	58.042	61.629	1.00	22.64	A
ATOM	2415	CB	GLN	A	463	39.306	57.654	60.971	1.00	23.80	A
ATOM	2416	CG	GLN	A	463	38.686	56.379	61.509	1.00	26.52	A
ATOM	2417	CD	GLN	A	463	37.270	56.171	61.007	1.00	27.52	A
ATOM	2418	OE1	GLN	A	463	36.659	55.126	61.246	1.00	31.57	A
ATOM	2419	NE2	GLN	A	463	36.735	57.172	60.314	1.00	28.38	A
ATOM	2420	C	GLN	A	463	40.385	58.405	63.090	1.00	23.04	A
ATOM	2421	O	GLN	A	463	40.306	57.533	63.956	1.00	23.18	A
ATOM	2422	N	PRO	A	464	40.255	59.708	63.378	1.00	23.68	A
ATOM	2423	CD	PRO	A	464	39.630	60.181	64.629	1.00	23.90	A
ATOM	2424	CA	PRO	A	464	40.334	60.802	62.405	1.00	23.00	A
ATOM	2425	CB	PRO	A	464	39.180	61.688	62.828	1.00	23.85	A
ATOM	2426	CG	PRO	A	464	39.337	61.652	64.325	1.00	24.65	A
ATOM	2427	C	PRO	A	464	41.665	61.550	62.507	1.00	23.08	A
ATOM	2428	O	PRO	A	464	41.746	62.735	62.188	1.00	24.27	A
ATOM	2429	N	ASP	A	465	42.707	60.855	62.946	1.00	22.95	A
ATOM	2430	CA	ASP	A	465	44.011	61.477	63.132	1.00	23.05	A
ATOM	2431	CB	ASP	A	465	44.931	60.512	63.880	1.00	25.13	A
ATOM	2432	CG	ASP	A	465	44.428	60.205	65.274	1.00	27.12	A
ATOM	2433	OD1	ASP	A	465	44.205	61.163	66.046	1.00	30.09	A
ATOM	2434	OD2	ASP	A	465	44.253	59.013	65.596	1.00	29.50	A
ATOM	2435	C	ASP	A	465	44.726	62.008	61.893	1.00	23.27	A
ATOM	2436	O	ASP	A	465	45.592	62.873	62.006	1.00	24.33	A
ATOM	2437	N	ALA	A	466	44.366	61.515	60.715	1.00	21.56	A
ATOM	2438	CA	ALA	A	466	45.025	61.974	59.497	1.00	21.08	A
ATOM	2439	CB	ALA	A	466	45.517	60.774	58.691	1.00	19.38	A
ATOM	2440	C	ALA	A	466	44.151	62.865	58.621	1.00	21.07	A
ATOM	2441	O	ALA	A	466	44.452	63.067	57.445	1.00	22.35	A
ATOM	2442	N	GLN	A	467	43.077	63.409	59.184	1.00	21.16	A
ATOM	2443	CA	GLN	A	467	42.196	64.266	58.401	1.00	20.54	A
ATOM	2444	CB	GLN	A	467	40.965	64.668	59.213	1.00	21.53	A
ATOM	2445	CG	GLN	A	467	39.902	65.358	58.370	1.00	23.82	A
ATOM	2446	CD	GLN	A	467	39.518	64.538	57.147	1.00	25.04	A
ATOM	2447	OE1	GLN	A	467	39.103	63.385	57.265	1.00	27.25	A
ATOM	2448	NE2	GLN	A	467	39.657	65.131	58.966	1.00	26.57	A
ATOM	2449	C	GLN	A	467	42.903	65.520	57.900	1.00	20.69	A
ATOM	2450	O	GLN	A	467	42.684	65.944	56.766	1.00	21.24	A
ATOM	2451	N	ASP	A	468	43.740	66.118	58.744	1.00	20.82	A
ATOM	2452	CA	ASP	A	468	44.469	67.327	58.370	1.00	21.77	A
ATOM	2453	CB	ASP	A	468	45.255	67.864	59.566	1.00	23.31	A
ATOM	2454	CG	ASP	A	468	44.364	68.190	60.747	1.00	27.59	A
ATOM	2455	OD1	ASP	A	468	43.435	69.009	60.585	1.00	30.16	A
ATOM	2456	OD2	ASP	A	468	44.595	67.628	61.838	1.00	29.99	A
ATOM	2457	C	ASP	A	468	45.426	67.054	57.213	1.00	20.85	A
ATOM	2458	O	ASP	A	468	45.630	67.905	56.347	1.00	21.91	A
ATOM	2459	N	ILE	A	469	46.011	65.863	57.206	1.00	20.82	A
ATOM	2460	CA	ILE	A	469	46.929	65.480	56.144	1.00	20.02	A
ATOM	2461	CB	ILE	A	469	47.619	64.134	56.470	1.00	19.73	A
ATOM	2462	CG2	ILE	A	469	48.365	63.616	55.246	1.00	22.81	A
ATOM	2463	CG1	ILE	A	469	48.580	64.320	57.649	1.00	21.01	A
ATOM	2464	CD1	ILE	A	469	49.276	63.038	58.093	1.00	19.17	A
ATOM	2465	C	ILE	A	469	46.151	65.368	54.830	1.00	19.76	A
ATOM	2466	O	ILE	A	469	46.618	65.817	53.781	1.00	19.64	A
ATOM	2467	N	LEU	A	470	44.958	64.785	54.898	1.00	19.07	A

10

20

30

40

【表 3 8】

ATOM	2468	CA	LEU	A	470	44.113	64.634	53.718	1.00	19.45	A
ATOM	2469	CB	LEU	A	470	42.880	63.785	54.035	1.00	20.05	A
ATOM	2470	CG	LEU	A	470	43.013	62.262	54.008	1.00	20.72	A
ATOM	2471	CD1	LEU	A	470	41.642	61.650	54.265	1.00	22.80	A
ATOM	2472	CD2	LEU	A	470	43.539	61.806	52.654	1.00	22.28	A
ATOM	2473	C	LEU	A	470	43.654	65.990	53.190	1.00	18.98	A
ATOM	2474	O	LEU	A	470	43.591	66.203	51.977	1.00	18.71	A
ATOM	2475	N	ASP	A	471	43.325	66.902	54.101	1.00	19.76	A
ATOM	2476	CA	ASP	A	471	42.873	68.231	53.703	1.00	19.53	A
ATOM	2477	CB	ASP	A	471	42.417	69.040	54.920	1.00	21.75	A
ATOM	2478	CG	ASP	A	471	41.141	68.503	55.532	1.00	24.97	A
ATOM	2479	OD1	ASP	A	471	40.375	67.823	54.815	1.00	27.27	A
ATOM	2480	OD2	ASP	A	471	40.894	68.776	56.725	1.00	27.42	A
ATOM	2481	C	ASP	A	471	43.964	68.997	52.963	1.00	18.18	A
ATOM	2482	O	ASP	A	471	43.693	69.698	51.992	1.00	18.06	A
ATOM	2483	N	THR	A	472	45.202	68.862	53.424	1.00	17.25	A
ATOM	2484	CA	THR	A	472	46.316	69.539	52.778	1.00	15.40	A
ATOM	2485	CB	THR	A	472	47.590	69.443	53.630	1.00	15.27	A
ATOM	2486	OG1	THR	A	472	47.367	70.089	54.888	1.00	17.72	A
ATOM	2487	CG2	THR	A	472	48.757	70.115	52.919	1.00	14.24	A
ATOM	2488	C	THR	A	472	46.586	68.915	51.413	1.00	14.97	A
ATOM	2489	O	THR	A	472	46.874	69.620	50.445	1.00	16.05	A
ATOM	2490	N	LEU	A	473	46.488	67.590	51.339	1.00	15.60	A
ATOM	2491	CA	LEU	A	473	46.714	66.888	50.084	1.00	15.63	A
ATOM	2492	CB	LEU	A	473	46.537	65.380	50.273	1.00	16.14	A
ATOM	2493	CG	LEU	A	473	46.760	64.530	49.020	1.00	15.16	A
ATOM	2494	CD1	LEU	A	473	48.170	64.754	48.486	1.00	15.86	A
ATOM	2495	CD2	LEU	A	473	46.538	63.063	49.349	1.00	18.27	A
ATOM	2496	C	LEU	A	473	45.722	67.398	49.048	1.00	15.41	A
ATOM	2497	O	LEU	A	473	46.086	67.677	47.908	1.00	16.02	A
ATOM	2498	N	GLU	A	474	44.467	67.525	49.470	1.00	17.29	A
ATOM	2499	CA	GLU	A	474	43.395	68.006	48.608	1.00	17.12	A
ATOM	2500	CB	GLU	A	474	42.066	67.936	49.361	1.00	19.50	A
ATOM	2501	CG	GLU	A	474	40.859	68.470	48.605	1.00	23.04	A
ATOM	2502	CD	GLU	A	474	40.510	67.650	47.377	1.00	26.60	A
ATOM	2503	OE1	GLU	A	474	40.794	66.433	47.364	1.00	28.66	A
ATOM	2504	OE2	GLU	A	474	39.932	68.221	46.428	1.00	29.77	A
ATOM	2505	C	GLU	A	474	43.667	69.438	48.152	1.00	16.00	A
ATOM	2506	O	GLU	A	474	43.547	69.749	46.965	1.00	16.27	A
ATOM	2507	N	ASP	A	475	44.032	70.305	49.094	1.00	16.49	A
ATOM	2508	CA	ASP	A	475	44.328	71.698	48.767	1.00	16.91	A
ATOM	2509	CB	ASP	A	475	44.652	72.509	50.027	1.00	18.92	A
ATOM	2510	CG	ASP	A	475	43.435	72.753	50.904	1.00	22.25	A
ATOM	2511	OD1	ASP	A	475	42.295	72.576	50.421	1.00	24.34	A
ATOM	2512	OD2	ASP	A	475	43.625	73.137	52.080	1.00	25.35	A
ATOM	2513	C	ASP	A	475	45.499	71.815	47.794	1.00	16.28	A
ATOM	2514	O	ASP	A	475	45.434	72.577	46.829	1.00	17.72	A
ATOM	2515	N	ASN	A	476	46.573	71.069	48.046	1.00	14.25	A
ATOM	2516	CA	ASN	A	476	47.732	71.124	47.163	1.00	13.50	A
ATOM	2517	CB	ASN	A	476	48.905	70.322	47.743	1.00	13.93	A
ATOM	2518	CG	ASN	A	476	49.477	70.947	49.003	1.00	14.86	A
ATOM	2519	OD1	ASN	A	476	49.270	72.127	49.275	1.00	16.38	A
ATOM	2520	ND2	ASN	A	476	50.220	70.154	49.773	1.00	13.48	A
ATOM	2521	C	ASN	A	476	47.395	70.601	45.770	1.00	13.52	A
ATOM	2522	O	ASN	A	476	47.861	71.143	44.771	1.00	14.91	A
ATOM	2523	N	ARG	A	477	46.592	69.543	45.709	1.00	13.19	A
ATOM	2524	CA	ARG	A	477	46.193	68.971	44.427	1.00	14.37	A
ATOM	2525	CB	ARG	A	477	45.291	67.757	44.637	1.00	17.12	A
ATOM	2526	CG	ARG	A	477	44.700	67.224	43.338	1.00	18.32	A
ATOM	2527	CD	ARG	A	477	43.466	66.371	43.596	1.00	21.12	A
ATOM	2528	NE	ARG	A	477	42.925	65.816	42.357	1.00	22.13	A
ATOM	2529	CZ	ARG	A	477	42.224	66.501	41.456	1.00	22.06	A
ATOM	2530	NH1	ARG	A	477	41.952	67.787	41.641	1.00	21.09	A
ATOM	2531	NH2	ARG	A	477	41.808	65.894	40.354	1.00	22.91	A
ATOM	2532	C	ARG	A	477	45.423	70.009	43.616	1.00	15.11	A
ATOM	2533	O	ARG	A	477	45.706	70.235	42.437	1.00	15.63	A
ATOM	2534	N	ASN	A	478	44.442	70.630	44.259	1.00	15.73	A

10

20

30

40

【表 3 9】

ATOM	2535	CA	ASN	A	478	43.621	71.631	43.593	1.00	16.96	A
ATOM	2536	CB	ASN	A	478	42.434	72.021	44.478	1.00	18.15	A
ATOM	2537	CG	ASN	A	478	41.481	70.863	44.707	1.00	18.54	A
ATOM	2538	OD1	ASN	A	478	41.353	69.975	43.862	1.00	20.76	A
ATOM	2539	ND2	ASN	A	478	40.797	70.872	45.845	1.00	22.28	A
ATOM	2540	C	ASN	A	478	44.429	72.861	43.207	1.00	16.90	A
ATOM	2541	O	ASN	A	478	44.149	73.500	42.193	1.00	18.68	A
ATOM	2542	N	TRP	A	479	45.437	73.194	44.006	1.00	17.18	A
ATOM	2543	CA	TRP	A	479	46.268	74.345	43.694	1.00	17.07	A
ATOM	2544	CB	TRP	A	479	47.273	74.618	44.815	1.00	17.06	A
ATOM	2545	CG	TRP	A	479	48.108	75.835	44.549	1.00	18.72	A
ATOM	2546	CD2	TRP	A	479	49.377	75.875	43.887	1.00	20.43	A
ATOM	2547	CE2	TRP	A	479	49.758	77.230	43.793	1.00	20.82	A
ATOM	2548	CE3	TRP	A	479	50.228	74.897	43.360	1.00	20.34	A
ATOM	2549	CD1	TRP	A	479	47.781	77.131	44.827	1.00	19.83	A
ATOM	2550	NE1	TRP	A	479	48.767	77.977	44.375	1.00	20.62	A
ATOM	2551	CZ2	TRP	A	479	50.953	77.631	43.194	1.00	20.76	A
ATOM	2552	CZ3	TRP	A	479	51.413	75.298	42.765	1.00	21.63	A
ATOM	2553	CH2	TRP	A	479	51.763	76.653	42.688	1.00	20.93	A
ATOM	2554	C	TRP	A	479	47.022	74.058	42.401	1.00	16.94	A
ATOM	2555	O	TRP	A	479	47.030	74.875	41.480	1.00	18.18	A
ATOM	2556	N	TYR	A	480	47.659	72.892	42.333	1.00	16.87	A
ATOM	2557	CA	TYR	A	480	48.406	72.523	41.140	1.00	17.45	A
ATOM	2558	CB	TYR	A	480	49.139	71.194	41.356	1.00	17.97	A
ATOM	2559	CG	TYR	A	480	50.594	71.365	41.729	1.00	18.22	A
ATOM	2560	CD1	TYR	A	480	51.489	71.951	40.845	1.00	19.46	A
ATOM	2561	CE1	TYR	A	480	52.825	72.100	41.170	1.00	20.17	A
ATOM	2562	CD2	TYR	A	480	51.076	70.933	42.958	1.00	19.67	A
ATOM	2563	CE2	TYR	A	480	52.414	71.078	43.291	1.00	20.51	A
ATOM	2564	CZ	TYR	A	480	53.281	71.660	42.392	1.00	20.12	A
ATOM	2565	OH	TYR	A	480	54.613	71.789	42.707	1.00	22.48	A
ATOM	2566	C	TYR	A	480	47.518	72.436	39.906	1.00	17.60	A
ATOM	2567	O	TYR	A	480	47.934	72.811	38.809	1.00	19.22	A
ATOM	2568	N	GLN	A	481	46.295	71.948	40.078	1.00	17.95	A
ATOM	2569	CA	GLN	A	481	45.387	71.840	38.943	1.00	18.98	A
ATOM	2570	CB	GLN	A	481	44.106	71.102	39.339	1.00	17.87	A
ATOM	2571	CG	GLN	A	481	43.209	70.782	38.146	1.00	19.28	A
ATOM	2572	CD	GLN	A	481	42.073	69.844	38.492	1.00	19.66	A
ATOM	2573	OE1	GLN	A	481	41.888	68.810	37.845	1.00	21.59	A
ATOM	2574	NE2	GLN	A	481	41.303	70.198	39.511	1.00	18.91	A
ATOM	2575	C	GLN	A	481	45.045	73.230	38.418	1.00	19.80	A
ATOM	2576	O	GLN	A	481	44.938	73.434	37.209	1.00	21.26	A
ATOM	2577	N	SER	A	482	44.893	74.189	39.325	1.00	20.93	A
ATOM	2578	CA	SER	A	482	44.557	75.557	38.932	1.00	22.05	A
ATOM	2579	CB	SER	A	482	44.059	76.357	40.139	1.00	20.51	A
ATOM	2580	OG	SER	A	482	45.125	76.687	41.015	1.00	23.08	A
ATOM	2581	C	SER	A	482	45.741	76.286	38.306	1.00	22.53	A
ATOM	2582	O	SER	A	482	45.570	77.337	37.683	1.00	24.61	A
ATOM	2583	N	MET	A	483	46.938	75.730	38.465	1.00	22.77	A
ATOM	2584	CA	MET	A	483	48.143	76.345	37.915	1.00	22.53	A
ATOM	2585	CB	MET	A	483	49.306	76.203	38.898	1.00	21.83	A
ATOM	2586	CG	MET	A	483	49.141	76.998	40.182	1.00	24.67	A
ATOM	2587	SD	MET	A	483	49.123	78.781	39.907	1.00	24.46	A
ATOM	2588	CE	MET	A	483	50.853	79.097	39.558	1.00	27.42	A
ATOM	2589	C	MET	A	483	48.545	75.756	36.570	1.00	23.15	A
ATOM	2590	O	MET	A	483	49.557	76.155	35.989	1.00	24.17	A
ATOM	2591	N	ILE	A	484	47.767	74.798	36.080	1.00	22.82	A
ATOM	2592	CA	ILE	A	484	48.064	74.194	34.787	1.00	24.95	A
ATOM	2593	CB	ILE	A	484	47.072	73.058	34.444	1.00	23.62	A
ATOM	2594	CG2	ILE	A	484	47.307	72.572	33.026	1.00	24.43	A
ATOM	2595	CG1	ILE	A	484	47.238	71.899	35.428	1.00	22.63	A
ATOM	2596	CD1	ILE	A	484	46.251	70.775	35.221	1.00	20.73	A
ATOM	2597	C	ILE	A	484	47.943	75.295	33.739	1.00	25.95	A
ATOM	2598	O	ILE	A	484	46.938	76.000	33.682	1.00	25.99	A
ATOM	2599	N	PRO	A	485	48.982	75.468	32.909	1.00	25.89	A
ATOM	2600	CD	PRO	A	485	50.237	74.695	32.922	1.00	26.30	A
ATOM	2601	CA	PRO	A	485	49.007	76.487	31.855	1.00	26.49	A

10

20

30

40

【表 4 0】

ATOM	2602	CB	PRO	A	485	50.229	76.092	31.035	1.00	26.74	A
ATOM	2603	CG	PRO	A	485	51.158	75.560	32.087	1.00	26.49	A
ATOM	2604	C	PRO	A	485	47.729	76.519	31.019	1.00	27.33	A
ATOM	2605	O	PRO	A	485	47.446	75.591	30.257	1.00	28.98	A
ATOM	2606	N	GLN	A	500	57.823	61.166	25.823	1.00	27.23	A
ATOM	2607	CA	GLN	A	500	56.906	60.889	26.925	1.00	27.11	A
ATOM	2608	CB	GLN	A	500	57.203	59.535	27.562	1.00	26.34	A
ATOM	2609	CG	GLN	A	500	56.914	58.342	26.657	1.00	26.66	A
ATOM	2610	CD	GLN	A	500	57.025	57.026	27.409	1.00	28.35	A
ATOM	2611	OE1	GLN	A	500	57.979	56.804	28.133	1.00	28.45	A
ATOM	2612	NE2	GLN	A	500	56.166	56.009	27.357	1.00	29.09	A
ATOM	2613	C	GLN	A	500	56.949	61.974	27.995	1.00	27.94	A
ATOM	2614	O	GLN	A	500	58.022	62.391	28.427	1.00	28.09	A
ATOM	2615	N	GLY	A	501	55.770	62.423	28.419	1.00	27.36	A
ATOM	2616	CA	GLY	A	501	55.688	63.453	29.439	1.00	27.32	A
ATOM	2617	C	GLY	A	501	56.098	62.919	30.799	1.00	27.53	A
ATOM	2618	O	GLY	A	501	56.269	61.721	30.950	1.00	27.48	A
ATOM	2619	N	LEU	A	502	56.218	63.771	31.790	1.00	25.91	A
ATOM	2620	CA	LEU	A	502	56.512	63.326	33.137	1.00	25.00	A
ATOM	2621	C	LEU	A	502	55.686	62.081	33.495	1.00	25.16	A
ATOM	2622	O	LEU	A	502	56.218	60.995	33.676	1.00	25.33	A
ATOM	2623	CB	LEU	A	502	56.189	64.430	34.157	1.00	24.37	A
ATOM	2624	CG	LEU	A	502	57.152	65.640	34.297	1.00	20.00	A
ATOM	2625	CD1	LEU	A	502	56.648	66.625	35.340	1.00	20.00	A
ATOM	2626	CD2	LEU	A	502	58.549	65.154	34.650	1.00	20.00	A
ATOM	2627	N	MET	A	503	54.414	62.336	33.603	1.00	24.22	A
ATOM	2628	CA	MET	A	503	53.511	61.306	33.995	1.00	24.40	A
ATOM	2629	CB	MET	A	503	52.078	61.835	34.086	1.00	26.37	A
ATOM	2630	CG	MET	A	503	51.082	60.804	34.575	1.00	29.12	A
ATOM	2631	SD	MET	A	503	51.581	60.069	36.144	1.00	29.58	A
ATOM	2632	CE	MET	A	503	51.097	61.354	37.299	1.00	31.34	A
ATOM	2633	C	MET	A	503	53.554	60.104	33.057	1.00	24.49	A
ATOM	2634	O	MET	A	503	53.471	58.960	33.502	1.00	24.24	A
ATOM	2635	N	GLU	A	504	53.680	60.363	31.759	1.00	24.16	A
ATOM	2636	CA	GLU	A	504	53.740	59.279	30.783	1.00	24.81	A
ATOM	2637	C	GLU	A	504	54.938	58.385	31.090	1.00	25.80	A
ATOM	2638	O	GLU	A	504	54.813	57.160	31.152	1.00	26.68	A
ATOM	2639	CB	GLU	A	504	53.788	59.840	29.362	1.00	24.38	A
ATOM	2640	CG	GLU	A	504	52.586	60.691	28.990	1.00	20.00	A
ATOM	2641	CD	GLU	A	504	52.669	61.230	27.575	1.00	20.00	A
ATOM	2642	OE1	GLU	A	504	53.667	60.937	26.886	1.00	20.00	A
ATOM	2643	OE2	GLU	A	504	51.726	61.928	27.150	1.00	20.00	A
ATOM	2644	N	LYS	A	505	56.030	58.881	31.278	1.00	25.07	A
ATOM	2645	CA	LYS	A	505	57.326	58.286	31.598	1.00	24.86	A
ATOM	2646	C	LYS	A	505	57.176	57.297	32.750	1.00	24.44	A
ATOM	2647	O	LYS	A	505	57.437	56.100	32.603	1.00	24.95	A
ATOM	2648	CB	LYS	A	505	58.352	59.375	31.913	1.00	23.71	A
ATOM	2649	CG	LYS	A	505	58.594	60.348	30.772	1.00	20.00	A
ATOM	2650	CD	LYS	A	505	59.787	61.245	31.055	1.00	20.00	A
ATOM	2651	CE	LYS	A	505	60.028	62.218	29.914	1.00	20.00	A
ATOM	2652	NZ	LYS	A	505	61.195	63.104	30.177	1.00	20.00	A
ATOM	2653	N	PHE	A	506	56.589	58.121	33.897	1.00	23.30	A
ATOM	2654	CA	PHE	A	506	56.349	57.467	35.176	1.00	23.05	A
ATOM	2655	CB	PHE	A	506	55.595	58.411	36.113	1.00	22.73	A
ATOM	2656	CG	PHE	A	506	55.268	57.805	37.447	1.00	22.31	A
ATOM	2657	CD1	PHE	A	506	56.253	57.627	38.404	1.00	22.89	A
ATOM	2658	CD2	PHE	A	506	53.977	57.394	37.735	1.00	22.89	A
ATOM	2659	CE1	PHE	A	506	55.957	57.048	39.625	1.00	23.23	A
ATOM	2660	CE2	PHE	A	506	53.674	56.815	38.951	1.00	22.14	A
ATOM	2661	CZ	PHE	A	506	54.666	56.642	39.896	1.00	22.20	A
ATOM	2662	C	PHE	A	506	55.527	56.196	34.970	1.00	24.17	A
ATOM	2663	O	PHE	A	506	55.915	55.114	35.415	1.00	24.62	A
ATOM	2664	N	GLN	A	507	54.394	56.336	34.288	1.00	24.03	A
ATOM	2665	CA	GLN	A	507	53.512	55.205	34.023	1.00	25.65	A
ATOM	2666	C	GLN	A	507	54.185	54.150	33.149	1.00	26.46	A
ATOM	2667	O	GLN	A	507	54.005	52.951	33.364	1.00	28.00	A
ATOM	2668	CB	GLN	A	507	52.215	55.680	33.366	1.00	26.09	A

10

20

30

40

【表 4 1】

ATOM	2669	CG	GLN	A	507	51.260	56.383	34.315	1.00	20.00	A
ATOM	2670	CD	GLN	A	507	50.230	55.442	34.907	1.00	20.00	A
ATOM	2671	OE1	GLN	A	507	50.222	54.248	34.610	1.00	20.00	A
ATOM	2672	NE2	GLN	A	507	49.269	55.764	35.764	1.00	20.00	A
ATOM	2673	N	PHE	A	508	54.962	54.601	32.168	1.00	26.64	A
ATOM	2674	CA	PHE	A	508	55.662	53.700	31.257	1.00	26.96	A
ATOM	2675	C	PHE	A	508	56.637	52.780	31.990	1.00	26.74	A
ATOM	2676	O	PHE	A	508	56.581	51.559	31.836	1.00	27.49	A
ATOM	2677	CB	PHE	A	508	56.426	54.496	30.198	1.00	25.48	A
ATOM	2678	CG	PHE	A	508	56.589	53.770	28.895	1.00	20.00	A
ATOM	2679	CD1	PHE	A	508	55.486	53.433	28.131	1.00	20.00	A
ATOM	2680	CD2	PHE	A	508	57.859	53.423	28.434	1.00	20.00	A
ATOM	2681	CE1	PHE	A	508	55.636	52.765	26.932	1.00	20.00	A
ATOM	2682	CE2	PHE	A	508	58.009	52.755	27.235	1.00	20.00	A
ATOM	2683	CZ	PHE	A	508	56.898	52.426	26.484	1.00	20.00	A
ATOM	2684	N	GLU	A	509	57.375	53.138	32.892	1.00	26.57	A
ATOM	2685	CA	GLU	A	509	58.236	52.244	33.658	1.00	26.37	A
ATOM	2686	CB	GLU	A	509	59.300	53.031	34.426	1.00	25.10	A
ATOM	2687	CG	GLU	A	509	60.275	53.824	33.575	1.00	26.10	A
ATOM	2688	CD	GLU	A	509	61.477	54.282	34.382	1.00	25.19	A
ATOM	2689	OE1	GLU	A	509	61.303	54.568	35.584	1.00	29.75	A
ATOM	2690	OE2	GLU	A	509	62.588	54.366	33.818	1.00	27.78	A
ATOM	2691	C	GLU	A	509	57.449	51.401	34.651	1.00	28.55	A
ATOM	2692	O	GLU	A	509	57.540	50.173	34.643	1.00	29.93	A
ATOM	2693	N	THR	A	510	56.686	52.064	35.515	1.00	28.05	A
ATOM	2694	CA	THR	A	510	55.895	51.362	36.521	1.00	28.54	A
ATOM	2695	CB	THR	A	510	55.042	52.346	37.356	1.00	27.27	A
ATOM	2696	OG1	THR	A	510	54.443	51.649	38.457	1.00	29.38	A
ATOM	2697	CG2	THR	A	510	53.952	52.964	36.504	1.00	26.53	A
ATOM	2698	C	THR	A	510	54.982	50.322	35.872	1.00	29.49	A
ATOM	2699	O	THR	A	510	54.894	49.202	36.416	1.00	29.59	A
ATOM	2700	OXT	THR	A	510	54.364	50.638	34.832	1.00	28.89	A
ATOM	2701	CB	ARG	B	155	85.015	19.003	21.577	1.00	24.19	B
ATOM	2702	CG	ARG	B	155	84.934	20.238	22.448	1.00	23.50	B
ATOM	2703	CD	ARG	B	155	84.822	21.492	21.606	1.00	21.83	B
ATOM	2704	NE	ARG	B	155	84.724	22.687	22.435	1.00	19.82	B
ATOM	2705	CZ	ARG	B	155	84.571	23.918	21.957	1.00	19.67	B
ATOM	2706	NH1	ARG	B	155	84.498	24.120	20.645	1.00	21.34	B
ATOM	2707	NH2	ARG	B	155	84.491	24.945	22.791	1.00	20.32	B
ATOM	2708	C	ARG	B	155	84.244	17.539	23.451	1.00	24.29	B
ATOM	2709	O	ARG	B	155	84.400	18.070	24.551	1.00	25.28	B
ATOM	2710	N	ARG	B	155	85.300	16.557	21.415	1.00	26.08	B
ATOM	2711	CA	ARG	B	155	85.285	17.714	22.350	1.00	24.35	B
ATOM	2712	N	PHE	B	156	83.188	16.786	23.155	1.00	22.89	B
ATOM	2713	CA	PHE	B	156	82.122	16.538	24.124	1.00	21.98	B
ATOM	2714	CB	PHE	B	156	80.862	16.043	23.410	1.00	19.58	B
ATOM	2715	CG	PHE	B	156	80.162	17.100	22.613	1.00	19.92	B
ATOM	2716	CD1	PHE	B	156	79.307	18.002	23.233	1.00	20.93	B
ATOM	2717	CD2	PHE	B	156	80.366	17.206	21.249	1.00	22.26	B
ATOM	2718	CE1	PHE	B	156	78.671	18.988	22.505	1.00	21.48	B
ATOM	2719	CE2	PHE	B	156	79.731	18.193	20.512	1.00	23.50	B
ATOM	2720	CZ	PHE	B	156	78.883	19.084	21.142	1.00	22.42	B
ATOM	2721	C	PHE	B	156	82.550	15.509	25.159	1.00	22.86	B
ATOM	2722	O	PHE	B	156	81.908	15.357	26.202	1.00	24.31	B
ATOM	2723	N	GLY	B	157	83.638	14.804	24.868	1.00	23.36	B
ATOM	2724	CA	GLY	B	157	84.126	13.796	25.790	1.00	23.56	B
ATOM	2725	C	GLY	B	157	83.679	12.396	25.411	1.00	24.97	B
ATOM	2726	O	GLY	B	157	83.722	11.477	26.232	1.00	26.71	B
ATOM	2727	N	VAL	B	158	83.248	12.229	24.164	1.00	24.24	B
ATOM	2728	CA	VAL	B	158	82.795	10.927	23.688	1.00	23.64	B
ATOM	2729	CB	VAL	B	158	81.580	11.067	22.741	1.00	22.81	B
ATOM	2730	CG1	VAL	B	158	81.103	9.692	22.295	1.00	22.53	B
ATOM	2731	CG2	VAL	B	158	80.457	11.813	23.438	1.00	23.22	B
ATOM	2732	C	VAL	B	158	83.907	10.189	22.948	1.00	24.16	B
ATOM	2733	O	VAL	B	158	84.453	10.686	21.961	1.00	25.45	B
ATOM	2734	N	ASN	B	159	84.245	9.001	23.438	1.00	23.84	B
ATOM	2735	CA	ASN	B	159	85.277	8.184	22.812	1.00	24.89	B

10

20

30

40

【表 4 2】

ATOM	2736	CB	ASN	B	159	85.534	6.925	23.645	1.00	25.27	B
ATOM	2737	CG	ASN	B	159	86.188	7.230	24.984	1.00	27.41	B
ATOM	2738	OD1	ASN	B	159	86.201	6.391	25.887	1.00	31.29	B
ATOM	2739	ND2	ASN	B	159	86.746	8.429	25.113	1.00	29.14	B
ATOM	2740	C	ASN	B	159	84.789	7.797	21.420	1.00	24.42	B
ATOM	2741	O	ASN	B	159	83.622	7.449	21.238	1.00	24.56	B
ATOM	2742	N	THR	B	160	85.681	7.867	20.438	1.00	25.41	B
ATOM	2743	CA	THR	B	160	85.327	7.528	19.065	1.00	25.78	B
ATOM	2744	CB	THR	B	160	86.583	7.452	18.177	1.00	26.84	B
ATOM	2745	OG1	THR	B	160	87.179	8.752	18.086	1.00	30.04	B
ATOM	2746	CG2	THR	B	160	86.224	6.965	16.784	1.00	27.12	B
ATOM	2747	C	THR	B	160	84.571	6.206	18.964	1.00	25.75	B
ATOM	2748	O	THR	B	160	83.667	6.056	18.141	1.00	26.05	B
ATOM	2749	N	GLU	B	161	84.940	5.254	19.814	1.00	24.76	B
ATOM	2750	CA	GLU	B	161	84.313	3.938	19.817	1.00	25.15	B
ATOM	2751	C	GLU	B	161	82.869	3.935	20.310	1.00	25.80	B
ATOM	2752	O	GLU	B	161	82.123	2.994	20.035	1.00	25.86	B
ATOM	2753	CB	GLU	B	161	85.098	2.973	20.706	1.00	24.94	B
ATOM	2754	CG	GLU	B	161	86.539	2.764	20.274	1.00	20.00	B
ATOM	2755	CD	GLU	B	161	87.285	1.803	21.178	1.00	20.00	B
ATOM	2756	OE1	GLU	B	161	86.674	1.300	22.143	1.00	20.00	B
ATOM	2757	OE2	GLU	B	161	88.480	1.553	20.921	1.00	20.00	B
ATOM	2758	N	ASN	B	162	82.469	4.977	21.034	1.00	24.54	B
ATOM	2759	CA	ASN	B	162	81.106	5.050	21.558	1.00	23.42	B
ATOM	2760	CB	ASN	B	162	81.113	5.526	23.013	1.00	24.01	B
ATOM	2761	CG	ASN	B	162	81.716	4.510	23.959	1.00	24.31	B
ATOM	2762	OD1	ASN	B	162	81.408	3.321	23.888	1.00	28.88	B
ATOM	2763	ND2	ASN	B	162	82.569	4.977	24.864	1.00	25.80	B
ATOM	2764	C	ASN	B	162	80.167	5.943	20.752	1.00	23.07	B
ATOM	2765	O	ASN	B	162	79.006	6.115	21.123	1.00	23.17	B
ATOM	2766	N	GLU	B	163	80.656	6.502	19.651	1.00	22.51	B
ATOM	2767	CA	GLU	B	163	79.832	7.371	18.817	1.00	24.08	B
ATOM	2768	C	GLU	B	163	78.535	6.686	18.391	1.00	25.06	B
ATOM	2769	O	GLU	B	163	77.478	7.320	18.335	1.00	25.48	B
ATOM	2770	CB	GLU	B	163	80.613	7.828	17.585	1.00	23.35	B
ATOM	2771	CG	GLU	B	163	81.746	8.793	17.892	1.00	20.00	B
ATOM	2772	CD	GLU	B	163	81.255	10.201	18.162	1.00	20.00	B
ATOM	2773	OE1	GLU	B	163	80.028	10.422	18.110	1.00	20.00	B
ATOM	2774	OE2	GLU	B	163	82.098	11.083	18.427	1.00	20.00	B
ATOM	2775	N	ASP	B	164	78.618	5.391	18.097	1.00	24.90	B
ATOM	2776	CA	ASP	B	164	77.451	4.621	17.673	1.00	26.01	B
ATOM	2777	CB	ASP	B	164	77.893	3.295	17.049	1.00	27.20	B
ATOM	2778	CG	ASP	B	164	78.609	3.488	15.728	1.00	29.72	B
ATOM	2779	OD1	ASP	B	164	78.016	4.110	14.819	1.00	32.07	B
ATOM	2780	OD2	ASP	B	164	79.761	3.022	15.596	1.00	32.92	B
ATOM	2781	C	ASP	B	164	76.457	4.351	18.799	1.00	25.49	B
ATOM	2782	O	ASP	B	164	75.246	4.438	18.597	1.00	27.12	B
ATOM	2783	N	HIS	B	165	76.965	4.010	19.979	1.00	24.39	B
ATOM	2784	CA	HIS	B	165	76.098	3.743	21.120	1.00	24.02	B
ATOM	2785	CB	HIS	B	165	76.912	3.225	22.308	1.00	24.80	B
ATOM	2786	CG	HIS	B	165	77.365	1.806	22.158	1.00	26.39	B
ATOM	2787	CD2	HIS	B	165	77.176	0.911	21.161	1.00	26.51	B
ATOM	2788	ND1	HIS	B	165	78.095	1.152	23.128	1.00	26.98	B
ATOM	2789	CE1	HIS	B	165	78.333	-0.086	22.735	1.00	25.33	B
ATOM	2790	NE2	HIS	B	165	77.786	-0.259	21.545	1.00	26.97	B
ATOM	2791	C	HIS	B	165	75.376	5.020	21.527	1.00	23.78	B
ATOM	2792	O	HIS	B	165	74.185	5.008	21.842	1.00	23.93	B
ATOM	2793	N	LEU	B	166	76.108	6.126	21.521	1.00	23.16	B
ATOM	2794	CA	LEU	B	166	75.531	7.408	21.895	1.00	22.75	B
ATOM	2795	CB	LEU	B	166	76.631	8.470	21.976	1.00	22.64	B
ATOM	2796	CG	LEU	B	166	76.197	9.870	22.418	1.00	21.89	B
ATOM	2797	CD1	LEU	B	166	75.537	10.584	21.261	1.00	25.50	B
ATOM	2798	CD2	LEU	B	166	75.257	9.764	23.612	1.00	22.26	B
ATOM	2799	C	LEU	B	166	74.453	7.825	20.900	1.00	22.78	B
ATOM	2800	O	LEU	B	166	73.352	8.203	21.295	1.00	21.99	B
ATOM	2801	N	ALA	B	167	74.766	7.751	19.610	1.00	22.22	B
ATOM	2802	CA	ALA	B	167	73.802	8.128	18.581	1.00	22.86	B

10

20

30

40

【表 4 3】

ATOM	2803	CB	ALA B 167	74.422	7.972	17.198	1.00	21.86	B
ATOM	2804	C	ALA B 167	72.548	7.267	18.699	1.00	23.08	B
ATOM	2805	O	ALA B 167	71.435	7.728	18.450	1.00	24.20	B
ATOM	2806	N	LYS B 168	72.743	6.012	19.087	1.00	23.38	B
ATOM	2807	CA	LYS B 168	71.649	5.065	19.258	1.00	24.21	B
ATOM	2808	CB	LYS B 168	72.215	3.706	19.676	1.00	24.39	B
ATOM	2809	CG	LYS B 168	71.192	2.712	20.194	1.00	24.92	B
ATOM	2810	CD	LYS B 168	71.832	1.839	21.269	1.00	27.56	B
ATOM	2811	CE	LYS B 168	72.373	2.709	22.404	1.00	25.91	B
ATOM	2812	NZ	LYS B 168	73.151	1.960	23.423	1.00	29.53	B
ATOM	2813	C	LYS B 168	70.681	5.575	20.321	1.00	23.73	B
ATOM	2814	O	LYS B 168	69.471	5.630	20.098	1.00	25.71	B
ATOM	2815	N	GLU B 169	71.223	5.949	21.476	1.00	23.38	B
ATOM	2816	CA	GLU B 169	70.408	6.463	22.571	1.00	22.17	B
ATOM	2817	CB	GLU B 169	71.275	6.741	23.800	1.00	22.63	B
ATOM	2818	CG	GLU B 169	71.129	5.730	24.928	1.00	26.70	B
ATOM	2819	CD	GLU B 169	69.678	5.436	25.276	1.00	26.56	B
ATOM	2820	OE1	GLU B 169	68.859	6.381	25.325	1.00	30.37	B
ATOM	2821	OE2	GLU B 169	69.356	4.252	25.509	1.00	29.65	B
ATOM	2822	C	GLU B 169	69.693	7.748	22.170	1.00	20.80	B
ATOM	2823	O	GLU B 169	68.511	7.929	22.461	1.00	21.00	B
ATOM	2824	N	LEU B 170	70.414	8.642	21.502	1.00	21.11	B
ATOM	2825	CA	LEU B 170	69.840	9.911	21.081	1.00	21.11	B
ATOM	2826	CB	LEU B 170	70.929	10.822	20.514	1.00	20.36	B
ATOM	2827	CG	LEU B 170	71.924	11.313	21.567	1.00	20.03	B
ATOM	2828	CD1	LEU B 170	72.894	12.289	20.933	1.00	19.84	B
ATOM	2829	CD2	LEU B 170	71.168	11.978	22.712	1.00	20.21	B
ATOM	2830	C	LEU B 170	68.705	9.761	20.078	1.00	21.80	B
ATOM	2831	O	LEU B 170	68.011	10.731	19.767	1.00	22.98	B
ATOM	2832	N	GLU B 171	68.510	8.551	19.566	1.00	22.07	B
ATOM	2833	CA	GLU B 171	67.422	8.323	18.625	1.00	22.54	B
ATOM	2834	CB	GLU B 171	67.398	6.866	18.157	1.00	23.58	B
ATOM	2835	CG	GLU B 171	68.431	6.527	17.104	1.00	25.26	B
ATOM	2836	CD	GLU B 171	68.258	5.118	16.564	1.00	28.30	B
ATOM	2837	OE1	GLU B 171	67.140	4.790	16.112	1.00	30.60	B
ATOM	2838	OE2	GLU B 171	69.238	4.341	16.590	1.00	31.63	B
ATOM	2839	C	GLU B 171	66.109	8.643	19.326	1.00	21.58	B
ATOM	2840	O	GLU B 171	65.120	8.996	18.686	1.00	22.06	B
ATOM	2841	N	ASP B 172	66.114	8.523	20.650	1.00	21.60	B
ATOM	2842	CA	ASP B 172	64.924	8.787	21.450	1.00	20.55	B
ATOM	2843	CB	ASP B 172	64.809	7.756	22.575	1.00	23.36	B
ATOM	2844	CG	ASP B 172	64.723	6.333	22.057	1.00	27.58	B
ATOM	2845	OD1	ASP B 172	63.862	6.062	21.193	1.00	30.94	B
ATOM	2846	OD2	ASP B 172	65.514	5.484	22.521	1.00	30.56	B
ATOM	2847	C	ASP B 172	64.901	10.192	22.049	1.00	19.21	B
ATOM	2848	O	ASP B 172	64.195	10.443	23.025	1.00	20.00	B
ATOM	2849	N	LEU B 173	65.664	11.103	21.453	1.00	18.97	B
ATOM	2850	CA	LEU B 173	65.733	12.481	21.927	1.00	17.67	B
ATOM	2851	CB	LEU B 173	66.581	13.322	20.974	1.00	18.94	B
ATOM	2852	CG	LEU B 173	66.725	14.793	21.363	1.00	19.48	B
ATOM	2853	CD1	LEU B 173	67.480	14.884	22.676	1.00	20.01	B
ATOM	2854	CD2	LEU B 173	67.453	15.554	20.267	1.00	21.37	B
ATOM	2855	C	LEU B 173	64.364	13.143	22.076	1.00	17.35	B
ATOM	2856	O	LEU B 173	64.129	13.887	23.024	1.00	17.56	B
ATOM	2857	N	ASN B 174	63.461	12.874	21.140	1.00	17.52	B
ATOM	2858	CA	ASN B 174	62.140	13.491	21.185	1.00	18.76	B
ATOM	2859	CB	ASN B 174	61.650	13.783	19.760	1.00	18.55	B
ATOM	2860	CG	ASN B 174	62.678	14.535	18.928	1.00	19.92	B
ATOM	2861	OD1	ASN B 174	63.334	15.457	19.411	1.00	21.88	B
ATOM	2862	ND2	ASN B 174	62.813	14.148	17.665	1.00	24.47	B
ATOM	2863	C	ASN B 174	61.099	12.657	21.922	1.00	18.50	B
ATOM	2864	O	ASN B 174	59.901	12.928	21.830	1.00	19.21	B
ATOM	2865	N	LYS B 175	61.557	11.661	22.673	1.00	19.03	B
ATOM	2866	CA	LYS B 175	60.646	10.791	23.404	1.00	19.39	B
ATOM	2867	CB	LYS B 175	60.831	9.341	22.960	1.00	21.10	B
ATOM	2868	CG	LYS B 175	60.706	9.132	21.466	1.00	22.98	B
ATOM	2869	CD	LYS B 175	60.873	7.669	21.121	1.00	24.14	B

10

20

30

40

【表 4 4】

ATOM	2870	CE	LYS	B	175	60.807	7.439	19.623	1.00	25.74	B
ATOM	2871	NZ	LYS	B	175	60.977	5.994	19.308	1.00	28.38	B
ATOM	2872	C	LYS	B	175	60.824	10.872	24.910	1.00	17.95	B
ATOM	2873	O	LYS	B	175	61.913	11.147	25.413	1.00	19.34	B
ATOM	2874	N	TRP	B	176	59.735	10.613	25.622	1.00	18.25	B
ATOM	2875	CA	TRP	B	176	59.715	10.639	27.077	1.00	17.79	B
ATOM	2876	CB	TRP	B	176	58.267	10.496	27.553	1.00	16.96	B
ATOM	2877	CG	TRP	B	176	57.983	11.021	28.929	1.00	16.64	B
ATOM	2878	CD2	TRP	B	176	58.033	12.390	29.351	1.00	16.66	B
ATOM	2879	CE2	TRP	B	176	57.610	12.427	30.696	1.00	16.99	B
ATOM	2880	CE3	TRP	B	176	58.392	13.588	28.721	1.00	17.54	B
ATOM	2881	CD1	TRP	B	176	57.553	10.305	30.007	1.00	17.09	B
ATOM	2882	NE1	TRP	B	176	57.324	11.141	31.072	1.00	17.25	B
ATOM	2883	CZ2	TRP	B	176	57.535	13.613	31.422	1.00	15.39	B
ATOM	2884	CZ3	TRP	B	176	58.317	14.766	29.443	1.00	17.16	B
ATOM	2885	CH2	TRP	B	176	57.891	14.770	30.780	1.00	14.84	B
ATOM	2886	C	TRP	B	176	60.567	9.496	27.625	1.00	18.34	B
ATOM	2887	O	TRP	B	176	61.042	9.550	28.757	1.00	20.26	B
ATOM	2888	N	GLY	B	177	60.778	8.474	26.801	1.00	20.21	B
ATOM	2889	CA	GLY	B	177	61.549	7.323	27.233	1.00	20.19	B
ATOM	2890	C	GLY	B	177	63.059	7.386	27.109	1.00	20.06	B
ATOM	2891	O	GLY	B	177	63.735	6.392	27.362	1.00	22.63	B
ATOM	2892	N	LEU	B	178	63.603	8.530	26.710	1.00	19.92	B
ATOM	2893	CA	LEU	B	178	65.051	8.643	26.591	1.00	18.61	B
ATOM	2894	CB	LEU	B	178	65.445	10.059	26.161	1.00	18.69	B
ATOM	2895	CG	LEU	B	178	66.950	10.318	26.027	1.00	20.59	B
ATOM	2896	CD1	LEU	B	178	67.224	11.134	24.785	1.00	21.10	B
ATOM	2897	CD2	LEU	B	178	67.465	11.032	27.266	1.00	18.71	B
ATOM	2898	C	LEU	B	178	65.695	8.311	27.932	1.00	18.99	B
ATOM	2899	O	LEU	B	178	65.155	8.647	28.986	1.00	20.22	B
ATOM	2900	N	ASN	B	179	66.839	7.633	27.892	1.00	19.59	B
ATOM	2901	CA	ASN	B	179	67.554	7.268	29.112	1.00	19.00	B
ATOM	2902	CB	ASN	B	179	68.039	5.818	29.042	1.00	19.91	B
ATOM	2903	CG	ASN	B	179	68.558	5.312	30.378	1.00	20.81	B
ATOM	2904	OD1	ASN	B	179	69.379	5.960	31.022	1.00	20.85	B
ATOM	2905	ND2	ASN	B	179	68.079	4.147	30.799	1.00	22.81	B
ATOM	2906	C	ASN	B	179	68.749	8.200	29.243	1.00	18.92	B
ATOM	2907	O	ASN	B	179	69.782	7.994	28.605	1.00	19.10	B
ATOM	2908	N	ILE	B	180	68.610	9.219	30.082	1.00	18.12	B
ATOM	2909	CA	ILE	B	180	69.678	10.193	30.260	1.00	16.99	B
ATOM	2910	CB	ILE	B	180	69.154	11.453	31.008	1.00	17.99	B
ATOM	2911	CG2	ILE	B	180	68.982	11.156	32.483	1.00	17.57	B
ATOM	2912	CG1	ILE	B	180	70.119	12.623	30.801	1.00	17.99	B
ATOM	2913	CD1	ILE	B	180	70.199	13.104	29.350	1.00	20.60	B
ATOM	2914	C	ILE	B	180	70.888	9.603	30.989	1.00	15.91	B
ATOM	2915	O	ILE	B	180	72.007	10.095	30.845	1.00	17.37	B
ATOM	2916	N	PHE	B	181	70.668	8.544	31.762	1.00	17.29	B
ATOM	2917	CA	PHE	B	181	71.760	7.901	32.488	1.00	17.59	B
ATOM	2918	CB	PHE	B	181	71.219	6.787	33.383	1.00	17.20	B
ATOM	2919	CG	PHE	B	181	70.374	7.286	34.513	1.00	18.19	B
ATOM	2920	CD1	PHE	B	181	70.959	7.796	35.660	1.00	19.64	B
ATOM	2921	CD2	PHE	B	181	68.995	7.287	34.411	1.00	20.43	B
ATOM	2922	CE1	PHE	B	181	70.183	8.301	36.682	1.00	20.68	B
ATOM	2923	CE2	PHE	B	181	68.212	7.790	35.430	1.00	20.48	B
ATOM	2924	CZ	PHE	B	181	68.809	8.299	36.567	1.00	19.24	B
ATOM	2925	C	PHE	B	181	72.763	7.326	31.498	1.00	18.24	B
ATOM	2926	O	PHE	B	181	73.970	7.374	31.729	1.00	20.46	B
ATOM	2927	N	ASN	B	182	72.260	6.784	30.390	1.00	19.24	B
ATOM	2928	CA	ASN	B	182	73.141	6.219	29.376	1.00	19.37	B
ATOM	2929	CB	ASN	B	182	72.349	5.398	28.358	1.00	19.84	B
ATOM	2930	CG	ASN	B	182	71.730	4.158	28.970	1.00	22.83	B
ATOM	2931	OD1	ASN	B	182	72.260	3.596	29.930	1.00	24.83	B
ATOM	2932	ND2	ASN	B	182	70.610	3.716	28.408	1.00	24.12	B
ATOM	2933	C	ASN	B	182	73.904	7.322	28.661	1.00	19.41	B
ATOM	2934	O	ASN	B	182	75.088	7.180	28.380	1.00	19.81	B
ATOM	2935	N	VAL	B	183	73.219	8.424	28.366	1.00	19.07	B
ATOM	2936	CA	VAL	B	183	73.864	9.547	27.699	1.00	18.04	B

10

20

30

40

【表 4 5】

ATOM	2937	CB	VAL	B	183	72.884	10.730	27.517	1.00	18.09	B
ATOM	2938	CG1	VAL	B	183	73.593	11.888	26.820	1.00	20.77	B
ATOM	2939	CG2	VAL	B	183	71.664	10.282	26.712	1.00	17.63	B
ATOM	2940	C	VAL	B	183	75.064	10.019	28.518	1.00	17.93	B
ATOM	2941	O	VAL	B	183	76.127	10.315	27.972	1.00	19.33	B
ATOM	2942	N	ALA	B	184	74.894	10.084	29.835	1.00	17.20	B
ATOM	2943	CA	ALA	B	184	75.966	10.521	30.723	1.00	18.84	B
ATOM	2944	CB	ALA	B	184	75.456	10.602	32.159	1.00	20.06	B
ATOM	2945	C	ALA	B	184	77.150	9.563	30.645	1.00	19.77	B
ATOM	2946	O	ALA	B	184	78.303	9.988	30.590	1.00	19.55	B
ATOM	2947	N	GLY	B	185	76.857	8.268	30.631	1.00	19.84	B
ATOM	2948	CA	GLY	B	185	77.917	7.279	30.560	1.00	20.49	B
ATOM	2949	C	GLY	B	185	78.765	7.358	29.303	1.00	21.38	B
ATOM	2950	O	GLY	B	185	79.970	7.119	29.350	1.00	23.91	B
ATOM	2951	N	TYR	B	186	78.146	7.692	28.176	1.00	21.11	B
ATOM	2952	CA	TYR	B	186	78.873	7.785	26.915	1.00	21.18	B
ATOM	2953	CB	TYR	B	186	77.938	7.508	25.734	1.00	21.47	B
ATOM	2954	CG	TYR	B	186	77.361	6.113	25.709	1.00	22.97	B
ATOM	2955	CD1	TYR	B	186	78.181	4.999	25.830	1.00	24.76	B
ATOM	2956	CE1	TYR	B	186	77.658	3.716	25.782	1.00	25.32	B
ATOM	2957	CD2	TYR	B	186	75.997	5.909	25.539	1.00	24.05	B
ATOM	2958	CE2	TYR	B	186	75.465	4.633	25.490	1.00	24.48	B
ATOM	2959	CZ	TYR	B	186	76.300	3.541	25.612	1.00	26.33	B
ATOM	2960	OH	TYR	B	186	75.774	2.270	25.561	1.00	28.76	B
ATOM	2961	C	TYR	B	186	79.552	9.127	26.686	1.00	21.96	B
ATOM	2962	O	TYR	B	186	80.395	9.249	25.801	1.00	20.82	B
ATOM	2963	N	SER	B	187	79.198	10.132	27.481	1.00	20.97	B
ATOM	2964	CA	SER	B	187	79.772	11.464	27.303	1.00	22.17	B
ATOM	2965	CB	SER	B	187	78.647	12.491	27.171	1.00	21.61	B
ATOM	2966	OG	SER	B	187	77.867	12.524	28.354	1.00	21.70	B
ATOM	2967	C	SER	B	187	80.741	11.933	28.387	1.00	22.18	B
ATOM	2968	O	SER	B	187	80.903	13.137	28.587	1.00	21.91	B
ATOM	2969	N	HIS	B	188	81.385	11.002	29.082	1.00	22.65	B
ATOM	2970	CA	HIS	B	188	82.332	11.380	30.129	1.00	22.66	B
ATOM	2971	CB	HIS	B	188	83.542	12.087	29.501	1.00	24.04	B
ATOM	2972	CG	HIS	B	188	84.709	12.240	30.427	1.00	26.08	B
ATOM	2973	CD2	HIS	B	188	85.953	11.706	30.387	1.00	26.32	B
ATOM	2974	ND1	HIS	B	188	84.665	13.019	31.564	1.00	27.31	B
ATOM	2975	CE1	HIS	B	188	85.830	12.957	32.184	1.00	27.44	B
ATOM	2976	NE2	HIS	B	188	86.629	12.167	31.490	1.00	27.75	B
ATOM	2977	C	HIS	B	188	81.644	12.306	31.138	1.00	22.22	B
ATOM	2978	O	HIS	B	188	82.181	13.344	31.521	1.00	23.24	B
ATOM	2979	N	ASN	B	189	80.443	11.919	31.552	1.00	21.13	B
ATOM	2980	CA	ASN	B	189	79.657	12.678	32.517	1.00	20.73	B
ATOM	2981	CB	ASN	B	189	80.296	12.602	33.903	1.00	22.75	B
ATOM	2982	CG	ASN	B	189	79.963	11.314	34.618	1.00	24.95	B
ATOM	2983	OD1	ASN	B	189	78.793	10.936	34.720	1.00	28.51	B
ATOM	2984	ND2	ASN	B	189	80.984	10.633	35.123	1.00	28.38	B
ATOM	2985	C	ASN	B	189	79.378	14.131	32.168	1.00	20.22	B
ATOM	2986	O	ASN	B	189	79.447	15.010	33.025	1.00	20.71	B
ATOM	2987	N	ARG	B	190	79.064	14.379	30.901	1.00	18.69	B
ATOM	2988	CA	ARG	B	190	78.712	15.717	30.445	1.00	17.54	B
ATOM	2989	CB	ARG	B	190	79.756	16.267	29.473	1.00	18.78	B
ATOM	2990	CG	ARG	B	190	81.078	16.665	30.112	1.00	20.73	B
ATOM	2991	CD	ARG	B	190	80.874	17.610	31.293	1.00	20.81	B
ATOM	2992	NE	ARG	B	190	82.112	18.302	31.637	1.00	21.75	B
ATOM	2993	CZ	ARG	B	190	82.312	18.981	32.761	1.00	23.62	B
ATOM	2994	NH1	ARG	B	190	81.353	19.064	33.673	1.00	23.18	B
ATOM	2995	NH2	ARG	B	190	83.475	19.588	32.966	1.00	24.69	B
ATOM	2996	C	ARG	B	190	77.372	15.587	29.731	1.00	15.48	B
ATOM	2997	O	ARG	B	190	77.232	15.972	28.573	1.00	15.70	B
ATOM	2998	N	PRO	B	191	76.364	15.036	30.423	1.00	15.29	B
ATOM	2999	CD	PRO	B	191	76.361	14.613	31.837	1.00	15.47	B
ATOM	3000	CA	PRO	B	191	75.040	14.859	29.825	1.00	14.51	B
ATOM	3001	CB	PRO	B	191	74.293	14.048	30.877	1.00	13.89	B
ATOM	3002	CG	PRO	B	191	74.884	14.554	32.161	1.00	16.30	B
ATOM	3003	C	PRO	B	191	74.309	16.143	29.481	1.00	13.52	B

10

20

30

40

【0 7 0 0】

【表 4 6】

ATOM	3004	O	PRO B 191	73.562	16.192	28.506	1.00	15.32	B
ATOM	3005	N	LEU B 192	74.508	17.181	30.282	1.00	12.45	B
ATOM	3006	CA	LEU B 192	73.811	18.431	30.018	1.00	11.68	B
ATOM	3007	CB	LEU B 192	73.994	19.402	31.186	1.00	13.81	B
ATOM	3008	CG	LEU B 192	73.285	20.750	31.029	1.00	14.64	B
ATOM	3009	CD1	LEU B 192	71.785	20.551	30.853	1.00	15.86	B
ATOM	3010	CD2	LEU B 192	73.568	21.591	32.255	1.00	13.92	B
ATOM	3011	C	LEU B 192	74.281	19.071	28.727	1.00	10.06	B
ATOM	3012	O	LEU B 192	73.462	19.467	27.902	1.00	11.66	B
ATOM	3013	N	THR B 193	75.595	19.175	28.543	1.00	11.24	B
ATOM	3014	CA	THR B 193	76.122	19.775	27.321	1.00	11.61	B
ATOM	3015	CB	THR B 193	77.658	19.919	27.378	1.00	12.91	B
ATOM	3016	OG1	THR B 193	78.012	20.820	28.435	1.00	16.19	B
ATOM	3017	CG2	THR B 193	78.190	20.466	26.060	1.00	13.79	B
ATOM	3018	C	THR B 193	75.744	18.926	26.112	1.00	12.24	B
ATOM	3019	O	THR B 193	75.334	19.449	25.071	1.00	13.82	B
ATOM	3020	N	CYS B 194	75.866	17.611	26.259	1.00	12.71	B
ATOM	3021	CA	CYS B 194	75.540	16.698	25.173	1.00	13.72	B
ATOM	3022	CB	CYS B 194	75.856	15.257	25.587	1.00	16.41	B
ATOM	3023	SG	CYS B 194	75.559	14.034	24.288	1.00	21.35	B
ATOM	3024	C	CYS B 194	74.078	16.791	24.749	1.00	13.33	B
ATOM	3025	O	CYS B 194	73.777	16.995	23.571	1.00	13.97	B
ATOM	3026	N	ILE B 195	73.169	16.649	25.709	1.00	13.46	B
ATOM	3027	CA	ILE B 195	71.750	16.695	25.392	1.00	13.88	B
ATOM	3028	CB	ILE B 195	70.881	16.242	26.604	1.00	15.55	B
ATOM	3029	CG2	ILE B 195	70.542	17.420	27.507	1.00	17.85	B
ATOM	3030	CG1	ILE B 195	69.585	15.610	26.092	1.00	18.57	B
ATOM	3031	CD1	ILE B 195	69.809	14.372	25.243	1.00	19.03	B
ATOM	3032	C	ILE B 195	71.310	18.075	24.910	1.00	13.24	B
ATOM	3033	O	ILE B 195	70.450	18.176	24.036	1.00	14.65	B
ATOM	3034	N	MET B 196	71.899	19.137	25.456	1.00	11.86	B
ATOM	3035	CA	MET B 196	71.522	20.482	25.031	1.00	11.58	B
ATOM	3036	CB	MET B 196	72.135	21.544	25.954	1.00	11.62	B
ATOM	3037	CG	MET B 196	71.402	21.676	27.292	1.00	13.56	B
ATOM	3038	SD	MET B 196	69.755	22.411	27.117	1.00	14.36	B
ATOM	3039	CE	MET B 196	70.219	24.137	26.857	1.00	12.74	B
ATOM	3040	C	MET B 196	71.959	20.717	23.594	1.00	11.56	B
ATOM	3041	O	MET B 196	71.246	21.349	22.819	1.00	13.66	B
ATOM	3042	N	TYR B 197	73.131	20.204	23.232	1.00	12.14	B
ATOM	3043	CA	TYR B 197	73.597	20.370	21.865	1.00	13.19	B
ATOM	3044	CB	TYR B 197	75.029	19.845	21.704	1.00	16.11	B
ATOM	3045	CG	TYR B 197	75.664	20.235	20.384	1.00	19.16	B
ATOM	3046	CD1	TYR B 197	76.023	21.553	20.129	1.00	19.15	B
ATOM	3047	CE1	TYR B 197	76.598	21.922	18.927	1.00	20.63	B
ATOM	3048	CD2	TYR B 197	75.895	19.291	19.396	1.00	21.73	B
ATOM	3049	CE2	TYR B 197	76.473	19.651	18.184	1.00	22.58	B
ATOM	3050	CZ	TYR B 197	76.821	20.969	17.961	1.00	22.00	B
ATOM	3051	OH	TYR B 197	77.394	21.338	16.766	1.00	25.29	B
ATOM	3052	C	TYR B 197	72.660	19.601	20.935	1.00	12.79	B
ATOM	3053	O	TYR B 197	72.290	20.092	19.871	1.00	14.13	B
ATOM	3054	N	ALA B 198	72.268	18.397	21.337	1.00	12.79	B
ATOM	3055	CA	ALA B 198	71.370	17.589	20.511	1.00	13.49	B
ATOM	3056	CB	ALA B 198	71.183	16.202	21.137	1.00	15.13	B
ATOM	3057	C	ALA B 198	70.018	18.276	20.323	1.00	13.07	B
ATOM	3058	O	ALA B 198	69.467	18.293	19.219	1.00	14.87	B
ATOM	3059	N	ILE B 199	69.490	18.848	21.400	1.00	14.66	B
ATOM	3060	CA	ILE B 199	68.208	19.544	21.360	1.00	13.61	B
ATOM	3061	CB	ILE B 199	67.773	19.963	22.781	1.00	13.70	B
ATOM	3062	CG2	ILE B 199	66.611	20.943	22.704	1.00	14.17	B
ATOM	3063	CG1	ILE B 199	67.415	18.720	23.603	1.00	13.10	B
ATOM	3064	CD1	ILE B 199	67.159	19.016	25.079	1.00	15.18	B
ATOM	3065	C	ILE B 199	68.277	20.788	20.482	1.00	14.02	B
ATOM	3066	O	ILE B 199	67.387	21.037	19.661	1.00	15.67	B
ATOM	3067	N	PHE B 200	69.330	21.577	20.646	1.00	13.42	B
ATOM	3068	CA	PHE B 200	69.457	22.782	19.839	1.00	14.38	B
ATOM	3069	CB	PHE B 200	70.610	23.638	20.355	1.00	14.15	B
ATOM	3070	CG	PHE B 200	70.203	24.591	21.444	1.00	14.10	B

10

20

30

40

【表 4 7】

ATOM	3071	CD1	PHE	B	200	69.589	24.126	22.595	1.00	14.95	B
ATOM	3072	CD2	PHE	B	200	70.420	25.951	21.307	1.00	15.05	B
ATOM	3073	CE1	PHE	B	200	69.196	25.003	23.592	1.00	16.14	B
ATOM	3074	CE2	PHE	B	200	70.030	26.836	22.301	1.00	16.54	B
ATOM	3075	CZ	PHE	B	200	69.418	26.361	23.443	1.00	15.94	B
ATOM	3076	C	PHE	B	200	69.615	22.467	18.354	1.00	15.97	B
ATOM	3077	O	PHE	B	200	69.102	23.198	17.503	1.00	17.75	B
ATOM	3078	N	GLN	B	201	70.316	21.382	18.041	1.00	16.45	B
ATOM	3079	CA	GLN	B	201	70.492	20.975	16.648	1.00	17.39	B
ATOM	3080	CB	GLN	B	201	71.487	19.814	16.556	1.00	18.95	B
ATOM	3081	CG	GLN	B	201	72.933	20.219	16.764	1.00	21.95	B
ATOM	3082	CD	GLN	B	201	73.575	20.741	15.496	1.00	25.50	B
ATOM	3083	OE1	GLN	B	201	73.034	21.624	14.827	1.00	27.92	B
ATOM	3084	NE2	GLN	B	201	74.738	20.195	15.157	1.00	28.48	B
ATOM	3085	C	GLN	B	201	69.142	20.530	16.092	1.00	18.10	B
ATOM	3086	O	GLN	B	201	68.764	20.889	14.975	1.00	18.77	B
ATOM	3087	N	GLU	B	202	68.413	19.753	16.890	1.00	16.96	B
ATOM	3088	CA	GLU	B	202	67.104	19.243	16.494	1.00	18.57	B
ATOM	3089	CB	GLU	B	202	66.542	18.353	17.614	1.00	19.51	B
ATOM	3090	CG	GLU	B	202	65.111	17.844	17.418	1.00	21.80	B
ATOM	3091	CD	GLU	B	202	64.980	16.823	16.302	1.00	26.27	B
ATOM	3092	OE1	GLU	B	202	65.882	15.971	16.157	1.00	28.81	B
ATOM	3093	OE2	GLU	B	202	63.959	16.859	15.579	1.00	28.69	B
ATOM	3094	C	GLU	B	202	66.125	20.373	16.189	1.00	18.30	B
ATOM	3095	O	GLU	B	202	65.340	20.285	15.243	1.00	19.71	B
ATOM	3096	N	ARG	B	203	66.172	21.435	16.987	1.00	17.58	B
ATOM	3097	CA	ARG	B	203	65.267	22.565	16.803	1.00	16.55	B
ATOM	3098	CB	ARG	B	203	64.840	23.111	18.167	1.00	16.38	B
ATOM	3099	CG	ARG	B	203	63.924	22.170	18.935	1.00	17.22	B
ATOM	3100	CD	ARG	B	203	63.510	22.753	20.277	1.00	15.58	B
ATOM	3101	NE	ARG	B	203	62.545	21.897	20.955	1.00	14.62	B
ATOM	3102	CZ	ARG	B	203	61.255	21.817	20.635	1.00	15.74	B
ATOM	3103	NH1	ARG	B	203	60.763	22.555	19.648	1.00	18.09	B
ATOM	3104	NH2	ARG	B	203	60.459	20.976	21.282	1.00	16.38	B
ATOM	3105	C	ARG	B	203	65.834	23.694	15.946	1.00	15.84	B
ATOM	3106	O	ARG	B	203	65.185	24.723	15.759	1.00	16.66	B
ATOM	3107	N	ASP	B	204	67.040	23.488	15.424	1.00	16.75	B
ATOM	3108	CA	ASP	B	204	67.716	24.466	14.577	1.00	16.33	B
ATOM	3109	CB	ASP	B	204	66.920	24.691	13.288	1.00	18.57	B
ATOM	3110	CG	ASP	B	204	67.782	25.213	12.158	1.00	22.21	B
ATOM	3111	OD1	ASP	B	204	67.233	25.841	11.228	1.00	27.95	B
ATOM	3112	OD2	ASP	B	204	69.009	24.984	12.193	1.00	25.64	B
ATOM	3113	C	ASP	B	204	67.903	25.800	15.294	1.00	17.15	B
ATOM	3114	O	ASP	B	204	67.976	26.856	14.661	1.00	16.89	B
ATOM	3115	N	LEU	B	205	67.995	25.749	16.618	1.00	15.64	B
ATOM	3116	CA	LEU	B	205	68.159	26.963	17.408	1.00	16.23	B
ATOM	3117	CB	LEU	B	205	67.936	26.656	18.891	1.00	15.88	B
ATOM	3118	CG	LEU	B	205	66.484	26.412	19.312	1.00	16.04	B
ATOM	3119	CD1	LEU	B	205	66.455	25.906	20.749	1.00	17.66	B
ATOM	3120	CD2	LEU	B	205	65.680	27.705	19.170	1.00	17.91	B
ATOM	3121	C	LEU	B	205	69.499	27.671	17.226	1.00	14.59	B
ATOM	3122	O	LEU	B	205	69.571	28.895	17.356	1.00	14.90	B
ATOM	3123	N	LEU	B	206	70.561	26.924	16.932	1.00	15.05	B
ATOM	3124	CA	LEU	B	206	71.859	27.563	16.743	1.00	13.63	B
ATOM	3125	CB	LEU	B	206	72.971	26.524	16.569	1.00	14.65	B
ATOM	3126	CG	LEU	B	206	73.267	25.588	17.741	1.00	17.27	B
ATOM	3127	CD1	LEU	B	206	74.465	24.720	17.381	1.00	18.31	B
ATOM	3128	CD2	LEU	B	206	73.557	26.388	18.999	1.00	18.18	B
ATOM	3129	C	LEU	B	206	71.823	28.477	15.521	1.00	14.30	B
ATOM	3130	O	LEU	B	206	72.265	29.622	15.576	1.00	15.32	B
ATOM	3131	N	LYS	B	207	71.280	27.974	14.419	1.00	15.44	B
ATOM	3132	CA	LYS	B	207	71.196	28.765	13.194	1.00	17.00	B
ATOM	3133	CB	LYS	B	207	70.775	27.880	12.021	1.00	20.27	B
ATOM	3134	CG	LYS	B	207	71.628	26.645	11.807	1.00	22.82	B
ATOM	3135	CD	LYS	B	207	73.060	26.994	11.474	1.00	23.24	B
ATOM	3136	CE	LYS	B	207	73.611	26.057	10.401	1.00	25.60	B
ATOM	3137	NZ	LYS	B	207	73.358	24.623	10.717	1.00	27.60	B

10

20

30

40

【表 4 8】

ATOM	3138	C	LYS	B	207	70.192	29.907	13.327	1.00	15.29	B
ATOM	3139	O	LYS	B	207	70.448	31.028	12.897	1.00	16.50	B
ATOM	3140	N	THR	B	208	69.043	29.613	13.922	1.00	15.28	B
ATOM	3141	CA	THR	B	208	68.001	30.618	14.090	1.00	15.47	B
ATOM	3142	CB	THR	B	208	66.784	30.030	14.838	1.00	14.55	B
ATOM	3143	OG1	THR	B	208	66.194	28.997	14.041	1.00	17.60	B
ATOM	3144	CG2	THR	B	208	65.742	31.108	15.114	1.00	17.27	B
ATOM	3145	C	THR	B	208	68.477	31.864	14.829	1.00	15.11	B
ATOM	3146	O	THR	B	208	68.185	32.989	14.418	1.00	17.42	B
ATOM	3147	N	PHE	B	209	69.218	31.665	15.916	1.00	15.59	B
ATOM	3148	CA	PHE	B	209	69.704	32.783	16.715	1.00	15.09	B
ATOM	3149	CB	PHE	B	209	69.387	32.526	18.189	1.00	15.53	B
ATOM	3150	CG	PHE	B	209	67.923	32.562	18.491	1.00	13.57	B
ATOM	3151	CD1	PHE	B	209	67.234	33.762	18.480	1.00	15.65	B
ATOM	3152	CD2	PHE	B	209	67.221	31.394	18.732	1.00	14.27	B
ATOM	3153	CE1	PHE	B	209	65.871	33.799	18.702	1.00	16.18	B
ATOM	3154	CE2	PHE	B	209	65.856	31.423	18.953	1.00	14.95	B
ATOM	3155	CZ	PHE	B	209	65.181	32.629	18.938	1.00	16.57	B
ATOM	3156	C	PHE	B	209	71.188	33.084	16.545	1.00	14.79	B
ATOM	3157	O	PHE	B	209	71.777	33.805	17.348	1.00	14.76	B
ATOM	3158	N	ARG	B	210	71.776	32.531	15.490	1.00	14.65	B
ATOM	3159	CA	ARG	B	210	73.186	32.724	15.175	1.00	15.09	B
ATOM	3160	CB	ARG	B	210	73.413	34.124	14.598	1.00	16.89	B
ATOM	3161	CG	ARG	B	210	72.658	34.367	13.295	1.00	21.59	B
ATOM	3162	CD	ARG	B	210	73.165	33.451	12.184	1.00	23.89	B
ATOM	3163	NE	ARG	B	210	72.395	33.593	10.950	1.00	27.05	B
ATOM	3164	CZ	ARG	B	210	72.737	33.043	9.788	1.00	26.76	B
ATOM	3165	NH1	ARG	B	210	73.840	32.314	9.697	1.00	28.04	B
ATOM	3166	NH2	ARG	B	210	71.977	33.222	8.715	1.00	26.92	B
ATOM	3167	C	ARG	B	210	74.117	32.491	16.356	1.00	14.01	B
ATOM	3168	O	ARG	B	210	74.960	33.328	16.672	1.00	16.29	B
ATOM	3169	N	ILE	B	211	73.948	31.345	17.002	1.00	14.62	B
ATOM	3170	CA	ILE	B	211	74.794	30.961	18.121	1.00	13.55	B
ATOM	3171	CB	ILE	B	211	74.008	30.211	19.204	1.00	13.69	B
ATOM	3172	CG2	ILE	B	211	74.885	30.028	20.436	1.00	12.94	B
ATOM	3173	CG1	ILE	B	211	72.746	30.991	19.577	1.00	15.10	B
ATOM	3174	CD1	ILE	B	211	71.828	30.235	20.510	1.00	14.24	B
ATOM	3175	C	ILE	B	211	75.797	29.988	17.515	1.00	13.29	B
ATOM	3176	O	ILE	B	211	75.413	28.912	17.057	1.00	14.84	B
ATOM	3177	N	SER	B	212	77.071	30.366	17.485	1.00	12.75	B
ATOM	3178	CA	SER	B	212	78.079	29.476	16.930	1.00	13.87	B
ATOM	3179	CB	SER	B	212	79.441	30.170	16.894	1.00	17.08	B
ATOM	3180	OG	SER	B	212	79.395	31.331	16.084	1.00	25.78	B
ATOM	3181	C	SER	B	212	78.162	28.223	17.791	1.00	14.02	B
ATOM	3182	O	SER	B	212	77.945	28.279	19.004	1.00	13.97	B
ATOM	3183	N	SER	B	213	78.467	27.086	17.173	1.00	14.06	B
ATOM	3184	CA	SER	B	213	78.587	25.860	17.944	1.00	14.77	B
ATOM	3185	CB	SER	B	213	78.908	24.677	17.034	1.00	14.51	B
ATOM	3186	OG	SER	B	213	77.763	24.305	16.287	1.00	19.92	B
ATOM	3187	C	SER	B	213	79.675	26.017	18.998	1.00	13.32	B
ATOM	3188	O	SER	B	213	79.532	25.523	20.116	1.00	13.15	B
ATOM	3189	N	ASP	B	214	80.759	26.709	18.652	1.00	13.09	B
ATOM	3190	CA	ASP	B	214	81.844	26.903	19.607	1.00	13.63	B
ATOM	3191	CB	ASP	B	214	83.012	27.666	18.978	1.00	16.13	B
ATOM	3192	CG	ASP	B	214	84.123	27.934	19.975	1.00	18.90	B
ATOM	3193	OD1	ASP	B	214	84.774	26.964	20.420	1.00	22.48	B
ATOM	3194	OD2	ASP	B	214	84.336	29.113	20.323	1.00	22.40	B
ATOM	3195	C	ASP	B	214	81.371	27.662	20.835	1.00	12.29	B
ATOM	3196	O	ASP	B	214	81.677	27.271	21.961	1.00	14.25	B
ATOM	3197	N	THR	B	215	80.621	28.742	20.622	1.00	11.07	B
ATOM	3198	CA	THR	B	215	80.125	29.542	21.741	1.00	11.42	B
ATOM	3199	CB	THR	B	215	79.372	30.786	21.249	1.00	11.51	B
ATOM	3200	OG1	THR	B	215	80.233	31.547	20.400	1.00	14.55	B
ATOM	3201	CG2	THR	B	215	78.936	31.656	22.424	1.00	13.98	B
ATOM	3202	C	THR	B	215	79.168	28.728	22.584	1.00	9.02	B
ATOM	3203	O	THR	B	215	79.232	28.741	23.810	1.00	10.90	B
ATOM	3204	N	PHE	B	216	78.267	28.014	21.923	1.00	10.45	B

10

20

30

40

【表 4 9】

ATOM	3205	CA	PHE	B	216	77.296	27.213	22.647	1.00	8.91	B
ATOM	3206	CB	PHE	B	216	76.332	26.533	21.681	1.00	12.68	B
ATOM	3207	CG	PHE	B	216	75.185	25.860	22.366	1.00	16.02	B
ATOM	3208	CD1	PHE	B	216	74.181	26.614	22.953	1.00	17.00	B
ATOM	3209	CD2	PHE	B	216	75.121	24.483	22.452	1.00	17.44	B
ATOM	3210	CE1	PHE	B	216	73.131	26.004	23.617	1.00	18.37	B
ATOM	3211	CE2	PHE	B	216	74.072	23.868	23.115	1.00	17.00	B
ATOM	3212	CZ	PHE	B	216	73.081	24.630	23.695	1.00	15.22	B
ATOM	3213	C	PHE	B	216	77.965	26.149	23.505	1.00	9.66	B
ATOM	3214	O	PHE	B	216	77.617	25.970	24.667	1.00	11.34	B
ATOM	3215	N	ILE	B	217	78.927	25.438	22.926	1.00	9.00	B
ATOM	3216	CA	ILE	B	217	79.620	24.397	23.663	1.00	9.44	B
ATOM	3217	CB	ILE	B	217	80.524	23.569	22.730	1.00	12.02	B
ATOM	3218	CG2	ILE	B	217	81.324	22.551	23.542	1.00	13.95	B
ATOM	3219	CG1	ILE	B	217	79.653	22.843	21.699	1.00	14.93	B
ATOM	3220	CD1	ILE	B	217	80.434	22.217	20.552	1.00	17.33	B
ATOM	3221	C	ILE	B	217	80.444	24.976	24.811	1.00	9.65	B
ATOM	3222	O	ILE	B	217	80.468	24.410	25.909	1.00	11.30	B
ATOM	3223	N	THR	B	218	81.096	26.109	24.575	1.00	9.00	B
ATOM	3224	CA	THR	B	218	81.902	26.728	25.617	1.00	9.70	B
ATOM	3225	CB	THR	B	218	82.638	27.971	25.082	1.00	10.90	B
ATOM	3226	OG1	THR	B	218	83.504	27.581	24.010	1.00	13.11	B
ATOM	3227	CG2	THR	B	218	83.460	28.624	26.183	1.00	12.91	B
ATOM	3228	C	THR	B	218	81.018	27.121	26.794	1.00	7.92	B
ATOM	3229	O	THR	B	218	81.350	26.844	27.950	1.00	9.92	B
ATOM	3230	N	TYR	B	219	79.885	27.754	26.508	1.00	8.85	B
ATOM	3231	CA	TYR	B	219	78.969	28.153	27.575	1.00	7.47	B
ATOM	3232	CB	TYR	B	219	77.785	28.973	27.034	1.00	8.03	B
ATOM	3233	CG	TYR	B	219	76.761	29.259	28.120	1.00	9.13	B
ATOM	3234	CD1	TYR	B	219	76.955	30.288	29.035	1.00	11.36	B
ATOM	3235	CE1	TYR	B	219	76.068	30.488	30.091	1.00	11.08	B
ATOM	3236	CD2	TYR	B	219	75.647	28.438	28.287	1.00	11.17	B
ATOM	3237	CE2	TYR	B	219	74.759	28.627	29.337	1.00	10.37	B
ATOM	3238	CZ	TYR	B	219	74.975	29.652	30.235	1.00	9.68	B
ATOM	3239	OH	TYR	B	219	74.103	29.831	31.286	1.00	10.38	B
ATOM	3240	C	TYR	B	219	78.408	26.935	28.299	1.00	8.12	B
ATOM	3241	O	TYR	B	219	78.413	26.883	29.526	1.00	11.39	B
ATOM	3242	N	MET	B	220	77.923	25.952	27.547	1.00	8.60	B
ATOM	3243	CA	MET	B	220	77.342	24.771	28.178	1.00	9.02	B
ATOM	3244	CB	MET	B	220	76.727	23.847	27.123	1.00	10.53	B
ATOM	3245	CG	MET	B	220	75.423	24.381	26.515	1.00	14.14	B
ATOM	3246	SD	MET	B	220	74.151	24.829	27.748	1.00	13.79	B
ATOM	3247	CE	MET	B	220	74.167	23.361	28.781	1.00	18.84	B
ATOM	3248	C	MET	B	220	78.327	24.004	29.050	1.00	8.93	B
ATOM	3249	O	MET	B	220	77.965	23.557	30.135	1.00	10.27	B
ATOM	3250	N	MET	B	221	79.569	23.869	28.587	1.00	10.22	B
ATOM	3251	CA	MET	B	221	80.592	23.170	29.364	1.00	10.08	B
ATOM	3252	CB	MET	B	221	81.863	22.989	28.528	1.00	12.14	B
ATOM	3253	CG	MET	B	221	81.739	21.903	27.468	1.00	14.95	B
ATOM	3254	SD	MET	B	221	81.567	20.264	28.205	1.00	19.05	B
ATOM	3255	CE	MET	B	221	81.815	19.218	26.735	1.00	19.61	B
ATOM	3256	C	MET	B	221	80.905	23.955	30.636	1.00	9.04	B
ATOM	3257	O	MET	B	221	81.157	23.369	31.693	1.00	12.49	B
ATOM	3258	N	THR	B	222	80.889	25.279	30.529	1.00	9.15	B
ATOM	3259	CA	THR	B	222	81.141	26.143	31.673	1.00	9.03	B
ATOM	3260	CB	THR	B	222	81.285	27.617	31.211	1.00	8.98	B
ATOM	3261	OG1	THR	B	222	82.397	27.723	30.312	1.00	11.02	B
ATOM	3262	CG2	THR	B	222	81.515	28.538	32.396	1.00	10.19	B
ATOM	3263	C	THR	B	222	79.972	25.999	32.659	1.00	9.26	B
ATOM	3264	O	THR	B	222	80.174	25.817	33.864	1.00	9.87	B
ATOM	3265	N	LEU	B	223	78.748	26.055	32.141	1.00	10.23	B
ATOM	3266	CA	LEU	B	223	77.565	25.913	32.987	1.00	8.74	B
ATOM	3267	CB	LEU	B	223	76.286	26.047	32.149	1.00	9.44	B
ATOM	3268	CG	LEU	B	223	74.963	25.876	32.908	1.00	10.37	B
ATOM	3269	CD1	LEU	B	223	74.679	27.117	33.738	1.00	13.51	B
ATOM	3270	CD2	LEU	B	223	73.823	25.633	31.922	1.00	10.73	B
ATOM	3271	C	LEU	B	223	77.570	24.553	33.676	1.00	9.68	B

10

20

30

40

【表 5 0】

ATOM	3272	O	LEU B 223	77.361	24.464	34.890	1.00	10.59	B
ATOM	3273	N	GLU B 224	77.820	23.498	32.904	1.00	11.60	B
ATOM	3274	CA	GLU B 224	77.821	22.153	33.461	1.00	12.62	B
ATOM	3275	CB	GLU B 224	78.054	21.109	32.362	1.00	14.95	B
ATOM	3276	CG	GLU B 224	77.913	19.669	32.858	1.00	15.75	B
ATOM	3277	CD	GLU B 224	77.398	18.713	31.794	1.00	16.89	B
ATOM	3278	OE1	GLU B 224	77.634	18.964	30.592	1.00	15.87	B
ATOM	3279	OE2	GLU B 224	76.763	17.698	32.160	1.00	14.54	B
ATOM	3280	C	GLU B 224	78.856	22.008	34.567	1.00	12.74	B
ATOM	3281	O	GLU B 224	78.618	21.316	35.558	1.00	15.06	B
ATOM	3282	N	ASP B 225	79.998	22.673	34.409	1.00	12.14	B
ATOM	3283	CA	ASP B 225	81.048	22.609	35.421	1.00	14.65	B
ATOM	3284	CB	ASP B 225	82.337	23.261	34.921	1.00	18.41	B
ATOM	3285	CG	ASP B 225	83.400	22.247	34.575	1.00	23.04	B
ATOM	3286	OD1	ASP B 225	83.409	21.168	35.205	1.00	24.72	B
ATOM	3287	OD2	ASP B 225	84.234	22.536	33.691	1.00	24.18	B
ATOM	3288	C	ASP B 225	80.639	23.298	36.709	1.00	13.84	B
ATOM	3289	O	ASP B 225	81.281	23.109	37.744	1.00	15.90	B
ATOM	3290	N	HIS B 226	79.587	24.109	36.650	1.00	12.52	B
ATOM	3291	CA	HIS B 226	79.121	24.803	37.844	1.00	12.52	B
ATOM	3292	CB	HIS B 226	78.644	26.214	37.501	1.00	13.34	B
ATOM	3293	CG	HIS B 226	79.770	27.188	37.348	1.00	16.73	B
ATOM	3294	CD2	HIS B 226	80.178	28.211	38.135	1.00	18.20	B
ATOM	3295	ND1	HIS B 226	80.683	27.108	36.318	1.00	18.23	B
ATOM	3296	CE1	HIS B 226	81.609	28.037	36.481	1.00	19.31	B
ATOM	3297	NE2	HIS B 226	81.327	28.719	37.576	1.00	20.80	B
ATOM	3298	C	HIS B 226	78.066	24.034	38.620	1.00	11.11	B
ATOM	3299	O	HIS B 226	77.548	24.512	39.631	1.00	13.59	B
ATOM	3300	N	TYR B 227	77.731	22.848	38.124	1.00	11.83	B
ATOM	3301	CA	TYR B 227	76.823	21.965	38.844	1.00	11.89	B
ATOM	3302	CB	TYR B 227	76.035	21.059	37.892	1.00	11.76	B
ATOM	3303	CG	TYR B 227	74.735	21.667	37.415	1.00	7.86	B
ATOM	3304	CD1	TYR B 227	74.689	22.487	36.289	1.00	11.31	B
ATOM	3305	CE1	TYR B 227	73.498	23.060	35.869	1.00	11.23	B
ATOM	3306	CD2	TYR B 227	73.552	21.439	38.106	1.00	7.51	B
ATOM	3307	CE2	TYR B 227	72.357	22.011	37.693	1.00	9.51	B
ATOM	3308	CZ	TYR B 227	72.339	22.821	36.572	1.00	9.15	B
ATOM	3309	OH	TYR B 227	71.151	23.395	36.154	1.00	11.04	B
ATOM	3310	C	TYR B 227	77.800	21.129	39.679	1.00	14.10	B
ATOM	3311	O	TYR B 227	78.899	20.827	39.220	1.00	16.43	B
ATOM	3312	N	HIS B 228	77.421	20.777	40.903	1.00	14.97	B
ATOM	3313	CA	HIS B 228	78.304	19.994	41.769	1.00	16.33	B
ATOM	3314	CB	HIS B 228	77.999	20.269	43.244	1.00	18.10	B
ATOM	3315	CG	HIS B 228	78.094	21.711	43.635	1.00	21.87	B
ATOM	3316	CD2	HIS B 228	78.179	22.837	42.889	1.00	23.53	B
ATOM	3317	ND1	HIS B 228	78.089	22.122	44.951	1.00	24.44	B
ATOM	3318	CE1	HIS B 228	78.169	23.439	44.999	1.00	24.66	B
ATOM	3319	NE2	HIS B 228	78.225	23.898	43.761	1.00	24.22	B
ATOM	3320	C	HIS B 228	78.131	18.503	41.513	1.00	15.58	B
ATOM	3321	O	HIS B 228	77.074	17.945	41.802	1.00	17.45	B
ATOM	3322	N	SER B 229	79.165	17.845	41.000	1.00	17.16	B
ATOM	3323	CA	SER B 229	79.055	16.421	40.713	1.00	18.30	B
ATOM	3324	CB	SER B 229	80.221	15.964	39.826	1.00	19.82	B
ATOM	3325	OG	SER B 229	81.474	16.185	40.448	1.00	23.03	B
ATOM	3326	C	SER B 229	78.983	15.565	41.978	1.00	19.26	B
ATOM	3327	O	SER B 229	78.559	14.412	41.928	1.00	22.10	B
ATOM	3328	N	ASP B 230	79.379	16.141	43.110	1.00	18.39	B
ATOM	3329	CA	ASP B 230	79.360	15.436	44.390	1.00	20.29	B
ATOM	3330	CB	ASP B 230	80.375	16.068	45.351	1.00	23.12	B
ATOM	3331	CG	ASP B 230	80.154	17.559	45.536	1.00	26.32	B
ATOM	3332	OD1	ASP B 230	80.282	18.307	44.545	1.00	29.20	B
ATOM	3333	OD2	ASP B 230	79.851	17.986	46.673	1.00	31.52	B
ATOM	3334	C	ASP B 230	77.973	15.432	45.032	1.00	19.11	B
ATOM	3335	O	ASP B 230	77.712	14.657	45.956	1.00	21.35	B
ATOM	3336	N	VAL B 231	77.086	16.303	44.552	1.00	16.59	B
ATOM	3337	CA	VAL B 231	75.723	16.367	45.075	1.00	15.74	B
ATOM	3338	CB	VAL B 231	75.062	17.715	44.713	1.00	16.21	B

10

20

30

40

【表 5 1】

ATOM	3339	CG1	VAL	B	231	73.601	17.717	45.111	1.00	16.50	B
ATOM	3340	CG2	VAL	B	231	75.793	18.846	45.432	1.00	16.71	B
ATOM	3341	C	VAL	B	231	74.981	15.198	44.424	1.00	15.11	B
ATOM	3342	O	VAL	B	231	75.015	15.037	43.212	1.00	16.08	B
ATOM	3343	N	ALA	B	232	74.316	14.383	45.237	1.00	14.78	B
ATOM	3344	CA	ALA	B	232	73.630	13.190	44.745	1.00	14.78	B
ATOM	3345	CB	ALA	B	232	73.053	12.410	45.925	1.00	17.07	B
ATOM	3346	C	ALA	B	232	72.551	13.349	43.673	1.00	12.72	B
ATOM	3347	O	ALA	B	232	72.533	12.598	42.694	1.00	14.91	B
ATOM	3348	N	TYR	B	233	71.653	14.308	43.852	1.00	13.10	B
ATOM	3349	CA	TYR	B	233	70.571	14.493	42.892	1.00	10.73	B
ATOM	3350	CB	TYR	B	233	69.228	14.513	43.632	1.00	12.23	B
ATOM	3351	CG	TYR	B	233	68.015	14.694	42.744	1.00	12.27	B
ATOM	3352	CD1	TYR	B	233	67.359	13.598	42.200	1.00	13.49	B
ATOM	3353	CE1	TYR	B	233	66.239	13.756	41.407	1.00	13.18	B
ATOM	3354	CD2	TYR	B	233	67.519	15.959	42.464	1.00	11.96	B
ATOM	3355	CE2	TYR	B	233	66.398	16.129	41.666	1.00	12.76	B
ATOM	3356	CZ	TYR	B	233	65.763	15.023	41.145	1.00	11.14	B
ATOM	3357	OH	TYR	B	233	64.639	15.179	40.371	1.00	12.48	B
ATOM	3358	C	TYR	B	233	70.698	15.752	42.038	1.00	10.96	B
ATOM	3359	O	TYR	B	233	70.626	15.681	40.813	1.00	12.54	B
ATOM	3360	N	HIS	B	234	70.885	16.895	42.687	1.00	11.58	B
ATOM	3361	CA	HIS	B	234	70.981	18.160	41.972	1.00	11.81	B
ATOM	3362	CB	HIS	B	234	70.614	19.311	42.909	1.00	12.44	B
ATOM	3363	CG	HIS	B	234	69.167	19.330	43.286	1.00	11.54	B
ATOM	3364	CD2	HIS	B	234	68.069	19.672	42.570	1.00	10.42	B
ATOM	3365	ND1	HIS	B	234	68.710	18.933	44.523	1.00	13.88	B
ATOM	3366	CE1	HIS	B	234	67.392	19.029	44.554	1.00	12.19	B
ATOM	3367	NE2	HIS	B	234	66.979	19.474	43.381	1.00	12.46	B
ATOM	3368	C	HIS	B	234	72.306	18.446	41.279	1.00	12.18	B
ATOM	3369	O	HIS	B	234	72.941	19.473	41.521	1.00	14.48	B
ATOM	3370	N	ASN	B	235	72.710	17.525	40.412	1.00	11.91	B
ATOM	3371	CA	ASN	B	235	73.933	17.665	39.634	1.00	11.80	B
ATOM	3372	CB	ASN	B	235	74.814	16.423	39.795	1.00	13.03	B
ATOM	3373	CG	ASN	B	235	74.045	15.137	39.605	1.00	15.08	B
ATOM	3374	OD1	ASN	B	235	73.464	14.910	38.550	1.00	16.15	B
ATOM	3375	ND2	ASN	B	235	74.033	14.288	40.632	1.00	14.23	B
ATOM	3376	C	ASN	B	235	73.499	17.859	38.179	1.00	11.93	B
ATOM	3377	O	ASN	B	235	72.302	17.952	37.907	1.00	12.50	B
ATOM	3378	N	SER	B	236	74.447	17.914	37.247	1.00	11.66	B
ATOM	3379	CA	SER	B	236	74.076	18.159	35.851	1.00	10.65	B
ATOM	3380	CB	SER	B	236	75.323	18.424	35.000	1.00	11.10	B
ATOM	3381	OG	SER	B	236	76.040	17.240	34.710	1.00	15.22	B
ATOM	3382	C	SER	B	236	73.197	17.101	35.177	1.00	10.03	B
ATOM	3383	O	SER	B	236	72.570	17.390	34.155	1.00	11.40	B
ATOM	3384	N	LEU	B	237	73.136	15.892	35.731	1.00	10.91	B
ATOM	3385	CA	LEU	B	237	72.288	14.860	35.136	1.00	12.41	B
ATOM	3386	CB	LEU	B	237	72.541	13.491	35.783	1.00	16.51	B
ATOM	3387	CG	LEU	B	237	71.830	12.326	35.078	1.00	19.49	B
ATOM	3388	CD1	LEU	B	237	72.397	12.165	33.674	1.00	20.59	B
ATOM	3389	CD2	LEU	B	237	72.012	11.035	35.868	1.00	23.14	B
ATOM	3390	C	LEU	B	237	70.823	15.260	35.313	1.00	11.44	B
ATOM	3391	O	LEU	B	237	69.999	15.046	34.418	1.00	13.26	B
ATOM	3392	N	HIS	B	238	70.490	15.834	36.468	1.00	11.16	B
ATOM	3393	CA	HIS	B	238	69.119	16.278	36.716	1.00	11.09	B
ATOM	3394	CB	HIS	B	238	68.958	16.735	38.173	1.00	10.62	B
ATOM	3395	CG	HIS	B	238	67.696	17.500	38.436	1.00	10.96	B
ATOM	3396	CD2	HIS	B	238	67.503	18.777	38.840	1.00	12.08	B
ATOM	3397	ND1	HIS	B	238	66.438	16.958	38.270	1.00	9.61	B
ATOM	3398	CE1	HIS	B	238	65.527	17.869	38.558	1.00	11.19	B
ATOM	3399	NE2	HIS	B	238	66.147	18.982	38.905	1.00	11.36	B
ATOM	3400	C	HIS	B	238	68.770	17.417	35.759	1.00	9.75	B
ATOM	3401	O	HIS	B	238	67.681	17.447	35.188	1.00	12.78	B
ATOM	3402	N	ALA	B	239	69.698	18.353	35.580	1.00	9.80	B
ATOM	3403	CA	ALA	B	239	69.462	19.473	34.670	1.00	8.47	B
ATOM	3404	CB	ALA	B	239	70.647	20.453	34.713	1.00	9.70	B
ATOM	3405	C	ALA	B	239	69.253	18.958	33.241	1.00	8.87	B

10

20

30

40

【表 5 2】

ATOM	3406	O	ALA B 239	68.380	19.441	32.526	1.00	10.68	B
ATOM	3407	N	ALA B 240	70.062	17.988	32.831	1.00	7.68	B
ATOM	3408	CA	ALA B 240	69.939	17.416	31.487	1.00	8.79	B
ATOM	3409	CB	ALA B 240	71.031	16.393	31.262	1.00	9.79	B
ATOM	3410	C	ALA B 240	68.570	16.762	31.336	1.00	9.08	B
ATOM	3411	O	ALA B 240	67.928	16.861	30.288	1.00	10.69	B
ATOM	3412	N	ASP B 241	68.128	16.096	32.397	1.00	9.20	B
ATOM	3413	CA	ASP B 241	66.837	15.428	32.402	1.00	10.07	B
ATOM	3414	CB	ASP B 241	66.688	14.630	33.696	1.00	11.27	B
ATOM	3415	CG	ASP B 241	65.346	13.950	33.807	1.00	14.16	B
ATOM	3416	OD1	ASP B 241	64.935	13.286	32.829	1.00	15.44	B
ATOM	3417	OD2	ASP B 241	64.710	14.077	34.872	1.00	16.88	B
ATOM	3418	C	ASP B 241	65.693	16.432	32.259	1.00	9.75	B
ATOM	3419	O	ASP B 241	64.779	16.235	31.451	1.00	12.81	B
ATOM	3420	N	VAL B 242	65.741	17.509	33.035	1.00	10.84	B
ATOM	3421	CA	VAL B 242	64.698	18.526	32.969	1.00	9.51	B
ATOM	3422	CB	VAL B 242	64.868	19.557	34.114	1.00	10.60	B
ATOM	3423	CG1	VAL B 242	63.853	20.689	33.979	1.00	11.72	B
ATOM	3424	CG2	VAL B 242	64.683	18.852	35.454	1.00	12.98	B
ATOM	3425	C	VAL B 242	64.689	19.210	31.594	1.00	9.02	B
ATOM	3426	O	VAL B 242	63.619	19.481	31.037	1.00	12.09	B
ATOM	3427	N	ALA B 243	65.869	19.479	31.043	1.00	8.32	B
ATOM	3428	CA	ALA B 243	65.959	20.101	29.723	1.00	8.47	B
ATOM	3429	CB	ALA B 243	67.405	20.430	29.388	1.00	11.98	B
ATOM	3430	C	ALA B 243	65.368	19.203	28.638	1.00	10.40	B
ATOM	3431	O	ALA B 243	64.612	19.671	27.786	1.00	11.59	B
ATOM	3432	N	GLN B 244	65.714	17.917	28.665	1.00	11.84	B
ATOM	3433	CA	GLN B 244	65.205	16.981	27.665	1.00	11.95	B
ATOM	3434	CB	GLN B 244	65.939	15.641	27.794	1.00	13.74	B
ATOM	3435	CG	GLN B 244	65.692	14.656	26.655	1.00	14.26	B
ATOM	3436	CD	GLN B 244	64.497	13.765	26.899	1.00	14.50	B
ATOM	3437	OE1	GLN B 244	64.195	13.415	28.038	1.00	15.47	B
ATOM	3438	NE2	GLN B 244	63.822	13.367	25.823	1.00	14.81	B
ATOM	3439	C	GLN B 244	63.692	16.790	27.812	1.00	10.88	B
ATOM	3440	O	GLN B 244	62.971	16.686	26.816	1.00	13.33	B
ATOM	3441	N	SER B 245	63.212	16.768	29.052	1.00	11.10	B
ATOM	3442	CA	SER B 245	61.787	16.605	29.314	1.00	10.90	B
ATOM	3443	CB	SER B 245	61.532	16.407	30.809	1.00	11.12	B
ATOM	3444	OG	SER B 245	62.145	15.218	31.271	1.00	13.86	B
ATOM	3445	C	SER B 245	61.027	17.828	28.830	1.00	11.68	B
ATOM	3446	O	SER B 245	59.923	17.715	28.297	1.00	13.98	B
ATOM	3447	N	THR B 246	61.619	19.001	29.031	1.00	12.22	B
ATOM	3448	CA	THR B 246	61.006	20.245	28.593	1.00	12.39	B
ATOM	3449	CB	THR B 246	61.841	21.454	29.065	1.00	12.58	B
ATOM	3450	OG1	THR B 246	61.779	21.536	30.493	1.00	13.59	B
ATOM	3451	CG2	THR B 246	61.307	22.744	28.471	1.00	14.72	B
ATOM	3452	C	THR B 246	60.923	20.223	27.066	1.00	12.97	B
ATOM	3453	O	THR B 246	59.929	20.654	26.478	1.00	14.54	B
ATOM	3454	N	HIS B 247	61.971	19.703	26.437	1.00	11.92	B
ATOM	3455	CA	HIS B 247	62.027	19.593	24.984	1.00	12.49	B
ATOM	3456	CB	HIS B 247	63.370	18.977	24.576	1.00	13.03	B
ATOM	3457	CG	HIS B 247	63.425	18.521	23.153	1.00	13.55	B
ATOM	3458	CD2	HIS B 247	63.563	17.283	22.624	1.00	13.60	B
ATOM	3459	ND1	HIS B 247	63.324	19.386	22.085	1.00	14.08	B
ATOM	3460	CE1	HIS B 247	63.398	18.700	20.958	1.00	14.38	B
ATOM	3461	NE2	HIS B 247	63.541	17.421	21.257	1.00	15.75	B
ATOM	3462	C	HIS B 247	60.862	18.741	24.479	1.00	13.03	B
ATOM	3463	O	HIS B 247	60.205	19.087	23.497	1.00	13.30	B
ATOM	3464	N	VAL B 248	60.592	17.633	25.159	1.00	12.52	B
ATOM	3465	CA	VAL B 248	59.490	16.771	24.748	1.00	12.82	B
ATOM	3466	CB	VAL B 248	59.519	15.432	25.512	1.00	14.39	B
ATOM	3467	CG1	VAL B 248	58.285	14.613	25.174	1.00	17.07	B
ATOM	3468	CG2	VAL B 248	60.774	14.658	25.139	1.00	14.54	B
ATOM	3469	C	VAL B 248	58.139	17.455	24.974	1.00	12.57	B
ATOM	3470	O	VAL B 248	57.266	17.429	24.105	1.00	14.95	B
ATOM	3471	N	LEU B 249	57.963	18.074	26.136	1.00	14.53	B
ATOM	3472	CA	LEU B 249	56.703	18.752	26.437	1.00	15.02	B

10

20

30

40

【表 5 3】

ATOM	3473	CB	LEU B 249	56.728	19.314	27.861	1.00	17.50	B
ATOM	3474	CG	LEU B 249	56.742	18.255	28.969	1.00	16.08	B
ATOM	3475	CD1	LEU B 249	56.855	18.931	30.321	1.00	17.15	B
ATOM	3476	CD2	LEU B 249	55.480	17.410	28.900	1.00	19.85	B
ATOM	3477	C	LEU B 249	56.387	19.867	25.439	1.00	15.17	B
ATOM	3478	O	LEU B 249	55.228	20.085	25.090	1.00	17.12	B
ATOM	3479	N	LEU B 250	57.416	20.571	24.980	1.00	16.33	B
ATOM	3480	CA	LEU B 250	57.218	21.649	24.017	1.00	16.67	B
ATOM	3481	CB	LEU B 250	58.530	22.400	23.780	1.00	17.65	B
ATOM	3482	CG	LEU B 250	58.951	23.425	24.832	1.00	18.41	B
ATOM	3483	CD1	LEU B 250	60.403	23.821	24.611	1.00	19.35	B
ATOM	3484	CD2	LEU B 250	58.040	24.644	24.750	1.00	18.88	B
ATOM	3485	C	LEU B 250	56.696	21.126	22.681	1.00	17.21	B
ATOM	3486	O	LEU B 250	56.080	21.873	21.920	1.00	19.20	B
ATOM	3487	N	SER B 251	56.932	19.847	22.403	1.00	18.15	B
ATOM	3488	CA	SER B 251	56.499	19.253	21.142	1.00	19.87	B
ATOM	3489	CB	SER B 251	57.522	18.215	20.669	1.00	21.48	B
ATOM	3490	OG	SER B 251	58.756	18.826	20.328	1.00	27.10	B
ATOM	3491	C	SER B 251	55.112	18.618	21.162	1.00	20.31	B
ATOM	3492	O	SER B 251	54.655	18.117	20.135	1.00	20.88	B
ATOM	3493	N	THR B 252	54.445	18.639	22.312	1.00	19.49	B
ATOM	3494	CA	THR B 252	53.108	18.058	22.421	1.00	20.53	B
ATOM	3495	CB	THR B 252	52.479	18.349	23.797	1.00	21.36	B
ATOM	3496	OG1	THR B 252	52.292	19.760	23.949	1.00	26.25	B
ATOM	3497	CG2	THR B 252	53.382	17.846	24.907	1.00	22.53	B
ATOM	3498	C	THR B 252	52.217	18.659	21.336	1.00	20.15	B
ATOM	3499	O	THR B 252	52.245	19.864	21.099	1.00	20.80	B
ATOM	3500	N	PRO B 253	51.418	17.823	20.658	1.00	21.10	B
ATOM	3501	CD	PRO B 253	51.260	16.373	20.863	1.00	21.07	B
ATOM	3502	CA	PRO B 253	50.526	18.295	19.593	1.00	20.74	B
ATOM	3503	CB	PRO B 253	49.643	17.079	19.329	1.00	21.86	B
ATOM	3504	CG	PRO B 253	50.575	15.945	19.581	1.00	21.58	B
ATOM	3505	C	PRO B 253	49.712	19.535	19.957	1.00	21.53	B
ATOM	3506	O	PRO B 253	49.552	20.443	19.142	1.00	22.03	B
ATOM	3507	N	ALA B 254	49.210	19.573	21.185	1.00	20.69	B
ATOM	3508	CA	ALA B 254	48.402	20.693	21.650	1.00	21.13	B
ATOM	3509	CB	ALA B 254	47.831	20.379	23.030	1.00	21.75	B
ATOM	3510	C	ALA B 254	49.152	22.024	21.688	1.00	21.24	B
ATOM	3511	O	ALA B 254	48.536	23.087	21.714	1.00	22.02	B
ATOM	3512	N	LEU B 255	50.479	21.972	21.694	1.00	21.50	B
ATOM	3513	CA	LEU B 255	51.264	23.200	21.736	1.00	20.88	B
ATOM	3514	CB	LEU B 255	52.281	23.125	22.874	1.00	19.80	B
ATOM	3515	CG	LEU B 255	51.654	22.886	24.248	1.00	19.98	B
ATOM	3516	CD1	LEU B 255	52.740	22.640	25.277	1.00	22.12	B
ATOM	3517	CD2	LEU B 255	50.806	24.091	24.633	1.00	17.78	B
ATOM	3518	C	LEU B 255	51.981	23.449	20.417	1.00	22.61	B
ATOM	3519	O	LEU B 255	52.959	24.195	20.362	1.00	23.66	B
ATOM	3520	N	ASP B 256	51.476	22.828	19.357	1.00	23.28	B
ATOM	3521	CA	ASP B 256	52.057	22.956	18.025	1.00	24.28	B
ATOM	3522	CB	ASP B 256	51.319	22.022	17.059	1.00	25.93	B
ATOM	3523	CG	ASP B 256	51.996	21.918	15.710	1.00	27.96	B
ATOM	3524	OD1	ASP B 256	53.190	21.546	15.668	1.00	31.17	B
ATOM	3525	OD2	ASP B 256	51.333	22.201	14.689	1.00	31.35	B
ATOM	3526	C	ASP B 256	51.991	24.397	17.520	1.00	24.79	B
ATOM	3527	O	ASP B 256	50.913	24.985	17.426	1.00	24.58	B
ATOM	3528	N	ALA B 257	53.155	24.958	17.205	1.00	24.40	B
ATOM	3529	CA	ALA B 257	53.261	26.325	16.699	1.00	25.31	B
ATOM	3530	CB	ALA B 257	52.530	26.442	15.356	1.00	25.56	B
ATOM	3531	C	ALA B 257	52.737	27.380	17.670	1.00	25.05	B
ATOM	3532	O	ALA B 257	52.572	28.543	17.297	1.00	27.16	B
ATOM	3533	N	VAL B 258	52.488	26.981	18.914	1.00	23.37	B
ATOM	3534	CA	VAL B 258	51.980	27.904	19.924	1.00	21.82	B
ATOM	3535	CB	VAL B 258	51.441	27.148	21.156	1.00	22.18	B
ATOM	3536	CG1	VAL B 258	51.170	28.127	22.288	1.00	22.06	B
ATOM	3537	CG2	VAL B 258	50.172	26.394	20.791	1.00	21.84	B
ATOM	3538	C	VAL B 258	53.032	28.891	20.415	1.00	20.88	B
ATOM	3539	O	VAL B 258	52.732	30.056	20.656	1.00	22.53	B

10

20

30

40

【表 5 4】

ATOM	3540	N	PHE	B	259	54.265	28.421	20.570	1.00	19.20	B
ATOM	3541	CA	PHE	B	259	55.337	29.278	21.060	1.00	18.21	B
ATOM	3542	CB	PHE	B	259	56.087	28.561	22.184	1.00	18.51	B
ATOM	3543	CG	PHE	B	259	55.224	28.221	23.361	1.00	16.16	B
ATOM	3544	CD1	PHE	B	259	54.723	29.220	24.179	1.00	17.57	B
ATOM	3545	CD2	PHE	B	259	54.893	26.905	23.639	1.00	16.17	B
ATOM	3546	CE1	PHE	B	259	53.906	28.913	25.252	1.00	18.74	B
ATOM	3547	CE2	PHE	B	259	54.077	26.592	24.710	1.00	16.38	B
ATOM	3548	CZ	PHE	B	259	53.583	27.595	25.517	1.00	20.21	B
ATOM	3549	C	PHE	B	259	56.325	29.704	19.983	1.00	17.88	B
ATOM	3550	O	PHE	B	259	56.598	28.961	19.049	1.00	19.56	B
ATOM	3551	N	THR	B	260	56.858	30.912	20.128	1.00	17.99	B
ATOM	3552	CA	THR	B	260	57.837	31.442	19.185	1.00	16.82	B
ATOM	3553	CB	THR	B	260	58.041	32.949	19.376	1.00	16.92	B
ATOM	3554	OG1	THR	B	260	58.521	33.188	20.703	1.00	18.74	B
ATOM	3555	CG2	THR	B	260	56.739	33.705	19.160	1.00	19.40	B
ATOM	3556	C	THR	B	260	59.184	30.771	19.440	1.00	15.28	B
ATOM	3557	O	THR	B	260	59.373	30.124	20.467	1.00	15.52	B
ATOM	3558	N	ASP	B	261	60.123	30.936	18.515	1.00	15.66	B
ATOM	3559	CA	ASP	B	261	61.444	30.341	18.693	1.00	14.73	B
ATOM	3560	CB	ASP	B	261	62.339	30.607	17.477	1.00	18.37	B
ATOM	3561	CG	ASP	B	261	61.789	30.000	16.203	1.00	23.43	B
ATOM	3562	OD1	ASP	B	261	61.251	28.874	16.267	1.00	24.71	B
ATOM	3563	OD2	ASP	B	261	61.908	30.643	15.136	1.00	24.78	B
ATOM	3564	C	ASP	B	261	62.114	30.912	19.939	1.00	13.61	B
ATOM	3565	O	ASP	B	261	62.843	30.209	20.635	1.00	15.14	B
ATOM	3566	N	LEU	B	262	61.864	32.187	20.218	1.00	13.37	B
ATOM	3567	CA	LEU	B	262	62.458	32.839	21.381	1.00	13.88	B
ATOM	3568	CB	LEU	B	262	62.159	34.340	21.363	1.00	13.41	B
ATOM	3569	CG	LEU	B	262	62.871	35.171	22.439	1.00	17.34	B
ATOM	3570	CD1	LEU	B	262	64.375	35.104	22.217	1.00	17.39	B
ATOM	3571	CD2	LEU	B	262	62.389	36.613	22.388	1.00	19.73	B
ATOM	3572	C	LEU	B	262	61.935	32.232	22.677	1.00	12.72	B
ATOM	3573	O	LEU	B	262	62.694	32.045	23.630	1.00	14.39	B
ATOM	3574	N	GLU	B	263	60.640	31.930	22.716	1.00	13.10	B
ATOM	3575	CA	GLU	B	263	60.032	31.345	23.902	1.00	13.47	B
ATOM	3576	CB	GLU	B	263	58.502	31.374	23.772	1.00	15.74	B
ATOM	3577	CG	GLU	B	263	57.949	32.802	23.714	1.00	16.99	B
ATOM	3578	CD	GLU	B	263	56.461	32.869	23.413	1.00	20.70	B
ATOM	3579	OE1	GLU	B	263	55.999	32.134	22.516	1.00	22.06	B
ATOM	3580	OE2	GLU	B	263	55.754	33.670	24.063	1.00	22.68	B
ATOM	3581	C	GLU	B	263	60.548	29.919	24.101	1.00	12.75	B
ATOM	3582	O	GLU	B	263	60.744	29.471	25.235	1.00	13.64	B
ATOM	3583	N	ILE	B	264	60.773	29.209	22.997	1.00	12.68	B
ATOM	3584	CA	ILE	B	264	61.295	27.850	23.063	1.00	12.55	B
ATOM	3585	CB	ILE	B	264	61.262	27.177	21.671	1.00	14.12	B
ATOM	3586	CG2	ILE	B	264	62.131	25.935	21.659	1.00	14.08	B
ATOM	3587	CG1	ILE	B	264	59.817	26.817	21.313	1.00	15.80	B
ATOM	3588	CD1	ILE	B	264	59.634	26.352	19.881	1.00	20.14	B
ATOM	3589	C	ILE	B	264	62.730	27.921	23.582	1.00	12.33	B
ATOM	3590	O	ILE	B	264	63.122	27.138	24.451	1.00	12.84	B
ATOM	3591	N	LEU	B	265	63.500	28.872	23.055	1.00	11.54	B
ATOM	3592	CA	LEU	B	265	64.887	29.073	23.477	1.00	12.06	B
ATOM	3593	CB	LEU	B	265	65.497	30.265	22.733	1.00	13.23	B
ATOM	3594	CG	LEU	B	265	66.881	30.718	23.203	1.00	13.80	B
ATOM	3595	CD1	LEU	B	265	67.883	29.587	23.020	1.00	15.33	B
ATOM	3596	CD2	LEU	B	265	67.312	31.950	22.431	1.00	13.99	B
ATOM	3597	C	LEU	B	265	64.933	29.342	24.981	1.00	12.16	B
ATOM	3598	O	LEU	B	265	65.746	28.768	25.698	1.00	11.75	B
ATOM	3599	N	ALA	B	266	64.047	30.217	25.447	1.00	12.67	B
ATOM	3600	CA	ALA	B	266	63.984	30.573	26.858	1.00	11.14	B
ATOM	3601	CB	ALA	B	266	62.955	31.686	27.066	1.00	11.89	B
ATOM	3602	C	ALA	B	266	63.645	29.391	27.757	1.00	10.09	B
ATOM	3603	O	ALA	B	266	64.267	29.205	28.802	1.00	11.77	B
ATOM	3604	N	ALA	B	267	62.653	28.599	27.357	1.00	10.44	B
ATOM	3605	CA	ALA	B	267	62.225	27.456	28.156	1.00	10.99	B
ATOM	3606	CB	ALA	B	267	60.982	26.817	27.533	1.00	12.27	B

10

20

30

40

【表 5 5】

ATOM	3607	C	ALA	B	267	63.320	26.410	28.313	1.00	11.14	B
ATOM	3608	O	ALA	B	267	63.574	25.916	29.414	1.00	12.10	B
ATOM	3609	N	ILE	B	268	63.973	26.067	27.211	1.00	11.40	B
ATOM	3610	CA	ILE	B	268	65.028	25.067	27.269	1.00	12.32	B
ATOM	3611	CB	ILE	B	268	65.433	24.617	25.852	1.00	14.56	B
ATOM	3612	CG2	ILE	B	268	66.489	23.528	25.931	1.00	16.64	B
ATOM	3613	CG1	ILE	B	268	64.203	24.054	25.129	1.00	16.27	B
ATOM	3614	CD1	ILE	B	268	64.454	23.659	23.680	1.00	19.23	B
ATOM	3615	C	ILE	B	268	66.234	25.596	28.044	1.00	11.25	B
ATOM	3616	O	ILE	B	268	66.850	24.850	28.809	1.00	12.03	B
ATOM	3617	N	PHE	B	269	66.553	26.878	27.867	1.00	11.57	B
ATOM	3618	CA	PHE	B	269	67.672	27.492	28.587	1.00	10.70	B
ATOM	3619	CB	PHE	B	269	67.906	28.925	28.093	1.00	11.45	B
ATOM	3620	CG	PHE	B	269	68.996	29.658	28.835	1.00	12.99	B
ATOM	3621	CD1	PHE	B	269	70.333	29.354	28.624	1.00	14.49	B
ATOM	3622	CD2	PHE	B	269	68.677	30.653	29.744	1.00	13.23	B
ATOM	3623	CE1	PHE	B	269	71.333	30.038	29.311	1.00	14.66	B
ATOM	3624	CE2	PHE	B	269	69.666	31.337	30.434	1.00	13.64	B
ATOM	3625	CZ	PHE	B	269	70.995	31.029	30.215	1.00	13.99	B
ATOM	3626	C	PHE	B	269	67.345	27.512	30.080	1.00	10.43	B
ATOM	3627	O	PHE	B	269	68.188	27.185	30.922	1.00	9.52	B
ATOM	3628	N	ALA	B	270	66.116	27.896	30.408	1.00	10.31	B
ATOM	3629	CA	ALA	B	270	65.703	27.934	31.804	1.00	9.54	B
ATOM	3630	CB	ALA	B	270	64.247	28.397	31.915	1.00	10.92	B
ATOM	3631	C	ALA	B	270	65.879	26.552	32.427	1.00	9.80	B
ATOM	3632	O	ALA	B	270	66.402	26.425	33.530	1.00	11.73	B
ATOM	3633	N	ALA	B	271	65.446	25.509	31.721	1.00	10.57	B
ATOM	3634	CA	ALA	B	271	65.596	24.154	32.242	1.00	10.67	B
ATOM	3635	CB	ALA	B	271	64.967	23.149	31.268	1.00	13.41	B
ATOM	3636	C	ALA	B	271	67.072	23.805	32.482	1.00	9.22	B
ATOM	3637	O	ALA	B	271	67.422	23.216	33.502	1.00	11.13	B
ATOM	3638	N	ALA	B	272	67.946	24.173	31.550	1.00	8.45	B
ATOM	3639	CA	ALA	B	272	69.368	23.865	31.694	1.00	8.29	B
ATOM	3640	CB	ALA	B	272	70.115	24.252	30.414	1.00	9.71	B
ATOM	3641	C	ALA	B	272	70.048	24.518	32.902	1.00	9.17	B
ATOM	3642	O	ALA	B	272	70.889	23.904	33.544	1.00	11.32	B
ATOM	3643	N	ILE	B	273	69.676	25.755	33.214	1.00	9.92	B
ATOM	3644	CA	ILE	B	273	70.299	26.470	34.330	1.00	10.55	B
ATOM	3645	CB	ILE	B	273	70.510	27.967	34.007	1.00	11.17	B
ATOM	3646	CG2	ILE	B	273	71.200	28.134	32.660	1.00	12.80	B
ATOM	3647	CG1	ILE	B	273	69.160	28.688	34.000	1.00	10.79	B
ATOM	3648	CD1	ILE	B	273	69.282	30.209	34.026	1.00	10.44	B
ATOM	3649	C	ILE	B	273	69.497	26.471	35.617	1.00	9.63	B
ATOM	3650	O	ILE	B	273	69.980	26.958	36.636	1.00	11.91	B
ATOM	3651	N	HIS	B	274	68.292	25.917	35.591	1.00	10.09	B
ATOM	3652	CA	HIS	B	274	67.421	25.998	36.758	1.00	8.74	B
ATOM	3653	CB	HIS	B	274	66.060	25.356	36.447	1.00	9.43	B
ATOM	3654	CG	HIS	B	274	65.952	23.925	36.864	1.00	10.96	B
ATOM	3655	CD2	HIS	B	274	65.392	23.360	37.960	1.00	8.81	B
ATOM	3656	ND1	HIS	B	274	66.509	22.891	36.141	1.00	10.16	B
ATOM	3657	CE1	HIS	B	274	66.300	21.752	36.777	1.00	10.39	B
ATOM	3658	NE2	HIS	B	274	65.625	22.010	37.884	1.00	7.84	B
ATOM	3659	C	HIS	B	274	67.915	25.539	38.131	1.00	8.71	B
ATOM	3660	O	HIS	B	274	67.319	25.929	39.147	1.00	9.75	B
ATOM	3661	N	ASP	B	275	68.972	24.725	38.182	1.00	8.42	B
ATOM	3662	CA	ASP	B	275	69.531	24.258	39.466	1.00	8.17	B
ATOM	3663	CB	ASP	B	275	69.221	22.769	39.711	1.00	8.97	B
ATOM	3664	CG	ASP	B	275	67.884	22.541	40.381	1.00	10.33	B
ATOM	3665	OD1	ASP	B	275	67.447	23.412	41.148	1.00	10.14	B
ATOM	3666	OD2	ASP	B	275	67.274	21.475	40.161	1.00	9.86	B
ATOM	3667	C	ASP	B	275	71.055	24.433	39.548	1.00	8.46	B
ATOM	3668	O	ASP	B	275	71.708	23.825	40.404	1.00	9.88	B
ATOM	3669	N	VAL	B	276	71.630	25.255	38.675	1.00	9.20	B
ATOM	3670	CA	VAL	B	276	73.083	25.425	38.680	1.00	8.98	B
ATOM	3671	CB	VAL	B	276	73.541	26.351	37.523	1.00	10.25	B
ATOM	3672	CG1	VAL	B	276	73.086	27.779	37.756	1.00	11.35	B
ATOM	3673	CG2	VAL	B	276	75.045	26.265	37.367	1.00	11.42	B

10

20

30

40

【表 5 6】

ATOM	3674	C	VAL	B	276	73.672	25.907	40.011	1.00	8.42	B
ATOM	3675	O	VAL	B	276	73.123	26.778	40.680	1.00	8.82	B
ATOM	3676	N	ASP	B	277	74.794	25.305	40.391	1.00	9.58	B
ATOM	3677	CA	ASP	B	277	75.500	25.624	41.634	1.00	10.27	B
ATOM	3678	CB	ASP	B	277	75.943	27.096	41.638	1.00	13.36	B
ATOM	3679	CG	ASP	B	277	77.058	27.368	42.637	1.00	16.91	B
ATOM	3680	OD1	ASP	B	277	77.885	26.458	42.865	1.00	17.94	B
ATOM	3681	OD2	ASP	B	277	77.123	28.494	43.181	1.00	17.97	B
ATOM	3682	C	ASP	B	277	74.672	25.298	42.884	1.00	10.70	B
ATOM	3683	O	ASP	B	277	74.793	25.956	43.915	1.00	13.58	B
ATOM	3684	N	HIS	B	278	73.841	24.266	42.779	1.00	10.79	B
ATOM	3685	CA	HIS	B	278	73.005	23.806	43.887	1.00	10.24	B
ATOM	3686	CB	HIS	B	278	71.975	22.790	43.378	1.00	9.80	B
ATOM	3687	CG	HIS	B	278	70.826	22.562	44.313	1.00	10.59	B
ATOM	3688	CD2	HIS	B	278	69.500	22.783	44.158	1.00	12.43	B
ATOM	3689	ND1	HIS	B	278	70.981	22.031	45.577	1.00	13.40	B
ATOM	3690	CE1	HIS	B	278	69.798	21.935	46.159	1.00	11.93	B
ATOM	3691	NE2	HIS	B	278	68.882	22.384	45.319	1.00	12.85	B
ATOM	3692	C	HIS	B	278	73.946	23.133	44.880	1.00	9.88	B
ATOM	3693	O	HIS	B	278	74.720	22.247	44.510	1.00	12.94	B
ATOM	3694	N	PRO	B	279	73.900	23.552	46.151	1.00	11.89	B
ATOM	3695	CD	PRO	B	279	73.131	24.699	46.664	1.00	12.25	B
ATOM	3696	CA	PRO	B	279	74.760	22.985	47.192	1.00	12.36	B
ATOM	3697	CB	PRO	B	279	74.794	24.094	48.239	1.00	13.43	B
ATOM	3698	CG	PRO	B	279	73.418	24.651	48.151	1.00	13.68	B
ATOM	3699	C	PRO	B	279	74.307	21.648	47.774	1.00	12.90	B
ATOM	3700	O	PRO	B	279	75.002	21.076	48.612	1.00	14.71	B
ATOM	3701	N	GLY	B	280	73.155	21.151	47.333	1.00	12.90	B
ATOM	3702	CA	GLY	B	280	72.670	19.876	47.837	1.00	13.10	B
ATOM	3703	C	GLY	B	280	71.915	19.957	49.150	1.00	13.99	B
ATOM	3704	O	GLY	B	280	71.732	18.942	49.824	1.00	14.55	B
ATOM	3705	N	VAL	B	281	71.500	21.164	49.523	1.00	14.58	B
ATOM	3706	CA	VAL	B	281	70.721	21.380	50.741	1.00	14.37	B
ATOM	3707	CB	VAL	B	281	71.567	22.041	51.861	1.00	15.47	B
ATOM	3708	CG1	VAL	B	281	72.657	21.084	52.319	1.00	16.54	B
ATOM	3709	CG2	VAL	B	281	72.182	23.336	51.363	1.00	17.92	B
ATOM	3710	C	VAL	B	281	69.533	22.277	50.392	1.00	14.06	B
ATOM	3711	O	VAL	B	281	69.571	23.022	49.409	1.00	15.98	B
ATOM	3712	N	SER	B	282	68.480	22.204	51.199	1.00	12.90	B
ATOM	3713	CA	SER	B	282	67.261	22.979	50.972	1.00	12.27	B
ATOM	3714	CB	SER	B	282	66.129	22.405	51.818	1.00	15.81	B
ATOM	3715	OG	SER	B	282	66.389	22.624	53.197	1.00	16.87	B
ATOM	3716	C	SER	B	282	67.393	24.463	51.296	1.00	11.54	B
ATOM	3717	O	SER	B	282	68.340	24.886	51.958	1.00	13.10	B
ATOM	3718	N	ASN	B	283	66.427	25.252	50.832	1.00	12.56	B
ATOM	3719	CA	ASN	B	283	66.432	26.681	51.111	1.00	10.95	B
ATOM	3720	CB	ASN	B	283	65.208	27.381	50.504	1.00	12.93	B
ATOM	3721	CG	ASN	B	283	65.400	27.741	49.044	1.00	13.52	B
ATOM	3722	OD1	ASN	B	283	66.492	28.116	48.626	1.00	17.03	B
ATOM	3723	ND2	ASN	B	283	64.327	27.655	48.267	1.00	14.50	B
ATOM	3724	C	ASN	B	283	66.391	26.863	52.623	1.00	11.55	B
ATOM	3725	O	ASN	B	283	67.085	27.709	53.174	1.00	12.29	B
ATOM	3726	N	GLN	B	284	65.577	26.054	53.292	1.00	12.65	B
ATOM	3727	CA	GLN	B	284	65.453	26.178	54.740	1.00	13.65	B
ATOM	3728	CB	GLN	B	284	64.423	25.188	55.284	1.00	16.47	B
ATOM	3729	CG	GLN	B	284	63.922	25.560	56.675	1.00	22.61	B
ATOM	3730	CD	GLN	B	284	63.376	26.980	56.733	1.00	23.14	B
ATOM	3731	OE1	GLN	B	284	62.491	27.351	55.961	1.00	25.00	B
ATOM	3732	NE2	GLN	B	284	63.905	27.780	57.649	1.00	23.80	B
ATOM	3733	C	GLN	B	284	66.794	25.972	55.439	1.00	12.32	B
ATOM	3734	O	GLN	B	284	67.103	26.654	56.409	1.00	13.35	B
ATOM	3735	N	PHE	B	285	67.588	25.030	54.945	1.00	12.52	B
ATOM	3736	CA	PHE	B	285	68.902	24.781	55.537	1.00	11.32	B
ATOM	3737	CB	PHE	B	285	69.572	23.593	54.829	1.00	11.69	B
ATOM	3738	CG	PHE	B	285	70.931	23.237	55.371	1.00	12.84	B
ATOM	3739	CD1	PHE	B	285	72.053	23.978	55.026	1.00	15.56	B
ATOM	3740	CD2	PHE	B	285	71.094	22.134	56.195	1.00	14.79	B

10

20

30

40

【表 5 7】

ATOM	3741	CE1	PHE	B	285	73.310	23.623	55.487	1.00	14.41	B
ATOM	3742	CE2	PHE	B	285	72.352	21.776	56.660	1.00	12.95	B
ATOM	3743	CZ	PHE	B	285	73.456	22.519	56.304	1.00	14.80	B
ATOM	3744	C	PHE	B	285	69.765	26.041	55.407	1.00	11.25	B
ATOM	3745	O	PHE	B	285	70.441	26.443	56.351	1.00	12.39	B
ATOM	3746	N	LEU	B	286	69.745	26.659	54.230	1.00	11.60	B
ATOM	3747	CA	LEU	B	286	70.527	27.868	53.995	1.00	11.39	B
ATOM	3748	CB	LEU	B	286	70.412	28.289	52.531	1.00	13.01	B
ATOM	3749	CG	LEU	B	286	71.005	27.298	51.530	1.00	15.88	B
ATOM	3750	CD1	LEU	B	286	70.748	27.802	50.118	1.00	16.02	B
ATOM	3751	CD2	LEU	B	286	72.495	27.136	51.775	1.00	16.17	B
ATOM	3752	C	LEU	B	286	70.056	28.999	54.903	1.00	11.62	B
ATOM	3753	O	LEU	B	286	70.861	29.754	55.450	1.00	13.36	B
ATOM	3754	N	ILE	B	287	68.746	29.114	55.067	1.00	12.47	B
ATOM	3755	CA	ILE	B	287	68.195	30.156	55.919	1.00	13.31	B
ATOM	3756	CB	ILE	B	287	66.659	30.190	55.819	1.00	14.28	B
ATOM	3757	CG2	ILE	B	287	66.090	31.169	56.843	1.00	13.43	B
ATOM	3758	CG1	ILE	B	287	66.242	30.594	54.405	1.00	15.88	B
ATOM	3759	CD1	ILE	B	287	64.766	30.403	54.119	1.00	15.36	B
ATOM	3760	C	ILE	B	287	68.598	29.909	57.377	1.00	12.47	B
ATOM	3761	O	ILE	B	287	69.023	30.833	58.073	1.00	14.12	B
ATOM	3762	N	ASN	B	288	68.488	28.662	57.825	1.00	13.80	B
ATOM	3763	CA	ASN	B	288	68.821	28.314	59.210	1.00	15.32	B
ATOM	3764	CB	ASN	B	288	68.394	26.877	59.523	1.00	16.95	B
ATOM	3765	CG	ASN	B	288	66.888	26.709	59.561	1.00	19.11	B
ATOM	3766	OD1	ASN	B	288	66.149	27.676	59.739	1.00	21.37	B
ATOM	3767	ND2	ASN	B	288	66.426	25.472	59.411	1.00	22.68	B
ATOM	3768	C	ASN	B	288	70.296	28.476	59.568	1.00	15.24	B
ATOM	3769	O	ASN	B	288	70.634	28.699	60.734	1.00	18.51	B
ATOM	3770	N	THR	B	289	71.172	28.353	58.577	1.00	14.49	B
ATOM	3771	CA	THR	B	289	72.603	28.490	58.815	1.00	14.96	B
ATOM	3772	CB	THR	B	289	73.416	27.516	57.923	1.00	14.70	B
ATOM	3773	OG1	THR	B	289	73.073	27.714	56.546	1.00	14.76	B
ATOM	3774	CG2	THR	B	289	73.123	26.082	58.309	1.00	16.87	B
ATOM	3775	C	THR	B	289	73.097	29.914	58.587	1.00	14.30	B
ATOM	3776	O	THR	B	289	74.296	30.186	58.675	1.00	16.29	B
ATOM	3777	N	ASN	B	290	72.170	30.823	58.295	1.00	15.22	B
ATOM	3778	CA	ASN	B	290	72.508	32.222	58.058	1.00	16.21	B
ATOM	3779	CB	ASN	B	290	73.103	32.840	59.327	1.00	18.93	B
ATOM	3780	CG	ASN	B	290	73.337	34.334	59.200	1.00	23.38	B
ATOM	3781	OD1	ASN	B	290	74.347	34.860	59.679	1.00	26.84	B
ATOM	3782	ND2	ASN	B	290	72.398	35.028	58.567	1.00	23.94	B
ATOM	3783	C	ASN	B	290	73.520	32.319	56.924	1.00	15.21	B
ATOM	3784	O	ASN	B	290	74.451	33.122	56.972	1.00	16.68	B
ATOM	3785	N	SER	B	291	73.342	31.492	55.903	1.00	15.31	B
ATOM	3786	CA	SER	B	291	74.258	31.503	54.771	1.00	16.41	B
ATOM	3787	CB	SER	B	291	73.915	30.368	53.811	1.00	18.28	B
ATOM	3788	OG	SER	B	291	72.647	30.585	53.228	1.00	23.19	B
ATOM	3789	C	SER	B	291	74.217	32.830	54.017	1.00	14.89	B
ATOM	3790	O	SER	B	291	73.197	33.522	54.001	1.00	15.57	B
ATOM	3791	N	GLU	B	292	75.339	33.174	53.391	1.00	16.31	B
ATOM	3792	CA	GLU	B	292	75.457	34.404	52.614	1.00	17.02	B
ATOM	3793	CB	GLU	B	292	76.840	34.471	51.962	1.00	19.06	B
ATOM	3794	CG	GLU	B	292	77.040	35.642	51.018	1.00	23.64	B
ATOM	3795	CD	GLU	B	292	78.446	35.690	50.450	1.00	26.32	B
ATOM	3796	OE1	GLU	B	292	78.893	34.671	49.876	1.00	28.58	B
ATOM	3797	OE2	GLU	B	292	79.104	36.745	50.579	1.00	29.58	B
ATOM	3798	C	GLU	B	292	74.373	34.506	51.546	1.00	16.12	B
ATOM	3799	O	GLU	B	292	73.885	35.597	51.259	1.00	17.12	B
ATOM	3800	N	LEU	B	293	73.985	33.374	50.963	1.00	16.26	B
ATOM	3801	CA	LEU	B	293	72.944	33.383	49.932	1.00	15.17	B
ATOM	3802	CB	LEU	B	293	72.841	32.020	49.244	1.00	17.78	B
ATOM	3803	CG	LEU	B	293	73.959	31.654	48.272	1.00	19.61	B
ATOM	3804	CD1	LEU	B	293	73.661	30.292	47.664	1.00	22.08	B
ATOM	3805	CD2	LEU	B	293	74.066	32.721	47.190	1.00	23.02	B
ATOM	3806	C	LEU	B	293	71.580	33.749	50.500	1.00	15.21	B
ATOM	3807	O	LEU	B	293	70.816	34.493	49.876	1.00	15.20	B

10

20

30

40

【表 5 8】

ATOM	3808	N	ALA	B	294	71.269	33.222	51.681	1.00	13.95	B
ATOM	3809	CA	ALA	B	294	69.987	33.518	52.311	1.00	14.53	B
ATOM	3810	CB	ALA	B	294	69.800	32.674	53.574	1.00	14.29	B
ATOM	3811	C	ALA	B	294	69.914	34.999	52.649	1.00	15.22	B
ATOM	3812	O	ALA	B	294	68.865	35.621	52.509	1.00	16.21	B
ATOM	3813	N	LEU	B	295	71.029	35.571	53.096	1.00	15.84	B
ATOM	3814	CA	LEU	B	295	71.045	36.993	53.421	1.00	16.78	B
ATOM	3815	CB	LEU	B	295	72.331	37.363	54.164	1.00	17.35	B
ATOM	3816	CG	LEU	B	295	72.378	36.975	55.640	1.00	19.95	B
ATOM	3817	CD1	LEU	B	295	73.696	37.422	56.239	1.00	23.50	B
ATOM	3818	CD2	LEU	B	295	71.220	37.627	56.369	1.00	22.71	B
ATOM	3819	C	LEU	B	295	70.943	37.809	52.140	1.00	16.38	B
ATOM	3820	O	LEU	B	295	70.273	38.841	52.092	1.00	18.26	B
ATOM	3821	N	MET	B	296	71.601	37.329	51.094	1.00	16.17	B
ATOM	3822	CA	MET	B	296	71.591	38.012	49.809	1.00	16.75	B
ATOM	3823	CB	MET	B	296	72.461	37.243	48.811	1.00	19.70	B
ATOM	3824	CG	MET	B	296	73.648	38.026	48.285	1.00	28.48	B
ATOM	3825	SD	MET	B	296	73.137	39.457	47.313	1.00	24.77	B
ATOM	3826	CE	MET	B	296	73.324	38.831	45.628	1.00	30.08	B
ATOM	3827	C	MET	B	296	70.190	38.172	49.231	1.00	15.03	B
ATOM	3828	O	MET	B	296	69.848	39.229	48.693	1.00	16.71	B
ATOM	3829	N	TYR	B	297	69.378	37.126	49.353	1.00	14.35	B
ATOM	3830	CA	TYR	B	297	68.031	37.141	48.799	1.00	12.40	B
ATOM	3831	CB	TYR	B	297	67.868	35.926	47.876	1.00	12.95	B
ATOM	3832	CG	TYR	B	297	68.806	36.003	46.694	1.00	12.48	B
ATOM	3833	CD1	TYR	B	297	68.680	37.024	45.762	1.00	13.15	B
ATOM	3834	CE1	TYR	B	297	69.573	37.158	44.715	1.00	12.70	B
ATOM	3835	CD2	TYR	B	297	69.859	35.104	46.543	1.00	12.71	B
ATOM	3836	CE2	TYR	B	297	70.766	35.234	45.493	1.00	13.85	B
ATOM	3837	CZ	TYR	B	297	70.613	36.267	44.585	1.00	12.18	B
ATOM	3838	OH	TYR	B	297	71.509	36.432	43.548	1.00	15.45	B
ATOM	3839	C	TYR	B	297	66.885	37.228	49.812	1.00	12.43	B
ATOM	3840	O	TYR	B	297	65.746	36.876	49.510	1.00	13.42	B
ATOM	3841	N	ASN	B	298	67.196	37.719	51.008	1.00	13.10	B
ATOM	3842	CA	ASN	B	298	66.192	37.891	52.059	1.00	14.27	B
ATOM	3843	CB	ASN	B	298	65.269	39.064	51.706	1.00	15.38	B
ATOM	3844	CG	ASN	B	298	66.036	40.317	51.330	1.00	18.06	B
ATOM	3845	OD1	ASN	B	298	66.935	40.754	52.052	1.00	21.15	B
ATOM	3846	ND2	ASN	B	298	65.675	40.911	50.196	1.00	20.44	B
ATOM	3847	C	ASN	B	298	65.335	36.658	52.363	1.00	15.06	B
ATOM	3848	O	ASN	B	298	64.132	36.775	52.614	1.00	17.05	B
ATOM	3849	N	ASP	B	299	65.961	35.486	52.345	1.00	15.30	B
ATOM	3850	CA	ASP	B	299	65.286	34.219	52.627	1.00	16.00	B
ATOM	3851	CB	ASP	B	299	64.708	34.211	54.051	1.00	17.15	B
ATOM	3852	CG	ASP	B	299	65.753	34.464	55.124	1.00	20.00	B
ATOM	3853	OD1	ASP	B	299	66.954	34.219	54.886	1.00	21.27	B
ATOM	3854	OD2	ASP	B	299	65.359	34.895	56.234	1.00	23.31	B
ATOM	3855	C	ASP	B	299	64.162	33.844	51.661	1.00	15.85	B
ATOM	3856	O	ASP	B	299	63.413	32.904	51.927	1.00	17.12	B
ATOM	3857	N	GLU	B	300	64.043	34.561	50.544	1.00	15.59	B
ATOM	3858	CA	GLU	B	300	62.987	34.287	49.568	1.00	17.14	B
ATOM	3859	CB	GLU	B	300	62.287	35.592	49.189	1.00	19.40	B
ATOM	3860	CG	GLU	B	300	61.459	36.203	50.307	1.00	24.35	B
ATOM	3861	CD	GLU	B	300	60.060	35.624	50.381	1.00	28.50	B
ATOM	3862	OE1	GLU	B	300	59.924	34.396	50.572	1.00	30.02	B
ATOM	3863	OE2	GLU	B	300	59.091	36.403	50.242	1.00	31.25	B
ATOM	3864	C	GLU	B	300	63.538	33.614	48.316	1.00	16.27	B
ATOM	3865	O	GLU	B	300	64.393	34.178	47.638	1.00	17.16	B
ATOM	3866	N	SER	B	301	63.030	32.419	48.010	1.00	15.30	B
ATOM	3867	CA	SER	B	301	63.492	31.647	46.854	1.00	14.03	B
ATOM	3868	CB	SER	B	301	62.819	32.138	45.573	1.00	14.54	B
ATOM	3869	OG	SER	B	301	61.420	31.942	45.648	1.00	17.57	B
ATOM	3870	C	SER	B	301	64.999	31.799	46.733	1.00	11.76	B
ATOM	3871	O	SER	B	301	65.521	32.126	45.671	1.00	13.15	B
ATOM	3872	N	VAL	B	302	65.696	31.541	47.835	1.00	12.29	B
ATOM	3873	CA	VAL	B	302	67.142	31.694	47.886	1.00	11.28	B
ATOM	3874	CB	VAL	B	302	67.683	31.263	49.260	1.00	12.31	B

【 0 7 1 3 】

10

20

30

40

【表 5 9】

ATOM	3875	CG1	VAL	B	302	69.182	31.475	49.318	1.00	12.16	B
ATOM	3876	CG2	VAL	B	302	66.992	32.064	50.358	1.00	13.10	B
ATOM	3877	C	VAL	B	302	67.899	30.946	46.792	1.00	11.14	B
ATOM	3878	O	VAL	B	302	68.670	31.549	46.045	1.00	12.80	B
ATOM	3879	N	LEU	B	303	67.681	29.639	46.700	1.00	11.29	B
ATOM	3880	CA	LEU	B	303	68.355	28.820	45.695	1.00	12.12	B
ATOM	3881	CB	LEU	B	303	67.984	27.344	45.879	1.00	14.58	B
ATOM	3882	CG	LEU	B	303	68.611	26.624	47.076	1.00	17.98	B
ATOM	3883	CD1	LEU	B	303	67.884	25.308	47.324	1.00	19.99	B
ATOM	3884	CD2	LEU	B	303	70.080	26.392	46.804	1.00	19.30	B
ATOM	3885	C	LEU	B	303	68.000	29.242	44.274	1.00	10.31	B
ATOM	3886	O	LEU	B	303	68.876	29.414	43.429	1.00	11.10	B
ATOM	3887	N	GLU	B	304	66.708	29.396	44.014	1.00	10.04	B
ATOM	3888	CA	GLU	B	304	66.250	29.775	42.687	1.00	9.51	B
ATOM	3889	CB	GLU	B	304	64.723	29.770	42.671	1.00	11.48	B
ATOM	3890	CG	GLU	B	304	64.110	28.379	42.943	1.00	12.15	B
ATOM	3891	CD	GLU	B	304	64.255	27.885	44.387	1.00	14.37	B
ATOM	3892	OE1	GLU	B	304	64.325	28.719	45.318	1.00	14.49	B
ATOM	3893	OE2	GLU	B	304	64.271	26.646	44.591	1.00	15.25	B
ATOM	3894	C	GLU	B	304	66.823	31.119	42.216	1.00	9.19	B
ATOM	3895	O	GLU	B	304	67.180	31.270	41.049	1.00	12.10	B
ATOM	3896	N	ASN	B	305	66.919	32.098	43.115	1.00	10.01	B
ATOM	3897	CA	ASN	B	305	67.508	33.381	42.737	1.00	10.32	B
ATOM	3898	CB	ASN	B	305	67.394	34.386	43.880	1.00	11.91	B
ATOM	3899	CG	ASN	B	305	66.110	35.184	43.827	1.00	12.96	B
ATOM	3900	OD1	ASN	B	305	65.898	35.976	42.911	1.00	14.58	B
ATOM	3901	ND2	ASN	B	305	65.243	34.976	44.810	1.00	14.47	B
ATOM	3902	C	ASN	B	305	68.986	33.186	42.391	1.00	10.29	B
ATOM	3903	O	ASN	B	305	69.514	33.820	41.474	1.00	11.48	B
ATOM	3904	N	HIS	B	306	69.649	32.309	43.135	1.00	8.94	B
ATOM	3905	CA	HIS	B	306	71.057	32.027	42.897	1.00	9.84	B
ATOM	3906	CB	HIS	B	306	71.619	31.185	44.045	1.00	10.55	B
ATOM	3907	CG	HIS	B	306	73.086	30.927	43.933	1.00	13.66	B
ATOM	3908	CD2	HIS	B	306	73.785	29.771	43.854	1.00	15.08	B
ATOM	3909	ND1	HIS	B	306	74.015	31.943	43.881	1.00	15.44	B
ATOM	3910	CE1	HIS	B	306	75.224	31.423	43.775	1.00	16.32	B
ATOM	3911	NE2	HIS	B	306	75.112	30.106	43.756	1.00	14.88	B
ATOM	3912	C	HIS	B	306	71.293	31.315	41.562	1.00	8.93	B
ATOM	3913	O	HIS	B	306	72.241	31.636	40.842	1.00	10.07	B
ATOM	3914	N	HIS	B	307	70.436	30.351	41.228	1.00	7.61	B
ATOM	3915	CA	HIS	B	307	70.598	29.623	39.972	1.00	7.78	B
ATOM	3916	CB	HIS	B	307	69.495	28.569	39.811	1.00	7.06	B
ATOM	3917	CG	HIS	B	307	69.414	27.598	40.950	1.00	7.95	B
ATOM	3918	CD2	HIS	B	307	68.347	27.046	41.577	1.00	8.54	B
ATOM	3919	ND1	HIS	B	307	70.532	27.057	41.549	1.00	9.97	B
ATOM	3920	CE1	HIS	B	307	70.157	26.214	42.495	1.00	9.57	B
ATOM	3921	NE2	HIS	B	307	68.837	26.187	42.531	1.00	9.41	B
ATOM	3922	C	HIS	B	307	70.540	30.619	38.818	1.00	6.60	B
ATOM	3923	O	HIS	B	307	71.338	30.551	37.878	1.00	10.13	B
ATOM	3924	N	LEU	B	308	69.584	31.539	38.895	1.00	8.24	B
ATOM	3925	CA	LEU	B	308	69.421	32.566	37.875	1.00	9.36	B
ATOM	3926	CB	LEU	B	308	68.185	33.418	38.177	1.00	11.02	B
ATOM	3927	CG	LEU	B	308	66.838	32.790	37.804	1.00	11.82	B
ATOM	3928	CD1	LEU	B	308	65.699	33.580	38.437	1.00	11.51	B
ATOM	3929	CD2	LEU	B	308	66.694	32.766	36.287	1.00	11.00	B
ATOM	3930	C	LEU	B	308	70.651	33.462	37.794	1.00	10.02	B
ATOM	3931	O	LEU	B	308	71.168	33.722	36.711	1.00	11.77	B
ATOM	3932	N	ALA	B	309	71.128	33.932	38.941	1.00	10.08	B
ATOM	3933	CA	ALA	B	309	72.302	34.801	38.953	1.00	9.46	B
ATOM	3934	CB	ALA	B	309	72.626	35.212	40.386	1.00	13.55	B
ATOM	3935	C	ALA	B	309	73.518	34.121	38.315	1.00	9.19	B
ATOM	3936	O	ALA	B	309	74.223	34.722	37.506	1.00	11.81	B
ATOM	3937	N	VAL	B	310	73.769	32.874	38.691	1.00	8.85	B
ATOM	3938	CA	VAL	B	310	74.893	32.126	38.146	1.00	9.84	B
ATOM	3939	CB	VAL	B	310	75.058	30.783	38.874	1.00	9.88	B
ATOM	3940	CG1	VAL	B	310	76.119	29.939	38.182	1.00	12.31	B
ATOM	3941	CG2	VAL	B	310	75.447	31.034	40.328	1.00	9.44	B

10

20

30

40

【表 6 0】

ATOM	3942	C	VAL	B	310	74.715	31.865	36.649	1.00	8.84	B
ATOM	3943	O	VAL	B	310	75.632	32.085	35.852	1.00	11.09	B
ATOM	3944	N	GLY	B	311	73.533	31.398	36.266	1.00	9.94	B
ATOM	3945	CA	GLY	B	311	73.279	31.119	34.863	1.00	9.44	B
ATOM	3946	C	GLY	B	311	73.538	32.293	33.941	1.00	9.57	B
ATOM	3947	O	GLY	B	311	74.132	32.131	32.876	1.00	12.62	B
ATOM	3948	N	PHE	B	312	73.089	33.482	34.330	1.00	9.82	B
ATOM	3949	CA	PHE	B	312	73.298	34.661	33.502	1.00	10.22	B
ATOM	3950	CB	PHE	B	312	72.262	35.735	33.852	1.00	10.84	B
ATOM	3951	CG	PHE	B	312	70.918	35.501	33.219	1.00	13.46	B
ATOM	3952	CD1	PHE	B	312	70.669	35.923	31.924	1.00	16.17	B
ATOM	3953	CD2	PHE	B	312	69.918	34.835	33.906	1.00	13.89	B
ATOM	3954	CE1	PHE	B	312	69.443	35.685	31.319	1.00	17.03	B
ATOM	3955	CE2	PHE	B	312	68.691	34.594	33.309	1.00	16.20	B
ATOM	3956	CZ	PHE	B	312	68.456	35.020	32.012	1.00	14.78	B
ATOM	3957	C	PHE	B	312	74.715	35.223	33.613	1.00	10.33	B
ATOM	3958	O	PHE	B	312	75.270	35.721	32.633	1.00	12.29	B
ATOM	3959	N	LYS	B	313	75.312	35.124	34.795	1.00	10.83	B
ATOM	3960	CA	LYS	B	313	76.668	35.627	34.991	1.00	11.41	B
ATOM	3961	CB	LYS	B	313	77.081	35.448	36.453	1.00	14.45	B
ATOM	3962	CG	LYS	B	313	78.577	35.503	36.681	1.00	21.16	B
ATOM	3963	CD	LYS	B	313	79.062	34.278	37.455	1.00	25.23	B
ATOM	3964	CE	LYS	B	313	80.584	34.213	37.510	1.00	26.04	B
ATOM	3965	NZ	LYS	B	313	81.088	33.027	38.264	1.00	26.66	B
ATOM	3966	C	LYS	B	313	77.677	34.915	34.090	1.00	10.58	B
ATOM	3967	O	LYS	B	313	78.608	35.535	33.565	1.00	12.82	B
ATOM	3968	N	LEU	B	314	77.484	33.613	33.905	1.00	11.34	B
ATOM	3969	CA	LEU	B	314	78.401	32.824	33.093	1.00	12.08	B
ATOM	3970	CB	LEU	B	314	78.090	31.335	33.246	1.00	13.36	B
ATOM	3971	CG	LEU	B	314	78.323	30.821	34.669	1.00	14.77	B
ATOM	3972	CD1	LEU	B	314	78.053	29.325	34.729	1.00	15.52	B
ATOM	3973	CD2	LEU	B	314	79.762	31.119	35.097	1.00	14.52	B
ATOM	3974	C	LEU	B	314	78.419	33.220	31.623	1.00	11.72	B
ATOM	3975	O	LEU	B	314	79.347	32.867	30.897	1.00	13.02	B
ATOM	3976	N	LEU	B	315	77.406	33.960	31.182	1.00	12.36	B
ATOM	3977	CA	LEU	B	315	77.366	34.413	29.791	1.00	12.72	B
ATOM	3978	CB	LEU	B	315	76.039	35.121	29.489	1.00	15.01	B
ATOM	3979	CG	LEU	B	315	74.762	34.275	29.535	1.00	15.56	B
ATOM	3980	CD1	LEU	B	315	73.532	35.178	29.560	1.00	14.05	B
ATOM	3981	CD2	LEU	B	315	74.726	33.353	28.327	1.00	14.45	B
ATOM	3982	C	LEU	B	315	78.511	35.390	29.525	1.00	13.88	B
ATOM	3983	O	LEU	B	315	78.868	35.632	28.374	1.00	15.43	B
ATOM	3984	N	GLN	B	316	79.088	35.931	30.597	1.00	13.99	B
ATOM	3985	CA	GLN	B	316	80.172	36.911	30.494	1.00	14.97	B
ATOM	3986	CB	GLN	B	316	80.116	37.873	31.683	1.00	17.02	B
ATOM	3987	CG	GLN	B	316	78.831	38.682	31.760	1.00	20.82	B
ATOM	3988	CD	GLN	B	316	78.676	39.650	30.598	1.00	24.71	B
ATOM	3989	OE1	GLN	B	316	77.681	40.369	30.501	1.00	30.41	B
ATOM	3990	NE2	GLN	B	316	79.663	39.675	29.710	1.00	26.01	B
ATOM	3991	C	GLN	B	316	81.580	36.336	30.387	1.00	13.92	B
ATOM	3992	O	GLN	B	316	82.541	37.078	30.163	1.00	15.76	B
ATOM	3993	N	GLU	B	317	81.722	35.027	30.549	1.00	13.60	B
ATOM	3994	CA	GLU	B	317	83.045	34.444	30.446	1.00	13.06	B
ATOM	3995	CB	GLU	B	317	83.086	33.062	31.111	1.00	13.46	B
ATOM	3996	CG	GLU	B	317	82.845	33.149	32.623	1.00	16.79	B
ATOM	3997	CD	GLU	B	317	83.437	31.990	33.418	1.00	17.51	B
ATOM	3998	OE1	GLU	B	317	83.984	31.049	32.809	1.00	21.08	B
ATOM	3999	OE2	GLU	B	317	83.351	32.026	34.668	1.00	22.18	B
ATOM	4000	C	GLU	B	317	83.454	34.387	28.979	1.00	11.87	B
ATOM	4001	O	GLU	B	317	82.631	34.592	28.085	1.00	12.62	B
ATOM	4002	N	GLU	B	318	84.734	34.135	28.742	1.00	13.06	B
ATOM	4003	CA	GLU	B	318	85.294	34.092	27.393	1.00	12.91	B
ATOM	4004	CB	GLU	B	318	86.749	33.623	27.482	1.00	14.54	B
ATOM	4005	CG	GLU	B	318	87.510	33.570	26.161	1.00	19.93	B
ATOM	4006	CD	GLU	B	318	87.740	34.936	25.539	1.00	23.14	B
ATOM	4007	OE1	GLU	B	318	87.625	35.955	26.255	1.00	25.31	B
ATOM	4008	OE2	GLU	B	318	88.054	34.989	24.330	1.00	25.14	B

【 0 7 1 5 】

10

20

30

40

【表 6 1】

ATOM	4009	C	GLU B 318	84.521	33.215	26.410	1.00	12.40	B
ATOM	4010	O	GLU B 318	84.414	32.003	26.602	1.00	12.87	B
ATOM	4011	N	HIS B 319	84.005	33.847	25.353	1.00	13.22	B
ATOM	4012	CA	HIS B 319	83.245	33.177	24.296	1.00	14.33	B
ATOM	4013	CB	HIS B 319	84.179	32.306	23.449	1.00	17.18	B
ATOM	4014	CG	HIS B 319	84.908	33.070	22.386	1.00	21.38	B
ATOM	4015	CD2	HIS B 319	86.167	33.568	22.349	1.00	21.55	B
ATOM	4016	ND1	HIS B 319	84.306	33.462	21.209	1.00	23.34	B
ATOM	4017	CE1	HIS B 319	85.163	34.170	20.493	1.00	23.04	B
ATOM	4018	NE2	HIS B 319	86.299	34.249	21.163	1.00	23.31	B
ATOM	4019	C	HIS B 319	82.070	32.353	24.798	1.00	12.69	B
ATOM	4020	O	HIS B 319	81.772	31.282	24.264	1.00	14.01	B
ATOM	4021	N	CYS B 320	81.383	32.880	25.807	1.00	12.48	B
ATOM	4022	CA	CYS B 320	80.230	32.202	26.398	1.00	12.79	B
ATOM	4023	CB	CYS B 320	80.416	32.068	27.906	1.00	13.70	B
ATOM	4024	SG	CYS B 320	81.609	30.844	28.403	1.00	15.20	B
ATOM	4025	C	CYS B 320	78.887	32.881	26.184	1.00	12.28	B
ATOM	4026	O	CYS B 320	77.869	32.364	26.642	1.00	12.58	B
ATOM	4027	N	ASP B 321	78.860	34.027	25.510	1.00	12.99	B
ATOM	4028	CA	ASP B 321	77.586	34.724	25.343	1.00	13.34	B
ATOM	4029	CB	ASP B 321	77.810	36.224	25.156	1.00	16.45	B
ATOM	4030	CG	ASP B 321	76.513	37.021	25.238	1.00	18.42	B
ATOM	4031	OD1	ASP B 321	75.454	36.431	25.556	1.00	18.37	B
ATOM	4032	OD2	ASP B 321	76.554	38.244	24.990	1.00	20.55	B
ATOM	4033	C	ASP B 321	76.727	34.187	24.211	1.00	11.89	B
ATOM	4034	O	ASP B 321	76.766	34.674	23.078	1.00	12.81	B
ATOM	4035	N	ILE B 322	75.923	33.188	24.539	1.00	12.38	B
ATOM	4036	CA	ILE B 322	75.055	32.577	23.551	1.00	12.72	B
ATOM	4037	CB	ILE B 322	74.478	31.254	24.080	1.00	13.28	B
ATOM	4038	CG2	ILE B 322	75.615	30.263	24.320	1.00	12.30	B
ATOM	4039	CG1	ILE B 322	73.713	31.487	25.381	1.00	15.33	B
ATOM	4040	CD1	ILE B 322	72.842	30.316	25.768	1.00	17.45	B
ATOM	4041	C	ILE B 322	73.911	33.484	23.101	1.00	12.48	B
ATOM	4042	O	ILE B 322	73.214	33.166	22.136	1.00	14.99	B
ATOM	4043	N	PHE B 323	73.709	34.609	23.781	1.00	10.92	B
ATOM	4044	CA	PHE B 323	72.620	35.514	23.397	1.00	11.83	B
ATOM	4045	CB	PHE B 323	71.783	35.896	24.622	1.00	12.94	B
ATOM	4046	CG	PHE B 323	71.193	34.722	25.349	1.00	12.55	B
ATOM	4047	CD1	PHE B 323	70.560	33.706	24.658	1.00	14.31	B
ATOM	4048	CD2	PHE B 323	71.247	34.652	26.733	1.00	15.08	B
ATOM	4049	CE1	PHE B 323	69.989	32.639	25.333	1.00	15.13	B
ATOM	4050	CE2	PHE B 323	70.679	33.591	27.412	1.00	14.23	B
ATOM	4051	CZ	PHE B 323	70.049	32.585	26.712	1.00	16.33	B
ATOM	4052	C	PHE B 323	73.139	36.781	22.731	1.00	12.57	B
ATOM	4053	O	PHE B 323	72.388	37.738	22.516	1.00	14.13	B
ATOM	4054	N	MET B 324	74.422	36.773	22.389	1.00	13.99	B
ATOM	4055	CA	MET B 324	75.071	37.922	21.775	1.00	16.76	B
ATOM	4056	CB	MET B 324	76.524	37.573	21.456	1.00	19.95	B
ATOM	4057	CG	MET B 324	77.282	38.672	20.747	1.00	25.77	B
ATOM	4058	SD	MET B 324	78.987	38.188	20.483	1.00	27.92	B
ATOM	4059	CE	MET B 324	78.779	36.913	19.248	1.00	28.30	B
ATOM	4060	C	MET B 324	74.396	38.458	20.523	1.00	16.65	B
ATOM	4061	O	MET B 324	74.339	39.672	20.310	1.00	19.06	B
ATOM	4062	N	ASN B 325	73.875	37.564	19.696	1.00	16.12	B
ATOM	4063	CA	ASN B 325	73.252	37.994	18.458	1.00	18.27	B
ATOM	4064	CB	ASN B 325	73.684	37.059	17.331	1.00	18.26	B
ATOM	4065	CG	ASN B 325	75.169	37.177	17.036	1.00	19.25	B
ATOM	4066	OD1	ASN B 325	75.709	38.285	16.988	1.00	18.80	B
ATOM	4067	ND2	ASN B 325	75.836	36.046	16.838	1.00	18.97	B
ATOM	4068	C	ASN B 325	71.745	38.183	18.480	1.00	18.60	B
ATOM	4069	O	ASN B 325	71.090	38.170	17.433	1.00	21.64	B
ATOM	4070	N	LEU B 326	71.188	38.363	19.672	1.00	17.83	B
ATOM	4071	CA	LEU B 326	69.758	38.615	19.784	1.00	18.05	B
ATOM	4072	CB	LEU B 326	69.155	37.977	21.044	1.00	17.78	B
ATOM	4073	CG	LEU B 326	69.411	36.526	21.460	1.00	22.39	B
ATOM	4074	CD1	LEU B 326	68.223	36.068	22.311	1.00	18.54	B
ATOM	4075	CD2	LEU B 326	69.592	35.620	20.253	1.00	19.72	B

10

20

30

40

【表 6 2】

ATOM	4076	C	LEU B 326	69.622	40.128	19.906	1.00	17.08	B
ATOM	4077	O	LEU B 326	70.551	40.804	20.356	1.00	18.70	B
ATOM	4078	N	THR B 327	68.476	40.664	19.504	1.00	16.57	B
ATOM	4079	CA	THR B 327	68.244	42.098	19.614	1.00	17.15	B
ATOM	4080	CB	THR B 327	66.973	42.527	18.865	1.00	18.05	B
ATOM	4081	OG1	THR B 327	65.829	41.938	19.494	1.00	18.55	B
ATOM	4082	CG2	THR B 327	67.026	42.070	17.412	1.00	19.49	B
ATOM	4083	C	THR B 327	68.035	42.409	21.093	1.00	17.29	B
ATOM	4084	O	THR B 327	67.818	41.497	21.895	1.00	16.82	B
ATOM	4085	N	LYS B 328	68.090	43.687	21.452	1.00	18.57	B
ATOM	4086	CA	LYS B 328	67.887	44.085	22.840	1.00	18.80	B
ATOM	4087	CB	LYS B 328	67.995	45.608	22.984	1.00	20.11	B
ATOM	4088	CG	LYS B 328	67.709	46.132	24.388	1.00	21.15	B
ATOM	4089	CD	LYS B 328	68.653	45.524	25.419	1.00	19.48	B
ATOM	4090	CE	LYS B 328	68.493	46.184	26.786	1.00	21.73	B
ATOM	4091	NZ	LYS B 328	69.392	45.574	27.810	1.00	22.39	B
ATOM	4092	C	LYS B 328	66.508	43.619	23.287	1.00	17.93	B
ATOM	4093	O	LYS B 328	66.353	43.069	24.378	1.00	18.23	B
ATOM	4094	N	LYS B 329	65.508	43.836	22.439	1.00	17.61	B
ATOM	4095	CA	LYS B 329	64.146	43.427	22.754	1.00	18.07	B
ATOM	4096	CB	LYS B 329	63.193	43.820	21.621	1.00	21.51	B
ATOM	4097	CG	LYS B 329	61.800	43.220	21.739	1.00	24.23	B
ATOM	4098	CD	LYS B 329	61.149	43.568	23.067	1.00	26.69	B
ATOM	4099	CE	LYS B 329	59.760	42.947	23.193	1.00	27.55	B
ATOM	4100	NZ	LYS B 329	58.804	43.458	22.166	1.00	28.85	B
ATOM	4101	C	LYS B 329	64.057	41.927	22.997	1.00	15.68	B
ATOM	4102	O	LYS B 329	63.385	41.479	23.924	1.00	16.02	B
ATOM	4103	N	GLN B 330	64.737	41.146	22.166	1.00	14.21	B
ATOM	4104	CA	GLN B 330	64.707	39.702	22.333	1.00	12.93	B
ATOM	4105	CB	GLN B 330	65.383	39.018	21.149	1.00	14.31	B
ATOM	4106	CG	GLN B 330	64.601	39.172	19.860	1.00	16.24	B
ATOM	4107	CD	GLN B 330	65.317	38.557	18.686	1.00	17.61	B
ATOM	4108	OE1	GLN B 330	66.520	38.735	18.522	1.00	17.18	B
ATOM	4109	NE2	GLN B 330	64.576	37.843	17.849	1.00	22.41	B
ATOM	4110	C	GLN B 330	65.384	39.291	23.631	1.00	12.56	B
ATOM	4111	O	GLN B 330	64.878	38.424	24.346	1.00	14.49	B
ATOM	4112	N	ARG B 331	66.518	39.916	23.928	1.00	13.05	B
ATOM	4113	CA	ARG B 331	67.258	39.617	25.153	1.00	11.28	B
ATOM	4114	CB	ARG B 331	68.618	40.322	25.140	1.00	12.67	B
ATOM	4115	CG	ARG B 331	69.620	39.631	24.221	1.00	14.32	B
ATOM	4116	CD	ARG B 331	71.005	40.267	24.238	1.00	17.39	B
ATOM	4117	NE	ARG B 331	71.068	41.512	23.474	1.00	21.56	B
ATOM	4118	CZ	ARG B 331	71.232	42.712	24.019	1.00	23.04	B
ATOM	4119	NH1	ARG B 331	71.348	42.830	25.334	1.00	23.04	B
ATOM	4120	NH2	ARG B 331	71.295	43.790	23.248	1.00	24.96	B
ATOM	4121	C	ARG B 331	66.470	40.000	26.401	1.00	12.65	B
ATOM	4122	O	ARG B 331	66.478	39.264	27.385	1.00	14.69	B
ATOM	4123	N	GLN B 332	65.782	41.138	26.361	1.00	12.97	B
ATOM	4124	CA	GLN B 332	64.989	41.565	27.514	1.00	14.99	B
ATOM	4125	CB	GLN B 332	64.456	42.983	27.312	1.00	18.01	B
ATOM	4126	CG	GLN B 332	65.517	44.053	27.174	1.00	22.96	B
ATOM	4127	CD	GLN B 332	64.922	45.400	26.789	1.00	25.86	B
ATOM	4128	OE1	GLN B 332	64.256	46.054	27.590	1.00	29.95	B
ATOM	4129	NE2	GLN B 332	65.152	45.811	25.550	1.00	29.01	B
ATOM	4130	C	GLN B 332	63.809	40.629	27.733	1.00	13.63	B
ATOM	4131	O	GLN B 332	63.468	40.297	28.871	1.00	14.25	B
ATOM	4132	N	THR B 333	63.171	40.218	26.643	1.00	13.54	B
ATOM	4133	CA	THR B 333	62.030	39.322	26.736	1.00	14.24	B
ATOM	4134	CB	THR B 333	61.333	39.164	25.377	1.00	16.89	B
ATOM	4135	OG1	THR B 333	60.849	40.441	24.942	1.00	19.33	B
ATOM	4136	CG2	THR B 333	60.168	38.195	25.489	1.00	18.79	B
ATOM	4137	C	THR B 333	62.453	37.945	27.233	1.00	11.97	B
ATOM	4138	O	THR B 333	61.807	37.370	28.101	1.00	13.23	B
ATOM	4139	N	LEU B 334	63.543	37.418	26.689	1.00	12.75	B
ATOM	4140	CA	LEU B 334	64.012	36.106	27.110	1.00	12.28	B
ATOM	4141	CB	LEU B 334	65.231	35.681	26.284	1.00	12.74	B
ATOM	4142	CG	LEU B 334	65.871	34.354	26.714	1.00	16.14	B

10

20

30

40

【表 6 3】

ATOM	4143	CD1	LEU	B	334	66.292	33.549	25.491	1.00	15.44	B
ATOM	4144	CD2	LEU	B	334	67.059	34.639	27.624	1.00	16.21	B
ATOM	4145	C	LEU	B	334	64.359	36.103	28.596	1.00	11.81	B
ATOM	4146	O	LEU	B	334	63.983	35.186	29.324	1.00	12.70	B
ATOM	4147	N	ARG	B	335	65.058	37.137	29.049	1.00	12.68	B
ATOM	4148	CA	ARG	B	335	65.442	37.208	30.452	1.00	12.57	B
ATOM	4149	CB	ARG	B	335	66.328	38.427	30.707	1.00	14.43	B
ATOM	4150	CG	ARG	B	335	66.859	38.521	32.137	1.00	15.50	B
ATOM	4151	CD	ARG	B	335	67.902	39.626	32.257	1.00	18.20	B
ATOM	4152	NE	ARG	B	335	68.093	40.075	33.636	1.00	16.42	B
ATOM	4153	CZ	ARG	B	335	68.747	39.401	34.575	1.00	16.13	B
ATOM	4154	NH1	ARG	B	335	69.296	38.221	34.305	1.00	17.56	B
ATOM	4155	NH2	ARG	B	335	68.856	39.915	35.794	1.00	16.59	B
ATOM	4156	C	ARG	B	335	64.221	37.245	31.363	1.00	12.91	B
ATOM	4157	O	ARG	B	335	64.192	36.570	32.389	1.00	13.50	B
ATOM	4158	N	LYS	B	336	63.214	38.032	30.992	1.00	13.24	B
ATOM	4159	CA	LYS	B	336	61.996	38.124	31.794	1.00	13.73	B
ATOM	4160	CB	LYS	B	336	61.021	39.125	31.157	1.00	17.57	B
ATOM	4161	CG	LYS	B	336	59.744	39.354	31.949	1.00	21.59	B
ATOM	4162	CD	LYS	B	336	58.777	40.271	31.205	1.00	23.84	B
ATOM	4163	CE	LYS	B	336	59.409	41.622	30.885	1.00	26.40	B
ATOM	4164	NZ	LYS	B	336	58.466	42.531	30.156	1.00	29.30	B
ATOM	4165	C	LYS	B	336	61.323	36.760	31.924	1.00	12.56	B
ATOM	4166	O	LYS	B	336	60.849	36.388	33.000	1.00	14.48	B
ATOM	4167	N	MET	B	337	61.294	36.010	30.828	1.00	12.18	B
ATOM	4168	CA	MET	B	337	60.675	34.689	30.826	1.00	12.03	B
ATOM	4169	CB	MET	B	337	60.472	34.199	29.389	1.00	14.61	B
ATOM	4170	CG	MET	B	337	59.546	35.084	28.565	1.00	14.43	B
ATOM	4171	SD	MET	B	337	59.141	34.333	26.971	1.00	20.06	B
ATOM	4172	CE	MET	B	337	60.653	34.602	26.072	1.00	16.67	B
ATOM	4173	C	MET	B	337	61.488	33.667	31.604	1.00	10.79	B
ATOM	4174	O	MET	B	337	60.925	32.857	32.339	1.00	11.96	B
ATOM	4175	N	VAL	B	338	62.810	33.705	31.444	1.00	11.38	B
ATOM	4176	CA	VAL	B	338	63.684	32.765	32.145	1.00	10.26	B
ATOM	4177	CB	VAL	B	338	65.149	32.902	31.674	1.00	11.09	B
ATOM	4178	CG1	VAL	B	338	66.063	32.056	32.553	1.00	10.25	B
ATOM	4179	CG2	VAL	B	338	65.261	32.447	30.224	1.00	13.39	B
ATOM	4180	C	VAL	B	338	63.607	32.972	33.651	1.00	10.54	B
ATOM	4181	O	VAL	B	338	63.543	32.009	34.415	1.00	10.69	B
ATOM	4182	N	ILE	B	339	63.619	34.230	34.080	1.00	11.45	B
ATOM	4183	CA	ILE	B	339	63.508	34.523	35.503	1.00	12.36	B
ATOM	4184	CB	ILE	B	339	63.567	36.044	35.759	1.00	13.62	B
ATOM	4185	CG2	ILE	B	339	63.068	36.369	37.163	1.00	14.22	B
ATOM	4186	CG1	ILE	B	339	65.003	36.531	35.559	1.00	12.80	B
ATOM	4187	CD1	ILE	B	339	65.143	38.036	35.518	1.00	14.30	B
ATOM	4188	C	ILE	B	339	62.182	33.962	36.010	1.00	11.93	B
ATOM	4189	O	ILE	B	339	62.130	33.306	37.045	1.00	13.25	B
ATOM	4190	N	ASP	B	340	61.109	34.194	35.262	1.00	12.17	B
ATOM	4191	CA	ASP	B	340	59.796	33.701	35.662	1.00	14.63	B
ATOM	4192	CB	ASP	B	340	58.750	34.203	34.659	1.00	18.60	B
ATOM	4193	CG	ASP	B	340	57.332	33.858	35.059	1.00	24.99	B
ATOM	4194	OD1	ASP	B	340	56.412	34.613	34.667	1.00	27.67	B
ATOM	4195	OD2	ASP	B	340	57.129	32.835	35.748	1.00	29.69	B
ATOM	4196	C	ASP	B	340	59.763	32.170	35.773	1.00	13.41	B
ATOM	4197	O	ASP	B	340	59.252	31.619	36.749	1.00	15.37	B
ATOM	4198	N	MET	B	341	60.324	31.482	34.784	1.00	13.28	B
ATOM	4199	CA	MET	B	341	60.335	30.024	34.798	1.00	12.36	B
ATOM	4200	CB	MET	B	341	60.776	29.492	33.439	1.00	13.00	B
ATOM	4201	CG	MET	B	341	59.742	29.763	32.361	1.00	13.75	B
ATOM	4202	SD	MET	B	341	60.183	28.997	30.802	1.00	18.05	B
ATOM	4203	CE	MET	B	341	61.110	30.308	30.018	1.00	18.82	B
ATOM	4204	C	MET	B	341	61.191	29.405	35.895	1.00	10.99	B
ATOM	4205	O	MET	B	341	60.787	28.429	36.511	1.00	12.88	B
ATOM	4206	N	VAL	B	342	62.372	29.959	36.144	1.00	10.39	B
ATOM	4207	CA	VAL	B	342	63.223	29.387	37.184	1.00	9.91	B
ATOM	4208	CB	VAL	B	342	64.674	29.935	37.093	1.00	10.89	B
ATOM	4209	CG1	VAL	B	342	65.535	29.359	38.232	1.00	10.35	B

10

20

30

40

【表 6 4】

ATOM	4210	CG2	VAL	B	342	65.273	29.548	35.739	1.00	7.84	B
ATOM	4211	C	VAL	B	342	62.647	29.640	38.572	1.00	10.51	B
ATOM	4212	O	VAL	B	342	62.687	28.758	39.434	1.00	12.03	B
ATOM	4213	N	LEU	B	343	62.106	30.832	38.805	1.00	11.15	B
ATOM	4214	CA	LEU	B	343	61.520	31.115	40.111	1.00	13.09	B
ATOM	4215	CB	LEU	B	343	61.106	32.583	40.211	1.00	14.49	B
ATOM	4216	CG	LEU	B	343	62.254	33.585	40.347	1.00	15.74	B
ATOM	4217	CD1	LEU	B	343	61.690	34.995	40.349	1.00	17.13	B
ATOM	4218	CD2	LEU	B	343	63.032	33.315	41.636	1.00	17.13	B
ATOM	4219	C	LEU	B	343	60.309	30.215	40.354	1.00	12.86	B
ATOM	4220	O	LEU	B	343	59.956	29.940	41.501	1.00	15.07	B
ATOM	4221	N	ALA	B	344	59.683	29.755	39.274	1.00	13.38	B
ATOM	4222	CA	ALA	B	344	58.521	28.878	39.377	1.00	15.55	B
ATOM	4223	CB	ALA	B	344	57.773	28.832	38.041	1.00	17.97	B
ATOM	4224	C	ALA	B	344	58.900	27.461	39.812	1.00	16.01	B
ATOM	4225	O	ALA	B	344	58.020	26.635	40.069	1.00	17.73	B
ATOM	4226	N	THR	B	345	60.199	27.170	39.895	1.00	13.61	B
ATOM	4227	CA	THR	B	345	60.627	25.840	40.320	1.00	13.51	B
ATOM	4228	CB	THR	B	345	61.954	25.396	39.640	1.00	13.32	B
ATOM	4229	OG1	THR	B	345	63.013	26.300	39.978	1.00	14.23	B
ATOM	4230	CG2	THR	B	345	61.783	25.363	38.125	1.00	12.12	B
ATOM	4231	C	THR	B	345	60.769	25.755	41.839	1.00	13.71	B
ATOM	4232	O	THR	B	345	61.078	24.694	42.373	1.00	15.12	B
ATOM	4233	N	ASP	B	346	60.537	26.872	42.523	1.00	14.53	B
ATOM	4234	CA	ASP	B	346	60.588	26.908	43.988	1.00	16.09	B
ATOM	4235	CB	ASP	B	346	60.599	28.358	44.488	1.00	17.44	B
ATOM	4236	CG	ASP	B	346	60.628	28.458	46.008	1.00	18.92	B
ATOM	4237	OD1	ASP	B	346	60.336	27.452	46.687	1.00	19.45	B
ATOM	4238	OD2	ASP	B	346	60.934	29.556	46.522	1.00	21.94	B
ATOM	4239	C	ASP	B	346	59.302	26.223	44.450	1.00	16.67	B
ATOM	4240	O	ASP	B	346	58.210	26.723	44.197	1.00	17.40	B
ATOM	4241	N	MET	B	347	59.434	25.085	45.124	1.00	18.66	B
ATOM	4242	CA	MET	B	347	58.270	24.332	45.590	1.00	20.96	B
ATOM	4243	CB	MET	B	347	58.726	23.073	46.327	1.00	25.61	B
ATOM	4244	CG	MET	B	347	59.158	21.956	45.401	1.00	30.18	B
ATOM	4245	SD	MET	B	347	57.819	21.483	44.287	1.00	32.66	B
ATOM	4246	CE	MET	B	347	56.850	20.433	45.351	1.00	33.61	B
ATOM	4247	C	MET	B	347	57.282	25.101	46.462	1.00	20.74	B
ATOM	4248	O	MET	B	347	56.113	24.731	46.545	1.00	20.20	B
ATOM	4249	N	SER	B	348	57.736	26.169	47.108	1.00	20.21	B
ATOM	4250	CA	SER	B	348	56.849	26.954	47.960	1.00	22.42	B
ATOM	4251	CB	SER	B	348	57.658	27.971	48.772	1.00	22.55	B
ATOM	4252	OG	SER	B	348	58.121	29.024	47.945	1.00	26.08	B
ATOM	4253	C	SER	B	348	55.781	27.686	47.143	1.00	22.99	B
ATOM	4254	O	SER	B	348	54.849	28.270	47.701	1.00	24.44	B
ATOM	4255	N	LYS	B	349	55.912	27.650	45.820	1.00	21.70	B
ATOM	4256	CA	LYS	B	349	54.959	28.323	44.944	1.00	20.97	B
ATOM	4257	CB	LYS	B	349	55.716	29.196	43.944	1.00	22.27	B
ATOM	4258	CG	LYS	B	349	56.626	30.217	44.612	1.00	24.07	B
ATOM	4259	CD	LYS	B	349	57.595	30.845	43.628	1.00	27.13	B
ATOM	4260	CE	LYS	B	349	58.561	31.783	44.345	1.00	27.13	B
ATOM	4261	NZ	LYS	B	349	59.668	32.259	43.464	1.00	26.22	B
ATOM	4262	C	LYS	B	349	54.081	27.324	44.196	1.00	20.14	B
ATOM	4263	O	LYS	B	349	53.256	27.705	43.366	1.00	20.48	B
ATOM	4264	N	HIS	B	350	54.255	26.045	44.506	1.00	19.62	B
ATOM	4265	CA	HIS	B	350	53.501	24.990	43.843	1.00	18.30	B
ATOM	4266	CB	HIS	B	350	53.871	23.629	44.418	1.00	19.20	B
ATOM	4267	CG	HIS	B	350	52.991	22.523	43.931	1.00	21.03	B
ATOM	4268	CD2	HIS	B	350	51.978	21.858	44.537	1.00	21.77	B
ATOM	4269	ND1	HIS	B	350	53.062	22.025	42.648	1.00	21.79	B
ATOM	4270	CE1	HIS	B	350	52.131	21.102	42.484	1.00	23.24	B
ATOM	4271	NE2	HIS	B	350	51.459	20.982	43.615	1.00	21.47	B
ATOM	4272	C	HIS	B	350	51.982	25.133	43.894	1.00	18.09	B
ATOM	4273	O	HIS	B	350	51.316	25.019	42.868	1.00	19.07	B
ATOM	4274	N	MET	B	351	51.432	25.362	45.083	1.00	19.00	B
ATOM	4275	CA	MET	B	351	49.985	25.489	45.211	1.00	19.07	B
ATOM	4276	CB	MET	B	351	49.588	25.672	46.677	1.00	22.89	B

10

20

30

40

【表 6 5】

ATOM	4277	CG	MET	B	351	49.862	24.458	47.542	1.00	27.86	B
ATOM	4278	SD	MET	B	351	49.122	22.952	46.870	1.00	30.18	B
ATOM	4279	CE	MET	B	351	47.454	23.072	47.510	1.00	33.02	B
ATOM	4280	C	MET	B	351	49.440	26.640	44.378	1.00	18.38	B
ATOM	4281	O	MET	B	351	48.416	26.499	43.705	1.00	20.26	B
ATOM	4282	N	SER	B	352	50.122	27.778	44.425	1.00	20.06	B
ATOM	4283	CA	SER	B	352	49.697	28.946	43.665	1.00	21.40	B
ATOM	4284	CB	SER	B	352	50.558	30.156	44.034	1.00	22.89	B
ATOM	4285	OG	SER	B	352	51.915	29.946	43.687	1.00	27.77	B
ATOM	4286	C	SER	B	352	49.783	28.673	42.163	1.00	21.26	B
ATOM	4287	O	SER	B	352	48.926	29.113	41.395	1.00	21.96	B
ATOM	4288	N	LEU	B	353	50.819	27.945	41.751	1.00	20.42	B
ATOM	4289	CA	LEU	B	353	51.010	27.600	40.342	1.00	20.75	B
ATOM	4290	CB	LEU	B	353	52.345	26.878	40.137	1.00	21.75	B
ATOM	4291	CG	LEU	B	353	53.587	27.764	40.041	1.00	22.69	B
ATOM	4292	CD1	LEU	B	353	54.846	26.903	40.037	1.00	22.86	B
ATOM	4293	CD2	LEU	B	353	53.500	28.611	38.778	1.00	24.05	B
ATOM	4294	C	LEU	B	353	49.886	26.702	39.853	1.00	19.96	B
ATOM	4295	O	LEU	B	353	49.272	26.962	38.818	1.00	21.02	B
ATOM	4296	N	LEU	B	354	49.625	25.643	40.609	1.00	20.41	B
ATOM	4297	CA	LEU	B	354	48.576	24.696	40.260	1.00	19.93	B
ATOM	4298	CB	LEU	B	354	48.516	23.575	41.299	1.00	21.11	B
ATOM	4299	CG	LEU	B	354	47.458	22.489	41.087	1.00	21.75	B
ATOM	4300	CD1	LEU	B	354	47.654	21.833	39.731	1.00	21.99	B
ATOM	4301	CD2	LEU	B	354	47.558	21.464	42.203	1.00	23.16	B
ATOM	4302	C	LEU	B	354	47.220	25.390	40.164	1.00	19.92	B
ATOM	4303	O	LEU	B	354	46.440	25.125	39.250	1.00	18.98	B
ATOM	4304	N	ALA	B	355	46.942	26.282	41.108	1.00	20.81	B
ATOM	4305	CA	ALA	B	355	45.674	27.006	41.108	1.00	21.29	B
ATOM	4306	CB	ALA	B	355	45.631	27.981	42.275	1.00	22.14	B
ATOM	4307	C	ALA	B	355	45.489	27.760	39.795	1.00	22.53	B
ATOM	4308	O	ALA	B	355	44.425	27.700	39.175	1.00	23.24	B
ATOM	4309	N	ASP	B	356	46.533	28.466	39.374	1.00	22.60	B
ATOM	4310	CA	ASP	B	356	46.488	29.237	38.139	1.00	23.34	B
ATOM	4311	CB	ASP	B	356	47.736	30.109	38.015	1.00	26.39	B
ATOM	4312	CG	ASP	B	356	47.797	31.184	39.077	1.00	28.28	B
ATOM	4313	OD1	ASP	B	356	46.835	31.978	39.174	1.00	31.46	B
ATOM	4314	OD2	ASP	B	356	48.804	31.237	39.811	1.00	31.83	B
ATOM	4315	C	ASP	B	356	46.359	28.353	36.908	1.00	23.37	B
ATOM	4316	O	ASP	B	356	45.710	28.729	35.931	1.00	25.25	B
ATOM	4317	N	LEU	B	357	46.976	27.179	36.954	1.00	22.52	B
ATOM	4318	CA	LEU	B	357	46.908	26.252	35.837	1.00	22.17	B
ATOM	4319	CB	LEU	B	357	47.893	25.099	36.044	1.00	21.00	B
ATOM	4320	CG	LEU	B	357	48.015	24.092	34.896	1.00	21.28	B
ATOM	4321	CD1	LEU	B	357	48.478	24.807	33.640	1.00	23.48	B
ATOM	4322	CD2	LEU	B	357	48.982	22.984	35.277	1.00	20.86	B
ATOM	4323	C	LEU	B	357	45.479	25.716	35.718	1.00	21.85	B
ATOM	4324	O	LEU	B	357	44.937	25.604	34.617	1.00	21.70	B
ATOM	4325	N	LYS	B	358	44.868	25.391	36.854	1.00	21.49	B
ATOM	4326	CA	LYS	B	358	43.501	24.879	36.846	1.00	21.52	B
ATOM	4327	CB	LYS	B	358	43.066	24.478	38.256	1.00	20.57	B
ATOM	4328	CG	LYS	B	358	43.717	23.203	38.748	1.00	21.35	B
ATOM	4329	CD	LYS	B	358	43.217	22.820	40.131	1.00	22.67	B
ATOM	4330	CE	LYS	B	358	43.847	21.518	40.588	1.00	22.52	B
ATOM	4331	NZ	LYS	B	358	43.462	21.182	41.983	1.00	26.60	B
ATOM	4332	C	LYS	B	358	42.529	25.902	36.281	1.00	22.13	B
ATOM	4333	O	LYS	B	358	41.591	25.544	35.571	1.00	22.90	B
ATOM	4334	N	THR	B	359	42.754	27.174	36.593	1.00	23.17	B
ATOM	4335	CA	THR	B	359	41.888	28.240	36.095	1.00	25.41	B
ATOM	4336	CB	THR	B	359	42.245	29.596	36.729	1.00	25.26	B
ATOM	4337	OG1	THR	B	359	41.966	29.553	38.134	1.00	28.14	B
ATOM	4338	CG2	THR	B	359	41.432	30.717	36.086	1.00	26.90	B
ATOM	4339	C	THR	B	359	42.018	28.361	34.582	1.00	26.56	B
ATOM	4340	O	THR	B	359	41.036	28.610	33.878	1.00	27.23	B
ATOM	4341	N	MET	B	360	43.237	28.176	34.089	1.00	26.18	B
ATOM	4342	CA	MET	B	360	43.511	28.255	32.661	1.00	26.69	B
ATOM	4343	CB	MET	B	360	45.019	28.223	32.427	1.00	28.98	B

10

20

30

40

【表 6 6】

ATOM	4344	CG	MET	B	360	45.432	28.248	30.975	1.00	32.30	B
ATOM	4345	SD	MET	B	360	47.169	28.695	30.835	1.00	33.61	B
ATOM	4346	CE	MET	B	360	47.033	30.441	30.474	1.00	33.17	B
ATOM	4347	C	MET	B	360	42.837	27.116	31.903	1.00	26.03	B
ATOM	4348	O	MET	B	360	42.376	27.296	30.777	1.00	26.23	B
ATOM	4349	N	VAL	B	361	42.787	25.941	32.521	1.00	24.54	B
ATOM	4350	CA	VAL	B	361	42.151	24.786	31.900	1.00	23.54	B
ATOM	4351	CB	VAL	B	361	42.386	23.501	32.729	1.00	23.28	B
ATOM	4352	CG1	VAL	B	361	41.511	22.375	32.205	1.00	23.92	B
ATOM	4353	CG2	VAL	B	361	43.848	23.100	32.660	1.00	22.62	B
ATOM	4354	C	VAL	B	361	40.644	25.015	31.778	1.00	23.84	B
ATOM	4355	O	VAL	B	361	40.031	24.651	30.774	1.00	24.39	B
ATOM	4356	N	GLU	B	362	40.057	25.625	32.803	1.00	24.20	B
ATOM	4357	CA	GLU	B	362	38.618	25.894	32.821	1.00	24.75	B
ATOM	4358	C	GLU	B	362	38.154	26.813	31.691	1.00	25.92	B
ATOM	4359	O	GLU	B	362	37.030	26.683	31.201	1.00	26.55	B
ATOM	4360	CB	GLU	B	362	38.208	26.427	34.196	1.00	24.69	B
ATOM	4361	CG	GLU	B	362	38.093	25.347	35.264	1.00	20.00	B
ATOM	4362	CD	GLU	B	362	37.766	23.970	34.718	1.00	20.00	B
ATOM	4363	OE1	GLU	B	362	37.784	23.803	33.482	1.00	20.00	B
ATOM	4364	OE2	GLU	B	362	37.493	23.061	35.527	1.00	20.00	B
ATOM	4365	N	THR	B	363	39.016	27.737	31.279	1.00	25.10	B
ATOM	4366	CA	THR	B	363	38.689	28.676	30.208	1.00	25.86	B
ATOM	4367	CB	THR	B	363	39.072	30.111	30.600	1.00	26.65	B
ATOM	4368	OG1	THR	B	363	40.494	30.196	30.752	1.00	29.84	B
ATOM	4369	CG2	THR	B	363	38.404	30.501	31.917	1.00	28.17	B
ATOM	4370	C	THR	B	363	39.431	28.320	28.922	1.00	24.53	B
ATOM	4371	O	THR	B	363	39.560	29.143	28.016	1.00	25.32	B
ATOM	4372	N	LYS	B	364	39.912	27.084	28.856	1.00	23.47	B
ATOM	4373	CA	LYS	B	364	40.659	26.578	27.708	1.00	22.75	B
ATOM	4374	CB	LYS	B	364	41.005	25.107	27.956	1.00	21.78	B
ATOM	4375	CG	LYS	B	364	41.600	24.369	26.774	1.00	22.48	B
ATOM	4376	CD	LYS	B	364	41.795	22.901	27.125	1.00	24.94	B
ATOM	4377	CE	LYS	B	364	42.339	22.107	25.954	1.00	25.23	B
ATOM	4378	NZ	LYS	B	364	42.414	20.651	26.265	1.00	28.14	B
ATOM	4379	C	LYS	B	364	39.951	26.709	26.357	1.00	23.08	B
ATOM	4380	O	LYS	B	364	38.764	26.418	26.235	1.00	23.91	B
ATOM	4381	N	LYS	B	365	40.704	27.146	25.351	1.00	22.10	B
ATOM	4382	CA	LYS	B	365	40.206	27.295	23.982	1.00	21.58	B
ATOM	4383	CB	LYS	B	365	40.001	28.766	23.619	1.00	22.27	B
ATOM	4384	CG	LYS	B	365	38.801	29.442	24.249	1.00	24.62	B
ATOM	4385	CD	LYS	B	365	38.634	30.832	23.653	1.00	25.50	B
ATOM	4386	CE	LYS	B	365	37.391	31.535	24.171	1.00	27.07	B
ATOM	4387	NZ	LYS	B	365	37.211	32.861	23.503	1.00	26.97	B
ATOM	4388	C	LYS	B	365	41.246	26.715	23.029	1.00	20.02	B
ATOM	4389	O	LYS	B	365	42.449	26.902	23.229	1.00	20.96	B
ATOM	4390	N	VAL	B	366	40.788	26.014	21.996	1.00	19.27	B
ATOM	4391	CA	VAL	B	366	41.692	25.432	21.012	1.00	19.35	B
ATOM	4392	CB	VAL	B	366	41.743	23.890	21.105	1.00	18.93	B
ATOM	4393	CG1	VAL	B	366	42.296	23.463	22.454	1.00	19.64	B
ATOM	4394	CG2	VAL	B	366	40.354	23.307	20.882	1.00	20.93	B
ATOM	4395	C	VAL	B	366	41.245	25.802	19.604	1.00	19.74	B
ATOM	4396	O	VAL	B	366	40.110	26.229	19.399	1.00	21.18	B
ATOM	4397	N	THR	B	367	42.152	25.642	18.646	1.00	20.37	B
ATOM	4398	CA	THR	B	367	41.865	25.932	17.244	1.00	21.68	B
ATOM	4399	CB	THR	B	367	43.158	26.225	16.454	1.00	21.58	B
ATOM	4400	OG1	THR	B	367	43.979	25.051	16.438	1.00	23.31	B
ATOM	4401	CG2	THR	B	367	43.933	27.365	17.090	1.00	22.24	B
ATOM	4402	C	THR	B	367	41.201	24.703	16.627	1.00	22.34	B
ATOM	4403	O	THR	B	367	41.013	23.689	17.297	1.00	22.37	B
ATOM	4404	N	SER	B	368	40.846	24.790	15.348	1.00	22.64	B
ATOM	4405	CA	SER	B	368	40.212	23.662	14.671	1.00	24.90	B
ATOM	4406	CB	SER	B	368	39.763	24.064	13.260	1.00	23.55	B
ATOM	4407	OG	SER	B	368	40.865	24.457	12.461	1.00	29.14	B
ATOM	4408	C	SER	B	368	41.184	22.490	14.588	1.00	25.00	B
ATOM	4409	O	SER	B	368	40.771	21.343	14.409	1.00	25.86	B
ATOM	4410	N	SER	B	369	42.474	22.789	14.725	1.00	25.16	B

10

20

30

40

【表 6 7】

ATOM	4411	CA	SER B 369	43.518	21.771	14.671	1.00	25.79	B
ATOM	4412	CB	SER B 369	44.815	22.372	14.126	1.00	25.48	B
ATOM	4413	OG	SER B 369	44.641	22.838	12.798	1.00	30.80	B
ATOM	4414	C	SER B 369	43.775	21.172	16.051	1.00	25.75	B
ATOM	4415	O	SER B 369	44.599	20.270	16.200	1.00	27.06	B
ATOM	4416	N	GLY B 370	43.071	21.682	17.056	1.00	24.62	B
ATOM	4417	CA	GLY B 370	43.233	21.171	18.404	1.00	24.16	B
ATOM	4418	C	GLY B 370	44.362	21.824	19.174	1.00	23.75	B
ATOM	4419	O	GLY B 370	44.673	21.418	20.295	1.00	26.28	B
ATOM	4420	N	VAL B 371	44.977	22.838	18.576	1.00	22.85	B
ATOM	4421	CA	VAL B 371	46.078	23.555	19.209	1.00	21.91	B
ATOM	4422	CB	VAL B 371	46.957	24.243	18.143	1.00	22.12	B
ATOM	4423	CG1	VAL B 371	48.069	25.019	18.805	1.00	24.36	B
ATOM	4424	CG2	VAL B 371	47.525	23.201	17.195	1.00	22.92	B
ATOM	4425	C	VAL B 371	45.568	24.607	20.194	1.00	22.02	B
ATOM	4426	O	VAL B 371	44.603	25.320	19.914	1.00	22.35	B
ATOM	4427	N	LEU B 372	46.216	24.700	21.353	1.00	22.00	B
ATOM	4428	CA	LEU B 372	45.821	25.665	22.373	1.00	21.94	B
ATOM	4429	CB	LEU B 372	46.700	25.518	23.620	1.00	22.47	B
ATOM	4430	CG	LEU B 372	46.317	24.431	24.622	1.00	23.07	B
ATOM	4431	CD1	LEU B 372	47.369	24.355	25.716	1.00	26.51	B
ATOM	4432	CD2	LEU B 372	44.956	24.745	25.219	1.00	24.69	B
ATOM	4433	C	LEU B 372	45.904	27.104	21.884	1.00	21.69	B
ATOM	4434	O	LEU B 372	46.847	27.484	21.193	1.00	22.75	B
ATOM	4435	N	LEU B 373	44.936	27.869	22.248	1.00	21.67	B
ATOM	4436	CA	LEU B 373	44.813	29.243	21.903	1.00	22.49	B
ATOM	4437	CB	LEU B 373	43.324	29.529	21.597	1.00	22.33	B
ATOM	4438	CG	LEU B 373	42.959	30.379	20.392	1.00	23.99	B
ATOM	4439	CD1	LEU B 373	43.914	30.107	19.235	1.00	23.77	B
ATOM	4440	CD2	LEU B 373	41.531	30.113	19.951	1.00	23.76	B
ATOM	4441	C	LEU B 373	45.304	30.143	23.066	1.00	22.88	B
ATOM	4442	O	LEU B 373	44.567	30.315	24.044	1.00	24.02	B
ATOM	4443	N	LEU B 374	46.501	30.716	22.992	1.00	23.28	B
ATOM	4444	CA	LEU B 374	47.007	31.558	24.070	1.00	24.01	B
ATOM	4445	CB	LEU B 374	48.417	31.115	24.471	1.00	22.94	B
ATOM	4446	CG	LEU B 374	48.474	29.700	25.062	1.00	21.11	B
ATOM	4447	CD1	LEU B 374	49.903	29.349	25.441	1.00	21.54	B
ATOM	4448	CD2	LEU B 374	47.569	29.618	26.281	1.00	22.57	B
ATOM	4449	C	LEU B 374	46.994	33.007	23.587	1.00	26.69	B
ATOM	4450	O	LEU B 374	47.893	33.449	22.869	1.00	27.62	B
ATOM	4451	N	ASP B 375	45.948	33.724	23.986	1.00	26.40	B
ATOM	4452	CA	ASP B 375	45.724	35.116	23.605	1.00	26.83	B
ATOM	4453	CB	ASP B 375	44.548	35.693	24.402	1.00	27.45	B
ATOM	4454	CG	ASP B 375	43.258	34.929	24.173	1.00	29.74	B
ATOM	4455	OD1	ASP B 375	42.897	34.723	22.995	1.00	32.20	B
ATOM	4456	OD2	ASP B 375	42.603	34.542	25.169	1.00	32.56	B
ATOM	4457	C	ASP B 375	46.909	36.064	23.732	1.00	26.74	B
ATOM	4458	O	ASP B 375	47.267	36.748	22.772	1.00	27.89	B
ATOM	4459	N	ASN B 376	47.515	36.119	24.912	1.00	24.79	B
ATOM	4460	CA	ASN B 376	48.634	37.025	25.116	1.00	24.26	B
ATOM	4461	CB	ASN B 376	48.136	38.317	25.757	1.00	25.14	B
ATOM	4462	CG	ASN B 376	47.329	38.062	27.006	1.00	27.01	B
ATOM	4463	OD1	ASN B 376	47.784	37.375	27.919	1.00	30.31	B
ATOM	4464	ND2	ASN B 376	46.119	38.611	27.054	1.00	30.81	B
ATOM	4465	C	ASN B 376	49.767	36.455	25.955	1.00	23.55	B
ATOM	4466	O	ASN B 376	49.786	35.268	26.290	1.00	22.98	B
ATOM	4467	N	TYR B 377	50.704	37.335	26.292	1.00	23.59	B
ATOM	4468	CA	TYR B 377	51.880	36.981	27.073	1.00	22.88	B
ATOM	4469	CB	TYR B 377	52.732	38.225	27.323	1.00	22.47	B
ATOM	4470	CG	TYR B 377	53.968	37.932	28.134	1.00	21.51	B
ATOM	4471	CD1	TYR B 377	55.039	37.244	27.577	1.00	22.22	B
ATOM	4472	CE1	TYR B 377	56.153	36.921	28.334	1.00	21.70	B
ATOM	4473	CD2	TYR B 377	54.045	38.294	29.470	1.00	21.33	B
ATOM	4474	CE2	TYR B 377	55.153	37.974	30.236	1.00	21.80	B
ATOM	4475	CZ	TYR B 377	56.201	37.286	29.663	1.00	21.43	B
ATOM	4476	OH	TYR B 377	57.292	36.944	30.428	1.00	23.80	B
ATOM	4477	C	TYR B 377	51.585	36.308	28.409	1.00	23.07	B

10

20

30

40

【表 6 8】

ATOM	4478	O	TYR	B	377	52.157	35.264	28.718	1.00	23.13	B
ATOM	4479	N	THR	B	378	50.705	36.906	29.207	1.00	22.87	B
ATOM	4480	CA	THR	B	378	50.376	36.339	30.510	1.00	23.44	B
ATOM	4481	CB	THR	B	378	49.257	37.142	31.202	1.00	23.67	B
ATOM	4482	OG1	THR	B	378	48.137	37.268	30.320	1.00	28.32	B
ATOM	4483	CG2	THR	B	378	49.760	38.525	31.579	1.00	24.54	B
ATOM	4484	C	THR	B	378	49.956	34.877	30.400	1.00	22.21	B
ATOM	4485	O	THR	B	378	50.386	34.037	31.194	1.00	23.98	B
ATOM	4486	N	ASP	B	379	49.124	34.571	29.410	1.00	21.16	B
ATOM	4487	CA	ASP	B	379	48.673	33.202	29.206	1.00	21.21	B
ATOM	4488	CB	ASP	B	379	47.587	33.147	28.126	1.00	24.16	B
ATOM	4489	CG	ASP	B	379	46.365	33.972	28.482	1.00	27.17	B
ATOM	4490	OD1	ASP	B	379	46.444	35.219	28.418	1.00	30.31	B
ATOM	4491	OD2	ASP	B	379	45.325	33.374	28.831	1.00	30.32	B
ATOM	4492	C	ASP	B	379	49.849	32.321	28.784	1.00	20.03	B
ATOM	4493	O	ASP	B	379	50.019	31.213	29.290	1.00	20.59	B
ATOM	4494	N	ARG	B	380	50.664	32.822	27.862	1.00	19.56	B
ATOM	4495	CA	ARG	B	380	51.809	32.060	27.376	1.00	19.24	B
ATOM	4496	CB	ARG	B	380	52.483	32.798	26.218	1.00	19.92	B
ATOM	4497	CG	ARG	B	380	51.605	32.859	24.982	1.00	22.15	B
ATOM	4498	CD	ARG	B	380	52.404	33.101	23.719	1.00	22.26	B
ATOM	4499	NE	ARG	B	380	51.601	32.767	22.549	1.00	26.39	B
ATOM	4500	CZ	ARG	B	380	52.096	32.579	21.333	1.00	26.41	B
ATOM	4501	NH1	ARG	B	380	53.401	32.694	21.122	1.00	26.03	B
ATOM	4502	NH2	ARG	B	380	51.283	32.258	20.332	1.00	27.29	B
ATOM	4503	C	ARG	B	380	52.842	31.723	28.442	1.00	18.48	B
ATOM	4504	O	ARG	B	380	53.274	30.576	28.547	1.00	17.97	B
ATOM	4505	N	ILE	B	381	53.241	32.709	29.237	1.00	18.59	B
ATOM	4506	CA	ILE	B	381	54.234	32.445	30.265	1.00	18.81	B
ATOM	4507	CB	ILE	B	381	54.787	33.754	30.876	1.00	19.63	B
ATOM	4508	CG2	ILE	B	381	53.703	34.467	31.666	1.00	20.49	B
ATOM	4509	CG1	ILE	B	381	55.990	33.438	31.769	1.00	18.74	B
ATOM	4510	CD1	ILE	B	381	57.113	32.703	31.055	1.00	20.24	B
ATOM	4511	C	ILE	B	381	53.670	31.551	31.367	1.00	18.10	B
ATOM	4512	O	ILE	B	381	54.408	30.802	31.998	1.00	17.97	B
ATOM	4513	N	GLN	B	382	52.361	31.621	31.592	1.00	18.43	B
ATOM	4514	CA	GLN	B	382	51.714	30.788	32.601	1.00	18.93	B
ATOM	4515	CB	GLN	B	382	50.216	31.102	32.655	1.00	20.01	B
ATOM	4516	CG	GLN	B	382	49.448	30.354	33.734	1.00	23.78	B
ATOM	4517	CD	GLN	B	382	49.751	30.865	35.130	1.00	26.17	B
ATOM	4518	OE1	GLN	B	382	50.805	30.576	35.698	1.00	30.04	B
ATOM	4519	NE2	GLN	B	382	48.827	31.642	35.687	1.00	29.93	B
ATOM	4520	C	GLN	B	382	51.913	29.319	32.228	1.00	18.43	B
ATOM	4521	O	GLN	B	382	52.244	28.482	33.072	1.00	20.15	B
ATOM	4522	N	VAL	B	383	51.702	29.012	30.952	1.00	18.33	B
ATOM	4523	CA	VAL	B	383	51.869	27.651	30.463	1.00	17.67	B
ATOM	4524	CB	VAL	B	383	51.365	27.516	29.011	1.00	18.08	B
ATOM	4525	CG1	VAL	B	383	51.704	26.141	28.459	1.00	17.19	B
ATOM	4526	CG2	VAL	B	383	49.857	27.736	28.968	1.00	19.59	B
ATOM	4527	C	VAL	B	383	53.336	27.235	30.520	1.00	16.86	B
ATOM	4528	O	VAL	B	383	53.651	26.121	30.932	1.00	17.82	B
ATOM	4529	N	LEU	B	384	54.230	28.136	30.115	1.00	16.13	B
ATOM	4530	CA	LEU	B	384	55.659	27.832	30.123	1.00	15.24	B
ATOM	4531	CB	LEU	B	384	56.454	28.953	29.452	1.00	15.85	B
ATOM	4532	CG	LEU	B	384	56.329	29.008	27.931	1.00	17.94	B
ATOM	4533	CD1	LEU	B	384	57.154	30.158	27.387	1.00	20.53	B
ATOM	4534	CD2	LEU	B	384	56.799	27.686	27.342	1.00	19.47	B
ATOM	4535	C	LEU	B	384	56.205	27.598	31.525	1.00	14.25	B
ATOM	4536	O	LEU	B	384	56.989	26.673	31.740	1.00	15.40	B
ATOM	4537	N	ARG	B	385	55.800	28.429	32.480	1.00	16.44	B
ATOM	4538	CA	ARG	B	385	56.279	28.269	33.848	1.00	17.29	B
ATOM	4539	CB	ARG	B	385	55.783	29.420	34.733	1.00	20.20	B
ATOM	4540	CG	ARG	B	385	54.302	29.378	35.022	1.00	22.35	B
ATOM	4541	CD	ARG	B	385	53.792	30.692	35.598	1.00	25.95	B
ATOM	4542	NE	ARG	B	385	54.453	31.057	36.847	1.00	27.19	B
ATOM	4543	CZ	ARG	B	385	53.976	31.960	37.698	1.00	27.61	B
ATOM	4544	NH1	ARG	B	385	52.835	32.583	37.431	1.00	28.55	B

10

20

30

40

【表 6 9】

ATOM	4545	NH2	ARG	B	385	54.637	32.239	38.816	1.00	29.24	B
ATOM	4546	C	ARG	B	385	55.797	26.930	34.398	1.00	16.55	B
ATOM	4547	O	ARG	B	385	56.538	26.231	35.086	1.00	16.50	B
ATOM	4548	N	ASN	B	386	54.559	26.563	34.081	1.00	16.88	B
ATOM	4549	CA	ASN	B	386	54.020	25.296	34.552	1.00	16.42	B
ATOM	4550	CB	ASN	B	386	52.502	25.257	34.354	1.00	19.24	B
ATOM	4551	CG	ASN	B	386	51.754	25.904	35.508	1.00	20.62	B
ATOM	4552	OD1	ASN	B	386	51.613	25.311	36.578	1.00	22.06	B
ATOM	4553	ND2	ASN	B	386	51.291	27.131	35.304	1.00	22.88	B
ATOM	4554	C	ASN	B	386	54.686	24.118	33.847	1.00	16.02	B
ATOM	4555	O	ASN	B	386	54.878	23.061	34.446	1.00	15.23	B
ATOM	4556	N	MET	B	387	55.055	24.309	32.585	1.00	16.21	B
ATOM	4557	CA	MET	B	387	55.716	23.254	31.823	1.00	17.17	B
ATOM	4558	CB	MET	B	387	55.930	23.700	30.377	1.00	19.11	B
ATOM	4559	CG	MET	B	387	56.586	22.649	29.511	1.00	19.74	B
ATOM	4560	SD	MET	B	387	56.966	23.307	27.888	1.00	22.71	B
ATOM	4561	CE	MET	B	387	55.374	23.287	27.132	1.00	23.09	B
ATOM	4562	C	MET	B	387	57.065	22.882	32.444	1.00	16.24	B
ATOM	4563	O	MET	B	387	57.369	21.702	32.625	1.00	17.43	B
ATOM	4564	N	VAL	B	388	57.879	23.886	32.760	1.00	15.74	B
ATOM	4565	CA	VAL	B	388	59.189	23.639	33.361	1.00	14.72	B
ATOM	4566	CB	VAL	B	388	60.017	24.944	33.422	1.00	15.94	B
ATOM	4567	CG1	VAL	B	388	61.332	24.705	34.139	1.00	18.40	B
ATOM	4568	CG2	VAL	B	388	60.284	25.439	32.010	1.00	16.79	B
ATOM	4569	C	VAL	B	388	59.028	23.051	34.764	1.00	13.30	B
ATOM	4570	O	VAL	B	388	59.840	22.238	35.215	1.00	13.93	B
ATOM	4571	N	HIS	B	389	57.972	23.461	35.452	1.00	15.28	B
ATOM	4572	CA	HIS	B	389	57.693	22.951	36.786	1.00	15.30	B
ATOM	4573	CB	HIS	B	389	56.530	23.742	37.404	1.00	17.02	B
ATOM	4574	CG	HIS	B	389	56.124	23.275	38.769	1.00	19.73	B
ATOM	4575	CD2	HIS	B	389	54.902	23.009	39.287	1.00	20.45	B
ATOM	4576	ND1	HIS	B	389	57.025	23.070	39.792	1.00	20.38	B
ATOM	4577	CE1	HIS	B	389	56.376	22.696	40.881	1.00	20.53	B
ATOM	4578	NE2	HIS	B	389	55.086	22.652	40.602	1.00	20.40	B
ATOM	4579	C	HIS	B	389	57.351	21.463	36.655	1.00	14.86	B
ATOM	4580	O	HIS	B	389	57.801	20.634	37.452	1.00	16.52	B
ATOM	4581	N	CYS	B	390	56.571	21.126	35.632	1.00	15.02	B
ATOM	4582	CA	CYS	B	390	56.197	19.734	35.387	1.00	15.93	B
ATOM	4583	CB	CYS	B	390	55.203	19.633	34.223	1.00	17.36	B
ATOM	4584	SG	CYS	B	390	53.474	20.014	34.651	1.00	24.78	B
ATOM	4585	C	CYS	B	390	57.439	18.912	35.051	1.00	13.96	B
ATOM	4586	O	CYS	B	390	57.587	17.779	35.501	1.00	14.82	B
ATOM	4587	N	ALA	B	391	58.330	19.489	34.252	1.00	13.12	B
ATOM	4588	CA	ALA	B	391	59.556	18.799	33.866	1.00	12.95	B
ATOM	4589	CB	ALA	B	391	60.331	19.638	32.865	1.00	12.04	B
ATOM	4590	C	ALA	B	391	60.413	18.534	35.098	1.00	10.96	B
ATOM	4591	O	ALA	B	391	61.022	17.472	35.230	1.00	13.44	B
ATOM	4592	N	ASP	B	392	60.448	19.507	36.003	1.00	11.78	B
ATOM	4593	CA	ASP	B	392	61.228	19.386	37.226	1.00	13.07	B
ATOM	4594	CB	ASP	B	392	61.226	20.731	37.963	1.00	13.80	B
ATOM	4595	CG	ASP	B	392	62.260	20.797	39.079	1.00	13.78	B
ATOM	4596	OD1	ASP	B	392	63.370	20.249	38.911	1.00	10.77	B
ATOM	4597	OD2	ASP	B	392	61.965	21.416	40.120	1.00	21.06	B
ATOM	4598	C	ASP	B	392	60.660	18.280	38.116	1.00	12.46	B
ATOM	4599	O	ASP	B	392	61.394	17.639	38.865	1.00	15.24	B
ATOM	4600	N	LEU	B	393	59.350	18.063	38.025	1.00	13.52	B
ATOM	4601	CA	LEU	B	393	58.676	17.029	38.812	1.00	14.76	B
ATOM	4602	CB	LEU	B	393	57.448	17.619	39.504	1.00	18.22	B
ATOM	4603	CG	LEU	B	393	57.710	18.720	40.530	1.00	19.43	B
ATOM	4604	CD1	LEU	B	393	56.381	19.239	41.070	1.00	20.84	B
ATOM	4605	CD2	LEU	B	393	58.571	18.171	41.652	1.00	22.46	B
ATOM	4606	C	LEU	B	393	58.235	15.874	37.912	1.00	14.12	B
ATOM	4607	O	LEU	B	393	57.152	15.314	38.096	1.00	17.10	B
ATOM	4608	N	SER	B	394	59.079	15.503	36.955	1.00	13.23	B
ATOM	4609	CA	SER	B	394	58.730	14.434	36.021	1.00	14.35	B
ATOM	4610	CB	SER	B	394	59.184	14.816	34.608	1.00	15.22	B
ATOM	4611	OG	SER	B	394	60.599	14.889	34.527	1.00	14.55	B

10

20

30

40

【表 7 0】

ATOM	4612	C	SER B 394	59.277	13.048	36.359	1.00	14.48	B
ATOM	4613	O	SER B 394	58.912	12.072	35.707	1.00	16.13	B
ATOM	4614	N	ASN B 395	60.136	12.952	37.372	1.00	15.43	B
ATOM	4615	CA	ASN B 395	60.726	11.665	37.742	1.00	14.41	B
ATOM	4616	CB	ASN B 395	61.536	11.786	39.045	1.00	15.01	B
ATOM	4617	CG	ASN B 395	62.818	12.602	38.889	1.00	15.76	B
ATOM	4618	OD1	ASN B 395	63.497	12.867	39.876	1.00	17.66	B
ATOM	4619	ND2	ASN B 395	63.157	12.988	37.663	1.00	14.75	B
ATOM	4620	C	ASN B 395	59.708	10.526	37.903	1.00	14.34	B
ATOM	4621	O	ASN B 395	59.889	9.445	37.353	1.00	14.64	B
ATOM	4622	N	PRO B 396	58.628	10.754	38.666	1.00	14.59	B
ATOM	4623	CD	PRO B 396	58.362	11.894	39.559	1.00	15.46	B
ATOM	4624	CA	PRO B 396	57.625	9.700	38.862	1.00	15.54	B
ATOM	4625	CB	PRO B 396	56.718	10.281	39.949	1.00	15.67	B
ATOM	4626	CG	PRO B 396	57.621	11.232	40.692	1.00	16.27	B
ATOM	4627	C	PRO B 396	56.837	9.321	37.608	1.00	16.19	B
ATOM	4628	O	PRO B 396	56.080	8.345	37.619	1.00	16.47	B
ATOM	4629	N	THR B 397	57.006	10.085	36.535	1.00	16.18	B
ATOM	4630	CA	THR B 397	56.285	9.807	35.294	1.00	16.59	B
ATOM	4631	CB	THR B 397	55.802	11.099	34.615	1.00	17.26	B
ATOM	4632	OG1	THR B 397	56.914	11.762	34.004	1.00	17.78	B
ATOM	4633	CG2	THR B 397	55.157	12.025	35.630	1.00	18.25	B
ATOM	4634	C	THR B 397	57.112	9.033	34.277	1.00	17.22	B
ATOM	4635	O	THR B 397	56.615	8.684	33.205	1.00	17.65	B
ATOM	4636	N	LYS B 398	58.373	8.773	34.602	1.00	16.95	B
ATOM	4637	CA	LYS B 398	59.249	8.031	33.705	1.00	17.56	B
ATOM	4638	CB	LYS B 398	60.703	8.468	33.913	1.00	18.01	B
ATOM	4639	CG	LYS B 398	60.946	9.953	33.668	1.00	18.84	B
ATOM	4640	CD	LYS B 398	60.604	10.332	32.234	1.00	19.47	B
ATOM	4641	CE	LYS B 398	60.702	11.835	31.996	1.00	18.84	B
ATOM	4642	NZ	LYS B 398	62.092	12.349	32.149	1.00	18.45	B
ATOM	4643	C	LYS B 398	59.097	6.537	34.000	1.00	17.51	B
ATOM	4644	O	LYS B 398	58.430	6.158	34.964	1.00	18.04	B
ATOM	4645	N	SER B 399	59.707	5.695	33.169	1.00	18.98	B
ATOM	4646	CA	SER B 399	59.632	4.249	33.370	1.00	20.36	B
ATOM	4647	CB	SER B 399	60.514	3.517	32.359	1.00	21.38	B
ATOM	4648	OG	SER B 399	61.887	3.772	32.603	1.00	27.87	B
ATOM	4649	C	SER B 399	60.109	3.926	34.780	1.00	19.68	B
ATOM	4650	O	SER B 399	60.998	4.593	35.307	1.00	20.18	B
ATOM	4651	N	LEU B 400	59.523	2.898	35.386	1.00	20.04	B
ATOM	4652	CA	LEU B 400	59.889	2.513	36.744	1.00	19.16	B
ATOM	4653	CB	LEU B 400	59.187	1.205	37.135	1.00	20.53	B
ATOM	4654	CG	LEU B 400	59.389	0.737	38.581	1.00	19.46	B
ATOM	4655	CD1	LEU B 400	58.888	1.806	39.547	1.00	22.22	B
ATOM	4656	CD2	LEU B 400	58.641	-0.571	38.807	1.00	21.21	B
ATOM	4657	C	LEU B 400	61.398	2.370	36.932	1.00	19.35	B
ATOM	4658	O	LEU B 400	61.934	2.767	37.964	1.00	20.59	B
ATOM	4659	N	GLU B 401	62.080	1.810	35.937	1.00	20.33	B
ATOM	4660	CA	GLU B 401	63.528	1.625	36.013	1.00	21.53	B
ATOM	4661	CB	GLU B 401	64.046	1.002	34.715	1.00	23.36	B
ATOM	4662	CG	GLU B 401	65.561	0.941	34.611	1.00	26.96	B
ATOM	4663	CD	GLU B 401	66.030	0.448	33.252	1.00	29.79	B
ATOM	4664	OE1	GLU B 401	67.261	0.374	33.030	1.00	31.18	B
ATOM	4665	OE2	GLU B 401	65.166	0.137	32.403	1.00	32.01	B
ATOM	4666	C	GLU B 401	64.253	2.944	36.268	1.00	21.64	B
ATOM	4667	O	GLU B 401	65.155	3.013	37.106	1.00	23.41	B
ATOM	4668	N	LEU B 402	63.859	3.985	35.541	1.00	20.35	B
ATOM	4669	CA	LEU B 402	64.472	5.302	35.692	1.00	19.60	B
ATOM	4670	CB	LEU B 402	64.106	6.194	34.505	1.00	19.88	B
ATOM	4671	CG	LEU B 402	64.620	5.720	33.145	1.00	20.91	B
ATOM	4672	CD1	LEU B 402	64.231	6.720	32.075	1.00	23.11	B
ATOM	4673	CD2	LEU B 402	66.129	5.550	33.202	1.00	22.90	B
ATOM	4674	C	LEU B 402	64.030	5.973	36.989	1.00	18.77	B
ATOM	4675	O	LEU B 402	64.844	6.537	37.722	1.00	18.98	B
ATOM	4676	N	TYR B 403	62.735	5.904	37.270	1.00	17.08	B
ATOM	4677	CA	TYR B 403	62.178	6.508	38.466	1.00	16.30	B
ATOM	4678	CB	TYR B 403	60.671	6.228	38.519	1.00	15.79	B

【表 7 1】

ATOM	4679	CG	TYR	B	403	59.946	6.799	39.716	1.00	15.74	B
ATOM	4680	CD1	TYR	B	403	60.435	7.909	40.398	1.00	15.43	B
ATOM	4681	CE1	TYR	B	403	59.749	8.441	41.480	1.00	17.13	B
ATOM	4682	CD2	TYR	B	403	58.753	6.241	40.147	1.00	16.57	B
ATOM	4683	CE2	TYR	B	403	58.061	6.764	41.217	1.00	18.48	B
ATOM	4684	CZ	TYR	B	403	58.561	7.862	41.883	1.00	18.05	B
ATOM	4685	OH	TYR	B	403	57.865	8.368	42.954	1.00	19.16	B
ATOM	4686	C	TYR	B	403	62.874	6.006	39.727	1.00	16.60	B
ATOM	4687	O	TYR	B	403	63.218	6.792	40.609	1.00	16.10	B
ATOM	4688	N	ARG	B	404	63.093	4.701	39.819	1.00	17.32	B
ATOM	4689	CA	ARG	B	404	63.760	4.158	40.994	1.00	18.47	B
ATOM	4690	CB	ARG	B	404	63.802	2.632	40.925	1.00	20.53	B
ATOM	4691	CG	ARG	B	404	62.424	2.002	40.871	1.00	22.62	B
ATOM	4692	CD	ARG	B	404	62.505	0.502	41.045	1.00	26.02	B
ATOM	4693	NE	ARG	B	404	63.062	0.151	42.348	1.00	26.64	B
ATOM	4694	CZ	ARG	B	404	63.348	-1.089	42.730	1.00	27.47	B
ATOM	4695	NH1	ARG	B	404	63.131	-2.104	41.905	1.00	28.66	B
ATOM	4696	NH2	ARG	B	404	63.847	-1.313	43.938	1.00	27.37	B
ATOM	4697	C	ARG	B	404	65.170	4.725	41.133	1.00	16.94	B
ATOM	4698	O	ARG	B	404	65.639	4.957	42.249	1.00	18.36	B
ATOM	4699	N	GLN	B	405	65.843	4.948	40.005	1.00	16.57	B
ATOM	4700	CA	GLN	B	405	67.191	5.508	40.039	1.00	15.94	B
ATOM	4701	CB	GLN	B	405	67.835	5.473	38.648	1.00	17.43	B
ATOM	4702	CG	GLN	B	405	68.132	4.070	38.155	1.00	20.32	B
ATOM	4703	CD	GLN	B	405	68.847	4.055	36.818	1.00	21.15	B
ATOM	4704	OE1	GLN	B	405	70.020	4.429	36.719	1.00	24.86	B
ATOM	4705	NE2	GLN	B	405	68.142	3.628	35.778	1.00	22.02	B
ATOM	4706	C	GLN	B	405	67.145	6.940	40.558	1.00	16.02	B
ATOM	4707	O	GLN	B	405	68.009	7.356	41.323	1.00	16.85	B
ATOM	4708	N	TRP	B	406	66.137	7.696	40.137	1.00	14.97	B
ATOM	4709	CA	TRP	B	406	65.994	9.074	40.595	1.00	14.32	B
ATOM	4710	CB	TRP	B	406	64.888	9.792	39.814	1.00	13.61	B
ATOM	4711	CG	TRP	B	406	65.247	10.098	38.389	1.00	13.33	B
ATOM	4712	CD2	TRP	B	406	66.365	10.868	37.930	1.00	13.27	B
ATOM	4713	CE2	TRP	B	406	66.294	10.907	36.522	1.00	13.99	B
ATOM	4714	CE3	TRP	B	406	67.417	11.528	38.571	1.00	15.08	B
ATOM	4715	CD1	TRP	B	406	64.564	9.713	37.272	1.00	15.01	B
ATOM	4716	NE1	TRP	B	406	65.186	10.195	36.148	1.00	13.61	B
ATOM	4717	CZ2	TRP	B	406	67.235	11.579	35.744	1.00	13.07	B
ATOM	4718	CZ3	TRP	B	406	68.351	12.197	37.795	1.00	14.21	B
ATOM	4719	CH2	TRP	B	406	68.253	12.217	36.398	1.00	15.23	B
ATOM	4720	C	TRP	B	406	65.666	9.103	42.084	1.00	15.21	B
ATOM	4721	O	TRP	B	406	66.178	9.941	42.824	1.00	15.30	B
ATOM	4722	N	THR	B	407	64.810	8.186	42.521	1.00	15.80	B
ATOM	4723	CA	THR	B	407	64.427	8.117	43.926	1.00	16.58	B
ATOM	4724	CB	THR	B	407	63.359	7.030	44.159	1.00	16.95	B
ATOM	4725	OG1	THR	B	407	62.182	7.350	43.406	1.00	18.84	B
ATOM	4726	CG2	THR	B	407	62.996	6.945	45.631	1.00	18.45	B
ATOM	4727	C	THR	B	407	65.638	7.820	44.806	1.00	16.46	B
ATOM	4728	O	THR	B	407	65.790	8.400	45.884	1.00	17.79	B
ATOM	4729	N	ASP	B	408	66.501	6.916	44.353	1.00	16.64	B
ATOM	4730	CA	ASP	B	408	67.691	6.586	45.131	1.00	17.11	B
ATOM	4731	CB	ASP	B	408	68.504	5.476	44.456	1.00	20.31	B
ATOM	4732	CG	ASP	B	408	67.807	4.128	44.496	1.00	25.13	B
ATOM	4733	OD1	ASP	B	408	66.915	3.935	45.350	1.00	28.10	B
ATOM	4734	OD2	ASP	B	408	68.168	3.254	43.680	1.00	28.21	B
ATOM	4735	C	ASP	B	408	68.570	7.822	45.294	1.00	15.90	B
ATOM	4736	O	ASP	B	408	69.152	8.047	46.354	1.00	16.44	B
ATOM	4737	N	ARG	B	409	68.658	8.629	44.241	1.00	14.72	B
ATOM	4738	CA	ARG	B	409	69.479	9.834	44.293	1.00	14.16	B
ATOM	4739	CB	ARG	B	409	69.686	10.397	42.885	1.00	14.73	B
ATOM	4740	CG	ARG	B	409	70.545	9.513	42.015	1.00	14.13	B
ATOM	4741	CD	ARG	B	409	70.863	10.175	40.691	1.00	16.12	B
ATOM	4742	NE	ARG	B	409	71.781	9.363	39.898	1.00	16.95	B
ATOM	4743	CZ	ARG	B	409	72.770	9.861	39.164	1.00	17.75	B
ATOM	4744	NH1	ARG	B	409	72.975	11.173	39.119	1.00	19.60	B
ATOM	4745	NH2	ARG	B	409	73.559	9.048	38.477	1.00	19.46	B

10

20

30

40

【表 7 2】

ATOM	4746	C	ARG	B	409	68.901	10.912	45.198	1.00	14.05	B
ATOM	4747	O	ARG	B	409	69.630	11.535	45.970	1.00	15.29	B
ATOM	4748	N	ILE	B	410	67.594	11.141	45.125	1.00	14.65	B
ATOM	4749	CA	ILE	B	410	67.027	12.171	45.977	1.00	15.66	B
ATOM	4750	CB	ILE	B	410	65.555	12.472	45.625	1.00	17.16	B
ATOM	4751	CG2	ILE	B	410	64.671	11.306	46.008	1.00	19.34	B
ATOM	4752	CG1	ILE	B	410	65.103	13.743	46.354	1.00	20.62	B
ATOM	4753	CD1	ILE	B	410	65.885	14.993	45.964	1.00	21.23	B
ATOM	4754	C	ILE	B	410	67.142	11.748	47.437	1.00	15.22	B
ATOM	4755	O	ILE	B	410	67.372	12.582	48.309	1.00	15.77	B
ATOM	4756	N	MET	B	411	67.005	10.453	47.707	1.00	15.96	B
ATOM	4757	CA	MET	B	411	67.117	9.983	49.083	1.00	16.37	B
ATOM	4758	CB	MET	B	411	66.686	8.518	49.207	1.00	17.92	B
ATOM	4759	CG	MET	B	411	65.184	8.299	49.074	1.00	21.37	B
ATOM	4760	SD	MET	B	411	64.210	9.363	50.172	1.00	23.38	B
ATOM	4761	CE	MET	B	411	64.689	8.730	51.781	1.00	26.58	B
ATOM	4762	C	MET	B	411	68.545	10.151	49.584	1.00	16.11	B
ATOM	4763	O	MET	B	411	68.757	10.524	50.733	1.00	15.72	B
ATOM	4764	N	GLU	B	412	69.528	9.884	48.731	1.00	15.83	B
ATOM	4765	CA	GLU	B	412	70.909	10.048	49.164	1.00	16.01	B
ATOM	4766	CB	GLU	B	412	71.892	9.544	48.107	1.00	18.76	B
ATOM	4767	CG	GLU	B	412	73.348	9.699	48.538	1.00	24.44	B
ATOM	4768	CD	GLU	B	412	73.593	9.196	49.957	1.00	28.55	B
ATOM	4769	OE1	GLU	B	412	73.394	7.986	50.203	1.00	31.15	B
ATOM	4770	OE2	GLU	B	412	73.981	10.011	50.830	1.00	30.92	B
ATOM	4771	C	GLU	B	412	71.188	11.518	49.466	1.00	15.59	B
ATOM	4772	O	GLU	B	412	71.873	11.834	50.432	1.00	15.30	B
ATOM	4773	N	GLU	B	413	70.653	12.425	48.652	1.00	15.53	B
ATOM	4774	CA	GLU	B	413	70.888	13.840	48.910	1.00	15.73	B
ATOM	4775	CB	GLU	B	413	70.364	14.707	47.759	1.00	17.43	B
ATOM	4776	CG	GLU	B	413	70.796	16.163	47.876	1.00	17.34	B
ATOM	4777	CD	GLU	B	413	70.518	16.968	46.624	1.00	16.08	B
ATOM	4778	OE1	GLU	B	413	70.874	16.491	45.531	1.00	15.68	B
ATOM	4779	OE2	GLU	B	413	69.959	18.081	46.734	1.00	17.21	B
ATOM	4780	C	GLU	B	413	70.194	14.219	50.215	1.00	14.75	B
ATOM	4781	O	GLU	B	413	70.707	15.016	51.005	1.00	15.01	B
ATOM	4782	N	PHE	B	414	69.023	13.635	50.438	1.00	15.31	B
ATOM	4783	CA	PHE	B	414	68.264	13.887	51.654	1.00	16.35	B
ATOM	4784	CB	PHE	B	414	66.974	13.070	51.637	1.00	18.25	B
ATOM	4785	CG	PHE	B	414	66.113	13.267	52.847	1.00	19.73	B
ATOM	4786	CD1	PHE	B	414	65.244	14.345	52.932	1.00	21.35	B
ATOM	4787	CD2	PHE	B	414	66.165	12.368	53.899	1.00	21.69	B
ATOM	4788	CE1	PHE	B	414	64.441	14.518	54.047	1.00	21.92	B
ATOM	4789	CE2	PHE	B	414	65.363	12.538	55.019	1.00	23.22	B
ATOM	4790	CZ	PHE	B	414	64.502	13.611	55.091	1.00	22.82	B
ATOM	4791	C	PHE	B	414	69.114	13.473	52.853	1.00	15.56	B
ATOM	4792	O	PHE	B	414	69.238	14.217	53.829	1.00	16.70	B
ATOM	4793	N	PHE	B	415	69.695	12.278	52.779	1.00	16.39	B
ATOM	4794	CA	PHE	B	415	70.536	11.787	53.867	1.00	17.16	B
ATOM	4795	CB	PHE	B	415	70.883	10.309	53.669	1.00	18.13	B
ATOM	4796	CG	PHE	B	415	69.685	9.405	53.657	1.00	20.02	B
ATOM	4797	CD1	PHE	B	415	68.632	9.616	54.531	1.00	20.58	B
ATOM	4798	CD2	PHE	B	415	69.617	8.334	52.778	1.00	21.28	B
ATOM	4799	CE1	PHE	B	415	67.530	8.776	54.529	1.00	22.08	B
ATOM	4800	CE2	PHE	B	415	68.519	7.493	52.772	1.00	22.18	B
ATOM	4801	CZ	PHE	B	415	67.475	7.714	53.647	1.00	22.75	B
ATOM	4802	C	PHE	B	415	71.811	12.609	53.982	1.00	16.85	B
ATOM	4803	O	PHE	B	415	72.351	12.764	55.079	1.00	19.53	B
ATOM	4804	N	GLN	B	416	72.295	13.129	52.856	1.00	17.47	B
ATOM	4805	CA	GLN	B	416	73.492	13.969	52.862	1.00	18.09	B
ATOM	4806	CB	GLN	B	416	73.873	14.421	51.443	1.00	20.52	B
ATOM	4807	CG	GLN	B	416	74.443	13.341	50.528	1.00	23.74	B
ATOM	4808	CD	GLN	B	416	75.009	13.902	49.219	1.00	24.94	B
ATOM	4809	OE1	GLN	B	416	74.299	14.537	48.426	1.00	22.81	B
ATOM	4810	NE2	GLN	B	416	76.298	13.664	48.988	1.00	27.78	B
ATOM	4811	C	GLN	B	416	73.193	15.206	53.705	1.00	17.10	B
ATOM	4812	O	GLN	B	416	74.019	15.633	54.508	1.00	16.92	B

【0 7 2 7】

10

20

30

40

【表 7 3】

ATOM	4813	N	GLN B 417	72.012	15.791	53.513	1.00	16.24	B
ATOM	4814	CA	GLN B 417	71.652	16.973	54.282	1.00	14.43	B
ATOM	4815	CB	GLN B 417	70.357	17.612	53.769	1.00	14.92	B
ATOM	4816	CG	GLN B 417	70.012	18.893	54.518	1.00	15.40	B
ATOM	4817	CD	GLN B 417	68.786	19.598	53.970	1.00	17.07	B
ATOM	4818	OE1	GLN B 417	68.614	19.716	52.757	1.00	20.04	B
ATOM	4819	NE2	GLN B 417	67.932	20.087	54.866	1.00	18.86	B
ATOM	4820	C	GLN B 417	71.489	16.595	55.747	1.00	15.00	B
ATOM	4821	O	GLN B 417	71.876	17.354	56.630	1.00	14.67	B
ATOM	4822	N	GLY B 418	70.918	15.419	55.995	1.00	14.72	B
ATOM	4823	CA	GLY B 418	70.742	14.962	57.361	1.00	17.03	B
ATOM	4824	C	GLY B 418	72.083	14.870	58.066	1.00	17.70	B
ATOM	4825	O	GLY B 418	72.210	15.257	59.230	1.00	18.70	B
ATOM	4826	N	ASP B 419	73.091	14.359	57.363	1.00	17.59	B
ATOM	4827	CA	ASP B 419	74.426	14.241	57.945	1.00	16.79	B
ATOM	4828	CB	ASP B 419	75.396	13.557	56.980	1.00	20.08	B
ATOM	4829	CG	ASP B 419	75.103	12.078	56.794	1.00	23.86	B
ATOM	4830	OD1	ASP B 419	74.450	11.473	57.672	1.00	27.08	B
ATOM	4831	OD2	ASP B 419	75.548	11.518	55.770	1.00	26.34	B
ATOM	4832	C	ASP B 419	74.970	15.622	58.296	1.00	16.64	B
ATOM	4833	O	ASP B 419	75.540	15.815	59.370	1.00	17.12	B
ATOM	4834	N	LYS B 420	74.790	16.581	57.392	1.00	15.93	B
ATOM	4835	CA	LYS B 420	75.272	17.940	57.628	1.00	15.87	B
ATOM	4836	CB	LYS B 420	75.019	18.827	56.405	1.00	16.54	B
ATOM	4837	CG	LYS B 420	75.692	18.363	55.133	1.00	17.29	B
ATOM	4838	CD	LYS B 420	75.342	19.297	53.988	1.00	18.16	B
ATOM	4839	CE	LYS B 420	75.749	18.714	52.642	1.00	20.09	B
ATOM	4840	NZ	LYS B 420	77.214	18.482	52.536	1.00	23.94	B
ATOM	4841	C	LYS B 420	74.594	18.569	58.840	1.00	15.08	B
ATOM	4842	O	LYS B 420	75.244	19.241	59.639	1.00	16.59	B
ATOM	4843	N	GLU B 421	73.287	18.358	58.977	1.00	16.23	B
ATOM	4844	CA	GLU B 421	72.563	18.928	60.107	1.00	16.38	B
ATOM	4845	CB	GLU B 421	71.058	18.660	59.974	1.00	16.78	B
ATOM	4846	CG	GLU B 421	70.469	19.194	58.671	1.00	20.21	B
ATOM	4847	CD	GLU B 421	68.952	19.132	58.623	1.00	23.10	B
ATOM	4848	OE1	GLU B 421	68.374	18.157	59.146	1.00	28.17	B
ATOM	4849	OE2	GLU B 421	68.335	20.053	58.042	1.00	23.93	B
ATOM	4850	C	GLU B 421	73.106	18.347	61.410	1.00	17.38	B
ATOM	4851	O	GLU B 421	73.243	19.058	62.404	1.00	19.24	B
ATOM	4852	N	ARG B 422	73.428	17.059	61.399	1.00	16.44	B
ATOM	4853	CA	ARG B 422	73.971	16.409	62.591	1.00	16.90	B
ATOM	4854	CB	ARG B 422	74.006	14.890	62.397	1.00	19.02	B
ATOM	4855	CG	ARG B 422	74.700	14.121	63.522	1.00	21.25	B
ATOM	4856	CD	ARG B 422	76.075	13.649	63.081	1.00	23.84	B
ATOM	4857	NE	ARG B 422	75.977	12.760	61.927	1.00	25.31	B
ATOM	4858	CZ	ARG B 422	77.004	12.395	61.169	1.00	23.60	B
ATOM	4859	NH1	ARG B 422	78.224	12.840	61.436	1.00	23.19	B
ATOM	4860	NH2	ARG B 422	76.807	11.590	60.133	1.00	26.79	B
ATOM	4861	C	ARG B 422	75.374	16.930	62.901	1.00	16.03	B
ATOM	4862	O	ARG B 422	75.686	17.254	64.048	1.00	17.62	B
ATOM	4863	N	GLU B 423	76.212	17.016	61.873	1.00	16.45	B
ATOM	4864	CA	GLU B 423	77.583	17.498	62.029	1.00	16.45	B
ATOM	4865	CB	GLU B 423	78.314	17.470	60.687	1.00	17.30	B
ATOM	4866	CG	GLU B 423	78.393	16.106	60.029	1.00	19.66	B
ATOM	4867	CD	GLU B 423	79.018	16.169	58.647	1.00	21.26	B
ATOM	4868	OE1	GLU B 423	78.750	17.146	57.914	1.00	21.02	B
ATOM	4869	OE2	GLU B 423	79.767	15.237	58.288	1.00	22.31	B
ATOM	4870	C	GLU B 423	77.635	18.923	62.569	1.00	16.02	B
ATOM	4871	O	GLU B 423	78.561	19.287	63.291	1.00	16.28	B
ATOM	4872	N	ARG B 424	76.642	19.731	62.215	1.00	16.63	B
ATOM	4873	CA	ARG B 424	76.613	21.121	62.656	1.00	16.78	B
ATOM	4874	CB	ARG B 424	76.151	22.018	61.502	1.00	17.21	B
ATOM	4875	CG	ARG B 424	76.998	21.846	60.250	1.00	17.15	B
ATOM	4876	CD	ARG B 424	76.641	22.839	59.160	1.00	16.99	B
ATOM	4877	NE	ARG B 424	77.217	22.445	57.878	1.00	14.15	B
ATOM	4878	CZ	ARG B 424	77.211	23.205	56.789	1.00	14.42	B
ATOM	4879	NH1	ARG B 424	76.667	24.414	56.824	1.00	13.44	B

10

20

30

40

【表 7 4】

ATOM	4880	NH2	ARG	B	424	77.733	22.747	55.658	1.00	15.50	B
ATOM	4881	C	ARG	B	424	75.747	21.359	63.888	1.00	17.47	B
ATOM	4882	O	ARG	B	424	75.601	22.493	64.339	1.00	17.85	B
ATOM	4883	N	GLY	B	425	75.181	20.286	64.429	1.00	17.45	B
ATOM	4884	CA	GLY	B	425	74.339	20.407	65.608	1.00	19.21	B
ATOM	4885	C	GLY	B	425	73.057	21.185	65.380	1.00	19.98	B
ATOM	4886	O	GLY	B	425	72.625	21.953	66.240	1.00	21.81	B
ATOM	4887	N	MET	B	426	72.434	20.982	64.225	1.00	21.07	B
ATOM	4888	CA	MET	B	426	71.192	21.669	63.897	1.00	23.10	B
ATOM	4889	CB	MET	B	426	71.147	21.968	62.399	1.00	23.78	B
ATOM	4890	CG	MET	B	426	72.235	22.911	61.928	1.00	24.54	B
ATOM	4891	SD	MET	B	426	72.368	22.932	60.137	1.00	24.34	B
ATOM	4892	CE	MET	B	426	70.892	23.846	59.690	1.00	23.10	B
ATOM	4893	C	MET	B	426	69.983	20.828	64.291	1.00	24.62	B
ATOM	4894	O	MET	B	426	70.129	19.715	64.796	1.00	27.07	B
ATOM	4895	N	PRO	B	430	65.182	16.336	63.873	1.00	27.03	B
ATOM	4896	CD	PRO	B	430	64.953	15.879	65.253	1.00	27.42	B
ATOM	4897	CA	PRO	B	430	66.114	15.440	63.181	1.00	27.93	B
ATOM	4898	CB	PRO	B	430	66.613	14.535	64.299	1.00	26.76	B
ATOM	4899	CG	PRO	B	430	65.419	14.437	65.192	1.00	27.07	B
ATOM	4900	C	PRO	B	430	65.449	14.653	62.061	1.00	28.19	B
ATOM	4901	O	PRO	B	430	64.374	14.077	62.242	1.00	28.28	B
ATOM	4902	N	MET	B	431	66.097	14.632	60.902	1.00	26.69	B
ATOM	4903	CA	MET	B	431	65.572	13.911	59.755	1.00	26.46	B
ATOM	4904	C	MET	B	431	65.874	12.428	59.919	1.00	26.35	B
ATOM	4905	O	MET	B	431	66.810	12.049	60.624	1.00	25.40	B
ATOM	4906	CB	MET	B	431	66.144	14.481	58.457	1.00	26.67	B
ATOM	4907	CG	MET	B	431	66.915	15.777	58.635	1.00	20.00	B
ATOM	4908	SD	MET	B	431	67.585	16.408	57.085	1.00	20.00	B
ATOM	4909	CE	MET	B	431	66.902	15.233	55.919	1.00	20.00	B
ATOM	4910	N	CYS	B	432	65.076	11.587	59.273	1.00	26.28	B
ATOM	4911	CA	CYS	B	432	65.288	10.151	59.349	1.00	28.69	B
ATOM	4912	CB	CYS	B	432	64.088	9.397	58.768	1.00	31.65	B
ATOM	4913	SG	CYS	B	432	62.528	9.642	59.642	1.00	36.54	B
ATOM	4914	C	CYS	B	432	66.534	9.797	58.550	1.00	26.43	B
ATOM	4915	O	CYS	B	432	66.972	10.565	57.690	1.00	26.50	B
ATOM	4916	N	ASP	B	433	67.107	8.635	58.848	1.00	25.64	B
ATOM	4917	CA	ASP	B	433	68.286	8.161	58.140	1.00	24.43	B
ATOM	4918	CB	ASP	B	433	69.408	7.809	59.124	1.00	26.05	B
ATOM	4919	CG	ASP	B	433	68.946	6.882	60.236	1.00	27.55	B
ATOM	4920	OD1	ASP	B	433	67.853	6.292	60.111	1.00	28.87	B
ATOM	4921	OD2	ASP	B	433	69.683	6.737	61.233	1.00	30.52	B
ATOM	4922	C	ASP	B	433	67.895	6.931	57.330	1.00	25.37	B
ATOM	4923	O	ASP	B	433	66.711	6.621	57.193	1.00	24.40	B
ATOM	4924	N	LYS	B	434	68.891	6.229	56.801	1.00	24.86	B
ATOM	4925	CA	LYS	B	434	68.649	5.043	55.990	1.00	25.53	B
ATOM	4926	C	LYS	B	434	67.943	3.912	56.737	1.00	25.70	B
ATOM	4927	O	LYS	B	434	67.331	3.043	56.115	1.00	26.03	B
ATOM	4928	CB	LYS	B	434	69.967	4.482	55.455	1.00	26.67	B
ATOM	4929	CG	LYS	B	434	70.744	5.452	54.581	1.00	20.00	B
ATOM	4930	CD	LYS	B	434	71.907	4.762	53.889	1.00	20.00	B
ATOM	4931	CE	LYS	B	434	72.684	5.731	53.015	1.00	20.00	B
ATOM	4932	NZ	LYS	B	434	73.826	5.068	52.331	1.00	20.00	B
ATOM	4933	N	HIS	B	435	68.016	3.925	58.065	1.00	24.99	B
ATOM	4934	CA	HIS	B	435	67.392	2.874	58.863	1.00	25.11	B
ATOM	4935	CB	HIS	B	435	68.236	2.574	60.110	1.00	24.53	B
ATOM	4936	CG	HIS	B	435	69.691	2.356	59.828	1.00	25.99	B
ATOM	4937	CD2	HIS	B	435	70.436	1.224	59.807	1.00	25.65	B
ATOM	4938	ND1	HIS	B	435	70.557	3.388	59.537	1.00	26.95	B
ATOM	4939	CE1	HIS	B	435	71.772	2.903	59.351	1.00	27.05	B
ATOM	4940	NE2	HIS	B	435	71.726	1.593	59.509	1.00	28.53	B
ATOM	4941	C	HIS	B	435	65.965	3.195	59.308	1.00	25.42	B
ATOM	4942	O	HIS	B	435	65.189	2.290	59.609	1.00	26.16	B
ATOM	4943	N	THR	B	436	65.615	4.475	59.347	1.00	25.13	B
ATOM	4944	CA	THR	B	436	64.284	4.874	59.793	1.00	26.22	B
ATOM	4945	CB	THR	B	436	64.387	5.921	60.930	1.00	26.95	B
ATOM	4946	OG1	THR	B	436	65.059	5.340	62.054	1.00	29.28	B

10

20

30

40

【表 7 5】

ATOM	4947	CG2	THR	B	436	63.004	6.389	61.361	1.00	27.82	B
ATOM	4948	C	THR	B	436	63.380	5.431	58.696	1.00	25.36	B
ATOM	4949	O	THR	B	436	62.155	5.395	58.819	1.00	26.67	B
ATOM	4950	N	ALA	B	437	63.981	5.935	57.625	1.00	24.30	B
ATOM	4951	CA	ALA	B	437	63.219	6.515	56.522	1.00	23.39	B
ATOM	4952	CB	ALA	B	437	64.171	7.029	55.450	1.00	22.09	B
ATOM	4953	C	ALA	B	437	62.208	5.554	55.899	1.00	25.05	B
ATOM	4954	O	ALA	B	437	62.389	4.334	55.925	1.00	25.85	B
ATOM	4955	N	SER	B	438	61.140	6.126	55.346	1.00	24.33	B
ATOM	4956	CA	SER	B	438	60.082	5.365	54.684	1.00	24.47	B
ATOM	4957	CB	SER	B	438	58.739	5.616	55.368	1.00	24.80	B
ATOM	4958	OG	SER	B	438	58.790	5.269	56.741	1.00	30.21	B
ATOM	4959	C	SER	B	438	60.016	5.860	53.243	1.00	22.58	B
ATOM	4960	O	SER	B	438	59.084	6.568	52.863	1.00	23.92	B
ATOM	4961	N	VAL	B	439	61.014	5.484	52.451	1.00	21.58	B
ATOM	4962	CA	VAL	B	439	61.104	5.910	51.060	1.00	21.48	B
ATOM	4963	CB	VAL	B	439	62.280	5.216	50.352	1.00	21.97	B
ATOM	4964	CG1	VAL	B	439	62.363	5.679	48.907	1.00	21.61	B
ATOM	4965	CG2	VAL	B	439	63.578	5.534	51.081	1.00	22.65	B
ATOM	4966	C	VAL	B	439	59.837	5.684	50.240	1.00	21.37	B
ATOM	4967	O	VAL	B	439	59.349	6.601	49.577	1.00	21.09	B
ATOM	4968	N	GLU	B	440	59.311	4.465	50.277	1.00	21.33	B
ATOM	4969	CA	GLU	B	440	58.103	4.143	49.526	1.00	21.00	B
ATOM	4970	CB	GLU	B	440	57.707	2.679	49.744	1.00	21.40	B
ATOM	4971	CG	GLU	B	440	58.732	1.647	49.298	1.00	25.73	B
ATOM	4972	CD	GLU	B	440	59.993	1.663	50.138	1.00	26.72	B
ATOM	4973	OE1	GLU	B	440	59.886	1.813	51.375	1.00	28.64	B
ATOM	4974	OE2	GLU	B	440	61.091	1.512	49.560	1.00	30.19	B
ATOM	4975	C	GLU	B	440	56.934	5.034	49.932	1.00	19.70	B
ATOM	4976	O	GLU	B	440	56.283	5.649	49.084	1.00	20.00	B
ATOM	4977	N	LYS	B	441	56.668	5.094	51.232	1.00	20.78	B
ATOM	4978	CA	LYS	B	441	55.572	5.894	51.758	1.00	20.87	B
ATOM	4979	CB	LYS	B	441	55.502	5.738	53.281	1.00	22.00	B
ATOM	4980	CG	LYS	B	441	54.241	6.301	53.920	1.00	24.30	B
ATOM	4981	CD	LYS	B	441	54.129	5.844	55.367	1.00	25.49	B
ATOM	4982	CE	LYS	B	441	52.836	6.320	56.009	1.00	27.95	B
ATOM	4983	NZ	LYS	B	441	52.667	5.774	57.387	1.00	29.48	B
ATOM	4984	C	LYS	B	441	55.714	7.367	51.380	1.00	20.92	B
ATOM	4985	O	LYS	B	441	54.721	8.035	51.092	1.00	21.68	B
ATOM	4986	N	SER	B	442	56.943	7.873	51.372	1.00	21.09	B
ATOM	4987	CA	SER	B	442	57.162	9.273	51.021	1.00	21.29	B
ATOM	4988	CB	SER	B	442	58.575	9.713	51.400	1.00	22.18	B
ATOM	4989	OG	SER	B	442	58.706	9.805	52.808	1.00	27.11	B
ATOM	4990	C	SER	B	442	56.916	9.537	49.543	1.00	19.41	B
ATOM	4991	O	SER	B	442	56.381	10.580	49.179	1.00	20.24	B
ATOM	4992	N	GLN	B	443	57.295	8.597	48.684	1.00	19.71	B
ATOM	4993	CA	GLN	B	443	57.070	8.794	47.259	1.00	19.47	B
ATOM	4994	CB	GLN	B	443	57.812	7.740	46.434	1.00	19.23	B
ATOM	4995	CG	GLN	B	443	59.309	7.968	46.375	1.00	19.88	B
ATOM	4996	CD	GLN	B	443	59.660	9.358	45.874	1.00	20.06	B
ATOM	4997	OE1	GLN	B	443	59.267	9.755	44.776	1.00	20.39	B
ATOM	4998	NE2	GLN	B	443	60.398	10.107	46.682	1.00	23.73	B
ATOM	4999	C	GLN	B	443	55.581	8.755	46.946	1.00	19.06	B
ATOM	5000	O	GLN	B	443	55.104	9.497	46.094	1.00	19.58	B
ATOM	5001	N	VAL	B	444	54.838	7.897	47.636	1.00	18.31	B
ATOM	5002	CA	VAL	B	444	53.405	7.831	47.390	1.00	17.94	B
ATOM	5003	CB	VAL	B	444	52.745	6.645	48.129	1.00	18.38	B
ATOM	5004	CG1	VAL	B	444	51.232	6.728	47.986	1.00	19.96	B
ATOM	5005	CG2	VAL	B	444	53.256	5.326	47.554	1.00	19.96	B
ATOM	5006	C	VAL	B	444	52.761	9.135	47.848	1.00	16.98	B
ATOM	5007	O	VAL	B	444	51.897	9.675	47.166	1.00	18.03	B
ATOM	5008	N	GLY	B	445	53.191	9.642	49.001	1.00	17.64	B
ATOM	5009	CA	GLY	B	445	52.640	10.892	49.496	1.00	18.57	B
ATOM	5010	C	GLY	B	445	52.977	12.032	48.550	1.00	18.61	B
ATOM	5011	O	GLY	B	445	52.131	12.869	48.231	1.00	20.44	B
ATOM	5012	N	PHE	B	446	54.231	12.059	48.110	1.00	19.28	B
ATOM	5013	CA	PHE	B	446	54.728	13.070	47.181	1.00	18.59	B

10

20

30

40

【表 7 6】

ATOM	5014	CB	PHE	B	446	56.199	12.759	46.862	1.00	19.29	B
ATOM	5015	CG	PHE	B	446	56.817	13.654	45.823	1.00	20.78	B
ATOM	5016	CD1	PHE	B	446	56.772	15.032	45.950	1.00	21.49	B
ATOM	5017	CD2	PHE	B	446	57.494	13.108	44.743	1.00	20.82	B
ATOM	5018	CE1	PHE	B	446	57.395	15.851	45.016	1.00	19.12	B
ATOM	5019	CE2	PHE	B	446	58.119	13.920	43.808	1.00	22.01	B
ATOM	5020	CZ	PHE	B	446	58.067	15.294	43.948	1.00	20.81	B
ATOM	5021	C	PHE	B	446	53.878	13.062	45.909	1.00	17.64	B
ATOM	5022	O	PHE	B	446	53.497	14.117	45.393	1.00	18.63	B
ATOM	5023	N	ILE	B	447	53.566	11.866	45.417	1.00	17.72	B
ATOM	5024	CA	ILE	B	447	52.758	11.715	44.209	1.00	17.84	B
ATOM	5025	CB	ILE	B	447	52.793	10.253	43.689	1.00	17.28	B
ATOM	5026	CG2	ILE	B	447	51.767	10.059	42.573	1.00	17.54	B
ATOM	5027	CG1	ILE	B	447	54.198	9.919	43.190	1.00	16.87	B
ATOM	5028	CD1	ILE	B	447	54.306	8.556	42.549	1.00	19.49	B
ATOM	5029	C	ILE	B	447	51.298	12.122	44.410	1.00	18.44	B
ATOM	5030	O	ILE	B	447	50.722	12.822	43.578	1.00	19.21	B
ATOM	5031	N	ASP	B	448	50.697	11.686	45.511	1.00	19.97	B
ATOM	5032	CA	ASP	B	448	49.300	12.015	45.774	1.00	20.91	B
ATOM	5033	CB	ASP	B	448	48.757	11.180	46.936	1.00	22.76	B
ATOM	5034	CG	ASP	B	448	48.710	9.695	46.631	1.00	25.37	B
ATOM	5035	OD1	ASP	B	448	48.705	9.314	45.440	1.00	27.38	B
ATOM	5036	OD2	ASP	B	448	48.657	8.905	47.600	1.00	28.31	B
ATOM	5037	C	ASP	B	448	49.072	13.485	46.105	1.00	21.83	B
ATOM	5038	O	ASP	B	448	48.056	14.069	45.725	1.00	23.14	B
ATOM	5039	N	TYR	B	449	50.023	14.079	46.812	1.00	21.08	B
ATOM	5040	CA	TYR	B	449	49.907	15.463	47.252	1.00	21.18	B
ATOM	5041	CB	TYR	B	449	50.637	15.605	48.594	1.00	22.08	B
ATOM	5042	CG	TYR	B	449	50.540	16.958	49.273	1.00	24.85	B
ATOM	5043	CD1	TYR	B	449	51.679	17.723	49.504	1.00	25.33	B
ATOM	5044	CE1	TYR	B	449	51.609	18.932	50.180	1.00	25.55	B
ATOM	5045	CD2	TYR	B	449	49.322	17.443	49.732	1.00	25.73	B
ATOM	5046	CE2	TYR	B	449	49.241	18.651	50.407	1.00	26.01	B
ATOM	5047	CZ	TYR	B	449	50.388	19.389	50.630	1.00	26.99	B
ATOM	5048	OH	TYR	B	449	50.310	20.582	51.314	1.00	30.67	B
ATOM	5049	C	TYR	B	449	50.421	16.509	46.269	1.00	19.84	B
ATOM	5050	O	TYR	B	449	49.865	17.601	46.183	1.00	19.90	B
ATOM	5051	N	ILE	B	450	51.460	16.169	45.514	1.00	18.97	B
ATOM	5052	CA	ILE	B	450	52.065	17.124	44.594	1.00	18.60	B
ATOM	5053	CB	ILE	B	450	53.532	17.397	45.005	1.00	19.72	B
ATOM	5054	CG2	ILE	B	450	54.178	18.351	44.022	1.00	19.65	B
ATOM	5055	CG1	ILE	B	450	53.590	17.952	46.431	1.00	21.74	B
ATOM	5056	CD1	ILE	B	450	52.857	19.256	46.614	1.00	24.04	B
ATOM	5057	C	ILE	B	450	52.076	16.766	43.111	1.00	17.20	B
ATOM	5058	O	ILE	B	450	51.505	17.473	42.284	1.00	18.08	B
ATOM	5059	N	VAL	B	451	52.741	15.665	42.785	1.00	16.44	B
ATOM	5060	CA	VAL	B	451	52.895	15.242	41.406	1.00	16.45	B
ATOM	5061	CB	VAL	B	451	53.874	14.064	41.325	1.00	15.82	B
ATOM	5062	CG1	VAL	B	451	54.182	13.746	39.875	1.00	17.68	B
ATOM	5063	CG2	VAL	B	451	55.151	14.417	42.077	1.00	14.69	B
ATOM	5064	C	VAL	B	451	51.632	14.905	40.623	1.00	16.23	B
ATOM	5065	O	VAL	B	451	51.437	15.419	39.523	1.00	17.38	B
ATOM	5066	N	HIS	B	452	50.772	14.054	41.170	1.00	17.09	B
ATOM	5067	CA	HIS	B	452	49.561	13.694	40.442	1.00	17.75	B
ATOM	5068	CB	HIS	B	452	48.818	12.562	41.155	1.00	20.20	B
ATOM	5069	CG	HIS	B	452	47.732	11.948	40.328	1.00	22.18	B
ATOM	5070	CD2	HIS	B	452	47.759	10.921	39.444	1.00	23.54	B
ATOM	5071	ND1	HIS	B	452	46.441	12.427	40.318	1.00	24.45	B
ATOM	5072	CE1	HIS	B	452	45.718	11.723	39.464	1.00	24.32	B
ATOM	5073	NE2	HIS	B	452	46.494	10.804	38.920	1.00	24.60	B
ATOM	5074	C	HIS	B	452	48.624	14.879	40.197	1.00	16.75	B
ATOM	5075	O	HIS	B	452	48.117	15.044	39.092	1.00	17.68	B
ATOM	5076	N	PRO	B	453	48.373	15.715	41.218	1.00	17.21	B
ATOM	5077	CD	PRO	B	453	48.739	15.584	42.639	1.00	17.66	B
ATOM	5078	CA	PRO	B	453	47.483	16.865	41.012	1.00	17.79	B
ATOM	5079	CB	PRO	B	453	47.519	17.572	42.362	1.00	18.28	B
ATOM	5080	CG	PRO	B	453	47.695	16.435	43.320	1.00	19.39	B

10

20

30

40

【表 7 7】

ATOM	5081	C	PRO B 453	47.997	17.760	39.881	1.00	17.19	B
ATOM	5082	O	PRO B 453	47.226	18.267	39.064	1.00	19.35	B
ATOM	5083	N	LEU B 454	49.313	17.945	39.839	1.00	17.54	B
ATOM	5084	CA	LEU B 454	49.929	18.771	38.812	1.00	17.68	B
ATOM	5085	CB	LEU B 454	51.410	18.979	39.128	1.00	18.11	B
ATOM	5086	CG	LEU B 454	52.200	19.791	38.103	1.00	18.15	B
ATOM	5087	CD1	LEU B 454	51.584	21.176	37.949	1.00	19.06	B
ATOM	5088	CD2	LEU B 454	53.653	19.884	38.558	1.00	19.51	B
ATOM	5089	C	LEU B 454	49.797	18.146	37.429	1.00	17.12	B
ATOM	5090	O	LEU B 454	49.318	18.784	36.492	1.00	17.37	B
ATOM	5091	N	TRP B 455	50.225	16.895	37.298	1.00	17.17	B
ATOM	5092	CA	TRP B 455	50.162	16.231	36.006	1.00	17.92	B
ATOM	5093	CB	TRP B 455	50.984	14.940	36.024	1.00	18.19	B
ATOM	5094	CG	TRP B 455	52.452	15.198	35.820	1.00	18.53	B
ATOM	5095	CD2	TRP B 455	53.107	15.432	34.569	1.00	18.74	B
ATOM	5096	CE2	TRP B 455	54.470	15.672	34.845	1.00	18.32	B
ATOM	5097	CE3	TRP B 455	52.673	15.462	33.239	1.00	19.35	B
ATOM	5098	CD1	TRP B 455	53.417	15.304	36.783	1.00	19.27	B
ATOM	5099	NE1	TRP B 455	54.634	15.589	36.203	1.00	18.33	B
ATOM	5100	CZ2	TRP B 455	55.400	15.938	33.840	1.00	18.01	B
ATOM	5101	CZ3	TRP B 455	53.599	15.726	32.244	1.00	19.40	B
ATOM	5102	CH2	TRP B 455	54.947	15.960	32.551	1.00	19.94	B
ATOM	5103	C	TRP B 455	48.749	15.952	35.515	1.00	17.23	B
ATOM	5104	O	TRP B 455	48.511	15.891	34.310	1.00	16.47	B
ATOM	5105	N	GLU B 456	47.813	15.786	36.443	1.00	18.33	B
ATOM	5106	CA	GLU B 456	46.432	15.530	36.055	1.00	19.11	B
ATOM	5107	CB	GLU B 456	45.586	15.212	37.288	1.00	20.89	B
ATOM	5108	CG	GLU B 456	44.146	14.849	36.974	1.00	25.41	B
ATOM	5109	CD	GLU B 456	43.371	14.439	38.212	1.00	27.79	B
ATOM	5110	OE1	GLU B 456	43.172	15.293	39.104	1.00	30.79	B
ATOM	5111	OE2	GLU B 456	42.963	13.260	38.294	1.00	29.77	B
ATOM	5112	C	GLU B 456	45.907	16.784	35.375	1.00	19.66	B
ATOM	5113	O	GLU B 456	45.179	16.716	34.380	1.00	20.67	B
ATOM	5114	N	THR B 457	46.300	17.933	35.917	1.00	19.00	B
ATOM	5115	CA	THR B 457	45.882	19.218	35.387	1.00	19.68	B
ATOM	5116	CB	THR B 457	46.195	20.334	36.391	1.00	20.58	B
ATOM	5117	OG1	THR B 457	45.609	20.001	37.655	1.00	20.84	B
ATOM	5118	CG2	THR B 457	45.629	21.660	35.916	1.00	20.77	B
ATOM	5119	C	THR B 457	46.566	19.506	34.054	1.00	18.55	B
ATOM	5120	O	THR B 457	45.947	20.045	33.139	1.00	19.14	B
ATOM	5121	N	TRP B 458	47.842	19.146	33.940	1.00	16.85	B
ATOM	5122	CA	TRP B 458	48.557	19.363	32.692	1.00	16.61	B
ATOM	5123	CB	TRP B 458	50.045	19.045	32.865	1.00	16.42	B
ATOM	5124	CG	TRP B 458	50.825	19.176	31.590	1.00	17.28	B
ATOM	5125	CD2	TRP B 458	51.384	20.378	31.045	1.00	17.02	B
ATOM	5126	CE2	TRP B 458	51.978	20.040	29.813	1.00	17.51	B
ATOM	5127	CE3	TRP B 458	51.437	21.709	31.477	1.00	18.21	B
ATOM	5128	CD1	TRP B 458	51.097	18.187	30.692	1.00	17.63	B
ATOM	5129	NE1	TRP B 458	51.790	18.697	29.623	1.00	17.38	B
ATOM	5130	CZ2	TRP B 458	52.619	20.981	29.008	1.00	18.10	B
ATOM	5131	CZ3	TRP B 458	52.078	22.647	30.671	1.00	18.66	B
ATOM	5132	CH2	TRP B 458	52.658	22.275	29.452	1.00	16.55	B
ATOM	5133	C	TRP B 458	47.949	18.475	31.604	1.00	17.34	B
ATOM	5134	O	TRP B 458	47.795	18.896	30.454	1.00	18.38	B
ATOM	5135	N	ALA B 459	47.595	17.250	31.977	1.00	19.06	B
ATOM	5136	CA	ALA B 459	46.997	16.312	31.033	1.00	19.79	B
ATOM	5137	CB	ALA B 459	46.732	14.980	31.713	1.00	20.69	B
ATOM	5138	C	ALA B 459	45.699	16.887	30.477	1.00	20.51	B
ATOM	5139	O	ALA B 459	45.388	16.713	29.299	1.00	21.52	B
ATOM	5140	N	ASP B 460	44.947	17.576	31.328	1.00	21.05	B
ATOM	5141	CA	ASP B 460	43.687	18.187	30.913	1.00	22.22	B
ATOM	5142	CB	ASP B 460	42.949	18.754	32.127	1.00	24.28	B
ATOM	5143	CG	ASP B 460	42.193	17.691	32.897	1.00	27.84	B
ATOM	5144	OD1	ASP B 460	41.729	17.981	34.020	1.00	31.06	B
ATOM	5145	OD2	ASP B 460	42.052	16.566	32.372	1.00	29.36	B
ATOM	5146	C	ASP B 460	43.936	19.300	29.904	1.00	21.91	B
ATOM	5147	O	ASP B 460	43.207	19.441	28.920	1.00	24.01	B

10

20

30

40

【表 7 8】

ATOM	5148	N	LEU B 461	44.972	20.092	30.157	1.00	21.20	B
ATOM	5149	CA	LEU B 461	45.322	21.199	29.284	1.00	20.14	B
ATOM	5150	CB	LEU B 461	46.509	21.970	29.872	1.00	19.58	B
ATOM	5151	CG	LEU B 461	46.953	23.206	29.090	1.00	19.24	B
ATOM	5152	CD1	LEU B 461	45.863	24.265	29.164	1.00	18.64	B
ATOM	5153	CD2	LEU B 461	48.260	23.739	29.663	1.00	20.49	B
ATOM	5154	C	LEU B 461	45.668	20.755	27.863	1.00	19.88	B
ATOM	5155	O	LEU B 461	45.243	21.382	26.892	1.00	20.26	B
ATOM	5156	N	VAL B 462	46.432	19.671	27.745	1.00	19.93	B
ATOM	5157	CA	VAL B 462	46.866	19.168	26.443	1.00	20.06	B
ATOM	5158	CB	VAL B 462	48.407	19.006	26.409	1.00	19.82	B
ATOM	5159	CG1	VAL B 462	49.084	20.325	26.753	1.00	17.51	B
ATOM	5160	CG2	VAL B 462	48.835	17.929	27.399	1.00	17.17	B
ATOM	5161	C	VAL B 462	46.252	17.826	26.044	1.00	21.22	B
ATOM	5162	O	VAL B 462	46.760	17.155	25.144	1.00	22.36	B
ATOM	5163	N	GLN B 463	45.160	17.437	26.696	1.00	22.11	B
ATOM	5164	CA	GLN B 463	44.526	16.154	26.404	1.00	22.79	B
ATOM	5165	CB	GLN B 463	43.189	16.037	27.141	1.00	24.10	B
ATOM	5166	CG	GLN B 463	42.197	17.132	26.827	1.00	25.15	B
ATOM	5167	CD	GLN B 463	40.899	16.961	27.589	1.00	28.06	B
ATOM	5168	OE1	GLN B 463	40.207	15.950	27.440	1.00	29.83	B
ATOM	5169	NE2	GLN B 463	40.561	17.948	28.416	1.00	29.25	B
ATOM	5170	C	GLN B 463	44.318	15.900	24.916	1.00	23.35	B
ATOM	5171	O	GLN B 463	43.954	16.803	24.164	1.00	23.62	B
ATOM	5172	N	PRO B 464	44.538	14.651	24.478	1.00	23.00	B
ATOM	5173	CD	PRO B 464	44.052	14.136	23.184	1.00	22.82	B
ATOM	5174	CA	PRO B 464	44.956	13.541	25.341	1.00	23.37	B
ATOM	5175	CB	PRO B 464	44.088	12.406	24.838	1.00	22.05	B
ATOM	5176	CG	PRO B 464	44.196	12.619	23.348	1.00	23.79	B
ATOM	5177	C	PRO B 464	46.440	13.210	25.188	1.00	22.96	B
ATOM	5178	O	PRO B 464	46.866	12.089	25.466	1.00	24.81	B
ATOM	5179	N	ASP B 465	47.222	14.193	24.754	1.00	23.55	B
ATOM	5180	CA	ASP B 465	48.646	14.010	24.515	1.00	22.84	B
ATOM	5181	CB	ASP B 465	49.226	15.281	23.885	1.00	24.36	B
ATOM	5182	CG	ASP B 465	48.469	15.711	22.637	1.00	27.27	B
ATOM	5183	OD1	ASP B 465	48.281	14.871	21.728	1.00	28.54	B
ATOM	5184	OD2	ASP B 465	48.064	16.891	22.561	1.00	27.95	B
ATOM	5185	C	ASP B 465	49.506	13.601	25.711	1.00	22.82	B
ATOM	5186	O	ASP B 465	50.665	13.230	25.534	1.00	24.18	B
ATOM	5187	N	ALA B 466	48.956	13.663	26.919	1.00	22.40	B
ATOM	5188	CA	ALA B 466	49.727	13.297	28.103	1.00	21.54	B
ATOM	5189	CB	ALA B 466	49.827	14.495	29.046	1.00	21.44	B
ATOM	5190	C	ALA B 466	49.158	12.099	28.851	1.00	20.90	B
ATOM	5191	O	ALA B 466	49.636	11.749	29.927	1.00	21.04	B
ATOM	5192	N	GLN B 467	48.144	11.453	28.286	1.00	22.02	B
ATOM	5193	CA	GLN B 467	47.543	10.312	28.963	1.00	22.43	B
ATOM	5194	CB	GLN B 467	46.379	9.755	28.142	1.00	23.24	B
ATOM	5195	CG	GLN B 467	45.563	8.720	28.902	1.00	24.41	B
ATOM	5196	CD	GLN B 467	45.154	9.206	30.284	1.00	25.34	B
ATOM	5197	OE1	GLN B 467	44.488	10.232	30.424	1.00	28.95	B
ATOM	5198	NE2	GLN B 467	45.556	8.469	31.313	1.00	27.41	B
ATOM	5199	C	GLN B 467	48.542	9.196	29.273	1.00	21.75	B
ATOM	5200	O	GLN B 467	48.473	8.575	30.332	1.00	22.56	B
ATOM	5201	N	ASP B 468	49.473	8.949	28.358	1.00	21.45	B
ATOM	5202	CA	ASP B 468	50.468	7.901	28.561	1.00	21.34	B
ATOM	5203	CB	ASP B 468	51.313	7.732	27.300	1.00	23.95	B
ATOM	5204	CG	ASP B 468	50.472	7.388	26.086	1.00	27.18	B
ATOM	5205	OD1	ASP B 468	49.745	6.372	26.136	1.00	29.17	B
ATOM	5206	OD2	ASP B 468	50.533	8.136	25.084	1.00	32.05	B
ATOM	5207	C	ASP B 468	51.365	8.213	29.756	1.00	21.11	B
ATOM	5208	O	ASP B 468	51.753	7.318	30.507	1.00	22.01	B
ATOM	5209	N	ILE B 469	51.694	9.488	29.924	1.00	20.48	B
ATOM	5210	CA	ILE B 469	52.532	9.912	31.034	1.00	20.29	B
ATOM	5211	CB	ILE B 469	52.954	11.392	30.873	1.00	19.95	B
ATOM	5212	CG2	ILE B 469	53.725	11.854	32.095	1.00	21.52	B
ATOM	5213	CG1	ILE B 469	53.823	11.546	29.623	1.00	21.77	B
ATOM	5214	CD1	ILE B 469	54.267	12.972	29.346	1.00	20.40	B

10

20

30

40

【表 7 9】

ATOM	5215	C	ILE B 469	51.761	9.721	32.339	1.00	19.56	B
ATOM	5216	O	ILE B 469	52.328	9.300	33.348	1.00	20.58	B
ATOM	5217	N	LEU B 470	50.464	10.021	32.316	1.00	20.03	B
ATOM	5218	CA	LEU B 470	49.626	9.855	33.500	1.00	20.59	B
ATOM	5219	CB	LEU B 470	48.231	10.446	33.276	1.00	22.31	B
ATOM	5220	CG	LEU B 470	47.955	11.847	33.819	1.00	23.87	B
ATOM	5221	CD1	LEU B 470	46.471	12.157	33.671	1.00	23.62	B
ATOM	5222	CD2	LEU B 470	48.353	11.923	35.288	1.00	22.41	B
ATOM	5223	C	LEU B 470	49.486	8.385	33.871	1.00	20.52	B
ATOM	5224	O	LEU B 470	49.552	8.028	35.046	1.00	20.81	B
ATOM	5225	N	ASP B 471	49.286	7.534	32.867	1.00	21.29	B
ATOM	5226	CA	ASP B 471	49.146	6.103	33.116	1.00	21.33	B
ATOM	5227	CB	ASP B 471	48.961	5.331	31.804	1.00	23.74	B
ATOM	5228	CG	ASP B 471	47.658	5.665	31.103	1.00	26.63	B
ATOM	5229	OD1	ASP B 471	46.666	5.982	31.794	1.00	28.17	B
ATOM	5230	OD2	ASP B 471	47.623	5.592	29.854	1.00	29.66	B
ATOM	5231	C	ASP B 471	50.385	5.585	33.830	1.00	21.13	B
ATOM	5232	O	ASP B 471	50.284	4.837	34.805	1.00	20.90	B
ATOM	5233	N	THR B 472	51.554	5.985	33.339	1.00	19.58	B
ATOM	5234	CA	THR B 472	52.816	5.567	33.939	1.00	18.79	B
ATOM	5235	CB	THR B 472	54.021	6.127	33.158	1.00	19.82	B
ATOM	5236	OG1	THR B 472	53.981	5.653	31.805	1.00	20.95	B
ATOM	5237	CG2	THR B 472	55.326	5.689	33.811	1.00	20.67	B
ATOM	5238	C	THR B 472	52.895	6.060	35.382	1.00	18.33	B
ATOM	5239	O	THR B 472	53.298	5.320	36.282	1.00	18.91	B
ATOM	5240	N	LEU B 473	52.510	7.315	35.599	1.00	18.12	B
ATOM	5241	CA	LEU B 473	52.534	7.896	36.937	1.00	18.39	B
ATOM	5242	CB	LEU B 473	52.006	9.333	36.904	1.00	19.36	B
ATOM	5243	CG	LEU B 473	51.948	10.074	38.245	1.00	17.63	B
ATOM	5244	CD1	LEU B 473	53.327	10.077	38.888	1.00	16.45	B
ATOM	5245	CD2	LEU B 473	51.457	11.498	38.022	1.00	18.85	B
ATOM	5246	C	LEU B 473	51.682	7.063	37.887	1.00	18.43	B
ATOM	5247	O	LEU B 473	52.097	6.765	39.006	1.00	17.70	B
ATOM	5248	N	GLU B 474	50.491	6.686	37.432	1.00	18.93	B
ATOM	5249	CA	GLU B 474	49.590	5.889	38.249	1.00	19.85	B
ATOM	5250	CB	GLU B 474	48.210	5.802	37.592	1.00	21.27	B
ATOM	5251	CG	GLU B 474	47.463	7.126	37.569	1.00	24.02	B
ATOM	5252	CD	GLU B 474	45.996	6.968	37.214	1.00	28.80	B
ATOM	5253	OE1	GLU B 474	45.696	6.454	36.114	1.00	30.31	B
ATOM	5254	OE2	GLU B 474	45.140	7.359	38.039	1.00	32.18	B
ATOM	5255	C	GLU B 474	50.145	4.491	38.497	1.00	19.17	B
ATOM	5256	O	GLU B 474	50.020	3.958	39.599	1.00	19.57	B
ATOM	5257	N	ASP B 475	50.763	3.907	37.475	1.00	18.82	B
ATOM	5258	CA	ASP B 475	51.347	2.577	37.602	1.00	19.26	B
ATOM	5259	CB	ASP B 475	51.853	2.084	36.246	1.00	21.20	B
ATOM	5260	CG	ASP B 475	52.255	0.623	36.276	1.00	25.59	B
ATOM	5261	OD1	ASP B 475	51.412	-0.215	36.666	1.00	28.39	B
ATOM	5262	OD2	ASP B 475	53.409	0.309	35.908	1.00	28.36	B
ATOM	5263	C	ASP B 475	52.501	2.598	38.603	1.00	18.34	B
ATOM	5264	O	ASP B 475	52.611	1.720	39.452	1.00	19.23	B
ATOM	5265	N	ASN B 476	53.359	3.608	38.507	1.00	17.44	B
ATOM	5266	CA	ASN B 476	54.489	3.715	39.424	1.00	16.68	B
ATOM	5267	CB	ASN B 476	55.439	4.826	38.976	1.00	17.90	B
ATOM	5268	CG	ASN B 476	56.183	4.474	37.705	1.00	19.41	B
ATOM	5269	OD1	ASN B 476	56.257	3.305	37.318	1.00	20.94	B
ATOM	5270	ND2	ASN B 476	56.758	5.481	37.057	1.00	18.88	B
ATOM	5271	C	ASN B 476	54.020	3.974	40.848	1.00	16.33	B
ATOM	5272	O	ASN B 476	54.632	3.515	41.809	1.00	17.72	B
ATOM	5273	N	ARG B 477	52.928	4.715	40.978	1.00	17.45	B
ATOM	5274	CA	ARG B 477	52.370	5.013	42.283	1.00	18.80	B
ATOM	5275	CB	ARG B 477	51.191	5.973	42.119	1.00	19.31	B
ATOM	5276	CG	ARG B 477	50.631	6.546	43.404	1.00	22.88	B
ATOM	5277	CD	ARG B 477	49.604	5.627	44.028	1.00	24.47	B
ATOM	5278	NE	ARG B 477	48.948	6.260	45.169	1.00	26.03	B
ATOM	5279	CZ	ARG B 477	48.090	5.642	45.972	1.00	26.03	B
ATOM	5280	NH1	ARG B 477	47.781	4.370	45.758	1.00	25.82	B
ATOM	5281	NH2	ARG B 477	47.548	6.294	46.992	1.00	27.12	B

10

20

30

40

【表 80】

ATOM	5282	C	ARG	B	477	51.926	3.696	42.924	1.00	19.28	B
ATOM	5283	O	ARG	B	477	52.170	3.456	44.107	1.00	20.69	B
ATOM	5284	N	ASN	B	478	51.294	2.835	42.130	1.00	19.49	B
ATOM	5285	CA	ASN	B	478	50.836	1.542	42.632	1.00	19.61	B
ATOM	5286	CB	ASN	B	478	49.930	0.847	41.610	1.00	20.31	B
ATOM	5287	CG	ASN	B	478	48.594	1.546	41.447	1.00	21.54	B
ATOM	5288	OD1	ASN	B	478	48.080	2.153	42.386	1.00	25.02	B
ATOM	5289	ND2	ASN	B	478	48.015	1.445	40.256	1.00	23.73	B
ATOM	5290	C	ASN	B	478	51.997	0.621	42.982	1.00	19.75	B
ATOM	5291	O	ASN	B	478	51.910	-0.165	43.927	1.00	20.26	B
ATOM	5292	N	TRP	B	479	53.085	0.706	42.223	1.00	18.76	B
ATOM	5293	CA	TRP	B	479	54.236	-0.134	42.509	1.00	18.48	B
ATOM	5294	CB	TRP	B	479	55.270	-0.047	41.382	1.00	19.78	B
ATOM	5295	CG	TRP	B	479	54.860	-0.817	40.160	1.00	24.00	B
ATOM	5296	CD2	TRP	B	479	54.674	-2.235	40.061	1.00	24.72	B
ATOM	5297	CE2	TRP	B	479	54.249	-2.510	38.745	1.00	25.38	B
ATOM	5298	CE3	TRP	B	479	54.824	-3.299	40.959	1.00	25.87	B
ATOM	5299	CD1	TRP	B	479	54.551	-0.306	38.933	1.00	24.73	B
ATOM	5300	NE1	TRP	B	479	54.183	-1.315	38.077	1.00	25.30	B
ATOM	5301	CZ2	TRP	B	479	53.971	-3.805	38.303	1.00	26.23	B
ATOM	5302	CZ3	TRP	B	479	54.548	-4.585	40.517	1.00	27.15	B
ATOM	5303	CH2	TRP	B	479	54.126	-4.825	39.200	1.00	25.76	B
ATOM	5304	C	TRP	B	479	54.853	0.286	43.836	1.00	17.45	B
ATOM	5305	O	TRP	B	479	55.160	-0.556	44.677	1.00	18.45	B
ATOM	5306	N	TYR	B	480	55.020	1.588	44.042	1.00	17.98	B
ATOM	5307	CA	TYR	B	480	55.601	2.046	45.296	1.00	18.47	B
ATOM	5308	CB	TYR	B	480	55.912	3.545	45.234	1.00	19.02	B
ATOM	5309	CG	TYR	B	480	57.346	3.843	44.849	1.00	20.86	B
ATOM	5310	CD1	TYR	B	480	58.372	3.732	45.777	1.00	22.06	B
ATOM	5311	CE1	TYR	B	480	59.690	3.967	45.421	1.00	22.53	B
ATOM	5312	CD2	TYR	B	480	57.677	4.198	43.549	1.00	22.14	B
ATOM	5313	CE2	TYR	B	480	58.988	4.431	43.184	1.00	23.18	B
ATOM	5314	CZ	TYR	B	480	59.990	4.314	44.119	1.00	21.70	B
ATOM	5315	OH	TYR	B	480	61.296	4.535	43.740	1.00	25.76	B
ATOM	5316	C	TYR	B	480	54.693	1.744	46.486	1.00	18.70	B
ATOM	5317	O	TYR	B	480	55.167	1.325	47.540	1.00	18.77	B
ATOM	5318	N	GLN	B	481	53.389	1.938	46.321	1.00	18.52	B
ATOM	5319	CA	GLN	B	481	52.463	1.672	47.415	1.00	19.42	B
ATOM	5320	CB	GLN	B	481	51.028	2.034	47.009	1.00	19.97	B
ATOM	5321	CG	GLN	B	481	49.989	1.687	48.071	1.00	23.88	B
ATOM	5322	CD	GLN	B	481	48.756	2.564	48.001	1.00	27.99	B
ATOM	5323	OE1	GLN	B	481	48.821	3.766	48.266	1.00	30.97	B
ATOM	5324	NE2	GLN	B	481	47.622	1.969	47.646	1.00	30.63	B
ATOM	5325	C	GLN	B	481	52.520	0.216	47.872	1.00	18.56	B
ATOM	5326	O	GLN	B	481	52.417	-0.073	49.066	1.00	20.44	B
ATOM	5327	N	SER	B	482	52.703	-0.697	46.926	1.00	19.51	B
ATOM	5328	CA	SER	B	482	52.765	-2.118	47.250	1.00	19.42	B
ATOM	5329	CB	SER	B	482	52.754	-2.958	45.970	1.00	20.18	B
ATOM	5330	OG	SER	B	482	53.962	-2.814	45.245	1.00	22.40	B
ATOM	5331	C	SER	B	482	54.009	-2.449	48.062	1.00	19.34	B
ATOM	5332	O	SER	B	482	54.074	-3.491	48.705	1.00	20.35	B
ATOM	5333	N	MET	B	483	54.993	-1.553	48.041	1.00	19.66	B
ATOM	5334	CA	MET	B	483	56.235	-1.779	48.770	1.00	21.33	B
ATOM	5335	CB	MET	B	483	57.425	-1.272	47.950	1.00	23.33	B
ATOM	5336	CG	MET	B	483	57.626	-1.986	46.625	1.00	25.96	B
ATOM	5337	SD	MET	B	483	57.802	-3.775	46.805	1.00	27.94	B
ATOM	5338	CE	MET	B	483	59.283	-3.873	47.787	1.00	28.55	B
ATOM	5339	C	MET	B	483	56.262	-1.134	50.151	1.00	21.40	B
ATOM	5340	O	MET	B	483	57.279	-1.173	50.841	1.00	22.44	B
ATOM	5341	N	ILE	B	484	55.146	-0.544	50.561	1.00	21.22	B
ATOM	5342	CA	ILE	B	484	55.085	0.095	51.866	1.00	22.56	B
ATOM	5343	CB	ILE	B	484	53.919	1.095	51.933	1.00	20.73	B
ATOM	5344	CG2	ILE	B	484	53.760	1.617	53.354	1.00	21.50	B
ATOM	5345	CG1	ILE	B	484	54.178	2.245	50.960	1.00	21.80	B
ATOM	5346	CD1	ILE	B	484	53.062	3.260	50.903	1.00	21.06	B
ATOM	5347	C	ILE	B	484	54.931	-0.935	52.978	1.00	24.13	B
ATOM	5348	O	ILE	B	484	53.948	-1.674	53.018	1.00	24.81	B

10

20

30

40

【表 8 1】

ATOM	5349	N	PRO B 485	55.910	-0.995	53.899	1.00	24.73	B
ATOM	5350	CD	PRO B 485	57.110	-0.141	53.942	1.00	24.09	B
ATOM	5351	CA	PRO B 485	55.903	-1.934	55.026	1.00	25.60	B
ATOM	5352	CB	PRO B 485	57.024	-1.406	55.915	1.00	24.57	B
ATOM	5353	CG	PRO B 485	58.002	-0.885	54.923	1.00	24.79	B
ATOM	5354	C	PRO B 485	54.564	-1.989	55.753	1.00	26.40	B
ATOM	5355	O	PRO B 485	54.086	-3.067	56.113	1.00	28.41	B
ATOM	5356	N	GLN B 500	61.987	12.714	61.050	1.00	28.08	B
ATOM	5357	CA	GLN B 500	61.217	13.364	59.985	1.00	27.45	B
ATOM	5358	C	GLN B 500	61.591	12.824	58.605	1.00	28.09	B
ATOM	5359	O	GLN B 500	62.744	12.927	58.181	1.00	27.45	B
ATOM	5360	CB	GLN B 500	61.533	14.856	59.944	1.00	27.23	B
ATOM	5361	CG	GLN B 500	60.475	15.751	60.558	1.00	20.00	B
ATOM	5362	CD	GLN B 500	60.661	17.222	60.211	1.00	20.00	B
ATOM	5363	OE1	GLN B 500	61.471	17.586	59.360	1.00	20.00	B
ATOM	5364	NE2	GLN B 500	60.003	18.235	60.761	1.00	20.00	B
ATOM	5365	N	GLY B 501	60.608	12.253	57.910	1.00	26.90	B
ATOM	5366	CA	GLY B 501	60.848	11.702	56.588	1.00	26.66	B
ATOM	5367	C	GLY B 501	60.922	12.761	55.505	1.00	27.87	B
ATOM	5368	O	GLY B 501	60.749	13.950	55.780	1.00	28.76	B
ATOM	5369	N	LEU B 502	61.213	12.399	54.241	1.00	26.62	B
ATOM	5370	CA	LEU B 502	61.283	13.393	53.153	1.00	26.54	B
ATOM	5371	C	LEU B 502	59.922	14.015	52.902	1.00	27.16	B
ATOM	5372	O	LEU B 502	59.806	15.185	52.518	1.00	28.67	B
ATOM	5373	CB	LEU B 502	61.599	12.779	51.786	1.00	25.13	B
ATOM	5374	CG	LEU B 502	62.105	13.665	50.633	1.00	20.00	B
ATOM	5375	CD1	LEU B 502	62.892	14.847	51.172	1.00	20.00	B
ATOM	5376	CD2	LEU B 502	62.946	12.860	49.650	1.00	20.00	B
ATOM	5377	N	MET B 503	58.873	13.358	53.255	1.00	26.97	B
ATOM	5378	CA	MET B 503	57.561	13.968	53.123	1.00	27.04	B
ATOM	5379	CB	MET B 503	56.484	12.883	53.100	1.00	27.98	B
ATOM	5380	CG	MET B 503	55.164	13.348	52.523	1.00	29.39	B
ATOM	5381	SD	MET B 503	55.352	13.902	50.819	1.00	31.66	B
ATOM	5382	CE	MET B 503	55.176	15.663	51.007	1.00	30.79	B
ATOM	5383	C	MET B 503	57.305	14.928	54.278	1.00	26.05	B
ATOM	5384	O	MET B 503	56.895	16.071	54.071	1.00	27.13	B
ATOM	5385	N	GLU B 504	57.551	14.454	55.497	1.00	25.99	B
ATOM	5386	CA	GLU B 504	57.346	15.266	56.691	1.00	25.56	B
ATOM	5387	C	GLU B 504	58.306	16.451	56.726	1.00	25.67	B
ATOM	5388	O	GLU B 504	57.924	17.558	57.108	1.00	26.20	B
ATOM	5389	CB	GLU B 504	57.467	14.421	57.969	1.00	25.55	B
ATOM	5390	CG	GLU B 504	56.325	13.444	58.168	1.00	20.00	B
ATOM	5391	CD	GLU B 504	56.221	12.883	59.572	1.00	20.00	B
ATOM	5392	OE1	GLU B 504	56.848	13.455	60.487	1.00	20.00	B
ATOM	5393	OE2	GLU B 504	55.513	11.872	59.756	1.00	20.00	B
ATOM	5394	N	LYS B 505	59.554	16.216	56.334	1.00	25.04	B
ATOM	5395	CA	LYS B 505	60.553	17.277	56.321	1.00	25.73	B
ATOM	5396	C	LYS B 505	60.132	18.340	55.318	1.00	26.05	B
ATOM	5397	O	LYS B 505	60.192	19.534	55.608	1.00	26.62	B
ATOM	5398	CB	LYS B 505	61.938	16.705	56.018	1.00	25.46	B
ATOM	5399	CG	LYS B 505	63.069	17.707	56.166	1.00	20.00	B
ATOM	5400	CD	LYS B 505	64.424	17.020	56.132	1.00	20.00	B
ATOM	5401	CE	LYS B 505	65.529	17.956	56.589	1.00	20.00	B
ATOM	5402	NZ	LYS B 505	65.142	18.721	57.805	1.00	20.00	B
ATOM	5403	N	PHE B 506	59.703	17.898	54.138	1.00	25.21	B
ATOM	5404	CA	PHE B 506	59.255	18.817	53.099	1.00	25.83	B
ATOM	5405	CB	PHE B 506	58.765	18.044	51.874	1.00	24.31	B
ATOM	5406	CG	PHE B 506	58.037	18.900	50.875	1.00	23.84	B
ATOM	5407	CD1	PHE B 506	58.691	19.931	50.217	1.00	26.06	B
ATOM	5408	CD2	PHE B 506	56.692	18.694	50.618	1.00	25.52	B
ATOM	5409	CE1	PHE B 506	58.016	20.742	49.321	1.00	25.41	B
ATOM	5410	CE2	PHE B 506	56.006	19.502	49.721	1.00	25.43	B
ATOM	5411	CZ	PHE B 506	56.669	20.527	49.072	1.00	26.16	B
ATOM	5412	C	PHE B 506	58.119	19.673	53.640	1.00	26.29	B
ATOM	5413	O	PHE B 506	58.161	20.902	53.569	1.00	27.79	B
ATOM	5414	N	GLN B 507	57.100	19.013	54.181	1.00	26.93	B
ATOM	5415	CA	GLN B 507	55.950	19.708	54.743	1.00	28.06	B

10

20

30

40

【表 8 2】

ATOM	5416	C	GLN B 507	56.399	20.626	55.878	1.00	29.45	B
ATOM	5417	O	GLN B 507	56.057	21.828	55.835	1.00	29.64	B
ATOM	5418	CB	GLN B 507	54.892	18.706	55.205	1.00	26.71	B
ATOM	5419	CG	GLN B 507	54.359	17.812	54.099	1.00	20.00	B
ATOM	5420	CD	GLN B 507	53.313	16.832	54.594	1.00	20.00	B
ATOM	5421	OE1	GLN B 507	52.977	16.814	55.778	1.00	20.00	B
ATOM	5422	NE2	GLN B 507	52.671	15.930	53.864	1.00	20.00	B
ATOM	5423	ZN	ZN A1001	62.421	57.290	48.974	1.00	14.33	A
ATOM	5424	MG	MG A1002	63.429	54.325	46.970	1.00	15.21	A
ATOM	5425	O	HOH A1003	64.844	53.271	45.635	1.00	9.95	A
ATOM	5426	O	HOH A1004	63.637	52.752	48.555	1.00	10.74	A
ATOM	5427	O	HOH A1005	61.832	53.112	46.103	1.00	12.26	A
ATOM	5428	O	HOH A1006	63.187	55.819	45.251	1.00	11.49	A
ATOM	5429	O	HOH A1007	61.906	55.337	48.085	1.00	11.74	A
ATOM	5430	O	HOH A1008	61.653	58.020	47.023	1.00	10.26	A
ATOM	5431	O	HOH A1009	59.519	59.747	47.246	1.00	11.90	A
ATOM	5432	O	HOH A1010	56.667	61.920	48.376	1.00	16.95	A
ATOM	5433	O	HOH A1011	63.770	54.989	42.907	1.00	17.86	A
ATOM	5434	O	HOH A1012	65.312	58.258	39.951	1.00	21.46	A
ATOM	5435	O	HOH A1013	62.335	52.427	40.119	1.00	19.32	A
ATOM	5436	O	HOH A1014	65.063	59.386	37.638	1.00	24.88	A
ATOM	5437	O	HOH A1015	55.711	64.303	43.279	1.00	25.94	A
ATOM	5438	O	HOH A1016	59.942	53.329	43.358	1.00	26.51	A
ATOM	5439	O	HOH A1017	62.055	23.101	45.361	1.00	29.29	A
ATOM	5440	O	HOH A1018	63.345	56.571	41.019	1.00	26.07	A
ATOM	5441	O	HOH A1019	61.439	54.987	39.710	1.00	28.55	A
ATOM	5442	ZN	ZN B1001	65.316	20.842	39.708	1.00	11.81	B
ATOM	5443	MG	MG B1002	65.563	23.679	42.142	1.00	14.15	B
ATOM	5444	O	HOH B1003	66.623	24.883	43.618	1.00	9.14	B
ATOM	5445	O	HOH B1004	65.397	25.488	40.804	1.00	10.50	B
ATOM	5446	O	HOH B1005	63.709	24.379	43.069	1.00	12.14	B
ATOM	5447	O	HOH B1006	65.670	21.998	43.594	1.00	12.44	B
ATOM	5448	O	HOH B1007	66.097	22.510	46.080	1.00	15.81	B
ATOM	5449	O	HOH B1008	64.405	22.384	40.832	1.00	11.54	B
ATOM	5450	O	HOH B1009	64.843	19.672	41.529	1.00	11.66	B
ATOM	5451	O	HOH B1010	63.136	17.566	41.056	1.00	16.37	B
ATOM	5452	O	HOH W 1	61.217	63.887	50.587	1.00	11.31	W
ATOM	5453	O	HOH W 2	77.279	17.559	37.853	1.00	13.71	W
ATOM	5454	O	HOH W 3	73.109	63.623	50.242	1.00	12.32	W
ATOM	5455	O	HOH W 4	59.025	67.770	53.976	1.00	13.81	W
ATOM	5456	O	HOH W 5	65.850	14.336	37.279	1.00	13.62	W
ATOM	5457	O	HOH W 6	85.798	30.506	28.430	1.00	14.98	W
ATOM	5458	O	HOH W 7	74.914	21.441	41.796	1.00	12.58	W
ATOM	5459	O	HOH W 8	66.306	65.869	48.337	1.00	17.57	W
ATOM	5460	O	HOH W 9	71.193	13.440	39.194	1.00	15.22	W
ATOM	5461	O	HOH W 10	71.947	58.849	46.828	1.00	13.01	W
ATOM	5462	O	HOH W 11	64.554	10.579	33.279	1.00	16.51	W
ATOM	5463	O	HOH W 12	78.048	32.858	18.724	1.00	17.61	W
ATOM	5464	O	HOH W 13	73.301	34.616	19.768	1.00	15.53	W
ATOM	5465	O	HOH W 14	57.457	64.797	52.612	1.00	14.62	W
ATOM	5466	O	HOH W 15	82.925	55.049	58.860	1.00	17.55	W
ATOM	5467	O	HOH W 16	84.505	29.569	30.769	1.00	12.79	W
ATOM	5468	O	HOH W 17	60.706	66.445	57.103	1.00	14.62	W
ATOM	5469	O	HOH W 19	62.382	12.863	34.961	1.00	18.71	W
ATOM	5470	O	HOH W 20	84.256	22.725	31.263	1.00	19.87	W
ATOM	5471	O	HOH W 21	63.587	46.233	39.940	1.00	16.58	W
ATOM	5472	O	HOH W 22	61.465	51.549	37.407	1.00	17.91	W
ATOM	5473	O	HOH W 23	81.341	54.222	72.435	1.00	18.06	W
ATOM	5474	O	HOH W 24	80.983	36.647	26.935	1.00	16.19	W
ATOM	5475	O	HOH W 25	65.873	12.739	30.263	1.00	15.25	W
ATOM	5476	O	HOH W 26	76.150	33.874	20.336	1.00	17.69	W
ATOM	5477	O	HOH W 27	73.028	48.784	70.790	1.00	22.12	W
ATOM	5478	O	HOH W 28	60.940	14.884	39.445	1.00	20.30	W
ATOM	5479	O	HOH W 29	81.165	61.424	57.518	1.00	19.08	W
ATOM	5480	O	HOH W 30	60.112	37.962	35.163	1.00	20.83	W
ATOM	5481	O	HOH W 31	60.175	68.944	56.100	1.00	17.12	W
ATOM	5482	O	HOH W 32	84.521	54.377	60.981	1.00	22.12	W

10

20

30

40

【表 8 3】

ATOM	5483	O	HOH	W	33	61.521	24.318	17.530	1.00	18.85	W
ATOM	5484	O	HOH	W	34	75.498	62.759	51.417	1.00	18.73	W
ATOM	5485	O	HOH	W	35	63.976	30.416	50.265	1.00	17.10	W
ATOM	5486	O	HOH	W	36	81.200	47.241	55.619	1.00	19.56	W
ATOM	5487	O	HOH	W	37	63.184	41.981	18.149	1.00	22.04	W
ATOM	5488	O	HOH	W	39	68.641	39.691	54.058	1.00	19.20	W
ATOM	5489	O	HOH	W	40	64.454	37.647	47.154	1.00	23.72	W
ATOM	5490	O	HOH	W	41	71.087	41.622	49.467	1.00	19.16	W
ATOM	5491	O	HOH	W	42	66.038	10.116	30.997	1.00	17.30	W
ATOM	5492	O	HOH	W	43	57.397	32.668	38.429	1.00	24.83	W
ATOM	5493	O	HOH	W	44	37.815	25.290	22.278	1.00	23.57	W
ATOM	5494	O	HOH	W	45	59.246	55.897	71.402	1.00	20.72	W
ATOM	5495	O	HOH	W	46	81.078	47.997	63.426	1.00	22.60	W
ATOM	5496	O	HOH	W	47	79.316	19.117	36.851	1.00	20.84	W
ATOM	5497	O	HOH	W	48	63.517	41.194	33.561	1.00	22.97	W
ATOM	5498	O	HOH	W	49	72.580	37.731	72.094	1.00	24.60	W
ATOM	5499	O	HOH	W	50	48.465	59.435	60.810	1.00	21.15	W
ATOM	5500	O	HOH	W	51	68.999	43.096	49.936	1.00	22.59	W
ATOM	5501	O	HOH	W	52	63.408	41.382	46.415	1.00	21.87	W
ATOM	5502	O	HOH	W	53	64.040	41.979	31.006	1.00	21.71	W
ATOM	5503	O	HOH	W	54	63.251	39.785	48.554	1.00	21.61	W
ATOM	5504	O	HOH	W	55	62.821	39.864	69.161	1.00	23.95	W
ATOM	5505	O	HOH	W	56	57.262	36.212	24.689	1.00	24.45	W
ATOM	5506	O	HOH	W	59	57.043	10.568	24.061	1.00	24.29	W
ATOM	5507	O	HOH	W	60	65.526	45.564	20.042	1.00	25.24	W
ATOM	5508	O	HOH	W	61	63.272	24.634	52.077	1.00	19.89	W
ATOM	5509	O	HOH	W	62	58.704	8.001	61.144	1.00	33.82	W
ATOM	5510	O	HOH	W	63	80.208	51.710	71.478	1.00	25.38	W
ATOM	5511	O	HOH	W	64	76.945	51.373	73.955	1.00	23.23	W
ATOM	5512	O	HOH	W	65	67.995	36.880	17.054	1.00	24.49	W
ATOM	5513	O	HOH	W	66	82.927	56.970	67.201	1.00	25.47	W
ATOM	5514	O	HOH	W	67	56.677	63.762	39.805	1.00	25.76	W
ATOM	5515	O	HOH	W	68	57.173	54.194	48.428	1.00	22.24	W
ATOM	5516	O	HOH	W	69	70.312	37.585	36.895	1.00	20.64	W
ATOM	5517	O	HOH	W	70	59.716	22.619	40.630	1.00	19.77	W
ATOM	5518	O	HOH	W	71	62.373	43.353	71.825	1.00	23.31	W
ATOM	5519	O	HOH	W	72	63.316	10.814	19.131	1.00	23.93	W
ATOM	5520	O	HOH	W	73	73.934	35.029	43.644	1.00	22.55	W
ATOM	5521	O	HOH	W	74	57.549	44.448	51.899	1.00	23.19	W
ATOM	5522	O	HOH	W	75	64.310	24.248	49.196	1.00	22.50	W
ATOM	5523	O	HOH	W	76	75.705	27.919	14.511	1.00	22.42	W
ATOM	5524	O	HOH	W	77	42.214	60.197	59.627	1.00	24.28	W
ATOM	5525	O	HOH	W	78	65.346	65.739	70.508	1.00	24.33	W
ATOM	5526	O	HOH	W	80	83.353	14.214	21.276	1.00	24.04	W
ATOM	5527	O	HOH	W	81	69.141	36.086	71.352	1.00	25.12	W
ATOM	5528	O	HOH	W	82	52.257	16.759	27.273	1.00	23.06	W
ATOM	5529	O	HOH	W	83	74.845	44.047	53.561	1.00	24.47	W
ATOM	5530	O	HOH	W	84	46.487	14.398	28.106	1.00	25.30	W
ATOM	5531	O	HOH	W	85	82.937	31.249	19.904	1.00	23.42	W
ATOM	5532	O	HOH	W	86	49.796	68.893	56.040	1.00	25.00	W
ATOM	5533	O	HOH	W	87	69.545	33.641	11.832	1.00	26.29	W
ATOM	5534	O	HOH	W	88	51.203	56.490	68.529	1.00	22.77	W
ATOM	5535	O	HOH	W	89	43.081	28.692	26.089	1.00	24.70	W
ATOM	5536	O	HOH	W	90	57.726	67.189	57.623	1.00	24.54	W
ATOM	5537	O	HOH	W	91	58.329	42.654	66.218	1.00	23.57	W
ATOM	5538	O	HOH	W	92	51.770	67.560	63.119	1.00	24.10	W
ATOM	5539	O	HOH	W	93	59.347	43.681	68.561	1.00	24.88	W
ATOM	5540	O	HOH	W	94	62.001	76.154	52.947	1.00	25.42	W
ATOM	5541	O	HOH	W	95	74.979	38.296	31.807	1.00	26.78	W
ATOM	5542	O	HOH	W	96	80.313	69.550	67.984	1.00	30.89	W
ATOM	5543	O	HOH	W	97	60.559	49.641	40.481	1.00	22.94	W
ATOM	5544	O	HOH	W	98	70.074	16.214	17.253	1.00	26.55	W
ATOM	5545	O	HOH	W	99	70.032	50.461	27.259	1.00	23.41	W
ATOM	5546	O	HOH	W	100	62.657	54.191	73.741	1.00	26.11	W
ATOM	5547	O	HOH	W	101	58.963	32.090	16.061	1.00	27.21	W
ATOM	5548	O	HOH	W	102	72.167	51.953	85.003	1.00	23.67	W
ATOM	5549	O	HOH	W	103	58.895	7.223	24.776	1.00	24.46	W

【0 7 3 8】

10

20

30

40

【表 8 4】

ATOM	5550	O	HOH W 105	77.240	54.753	44.339	1.00	27.39	W
ATOM	5551	O	HOH W 107	74.373	45.527	46.711	1.00	26.32	W
ATOM	5552	O	HOH W 108	68.380	73.123	52.390	1.00	26.05	W
ATOM	5553	O	HOH W 109	51.952	28.351	46.664	1.00	25.77	W
ATOM	5554	O	HOH W 110	52.932	52.556	69.308	1.00	24.81	W
ATOM	5555	O	HOH W 111	50.995	71.153	33.535	1.00	25.70	W
ATOM	5556	O	HOH W 112	69.435	5.918	48.243	1.00	26.08	W
ATOM	5557	O	HOH W 113	58.571	35.820	21.970	1.00	24.94	W
ATOM	5558	O	HOH W 114	82.554	7.623	25.613	1.00	25.82	W
ATOM	5559	O	HOH W 115	61.024	6.273	30.807	1.00	26.93	W
ATOM	5560	O	HOH W 117	52.715	-3.232	51.112	1.00	26.71	W
ATOM	5561	O	HOH W 118	60.654	45.563	41.052	1.00	24.78	W
ATOM	5562	O	HOH W 119	61.527	44.168	37.077	1.00	28.25	W
ATOM	5563	O	HOH W 120	62.877	11.277	29.667	1.00	25.59	W
ATOM	5565	O	HOH W 122	60.970	30.695	49.132	1.00	24.64	W
ATOM	5566	O	HOH W 123	66.299	38.019	60.150	1.00	28.45	W
ATOM	5567	O	HOH W 124	61.549	26.608	49.083	1.00	26.53	W
ATOM	5568	O	HOH W 125	61.072	0.000	33.963	1.00	28.97	W
ATOM	5569	O	HOH W 126	49.512	46.232	52.603	1.00	30.79	W
ATOM	5570	O	HOH W 127	68.576	19.378	48.527	1.00	24.69	W
ATOM	5571	O	HOH W 128	70.853	59.851	22.136	1.00	27.18	W
ATOM	5572	O	HOH W 129	44.582	12.795	29.138	1.00	29.59	W
ATOM	5573	O	HOH W 130	46.994	18.321	47.027	1.00	29.83	W
ATOM	5574	O	HOH W 131	65.144	45.712	74.829	1.00	26.98	W
ATOM	5575	O	HOH W 132	57.516	69.284	68.083	1.00	26.30	W
ATOM	5576	O	HOH W 133	56.003	7.423	30.904	1.00	26.48	W
ATOM	5577	O	HOH W 134	49.501	-0.691	45.149	1.00	26.54	W
ATOM	5578	O	HOH W 135	39.961	61.065	58.631	1.00	25.80	W
ATOM	5579	O	HOH W 136	70.917	24.862	14.486	1.00	24.46	W
ATOM	5580	O	HOH W 137	77.750	13.435	39.710	1.00	29.43	W
ATOM	5581	O	HOH W 138	62.229	40.302	37.890	1.00	21.48	W
ATOM	5582	O	HOH W 139	84.323	36.766	25.075	1.00	27.92	W
ATOM	5583	O	HOH W 140	63.971	37.907	42.820	1.00	21.62	W
ATOM	5584	O	HOH W 141	75.483	65.204	28.062	1.00	26.96	W
ATOM	5585	O	HOH W 142	46.730	53.739	43.969	1.00	28.65	W
ATOM	5586	O	HOH W 143	46.258	65.015	59.982	1.00	29.02	W
ATOM	5587	O	HOH W 144	60.824	42.361	45.951	1.00	25.54	W
ATOM	5588	O	HOH W 145	57.787	3.260	53.084	1.00	27.40	W
ATOM	5589	O	HOH W 146	65.042	72.620	70.008	1.00	28.84	W
ATOM	5590	O	HOH W 147	65.078	40.503	44.187	1.00	23.04	W
ATOM	5591	O	HOH W 148	68.652	45.263	73.567	1.00	29.23	W
ATOM	5592	O	HOH W 149	84.241	48.502	65.450	1.00	25.86	W
ATOM	5593	O	HOH W 150	74.537	41.450	22.811	1.00	26.68	W
ATOM	5594	O	HOH W 151	61.477	40.341	55.733	1.00	25.33	W
ATOM	5595	O	HOH W 152	57.918	79.068	41.281	1.00	31.29	W
ATOM	5596	O	HOH W 153	74.785	53.778	43.371	1.00	30.36	W
ATOM	5597	O	HOH W 154	85.703	15.024	23.348	1.00	27.23	W
ATOM	5598	O	HOH W 155	68.964	68.690	44.970	1.00	26.03	W
ATOM	5599	O	HOH W 156	74.089	10.257	42.380	1.00	30.35	W
ATOM	5600	O	HOH W 157	49.244	19.843	44.762	1.00	25.95	W
ATOM	5601	O	HOH W 158	58.670	47.443	73.914	1.00	26.97	W
ATOM	5602	O	HOH W 159	69.964	68.241	49.366	1.00	26.68	W
ATOM	5603	O	HOH W 160	74.406	16.621	66.256	1.00	27.77	W
ATOM	5604	O	HOH W 161	62.764	36.720	45.204	1.00	25.78	W
ATOM	5605	O	HOH W 162	56.600	24.241	53.804	1.00	31.52	W
ATOM	5606	O	HOH W 163	73.168	23.765	13.424	1.00	29.29	W
ATOM	5607	O	HOH W 164	77.101	68.818	60.573	1.00	25.58	W
ATOM	5608	O	HOH W 165	41.426	57.744	46.220	1.00	33.03	W
ATOM	5609	O	HOH W 166	60.502	40.074	21.898	1.00	27.06	W
ATOM	5610	O	HOH W 167	59.684	59.525	44.242	1.00	28.75	W
ATOM	5611	O	HOH W 168	65.647	38.859	72.915	1.00	25.66	W
ATOM	5612	O	HOH W 169	73.730	38.059	26.842	1.00	27.75	W
ATOM	5613	O	HOH W 170	81.015	19.538	38.738	1.00	30.36	W
ATOM	5614	O	HOH W 171	78.966	58.963	73.586	1.00	27.55	W
ATOM	5615	O	HOH W 172	69.668	11.618	57.747	1.00	30.42	W
ATOM	5616	O	HOH W 173	61.587	37.662	18.435	1.00	29.16	W
ATOM	5617	O	HOH W 174	76.065	41.038	38.931	1.00	26.29	W

10

20

30

40

【表 8 5】

ATOM	5618	O	HOH W 175	79.523	17.109	34.686	1.00	25.68	W
ATOM	5619	O	HOH W 176	70.554	69.481	47.306	1.00	28.09	W
ATOM	5620	O	HOH W 177	75.690	41.201	17.956	1.00	24.68	W
ATOM	5621	O	HOH W 178	75.825	44.206	58.913	1.00	27.90	W
ATOM	5622	O	HOH W 179	75.440	74.910	58.035	1.00	27.08	W
ATOM	5623	O	HOH W 180	42.016	59.088	43.328	1.00	27.18	W
ATOM	5624	O	HOH W 181	68.729	17.924	50.739	1.00	25.32	W
ATOM	5625	O	HOH W 182	73.777	37.415	37.197	1.00	25.43	W
ATOM	5626	O	HOH W 183	46.531	24.581	44.620	1.00	28.83	W
ATOM	5627	O	HOH W 184	61.176	73.591	61.170	1.00	24.78	W
ATOM	5628	O	HOH W 185	40.960	70.738	51.853	1.00	31.15	W
ATOM	5629	O	HOH W 186	40.807	72.423	48.103	1.00	27.75	W
ATOM	5630	O	HOH W 187	80.220	13.052	59.537	1.00	29.82	W
ATOM	5631	O	HOH W 188	73.108	56.052	75.317	1.00	27.07	W
ATOM	5632	O	HOH W 189	69.002	43.361	33.177	1.00	28.78	W
ATOM	5633	O	HOH W 190	56.918	37.352	33.022	1.00	30.65	W
ATOM	5634	O	HOH W 191	64.753	76.092	51.045	1.00	27.43	W
ATOM	5635	O	HOH W 192	72.764	61.062	38.798	1.00	28.71	W
ATOM	5636	O	HOH W 193	55.401	1.808	35.317	1.00	30.56	W
ATOM	5637	O	HOH W 194	81.135	49.413	66.611	1.00	27.12	W
ATOM	5638	O	HOH W 195	81.103	35.964	34.772	1.00	23.48	W
ATOM	5639	O	HOH W 196	78.919	20.830	47.204	1.00	31.44	W
ATOM	5640	O	HOH W 197	71.785	67.773	44.301	1.00	29.93	W
ATOM	5641	O	HOH W 198	57.897	22.956	19.386	1.00	30.03	W
ATOM	5642	O	HOH W 199	46.145	73.210	53.298	1.00	31.94	W
ATOM	5643	O	HOH W 200	66.365	20.561	47.889	1.00	25.86	W
ATOM	5644	O	HOH W 201	75.417	43.377	74.666	1.00	28.69	W
ATOM	5645	O	HOH W 203	64.275	24.657	46.531	1.00	29.03	W
ATOM	5646	O	HOH W 204	70.321	14.773	61.241	1.00	26.97	W
ATOM	5647	O	HOH W 205	74.963	38.325	51.420	1.00	26.71	W
ATOM	5648	O	HOH W 206	77.850	49.218	75.614	1.00	25.71	W
ATOM	5649	O	HOH W 207	56.810	25.276	42.331	1.00	24.63	W
ATOM	5650	O	HOH W 208	66.406	0.835	38.426	1.00	29.23	W
ATOM	5651	O	HOH W 209	76.759	44.123	33.732	1.00	27.61	W
ATOM	5652	O	HOH W 210	39.502	58.418	54.377	1.00	25.63	W
ATOM	5653	O	HOH W 211	68.205	16.368	60.989	1.00	27.58	W
ATOM	5654	O	HOH W 212	63.399	38.275	40.371	1.00	26.33	W
ATOM	5655	O	HOH W 213	67.436	22.692	57.790	1.00	29.61	W
ATOM	5656	O	HOH W 214	36.007	58.062	72.610	1.00	33.67	W
ATOM	5657	O	HOH W 215	48.587	62.223	61.382	1.00	29.34	W
ATOM	5658	O	HOH W 216	64.925	53.860	31.603	1.00	26.68	W
ATOM	5659	O	HOH W 217	75.220	25.508	13.494	1.00	28.06	W
ATOM	5660	O	HOH W 218	82.014	20.634	42.646	1.00	28.66	W
ATOM	5661	O	HOH W 219	43.877	74.785	46.989	1.00	30.02	W
ATOM	5662	O	HOH W 220	49.745	45.753	69.697	1.00	29.45	W
ATOM	5663	O	HOH W 221	73.064	67.339	28.737	1.00	32.32	W
ATOM	5664	O	HOH W 222	78.863	39.394	24.379	1.00	31.79	W
ATOM	5665	O	HOH W 223	89.572	32.973	23.599	1.00	30.18	W
ATOM	5666	O	HOH W 224	45.658	57.318	71.862	1.00	31.36	W
ATOM	5667	O	HOH W 225	53.700	70.470	56.193	1.00	27.16	W
ATOM	5668	O	HOH W 226	72.375	67.680	47.720	1.00	29.36	W
ATOM	5669	O	HOH W 227	41.691	44.668	49.005	1.00	28.53	W
ATOM	5670	O	HOH W 228	60.020	55.992	45.357	1.00	28.40	W
ATOM	5671	O	HOH W 229	77.198	51.745	71.156	1.00	23.06	W
ATOM	5672	O	HOH W 230	66.672	28.713	11.453	1.00	29.12	W
ATOM	5673	O	HOH W 231	55.988	15.430	22.654	1.00	28.39	W
ATOM	5674	O	HOH W 232	52.390	70.720	61.829	1.00	27.92	W
ATOM	5675	O	HOH W 233	71.858	26.637	62.357	1.00	32.81	W
ATOM	5676	O	HOH W 234	49.795	74.365	52.433	1.00	29.36	W
ATOM	5677	O	HOH W 235	64.184	51.855	43.054	1.00	26.39	W
ATOM	5678	O	HOH W 236	66.442	34.520	58.627	1.00	31.27	W
ATOM	5679	O	HOH W 237	76.545	34.823	56.994	1.00	28.47	W
ATOM	5680	O	HOH W 238	38.881	59.114	56.826	1.00	30.63	W
ATOM	5681	O	HOH W 239	60.976	68.353	70.927	1.00	32.25	W
ATOM	5682	O	HOH W 240	51.945	7.734	51.708	1.00	27.85	W
ATOM	5683	O	HOH W 241	47.145	46.227	69.422	1.00	29.12	W
ATOM	5684	O	HOH W 242	58.822	22.414	56.487	1.00	32.89	W

10

20

30

40

【表 8 6】

ATOM	5685	O	HOH W 243	57.845	1.076	33.438	1.00	27.35	W
ATOM	5686	O	HOH W 244	61.403	31.848	53.249	1.00	27.09	W
ATOM	5687	O	HOH W 245	51.680	45.763	42.936	1.00	29.13	W
ATOM	5688	O	HOH W 246	73.753	51.662	34.311	1.00	28.21	W
ATOM	5689	O	HOH W 247	77.659	62.276	49.770	1.00	32.45	W
ATOM	5690	O	HOH W 248	58.663	52.302	75.507	1.00	29.27	W
ATOM	5691	O	HOH W 249	57.070	51.226	72.660	1.00	30.39	W
ATOM	5692	O	HOH W 250	42.629	64.169	50.085	1.00	28.09	W
ATOM	5693	O	HOH W 251	54.157	63.726	66.937	1.00	27.20	W
ATOM	5694	O	HOH W 252	85.096	16.633	18.808	1.00	31.78	W
ATOM	5695	O	HOH W 253	51.723	10.808	26.932	1.00	28.39	W
ATOM	5696	O	HOH W 254	45.305	65.496	63.968	1.00	31.30	W
ATOM	5697	O	HOH W 255	64.503	52.819	78.235	1.00	30.69	W
ATOM	5698	O	HOH W 256	41.667	53.864	67.154	1.00	31.99	W
ATOM	5699	O	HOH W 257	75.413	12.104	37.946	1.00	27.16	W
ATOM	5700	O	HOH W 258	43.381	14.777	33.518	1.00	29.08	W
ATOM	5701	O	HOH W 259	47.695	73.987	50.495	1.00	28.82	W
ATOM	5702	O	HOH W 260	43.621	19.310	24.167	1.00	34.31	W
ATOM	5703	O	HOH W 261	67.804	44.306	30.239	1.00	31.10	W
ATOM	5704	O	HOH W 262	47.866	30.670	20.342	1.00	27.71	W
ATOM	5705	O	HOH W 263	42.804	19.146	37.484	1.00	30.70	W
ATOM	5706	O	HOH W 264	41.444	74.101	41.897	1.00	28.92	W
ATOM	5707	O	HOH W 265	65.591	45.630	29.635	1.00	33.71	W
ATOM	5708	O	HOH W 266	74.406	64.628	32.170	1.00	31.47	W
ATOM	5709	O	HOH W 267	67.472	46.632	75.428	1.00	28.28	W
ATOM	5710	O	HOH W 268	77.508	38.587	28.109	1.00	30.04	W
ATOM	5711	O	HOH W 270	75.311	26.948	55.187	1.00	30.83	W
ATOM	5712	O	HOH W 271	65.229	37.820	56.571	1.00	30.93	W
ATOM	5713	O	HOH W 272	73.280	39.878	15.712	1.00	30.10	W
ATOM	5714	O	HOH W 273	78.268	59.662	48.058	1.00	29.57	W
ATOM	5715	O	HOH W 274	60.734	53.549	71.838	1.00	27.03	W
ATOM	5716	O	HOH W 275	54.568	54.013	67.979	1.00	27.83	W
ATOM	5717	O	HOH W 276	74.611	42.685	55.688	1.00	28.19	W
ATOM	5718	O	HOH W 277	59.388	75.806	40.928	1.00	33.13	W
ATOM	5719	O	HOH W 278	69.463	67.984	33.824	1.00	32.45	W
ATOM	5720	O	HOH W 279	74.512	9.720	54.383	1.00	31.41	W
ATOM	5721	O	HOH W 280	42.579	57.947	67.286	1.00	32.19	W
ATOM	5722	O	HOH W 281	64.827	21.473	54.787	1.00	28.93	W
ATOM	5723	O	HOH W 282	45.808	25.843	14.464	1.00	29.21	W
ATOM	5724	O	HOH W 283	71.565	2.926	32.664	1.00	31.89	W
ATOM	5725	O	HOH W 284	41.770	52.505	56.626	1.00	32.45	W
ATOM	5726	O	HOH W 285	87.293	26.262	19.876	1.00	28.06	W
ATOM	5727	O	HOH W 286	81.321	33.767	21.275	1.00	32.23	W
ATOM	5728	O	HOH W 287	69.846	12.148	60.348	1.00	30.73	W
ATOM	5729	O	HOH W 288	60.964	8.948	49.107	1.00	29.21	W
ATOM	5730	O	HOH W 289	58.950	61.830	51.401	1.00	30.81	W
ATOM	5731	O	HOH W 290	62.407	56.365	30.766	1.00	30.19	W
ATOM	5732	O	HOH W 291	61.796	48.435	75.769	1.00	29.55	W
ATOM	5733	O	HOH W 292	75.268	5.714	14.226	1.00	31.55	W
ATOM	5734	O	HOH W 293	44.515	23.741	42.985	1.00	28.69	W
ATOM	5735	O	HOH W 294	76.682	26.413	45.954	1.00	30.45	W
ATOM	5736	O	HOH W 295	64.258	2.397	56.682	1.00	30.13	W
ATOM	5737	O	HOH W 297	77.206	10.071	18.415	1.00	30.09	W
ATOM	5738	O	HOH W 298	42.058	61.924	43.815	1.00	31.20	W
ATOM	5739	O	HOH W 299	68.976	33.493	57.382	1.00	33.71	W
ATOM	5740	O	HOH W 300	56.209	24.456	21.199	1.00	28.52	W
ATOM	5741	O	HOH W 301	71.705	7.433	56.476	1.00	31.61	W
ATOM	5742	O	HOH W 302	56.440	62.051	67.237	1.00	29.21	W
ATOM	5743	O	HOH W 303	42.273	38.834	66.808	1.00	34.44	W
ATOM	5744	O	HOH W 304	64.199	49.444	20.009	1.00	33.99	W
ATOM	5745	O	HOH W 305	69.072	45.610	19.588	1.00	28.20	W
ATOM	5746	O	HOH W 306	68.919	35.614	56.073	1.00	32.66	W
ATOM	5747	O	HOH W 307	76.902	15.459	53.866	1.00	28.55	W
ATOM	5748	O	HOH W 308	76.913	23.882	52.941	1.00	33.45	W
ATOM	5749	O	HOH W 309	78.766	55.553	46.227	1.00	30.18	W
ATOM	5750	O	HOH W 310	74.360	54.202	35.783	1.00	31.72	W
ATOM	5751	O	HOH W 311	56.524	46.901	35.255	1.00	34.16	W

10

20

30

40

【表 8 7】

ATOM	5752	O	HOH W 312	44.676	70.416	58.335	1.00	34.21	W
ATOM	5753	O	HOH W 313	71.884	10.478	57.404	1.00	31.30	W
ATOM	5754	O	HOH W 314	76.916	12.018	45.911	1.00	28.73	W
ATOM	5755	O	HOH W 315	63.110	58.895	31.419	1.00	32.64	W
ATOM	5756	O	HOH W 316	64.675	72.380	46.743	1.00	31.30	W
ATOM	5757	O	HOH W 318	74.556	39.933	25.103	1.00	28.35	W
ATOM	5758	O	HOH W 319	69.370	30.913	61.997	1.00	31.48	W
ATOM	5759	O	HOH W 320	65.576	48.553	26.319	1.00	30.03	W
ATOM	5760	O	HOH W 322	73.498	11.638	60.639	1.00	32.06	W
ATOM	5761	O	HOH W 323	53.622	35.468	19.545	1.00	30.39	W
ATOM	5762	O	HOH W 324	75.381	60.008	41.281	1.00	31.72	W
ATOM	5763	O	HOH W 325	84.900	63.351	68.628	1.00	31.55	W
ATOM	5764	O	HOH W 326	56.204	26.594	17.464	1.00	31.39	W
ATOM	5765	O	HOH W 327	45.244	48.437	44.476	1.00	28.97	W
ATOM	5766	O	HOH W 329	55.378	56.019	69.611	1.00	28.06	W
ATOM	5767	O	HOH W 330	74.385	24.992	64.652	1.00	29.27	W
ATOM	5768	O	HOH W 331	79.017	26.230	44.976	1.00	29.13	W
ATOM	5769	O	HOH W 332	45.280	71.142	56.006	1.00	28.82	W
ATOM	5770	O	HOH W 333	84.528	60.486	69.657	1.00	31.99	W
ATOM	5771	O	HOH W 334	71.275	6.614	49.967	1.00	30.95	W
ATOM	5772	O	HOH W 335	64.006	62.993	75.549	1.00	33.11	W
ATOM	5773	O	HOH W 336	75.642	50.256	69.897	1.00	27.46	W
ATOM	5774	O	HOH W 337	75.213	7.248	34.079	1.00	31.06	W
ATOM	5775	O	HOH W 338	42.191	20.708	35.462	1.00	27.83	W
ATOM	5776	O	HOH W 339	46.143	13.143	43.918	1.00	30.25	W
ATOM	5777	O	HOH W 340	55.092	50.392	47.083	1.00	26.20	W
ATOM	5778	O	HOH W 341	49.664	54.653	76.262	1.00	32.65	W
ATOM	5779	O	HOH W 342	39.303	68.113	43.834	1.00	30.55	W
ATOM	5780	O	HOH W 343	58.261	28.206	16.838	1.00	33.31	W
ATOM	5781	O	HOH W 344	51.167	31.548	40.969	1.00	34.14	W
ATOM	5782	O	HOH W 345	87.942	36.558	20.152	1.00	32.63	W
ATOM	5783	O	HOH W 346	59.595	44.427	38.736	1.00	33.78	W
ATOM	5784	O	HOH W 347	38.419	23.811	24.459	1.00	29.98	W
ATOM	5785	O	HOH W 348	70.824	9.768	16.729	1.00	27.88	W
ATOM	5786	O	HOH W 349	67.576	4.444	21.537	1.00	31.48	W
ATOM	5787	O	HOH W 350	54.095	28.209	50.426	1.00	29.84	W
ATOM	5788	O	HOH W 351	60.494	34.637	45.382	1.00	32.35	W
ATOM	5789	O	HOH W 352	50.465	-1.152	50.669	1.00	33.34	W
ATOM	5790	O	HOH W 353	44.232	31.267	40.817	1.00	33.86	W
ATOM	5791	O	HOH W 354	72.874	77.776	55.446	1.00	30.84	W
ATOM	5792	O	HOH W 355	78.305	66.385	49.370	1.00	33.77	W
ATOM	5793	O	HOH W 356	62.547	24.715	13.827	1.00	31.14	W
ATOM	5794	O	HOH W 357	79.098	28.800	45.028	1.00	32.57	W
ATOM	5795	O	HOH W 358	43.176	63.541	37.365	1.00	28.99	W
ATOM	5796	O	HOH 359	82.826	34.248	35.768	1.00	38.41	30
ATOM	5797	O	HOH 360	81.933	49.402	53.992	1.00	21.68	
ATOM	5798	O	HOH 361	61.127	46.027	72.258	1.00	22.14	
ATOM	5799	O	HOH 362	60.745	38.400	39.803	1.00	24.66	
ATOM	5800	O	HOH 363	57.542	60.901	43.861	1.00	38.76	
ATOM	5801	O	HOH 364	56.614	62.112	41.757	1.00	26.88	
ATOM	5802	O	HOH 365	55.276	60.792	39.856	1.00	29.74	
ATOM	5803	O	HOH 367	45.983	65.576	35.806	1.00	31.88	
ATOM	5804	O	HOH 368	67.594	37.794	55.508	1.00	29.58	
ATOM	5805	O	HOH 369	59.456	36.813	37.550	1.00	28.71	
ATOM	5806	O	HOH 370	61.358	9.159	53.944	1.00	21.56	
ATOM	5807	O	HOH 371	62.481	21.388	42.968	1.00	33.23	
ATOM	5808	O	HOH 372	61.544	40.229	35.178	1.00	25.99	
ATOM	5809	O	HOH 373	74.106	56.457	37.068	1.00	42.20	
ATOM	5810	O	HOH 374	61.083	57.738	42.924	1.00	39.67	
ATOM	5811	O	HOH 375	82.321	55.124	69.122	1.00	31.83	
ATOM	5812	O	HOH 376	62.686	26.839	17.591	1.00	29.72	
ATOM	5813	O	HOH 377	77.126	57.683	75.248	1.00	31.25	
ATOM	5814	O	HOH 378	75.223	30.516	13.211	1.00	33.93	
ATOM	5815	O	HOH 379	55.181	62.323	37.646	1.00	38.61	
ATOM	5816	O	HOH 380	59.120	80.637	43.119	1.00	44.85	
ATOM	5817	O	HOH 381	55.211	26.155	19.743	1.00	43.08	
ATOM	5818	O	HOH 382	66.462	39.648	46.452	1.00	28.53	

10

20

30

40

【表 8 8】

ATOM	5819	O	HOH	383	41.138	54.779	64.332	1.00	44.65
ATOM	5820	O	HOH	384	48.464	68.340	58.368	1.00	35.13
ATOM	5821	O	HOH	385	78.082	67.637	68.071	1.00	36.99
ATOM	5822	O	HOH	386	80.925	35.374	23.432	1.00	33.74
ATOM	5823	O	HOH	387	88.991	28.140	20.326	1.00	35.14
ATOM	5824	O	HOH	388	72.273	3.700	35.075	1.00	31.92
ATOM	5825	O	HOH	390	78.045	14.948	37.552	1.00	33.97
ATOM	5826	O	HOH	391	55.108	7.963	28.281	1.00	33.24
ATOM	5827	O	HOH	392	55.440	67.256	38.091	1.00	38.52
ATOM	5828	O	HOH	393	81.522	46.295	67.736	1.00	38.88
ATOM	5829	O	HOH	394	56.563	38.917	24.510	1.00	37.34
ATOM	5830	O	HOH	395	56.748	55.497	72.257	1.00	28.73
ATOM	5831	O	HOH	396	76.315	45.726	48.521	1.00	37.14
ATOM	5832	O	HOH	397	63.257	39.171	71.757	1.00	35.49
ATOM	5833	O	HOH	398	48.673	73.275	54.707	1.00	35.47
ATOM	5834	O	HOH	399	68.398	49.981	25.035	1.00	29.93
ATOM	5835	O	HOH	400	74.510	42.399	68.883	1.00	41.78
ATOM	5836	O	HOH	401	48.691	66.095	60.584	1.00	37.28
ATOM	5837	O	HOH	402	73.079	66.521	49.991	1.00	35.56
ATOM	5838	O	HOH	403	68.935	36.920	58.417	1.00	34.53
ATOM	5839	O	HOH	404	64.176	18.821	46.569	1.00	31.46
ATOM	5840	O	HOH	405	75.827	14.862	36.054	1.00	41.48
ATOM	5841	O	HOH	406	68.996	42.645	28.371	1.00	34.47
ATOM	5842	O	HOH	407	63.289	71.642	38.965	1.00	41.30
ATOM	5843	O	HOH	408	58.661	24.821	16.774	1.00	33.66
ATOM	5844	O	HOH	409	66.656	36.001	14.873	1.00	36.95
ATOM	5845	O	HOH	410	50.369	71.556	30.930	1.00	37.95
ATOM	5846	O	HOH	411	79.270	49.475	68.969	1.00	32.68
ATOM	5847	O	HOH	412	62.790	8.541	30.282	1.00	35.69
ATOM	5848	O	HOH	413	81.274	51.642	51.639	1.00	39.18
ATOM	5849	O	HOH	414	40.490	22.826	35.751	1.00	33.63
ATOM	5850	O	HOH	415	45.278	59.272	37.800	1.00	46.31
ATOM	5851	O	HOH	416	85.987	13.185	21.433	1.00	45.56
ATOM	5852	O	HOH	417	59.377	57.538	73.836	1.00	35.62
ATOM	5853	O	HOH	418	58.467	65.156	28.611	1.00	40.79
ATOM	5854	O	HOH	419	51.700	70.827	57.927	1.00	39.11
ATOM	5855	O	HOH	420	71.151	66.528	52.084	1.00	28.40
ATOM	5856	O	HOH	421	83.586	19.765	37.431	1.00	45.66
ATOM	5857	O	HOH	422	62.829	61.888	31.168	1.00	39.07
ATOM	5858	O	HOH	423	67.870	19.503	66.639	1.00	38.53
ATOM	5859	O	HOH	424	50.558	40.114	24.997	1.00	39.96
ATOM	5860	O	HOH	425	65.626	32.889	60.678	1.00	36.63
ATOM	5861	O	HOH	426	78.350	34.226	40.475	1.00	43.31
ATOM	5862	O	HOH	427	61.852	57.639	25.627	1.00	35.62
ATOM	5863	O	HOH	428	75.183	9.113	36.157	1.00	33.77
ATOM	5864	O	HOH	429	81.080	13.591	19.976	1.00	35.61
ATOM	5865	O	HOH	430	80.166	12.031	39.210	1.00	44.47
ATOM	5866	O	HOH	431	55.682	41.627	30.125	1.00	35.50
ATOM	5867	O	HOH	432	58.165	6.304	29.538	1.00	41.91
ATOM	5868	O	HOH	433	73.703	41.273	50.591	1.00	39.46
ATOM	5869	O	HOH	434	57.671	39.231	34.914	1.00	38.36
ATOM	5870	O	HOH	435	42.003	27.364	40.674	1.00	41.11
ATOM	5871	O	HOH	436	78.733	40.594	56.235	1.00	35.96
ATOM	5872	O	HOH	437	51.664	75.960	56.960	1.00	45.87
ATOM	5873	O	HOH	438	64.725	27.318	15.787	1.00	32.68
ATOM	5874	O	HOH	439	80.741	44.141	54.513	1.00	43.67
ATOM	5875	O	HOH	440	63.634	68.995	69.742	1.00	39.88
ATOM	5876	O	HOH	441	65.951	18.194	12.943	1.00	40.81
ATOM	5877	O	HOH	442	41.548	54.467	48.215	1.00	37.45
ATOM	5878	O	HOH	443	79.373	13.864	55.732	1.00	37.40
ATOM	5879	O	HOH	444	36.744	49.942	59.322	1.00	40.35
ATOM	5880	O	HOH	445	74.773	64.848	53.376	1.00	34.89
ATOM	5881	O	HOH	446	68.851	42.859	52.867	1.00	34.72
ATOM	5882	O	HOH	447	80.068	47.501	75.134	1.00	46.72
ATOM	5883	O	HOH	448	57.519	40.184	58.304	1.00	40.13
ATOM	5884	O	HOH	449	58.887	42.261	47.875	1.00	33.05
ATOM	5885	O	HOH	450	61.103	41.207	19.437	1.00	37.85

10

20

30

40

【表 8 9】

ATOM	5886	O	HOH	451	65.161	71.594	36.948	1.00	38.68
ATOM	5887	O	HOH	452	54.321	63.380	69.881	1.00	39.06
ATOM	5888	O	HOH	453	67.510	1.511	41.613	1.00	46.46
ATOM	5889	O	HOH	454	61.658	38.048	52.750	1.00	36.51
ATOM	5890	O	HOH	455	68.915	2.897	33.229	1.00	45.17
ATOM	5891	O	HOH	456	53.559	56.777	28.753	1.00	45.82
ATOM	5892	O	HOH	457	77.672	52.145	48.833	1.00	42.57
ATOM	5893	O	HOH	458	60.689	60.353	25.313	1.00	47.87
ATOM	5894	O	HOH	459	42.683	46.135	63.662	1.00	46.19
ATOM	5895	O	HOH	460	55.482	23.886	51.309	1.00	40.01
ATOM	5896	O	HOH	461	78.986	29.549	40.993	1.00	44.58
ATOM	5897	O	HOH	462	62.690	44.354	30.696	1.00	37.40
ATOM	5898	O	HOH	463	75.061	38.781	29.137	1.00	32.56
ATOM	5899	O	HOH	464	76.832	30.118	47.179	1.00	46.44
ATOM	5900	O	HOH	465	57.535	35.324	38.962	1.00	44.49
ATOM	5901	O	HOH	466	44.037	53.130	43.517	1.00	42.37
ATOM	5902	O	HOH	467	54.621	10.002	26.204	1.00	38.80
ATOM	5903	O	HOH	468	71.161	6.743	40.383	1.00	38.21
ATOM	5904	O	HOH	469	77.359	32.899	14.744	1.00	39.32
ATOM	5905	O	HOH	470	49.766	5.511	51.108	1.00	38.93
ATOM	5906	O	HOH	471	76.569	27.256	48.641	1.00	47.06
ATOM	5907	O	HOH	472	38.160	68.860	57.427	1.00	45.03
ATOM	5908	O	HOH	473	77.858	71.395	66.714	1.00	41.36
ATOM	5909	O	HOH	474	44.098	45.702	43.292	1.00	39.55
ATOM	5910	O	HOH	475	78.199	52.110	45.473	1.00	39.95
ATOM	5911	O	HOH	476	48.226	2.443	35.328	1.00	38.56
ATOM	5912	O	HOH	477	62.030	49.807	29.564	1.00	42.74
ATOM	5913	O	HOH	478	58.753	20.056	58.924	1.00	40.93
ATOM	5914	O	HOH	479	71.194	14.486	63.804	1.00	42.59
ATOM	5916	O	HOH	481	66.412	2.543	29.264	1.00	42.49
ATOM	5917	O	HOH	482	76.906	12.204	43.119	1.00	37.07
ATOM	5918	O	HOH	483	38.762	22.347	29.394	1.00	44.90
ATOM	5919	O	HOH	484	73.875	6.246	38.334	1.00	41.96
ATOM	5920	O	HOH	485	72.806	63.185	34.291	1.00	36.43
ATOM	5921	O	HOH	486	54.217	52.040	71.835	1.00	38.87
ATOM	5922	O	HOH	487	54.320	21.537	19.772	1.00	39.67
ATOM	5923	O	HOH	488	63.692	22.057	14.004	1.00	42.09
ATOM	5924	O	HOH	489	70.347	41.729	31.565	1.00	45.05
ATOM	5925	O	HOH	490	71.373	37.710	64.729	1.00	43.39
ATOM	5926	O	HOH	491	78.748	61.365	75.320	1.00	47.25
ATOM	5927	O	HOH	492	61.762	20.981	57.359	1.00	46.08
ATOM	5928	O	HOH	493	47.619	52.318	34.533	1.00	41.60
ATOM	5929	O	HOH	494	83.816	59.306	71.918	1.00	42.77
ATOM	5930	O	HOH	495	85.187	14.338	16.925	1.00	42.09
ATOM	5931	O	HOH	496	42.784	48.557	45.621	1.00	40.70
ATOM	5932	O	HOH	497	51.709	36.646	63.299	1.00	33.30
ATOM	5933	O	HOH	498	49.605	27.712	16.622	1.00	40.75
ATOM	5934	O	HOH	499	84.431	37.642	28.179	1.00	31.21
ATOM	5935	O	HOH	500	58.262	40.034	67.330	1.00	40.85
ATOM	5936	O	HOH	501	62.807	41.249	15.518	1.00	44.78
ATOM	5937	O	HOH	502	38.992	49.328	53.016	1.00	40.00
ATOM	5938	O	HOH	503	59.651	45.161	46.822	1.00	44.76
ATOM	5939	O	HOH	504	60.008	76.322	44.324	1.00	47.51
ATOM	5940	O	HOH	505	74.216	41.166	13.594	1.00	46.75
ATOM	5941	O	HOH	506	50.037	63.427	63.232	1.00	44.82
END									

10

20

30

【 0 7 4 4 】

【表 9 0】

Table 2

```

REMARK 3
REMARK 3 REFINEMENT.
REMARK 3 PROGRAM : REFMAC 5.1.25
REMARK 3 AUTHORS : MURSHUDOV,VAGIN,DODSON
REMARK 3
REMARK 3 REFINEMENT TARGET : MAXIMUM LIKELIHOOD
REMARK 3
REMARK 3 DATA USED IN REFINEMENT.
REMARK 3 RESOLUTION RANGE HIGH (ANGSTROMS) : 2.23
REMARK 3 RESOLUTION RANGE LOW (ANGSTROMS) : 70.71
REMARK 3 DATA CUTOFF (SIGMA(F)) : NONE
REMARK 3 COMPLETENESS FOR RANGE (%) : 98.27
REMARK 3 NUMBER OF REFLECTIONS : 40941
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
REMARK 3 R VALUE (WORKING + TEST SET) : 0.30246
REMARK 3 R VALUE (WORKING SET) : 0.30142
REMARK 3 FREE R VALUE : 0.32189
REMARK 3 FREE R VALUE TEST SET SIZE (%) : 5.1
REMARK 3 FREE R VALUE TEST SET COUNT : 2179
REMARK 3
REMARK 3 FIT IN THE HIGHEST RESOLUTION BIN.
REMARK 3 TOTAL NUMBER OF BINS USED : 20
REMARK 3 BIN RESOLUTION RANGE HIGH : 2.230
REMARK 3 BIN RESOLUTION RANGE LOW : 2.288
REMARK 3 REFLECTION IN BIN (WORKING SET) : 3001
REMARK 3 BIN R VALUE (WORKING SET) : 0.475
REMARK 3 BIN FREE R VALUE SET COUNT : 149
REMARK 3 BIN FREE R VALUE : 0.486
REMARK 3
REMARK 3 NUMBER OF NON-HYDROGEN ATOMS USED IN REFINEMENT.
REMARK 3 ALL ATOMS : 5343
REMARK 3
REMARK 3 B VALUES.
REMARK 3 FROM WILSON PLOT (A**2) : NULL
REMARK 3 MEAN B VALUE (OVERALL, A**2) : 47.019
REMARK 3 OVERALL ANISOTROPIC B VALUE.
REMARK 3 B11 (A**2) : -4.03
REMARK 3 B22 (A**2) : -2.48
REMARK 3 B33 (A**2) : 6.51
REMARK 3 B12 (A**2) : 0.00
REMARK 3 B13 (A**2) : 0.00
REMARK 3 B23 (A**2) : 0.00
REMARK 3
REMARK 3 ESTIMATED OVERALL COORDINATE ERROR.
REMARK 3 ESU BASED ON R VALUE (A) : 0.359
REMARK 3 ESU BASED ON FREE R VALUE (A) : 0.265
REMARK 3 ESU BASED ON MAXIMUM LIKELIHOOD (A) : 0.218
REMARK 3 ESU FOR B VALUES BASED ON MAXIMUM LIKELIHOOD (A**2) : 9.431
REMARK 3
REMARK 3 CORRELATION COEFFICIENTS.
REMARK 3 CORRELATION COEFFICIENT FO-FC : 0.931
REMARK 3 CORRELATION COEFFICIENT FO-FC FREE : 0.920
REMARK 3
REMARK 3 RMS DEVIATIONS FROM IDEAL VALUES COUNT RMS WEIGHT
REMARK 3 BOND LENGTHS REFINED ATOMS (A) : 5389 ; 0.006 ; 0.021
REMARK 3 BOND LENGTHS OTHERS (A) : 4782 ; 0.002 ; 0.020
REMARK 3 BOND ANGLES REFINED ATOMS (DEGREES) : 7301 ; 1.037 ; 1.951
REMARK 3 BOND ANGLES OTHERS (DEGREES) : 11132 ; 0.988 ; 3.000
REMARK 3 TORSION ANGLES, PERIOD 1 (DEGREES) : 642 ; 2.239 ; 5.000
REMARK 3 CHIRAL-CENTER RESTRAINTS (A**3) : 825 ; 0.065 ; 0.200

```

【 0 7 4 5】

【表 9 1】

```

REMARK 3 GENERAL PLANES REFINED ATOMS (A): 5946 ; 0.006 ; 0.020
REMARK 3 GENERAL PLANES OTHERS (A): 1066 ; 0.003 ; 0.020
REMARK 3 NON-BONDED CONTACTS REFINED ATOMS (A): 1349 ; 0.175 ; 0.200
REMARK 3 NON-BONDED CONTACTS OTHERS (A): 5413 ; 0.194 ; 0.200
REMARK 3 NON-BONDED TORSION OTHERS (A): 3010 ; 0.094 ; 0.200
REMARK 3 H-BOND (X...Y) REFINED ATOMS (A): 131 ; 0.196 ; 0.200
REMARK 3 POTENTIAL METAL-ION REFINED ATOMS (A): 9 ; 0.240 ; 0.200
REMARK 3 SYMMETRY VDW REFINED ATOMS (A): 10 ; 0.130 ; 0.200
REMARK 3 SYMMETRY VDW OTHERS (A): 36 ; 0.243 ; 0.200
REMARK 3 SYMMETRY H-BOND REFINED ATOMS (A): 3 ; 0.112 ; 0.200
REMARK 3
REMARK 3 ISOTROPIC THERMAL FACTOR RESTRAINTS. COUNT RMS WEIGHT
REMARK 3 MAIN-CHAIN BOND REFINED ATOMS (A**2): 3228 ; 0.391 ; 1.500
REMARK 3 MAIN-CHAIN ANGLE REFINED ATOMS (A**2): 5232 ; 0.751 ; 2.000
REMARK 3 SIDE-CHAIN BOND REFINED ATOMS (A**2): 2161 ; 0.989 ; 3.000
REMARK 3 SIDE-CHAIN ANGLE REFINED ATOMS (A**2): 2069 ; 1.689 ; 4.500
REMARK 3
REMARK 3 NCS RESTRAINTS STATISTICS
REMARK 3 NUMBER OF NCS GROUPS : NULL
REMARK 3
REMARK 3
REMARK 3 TLS DETAILS
REMARK 3 NUMBER OF TLS GROUPS : NULL
REMARK 3
REMARK 3
REMARK 3 BULK SOLVENT MODELLING.
REMARK 3 METHOD USED : BABINET MODEL WITH MASK
REMARK 3 PARAMETERS FOR MASK CALCULATION
REMARK 3 VDW PROBE RADIUS : 1.40
REMARK 3 ION PROBE RADIUS : 0.80
REMARK 3 SHRINKAGE RADIUS : 0.80
REMARK 3
REMARK 3 OTHER REFINEMENT REMARKS:
REMARK 3 HYDROGENS HAVE BEEN ADDED IN THE RIDING POSITIONS
REMARK 3
CISPEP 1 GLN A 463 PRO A 464 0.00
CISPEP 2 GLN C 463 PRO C 464 0.00
CRYST1 89.282 93.946 105.658 90.00 90.00 90.00 P 21 21 21
SCALE1 0.011200 0.000000 0.000000 0.000000
SCALE2 0.000000 0.010644 0.000000 0.000000
SCALE3 0.000000 0.000000 0.009464 0.000000
ATOM 1 N GLU A 163 -16.830 18.878 8.071 1.00 61.06 N
ATOM 3 CA GLU A 163 -18.255 19.006 7.652 1.00 60.99 C
ATOM 5 CB GLU A 163 -18.346 19.684 6.276 1.00 61.20 C
ATOM 8 CG GLU A 163 -17.798 18.870 5.112 1.00 61.71 C
ATOM 11 CD GLU A 163 -18.050 19.537 3.773 1.00 62.25 C
ATOM 12 OE1 GLU A 163 -19.232 19.766 3.437 1.00 62.47 O
ATOM 13 OE2 GLU A 163 -17.069 19.832 3.057 1.00 62.55 O
ATOM 14 C GLU A 163 -18.957 17.641 7.655 1.00 60.65 C
ATOM 15 O GLU A 163 -18.363 16.631 8.035 1.00 60.63 O
ATOM 18 N ASP A 164 -20.222 17.630 7.237 1.00 60.25 N
ATOM 20 CA ASP A 164 -21.047 16.416 7.217 1.00 59.90 C
ATOM 22 CB ASP A 164 -22.476 16.752 6.765 1.00 60.00 C
ATOM 25 CG ASP A 164 -23.313 17.362 7.872 1.00 60.45 C
ATOM 26 OD1 ASP A 164 -22.964 18.461 8.350 1.00 60.92 O
ATOM 27 OD2 ASP A 164 -24.343 16.814 8.322 1.00 60.92 O
ATOM 28 C ASP A 164 -20.507 15.305 6.321 1.00 59.36 C
ATOM 29 O ASP A 164 -20.345 14.170 6.766 1.00 59.22 O
ATOM 30 N HIS A 165 -20.246 15.640 5.059 1.00 58.76 N
ATOM 32 CA HIS A 165 -19.775 14.666 4.066 1.00 58.24 C
ATOM 34 CB HIS A 165 -19.638 15.326 2.690 1.00 58.21 C
ATOM 37 CG HIS A 165 -20.943 15.736 2.082 1.00 58.07 C
ATOM 38 ND1 HIS A 165 -21.926 14.829 1.749 1.00 58.08 N
ATOM 40 CE1 HIS A 165 -22.956 15.472 1.230 1.00 57.92 C
ATOM 42 NE2 HIS A 165 -22.678 16.763 1.215 1.00 57.88 N
ATOM 44 CD2 HIS A 165 -21.424 16.955 1.741 1.00 57.93 C
ATOM 46 C HIS A 165 -18.454 13.990 4.438 1.00 57.75 C

```

【 0 7 4 6 】

【表 9 2】

ATOM	47	O	HIS A 165	-18.251	12.818	4.128	1.00	57.64	O
ATOM	48	N	LEU A 166	-17.563	14.732	5.090	1.00	57.24	N
ATOM	50	CA	LEU A 166	-16.269	14.199	5.509	1.00	56.81	C
ATOM	52	CB	LEU A 166	-15.365	15.328	6.018	1.00	56.67	C
ATOM	55	CG	LEU A 166	-13.925	14.980	6.412	1.00	56.20	C
ATOM	57	CD1	LEU A 166	-13.205	14.182	5.322	1.00	55.63	C
ATOM	61	CD2	LEU A 166	-13.161	16.257	6.741	1.00	55.85	C
ATOM	65	C	LEU A 166	-16.422	13.123	6.587	1.00	56.68	C
ATOM	66	O	LEU A 166	-15.760	12.088	6.525	1.00	56.65	O
ATOM	67	N	ALA A 167	-17.294	13.366	7.565	1.00	56.37	N
ATOM	69	CA	ALA A 167	-17.524	12.406	8.648	1.00	56.21	C
ATOM	71	CB	ALA A 167	-18.390	13.028	9.740	1.00	56.19	C
ATOM	75	C	ALA A 167	-18.163	11.113	8.132	1.00	55.96	C
ATOM	76	O	ALA A 167	-17.833	10.021	8.596	1.00	55.86	O
ATOM	77	N	LYS A 168	-19.070	11.248	7.168	1.00	55.77	N
ATOM	79	CA	LYS A 168	-19.753	10.104	6.562	1.00	55.66	C
ATOM	81	CB	LYS A 168	-20.855	10.588	5.608	1.00	55.77	C
ATOM	84	CG	LYS A 168	-21.823	9.500	5.139	1.00	56.58	C
ATOM	87	CD	LYS A 168	-22.499	9.881	3.824	1.00	57.56	C
ATOM	90	CE	LYS A 168	-23.490	8.815	3.372	1.00	58.16	C
ATOM	93	NZ	LYS A 168	-23.910	9.008	1.954	1.00	58.62	N
ATOM	97	C	LYS A 168	-18.760	9.224	5.806	1.00	55.17	C
ATOM	98	O	LYS A 168	-18.857	7.996	5.832	1.00	55.22	O
ATOM	99	N	GLU A 169	-17.806	9.864	5.138	1.00	54.61	N
ATOM	101	CA	GLU A 169	-16.789	9.160	4.366	1.00	54.17	C
ATOM	103	CB	GLU A 169	-16.037	10.147	3.468	1.00	54.13	C
ATOM	106	CG	GLU A 169	-15.343	9.506	2.280	1.00	54.34	C
ATOM	109	CD	GLU A 169	-16.319	8.876	1.310	1.00	54.42	C
ATOM	110	OE1	GLU A 169	-16.249	7.645	1.110	1.00	54.73	O
ATOM	111	OE2	GLU A 169	-17.160	9.614	0.760	1.00	54.56	O
ATOM	112	C	GLU A 169	-15.813	8.428	5.284	1.00	53.74	C
ATOM	113	O	GLU A 169	-15.351	7.337	4.956	1.00	53.68	O
ATOM	114	N	LEU A 170	-15.530	9.020	6.445	1.00	53.31	N
ATOM	116	CA	LEU A 170	-14.601	8.436	7.418	1.00	52.98	C
ATOM	118	CB	LEU A 170	-14.041	9.514	8.361	1.00	52.98	C
ATOM	121	CG	LEU A 170	-13.025	10.511	7.777	1.00	53.00	C
ATOM	123	CD1	LEU A 170	-12.474	11.390	8.888	1.00	53.16	C
ATOM	127	CD2	LEU A 170	-11.881	9.823	7.028	1.00	52.94	C
ATOM	131	C	LEU A 170	-15.206	7.284	8.229	1.00	52.59	C
ATOM	132	O	LEU A 170	-14.528	6.709	9.082	1.00	52.45	O
ATOM	133	N	GLU A 171	-16.470	6.951	7.970	1.00	52.24	N
ATOM	135	CA	GLU A 171	-17.118	5.811	8.617	1.00	52.00	C
ATOM	137	CB	GLU A 171	-18.628	5.806	8.352	1.00	52.14	C
ATOM	140	CG	GLU A 171	-19.402	6.888	9.090	1.00	52.73	C
ATOM	143	CD	GLU A 171	-20.908	6.770	8.909	1.00	53.61	C
ATOM	144	OE1	GLU A 171	-21.374	5.766	8.322	1.00	54.18	O
ATOM	145	OE2	GLU A 171	-21.631	7.688	9.356	1.00	54.23	O
ATOM	146	C	GLU A 171	-16.509	4.500	8.109	1.00	51.47	C
ATOM	147	O	GLU A 171	-16.590	3.474	8.785	1.00	51.56	O
ATOM	148	N	ASP A 172	-15.919	4.545	6.914	1.00	50.79	N
ATOM	150	CA	ASP A 172	-15.257	3.389	6.305	1.00	50.28	C
ATOM	152	CB	ASP A 172	-15.615	3.294	4.812	1.00	50.35	C
ATOM	155	CG	ASP A 172	-17.114	3.275	4.559	1.00	50.67	C
ATOM	156	OD1	ASP A 172	-17.879	2.868	5.459	1.00	51.29	O
ATOM	157	OD2	ASP A 172	-17.618	3.644	3.478	1.00	51.52	O
ATOM	158	C	ASP A 172	-13.731	3.478	6.453	1.00	49.61	C
ATOM	159	O	ASP A 172	-12.996	3.014	5.584	1.00	49.61	O
ATOM	160	N	LEU A 173	-13.263	4.067	7.554	1.00	48.78	N
ATOM	162	CA	LEU A 173	-11.828	4.225	7.818	1.00	48.08	C
ATOM	164	CB	LEU A 173	-11.611	5.049	9.096	1.00	48.01	C
ATOM	167	CG	LEU A 173	-10.177	5.283	9.594	1.00	47.75	C
ATOM	169	CD1	LEU A 173	-9.436	6.256	8.704	1.00	47.36	C
ATOM	173	CD2	LEU A 173	-10.178	5.789	11.038	1.00	48.04	C
ATOM	177	C	LEU A 173	-11.122	2.877	7.944	1.00	47.54	C
ATOM	178	O	LEU A 173	-9.994	2.723	7.478	1.00	47.30	O
ATOM	179	N	ASN A 174	-11.796	1.913	8.571	1.00	46.96	N
ATOM	181	CA	ASN A 174	-11.247	0.573	8.785	1.00	46.59	C

10

20

30

40

【表 9 3】

ATOM	183	CB	ASN A 174	-11.740	0.001	10.128	1.00	46.51	C
ATOM	186	CG	ASN A 174	-11.577	0.976	11.289	1.00	46.35	C
ATOM	187	OD1	ASN A 174	-10.776	1.907	11.235	1.00	45.84	O
ATOM	188	ND2	ASN A 174	-12.342	0.758	12.347	1.00	47.02	N
ATOM	191	C	ASN A 174	-11.597	-0.413	7.667	1.00	46.30	C
ATOM	192	O	ASN A 174	-11.357	-1.612	7.803	1.00	46.23	O
ATOM	193	N	LYS A 175	-12.147	0.088	6.564	1.00	46.16	N
ATOM	195	CA	LYS A 175	-12.570	-0.761	5.452	1.00	46.17	C
ATOM	197	CB	LYS A 175	-14.060	-0.546	5.164	1.00	46.40	C
ATOM	200	CG	LYS A 175	-14.991	-0.929	6.321	1.00	47.27	C
ATOM	203	CD	LYS A 175	-15.999	-2.014	5.931	1.00	48.32	C
ATOM	206	CE	LYS A 175	-17.223	-1.996	6.840	1.00	48.87	C
ATOM	209	NZ	LYS A 175	-18.105	-0.821	6.579	1.00	49.47	N
ATOM	213	C	LYS A 175	-11.776	-0.526	4.168	1.00	45.71	C
ATOM	214	O	LYS A 175	-11.256	0.562	3.920	1.00	45.74	O
ATOM	215	N	TRP A 176	-11.716	-1.571	3.352	1.00	45.26	N
ATOM	217	CA	TRP A 176	-11.020	-1.551	2.070	1.00	44.84	C
ATOM	219	CB	TRP A 176	-10.932	-2.981	1.520	1.00	44.58	C
ATOM	222	CG	TRP A 176	-9.822	-3.210	0.553	1.00	43.13	C
ATOM	223	CD1	TRP A 176	-9.936	-3.464	-0.786	1.00	41.96	C
ATOM	225	NE1	TRP A 176	-8.691	-3.630	-1.342	1.00	41.20	N
ATOM	227	CE2	TRP A 176	-7.743	-3.491	-0.363	1.00	40.36	C
ATOM	228	CD2	TRP A 176	-8.423	-3.227	0.846	1.00	41.11	C
ATOM	229	CE3	TRP A 176	-7.667	-3.037	2.012	1.00	39.95	C
ATOM	231	CZ3	TRP A 176	-6.285	-3.118	1.936	1.00	39.16	C
ATOM	233	CH2	TRP A 176	-5.641	-3.382	0.718	1.00	39.60	C
ATOM	235	CH2	TRP A 176	-6.350	-3.569	-0.440	1.00	39.60	C
ATOM	237	C	TRP A 176	-11.731	-0.659	1.054	1.00	44.97	C
ATOM	238	O	TRP A 176	-11.098	-0.117	0.152	1.00	45.06	O
ATOM	239	N	GLY A 177	-13.046	-0.507	1.213	1.00	45.10	N
ATOM	241	CA	GLY A 177	-13.861	0.285	0.308	1.00	45.17	C
ATOM	244	C	GLY A 177	-13.919	1.781	0.567	1.00	45.35	C
ATOM	245	O	GLY A 177	-14.782	2.459	0.008	1.00	45.53	O
ATOM	246	N	LEU A 178	-13.024	2.305	1.405	1.00	45.48	N
ATOM	248	CA	LEU A 178	-12.985	3.742	1.671	1.00	45.45	C
ATOM	250	CB	LEU A 178	-11.938	4.088	2.730	1.00	45.37	C
ATOM	253	CG	LEU A 178	-11.779	5.590	3.025	1.00	45.63	C
ATOM	255	CD1	LEU A 178	-11.974	5.894	4.501	1.00	45.83	C
ATOM	259	CD2	LEU A 178	-10.426	6.102	2.557	1.00	45.46	C
ATOM	263	C	LEU A 178	-12.630	4.476	0.393	1.00	45.36	C
ATOM	264	O	LEU A 178	-11.776	4.024	-0.366	1.00	45.36	O
ATOM	265	N	ASN A 179	-13.288	5.608	0.165	1.00	45.38	N
ATOM	267	CA	ASN A 179	-13.020	6.433	-1.003	1.00	45.35	C
ATOM	269	CB	ASN A 179	-14.330	6.916	-1.644	1.00	45.32	C
ATOM	272	CG	ASN A 179	-14.130	7.449	-3.059	1.00	45.20	C
ATOM	273	OD1	ASN A 179	-13.198	8.203	-3.318	1.00	44.35	O
ATOM	274	ND2	ASN A 179	-15.007	7.058	-3.974	1.00	44.88	N
ATOM	277	C	ASN A 179	-12.137	7.607	-0.595	1.00	45.28	C
ATOM	278	O	ASN A 179	-12.626	8.613	-0.077	1.00	45.29	O
ATOM	279	N	ILE A 180	-10.832	7.463	-0.827	1.00	45.17	N
ATOM	281	CA	ILE A 180	-9.857	8.501	-0.490	1.00	45.07	C
ATOM	283	CB	ILE A 180	-8.412	7.934	-0.553	1.00	45.00	C
ATOM	285	CG1	ILE A 180	-7.448	8.802	0.260	1.00	45.02	C
ATOM	288	CD1	ILE A 180	-7.627	8.691	1.764	1.00	45.45	C
ATOM	292	CG2	ILE A 180	-7.939	7.815	-1.995	1.00	44.91	C
ATOM	296	C	ILE A 180	-9.994	9.745	-1.372	1.00	45.14	C
ATOM	297	O	ILE A 180	-9.584	10.834	-0.972	1.00	45.00	O
ATOM	298	N	PHE A 181	-10.546	9.582	-2.573	1.00	45.26	N
ATOM	300	CA	PHE A 181	-10.781	10.717	-3.466	1.00	45.47	C
ATOM	302	CB	PHE A 181	-11.254	10.251	-4.852	1.00	45.24	C
ATOM	305	CG	PHE A 181	-10.253	9.408	-5.579	1.00	44.43	C
ATOM	306	CD1	PHE A 181	-9.220	9.998	-6.290	1.00	43.83	C
ATOM	308	CE1	PHE A 181	-8.284	9.224	-6.955	1.00	43.26	C
ATOM	310	CZ	PHE A 181	-8.374	7.843	-6.917	1.00	43.11	C
ATOM	312	CE2	PHE A 181	-9.398	7.239	-6.211	1.00	43.29	C
ATOM	314	CD2	PHE A 181	-10.332	8.022	-5.545	1.00	44.02	C
ATOM	316	C	PHE A 181	-11.817	11.653	-2.836	1.00	45.97	C

【表 9 4】

ATOM	317	O	PHE A 181	-11.716	12.873	-2.956	1.00	45.85	O
ATOM	318	N	ASN A 182	-12.799	11.064	-2.155	1.00	46.63	N
ATOM	320	CA	ASN A 182	-13.851	11.818	-1.480	1.00	47.12	C
ATOM	322	CB	ASN A 182	-15.042	10.913	-1.145	1.00	47.07	C
ATOM	325	CG	ASN A 182	-15.846	10.520	-2.375	1.00	46.91	C
ATOM	326	OD1	ASN A 182	-15.546	10.938	-3.495	1.00	46.83	O
ATOM	327	ND2	ASN A 182	-16.876	9.706	-2.168	1.00	46.32	N
ATOM	330	C	ASN A 182	-13.357	12.525	-0.217	1.00	47.65	C
ATOM	331	O	ASN A 182	-13.824	13.619	0.085	1.00	47.75	O
ATOM	332	N	VAL A 183	-12.422	11.917	0.516	1.00	48.31	N
ATOM	334	CA	VAL A 183	-11.870	12.569	1.710	1.00	48.94	C
ATOM	336	CB	VAL A 183	-11.077	11.600	2.656	1.00	48.99	C
ATOM	338	CG1	VAL A 183	-11.827	10.285	2.861	1.00	49.24	C
ATOM	342	CG2	VAL A 183	-9.668	11.328	2.159	1.00	49.36	C
ATOM	346	C	VAL A 183	-11.003	13.755	1.274	1.00	49.39	C
ATOM	347	O	VAL A 183	-10.885	14.742	1.996	1.00	49.34	O
ATOM	348	N	ALA A 184	-10.419	13.656	0.080	1.00	50.01	N
ATOM	350	CA	ALA A 184	-9.598	14.727	-0.480	1.00	50.45	C
ATOM	352	CB	ALA A 184	-8.782	14.213	-1.658	1.00	50.46	C
ATOM	356	C	ALA A 184	-10.475	15.896	-0.915	1.00	50.86	C
ATOM	357	O	ALA A 184	-10.073	17.050	-0.812	1.00	50.99	O
ATOM	358	N	GLY A 185	-11.679	15.592	-1.393	1.00	51.41	N
ATOM	360	CA	GLY A 185	-12.610	16.612	-1.838	1.00	51.80	C
ATOM	363	C	GLY A 185	-13.240	17.384	-0.693	1.00	52.13	C
ATOM	364	O	GLY A 185	-13.343	18.609	-0.754	1.00	52.25	O
ATOM	365	N	TYR A 186	-13.638	16.668	0.357	1.00	52.48	N
ATOM	367	CA	TYR A 186	-14.300	17.274	1.514	1.00	52.76	C
ATOM	369	CB	TYR A 186	-15.311	16.293	2.134	1.00	52.96	C
ATOM	372	CG	TYR A 186	-16.286	15.646	1.160	1.00	53.90	C
ATOM	373	CD1	TYR A 186	-16.973	16.402	0.210	1.00	54.91	C
ATOM	375	CE1	TYR A 186	-17.875	15.797	-0.678	1.00	55.21	C
ATOM	377	CZ	TYR A 186	-18.091	14.428	-0.607	1.00	55.52	C
ATOM	378	OH	TYR A 186	-18.971	13.809	-1.465	1.00	56.47	O
ATOM	380	CE2	TYR A 186	-17.422	13.666	0.329	1.00	55.22	C
ATOM	382	CD2	TYR A 186	-16.533	14.275	1.208	1.00	54.72	C
ATOM	384	C	TYR A 186	-13.337	17.753	2.610	1.00	52.54	C
ATOM	385	O	TYR A 186	-13.789	18.146	3.686	1.00	52.65	O
ATOM	386	N	SER A 187	-12.028	17.725	2.358	1.00	52.26	N
ATOM	388	CA	SER A 187	-11.053	18.183	3.354	1.00	51.98	C
ATOM	390	CB	SER A 187	-10.240	17.003	3.892	1.00	52.07	C
ATOM	393	OG	SER A 187	-9.266	16.570	2.954	1.00	51.97	O
ATOM	395	C	SER A 187	-10.113	19.264	2.817	1.00	51.67	C
ATOM	396	O	SER A 187	-8.971	19.365	3.258	1.00	51.71	O
ATOM	397	N	HIS A 188	-10.602	20.077	1.880	1.00	51.31	N
ATOM	399	CA	HIS A 188	-9.818	21.160	1.277	1.00	51.01	C
ATOM	401	CB	HIS A 188	-9.604	22.301	2.280	1.00	51.09	C
ATOM	404	CG	HIS A 188	-9.730	23.736	1.290	0.00	46.66	C
ATOM	405	ND1	HIS A 188	-8.385	24.002	1.101	0.00	46.29	N
ATOM	407	CE1	HIS A 188	-8.225	25.166	0.500	0.00	45.96	C
ATOM	409	NE2	HIS A 188	-9.416	25.695	0.291	0.00	45.96	N
ATOM	411	CD2	HIS A 188	-10.375	24.809	0.776	0.00	46.29	C
ATOM	413	C	HIS A 188	-8.475	20.671	0.711	1.00	50.58	C
ATOM	414	O	HIS A 188	-7.445	21.332	0.855	1.00	50.59	O
ATOM	415	N	ASN A 189	-8.516	19.503	0.074	1.00	49.98	N
ATOM	417	CA	ASN A 189	-7.354	18.884	-0.567	1.00	49.46	C
ATOM	419	CB	ASN A 189	-6.853	19.775	-1.719	1.00	49.71	C
ATOM	422	CG	ASN A 189	-6.226	18.974	-2.855	1.00	50.59	C
ATOM	423	OD1	ASN A 189	-6.722	17.911	-3.233	1.00	52.19	O
ATOM	424	ND2	ASN A 189	-5.130	19.488	-3.405	1.00	51.45	N
ATOM	427	C	ASN A 189	-6.210	18.508	0.390	1.00	48.47	C
ATOM	428	O	ASN A 189	-5.038	18.713	0.080	1.00	48.55	O
ATOM	429	N	ARG A 190	-6.571	17.923	1.534	1.00	47.13	N
ATOM	431	CA	ARG A 190	-5.612	17.472	2.544	1.00	46.13	C
ATOM	433	CB	ARG A 190	-5.776	18.304	3.817	1.00	46.15	C
ATOM	436	CG	ARG A 190	-5.306	19.738	3.687	1.00	46.71	C
ATOM	439	CD	ARG A 190	-4.022	20.016	4.439	1.00	47.39	C
ATOM	442	NE	ARG A 190	-3.221	21.056	3.803	1.00	47.69	N

10

20

30

40

【表 9 5】

ATOM	444	CZ	ARG	A	190	-1.891	21.088	3.791	1.00	48.41	C	
ATOM	445	NH1	ARG	A	190	-1.177	20.136	4.380	1.00	48.66	N	
ATOM	448	NH2	ARG	A	190	-1.262	22.083	3.182	1.00	48.42	N	
ATOM	451	C	ARG	A	190	-5.825	15.991	2.882	1.00	45.03	C	
ATOM	452	O	ARG	A	190	-5.985	15.642	4.054	1.00	44.81	O	
ATOM	453	N	PRO	A	191	-5.802	15.116	1.875	1.00	43.70	N	
ATOM	454	CA	PRO	A	191	-6.073	13.687	2.096	1.00	42.98	C	
ATOM	456	CB	PRO	A	191	-5.907	13.073	0.695	1.00	42.98	C	
ATOM	459	CG	PRO	A	191	-5.126	14.063	-0.080	1.00	43.15	C	
ATOM	462	CD	PRO	A	191	-5.505	15.398	0.460	1.00	43.63	C	
ATOM	465	C	PRO	A	191	-5.141	13.004	3.099	1.00	42.30	C	
ATOM	466	O	PRO	A	191	-5.622	12.230	3.931	1.00	42.05	O	
ATOM	467	N	LEU	A	192	-3.844	13.290	3.016	1.00	41.47	N	10
ATOM	469	CA	LEU	A	192	-2.852	12.682	3.898	1.00	40.85	C	
ATOM	471	CB	LEU	A	192	-1.442	12.859	3.328	1.00	40.59	C	
ATOM	474	CG	LEU	A	192	-0.287	12.213	4.096	1.00	38.91	C	
ATOM	476	CD1	LEU	A	192	-0.438	10.707	4.166	1.00	37.68	C	
ATOM	480	CD2	LEU	A	192	1.033	12.586	3.455	1.00	38.83	C	
ATOM	484	C	LEU	A	192	-2.912	13.214	5.332	1.00	41.07	C	
ATOM	485	O	LEU	A	192	-2.788	12.432	6.268	1.00	40.77	O	
ATOM	486	N	THR	A	193	-3.072	14.528	5.512	1.00	41.33	N	
ATOM	488	CA	THR	A	193	-3.175	15.086	6.864	1.00	41.55	C	
ATOM	490	CB	THR	A	193	-3.292	16.615	6.857	1.00	41.50	C	
ATOM	492	OG1	THR	A	193	-2.126	17.174	6.245	1.00	40.56	O	
ATOM	494	CG2	THR	A	193	-3.241	17.168	8.284	1.00	41.50	C	
ATOM	498	C	THR	A	193	-4.371	14.374	7.500	1.00	42.02	C	
ATOM	499	O	THR	A	193	-4.156	13.543	8.373	1.00	42.26	O	
ATOM	500	N	CME	A	194	-5.607	14.765	7.204	1.00	42.50	N	20
ATOM	503	CA	CME	A	194	-6.888	14.115	7.401	1.00	42.83	C	
ATOM	505	CB	CME	A	194	-7.893	14.277	6.255	1.00	43.14	C	
ATOM	508	SG	CME	A	194	-9.493	13.981	6.949	1.00	45.79	S	
ATOM	509	S2	CME	A	194	-9.864	15.262	8.466	1.00	49.58	S	
ATOM	510	C2	CME	A	194	-10.684	14.582	9.873	1.00	50.91	C	
ATOM	513	C1	CME	A	194	-9.760	13.698	10.675	1.00	51.26	C	
ATOM	515	O1	CME	A	194	-10.220	13.054	11.606	1.00	51.94	O	
ATOM	516	C	CME	A	194	-6.833	12.681	7.898	1.00	42.57	C	
ATOM	517	O	CME	A	194	-6.708	12.448	9.082	1.00	42.62	O	
ATOM	519	N	ILE	A	195	-6.625	11.763	6.942	1.00	42.06	N	
ATOM	521	CA	ILE	A	195	-6.553	10.307	7.188	1.00	41.82	C	
ATOM	523	CB	ILE	A	195	-6.353	9.534	5.845	1.00	41.37	C	
ATOM	525	CG1	ILE	A	195	-7.082	8.193	5.892	1.00	40.56	C	
ATOM	528	CD1	ILE	A	195	-8.582	8.306	5.704	1.00	40.05	C	
ATOM	532	CG2	ILE	A	195	-4.871	9.317	5.533	1.00	41.04	C	
ATOM	536	C	ILE	A	195	-5.501	9.851	8.207	1.00	42.00	C	30
ATOM	537	O	ILE	A	195	-5.721	8.863	8.894	1.00	41.72	O	
ATOM	538	N	MET	A	196	-4.361	10.535	8.271	1.00	42.40	N	
ATOM	540	CA	MET	A	196	-3.313	10.188	9.233	1.00	42.95	C	
ATOM	542	CB	MET	A	196	-1.985	10.890	8.915	1.00	42.83	C	
ATOM	545	CG	MET	A	196	-1.170	10.242	7.798	1.00	42.63	C	
ATOM	548	SD	MET	A	196	-0.640	8.560	8.152	1.00	42.53	S	
ATOM	549	CE	MET	A	196	0.776	8.847	9.170	1.00	43.39	C	
ATOM	553	C	MET	A	196	-3.770	10.557	10.641	1.00	43.54	C	
ATOM	554	O	MET	A	196	-3.472	9.852	11.597	1.00	43.54	O	
ATOM	555	N	TYR	A	197	-4.474	11.677	10.760	1.00	44.32	N	
ATOM	557	CA	TYR	A	197	-5.028	12.107	12.036	1.00	45.06	C	
ATOM	559	CB	TYR	A	197	-5.530	13.554	11.954	1.00	45.26	C	
ATOM	562	CG	TYR	A	197	-5.927	14.137	13.291	1.00	46.75	C	
ATOM	563	CD1	TYR	A	197	-5.019	14.186	14.348	1.00	48.15	C	
ATOM	565	CE1	TYR	A	197	-5.377	14.716	15.580	1.00	49.03	C	
ATOM	567	CZ	TYR	A	197	-6.657	15.207	15.766	1.00	49.70	C	40
ATOM	568	OH	TYR	A	197	-7.011	15.728	16.988	1.00	50.40	O	
ATOM	570	CE2	TYR	A	197	-7.582	15.170	14.731	1.00	49.35	C	
ATOM	572	CD2	TYR	A	197	-7.213	14.637	13.504	1.00	48.29	C	
ATOM	574	C	TYR	A	197	-6.159	11.164	12.444	1.00	45.16	C	
ATOM	575	O	TYR	A	197	-6.329	10.878	13.626	1.00	45.27	O	
ATOM	576	N	ALA	A	198	-6.907	10.664	11.460	1.00	45.45	N	
ATOM	578	CA	ALA	A	198	-8.017	9.739	11.708	1.00	45.67	C	

【表 9 6】

ATOM	580	CB	ALA	A	198	-8.949	9.688	10.511	1.00	45.60	C
ATOM	584	C	ALA	A	198	-7.527	8.334	12.050	1.00	46.02	C
ATOM	585	O	ALA	A	198	-8.171	7.631	12.830	1.00	46.53	O
ATOM	586	N	ILE	A	199	-6.391	7.932	11.481	1.00	46.14	N
ATOM	588	CA	ILE	A	199	-5.823	6.603	11.728	1.00	46.31	C
ATOM	590	CB	ILE	A	199	-4.763	6.239	10.640	1.00	46.16	C
ATOM	592	CG1	ILE	A	199	-5.447	5.840	9.328	1.00	46.13	C
ATOM	595	CD1	ILE	A	199	-4.556	5.994	8.091	1.00	45.58	C
ATOM	599	CG2	ILE	A	199	-3.853	5.099	11.096	1.00	45.98	C
ATOM	603	C	ILE	A	199	-5.204	6.545	13.127	1.00	46.65	C
ATOM	604	O	ILE	A	199	-5.358	5.555	13.835	1.00	46.58	O
ATOM	605	N	PHE	A	200	-4.508	7.612	13.511	1.00	47.13	N
ATOM	607	CA	PHE	A	200	-3.839	7.682	14.808	1.00	47.56	C
ATOM	609	CB	PHE	A	200	-2.830	8.838	14.840	1.00	47.51	C
ATOM	612	CG	PHE	A	200	-1.477	8.486	14.264	1.00	47.34	C
ATOM	613	CD1	PHE	A	200	-1.361	7.985	12.973	1.00	46.95	C
ATOM	615	CE1	PHE	A	200	-0.120	7.665	12.444	1.00	46.68	C
ATOM	617	CZ	PHE	A	200	1.022	7.840	13.197	1.00	46.85	C
ATOM	619	CE2	PHE	A	200	0.925	8.336	14.482	1.00	47.13	C
ATOM	621	CD2	PHE	A	200	-0.321	8.659	15.011	1.00	47.40	C
ATOM	623	C	PHE	A	200	-4.842	7.804	15.955	1.00	48.07	C
ATOM	624	O	PHE	A	200	-4.608	7.275	17.038	1.00	48.28	O
ATOM	625	N	GLN	A	201	-5.954	8.492	15.712	1.00	48.58	N
ATOM	627	CA	GLN	A	201	-7.005	8.638	16.717	1.00	49.08	C
ATOM	629	CB	GLN	A	201	-8.011	9.709	16.298	1.00	49.38	C
ATOM	632	CG	GLN	A	201	-7.544	11.125	16.579	1.00	50.79	C
ATOM	635	CD	GLN	A	201	-8.579	12.173	16.213	1.00	53.10	C
ATOM	636	OE1	GLN	A	201	-8.686	13.200	16.886	1.00	55.17	O
ATOM	637	NE2	GLN	A	201	-9.343	11.921	15.149	1.00	54.16	N
ATOM	640	C	GLN	A	201	-7.727	7.308	16.930	1.00	49.01	C
ATOM	641	O	GLN	A	201	-8.050	6.939	18.064	1.00	49.16	O
ATOM	642	N	GLU	A	202	-7.978	6.604	15.829	1.00	48.80	N
ATOM	644	CA	GLU	A	202	-8.640	5.299	15.847	1.00	48.69	C
ATOM	646	CB	GLU	A	202	-8.862	4.812	14.403	1.00	48.68	C
ATOM	649	CG	GLU	A	202	-9.205	3.331	14.228	1.00	48.41	C
ATOM	652	CD	GLU	A	202	-10.651	2.996	14.546	1.00	48.57	C
ATOM	653	OE1	GLU	A	202	-11.478	3.927	14.672	1.00	48.89	O
ATOM	654	OE2	GLU	A	202	-10.966	1.791	14.657	1.00	48.02	O
ATOM	655	C	GLU	A	202	-7.837	4.260	16.633	1.00	48.68	C
ATOM	656	O	GLU	A	202	-8.417	3.394	17.285	1.00	48.82	O
ATOM	657	N	ARG	A	203	-6.509	4.359	16.573	1.00	48.71	N
ATOM	659	CA	ARG	A	203	-5.608	3.409	17.231	1.00	48.78	C
ATOM	661	CB	ARG	A	203	-4.458	3.065	16.276	1.00	48.76	C
ATOM	664	CG	ARG	A	203	-4.883	2.339	15.001	1.00	48.38	C
ATOM	667	CD	ARG	A	203	-3.705	1.917	14.132	1.00	47.77	C
ATOM	670	NE	ARG	A	203	-4.061	0.929	13.115	1.00	47.02	N
ATOM	672	CZ	ARG	A	203	-4.309	-0.358	13.354	1.00	46.27	C
ATOM	673	NH1	ARG	A	203	-4.239	-0.858	14.585	1.00	45.99	N
ATOM	676	NH2	ARG	A	203	-4.629	-1.156	12.346	1.00	45.30	N
ATOM	679	C	ARG	A	203	-5.020	3.886	18.576	1.00	48.92	C
ATOM	680	O	ARG	A	203	-4.244	3.159	19.198	1.00	48.76	O
ATOM	681	N	ASP	A	204	-5.390	5.094	19.012	1.00	49.20	N
ATOM	683	CA	ASP	A	204	-4.888	5.706	20.256	1.00	49.41	C
ATOM	685	CB	ASP	A	204	-5.290	4.885	21.491	1.00	49.47	C
ATOM	688	CG	ASP	A	204	-6.780	4.706	21.612	1.00	49.60	C
ATOM	689	OD1	ASP	A	204	-7.500	5.726	21.614	1.00	50.19	O
ATOM	690	OD2	ASP	A	204	-7.321	3.584	21.715	1.00	49.92	O
ATOM	691	C	ASP	A	204	-3.371	5.913	20.261	1.00	49.54	C
ATOM	692	O	ASP	A	204	-2.758	5.968	21.327	1.00	49.56	O
ATOM	693	N	LEU	A	205	-2.776	6.034	19.074	1.00	49.68	N
ATOM	695	CA	LEU	A	205	-1.330	6.202	18.931	1.00	49.83	C
ATOM	697	CB	LEU	A	205	-0.917	6.112	17.450	1.00	49.78	C
ATOM	700	CG	LEU	A	205	-1.067	4.749	16.765	1.00	49.46	C
ATOM	702	CD1	LEU	A	205	-0.778	4.867	15.272	1.00	49.43	C
ATOM	706	CD2	LEU	A	205	-0.163	3.703	17.401	1.00	49.17	C
ATOM	710	C	LEU	A	205	-0.805	7.509	19.517	1.00	50.09	C
ATOM	711	O	LEU	A	205	0.342	7.563	19.955	1.00	50.06	O

10

20

30

40

【表 9 7】

ATOM	712	N	LEU	A	206	-1.627	8.557	19.509	1.00	50.50	N
ATOM	714	CA	LEU	A	206	-1.220	9.854	20.055	1.00	50.93	C
ATOM	716	CB	LEU	A	206	-2.204	10.956	19.652	1.00	50.99	C
ATOM	719	CG	LEU	A	206	-2.338	11.241	18.150	1.00	51.01	C
ATOM	721	CD1	LEU	A	206	-3.483	12.214	17.892	1.00	51.00	C
ATOM	725	CD2	LEU	A	206	-1.038	11.781	17.572	1.00	50.93	C
ATOM	729	C	LEU	A	206	-1.081	9.798	21.581	1.00	51.35	C
ATOM	730	O	LEU	A	206	-0.179	10.407	22.147	1.00	51.30	O
ATOM	731	N	LYS	A	207	-1.971	9.064	22.239	1.00	51.86	N
ATOM	733	CA	LYS	A	207	-1.911	8.917	23.691	1.00	52.34	C
ATOM	735	CB	LYS	A	207	-3.286	8.529	24.244	1.00	52.50	C
ATOM	738	CG	LYS	A	207	-4.328	9.635	24.120	1.00	53.08	C
ATOM	741	CD	LYS	A	207	-5.731	9.116	24.385	1.00	53.90	C
ATOM	744	CE	LYS	A	207	-6.745	10.249	24.373	1.00	54.40	C
ATOM	747	NZ	LYS	A	207	-8.101	9.787	24.786	1.00	54.85	N
ATOM	751	C	LYS	A	207	-0.861	7.879	24.103	1.00	52.46	C
ATOM	752	O	LYS	A	207	-0.202	8.030	25.136	1.00	52.65	O
ATOM	753	N	THR	A	208	-0.699	6.845	23.279	1.00	52.47	N
ATOM	755	CA	THR	A	208	0.237	5.752	23.551	1.00	52.47	C
ATOM	757	CB	THR	A	208	-0.005	4.590	22.554	1.00	52.51	C
ATOM	759	OG1	THR	A	208	-1.349	4.108	22.678	1.00	52.37	O
ATOM	761	CG2	THR	A	208	0.856	3.372	22.889	1.00	52.59	C
ATOM	765	C	THR	A	208	1.698	6.199	23.486	1.00	52.47	C
ATOM	766	O	THR	A	208	2.543	5.706	24.240	1.00	52.56	O
ATOM	767	N	PHE	A	209	1.985	7.134	22.584	1.00	52.41	N
ATOM	769	CA	PHE	A	209	3.336	7.656	22.393	1.00	52.30	C
ATOM	771	CB	PHE	A	209	3.773	7.426	20.944	1.00	52.16	C
ATOM	774	CG	PHE	A	209	3.934	5.974	20.593	1.00	51.30	C
ATOM	775	CD1	PHE	A	209	5.000	5.243	21.098	1.00	50.43	C
ATOM	777	CE1	PHE	A	209	5.154	3.902	20.788	1.00	49.98	C
ATOM	779	CZ	PHE	A	209	4.235	3.274	19.974	1.00	49.78	C
ATOM	781	CE2	PHE	A	209	3.161	3.988	19.464	1.00	49.94	C
ATOM	783	CD2	PHE	A	209	3.012	5.331	19.776	1.00	50.41	C
ATOM	785	C	PHE	A	209	3.433	9.140	22.771	1.00	52.57	C
ATOM	786	O	PHE	A	209	4.409	9.811	22.434	1.00	52.57	O
ATOM	787	N	ARG	A	210	2.418	9.633	23.481	1.00	52.88	N
ATOM	789	CA	ARG	A	210	2.358	11.016	23.957	1.00	53.17	C
ATOM	791	CB	ARG	A	210	3.204	11.172	25.227	1.00	53.33	C
ATOM	794	CG	ARG	A	210	2.703	10.341	26.407	1.00	54.23	C
ATOM	797	CD	ARG	A	210	3.812	9.801	27.291	1.00	55.42	C
ATOM	800	NE	ARG	A	210	4.661	10.884	27.786	1.00	56.41	N
ATOM	802	CZ	ARG	A	210	5.931	10.754	28.169	1.00	57.54	C
ATOM	803	NH1	ARG	A	210	6.545	9.573	28.134	1.00	58.09	N
ATOM	806	NH2	ARG	A	210	6.597	11.823	28.595	1.00	58.03	N
ATOM	809	C	ARG	A	210	2.762	12.037	22.891	1.00	53.15	C
ATOM	810	O	ARG	A	210	3.549	12.948	23.147	1.00	53.08	O
ATOM	811	N	ILE	A	211	2.218	11.863	21.689	1.00	53.27	N
ATOM	813	CA	ILE	A	211	2.469	12.770	20.581	1.00	53.30	C
ATOM	815	CB	ILE	A	211	2.290	12.051	19.223	1.00	53.31	C
ATOM	817	CG1	ILE	A	211	3.225	10.842	19.120	1.00	53.44	C
ATOM	820	CD1	ILE	A	211	2.813	9.839	18.067	1.00	53.63	C
ATOM	824	CG2	ILE	A	211	2.535	13.024	18.069	1.00	53.28	C
ATOM	828	C	ILE	A	211	1.471	13.905	20.687	1.00	53.36	C
ATOM	829	O	ILE	A	211	0.263	13.671	20.698	1.00	53.40	O
ATOM	830	N	SER	A	212	1.970	15.132	20.771	1.00	53.52	N
ATOM	832	CA	SER	A	212	1.102	16.303	20.842	1.00	53.67	C
ATOM	834	CB	SER	A	212	1.935	17.576	21.028	1.00	53.69	C
ATOM	837	OG	SER	A	212	1.172	18.740	20.764	1.00	53.92	O
ATOM	839	C	SER	A	212	0.266	16.389	19.565	1.00	53.73	C
ATOM	840	O	SER	A	212	0.777	16.169	18.466	1.00	53.72	O
ATOM	841	N	SER	A	213	-1.020	16.692	19.721	1.00	53.80	N
ATOM	843	CA	SER	A	213	-1.941	16.812	18.591	1.00	53.86	C
ATOM	845	CB	SER	A	213	-3.369	17.029	19.101	1.00	53.86	C
ATOM	848	OG	SER	A	213	-4.316	16.928	18.056	1.00	54.05	O
ATOM	850	C	SER	A	213	-1.538	17.960	17.663	1.00	53.86	C
ATOM	851	O	SER	A	213	-1.748	17.894	16.453	1.00	53.78	O
ATOM	852	N	ASP	A	214	-0.950	19.002	18.244	1.00	53.81	N

10

20

30

40

【表 9 8】

ATOM	854	CA	ASP	A	214	-0.508	20.177	17.500	1.00	53.73	C
ATOM	856	CB	ASP	A	214	-0.156	21.318	18.464	1.00	53.95	C
ATOM	859	CG	ASP	A	214	-1.343	21.775	19.301	1.00	54.78	C
ATOM	860	OD1	ASP	A	214	-1.923	20.946	20.035	1.00	55.88	O
ATOM	861	OD2	ASP	A	214	-1.763	22.951	19.297	1.00	56.11	O
ATOM	862	C	ASP	A	214	0.714	19.844	16.653	1.00	53.21	C
ATOM	863	O	ASP	A	214	0.769	20.167	15.467	1.00	53.23	O
ATOM	864	N	THR	A	215	1.690	19.196	17.283	1.00	52.51	N
ATOM	866	CA	THR	A	215	2.936	18.809	16.625	1.00	52.01	C
ATOM	868	CB	THR	A	215	3.884	18.122	17.644	1.00	52.05	C
ATOM	870	OG1	THR	A	215	4.088	18.966	18.788	1.00	52.32	O
ATOM	872	CG2	THR	A	215	5.281	17.945	17.066	1.00	52.10	C
ATOM	876	C	THR	A	215	2.689	17.868	15.442	1.00	51.42	C
ATOM	877	O	THR	A	215	3.316	18.000	14.393	1.00	51.24	O
ATOM	878	N	PHE	A	216	1.768	16.926	15.632	1.00	50.71	N
ATOM	880	CA	PHE	A	216	1.422	15.934	14.624	1.00	50.09	C
ATOM	882	CB	PHE	A	216	0.424	14.933	15.207	1.00	50.21	C
ATOM	885	CG	PHE	A	216	0.079	13.802	14.279	1.00	50.42	C
ATOM	886	CD1	PHE	A	216	0.917	12.704	14.164	1.00	50.54	C
ATOM	888	CE1	PHE	A	216	0.599	11.655	13.317	1.00	50.73	C
ATOM	890	CZ	PHE	A	216	-0.569	11.698	12.571	1.00	50.81	C
ATOM	892	CE2	PHE	A	216	-1.413	12.786	12.678	1.00	50.69	C
ATOM	894	CD2	PHE	A	216	-1.089	13.832	13.529	1.00	50.63	C
ATOM	896	C	PHE	A	216	0.823	16.569	13.381	1.00	49.47	C
ATOM	897	O	PHE	A	216	1.211	16.231	12.271	1.00	49.20	O
ATOM	898	N	ILE	A	217	-0.124	17.484	13.579	1.00	48.67	N
ATOM	900	CA	ILE	A	217	-0.801	18.156	12.472	1.00	48.03	C
ATOM	902	CB	ILE	A	217	-2.002	19.002	12.991	1.00	48.09	C
ATOM	904	CG1	ILE	A	217	-3.106	18.089	13.550	1.00	48.26	C
ATOM	907	CD1	ILE	A	217	-3.942	17.367	12.498	1.00	48.63	C
ATOM	911	CG2	ILE	A	217	-2.560	19.920	11.894	1.00	47.92	C
ATOM	915	C	ILE	A	217	0.173	19.022	11.677	1.00	47.32	C
ATOM	916	O	ILE	A	217	0.101	19.070	10.458	1.00	47.35	O
ATOM	917	N	THR	A	218	1.089	19.690	12.367	1.00	46.49	N
ATOM	919	CA	THR	A	218	2.070	20.548	11.709	1.00	45.82	C
ATOM	921	CB	THR	A	218	2.842	21.385	12.749	1.00	45.85	C
ATOM	923	OG1	THR	A	218	1.924	22.194	13.497	1.00	45.85	O
ATOM	925	CG2	THR	A	218	3.763	22.398	12.070	1.00	45.83	C
ATOM	929	C	THR	A	218	3.042	19.730	10.866	1.00	45.15	C
ATOM	930	O	THR	A	218	3.393	20.134	9.755	1.00	45.08	O
ATOM	931	N	TYR	A	219	3.469	18.584	11.392	1.00	44.36	N
ATOM	933	CA	TYR	A	219	4.400	17.711	10.678	1.00	43.70	C
ATOM	935	CB	TYR	A	219	4.928	16.590	11.579	1.00	43.47	C
ATOM	938	CG	TYR	A	219	5.750	15.571	10.814	1.00	41.81	C
ATOM	939	CD1	TYR	A	219	7.111	15.761	10.604	1.00	40.13	C
ATOM	941	CE1	TYR	A	219	7.861	14.840	9.887	1.00	39.10	C
ATOM	943	CZ	TYR	A	219	7.251	13.719	9.365	1.00	38.51	C
ATOM	944	OH	TYR	A	219	7.997	12.804	8.664	1.00	37.26	O
ATOM	946	CE2	TYR	A	219	5.902	13.508	9.552	1.00	39.23	C
ATOM	948	CD2	TYR	A	219	5.157	14.433	10.271	1.00	40.39	C
ATOM	950	C	TYR	A	219	3.757	17.079	9.451	1.00	43.66	C
ATOM	951	O	TYR	A	219	4.393	16.981	8.403	1.00	43.34	O
ATOM	952	N	MET	A	220	2.511	16.632	9.602	1.00	43.57	N
ATOM	954	CA	MET	A	220	1.783	15.976	8.520	1.00	43.79	C
ATOM	956	CB	MET	A	220	0.527	15.271	9.047	1.00	43.80	C
ATOM	959	CG	MET	A	220	0.798	14.008	9.855	1.00	44.24	C
ATOM	962	SD	MET	A	220	1.697	12.719	8.969	1.00	44.31	S
ATOM	963	CE	MET	A	220	2.266	11.717	10.350	1.00	45.41	C
ATOM	967	C	MET	A	220	1.403	16.966	7.427	1.00	43.70	C
ATOM	968	O	MET	A	220	1.397	16.616	6.253	1.00	43.71	O
ATOM	969	N	MET	A	221	1.081	18.195	7.823	1.00	43.80	N
ATOM	971	CA	MET	A	221	0.725	19.244	6.876	1.00	43.73	C
ATOM	973	CB	MET	A	221	0.194	20.490	7.603	1.00	43.86	C
ATOM	976	CG	MET	A	221	-1.299	20.441	7.923	1.00	44.39	C
ATOM	979	SD	MET	A	221	-1.929	21.917	8.780	1.00	45.76	S
ATOM	980	CE	MET	A	221	-2.034	23.088	7.430	1.00	45.53	C
ATOM	984	C	MET	A	221	1.949	19.594	6.031	1.00	43.47	C

10

20

30

40

【表 9 9】

ATOM	985	O	MET	A	221	1.848	19.763	4.820	1.00	43.68	O
ATOM	986	N	THR	A	222	3.107	19.672	6.677	1.00	43.17	N
ATOM	988	CA	THR	A	222	4.363	19.990	6.000	1.00	43.08	C
ATOM	990	CB	THR	A	222	5.436	20.360	7.038	1.00	42.99	C
ATOM	992	OG1	THR	A	222	5.061	21.578	7.693	1.00	43.55	O
ATOM	994	CG2	THR	A	222	6.769	20.690	6.379	1.00	43.14	C
ATOM	998	C	THR	A	222	4.832	18.828	5.121	1.00	42.81	C
ATOM	999	O	THR	A	222	5.371	19.044	4.039	1.00	42.88	O
ATOM	1000	N	LEU	A	223	4.613	17.605	5.596	1.00	42.51	N
ATOM	1002	CA	LEU	A	223	4.975	16.393	4.865	1.00	42.31	C
ATOM	1004	CB	LEU	A	223	4.708	15.159	5.729	1.00	42.14	C
ATOM	1007	CG	LEU	A	223	4.908	13.775	5.101	1.00	41.06	C
ATOM	1009	CD1	LEU	A	223	6.380	13.413	5.067	1.00	40.93	C
ATOM	1013	CD2	LEU	A	223	4.108	12.735	5.861	1.00	40.31	C
ATOM	1017	C	LEU	A	223	4.169	16.295	3.571	1.00	42.54	C
ATOM	1018	O	LEU	A	223	4.695	15.909	2.538	1.00	42.18	O
ATOM	1019	N	GLU	A	224	2.890	16.651	3.661	1.00	42.95	N
ATOM	1021	CA	GLU	A	224	1.963	16.639	2.533	1.00	43.45	C
ATOM	1023	CB	GLU	A	224	0.531	16.819	3.051	1.00	43.53	C
ATOM	1026	CG	GLU	A	224	-0.524	16.994	1.974	1.00	43.55	C
ATOM	1029	CD	GLU	A	224	-1.872	16.450	2.389	1.00	44.23	C
ATOM	1030	OE1	GLU	A	224	-2.303	16.722	3.534	1.00	43.53	O
ATOM	1031	OE2	GLU	A	224	-2.495	15.743	1.570	1.00	44.14	O
ATOM	1032	C	GLU	A	224	2.294	17.719	1.493	1.00	43.76	C
ATOM	1033	O	GLU	A	224	2.033	17.537	0.303	1.00	43.94	O
ATOM	1034	N	ASP	A	225	2.857	18.838	1.945	1.00	44.19	N
ATOM	1036	CA	ASP	A	225	3.262	19.928	1.050	1.00	44.46	C
ATOM	1038	CB	ASP	A	225	3.520	21.217	1.832	1.00	44.71	C
ATOM	1041	CG	ASP	A	225	2.256	21.981	2.119	1.00	45.77	C
ATOM	1042	OD1	ASP	A	225	2.351	23.172	2.476	1.00	48.21	O
ATOM	1043	OD2	ASP	A	225	1.120	21.475	2.007	1.00	47.39	O
ATOM	1044	C	ASP	A	225	4.518	19.558	0.277	1.00	44.39	C
ATOM	1045	O	ASP	A	225	4.821	20.162	-0.755	1.00	44.22	O
ATOM	1046	N	HIS	A	226	5.262	18.584	0.799	1.00	44.27	N
ATOM	1048	CA	HIS	A	226	6.459	18.098	0.131	1.00	44.09	C
ATOM	1050	CB	HIS	A	226	7.463	17.549	1.145	1.00	44.15	C
ATOM	1053	CG	HIS	A	226	8.301	18.616	1.772	1.00	44.28	C
ATOM	1054	ND1	HIS	A	226	7.753	19.718	2.391	1.00	45.17	N
ATOM	1056	CE1	HIS	A	226	8.721	20.501	2.833	1.00	45.12	C
ATOM	1058	NE2	HIS	A	226	9.877	19.947	2.519	1.00	45.16	N
ATOM	1060	CD2	HIS	A	226	9.642	18.772	1.846	1.00	44.95	C
ATOM	1062	C	HIS	A	226	6.122	17.092	-0.974	1.00	43.77	C
ATOM	1063	O	HIS	A	226	7.003	16.694	-1.726	1.00	43.67	O
ATOM	1064	N	TYR	A	227	4.858	16.671	-1.054	1.00	43.53	N
ATOM	1066	CA	TYR	A	227	4.386	15.843	-2.166	1.00	43.24	C
ATOM	1068	CB	TYR	A	227	3.173	14.985	-1.796	1.00	42.79	C
ATOM	1071	CG	TYR	A	227	3.492	13.715	-1.038	1.00	41.44	C
ATOM	1072	CD1	TYR	A	227	3.569	13.718	0.351	1.00	39.66	C
ATOM	1074	CE1	TYR	A	227	3.848	12.562	1.061	1.00	38.83	C
ATOM	1076	CZ	TYR	A	227	4.058	11.380	0.384	1.00	38.29	C
ATOM	1077	OH	TYR	A	227	4.332	10.235	1.104	1.00	35.79	O
ATOM	1079	CE2	TYR	A	227	3.975	11.345	-1.002	1.00	38.34	C
ATOM	1081	CD2	TYR	A	227	3.693	12.509	-1.704	1.00	39.56	C
ATOM	1083	C	TYR	A	227	3.976	16.854	-3.225	1.00	43.62	C
ATOM	1084	O	TYR	A	227	3.233	17.790	-2.931	1.00	43.60	O
ATOM	1085	N	HIS	A	228	4.459	16.668	-4.449	1.00	44.08	N
ATOM	1087	CA	HIS	A	228	4.188	17.600	-5.540	1.00	44.32	C
ATOM	1089	CB	HIS	A	228	5.161	17.377	-6.703	1.00	44.52	C
ATOM	1092	CG	HIS	A	228	6.608	17.434	-6.313	1.00	45.44	C
ATOM	1093	ND1	HIS	A	228	7.627	17.287	-7.230	1.00	46.38	N
ATOM	1095	CE1	HIS	A	228	8.791	17.370	-6.610	1.00	46.96	C
ATOM	1097	NE2	HIS	A	228	8.565	17.564	-5.322	1.00	46.74	N
ATOM	1099	CD2	HIS	A	228	7.208	17.607	-5.110	1.00	46.26	C
ATOM	1101	C	HIS	A	228	2.759	17.453	-6.039	1.00	44.35	C
ATOM	1102	O	HIS	A	228	2.387	16.414	-6.577	1.00	44.16	O
ATOM	1103	N	SER	A	229	1.966	18.507	-5.867	1.00	44.54	N
ATOM	1105	CA	SER	A	229	0.572	18.503	-6.312	1.00	44.82	C

10

20

30

40

【表 1 0 0】

ATOM	1107	CB	SER	A	229	-0.187	19.685	-5.698	1.00	44.86	C
ATOM	1110	OG	SER	A	229	0.450	20.919	-5.997	1.00	45.69	O
ATOM	1112	C	SER	A	229	0.419	18.516	-7.846	1.00	44.72	C
ATOM	1113	O	SER	A	229	-0.682	18.310	-8.352	1.00	44.75	O
ATOM	1114	N	ASP	A	230	1.516	18.744	-8.570	1.00	44.70	N
ATOM	1116	CA	ASP	A	230	1.507	18.766	-10.045	1.00	44.73	C
ATOM	1118	CB	ASP	A	230	2.383	19.907	-10.595	1.00	44.90	C
ATOM	1121	CG	ASP	A	230	3.764	19.950	-9.969	1.00	46.30	C
ATOM	1122	OD1	ASP	A	230	3.904	20.499	-8.848	1.00	47.79	O
ATOM	1123	OD2	ASP	A	230	4.772	19.466	-10.527	1.00	48.34	O
ATOM	1124	C	ASP	A	230	1.930	17.422	-10.652	1.00	44.19	C
ATOM	1125	O	ASP	A	230	2.049	17.289	-11.873	1.00	44.36	O
ATOM	1126	N	VAL	A	231	2.159	16.433	-9.792	1.00	43.41	N
ATOM	1128	CA	VAL	A	231	2.500	15.083	-10.220	1.00	42.73	C
ATOM	1130	CB	VAL	A	231	3.620	14.493	-9.357	1.00	42.78	C
ATOM	1132	CG1	VAL	A	231	3.800	13.019	-9.634	1.00	43.05	C
ATOM	1136	CG2	VAL	A	231	4.926	15.243	-9.617	1.00	42.73	C
ATOM	1140	C	VAL	A	231	1.194	14.300	-10.113	1.00	42.11	C
ATOM	1141	O	VAL	A	231	0.569	14.272	-9.048	1.00	42.23	O
ATOM	1142	N	ALA	A	232	0.795	13.671	-11.218	1.00	41.16	N
ATOM	1144	CA	ALA	A	232	-0.508	13.005	-11.341	1.00	40.51	C
ATOM	1146	CB	ALA	A	232	-0.712	12.530	-12.793	1.00	40.50	C
ATOM	1150	C	ALA	A	232	-0.825	11.858	-10.377	1.00	39.79	C
ATOM	1151	O	ALA	A	232	-1.914	11.822	-9.803	1.00	39.74	O
ATOM	1152	N	TYR	A	233	0.098	10.911	-10.233	1.00	38.94	N
ATOM	1154	CA	TYR	A	233	-0.115	9.748	-9.370	1.00	38.26	C
ATOM	1156	CB	TYR	A	233	0.329	8.471	-10.088	1.00	38.08	C
ATOM	1159	CG	TYR	A	233	0.103	7.202	-9.292	1.00	37.62	C
ATOM	1160	CD1	TYR	A	233	-1.056	6.453	-9.455	1.00	36.44	C
ATOM	1162	CE1	TYR	A	233	-1.266	5.288	-8.731	1.00	36.92	C
ATOM	1164	CZ	TYR	A	233	-0.311	4.861	-7.810	1.00	37.45	C
ATOM	1165	OH	TYR	A	233	-0.510	3.709	-7.083	1.00	36.72	O
ATOM	1167	CE2	TYR	A	233	0.847	5.589	-7.623	1.00	37.58	C
ATOM	1169	CD2	TYR	A	233	1.054	6.751	-8.370	1.00	38.07	C
ATOM	1171	C	TYR	A	233	0.620	9.851	-8.035	1.00	37.84	C
ATOM	1172	O	TYR	A	233	0.026	9.646	-6.975	1.00	37.74	O
ATOM	1173	N	HIS	A	234	1.909	10.170	-8.101	1.00	37.30	N
ATOM	1175	CA	HIS	A	234	2.772	10.219	-6.930	1.00	37.12	C
ATOM	1177	CB	HIS	A	234	4.214	9.921	-7.365	1.00	36.96	C
ATOM	1180	CG	HIS	A	234	4.437	8.483	-7.717	1.00	36.63	C
ATOM	1181	ND1	HIS	A	234	4.502	8.028	-9.016	1.00	36.47	N
ATOM	1183	CE1	HIS	A	234	4.689	6.722	-9.017	1.00	36.00	C
ATOM	1185	NE2	HIS	A	234	4.736	6.310	-7.764	1.00	37.64	N
ATOM	1187	CD2	HIS	A	234	4.581	7.391	-6.932	1.00	37.22	C
ATOM	1189	C	HIS	A	234	2.659	11.512	-6.104	1.00	37.06	C
ATOM	1190	O	HIS	A	234	3.658	12.167	-5.801	1.00	37.08	O
ATOM	1191	N	ASN	A	235	1.427	11.848	-5.728	1.00	36.86	N
ATOM	1193	CA	ASN	A	235	1.130	13.023	-4.917	1.00	36.82	C
ATOM	1195	CB	ASN	A	235	0.104	13.924	-5.619	1.00	36.77	C
ATOM	1198	CG	ASN	A	235	-1.095	13.154	-6.152	1.00	37.29	C
ATOM	1199	OD1	ASN	A	235	-1.834	12.543	-5.394	1.00	37.64	O
ATOM	1200	ND2	ASN	A	235	-1.285	13.178	-7.471	1.00	37.29	N
ATOM	1203	C	ASN	A	235	0.640	12.546	-3.540	1.00	36.67	C
ATOM	1204	O	ASN	A	235	0.666	11.348	-3.256	1.00	36.65	O
ATOM	1205	N	SER	A	236	0.191	13.468	-2.692	1.00	36.57	N
ATOM	1207	CA	SER	A	236	-0.251	13.114	-1.338	1.00	36.47	C
ATOM	1209	CB	SER	A	236	-0.481	14.372	-0.502	1.00	36.45	C
ATOM	1212	OG	SER	A	236	-1.721	14.982	-0.814	1.00	37.06	O
ATOM	1214	C	SER	A	236	-1.505	12.238	-1.294	1.00	36.20	C
ATOM	1215	O	SER	A	236	-1.801	11.647	-0.259	1.00	36.67	O
ATOM	1216	N	LEU	A	237	-2.251	12.175	-2.394	1.00	35.41	N
ATOM	1218	CA	LEU	A	237	-3.443	11.330	-2.458	1.00	34.82	C
ATOM	1220	CB	LEU	A	237	-4.234	11.600	-3.743	1.00	35.21	C
ATOM	1223	CG	LEU	A	237	-5.646	11.017	-3.828	1.00	36.56	C
ATOM	1225	CD1	LEU	A	237	-6.465	11.318	-2.572	1.00	37.71	C
ATOM	1229	CD2	LEU	A	237	-6.340	11.551	-5.067	1.00	37.98	C
ATOM	1233	C	LEU	A	237	-3.051	9.857	-2.389	1.00	33.51	C

10

20

30

40

【表 1 0 1】

ATOM	1234	O	LEU	A	237	-3.733	9.054	-1.745	1.00	34.00	O
ATOM	1235	N	HIS	A	238	-1.958	9.512	-3.067	1.00	31.61	N
ATOM	1237	CA	HIS	A	238	-1.416	8.149	-3.080	1.00	29.63	C
ATOM	1239	CB	HIS	A	238	-0.419	8.011	-4.240	1.00	28.40	C
ATOM	1242	CG	HIS	A	238	0.382	6.746	-4.232	1.00	21.68	C
ATOM	1243	ND1	HIS	A	238	-0.191	5.496	-4.252	1.00	16.97	N
ATOM	1245	OE1	HIS	A	238	0.757	4.575	-4.259	1.00	16.82	C
ATOM	1247	NE2	HIS	A	238	1.930	5.184	-4.242	1.00	14.83	N
ATOM	1249	CD2	HIS	A	238	1.719	6.543	-4.258	1.00	18.63	C
ATOM	1251	C	HIS	A	238	-0.761	7.799	-1.725	1.00	30.29	C
ATOM	1252	O	HIS	A	238	-0.797	6.655	-1.292	1.00	29.86	O
ATOM	1253	N	ALA	A	239	-0.143	8.776	-1.075	1.00	31.00	N
ATOM	1255	CA	ALA	A	239	0.458	8.536	0.235	1.00	31.77	C
ATOM	1257	CB	ALA	A	239	1.212	9.748	0.713	1.00	31.87	C
ATOM	1261	C	ALA	A	239	-0.670	8.201	1.189	1.00	32.18	C
ATOM	1262	O	ALA	A	239	-0.624	7.199	1.889	1.00	32.54	O
ATOM	1263	N	ALA	A	240	-1.701	9.035	1.162	1.00	32.71	N
ATOM	1265	CA	ALA	A	240	-2.882	8.868	1.992	1.00	33.16	C
ATOM	1267	CB	ALA	A	240	-3.892	9.964	1.673	1.00	33.31	C
ATOM	1271	C	ALA	A	240	-3.529	7.497	1.809	1.00	33.54	C
ATOM	1272	O	ALA	A	240	-3.883	6.833	2.790	1.00	33.41	O
ATOM	1273	N	ASP	A	241	-3.681	7.084	0.551	1.00	33.56	N
ATOM	1275	CA	ASP	A	241	-4.313	5.811	0.219	1.00	33.55	C
ATOM	1277	CB	ASP	A	241	-4.584	5.734	-1.284	1.00	33.89	C
ATOM	1280	CG	ASP	A	241	-4.777	4.321	-1.768	1.00	33.86	C
ATOM	1281	OD1	ASP	A	241	-5.819	3.708	-1.454	1.00	34.76	O
ATOM	1282	OD2	ASP	A	241	-3.931	3.747	-2.474	1.00	35.46	O
ATOM	1283	C	ASP	A	241	-3.477	4.619	0.660	1.00	33.68	C
ATOM	1284	O	ASP	A	241	-4.024	3.626	1.133	1.00	34.18	O
ATOM	1285	N	VAL	A	242	-2.159	4.717	0.498	1.00	33.52	N
ATOM	1287	CA	VAL	A	242	-1.238	3.658	0.903	1.00	33.66	C
ATOM	1289	CB	VAL	A	242	0.195	3.888	0.334	1.00	33.34	C
ATOM	1291	CG1	VAL	A	242	1.197	2.897	0.909	1.00	33.22	C
ATOM	1295	CG2	VAL	A	242	0.193	3.767	-1.187	1.00	33.91	C
ATOM	1299	C	VAL	A	242	-1.207	3.529	2.441	1.00	33.97	C
ATOM	1300	O	VAL	A	242	-1.154	2.419	2.964	1.00	33.96	O
ATOM	1301	N	ALA	A	243	-1.256	4.654	3.150	1.00	34.47	N
ATOM	1303	CA	ALA	A	243	-1.254	4.655	4.621	1.00	35.06	C
ATOM	1305	CB	ALA	A	243	-1.073	6.065	5.159	1.00	34.83	C
ATOM	1309	C	ALA	A	243	-2.543	4.052	5.155	1.00	35.72	C
ATOM	1310	O	ALA	A	243	-2.510	3.234	6.064	1.00	36.09	O
ATOM	1311	N	GLN	A	244	-3.671	4.454	4.569	1.00	36.58	N
ATOM	1313	CA	GLN	A	244	-4.994	3.960	4.950	1.00	37.00	C
ATOM	1315	CB	GLN	A	244	-6.091	4.724	4.198	1.00	37.06	C
ATOM	1318	CG	GLN	A	244	-7.511	4.510	4.737	1.00	37.24	C
ATOM	1321	CD	GLN	A	244	-8.280	3.394	4.037	1.00	37.71	C
ATOM	1322	OE1	GLN	A	244	-8.043	3.104	2.869	1.00	38.46	O
ATOM	1323	NE2	GLN	A	244	-9.210	2.773	4.756	1.00	38.28	N
ATOM	1326	C	GLN	A	244	-5.128	2.467	4.670	1.00	37.54	C
ATOM	1327	O	GLN	A	244	-5.712	1.737	5.463	1.00	37.82	O
ATOM	1328	N	SER	A	245	-4.594	2.026	3.535	1.00	37.99	N
ATOM	1330	CA	SER	A	245	-4.630	0.620	3.147	1.00	38.25	C
ATOM	1332	CB	SER	A	245	-4.096	0.438	1.718	1.00	38.27	C
ATOM	1335	OG	SER	A	245	-4.938	1.064	0.764	1.00	38.27	O
ATOM	1337	C	SER	A	245	-3.800	-0.220	4.110	1.00	38.50	C
ATOM	1338	O	SER	A	245	-4.148	-1.354	4.397	1.00	38.55	O
ATOM	1339	N	THR	A	246	-2.692	0.344	4.585	1.00	39.00	N
ATOM	1341	CA	THR	A	246	-1.806	-0.327	5.534	1.00	39.42	C
ATOM	1343	CB	THR	A	246	-0.465	0.443	5.646	1.00	39.49	C
ATOM	1345	OG1	THR	A	246	0.322	0.221	4.467	1.00	39.12	O
ATOM	1347	CG2	THR	A	246	0.409	-0.098	6.784	1.00	39.23	C
ATOM	1351	C	THR	A	246	-2.501	-0.433	6.898	1.00	39.71	C
ATOM	1352	O	THR	A	246	-2.271	-1.375	7.652	1.00	39.75	O
ATOM	1353	N	HIS	A	247	-3.348	0.547	7.192	1.00	40.03	N
ATOM	1355	CA	HIS	A	247	-4.147	0.579	8.411	1.00	40.40	C
ATOM	1357	CB	HIS	A	247	-4.873	1.929	8.508	1.00	40.45	C
ATOM	1360	CG	HIS	A	247	-5.964	1.969	9.528	1.00	40.63	C

10

20

30

40

【表 1 0 2】

ATOM	1361	ND1	HIS	A	247	-5.739	1.759	10.870	1.00	40.70	N
ATOM	1363	CE1	HIS	A	247	-6.880	1.864	11.527	1.00	40.79	C
ATOM	1365	NE2	HIS	A	247	-7.837	2.135	10.658	1.00	40.59	N
ATOM	1367	CD2	HIS	A	247	-7.289	2.211	9.401	1.00	40.55	C
ATOM	1369	C	HIS	A	247	-5.144	-0.588	8.412	1.00	40.59	C
ATOM	1370	O	HIS	A	247	-5.424	-1.175	9.461	1.00	40.17	O
ATOM	1371	N	VAL	A	248	-5.657	-0.933	7.231	1.00	40.80	N
ATOM	1373	CA	VAL	A	248	-6.620	-2.026	7.097	1.00	41.19	C
ATOM	1375	CB	VAL	A	248	-7.479	-1.892	5.806	1.00	41.13	C
ATOM	1377	CG1	VAL	A	248	-8.454	-3.064	5.669	1.00	40.98	C
ATOM	1381	CG2	VAL	A	248	-8.242	-0.573	5.801	1.00	40.63	C
ATOM	1385	C	VAL	A	248	-5.932	-3.395	7.129	1.00	41.68	C
ATOM	1386	O	VAL	A	248	-6.497	-4.358	7.643	1.00	42.21	O
ATOM	1387	N	LEU	A	249	-4.712	-3.479	6.606	1.00	42.23	N
ATOM	1389	CA	LEU	A	249	-3.983	-4.749	6.561	1.00	42.61	C
ATOM	1391	CB	LEU	A	249	-2.896	-4.709	5.482	1.00	42.43	C
ATOM	1394	CG	LEU	A	249	-3.389	-4.520	4.038	1.00	42.54	C
ATOM	1396	CD1	LEU	A	249	-2.213	-4.252	3.102	1.00	42.17	C
ATOM	1400	CD2	LEU	A	249	-4.206	-5.714	3.538	1.00	42.10	C
ATOM	1404	C	LEU	A	249	-3.382	-5.128	7.921	1.00	43.23	C
ATOM	1405	O	LEU	A	249	-3.082	-6.298	8.160	1.00	43.25	O
ATOM	1406	N	LEU	A	250	-3.216	-4.144	8.803	1.00	43.93	N
ATOM	1408	CA	LEU	A	250	-2.680	-4.382	10.142	1.00	44.55	C
ATOM	1410	CB	LEU	A	250	-2.126	-3.086	10.746	1.00	44.45	C
ATOM	1413	CG	LEU	A	250	-0.780	-2.599	10.208	1.00	43.66	C
ATOM	1415	CD1	LEU	A	250	-0.559	-1.138	10.560	1.00	43.42	C
ATOM	1419	CD2	LEU	A	250	0.361	-3.451	10.727	1.00	43.27	C
ATOM	1423	C	LEU	A	250	-3.759	-4.966	11.061	1.00	45.37	C
ATOM	1424	O	LEU	A	250	-3.443	-5.575	12.080	1.00	45.48	O
ATOM	1425	N	SER	A	251	-5.023	-4.760	10.688	1.00	46.38	N
ATOM	1427	CA	SER	A	251	-6.174	-5.259	11.436	1.00	47.15	C
ATOM	1429	CB	SER	A	251	-7.338	-4.273	11.326	1.00	47.15	C
ATOM	1432	OG	SER	A	251	-7.037	-3.059	11.984	1.00	47.96	O
ATOM	1434	C	SER	A	251	-6.663	-6.624	10.955	1.00	47.78	C
ATOM	1435	O	SER	A	251	-7.558	-7.198	11.573	1.00	47.99	O
ATOM	1436	N	THR	A	252	-6.103	-7.134	9.854	1.00	48.45	N
ATOM	1438	CA	THR	A	252	-6.520	-8.432	9.316	1.00	48.84	C
ATOM	1440	CB	THR	A	252	-5.682	-8.827	8.060	1.00	48.81	C
ATOM	1442	OG1	THR	A	252	-6.291	-9.943	7.397	1.00	49.03	O
ATOM	1444	CG2	THR	A	252	-4.282	-9.324	8.423	1.00	48.81	C
ATOM	1448	C	THR	A	252	-6.438	-9.488	10.432	1.00	49.05	C
ATOM	1449	O	THR	A	252	-5.427	-9.559	11.128	1.00	49.24	O
ATOM	1450	N	PRO	A	253	-7.495	-10.286	10.613	1.00	49.25	N
ATOM	1451	CA	PRO	A	253	-7.556	-11.265	11.714	1.00	49.26	C
ATOM	1453	CB	PRO	A	253	-8.825	-12.071	11.398	1.00	49.30	C
ATOM	1456	CG	PRO	A	253	-9.673	-11.153	10.594	1.00	49.34	C
ATOM	1459	CD	PRO	A	253	-8.716	-10.322	9.783	1.00	49.31	C
ATOM	1462	C	PRO	A	253	-6.358	-12.209	11.861	1.00	49.30	C
ATOM	1463	O	PRO	A	253	-6.043	-12.602	12.991	1.00	49.25	O
ATOM	1464	N	ALA	A	254	-5.706	-12.559	10.753	1.00	49.24	N
ATOM	1466	CA	ALA	A	254	-4.566	-13.477	10.782	1.00	49.18	C
ATOM	1468	CB	ALA	A	254	-4.209	-13.929	9.364	1.00	49.27	C
ATOM	1472	C	ALA	A	254	-3.333	-12.890	11.479	1.00	49.15	C
ATOM	1473	O	ALA	A	254	-2.496	-13.638	11.969	1.00	49.16	O
ATOM	1474	N	LEU	A	255	-3.215	-11.564	11.509	1.00	49.12	N
ATOM	1476	CA	LEU	A	255	-2.086	-10.888	12.159	1.00	49.13	C
ATOM	1478	CB	LEU	A	255	-1.462	-9.872	11.194	1.00	49.01	C
ATOM	1481	CG	LEU	A	255	-1.130	-10.391	9.790	1.00	48.91	C
ATOM	1483	CD1	LEU	A	255	-0.806	-9.244	8.842	1.00	48.88	C
ATOM	1487	CD2	LEU	A	255	0.024	-11.376	9.847	1.00	48.71	C
ATOM	1491	C	LEU	A	255	-2.504	-10.186	13.461	1.00	49.16	C
ATOM	1492	O	LEU	A	255	-1.832	-9.264	13.920	1.00	49.01	O
ATOM	1493	N	ASP	A	256	-3.601	-10.647	14.056	1.00	49.25	N
ATOM	1495	CA	ASP	A	256	-4.149	-10.052	15.276	1.00	49.48	C
ATOM	1497	CB	ASP	A	256	-5.536	-10.643	15.567	1.00	49.63	C
ATOM	1500	CG	ASP	A	256	-6.308	-9.849	16.608	1.00	50.50	C
ATOM	1501	OD1	ASP	A	256	-6.528	-8.636	16.394	1.00	51.45	O

10

20

30

40

【表 103】

ATOM	1502	OD2	ASP	A	256	-6.744	-10.357	17.666	1.00	51.37	O
ATOM	1503	C	ASP	A	256	-3.233	-10.257	16.481	1.00	49.14	C
ATOM	1504	O	ASP	A	256	-2.839	-11.380	16.776	1.00	49.23	O
ATOM	1505	N	ALA	A	257	-2.891	-9.156	17.151	1.00	48.96	N
ATOM	1507	CA	ALA	A	257	-2.042	-9.154	18.356	1.00	48.83	C
ATOM	1509	CB	ALA	A	257	-2.681	-10.008	19.467	1.00	48.83	C
ATOM	1513	C	ALA	A	257	-0.591	-9.589	18.117	1.00	48.63	C
ATOM	1514	O	ALA	A	257	0.148	-9.847	19.072	1.00	48.67	O
ATOM	1515	N	VAL	A	258	-0.182	-9.627	16.851	1.00	48.34	N
ATOM	1517	CA	VAL	A	258	1.157	-10.065	16.462	1.00	48.03	C
ATOM	1519	CB	VAL	A	258	1.115	-10.716	15.053	1.00	48.18	C
ATOM	1521	CG1	VAL	A	258	2.520	-10.919	14.472	1.00	48.36	C
ATOM	1525	CG2	VAL	A	258	0.363	-12.042	15.109	1.00	48.10	C
ATOM	1529	C	VAL	A	258	2.180	-8.927	16.478	1.00	47.69	C
ATOM	1530	O	VAL	A	258	3.363	-9.159	16.731	1.00	47.56	O
ATOM	1531	N	PHE	A	259	1.724	-7.704	16.218	1.00	47.39	N
ATOM	1533	CA	PHE	A	259	2.615	-6.549	16.150	1.00	47.11	C
ATOM	1535	CB	PHE	A	259	2.314	-5.738	14.885	1.00	46.96	C
ATOM	1538	CG	PHE	A	259	2.557	-6.498	13.608	1.00	45.91	C
ATOM	1539	CD1	PHE	A	259	1.510	-6.786	12.744	1.00	45.32	C
ATOM	1541	CE1	PHE	A	259	1.735	-7.495	11.571	1.00	44.77	C
ATOM	1543	CZ	PHE	A	259	3.013	-7.922	11.256	1.00	44.42	C
ATOM	1545	CE2	PHE	A	259	4.063	-7.641	12.110	1.00	44.79	C
ATOM	1547	CD2	PHE	A	259	3.833	-6.934	13.279	1.00	45.12	C
ATOM	1549	C	PHE	A	259	2.512	-5.646	17.370	1.00	47.27	C
ATOM	1550	O	PHE	A	259	1.424	-5.425	17.907	1.00	47.28	O
ATOM	1551	N	THR	A	260	3.661	-5.120	17.792	1.00	47.38	N
ATOM	1553	CA	THR	A	260	3.735	-4.203	18.925	1.00	47.45	C
ATOM	1555	CB	THR	A	260	5.198	-4.045	19.430	1.00	47.54	C
ATOM	1557	CG1	THR	A	260	6.044	-3.569	18.373	1.00	47.87	O
ATOM	1559	CG2	THR	A	260	5.810	-5.390	19.818	1.00	47.77	C
ATOM	1563	C	THR	A	260	3.202	-2.843	18.495	1.00	47.31	C
ATOM	1564	O	THR	A	260	2.979	-2.601	17.310	1.00	47.31	O
ATOM	1565	N	ASP	A	261	3.001	-1.956	19.462	1.00	47.12	N
ATOM	1567	CA	ASP	A	261	2.509	-0.613	19.177	1.00	46.99	C
ATOM	1569	CB	ASP	A	261	2.174	0.122	20.480	1.00	47.11	C
ATOM	1572	CG	ASP	A	261	0.960	-0.455	21.179	1.00	47.96	C
ATOM	1573	OD1	ASP	A	261	0.013	-0.887	20.481	1.00	48.08	O
ATOM	1574	OD2	ASP	A	261	0.864	-0.514	22.427	1.00	49.47	O
ATOM	1575	C	ASP	A	261	3.531	0.194	18.376	1.00	46.49	C
ATOM	1576	O	ASP	A	261	3.161	1.061	17.586	1.00	46.45	O
ATOM	1577	N	LEU	A	262	4.812	-0.086	18.603	1.00	45.94	N
ATOM	1579	CA	LEU	A	262	5.898	0.603	17.917	1.00	45.56	C
ATOM	1581	CB	LEU	A	262	7.225	0.309	18.622	1.00	45.48	C
ATOM	1584	CG	LEU	A	262	8.472	1.045	18.132	1.00	45.43	C
ATOM	1586	CD1	LEU	A	262	8.329	2.559	18.256	1.00	45.27	C
ATOM	1590	CD2	LEU	A	262	9.684	0.553	18.899	1.00	45.55	C
ATOM	1594	C	LEU	A	262	5.975	0.180	16.449	1.00	45.38	C
ATOM	1595	O	LEU	A	262	6.259	0.995	15.579	1.00	45.06	O
ATOM	1596	N	GLU	A	263	5.723	-1.099	16.194	1.00	45.25	N
ATOM	1598	CA	GLU	A	263	5.747	-1.649	14.843	1.00	45.20	C
ATOM	1600	CB	GLU	A	263	5.801	-3.179	14.896	1.00	45.16	C
ATOM	1603	CG	GLU	A	263	7.156	-3.687	15.367	1.00	45.10	C
ATOM	1606	CD	GLU	A	263	7.227	-5.185	15.586	1.00	45.07	C
ATOM	1607	OE1	GLU	A	263	6.177	-5.853	15.685	1.00	45.51	O
ATOM	1608	OE2	GLU	A	263	8.361	-5.697	15.665	1.00	45.19	O
ATOM	1609	C	GLU	A	263	4.547	-1.166	14.026	1.00	45.13	C
ATOM	1610	O	GLU	A	263	4.666	-0.931	12.828	1.00	45.13	O
ATOM	1611	N	ILE	A	264	3.401	-1.015	14.684	1.00	45.00	N
ATOM	1613	CA	ILE	A	264	2.186	-0.522	14.039	1.00	44.84	C
ATOM	1615	CB	ILE	A	264	0.966	-0.698	14.986	1.00	44.88	C
ATOM	1617	CG1	ILE	A	264	0.514	-2.162	14.982	1.00	45.14	C
ATOM	1620	CD1	ILE	A	264	-0.384	-2.542	16.150	1.00	45.35	C
ATOM	1624	CG2	ILE	A	264	-0.196	0.218	14.588	1.00	44.98	C
ATOM	1628	C	ILE	A	264	2.381	0.944	13.641	1.00	44.59	C
ATOM	1629	O	ILE	A	264	1.931	1.372	12.577	1.00	44.75	O
ATOM	1630	N	LEU	A	265	3.062	1.694	14.503	1.00	44.09	N

10

20

30

40

【表 1 0 4】

ATOM	1632	CA	LEU A 265	3.360	3.104	14.265	1.00	43.72	C
ATOM	1634	CB	LEU A 265	3.950	3.735	15.531	1.00	43.80	C
ATOM	1637	CG	LEU A 265	4.499	5.164	15.442	1.00	44.29	C
ATOM	1639	CD1	LEU A 265	3.364	6.163	15.323	1.00	44.75	C
ATOM	1643	CD2	LEU A 265	5.361	5.481	16.654	1.00	45.06	C
ATOM	1647	C	LEU A 265	4.350	3.289	13.123	1.00	43.10	C
ATOM	1648	O	LEU A 265	4.246	4.247	12.359	1.00	43.02	O
ATOM	1649	N	ALA A 266	5.316	2.378	13.034	1.00	42.29	N
ATOM	1651	CA	ALA A 266	6.370	2.442	12.028	1.00	41.65	C
ATOM	1653	CB	ALA A 266	7.496	1.485	12.392	1.00	41.67	C
ATOM	1657	C	ALA A 266	5.853	2.124	10.632	1.00	40.98	C
ATOM	1658	O	ALA A 266	6.321	2.701	9.655	1.00	40.87	O
ATOM	1659	N	ALA A 267	4.894	1.206	10.552	1.00	40.20	N
ATOM	1661	CA	ALA A 267	4.314	0.783	9.283	1.00	39.76	C
ATOM	1663	CB	ALA A 267	3.542	-0.520	9.458	1.00	39.65	C
ATOM	1667	C	ALA A 267	3.413	1.852	8.686	1.00	39.15	C
ATOM	1668	O	ALA A 267	3.405	2.046	7.478	1.00	39.29	O
ATOM	1669	N	ILE A 268	2.646	2.534	9.531	1.00	38.44	N
ATOM	1671	CA	ILE A 268	1.746	3.586	9.061	1.00	37.82	C
ATOM	1673	CB	ILE A 268	0.632	3.858	10.104	1.00	37.92	C
ATOM	1675	CG1	ILE A 268	-0.323	2.659	10.165	1.00	38.53	C
ATOM	1678	CD1	ILE A 268	-1.088	2.544	11.469	1.00	39.25	C
ATOM	1682	CG2	ILE A 268	-0.158	5.123	9.758	1.00	37.92	C
ATOM	1686	C	ILE A 268	2.548	4.846	8.722	1.00	36.81	C
ATOM	1687	O	ILE A 268	2.243	5.542	7.757	1.00	36.57	O
ATOM	1688	N	PHE A 269	3.576	5.125	9.517	1.00	35.60	N
ATOM	1690	CA	PHE A 269	4.440	6.275	9.277	1.00	34.36	C
ATOM	1692	CB	PHE A 269	5.388	6.520	10.448	1.00	33.57	C
ATOM	1695	CG	PHE A 269	6.396	7.597	10.179	1.00	30.93	C
ATOM	1696	CD1	PHE A 269	6.007	8.926	10.149	1.00	29.26	C
ATOM	1698	CE1	PHE A 269	6.920	9.921	9.889	1.00	28.19	C
ATOM	1700	CZ	PHE A 269	8.241	9.599	9.650	1.00	27.73	C
ATOM	1702	CE2	PHE A 269	8.641	8.277	9.667	1.00	27.56	C
ATOM	1704	CD2	PHE A 269	7.720	7.284	9.922	1.00	28.36	C
ATOM	1706	C	PHE A 269	5.267	6.095	8.007	1.00	34.11	C
ATOM	1707	O	PHE A 269	5.537	7.060	7.310	1.00	33.89	O
ATOM	1708	N	ALA A 270	5.691	4.865	7.741	1.00	33.93	N
ATOM	1710	CA	ALA A 270	6.483	4.554	6.557	1.00	33.85	C
ATOM	1712	CB	ALA A 270	6.979	3.110	6.598	1.00	33.80	C
ATOM	1716	C	ALA A 270	5.623	4.772	5.335	1.00	33.84	C
ATOM	1717	O	ALA A 270	6.049	5.400	4.373	1.00	34.23	O
ATOM	1718	N	ALA A 271	4.405	4.246	5.386	1.00	33.62	N
ATOM	1720	CA	ALA A 271	3.443	4.405	4.310	1.00	33.18	C
ATOM	1722	CB	ALA A 271	2.143	3.715	4.674	1.00	33.31	C
ATOM	1726	C	ALA A 271	3.190	5.882	4.021	1.00	32.76	C
ATOM	1727	O	ALA A 271	3.079	6.270	2.866	1.00	32.34	O
ATOM	1728	N	ALA A 272	3.127	6.702	5.074	1.00	32.14	N
ATOM	1730	CA	ALA A 272	2.860	8.143	4.934	1.00	31.67	C
ATOM	1732	CB	ALA A 272	2.480	8.739	6.286	1.00	31.80	C
ATOM	1736	C	ALA A 272	4.006	8.960	4.314	1.00	31.14	C
ATOM	1737	O	ALA A 272	3.770	10.026	3.751	1.00	31.31	O
ATOM	1738	N	ILE A 273	5.242	8.485	4.439	1.00	30.43	N
ATOM	1740	CA	ILE A 273	6.398	9.197	3.885	1.00	29.79	C
ATOM	1742	CB	ILE A 273	7.495	9.362	4.973	1.00	29.76	C
ATOM	1744	CG1	ILE A 273	8.187	8.026	5.253	1.00	30.89	C
ATOM	1747	CD1	ILE A 273	9.525	8.169	5.990	1.00	32.18	C
ATOM	1751	CG2	ILE A 273	6.927	9.962	6.272	1.00	30.27	C
ATOM	1755	C	ILE A 273	7.051	8.481	2.695	1.00	28.69	C
ATOM	1756	O	ILE A 273	8.000	9.001	2.119	1.00	28.40	O
ATOM	1757	N	HIS A 274	6.545	7.306	2.340	1.00	27.27	N
ATOM	1759	CA	HIS A 274	7.225	6.431	1.388	1.00	26.68	C
ATOM	1761	CB	HIS A 274	6.569	5.038	1.369	1.00	25.99	C
ATOM	1764	CG	HIS A 274	5.480	4.910	0.366	1.00	21.50	C
ATOM	1765	ND1	HIS A 274	4.276	5.576	0.490	1.00	18.68	N
ATOM	1767	CE1	HIS A 274	3.527	5.307	-0.572	1.00	15.89	C
ATOM	1769	NE2	HIS A 274	4.201	4.485	-1.359	1.00	2.00	N
ATOM	1771	CD2	HIS A 274	5.430	4.238	-0.813	1.00	13.55	C

10

20

30

40

【表 1 0 5】

ATOM	1773	C	HIS	A	274	7.405	6.937	-0.053	1.00	27.11	C
ATOM	1774	O	HIS	A	274	8.228	6.383	-0.763	1.00	27.48	O
ATOM	1775	N	ASP	A	275	6.658	7.957	-0.473	1.00	27.20	N
ATOM	1777	CA	ASP	A	275	6.772	8.509	-1.838	1.00	27.62	C
ATOM	1779	CB	ASP	A	275	5.546	8.116	-2.700	1.00	26.90	C
ATOM	1782	CG	ASP	A	275	5.738	6.804	-3.471	1.00	27.14	C
ATOM	1783	OD1	ASP	A	275	6.907	6.432	-3.737	1.00	29.27	O
ATOM	1784	OD2	ASP	A	275	4.773	6.056	-3.844	1.00	18.91	O
ATOM	1785	C	ASP	A	275	6.924	10.045	-1.812	1.00	27.97	C
ATOM	1786	O	ASP	A	275	6.750	10.699	-2.845	1.00	27.71	O
ATOM	1787	N	VAL	A	276	7.284	10.601	-0.648	1.00	28.24	N
ATOM	1789	CA	VAL	A	276	7.396	12.056	-0.463	1.00	28.56	C
ATOM	1791	CB	VAL	A	276	7.656	12.438	1.027	1.00	28.39	C
ATOM	1793	CG1	VAL	A	276	9.112	12.225	1.417	1.00	28.35	C
ATOM	1797	CG2	VAL	A	276	7.260	13.878	1.276	1.00	28.52	C
ATOM	1801	C	VAL	A	276	8.462	12.733	-1.326	1.00	29.01	C
ATOM	1802	O	VAL	A	276	9.580	12.248	-1.451	1.00	28.63	O
ATOM	1803	N	ASP	A	277	8.114	13.900	-1.856	1.00	29.91	N
ATOM	1805	CA	ASP	A	277	8.982	14.644	-2.768	1.00	30.69	C
ATOM	1807	CB	ASP	A	277	10.264	15.097	-2.061	1.00	30.79	C
ATOM	1810	CG	ASP	A	277	10.964	16.244	-2.783	1.00	30.07	C
ATOM	1811	OD1	ASP	A	277	10.302	17.240	-3.121	1.00	29.78	O
ATOM	1812	OD2	ASP	A	277	12.182	16.246	-3.033	1.00	30.12	O
ATOM	1813	C	ASP	A	277	9.299	13.825	-4.027	1.00	31.23	C
ATOM	1814	O	ASP	A	277	10.396	13.903	-4.560	1.00	31.47	O
ATOM	1815	N	HIS	A	278	8.343	13.025	-4.484	1.00	32.33	N
ATOM	1817	CA	HIS	A	278	8.527	12.238	-5.713	1.00	33.45	C
ATOM	1819	CB	HIS	A	278	7.425	11.181	-5.859	1.00	33.18	C
ATOM	1822	CG	HIS	A	278	7.755	10.069	-6.807	1.00	33.55	C
ATOM	1823	ND1	HIS	A	278	7.900	10.262	-8.166	1.00	33.38	N
ATOM	1825	CE1	HIS	A	278	8.169	9.107	-8.747	1.00	33.33	C
ATOM	1827	NE2	HIS	A	278	8.189	8.168	-7.818	1.00	33.65	N
ATOM	1829	CD2	HIS	A	278	7.928	8.743	-6.597	1.00	33.20	C
ATOM	1831	C	HIS	A	278	8.483	13.225	-6.881	1.00	34.25	C
ATOM	1832	O	HIS	A	278	7.529	13.986	-6.987	1.00	34.30	O
ATOM	1833	N	PRO	A	279	9.509	13.240	-7.733	1.00	35.86	N
ATOM	1834	CA	PRO	A	279	9.564	14.173	-8.873	1.00	36.78	C
ATOM	1836	CB	PRO	A	279	10.998	14.004	-9.395	1.00	36.58	C
ATOM	1839	CG	PRO	A	279	11.363	12.628	-9.035	1.00	36.25	C
ATOM	1842	CD	PRO	A	279	10.696	12.370	-7.699	1.00	35.96	C
ATOM	1845	C	PRO	A	279	8.564	13.884	-9.991	1.00	37.60	C
ATOM	1846	O	PRO	A	279	8.178	14.820	-10.684	1.00	38.30	O
ATOM	1847	N	GLY	A	280	8.163	12.626	-10.156	1.00	38.65	N
ATOM	1849	CA	GLY	A	280	7.230	12.215	-11.200	1.00	39.14	C
ATOM	1852	C	GLY	A	280	7.876	11.348	-12.269	1.00	39.79	C
ATOM	1853	O	GLY	A	280	7.292	11.111	-13.338	1.00	39.98	O
ATOM	1854	N	VAL	A	281	9.086	10.875	-11.983	1.00	40.26	N
ATOM	1856	CA	VAL	A	281	9.839	10.030	-12.906	1.00	40.57	C
ATOM	1858	CB	VAL	A	281	10.936	10.835	-13.649	1.00	40.68	C
ATOM	1860	CG1	VAL	A	281	10.307	11.741	-14.692	1.00	41.03	C
ATOM	1864	CG2	VAL	A	281	11.775	11.666	-12.681	1.00	40.97	C
ATOM	1868	C	VAL	A	281	10.456	8.855	-12.152	1.00	40.58	C
ATOM	1869	O	VAL	A	281	10.680	8.931	-10.941	1.00	40.87	O
ATOM	1870	N	SER	A	282	10.727	7.774	-12.874	1.00	40.51	N
ATOM	1872	CA	SER	A	282	11.288	6.555	-12.290	1.00	40.46	C
ATOM	1874	CB	SER	A	282	11.163	5.407	-13.292	1.00	40.61	C
ATOM	1877	OG	SER	A	282	11.937	5.663	-14.458	1.00	40.57	O
ATOM	1879	C	SER	A	282	12.754	6.704	-11.878	1.00	40.32	C
ATOM	1880	O	SER	A	282	13.380	7.735	-12.124	1.00	40.59	O
ATOM	1881	N	ASN	A	283	13.291	5.665	-11.244	1.00	40.11	N
ATOM	1883	CA	ASN	A	283	14.687	5.647	-10.824	1.00	39.86	C
ATOM	1885	CB	ASN	A	283	14.980	4.425	-9.944	1.00	39.38	C
ATOM	1888	CG	ASN	A	283	14.635	4.656	-8.472	1.00	38.12	C
ATOM	1889	OD1	ASN	A	283	14.676	5.782	-7.980	1.00	34.02	O
ATOM	1890	ND2	ASN	A	283	14.286	3.584	-7.772	1.00	34.29	N
ATOM	1893	C	ASN	A	283	15.597	5.627	-12.044	1.00	40.60	C
ATOM	1894	O	ASN	A	283	16.623	6.308	-12.067	1.00	40.64	O

10

20

30

40

【表 1 0 6】

ATOM	1895	N	GLN	A	284	15.207	4.849	-13.055	1.00	41.15	N
ATOM	1897	CA	GLN	A	284	15.984	4.734	-14.288	1.00	41.88	C
ATOM	1899	CB	GLN	A	284	15.372	3.693	-15.240	1.00	42.14	C
ATOM	1902	CG	GLN	A	284	16.369	3.089	-16.221	1.00	43.42	C
ATOM	1905	CD	GLN	A	284	17.638	2.597	-15.542	1.00	45.03	C
ATOM	1906	OE1	GLN	A	284	17.589	1.706	-14.690	1.00	46.51	O
ATOM	1907	NE2	GLN	A	284	18.773	3.187	-15.903	1.00	46.51	N
ATOM	1910	C	GLN	A	284	16.137	6.070	-15.010	1.00	41.83	C
ATOM	1911	O	GLN	A	284	17.222	6.388	-15.479	1.00	41.90	O
ATOM	1912	N	PHE	A	285	15.059	6.847	-15.089	1.00	42.01	N
ATOM	1914	CA	PHE	A	285	15.093	8.149	-15.755	1.00	42.09	C
ATOM	1916	CB	PHE	A	285	13.706	8.798	-15.748	1.00	42.10	C
ATOM	1919	CG	PHE	A	285	13.661	10.140	-16.427	1.00	41.86	C
ATOM	1920	CD1	PHE	A	285	13.875	11.309	-15.703	1.00	41.90	C
ATOM	1922	CE1	PHE	A	285	13.837	12.550	-16.326	1.00	41.81	C
ATOM	1924	CZ	PHE	A	285	13.582	12.632	-17.684	1.00	41.87	C
ATOM	1926	CE2	PHE	A	285	13.363	11.474	-18.417	1.00	41.76	C
ATOM	1928	CD2	PHE	A	285	13.405	10.235	-17.788	1.00	41.83	C
ATOM	1930	C	PHE	A	285	16.097	9.088	-15.092	1.00	42.27	C
ATOM	1931	O	PHE	A	285	16.845	9.784	-15.777	1.00	42.20	O
ATOM	1932	N	LEU	A	286	16.089	9.112	-13.759	1.00	42.48	N
ATOM	1934	CA	LEU	A	286	16.996	9.950	-12.981	1.00	42.47	C
ATOM	1936	CB	LEU	A	286	16.649	9.866	-11.492	1.00	42.52	C
ATOM	1939	CG	LEU	A	286	15.293	10.429	-11.065	1.00	42.07	C
ATOM	1941	CD1	LEU	A	286	15.045	10.112	-9.598	1.00	42.39	C
ATOM	1945	CD2	LEU	A	286	15.220	11.931	-11.315	1.00	41.73	C
ATOM	1949	C	LEU	A	286	18.452	9.545	-13.190	1.00	42.74	C
ATOM	1950	O	LEU	A	286	19.337	10.396	-13.199	1.00	42.63	O
ATOM	1951	N	ILE	A	287	18.688	8.247	-13.352	1.00	43.25	N
ATOM	1953	CA	ILE	A	287	20.030	7.713	-13.579	1.00	43.83	C
ATOM	1955	CB	ILE	A	287	20.051	6.171	-13.377	1.00	43.81	C
ATOM	1957	CG1	ILE	A	287	19.840	5.817	-11.900	1.00	43.80	C
ATOM	1960	CD1	ILE	A	287	19.409	4.372	-11.659	1.00	43.57	C
ATOM	1964	CG2	ILE	A	287	21.371	5.571	-13.870	1.00	43.78	C
ATOM	1968	C	ILE	A	287	20.549	8.066	-14.978	1.00	44.43	C
ATOM	1969	O	ILE	A	287	21.702	8.477	-15.122	1.00	44.55	O
ATOM	1970	N	ASN	A	288	19.703	7.903	-15.996	1.00	45.03	N
ATOM	1972	CA	ASN	A	288	20.089	8.184	-17.384	1.00	45.58	C
ATOM	1974	CB	ASN	A	288	19.033	7.673	-18.373	1.00	45.51	C
ATOM	1977	CG	ASN	A	288	18.827	6.171	-18.300	1.00	45.47	C
ATOM	1978	OD1	ASN	A	288	19.749	5.415	-18.006	1.00	46.21	O
ATOM	1979	ND2	ASN	A	288	17.604	5.734	-18.568	1.00	44.94	N
ATOM	1982	C	ASN	A	288	20.317	9.670	-17.645	1.00	46.11	C
ATOM	1983	O	ASN	A	288	21.135	10.033	-18.482	1.00	46.45	O
ATOM	1984	N	THR	A	289	19.597	10.523	-16.922	1.00	46.75	N
ATOM	1986	CA	THR	A	289	19.708	11.974	-17.093	1.00	47.24	C
ATOM	1988	CB	THR	A	289	18.339	12.649	-16.859	1.00	47.34	C
ATOM	1990	OG1	THR	A	289	17.790	12.243	-15.598	1.00	47.85	O
ATOM	1992	CG2	THR	A	289	17.318	12.174	-17.880	1.00	47.52	C
ATOM	1996	C	THR	A	289	20.761	12.614	-16.182	1.00	47.46	C
ATOM	1997	O	THR	A	289	20.898	13.838	-16.161	1.00	47.53	O
ATOM	1998	N	ASN	A	290	21.500	11.792	-15.438	1.00	47.75	N
ATOM	2000	CA	ASN	A	290	22.547	12.270	-14.533	1.00	48.00	C
ATOM	2002	CB	ASN	A	290	23.756	12.790	-15.328	1.00	48.10	C
ATOM	2005	CG	ASN	A	290	24.284	11.774	-16.335	1.00	48.44	C
ATOM	2006	OD1	ASN	A	290	24.489	10.605	-16.008	1.00	48.46	O
ATOM	2007	ND2	ASN	A	290	24.513	12.224	-17.567	1.00	48.94	N
ATOM	2010	C	ASN	A	290	22.037	13.352	-13.578	1.00	47.89	C
ATOM	2011	O	ASN	A	290	22.667	14.397	-13.416	1.00	48.12	O
ATOM	2012	N	SER	A	291	20.890	13.095	-12.954	1.00	47.70	N
ATOM	2014	CA	SER	A	291	20.280	14.046	-12.027	1.00	47.60	C
ATOM	2016	CB	SER	A	291	18.821	13.679	-11.766	1.00	47.62	C
ATOM	2019	OG	SER	A	291	18.734	12.526	-10.949	1.00	48.18	O
ATOM	2021	C	SER	A	291	21.031	14.077	-10.707	1.00	47.33	C
ATOM	2022	O	SER	A	291	21.709	13.119	-10.351	1.00	47.23	O
ATOM	2023	N	GLU	A	292	20.885	15.176	-9.974	1.00	47.16	N
ATOM	2025	CA	GLU	A	292	21.562	15.339	-8.687	1.00	47.11	C

10

20

30

40

【表 1 0 7】

ATOM	2027	CB	GLU A 292	21.273	16.726	-8.086	1.00	47.37	C	
ATOM	2030	CG	GLU A 292	21.924	17.895	-8.826	1.00	48.60	C	
ATOM	2033	CD	GLU A 292	23.444	17.932	-8.700	1.00	50.01	C	
ATOM	2034	OE1	GLU A 292	23.967	17.869	-7.562	1.00	50.51	O	
ATOM	2035	OE2	GLU A 292	24.125	18.031	-9.747	1.00	51.24	O	
ATOM	2036	C	GLU A 292	21.207	14.237	-7.679	1.00	46.52	C	
ATOM	2037	O	GLU A 292	22.021	13.910	-6.816	1.00	46.44	O	
ATOM	2038	N	LEU A 293	20.003	13.672	-7.792	1.00	45.86	N	
ATOM	2040	CA	LEU A 293	19.552	12.599	-6.900	1.00	45.30	C	
ATOM	2042	CB	LEU A 293	18.052	12.346	-7.066	1.00	45.31	C	
ATOM	2045	CG	LEU A 293	17.091	13.344	-6.435	1.00	45.04	C	
ATOM	2047	CD1	LEU A 293	15.683	13.077	-6.944	1.00	44.92	C	
ATOM	2051	CD2	LEU A 293	17.149	13.271	-4.908	1.00	45.54	C	10
ATOM	2055	C	LEU A 293	20.292	11.294	-7.158	1.00	44.88	C	
ATOM	2056	O	LEU A 293	20.642	10.581	-6.216	1.00	44.88	O	
ATOM	2057	N	ALA A 294	20.496	10.973	-8.434	1.00	44.36	N	
ATOM	2059	CA	ALA A 294	21.212	9.763	-8.835	1.00	43.86	C	
ATOM	2061	CB	ALA A 294	21.002	9.491	-10.318	1.00	43.88	C	
ATOM	2065	C	ALA A 294	22.708	9.848	-8.512	1.00	43.50	C	
ATOM	2066	O	ALA A 294	23.344	8.827	-8.275	1.00	43.48	O	
ATOM	2067	N	LEU A 295	23.266	11.058	-8.511	1.00	43.09	N	
ATOM	2069	CA	LEU A 295	24.673	11.255	-8.175	1.00	42.84	C	
ATOM	2071	CB	LEU A 295	25.213	12.554	-8.787	1.00	42.96	C	
ATOM	2074	CG	LEU A 295	25.094	12.698	-10.319	1.00	43.48	C	
ATOM	2076	CD1	LEU A 295	25.685	14.015	-10.800	1.00	43.66	C	
ATOM	2080	CD2	LEU A 295	25.747	11.537	-11.048	1.00	43.57	C	
ATOM	2084	C	LEU A 295	24.842	11.253	-6.651	1.00	42.61	C	
ATOM	2085	O	LEU A 295	25.905	10.925	-6.135	1.00	42.50	O	20
ATOM	2086	N	MET A 296	23.777	11.595	-5.937	1.00	42.27	N	
ATOM	2088	CA	MET A 296	23.805	11.615	-4.482	1.00	42.18	C	
ATOM	2090	CB	MET A 296	22.621	12.417	-3.937	1.00	42.57	C	
ATOM	2093	CG	MET A 296	22.374	12.222	-2.438	1.00	44.43	C	
ATOM	2096	SD	MET A 296	21.914	13.736	-1.601	1.00	48.17	S	
ATOM	2097	CE	MET A 296	23.482	14.615	-1.656	1.00	47.94	C	
ATOM	2101	C	MET A 296	23.771	10.195	-3.920	1.00	41.37	C	
ATOM	2102	O	MET A 296	24.584	9.848	-3.062	1.00	41.07	O	
ATOM	2103	N	TYR A 297	22.854	9.377	-4.438	1.00	40.45	N	
ATOM	2105	CA	TYR A 297	22.639	8.014	-3.947	1.00	39.58	C	
ATOM	2107	CB	TYR A 297	21.132	7.758	-3.810	1.00	38.95	C	
ATOM	2110	CG	TYR A 297	20.537	8.611	-2.721	1.00	36.11	C	
ATOM	2111	CD1	TYR A 297	20.929	8.433	-1.393	1.00	34.33	C	
ATOM	2113	CE1	TYR A 297	20.416	9.221	-0.381	1.00	31.97	C	
ATOM	2115	CZ	TYR A 297	19.504	10.207	-0.686	1.00	31.51	C	
ATOM	2116	OH	TYR A 297	19.000	10.994	0.314	1.00	28.90	O	30
ATOM	2118	CE2	TYR A 297	19.107	10.416	-2.008	1.00	31.67	C	
ATOM	2120	CD2	TYR A 297	19.630	9.622	-3.009	1.00	33.10	C	
ATOM	2122	C	TYR A 297	23.314	6.904	-4.748	1.00	39.89	C	
ATOM	2123	O	TYR A 297	23.056	5.725	-4.511	1.00	39.71	O	
ATOM	2124	N	ASN A 298	24.189	7.278	-5.676	1.00	40.35	N	
ATOM	2126	CA	ASN A 298	24.947	6.305	-6.464	1.00	40.54	C	
ATOM	2128	CB	ASN A 298	25.990	5.624	-5.562	1.00	40.71	C	
ATOM	2131	CG	ASN A 298	26.780	6.619	-4.726	1.00	41.06	C	
ATOM	2132	OD1	ASN A 298	27.481	7.467	-5.263	1.00	40.65	O	
ATOM	2133	ND2	ASN A 298	26.662	6.519	-3.400	1.00	41.63	N	
ATOM	2136	C	ASN A 298	24.090	5.254	-7.195	1.00	40.47	C	
ATOM	2137	O	ASN A 298	24.424	4.068	-7.213	1.00	40.32	O	
ATOM	2138	N	ASP A 299	22.974	5.701	-7.765	1.00	40.66	N	
ATOM	2140	CA	ASP A 299	22.069	4.858	-8.573	1.00	40.92	C	
ATOM	2142	CB	ASP A 299	22.798	4.309	-9.812	1.00	40.91	C	
ATOM	2145	CG	ASP A 299	23.464	5.392	-10.628	1.00	41.33	C	40
ATOM	2146	OD1	ASP A 299	23.025	6.554	-10.550	1.00	41.32	O	
ATOM	2147	OD2	ASP A 299	24.436	5.170	-11.384	1.00	43.44	O	
ATOM	2148	C	ASP A 299	21.373	3.695	-7.867	1.00	40.96	C	
ATOM	2149	O	ASP A 299	20.752	2.863	-8.535	1.00	40.77	O	
ATOM	2150	N	GLU A 300	21.453	3.635	-6.538	1.00	41.14	N	
ATOM	2152	CA	GLU A 300	20.826	2.555	-5.781	1.00	41.29	C	
ATOM	2154	CB	GLU A 300	21.827	1.945	-4.790	1.00	41.68	C	

【 0 7 6 2 】

【表 108】

ATOM	2157	CG	GLU	A	300	21.297	0.799	-3.926	1.00	43.60	C
ATOM	2160	CD	GLU	A	300	20.740	-0.376	-4.725	1.00	46.37	C
ATOM	2161	OE1	GLU	A	300	21.137	-0.561	-5.899	1.00	48.85	O
ATOM	2162	OE2	GLU	A	300	19.899	-1.127	-4.178	1.00	47.83	O
ATOM	2163	C	GLU	A	300	19.602	3.108	-5.063	1.00	40.78	C
ATOM	2164	O	GLU	A	300	19.719	4.029	-4.254	1.00	40.95	O
ATOM	2165	N	SER	A	301	18.430	2.562	-5.384	1.00	40.10	N
ATOM	2167	CA	SER	A	301	17.176	2.994	-4.777	1.00	39.62	C
ATOM	2169	CB	SER	A	301	16.966	2.262	-3.446	1.00	39.57	C
ATOM	2172	OG	SER	A	301	16.719	0.884	-3.664	1.00	38.97	O
ATOM	2174	C	SER	A	301	17.193	4.512	-4.583	1.00	39.20	C
ATOM	2175	O	SER	A	301	17.052	5.012	-3.465	1.00	39.18	O
ATOM	2176	N	VAL	A	302	17.367	5.229	-5.693	1.00	38.61	N
ATOM	2178	CA	VAL	A	302	17.500	6.690	-5.695	1.00	38.09	C
ATOM	2180	CB	VAL	A	302	17.682	7.250	-7.144	1.00	38.01	C
ATOM	2182	CG1	VAL	A	302	17.702	8.772	-7.150	1.00	37.90	C
ATOM	2186	CG2	VAL	A	302	18.961	6.722	-7.769	1.00	38.29	C
ATOM	2190	C	VAL	A	302	16.328	7.385	-5.014	1.00	37.65	C
ATOM	2191	O	VAL	A	302	16.505	8.041	-3.989	1.00	38.03	O
ATOM	2192	N	LEU	A	303	15.140	7.226	-5.589	1.00	36.98	N
ATOM	2194	CA	LEU	A	303	13.917	7.848	-5.088	1.00	36.34	C
ATOM	2196	CB	LEU	A	303	12.733	7.466	-5.982	1.00	36.31	C
ATOM	2199	CG	LEU	A	303	12.679	8.136	-7.352	1.00	36.71	C
ATOM	2201	CD1	LEU	A	303	11.960	7.286	-8.394	1.00	36.88	C
ATOM	2205	CD2	LEU	A	303	12.016	9.478	-7.223	1.00	37.01	C
ATOM	2209	C	LEU	A	303	13.589	7.432	-3.660	1.00	35.76	C
ATOM	2210	O	LEU	A	303	13.258	8.267	-2.826	1.00	35.69	O
ATOM	2211	N	GLU	A	304	13.698	6.130	-3.412	1.00	34.94	N
ATOM	2213	CA	GLU	A	304	13.355	5.509	-2.138	1.00	34.29	C
ATOM	2215	CB	GLU	A	304	13.450	3.985	-2.266	1.00	34.02	C
ATOM	2218	CG	GLU	A	304	12.350	3.359	-3.111	1.00	32.76	C
ATOM	2221	CD	GLU	A	304	12.543	3.529	-4.621	1.00	31.88	C
ATOM	2222	OE1	GLU	A	304	13.701	3.571	-5.107	1.00	28.63	O
ATOM	2223	OE2	GLU	A	304	11.511	3.616	-5.323	1.00	31.89	O
ATOM	2224	C	GLU	A	304	14.234	5.995	-0.994	1.00	34.19	C
ATOM	2225	O	GLU	A	304	13.748	6.229	0.116	1.00	34.64	O
ATOM	2226	N	ASN	A	305	15.527	6.129	-1.265	1.00	33.85	N
ATOM	2228	CA	ASN	A	305	16.472	6.642	-0.286	1.00	33.36	C
ATOM	2230	CB	ASN	A	305	17.914	6.598	-0.814	1.00	33.43	C
ATOM	2233	CG	ASN	A	305	18.649	5.332	-0.427	1.00	33.58	C
ATOM	2234	OD1	ASN	A	305	18.909	5.092	0.752	1.00	34.44	O
ATOM	2235	ND2	ASN	A	305	19.016	4.526	-1.422	1.00	33.37	N
ATOM	2238	C	ASN	A	305	16.101	8.085	0.029	1.00	33.03	C
ATOM	2239	O	ASN	A	305	16.128	8.500	1.195	1.00	32.88	O
ATOM	2240	N	HIS	A	306	15.748	8.836	-1.018	1.00	32.12	N
ATOM	2242	CA	HIS	A	306	15.374	10.250	-0.888	1.00	31.60	C
ATOM	2244	CB	HIS	A	306	15.305	10.928	-2.268	1.00	31.07	C
ATOM	2247	CG	HIS	A	306	14.874	12.360	-2.211	1.00	27.97	C
ATOM	2248	ND1	HIS	A	306	15.725	13.379	-1.844	1.00	25.57	N
ATOM	2250	CE1	HIS	A	306	15.075	14.529	-1.876	1.00	24.90	C
ATOM	2252	NE2	HIS	A	306	13.827	14.291	-2.237	1.00	25.27	N
ATOM	2254	CD2	HIS	A	306	13.675	12.941	-2.449	1.00	26.20	C
ATOM	2256	C	HIS	A	306	14.056	10.491	-0.151	1.00	32.04	C
ATOM	2257	O	HIS	A	306	13.885	11.536	0.472	1.00	31.86	O
ATOM	2258	N	HIS	A	307	13.119	9.550	-0.243	1.00	32.83	N
ATOM	2260	CA	HIS	A	307	11.830	9.680	0.435	1.00	33.53	C
ATOM	2262	CB	HIS	A	307	10.863	8.578	-0.003	1.00	33.64	C
ATOM	2265	CG	HIS	A	307	10.507	8.618	-1.460	1.00	33.44	C
ATOM	2266	ND1	HIS	A	307	10.209	7.484	-2.185	1.00	34.07	N
ATOM	2268	CE1	HIS	A	307	9.933	7.820	-3.433	1.00	33.65	C
ATOM	2270	NE2	HIS	A	307	10.041	9.130	-3.545	1.00	33.10	N
ATOM	2272	CD2	HIS	A	307	10.403	9.652	-2.327	1.00	33.40	C
ATOM	2274	C	HIS	A	307	12.065	9.599	1.947	1.00	34.42	C
ATOM	2275	O	HIS	A	307	11.456	10.331	2.723	1.00	34.45	O
ATOM	2276	N	LEU	A	308	12.977	8.713	2.339	1.00	35.33	N
ATOM	2278	CA	LEU	A	308	13.347	8.519	3.730	1.00	36.17	C
ATOM	2280	CB	LEU	A	308	14.188	7.254	3.877	1.00	36.08	C

10

20

30

40

【表 109】

ATOM	2283	CG	LEU	A	308	13.395	5.965	3.738	1.00	36.26	C
ATOM	2285	CD1	LEU	A	308	14.320	4.805	3.405	1.00	36.46	C
ATOM	2289	CD2	LEU	A	308	12.603	5.711	5.025	1.00	37.03	C
ATOM	2293	C	LEU	A	308	14.138	9.697	4.268	1.00	37.00	C
ATOM	2294	O	LEU	A	308	13.966	10.085	5.425	1.00	36.86	O
ATOM	2295	N	ALA	A	309	15.004	10.264	3.432	1.00	37.80	N
ATOM	2297	CA	ALA	A	309	15.835	11.389	3.849	1.00	38.43	C
ATOM	2299	CB	ALA	A	309	16.856	11.737	2.775	1.00	38.39	C
ATOM	2303	C	ALA	A	309	14.961	12.592	4.162	1.00	39.03	C
ATOM	2304	O	ALA	A	309	15.162	13.267	5.172	1.00	39.00	O
ATOM	2305	N	VAL	A	310	13.976	12.830	3.300	1.00	39.54	N
ATOM	2307	CA	VAL	A	310	13.052	13.953	3.441	1.00	39.92	C
ATOM	2309	CB	VAL	A	310	12.220	14.141	2.145	1.00	39.76	C
ATOM	2311	CG1	VAL	A	310	11.101	15.162	2.338	1.00	39.55	C
ATOM	2315	CG2	VAL	A	310	13.127	14.554	0.978	1.00	39.87	C
ATOM	2319	C	VAL	A	310	12.110	13.778	4.637	1.00	40.49	C
ATOM	2320	O	VAL	A	310	11.895	14.714	5.401	1.00	40.56	O
ATOM	2321	N	GLY	A	311	11.554	12.582	4.788	1.00	41.29	N
ATOM	2323	CA	GLY	A	311	10.617	12.294	5.858	1.00	42.08	C
ATOM	2326	C	GLY	A	311	11.232	12.420	7.239	1.00	42.78	C
ATOM	2327	O	GLY	A	311	10.602	12.947	8.151	1.00	42.87	O
ATOM	2328	N	PHE	A	312	12.464	11.941	7.380	1.00	43.75	N
ATOM	2330	CA	PHE	A	312	13.186	11.994	8.649	1.00	44.64	C
ATOM	2332	CB	PHE	A	312	14.261	10.899	8.712	1.00	44.43	C
ATOM	2335	CG	PHE	A	312	13.731	9.589	9.146	1.00	43.77	C
ATOM	2336	CD1	PHE	A	312	13.533	9.283	10.495	1.00	43.48	C
ATOM	2338	CE1	PHE	A	312	13.041	8.054	10.903	1.00	42.97	C
ATOM	2340	CZ	PHE	A	312	12.736	7.088	9.959	1.00	43.15	C
ATOM	2342	CE2	PHE	A	312	12.926	7.353	8.612	1.00	42.95	C
ATOM	2344	CD2	PHE	A	312	13.418	8.582	8.214	1.00	42.99	C
ATOM	2346	C	PHE	A	312	13.803	13.371	8.905	1.00	45.82	C
ATOM	2347	O	PHE	A	312	14.015	13.744	10.062	1.00	45.81	O
ATOM	2348	N	LYS	A	313	14.080	14.128	7.841	1.00	47.09	N
ATOM	2350	CA	LYS	A	313	14.645	15.475	7.989	1.00	48.33	C
ATOM	2352	CB	LYS	A	313	15.306	15.972	6.695	1.00	48.49	C
ATOM	2355	CG	LYS	A	313	16.785	15.598	6.571	1.00	49.29	C
ATOM	2358	CD	LYS	A	313	17.310	15.760	5.140	1.00	49.97	C
ATOM	2361	CE	LYS	A	313	18.686	15.126	4.982	1.00	50.25	C
ATOM	2364	NZ	LYS	A	313	19.291	15.413	3.652	1.00	50.61	N
ATOM	2368	C	LYS	A	313	13.580	16.474	8.444	1.00	49.20	C
ATOM	2369	O	LYS	A	313	13.912	17.545	8.944	1.00	49.36	O
ATOM	2370	N	LEU	A	314	12.308	16.130	8.260	1.00	50.39	N
ATOM	2372	CA	LEU	A	314	11.214	16.994	8.691	1.00	51.41	C
ATOM	2374	CB	LEU	A	314	9.948	16.719	7.875	1.00	51.32	C
ATOM	2377	CG	LEU	A	314	10.004	17.155	6.405	1.00	51.29	C
ATOM	2379	CD1	LEU	A	314	8.762	16.675	5.663	1.00	51.18	C
ATOM	2383	CD2	LEU	A	314	10.165	18.666	6.262	1.00	51.14	C
ATOM	2387	C	LEU	A	314	10.954	16.831	10.192	1.00	52.54	C
ATOM	2388	O	LEU	A	314	10.249	17.637	10.791	1.00	52.51	O
ATOM	2389	N	LEU	A	315	11.528	15.788	10.789	1.00	54.07	N
ATOM	2391	CA	LEU	A	315	11.427	15.549	12.227	1.00	55.42	C
ATOM	2393	CB	LEU	A	315	11.536	14.053	12.535	1.00	55.28	C
ATOM	2396	CG	LEU	A	315	10.596	13.085	11.809	1.00	54.94	C
ATOM	2398	CD1	LEU	A	315	11.121	11.660	11.932	1.00	54.60	C
ATOM	2402	CD2	LEU	A	315	9.176	13.176	12.353	1.00	54.60	C
ATOM	2406	C	LEU	A	315	12.524	16.296	13.000	1.00	56.87	C
ATOM	2407	O	LEU	A	315	12.544	16.257	14.229	1.00	57.08	O
ATOM	2408	N	GLN	A	316	13.434	16.958	12.282	1.00	58.60	N
ATOM	2410	CA	GLN	A	316	14.542	17.700	12.895	1.00	59.97	C
ATOM	2412	CB	GLN	A	316	15.462	18.281	11.815	1.00	60.13	C
ATOM	2415	CG	GLN	A	316	16.245	17.242	11.030	1.00	60.79	C
ATOM	2418	CD	GLN	A	316	17.404	16.667	11.814	1.00	61.76	C
ATOM	2419	OE1	GLN	A	316	17.232	15.708	12.571	1.00	62.48	O
ATOM	2420	NE2	GLN	A	316	18.589	17.245	11.635	1.00	62.08	N
ATOM	2423	C	GLN	A	316	14.060	18.835	13.795	1.00	60.95	C
ATOM	2424	O	GLN	A	316	14.456	18.923	14.957	1.00	61.19	O
ATOM	2425	N	GLU	A	317	13.215	19.700	13.241	1.00	62.15	N

10

20

30

40

【表 1 1 0】

ATOM	2427	CA	GLU	A	317	12.659	20.839	13.972	1.00	63.13	C
ATOM	2429	CB	GLU	A	317	11.803	21.684	13.027	1.00	63.38	C
ATOM	2432	CG	GLU	A	317	11.392	23.040	13.575	1.00	64.44	C
ATOM	2435	CD	GLU	A	317	12.506	24.074	13.552	1.00	65.83	C
ATOM	2436	OE1	GLU	A	317	13.626	23.763	13.083	1.00	66.85	O
ATOM	2437	OE2	GLU	A	317	12.252	25.212	14.005	1.00	66.75	O
ATOM	2438	C	GLU	A	317	11.821	20.350	15.157	1.00	63.62	C
ATOM	2439	O	GLU	A	317	10.996	19.455	14.997	1.00	63.69	O
ATOM	2440	N	GLU	A	318	12.024	20.949	16.331	1.00	64.26	N
ATOM	2442	CA	GLU	A	318	11.330	20.520	17.559	1.00	64.73	C
ATOM	2444	CB	GLU	A	318	11.926	21.206	18.807	1.00	64.92	C
ATOM	2447	CG	GLU	A	318	11.246	22.500	19.247	1.00	65.70	C
ATOM	2450	CD	GLU	A	318	9.946	22.266	20.006	1.00	66.66	C
ATOM	2451	OE1	GLU	A	318	9.920	21.402	20.913	1.00	66.93	O
ATOM	2452	OE2	GLU	A	318	8.942	22.943	19.686	1.00	67.17	O
ATOM	2453	C	GLU	A	318	9.793	20.651	17.519	1.00	64.78	C
ATOM	2454	O	GLU	A	318	9.097	19.802	18.081	1.00	64.79	O
ATOM	2455	N	HIS	A	319	9.264	21.694	16.870	1.00	64.86	N
ATOM	2457	CA	HIS	A	319	7.804	21.852	16.725	1.00	64.90	C
ATOM	2459	CB	HIS	A	319	7.411	23.331	16.548	1.00	65.08	C
ATOM	2462	CG	HIS	A	319	7.499	23.832	15.140	1.00	66.16	C
ATOM	2463	ND1	HIS	A	319	8.676	24.273	14.577	1.00	67.19	N
ATOM	2465	CE1	HIS	A	319	8.448	24.665	13.335	1.00	67.82	C
ATOM	2467	NE2	HIS	A	319	7.164	24.497	13.074	1.00	67.83	N
ATOM	2469	CD2	HIS	A	319	6.546	23.986	14.189	1.00	67.21	C
ATOM	2471	C	HIS	A	319	7.284	20.933	15.583	1.00	64.51	C
ATOM	2472	O	HIS	A	319	6.285	21.216	14.926	1.00	64.58	O
ATOM	2473	N	CME	A	320	7.960	19.791	15.458	1.00	64.09	N
ATOM	2476	CA	CME	A	320	7.529	18.882	14.377	1.00	63.88	C
ATOM	2478	CB	CME	A	320	8.210	19.242	13.047	1.00	64.00	C
ATOM	2481	SG	CME	A	320	7.168	20.279	12.064	1.00	64.69	S
ATOM	2482	S2	CME	A	320	7.615	20.403	10.115	1.00	66.64	S
ATOM	2483	C2	CME	A	320	9.348	20.529	9.821	1.00	67.24	C
ATOM	2486	CL	CME	A	320	9.684	21.900	9.285	1.00	67.70	C
ATOM	2488	OL	CME	A	320	10.483	22.595	9.893	1.00	68.26	O
ATOM	2489	C	CME	A	320	7.778	17.436	14.681	1.00	63.38	C
ATOM	2490	O	CME	A	320	6.883	16.623	14.628	1.00	63.58	O
ATOM	2492	N	ASP	A	321	8.941	17.202	15.305	1.00	62.54	N
ATOM	2494	CA	ASP	A	321	9.383	15.889	15.806	1.00	61.79	C
ATOM	2496	CB	ASP	A	321	10.564	16.091	16.774	1.00	61.72	C
ATOM	2499	CG	ASP	A	321	11.302	14.799	17.104	1.00	61.46	C
ATOM	2500	OD1	ASP	A	321	10.735	13.699	16.940	1.00	61.10	O
ATOM	2501	OD2	ASP	A	321	12.470	14.795	17.546	1.00	61.01	O
ATOM	2502	C	ASP	A	321	8.246	15.170	16.531	1.00	61.26	C
ATOM	2503	O	ASP	A	321	8.021	15.382	17.726	1.00	61.26	O
ATOM	2504	N	ILE	A	322	7.529	14.323	15.799	1.00	60.50	N
ATOM	2506	CA	ILE	A	322	6.413	13.569	16.369	1.00	59.95	C
ATOM	2508	CB	ILE	A	322	5.455	13.049	15.259	1.00	59.76	C
ATOM	2510	CG1	ILE	A	322	6.204	12.234	14.199	1.00	59.22	C
ATOM	2513	CD1	ILE	A	322	5.301	11.336	13.393	1.00	58.89	C
ATOM	2517	CG2	ILE	A	322	4.718	14.211	14.606	1.00	59.61	C
ATOM	2521	C	ILE	A	322	6.880	12.417	17.270	1.00	59.70	C
ATOM	2522	O	ILE	A	322	6.118	11.938	18.105	1.00	59.46	O
ATOM	2523	N	PHE	A	323	8.130	11.986	17.100	1.00	59.47	N
ATOM	2525	CA	PHE	A	323	8.709	10.903	17.901	1.00	59.35	C
ATOM	2527	CB	PHE	A	323	9.540	9.972	17.004	1.00	59.24	C
ATOM	2530	CG	PHE	A	323	8.821	9.508	15.756	1.00	58.85	C
ATOM	2531	CD1	PHE	A	323	7.504	9.064	15.813	1.00	58.41	C
ATOM	2533	CE1	PHE	A	323	6.849	8.636	14.668	1.00	58.22	C
ATOM	2535	CZ	PHE	A	323	7.504	8.646	13.452	1.00	58.13	C
ATOM	2537	CE2	PHE	A	323	8.813	9.082	13.377	1.00	58.18	C
ATOM	2539	CD2	PHE	A	323	9.468	9.508	14.526	1.00	58.41	C
ATOM	2541	C	PHE	A	323	9.584	11.434	19.050	1.00	59.40	C
ATOM	2542	O	PHE	A	323	10.488	10.741	19.518	1.00	59.40	O
ATOM	2543	N	MET	A	324	9.297	12.652	19.510	1.00	59.45	N
ATOM	2545	CA	MET	A	324	10.067	13.298	20.574	1.00	59.58	C
ATOM	2547	CB	MET	A	324	9.544	14.722	20.799	1.00	59.72	C

10

20

30

40

【表 1 1 1】

ATOM	2550	CG	MET	A 324	10.326	15.531	21.830	1.00	60.51	C
ATOM	2553	SD	MET	A 324	9.798	17.257	21.916	1.00	62.22	S
ATOM	2554	CE	MET	A 324	11.269	18.102	21.255	1.00	62.21	C
ATOM	2558	C	MET	A 324	10.027	12.533	21.897	1.00	59.42	C
ATOM	2559	O	MET	A 324	11.061	12.305	22.524	1.00	59.29	O
ATOM	2560	N	ASN	A 325	8.827	12.138	22.308	1.00	59.33	N
ATOM	2562	CA	ASN	A 325	8.625	11.440	23.576	1.00	59.24	C
ATOM	2564	CB	ASN	A 325	7.240	11.782	24.137	1.00	59.23	C
ATOM	2567	CG	ASN	A 325	7.095	13.265	24.460	1.00	59.22	C
ATOM	2568	OD1	ASN	A 325	8.048	13.914	24.896	1.00	59.37	O
ATOM	2569	ND2	ASN	A 325	5.902	13.805	24.244	1.00	58.97	N
ATOM	2572	C	ASN	A 325	8.852	9.926	23.562	1.00	59.21	C
ATOM	2573	O	ASN	A 325	8.488	9.243	24.518	1.00	59.21	O
ATOM	2574	N	LEU	A 326	9.440	9.397	22.490	1.00	59.22	N
ATOM	2576	CA	LEU	A 326	9.812	7.985	22.444	1.00	59.24	C
ATOM	2578	CB	LEU	A 326	9.954	7.474	21.005	1.00	59.15	C
ATOM	2581	CG	LEU	A 326	8.815	7.620	19.991	1.00	58.88	C
ATOM	2583	CD1	LEU	A 326	8.921	6.532	18.924	1.00	58.51	C
ATOM	2587	CD2	LEU	A 326	7.458	7.581	20.657	1.00	58.66	C
ATOM	2591	C	LEU	A 326	11.173	7.884	23.119	1.00	59.42	C
ATOM	2592	O	LEU	A 326	11.877	8.889	23.237	1.00	59.45	O
ATOM	2593	N	THR	A 327	11.549	6.683	23.554	1.00	59.64	N
ATOM	2595	CA	THR	A 327	12.876	6.461	24.134	1.00	59.86	C
ATOM	2597	CB	THR	A 327	12.958	5.091	24.857	1.00	59.88	C
ATOM	2599	OG1	THR	A 327	11.839	4.921	25.735	1.00	60.12	O
ATOM	2601	CG2	THR	A 327	14.171	5.026	25.793	1.00	60.15	C
ATOM	2605	C	THR	A 327	13.865	6.488	22.976	1.00	59.95	C
ATOM	2606	O	THR	A 327	13.460	6.351	21.825	1.00	59.92	O
ATOM	2607	N	LYS	A 328	15.152	6.664	23.264	1.00	60.09	N
ATOM	2609	CA	LYS	A 328	16.166	6.659	22.205	1.00	60.14	C
ATOM	2611	CB	LYS	A 328	17.539	7.097	22.734	1.00	60.26	C
ATOM	2614	CG	LYS	A 328	18.290	8.017	21.776	1.00	60.89	C
ATOM	2617	CD	LYS	A 328	19.677	8.367	22.291	1.00	61.58	C
ATOM	2620	CE	LYS	A 328	20.676	7.247	22.026	1.00	62.06	C
ATOM	2623	NZ	LYS	A 328	22.083	7.698	22.221	1.00	62.16	N
ATOM	2627	C	LYS	A 328	16.250	5.275	21.547	1.00	59.93	C
ATOM	2628	O	LYS	A 328	16.610	5.160	20.373	1.00	60.00	O
ATOM	2629	N	LYS	A 329	15.915	4.237	22.313	1.00	59.64	N
ATOM	2631	CA	LYS	A 329	15.899	2.863	21.819	1.00	59.39	C
ATOM	2633	CB	LYS	A 329	15.835	1.874	22.989	1.00	59.47	C
ATOM	2636	CG	LYS	A 329	15.826	0.398	22.588	1.00	59.92	C
ATOM	2639	CD	LYS	A 329	17.196	-0.070	22.127	1.00	60.65	C
ATOM	2642	CE	LYS	A 329	17.177	-1.543	21.750	1.00	61.15	C
ATOM	2645	NZ	LYS	A 329	18.424	-1.952	21.045	1.00	61.60	N
ATOM	2649	C	LYS	A 329	14.703	2.648	20.899	1.00	58.93	C
ATOM	2650	O	LYS	A 329	14.825	2.005	19.863	1.00	58.89	O
ATOM	2651	N	GLN	A 330	13.546	3.169	21.300	1.00	58.39	N
ATOM	2653	CA	GLN	A 330	12.326	3.060	20.499	1.00	58.03	C
ATOM	2655	CB	GLN	A 330	11.119	3.602	21.274	1.00	57.97	C
ATOM	2658	CG	GLN	A 330	10.511	2.621	22.264	1.00	57.93	C
ATOM	2661	CD	GLN	A 330	9.204	3.126	22.849	1.00	57.50	C
ATOM	2662	OE1	GLN	A 330	9.140	4.244	23.358	1.00	57.60	O
ATOM	2663	NE2	GLN	A 330	8.160	2.309	22.772	1.00	57.37	N
ATOM	2666	C	GLN	A 330	12.455	3.815	19.172	1.00	57.60	C
ATOM	2667	O	GLN	A 330	11.902	3.392	18.164	1.00	57.44	O
ATOM	2668	N	ARG	A 331	13.183	4.930	19.195	1.00	57.20	N
ATOM	2670	CA	ARG	A 331	13.399	5.769	18.014	1.00	57.01	C
ATOM	2672	CB	ARG	A 331	13.988	7.133	18.417	1.00	57.34	C
ATOM	2675	CG	ARG	A 331	13.172	8.343	17.970	1.00	58.80	C
ATOM	2678	CD	ARG	A 331	13.877	9.678	18.190	1.00	60.72	C
ATOM	2681	NE	ARG	A 331	14.005	9.993	19.616	1.00	62.49	N
ATOM	2683	CZ	ARG	A 331	15.149	10.250	20.263	1.00	64.27	C
ATOM	2684	NH1	ARG	A 331	16.327	10.244	19.637	1.00	65.00	N
ATOM	2687	NH2	ARG	A 331	15.112	10.518	21.565	1.00	64.63	N
ATOM	2690	C	ARG	A 331	14.337	5.083	17.026	1.00	56.15	C
ATOM	2691	O	ARG	A 331	14.177	5.221	15.820	1.00	56.21	O
ATOM	2692	N	GLN	A 332	15.318	4.354	17.552	1.00	55.23	N

10

20

30

40

【0 7 6 6】

【表 1 1 2】

ATOM	2694	CA	GLN	A	332	16.291	3.627	16.737	1.00	54.42	C
ATOM	2696	CB	GLN	A	332	17.467	3.161	17.606	1.00	54.56	C
ATOM	2699	CG	GLN	A	332	18.462	2.234	16.909	1.00	54.96	C
ATOM	2702	CD	GLN	A	332	19.528	1.715	17.856	1.00	55.68	C
ATOM	2703	OE1	GLN	A	332	20.502	2.413	18.146	1.00	55.99	O
ATOM	2704	NE2	GLN	A	332	19.349	0.490	18.339	1.00	55.92	N
ATOM	2707	C	GLN	A	332	15.641	2.425	16.062	1.00	53.41	C
ATOM	2708	O	GLN	A	332	15.898	2.144	14.892	1.00	53.07	O
ATOM	2709	N	THR	A	333	14.805	1.717	16.815	1.00	52.19	N
ATOM	2711	CA	THR	A	333	14.111	0.539	16.307	1.00	51.29	C
ATOM	2713	CB	THR	A	333	13.427	-0.229	17.469	1.00	51.20	C
ATOM	2715	OG1	THR	A	333	14.402	-0.579	18.458	1.00	51.16	O
ATOM	2717	CG2	THR	A	333	12.896	-1.581	17.014	1.00	51.17	C
ATOM	2721	C	THR	A	333	13.098	0.940	15.229	1.00	50.38	C
ATOM	2722	O	THR	A	333	12.956	0.240	14.235	1.00	50.20	O
ATOM	2723	N	LEU	A	334	12.419	2.072	15.423	1.00	49.30	N
ATOM	2725	CA	LEU	A	334	11.433	2.559	14.462	1.00	48.59	C
ATOM	2727	CB	LEU	A	334	10.623	3.730	15.035	1.00	48.61	C
ATOM	2730	CG	LEU	A	334	9.557	4.324	14.093	1.00	48.20	C
ATOM	2732	CD1	LEU	A	334	8.229	4.527	14.802	1.00	48.10	C
ATOM	2736	CD2	LEU	A	334	10.021	5.638	13.487	1.00	48.25	C
ATOM	2740	C	LEU	A	334	12.119	2.992	13.174	1.00	47.92	C
ATOM	2741	O	LEU	A	334	11.666	2.649	12.090	1.00	47.78	O
ATOM	2742	N	ARG	A	335	13.210	3.743	13.319	1.00	47.14	N
ATOM	2744	CA	ARG	A	335	14.002	4.247	12.196	1.00	46.51	C
ATOM	2746	CB	ARG	A	335	15.190	5.055	12.722	1.00	46.44	C
ATOM	2749	CG	ARG	A	335	16.028	5.711	11.656	1.00	45.75	C
ATOM	2752	CD	ARG	A	335	16.974	6.782	12.186	1.00	45.12	C
ATOM	2755	NE	ARG	A	335	18.047	7.062	11.234	1.00	44.75	N
ATOM	2757	CZ	ARG	A	335	17.876	7.686	10.069	1.00	43.78	C
ATOM	2758	NH1	ARG	A	335	16.682	8.139	9.704	1.00	43.31	N
ATOM	2761	NH2	ARG	A	335	18.916	7.880	9.270	1.00	43.59	N
ATOM	2764	C	ARG	A	335	14.503	3.110	11.314	1.00	46.18	C
ATOM	2765	O	ARG	A	335	14.393	3.165	10.092	1.00	46.02	O
ATOM	2766	N	LYS	A	336	15.056	2.086	11.952	1.00	45.69	N
ATOM	2768	CA	LYS	A	336	15.544	0.900	11.262	1.00	45.47	C
ATOM	2770	CB	LYS	A	336	16.139	-0.084	12.281	1.00	45.68	C
ATOM	2773	CG	LYS	A	336	16.468	-1.474	11.740	1.00	46.69	C
ATOM	2776	CD	LYS	A	336	16.896	-2.414	12.871	1.00	48.09	C
ATOM	2779	CE	LYS	A	336	17.626	-3.649	12.343	1.00	48.73	C
ATOM	2782	NZ	LYS	A	336	17.211	-4.895	13.049	1.00	49.53	N
ATOM	2786	C	LYS	A	336	14.404	0.238	10.489	1.00	44.79	C
ATOM	2787	O	LYS	A	336	14.580	-0.173	9.347	1.00	44.89	O
ATOM	2788	N	MET	A	337	13.236	0.159	11.118	1.00	43.97	N
ATOM	2790	CA	MET	A	337	12.062	-0.475	10.517	1.00	43.32	C
ATOM	2792	CB	MET	A	337	10.997	-0.727	11.584	1.00	43.37	C
ATOM	2795	CG	MET	A	337	11.302	-1.909	12.480	1.00	43.73	C
ATOM	2798	SD	MET	A	337	9.868	-2.447	13.404	1.00	44.39	S
ATOM	2799	CE	MET	A	337	9.694	-1.148	14.556	1.00	44.46	C
ATOM	2803	C	MET	A	337	11.438	0.319	9.375	1.00	42.50	C
ATOM	2804	O	MET	A	337	10.971	-0.270	8.407	1.00	42.05	O
ATOM	2805	N	VAL	A	338	11.420	1.646	9.499	1.00	41.85	N
ATOM	2807	CA	VAL	A	338	10.834	2.515	8.480	1.00	41.32	C
ATOM	2809	CB	VAL	A	338	10.646	3.967	8.991	1.00	41.27	C
ATOM	2811	CG1	VAL	A	338	10.203	4.900	7.852	1.00	40.93	C
ATOM	2815	CG2	VAL	A	338	9.638	4.014	10.146	1.00	41.37	C
ATOM	2819	C	VAL	A	338	11.711	2.512	7.231	1.00	40.97	C
ATOM	2820	O	VAL	A	338	11.199	2.429	6.120	1.00	40.87	O
ATOM	2821	N	ILE	A	339	13.026	2.613	7.430	1.00	40.61	N
ATOM	2823	CA	ILE	A	339	13.999	2.584	6.340	1.00	40.44	C
ATOM	2825	CB	ILE	A	339	15.443	2.740	6.886	1.00	40.32	C
ATOM	2827	CG1	ILE	A	339	15.696	4.190	7.305	1.00	40.20	C
ATOM	2830	CD1	ILE	A	339	16.878	4.375	8.239	1.00	40.04	C
ATOM	2834	CG2	ILE	A	339	16.478	2.299	5.842	1.00	40.23	C
ATOM	2838	C	ILE	A	339	13.863	1.272	5.577	1.00	40.46	C
ATOM	2839	O	ILE	A	339	13.877	1.251	4.352	1.00	40.13	O
ATOM	2840	N	ASP	A	340	13.731	0.183	6.325	1.00	40.43	N

10

20

30

40

【0 7 6 7】

【表 1 1 3】

ATOM	2842	CA	ASP	A	340	13.576	-1.147	5.750	1.00	40.42	C
ATOM	2844	CB	ASP	A	340	13.509	-2.187	6.877	1.00	40.54	C
ATOM	2847	CG	ASP	A	340	13.657	-3.608	6.383	1.00	40.69	C
ATOM	2848	OD1	ASP	A	340	12.635	-4.203	6.007	1.00	41.57	O
ATOM	2849	OD2	ASP	A	340	14.746	-4.218	6.349	1.00	41.51	O
ATOM	2850	C	ASP	A	340	12.319	-1.215	4.880	1.00	40.27	C
ATOM	2851	O	ASP	A	340	12.378	-1.647	3.730	1.00	40.26	O
ATOM	2852	N	MET	A	341	11.195	-0.751	5.422	1.00	40.04	N
ATOM	2854	CA	MET	A	341	9.913	-0.803	4.717	1.00	39.91	C
ATOM	2856	CB	MET	A	341	8.760	-0.432	5.664	1.00	39.89	C
ATOM	2859	CG	MET	A	341	8.352	-1.563	6.610	1.00	40.26	C
ATOM	2862	SD	MET	A	341	6.991	-1.161	7.760	1.00	40.19	S
ATOM	2863	CE	MET	A	341	7.900	-0.486	9.111	1.00	40.09	C
ATOM	2867	C	MET	A	341	9.871	0.067	3.451	1.00	39.67	C
ATOM	2868	O	MET	A	341	9.410	-0.389	2.413	1.00	39.56	O
ATOM	2869	N	VAL	A	342	10.368	1.300	3.537	1.00	39.52	N
ATOM	2871	CA	VAL	A	342	10.342	2.242	2.410	1.00	39.46	C
ATOM	2873	CB	VAL	A	342	10.695	3.678	2.866	1.00	39.41	C
ATOM	2875	CG1	VAL	A	342	10.825	4.624	1.686	1.00	38.89	C
ATOM	2879	CG2	VAL	A	342	9.642	4.203	3.840	1.00	39.71	C
ATOM	2883	C	VAL	A	342	11.273	1.806	1.274	1.00	39.55	C
ATOM	2884	O	VAL	A	342	10.933	1.946	0.096	1.00	39.76	O
ATOM	2885	N	LEU	A	343	12.451	1.301	1.632	1.00	39.40	N
ATOM	2887	CA	LEU	A	343	13.406	0.786	0.655	1.00	39.41	C
ATOM	2889	CB	LEU	A	343	14.733	0.400	1.324	1.00	39.20	C
ATOM	2892	CG	LEU	A	343	15.708	1.552	1.581	1.00	38.91	C
ATOM	2894	CD1	LEU	A	343	16.816	1.120	2.540	1.00	38.70	C
ATOM	2898	CD2	LEU	A	343	16.298	2.066	0.266	1.00	38.70	C
ATOM	2902	C	LEU	A	343	12.816	-0.429	-0.064	1.00	39.58	C
ATOM	2903	O	LEU	A	343	13.109	-0.666	-1.239	1.00	39.39	O
ATOM	2904	N	ALA	A	344	11.983	-1.184	0.653	1.00	39.71	N
ATOM	2906	CA	ALA	A	344	11.307	-2.360	0.107	1.00	39.91	C
ATOM	2908	CB	ALA	A	344	10.703	-3.200	1.238	1.00	39.82	C
ATOM	2912	C	ALA	A	344	10.224	-2.006	-0.922	1.00	40.06	C
ATOM	2913	O	ALA	A	344	9.762	-2.884	-1.655	1.00	40.07	O
ATOM	2914	N	THR	A	345	9.808	-0.738	-0.969	1.00	40.23	N
ATOM	2916	CA	THR	A	345	8.817	-0.296	-1.956	1.00	40.48	C
ATOM	2918	CB	THR	A	345	8.091	1.012	-1.532	1.00	40.16	C
ATOM	2920	OG1	THR	A	345	8.975	2.134	-1.649	1.00	39.46	O
ATOM	2922	CG2	THR	A	345	7.682	0.993	-0.066	1.00	40.47	C
ATOM	2926	C	THR	A	345	9.452	-0.082	-3.333	1.00	41.11	C
ATOM	2927	O	THR	A	345	8.770	0.344	-4.256	1.00	40.81	O
ATOM	2928	N	ASP	A	346	10.756	-0.341	-3.449	1.00	42.09	N
ATOM	2930	CA	ASP	A	346	11.487	-0.203	-4.705	1.00	43.17	C
ATOM	2932	CB	ASP	A	346	13.000	-0.237	-4.442	1.00	43.17	C
ATOM	2935	CG	ASP	A	346	13.831	0.065	-5.685	1.00	43.23	C
ATOM	2936	OD1	ASP	A	346	13.266	0.138	-6.794	1.00	42.38	O
ATOM	2937	OD2	ASP	A	346	15.068	0.238	-5.644	1.00	44.27	O
ATOM	2938	C	ASP	A	346	11.070	-1.351	-5.622	1.00	44.19	C
ATOM	2939	O	ASP	A	346	11.259	-2.519	-5.283	1.00	44.32	O
ATOM	2940	N	MET	A	347	10.516	-1.011	-6.781	1.00	45.54	N
ATOM	2942	CA	MET	A	347	9.997	-2.016	-7.721	1.00	46.71	C
ATOM	2944	CB	MET	A	347	9.191	-1.356	-8.850	1.00	46.78	C
ATOM	2947	CG	MET	A	347	7.685	-1.396	-8.628	1.00	47.64	C
ATOM	2950	SD	MET	A	347	7.036	-3.076	-8.460	1.00	49.80	S
ATOM	2951	CE	MET	A	347	6.238	-3.274	-10.064	1.00	50.00	C
ATOM	2955	C	MET	A	347	11.036	-2.966	-8.318	1.00	47.42	C
ATOM	2956	O	MET	A	347	10.681	-4.064	-8.748	1.00	47.60	O
ATOM	2957	N	SER	A	348	12.300	-2.549	-8.357	1.00	48.44	N
ATOM	2959	CA	SER	A	348	13.377	-3.403	-8.867	1.00	49.24	C
ATOM	2961	CB	SER	A	348	14.645	-2.583	-9.123	1.00	49.21	C
ATOM	2964	OG	SER	A	348	15.227	-2.132	-7.916	1.00	49.29	O
ATOM	2966	C	SER	A	348	13.669	-4.573	-7.912	1.00	50.03	C
ATOM	2967	O	SER	A	348	14.310	-5.550	-8.299	1.00	50.03	O
ATOM	2968	N	LYS	A	349	13.201	-4.452	-6.669	1.00	51.08	N
ATOM	2970	CA	LYS	A	349	13.341	-5.489	-5.645	1.00	51.93	C
ATOM	2972	CB	LYS	A	349	13.667	-4.850	-4.292	1.00	52.02	C

10

20

30

40

【0 7 6 8】

【表 1 1 4】

ATOM	2975	CG	LYS	A	349	14.768	-3.812	-4.341	1.00	52.97	C
ATOM	2978	CD	LYS	A	349	15.170	-3.360	-2.951	1.00	53.90	C
ATOM	2981	CE	LYS	A	349	16.448	-2.538	-2.990	1.00	54.59	C
ATOM	2984	NZ	LYS	A	349	17.608	-3.333	-3.492	1.00	55.18	N
ATOM	2988	C	LYS	A	349	12.062	-6.322	-5.487	1.00	52.50	C
ATOM	2989	O	LYS	A	349	11.959	-7.116	-4.556	1.00	52.47	O
ATOM	2990	N	HIS	A	350	11.100	-6.152	-6.394	1.00	53.22	N
ATOM	2992	CA	HIS	A	350	9.815	-6.849	-6.301	1.00	53.86	C
ATOM	2994	CB	HIS	A	350	8.856	-6.405	-7.409	1.00	53.91	C
ATOM	2997	CG	HIS	A	350	7.685	-7.322	-7.583	1.00	54.18	C
ATOM	2998	ND1	HIS	A	350	6.683	-7.433	-6.643	1.00	54.33	N
ATOM	3000	CE1	HIS	A	350	5.799	-8.326	-7.049	1.00	54.32	C
ATOM	3002	NE2	HIS	A	350	6.194	-8.802	-8.216	1.00	54.39	N
ATOM	3004	CD2	HIS	A	350	7.375	-8.196	-8.570	1.00	54.14	C
ATOM	3006	C	HIS	A	350	9.940	-8.369	-6.332	1.00	54.39	C
ATOM	3007	O	HIS	A	350	9.336	-9.048	-5.508	1.00	54.33	O
ATOM	3008	N	MET	A	351	10.702	-8.893	-7.291	1.00	55.07	N
ATOM	3010	CA	MET	A	351	10.891	-10.343	-7.428	1.00	55.60	C
ATOM	3012	CB	MET	A	351	11.734	-10.671	-8.667	1.00	55.91	C
ATOM	3015	CG	MET	A	351	11.031	-10.438	-10.002	1.00	57.23	C
ATOM	3018	SD	MET	A	351	9.501	-11.391	-10.253	1.00	60.16	S
ATOM	3019	CE	MET	A	351	9.928	-13.013	-9.526	1.00	60.75	C
ATOM	3023	C	MET	A	351	11.551	-10.957	-6.196	1.00	55.53	C
ATOM	3024	O	MET	A	351	11.156	-12.032	-5.755	1.00	55.69	O
ATOM	3025	N	SER	A	352	12.559	-10.278	-5.656	1.00	55.53	N
ATOM	3027	CA	SER	A	352	13.262	-10.749	-4.463	1.00	55.61	C
ATOM	3029	CB	SER	A	352	14.471	-9.857	-4.174	1.00	55.69	C
ATOM	3032	OG	SER	A	352	15.106	-10.232	-2.962	1.00	55.96	O
ATOM	3034	C	SER	A	352	12.346	-10.783	-3.235	1.00	55.49	C
ATOM	3035	O	SER	A	352	12.545	-11.590	-2.331	1.00	55.74	O
ATOM	3036	N	LEU	A	353	11.357	-9.894	-3.214	1.00	55.34	N
ATOM	3038	CA	LEU	A	353	10.386	-9.801	-2.127	1.00	55.18	C
ATOM	3040	CB	LEU	A	353	9.690	-8.436	-2.158	1.00	55.08	C
ATOM	3043	CG	LEU	A	353	10.165	-7.402	-1.143	1.00	54.83	C
ATOM	3045	CD1	LEU	A	353	11.520	-6.829	-1.531	1.00	54.74	C
ATOM	3049	CD2	LEU	A	353	9.127	-6.304	-1.030	1.00	54.61	C
ATOM	3053	C	LEU	A	353	9.326	-10.892	-2.235	1.00	55.25	C
ATOM	3054	O	LEU	A	353	8.891	-11.443	-1.229	1.00	55.16	O
ATOM	3055	N	LEU	A	354	8.907	-11.172	-3.468	1.00	55.43	N
ATOM	3057	CA	LEU	A	354	7.880	-12.164	-3.767	1.00	55.53	C
ATOM	3059	CB	LEU	A	354	7.412	-12.000	-5.221	1.00	55.45	C
ATOM	3062	CG	LEU	A	354	6.365	-12.973	-5.776	1.00	55.33	C
ATOM	3064	CD1	LEU	A	354	5.124	-13.000	-4.900	1.00	54.95	C
ATOM	3068	CD2	LEU	A	354	6.004	-12.600	-7.219	1.00	55.15	C
ATOM	3072	C	LEU	A	354	8.390	-13.583	-3.542	1.00	55.85	C
ATOM	3073	O	LEU	A	354	7.619	-14.471	-3.186	1.00	55.80	O
ATOM	3074	N	ALA	A	355	9.687	-13.788	-3.763	1.00	56.29	N
ATOM	3076	CA	ALA	A	355	10.316	-15.092	-3.577	1.00	56.60	C
ATOM	3078	CB	ALA	A	355	11.644	-15.154	-4.318	1.00	56.51	C
ATOM	3082	C	ALA	A	355	10.519	-15.358	-2.088	1.00	57.01	C
ATOM	3083	O	ALA	A	355	10.313	-16.475	-1.618	1.00	57.16	O
ATOM	3084	N	ASP	A	356	10.919	-14.323	-1.354	1.00	57.44	N
ATOM	3086	CA	ASP	A	356	11.127	-14.427	0.092	1.00	57.85	C
ATOM	3088	CB	ASP	A	356	11.849	-13.183	0.627	1.00	57.86	C
ATOM	3091	CG	ASP	A	356	13.356	-13.304	0.550	1.00	58.11	C
ATOM	3092	OD1	ASP	A	356	13.869	-13.749	-0.498	1.00	58.55	O
ATOM	3093	OD2	ASP	A	356	14.110	-12.971	1.488	1.00	58.40	O
ATOM	3094	C	ASP	A	356	9.800	-14.604	0.824	1.00	58.14	C
ATOM	3095	O	ASP	A	356	9.741	-15.258	1.866	1.00	58.15	O
ATOM	3096	N	LEU	A	357	8.742	-14.015	0.270	1.00	58.53	N
ATOM	3098	CA	LEU	A	357	7.411	-14.105	0.853	1.00	58.85	C
ATOM	3100	CB	LEU	A	357	6.485	-13.038	0.262	1.00	58.70	C
ATOM	3103	CG	LEU	A	357	5.072	-12.968	0.853	1.00	58.24	C
ATOM	3105	CD1	LEU	A	357	5.116	-12.631	2.343	1.00	57.97	C
ATOM	3109	CD2	LEU	A	357	4.212	-11.963	0.093	1.00	58.03	C
ATOM	3113	C	LEU	A	357	6.831	-15.496	0.622	1.00	59.38	C
ATOM	3114	O	LEU	A	357	6.052	-15.986	1.434	1.00	59.38	O

10

20

30

40

【表 1 1 5】

ATOM	3115	N	LYS A 358	7.208	-16.122	-0.491	1.00	60.10	N
ATOM	3117	CA	LYS A 358	6.755	-17.475	-0.811	1.00	60.58	C
ATOM	3119	CB	LYS A 358	6.989	-17.794	-2.291	1.00	60.52	C
ATOM	3122	CG	LYS A 358	5.872	-17.325	-3.210	1.00	60.17	C
ATOM	3125	CD	LYS A 358	6.175	-17.656	-4.660	1.00	59.88	C
ATOM	3128	CE	LYS A 358	5.301	-16.852	-5.609	1.00	59.80	C
ATOM	3131	NZ	LYS A 358	5.505	-17.260	-7.026	1.00	59.79	N
ATOM	3135	C	LYS A 358	7.469	-18.502	0.072	1.00	61.29	C
ATOM	3136	O	LYS A 358	6.919	-19.568	0.352	1.00	61.49	O
ATOM	3137	N	THR A 359	8.683	-18.165	0.518	1.00	62.09	N
ATOM	3139	CA	THR A 359	9.486	-19.030	1.390	1.00	62.66	C
ATOM	3141	CB	THR A 359	11.004	-18.802	1.141	1.00	62.66	C
ATOM	3143	OG1	THR A 359	11.260	-18.683	-0.266	1.00	62.61	O
ATOM	3145	CG2	THR A 359	11.833	-20.023	1.548	1.00	62.83	C
ATOM	3149	C	THR A 359	9.132	-18.792	2.867	1.00	63.21	C
ATOM	3150	O	THR A 359	9.858	-19.215	3.771	1.00	63.42	O
ATOM	3151	N	MET A 360	8.025	-18.084	3.087	1.00	63.75	N
ATOM	3153	CA	MET A 360	7.477	-17.811	4.413	1.00	64.19	C
ATOM	3155	CB	MET A 360	7.380	-16.303	4.641	1.00	64.35	C
ATOM	3158	CG	MET A 360	6.677	-15.914	5.930	1.00	65.15	C
ATOM	3161	SD	MET A 360	7.393	-14.457	6.691	1.00	66.79	S
ATOM	3162	CE	MET A 360	8.602	-15.221	7.783	1.00	66.86	C
ATOM	3166	C	MET A 360	6.088	-18.461	4.511	1.00	64.26	C
ATOM	3167	O	MET A 360	5.694	-18.944	5.574	1.00	64.28	O
ATOM	3168	N	VAL A 361	5.357	-18.443	3.394	1.00	64.36	N
ATOM	3170	CA	VAL A 361	4.038	-19.062	3.271	1.00	64.49	C
ATOM	3172	CB	VAL A 361	3.395	-18.723	1.896	1.00	64.48	C
ATOM	3174	CG1	VAL A 361	2.223	-19.651	1.568	1.00	64.41	C
ATOM	3178	CG2	VAL A 361	2.948	-17.270	1.860	1.00	64.49	C
ATOM	3182	C	VAL A 361	4.166	-20.576	3.405	1.00	64.64	C
ATOM	3183	O	VAL A 361	3.276	-21.238	3.940	1.00	64.75	O
ATOM	3184	N	GLU A 362	5.277	-21.111	2.901	1.00	64.76	N
ATOM	3186	CA	GLU A 362	5.563	-22.541	2.967	1.00	64.82	C
ATOM	3188	CB	GLU A 362	6.795	-22.880	2.120	1.00	64.87	C
ATOM	3191	CG	GLU A 362	6.534	-22.851	0.618	1.00	65.11	C
ATOM	3194	CD	GLU A 362	7.805	-22.815	-0.220	1.00	65.64	C
ATOM	3195	OE1	GLU A 362	8.921	-22.864	0.347	1.00	65.81	O
ATOM	3196	OE2	GLU A 362	7.686	-22.736	-1.461	1.00	65.97	O
ATOM	3197	C	GLU A 362	5.779	-22.980	4.413	1.00	64.76	C
ATOM	3198	O	GLU A 362	5.172	-23.949	4.863	1.00	64.96	O
ATOM	3199	N	THR A 363	6.622	-22.247	5.141	1.00	64.60	N
ATOM	3201	CA	THR A 363	6.926	-22.554	6.544	1.00	64.47	C
ATOM	3203	CB	THR A 363	8.409	-22.233	6.851	1.00	64.50	C
ATOM	3205	OG1	THR A 363	8.660	-20.833	6.662	1.00	64.50	O
ATOM	3207	CG2	THR A 363	9.342	-22.919	5.853	1.00	64.68	C
ATOM	3211	C	THR A 363	6.019	-21.786	7.513	1.00	64.31	C
ATOM	3212	O	THR A 363	6.409	-21.494	8.646	1.00	64.24	O
ATOM	3213	N	LYS A 364	4.804	-21.479	7.065	1.00	64.15	N
ATOM	3215	CA	LYS A 364	3.841	-20.729	7.862	1.00	63.99	C
ATOM	3217	CB	LYS A 364	2.666	-20.302	6.978	1.00	63.83	C
ATOM	3220	CG	LYS A 364	1.662	-19.363	7.642	1.00	63.30	C
ATOM	3223	CD	LYS A 364	0.226	-19.860	7.490	1.00	62.69	C
ATOM	3226	CE	LYS A 364	-0.197	-19.958	6.030	1.00	62.25	C
ATOM	3229	NZ	LYS A 364	-1.662	-19.764	5.870	1.00	61.94	N
ATOM	3233	C	LYS A 364	3.321	-21.544	9.046	1.00	64.13	C
ATOM	3234	O	LYS A 364	2.816	-22.654	8.872	1.00	64.18	O
ATOM	3235	N	LYS A 365	3.462	-20.985	10.244	1.00	64.19	N
ATOM	3237	CA	LYS A 365	2.960	-21.603	11.464	1.00	64.27	C
ATOM	3239	CB	LYS A 365	4.058	-21.691	12.522	1.00	64.25	C
ATOM	3242	CG	LYS A 365	5.112	-22.750	12.241	1.00	64.22	C
ATOM	3245	CD	LYS A 365	6.011	-22.966	13.447	1.00	64.32	C
ATOM	3248	CE	LYS A 365	6.910	-24.183	13.271	1.00	64.48	C
ATOM	3251	NZ	LYS A 365	7.491	-24.640	14.569	1.00	64.45	N
ATOM	3255	C	LYS A 365	1.817	-20.737	11.973	1.00	64.48	C
ATOM	3256	O	LYS A 365	1.995	-19.544	12.197	1.00	64.35	O
ATOM	3257	N	VAL A 366	0.644	-21.338	12.144	1.00	64.80	N
ATOM	3259	CA	VAL A 366	-0.539	-20.622	12.629	1.00	65.07	C

10

20

30

40

【表 1 1 6】

ATOM	3261	CB	VAL A 366	-1.652	-20.502	11.518	1.00	65.07	C
ATOM	3263	CG1	VAL A 366	-1.543	-21.618	10.487	1.00	65.09	C
ATOM	3267	CG2	VAL A 366	-3.063	-20.452	12.109	1.00	65.06	C
ATOM	3271	C	VAL A 366	-1.026	-21.321	13.905	1.00	65.33	C
ATOM	3272	O	VAL A 366	-1.378	-22.498	13.874	1.00	65.44	O
ATOM	3273	N	THR A 367	-1.025	-20.587	15.020	1.00	65.62	N
ATOM	3275	CA	THR A 367	-1.420	-21.117	16.337	1.00	65.84	C
ATOM	3277	CB	THR A 367	-1.222	-20.041	17.451	1.00	65.79	C
ATOM	3279	OG1	THR A 367	-2.157	-18.966	17.283	1.00	65.81	O
ATOM	3281	CG2	THR A 367	0.149	-19.372	17.358	1.00	65.81	C
ATOM	3285	C	THR A 367	-2.860	-21.657	16.381	1.00	66.07	C
ATOM	3286	O	THR A 367	-3.570	-21.642	15.372	1.00	66.10	O
ATOM	3287	N	SER A 368	-3.279	-22.133	17.555	1.00	66.25	N
ATOM	3289	CA	SER A 368	-4.620	-22.704	17.739	1.00	66.40	C
ATOM	3291	CB	SER A 368	-4.736	-23.352	19.127	1.00	66.45	C
ATOM	3294	OG	SER A 368	-4.695	-22.380	20.159	1.00	66.58	O
ATOM	3296	C	SER A 368	-5.778	-21.713	17.527	1.00	66.44	C
ATOM	3297	O	SER A 368	-6.897	-22.127	17.214	1.00	66.53	O
ATOM	3298	N	SER A 369	-5.511	-20.419	17.691	1.00	66.51	N
ATOM	3300	CA	SER A 369	-6.534	-19.380	17.518	1.00	66.52	C
ATOM	3302	CB	SER A 369	-6.180	-18.148	18.357	1.00	66.55	C
ATOM	3305	OG	SER A 369	-6.442	-18.381	19.729	1.00	66.65	O
ATOM	3307	C	SER A 369	-6.746	-18.957	16.056	1.00	66.52	C
ATOM	3308	O	SER A 369	-7.733	-18.291	15.741	1.00	66.60	O
ATOM	3309	N	GLY A 370	-5.822	-19.338	15.176	1.00	66.42	N
ATOM	3311	CA	GLY A 370	-5.894	-18.988	13.765	1.00	66.30	C
ATOM	3314	C	GLY A 370	-5.126	-17.712	13.459	1.00	66.14	C
ATOM	3315	O	GLY A 370	-5.561	-16.903	12.638	1.00	66.16	O
ATOM	3316	N	VAL A 371	-3.978	-17.549	14.116	1.00	65.95	N
ATOM	3318	CA	VAL A 371	-3.133	-16.363	13.971	1.00	65.84	C
ATOM	3320	CB	VAL A 371	-3.234	-15.469	15.235	1.00	65.80	C
ATOM	3322	CG1	VAL A 371	-2.175	-14.362	15.234	1.00	65.65	C
ATOM	3326	CG2	VAL A 371	-4.633	-14.879	15.360	1.00	65.87	C
ATOM	3330	C	VAL A 371	-1.673	-16.762	13.757	1.00	65.74	C
ATOM	3331	O	VAL A 371	-1.149	-17.603	14.482	1.00	65.82	O
ATOM	3332	N	LEU A 372	-1.022	-16.141	12.774	1.00	65.57	N
ATOM	3334	CA	LEU A 372	0.381	-16.412	12.463	1.00	65.39	C
ATOM	3336	CB	LEU A 372	0.899	-15.454	11.380	1.00	65.39	C
ATOM	3339	CG	LEU A 372	0.294	-15.515	9.973	1.00	65.31	C
ATOM	3341	CD1	LEU A 372	1.076	-14.600	9.032	1.00	65.24	C
ATOM	3345	CD2	LEU A 372	0.259	-16.943	9.442	1.00	65.29	C
ATOM	3349	C	LEU A 372	1.285	-16.286	13.683	1.00	65.30	C
ATOM	3350	O	LEU A 372	1.074	-15.437	14.550	1.00	65.28	O
ATOM	3351	N	LEU A 373	2.303	-17.136	13.720	1.00	65.25	N
ATOM	3353	CA	LEU A 373	3.286	-17.152	14.787	1.00	65.18	C
ATOM	3355	CB	LEU A 373	3.489	-18.580	15.312	1.00	65.21	C
ATOM	3358	CG	LEU A 373	3.946	-18.733	16.767	1.00	65.27	C
ATOM	3360	CD1	LEU A 373	4.024	-20.207	17.145	1.00	65.41	C
ATOM	3364	CD2	LEU A 373	5.285	-18.049	17.006	1.00	65.35	C
ATOM	3368	C	LEU A 373	4.576	-16.607	14.190	1.00	65.07	C
ATOM	3369	O	LEU A 373	5.153	-17.220	13.288	1.00	65.10	O
ATOM	3370	N	LEU A 374	5.001	-15.442	14.669	1.00	64.95	N
ATOM	3372	CA	LEU A 374	6.238	-14.818	14.216	1.00	64.79	C
ATOM	3374	CB	LEU A 374	5.950	-13.440	13.614	1.00	64.71	C
ATOM	3377	CG	LEU A 374	4.887	-13.420	12.504	1.00	64.35	C
ATOM	3379	CD1	LEU A 374	4.669	-12.009	11.970	1.00	64.33	C
ATOM	3383	CD2	LEU A 374	5.253	-14.356	11.363	1.00	64.07	C
ATOM	3387	C	LEU A 374	7.178	-14.734	15.418	1.00	64.81	C
ATOM	3388	O	LEU A 374	6.819	-14.163	16.449	1.00	64.73	O
ATOM	3389	N	ASP A 375	8.366	-15.328	15.279	1.00	64.83	N
ATOM	3391	CA	ASP A 375	9.363	-15.402	16.357	1.00	64.80	C
ATOM	3393	CB	ASP A 375	10.583	-16.224	15.910	1.00	64.92	C
ATOM	3396	CG	ASP A 375	10.281	-17.704	15.796	1.00	65.38	C
ATOM	3397	OD1	ASP A 375	9.802	-18.293	16.789	1.00	66.10	O
ATOM	3398	OD2	ASP A 375	10.496	-18.360	14.752	1.00	66.10	O
ATOM	3399	C	ASP A 375	9.795	-14.023	16.858	1.00	64.53	C
ATOM	3400	O	ASP A 375	9.142	-13.459	17.740	1.00	64.68	O

10

20

30

40

【0 7 7 1】

【表 1 1 7】

ATOM	3401	N	ASN A 376	10.897	-13.495	16.322	1.00	64.06	N
ATOM	3403	CA	ASN A 376	11.366	-12.159	16.689	1.00	63.62	C
ATOM	3405	CB	ASN A 376	12.687	-12.215	17.481	1.00	63.70	C
ATOM	3408	CG	ASN A 376	12.801	-11.092	18.529	1.00	63.83	C
ATOM	3409	OD1	ASN A 376	11.858	-10.814	19.271	1.00	63.62	O
ATOM	3410	ND2	ASN A 376	13.959	-10.443	18.576	1.00	64.12	N
ATOM	3413	C	ASN A 376	11.474	-11.288	15.435	1.00	62.99	C
ATOM	3414	O	ASN A 376	10.898	-11.622	14.397	1.00	62.85	O
ATOM	3415	N	TYR A 377	12.200	-10.179	15.548	1.00	62.24	N
ATOM	3417	CA	TYR A 377	12.350	-9.195	14.479	1.00	61.70	C
ATOM	3419	CB	TYR A 377	13.623	-8.366	14.698	1.00	61.88	C
ATOM	3422	CG	TYR A 377	13.704	-7.178	13.771	1.00	62.57	C
ATOM	3423	CD1	TYR A 377	12.900	-6.062	13.976	1.00	63.01	C
ATOM	3425	CE1	TYR A 377	12.956	-4.976	13.125	1.00	63.38	C
ATOM	3427	CZ	TYR A 377	13.818	-4.996	12.044	1.00	63.62	C
ATOM	3428	OH	TYR A 377	13.879	-3.920	11.192	1.00	64.56	O
ATOM	3430	CE2	TYR A 377	14.621	-6.096	11.813	1.00	63.67	C
ATOM	3432	CD2	TYR A 377	14.559	-7.181	12.674	1.00	63.25	C
ATOM	3434	C	TYR A 377	12.335	-9.708	13.033	1.00	60.81	C
ATOM	3435	O	TYR A 377	11.502	-9.278	12.247	1.00	60.79	O
ATOM	3436	N	THR A 378	13.239	-10.621	12.690	1.00	59.72	N
ATOM	3438	CA	THR A 378	13.373	-11.094	11.302	1.00	58.91	C
ATOM	3440	CB	THR A 378	14.296	-12.330	11.222	1.00	58.92	C
ATOM	3442	OG1	THR A 378	15.471	-12.120	12.016	1.00	58.94	O
ATOM	3444	CG2	THR A 378	14.842	-12.509	9.805	1.00	58.98	C
ATOM	3448	C	THR A 378	12.056	-11.401	10.584	1.00	58.03	C
ATOM	3449	O	THR A 378	11.824	-10.925	9.472	1.00	57.92	O
ATOM	3450	N	ASP A 379	11.205	-12.197	11.221	1.00	56.99	N
ATOM	3452	CA	ASP A 379	9.938	-12.609	10.614	1.00	56.14	C
ATOM	3454	CB	ASP A 379	9.382	-13.853	11.318	1.00	56.19	C
ATOM	3457	CG	ASP A 379	10.389	-14.991	11.377	1.00	56.72	C
ATOM	3458	OD1	ASP A 379	10.563	-15.684	10.352	1.00	56.97	O
ATOM	3459	OD2	ASP A 379	11.057	-15.258	12.402	1.00	57.18	O
ATOM	3460	C	ASP A 379	8.887	-11.498	10.608	1.00	55.16	C
ATOM	3461	O	ASP A 379	8.153	-11.347	9.633	1.00	55.02	O
ATOM	3462	N	ARG A 380	8.821	-10.728	11.690	1.00	54.06	N
ATOM	3464	CA	ARG A 380	7.836	-9.649	11.816	1.00	53.27	C
ATOM	3466	CB	ARG A 380	7.828	-9.089	13.241	1.00	53.30	C
ATOM	3469	CG	ARG A 380	7.126	-9.986	14.256	1.00	53.98	C
ATOM	3472	CD	ARG A 380	6.680	-9.256	15.507	1.00	54.82	C
ATOM	3475	NE	ARG A 380	7.816	-8.619	16.170	1.00	55.69	N
ATOM	3477	CZ	ARG A 380	8.580	-9.195	17.094	1.00	56.88	C
ATOM	3478	NH1	ARG A 380	8.355	-10.444	17.493	1.00	57.59	N
ATOM	3481	NH2	ARG A 380	9.589	-8.511	17.625	1.00	57.34	N
ATOM	3484	C	ARG A 380	8.034	-8.513	10.808	1.00	52.27	C
ATOM	3485	O	ARG A 380	7.060	-8.008	10.260	1.00	52.10	O
ATOM	3486	N	ILE A 381	9.284	-8.115	10.575	1.00	51.21	N
ATOM	3488	CA	ILE A 381	9.596	-7.048	9.622	1.00	50.48	C
ATOM	3490	CB	ILE A 381	11.023	-6.481	9.867	1.00	50.44	C
ATOM	3492	CG1	ILE A 381	11.188	-5.096	9.228	1.00	50.07	C
ATOM	3495	CD1	ILE A 381	10.250	-4.041	9.769	1.00	50.04	C
ATOM	3499	CG2	ILE A 381	12.096	-7.423	9.315	1.00	50.36	C
ATOM	3503	C	ILE A 381	9.457	-7.512	8.173	1.00	49.88	C
ATOM	3504	O	ILE A 381	9.327	-6.687	7.277	1.00	49.73	O
ATOM	3505	N	GLN A 382	9.512	-8.823	7.948	1.00	49.32	N
ATOM	3507	CA	GLN A 382	9.361	-9.389	6.604	1.00	48.96	C
ATOM	3509	CB	GLN A 382	9.874	-10.833	6.550	1.00	49.03	C
ATOM	3512	CG	GLN A 382	9.498	-11.583	5.271	1.00	49.71	C
ATOM	3515	CD	GLN A 382	10.366	-12.798	5.018	1.00	50.87	C
ATOM	3516	OE1	GLN A 382	10.619	-13.589	5.927	1.00	51.76	O
ATOM	3517	NE2	GLN A 382	10.821	-12.953	3.781	1.00	51.90	N
ATOM	3520	C	GLN A 382	7.901	-9.330	6.158	1.00	48.39	C
ATOM	3521	O	GLN A 382	7.617	-9.186	4.967	1.00	48.24	O
ATOM	3522	N	VAL A 383	6.982	-9.458	7.114	1.00	47.74	N
ATOM	3524	CA	VAL A 383	5.554	-9.375	6.825	1.00	47.31	C
ATOM	3526	CB	VAL A 383	4.690	-10.020	7.940	1.00	47.37	C
ATOM	3528	CG1	VAL A 383	3.196	-9.847	7.645	1.00	47.42	C

10

20

30

40

【表 1 1 8】

ATOM	3532	CG2	VAL	A	383	5.027	-11.498	8.095	1.00	47.50	C
ATOM	3536	C	VAL	A	383	5.173	-7.907	6.660	1.00	46.82	C
ATOM	3537	O	VAL	A	383	4.283	-7.583	5.881	1.00	46.84	O
ATOM	3538	N	LEU	A	384	5.846	-7.029	7.402	1.00	46.26	N
ATOM	3540	CA	LEU	A	384	5.598	-5.590	7.321	1.00	45.82	C
ATOM	3542	CB	LEU	A	384	6.181	-4.864	8.539	1.00	45.65	C
ATOM	3545	CG	LEU	A	384	5.535	-5.180	9.894	1.00	45.05	C
ATOM	3547	CD1	LEU	A	384	6.395	-4.643	11.026	1.00	44.71	C
ATOM	3551	CD2	LEU	A	384	4.127	-4.615	9.986	1.00	44.60	C
ATOM	3555	C	LEU	A	384	6.175	-5.013	6.023	1.00	45.60	C
ATOM	3556	O	LEU	A	384	5.630	-4.063	5.475	1.00	45.57	O
ATOM	3557	N	ARG	A	385	7.274	-5.592	5.543	1.00	45.37	N
ATOM	3559	CA	ARG	A	385	7.894	-5.175	4.284	1.00	45.25	C
ATOM	3561	CB	ARG	A	385	9.134	-6.025	3.957	1.00	45.39	C
ATOM	3564	CG	ARG	A	385	10.461	-5.417	4.341	1.00	46.64	C
ATOM	3567	CD	ARG	A	385	11.639	-5.926	3.514	1.00	48.25	C
ATOM	3570	NE	ARG	A	385	11.772	-7.384	3.538	1.00	49.59	N
ATOM	3572	CZ	ARG	A	385	12.315	-8.095	4.528	1.00	50.79	C
ATOM	3573	NH1	ARG	A	385	12.785	-7.505	5.626	1.00	51.23	N
ATOM	3576	NH2	ARG	A	385	12.380	-9.420	4.422	1.00	50.95	N
ATOM	3579	C	ARG	A	385	6.876	-5.390	3.184	1.00	44.69	C
ATOM	3580	O	ARG	A	385	6.533	-4.463	2.460	1.00	44.67	O
ATOM	3581	N	ASN	A	386	6.392	-6.627	3.088	1.00	44.18	N
ATOM	3583	CA	ASN	A	386	5.406	-7.016	2.084	1.00	43.71	C
ATOM	3585	CB	ASN	A	386	5.260	-8.544	2.036	1.00	43.83	C
ATOM	3588	CG	ASN	A	386	6.454	-9.224	1.402	1.00	43.70	C
ATOM	3589	OD1	ASN	A	386	6.476	-9.467	0.191	1.00	44.67	O
ATOM	3590	ND2	ASN	A	386	7.458	-9.528	2.213	1.00	43.32	N
ATOM	3593	C	ASN	A	386	4.031	-6.386	2.287	1.00	43.28	C
ATOM	3594	O	ASN	A	386	3.285	-6.246	1.325	1.00	43.11	O
ATOM	3595	N	MET	A	387	3.694	-6.015	3.521	1.00	42.73	N
ATOM	3597	CA	MET	A	387	2.392	-5.408	3.809	1.00	42.45	C
ATOM	3599	CB	MET	A	387	2.137	-5.317	5.321	1.00	42.47	C
ATOM	3602	CG	MET	A	387	0.832	-4.620	5.700	1.00	42.67	C
ATOM	3605	SD	MET	A	387	0.604	-4.461	7.501	1.00	44.12	S
ATOM	3606	CE	MET	A	387	0.251	-6.152	7.931	1.00	44.14	C
ATOM	3610	C	MET	A	387	2.319	-4.019	3.191	1.00	42.13	C
ATOM	3611	O	MET	A	387	1.305	-3.650	2.603	1.00	41.95	O
ATOM	3612	N	VAL	A	388	3.398	-3.254	3.341	1.00	41.82	N
ATOM	3614	CA	VAL	A	388	3.477	-1.906	2.790	1.00	41.67	C
ATOM	3616	CB	VAL	A	388	4.652	-1.112	3.405	1.00	41.63	C
ATOM	3618	CG1	VAL	A	388	4.801	0.256	2.739	1.00	41.55	C
ATOM	3622	CG2	VAL	A	388	4.460	-0.950	4.913	1.00	41.76	C
ATOM	3626	C	VAL	A	388	3.633	-1.987	1.269	1.00	41.46	C
ATOM	3627	O	VAL	A	388	3.160	-1.115	0.548	1.00	41.48	O
ATOM	3628	N	HIS	A	389	4.285	-3.046	0.800	1.00	41.23	N
ATOM	3630	CA	HIS	A	389	4.507	-3.274	-0.627	1.00	41.10	C
ATOM	3632	CB	HIS	A	389	5.523	-4.412	-0.824	1.00	40.86	C
ATOM	3635	CG	HIS	A	389	5.807	-4.739	-2.259	1.00	40.60	C
ATOM	3636	ND1	HIS	A	389	6.008	-3.773	-3.220	1.00	39.95	N
ATOM	3638	CE1	HIS	A	389	6.241	-4.354	-4.383	1.00	40.08	C
ATOM	3640	NE2	HIS	A	389	6.200	-5.663	-4.212	1.00	40.52	N
ATOM	3642	CD2	HIS	A	389	5.933	-5.931	-2.891	1.00	40.18	C
ATOM	3644	C	HIS	A	389	3.177	-3.605	-1.303	1.00	41.02	C
ATOM	3645	O	HIS	A	389	2.902	-3.136	-2.408	1.00	41.03	O
ATOM	3646	N	CYS	A	390	2.353	-4.395	-0.615	1.00	40.89	N
ATOM	3648	CA	CYS	A	390	1.032	-4.787	-1.103	1.00	40.62	C
ATOM	3650	CB	CYS	A	390	0.399	-5.841	-0.185	1.00	40.57	C
ATOM	3653	SG	CYS	A	390	1.059	-7.520	-0.334	1.00	41.97	S
ATOM	3654	C	CYS	A	390	0.143	-3.554	-1.147	1.00	40.02	C
ATOM	3655	O	CYS	A	390	-0.599	-3.340	-2.105	1.00	39.93	O
ATOM	3656	N	ALA	A	391	0.230	-2.745	-0.096	1.00	39.44	N
ATOM	3658	CA	ALA	A	391	-0.536	-1.509	0.008	1.00	39.01	C
ATOM	3660	CB	ALA	A	391	-0.318	-0.855	1.378	1.00	38.87	C
ATOM	3664	C	ALA	A	391	-0.168	-0.544	-1.115	1.00	38.55	C
ATOM	3665	O	ALA	A	391	-1.033	0.152	-1.626	1.00	38.72	O
ATOM	3666	N	ASP	A	392	1.109	-0.512	-1.492	1.00	38.27	N

10

20

30

40

【表 1 1 9】

ATOM	3668	CA	ASP	A	392	1.596	0.337	-2.586	1.00	38.33	C
ATOM	3670	CB	ASP	A	392	3.137	0.357	-2.605	1.00	37.78	C
ATOM	3673	CG	ASP	A	392	3.728	1.583	-3.318	1.00	37.06	C
ATOM	3674	OD1	ASP	A	392	4.924	1.527	-3.675	1.00	36.40	O
ATOM	3675	OD2	ASP	A	392	3.121	2.649	-3.557	1.00	32.73	O
ATOM	3676	C	ASP	A	392	1.034	-0.194	-3.917	1.00	38.88	C
ATOM	3677	O	ASP	A	392	0.692	0.586	-4.803	1.00	39.17	O
ATOM	3678	N	LEU	A	393	0.927	-1.518	-4.036	1.00	39.64	N
ATOM	3680	CA	LEU	A	393	0.384	-2.179	-5.231	1.00	40.17	C
ATOM	3682	CB	LEU	A	393	1.296	-3.332	-5.662	1.00	40.13	C
ATOM	3685	CG	LEU	A	393	2.778	-3.012	-5.860	1.00	40.50	C
ATOM	3687	CD1	LEU	A	393	3.537	-4.271	-6.228	1.00	40.65	C
ATOM	3691	CD2	LEU	A	393	2.963	-1.949	-6.927	1.00	41.08	C
ATOM	3695	C	LEU	A	393	-1.031	-2.719	-4.991	1.00	40.58	C
ATOM	3696	O	LEU	A	393	-1.344	-3.837	-5.391	1.00	40.89	O
ATOM	3697	N	SER	A	394	-1.884	-1.915	-4.357	1.00	41.12	N
ATOM	3699	CA	SER	A	394	-3.258	-2.317	-4.035	1.00	41.47	C
ATOM	3701	CB	SER	A	394	-3.564	-1.997	-2.566	1.00	41.42	C
ATOM	3704	OG	SER	A	394	-3.644	-0.596	-2.363	1.00	41.45	O
ATOM	3706	C	SER	A	394	-4.333	-1.666	-4.898	1.00	41.75	C
ATOM	3707	O	SER	A	394	-5.506	-1.972	-4.732	1.00	41.92	O
ATOM	3708	N	ASN	A	395	-3.947	-0.757	-5.791	1.00	42.41	N
ATOM	3710	CA	ASN	A	395	-4.900	-0.065	-6.675	1.00	42.79	C
ATOM	3712	CB	ASN	A	395	-4.165	0.788	-7.727	1.00	42.93	C
ATOM	3715	CG	ASN	A	395	-3.454	1.991	-7.137	1.00	43.32	C
ATOM	3716	OD1	ASN	A	395	-2.567	2.555	-7.774	1.00	43.40	O
ATOM	3717	ND2	ASN	A	395	-3.835	2.392	-5.929	1.00	43.70	N
ATOM	3720	C	ASN	A	395	-5.899	-0.982	-7.407	1.00	43.00	C
ATOM	3721	O	ASN	A	395	-7.091	-0.680	-7.431	1.00	42.89	O
ATOM	3722	N	PRO	A	396	-5.430	-2.075	-8.016	1.00	43.44	N
ATOM	3723	CA	PRO	A	396	-6.325	-2.980	-8.757	1.00	43.76	C
ATOM	3725	CB	PRO	A	396	-5.350	-3.863	-9.552	1.00	43.61	C
ATOM	3728	CG	PRO	A	396	-4.049	-3.165	-9.468	1.00	43.42	C
ATOM	3731	CD	PRO	A	396	-4.035	-2.540	-8.100	1.00	43.46	C
ATOM	3734	C	PRO	A	396	-7.234	-3.847	-7.888	1.00	44.16	C
ATOM	3735	O	PRO	A	396	-8.130	-4.492	-8.431	1.00	44.22	O
ATOM	3736	N	THR	A	397	-7.000	-3.871	-6.579	1.00	44.54	N
ATOM	3738	CA	THR	A	397	-7.814	-4.658	-5.654	1.00	44.84	C
ATOM	3740	CB	THR	A	397	-6.952	-5.177	-4.487	1.00	44.87	C
ATOM	3742	OG1	THR	A	397	-6.512	-4.078	-3.680	1.00	44.99	O
ATOM	3744	CG2	THR	A	397	-5.664	-5.830	-4.986	1.00	44.63	C
ATOM	3748	C	THR	A	397	-8.992	-3.871	-5.076	1.00	45.05	C
ATOM	3749	O	THR	A	397	-9.796	-4.425	-4.330	1.00	45.16	O
ATOM	3750	N	LYS	A	398	-9.090	-2.589	-5.410	1.00	45.34	N
ATOM	3752	CA	LYS	A	398	-10.167	-1.741	-4.912	1.00	45.60	C
ATOM	3754	CB	LYS	A	398	-9.704	-0.284	-4.807	1.00	45.48	C
ATOM	3757	CG	LYS	A	398	-8.381	-0.077	-4.076	1.00	45.11	C
ATOM	3760	CD	LYS	A	398	-8.521	-0.256	-2.566	1.00	44.81	C
ATOM	3763	CE	LYS	A	398	-7.158	-0.283	-1.900	1.00	44.33	C
ATOM	3766	NZ	LYS	A	398	-7.192	0.252	-0.520	1.00	45.17	N
ATOM	3770	C	LYS	A	398	-11.360	-1.841	-5.852	1.00	46.15	C
ATOM	3771	O	LYS	A	398	-11.270	-2.472	-6.907	1.00	46.33	O
ATOM	3772	N	SER	A	399	-12.478	-1.225	-5.471	1.00	46.72	N
ATOM	3774	CA	SER	A	399	-13.671	-1.230	-6.315	1.00	47.18	C
ATOM	3776	CB	SER	A	399	-14.819	-0.482	-5.641	1.00	47.16	C
ATOM	3779	OG	SER	A	399	-14.557	0.907	-5.590	1.00	47.64	O
ATOM	3781	C	SER	A	399	-13.319	-0.574	-7.650	1.00	47.59	C
ATOM	3782	O	SER	A	399	-12.555	0.390	-7.677	1.00	47.75	O
ATOM	3783	N	LEU	A	400	-13.879	-1.092	-8.742	1.00	47.96	N
ATOM	3785	CA	LEU	A	400	-13.570	-0.606	-10.095	1.00	48.22	C
ATOM	3787	CB	LEU	A	400	-14.511	-1.248	-11.127	1.00	48.28	C
ATOM	3790	CG	LEU	A	400	-14.167	-1.051	-12.611	1.00	48.36	C
ATOM	3792	CD1	LEU	A	400	-12.816	-1.464	-12.960	1.00	48.16	C
ATOM	3796	CD2	LEU	A	400	-15.261	-1.644	-13.491	1.00	48.58	C
ATOM	3800	C	LEU	A	400	-13.580	0.920	-10.252	1.00	48.54	C
ATOM	3801	O	LEU	A	400	-12.779	1.461	-11.012	1.00	48.59	O
ATOM	3802	N	GLU	A	401	-14.472	1.609	-9.541	1.00	48.80	N

10

20

30

40

【表 1 2 0】

ATOM	3804	CA	GLU	A	401	-14.558	3.072	-9.621	1.00	49.07	C
ATOM	3806	CB	GLU	A	401	-15.691	3.601	-8.733	1.00	49.32	C
ATOM	3809	CG	GLU	A	401	-15.979	5.087	-8.911	1.00	50.46	C
ATOM	3812	CD	GLU	A	401	-17.019	5.614	-7.936	1.00	52.36	C
ATOM	3813	OE1	GLU	A	401	-17.912	6.374	-8.373	1.00	53.45	O
ATOM	3814	OE2	GLU	A	401	-16.943	5.281	-6.730	1.00	53.64	O
ATOM	3815	C	GLU	A	401	-13.239	3.757	-9.240	1.00	48.88	C
ATOM	3816	O	GLU	A	401	-12.774	4.647	-9.952	1.00	49.05	O
ATOM	3817	N	LEU	A	402	-12.656	3.344	-8.114	1.00	48.57	N
ATOM	3819	CA	LEU	A	402	-11.394	3.910	-7.629	1.00	48.27	C
ATOM	3821	CB	LEU	A	402	-11.127	3.503	-6.167	1.00	48.36	C
ATOM	3824	CG	LEU	A	402	-12.280	3.501	-5.153	1.00	48.49	C
ATOM	3826	CD1	LEU	A	402	-11.745	3.347	-3.738	1.00	48.50	C
ATOM	3830	CD2	LEU	A	402	-13.138	4.750	-5.269	1.00	48.76	C
ATOM	3834	C	LEU	A	402	-10.200	3.480	-8.487	1.00	47.93	C
ATOM	3835	O	LEU	A	402	-9.328	4.284	-8.783	1.00	47.77	O
ATOM	3836	N	TYR	A	403	-10.171	2.207	-8.866	1.00	47.70	N
ATOM	3838	CA	TYR	A	403	-9.087	1.641	-9.663	1.00	47.65	C
ATOM	3840	CB	TYR	A	403	-9.338	0.145	-9.882	1.00	47.53	C
ATOM	3843	CG	TYR	A	403	-8.309	-0.587	-10.725	1.00	47.11	C
ATOM	3844	CD1	TYR	A	403	-6.969	-0.191	-10.755	1.00	46.57	C
ATOM	3846	CE1	TYR	A	403	-6.041	-0.869	-11.524	1.00	46.35	C
ATOM	3848	CZ	TYR	A	403	-6.436	-1.963	-12.265	1.00	45.90	C
ATOM	3849	OH	TYR	A	403	-5.514	-2.644	-13.021	1.00	45.02	O
ATOM	3851	CE2	TYR	A	403	-7.749	-2.384	-12.241	1.00	46.31	C
ATOM	3853	CD2	TYR	A	403	-8.677	-1.696	-11.478	1.00	46.40	C
ATOM	3855	C	TYR	A	403	-8.892	2.346	-11.009	1.00	47.87	C
ATOM	3856	O	TYR	A	403	-7.763	2.539	-11.445	1.00	48.05	O
ATOM	3857	N	ARG	A	404	-9.981	2.732	-11.661	1.00	47.98	N
ATOM	3859	CA	ARG	A	404	-9.888	3.410	-12.955	1.00	48.10	C
ATOM	3861	CB	ARG	A	404	-11.241	3.429	-13.671	1.00	48.09	C
ATOM	3864	CG	ARG	A	404	-11.697	2.057	-14.138	1.00	48.48	C
ATOM	3867	CD	ARG	A	404	-13.175	1.976	-14.480	1.00	49.63	C
ATOM	3870	NE	ARG	A	404	-13.572	2.967	-15.480	1.00	50.59	N
ATOM	3872	CZ	ARG	A	404	-14.813	3.126	-15.936	1.00	51.74	C
ATOM	3873	NH1	ARG	A	404	-15.807	2.362	-15.491	1.00	51.70	N
ATOM	3876	NH2	ARG	A	404	-15.064	4.058	-16.849	1.00	52.64	N
ATOM	3879	C	ARG	A	404	-9.344	4.825	-12.785	1.00	47.93	C
ATOM	3880	O	ARG	A	404	-8.649	5.326	-13.664	1.00	47.98	O
ATOM	3881	N	GLN	A	405	-9.674	5.466	-11.665	1.00	47.72	N
ATOM	3883	CA	GLN	A	405	-9.169	6.807	-11.364	1.00	47.55	C
ATOM	3885	CB	GLN	A	405	-9.894	7.415	-10.156	1.00	47.65	C
ATOM	3888	CG	GLN	A	405	-11.333	7.827	-10.423	1.00	47.91	C
ATOM	3891	CD	GLN	A	405	-12.033	8.333	-9.171	1.00	48.34	C
ATOM	3892	OE1	GLN	A	405	-11.867	9.493	-8.787	1.00	48.55	O
ATOM	3893	NE2	GLN	A	405	-12.814	7.468	-8.535	1.00	48.06	N
ATOM	3896	C	GLN	A	405	-7.667	6.750	-11.086	1.00	47.17	C
ATOM	3897	O	GLN	A	405	-6.938	7.686	-11.401	1.00	47.21	O
ATOM	3898	N	TRP	A	406	-7.217	5.647	-10.492	1.00	46.86	N
ATOM	3900	CA	TRP	A	406	-5.804	5.447	-10.189	1.00	46.50	C
ATOM	3902	CB	TRP	A	406	-5.606	4.261	-9.242	1.00	46.25	C
ATOM	3905	CG	TRP	A	406	-5.940	4.535	-7.801	1.00	45.56	C
ATOM	3906	CD1	TRP	A	406	-6.770	3.802	-7.006	1.00	44.81	C
ATOM	3908	NE1	TRP	A	406	-6.820	4.344	-5.744	1.00	44.56	N
ATOM	3910	CE2	TRP	A	406	-6.009	5.446	-5.699	1.00	44.23	C
ATOM	3911	CD2	TRP	A	406	-5.431	5.593	-6.978	1.00	44.25	C
ATOM	3912	CE3	TRP	A	406	-4.548	6.661	-7.194	1.00	43.97	C
ATOM	3914	CZ3	TRP	A	406	-4.277	7.533	-6.141	1.00	43.95	C
ATOM	3916	CH2	TRP	A	406	-4.871	7.355	-4.882	1.00	43.36	C
ATOM	3918	CZ2	TRP	A	406	-5.735	6.322	-4.641	1.00	43.59	C
ATOM	3920	C	TRP	A	406	-5.052	5.178	-11.479	1.00	46.53	C
ATOM	3921	O	TRP	A	406	-3.933	5.644	-11.662	1.00	46.38	O
ATOM	3922	N	THR	A	407	-5.683	4.414	-12.365	1.00	46.63	N
ATOM	3924	CA	THR	A	407	-5.099	4.060	-13.650	1.00	46.70	C
ATOM	3926	CB	THR	A	407	-6.005	3.060	-14.384	1.00	46.72	C
ATOM	3928	OG1	THR	A	407	-5.963	1.793	-13.713	1.00	46.85	O
ATOM	3930	CG2	THR	A	407	-5.482	2.762	-15.796	1.00	46.53	C

10

20

30

40

【表 1 2 1】

ATOM	3934	C	THR	A	407	-4.883	5.296	-14.506	1.00	46.74	C
ATOM	3935	O	THR	A	407	-3.832	5.449	-15.109	1.00	46.88	O
ATOM	3936	N	ASP	A	408	-5.874	6.181	-14.546	1.00	46.80	N
ATOM	3938	CA	ASP	A	408	-5.772	7.402	-15.341	1.00	46.99	C
ATOM	3940	CB	ASP	A	408	-7.091	8.189	-15.323	1.00	47.06	C
ATOM	3943	CG	ASP	A	408	-8.225	7.468	-16.050	1.00	47.20	C
ATOM	3944	OD1	ASP	A	408	-7.998	6.370	-16.609	1.00	47.26	O
ATOM	3945	OD2	ASP	A	408	-9.388	7.926	-16.101	1.00	47.56	O
ATOM	3946	C	ASP	A	408	-4.636	8.283	-14.834	1.00	46.98	C
ATOM	3947	O	ASP	A	408	-3.980	8.966	-15.620	1.00	47.06	O
ATOM	3948	N	ARG	A	409	-4.409	8.247	-13.521	1.00	46.89	N
ATOM	3950	CA	ARG	A	409	-3.362	9.036	-12.876	1.00	46.74	C
ATOM	3952	CB	ARG	A	409	-3.598	9.104	-11.359	1.00	46.70	C
ATOM	3955	CG	ARG	A	409	-4.569	10.198	-10.952	1.00	46.75	C
ATOM	3958	CD	ARG	A	409	-5.104	10.079	-9.536	1.00	46.90	C
ATOM	3961	NE	ARG	A	409	-6.104	11.112	-9.271	1.00	46.89	N
ATOM	3963	CZ	ARG	A	409	-5.948	12.159	-8.464	1.00	47.19	C
ATOM	3964	NH1	ARG	A	409	-4.818	12.355	-7.787	1.00	47.87	N
ATOM	3967	NH2	ARG	A	409	-6.945	13.023	-8.323	1.00	46.98	N
ATOM	3970	C	ARG	A	409	-1.953	8.511	-13.169	1.00	46.70	C
ATOM	3971	O	ARG	A	409	-1.062	9.299	-13.478	1.00	46.44	O
ATOM	3972	N	ILE	A	410	-1.752	7.197	-13.063	1.00	46.71	N
ATOM	3974	CA	ILE	A	410	-0.441	6.598	-13.326	1.00	46.91	C
ATOM	3976	CB	ILE	A	410	-0.370	5.110	-12.858	1.00	46.87	C
ATOM	3978	CG1	ILE	A	410	1.079	4.597	-12.868	1.00	46.76	C
ATOM	3981	CD1	ILE	A	410	1.978	5.210	-11.796	1.00	46.43	C
ATOM	3985	CG2	ILE	A	410	-1.218	4.203	-13.733	1.00	46.87	C
ATOM	3989	C	ILE	A	410	-0.051	6.716	-14.800	1.00	47.18	C
ATOM	3990	O	ILE	A	410	1.117	6.932	-15.106	1.00	47.10	O
ATOM	3991	N	MET	A	411	-1.026	6.579	-15.697	1.00	47.39	N
ATOM	3993	CA	MET	A	411	-0.770	6.674	-17.133	1.00	47.63	C
ATOM	3995	CB	MET	A	411	-1.945	6.117	-17.944	1.00	47.77	C
ATOM	3998	CG	MET	A	411	-2.099	4.606	-17.864	1.00	48.04	C
ATOM	4001	SD	MET	A	411	-0.578	3.715	-18.224	1.00	49.46	S
ATOM	4002	CE	MET	A	411	-0.926	2.147	-17.470	1.00	49.79	C
ATOM	4006	C	MET	A	411	-0.485	8.108	-17.552	1.00	47.61	C
ATOM	4007	O	MET	A	411	0.245	8.333	-18.510	1.00	47.55	O
ATOM	4008	N	GLU	A	412	-1.060	9.072	-16.838	1.00	47.57	N
ATOM	4010	CA	GLU	A	412	-0.816	10.477	-17.133	1.00	47.66	C
ATOM	4012	CB	GLU	A	412	-1.809	11.377	-16.394	1.00	47.82	C
ATOM	4015	CG	GLU	A	412	-1.707	12.847	-16.775	1.00	48.72	C
ATOM	4018	CD	GLU	A	412	-2.785	13.707	-16.141	1.00	50.24	C
ATOM	4019	OE1	GLU	A	412	-3.958	13.270	-16.083	1.00	51.65	O
ATOM	4020	OE2	GLU	A	412	-2.458	14.832	-15.704	1.00	51.24	O
ATOM	4021	C	GLU	A	412	0.618	10.831	-16.741	1.00	47.48	C
ATOM	4022	O	GLU	A	412	1.302	11.545	-17.470	1.00	47.55	O
ATOM	4023	N	GLU	A	413	1.056	10.320	-15.589	1.00	47.16	N
ATOM	4025	CA	GLU	A	413	2.405	10.551	-15.072	1.00	46.86	C
ATOM	4027	CB	GLU	A	413	2.486	10.115	-13.599	1.00	46.63	C
ATOM	4030	CG	GLU	A	413	3.885	10.099	-12.994	1.00	45.50	C
ATOM	4033	CD	GLU	A	413	3.868	9.987	-11.476	1.00	45.25	C
ATOM	4034	OE1	GLU	A	413	2.888	10.439	-10.859	1.00	43.07	O
ATOM	4035	OE2	GLU	A	413	4.834	9.448	-10.894	1.00	43.56	O
ATOM	4036	C	GLU	A	413	3.442	9.802	-15.906	1.00	46.93	C
ATOM	4037	O	GLU	A	413	4.545	10.296	-16.122	1.00	46.92	O
ATOM	4038	N	PHE	A	414	3.070	8.611	-16.363	1.00	47.23	N
ATOM	4040	CA	PHE	A	414	3.925	7.764	-17.195	1.00	47.47	C
ATOM	4042	CB	PHE	A	414	3.280	6.383	-17.400	1.00	47.64	C
ATOM	4045	CG	PHE	A	414	3.860	5.286	-16.545	1.00	48.44	C
ATOM	4046	CD1	PHE	A	414	4.274	5.522	-15.236	1.00	49.79	C
ATOM	4048	CE1	PHE	A	414	4.800	4.491	-14.461	1.00	50.00	C
ATOM	4050	CZ	PHE	A	414	4.907	3.212	-14.994	1.00	50.40	C
ATOM	4052	CE2	PHE	A	414	4.490	2.968	-16.291	1.00	50.03	C
ATOM	4054	CD2	PHE	A	414	3.969	3.999	-17.055	1.00	49.43	C
ATOM	4056	C	PHE	A	414	4.141	8.400	-18.565	1.00	47.42	C
ATOM	4057	O	PHE	A	414	5.261	8.443	-19.059	1.00	47.39	O
ATOM	4058	N	PHE	A	415	3.059	8.884	-19.171	1.00	47.55	N

10

20

30

40

【表 1 2 2】

ATOM	4060	CA	PHE A 415	3.119	9.508	-20.498	1.00	47.55	C
ATOM	4062	CB	PHE A 415	1.717	9.631	-21.117	1.00	47.28	C
ATOM	4065	CG	PHE A 415	1.092	8.313	-21.529	1.00	45.72	C
ATOM	4066	CD1	PHE A 415	-0.275	8.242	-21.763	1.00	44.96	C
ATOM	4068	CE1	PHE A 415	-0.876	7.047	-22.150	1.00	44.54	C
ATOM	4070	CZ	PHE A 415	-0.110	5.905	-22.303	1.00	44.42	C
ATOM	4072	CE2	PHE A 415	1.254	5.960	-22.079	1.00	44.55	C
ATOM	4074	CD2	PHE A 415	1.850	7.159	-21.696	1.00	44.76	C
ATOM	4076	C	PHE A 415	3.794	10.878	-20.452	1.00	48.13	C
ATOM	4077	O	PHE A 415	4.299	11.351	-21.467	1.00	47.97	O
ATOM	4078	N	GLN A 416	3.801	11.510	-19.278	1.00	48.82	N
ATOM	4080	CA	GLN A 416	4.461	12.802	-19.102	1.00	49.44	C
ATOM	4082	CB	GLN A 416	3.986	13.508	-17.829	1.00	49.75	C
ATOM	4085	CG	GLN A 416	3.060	14.684	-18.084	1.00	50.68	C
ATOM	4088	CD	GLN A 416	2.864	15.532	-16.844	1.00	52.13	C
ATOM	4089	OE1	GLN A 416	3.818	16.131	-16.341	1.00	52.97	O
ATOM	4090	NE2	GLN A 416	1.631	15.581	-16.342	1.00	52.95	N
ATOM	4093	C	GLN A 416	5.972	12.594	-19.053	1.00	49.73	C
ATOM	4094	O	GLN A 416	6.730	13.489	-19.418	1.00	49.70	O
ATOM	4095	N	GLN A 417	6.397	11.426	-18.572	1.00	50.19	N
ATOM	4097	CA	GLN A 417	7.811	11.064	-18.550	1.00	50.60	C
ATOM	4099	CB	GLN A 417	8.080	9.859	-17.632	1.00	50.55	C
ATOM	4102	CG	GLN A 417	9.377	9.090	-17.956	1.00	50.24	C
ATOM	4105	CD	GLN A 417	9.777	8.081	-16.891	1.00	50.18	C
ATOM	4106	OE1	GLN A 417	9.458	8.247	-15.715	1.00	50.08	O
ATOM	4107	NE2	GLN A 417	10.490	7.039	-17.302	1.00	49.51	N
ATOM	4110	C	GLN A 417	8.235	10.746	-19.982	1.00	51.10	C
ATOM	4111	O	GLN A 417	9.357	11.040	-20.382	1.00	51.03	O
ATOM	4112	N	GLY A 418	7.333	10.130	-20.742	1.00	51.81	N
ATOM	4114	CA	GLY A 418	7.591	9.797	-22.132	1.00	52.42	C
ATOM	4117	C	GLY A 418	7.848	11.042	-22.956	1.00	52.94	C
ATOM	4118	O	GLY A 418	8.710	11.040	-23.826	1.00	53.07	O
ATOM	4119	N	ASP A 419	7.105	12.108	-22.662	1.00	53.65	N
ATOM	4121	CA	ASP A 419	7.252	13.378	-23.363	1.00	54.24	C
ATOM	4123	CB	ASP A 419	6.074	14.308	-23.053	1.00	54.22	C
ATOM	4126	CG	ASP A 419	4.769	13.835	-23.682	1.00	54.27	C
ATOM	4127	OD1	ASP A 419	4.727	12.718	-24.242	1.00	53.78	O
ATOM	4128	OD2	ASP A 419	3.725	14.517	-23.659	1.00	54.56	O
ATOM	4129	C	ASP A 419	8.574	14.054	-22.999	1.00	54.84	C
ATOM	4130	O	ASP A 419	9.187	14.700	-23.848	1.00	54.92	O
ATOM	4131	N	LYS A 420	8.999	13.906	-21.741	1.00	55.43	N
ATOM	4133	CA	LYS A 420	10.271	14.456	-21.265	1.00	55.89	C
ATOM	4135	CB	LYS A 420	10.380	14.351	-19.735	1.00	55.96	C
ATOM	4138	CG	LYS A 420	9.601	15.409	-18.963	1.00	56.06	C
ATOM	4141	CD	LYS A 420	9.907	15.339	-17.467	1.00	56.44	C
ATOM	4144	CE	LYS A 420	8.801	15.967	-16.626	1.00	56.61	C
ATOM	4147	NZ	LYS A 420	7.697	15.002	-16.331	1.00	56.84	N
ATOM	4151	C	LYS A 420	11.443	13.716	-21.910	1.00	56.38	C
ATOM	4152	O	LYS A 420	12.493	14.304	-22.157	1.00	56.29	O
ATOM	4153	N	GLU A 421	11.246	12.425	-22.174	1.00	57.21	N
ATOM	4155	CA	GLU A 421	12.256	11.578	-22.806	1.00	57.91	C
ATOM	4157	CB	GLU A 421	11.865	10.096	-22.709	1.00	57.84	C
ATOM	4160	CG	GLU A 421	12.102	9.455	-21.346	1.00	57.32	C
ATOM	4163	CD	GLU A 421	11.475	8.075	-21.218	1.00	56.57	C
ATOM	4164	OE1	GLU A 421	10.549	7.762	-21.989	1.00	55.95	O
ATOM	4165	OE2	GLU A 421	11.908	7.297	-20.341	1.00	56.11	O
ATOM	4166	C	GLU A 421	12.439	11.952	-24.278	1.00	58.82	C
ATOM	4167	O	GLU A 421	13.552	11.887	-24.806	1.00	59.03	O
ATOM	4168	N	ARG A 422	11.345	12.337	-24.933	1.00	59.81	N
ATOM	4170	CA	ARG A 422	11.375	12.720	-26.346	1.00	60.67	C
ATOM	4172	CB	ARG A 422	9.959	12.733	-26.938	1.00	60.78	C
ATOM	4175	CG	ARG A 422	9.929	12.691	-28.464	1.00	61.41	C
ATOM	4178	CD	ARG A 422	8.542	12.503	-29.069	1.00	62.16	C
ATOM	4181	NE	ARG A 422	7.904	11.259	-28.626	1.00	62.73	N
ATOM	4183	CZ	ARG A 422	6.915	11.169	-27.728	1.00	63.52	C
ATOM	4184	NH1	ARG A 422	6.409	12.251	-27.135	1.00	63.52	N
ATOM	4187	NH2	ARG A 422	6.426	9.971	-27.415	1.00	63.67	N

10

20

30

40

【 0 7 7 7 】

【表 1 2 3】

ATOM	4190	C	ARG A 422	12.035	14.087	-26.543	1.00	61.15	C
ATOM	4191	O	ARG A 422	12.720	14.309	-27.542	1.00	61.33	O
ATOM	4192	N	GLU A 423	11.836	14.990	-25.584	1.00	61.67	N
ATOM	4194	CA	GLU A 423	12.412	16.332	-25.646	1.00	62.13	C
ATOM	4196	CB	GLU A 423	11.727	17.264	-24.642	1.00	62.27	C
ATOM	4199	CG	GLU A 423	10.281	17.599	-24.986	1.00	62.86	C
ATOM	4202	CD	GLU A 423	9.526	18.250	-23.835	1.00	63.81	C
ATOM	4203	OE1	GLU A 423	9.853	17.971	-22.658	1.00	64.39	O
ATOM	4204	OE2	GLU A 423	8.597	19.045	-24.107	1.00	64.18	O
ATOM	4205	C	GLU A 423	13.918	16.317	-25.383	1.00	62.30	C
ATOM	4206	O	GLU A 423	14.601	17.307	-25.647	1.00	62.55	O
ATOM	4207	N	ARG A 424	14.425	15.203	-24.855	1.00	62.40	N
ATOM	4209	CA	ARG A 424	15.849	15.048	-24.564	1.00	62.46	C
ATOM	4211	CB	ARG A 424	16.031	14.602	-23.109	1.00	62.43	C
ATOM	4214	CG	ARG A 424	15.586	15.660	-22.101	1.00	62.39	C
ATOM	4217	CD	ARG A 424	15.702	15.243	-20.644	1.00	62.26	C
ATOM	4220	NE	ARG A 424	14.694	15.895	-19.805	1.00	62.15	N
ATOM	4222	CZ	ARG A 424	14.897	16.360	-18.570	1.00	62.06	C
ATOM	4223	NH1	ARG A 424	16.087	16.268	-17.980	1.00	61.98	N
ATOM	4226	NH2	ARG A 424	13.890	16.930	-17.915	1.00	62.24	N
ATOM	4229	C	ARG A 424	16.555	14.083	-25.532	1.00	62.51	C
ATOM	4230	O	ARG A 424	17.748	13.815	-25.387	1.00	62.61	O
ATOM	4231	N	GLY A 425	15.819	13.554	-26.508	1.00	62.55	N
ATOM	4233	CA	GLY A 425	16.389	12.675	-27.518	1.00	62.59	C
ATOM	4236	C	GLY A 425	16.656	11.233	-27.120	1.00	62.63	C
ATOM	4237	O	GLY A 425	16.930	10.403	-27.990	1.00	62.66	O
ATOM	4238	N	MET A 426	16.574	10.919	-25.828	1.00	62.58	N
ATOM	4240	CA	MET A 426	16.833	9.556	-25.359	1.00	62.51	C
ATOM	4242	CB	MET A 426	17.059	9.523	-23.838	1.00	62.49	C
ATOM	4245	CG	MET A 426	15.875	9.951	-22.977	1.00	62.33	C
ATOM	4248	SD	MET A 426	16.358	10.194	-21.236	1.00	62.34	S
ATOM	4249	CE	MET A 426	15.929	11.853	-20.974	1.00	61.75	C
ATOM	4253	C	MET A 426	15.716	8.594	-25.768	1.00	62.47	C
ATOM	4254	O	MET A 426	14.631	9.023	-26.163	1.00	62.37	O
ATOM	4255	N	GLU A 427	16.006	7.296	-25.681	1.00	62.54	N
ATOM	4257	CA	GLU A 427	15.052	6.243	-26.047	1.00	62.60	C
ATOM	4259	CB	GLU A 427	15.729	4.864	-26.020	1.00	62.75	C
ATOM	4262	CG	GLU A 427	16.459	4.490	-27.307	1.00	63.44	C
ATOM	4265	CD	GLU A 427	15.844	3.286	-28.001	1.00	64.17	C
ATOM	4266	OE1	GLU A 427	16.438	2.187	-27.927	1.00	64.74	O
ATOM	4267	OE2	GLU A 427	14.764	3.438	-28.616	1.00	64.34	O
ATOM	4268	C	GLU A 427	13.829	6.227	-25.126	1.00	62.39	C
ATOM	4269	O	GLU A 427	13.961	6.160	-23.900	1.00	62.45	O
ATOM	4270	N	ILE A 428	12.644	6.278	-25.731	1.00	62.09	N
ATOM	4272	CA	ILE A 428	11.383	6.288	-24.990	1.00	61.72	C
ATOM	4274	CB	ILE A 428	10.234	6.832	-25.879	1.00	61.83	C
ATOM	4276	CG1	ILE A 428	10.507	8.288	-26.285	1.00	62.06	C
ATOM	4279	CD1	ILE A 428	10.161	8.592	-27.732	1.00	62.43	C
ATOM	4283	CG2	ILE A 428	8.884	6.720	-25.162	1.00	61.94	C
ATOM	4287	C	ILE A 428	11.040	4.888	-24.493	1.00	61.17	C
ATOM	4288	O	ILE A 428	11.125	3.917	-25.244	1.00	61.23	O
ATOM	4289	N	SER A 429	10.645	4.799	-23.227	1.00	60.50	N
ATOM	4291	CA	SER A 429	10.270	3.528	-22.617	1.00	59.97	C
ATOM	4293	CB	SER A 429	10.139	3.674	-21.094	1.00	59.99	C
ATOM	4296	OG	SER A 429	11.115	4.562	-20.563	1.00	59.54	O
ATOM	4298	C	SER A 429	8.937	3.080	-23.227	1.00	59.49	C
ATOM	4299	O	SER A 429	8.034	3.898	-23.368	1.00	59.42	O
ATOM	4300	N	PRO A 430	8.817	1.807	-23.610	1.00	58.94	N
ATOM	4301	CA	PRO A 430	7.578	1.295	-24.218	1.00	58.56	C
ATOM	4303	CB	PRO A 430	7.817	-0.219	-24.280	1.00	58.56	C
ATOM	4306	CG	PRO A 430	9.291	-0.368	-24.340	1.00	58.73	C
ATOM	4309	CD	PRO A 430	9.856	0.763	-23.532	1.00	58.91	C
ATOM	4312	C	PRO A 430	6.277	1.594	-23.453	1.00	58.21	C
ATOM	4313	O	PRO A 430	5.303	2.001	-24.085	1.00	58.23	O
ATOM	4314	N	MET A 431	6.259	1.407	-22.135	1.00	57.64	N
ATOM	4316	CA	MET A 431	5.034	1.626	-21.355	1.00	57.24	C
ATOM	4318	CB	MET A 431	5.089	0.855	-20.032	1.00	57.53	C

10

20

30

40

【0 7 7 8】

【表 1 2 4】

ATOM	4321	CG	MET A 431	3.717	0.458	-19.497	1.00	58.63	C
ATOM	4324	SD	MET A 431	3.747	-1.110	-18.599	1.00	61.12	S
ATOM	4325	CE	MET A 431	3.644	-0.542	-16.897	1.00	61.43	C
ATOM	4329	C	MET A 431	4.721	3.098	-21.079	1.00	56.38	C
ATOM	4330	O	MET A 431	3.605	3.425	-20.670	1.00	56.17	O
ATOM	4331	N	CYS A 432	5.704	3.972	-21.292	1.00	55.44	N
ATOM	4333	CA	CYS A 432	5.543	5.413	-21.089	1.00	54.68	C
ATOM	4335	CB	CYS A 432	6.784	5.973	-20.382	1.00	54.73	C
ATOM	4338	SG	CYS A 432	6.978	5.422	-18.671	1.00	54.35	S
ATOM	4339	C	CYS A 432	5.294	6.182	-22.398	1.00	54.09	C
ATOM	4340	O	CYS A 432	5.233	7.411	-22.389	1.00	53.97	O
ATOM	4341	N	ASP A 433	5.130	5.457	-23.507	1.00	53.47	N
ATOM	4343	CA	ASP A 433	4.914	6.042	-24.839	1.00	52.93	C
ATOM	4345	CB	ASP A 433	5.554	5.125	-25.892	1.00	52.93	C
ATOM	4348	CG	ASP A 433	5.599	5.739	-27.288	1.00	52.84	C
ATOM	4349	OD1	ASP A 433	5.419	6.967	-27.444	1.00	52.28	O
ATOM	4350	OD2	ASP A 433	5.823	5.044	-28.300	1.00	53.03	O
ATOM	4351	C	ASP A 433	3.421	6.213	-25.132	1.00	52.52	C
ATOM	4352	O	ASP A 433	2.707	5.235	-25.324	1.00	52.44	O
ATOM	4353	N	LYS A 434	2.953	7.456	-25.182	1.00	52.04	N
ATOM	4355	CA	LYS A 434	1.532	7.730	-25.415	1.00	51.71	C
ATOM	4357	CB	LYS A 434	1.192	9.178	-25.033	1.00	51.58	C
ATOM	4360	CG	LYS A 434	1.763	10.246	-25.957	1.00	51.12	C
ATOM	4363	CD	LYS A 434	1.209	11.609	-25.603	1.00	50.27	C
ATOM	4366	CE	LYS A 434	1.962	12.713	-26.302	1.00	50.26	C
ATOM	4369	NZ	LYS A 434	1.549	14.042	-25.793	1.00	50.04	N
ATOM	4373	C	LYS A 434	1.049	7.434	-26.844	1.00	51.56	C
ATOM	4374	O	LYS A 434	-0.146	7.230	-27.060	1.00	51.70	O
ATOM	4375	N	HIS A 435	1.968	7.404	-27.808	1.00	51.37	N
ATOM	4377	CA	HIS A 435	1.614	7.154	-29.212	1.00	51.18	C
ATOM	4379	CB	HIS A 435	2.634	7.822	-30.142	1.00	51.08	C
ATOM	4382	CG	HIS A 435	2.726	9.306	-29.975	1.00	50.93	C
ATOM	4383	ND1	HIS A 435	1.673	10.153	-30.243	1.00	51.24	N
ATOM	4385	CE1	HIS A 435	2.043	11.400	-30.011	1.00	51.20	C
ATOM	4387	NE2	HIS A 435	3.299	11.392	-29.603	1.00	50.88	N
ATOM	4389	CD2	HIS A 435	3.751	10.095	-29.575	1.00	50.81	C
ATOM	4391	C	HIS A 435	1.541	5.673	-29.576	1.00	51.13	C
ATOM	4392	O	HIS A 435	1.160	5.334	-30.701	1.00	51.19	O
ATOM	4393	N	THR A 436	1.898	4.801	-28.632	1.00	50.98	N
ATOM	4395	CA	THR A 436	1.957	3.360	-28.876	1.00	50.88	C
ATOM	4397	CB	THR A 436	3.445	2.960	-29.036	1.00	50.87	C
ATOM	4399	OG1	THR A 436	4.079	3.801	-30.011	1.00	51.11	O
ATOM	4401	CG2	THR A 436	3.603	1.551	-29.602	1.00	50.83	C
ATOM	4405	C	THR A 436	1.316	2.493	-27.781	1.00	50.95	C
ATOM	4406	O	THR A 436	0.589	1.548	-28.085	1.00	50.79	O
ATOM	4407	N	ALA A 437	1.602	2.811	-26.519	1.00	50.96	N
ATOM	4409	CA	ALA A 437	1.132	2.029	-25.369	1.00	50.91	C
ATOM	4411	CB	ALA A 437	1.819	2.514	-24.087	1.00	50.94	C
ATOM	4415	C	ALA A 437	-0.381	2.002	-25.153	1.00	50.90	C
ATOM	4416	O	ALA A 437	-1.054	3.029	-25.223	1.00	50.82	O
ATOM	4417	N	SER A 438	-0.888	0.807	-24.863	1.00	50.97	N
ATOM	4419	CA	SER A 438	-2.295	0.582	-24.569	1.00	51.05	C
ATOM	4421	CB	SER A 438	-2.714	-0.820	-25.011	1.00	51.08	C
ATOM	4424	OG	SER A 438	-4.088	-1.051	-24.749	1.00	51.04	O
ATOM	4426	C	SER A 438	-2.479	0.689	-23.063	1.00	51.10	C
ATOM	4427	O	SER A 438	-1.849	-0.052	-22.313	1.00	50.99	O
ATOM	4428	N	VAL A 439	-3.334	1.604	-22.618	1.00	51.31	N
ATOM	4430	CA	VAL A 439	-3.617	1.757	-21.190	1.00	51.47	C
ATOM	4432	CB	VAL A 439	-4.579	2.948	-20.927	1.00	51.42	C
ATOM	4434	CG1	VAL A 439	-5.045	2.980	-19.466	1.00	51.38	C
ATOM	4438	CG2	VAL A 439	-3.923	4.265	-21.310	1.00	51.55	C
ATOM	4442	C	VAL A 439	-4.250	0.467	-20.652	1.00	51.62	C
ATOM	4443	O	VAL A 439	-4.038	0.092	-19.498	1.00	51.80	O
ATOM	4444	N	GLU A 440	-4.994	-0.216	-21.519	1.00	51.78	N
ATOM	4446	CA	GLU A 440	-5.741	-1.417	-21.159	1.00	51.91	C
ATOM	4448	CB	GLU A 440	-6.828	-1.701	-22.206	1.00	51.97	C
ATOM	4451	CG	GLU A 440	-7.998	-0.720	-22.176	1.00	52.11	C

10

20

30

40

【表 1 2 5】

ATOM	4454	CD	GLU A 440	-7.604	0.706	-22.528	1.00	52.37	C
ATOM	4455	OE1	GLU A 440	-6.925	0.910	-23.557	1.00	53.33	O
ATOM	4456	OE2	GLU A 440	-7.969	1.629	-21.776	1.00	52.82	O
ATOM	4457	C	GLU A 440	-4.837	-2.631	-20.980	1.00	51.89	C
ATOM	4458	O	GLU A 440	-4.959	-3.349	-19.987	1.00	52.18	O
ATOM	4459	N	LYS A 441	-3.937	-2.860	-21.933	1.00	51.69	N
ATOM	4461	CA	LYS A 441	-2.995	-3.975	-21.844	1.00	51.63	C
ATOM	4463	CB	LYS A 441	-2.247	-4.177	-23.164	1.00	51.74	C
ATOM	4466	CG	LYS A 441	-3.116	-4.644	-24.313	1.00	52.20	C
ATOM	4469	CD	LYS A 441	-2.350	-4.614	-25.627	1.00	52.85	C
ATOM	4472	CE	LYS A 441	-2.906	-5.616	-26.626	1.00	53.27	C
ATOM	4475	NZ	LYS A 441	-2.185	-5.551	-27.926	1.00	53.67	N
ATOM	4479	C	LYS A 441	-1.978	-3.747	-20.731	1.00	51.39	C
ATOM	4480	O	LYS A 441	-1.370	-4.694	-20.244	1.00	51.39	O
ATOM	4481	N	SER A 442	-1.782	-2.489	-20.348	1.00	51.21	N
ATOM	4483	CA	SER A 442	-0.849	-2.141	-19.284	1.00	51.18	C
ATOM	4485	CB	SER A 442	-0.562	-0.638	-19.287	1.00	51.27	C
ATOM	4488	OG	SER A 442	0.219	-0.267	-20.413	1.00	51.99	O
ATOM	4490	C	SER A 442	-1.394	-2.565	-17.922	1.00	50.92	C
ATOM	4491	O	SER A 442	-0.632	-2.956	-17.048	1.00	50.94	O
ATOM	4492	N	GLN A 443	-2.709	-2.484	-17.746	1.00	50.63	N
ATOM	4494	CA	GLN A 443	-3.338	-2.885	-16.489	1.00	50.41	C
ATOM	4496	CB	GLN A 443	-4.665	-2.148	-16.292	1.00	50.31	C
ATOM	4499	CG	GLN A 443	-4.499	-0.660	-16.001	1.00	50.37	C
ATOM	4502	CD	GLN A 443	-3.508	-0.386	-14.874	1.00	50.65	C
ATOM	4503	OE1	GLN A 443	-3.482	-1.109	-13.877	1.00	50.10	O
ATOM	4504	NE2	GLN A 443	-2.692	0.652	-15.035	1.00	50.58	N
ATOM	4507	C	GLN A 443	-3.539	-4.398	-16.403	1.00	50.24	C
ATOM	4508	O	GLN A 443	-3.546	-4.958	-15.306	1.00	50.04	O
ATOM	4509	N	VAL A 444	-3.698	-5.049	-17.555	1.00	50.01	N
ATOM	4511	CA	VAL A 444	-3.859	-6.502	-17.620	1.00	49.86	C
ATOM	4513	CB	VAL A 444	-4.429	-6.956	-19.000	1.00	49.90	C
ATOM	4515	CG1	VAL A 444	-4.203	-8.450	-19.249	1.00	49.84	C
ATOM	4519	CG2	VAL A 444	-5.909	-6.633	-19.096	1.00	49.72	C
ATOM	4523	C	VAL A 444	-2.511	-7.172	-17.352	1.00	49.82	C
ATOM	4524	O	VAL A 444	-2.454	-8.222	-16.716	1.00	49.90	O
ATOM	4525	N	GLY A 445	-1.434	-6.560	-17.842	1.00	49.78	N
ATOM	4527	CA	GLY A 445	-0.087	-7.074	-17.649	1.00	49.75	C
ATOM	4530	C	GLY A 445	0.418	-6.767	-16.251	1.00	49.83	C
ATOM	4531	O	GLY A 445	1.207	-7.520	-15.685	1.00	49.63	O
ATOM	4532	N	PHE A 446	-0.041	-5.647	-15.700	1.00	49.94	N
ATOM	4534	CA	PHE A 446	0.321	-5.236	-14.352	1.00	50.11	C
ATOM	4536	CB	PHE A 446	-0.218	-3.825	-14.066	1.00	50.12	C
ATOM	4539	CG	PHE A 446	0.237	-3.239	-12.756	1.00	50.27	C
ATOM	4540	CD1	PHE A 446	1.573	-3.278	-12.377	1.00	50.28	C
ATOM	4542	CE1	PHE A 446	1.980	-2.730	-11.171	1.00	50.37	C
ATOM	4544	CZ	PHE A 446	1.054	-2.124	-10.336	1.00	50.13	C
ATOM	4546	CE2	PHE A 446	-0.272	-2.073	-10.703	1.00	50.12	C
ATOM	4548	CD2	PHE A 446	-0.677	-2.622	-11.908	1.00	50.48	C
ATOM	4550	C	PHE A 446	-0.242	-6.250	-13.360	1.00	50.23	C
ATOM	4551	O	PHE A 446	0.449	-6.654	-12.436	1.00	49.99	O
ATOM	4552	N	ILE A 447	-1.479	-6.691	-13.590	1.00	50.50	N
ATOM	4554	CA	ILE A 447	-2.133	-7.654	-12.705	1.00	50.73	C
ATOM	4556	CB	ILE A 447	-3.669	-7.680	-12.947	1.00	50.69	C
ATOM	4558	CG1	ILE A 447	-4.302	-6.343	-12.550	1.00	50.51	C
ATOM	4561	CD1	ILE A 447	-5.701	-6.129	-13.115	1.00	50.24	C
ATOM	4565	CG2	ILE A 447	-4.324	-8.813	-12.143	1.00	50.61	C
ATOM	4569	C	ILE A 447	-1.561	-9.067	-12.836	1.00	51.01	C
ATOM	4570	O	ILE A 447	-1.172	-9.673	-11.847	1.00	50.90	O
ATOM	4571	N	ASP A 448	-1.500	-9.581	-14.058	1.00	51.43	N
ATOM	4573	CA	ASP A 448	-1.051	-10.957	-14.300	1.00	51.79	C
ATOM	4575	CB	ASP A 448	-1.155	-11.299	-15.798	1.00	51.81	C
ATOM	4578	CG	ASP A 448	-2.587	-11.336	-16.295	1.00	52.06	C
ATOM	4579	OD1	ASP A 448	-3.493	-11.641	-15.491	1.00	52.17	O
ATOM	4580	OD2	ASP A 448	-2.901	-11.072	-17.478	1.00	52.64	O
ATOM	4581	C	ASP A 448	0.362	-11.293	-13.825	1.00	52.03	C
ATOM	4582	O	ASP A 448	0.588	-12.374	-13.284	1.00	52.12	O

10

20

30

40

【表 1 2 6】

ATOM	4583	N	TYR	A	449	1.302	-10.371	-14.016	1.00	52.37	N
ATOM	4585	CA	TYR	A	449	2.710	-10.634	-13.715	1.00	52.70	C
ATOM	4587	CB	TYR	A	449	3.559	-10.277	-14.945	1.00	53.04	C
ATOM	4590	CG	TYR	A	449	3.043	-10.906	-16.227	1.00	54.52	C
ATOM	4591	CD1	TYR	A	449	2.536	-10.120	-17.264	1.00	56.01	C
ATOM	4593	CE1	TYR	A	449	2.051	-10.697	-18.437	1.00	56.92	C
ATOM	4595	CZ	TYR	A	449	2.069	-12.076	-18.579	1.00	57.69	C
ATOM	4596	OH	TYR	A	449	1.593	-12.657	-19.732	1.00	59.09	O
ATOM	4598	CE2	TYR	A	449	2.565	-12.877	-17.563	1.00	57.31	C
ATOM	4600	CD2	TYR	A	449	3.044	-12.289	-16.392	1.00	56.24	C
ATOM	4602	C	TYR	A	449	3.289	-9.948	-12.476	1.00	52.43	C
ATOM	4603	O	TYR	A	449	4.420	-10.249	-12.097	1.00	52.33	O
ATOM	4604	N	ILE	A	450	2.532	-9.053	-11.838	1.00	52.24	N
ATOM	4606	CA	ILE	A	450	3.028	-8.330	-10.660	1.00	52.12	C
ATOM	4608	CB	ILE	A	450	3.402	-6.868	-11.042	1.00	52.13	C
ATOM	4610	CG1	ILE	A	450	4.673	-6.836	-11.900	1.00	52.49	C
ATOM	4613	CD1	ILE	A	450	4.636	-5.795	-13.007	1.00	52.62	C
ATOM	4617	CG2	ILE	A	450	3.604	-6.003	-9.798	1.00	52.18	C
ATOM	4621	C	ILE	A	450	2.047	-8.326	-9.485	1.00	51.83	C
ATOM	4622	O	ILE	A	450	2.366	-8.827	-8.407	1.00	51.65	O
ATOM	4623	N	VAL	A	451	0.859	-7.770	-9.706	1.00	51.54	N
ATOM	4625	CA	VAL	A	451	-0.145	-7.610	-8.654	1.00	51.42	C
ATOM	4627	CB	VAL	A	451	-1.203	-6.555	-9.057	1.00	51.43	C
ATOM	4629	CG1	VAL	A	451	-2.246	-6.374	-7.962	1.00	51.53	C
ATOM	4633	CG2	VAL	A	451	-0.524	-5.224	-9.366	1.00	51.48	C
ATOM	4637	C	VAL	A	451	-0.825	-8.916	-8.223	1.00	51.29	C
ATOM	4638	O	VAL	A	451	-0.887	-9.206	-7.028	1.00	51.38	O
ATOM	4639	N	HIS	A	452	-1.347	-9.688	-9.173	1.00	50.99	N
ATOM	4641	CA	HIS	A	452	-2.001	-10.963	-8.845	1.00	50.90	C
ATOM	4643	CB	HIS	A	452	-2.669	-11.616	-10.069	1.00	50.95	C
ATOM	4646	CG	HIS	A	452	-3.394	-12.891	-9.757	1.00	51.14	C
ATOM	4647	ND1	HIS	A	452	-4.753	-12.939	-9.528	1.00	51.55	N
ATOM	4649	CE1	HIS	A	452	-5.112	-14.187	-9.282	1.00	51.60	C
ATOM	4651	NE2	HIS	A	452	-4.036	-14.951	-9.349	1.00	51.14	N
ATOM	4653	CD2	HIS	A	452	-2.949	-14.166	-9.647	1.00	51.14	C
ATOM	4655	C	HIS	A	452	-1.042	-11.936	-8.151	1.00	50.68	C
ATOM	4656	O	HIS	A	452	-1.400	-12.481	-7.115	1.00	50.66	O
ATOM	4657	N	PRO	A	453	0.150	-12.172	-8.706	1.00	50.40	N
ATOM	4658	CA	PRO	A	453	1.129	-13.054	-8.051	1.00	50.20	C
ATOM	4660	CB	PRO	A	453	2.365	-12.928	-8.947	1.00	50.22	C
ATOM	4663	CG	PRO	A	453	1.832	-12.559	-10.275	1.00	50.37	C
ATOM	4666	CD	PRO	A	453	0.650	-11.682	-10.005	1.00	50.39	C
ATOM	4669	C	PRO	A	453	1.482	-12.651	-6.613	1.00	50.06	C
ATOM	4670	O	PRO	A	453	1.709	-13.528	-5.775	1.00	50.11	O
ATOM	4671	N	LEU	A	454	1.529	-11.348	-6.338	1.00	49.81	N
ATOM	4673	CA	LEU	A	454	1.873	-10.846	-5.006	1.00	49.54	C
ATOM	4675	CB	LEU	A	454	2.265	-9.366	-5.066	1.00	49.57	C
ATOM	4678	CG	LEU	A	454	2.464	-8.660	-3.719	1.00	49.28	C
ATOM	4680	CD1	LEU	A	454	3.642	-9.252	-2.969	1.00	49.03	C
ATOM	4684	CD2	LEU	A	454	2.646	-7.169	-3.927	1.00	49.47	C
ATOM	4688	C	LEU	A	454	0.738	-11.025	-4.008	1.00	49.37	C
ATOM	4689	O	LEU	A	454	0.965	-11.488	-2.895	1.00	49.24	O
ATOM	4690	N	TRP	A	455	-0.471	-10.630	-4.402	1.00	49.26	N
ATOM	4692	CA	TRP	A	455	-1.648	-10.747	-3.538	1.00	49.35	C
ATOM	4694	CB	TRP	A	455	-2.806	-9.906	-4.071	1.00	49.20	C
ATOM	4697	CG	TRP	A	455	-2.719	-8.485	-3.644	1.00	48.71	C
ATOM	4698	CD1	TRP	A	455	-2.308	-7.428	-4.396	1.00	47.94	C
ATOM	4700	NE1	TRP	A	455	-2.356	-6.273	-3.654	1.00	47.76	N
ATOM	4702	CE2	TRP	A	455	-2.799	-6.573	-2.393	1.00	47.42	C
ATOM	4703	CD2	TRP	A	455	-3.035	-7.959	-2.350	1.00	47.97	C
ATOM	4704	CE3	TRP	A	455	-3.496	-8.523	-1.153	1.00	47.67	C
ATOM	4706	CZ3	TRP	A	455	-3.704	-7.696	-0.061	1.00	47.35	C
ATOM	4708	CH2	TRP	A	455	-3.460	-6.323	-0.141	1.00	47.35	C
ATOM	4710	CZ2	TRP	A	455	-3.011	-5.744	-1.296	1.00	47.21	C
ATOM	4712	C	TRP	A	455	-2.089	-12.196	-3.369	1.00	49.57	C
ATOM	4713	O	TRP	A	455	-2.665	-12.551	-2.344	1.00	49.63	O
ATOM	4714	N	GLU	A	456	-1.818	-13.021	-4.377	1.00	49.72	N

10

20

30

40

【表 1 2 7】

ATOM	4716	CA	GLU	A	456	-2.124	-14.451	-4.330	1.00	49.98	C
ATOM	4718	CB	GLU	A	456	-1.800	-15.105	-5.681	1.00	50.16	C
ATOM	4721	CG	GLU	A	456	-1.641	-16.618	-5.676	1.00	51.00	C
ATOM	4724	CD	GLU	A	456	-1.545	-17.186	-7.085	1.00	52.00	C
ATOM	4725	OE1	GLU	A	456	-0.534	-16.918	-7.772	1.00	52.21	O
ATOM	4726	OE2	GLU	A	456	-2.483	-17.897	-7.506	1.00	52.28	O
ATOM	4727	C	GLU	A	456	-1.303	-15.087	-3.213	1.00	49.79	C
ATOM	4728	O	GLU	A	456	-1.754	-16.022	-2.560	1.00	49.93	O
ATOM	4729	N	THR	A	457	-0.094	-14.566	-3.012	1.00	49.70	N
ATOM	4731	CA	THR	A	457	0.811	-15.036	-1.971	1.00	49.61	C
ATOM	4733	CB	THR	A	457	2.257	-14.657	-2.325	1.00	49.62	C
ATOM	4735	OG1	THR	A	457	2.567	-15.113	-3.648	1.00	49.55	O
ATOM	4737	CG2	THR	A	457	3.251	-15.392	-1.442	1.00	49.46	C
ATOM	4741	C	THR	A	457	0.438	-14.458	-0.605	1.00	49.62	C
ATOM	4742	O	THR	A	457	0.488	-15.163	0.396	1.00	49.71	O
ATOM	4743	N	TRP	A	458	0.075	-13.177	-0.565	1.00	49.66	N
ATOM	4745	CA	TRP	A	458	-0.327	-12.528	0.681	1.00	49.64	C
ATOM	4747	CB	TRP	A	458	-0.578	-11.026	0.474	1.00	49.37	C
ATOM	4750	CG	TRP	A	458	-1.144	-10.352	1.689	1.00	47.69	C
ATOM	4751	CD1	TRP	A	458	-2.461	-10.106	1.952	1.00	46.79	C
ATOM	4753	NE1	TRP	A	458	-2.594	-9.488	3.173	1.00	46.06	N
ATOM	4755	CE2	TRP	A	458	-1.352	-9.327	3.726	1.00	45.61	C
ATOM	4756	CD2	TRP	A	458	-0.415	-9.863	2.818	1.00	45.98	C
ATOM	4757	CE3	TRP	A	458	0.943	-9.819	3.157	1.00	45.38	C
ATOM	4759	CE3	TRP	A	458	1.314	-9.254	4.370	1.00	45.13	C
ATOM	4761	CH2	TRP	A	458	0.359	-8.731	5.247	1.00	45.05	C
ATOM	4763	CZ2	TRP	A	458	-0.976	-8.757	4.945	1.00	45.47	C
ATOM	4765	C	TRP	A	458	-1.587	-13.203	1.214	1.00	50.27	C
ATOM	4766	O	TRP	A	458	-1.758	-13.344	2.427	1.00	50.29	O
ATOM	4767	N	ALA	A	459	-2.455	-13.619	0.293	1.00	50.90	N
ATOM	4769	CA	ALA	A	459	-3.699	-14.300	0.630	1.00	51.52	C
ATOM	4771	CB	ALA	A	459	-4.600	-14.417	-0.597	1.00	51.53	C
ATOM	4775	C	ALA	A	459	-3.418	-15.677	1.217	1.00	52.09	C
ATOM	4776	O	ALA	A	459	-4.101	-16.090	2.141	1.00	52.33	O
ATOM	4777	N	ASP	A	460	-2.418	-16.381	0.682	1.00	52.75	N
ATOM	4779	CA	ASP	A	460	-2.023	-17.700	1.199	1.00	53.26	C
ATOM	4781	CB	ASP	A	460	-0.900	-18.318	0.346	1.00	53.44	C
ATOM	4784	CG	ASP	A	460	-1.415	-19.110	-0.855	1.00	54.00	C
ATOM	4785	OD1	ASP	A	460	-2.501	-18.788	-1.387	1.00	54.34	O
ATOM	4786	OD2	ASP	A	460	-0.777	-20.069	-1.345	1.00	54.56	O
ATOM	4787	C	ASP	A	460	-1.522	-17.584	2.642	1.00	53.50	C
ATOM	4788	O	ASP	A	460	-1.724	-18.486	3.455	1.00	53.69	O
ATOM	4789	N	LEU	A	461	-0.862	-16.467	2.939	1.00	53.71	N
ATOM	4791	CA	LEU	A	461	-0.291	-16.198	4.254	1.00	53.90	C
ATOM	4793	CB	LEU	A	461	0.709	-15.042	4.141	1.00	53.85	C
ATOM	4796	CG	LEU	A	461	1.504	-14.650	5.389	1.00	53.59	C
ATOM	4798	CD1	LEU	A	461	2.607	-15.656	5.661	1.00	53.67	C
ATOM	4802	CD2	LEU	A	461	2.080	-13.254	5.232	1.00	53.36	C
ATOM	4806	C	LEU	A	461	-1.344	-15.841	5.300	1.00	54.27	C
ATOM	4807	O	LEU	A	461	-1.165	-16.120	6.487	1.00	54.16	O
ATOM	4808	N	VAL	A	462	-2.439	-15.231	4.854	1.00	54.66	N
ATOM	4810	CA	VAL	A	462	-3.486	-14.759	5.756	1.00	55.00	C
ATOM	4812	CB	VAL	A	462	-3.504	-13.201	5.781	1.00	54.94	C
ATOM	4814	CG1	VAL	A	462	-2.113	-12.649	6.059	1.00	54.88	C
ATOM	4818	CG2	VAL	A	462	-4.060	-12.624	4.470	1.00	54.78	C
ATOM	4822	C	VAL	A	462	-4.894	-15.259	5.412	1.00	55.38	C
ATOM	4823	O	VAL	A	462	-5.074	-14.654	5.836	1.00	55.45	O
ATOM	4824	N	GLN	A	463	-5.006	-16.370	4.687	1.00	55.87	N
ATOM	4826	CA	GLN	A	463	-6.325	-16.863	4.268	1.00	56.23	C
ATOM	4828	CB	GLN	A	463	-6.210	-18.049	3.300	1.00	56.36	C
ATOM	4831	CG	GLN	A	463	-5.558	-19.300	3.860	1.00	56.87	C
ATOM	4834	CD	GLN	A	463	-5.398	-20.376	2.801	1.00	57.65	C
ATOM	4835	OE1	GLN	A	463	-4.334	-20.992	2.685	1.00	58.29	O
ATOM	4836	NE2	GLN	A	463	-6.453	-20.604	2.023	1.00	57.50	N
ATOM	4839	C	GLN	A	463	-7.222	-17.244	5.449	1.00	56.38	C
ATOM	4840	O	GLN	A	463	-6.721	-17.650	6.502	1.00	56.32	O
ATOM	4841	N	PRO	A	464	-8.541	-17.113	5.287	1.00	56.68	N

10

20

30

40

【表 1 2 8】

ATOM	4842	CA	PRO	A	464	-9.194	-16.621	4.061	1.00	56.84	C
ATOM	4844	CB	PRO	A	464	-10.473	-17.461	4.026	1.00	56.87	C
ATOM	4847	CG	PRO	A	464	-10.822	-17.661	5.506	1.00	56.79	C
ATOM	4850	CD	PRO	A	464	-9.539	-17.484	6.307	1.00	56.67	C
ATOM	4853	C	PRO	A	464	-9.546	-15.123	4.120	1.00	57.04	C
ATOM	4854	O	PRO	A	464	-10.538	-14.695	3.527	1.00	57.00	O
ATOM	4855	N	ASP	A	465	-8.719	-14.337	4.806	1.00	57.36	N
ATOM	4857	CA	ASP	A	465	-8.976	-12.909	5.011	1.00	57.58	C
ATOM	4859	CB	ASP	A	465	-8.052	-12.349	6.102	1.00	57.63	C
ATOM	4862	CG	ASP	A	465	-8.050	-13.199	7.365	1.00	57.91	C
ATOM	4863	OD1	ASP	A	465	-9.039	-13.924	7.610	1.00	58.07	O
ATOM	4864	OD2	ASP	A	465	-7.095	-13.210	8.168	1.00	58.10	O
ATOM	4865	C	ASP	A	465	-8.847	-12.053	3.751	1.00	57.63	C
ATOM	4866	O	ASP	A	465	-9.487	-11.008	3.654	1.00	57.59	O
ATOM	4867	N	ALA	A	466	-8.030	-12.492	2.797	1.00	57.84	N
ATOM	4869	CA	ALA	A	466	-7.823	-11.743	1.557	1.00	58.00	C
ATOM	4871	CB	ALA	A	466	-6.337	-11.607	1.283	1.00	58.01	C
ATOM	4875	C	ALA	A	466	-8.527	-12.385	0.362	1.00	58.21	C
ATOM	4876	O	ALA	A	466	-8.075	-12.243	-0.777	1.00	58.25	O
ATOM	4877	N	GLN	A	467	-9.638	-13.073	0.617	1.00	58.45	N
ATOM	4879	CA	GLN	A	467	-10.388	-13.745	-0.443	1.00	58.58	C
ATOM	4881	CB	GLN	A	467	-11.300	-14.835	0.139	1.00	58.70	C
ATOM	4884	CG	GLN	A	467	-12.004	-15.711	-0.905	1.00	59.03	C
ATOM	4887	CD	GLN	A	467	-11.093	-16.120	-2.058	1.00	59.58	C
ATOM	4888	OE1	GLN	A	467	-10.013	-16.672	-1.839	1.00	59.94	O
ATOM	4889	NE2	GLN	A	467	-11.524	-15.840	-3.285	1.00	59.78	N
ATOM	4892	C	GLN	A	467	-11.208	-12.755	-1.267	1.00	58.53	C
ATOM	4893	O	GLN	A	467	-11.224	-12.837	-2.493	1.00	58.57	O
ATOM	4894	N	ASP	A	468	-11.892	-11.832	-0.595	1.00	58.49	N
ATOM	4896	CA	ASP	A	468	-12.687	-10.810	-1.280	1.00	58.47	C
ATOM	4898	CB	ASP	A	468	-13.433	-9.932	-0.269	1.00	58.58	C
ATOM	4901	CG	ASP	A	468	-14.639	-10.630	0.335	1.00	58.90	C
ATOM	4902	OD1	ASP	A	468	-15.637	-9.939	0.625	1.00	59.07	O
ATOM	4903	OD2	ASP	A	468	-14.681	-11.860	0.556	1.00	59.55	O
ATOM	4904	C	ASP	A	468	-11.810	-9.932	-2.176	1.00	58.35	C
ATOM	4905	O	ASP	A	468	-12.260	-9.456	-3.218	1.00	58.35	O
ATOM	4906	N	ILE	A	469	-10.565	-9.718	-1.755	1.00	58.12	N
ATOM	4908	CA	ILE	A	469	-9.604	-8.925	-2.516	1.00	57.94	C
ATOM	4910	CB	ILE	A	469	-8.367	-8.593	-1.633	1.00	57.83	C
ATOM	4912	CG1	ILE	A	469	-8.709	-7.460	-0.657	1.00	57.58	C
ATOM	4915	CD1	ILE	A	469	-7.757	-7.339	0.519	1.00	57.20	C
ATOM	4919	CG2	ILE	A	469	-7.151	-8.217	-2.483	1.00	57.73	C
ATOM	4923	C	ILE	A	469	-9.190	-9.651	-3.800	1.00	57.93	C
ATOM	4924	O	ILE	A	469	-9.044	-9.026	-4.845	1.00	57.74	O
ATOM	4925	N	LEU	A	470	-9.005	-10.965	-3.711	1.00	58.05	N
ATOM	4927	CA	LEU	A	470	-8.609	-11.778	-4.864	1.00	58.17	C
ATOM	4929	CB	LEU	A	470	-8.149	-13.176	-4.418	1.00	58.20	C
ATOM	4932	CG	LEU	A	470	-6.687	-13.554	-4.685	1.00	58.32	C
ATOM	4934	CD1	LEU	A	470	-5.722	-12.490	-4.181	1.00	58.21	C
ATOM	4938	CD2	LEU	A	470	-6.365	-14.910	-4.054	1.00	58.38	C
ATOM	4942	C	LEU	A	470	-9.726	-11.893	-5.908	1.00	58.28	C
ATOM	4943	O	LEU	A	470	-9.444	-12.003	-7.101	1.00	58.35	O
ATOM	4944	N	ASP	A	471	-10.981	-11.868	-5.457	1.00	58.37	N
ATOM	4946	CA	ASP	A	471	-12.140	-11.935	-6.354	1.00	58.33	C
ATOM	4948	CB	ASP	A	471	-13.412	-12.328	-5.590	1.00	58.45	C
ATOM	4951	CG	ASP	A	471	-13.399	-13.772	-5.130	1.00	58.77	C
ATOM	4952	OD1	ASP	A	471	-13.207	-14.667	-5.983	1.00	59.01	O
ATOM	4953	OD2	ASP	A	471	-13.573	-14.104	-3.935	1.00	59.44	O
ATOM	4954	C	ASP	A	471	-12.361	-10.587	-7.033	1.00	58.16	C
ATOM	4955	O	ASP	A	471	-12.790	-10.534	-8.181	1.00	58.25	O
ATOM	4956	N	THR	A	472	-12.079	-9.506	-6.307	1.00	57.97	N
ATOM	4958	CA	THR	A	472	-12.212	-8.145	-6.830	1.00	57.83	C
ATOM	4960	CB	THR	A	472	-12.116	-7.101	-5.685	1.00	57.75	C
ATOM	4962	OG1	THR	A	472	-13.130	-7.343	-4.702	1.00	57.68	O
ATOM	4964	CG2	THR	A	472	-12.425	-5.692	-6.188	1.00	57.70	C
ATOM	4968	C	THR	A	472	-11.113	-7.877	-7.850	1.00	57.71	C
ATOM	4969	O	THR	A	472	-11.299	-7.101	-8.779	1.00	57.71	O

10

20

30

40

【表 1 2 9】

ATOM	4970	N	LEU A 473	-9.969	-8.530	-7.657	1.00	57.64	N
ATOM	4972	CA	LEU A 473	-8.810	-8.388	-8.530	1.00	57.61	C
ATOM	4974	CB	LEU A 473	-7.582	-9.002	-7.851	1.00	57.55	C
ATOM	4977	CG	LEU A 473	-6.205	-8.815	-8.484	1.00	57.36	C
ATOM	4979	CD1	LEU A 473	-5.943	-7.360	-8.832	1.00	57.43	C
ATOM	4983	CD2	LEU A 473	-5.138	-9.337	-7.534	1.00	57.34	C
ATOM	4987	C	LEU A 473	-9.068	-9.067	-9.871	1.00	57.72	C
ATOM	4988	O	LEU A 473	-8.728	-8.527	-10.918	1.00	57.64	O
ATOM	4989	N	GLU A 474	-9.673	-10.252	-9.822	1.00	57.84	N
ATOM	4991	CA	GLU A 474	-10.012	-11.019	-11.018	1.00	57.97	C
ATOM	4993	CB	GLU A 474	-10.500	-12.416	-10.620	1.00	58.21	C
ATOM	4996	CG	GLU A 474	-10.906	-13.312	-11.781	1.00	59.11	C
ATOM	4999	CD	GLU A 474	-11.284	-14.707	-11.322	1.00	60.27	C
ATOM	5000	OE1	GLU A 474	-12.453	-15.110	-11.519	1.00	60.85	O
ATOM	5001	OE2	GLU A 474	-10.411	-15.398	-10.753	1.00	61.40	O
ATOM	5002	C	GLU A 474	-11.083	-10.312	-11.852	1.00	57.68	C
ATOM	5003	O	GLU A 474	-11.037	-10.345	-13.078	1.00	57.78	O
ATOM	5004	N	ASP A 475	-12.039	-9.678	-11.177	1.00	57.33	N
ATOM	5006	CA	ASP A 475	-13.127	-8.963	-11.841	1.00	56.95	C
ATOM	5008	CB	ASP A 475	-14.223	-8.604	-10.833	1.00	56.90	C
ATOM	5011	CG	ASP A 475	-15.024	-9.813	-10.379	1.00	56.92	C
ATOM	5012	OD1	ASP A 475	-14.562	-10.962	-10.570	1.00	56.90	O
ATOM	5013	OD2	ASP A 475	-16.132	-9.707	-9.817	1.00	56.64	O
ATOM	5014	C	ASP A 475	-12.627	-7.698	-12.521	1.00	56.67	C
ATOM	5015	O	ASP A 475	-13.067	-7.362	-13.618	1.00	56.71	O
ATOM	5016	N	ASN A 476	-11.716	-6.994	-11.858	1.00	56.37	N
ATOM	5018	CA	ASN A 476	-11.133	-5.773	-12.407	1.00	56.06	C
ATOM	5020	CB	ASN A 476	-10.356	-5.018	-11.323	1.00	55.93	C
ATOM	5023	CG	ASN A 476	-11.263	-4.451	-10.238	1.00	55.60	C
ATOM	5024	OD1	ASN A 476	-12.457	-4.238	-10.454	1.00	54.94	O
ATOM	5025	ND2	ASN A 476	-10.695	-4.205	-9.062	1.00	54.97	N
ATOM	5028	C	ASN A 476	-10.223	-6.100	-13.591	1.00	55.95	C
ATOM	5029	O	ASN A 476	-10.105	-5.317	-14.531	1.00	55.77	O
ATOM	5030	N	ARG A 477	-9.600	-7.273	-13.534	1.00	55.98	N
ATOM	5032	CA	ARG A 477	-8.718	-7.753	-14.568	1.00	56.16	C
ATOM	5034	CB	ARG A 477	-7.960	-8.996	-14.109	1.00	56.25	C
ATOM	5037	CG	ARG A 477	-6.829	-9.454	-15.025	1.00	56.76	C
ATOM	5040	CD	ARG A 477	-7.284	-10.262	-16.230	1.00	57.39	C
ATOM	5043	NE	ARG A 477	-6.302	-11.265	-16.636	1.00	58.10	N
ATOM	5045	CZ	ARG A 477	-6.266	-11.842	-17.838	1.00	58.64	C
ATOM	5046	NH1	ARG A 477	-7.169	-11.545	-18.769	1.00	58.60	N
ATOM	5049	NH2	ARG A 477	-5.322	-12.736	-18.109	1.00	58.74	N
ATOM	5052	C	ARG A 477	-9.540	-8.091	-15.827	1.00	56.20	C
ATOM	5053	O	ARG A 477	-9.149	-7.772	-16.948	1.00	56.18	O
ATOM	5054	N	ASN A 478	-10.688	-8.729	-15.607	1.00	56.19	N
ATOM	5056	CA	ASN A 478	-11.581	-9.124	-16.690	1.00	56.07	C
ATOM	5058	CB	ASN A 478	-12.692	-10.051	-16.169	1.00	56.09	C
ATOM	5061	CG	ASN A 478	-12.182	-11.436	-15.777	1.00	56.01	C
ATOM	5062	OD1	ASN A 478	-12.960	-12.289	-15.349	1.00	55.76	O
ATOM	5063	ND2	ASN A 478	-10.880	-11.663	-15.918	1.00	56.43	N
ATOM	5066	C	ASN A 478	-12.203	-7.914	-17.381	1.00	55.97	C
ATOM	5067	O	ASN A 478	-12.505	-7.974	-18.572	1.00	56.08	O
ATOM	5068	N	TRP A 479	-12.382	-6.821	-16.641	1.00	55.72	N
ATOM	5070	CA	TRP A 479	-12.974	-5.603	-17.194	1.00	55.49	C
ATOM	5072	CB	TRP A 479	-13.414	-4.653	-16.079	1.00	55.28	C
ATOM	5075	CG	TRP A 479	-14.202	-3.491	-16.592	1.00	54.29	C
ATOM	5076	CD1	TRP A 479	-15.553	-3.429	-16.765	1.00	53.63	C
ATOM	5078	NE1	TRP A 479	-15.912	-2.200	-17.264	1.00	53.36	N
ATOM	5080	CE2	TRP A 479	-14.783	-1.441	-17.431	1.00	53.11	C
ATOM	5081	CD2	TRP A 479	-13.686	-2.224	-17.019	1.00	53.46	C
ATOM	5082	CE3	TRP A 479	-12.402	-1.668	-17.094	1.00	53.34	C
ATOM	5084	CZ3	TRP A 479	-12.259	-0.372	-17.570	1.00	52.93	C
ATOM	5086	CH2	TRP A 479	-13.370	0.378	-17.969	1.00	52.84	C
ATOM	5088	CZ2	TRP A 479	-14.637	-0.136	-17.908	1.00	52.99	C
ATOM	5090	C	TRP A 479	-12.017	-4.867	-18.127	1.00	55.62	C
ATOM	5091	O	TRP A 479	-12.441	-4.313	-19.142	1.00	55.73	O
ATOM	5092	N	TYR A 480	-10.737	-4.837	-17.766	1.00	55.82	N

【 0 7 8 4 】

10

20

30

40

【表 1 3 0】

ATOM	5094	CA	TYR A 480	-9.730	-4.172	-18.590	1.00	55.91	C
ATOM	5096	CB	TYR A 480	-8.438	-3.914	-17.802	1.00	55.76	C
ATOM	5099	CG	TYR A 480	-8.406	-2.541	-17.169	1.00	55.19	C
ATOM	5100	CD1	TYR A 480	-8.230	-1.403	-17.949	1.00	54.43	C
ATOM	5102	CE1	TYR A 480	-8.213	-0.140	-17.382	1.00	54.45	C
ATOM	5104	CZ	TYR A 480	-8.378	-0.003	-16.014	1.00	54.55	C
ATOM	5105	OH	TYR A 480	-8.361	1.247	-15.444	1.00	55.01	O
ATOM	5107	CE2	TYR A 480	-8.560	-1.114	-15.217	1.00	54.40	C
ATOM	5109	CD2	TYR A 480	-8.579	-2.376	-15.795	1.00	54.93	C
ATOM	5111	C	TYR A 480	-9.464	-5.002	-19.839	1.00	56.30	C
ATOM	5112	O	TYR A 480	-9.216	-4.451	-20.910	1.00	56.35	O
ATOM	5113	N	GLN A 481	-9.537	-6.324	-19.690	1.00	56.77	N
ATOM	5115	CA	GLN A 481	-9.365	-7.260	-20.798	1.00	57.12	C
ATOM	5117	CB	GLN A 481	-9.203	-8.690	-20.259	1.00	57.15	C
ATOM	5120	CG	GLN A 481	-9.064	-9.791	-21.319	1.00	57.13	C
ATOM	5123	CD	GLN A 481	-7.628	-10.044	-21.736	1.00	57.15	C
ATOM	5124	OE1	GLN A 481	-7.214	-11.195	-21.864	1.00	57.53	O
ATOM	5125	NE2	GLN A 481	-6.869	-8.977	-21.956	1.00	56.82	N
ATOM	5128	C	GLN A 481	-10.568	-7.175	-21.740	1.00	57.46	C
ATOM	5129	O	GLN A 481	-10.434	-7.409	-22.938	1.00	57.65	O
ATOM	5130	N	SER A 482	-11.732	-6.820	-21.194	1.00	57.81	N
ATOM	5132	CA	SER A 482	-12.960	-6.689	-21.983	1.00	58.01	C
ATOM	5134	CB	SER A 482	-14.204	-6.701	-21.078	1.00	57.99	C
ATOM	5137	OG	SER A 482	-14.489	-5.410	-20.555	1.00	57.61	O
ATOM	5139	C	SER A 482	-12.956	-5.415	-22.827	1.00	58.26	C
ATOM	5140	O	SER A 482	-13.729	-5.300	-23.776	1.00	58.28	O
ATOM	5141	N	MET A 483	-12.101	-4.459	-22.467	1.00	58.53	N
ATOM	5143	CA	MET A 483	-11.991	-3.196	-23.196	1.00	58.78	C
ATOM	5145	CB	MET A 483	-11.874	-2.027	-22.212	1.00	59.07	C
ATOM	5148	CG	MET A 483	-13.204	-1.672	-21.536	1.00	59.83	C
ATOM	5151	SD	MET A 483	-13.875	-0.097	-22.111	1.00	62.00	S
ATOM	5152	CE	MET A 483	-15.625	-0.208	-21.576	1.00	62.03	C
ATOM	5156	C	MET A 483	-10.843	-3.198	-24.220	1.00	58.60	C
ATOM	5157	O	MET A 483	-10.438	-2.142	-24.703	1.00	58.50	O
ATOM	5158	N	ILE A 484	-10.322	-4.387	-24.526	1.00	58.58	N
ATOM	5160	CA	ILE A 484	-9.331	-4.577	-25.585	1.00	58.54	C
ATOM	5162	CB	ILE A 484	-8.078	-5.341	-25.100	1.00	58.55	C
ATOM	5164	CG1	ILE A 484	-7.482	-4.705	-23.845	1.00	58.59	C
ATOM	5167	CD1	ILE A 484	-6.525	-5.626	-23.102	1.00	58.50	C
ATOM	5171	CG2	ILE A 484	-7.016	-5.368	-26.204	1.00	58.47	C
ATOM	5175	C	ILE A 484	-10.050	-5.411	-26.651	1.00	58.54	C
ATOM	5176	O	ILE A 484	-10.428	-6.554	-26.378	1.00	58.53	O
ATOM	5177	N	PRO A 485	-10.263	-4.842	-27.841	1.00	58.55	N
ATOM	5178	CA	PRO A 485	-10.957	-5.537	-28.941	1.00	58.49	C
ATOM	5180	CB	PRO A 485	-10.619	-4.670	-30.154	1.00	58.53	C
ATOM	5183	CG	PRO A 485	-10.474	-3.295	-29.594	1.00	58.43	C
ATOM	5186	CD	PRO A 485	-9.884	-3.468	-28.223	1.00	58.55	C
ATOM	5189	C	PRO A 485	-10.529	-6.991	-29.191	1.00	58.43	C
ATOM	5190	O	PRO A 485	-9.341	-7.283	-29.313	1.00	58.32	O
ATOM	5191	ZN	ZN A1001	3.889	4.378	-3.843	1.00	22.75	ZN
ATOM	5192	MG	MG A1002	7.674	4.704	-4.983	1.00	11.41	MG
ATOM	5193	O	HOH A1003	9.241	5.292	-5.207	1.00	7.87	O
ATOM	5196	O	HOH A1004	8.472	4.740	-2.622	1.00	9.57	O
ATOM	5199	O	HOH A1005	8.919	3.206	-4.952	1.00	19.26	O
ATOM	5202	O	HOH A1006	5.993	4.344	-6.564	1.00	23.03	O
ATOM	5205	O	HOH A1007	5.410	4.034	-3.859	1.00	7.95	O
ATOM	5208	O	HOH A1008	4.084	4.122	-6.406	1.00	4.50	O
ATOM	5211	N	GLU C 163	61.842	20.332	-7.001	1.00	67.23	N
ATOM	5213	CA	GLU C 163	63.216	19.888	-6.621	1.00	67.23	C
ATOM	5215	CB	GLU C 163	63.376	19.840	-5.089	1.00	67.32	C
ATOM	5218	CG	GLU C 163	62.187	19.271	-4.324	1.00	67.78	C
ATOM	5221	CD	GLU C 163	61.887	20.031	-3.042	1.00	68.11	C
ATOM	5222	OE1	GLU C 163	62.687	19.929	-2.084	1.00	68.42	O
ATOM	5223	OE2	GLU C 163	60.850	20.727	-2.991	1.00	68.22	O
ATOM	5224	C	GLU C 163	63.559	18.536	-7.257	1.00	66.96	C
ATOM	5225	O	GLU C 163	62.697	17.874	-7.840	1.00	66.88	O
ATOM	5228	N	ASP C 164	64.825	18.141	-7.139	1.00	66.66	N

10

20

30

40

【表 1 3 1】

ATOM	5230	CA	ASP	C	164	65.317	16.887	-7.729	1.00	66.40	C
ATOM	5232	CB	ASP	C	164	66.826	16.962	-8.071	1.00	66.58	C
ATOM	5235	CG	ASP	C	164	67.620	17.865	-7.126	1.00	67.08	C
ATOM	5236	OD1	ASP	C	164	67.779	19.066	-7.439	1.00	67.70	O
ATOM	5237	OD2	ASP	C	164	68.136	17.459	-6.062	1.00	67.94	O
ATOM	5238	C	ASP	C	164	65.024	15.645	-6.873	1.00	65.87	C
ATOM	5239	O	ASP	C	164	65.053	14.523	-7.387	1.00	65.74	O
ATOM	5240	N	HIS	C	165	64.740	15.845	-5.584	1.00	65.20	N
ATOM	5242	CA	HIS	C	165	64.427	14.738	-4.674	1.00	64.66	C
ATOM	5244	CB	HIS	C	165	64.326	15.224	-3.223	1.00	64.69	C
ATOM	5247	CG	HIS	C	165	65.586	15.832	-2.695	1.00	64.91	C
ATOM	5248	ND1	HIS	C	165	66.693	15.081	-2.362	1.00	65.02	N
ATOM	5250	CE1	HIS	C	165	67.648	15.881	-1.924	1.00	65.23	C
ATOM	5252	NE2	HIS	C	165	67.200	17.123	-1.957	1.00	65.30	N
ATOM	5254	CD2	HIS	C	165	65.912	17.120	-2.434	1.00	65.16	C
ATOM	5256	C	HIS	C	165	63.111	14.055	-5.047	1.00	64.05	C
ATOM	5257	O	HIS	C	165	62.930	12.865	-4.789	1.00	63.87	O
ATOM	5258	N	LEU	C	166	62.194	14.822	-5.634	1.00	63.32	N
ATOM	5260	CA	LEU	C	166	60.894	14.306	-6.049	1.00	62.72	C
ATOM	5262	CB	LEU	C	166	60.002	15.452	-6.543	1.00	62.60	C
ATOM	5265	CG	LEU	C	166	58.573	15.129	-6.995	1.00	62.36	C
ATOM	5267	CD1	LEU	C	166	57.884	14.135	-6.066	1.00	62.18	C
ATOM	5271	CD2	LEU	C	166	57.762	16.416	-7.092	1.00	62.16	C
ATOM	5275	C	LEU	C	166	61.040	13.243	-7.134	1.00	62.29	C
ATOM	5276	O	LEU	C	166	60.397	12.198	-7.067	1.00	62.20	O
ATOM	5277	N	ALA	C	167	61.895	13.508	-8.120	1.00	61.69	N
ATOM	5279	CA	ALA	C	167	62.127	12.565	-9.217	1.00	61.23	C
ATOM	5281	CB	ALA	C	167	62.961	13.220	-10.312	1.00	61.20	C
ATOM	5285	C	ALA	C	167	62.801	11.275	-8.737	1.00	60.71	C
ATOM	5286	O	ALA	C	167	62.513	10.191	-9.248	1.00	60.66	O
ATOM	5287	N	LYS	C	168	63.694	11.399	-7.758	1.00	60.10	N
ATOM	5289	CA	LYS	C	168	64.409	10.251	-7.198	1.00	59.69	C
ATOM	5291	CB	LYS	C	168	65.511	10.730	-6.238	1.00	59.76	C
ATOM	5294	CG	LYS	C	168	66.385	9.626	-5.630	1.00	60.16	C
ATOM	5297	CD	LYS	C	168	67.425	9.106	-6.612	1.00	60.57	C
ATOM	5300	CE	LYS	C	168	68.133	7.872	-6.066	1.00	60.66	C
ATOM	5303	NZ	LYS	C	168	69.412	7.601	-6.782	1.00	60.80	N
ATOM	5307	C	LYS	C	168	63.448	9.308	-6.474	1.00	59.08	C
ATOM	5308	O	LYS	C	168	63.562	8.088	-6.585	1.00	59.00	O
ATOM	5309	N	GLU	C	169	62.502	9.885	-5.740	1.00	58.44	N
ATOM	5311	CA	GLU	C	169	61.522	9.110	-4.987	1.00	57.93	C
ATOM	5313	CB	GLU	C	169	60.785	10.013	-3.992	1.00	57.84	C
ATOM	5316	CG	GLU	C	169	60.011	9.267	-2.918	1.00	57.80	C
ATOM	5319	CD	GLU	C	169	60.915	8.505	-1.972	1.00	57.67	C
ATOM	5320	OE1	GLU	C	169	60.835	7.256	-1.948	1.00	57.33	O
ATOM	5321	OE2	GLU	C	169	61.707	9.156	-1.259	1.00	57.03	O
ATOM	5322	C	GLU	C	169	60.522	8.415	-5.911	1.00	57.45	C
ATOM	5323	O	GLU	C	169	60.034	7.331	-5.592	1.00	57.36	O
ATOM	5324	N	LEU	C	170	60.241	9.032	-7.060	1.00	56.91	N
ATOM	5326	CA	LEU	C	170	59.293	8.481	-8.035	1.00	56.52	C
ATOM	5328	CB	LEU	C	170	58.771	9.577	-8.979	1.00	56.50	C
ATOM	5331	CG	LEU	C	170	57.731	10.556	-8.410	1.00	56.69	C
ATOM	5333	CD1	LEU	C	170	57.119	11.380	-9.538	1.00	56.74	C
ATOM	5337	CD2	LEU	C	170	56.635	9.851	-7.607	1.00	56.63	C
ATOM	5341	C	LEU	C	170	59.853	7.302	-8.842	1.00	56.03	C
ATOM	5342	O	LEU	C	170	59.129	6.695	-9.630	1.00	55.98	O
ATOM	5343	N	GLU	C	171	61.134	6.990	-8.655	1.00	55.58	N
ATOM	5345	CA	GLU	C	171	61.748	5.825	-9.294	1.00	55.22	C
ATOM	5347	CB	GLU	C	171	63.253	5.777	-9.020	1.00	55.33	C
ATOM	5350	CG	GLU	C	171	64.068	6.800	-9.793	1.00	55.62	C
ATOM	5353	CD	GLU	C	171	65.565	6.548	-9.706	1.00	56.12	C
ATOM	5354	OE1	GLU	C	171	65.983	5.368	-9.645	1.00	56.00	O
ATOM	5355	OE2	GLU	C	171	66.328	7.538	-9.702	1.00	56.45	O
ATOM	5356	C	GLU	C	171	61.106	4.533	-8.777	1.00	54.69	C
ATOM	5357	O	GLU	C	171	61.085	3.523	-9.482	1.00	54.74	O
ATOM	5358	N	ASP	C	172	60.602	4.577	-7.539	1.00	53.99	N
ATOM	5360	CA	ASP	C	172	59.916	3.445	-6.911	1.00	53.46	C

10

20

30

40

【表 1 3 2】

ATOM	5362	CB	ASP	C	172	60.214	3.400	-5.401	1.00	53.50	C
ATOM	5365	CG	ASP	C	172	61.700	3.398	-5.081	1.00	53.71	C
ATOM	5366	OD1	ASP	C	172	62.504	2.904	-5.902	1.00	53.49	O
ATOM	5367	OD2	ASP	C	172	62.147	3.861	-4.007	1.00	53.93	O
ATOM	5368	C	ASP	C	172	58.390	3.524	-7.099	1.00	52.85	C
ATOM	5369	O	ASP	C	172	57.638	3.063	-6.240	1.00	52.98	O
ATOM	5370	N	LEU	C	173	57.932	4.095	-8.214	1.00	52.04	N
ATOM	5372	CA	LEU	C	173	56.497	4.245	-8.483	1.00	51.24	C
ATOM	5374	CB	LEU	C	173	56.277	5.038	-9.777	1.00	51.21	C
ATOM	5377	CG	LEU	C	173	54.834	5.356	-10.192	1.00	51.06	C
ATOM	5379	CD1	LEU	C	173	54.193	6.329	-9.224	1.00	50.66	C
ATOM	5383	CD2	LEU	C	173	54.786	5.914	-11.617	1.00	50.99	C
ATOM	5387	C	LEU	C	173	55.776	2.901	-8.570	1.00	50.55	C
ATOM	5388	O	LEU	C	173	54.657	2.764	-8.077	1.00	50.59	O
ATOM	5389	N	ASN	C	174	56.431	1.916	-9.178	1.00	49.72	N
ATOM	5391	CA	ASN	C	174	55.858	0.580	-9.353	1.00	49.12	C
ATOM	5393	CB	ASN	C	174	56.300	-0.008	-10.700	1.00	49.08	C
ATOM	5396	CG	ASN	C	174	56.172	0.979	-11.847	1.00	48.91	C
ATOM	5397	OD1	ASN	C	174	55.475	1.990	-11.745	1.00	48.48	O
ATOM	5398	ND2	ASN	C	174	56.849	0.687	-12.949	1.00	49.29	N
ATOM	5401	C	ASN	C	174	56.231	-0.405	-8.242	1.00	48.65	C
ATOM	5402	O	ASN	C	174	56.010	-1.608	-8.387	1.00	48.67	O
ATOM	5403	N	LYS	C	175	56.772	0.099	-7.136	1.00	48.07	N
ATOM	5405	CA	LYS	C	175	57.222	-0.753	-6.039	1.00	47.77	C
ATOM	5407	CB	LYS	C	175	58.717	-0.532	-5.786	1.00	47.88	C
ATOM	5410	CG	LYS	C	175	59.612	-0.812	-6.985	1.00	48.35	C
ATOM	5413	CD	LYS	C	175	61.069	-0.929	-6.564	1.00	49.15	C
ATOM	5416	CE	LYS	C	175	62.002	-0.966	-7.760	1.00	49.54	C
ATOM	5419	NZ	LYS	C	175	63.411	-1.185	-7.340	1.00	49.76	N
ATOM	5423	C	LYS	C	175	56.459	-0.518	-4.740	1.00	47.17	C
ATOM	5424	O	LYS	C	175	56.002	0.588	-4.457	1.00	47.14	O
ATOM	5425	N	TRP	C	176	56.355	-1.578	-3.947	1.00	46.56	N
ATOM	5427	CA	TRP	C	176	55.682	-1.542	-2.651	1.00	46.02	C
ATOM	5429	CB	TRP	C	176	55.606	-2.960	-2.068	1.00	45.83	C
ATOM	5432	CG	TRP	C	176	54.448	-3.194	-1.157	1.00	45.15	C
ATOM	5433	CD1	TRP	C	176	54.500	-3.530	0.170	1.00	44.64	C
ATOM	5435	NE1	TRP	C	176	53.228	-3.669	0.671	1.00	44.03	N
ATOM	5437	CE2	TRP	C	176	52.323	-3.422	-0.329	1.00	43.19	C
ATOM	5438	CD2	TRP	C	176	53.058	-3.124	-1.497	1.00	43.57	C
ATOM	5439	CE3	TRP	C	176	52.355	-2.830	-2.673	1.00	42.34	C
ATOM	5441	CZ3	TRP	C	176	50.970	-2.847	-2.646	1.00	41.76	C
ATOM	5443	CH2	TRP	C	176	50.270	-3.146	-1.471	1.00	42.18	C
ATOM	5445	CZ2	TRP	C	176	50.925	-3.437	-0.304	1.00	42.45	C
ATOM	5447	C	TRP	C	176	56.405	-0.621	-1.667	1.00	45.81	C
ATOM	5448	O	TRP	C	176	55.787	-0.070	-0.761	1.00	45.76	O
ATOM	5449	N	GLY	C	177	57.712	-0.455	-1.864	1.00	45.67	N
ATOM	5451	CA	GLY	C	177	58.545	0.363	-1.001	1.00	45.47	C
ATOM	5454	C	GLY	C	177	58.526	1.869	-1.213	1.00	45.42	C
ATOM	5455	O	GLY	C	177	59.265	2.581	-0.524	1.00	45.61	O
ATOM	5456	N	LEU	C	178	57.711	2.369	-2.142	1.00	45.11	N
ATOM	5458	CA	LEU	C	178	57.619	3.814	-2.367	1.00	44.90	C
ATOM	5460	CB	LEU	C	178	56.562	4.153	-3.417	1.00	44.80	C
ATOM	5463	CG	LEU	C	178	56.394	5.656	-3.696	1.00	44.86	C
ATOM	5465	CD1	LEU	C	178	56.417	5.960	-5.186	1.00	45.03	C
ATOM	5469	CD2	LEU	C	178	55.107	6.191	-3.074	1.00	44.90	C
ATOM	5473	C	LEU	C	178	57.249	4.528	-1.075	1.00	44.74	C
ATOM	5474	O	LEU	C	178	56.391	4.061	-0.327	1.00	44.76	O
ATOM	5475	N	ASN	C	179	57.895	5.662	-0.828	1.00	44.60	N
ATOM	5477	CA	ASN	C	179	57.624	6.467	0.354	1.00	44.49	C
ATOM	5479	CB	ASN	C	179	58.938	6.952	0.984	1.00	44.41	C
ATOM	5482	CG	ASN	C	179	58.777	7.351	2.448	1.00	44.43	C
ATOM	5483	OD1	ASN	C	179	57.820	8.030	2.817	1.00	43.77	O
ATOM	5484	ND2	ASN	C	179	59.716	6.927	3.284	1.00	43.59	N
ATOM	5487	C	ASN	C	179	56.729	7.638	-0.039	1.00	44.37	C
ATOM	5488	O	ASN	C	179	57.207	8.632	-0.583	1.00	44.33	O
ATOM	5489	N	ILE	C	180	55.428	7.509	0.227	1.00	44.25	N
ATOM	5491	CA	ILE	C	180	54.461	8.553	-0.121	1.00	44.28	C

10

20

30

40

【表 1 3 3】

ATOM	5493	CB	ILE	C	180	53.011	8.004	-0.076	1.00	44.19	C
ATOM	5495	CG1	ILE	C	180	52.080	8.864	-0.940	1.00	44.08	C
ATOM	5498	CD1	ILE	C	180	52.465	8.907	-2.413	1.00	44.19	C
ATOM	5502	CG2	ILE	C	180	52.498	7.926	1.348	1.00	44.04	C
ATOM	5506	C	ILE	C	180	54.599	9.809	0.741	1.00	44.57	C
ATOM	5507	O	ILE	C	180	54.196	10.892	0.325	1.00	44.54	O
ATOM	5508	N	PHE	C	181	55.155	9.658	1.940	1.00	45.01	N
ATOM	5510	CA	PHE	C	181	55.387	10.797	2.824	1.00	45.39	C
ATOM	5512	CB	PHE	C	181	55.814	10.345	4.228	1.00	45.27	C
ATOM	5515	CG	PHE	C	181	54.801	9.491	4.920	1.00	44.59	C
ATOM	5516	CD1	PHE	C	181	53.779	10.067	5.650	1.00	44.11	C
ATOM	5518	CE1	PHE	C	181	52.834	9.283	6.280	1.00	43.66	C
ATOM	5520	CZ	PHE	C	181	52.907	7.905	6.190	1.00	43.64	C
ATOM	5522	CE2	PHE	C	181	53.919	7.316	5.465	1.00	43.79	C
ATOM	5524	CD2	PHE	C	181	54.863	8.108	4.834	1.00	44.48	C
ATOM	5526	C	PHE	C	181	56.469	11.681	2.209	1.00	45.93	C
ATOM	5527	O	PHE	C	181	56.417	12.904	2.328	1.00	45.85	O
ATOM	5528	N	ASN	C	182	57.440	11.046	1.552	1.00	46.68	N
ATOM	5530	CA	ASN	C	182	58.528	11.762	0.888	1.00	47.36	C
ATOM	5532	CB	ASN	C	182	59.673	10.811	0.495	1.00	47.27	C
ATOM	5535	CG	ASN	C	182	60.525	10.384	1.690	1.00	47.68	C
ATOM	5536	OD1	ASN	C	182	60.417	10.948	2.779	1.00	47.51	O
ATOM	5537	ND2	ASN	C	182	61.375	9.381	1.486	1.00	47.78	N
ATOM	5540	C	ASN	C	182	58.044	12.555	-0.327	1.00	47.90	C
ATOM	5541	O	ASN	C	182	58.461	13.698	-0.510	1.00	47.96	O
ATOM	5542	N	VAL	C	183	57.160	11.974	-1.143	1.00	48.64	N
ATOM	5544	CA	VAL	C	183	56.646	12.696	-2.320	1.00	49.30	C
ATOM	5546	CB	VAL	C	183	55.926	11.792	-3.407	1.00	49.30	C
ATOM	5548	CG1	VAL	C	183	56.246	10.299	-3.248	1.00	49.49	C
ATOM	5552	CG2	VAL	C	183	54.414	12.025	-3.446	1.00	49.39	C
ATOM	5556	C	VAL	C	183	55.743	13.851	-1.875	1.00	49.88	C
ATOM	5557	O	VAL	C	183	55.611	14.843	-2.586	1.00	49.90	O
ATOM	5558	N	ALA	C	184	55.135	13.720	-0.695	1.00	50.64	N
ATOM	5560	CA	ALA	C	184	54.277	14.768	-0.151	1.00	51.17	C
ATOM	5562	CB	ALA	C	184	53.482	14.246	1.035	1.00	51.20	C
ATOM	5566	C	ALA	C	184	55.112	15.979	0.258	1.00	51.72	C
ATOM	5567	O	ALA	C	184	54.665	17.112	0.136	1.00	51.70	O
ATOM	5568	N	GLY	C	185	56.329	15.730	0.734	1.00	52.52	N
ATOM	5570	CA	GLY	C	185	57.226	16.791	1.158	1.00	53.10	C
ATOM	5573	C	GLY	C	185	57.872	17.549	0.012	1.00	53.68	C
ATOM	5574	O	GLY	C	185	58.057	18.765	0.101	1.00	53.74	O
ATOM	5575	N	TYR	C	186	58.200	16.838	-1.067	1.00	54.31	N
ATOM	5577	CA	TYR	C	186	58.876	17.435	-2.223	1.00	54.88	C
ATOM	5579	CB	TYR	C	186	59.816	16.412	-2.877	1.00	55.06	C
ATOM	5582	CG	TYR	C	186	60.808	15.764	-1.921	1.00	56.04	C
ATOM	5583	CD1	TYR	C	186	61.538	16.528	-1.008	1.00	56.86	C
ATOM	5585	CE1	TYR	C	186	62.446	15.933	-0.135	1.00	57.17	C
ATOM	5587	CZ	TYR	C	186	62.632	14.563	-0.171	1.00	57.30	C
ATOM	5588	OH	TYR	C	186	63.525	13.967	0.689	1.00	57.70	O
ATOM	5590	CE2	TYR	C	186	61.922	13.785	-1.067	1.00	57.02	C
ATOM	5592	CD2	TYR	C	186	61.020	14.385	-1.936	1.00	56.68	C
ATOM	5594	C	TYR	C	186	57.925	18.011	-3.280	1.00	54.97	C
ATOM	5595	O	TYR	C	186	58.360	18.758	-4.156	1.00	55.21	O
ATOM	5596	N	SER	C	187	56.640	17.671	-3.197	1.00	55.10	N
ATOM	5598	CA	SER	C	187	55.643	18.157	-4.155	1.00	55.10	C
ATOM	5600	CB	SER	C	187	54.702	17.021	-4.557	1.00	55.21	C
ATOM	5603	OG	SER	C	187	53.898	16.618	-3.461	1.00	55.35	O
ATOM	5605	C	SER	C	187	54.828	19.317	-3.584	1.00	54.98	C
ATOM	5606	O	SER	C	187	53.789	19.686	-4.142	1.00	54.94	O
ATOM	5607	N	HIS	C	188	55.317	19.887	-2.480	1.00	54.82	N
ATOM	5609	CA	HIS	C	188	54.668	20.998	-1.776	1.00	54.62	C
ATOM	5611	CB	HIS	C	188	54.700	22.294	-2.612	1.00	54.90	C
ATOM	5614	CG	HIS	C	188	56.039	22.976	-2.614	1.00	56.16	C
ATOM	5615	ND1	HIS	C	188	57.230	22.283	-2.699	1.00	57.62	N
ATOM	5617	CE1	HIS	C	188	58.239	23.137	-2.673	1.00	58.00	C
ATOM	5619	NE2	HIS	C	188	57.747	24.359	-2.571	1.00	57.87	N
ATOM	5621	CD2	HIS	C	188	56.375	24.286	-2.531	1.00	57.12	C

10

20

30

40

【表 1 3 4】

ATOM	5623	C	HIS	C	188	53.259	20.609	-1.301	1.00	53.86	C
ATOM	5624	O	HIS	C	188	52.272	21.313	-1.525	1.00	53.86	O
ATOM	5625	N	ASN	C	189	53.213	19.459	-0.635	1.00	52.96	N
ATOM	5627	CA	ASN	C	189	52.001	18.895	-0.041	1.00	52.22	C
ATOM	5629	CB	ASN	C	189	51.520	19.796	1.110	1.00	52.30	C
ATOM	5632	CG	ASN	C	189	50.671	19.050	2.132	1.00	52.99	C
ATOM	5633	OD1	ASN	C	189	50.792	17.834	2.307	1.00	53.78	O
ATOM	5634	ND2	ASN	C	189	49.801	19.786	2.813	1.00	53.66	N
ATOM	5637	C	ASN	C	189	50.864	18.586	-1.027	1.00	51.14	C
ATOM	5638	O	ASN	C	189	49.703	18.904	-0.770	1.00	51.21	O
ATOM	5639	N	ARG	C	190	51.214	17.945	-2.143	1.00	49.83	N
ATOM	5641	CA	ARG	C	190	50.243	17.509	-3.154	1.00	48.85	C
ATOM	5643	CB	ARG	C	190	50.349	18.375	-4.425	1.00	48.87	C
ATOM	5646	CG	ARG	C	190	49.593	19.725	-4.443	1.00	49.53	C
ATOM	5649	CD	ARG	C	190	48.422	19.872	-3.475	1.00	50.59	C
ATOM	5652	NE	ARG	C	190	47.177	20.355	-4.079	1.00	51.28	N
ATOM	5654	CZ	ARG	C	190	46.982	21.569	-4.588	1.00	51.67	C
ATOM	5655	NH1	ARG	C	190	47.963	22.469	-4.622	1.00	52.33	N
ATOM	5658	NH2	ARG	C	190	45.789	21.885	-5.077	1.00	51.55	N
ATOM	5661	C	ARG	C	190	50.467	16.028	-3.503	1.00	47.76	C
ATOM	5662	O	ARG	C	190	50.606	15.678	-4.677	1.00	47.58	O
ATOM	5663	N	PRO	C	191	50.479	15.154	-2.495	1.00	46.55	N
ATOM	5664	CA	PRO	C	191	50.740	13.727	-2.722	1.00	45.93	C
ATOM	5666	CB	PRO	C	191	50.654	13.120	-1.311	1.00	46.00	C
ATOM	5669	CG	PRO	C	191	49.891	14.105	-0.505	1.00	45.99	C
ATOM	5672	CD	PRO	C	191	50.245	15.438	-1.066	1.00	46.50	C
ATOM	5675	C	PRO	C	191	49.745	13.048	-3.658	1.00	45.33	C
ATOM	5676	O	PRO	C	191	50.166	12.213	-4.459	1.00	45.28	O
ATOM	5677	N	LEU	C	192	48.464	13.399	-3.562	1.00	44.63	N
ATOM	5679	CA	LEU	C	192	47.445	12.790	-4.416	1.00	44.20	C
ATOM	5681	CB	LEU	C	192	46.038	13.034	-3.863	1.00	43.96	C
ATOM	5684	CG	LEU	C	192	44.885	12.362	-4.621	1.00	42.67	C
ATOM	5686	CD1	LEU	C	192	45.011	10.839	-4.622	1.00	41.32	C
ATOM	5690	CD2	LEU	C	192	43.557	12.798	-4.030	1.00	42.62	C
ATOM	5694	C	LEU	C	192	47.532	13.251	-5.876	1.00	44.26	C
ATOM	5695	O	LEU	C	192	47.451	12.419	-6.775	1.00	44.14	O
ATOM	5696	N	THR	C	193	47.675	14.558	-6.108	1.00	44.43	N
ATOM	5698	CA	THR	C	193	47.801	15.088	-7.477	1.00	44.58	C
ATOM	5700	CB	THR	C	193	47.955	16.627	-7.489	1.00	44.54	C
ATOM	5702	OG1	THR	C	193	46.848	17.228	-6.804	1.00	44.10	O
ATOM	5704	CG2	THR	C	193	47.842	17.179	-8.911	1.00	44.42	C
ATOM	5708	C	THR	C	193	48.996	14.355	-8.092	1.00	44.79	C
ATOM	5709	O	THR	C	193	48.781	13.472	-8.910	1.00	44.93	O
ATOM	5710	N	CME	C	194	50.229	14.786	-7.838	1.00	45.18	N
ATOM	5713	CA	CME	C	194	51.528	14.157	-8.006	1.00	45.40	C
ATOM	5715	CB	CME	C	194	52.486	14.371	-6.828	1.00	45.72	C
ATOM	5718	SG	CME	C	194	54.127	14.000	-7.375	1.00	47.44	S
ATOM	5719	S2	CME	C	194	54.622	15.014	-9.041	1.00	51.92	S
ATOM	5720	C2	CME	C	194	54.183	14.145	-10.514	1.00	53.16	C
ATOM	5723	C1	CME	C	194	55.315	14.191	-11.515	1.00	54.09	C
ATOM	5725	O1	CME	C	194	55.154	13.690	-12.617	1.00	55.63	O
ATOM	5726	C	CME	C	194	51.499	12.710	-8.452	1.00	45.12	C
ATOM	5727	O	CME	C	194	51.398	12.444	-9.625	1.00	45.36	O
ATOM	5729	N	ILE	C	195	51.283	11.818	-7.473	1.00	44.67	N
ATOM	5731	CA	ILE	C	195	51.234	10.356	-7.677	1.00	44.38	C
ATOM	5733	CB	ILE	C	195	51.054	9.613	-6.315	1.00	44.11	C
ATOM	5735	CG1	ILE	C	195	51.752	8.253	-6.361	1.00	43.74	C
ATOM	5738	CD1	ILE	C	195	53.262	8.343	-6.223	1.00	43.79	C
ATOM	5742	CG2	ILE	C	195	49.575	9.426	-5.951	1.00	43.86	C
ATOM	5746	C	ILE	C	195	50.189	9.861	-8.678	1.00	44.34	C
ATOM	5747	O	ILE	C	195	50.434	8.880	-9.365	1.00	43.88	O
ATOM	5748	N	MET	C	196	49.024	10.502	-8.728	1.00	44.56	N
ATOM	5750	CA	MET	C	196	47.985	10.114	-9.687	1.00	44.95	C
ATOM	5752	CB	MET	C	196	46.639	10.764	-9.352	1.00	44.93	C
ATOM	5755	CG	MET	C	196	45.877	10.048	-8.250	1.00	44.85	C
ATOM	5758	SD	MET	C	196	45.247	8.458	-8.792	1.00	44.47	S
ATOM	5759	CE	MET	C	196	43.795	8.956	-9.677	1.00	44.67	C

10

20

30

40

【0 7 8 9】

【表 1 3 5】

ATOM	5763	C	MET	C	196	48.401	10.484	-11.110	1.00	45.29	C
ATOM	5764	O	MET	C	196	48.032	9.806	-12.065	1.00	45.29	O
ATOM	5765	N	TYR	C	197	49.152	11.573	-11.239	1.00	45.77	N
ATOM	5767	CA	TYR	C	197	49.669	12.020	-12.530	1.00	46.27	C
ATOM	5769	CB	TYR	C	197	50.157	13.474	-12.439	1.00	46.48	C
ATOM	5772	CG	TYR	C	197	50.513	14.106	-13.768	1.00	47.90	C
ATOM	5773	CD1	TYR	C	197	49.616	14.090	-14.835	1.00	49.24	C
ATOM	5775	CE1	TYR	C	197	49.938	14.666	-16.052	1.00	49.99	C
ATOM	5777	CZ	TYR	C	197	51.166	15.275	-16.215	1.00	50.61	C
ATOM	5778	OH	TYR	C	197	51.486	15.841	-17.424	1.00	51.70	O
ATOM	5780	CE2	TYR	C	197	52.077	15.311	-15.170	1.00	50.40	C
ATOM	5782	CD2	TYR	C	197	51.747	14.728	-13.957	1.00	49.35	C
ATOM	5784	C	TYR	C	197	50.796	11.090	-12.974	1.00	46.08	C
ATOM	5785	O	TYR	C	197	50.895	10.754	-14.148	1.00	45.91	O
ATOM	5786	N	ALA	C	198	51.623	10.658	-12.025	1.00	46.07	N
ATOM	5788	CA	ALA	C	198	52.729	9.750	-12.315	1.00	46.08	C
ATOM	5790	CB	ALA	C	198	53.699	9.707	-11.149	1.00	45.96	C
ATOM	5794	C	ALA	C	198	52.222	8.348	-12.638	1.00	46.26	C
ATOM	5795	O	ALA	C	198	52.827	7.644	-13.440	1.00	46.70	O
ATOM	5796	N	ILE	C	199	51.103	7.957	-12.030	1.00	46.36	N
ATOM	5798	CA	ILE	C	199	50.512	6.636	-12.249	1.00	46.49	C
ATOM	5800	CB	ILE	C	199	49.489	6.291	-11.119	1.00	46.22	C
ATOM	5802	CG1	ILE	C	199	50.218	5.918	-9.825	1.00	46.02	C
ATOM	5805	CD1	ILE	C	199	49.363	6.073	-8.560	1.00	45.16	C
ATOM	5809	CG2	ILE	C	199	48.575	5.133	-11.515	1.00	45.98	C
ATOM	5813	C	ILE	C	199	49.847	6.577	-13.625	1.00	47.00	C
ATOM	5814	O	ILE	C	199	49.909	5.551	-14.300	1.00	47.05	O
ATOM	5815	N	PHE	C	200	49.224	7.680	-14.034	1.00	47.66	N
ATOM	5817	CA	PHE	C	200	48.523	7.752	-15.318	1.00	48.29	C
ATOM	5819	CB	PHE	C	200	47.544	8.936	-15.343	1.00	48.28	C
ATOM	5822	CG	PHE	C	200	46.139	8.576	-14.926	1.00	48.52	C
ATOM	5823	CD1	PHE	C	200	45.907	7.699	-13.869	1.00	49.25	C
ATOM	5825	CE1	PHE	C	200	44.611	7.370	-13.489	1.00	49.29	C
ATOM	5827	CZ	PHE	C	200	43.535	7.919	-14.159	1.00	49.18	C
ATOM	5829	CE2	PHE	C	200	43.753	8.795	-15.207	1.00	49.06	C
ATOM	5831	CD2	PHE	C	200	45.049	9.121	-15.584	1.00	48.87	C
ATOM	5833	C	PHE	C	200	49.487	7.814	-16.507	1.00	48.79	C
ATOM	5834	O	PHE	C	200	49.206	7.240	-17.553	1.00	48.96	O
ATOM	5835	N	GLN	C	201	50.616	8.502	-16.342	1.00	49.40	N
ATOM	5837	CA	GLN	C	201	51.638	8.595	-17.389	1.00	49.85	C
ATOM	5839	CB	GLN	C	201	52.680	9.661	-17.044	1.00	49.99	C
ATOM	5842	CG	GLN	C	201	52.220	11.087	-17.270	1.00	50.68	C
ATOM	5845	CD	GLN	C	201	53.304	12.116	-16.973	1.00	51.96	C
ATOM	5846	OE1	GLN	C	201	53.067	13.317	-17.100	1.00	53.03	O
ATOM	5847	NE2	GLN	C	201	54.491	11.652	-16.583	1.00	52.58	N
ATOM	5850	C	GLN	C	201	52.347	7.253	-17.574	1.00	50.00	C
ATOM	5851	O	GLN	C	201	52.661	6.858	-18.696	1.00	50.17	O
ATOM	5852	N	GLU	C	202	52.605	6.571	-16.460	1.00	50.20	N
ATOM	5854	CA	GLU	C	202	53.255	5.258	-16.459	1.00	50.33	C
ATOM	5856	CB	GLU	C	202	53.504	4.804	-15.008	1.00	50.41	C
ATOM	5859	CG	GLU	C	202	53.830	3.324	-14.799	1.00	50.80	C
ATOM	5862	CD	GLU	C	202	55.253	2.943	-15.173	1.00	51.48	C
ATOM	5863	OE1	GLU	C	202	56.076	3.843	-15.450	1.00	52.39	O
ATOM	5864	OE2	GLU	C	202	55.554	1.730	-15.180	1.00	51.72	O
ATOM	5865	C	GLU	C	202	52.434	4.206	-17.217	1.00	50.29	C
ATOM	5866	O	GLU	C	202	53.002	3.314	-17.846	1.00	50.26	O
ATOM	5867	N	ARG	C	203	51.107	4.323	-17.161	1.00	50.34	N
ATOM	5869	CA	ARG	C	203	50.198	3.366	-17.801	1.00	50.39	C
ATOM	5871	CB	ARG	C	203	49.046	3.044	-16.843	1.00	50.37	C
ATOM	5874	CG	ARG	C	203	49.427	2.162	-15.679	1.00	49.80	C
ATOM	5877	CD	ARG	C	203	48.231	1.696	-14.880	1.00	49.34	C
ATOM	5880	NE	ARG	C	203	48.610	0.768	-13.822	1.00	48.56	N
ATOM	5882	CZ	ARG	C	203	48.915	-0.516	-14.008	1.00	47.83	C
ATOM	5883	NH1	ARG	C	203	48.877	-1.074	-15.219	1.00	47.00	N
ATOM	5886	NH2	ARG	C	203	49.258	-1.253	-12.960	1.00	47.00	N
ATOM	5889	C	ARG	C	203	49.605	3.825	-19.144	1.00	50.59	C
ATOM	5890	O	ARG	C	203	48.826	3.089	-19.752	1.00	50.54	O

10

20

30

40

【0 7 9 0】

【表 1 3 6】

ATOM	5891	N	ASP	C	204	49.968	5.024	-19.599	1.00	50.82	N
ATOM	5893	CA	ASP	C	204	49.446	5.596	-20.846	1.00	51.00	C
ATOM	5895	CB	ASP	C	204	49.857	4.758	-22.071	1.00	51.15	C
ATOM	5898	CG	ASP	C	204	51.353	4.609	-22.203	1.00	51.51	C
ATOM	5899	OD1	ASP	C	204	51.819	3.473	-22.441	1.00	52.26	O
ATOM	5900	OD2	ASP	C	204	52.140	5.571	-22.089	1.00	52.32	O
ATOM	5901	C	ASP	C	204	47.924	5.734	-20.815	1.00	50.93	C
ATOM	5902	O	ASP	C	204	47.262	5.526	-21.832	1.00	51.03	O
ATOM	5903	N	LEU	C	205	47.376	6.074	-19.650	1.00	50.69	N
ATOM	5905	CA	LEU	C	205	45.932	6.230	-19.491	1.00	50.57	C
ATOM	5907	CB	LEU	C	205	45.529	6.088	-18.019	1.00	50.52	C
ATOM	5910	CG	LEU	C	205	45.635	4.673	-17.449	1.00	50.07	C
ATOM	5912	CD1	LEU	C	205	45.531	4.711	-15.933	1.00	49.96	C
ATOM	5916	CD2	LEU	C	205	44.572	3.758	-18.041	1.00	49.59	C
ATOM	5920	C	LEU	C	205	45.428	7.560	-20.038	1.00	50.61	C
ATOM	5921	O	LEU	C	205	44.264	7.662	-20.424	1.00	50.45	O
ATOM	5922	N	LEU	C	206	46.289	8.576	-20.051	1.00	50.85	N
ATOM	5924	CA	LEU	C	206	45.922	9.885	-20.594	1.00	51.16	C
ATOM	5926	CB	LEU	C	206	46.972	10.944	-20.237	1.00	51.15	C
ATOM	5929	CG	LEU	C	206	47.101	11.331	-18.757	1.00	51.17	C
ATOM	5931	CD1	LEU	C	206	48.286	12.264	-18.546	1.00	50.85	C
ATOM	5935	CD2	LEU	C	206	45.825	11.975	-18.238	1.00	51.27	C
ATOM	5939	C	LEU	C	206	45.749	9.810	-22.119	1.00	51.55	C
ATOM	5940	O	LEU	C	206	44.866	10.454	-22.682	1.00	51.42	O
ATOM	5941	N	LYS	C	207	46.598	9.021	-22.775	1.00	51.99	N
ATOM	5943	CA	LYS	C	207	46.535	8.842	-24.223	1.00	52.40	C
ATOM	5945	CB	LYS	C	207	47.833	8.211	-24.741	1.00	52.54	C
ATOM	5948	CG	LYS	C	207	49.088	9.055	-24.555	1.00	53.19	C
ATOM	5951	CD	LYS	C	207	50.290	8.376	-25.210	1.00	53.91	C
ATOM	5954	CE	LYS	C	207	51.537	9.245	-25.163	1.00	54.55	C
ATOM	5957	NZ	LYS	C	207	52.789	8.430	-25.163	1.00	54.93	N
ATOM	5961	C	LYS	C	207	45.370	7.934	-24.611	1.00	52.50	C
ATOM	5962	O	LYS	C	207	44.579	8.262	-25.498	1.00	52.58	O
ATOM	5963	N	THR	C	208	45.279	6.797	-23.924	1.00	52.57	N
ATOM	5965	CA	THR	C	208	44.272	5.768	-24.193	1.00	52.57	C
ATOM	5967	CB	THR	C	208	44.516	4.542	-23.275	1.00	52.56	C
ATOM	5969	OG1	THR	C	208	45.868	4.089	-23.408	1.00	52.55	O
ATOM	5971	CG2	THR	C	208	43.697	3.339	-23.717	1.00	52.79	C
ATOM	5975	C	THR	C	208	42.830	6.246	-24.036	1.00	52.62	C
ATOM	5976	O	THR	C	208	41.927	5.711	-24.681	1.00	52.63	O
ATOM	5977	N	PHE	C	209	42.618	7.249	-23.186	1.00	52.68	N
ATOM	5979	CA	PHE	C	209	41.280	7.782	-22.928	1.00	52.68	C
ATOM	5981	CB	PHE	C	209	40.894	7.497	-21.473	1.00	52.54	C
ATOM	5984	CG	PHE	C	209	40.733	6.031	-21.171	1.00	51.75	C
ATOM	5985	CD1	PHE	C	209	39.734	5.290	-21.794	1.00	50.85	C
ATOM	5987	CE1	PHE	C	209	39.577	3.941	-21.525	1.00	50.49	C
ATOM	5989	CZ	PHE	C	209	40.424	3.312	-20.630	1.00	50.27	C
ATOM	5991	CE2	PHE	C	209	41.430	4.035	-20.003	1.00	50.21	C
ATOM	5993	CD2	PHE	C	209	41.581	5.387	-20.273	1.00	50.93	C
ATOM	5995	C	PHE	C	209	41.139	9.275	-23.252	1.00	53.01	C
ATOM	5996	O	PHE	C	209	40.145	9.900	-22.885	1.00	53.04	O
ATOM	5997	N	ARG	C	210	42.131	9.830	-23.947	1.00	53.46	N
ATOM	5999	CA	ARG	C	210	42.122	11.224	-24.393	1.00	53.87	C
ATOM	6001	CB	ARG	C	210	41.114	11.414	-25.534	1.00	54.21	C
ATOM	6004	CG	ARG	C	210	41.236	10.431	-26.691	1.00	55.90	C
ATOM	6007	CD	ARG	C	210	39.937	10.269	-27.477	1.00	58.26	C
ATOM	6010	NE	ARG	C	210	40.156	10.181	-28.919	1.00	60.17	N
ATOM	6012	CZ	ARG	C	210	39.203	10.313	-29.842	1.00	61.94	C
ATOM	6013	NH1	ARG	C	210	37.939	10.544	-29.494	1.00	62.54	N
ATOM	6016	NH2	ARG	C	210	39.517	10.212	-31.129	1.00	62.43	N
ATOM	6019	C	ARG	C	210	41.813	12.213	-23.277	1.00	53.64	C
ATOM	6020	O	ARG	C	210	41.002	13.124	-23.445	1.00	53.55	O
ATOM	6021	N	ILE	C	211	42.455	12.026	-22.132	1.00	53.59	N
ATOM	6023	CA	ILE	C	211	42.267	12.922	-21.004	1.00	53.50	C
ATOM	6025	CB	ILE	C	211	42.413	12.168	-19.663	1.00	53.44	C
ATOM	6027	CG1	ILE	C	211	41.492	10.944	-19.637	1.00	53.48	C
ATOM	6030	CD1	ILE	C	211	41.709	10.023	-18.454	1.00	53.48	C

10

20

30

40

【表 1 3 7】

ATOM	6034	CG2	ILE	C	211	42.097	13.096	-18.491	1.00	53.45	C
ATOM	6038	C	ILE	C	211	43.308	14.026	-21.123	1.00	53.50	C
ATOM	6039	O	ILE	C	211	44.508	13.755	-21.120	1.00	53.48	O
ATOM	6040	N	SER	C	212	42.844	15.264	-21.258	1.00	53.54	N
ATOM	6042	CA	SER	C	212	43.740	16.415	-21.338	1.00	53.63	C
ATOM	6044	CB	SER	C	212	42.942	17.699	-21.599	1.00	53.62	C
ATOM	6047	OG	SER	C	212	43.642	18.849	-21.151	1.00	53.78	O
ATOM	6049	C	SER	C	212	44.515	16.531	-20.025	1.00	53.66	C
ATOM	6050	O	SER	C	212	43.955	16.290	-18.954	1.00	53.76	O
ATOM	6051	N	SER	C	213	45.794	16.888	-20.108	1.00	53.66	N
ATOM	6053	CA	SER	C	213	46.636	17.025	-18.916	1.00	53.65	C
ATOM	6055	CB	SER	C	213	48.095	17.308	-19.292	1.00	53.67	C
ATOM	6058	OG	SER	C	213	48.832	16.102	-19.394	1.00	53.99	O
ATOM	6060	C	SER	C	213	46.119	18.128	-17.996	1.00	53.60	C
ATOM	6061	O	SER	C	213	46.173	17.995	-16.773	1.00	53.52	O
ATOM	6062	N	ASP	C	214	45.622	19.209	-18.592	1.00	53.45	N
ATOM	6064	CA	ASP	C	214	45.080	20.334	-17.836	1.00	53.37	C
ATOM	6066	CB	ASP	C	214	44.760	21.511	-18.765	1.00	53.56	C
ATOM	6069	CG	ASP	C	214	45.995	22.096	-19.422	1.00	53.90	C
ATOM	6070	OD1	ASP	C	214	45.854	22.684	-20.514	1.00	54.90	O
ATOM	6071	OD2	ASP	C	214	47.141	22.019	-18.930	1.00	54.45	O
ATOM	6072	C	ASP	C	214	43.817	19.938	-17.077	1.00	53.01	C
ATOM	6073	O	ASP	C	214	43.659	20.287	-15.908	1.00	53.08	O
ATOM	6074	N	THR	C	215	42.918	19.222	-17.751	1.00	52.41	N
ATOM	6076	CA	THR	C	215	41.669	18.777	-17.135	1.00	51.94	C
ATOM	6078	CB	THR	C	215	40.781	18.028	-18.168	1.00	51.98	C
ATOM	6080	OG1	THR	C	215	40.535	18.856	-19.316	1.00	52.00	O
ATOM	6082	CG2	THR	C	215	39.388	17.769	-17.608	1.00	52.02	C
ATOM	6086	C	THR	C	215	41.960	17.867	-15.941	1.00	51.48	C
ATOM	6087	O	THR	C	215	41.379	18.026	-14.868	1.00	51.25	O
ATOM	6088	N	PHE	C	216	42.884	16.932	-16.143	1.00	50.88	N
ATOM	6090	CA	PHE	C	216	43.265	15.960	-15.131	1.00	50.35	C
ATOM	6092	CB	PHE	C	216	44.269	14.969	-15.715	1.00	50.31	C
ATOM	6095	CG	PHE	C	216	44.603	13.839	-14.793	1.00	49.88	C
ATOM	6096	CD1	PHE	C	216	43.694	12.813	-14.582	1.00	49.76	C
ATOM	6098	CE1	PHE	C	216	43.994	11.763	-13.728	1.00	49.70	C
ATOM	6100	CZ	PHE	C	216	45.212	11.735	-13.072	1.00	49.71	C
ATOM	6102	CE2	PHE	C	216	46.125	12.755	-13.272	1.00	49.76	C
ATOM	6104	CD2	PHE	C	216	45.819	13.802	-14.129	1.00	49.74	C
ATOM	6106	C	PHE	C	216	43.860	16.609	-13.891	1.00	50.14	C
ATOM	6107	O	PHE	C	216	43.480	16.270	-12.773	1.00	50.03	O
ATOM	6108	N	ILE	C	217	44.788	17.540	-14.097	1.00	49.66	N
ATOM	6110	CA	ILE	C	217	45.452	18.229	-12.995	1.00	49.29	C
ATOM	6112	CB	ILE	C	217	46.633	19.101	-13.516	1.00	49.29	C
ATOM	6114	CG1	ILE	C	217	47.746	18.222	-14.106	1.00	49.34	C
ATOM	6117	CD1	ILE	C	217	48.641	17.541	-13.080	1.00	49.64	C
ATOM	6121	CG2	ILE	C	217	47.193	19.998	-12.399	1.00	49.50	C
ATOM	6125	C	ILE	C	217	44.451	19.086	-12.223	1.00	48.91	C
ATOM	6126	O	ILE	C	217	44.489	19.138	-10.996	1.00	48.95	O
ATOM	6127	N	THR	C	218	43.552	19.745	-12.945	1.00	48.35	N
ATOM	6129	CA	THR	C	218	42.553	20.614	-12.328	1.00	47.98	C
ATOM	6131	CB	THR	C	218	41.791	21.415	-13.409	1.00	48.02	C
ATOM	6133	OG1	THR	C	218	42.722	22.139	-14.223	1.00	48.25	O
ATOM	6135	CG2	THR	C	218	40.934	22.512	-12.788	1.00	48.21	C
ATOM	6139	C	THR	C	218	41.578	19.815	-11.467	1.00	47.51	C
ATOM	6140	O	THR	C	218	41.156	20.285	-10.405	1.00	47.70	O
ATOM	6141	N	TYR	C	219	41.244	18.605	-11.914	1.00	46.79	N
ATOM	6143	CA	TYR	C	219	40.321	17.739	-11.188	1.00	46.22	C
ATOM	6145	CB	TYR	C	219	39.793	16.613	-12.084	1.00	46.13	C
ATOM	6148	CG	TYR	C	219	38.949	15.611	-11.324	1.00	45.60	C
ATOM	6149	CD1	TYR	C	219	37.596	15.842	-11.102	1.00	44.98	C
ATOM	6151	CE1	TYR	C	219	36.822	14.941	-10.390	1.00	44.74	C
ATOM	6153	CZ	TYR	C	219	37.398	13.793	-9.880	1.00	44.75	C
ATOM	6154	OH	TYR	C	219	36.621	12.902	-9.177	1.00	43.63	O
ATOM	6156	CE2	TYR	C	219	38.744	13.541	-10.079	1.00	44.97	C
ATOM	6158	CD2	TYR	C	219	39.512	14.451	-10.797	1.00	45.10	C
ATOM	6160	C	TYR	C	219	40.968	17.117	-9.953	1.00	45.95	C

【0 7 9 2】

10

20

30

40

【表 1 3 8】

ATOM	6161	O	TYR	C	219	40.353	17.070	-8.888	1.00	45.67	O
ATOM	6162	N	MET	C	220	42.196	16.626	-10.116	1.00	45.61	N
ATOM	6164	CA	MET	C	220	42.919	15.958	-9.041	1.00	45.49	C
ATOM	6166	CB	MET	C	220	44.193	15.281	-9.564	1.00	45.39	C
ATOM	6169	CG	MET	C	220	43.969	13.998	-10.378	1.00	45.51	C
ATOM	6172	SD	MET	C	220	42.898	12.741	-9.627	1.00	45.03	S
ATOM	6173	CE	MET	C	220	43.466	12.757	-7.923	1.00	45.63	C
ATOM	6177	C	MET	C	220	43.265	16.936	-7.930	1.00	45.53	C
ATOM	6178	O	MET	C	220	43.178	16.594	-6.751	1.00	45.38	O
ATOM	6179	N	MET	C	221	43.659	18.147	-8.314	1.00	45.48	N
ATOM	6181	CA	MET	C	221	43.980	19.193	-7.357	1.00	45.47	C
ATOM	6183	CB	MET	C	221	44.467	20.459	-8.073	1.00	45.61	C
ATOM	6186	CG	MET	C	221	45.942	20.433	-8.436	1.00	46.23	C
ATOM	6189	SD	MET	C	221	46.501	21.952	-9.245	1.00	47.75	S
ATOM	6190	CE	MET	C	221	47.178	22.843	-7.879	1.00	47.61	C
ATOM	6194	C	MET	C	221	42.741	19.504	-6.522	1.00	45.33	C
ATOM	6195	O	MET	C	221	42.828	19.627	-5.297	1.00	45.36	O
ATOM	6196	N	THR	C	222	41.592	19.612	-7.193	1.00	44.98	N
ATOM	6198	CA	THR	C	222	40.320	19.914	-6.531	1.00	44.84	C
ATOM	6200	CB	THR	C	222	39.249	20.285	-7.580	1.00	44.86	C
ATOM	6202	OG1	THR	C	222	39.665	21.451	-8.305	1.00	44.74	O
ATOM	6204	CG2	THR	C	222	37.940	20.709	-6.913	1.00	44.93	C
ATOM	6208	C	THR	C	222	39.827	18.760	-5.652	1.00	44.56	C
ATOM	6209	O	THR	C	222	39.216	18.986	-4.605	1.00	44.60	O
ATOM	6210	N	LEU	C	223	40.095	17.532	-6.082	1.00	44.14	N
ATOM	6212	CA	LEU	C	223	39.714	16.345	-5.329	1.00	43.85	C
ATOM	6214	CB	LEU	C	223	39.988	15.092	-6.155	1.00	43.76	C
ATOM	6217	CG	LEU	C	223	39.594	13.752	-5.537	1.00	43.05	C
ATOM	6219	CD1	LEU	C	223	38.087	13.556	-5.590	1.00	42.82	C
ATOM	6223	CD2	LEU	C	223	40.322	12.624	-6.245	1.00	42.79	C
ATOM	6227	C	LEU	C	223	40.517	16.310	-4.032	1.00	43.98	C
ATOM	6228	O	LEU	C	223	39.992	15.976	-2.969	1.00	43.83	O
ATOM	6229	N	GLU	C	224	41.791	16.677	-4.146	1.00	44.06	N
ATOM	6231	CA	GLU	C	224	42.721	16.735	-3.028	1.00	44.22	C
ATOM	6233	CB	GLU	C	224	44.140	16.923	-3.564	1.00	44.26	C
ATOM	6236	CG	GLU	C	224	45.211	17.028	-2.496	1.00	43.93	C
ATOM	6239	CD	GLU	C	224	46.561	16.553	-2.985	1.00	43.68	C
ATOM	6240	OE1	GLU	C	224	46.882	16.766	-4.173	1.00	43.06	O
ATOM	6241	OE2	GLU	C	224	47.297	15.963	-2.179	1.00	43.49	O
ATOM	6242	C	GLU	C	224	42.362	17.862	-2.053	1.00	44.40	C
ATOM	6243	O	GLU	C	224	42.620	17.753	-0.852	1.00	44.51	O
ATOM	6244	N	ASP	C	225	41.772	18.936	-2.579	1.00	44.53	N
ATOM	6246	CA	ASP	C	225	41.309	20.059	-1.764	1.00	44.57	C
ATOM	6248	CB	ASP	C	225	40.810	21.209	-2.643	1.00	44.53	C
ATOM	6251	CG	ASP	C	225	41.928	21.980	-3.298	1.00	44.63	C
ATOM	6252	OD1	ASP	C	225	41.607	22.879	-4.105	1.00	45.04	O
ATOM	6253	OD2	ASP	C	225	43.141	21.775	-3.072	1.00	44.20	O
ATOM	6254	C	ASP	C	225	40.147	19.617	-0.888	1.00	44.65	C
ATOM	6255	O	ASP	C	225	39.939	20.157	0.201	1.00	44.65	O
ATOM	6256	N	HIS	C	226	39.376	18.654	-1.388	1.00	44.59	N
ATOM	6258	CA	HIS	C	226	38.216	18.145	-0.667	1.00	44.53	C
ATOM	6260	CB	HIS	C	226	37.178	17.591	-1.646	1.00	44.60	C
ATOM	6263	CG	HIS	C	226	36.337	18.661	-2.265	1.00	44.99	C
ATOM	6264	ND1	HIS	C	226	36.881	19.714	-2.968	1.00	46.04	N
ATOM	6266	CE1	HIS	C	226	35.914	20.517	-3.374	1.00	46.24	C
ATOM	6268	NE2	HIS	C	226	34.763	20.028	-2.950	1.00	46.14	N
ATOM	6270	CD2	HIS	C	226	35.001	18.872	-2.247	1.00	45.76	C
ATOM	6272	C	HIS	C	226	38.570	17.151	0.439	1.00	44.27	C
ATOM	6273	O	HIS	C	226	37.703	16.791	1.233	1.00	44.32	O
ATOM	6274	N	TYR	C	227	39.825	16.706	0.487	1.00	43.96	N
ATOM	6276	CA	TYR	C	227	40.295	15.872	1.590	1.00	43.82	C
ATOM	6278	CB	TYR	C	227	41.498	15.012	1.200	1.00	43.41	C
ATOM	6281	CG	TYR	C	227	41.154	13.724	0.475	1.00	42.01	C
ATOM	6282	CD1	TYR	C	227	41.058	13.689	-0.914	1.00	40.02	C
ATOM	6284	CE1	TYR	C	227	40.759	12.515	-1.588	1.00	39.24	C
ATOM	6286	CZ	TYR	C	227	40.546	11.352	-0.879	1.00	38.80	C
ATOM	6287	OH	TYR	C	227	40.254	10.184	-1.552	1.00	36.24	O

10

20

30

40

【表 1 3 9】

ATOM	6289	CE2	TYR	C	227	40.644	11.353	0.502	1.00	39.28	C
ATOM	6291	CD2	TYR	C	227	40.946	12.539	1.172	1.00	40.62	C
ATOM	6293	C	TYR	C	227	40.673	16.849	2.713	1.00	44.34	C
ATOM	6294	O	TYR	C	227	41.419	17.806	2.502	1.00	44.07	O
ATOM	6295	N	HIS	C	228	40.144	16.597	3.902	1.00	45.00	N
ATOM	6297	CA	HIS	C	228	40.368	17.464	5.051	1.00	45.52	C
ATOM	6299	CB	HIS	C	228	39.366	17.142	6.163	1.00	45.72	C
ATOM	6302	CG	HIS	C	228	37.932	17.270	5.743	1.00	46.71	C
ATOM	6303	ND1	HIS	C	228	36.884	17.154	6.631	1.00	47.87	N
ATOM	6305	CE1	HIS	C	228	35.742	17.306	5.984	1.00	48.40	C
ATOM	6307	NE2	HIS	C	228	36.010	17.517	4.707	1.00	47.85	N
ATOM	6309	CD2	HIS	C	228	37.372	17.500	4.530	1.00	47.37	C
ATOM	6311	C	HIS	C	228	41.790	17.323	5.569	1.00	45.59	C
ATOM	6312	O	HIS	C	228	42.174	16.270	6.073	1.00	45.64	O
ATOM	6313	N	SER	C	229	42.563	18.396	5.435	1.00	45.84	N
ATOM	6315	CA	SER	C	229	43.949	18.421	5.889	1.00	46.17	C
ATOM	6317	CB	SER	C	229	44.676	19.615	5.281	1.00	46.16	C
ATOM	6320	OG	SER	C	229	46.074	19.460	5.428	1.00	47.28	O
ATOM	6322	C	SER	C	229	44.060	18.466	7.420	1.00	46.12	C
ATOM	6323	O	SER	C	229	45.104	18.132	7.981	1.00	46.12	O
ATOM	6324	N	ASP	C	230	42.976	18.873	8.079	1.00	46.05	N
ATOM	6326	CA	ASP	C	230	42.908	18.933	9.545	1.00	46.02	C
ATOM	6328	CB	ASP	C	230	41.845	19.947	10.008	1.00	46.25	C
ATOM	6331	CG	ASP	C	230	40.685	20.075	9.031	1.00	47.43	C
ATOM	6332	OD1	ASP	C	230	39.818	19.173	9.007	1.00	48.83	O
ATOM	6333	OD2	ASP	C	230	40.567	21.038	8.239	1.00	48.99	O
ATOM	6334	C	ASP	C	230	42.621	17.553	10.150	1.00	45.35	C
ATOM	6335	O	ASP	C	230	42.593	17.401	11.373	1.00	45.51	O
ATOM	6336	N	VAL	C	231	42.393	16.561	9.289	1.00	44.48	N
ATOM	6338	CA	VAL	C	231	42.138	15.185	9.707	1.00	43.68	C
ATOM	6340	CB	VAL	C	231	41.009	14.560	8.873	1.00	43.70	C
ATOM	6342	CG1	VAL	C	231	40.842	13.093	9.194	1.00	43.76	C
ATOM	6346	CG2	VAL	C	231	39.700	15.308	9.127	1.00	43.71	C
ATOM	6350	C	VAL	C	231	43.449	14.402	9.586	1.00	43.04	C
ATOM	6351	O	VAL	C	231	44.041	14.317	8.505	1.00	43.03	O
ATOM	6352	N	ALA	C	232	43.881	13.827	10.707	1.00	42.15	N
ATOM	6354	CA	ALA	C	232	45.178	13.146	10.827	1.00	41.57	C
ATOM	6356	CB	ALA	C	232	45.358	12.648	12.271	1.00	41.65	C
ATOM	6360	C	ALA	C	232	45.499	12.001	9.854	1.00	40.79	C
ATOM	6361	O	ALA	C	232	46.596	11.952	9.297	1.00	40.53	O
ATOM	6362	N	TYR	C	233	44.565	11.072	9.684	1.00	39.95	N
ATOM	6364	CA	TYR	C	233	44.800	9.896	8.847	1.00	39.34	C
ATOM	6366	CB	TYR	C	233	44.392	8.632	9.601	1.00	39.13	C
ATOM	6369	CG	TYR	C	233	44.595	7.351	8.812	1.00	39.15	C
ATOM	6370	CD1	TYR	C	233	45.775	6.621	8.925	1.00	38.64	C
ATOM	6372	CE1	TYR	C	233	45.964	5.453	8.208	1.00	38.61	C
ATOM	6374	CZ	TYR	C	233	44.965	5.000	7.359	1.00	38.23	C
ATOM	6375	OH	TYR	C	233	45.146	3.837	6.659	1.00	36.96	O
ATOM	6377	CE2	TYR	C	233	43.789	5.703	7.225	1.00	38.20	C
ATOM	6379	CD2	TYR	C	233	43.605	6.869	7.952	1.00	38.73	C
ATOM	6381	C	TYR	C	233	44.068	9.901	7.519	1.00	38.76	C
ATOM	6382	O	TYR	C	233	44.649	9.573	6.489	1.00	38.59	O
ATOM	6383	N	HIS	C	234	42.789	10.256	7.559	1.00	38.20	N
ATOM	6385	CA	HIS	C	234	41.921	10.196	6.392	1.00	37.88	C
ATOM	6387	CB	HIS	C	234	40.486	9.886	6.861	1.00	37.63	C
ATOM	6390	CG	HIS	C	234	40.236	8.423	7.055	1.00	36.65	C
ATOM	6391	ND1	HIS	C	234	40.214	7.816	8.293	1.00	35.05	N
ATOM	6393	CE1	HIS	C	234	39.996	6.521	8.145	1.00	34.45	C
ATOM	6395	NE2	HIS	C	234	39.879	6.266	6.853	1.00	35.90	N
ATOM	6397	CD2	HIS	C	234	40.030	7.437	6.151	1.00	36.09	C
ATOM	6399	C	HIS	C	234	42.012	11.438	5.492	1.00	37.73	C
ATOM	6400	O	HIS	C	234	41.001	11.994	5.066	1.00	37.73	O
ATOM	6401	N	ASN	C	235	43.247	11.839	5.193	1.00	37.57	N
ATOM	6403	CA	ASN	C	235	43.537	13.004	4.361	1.00	37.65	C
ATOM	6405	CB	ASN	C	235	44.569	13.919	5.052	1.00	37.66	C
ATOM	6408	CG	ASN	C	235	45.793	13.162	5.564	1.00	38.46	C
ATOM	6409	OD1	ASN	C	235	46.501	12.522	4.795	1.00	39.20	O

10

20

30

40

【表 1 4 0】

ATOM	6410	ND2	ASN	C	235	46.037	13.230	6.874	1.00	38.51	N
ATOM	6413	C	ASN	C	235	44.002	12.534	2.970	1.00	37.41	C
ATOM	6414	O	ASN	C	235	43.931	11.344	2.670	1.00	37.43	O
ATOM	6415	N	SER	C	236	44.477	13.452	2.131	1.00	37.22	N
ATOM	6417	CA	SER	C	236	44.903	13.109	0.763	1.00	37.08	C
ATOM	6419	CB	SER	C	236	45.146	14.381	-0.047	1.00	36.95	C
ATOM	6422	OG	SER	C	236	46.390	14.973	0.287	1.00	36.99	O
ATOM	6424	C	SER	C	236	46.148	12.213	0.678	1.00	36.90	C
ATOM	6425	O	SER	C	236	46.450	11.673	-0.388	1.00	37.09	O
ATOM	6426	N	LEU	C	237	46.876	12.090	1.786	1.00	36.26	N
ATOM	6428	CA	LEU	C	237	48.072	11.254	1.858	1.00	35.89	C
ATOM	6430	CB	LEU	C	237	48.837	11.558	3.151	1.00	36.22	C
ATOM	6433	CG	LEU	C	237	50.278	11.072	3.287	1.00	37.39	C
ATOM	6435	CD1	LEU	C	237	51.170	11.649	2.194	1.00	38.17	C
ATOM	6439	CD2	LEU	C	237	50.794	11.456	4.668	1.00	38.80	C
ATOM	6443	C	LEU	C	237	47.698	9.773	1.813	1.00	34.90	C
ATOM	6444	O	LEU	C	237	48.410	8.959	1.224	1.00	35.00	O
ATOM	6445	N	HIS	C	238	46.589	9.437	2.466	1.00	33.58	N
ATOM	6447	CA	HIS	C	238	46.063	8.075	2.487	1.00	32.25	C
ATOM	6449	CB	HIS	C	238	45.036	7.933	3.598	1.00	31.37	C
ATOM	6452	CG	HIS	C	238	44.313	6.621	3.611	1.00	27.29	C
ATOM	6453	ND1	HIS	C	238	44.808	5.506	4.247	1.00	23.03	N
ATOM	6455	CE1	HIS	C	238	43.951	4.509	4.114	1.00	22.81	C
ATOM	6457	NE2	HIS	C	238	42.908	4.941	3.428	1.00	22.03	N
ATOM	6459	CD2	HIS	C	238	43.112	6.258	3.096	1.00	25.71	C
ATOM	6461	C	HIS	C	238	45.404	7.737	1.161	1.00	32.61	C
ATOM	6462	O	HIS	C	238	45.409	6.592	0.750	1.00	32.51	O
ATOM	6463	N	ALA	C	239	44.786	8.724	0.527	1.00	33.08	N
ATOM	6465	CA	ALA	C	239	44.172	8.510	-0.780	1.00	33.62	C
ATOM	6467	CB	ALA	C	239	43.445	9.746	-1.242	1.00	33.58	C
ATOM	6471	C	ALA	C	239	45.293	8.159	-1.736	1.00	33.82	C
ATOM	6472	O	ALA	C	239	45.240	7.141	-2.404	1.00	34.31	O
ATOM	6473	N	ALA	C	240	46.329	8.991	-1.737	1.00	34.22	N
ATOM	6475	CA	ALA	C	240	47.509	8.814	-2.576	1.00	34.55	C
ATOM	6477	CB	ALA	C	240	48.505	9.937	-2.297	1.00	34.65	C
ATOM	6481	C	ALA	C	240	48.189	7.464	-2.366	1.00	34.85	C
ATOM	6482	O	ALA	C	240	48.625	6.827	-3.325	1.00	34.80	O
ATOM	6483	N	ASP	C	241	48.284	7.045	-1.105	1.00	34.96	N
ATOM	6485	CA	ASP	C	241	48.917	5.782	-0.741	1.00	35.01	C
ATOM	6487	CB	ASP	C	241	49.154	5.735	0.771	1.00	35.25	C
ATOM	6490	CG	ASP	C	241	49.313	4.332	1.295	1.00	35.57	C
ATOM	6491	OD1	ASP	C	241	50.326	3.678	0.963	1.00	35.94	O
ATOM	6492	OD2	ASP	C	241	48.471	3.806	2.051	1.00	37.88	O
ATOM	6493	C	ASP	C	241	48.091	4.577	-1.180	1.00	35.06	C
ATOM	6494	O	ASP	C	241	48.647	3.565	-1.596	1.00	35.22	O
ATOM	6495	N	VAL	C	242	46.768	4.690	-1.072	1.00	35.07	N
ATOM	6497	CA	VAL	C	242	45.857	3.622	-1.469	1.00	35.20	C
ATOM	6499	CB	VAL	C	242	44.427	3.844	-0.890	1.00	35.04	C
ATOM	6501	CG1	VAL	C	242	43.424	2.832	-1.448	1.00	34.72	C
ATOM	6505	CG2	VAL	C	242	44.447	3.756	0.644	1.00	35.58	C
ATOM	6509	C	VAL	C	242	45.833	3.517	-3.003	1.00	35.50	C
ATOM	6510	O	VAL	C	242	45.724	2.423	-3.546	1.00	35.47	O
ATOM	6511	N	ALA	C	243	45.968	4.651	-3.687	1.00	36.01	N
ATOM	6513	CA	ALA	C	243	45.976	4.687	-5.154	1.00	36.54	C
ATOM	6515	CB	ALA	C	243	45.825	6.112	-5.649	1.00	36.33	C
ATOM	6519	C	ALA	C	243	47.252	4.057	-5.718	1.00	37.07	C
ATOM	6520	O	ALA	C	243	47.182	3.237	-6.627	1.00	37.23	O
ATOM	6521	N	GLN	C	244	48.407	4.436	-5.169	1.00	37.75	N
ATOM	6523	CA	GLN	C	244	49.699	3.896	-5.602	1.00	38.10	C
ATOM	6525	CB	GLN	C	244	50.855	4.640	-4.919	1.00	38.21	C
ATOM	6528	CG	GLN	C	244	52.252	4.316	-5.484	1.00	38.19	C
ATOM	6531	CD	GLN	C	244	53.047	3.317	-4.640	1.00	38.71	C
ATOM	6532	OE1	GLN	C	244	52.812	3.181	-3.438	1.00	37.76	O
ATOM	6533	NE2	GLN	C	244	53.998	2.624	-5.273	1.00	38.19	N
ATOM	6536	C	GLN	C	244	49.796	2.402	-5.300	1.00	38.54	C
ATOM	6537	O	GLN	C	244	50.328	1.637	-6.101	1.00	38.77	O
ATOM	6538	N	SER	C	245	49.280	1.999	-4.141	1.00	38.82	N

10

20

30

40

【表 1 4 1】

ATOM	6540	CA	SER	C	245	49.274	0.602	-3.718	1.00	38.95	C
ATOM	6542	CB	SER	C	245	48.741	0.479	-2.282	1.00	39.02	C
ATOM	6545	OG	SER	C	245	49.623	1.083	-1.351	1.00	38.97	O
ATOM	6547	C	SER	C	245	48.427	-0.256	-4.655	1.00	39.11	C
ATOM	6548	O	SER	C	245	48.741	-1.417	-4.884	1.00	39.01	O
ATOM	6549	N	THR	C	246	47.345	0.324	-5.171	1.00	39.61	N
ATOM	6551	CA	THR	C	246	46.441	-0.347	-6.113	1.00	39.86	C
ATOM	6553	CB	THR	C	246	45.116	0.457	-6.241	1.00	39.91	C
ATOM	6555	OG1	THR	C	246	44.335	0.314	-5.044	1.00	39.32	O
ATOM	6557	CG2	THR	C	246	44.214	-0.100	-7.354	1.00	39.57	C
ATOM	6561	C	THR	C	246	47.111	-0.485	-7.486	1.00	40.15	C
ATOM	6562	O	THR	C	246	46.846	-1.434	-8.221	1.00	40.19	O
ATOM	6563	N	HIS	C	247	47.969	0.478	-7.813	1.00	40.51	N
ATOM	6565	CA	HIS	C	247	48.735	0.493	-9.064	1.00	40.81	C
ATOM	6567	CB	HIS	C	247	49.396	1.875	-9.230	1.00	40.81	C
ATOM	6570	CG	HIS	C	247	50.511	1.923	-10.228	1.00	40.74	C
ATOM	6571	ND1	HIS	C	247	50.306	1.796	-11.584	1.00	40.45	N
ATOM	6573	CE1	HIS	C	247	51.463	1.897	-12.213	1.00	40.57	C
ATOM	6575	NE2	HIS	C	247	52.409	2.101	-11.315	1.00	40.30	N
ATOM	6577	CD2	HIS	C	247	51.839	2.131	-10.067	1.00	40.57	C
ATOM	6579	C	HIS	C	247	49.765	-0.645	-9.077	1.00	41.13	C
ATOM	6580	O	HIS	C	247	50.039	-1.217	-10.125	1.00	40.70	O
ATOM	6581	N	VAL	C	248	50.310	-0.994	-7.911	1.00	41.66	N
ATOM	6583	CA	VAL	C	248	51.289	-2.083	-7.826	1.00	42.24	C
ATOM	6585	CB	VAL	C	248	52.193	-1.971	-6.561	1.00	42.34	C
ATOM	6587	CG1	VAL	C	248	53.267	-3.070	-6.555	1.00	42.18	C
ATOM	6591	CG2	VAL	C	248	52.838	-0.586	-6.475	1.00	42.11	C
ATOM	6595	C	VAL	C	248	50.592	-3.452	-7.855	1.00	42.73	C
ATOM	6596	O	VAL	C	248	51.123	-4.402	-8.426	1.00	42.90	O
ATOM	6597	N	LEU	C	249	49.408	-3.546	-7.249	1.00	43.39	N
ATOM	6599	CA	LEU	C	249	48.653	-4.803	-7.208	1.00	43.84	C
ATOM	6601	CB	LEU	C	249	47.557	-4.754	-6.135	1.00	43.67	C
ATOM	6604	CG	LEU	C	249	48.004	-4.549	-4.679	1.00	43.72	C
ATOM	6606	CD1	LEU	C	249	46.789	-4.374	-3.775	1.00	43.68	C
ATOM	6610	CD2	LEU	C	249	48.885	-5.683	-4.163	1.00	43.55	C
ATOM	6614	C	LEU	C	249	48.045	-5.153	-8.570	1.00	44.45	C
ATOM	6615	O	LEU	C	249	47.777	-6.320	-8.847	1.00	44.52	O
ATOM	6616	N	LEU	C	250	47.829	-4.144	-9.411	1.00	45.23	N
ATOM	6618	CA	LEU	C	250	47.300	-4.356	-10.761	1.00	45.89	C
ATOM	6620	CB	LEU	C	250	46.793	-3.042	-11.364	1.00	45.77	C
ATOM	6623	CG	LEU	C	250	45.421	-2.547	-10.911	1.00	45.32	C
ATOM	6625	CD1	LEU	C	250	45.237	-1.079	-11.280	1.00	44.96	C
ATOM	6629	CD2	LEU	C	250	44.310	-3.398	-11.500	1.00	45.01	C
ATOM	6633	C	LEU	C	250	48.379	-4.942	-11.676	1.00	46.71	C
ATOM	6634	O	LEU	C	250	48.062	-5.584	-12.678	1.00	47.00	O
ATOM	6635	N	SER	C	251	49.644	-4.702	-11.328	1.00	47.61	N
ATOM	6637	CA	SER	C	251	50.792	-5.195	-12.090	1.00	48.27	C
ATOM	6639	CB	SER	C	251	51.943	-4.184	-12.020	1.00	48.31	C
ATOM	6642	OG	SER	C	251	51.815	-3.201	-13.033	1.00	48.93	O
ATOM	6644	C	SER	C	251	51.294	-6.562	-11.614	1.00	48.76	C
ATOM	6645	O	SER	C	251	52.215	-7.120	-12.213	1.00	48.95	O
ATOM	6646	N	THR	C	252	50.701	-7.096	-10.545	1.00	49.40	N
ATOM	6648	CA	THR	C	252	51.111	-8.394	-10.003	1.00	49.71	C
ATOM	6650	CB	THR	C	252	50.258	-8.775	-8.752	1.00	49.73	C
ATOM	6652	OG1	THR	C	252	50.889	-9.839	-8.029	1.00	49.93	O
ATOM	6654	CG2	THR	C	252	48.890	-9.334	-9.132	1.00	49.80	C
ATOM	6658	C	THR	C	252	51.038	-9.465	-11.107	1.00	49.88	C
ATOM	6659	O	THR	C	252	50.049	-9.525	-11.838	1.00	49.98	O
ATOM	6660	N	PRO	C	253	52.091	-10.278	-11.248	1.00	50.02	N
ATOM	6661	CA	PRO	C	253	52.162	-11.305	-12.303	1.00	50.00	C
ATOM	6663	CB	PRO	C	253	53.399	-12.125	-11.907	1.00	50.03	C
ATOM	6666	CG	PRO	C	253	54.262	-11.175	-11.168	1.00	49.95	C
ATOM	6669	CD	PRO	C	253	53.321	-10.258	-10.430	1.00	50.07	C
ATOM	6672	C	PRO	C	253	50.950	-12.230	-12.458	1.00	49.99	C
ATOM	6673	O	PRO	C	253	50.689	-12.680	-13.574	1.00	49.84	O
ATOM	6674	N	ALA	C	254	50.223	-12.497	-11.378	1.00	50.03	N
ATOM	6676	CA	ALA	C	254	49.081	-13.412	-11.427	1.00	50.07	C

10

20

30

40

【表 1 4 2】

ATOM	6678	CB	ALA	C	254	48.764	-13.934	-10.033	1.00	50.10	C
ATOM	6682	C	ALA	C	254	47.832	-12.795	-12.056	1.00	50.09	C
ATOM	6683	O	ALA	C	254	46.899	-13.514	-12.395	1.00	50.09	O
ATOM	6684	N	LEU	C	255	47.803	-11.471	-12.187	1.00	50.17	N
ATOM	6686	CA	LEU	C	255	46.677	-10.774	-12.806	1.00	50.32	C
ATOM	6688	CB	LEU	C	255	46.108	-9.737	-11.837	1.00	50.27	C
ATOM	6691	CG	LEU	C	255	45.810	-10.244	-10.418	1.00	50.17	C
ATOM	6693	CD1	LEU	C	255	45.551	-9.090	-9.471	1.00	50.15	C
ATOM	6697	CD2	LEU	C	255	44.624	-11.191	-10.429	1.00	50.08	C
ATOM	6701	C	LEU	C	255	47.111	-10.104	-14.116	1.00	50.48	C
ATOM	6702	O	LEU	C	255	46.502	-9.128	-14.555	1.00	50.41	O
ATOM	6703	N	ASP	C	256	48.152	-10.653	-14.739	1.00	50.67	N
ATOM	6705	CA	ASP	C	256	48.718	-10.118	-15.980	1.00	50.96	C
ATOM	6707	CB	ASP	C	256	50.048	-10.830	-16.287	1.00	51.10	C
ATOM	6710	CG	ASP	C	256	50.791	-10.230	-17.476	1.00	51.50	C
ATOM	6711	OD1	ASP	C	256	50.845	-8.989	-17.606	1.00	51.92	O
ATOM	6712	OD2	ASP	C	256	51.372	-10.935	-18.328	1.00	52.14	O
ATOM	6713	C	ASP	C	256	47.758	-10.261	-17.162	1.00	50.88	C
ATOM	6714	O	ASP	C	256	47.258	-11.351	-17.437	1.00	50.89	O
ATOM	6715	N	ALA	C	257	47.492	-9.140	-17.834	1.00	50.92	N
ATOM	6717	CA	ALA	C	257	46.615	-9.084	-19.014	1.00	50.96	C
ATOM	6719	CB	ALA	C	257	47.203	-9.926	-20.155	1.00	50.97	C
ATOM	6723	C	ALA	C	257	45.158	-9.487	-18.753	1.00	50.85	C
ATOM	6724	O	ALA	C	257	44.379	-9.640	-19.696	1.00	50.82	O
ATOM	6725	N	VAL	C	258	44.790	-9.628	-17.482	1.00	50.62	N
ATOM	6727	CA	VAL	C	258	43.441	-10.039	-17.100	1.00	50.44	C
ATOM	6729	CB	VAL	C	258	43.446	-10.635	-15.663	1.00	50.59	C
ATOM	6731	CG1	VAL	C	258	42.086	-10.486	-14.964	1.00	50.73	C
ATOM	6735	CG2	VAL	C	258	43.874	-12.097	-15.700	1.00	50.48	C
ATOM	6739	C	VAL	C	258	42.443	-8.883	-17.201	1.00	50.22	C
ATOM	6740	O	VAL	C	258	41.283	-9.087	-17.571	1.00	50.09	O
ATOM	6741	N	PHE	C	259	42.901	-7.673	-16.886	1.00	50.02	N
ATOM	6743	CA	PHE	C	259	42.034	-6.497	-16.877	1.00	49.79	C
ATOM	6745	CB	PHE	C	259	42.310	-5.669	-15.617	1.00	49.69	C
ATOM	6748	CG	PHE	C	259	42.099	-6.430	-14.338	1.00	48.71	C
ATOM	6749	CD1	PHE	C	259	40.831	-6.868	-13.983	1.00	48.08	C
ATOM	6751	CE1	PHE	C	259	40.626	-7.576	-12.813	1.00	47.77	C
ATOM	6753	CZ	PHE	C	259	41.697	-7.855	-11.984	1.00	47.65	C
ATOM	6755	CE2	PHE	C	259	42.968	-7.427	-12.329	1.00	47.73	C
ATOM	6757	CD2	PHE	C	259	43.164	-6.719	-13.500	1.00	47.87	C
ATOM	6759	C	PHE	C	259	42.182	-5.611	-18.110	1.00	49.86	C
ATOM	6760	O	PHE	C	259	43.283	-5.425	-18.634	1.00	49.84	O
ATOM	6761	N	THR	C	260	41.055	-5.059	-18.554	1.00	49.85	N
ATOM	6763	CA	THR	C	260	41.027	-4.140	-19.686	1.00	49.89	C
ATOM	6765	CB	THR	C	260	39.600	-4.005	-20.264	1.00	50.00	C
ATOM	6767	OG1	THR	C	260	38.715	-3.474	-19.267	1.00	50.43	O
ATOM	6769	CG2	THR	C	260	38.998	-5.366	-20.616	1.00	50.11	C
ATOM	6773	C	THR	C	260	41.497	-2.777	-19.196	1.00	49.71	C
ATOM	6774	O	THR	C	260	41.664	-2.570	-17.994	1.00	49.80	O
ATOM	6775	N	ASP	C	261	41.696	-1.848	-20.123	1.00	49.46	N
ATOM	6777	CA	ASP	C	261	42.139	-0.499	-19.775	1.00	49.19	C
ATOM	6779	CB	ASP	C	261	42.477	0.301	-21.039	1.00	49.38	C
ATOM	6782	CG	ASP	C	261	43.730	-0.201	-21.736	1.00	50.09	C
ATOM	6783	OD1	ASP	C	261	44.650	-0.700	-21.048	1.00	50.38	O
ATOM	6784	OD2	ASP	C	261	43.884	-0.126	-22.976	1.00	51.63	O
ATOM	6785	C	ASP	C	261	41.095	0.265	-18.953	1.00	48.62	C
ATOM	6786	O	ASP	C	261	41.453	1.073	-18.093	1.00	48.72	O
ATOM	6787	N	LEU	C	262	39.814	0.021	-19.230	1.00	47.78	N
ATOM	6789	CA	LEU	C	262	38.718	0.688	-18.523	1.00	47.02	C
ATOM	6791	CB	LEU	C	262	37.383	0.415	-19.224	1.00	46.88	C
ATOM	6794	CG	LEU	C	262	36.160	1.195	-18.737	1.00	46.22	C
ATOM	6796	CD1	LEU	C	262	36.235	2.660	-19.134	1.00	45.77	C
ATOM	6800	CD2	LEU	C	262	34.893	0.566	-19.274	1.00	46.08	C
ATOM	6804	C	LEU	C	262	38.642	0.231	-17.072	1.00	46.69	C
ATOM	6805	O	LEU	C	262	38.325	1.016	-16.185	1.00	46.67	O
ATOM	6806	N	GLU	C	263	38.925	-1.045	-16.847	1.00	46.21	N
ATOM	6808	CA	GLU	C	263	38.899	-1.621	-15.512	1.00	45.84	C

10

20

30

40

【表 1 4 3】

ATOM	6810	CB	GLU	C	263	38.869	-3.146	-15.607	1.00	45.79	C
ATOM	6813	CG	GLU	C	263	37.585	-3.650	-16.240	1.00	45.43	C
ATOM	6816	CD	GLU	C	263	37.507	-5.154	-16.348	1.00	45.13	C
ATOM	6817	OE1	GLU	C	263	38.553	-5.813	-16.506	1.00	45.20	O
ATOM	6818	OE2	GLU	C	263	36.379	-5.675	-16.279	1.00	45.31	O
ATOM	6819	C	GLU	C	263	40.093	-1.147	-14.692	1.00	45.67	C
ATOM	6820	O	GLU	C	263	39.985	-0.953	-13.482	1.00	45.72	O
ATOM	6821	N	ILE	C	264	41.228	-0.960	-15.357	1.00	45.32	N
ATOM	6823	CA	ILE	C	264	42.431	-0.464	-14.706	1.00	45.04	C
ATOM	6825	CB	ILE	C	264	43.638	-0.551	-15.673	1.00	45.05	C
ATOM	6827	CG1	ILE	C	264	44.112	-2.004	-15.775	1.00	45.27	C
ATOM	6830	CD1	ILE	C	264	45.172	-2.249	-16.832	1.00	45.10	C
ATOM	6834	CG2	ILE	C	264	44.784	0.353	-15.219	1.00	45.21	C
ATOM	6838	C	ILE	C	264	42.187	0.974	-14.237	1.00	44.74	C
ATOM	6839	O	ILE	C	264	42.580	1.347	-13.126	1.00	44.91	O
ATOM	6840	N	LEU	C	265	41.519	1.758	-15.081	1.00	44.03	N
ATOM	6842	CA	LEU	C	265	41.197	3.157	-14.798	1.00	43.59	C
ATOM	6844	CB	LEU	C	265	40.559	3.802	-16.034	1.00	43.73	C
ATOM	6847	CG	LEU	C	265	40.204	5.295	-16.012	1.00	43.94	C
ATOM	6849	CD1	LEU	C	265	41.453	6.152	-16.047	1.00	44.13	C
ATOM	6853	CD2	LEU	C	265	39.293	5.643	-17.187	1.00	44.03	C
ATOM	6857	C	LEU	C	265	40.253	3.301	-13.605	1.00	43.14	C
ATOM	6858	O	LEU	C	265	40.457	4.159	-12.743	1.00	42.93	O
ATOM	6859	N	ALA	C	266	39.225	2.458	-13.569	1.00	42.37	N
ATOM	6861	CA	ALA	C	266	38.222	2.487	-12.513	1.00	41.81	C
ATOM	6863	CB	ALA	C	266	37.115	1.503	-12.827	1.00	41.86	C
ATOM	6867	C	ALA	C	266	38.820	2.173	-11.145	1.00	41.24	C
ATOM	6868	O	ALA	C	266	38.486	2.821	-10.153	1.00	41.32	O
ATOM	6869	N	ALA	C	267	39.697	1.175	-11.108	1.00	40.37	N
ATOM	6871	CA	ALA	C	267	40.346	0.741	-9.879	1.00	39.87	C
ATOM	6873	CB	ALA	C	267	41.170	-0.511	-10.134	1.00	39.85	C
ATOM	6877	C	ALA	C	267	41.220	1.833	-9.284	1.00	39.30	C
ATOM	6878	O	ALA	C	267	41.232	2.030	-8.068	1.00	39.35	O
ATOM	6879	N	ILE	C	268	41.949	2.542	-10.139	1.00	38.37	N
ATOM	6881	CA	ILE	C	268	42.834	3.612	-9.681	1.00	37.75	C
ATOM	6883	CB	ILE	C	268	43.947	3.879	-10.733	1.00	37.71	C
ATOM	6885	CG1	ILE	C	268	44.908	2.684	-10.782	1.00	38.10	C
ATOM	6888	CD1	ILE	C	268	45.637	2.525	-12.104	1.00	38.91	C
ATOM	6892	CG2	ILE	C	268	44.729	5.152	-10.409	1.00	37.47	C
ATOM	6896	C	ILE	C	268	42.039	4.877	-9.323	1.00	36.87	C
ATOM	6897	O	ILE	C	268	42.432	5.631	-8.435	1.00	36.91	O
ATOM	6898	N	PHE	C	269	40.911	5.085	-9.994	1.00	35.80	N
ATOM	6900	CA	PHE	C	269	40.057	6.241	-9.742	1.00	34.66	C
ATOM	6902	CB	PHE	C	269	39.068	6.439	-10.885	1.00	34.11	C
ATOM	6905	CG	PHE	C	269	38.152	7.613	-10.695	1.00	31.89	C
ATOM	6906	CD1	PHE	C	269	38.654	8.901	-10.698	1.00	30.41	C
ATOM	6908	CE1	PHE	C	269	37.821	9.983	-10.526	1.00	29.83	C
ATOM	6910	CZ	PHE	C	269	36.467	9.790	-10.346	1.00	29.63	C
ATOM	6912	CE2	PHE	C	269	35.952	8.512	-10.340	1.00	29.46	C
ATOM	6914	CD2	PHE	C	269	36.793	7.430	-10.511	1.00	30.21	C
ATOM	6916	C	PHE	C	269	39.284	6.073	-8.439	1.00	34.56	C
ATOM	6917	O	PHE	C	269	39.051	7.044	-7.731	1.00	34.54	O
ATOM	6918	N	ALA	C	270	38.875	4.839	-8.154	1.00	34.29	N
ATOM	6920	CA	ALA	C	270	38.134	4.509	-6.948	1.00	34.08	C
ATOM	6922	CB	ALA	C	270	37.664	3.065	-6.996	1.00	34.08	C
ATOM	6926	C	ALA	C	270	39.036	4.722	-5.750	1.00	34.00	C
ATOM	6927	O	ALA	C	270	38.621	5.278	-4.738	1.00	34.13	O
ATOM	6928	N	ALA	C	271	40.274	4.258	-5.880	1.00	33.75	N
ATOM	6930	CA	ALA	C	271	41.277	4.404	-4.841	1.00	33.43	C
ATOM	6932	CB	ALA	C	271	42.574	3.766	-5.289	1.00	33.51	C
ATOM	6936	C	ALA	C	271	41.503	5.876	-4.505	1.00	33.08	C
ATOM	6937	O	ALA	C	271	41.579	6.245	-3.336	1.00	32.96	O
ATOM	6938	N	ALA	C	272	41.583	6.715	-5.535	1.00	32.56	N
ATOM	6940	CA	ALA	C	272	41.824	8.150	-5.351	1.00	32.16	C
ATOM	6942	CB	ALA	C	272	42.199	8.786	-6.683	1.00	32.23	C
ATOM	6946	C	ALA	C	272	40.666	8.933	-4.715	1.00	31.62	C
ATOM	6947	O	ALA	C	272	40.895	9.982	-4.119	1.00	31.91	O

10

20

30

40

【0 7 9 8】

【表 1 4 4】

ATOM	6948	N	ILE	C	273	39.436	8.444	-4.857	1.00	30.92	N
ATOM	6950	CA	ILE	C	273	38.253	9.137	-4.329	1.00	30.25	C
ATOM	6952	CB	ILE	C	273	37.181	9.313	-5.460	1.00	29.97	C
ATOM	6954	CG1	ILE	C	273	36.590	7.963	-5.879	1.00	30.04	C
ATOM	6957	CD1	ILE	C	273	35.103	8.010	-6.208	1.00	30.36	C
ATOM	6961	CG2	ILE	C	273	37.757	10.034	-6.685	1.00	30.61	C
ATOM	6965	C	ILE	C	273	37.570	8.419	-3.155	1.00	29.46	C
ATOM	6966	O	ILE	C	273	36.569	8.907	-2.652	1.00	29.43	O
ATOM	6967	N	HIS	C	274	38.113	7.283	-2.731	1.00	28.58	N
ATOM	6969	CA	HIS	C	274	37.455	6.410	-1.749	1.00	28.36	C
ATOM	6971	CB	HIS	C	274	38.168	5.048	-1.697	1.00	27.75	C
ATOM	6974	CG	HIS	C	274	39.288	4.998	-0.713	1.00	27.24	C
ATOM	6975	ND1	HIS	C	274	40.455	5.719	-0.872	1.00	26.57	N
ATOM	6977	CE1	HIS	C	274	41.242	5.491	0.169	1.00	24.89	C
ATOM	6979	NE2	HIS	C	274	40.638	4.635	0.973	1.00	17.75	N
ATOM	6981	CD2	HIS	C	274	39.407	4.334	0.465	1.00	21.11	C
ATOM	6983	C	HIS	C	274	37.262	6.926	-0.309	1.00	28.32	C
ATOM	6984	O	HIS	C	274	36.473	6.346	0.442	1.00	28.84	O
ATOM	6985	N	ASP	C	275	37.975	7.976	0.087	1.00	27.86	N
ATOM	6987	CA	ASP	C	275	37.831	8.525	1.448	1.00	27.50	C
ATOM	6989	CB	ASP	C	275	39.004	8.084	2.357	1.00	26.52	C
ATOM	6992	CG	ASP	C	275	38.791	6.703	3.016	1.00	24.95	C
ATOM	6993	OD1	ASP	C	275	37.629	6.310	3.296	1.00	24.29	O
ATOM	6994	OD2	ASP	C	275	39.751	5.926	3.305	1.00	13.37	O
ATOM	6995	C	ASP	C	275	37.724	10.065	1.413	1.00	27.98	C
ATOM	6996	O	ASP	C	275	37.952	10.729	2.428	1.00	27.72	O
ATOM	6997	N	VAL	C	276	37.342	10.621	0.258	1.00	28.21	N
ATOM	6999	CA	VAL	C	276	37.250	12.077	0.079	1.00	28.49	C
ATOM	7001	CB	VAL	C	276	37.006	12.458	-1.409	1.00	28.28	C
ATOM	7003	CG1	VAL	C	276	35.567	12.190	-1.805	1.00	28.05	C
ATOM	7007	CG2	VAL	C	276	37.358	13.917	-1.647	1.00	28.08	C
ATOM	7011	C	VAL	C	276	36.168	12.752	0.930	1.00	29.11	C
ATOM	7012	O	VAL	C	276	35.064	12.243	1.075	1.00	28.74	O
ATOM	7013	N	ASP	C	277	36.483	13.939	1.431	1.00	30.07	N
ATOM	7015	CA	ASP	C	277	35.590	14.666	2.326	1.00	30.97	C
ATOM	7017	CB	ASP	C	277	34.289	15.028	1.607	1.00	31.03	C
ATOM	7020	CG	ASP	C	277	33.596	16.237	2.215	1.00	30.63	C
ATOM	7021	OD1	ASP	C	277	34.282	17.203	2.597	1.00	30.25	O
ATOM	7022	OD2	ASP	C	277	32.361	16.315	2.334	1.00	31.25	O
ATOM	7023	C	ASP	C	277	35.315	13.864	3.617	1.00	31.77	C
ATOM	7024	O	ASP	C	277	34.241	13.966	4.204	1.00	31.94	O
ATOM	7025	N	HIS	C	278	36.278	13.052	4.039	1.00	32.94	N
ATOM	7027	CA	HIS	C	278	36.134	12.276	5.271	1.00	34.14	C
ATOM	7029	CB	HIS	C	278	37.234	11.221	5.377	1.00	33.94	C
ATOM	7032	CG	HIS	C	278	36.891	10.073	6.272	1.00	34.46	C
ATOM	7033	ND1	HIS	C	278	36.858	10.183	7.648	1.00	34.45	N
ATOM	7035	CE1	HIS	C	278	36.541	9.013	8.173	1.00	34.50	C
ATOM	7037	NE2	HIS	C	278	36.368	8.149	7.188	1.00	34.68	N
ATOM	7039	CD2	HIS	C	278	36.587	8.786	5.990	1.00	34.16	C
ATOM	7041	C	HIS	C	278	36.223	13.263	6.442	1.00	34.99	C
ATOM	7042	O	HIS	C	278	37.221	13.956	6.573	1.00	35.09	O
ATOM	7043	N	PRO	C	279	35.189	13.343	7.276	1.00	36.43	N
ATOM	7044	CA	PRO	C	279	35.183	14.273	8.413	1.00	37.44	C
ATOM	7046	CB	PRO	C	279	33.715	14.274	8.853	1.00	37.36	C
ATOM	7049	CG	PRO	C	279	33.213	12.934	8.475	1.00	37.02	C
ATOM	7052	CD	PRO	C	279	33.955	12.544	7.226	1.00	36.56	C
ATOM	7055	C	PRO	C	279	36.090	13.861	9.577	1.00	38.30	C
ATOM	7056	O	PRO	C	279	36.245	14.640	10.512	1.00	38.95	O
ATOM	7057	N	GLY	C	280	36.668	12.665	9.524	1.00	39.18	N
ATOM	7059	CA	GLY	C	280	37.557	12.188	10.566	1.00	39.84	C
ATOM	7062	C	GLY	C	280	36.841	11.400	11.643	1.00	40.42	C
ATOM	7063	O	GLY	C	280	37.403	11.148	12.712	1.00	40.56	O
ATOM	7064	N	VAL	C	281	35.604	11.008	11.357	1.00	41.00	N
ATOM	7066	CA	VAL	C	281	34.800	10.229	12.291	1.00	41.48	C
ATOM	7068	CB	VAL	C	281	33.712	11.104	12.966	1.00	41.61	C
ATOM	7070	CG1	VAL	C	281	34.359	12.104	13.914	1.00	41.75	C
ATOM	7074	CG2	VAL	C	281	32.867	11.844	11.932	1.00	41.61	C

【0 7 9 9】

10

20

30

40

【表 1 4 5】

ATOM	7078	C	VAL	C	281	34.190	9.021	11.575	1.00	41.69	C
ATOM	7079	O	VAL	C	281	33.939	9.069	10.374	1.00	41.83	O
ATOM	7080	N	SER	C	282	33.968	7.940	12.319	1.00	41.89	N
ATOM	7082	CA	SER	C	282	33.423	6.693	11.774	1.00	41.96	C
ATOM	7084	CB	SER	C	282	33.602	5.562	12.788	1.00	42.06	C
ATOM	7087	OG	SER	C	282	32.854	5.818	13.972	1.00	42.25	O
ATOM	7089	C	SER	C	282	31.944	6.788	11.411	1.00	41.90	C
ATOM	7090	O	SER	C	282	31.271	7.758	11.748	1.00	41.95	O
ATOM	7091	N	ASN	C	283	31.447	5.761	10.730	1.00	42.00	N
ATOM	7093	CA	ASN	C	283	30.045	5.702	10.329	1.00	41.86	C
ATOM	7095	CB	ASN	C	283	29.790	4.494	9.418	1.00	41.51	C
ATOM	7098	CG	ASN	C	283	30.077	4.796	7.953	1.00	40.00	C
ATOM	7099	OD1	ASN	C	283	29.983	5.937	7.523	1.00	36.93	O
ATOM	7100	ND2	ASN	C	283	30.431	3.771	7.191	1.00	36.05	N
ATOM	7103	C	ASN	C	283	29.115	5.636	11.529	1.00	42.59	C
ATOM	7104	O	ASN	C	283	28.049	6.253	11.525	1.00	42.71	O
ATOM	7105	N	GLN	C	284	29.527	4.893	12.555	1.00	43.14	N
ATOM	7107	CA	GLN	C	284	28.725	4.737	13.762	1.00	43.66	C
ATOM	7109	CB	GLN	C	284	29.326	3.668	14.687	1.00	43.95	C
ATOM	7112	CG	GLN	C	284	28.371	3.158	15.771	1.00	45.00	C
ATOM	7115	CD	GLN	C	284	27.046	2.664	15.205	1.00	46.22	C
ATOM	7116	OE1	GLN	C	284	27.015	1.707	14.433	1.00	47.52	O
ATOM	7117	NE2	GLN	C	284	25.955	3.324	15.579	1.00	47.37	N
ATOM	7120	C	GLN	C	284	28.568	6.057	14.510	1.00	43.62	C
ATOM	7121	O	GLN	C	284	27.525	6.303	15.102	1.00	43.77	O
ATOM	7122	N	PHE	C	285	29.599	6.898	14.478	1.00	43.68	N
ATOM	7124	CA	PHE	C	285	29.555	8.204	15.132	1.00	43.67	C
ATOM	7126	CB	PHE	C	285	30.928	8.881	15.087	1.00	43.60	C
ATOM	7129	CG	PHE	C	285	30.953	10.238	15.737	1.00	43.39	C
ATOM	7130	CD1	PHE	C	285	30.765	11.389	14.983	1.00	42.95	C
ATOM	7132	CE1	PHE	C	285	30.782	12.642	15.581	1.00	43.15	C
ATOM	7134	CZ	PHE	C	285	30.983	12.754	16.947	1.00	43.13	C
ATOM	7136	CE2	PHE	C	285	31.167	11.611	17.714	1.00	43.41	C
ATOM	7138	CD2	PHE	C	285	31.149	10.360	17.109	1.00	43.40	C
ATOM	7140	C	PHE	C	285	28.532	9.123	14.476	1.00	43.83	C
ATOM	7141	O	PHE	C	285	27.789	9.823	15.159	1.00	43.94	O
ATOM	7142	N	LEU	C	286	28.517	9.128	13.146	1.00	44.01	N
ATOM	7144	CA	LEU	C	286	27.596	9.957	12.379	1.00	44.15	C
ATOM	7146	CB	LEU	C	286	27.935	9.874	10.886	1.00	44.19	C
ATOM	7149	CG	LEU	C	286	29.305	10.451	10.507	1.00	43.98	C
ATOM	7151	CD1	LEU	C	286	29.804	9.842	9.216	1.00	44.22	C
ATOM	7155	CD2	LEU	C	286	29.254	11.968	10.400	1.00	43.94	C
ATOM	7159	C	LEU	C	286	26.144	9.545	12.615	1.00	44.35	C
ATOM	7160	O	LEU	C	286	25.259	10.392	12.663	1.00	44.52	O
ATOM	7161	N	ILE	C	287	25.905	8.246	12.767	1.00	44.58	N
ATOM	7163	CA	ILE	C	287	24.557	7.734	13.006	1.00	44.86	C
ATOM	7165	CB	ILE	C	287	24.500	6.197	12.774	1.00	44.82	C
ATOM	7167	CG1	ILE	C	287	24.805	5.856	11.307	1.00	44.77	C
ATOM	7170	CD1	ILE	C	287	25.275	4.424	11.087	1.00	44.52	C
ATOM	7174	CG2	ILE	C	287	23.130	5.633	13.171	1.00	44.70	C
ATOM	7178	C	ILE	C	287	24.079	8.089	14.426	1.00	45.30	C
ATOM	7179	O	ILE	C	287	22.939	8.522	14.605	1.00	45.27	O
ATOM	7180	N	ASN	C	288	24.954	7.919	15.420	1.00	45.62	N
ATOM	7182	CA	ASN	C	288	24.615	8.198	16.822	1.00	46.00	C
ATOM	7184	CB	ASN	C	288	25.712	7.685	17.767	1.00	46.00	C
ATOM	7187	CG	ASN	C	288	25.862	6.174	17.738	1.00	46.04	C
ATOM	7188	OD1	ASN	C	288	24.956	5.449	17.324	1.00	46.59	O
ATOM	7189	ND2	ASN	C	288	27.021	5.692	18.173	1.00	45.40	N
ATOM	7192	C	ASN	C	288	24.368	9.679	17.111	1.00	46.27	C
ATOM	7193	O	ASN	C	288	23.579	10.012	17.990	1.00	46.41	O
ATOM	7194	N	THR	C	289	25.035	10.561	16.368	1.00	46.66	N
ATOM	7196	CA	THR	C	289	24.886	12.010	16.557	1.00	46.85	C
ATOM	7198	CB	THR	C	289	26.236	12.730	16.346	1.00	46.93	C
ATOM	7200	OG1	THR	C	289	26.803	12.358	15.082	1.00	46.95	O
ATOM	7202	CG2	THR	C	289	27.261	12.277	17.374	1.00	47.06	C
ATOM	7206	C	THR	C	289	23.841	12.625	15.631	1.00	46.85	C
ATOM	7207	O	THR	C	289	23.689	13.847	15.592	1.00	46.85	O

10

20

30

40

【0 8 0 0】

【表 1 4 6】

ATOM	7208	N	ASN	C	290	23.125	11.779	14.894	1.00	47.00	N
ATOM	7210	CA	ASN	C	290	22.097	12.218	13.951	1.00	47.09	C
ATOM	7212	CB	ASN	C	290	20.851	12.713	14.698	1.00	47.21	C
ATOM	7215	CG	ASN	C	290	20.303	11.681	15.671	1.00	47.56	C
ATOM	7216	OD1	ASN	C	290	19.847	10.614	15.263	1.00	48.04	O
ATOM	7217	ND2	ASN	C	290	20.346	11.996	16.965	1.00	47.58	N
ATOM	7220	C	ASN	C	290	22.617	13.290	12.994	1.00	46.85	C
ATOM	7221	O	ASN	C	290	21.938	14.278	12.724	1.00	47.08	O
ATOM	7222	N	SER	C	291	23.834	13.091	12.501	1.00	46.59	N
ATOM	7224	CA	SER	C	291	24.457	14.021	11.560	1.00	46.58	C
ATOM	7226	CB	SER	C	291	25.882	13.575	11.236	1.00	46.55	C
ATOM	7229	OG	SER	C	291	25.869	12.311	10.597	1.00	46.98	O
ATOM	7231	C	SER	C	291	23.655	14.092	10.269	1.00	46.23	C
ATOM	7232	O	SER	C	291	22.884	13.191	9.966	1.00	45.98	O
ATOM	7233	N	GLU	C	292	23.845	15.167	9.512	1.00	46.16	N
ATOM	7235	CA	GLU	C	292	23.128	15.351	8.249	1.00	46.20	C
ATOM	7237	CB	GLU	C	292	23.453	16.715	7.618	1.00	46.46	C
ATOM	7240	CG	GLU	C	292	22.682	17.882	8.230	1.00	47.74	C
ATOM	7243	CD	GLU	C	292	21.204	17.888	7.858	1.00	48.97	C
ATOM	7244	OE1	GLU	C	292	20.884	17.892	6.646	1.00	49.52	O
ATOM	7245	OE2	GLU	C	292	20.359	17.893	8.781	1.00	49.48	O
ATOM	7246	C	GLU	C	292	23.404	14.223	7.250	1.00	45.53	C
ATOM	7247	O	GLU	C	292	22.518	13.845	6.493	1.00	45.49	O
ATOM	7248	N	LEU	C	293	24.624	13.687	7.269	1.00	45.05	N
ATOM	7250	CA	LEU	C	293	25.021	12.607	6.361	1.00	44.52	C
ATOM	7252	CB	LEU	C	293	26.541	12.391	6.406	1.00	44.52	C
ATOM	7255	CG	LEU	C	293	27.404	13.329	5.567	1.00	44.49	C
ATOM	7257	CD1	LEU	C	293	28.869	13.092	5.884	1.00	44.54	C
ATOM	7261	CD2	LEU	C	293	27.134	13.149	4.062	1.00	44.38	C
ATOM	7265	C	LEU	C	293	24.320	11.286	6.658	1.00	44.15	C
ATOM	7266	O	LEU	C	293	23.975	10.549	5.737	1.00	44.02	O
ATOM	7267	N	ALA	C	294	24.136	10.976	7.940	1.00	43.71	N
ATOM	7269	CA	ALA	C	294	23.461	9.746	8.343	1.00	43.31	C
ATOM	7271	CB	ALA	C	294	23.651	9.496	9.827	1.00	43.44	C
ATOM	7275	C	ALA	C	294	21.975	9.803	7.989	1.00	43.07	C
ATOM	7276	O	ALA	C	294	21.386	8.794	7.620	1.00	42.99	O
ATOM	7277	N	LEU	C	295	21.379	10.988	8.105	1.00	42.85	N
ATOM	7279	CA	LEU	C	295	19.973	11.186	7.760	1.00	42.88	C
ATOM	7281	CB	LEU	C	295	19.463	12.538	8.284	1.00	43.00	C
ATOM	7284	CG	LEU	C	295	18.885	12.624	9.711	1.00	43.85	C
ATOM	7286	CD1	LEU	C	295	19.431	11.555	10.654	1.00	44.54	C
ATOM	7290	CD2	LEU	C	295	19.136	14.009	10.296	1.00	44.21	C
ATOM	7294	C	LEU	C	295	19.795	11.111	6.240	1.00	42.66	C
ATOM	7295	O	LEU	C	295	18.785	10.612	5.746	1.00	42.51	O
ATOM	7296	N	MET	C	296	20.797	11.582	5.511	1.00	42.36	N
ATOM	7298	CA	MET	C	296	20.763	11.585	4.055	1.00	42.40	C
ATOM	7300	CB	MET	C	296	21.942	12.393	3.519	1.00	42.75	C
ATOM	7303	CG	MET	C	296	22.106	12.335	2.012	1.00	44.57	C
ATOM	7306	SD	MET	C	296	23.038	13.737	1.425	1.00	48.52	S
ATOM	7307	CE	MET	C	296	21.800	15.050	1.609	1.00	48.38	C
ATOM	7311	C	MET	C	296	20.808	10.175	3.476	1.00	41.57	C
ATOM	7312	O	MET	C	296	20.010	9.835	2.610	1.00	41.26	O
ATOM	7313	N	TYR	C	297	21.719	9.356	3.996	1.00	40.79	N
ATOM	7315	CA	TYR	C	297	21.948	7.998	3.499	1.00	39.94	C
ATOM	7317	CB	TYR	C	297	23.457	7.761	3.388	1.00	39.38	C
ATOM	7320	CG	TYR	C	297	24.065	8.604	2.303	1.00	36.92	C
ATOM	7321	CD1	TYR	C	297	23.717	8.395	0.972	1.00	34.93	C
ATOM	7323	CE1	TYR	C	297	24.244	9.169	-0.040	1.00	33.03	C
ATOM	7325	CZ	TYR	C	297	25.137	10.171	0.267	1.00	32.57	C
ATOM	7326	OH	TYR	C	297	25.658	10.938	-0.737	1.00	30.75	O
ATOM	7328	CE2	TYR	C	297	25.501	10.410	1.587	1.00	33.01	C
ATOM	7330	CD2	TYR	C	297	24.957	9.629	2.596	1.00	34.70	C
ATOM	7332	C	TYR	C	297	21.282	6.880	4.302	1.00	40.13	C
ATOM	7333	O	TYR	C	297	21.551	5.702	4.071	1.00	39.99	O
ATOM	7334	N	ASN	C	298	20.402	7.247	5.227	1.00	40.34	N
ATOM	7336	CA	ASN	C	298	19.657	6.268	6.014	1.00	40.45	C
ATOM	7338	CB	ASN	C	298	18.629	5.566	5.105	1.00	40.37	C

10

20

30

40

【0 8 0 1】

【表 1 4 7】

ATOM	7341	CG	ASN	C	298	17.889	6.539	4.184	1.00	40.08	C
ATOM	7342	OD1	ASN	C	298	17.216	7.457	4.640	1.00	38.42	O
ATOM	7343	ND2	ASN	C	298	18.014	6.331	2.878	1.00	40.93	N
ATOM	7346	C	ASN	C	298	20.528	5.234	6.774	1.00	40.54	C
ATOM	7347	O	ASN	C	298	20.181	4.055	6.850	1.00	40.61	O
ATOM	7348	N	ASP	C	299	21.659	5.690	7.314	1.00	40.61	N
ATOM	7350	CA	ASP	C	299	22.582	4.862	8.117	1.00	40.81	C
ATOM	7352	CB	ASP	C	299	21.875	4.288	9.360	1.00	40.81	C
ATOM	7355	CG	ASP	C	299	21.113	5.333	10.145	1.00	40.65	C
ATOM	7356	OD1	ASP	C	299	21.604	6.469	10.280	1.00	39.79	O
ATOM	7357	OD2	ASP	C	299	20.006	5.099	10.672	1.00	42.16	O
ATOM	7358	C	ASP	C	299	23.294	3.710	7.393	1.00	40.98	C
ATOM	7359	O	ASP	C	299	23.932	2.884	8.050	1.00	40.70	O
ATOM	7360	N	GLU	C	300	23.206	3.663	6.063	1.00	41.25	N
ATOM	7362	CA	GLU	C	300	23.824	2.595	5.273	1.00	41.57	C
ATOM	7364	CB	GLU	C	300	22.787	1.985	4.317	1.00	41.91	C
ATOM	7367	CG	GLU	C	300	23.295	0.884	3.386	1.00	43.68	C
ATOM	7370	CD	GLU	C	300	24.024	-0.242	4.105	1.00	46.21	C
ATOM	7371	OE1	GLU	C	300	23.554	-0.674	5.180	1.00	47.85	O
ATOM	7372	OE2	GLU	C	300	25.070	-0.704	3.593	1.00	48.46	O
ATOM	7373	C	GLU	C	300	25.026	3.134	4.498	1.00	41.19	C
ATOM	7374	O	GLU	C	300	24.870	3.965	3.601	1.00	41.40	O
ATOM	7375	N	SER	C	301	26.221	2.654	4.848	1.00	40.67	N
ATOM	7377	CA	SER	C	301	27.461	3.093	4.211	1.00	40.35	C
ATOM	7379	CB	SER	C	301	27.664	2.374	2.870	1.00	40.29	C
ATOM	7382	OG	SER	C	301	27.932	0.995	3.067	1.00	40.23	O
ATOM	7384	C	SER	C	301	27.425	4.609	4.024	1.00	40.02	C
ATOM	7385	O	SER	C	301	27.569	5.121	2.910	1.00	40.05	O
ATOM	7386	N	VAL	C	302	27.229	5.314	5.135	1.00	39.31	N
ATOM	7388	CA	VAL	C	302	27.085	6.768	5.142	1.00	38.93	C
ATOM	7390	CB	VAL	C	302	26.894	7.311	6.589	1.00	38.89	C
ATOM	7392	CG1	VAL	C	302	26.868	8.835	6.608	1.00	38.97	C
ATOM	7396	CG2	VAL	C	302	25.614	6.758	7.201	1.00	39.29	C
ATOM	7400	C	VAL	C	302	28.265	7.475	4.492	1.00	38.45	C
ATOM	7401	O	VAL	C	302	28.094	8.223	3.530	1.00	38.70	O
ATOM	7402	N	LEU	C	303	29.459	7.220	5.014	1.00	37.78	N
ATOM	7404	CA	LEU	C	303	30.675	7.866	4.531	1.00	37.28	C
ATOM	7406	CB	LEU	C	303	31.852	7.555	5.458	1.00	37.19	C
ATOM	7409	CG	LEU	C	303	31.878	8.397	6.728	1.00	38.37	C
ATOM	7411	CD1	LEU	C	303	32.596	7.696	7.884	1.00	38.92	C
ATOM	7415	CD2	LEU	C	303	32.508	9.742	6.439	1.00	39.29	C
ATOM	7419	C	LEU	C	303	31.049	7.449	3.120	1.00	36.52	C
ATOM	7420	O	LEU	C	303	31.500	8.267	2.335	1.00	36.50	O
ATOM	7421	N	GLU	C	304	30.832	6.176	2.812	1.00	35.64	N
ATOM	7423	CA	GLU	C	304	31.240	5.589	1.542	1.00	34.93	C
ATOM	7425	CB	GLU	C	304	31.252	4.059	1.654	1.00	34.56	C
ATOM	7428	CG	GLU	C	304	32.380	3.516	2.530	1.00	33.33	C
ATOM	7431	CD	GLU	C	304	32.169	3.720	4.037	1.00	31.98	C
ATOM	7432	OE1	GLU	C	304	31.005	3.811	4.492	1.00	28.83	O
ATOM	7433	OE2	GLU	C	304	33.183	3.780	4.773	1.00	30.24	O
ATOM	7434	C	GLU	C	304	30.375	6.064	0.379	1.00	34.71	C
ATOM	7435	O	GLU	C	304	30.880	6.298	-0.720	1.00	34.88	O
ATOM	7436	N	ASN	C	305	29.072	6.183	0.622	1.00	34.33	N
ATOM	7438	CA	ASN	C	305	28.152	6.710	-0.372	1.00	33.81	C
ATOM	7440	CB	ASN	C	305	26.699	6.658	0.111	1.00	33.84	C
ATOM	7443	CG	ASN	C	305	26.002	5.369	-0.247	1.00	33.67	C
ATOM	7444	OD1	ASN	C	305	25.724	5.107	-1.415	1.00	34.39	O
ATOM	7445	ND2	ASN	C	305	25.687	4.565	0.762	1.00	33.83	N
ATOM	7448	C	ASN	C	305	28.523	8.162	-0.646	1.00	33.61	C
ATOM	7449	O	ASN	C	305	28.505	8.602	-1.801	1.00	33.66	O
ATOM	7450	N	HIS	C	306	28.864	8.893	0.418	1.00	32.76	N
ATOM	7452	CA	HIS	C	306	29.229	10.308	0.311	1.00	32.30	C
ATOM	7454	CB	HIS	C	306	29.320	10.977	1.688	1.00	31.90	C
ATOM	7457	CG	HIS	C	306	29.805	12.392	1.627	1.00	29.40	C
ATOM	7458	ND1	HIS	C	306	28.991	13.440	1.255	1.00	26.58	N
ATOM	7460	CE1	HIS	C	306	29.684	14.564	1.277	1.00	26.22	C
ATOM	7462	NE2	HIS	C	306	30.925	14.281	1.629	1.00	26.89	N

10

20

30

40

【表 1 4 8】

ATOM	7464	CD2	HIS	C	306	31.029	12.927	1.844	1.00	28.03	C	
ATOM	7466	C	HIS	C	306	30.543	10.544	-0.409	1.00	32.52	C	
ATOM	7467	O	HIS	C	306	30.719	11.584	-1.034	1.00	32.43	O	
ATOM	7468	N	HIS	C	307	31.475	9.605	-0.281	1.00	33.04	N	
ATOM	7470	CA	HIS	C	307	32.770	9.706	-0.949	1.00	33.48	C	
ATOM	7472	CB	HIS	C	307	33.719	8.609	-0.462	1.00	33.52	C	
ATOM	7475	CG	HIS	C	307	34.078	8.708	0.991	1.00	33.22	C	
ATOM	7476	ND1	HIS	C	307	34.431	7.611	1.747	1.00	33.37	N	
ATOM	7478	CE1	HIS	C	307	34.697	7.995	2.982	1.00	33.07	C	
ATOM	7480	NE2	HIS	C	307	34.524	9.301	3.057	1.00	32.68	N	
ATOM	7482	CD2	HIS	C	307	34.132	9.769	1.828	1.00	32.75	C	
ATOM	7484	C	HIS	C	307	32.566	9.572	-2.465	1.00	34.16	C	
ATOM	7485	O	HIS	C	307	33.229	10.246	-3.252	1.00	34.36	O	10
ATOM	7486	N	LEU	C	308	31.639	8.703	-2.856	1.00	34.73	N	
ATOM	7488	CA	LEU	C	308	31.320	8.476	-4.263	1.00	35.43	C	
ATOM	7490	CB	LEU	C	308	30.479	7.212	-4.433	1.00	35.19	C	
ATOM	7493	CG	LEU	C	308	31.228	5.888	-4.383	1.00	35.33	C	
ATOM	7495	CD1	LEU	C	308	30.259	4.752	-4.083	1.00	35.06	C	
ATOM	7499	CD2	LEU	C	308	31.962	5.653	-5.704	1.00	35.92	C	
ATOM	7503	C	LEU	C	308	30.552	9.652	-4.837	1.00	35.92	C	
ATOM	7504	O	LEU	C	308	30.723	9.991	-6.000	1.00	35.88	O	
ATOM	7505	N	ALA	C	309	29.712	10.274	-4.011	1.00	36.58	N	
ATOM	7507	CA	ALA	C	309	28.884	11.398	-4.448	1.00	36.93	C	
ATOM	7509	CB	ALA	C	309	27.789	11.692	-3.425	1.00	36.75	C	
ATOM	7513	C	ALA	C	309	29.724	12.642	-4.703	1.00	37.40	C	
ATOM	7514	O	ALA	C	309	29.457	13.386	-5.642	1.00	37.64	O	
ATOM	7515	N	VAL	C	310	30.742	12.852	-3.874	1.00	37.88	N	
ATOM	7517	CA	VAL	C	310	31.627	14.003	-4.006	1.00	38.21	C	20
ATOM	7519	CB	VAL	C	310	32.440	14.230	-2.719	1.00	38.02	C	
ATOM	7521	CG1	VAL	C	310	33.495	15.315	-2.916	1.00	37.60	C	
ATOM	7525	CG2	VAL	C	310	31.513	14.593	-1.552	1.00	38.30	C	
ATOM	7529	C	VAL	C	310	32.590	13.824	-5.178	1.00	38.79	C	
ATOM	7530	O	VAL	C	310	32.941	14.792	-5.850	1.00	38.57	O	
ATOM	7531	N	GLY	C	311	33.023	12.590	-5.405	1.00	39.58	N	
ATOM	7533	CA	GLY	C	311	33.960	12.285	-6.469	1.00	40.42	C	
ATOM	7536	C	GLY	C	311	33.363	12.466	-7.849	1.00	41.14	C	
ATOM	7537	O	GLY	C	311	34.014	12.998	-8.742	1.00	41.16	O	
ATOM	7538	N	PHE	C	312	32.115	12.040	-8.007	1.00	42.30	N	
ATOM	7540	CA	PHE	C	312	31.411	12.129	-9.285	1.00	43.36	C	
ATOM	7542	CB	PHE	C	312	30.340	11.039	-9.385	1.00	43.18	C	
ATOM	7545	CG	PHE	C	312	30.879	9.707	-9.816	1.00	42.56	C	
ATOM	7546	CD1	PHE	C	312	31.077	9.429	-11.163	1.00	41.53	C	
ATOM	7548	CE1	PHE	C	312	31.573	8.206	-11.567	1.00	41.20	C	
ATOM	7550	CZ	PHE	C	312	31.888	7.243	-10.628	1.00	41.59	C	30
ATOM	7552	CE2	PHE	C	312	31.699	7.507	-9.278	1.00	41.92	C	
ATOM	7554	CD2	PHE	C	312	31.200	8.734	-8.880	1.00	41.71	C	
ATOM	7556	C	PHE	C	312	30.795	13.503	-9.529	1.00	44.65	C	
ATOM	7557	O	PHE	C	312	30.605	13.892	-10.678	1.00	44.44	O	
ATOM	7558	N	LYS	C	313	30.480	14.235	-8.458	1.00	46.23	N	
ATOM	7560	CA	LYS	C	313	29.914	15.578	-8.602	1.00	47.65	C	
ATOM	7562	CB	LYS	C	313	29.261	16.067	-7.305	1.00	47.87	C	
ATOM	7565	CG	LYS	C	313	27.795	15.660	-7.169	1.00	48.99	C	
ATOM	7568	CD	LYS	C	313	27.288	15.794	-5.729	1.00	49.91	C	
ATOM	7571	CE	LYS	C	313	25.987	15.027	-5.526	1.00	50.26	C	
ATOM	7574	NZ	LYS	C	313	25.460	15.192	-4.146	1.00	50.71	N	
ATOM	7578	C	LYS	C	313	30.984	16.568	-9.056	1.00	48.57	C	
ATOM	7579	O	LYS	C	313	30.662	17.611	-9.621	1.00	48.65	O	
ATOM	7580	N	LEU	C	314	32.250	16.239	-8.806	1.00	49.82	N	
ATOM	7582	CA	LEU	C	314	33.362	17.091	-9.221	1.00	50.88	C	
ATOM	7584	CB	LEU	C	314	34.608	16.798	-8.381	1.00	50.82	C	40
ATOM	7587	CG	LEU	C	314	34.552	17.328	-6.944	1.00	50.90	C	
ATOM	7589	CD1	LEU	C	314	35.683	16.737	-6.114	1.00	50.97	C	
ATOM	7593	CD2	LEU	C	314	34.598	18.851	-6.901	1.00	50.98	C	
ATOM	7597	C	LEU	C	314	33.671	16.965	-10.722	1.00	51.92	C	
ATOM	7598	O	LEU	C	314	34.411	17.781	-11.271	1.00	52.05	O	
ATOM	7599	N	LEU	C	315	33.104	15.948	-11.373	1.00	53.27	N	
ATOM	7601	CA	LEU	C	315	33.257	15.746	-12.818	1.00	54.42	C	

【0 8 0 3】

【表 1 4 9】

ATOM	7603	CB	LEU	C	315	33.228	14.251	-13.156	1.00	54.25	C	
ATOM	7606	CG	LEU	C	315	34.231	13.324	-12.473	1.00	53.79	C	
ATOM	7608	CD1	LEU	C	315	33.753	11.884	-12.583	1.00	53.39	C	
ATOM	7612	CD2	LEU	C	315	35.610	13.479	-13.085	1.00	53.23	C	
ATOM	7616	C	LEU	C	315	32.144	16.431	-13.622	1.00	55.72	C	
ATOM	7617	O	LEU	C	315	32.034	16.219	-14.833	1.00	55.97	O	
ATOM	7618	N	GLN	C	316	31.321	17.243	-12.957	1.00	57.20	N	
ATOM	7620	CA	GLN	C	316	30.200	17.919	-13.614	1.00	58.35	C	
ATOM	7622	CB	GLN	C	316	29.225	18.496	-12.575	1.00	58.50	C	
ATOM	7625	CG	GLN	C	316	28.307	17.462	-11.939	1.00	59.06	C	
ATOM	7628	CD	GLN	C	316	27.301	16.884	-12.918	1.00	60.00	C	
ATOM	7629	OE1	GLN	C	316	26.286	17.517	-13.218	1.00	60.90	O	
ATOM	7630	NE2	GLN	C	316	27.576	15.681	-13.417	1.00	59.97	N	10
ATOM	7633	C	GLN	C	316	30.643	19.023	-14.571	1.00	59.16	C	
ATOM	7634	O	GLN	C	316	30.273	19.004	-15.743	1.00	59.31	O	
ATOM	7635	N	GLU	C	317	31.426	19.979	-14.070	1.00	60.16	N	
ATOM	7637	CA	GLU	C	317	31.892	21.102	-14.890	1.00	60.96	C	
ATOM	7639	CB	GLU	C	317	32.574	22.165	-14.026	1.00	61.14	C	
ATOM	7642	CG	GLU	C	317	31.623	22.878	-13.069	1.00	61.99	C	
ATOM	7645	CD	GLU	C	317	32.056	24.299	-12.736	1.00	62.86	C	
ATOM	7646	OE1	GLU	C	317	33.260	24.615	-12.860	1.00	63.57	O	
ATOM	7647	OE2	GLU	C	317	31.185	25.105	-12.344	1.00	63.40	O	
ATOM	7648	C	GLU	C	317	32.835	20.642	-15.999	1.00	61.38	C	
ATOM	7649	O	GLU	C	317	33.643	19.738	-15.793	1.00	61.45	O	
ATOM	7650	N	GLU	C	318	32.728	21.288	-17.162	1.00	61.91	N	
ATOM	7652	CA	GLU	C	318	33.512	20.937	-18.353	1.00	62.23	C	
ATOM	7654	CB	GLU	C	318	33.111	21.822	-19.539	1.00	62.29	C	
ATOM	7657	CG	GLU	C	318	33.265	20.395	-20.984	0.00	51.13	C	
ATOM	7660	CD	GLU	C	318	32.108	19.419	-21.051	0.00	49.71	C	20
ATOM	7661	OE1	GLU	C	318	30.944	19.870	-20.989	0.00	48.63	O	
ATOM	7662	OE2	GLU	C	318	32.361	18.202	-21.165	0.00	48.63	O	
ATOM	7663	C	GLU	C	318	35.026	21.001	-18.162	1.00	62.47	C	
ATOM	7664	O	GLU	C	318	35.743	20.121	-18.645	1.00	62.54	O	
ATOM	7665	N	HIS	C	319	35.513	22.029	-17.466	1.00	62.71	N	
ATOM	7667	CA	HIS	C	319	36.957	22.175	-17.213	1.00	62.99	C	
ATOM	7669	CB	HIS	C	319	37.332	23.659	-17.001	1.00	63.19	C	
ATOM	7672	CG	HIS	C	319	37.332	24.106	-15.571	1.00	64.23	C	
ATOM	7673	ND1	HIS	C	319	36.224	24.010	-14.756	1.00	65.36	N	
ATOM	7675	CE1	HIS	C	319	36.520	24.484	-13.558	1.00	65.91	C	
ATOM	7677	NE2	HIS	C	319	37.777	24.892	-13.569	1.00	65.94	N	
ATOM	7679	CD2	HIS	C	319	38.306	24.671	-14.817	1.00	65.37	C	
ATOM	7681	C	HIS	C	319	37.432	21.239	-16.064	1.00	62.81	C	
ATOM	7682	O	HIS	C	319	38.410	21.519	-15.371	1.00	62.96	O	
ATOM	7683	N	CME	C	320	36.756	20.091	-15.971	1.00	62.58	N	
ATOM	7686	CA	CME	C	320	37.162	19.176	-14.877	1.00	62.44	C	30
ATOM	7688	CB	CME	C	320	36.458	19.544	-13.561	1.00	62.59	C	
ATOM	7691	SG	CME	C	320	37.439	20.698	-12.652	1.00	63.49	S	
ATOM	7692	S2	CME	C	320	37.265	20.647	-10.660	1.00	65.76	S	
ATOM	7693	C2	CME	C	320	36.174	21.907	-10.084	1.00	66.11	C	
ATOM	7696	C1	CME	C	320	35.010	22.038	-11.037	1.00	66.45	C	
ATOM	7698	O1	CME	C	320	34.382	21.041	-11.357	1.00	66.86	O	
ATOM	7699	C	CME	C	320	36.919	17.724	-15.149	1.00	61.97	O	
ATOM	7700	O	CME	C	320	37.789	16.902	-14.985	1.00	62.13	O	
ATOM	7702	N	ASP	C	321	35.810	17.485	-15.860	1.00	61.25	N	
ATOM	7704	CA	ASP	C	321	35.369	16.162	-16.340	1.00	60.62	C	
ATOM	7706	CB	ASP	C	321	34.199	16.377	-17.312	1.00	60.53	C	
ATOM	7709	CG	ASP	C	321	33.427	15.110	-17.610	1.00	60.29	C	
ATOM	7710	OD1	ASP	C	321	33.991	14.001	-17.509	1.00	59.69	O	
ATOM	7711	OD2	ASP	C	321	32.232	15.144	-17.964	1.00	59.82	O	
ATOM	7712	C	ASP	C	321	36.491	15.395	-17.051	1.00	60.21	C	40
ATOM	7713	O	ASP	C	321	36.714	15.573	-18.250	1.00	60.28	O	
ATOM	7714	N	ILE	C	322	37.185	14.533	-16.308	1.00	59.65	N	
ATOM	7716	CA	ILE	C	322	38.294	13.745	-16.864	1.00	59.18	C	
ATOM	7718	CB	ILE	C	322	39.255	13.243	-15.744	1.00	59.06	C	
ATOM	7720	CG1	ILE	C	322	38.531	12.339	-14.735	1.00	58.57	C	
ATOM	7723	CD1	ILE	C	322	39.467	11.477	-13.915	1.00	58.15	C	
ATOM	7727	CG2	ILE	C	322	39.904	14.420	-15.035	1.00	58.94	C	

【0 8 0 4】

【表 1 5 0】

ATOM	7731	C	ILE	C	322	37.855	12.563	-17.732	1.00	58.94	C
ATOM	7732	O	ILE	C	322	38.690	11.941	-18.375	1.00	58.81	O
ATOM	7733	N	PHE	C	323	36.563	12.240	-17.728	1.00	58.82	N
ATOM	7735	CA	PHE	C	323	36.027	11.142	-18.537	1.00	58.80	C
ATOM	7737	CB	PHE	C	323	35.169	10.217	-17.668	1.00	58.78	C
ATOM	7740	CG	PHE	C	323	35.857	9.751	-16.410	1.00	59.15	C
ATOM	7741	CD1	PHE	C	323	37.135	9.203	-16.458	1.00	59.50	C
ATOM	7743	CE1	PHE	C	323	37.772	8.774	-15.297	1.00	59.73	C
ATOM	7745	CZ	PHE	C	323	37.131	8.887	-14.071	1.00	59.50	C
ATOM	7747	CE2	PHE	C	323	35.858	9.430	-14.008	1.00	59.55	C
ATOM	7749	CD2	PHE	C	323	35.225	9.858	-15.176	1.00	59.20	C
ATOM	7751	C	PHE	C	323	35.199	11.662	-19.716	1.00	58.73	C
ATOM	7752	O	PHE	C	323	34.312	10.968	-20.207	1.00	58.66	O
ATOM	7753	N	MET	C	324	35.508	12.876	-20.170	1.00	58.70	N
ATOM	7755	CA	MET	C	324	34.797	13.526	-21.276	1.00	58.85	C
ATOM	7757	CB	MET	C	324	35.423	14.904	-21.553	1.00	58.98	C
ATOM	7760	CG	MET	C	324	34.862	15.643	-22.773	1.00	59.59	C
ATOM	7763	SD	MET	C	324	35.243	17.419	-22.769	1.00	60.75	S
ATOM	7764	CE	MET	C	324	37.040	17.413	-22.473	1.00	60.73	C
ATOM	7768	C	MET	C	324	34.786	12.703	-22.570	1.00	58.62	C
ATOM	7769	O	MET	C	324	33.731	12.482	-23.160	1.00	58.40	O
ATOM	7770	N	ASN	C	325	35.961	12.245	-22.993	1.00	58.60	N
ATOM	7772	CA	ASN	C	325	36.104	11.500	-24.246	1.00	58.66	C
ATOM	7774	CB	ASN	C	325	37.459	11.825	-24.889	1.00	58.58	C
ATOM	7777	CG	ASN	C	325	37.610	13.307	-25.217	1.00	58.25	C
ATOM	7778	OD1	ASN	C	325	36.644	13.976	-25.584	1.00	58.02	O
ATOM	7779	ND2	ASN	C	325	38.825	13.823	-25.082	1.00	57.81	N
ATOM	7782	C	ASN	C	325	35.890	9.984	-24.161	1.00	58.76	C
ATOM	7783	O	ASN	C	325	36.366	9.242	-25.018	1.00	58.78	O
ATOM	7784	N	LEU	C	326	35.179	9.528	-23.135	1.00	58.93	N
ATOM	7786	CA	LEU	C	326	34.810	8.121	-23.023	1.00	59.09	C
ATOM	7788	CB	LEU	C	326	34.630	7.698	-21.559	1.00	59.04	C
ATOM	7791	CG	LEU	C	326	35.824	7.695	-20.599	1.00	58.84	C
ATOM	7793	CD1	LEU	C	326	35.448	6.975	-19.312	1.00	58.84	C
ATOM	7797	CD2	LEU	C	326	37.043	7.049	-21.215	1.00	58.64	C
ATOM	7801	C	LEU	C	326	33.474	7.978	-23.747	1.00	59.35	C
ATOM	7802	O	LEU	C	326	32.792	8.974	-23.993	1.00	59.35	O
ATOM	7803	N	THR	C	327	33.100	6.747	-24.085	1.00	59.70	N
ATOM	7805	CA	THR	C	327	31.810	6.479	-24.725	1.00	60.05	C
ATOM	7807	CB	THR	C	327	31.789	5.061	-25.360	1.00	60.06	C
ATOM	7809	OG1	THR	C	327	33.012	4.809	-26.063	1.00	60.45	O
ATOM	7811	CG2	THR	C	327	30.711	4.944	-26.445	1.00	60.36	C
ATOM	7815	C	THR	C	327	30.732	6.560	-23.652	1.00	60.29	C
ATOM	7816	O	THR	C	327	31.044	6.568	-22.462	1.00	60.37	O
ATOM	7817	N	LYS	C	328	29.469	6.636	-24.062	1.00	60.53	N
ATOM	7819	CA	LYS	C	328	28.364	6.638	-23.105	1.00	60.66	C
ATOM	7821	CB	LYS	C	328	27.029	6.925	-23.799	1.00	60.82	C
ATOM	7824	CG	LYS	C	328	25.923	7.400	-22.856	1.00	61.35	C
ATOM	7827	CD	LYS	C	328	24.540	6.917	-23.301	1.00	61.92	C
ATOM	7830	CE	LYS	C	328	23.496	7.145	-22.215	1.00	62.21	C
ATOM	7833	NZ	LYS	C	328	22.125	6.768	-22.656	1.00	62.10	N
ATOM	7837	C	LYS	C	328	28.324	5.278	-22.399	1.00	60.59	C
ATOM	7838	O	LYS	C	328	27.944	5.189	-21.231	1.00	60.77	O
ATOM	7839	N	LYS	C	329	28.724	4.230	-23.120	1.00	60.34	N
ATOM	7841	CA	LYS	C	329	28.786	2.872	-22.581	1.00	60.18	C
ATOM	7843	CB	LYS	C	329	28.908	1.857	-23.727	1.00	60.26	C
ATOM	7846	CG	LYS	C	329	29.061	0.392	-23.299	1.00	60.92	C
ATOM	7849	CD	LYS	C	329	27.733	-0.357	-23.270	1.00	61.76	C
ATOM	7852	CE	LYS	C	329	27.960	-1.864	-23.172	1.00	62.08	C
ATOM	7855	NZ	LYS	C	329	26.682	-2.628	-23.120	1.00	62.59	N
ATOM	7859	C	LYS	C	329	29.957	2.718	-21.605	1.00	59.72	C
ATOM	7860	O	LYS	C	329	29.829	2.044	-20.586	1.00	59.79	O
ATOM	7861	N	GLN	C	330	31.094	3.334	-21.926	1.00	59.12	N
ATOM	7863	CA	GLN	C	330	32.279	3.276	-21.068	1.00	58.72	C
ATOM	7865	CB	GLN	C	330	33.493	3.875	-21.782	1.00	58.73	C
ATOM	7868	CG	GLN	C	330	34.030	3.031	-22.930	1.00	58.82	C
ATOM	7871	CD	GLN	C	330	35.374	3.531	-23.434	1.00	58.71	C

10

20

30

40

【0 8 0 5】

【表 1 5 1】

ATOM	7872	OE1	GLN	C	330	35.520	4.710	-23.757	1.00	58.79	O
ATOM	7873	NE2	GLN	C	330	36.357	2.640	-23.496	1.00	58.49	N
ATOM	7876	C	GLN	C	330	32.056	4.008	-19.737	1.00	58.22	C
ATOM	7877	O	GLN	C	330	32.572	3.589	-18.706	1.00	58.07	O
ATOM	7878	N	ARG	C	331	31.304	5.106	-19.781	1.00	57.66	N
ATOM	7880	CA	ARG	C	331	30.966	5.892	-18.596	1.00	57.32	C
ATOM	7882	CB	ARG	C	331	30.092	7.085	-18.976	1.00	57.65	C
ATOM	7885	CG	ARG	C	331	30.824	8.322	-19.415	1.00	58.84	C
ATOM	7888	CD	ARG	C	331	29.920	9.547	-19.461	1.00	60.82	C
ATOM	7891	NE	ARG	C	331	30.586	10.718	-18.902	1.00	62.72	N
ATOM	7893	CZ	ARG	C	331	31.295	11.600	-19.603	1.00	64.37	C
ATOM	7894	NH1	ARG	C	331	31.449	11.472	-20.921	1.00	65.14	N
ATOM	7897	NH2	ARG	C	331	31.861	12.625	-18.979	1.00	64.74	N
ATOM	7900	C	ARG	C	331	30.157	5.041	-17.634	1.00	56.44	O
ATOM	7901	O	ARG	C	331	30.453	4.973	-16.446	1.00	56.37	O
ATOM	7902	N	GLN	C	332	29.114	4.422	-18.180	1.00	55.36	N
ATOM	7904	CA	GLN	C	332	28.191	3.573	-17.437	1.00	54.47	C
ATOM	7906	CB	GLN	C	332	27.152	2.998	-18.402	1.00	54.63	C
ATOM	7909	CG	GLN	C	332	26.043	2.189	-17.759	1.00	55.30	C
ATOM	7912	CD	GLN	C	332	25.093	1.607	-18.791	1.00	55.84	C
ATOM	7913	OE1	GLN	C	332	25.381	0.569	-19.387	1.00	55.94	O
ATOM	7914	NE2	GLN	C	332	23.965	2.275	-19.007	1.00	56.04	N
ATOM	7917	C	GLN	C	332	28.903	2.437	-16.713	1.00	53.35	C
ATOM	7918	O	GLN	C	332	28.651	2.192	-15.531	1.00	53.33	O
ATOM	7919	N	THR	C	333	29.791	1.751	-17.424	1.00	51.83	N
ATOM	7921	CA	THR	C	333	30.525	0.627	-16.853	1.00	50.72	C
ATOM	7923	CB	THR	C	333	31.215	-0.190	-17.968	1.00	50.63	C
ATOM	7925	OG1	THR	C	333	30.233	-0.656	-18.901	1.00	50.29	O
ATOM	7927	CG2	THR	C	333	31.829	-1.472	-17.419	1.00	50.44	C
ATOM	7931	C	THR	C	333	31.539	1.092	-15.804	1.00	49.73	C
ATOM	7932	O	THR	C	333	31.709	0.436	-14.783	1.00	49.50	O
ATOM	7933	N	LEU	C	334	32.189	2.228	-16.052	1.00	48.46	N
ATOM	7935	CA	LEU	C	334	33.175	2.778	-15.123	1.00	47.54	C
ATOM	7937	CB	LEU	C	334	33.914	3.964	-15.754	1.00	47.43	C
ATOM	7940	CG	LEU	C	334	34.864	4.772	-14.852	1.00	46.96	C
ATOM	7942	CD1	LEU	C	334	36.309	4.379	-15.065	1.00	46.59	C
ATOM	7946	CD2	LEU	C	334	34.689	6.261	-15.097	1.00	46.85	C
ATOM	7950	C	LEU	C	334	32.499	3.206	-13.822	1.00	46.80	C
ATOM	7951	O	LEU	C	334	32.998	2.918	-12.739	1.00	46.62	O
ATOM	7952	N	ARG	C	335	31.361	3.881	-13.945	1.00	45.92	N
ATOM	7954	CA	ARG	C	335	30.590	4.357	-12.800	1.00	45.36	C
ATOM	7956	CB	ARG	C	335	29.400	5.192	-13.280	1.00	45.23	C
ATOM	7959	CG	ARG	C	335	28.598	5.828	-12.164	1.00	44.29	C
ATOM	7962	CD	ARG	C	335	27.593	6.871	-12.632	1.00	43.21	C
ATOM	7965	NE	ARG	C	335	26.584	7.126	-11.607	1.00	42.48	N
ATOM	7967	CZ	ARG	C	335	26.813	7.784	-10.469	1.00	41.59	C
ATOM	7968	NH1	ARG	C	335	28.010	8.292	-10.198	1.00	40.59	N
ATOM	7971	NH2	ARG	C	335	25.825	7.947	-9.600	1.00	41.86	N
ATOM	7974	C	ARG	C	335	30.100	3.184	-11.955	1.00	45.12	C
ATOM	7975	O	ARG	C	335	30.137	3.227	-10.723	1.00	45.15	O
ATOM	7976	N	LYS	C	336	29.645	2.142	-12.639	1.00	44.64	N
ATOM	7978	CA	LYS	C	336	29.163	0.927	-12.005	1.00	44.50	C
ATOM	7980	CB	LYS	C	336	28.626	-0.028	-13.079	1.00	44.54	C
ATOM	7983	CG	LYS	C	336	28.175	-1.398	-12.589	1.00	45.49	C
ATOM	7986	CD	LYS	C	336	27.954	-2.355	-13.776	1.00	46.27	C
ATOM	7989	CE	LYS	C	336	26.965	-3.473	-13.452	1.00	46.60	C
ATOM	7992	NZ	LYS	C	336	27.505	-4.825	-13.796	1.00	47.19	N
ATOM	7996	C	LYS	C	336	30.280	0.259	-11.208	1.00	44.07	C
ATOM	7997	O	LYS	C	336	30.065	-0.169	-10.078	1.00	44.30	O
ATOM	7998	N	MET	C	337	31.472	0.194	-11.793	1.00	43.37	N
ATOM	8000	CA	MET	C	337	32.609	-0.470	-11.162	1.00	43.03	C
ATOM	8002	CB	MET	C	337	33.713	-0.731	-12.188	1.00	43.08	C
ATOM	8005	CG	MET	C	337	33.361	-1.791	-13.227	1.00	43.51	C
ATOM	8008	SD	MET	C	337	34.771	-2.243	-14.247	1.00	43.88	S
ATOM	8009	CE	MET	C	337	35.101	-0.723	-15.059	1.00	43.83	C
ATOM	8013	C	MET	C	337	33.194	0.309	-9.990	1.00	42.49	C
ATOM	8014	O	MET	C	337	33.581	-0.290	-8.996	1.00	42.18	O

10

20

30

40

【表 1 5 2】

ATOM	8015	N	VAL	C	338	33.265	1.633	-10.122	1.00	41.95	N
ATOM	8017	CA	VAL	C	338	33.819	2.493	-9.085	1.00	41.58	C
ATOM	8019	CB	VAL	C	338	34.001	3.956	-9.578	1.00	41.59	C
ATOM	8021	CG1	VAL	C	338	34.361	4.891	-8.417	1.00	41.34	C
ATOM	8025	CG2	VAL	C	338	35.067	4.038	-10.671	1.00	41.29	C
ATOM	8029	C	VAL	C	338	32.912	2.469	-7.861	1.00	41.42	C
ATOM	8030	O	VAL	C	338	33.394	2.355	-6.739	1.00	41.59	O
ATOM	8031	N	ILE	C	339	31.605	2.583	-8.088	1.00	41.10	N
ATOM	8033	CA	ILE	C	339	30.617	2.562	-7.016	1.00	40.80	C
ATOM	8035	CB	ILE	C	339	29.184	2.715	-7.584	1.00	40.71	C
ATOM	8037	CG1	ILE	C	339	28.888	4.192	-7.861	1.00	40.60	C
ATOM	8040	CD1	ILE	C	339	27.723	4.429	-8.801	1.00	39.94	C
ATOM	8044	CG2	ILE	C	339	28.141	2.140	-6.625	1.00	40.58	C
ATOM	8048	C	ILE	C	339	30.750	1.270	-6.228	1.00	40.93	C
ATOM	8049	O	ILE	C	339	30.768	1.279	-4.997	1.00	40.58	O
ATOM	8050	N	ASP	C	340	30.847	0.164	-6.955	1.00	40.93	N
ATOM	8052	CA	ASP	C	340	30.986	-1.154	-6.349	1.00	40.91	C
ATOM	8054	CB	ASP	C	340	30.994	-2.213	-7.454	1.00	40.99	C
ATOM	8057	CG	ASP	C	340	30.916	-3.619	-6.921	1.00	41.20	C
ATOM	8058	OD1	ASP	C	340	31.926	-4.081	-6.367	1.00	41.73	O
ATOM	8059	OD2	ASP	C	340	29.904	-4.345	-7.027	1.00	41.88	O
ATOM	8060	C	ASP	C	340	32.247	-1.255	-5.472	1.00	40.85	C
ATOM	8061	O	ASP	C	340	32.184	-1.769	-4.348	1.00	40.95	O
ATOM	8062	N	MET	C	341	33.372	-0.741	-5.971	1.00	40.50	N
ATOM	8064	CA	MET	C	341	34.650	-0.812	-5.251	1.00	40.35	C
ATOM	8066	CB	MET	C	341	35.816	-0.462	-6.187	1.00	40.45	C
ATOM	8069	CG	MET	C	341	36.178	-1.560	-7.186	1.00	40.70	C
ATOM	8072	SD	MET	C	341	37.584	-1.118	-8.254	1.00	41.03	S
ATOM	8073	CE	MET	C	341	36.735	-0.315	-9.567	1.00	40.89	C
ATOM	8077	C	MET	C	341	34.712	0.070	-3.993	1.00	39.99	C
ATOM	8078	O	MET	C	341	35.180	-0.381	-2.950	1.00	40.06	O
ATOM	8079	N	VAL	C	342	34.247	1.315	-4.089	1.00	39.48	N
ATOM	8081	CA	VAL	C	342	34.279	2.245	-2.951	1.00	39.07	C
ATOM	8083	CB	VAL	C	342	33.940	3.697	-3.377	1.00	39.02	C
ATOM	8085	CG1	VAL	C	342	33.829	4.613	-2.169	1.00	38.63	C
ATOM	8089	CG2	VAL	C	342	34.994	4.232	-4.341	1.00	38.86	C
ATOM	8093	C	VAL	C	342	33.329	1.792	-1.848	1.00	38.93	C
ATOM	8094	O	VAL	C	342	33.631	1.936	-0.654	1.00	39.11	O
ATOM	8095	N	LEU	C	343	32.175	1.264	-2.248	1.00	38.50	N
ATOM	8097	CA	LEU	C	343	31.206	0.730	-1.299	1.00	38.34	C
ATOM	8099	CB	LEU	C	343	29.913	0.305	-2.007	1.00	38.19	C
ATOM	8102	CG	LEU	C	343	28.916	1.419	-2.338	1.00	37.92	C
ATOM	8104	CD1	LEU	C	343	27.685	0.821	-2.999	1.00	37.48	C
ATOM	8108	CD2	LEU	C	343	28.531	2.224	-1.091	1.00	38.11	C
ATOM	8112	C	LEU	C	343	31.815	-0.458	-0.554	1.00	38.26	C
ATOM	8113	O	LEU	C	343	31.541	-0.661	0.633	1.00	38.13	O
ATOM	8114	N	ALA	C	344	32.653	-1.222	-1.255	1.00	38.18	N
ATOM	8116	CA	ALA	C	344	33.342	-2.376	-0.677	1.00	38.28	C
ATOM	8118	CB	ALA	C	344	33.933	-3.252	-1.776	1.00	38.17	C
ATOM	8122	C	ALA	C	344	34.434	-2.015	0.344	1.00	38.41	C
ATOM	8123	O	ALA	C	344	34.933	-2.908	1.027	1.00	38.46	O
ATOM	8124	N	THR	C	345	34.819	-0.738	0.436	1.00	38.48	N
ATOM	8126	CA	THR	C	345	35.816	-0.304	1.431	1.00	38.87	C
ATOM	8128	CB	THR	C	345	36.579	0.959	0.974	1.00	38.61	C
ATOM	8130	OG1	THR	C	345	35.701	2.094	0.957	1.00	38.81	O
ATOM	8132	CG2	THR	C	345	37.066	0.829	-0.465	1.00	38.96	C
ATOM	8136	C	THR	C	345	35.183	-0.045	2.809	1.00	39.34	C
ATOM	8137	O	THR	C	345	35.868	0.373	3.737	1.00	38.97	O
ATOM	8138	N	ASP	C	346	33.875	-0.262	2.917	1.00	40.24	N
ATOM	8140	CA	ASP	C	346	33.147	-0.102	4.163	1.00	41.21	C
ATOM	8142	CB	ASP	C	346	31.638	-0.109	3.888	1.00	41.15	C
ATOM	8145	CG	ASP	C	346	30.805	0.155	5.132	1.00	41.23	C
ATOM	8146	OD1	ASP	C	346	31.383	0.322	6.227	1.00	40.89	O
ATOM	8147	OD2	ASP	C	346	29.556	0.215	5.106	1.00	41.84	O
ATOM	8148	C	ASP	C	346	33.544	-1.281	5.041	1.00	42.25	C
ATOM	8149	O	ASP	C	346	33.293	-2.430	4.680	1.00	42.26	O
ATOM	8150	N	MET	C	347	34.168	-0.996	6.182	1.00	43.52	N

10

20

30

40

【表 1 5 3】

ATOM	8152	CA	MET	C	347	34.655	-2.051	7.082	1.00	44.73	C
ATOM	8154	CB	MET	C	347	35.427	-1.457	8.267	1.00	44.83	C
ATOM	8157	CG	MET	C	347	36.898	-1.191	7.989	1.00	45.92	C
ATOM	8160	SD	MET	C	347	37.828	-2.555	7.241	1.00	48.14	S
ATOM	8161	CE	MET	C	347	37.538	-3.872	8.407	1.00	48.05	C
ATOM	8165	C	MET	C	347	33.585	-3.005	7.610	1.00	45.46	C
ATOM	8166	O	MET	C	347	33.908	-4.125	8.005	1.00	45.60	O
ATOM	8167	N	SER	C	348	32.328	-2.566	7.635	1.00	46.51	N
ATOM	8169	CA	SER	C	348	31.224	-3.419	8.080	1.00	47.34	C
ATOM	8171	CB	SER	C	348	29.926	-2.611	8.190	1.00	47.35	C
ATOM	8174	OG	SER	C	348	29.369	-2.362	6.910	1.00	48.07	O
ATOM	8176	C	SER	C	348	31.025	-4.609	7.133	1.00	48.00	C
ATOM	8177	O	SER	C	348	30.488	-5.643	7.533	1.00	48.23	O
ATOM	8178	N	LYS	C	349	31.460	-4.440	5.883	1.00	48.76	N
ATOM	8180	CA	LYS	C	349	31.374	-5.465	4.839	1.00	49.37	C
ATOM	8182	CB	LYS	C	349	31.198	-4.804	3.459	1.00	49.38	C
ATOM	8185	CG	LYS	C	349	30.166	-3.678	3.376	1.00	49.50	C
ATOM	8188	CD	LYS	C	349	28.790	-4.199	3.013	1.00	50.04	C
ATOM	8191	CE	LYS	C	349	27.729	-3.118	3.162	1.00	50.49	C
ATOM	8194	NZ	LYS	C	349	26.916	-3.306	4.395	1.00	50.86	N
ATOM	8198	C	LYS	C	349	32.615	-6.373	4.764	1.00	49.92	C
ATOM	8199	O	LYS	C	349	32.652	-7.295	3.955	1.00	50.02	O
ATOM	8200	N	HIS	C	350	33.622	-6.108	5.592	1.00	50.61	N
ATOM	8202	CA	HIS	C	350	34.879	-6.859	5.573	1.00	51.27	C
ATOM	8204	CB	HIS	C	350	35.762	-6.456	6.762	1.00	51.37	C
ATOM	8207	CG	HIS	C	350	36.987	-7.304	6.918	1.00	51.74	C
ATOM	8208	ND1	HIS	C	350	38.103	-7.154	6.123	1.00	52.07	N
ATOM	8210	CE1	HIS	C	350	39.015	-8.042	6.475	1.00	52.13	C
ATOM	8212	NE2	HIS	C	350	38.532	-8.762	7.471	1.00	52.30	N
ATOM	8214	CD2	HIS	C	350	37.264	-8.323	7.765	1.00	52.15	C
ATOM	8216	C	HIS	C	350	34.709	-8.376	5.575	1.00	51.72	C
ATOM	8217	O	HIS	C	350	35.286	-9.059	4.734	1.00	51.60	O
ATOM	8218	N	MET	C	351	33.921	-8.883	6.522	1.00	52.31	N
ATOM	8220	CA	MET	C	351	33.701	-10.326	6.687	1.00	52.77	C
ATOM	8222	CB	MET	C	351	32.852	-10.610	7.937	1.00	53.07	C
ATOM	8225	CG	MET	C	351	33.453	-10.124	9.252	1.00	54.31	C
ATOM	8228	SD	MET	C	351	35.089	-10.804	9.583	1.00	57.51	S
ATOM	8229	CE	MET	C	351	35.096	-10.837	11.405	1.00	57.91	C
ATOM	8233	C	MET	C	351	33.041	-10.993	5.482	1.00	52.69	C
ATOM	8234	O	MET	C	351	33.455	-12.076	5.077	1.00	52.73	O
ATOM	8235	N	SER	C	352	32.011	-10.358	4.929	1.00	52.68	N
ATOM	8237	CA	SER	C	352	31.299	-10.895	3.765	1.00	52.72	C
ATOM	8239	CB	SER	C	352	30.050	-10.060	3.468	1.00	52.76	C
ATOM	8242	OG	SER	C	352	30.406	-8.764	3.009	1.00	53.14	O
ATOM	8244	C	SER	C	352	32.191	-10.931	2.522	1.00	52.60	C
ATOM	8245	O	SER	C	352	32.022	-11.786	1.652	1.00	52.70	O
ATOM	8246	N	LEU	C	353	33.129	-9.990	2.451	1.00	52.35	N
ATOM	8248	CA	LEU	C	353	34.071	-9.893	1.343	1.00	52.12	C
ATOM	8250	CB	LEU	C	353	34.636	-8.468	1.248	1.00	52.04	C
ATOM	8253	CG	LEU	C	353	34.641	-7.832	-0.144	1.00	51.52	C
ATOM	8255	CD1	LEU	C	353	33.223	-7.614	-0.656	1.00	51.24	C
ATOM	8259	CD2	LEU	C	353	35.406	-6.522	-0.105	1.00	51.29	C
ATOM	8263	C	LEU	C	353	35.210	-10.901	1.511	1.00	52.07	C
ATOM	8264	O	LEU	C	353	35.725	-11.419	0.525	1.00	51.86	O
ATOM	8265	N	LEU	C	354	35.588	-11.172	2.762	1.00	52.07	N
ATOM	8267	CA	LEU	C	354	36.661	-12.110	3.091	1.00	52.14	C
ATOM	8269	CB	LEU	C	354	37.082	-11.946	4.559	1.00	52.10	C
ATOM	8272	CG	LEU	C	354	38.167	-12.882	5.111	1.00	51.97	C
ATOM	8274	CD1	LEU	C	354	39.434	-12.809	4.275	1.00	51.85	C
ATOM	8278	CD2	LEU	C	354	38.473	-12.555	6.573	1.00	52.11	C
ATOM	8282	C	LEU	C	354	36.218	-13.549	2.835	1.00	52.44	C
ATOM	8283	O	LEU	C	354	37.029	-14.398	2.469	1.00	52.28	O
ATOM	8284	N	ALA	C	355	34.927	-13.809	3.038	1.00	52.90	N
ATOM	8286	CA	ALA	C	355	34.348	-15.128	2.814	1.00	53.30	C
ATOM	8288	CB	ALA	C	355	33.008	-15.245	3.519	1.00	53.19	C
ATOM	8292	C	ALA	C	355	34.186	-15.376	1.316	1.00	53.82	C
ATOM	8293	O	ALA	C	355	34.440	-16.482	0.839	1.00	53.87	O

10

20

30

40

【表 1 5 4】

ATOM	8294	N	ASP	C	356	33.765	-14.345	0.585	1.00	54.43	N
ATOM	8296	CA	ASP	C	356	33.584	-14.435	-0.869	1.00	55.04	C
ATOM	8298	CB	ASP	C	356	32.877	-13.186	-1.417	1.00	55.03	C
ATOM	8301	CG	ASP	C	356	31.379	-13.198	-1.178	1.00	55.19	C
ATOM	8302	OD1	ASP	C	356	30.796	-14.293	-1.045	1.00	55.81	O
ATOM	8303	OD2	ASP	C	356	30.697	-12.153	-1.119	1.00	55.50	O
ATOM	8304	C	ASP	C	356	34.926	-14.600	-1.578	1.00	55.49	C
ATOM	8305	O	ASP	C	356	35.007	-15.239	-2.627	1.00	55.58	O
ATOM	8306	N	LEU	C	357	35.972	-14.020	-0.996	1.00	56.17	N
ATOM	8308	CA	LEU	C	357	37.316	-14.108	-1.548	1.00	56.62	C
ATOM	8310	CB	LEU	C	357	38.246	-13.094	-0.873	1.00	56.43	C
ATOM	8313	CG	LEU	C	357	39.656	-12.973	-1.459	1.00	56.10	C
ATOM	8315	CD1	LEU	C	357	39.618	-12.579	-2.937	1.00	55.76	C
ATOM	8319	CD2	LEU	C	357	40.489	-11.986	-0.651	1.00	55.85	C
ATOM	8323	C	LEU	C	357	37.857	-15.521	-1.366	1.00	57.26	C
ATOM	8324	O	LEU	C	357	38.574	-16.022	-2.225	1.00	57.29	O
ATOM	8325	N	LYS	C	358	37.509	-16.149	-0.244	1.00	58.10	N
ATOM	8327	CA	LYS	C	358	37.935	-17.517	0.050	1.00	58.75	C
ATOM	8329	CB	LYS	C	358	37.630	-17.885	1.508	1.00	58.55	C
ATOM	8332	CG	LYS	C	358	38.673	-17.387	2.500	1.00	57.98	C
ATOM	8335	CD	LYS	C	358	38.242	-17.630	3.936	1.00	57.09	C
ATOM	8338	CE	LYS	C	358	39.298	-17.155	4.920	1.00	56.71	C
ATOM	8341	NZ	LYS	C	358	38.829	-17.252	6.327	1.00	56.41	N
ATOM	8345	C	LYS	C	358	37.266	-18.520	-0.893	1.00	59.64	C
ATOM	8346	O	LYS	C	358	37.865	-19.534	-1.243	1.00	59.70	O
ATOM	8347	N	THR	C	359	36.033	-18.223	-1.303	1.00	60.79	N
ATOM	8349	CA	THR	C	359	35.275	-19.087	-2.209	1.00	61.69	C
ATOM	8351	CB	THR	C	359	33.763	-18.765	-2.126	1.00	61.71	C
ATOM	8353	OG1	THR	C	359	33.348	-18.721	-0.753	1.00	61.48	O
ATOM	8355	CG2	THR	C	359	32.919	-19.893	-2.720	1.00	61.77	C
ATOM	8359	C	THR	C	359	35.788	-18.953	-3.651	1.00	62.67	C
ATOM	8360	O	THR	C	359	35.503	-19.798	-4.501	1.00	62.78	O
ATOM	8361	N	MET	C	360	36.529	-17.877	-3.916	1.00	63.74	N
ATOM	8363	CA	MET	C	360	37.159	-17.645	-5.212	1.00	64.53	C
ATOM	8365	CB	MET	C	360	37.279	-16.139	-5.476	1.00	64.76	C
ATOM	8368	CG	MET	C	360	37.843	-15.767	-6.848	1.00	65.88	C
ATOM	8371	SD	MET	C	360	36.629	-14.989	-7.940	1.00	68.24	S
ATOM	8372	CE	MET	C	360	35.530	-16.396	-8.298	1.00	68.42	C
ATOM	8376	C	MET	C	360	38.546	-18.304	-5.242	1.00	64.86	C
ATOM	8377	O	MET	C	360	39.009	-18.735	-6.299	1.00	64.91	O
ATOM	8378	N	VAL	C	361	39.194	-18.388	-4.079	1.00	65.27	N
ATOM	8380	CA	VAL	C	361	40.524	-18.990	-3.951	1.00	65.66	C
ATOM	8382	CB	VAL	C	361	41.150	-18.689	-2.557	1.00	65.65	C
ATOM	8384	CG1	VAL	C	361	42.261	-19.686	-2.199	1.00	65.71	C
ATOM	8388	CG2	VAL	C	361	41.685	-17.271	-2.513	1.00	65.63	C
ATOM	8392	C	VAL	C	361	40.463	-20.501	-4.155	1.00	66.01	C
ATOM	8393	O	VAL	C	361	41.333	-21.083	-4.803	1.00	66.06	O
ATOM	8394	N	GLU	C	362	39.428	-21.122	-3.595	1.00	66.41	N
ATOM	8396	CA	GLU	C	362	39.244	-22.570	-3.679	1.00	66.69	C
ATOM	8398	CB	GLU	C	362	38.438	-23.084	-2.476	1.00	66.72	C
ATOM	8401	CG	GLU	C	362	37.000	-22.594	-2.365	1.00	66.82	C
ATOM	8404	CD	GLU	C	362	36.442	-22.717	-0.953	1.00	67.08	C
ATOM	8405	OE1	GLU	C	362	37.220	-22.609	0.023	1.00	67.17	O
ATOM	8406	OE2	GLU	C	362	35.217	-22.918	-0.814	1.00	66.96	O
ATOM	8407	C	GLU	C	362	38.639	-23.052	-5.007	1.00	66.87	C
ATOM	8408	O	GLU	C	362	38.488	-24.254	-5.215	1.00	67.06	O
ATOM	8409	N	THR	C	363	38.287	-22.118	-5.888	1.00	67.09	N
ATOM	8411	CA	THR	C	363	37.798	-22.443	-7.231	1.00	67.26	C
ATOM	8413	CB	THR	C	363	36.309	-22.062	-7.399	1.00	67.26	C
ATOM	8415	OG1	THR	C	363	36.105	-20.687	-7.045	1.00	67.31	O
ATOM	8417	CG2	THR	C	363	35.430	-22.838	-6.428	1.00	67.28	C
ATOM	8421	C	THR	C	363	38.669	-21.685	-8.235	1.00	67.43	C
ATOM	8422	O	THR	C	363	38.208	-21.273	-9.303	1.00	67.37	O
ATOM	8423	N	LYS	C	364	39.941	-21.520	-7.872	1.00	67.70	N
ATOM	8425	CA	LYS	C	364	40.910	-20.799	-8.686	1.00	67.82	C
ATOM	8427	CB	LYS	C	364	42.153	-20.471	-7.850	1.00	67.77	C
ATOM	8430	CG	LYS	C	364	43.204	-19.629	-8.567	1.00	67.86	C

10

20

30

40

【表 1 5 5】

ATOM	8433	CD	LYS	C	364	44.625	-20.108	-8.286	1.00	67.90	C
ATOM	8436	CE	LYS	C	364	45.067	-19.750	-6.877	1.00	67.84	C
ATOM	8439	NZ	LYS	C	364	46.543	-19.836	-6.720	1.00	67.76	N
ATOM	8443	C	LYS	C	364	41.309	-21.627	-9.897	1.00	68.00	C
ATOM	8444	O	LYS	C	364	41.739	-22.768	-9.758	1.00	68.00	O
ATOM	8445	N	LYS	C	365	41.147	-21.041	-11.078	1.00	68.29	N
ATOM	8447	CA	LYS	C	365	41.527	-21.673	-12.333	1.00	68.51	C
ATOM	8449	CB	LYS	C	365	40.323	-21.778	-13.270	1.00	68.47	C
ATOM	8452	CG	LYS	C	365	39.318	-22.849	-12.873	1.00	68.34	C
ATOM	8455	CD	LYS	C	365	38.321	-23.113	-13.991	1.00	68.30	C
ATOM	8458	CE	LYS	C	365	37.089	-23.855	-13.490	1.00	68.37	C
ATOM	8461	NZ	LYS	C	365	37.440	-25.106	-12.762	1.00	68.50	N
ATOM	8465	C	LYS	C	365	42.615	-20.815	-12.969	1.00	68.87	C
ATOM	8466	O	LYS	C	365	42.434	-19.612	-13.137	1.00	68.93	O
ATOM	8467	N	VAL	C	366	43.749	-21.430	-13.293	1.00	69.27	N
ATOM	8469	CA	VAL	C	366	44.871	-20.730	-13.918	1.00	69.50	C
ATOM	8471	CB	VAL	C	366	46.137	-20.764	-13.017	1.00	69.45	C
ATOM	8473	CG1	VAL	C	366	45.809	-20.287	-11.611	1.00	69.56	C
ATOM	8477	CG2	VAL	C	366	46.759	-22.162	-12.969	1.00	69.45	C
ATOM	8481	C	VAL	C	366	45.222	-21.341	-15.273	1.00	69.81	C
ATOM	8482	O	VAL	C	366	45.024	-22.539	-15.497	1.00	69.95	O
ATOM	8483	N	THR	C	367	45.733	-20.507	-16.176	1.00	70.04	N
ATOM	8485	CA	THR	C	367	46.201	-20.973	-17.476	1.00	70.22	C
ATOM	8487	CB	THR	C	367	46.420	-19.792	-18.462	1.00	70.28	C
ATOM	8489	OG1	THR	C	367	47.380	-18.867	-17.930	1.00	70.39	O
ATOM	8491	CG2	THR	C	367	45.147	-18.956	-18.635	1.00	70.26	C
ATOM	8495	C	THR	C	367	47.515	-21.715	-17.232	1.00	70.30	C
ATOM	8496	O	THR	C	367	48.024	-21.731	-16.109	1.00	70.37	O
ATOM	8497	N	SER	C	368	48.063	-22.331	-18.274	1.00	70.35	N
ATOM	8499	CA	SER	C	368	49.325	-23.065	-18.147	1.00	70.30	C
ATOM	8501	CB	SER	C	368	49.604	-23.871	-19.419	1.00	70.34	C
ATOM	8504	OG	SER	C	368	49.760	-23.019	-20.542	1.00	70.34	O
ATOM	8506	C	SER	C	368	50.515	-22.143	-17.834	1.00	70.26	C
ATOM	8507	O	SER	C	368	51.518	-22.591	-17.275	1.00	70.29	O
ATOM	8508	N	SER	C	369	50.390	-20.861	-18.183	1.00	70.16	N
ATOM	8510	CA	SER	C	369	51.451	-19.871	-17.958	1.00	70.05	C
ATOM	8512	CB	SER	C	369	51.199	-18.623	-18.812	1.00	70.02	C
ATOM	8515	OG	SER	C	369	50.923	-18.963	-20.157	1.00	70.05	O
ATOM	8517	C	SER	C	369	51.607	-19.438	-16.496	1.00	69.91	C
ATOM	8518	O	SER	C	369	52.636	-18.869	-16.128	1.00	70.02	O
ATOM	8519	N	GLY	C	370	50.592	-19.698	-15.675	1.00	69.71	N
ATOM	8521	CA	GLY	C	370	50.600	-19.315	-14.271	1.00	69.47	C
ATOM	8524	C	GLY	C	370	49.868	-18.005	-14.027	1.00	69.25	C
ATOM	8525	O	GLY	C	370	50.161	-17.299	-13.057	1.00	69.24	O
ATOM	8526	N	VAL	C	371	48.913	-17.691	-14.905	1.00	68.94	N
ATOM	8528	CA	VAL	C	371	48.118	-16.466	-14.824	1.00	68.67	C
ATOM	8530	CB	VAL	C	371	48.241	-15.638	-16.130	1.00	68.70	C
ATOM	8532	CG1	VAL	C	371	47.112	-14.611	-16.269	1.00	68.75	C
ATOM	8536	CG2	VAL	C	371	49.597	-14.945	-16.193	1.00	68.71	C
ATOM	8540	C	VAL	C	371	46.656	-16.823	-14.547	1.00	68.35	C
ATOM	8541	O	VAL	C	371	46.122	-17.771	-15.112	1.00	68.41	O
ATOM	8542	N	LEU	C	372	46.018	-16.042	-13.683	1.00	67.95	N
ATOM	8544	CA	LEU	C	372	44.630	-16.269	-13.287	1.00	67.54	C
ATOM	8546	CB	LEU	C	372	44.235	-15.300	-12.170	1.00	67.54	C
ATOM	8549	CG	LEU	C	372	43.126	-15.796	-11.246	1.00	67.28	C
ATOM	8551	CD1	LEU	C	372	43.692	-16.754	-10.215	1.00	67.17	C
ATOM	8555	CD2	LEU	C	372	42.430	-14.624	-10.572	1.00	67.32	C
ATOM	8559	C	LEU	C	372	43.639	-16.146	-14.446	1.00	67.27	C
ATOM	8560	O	LEU	C	372	43.785	-15.296	-15.326	1.00	67.18	O
ATOM	8561	N	LEU	C	373	42.620	-16.998	-14.404	1.00	66.97	N
ATOM	8563	CA	LEU	C	373	41.573	-17.066	-15.414	1.00	66.73	C
ATOM	8565	CB	LEU	C	373	41.402	-18.520	-15.879	1.00	66.71	C
ATOM	8568	CG	LEU	C	373	40.796	-18.796	-17.261	1.00	66.65	C
ATOM	8570	CD1	LEU	C	373	41.154	-20.207	-17.723	1.00	66.57	C
ATOM	8574	CD2	LEU	C	373	39.282	-18.610	-17.258	1.00	66.69	C
ATOM	8578	C	LEU	C	373	40.276	-16.561	-14.797	1.00	66.55	C
ATOM	8579	O	LEU	C	373	39.854	-17.050	-13.747	1.00	66.60	O

【0 8 1 0】

10

20

30

40

【表 1 5 6】

ATOM	8580	N	LEU	C	374	39.660	-15.572	-15.441	1.00	66.29	N
ATOM	8582	CA	LEU	C	374	38.396	-15.005	-14.977	1.00	66.07	C
ATOM	8584	CB	LEU	C	374	38.621	-13.614	-14.381	1.00	65.99	C
ATOM	8587	CG	LEU	C	374	39.613	-13.549	-13.211	1.00	65.61	C
ATOM	8589	CD1	LEU	C	374	39.906	-12.110	-12.826	1.00	65.57	C
ATOM	8593	CD2	LEU	C	374	39.101	-14.313	-11.998	1.00	65.43	C
ATOM	8597	C	LEU	C	374	37.416	-14.953	-16.148	1.00	66.02	C
ATOM	8598	O	LEU	C	374	37.714	-14.358	-17.183	1.00	66.05	O
ATOM	8599	N	ASP	C	375	36.252	-15.579	-15.969	1.00	65.95	N
ATOM	8601	CA	ASP	C	375	35.231	-15.681	-17.021	1.00	65.85	C
ATOM	8603	CB	ASP	C	375	34.046	-16.541	-16.545	1.00	65.91	C
ATOM	8606	CG	ASP	C	375	34.436	-17.989	-16.272	1.00	66.20	C
ATOM	8607	OD1	ASP	C	375	35.315	-18.526	-16.982	1.00	66.55	O
ATOM	8608	OD2	ASP	C	375	33.913	-18.671	-15.363	1.00	66.67	O
ATOM	8609	C	ASP	C	375	34.744	-14.317	-17.530	1.00	65.59	O
ATOM	8610	O	ASP	C	375	35.212	-13.849	-18.572	1.00	65.70	O
ATOM	8611	N	ASN	C	376	33.804	-13.696	-16.813	1.00	65.15	N
ATOM	8613	CA	ASN	C	376	33.282	-12.377	-17.188	1.00	64.75	C
ATOM	8615	CB	ASN	C	376	31.937	-12.507	-17.936	1.00	64.86	C
ATOM	8618	CG	ASN	C	376	31.730	-11.414	-19.003	1.00	65.05	C
ATOM	8619	OD1	ASN	C	376	32.643	-11.072	-19.757	1.00	65.07	O
ATOM	8620	ND2	ASN	C	376	30.522	-10.863	-19.055	1.00	65.19	N
ATOM	8623	C	ASN	C	376	33.165	-11.453	-15.963	1.00	64.16	C
ATOM	8624	O	ASN	C	376	33.637	-11.789	-14.875	1.00	64.09	O
ATOM	8625	N	TYR	C	377	32.548	-10.292	-16.166	1.00	63.37	N
ATOM	8627	CA	TYR	C	377	32.385	-9.257	-15.145	1.00	62.77	C
ATOM	8629	CB	TYR	C	377	31.145	-8.406	-15.456	1.00	62.89	C
ATOM	8632	CG	TYR	C	377	31.042	-7.182	-14.580	1.00	63.42	C
ATOM	8633	CD1	TYR	C	377	31.678	-5.995	-14.933	1.00	63.79	C
ATOM	8635	CE1	TYR	C	377	31.595	-4.872	-14.123	1.00	64.11	C
ATOM	8637	CZ	TYR	C	377	30.875	-4.934	-12.942	1.00	64.23	C
ATOM	8638	OH	TYR	C	377	30.787	-3.831	-12.132	1.00	64.41	O
ATOM	8640	CE2	TYR	C	377	30.239	-6.103	-12.570	1.00	64.31	C
ATOM	8642	CD2	TYR	C	377	30.327	-7.218	-13.386	1.00	63.96	C
ATOM	8644	C	TYR	C	377	32.336	-9.701	-13.674	1.00	61.94	C
ATOM	8645	O	TYR	C	377	33.120	-9.218	-12.866	1.00	61.87	O
ATOM	8646	N	THR	C	378	31.426	-10.609	-13.333	1.00	60.90	N
ATOM	8648	CA	THR	C	378	31.245	-11.041	-11.938	1.00	60.16	C
ATOM	8650	CB	THR	C	378	30.278	-12.240	-11.863	1.00	60.20	C
ATOM	8652	OG1	THR	C	378	29.013	-11.883	-12.432	1.00	60.34	O
ATOM	8654	CG2	THR	C	378	29.942	-12.586	-10.410	1.00	60.36	C
ATOM	8658	C	THR	C	378	32.537	-11.401	-11.202	1.00	59.29	C
ATOM	8659	O	THR	C	378	32.734	-11.009	-10.050	1.00	59.20	O
ATOM	8660	N	ASP	C	379	33.404	-12.154	-11.869	1.00	58.22	N
ATOM	8662	CA	ASP	C	379	34.659	-12.601	-11.270	1.00	57.37	C
ATOM	8664	CB	ASP	C	379	35.196	-13.838	-12.005	1.00	57.51	C
ATOM	8667	CG	ASP	C	379	34.142	-14.924	-12.178	1.00	58.02	C
ATOM	8668	OD1	ASP	C	379	33.879	-15.666	-11.208	1.00	58.50	O
ATOM	8669	OD2	ASP	C	379	33.524	-15.102	-13.251	1.00	58.98	O
ATOM	8670	C	ASP	C	379	35.723	-11.504	-11.247	1.00	56.25	C
ATOM	8671	O	ASP	C	379	36.489	-11.404	-10.291	1.00	56.09	O
ATOM	8672	N	ARG	C	380	35.769	-10.686	-12.296	1.00	54.99	N
ATOM	8674	CA	ARG	C	380	36.763	-9.615	-12.391	1.00	54.00	C
ATOM	8676	CB	ARG	C	380	36.781	-9.017	-13.800	1.00	54.02	C
ATOM	8679	CG	ARG	C	380	37.427	-9.925	-14.845	1.00	54.28	C
ATOM	8682	CD	ARG	C	380	37.899	-9.195	-16.092	1.00	54.62	C
ATOM	8685	NE	ARG	C	380	36.781	-8.552	-16.781	1.00	55.01	N
ATOM	8687	CZ	ARG	C	380	36.005	-9.137	-17.695	1.00	55.36	C
ATOM	8688	NH1	ARG	C	380	36.196	-10.404	-18.058	1.00	55.47	N
ATOM	8691	NH2	ARG	C	380	35.015	-8.442	-18.248	1.00	55.28	N
ATOM	8694	C	ARG	C	380	36.573	-8.510	-11.343	1.00	52.97	C
ATOM	8695	O	ARG	C	380	37.541	-8.106	-10.705	1.00	52.84	O
ATOM	8696	N	ILE	C	381	35.340	-8.032	-11.169	1.00	51.68	N
ATOM	8698	CA	ILE	C	381	35.040	-6.977	-10.193	1.00	50.67	C
ATOM	8700	CB	ILE	C	381	33.628	-6.367	-10.439	1.00	50.54	C
ATOM	8702	CG1	ILE	C	381	33.477	-5.002	-9.749	1.00	50.14	C
ATOM	8705	CD1	ILE	C	381	34.328	-3.890	-10.339	1.00	49.70	C

10

20

30

40

【表 1 5 7】

ATOM	8709	CG2	ILE	C	381	32.529	-7.313	-9.954	1.00	50.45	C
ATOM	8713	C	ILE	C	381	35.165	-7.483	-8.752	1.00	50.03	C
ATOM	8714	O	ILE	C	381	35.314	-6.688	-7.829	1.00	49.58	O
ATOM	8715	N	GLN	C	382	35.080	-8.799	-8.566	1.00	49.26	N
ATOM	8717	CA	GLN	C	382	35.247	-9.397	-7.249	1.00	48.80	C
ATOM	8719	CB	GLN	C	382	34.777	-10.853	-7.241	1.00	48.92	C
ATOM	8722	CG	GLN	C	382	34.958	-11.548	-5.896	1.00	49.41	C
ATOM	8725	CD	GLN	C	382	34.239	-12.882	-5.808	1.00	50.48	C
ATOM	8726	OE1	GLN	C	382	33.693	-13.376	-6.800	1.00	50.88	O
ATOM	8727	NE2	GLN	C	382	34.239	-13.473	-4.616	1.00	50.51	N
ATOM	8730	C	GLN	C	382	36.714	-9.310	-6.847	1.00	48.20	C
ATOM	8731	O	GLN	C	382	37.028	-9.129	-5.670	1.00	48.13	O
ATOM	8732	N	VAL	C	383	37.603	-9.449	-7.829	1.00	47.40	N
ATOM	8734	CA	VAL	C	383	39.041	-9.348	-7.596	1.00	46.86	C
ATOM	8736	CB	VAL	C	383	39.867	-9.983	-8.747	1.00	46.76	C
ATOM	8738	CG1	VAL	C	383	41.360	-9.710	-8.568	1.00	46.63	C
ATOM	8742	CG2	VAL	C	383	39.616	-11.487	-8.823	1.00	46.58	C
ATOM	8746	C	VAL	C	383	39.433	-7.882	-7.412	1.00	46.43	C
ATOM	8747	O	VAL	C	383	40.311	-7.574	-6.607	1.00	46.76	O
ATOM	8748	N	LEU	C	384	38.786	-6.985	-8.155	1.00	45.71	N
ATOM	8750	CA	LEU	C	384	39.054	-5.552	-8.047	1.00	45.25	C
ATOM	8752	CB	LEU	C	384	38.442	-4.789	-9.227	1.00	45.12	C
ATOM	8755	CG	LEU	C	384	39.014	-5.089	-10.621	1.00	44.86	C
ATOM	8757	CD1	LEU	C	384	38.145	-4.459	-11.702	1.00	44.46	C
ATOM	8761	CD2	LEU	C	384	40.452	-4.604	-10.745	1.00	44.63	C
ATOM	8765	C	LEU	C	384	38.506	-5.011	-6.720	1.00	44.91	C
ATOM	8766	O	LEU	C	384	39.087	-4.111	-6.129	1.00	44.99	O
ATOM	8767	N	ARG	C	385	37.392	-5.579	-6.264	1.00	44.48	N
ATOM	8769	CA	ARG	C	385	36.760	-5.201	-5.004	1.00	44.21	C
ATOM	8771	CB	ARG	C	385	35.509	-6.051	-4.750	1.00	44.36	C
ATOM	8774	CG	ARG	C	385	34.194	-5.391	-5.075	1.00	45.27	C
ATOM	8777	CD	ARG	C	385	33.032	-5.893	-4.221	1.00	46.54	C
ATOM	8780	NE	ARG	C	385	32.879	-7.347	-4.252	1.00	47.63	N
ATOM	8782	CZ	ARG	C	385	32.316	-8.045	-5.241	1.00	48.44	C
ATOM	8783	NH1	ARG	C	385	31.847	-7.445	-6.333	1.00	48.72	N
ATOM	8786	NH2	ARG	C	385	32.232	-9.367	-5.138	1.00	48.73	N
ATOM	8789	C	ARG	C	385	37.726	-5.454	-3.861	1.00	43.68	C
ATOM	8790	O	ARG	C	385	37.962	-4.584	-3.032	1.00	43.59	O
ATOM	8791	N	ASN	C	386	38.272	-6.665	-3.836	1.00	43.18	N
ATOM	8793	CA	ASN	C	386	39.202	-7.091	-2.799	1.00	42.75	C
ATOM	8795	CB	ASN	C	386	39.315	-8.619	-2.787	1.00	42.79	C
ATOM	8798	CG	ASN	C	386	38.055	-9.289	-2.278	1.00	42.66	C
ATOM	8799	OD1	ASN	C	386	37.999	-9.722	-1.137	1.00	43.37	O
ATOM	8800	ND2	ASN	C	386	37.034	-9.365	-3.121	1.00	42.81	N
ATOM	8803	C	ASN	C	386	40.584	-6.469	-2.939	1.00	42.33	C
ATOM	8804	O	ASN	C	386	41.313	-6.373	-1.954	1.00	42.30	O
ATOM	8805	N	MET	C	387	40.932	-6.038	-4.152	1.00	41.80	N
ATOM	8807	CA	MET	C	387	42.233	-5.423	-4.421	1.00	41.42	C
ATOM	8809	CB	MET	C	387	42.515	-5.365	-5.932	1.00	41.35	C
ATOM	8812	CG	MET	C	387	43.833	-4.675	-6.323	1.00	41.19	C
ATOM	8815	SD	MET	C	387	44.036	-4.487	-8.134	1.00	42.06	S
ATOM	8816	CE	MET	C	387	44.142	-6.180	-8.617	1.00	41.58	C
ATOM	8820	C	MET	C	387	42.297	-4.021	-3.834	1.00	41.17	C
ATOM	8821	O	MET	C	387	43.324	-3.627	-3.288	1.00	41.19	O
ATOM	8822	N	VAL	C	388	41.211	-3.264	-3.974	1.00	40.96	N
ATOM	8824	CA	VAL	C	388	41.136	-1.908	-3.432	1.00	40.88	C
ATOM	8826	CB	VAL	C	388	39.958	-1.110	-4.037	1.00	40.81	C
ATOM	8828	CG1	VAL	C	388	39.812	0.253	-3.356	1.00	40.45	C
ATOM	8832	CG2	VAL	C	388	40.149	-0.928	-5.540	1.00	40.75	C
ATOM	8836	C	VAL	C	388	40.985	-1.992	-1.914	1.00	40.90	C
ATOM	8837	O	VAL	C	388	41.508	-1.153	-1.182	1.00	41.04	O
ATOM	8838	N	HIS	C	389	40.272	-3.014	-1.452	1.00	40.89	N
ATOM	8840	CA	HIS	C	389	40.066	-3.237	-0.028	1.00	40.97	C
ATOM	8842	CB	HIS	C	389	39.042	-4.356	0.189	1.00	40.93	C
ATOM	8845	CG	HIS	C	389	38.825	-4.712	1.626	1.00	40.69	C
ATOM	8846	ND1	HIS	C	389	38.750	-3.767	2.625	1.00	40.75	N
ATOM	8848	CE1	HIS	C	389	38.558	-4.369	3.785	1.00	40.71	C

10

20

30

40

【表 1 5 8】

ATOM	8850	NE2	HIS	C	389	38.501	-5.672	3.574	1.00	41.28	N
ATOM	8852	CD2	HIS	C	389	38.662	-5.913	2.231	1.00	40.94	C
ATOM	8854	C	HIS	C	389	41.405	-3.581	0.611	1.00	41.10	C
ATOM	8855	O	HIS	C	389	41.711	-3.116	1.707	1.00	41.46	O
ATOM	8856	N	CYS	C	390	42.209	-4.371	-0.101	1.00	41.10	N
ATOM	8858	CA	CYS	C	390	43.534	-4.776	0.367	1.00	40.92	C
ATOM	8860	CB	CYS	C	390	44.148	-5.825	-0.568	1.00	40.93	C
ATOM	8863	SG	CYS	C	390	43.612	-7.524	-0.252	1.00	41.88	S
ATOM	8864	C	CYS	C	390	44.452	-3.563	0.445	1.00	40.47	C
ATOM	8865	O	CYS	C	390	45.206	-3.404	1.406	1.00	40.67	O
ATOM	8866	N	ALA	C	391	44.376	-2.711	-0.573	1.00	39.80	N
ATOM	8868	CA	ALA	C	391	45.180	-1.494	-0.638	1.00	39.38	C
ATOM	8870	CB	ALA	C	391	44.993	-0.803	-1.992	1.00	39.22	C
ATOM	8874	C	ALA	C	391	44.835	-0.536	0.500	1.00	38.91	C
ATOM	8875	O	ALA	C	391	45.713	0.143	1.013	1.00	38.94	O
ATOM	8876	N	ASP	C	392	43.557	-0.486	0.875	1.00	38.61	N
ATOM	8878	CA	ASP	C	392	43.079	0.352	1.975	1.00	38.70	C
ATOM	8880	CB	ASP	C	392	41.537	0.382	1.989	1.00	38.48	C
ATOM	8883	CG	ASP	C	392	40.955	1.624	2.678	1.00	38.85	C
ATOM	8884	OD1	ASP	C	392	39.742	1.608	2.981	1.00	39.47	O
ATOM	8885	OD2	ASP	C	392	41.593	2.661	2.957	1.00	36.83	O
ATOM	8886	C	ASP	C	392	43.637	-0.203	3.297	1.00	38.84	C
ATOM	8887	O	ASP	C	392	44.023	0.559	4.178	1.00	39.28	O
ATOM	8888	N	LEU	C	393	43.695	-1.528	3.411	1.00	39.02	N
ATOM	8890	CA	LEU	C	393	44.230	-2.205	4.593	1.00	39.26	C
ATOM	8892	CB	LEU	C	393	43.334	-3.385	4.981	1.00	39.17	C
ATOM	8895	CG	LEU	C	393	41.839	-3.111	5.157	1.00	39.37	C
ATOM	8897	CD1	LEU	C	393	41.172	-4.310	5.801	1.00	39.33	C
ATOM	8901	CD2	LEU	C	393	41.600	-1.858	5.974	1.00	39.76	C
ATOM	8905	C	LEU	C	393	45.648	-2.717	4.346	1.00	39.38	C
ATOM	8906	O	LEU	C	393	45.969	-3.843	4.713	1.00	39.51	O
ATOM	8907	N	SER	C	394	46.498	-1.884	3.751	1.00	39.70	N
ATOM	8909	CA	SER	C	394	47.878	-2.272	3.423	1.00	39.87	C
ATOM	8911	CB	SER	C	394	48.180	-1.914	1.962	1.00	39.70	C
ATOM	8914	OG	SER	C	394	48.310	-0.514	1.807	1.00	38.90	O
ATOM	8916	C	SER	C	394	48.961	-1.642	4.304	1.00	40.28	C
ATOM	8917	O	SER	C	394	50.136	-1.951	4.142	1.00	40.41	O
ATOM	8918	N	ASN	C	395	48.586	-0.753	5.216	1.00	41.04	N
ATOM	8920	CA	ASN	C	395	49.567	-0.086	6.078	1.00	41.65	C
ATOM	8922	CB	ASN	C	395	48.870	0.834	7.094	1.00	41.82	C
ATOM	8925	CG	ASN	C	395	48.228	2.053	6.449	1.00	41.99	C
ATOM	8926	OD1	ASN	C	395	47.400	2.721	7.062	1.00	42.09	O
ATOM	8927	ND2	ASN	C	395	48.602	2.342	5.211	1.00	41.93	N
ATOM	8930	C	ASN	C	395	50.533	-1.038	6.804	1.00	42.10	C
ATOM	8931	O	ASN	C	395	51.732	-0.759	6.867	1.00	42.06	O
ATOM	8932	N	PRO	C	396	50.030	-2.139	7.365	1.00	42.81	N
ATOM	8933	CA	PRO	C	396	50.893	-3.105	8.064	1.00	43.24	C
ATOM	8935	CB	PRO	C	396	49.885	-4.010	8.780	1.00	43.23	C
ATOM	8938	CG	PRO	C	396	48.626	-3.237	8.781	1.00	43.04	C
ATOM	8941	CD	PRO	C	396	48.615	-2.538	7.458	1.00	42.78	C
ATOM	8944	C	PRO	C	396	51.820	-3.938	7.171	1.00	43.81	C
ATOM	8945	O	PRO	C	396	52.739	-4.569	7.701	1.00	43.60	O
ATOM	8946	N	THR	C	397	51.578	-3.939	5.860	1.00	44.45	N
ATOM	8948	CA	THR	C	397	52.394	-4.689	4.903	1.00	44.97	C
ATOM	8950	CB	THR	C	397	51.535	-5.162	3.703	1.00	45.03	C
ATOM	8952	OG1	THR	C	397	51.065	-4.032	2.959	1.00	44.78	O
ATOM	8954	CG2	THR	C	397	50.262	-5.863	4.162	1.00	45.07	C
ATOM	8958	C	THR	C	397	53.587	-3.896	4.361	1.00	45.49	C
ATOM	8959	O	THR	C	397	54.430	-4.458	3.665	1.00	45.34	O
ATOM	8960	N	LYS	C	398	53.647	-2.601	4.663	1.00	46.23	N
ATOM	8962	CA	LYS	C	398	54.735	-1.745	4.196	1.00	46.84	C
ATOM	8964	CB	LYS	C	398	54.279	-0.283	4.129	1.00	46.83	C
ATOM	8967	CG	LYS	C	398	53.024	-0.038	3.301	1.00	46.89	C
ATOM	8970	CD	LYS	C	398	53.224	-0.418	1.836	1.00	46.68	C
ATOM	8973	CE	LYS	C	398	51.947	-0.242	1.032	1.00	46.40	C
ATOM	8976	NZ	LYS	C	398	51.540	1.184	0.952	1.00	46.59	N
ATOM	8980	C	LYS	C	398	55.934	-1.864	5.126	1.00	47.64	C

10

20

30

40

【表 1 5 9】

ATOM	8981	O	LYS	C	398	55.848	-2.511	6.175	1.00	47.81	O
ATOM	8982	N	SER	C	399	57.052	-1.242	4.745	1.00	48.37	N
ATOM	8984	CA	SER	C	399	58.262	-1.262	5.572	1.00	49.08	C
ATOM	8986	CB	SER	C	399	59.383	-0.437	4.934	1.00	49.05	C
ATOM	8989	OG	SER	C	399	59.010	0.923	4.785	1.00	49.56	O
ATOM	8991	C	SER	C	399	57.905	-0.718	6.953	1.00	49.56	C
ATOM	8992	O	SER	C	399	57.018	0.122	7.063	1.00	49.70	O
ATOM	8993	N	LEU	C	400	58.578	-1.198	7.998	1.00	50.24	N
ATOM	8995	CA	LEU	C	400	58.261	-0.782	9.371	1.00	50.66	C
ATOM	8997	CB	LEU	C	400	59.206	-1.444	10.381	1.00	50.88	C
ATOM	9000	CG	LEU	C	400	58.887	-1.222	11.868	1.00	51.42	C
ATOM	9002	CD1	LEU	C	400	57.507	-1.757	12.222	1.00	51.68	C
ATOM	9006	CD2	LEU	C	400	59.948	-1.870	12.751	1.00	52.00	C
ATOM	9010	C	LEU	C	400	58.269	0.733	9.562	1.00	50.99	C
ATOM	9011	O	LEU	C	400	57.466	1.259	10.328	1.00	51.24	O
ATOM	9012	N	GLU	C	401	59.169	1.427	8.867	1.00	51.32	N
ATOM	9014	CA	GLU	C	401	59.269	2.886	8.951	1.00	51.57	C
ATOM	9016	CB	GLU	C	401	60.437	3.395	8.099	1.00	51.94	C
ATOM	9019	CG	GLU	C	401	60.854	4.828	8.412	1.00	53.33	C
ATOM	9022	CD	GLU	C	401	61.798	5.416	7.375	1.00	55.07	C
ATOM	9023	OE1	GLU	C	401	62.806	6.040	7.774	1.00	56.15	O
ATOM	9024	OE2	GLU	C	401	61.530	5.263	6.162	1.00	56.44	O
ATOM	9025	C	GLU	C	401	57.979	3.590	8.517	1.00	51.29	C
ATOM	9026	O	GLU	C	401	57.582	4.588	9.119	1.00	51.27	O
ATOM	9027	N	LEU	C	402	57.350	3.081	7.458	1.00	50.93	N
ATOM	9029	CA	LEU	C	402	56.100	3.643	6.944	1.00	50.62	C
ATOM	9031	CB	LEU	C	402	55.841	3.152	5.516	1.00	50.64	C
ATOM	9034	CG	LEU	C	402	56.851	3.600	4.455	1.00	50.71	C
ATOM	9036	CD1	LEU	C	402	56.729	2.756	3.191	1.00	50.54	C
ATOM	9040	CD2	LEU	C	402	56.663	5.073	4.136	1.00	50.87	C
ATOM	9044	C	LEU	C	402	54.902	3.278	7.823	1.00	50.29	C
ATOM	9045	O	LEU	C	402	54.048	4.114	8.091	1.00	50.28	O
ATOM	9046	N	TYR	C	403	54.851	2.024	8.260	1.00	49.91	N
ATOM	9048	CA	TYR	C	403	53.763	1.507	9.088	1.00	49.63	C
ATOM	9050	CB	TYR	C	403	53.987	0.007	9.329	1.00	49.40	C
ATOM	9053	CG	TYR	C	403	52.902	-0.739	10.091	1.00	48.38	C
ATOM	9054	CD1	TYR	C	403	51.585	-0.279	10.149	1.00	47.14	C
ATOM	9056	CE1	TYR	C	403	50.614	-0.982	10.843	1.00	46.69	C
ATOM	9058	CZ	TYR	C	403	50.943	-2.163	11.478	1.00	46.12	C
ATOM	9059	OH	TYR	C	403	49.988	-2.873	12.167	1.00	45.11	O
ATOM	9061	CE2	TYR	C	403	52.230	-2.645	11.421	1.00	46.63	C
ATOM	9063	CD2	TYR	C	403	53.200	-1.935	10.736	1.00	46.96	C
ATOM	9065	C	TYR	C	403	53.617	2.248	10.423	1.00	49.88	C
ATOM	9066	O	TYR	C	403	52.506	2.411	10.918	1.00	49.98	O
ATOM	9067	N	ARG	C	404	54.727	2.705	10.994	1.00	49.94	N
ATOM	9069	CA	ARG	C	404	54.684	3.417	12.272	1.00	50.12	C
ATOM	9071	CB	ARG	C	404	56.073	3.479	12.920	1.00	50.33	C
ATOM	9074	CG	ARG	C	404	56.433	2.215	13.685	1.00	51.36	C
ATOM	9077	CD	ARG	C	404	57.917	2.052	13.951	1.00	52.94	C
ATOM	9080	NE	ARG	C	404	58.433	3.088	14.845	1.00	54.34	N
ATOM	9082	CZ	ARG	C	404	59.702	3.185	15.237	1.00	55.94	C
ATOM	9083	NH1	ARG	C	404	60.614	2.311	14.817	1.00	56.60	N
ATOM	9086	NH2	ARG	C	404	60.068	4.165	16.054	1.00	56.65	N
ATOM	9089	C	ARG	C	404	54.102	4.816	12.110	1.00	49.73	C
ATOM	9090	O	ARG	C	404	53.430	5.314	13.013	1.00	49.64	O
ATOM	9091	N	GLN	C	405	54.368	5.448	10.967	1.00	49.28	N
ATOM	9093	CA	GLN	C	405	53.834	6.782	10.680	1.00	48.84	C
ATOM	9095	CB	GLN	C	405	54.519	7.403	9.459	1.00	48.95	C
ATOM	9098	CG	GLN	C	405	55.872	8.026	9.768	1.00	49.16	C
ATOM	9101	CD	GLN	C	405	56.615	8.460	8.519	1.00	49.05	C
ATOM	9102	OE1	GLN	C	405	56.403	9.562	8.015	1.00	49.23	O
ATOM	9103	NE2	GLN	C	405	57.493	7.598	8.024	1.00	48.53	N
ATOM	9106	C	GLN	C	405	52.325	6.715	10.460	1.00	48.28	C
ATOM	9107	O	GLN	C	405	51.593	7.614	10.875	1.00	48.43	O
ATOM	9108	N	TRP	C	406	51.870	5.647	9.808	1.00	47.54	N
ATOM	9110	CA	TRP	C	406	50.448	5.431	9.556	1.00	46.90	C
ATOM	9112	CB	TRP	C	406	50.231	4.250	8.603	1.00	46.63	C

10

20

30

40

【表 160】

ATOM	9115	CG	TRP	C	406	50.608	4.502	7.166	1.00	45.51	C
ATOM	9116	CD1	TRP	C	406	51.450	3.749	6.400	1.00	44.30	C
ATOM	9118	NE1	TRP	C	406	51.541	4.275	5.135	1.00	43.72	N
ATOM	9120	CE2	TRP	C	406	50.740	5.384	5.056	1.00	43.65	C
ATOM	9121	CD2	TRP	C	406	50.132	5.553	6.319	1.00	43.70	C
ATOM	9122	CE3	TRP	C	406	49.257	6.634	6.500	1.00	43.36	C
ATOM	9124	CZ3	TRP	C	406	49.020	7.493	5.430	1.00	42.77	C
ATOM	9126	CH2	TRP	C	406	49.646	7.296	4.192	1.00	42.14	C
ATOM	9128	CZ2	TRP	C	406	50.505	6.252	3.986	1.00	42.48	C
ATOM	9130	C	TRP	C	406	49.727	5.135	10.866	1.00	46.76	C
ATOM	9131	O	TRP	C	406	48.616	5.603	11.091	1.00	46.65	O
ATOM	9132	N	THR	C	407	50.374	4.348	11.719	1.00	46.54	N
ATOM	9134	CA	THR	C	407	49.810	3.954	13.003	1.00	46.40	C
ATOM	9136	CB	THR	C	407	50.734	2.940	13.702	1.00	46.42	C
ATOM	9138	OG1	THR	C	407	50.680	1.683	13.012	1.00	46.50	O
ATOM	9140	CG2	THR	C	407	50.242	2.614	15.118	1.00	46.22	C
ATOM	9144	C	THR	C	407	49.579	5.164	13.895	1.00	46.24	C
ATOM	9145	O	THR	C	407	48.549	5.261	14.548	1.00	46.13	O
ATOM	9146	N	ASP	C	408	50.527	6.093	13.900	1.00	46.19	N
ATOM	9148	CA	ASP	C	408	50.413	7.292	14.725	1.00	46.30	C
ATOM	9150	CB	ASP	C	408	51.749	8.047	14.770	1.00	46.44	C
ATOM	9153	CG	ASP	C	408	52.854	7.258	15.466	1.00	46.80	C
ATOM	9154	OD1	ASP	C	408	52.596	6.134	15.958	1.00	47.20	O
ATOM	9155	OD2	ASP	C	408	54.022	7.689	15.559	1.00	47.71	O
ATOM	9156	C	ASP	C	408	49.302	8.222	14.233	1.00	46.11	C
ATOM	9157	O	ASP	C	408	48.694	8.939	15.026	1.00	46.07	O
ATOM	9158	N	ARG	C	409	49.042	8.198	12.928	1.00	45.87	N
ATOM	9160	CA	ARG	C	409	48.013	9.040	12.321	1.00	45.60	C
ATOM	9162	CB	ARG	C	409	48.230	9.134	10.807	1.00	45.56	C
ATOM	9165	CG	ARG	C	409	49.307	10.123	10.409	1.00	45.53	C
ATOM	9168	CD	ARG	C	409	49.700	10.060	8.937	1.00	45.01	C
ATOM	9171	NE	ARG	C	409	50.702	11.077	8.631	1.00	44.67	N
ATOM	9173	CZ	ARG	C	409	50.491	12.195	7.941	1.00	44.39	C
ATOM	9174	NH1	ARG	C	409	49.297	12.486	7.431	1.00	44.70	N
ATOM	9177	NH2	ARG	C	409	51.498	13.036	7.751	1.00	44.09	N
ATOM	9180	C	ARG	C	409	46.595	8.538	12.596	1.00	45.47	C
ATOM	9181	O	ARG	C	409	45.702	9.331	12.887	1.00	45.19	O
ATOM	9182	N	ILE	C	410	46.388	7.230	12.472	1.00	45.44	N
ATOM	9184	CA	ILE	C	410	45.073	6.637	12.696	1.00	45.62	C
ATOM	9186	CB	ILE	C	410	45.009	5.179	12.147	1.00	45.59	C
ATOM	9188	CG1	ILE	C	410	43.564	4.667	12.098	1.00	45.47	C
ATOM	9191	CD1	ILE	C	410	42.605	5.523	11.287	1.00	45.08	C
ATOM	9195	CG2	ILE	C	410	45.845	4.220	12.987	1.00	45.75	C
ATOM	9199	C	ILE	C	410	44.692	6.697	14.177	1.00	45.92	C
ATOM	9200	O	ILE	C	410	43.524	6.895	14.510	1.00	45.69	O
ATOM	9201	N	MET	C	411	45.679	6.536	15.057	1.00	46.30	N
ATOM	9203	CA	MET	C	411	45.438	6.598	16.494	1.00	46.58	C
ATOM	9205	CB	MET	C	411	46.594	5.973	17.282	1.00	46.81	C
ATOM	9208	CG	MET	C	411	46.697	4.446	17.186	1.00	47.31	C
ATOM	9211	SD	MET	C	411	45.136	3.570	16.946	1.00	49.11	S
ATOM	9212	CE	MET	C	411	44.666	3.263	18.662	1.00	49.05	C
ATOM	9216	C	MET	C	411	45.201	8.039	16.935	1.00	46.62	C
ATOM	9217	O	MET	C	411	44.523	8.270	17.932	1.00	46.67	O
ATOM	9218	N	GLU	C	412	45.750	9.003	16.199	1.00	46.53	N
ATOM	9220	CA	GLU	C	412	45.518	10.412	16.509	1.00	46.60	C
ATOM	9222	CB	GLU	C	412	46.504	11.315	15.768	1.00	46.75	C
ATOM	9225	CG	GLU	C	412	46.448	12.778	16.187	1.00	47.59	C
ATOM	9228	CD	GLU	C	412	47.519	13.627	15.519	1.00	49.12	C
ATOM	9229	OE1	GLU	C	412	48.714	13.260	15.604	1.00	50.57	O
ATOM	9230	OE2	GLU	C	412	47.170	14.665	14.911	1.00	49.43	O
ATOM	9231	C	GLU	C	412	44.078	10.773	16.134	1.00	46.47	C
ATOM	9232	O	GLU	C	412	43.381	11.430	16.904	1.00	46.69	O
ATOM	9233	N	GLU	C	413	43.646	10.330	14.953	1.00	46.07	N
ATOM	9235	CA	GLU	C	413	42.289	10.567	14.455	1.00	45.74	C
ATOM	9237	CB	GLU	C	413	42.176	10.098	12.996	1.00	45.42	C
ATOM	9240	CG	GLU	C	413	40.762	10.037	12.427	1.00	44.08	C
ATOM	9243	CD	GLU	C	413	40.741	9.966	10.902	1.00	42.84	C

10

20

30

40

【表 1 6 1】

ATOM	9244	OE1	GLU	C	413	41.680	10.480	10.275	1.00	40.16	O
ATOM	9245	OE2	GLU	C	413	39.789	9.399	10.326	1.00	40.45	O
ATOM	9246	C	GLU	C	413	41.263	9.845	15.325	1.00	45.99	C
ATOM	9247	O	GLU	C	413	40.177	10.358	15.569	1.00	45.98	O
ATOM	9248	N	PHE	C	414	41.626	8.654	15.783	1.00	46.40	N
ATOM	9250	CA	PHE	C	414	40.776	7.838	16.645	1.00	46.79	C
ATOM	9252	CB	PHE	C	414	41.372	6.431	16.804	1.00	46.92	C
ATOM	9255	CG	PHE	C	414	40.825	5.408	15.840	1.00	47.36	C
ATOM	9256	CD1	PHE	C	414	40.319	5.768	14.591	1.00	48.39	C
ATOM	9258	CE1	PHE	C	414	39.820	4.801	13.724	1.00	48.60	C
ATOM	9260	CZ	PHE	C	414	39.828	3.466	14.103	1.00	48.96	C
ATOM	9262	CE2	PHE	C	414	40.334	3.103	15.340	1.00	48.50	C
ATOM	9264	CD2	PHE	C	414	40.827	4.068	16.194	1.00	48.13	C
ATOM	9266	C	PHE	C	414	40.611	8.475	18.029	1.00	47.06	C
ATOM	9267	O	PHE	C	414	39.514	8.491	18.572	1.00	47.02	O
ATOM	9268	N	PHE	C	415	41.695	8.996	18.597	1.00	47.43	N
ATOM	9270	CA	PHE	C	415	41.628	9.636	19.914	1.00	47.76	C
ATOM	9272	CB	PHE	C	415	43.024	9.822	20.531	1.00	47.63	C
ATOM	9275	CG	PHE	C	415	43.716	8.532	20.905	1.00	46.87	C
ATOM	9276	CD1	PHE	C	415	42.997	7.377	21.199	1.00	46.55	C
ATOM	9278	CE1	PHE	C	415	43.647	6.201	21.536	1.00	46.83	C
ATOM	9280	CZ	PHE	C	415	45.029	6.167	21.592	1.00	47.03	C
ATOM	9282	CE2	PHE	C	415	45.756	7.309	21.307	1.00	47.07	C
ATOM	9284	CD2	PHE	C	415	45.100	8.483	20.967	1.00	46.70	C
ATOM	9286	C	PHE	C	415	40.892	10.973	19.840	1.00	48.36	C
ATOM	9287	O	PHE	C	415	40.366	11.440	20.849	1.00	48.27	O
ATOM	9288	N	GLN	C	416	40.858	11.579	18.650	1.00	48.96	N
ATOM	9290	CA	GLN	C	416	40.137	12.833	18.439	1.00	49.54	C
ATOM	9292	CB	GLN	C	416	40.536	13.498	17.112	1.00	49.65	C
ATOM	9295	CG	GLN	C	416	41.731	14.444	17.222	1.00	50.28	C
ATOM	9298	CD	GLN	C	416	41.760	15.495	16.123	1.00	51.30	C
ATOM	9299	OE1	GLN	C	416	40.772	16.206	15.909	1.00	51.67	O
ATOM	9300	NE2	GLN	C	416	42.894	15.602	15.429	1.00	51.53	N
ATOM	9303	C	GLN	C	416	38.633	12.565	18.463	1.00	49.86	C
ATOM	9304	O	GLN	C	416	37.862	13.403	18.923	1.00	49.89	O
ATOM	9305	N	GLN	C	417	38.226	11.401	17.956	1.00	50.33	N
ATOM	9307	CA	GLN	C	417	36.820	10.999	17.970	1.00	50.71	C
ATOM	9309	CB	GLN	C	417	36.570	9.808	17.037	1.00	50.53	C
ATOM	9312	CG	GLN	C	417	35.227	9.097	17.270	1.00	50.13	C
ATOM	9315	CD	GLN	C	417	34.799	8.221	16.111	1.00	49.69	C
ATOM	9316	OE1	GLN	C	417	35.175	8.471	14.970	1.00	49.20	O
ATOM	9317	NE2	GLN	C	417	34.005	7.195	16.400	1.00	48.99	N
ATOM	9320	C	GLN	C	417	36.401	10.647	19.399	1.00	51.27	C
ATOM	9321	O	GLN	C	417	35.252	10.857	19.783	1.00	51.28	O
ATOM	9322	N	GLY	C	418	37.331	10.095	20.174	1.00	51.97	N
ATOM	9324	CA	GLY	C	418	37.069	9.755	21.561	1.00	52.62	C
ATOM	9327	C	GLY	C	418	36.817	11.013	22.364	1.00	53.21	C
ATOM	9328	O	GLY	C	418	35.943	11.034	23.223	1.00	53.30	O
ATOM	9329	N	ASP	C	419	37.575	12.065	22.054	1.00	54.08	N
ATOM	9331	CA	ASP	C	419	37.450	13.355	22.723	1.00	54.83	C
ATOM	9333	CB	ASP	C	419	38.607	14.282	22.328	1.00	54.86	C
ATOM	9336	CG	ASP	C	419	39.961	13.789	22.825	1.00	55.13	C
ATOM	9337	OD1	ASP	C	419	40.029	12.691	23.420	1.00	55.26	O
ATOM	9338	OD2	ASP	C	419	41.019	14.435	22.657	1.00	55.32	O
ATOM	9339	C	ASP	C	419	36.117	14.027	22.394	1.00	55.57	C
ATOM	9340	O	ASP	C	419	35.500	14.638	23.266	1.00	55.68	O
ATOM	9341	N	LYS	C	420	35.681	13.908	21.139	1.00	56.37	N
ATOM	9343	CA	LYS	C	420	34.415	14.491	20.690	1.00	57.01	C
ATOM	9345	CB	LYS	C	420	34.304	14.455	19.158	1.00	57.06	C
ATOM	9348	CG	LYS	C	420	35.152	15.507	18.444	1.00	57.47	C
ATOM	9351	CD	LYS	C	420	34.435	16.083	17.225	1.00	58.09	C
ATOM	9354	CE	LYS	C	420	35.287	17.119	16.505	1.00	58.26	C
ATOM	9357	NZ	LYS	C	420	36.156	16.497	15.469	1.00	58.25	N
ATOM	9361	C	LYS	C	420	33.224	13.770	21.320	1.00	57.57	C
ATOM	9362	O	LYS	C	420	32.223	14.401	21.650	1.00	57.69	O
ATOM	9363	N	GLU	C	421	33.340	12.453	21.481	1.00	58.31	N
ATOM	9365	CA	GLU	C	421	32.295	11.645	22.106	1.00	58.97	C

10

20

30

40

【表 1 6 2】

ATOM	9367	CB	GLU	C	421	32.628	10.149	22.009	1.00	58.97	C
ATOM	9370	CG	GLU	C	421	32.414	9.533	20.630	1.00	58.79	C
ATOM	9373	CD	GLU	C	421	33.078	8.172	20.470	1.00	58.47	C
ATOM	9374	OE1	GLU	C	421	33.972	7.833	21.273	1.00	58.05	O
ATOM	9375	OE2	GLU	C	421	32.708	7.433	19.533	1.00	58.22	O
ATOM	9376	C	GLU	C	421	32.136	12.034	23.577	1.00	59.75	C
ATOM	9377	O	GLU	C	421	31.021	12.078	24.093	1.00	59.86	O
ATOM	9378	N	ARG	C	422	33.256	12.320	24.242	1.00	60.61	N
ATOM	9380	CA	ARG	C	422	33.246	12.705	25.655	1.00	61.38	C
ATOM	9382	CB	ARG	C	422	34.670	12.703	26.233	1.00	61.51	C
ATOM	9385	CG	ARG	C	422	34.726	12.442	27.739	1.00	62.06	C
ATOM	9388	CD	ARG	C	422	36.135	12.323	28.316	1.00	62.80	C
ATOM	9391	NE	ARG	C	422	36.920	11.262	27.676	1.00	63.55	N
ATOM	9393	CZ	ARG	C	422	37.868	11.446	26.747	1.00	64.53	C
ATOM	9394	NH1	ARG	C	422	38.189	12.664	26.307	1.00	64.57	N
ATOM	9397	NH2	ARG	C	422	38.506	10.391	26.247	1.00	64.86	N
ATOM	9400	C	ARG	C	422	32.599	14.077	25.856	1.00	61.82	C
ATOM	9401	O	ARG	C	422	31.935	14.310	26.865	1.00	62.00	O
ATOM	9402	N	GLU	C	423	32.792	14.973	24.890	1.00	62.37	N
ATOM	9404	CA	GLU	C	423	32.221	16.316	24.945	1.00	62.85	C
ATOM	9406	CB	GLU	C	423	32.779	17.192	23.818	1.00	62.91	C
ATOM	9409	CG	GLU	C	423	34.210	17.665	24.036	1.00	63.32	C
ATOM	9412	CD	GLU	C	423	34.809	18.343	22.812	1.00	63.91	C
ATOM	9413	OE1	GLU	C	423	34.319	18.115	21.683	1.00	64.12	O
ATOM	9414	OE2	GLU	C	423	35.782	19.108	22.981	1.00	64.32	O
ATOM	9415	C	GLU	C	423	30.703	16.268	24.830	1.00	63.15	C
ATOM	9416	O	GLU	C	423	30.001	17.016	25.510	1.00	63.35	O
ATOM	9417	N	ARG	C	424	30.208	15.378	23.973	1.00	63.47	N
ATOM	9419	CA	ARG	C	424	28.773	15.238	23.725	1.00	63.72	C
ATOM	9421	CB	ARG	C	424	28.540	14.714	22.300	1.00	63.75	C
ATOM	9424	CG	ARG	C	424	29.077	15.617	21.188	1.00	64.06	C
ATOM	9427	CD	ARG	C	424	29.459	14.860	19.920	1.00	64.59	C
ATOM	9430	NE	ARG	C	424	29.945	15.737	18.852	1.00	64.95	N
ATOM	9432	CZ	ARG	C	424	29.173	16.402	17.992	1.00	65.34	C
ATOM	9433	NH1	ARG	C	424	27.845	16.322	18.057	1.00	65.36	N
ATOM	9436	NH2	ARG	C	424	29.735	17.161	17.056	1.00	65.56	N
ATOM	9439	C	ARG	C	424	28.056	14.328	24.735	1.00	63.85	C
ATOM	9440	O	ARG	C	424	26.847	14.117	24.626	1.00	63.95	O
ATOM	9441	N	GLY	C	425	28.793	13.782	25.703	1.00	64.02	N
ATOM	9443	CA	GLY	C	425	28.214	12.911	26.716	1.00	64.06	C
ATOM	9446	C	GLY	C	425	27.877	11.509	26.229	1.00	64.16	C
ATOM	9447	O	GLY	C	425	27.233	10.740	26.946	1.00	64.15	O
ATOM	9448	N	MET	C	426	28.317	11.173	25.018	1.00	64.28	N
ATOM	9450	CA	MET	C	426	28.071	9.858	24.432	1.00	64.27	C
ATOM	9452	CB	MET	C	426	28.346	9.874	22.927	1.00	64.18	C
ATOM	9455	CG	MET	C	426	27.587	10.920	22.129	1.00	63.98	C
ATOM	9458	SD	MET	C	426	28.346	11.160	20.514	1.00	63.16	S
ATOM	9459	CE	MET	C	426	28.097	9.544	19.802	1.00	63.27	C
ATOM	9463	C	MET	C	426	28.987	8.823	25.056	1.00	64.41	C
ATOM	9464	O	MET	C	426	29.941	9.165	25.756	1.00	64.40	O
ATOM	9465	N	GLU	C	427	28.699	7.554	24.779	1.00	64.63	N
ATOM	9467	CA	GLU	C	427	29.527	6.454	25.260	1.00	64.79	C
ATOM	9469	CB	GLU	C	427	28.773	5.127	25.162	1.00	64.89	C
ATOM	9472	CG	GLU	C	427	29.598	3.915	25.571	1.00	65.45	C
ATOM	9475	CD	GLU	C	427	28.753	2.762	26.082	1.00	66.22	C
ATOM	9476	OE1	GLU	C	427	27.620	2.573	25.583	1.00	66.72	O
ATOM	9477	OE2	GLU	C	427	29.229	2.040	26.984	1.00	66.57	O
ATOM	9478	C	GLU	C	427	30.810	6.414	24.423	1.00	64.75	C
ATOM	9479	O	GLU	C	427	30.759	6.513	23.197	1.00	64.80	O
ATOM	9480	N	ILE	C	428	31.952	6.269	25.093	1.00	64.74	N
ATOM	9482	CA	ILE	C	428	33.258	6.258	24.430	1.00	64.61	C
ATOM	9484	CB	ILE	C	428	34.386	6.618	25.434	1.00	64.60	C
ATOM	9486	CG1	ILE	C	428	34.109	7.954	26.140	1.00	64.67	C
ATOM	9489	CD1	ILE	C	428	34.156	9.172	25.240	1.00	64.84	C
ATOM	9493	CG2	ILE	C	428	35.746	6.656	24.732	1.00	64.78	C
ATOM	9497	C	ILE	C	428	33.555	4.893	23.816	1.00	64.50	C
ATOM	9498	O	ILE	C	428	33.379	3.865	24.469	1.00	64.48	O

10

20

30

40

【0 8 1 7】

【表 1 6 3】

ATOM	9499	N	SER	C	429	34.015	4.891	22.566	1.00	64.40	N
ATOM	9501	CA	SER	C	429	34.384	3.652	21.885	1.00	64.36	C
ATOM	9503	CB	SER	C	429	34.485	3.858	20.368	1.00	64.35	C
ATOM	9506	OG	SER	C	429	33.410	4.642	19.873	1.00	63.98	O
ATOM	9508	C	SER	C	429	35.728	3.203	22.474	1.00	64.40	C
ATOM	9509	O	SER	C	429	36.631	4.023	22.622	1.00	64.27	O
ATOM	9510	N	PRO	C	430	35.867	1.921	22.811	1.00	64.54	N
ATOM	9511	CA	PRO	C	430	37.090	1.421	23.463	1.00	64.74	C
ATOM	9513	CB	PRO	C	430	36.814	-0.084	23.631	1.00	64.69	C
ATOM	9516	CG	PRO	C	430	35.347	-0.241	23.506	1.00	64.63	C
ATOM	9519	CD	PRO	C	430	34.879	0.846	22.601	1.00	64.54	C
ATOM	9522	C	PRO	C	430	38.417	1.617	22.715	1.00	65.07	C
ATOM	9523	O	PRO	C	430	39.335	2.217	23.279	1.00	65.01	O
ATOM	9524	N	MET	C	431	38.503	1.127	21.479	1.00	65.41	N
ATOM	9526	CA	MET	C	431	39.751	1.147	20.707	1.00	65.68	C
ATOM	9528	CB	MET	C	431	39.612	0.243	19.479	1.00	65.76	C
ATOM	9531	CG	MET	C	431	40.929	-0.092	18.813	1.00	66.22	C
ATOM	9534	SD	MET	C	431	40.726	-1.357	17.555	1.00	67.25	S
ATOM	9535	CE	MET	C	431	41.420	-0.553	16.155	1.00	67.26	C
ATOM	9539	C	MET	C	431	40.228	2.534	20.274	1.00	65.76	C
ATOM	9540	O	MET	C	431	40.801	3.307	21.039	1.00	65.78	O
ATOM	9541	OXT	MET	C	431	40.092	2.957	19.129	1.00	66.08	O
ATOM	9542	N	CME	B	432	38.490	4.359	20.846	1.00	52.58	N
ATOM	9545	CA	CME	B	432	38.907	5.674	20.403	1.00	52.73	C
ATOM	9547	CB	CME	B	432	37.705	6.350	19.753	1.00	52.90	C
ATOM	9550	SG	CME	B	432	37.679	5.928	18.040	1.00	53.64	S
ATOM	9551	S2	CME	B	432	37.254	3.998	17.735	1.00	56.00	S
ATOM	9552	C2	CME	B	432	35.630	3.776	17.081	1.00	56.30	C
ATOM	9555	C1	CME	B	432	35.709	3.429	15.612	1.00	56.90	C
ATOM	9557	O1	CME	B	432	36.216	4.211	14.823	1.00	57.30	O
ATOM	9558	C	CME	B	432	39.423	6.440	21.594	1.00	52.54	C
ATOM	9559	O	CME	B	432	39.507	7.650	21.643	1.00	52.35	O
ATOM	9562	N	ASP	C	433	39.443	5.142	23.409	1.00	49.37	N
ATOM	9564	CA	ASP	C	433	39.717	5.923	24.636	1.00	49.37	C
ATOM	9566	CB	ASP	C	433	39.204	5.127	25.835	1.00	49.52	C
ATOM	9569	CG	ASP	C	433	39.105	5.950	27.093	1.00	49.90	C
ATOM	9570	OD1	ASP	C	433	39.309	7.181	27.045	1.00	50.98	O
ATOM	9571	OD2	ASP	C	433	38.817	5.437	28.190	1.00	51.53	O
ATOM	9572	C	ASP	C	433	41.223	6.162	24.737	1.00	49.22	C
ATOM	9573	O	ASP	C	433	41.992	5.210	24.791	1.00	49.30	O
ATOM	9576	N	LVS	C	434	41.652	7.421	24.741	1.00	48.98	N
ATOM	9578	CA	LVS	C	434	43.083	7.718	24.831	1.00	48.95	C
ATOM	9580	CB	LVS	C	434	43.388	9.154	24.376	1.00	48.79	C
ATOM	9583	CG	LVS	C	434	42.938	10.258	25.322	1.00	48.65	C
ATOM	9586	CD	LVS	C	434	43.343	11.622	24.788	1.00	48.05	C
ATOM	9589	CE	LVS	C	434	42.690	12.743	25.566	1.00	47.94	C
ATOM	9592	NZ	LVS	C	434	43.219	14.074	25.174	1.00	47.61	N
ATOM	9596	C	LVS	C	434	43.643	7.444	26.238	1.00	49.13	C
ATOM	9597	O	LVS	C	434	44.845	7.219	26.396	1.00	49.15	O
ATOM	9598	N	HIS	C	435	42.764	7.446	27.242	1.00	49.23	C
ATOM	9600	CA	HIS	C	435	43.147	7.191	28.633	1.00	49.32	C
ATOM	9602	CB	HIS	C	435	42.175	7.898	29.589	1.00	49.23	C
ATOM	9605	CG	HIS	C	435	42.007	9.360	29.317	1.00	49.13	C
ATOM	9606	ND1	HIS	C	435	43.057	10.252	29.354	1.00	49.51	N
ATOM	9608	CE1	HIS	C	435	42.612	11.466	29.081	1.00	49.40	C
ATOM	9610	NE2	HIS	C	435	41.311	11.394	28.871	1.00	49.28	N
ATOM	9612	CD2	HIS	C	435	40.907	10.089	29.014	1.00	49.20	C
ATOM	9614	C	HIS	C	435	43.169	5.700	28.993	1.00	49.52	C
ATOM	9615	O	HIS	C	435	43.555	5.348	30.111	1.00	49.68	O
ATOM	9616	N	THR	C	436	42.758	4.836	28.061	1.00	49.63	N
ATOM	9618	CA	THR	C	436	42.686	3.390	28.304	1.00	49.79	C
ATOM	9620	CB	THR	C	436	41.196	2.977	28.456	1.00	49.83	C
ATOM	9622	OG1	THR	C	436	40.664	3.505	29.678	1.00	50.29	O
ATOM	9624	CG2	THR	C	436	41.034	1.468	28.614	1.00	49.91	C
ATOM	9628	C	THR	C	436	43.352	2.519	27.225	1.00	49.91	C
ATOM	9629	O	THR	C	436	44.107	1.605	27.549	1.00	49.92	O
ATOM	9630	N	ALA	C	437	43.060	2.799	25.956	1.00	49.96	N

【 0 8 1 8 】

10

20

30

40

【表 1 6 4】

ATOM	9632	CA	ALA	C 437	43.561	2.001	24.828	1.00	50.03	C
ATOM	9634	CB	ALA	C 437	42.815	2.383	23.547	1.00	50.04	C
ATOM	9638	C	ALA	C 437	45.070	2.055	24.570	1.00	50.06	C
ATOM	9639	O	ALA	C 437	45.673	3.130	24.524	1.00	50.02	O
ATOM	9640	N	SER	C 438	45.655	0.873	24.376	1.00	50.18	N
ATOM	9642	CA	SER	C 438	47.072	0.714	24.062	1.00	50.28	C
ATOM	9644	CB	SER	C 438	47.596	-0.628	24.584	1.00	50.21	C
ATOM	9647	OG	SER	C 438	48.883	-0.922	24.068	1.00	50.16	O
ATOM	9649	C	SER	C 438	47.232	0.756	22.546	1.00	50.38	C
ATOM	9650	O	SER	C 438	46.625	-0.043	21.839	1.00	50.24	O
ATOM	9651	N	VAL	C 439	48.056	1.683	22.063	1.00	50.68	N
ATOM	9653	CA	VAL	C 439	48.317	1.846	20.629	1.00	50.86	C
ATOM	9655	CB	VAL	C 439	49.274	3.049	20.374	1.00	50.85	C
ATOM	9657	CG1	VAL	C 439	49.694	3.129	18.904	1.00	50.98	C
ATOM	9661	CG2	VAL	C 439	48.626	4.355	20.818	1.00	50.95	C
ATOM	9665	C	VAL	C 439	48.930	0.581	20.020	1.00	50.95	C
ATOM	9666	O	VAL	C 439	48.681	0.257	18.857	1.00	51.20	O
ATOM	9667	N	GLU	C 440	49.713	-0.135	20.823	1.00	50.93	N
ATOM	9669	CA	GLU	C 440	50.412	-1.336	20.378	1.00	50.88	C
ATOM	9671	CB	GLU	C 440	51.581	-1.660	21.318	1.00	50.92	C
ATOM	9674	CG	GLU	C 440	52.740	-0.668	21.237	1.00	51.08	C
ATOM	9677	CD	GLU	C 440	52.389	0.719	21.756	1.00	51.58	C
ATOM	9678	OE1	GLU	C 440	51.870	0.827	22.887	1.00	52.60	O
ATOM	9679	OE2	GLU	C 440	52.624	1.711	21.035	1.00	52.06	O
ATOM	9680	C	GLU	C 440	49.455	-2.519	20.272	1.00	50.77	C
ATOM	9681	O	GLU	C 440	49.489	-3.261	19.290	1.00	50.97	O
ATOM	9682	N	LYS	C 441	48.596	-2.690	21.274	1.00	50.44	N
ATOM	9684	CA	LYS	C 441	47.610	-3.770	21.254	1.00	50.17	C
ATOM	9686	CB	LYS	C 441	46.866	-3.864	22.587	1.00	50.23	C
ATOM	9689	CG	LYS	C 441	47.678	-4.496	23.699	1.00	50.69	C
ATOM	9692	CD	LYS	C 441	46.877	-4.571	24.985	1.00	51.29	C
ATOM	9695	CE	LYS	C 441	47.543	-5.483	26.003	1.00	51.78	C
ATOM	9698	NZ	LYS	C 441	47.025	-5.250	27.375	1.00	51.97	N
ATOM	9702	C	LYS	C 441	46.603	-3.590	20.118	1.00	49.71	C
ATOM	9703	O	LYS	C 441	45.996	-4.561	19.675	1.00	49.56	O
ATOM	9704	N	SER	C 442	46.417	-2.351	19.664	1.00	49.30	N
ATOM	9706	CA	SER	C 442	45.501	-2.063	18.559	1.00	49.14	C
ATOM	9708	CB	ASER	C 442	45.279	-0.551	18.404	0.50	49.15	C
ATOM	9709	CB	BSER	C 442	45.287	-0.553	18.394	0.50	49.15	C
ATOM	9714	OG	ASER	C 442	46.261	0.042	17.564	0.50	49.12	O
ATOM	9715	OG	BSER	C 442	44.321	-0.063	19.308	0.50	49.04	O
ATOM	9718	C	SER	C 442	46.039	-2.651	17.258	1.00	48.88	C
ATOM	9719	O	SER	C 442	45.292	-3.250	16.495	1.00	48.84	O
ATOM	9720	N	GLN	C 443	47.339	-2.485	17.029	1.00	48.68	N
ATOM	9722	CA	GLN	C 443	47.985	-2.964	15.806	1.00	48.52	C
ATOM	9724	CB	GLN	C 443	49.323	-2.247	15.599	1.00	48.40	C
ATOM	9727	CG	GLN	C 443	49.178	-0.755	15.337	1.00	48.01	C
ATOM	9730	CD	GLN	C 443	48.136	-0.450	14.272	1.00	47.60	C
ATOM	9731	OE1	GLN	C 443	48.168	-1.033	13.190	1.00	48.05	O
ATOM	9732	NE2	GLN	C 443	47.209	0.449	14.579	1.00	47.32	N
ATOM	9735	C	GLN	C 443	48.184	-4.474	15.749	1.00	48.56	C
ATOM	9736	O	GLN	C 443	48.205	-5.050	14.662	1.00	48.45	O
ATOM	9737	N	VAL	C 444	48.334	-5.114	16.906	1.00	48.59	N
ATOM	9739	CA	VAL	C 444	48.500	-6.562	16.955	1.00	48.61	C
ATOM	9741	CB	VAL	C 444	49.131	-7.027	18.286	1.00	48.76	C
ATOM	9743	CG1	VAL	C 444	49.207	-8.552	18.353	1.00	48.81	C
ATOM	9747	CG2	VAL	C 444	50.520	-6.426	18.449	1.00	48.72	C
ATOM	9751	C	VAL	C 444	47.139	-7.217	16.741	1.00	48.65	C
ATOM	9752	O	VAL	C 444	47.049	-8.291	16.155	1.00	48.79	O
ATOM	9753	N	GLY	C 445	46.081	-6.560	17.210	1.00	48.83	N
ATOM	9755	CA	GLY	C 445	44.725	-7.051	17.035	1.00	48.94	C
ATOM	9758	C	GLY	C 445	44.228	-6.778	15.623	1.00	49.11	C
ATOM	9759	O	GLY	C 445	43.451	-7.553	15.070	1.00	48.86	O
ATOM	9760	N	PHE	C 446	44.690	-5.673	15.042	1.00	49.40	N
ATOM	9762	CA	PHE	C 446	44.317	-5.275	13.688	1.00	49.73	C
ATOM	9764	CB	PHE	C 446	44.809	-3.844	13.401	1.00	49.71	C
ATOM	9767	CG	PHE	C 446	44.334	-3.269	12.084	1.00	49.75	C

10

20

30

40

【表 1 6 5】

ATOM	9768	CD1	PHE	C	446	43.013	-3.397	11.675	1.00	49.75	C
ATOM	9770	CE1	PHE	C	446	42.590	-2.855	10.467	1.00	49.80	C
ATOM	9772	CZ	PHE	C	446	43.483	-2.170	9.664	1.00	49.68	C
ATOM	9774	CE2	PHE	C	446	44.795	-2.028	10.062	1.00	49.74	C
ATOM	9776	CD2	PHE	C	446	45.216	-2.570	11.267	1.00	49.83	C
ATOM	9778	C	PHE	C	446	44.884	-6.277	12.678	1.00	49.94	C
ATOM	9779	O	PHE	C	446	44.170	-6.731	11.801	1.00	49.91	O
ATOM	9780	N	ILE	C	447	46.153	-6.649	12.836	1.00	50.34	N
ATOM	9782	CA	ILE	C	447	46.799	-7.614	11.943	1.00	50.60	C
ATOM	9784	CB	ILE	C	447	48.328	-7.680	12.215	1.00	50.50	C
ATOM	9786	CG1	ILE	C	447	49.011	-6.374	11.801	1.00	50.31	C
ATOM	9789	CD1	ILE	C	447	50.408	-6.204	12.379	1.00	49.99	C
ATOM	9793	CG2	ILE	C	447	48.965	-8.861	11.472	1.00	50.39	C
ATOM	9797	C	ILE	C	447	46.202	-9.020	12.076	1.00	50.98	C
ATOM	9798	O	ILE	C	447	45.780	-9.617	11.093	1.00	50.91	O
ATOM	9799	N	ASP	C	448	46.176	-9.533	13.300	1.00	51.55	N
ATOM	9801	CA	ASP	C	448	45.717	-10.898	13.574	1.00	52.02	C
ATOM	9803	CB	ASP	C	448	45.871	-11.214	15.072	1.00	52.12	C
ATOM	9806	CG	ASP	C	448	47.323	-11.346	15.503	1.00	52.72	C
ATOM	9807	OD1	ASP	C	448	48.145	-11.838	14.700	1.00	53.22	O
ATOM	9808	OD2	ASP	C	448	47.731	-10.991	16.634	1.00	53.35	O
ATOM	9809	C	ASP	C	448	44.280	-11.211	13.163	1.00	52.29	C
ATOM	9810	O	ASP	C	448	44.003	-12.300	12.661	1.00	52.33	O
ATOM	9811	N	TYR	C	449	43.376	-10.260	13.369	1.00	52.77	N
ATOM	9813	CA	TYR	C	449	41.952	-10.481	13.123	1.00	53.15	C
ATOM	9815	CB	TYR	C	449	41.156	-10.028	14.357	1.00	53.50	C
ATOM	9818	CG	TYR	C	449	41.613	-10.710	15.635	1.00	54.98	C
ATOM	9819	CD1	TYR	C	449	42.138	-9.976	16.695	1.00	56.52	C
ATOM	9821	CE1	TYR	C	449	42.571	-10.602	17.863	1.00	57.72	C
ATOM	9823	CZ	TYR	C	449	42.482	-11.979	17.974	1.00	58.21	C
ATOM	9824	OH	TYR	C	449	42.907	-12.602	19.125	1.00	59.20	O
ATOM	9826	CE2	TYR	C	449	41.967	-12.731	16.931	1.00	57.69	C
ATOM	9828	CD2	TYR	C	449	41.539	-12.094	15.770	1.00	56.60	C
ATOM	9830	C	TYR	C	449	41.378	-9.835	11.859	1.00	52.87	C
ATOM	9831	O	TYR	C	449	40.247	-10.145	11.482	1.00	52.83	O
ATOM	9832	N	ILE	C	450	42.149	-8.972	11.194	1.00	52.67	N
ATOM	9834	CA	ILE	C	450	41.671	-8.270	9.995	1.00	52.51	C
ATOM	9836	CB	ILE	C	450	41.355	-6.776	10.317	1.00	52.56	C
ATOM	9838	CG1	ILE	C	450	40.347	-6.647	11.470	1.00	52.74	C
ATOM	9841	CD1	ILE	C	450	38.931	-7.116	11.140	1.00	52.96	C
ATOM	9845	CG2	ILE	C	450	40.842	-6.047	9.070	1.00	52.56	C
ATOM	9849	C	ILE	C	450	42.636	-8.328	8.811	1.00	52.16	C
ATOM	9850	O	ILE	C	450	42.315	-8.904	7.774	1.00	51.99	O
ATOM	9851	N	VAL	C	451	43.818	-7.741	8.978	1.00	51.83	N
ATOM	9853	CA	VAL	C	451	44.790	-7.617	7.887	1.00	51.62	C
ATOM	9855	CB	VAL	C	451	45.861	-6.544	8.216	1.00	51.65	C
ATOM	9857	CG1	VAL	C	451	46.767	-6.286	7.020	1.00	51.44	C
ATOM	9861	CG2	VAL	C	451	45.182	-5.242	8.663	1.00	51.85	C
ATOM	9865	C	VAL	C	451	45.459	-8.929	7.442	1.00	51.31	C
ATOM	9866	O	VAL	C	451	45.508	-9.202	6.245	1.00	51.41	O
ATOM	9867	N	HIS	C	452	45.987	-9.724	8.372	1.00	50.90	N
ATOM	9869	CA	HIS	C	452	46.628	-10.989	7.992	1.00	50.63	C
ATOM	9871	CB	HIS	C	452	47.380	-11.665	9.147	1.00	50.72	C
ATOM	9874	CG	HIS	C	452	47.996	-12.979	8.763	1.00	51.18	C
ATOM	9875	ND1	HIS	C	452	49.299	-13.092	8.327	1.00	51.63	N
ATOM	9877	CE1	HIS	C	452	49.559	-14.355	8.042	1.00	51.63	C
ATOM	9879	NE2	HIS	C	452	48.468	-15.065	8.266	1.00	51.73	N
ATOM	9881	CD2	HIS	C	452	47.475	-14.228	8.714	1.00	51.44	C
ATOM	9883	C	HIS	C	452	45.649	-11.971	7.348	1.00	50.22	C
ATOM	9884	O	HIS	C	452	45.975	-12.542	6.316	1.00	50.21	O
ATOM	9885	N	PRO	C	453	44.484	-12.209	7.955	1.00	49.75	N
ATOM	9886	CA	PRO	C	453	43.480	-13.089	7.342	1.00	49.41	C
ATOM	9888	CB	PRO	C	453	42.261	-12.906	8.252	1.00	49.52	C
ATOM	9891	CG	PRO	C	453	42.832	-12.551	9.579	1.00	49.54	C
ATOM	9894	CD	PRO	C	453	44.048	-11.731	9.283	1.00	49.72	C
ATOM	9897	C	PRO	C	453	43.128	-12.706	5.898	1.00	49.17	C
ATOM	9898	O	PRO	C	453	42.890	-13.583	5.064	1.00	48.97	O

10

20

30

40

【表 1 6 6】

ATOM	9899	N	LEU	C	454	43.104	-11.405	5.619	1.00	48.95	N
ATOM	9901	CA	LEU	C	454	42.775	-10.891	4.294	1.00	48.64	C
ATOM	9903	CB	LEU	C	454	42.381	-9.413	4.381	1.00	48.57	C
ATOM	9906	CG	LEU	C	454	42.094	-8.704	3.054	1.00	47.91	C
ATOM	9908	CD1	LEU	C	454	40.774	-9.165	2.482	1.00	47.57	C
ATOM	9912	CD2	LEU	C	454	42.102	-7.201	3.250	1.00	48.00	C
ATOM	9916	C	LEU	C	454	43.921	-11.064	3.298	1.00	48.56	C
ATOM	9917	O	LEU	C	454	43.706	-11.564	2.200	1.00	48.36	O
ATOM	9918	N	TRP	C	455	45.124	-10.640	3.678	1.00	48.63	N
ATOM	9920	CA	TRP	C	455	46.300	-10.732	2.800	1.00	48.66	C
ATOM	9922	CB	TRP	C	455	47.465	-9.905	3.346	1.00	48.53	C
ATOM	9925	CG	TRP	C	455	47.414	-8.472	2.935	1.00	48.02	C
ATOM	9926	CD1	TRP	C	455	47.057	-7.411	3.711	1.00	47.60	C
ATOM	9928	NE1	TRP	C	455	47.132	-6.246	2.988	1.00	47.05	N
ATOM	9930	CE2	TRP	C	455	47.539	-6.541	1.713	1.00	46.93	C
ATOM	9931	CD2	TRP	C	455	47.728	-7.936	1.645	1.00	47.17	C
ATOM	9932	CE3	TRP	C	455	48.150	-8.495	0.432	1.00	46.82	C
ATOM	9934	CZ3	TRP	C	455	48.368	-7.656	-0.653	1.00	46.66	C
ATOM	9936	CH2	TRP	C	455	48.174	-6.273	-0.548	1.00	46.58	C
ATOM	9938	CZ2	TRP	C	455	47.760	-5.698	0.623	1.00	46.72	C
ATOM	9940	C	TRP	C	455	46.757	-12.172	2.582	1.00	48.99	C
ATOM	9941	O	TRP	C	455	47.337	-12.487	1.545	1.00	49.27	O
ATOM	9942	N	GLU	C	456	46.498	-13.030	3.563	1.00	49.13	N
ATOM	9944	CA	GLU	C	456	46.825	-14.452	3.478	1.00	49.36	C
ATOM	9946	CB	GLU	C	456	46.553	-15.135	4.822	1.00	49.59	C
ATOM	9949	CG	GLU	C	456	46.326	-16.636	4.775	1.00	50.53	C
ATOM	9952	CD	GLU	C	456	46.050	-17.198	6.156	1.00	52.13	C
ATOM	9953	OE1	GLU	C	456	45.040	-16.790	6.767	1.00	52.84	O
ATOM	9954	OE2	GLU	C	456	46.845	-18.036	6.634	1.00	53.25	O
ATOM	9955	C	GLU	C	456	45.984	-15.090	2.383	1.00	49.21	C
ATOM	9956	O	GLU	C	456	46.450	-15.977	1.668	1.00	49.20	O
ATOM	9957	N	THR	C	457	44.737	-14.638	2.279	1.00	49.09	N
ATOM	9959	CA	THR	C	457	43.810	-15.117	1.264	1.00	49.11	C
ATOM	9961	CB	THR	C	457	42.366	-14.750	1.654	1.00	49.09	C
ATOM	9963	OG1	THR	C	457	42.084	-15.218	2.979	1.00	49.00	O
ATOM	9965	CG2	THR	C	457	41.360	-15.487	0.788	1.00	48.91	C
ATOM	9969	C	THR	C	457	44.163	-14.528	-0.107	1.00	49.24	C
ATOM	9970	O	THR	C	457	44.073	-15.218	-1.117	1.00	49.20	O
ATOM	9971	N	TRP	C	458	44.560	-13.255	-0.131	1.00	49.46	N
ATOM	9973	CA	TRP	C	458	44.950	-12.581	-1.368	1.00	49.63	C
ATOM	9975	CB	TRP	C	458	45.182	-11.078	-1.134	1.00	49.45	C
ATOM	9978	CG	TRP	C	458	45.735	-10.373	-2.343	1.00	47.94	C
ATOM	9979	CD1	TRP	C	458	47.047	-10.127	-2.617	1.00	46.96	C
ATOM	9981	NE1	TRP	C	458	47.168	-9.477	-3.822	1.00	46.62	N
ATOM	9983	CE2	TRP	C	458	45.920	-9.295	-4.355	1.00	46.10	C
ATOM	9984	CD2	TRP	C	458	44.993	-9.851	-3.451	1.00	46.56	C
ATOM	9985	CE3	TRP	C	458	43.631	-9.793	-3.772	1.00	45.95	C
ATOM	9987	CZ3	TRP	C	458	43.248	-9.193	-4.962	1.00	45.50	C
ATOM	9989	CH2	TRP	C	458	44.196	-8.650	-5.837	1.00	45.57	C
ATOM	9991	CZ2	TRP	C	458	45.533	-8.691	-5.553	1.00	45.76	C
ATOM	9993	C	TRP	C	458	46.220	-13.223	-1.913	1.00	50.23	C
ATOM	9994	O	TRP	C	458	46.373	-13.378	-3.120	1.00	50.19	O
ATOM	9995	N	ALA	C	459	47.115	-13.595	-1.002	1.00	50.99	N
ATOM	9997	CA	ALA	C	459	48.373	-14.250	-1.342	1.00	51.67	C
ATOM	9999	CB	ALA	C	459	49.248	-14.388	-0.101	1.00	51.69	C
ATOM	10003	C	ALA	C	459	48.102	-15.619	-1.948	1.00	52.34	C
ATOM	10004	O	ALA	C	459	48.828	-16.060	-2.826	1.00	52.49	O
ATOM	10005	N	ASP	C	460	47.052	-16.277	-1.464	1.00	53.18	N
ATOM	10007	CA	ASP	C	460	46.634	-17.592	-1.955	1.00	53.86	C
ATOM	10009	CB	ASP	C	460	45.521	-18.154	-1.054	1.00	54.00	C
ATOM	10012	CG	ASP	C	460	45.941	-19.389	-0.282	1.00	54.61	C
ATOM	10013	OD1	ASP	C	460	47.065	-19.411	0.269	1.00	55.26	O
ATOM	10014	OD2	ASP	C	460	45.192	-20.382	-0.159	1.00	55.58	O
ATOM	10015	C	ASP	C	460	46.110	-17.522	-3.394	1.00	54.34	C
ATOM	10016	O	ASP	C	460	46.252	-18.478	-4.159	1.00	54.59	O
ATOM	10017	N	LEU	C	461	45.494	-16.392	-3.740	1.00	54.75	N
ATOM	10019	CA	LEU	C	461	44.899	-16.172	-5.061	1.00	55.15	C

10

20

30

40

【表 1 6 7】

ATOM	10021	CB	LEU	C	461	43.840	-15.063	-4.964	1.00	55.16	C
ATOM	10024	CG	LEU	C	461	43.262	-14.458	-6.247	1.00	55.12	C
ATOM	10026	CD1	LEU	C	461	42.222	-15.378	-6.853	1.00	55.52	C
ATOM	10030	CD2	LEU	C	461	42.670	-13.087	-5.967	1.00	55.05	C
ATOM	10034	C	LEU	C	461	45.918	-15.809	-6.144	1.00	55.52	C
ATOM	10035	O	LEU	C	461	45.693	-16.086	-7.324	1.00	55.49	O
ATOM	10036	N	VAL	C	462	47.029	-15.194	-5.740	1.00	56.03	N
ATOM	10038	CA	VAL	C	462	48.061	-14.739	-6.676	1.00	56.35	C
ATOM	10040	CB	VAL	C	462	48.151	-13.182	-6.684	1.00	56.34	C
ATOM	10042	CG1	VAL	C	462	46.811	-12.564	-7.048	1.00	56.37	C
ATOM	10046	CG2	VAL	C	462	48.644	-12.638	-5.338	1.00	56.28	C
ATOM	10050	C	VAL	C	462	49.459	-15.294	-6.378	1.00	56.73	C
ATOM	10051	O	VAL	C	462	50.443	-14.779	-6.904	1.00	56.81	O
ATOM	10052	N	GLN	C	463	49.548	-16.357	-5.577	1.00	57.17	N
ATOM	10054	CA	GLN	C	463	50.847	-16.910	-5.163	1.00	57.51	C
ATOM	10056	CB	GLN	C	463	50.656	-18.136	-4.252	1.00	57.59	C
ATOM	10059	CG	GLN	C	463	50.286	-19.434	-4.963	1.00	58.28	C
ATOM	10062	CD	GLN	C	463	51.434	-20.423	-4.973	1.00	59.31	C
ATOM	10063	OE1	GLN	C	463	51.712	-21.062	-3.957	1.00	60.12	O
ATOM	10064	NE2	GLN	C	463	52.113	-20.544	-6.112	1.00	59.69	N
ATOM	10067	C	GLN	C	463	51.776	-17.260	-6.333	1.00	57.53	C
ATOM	10068	O	GLN	C	463	51.298	-17.642	-7.401	1.00	57.58	O
ATOM	10069	N	PRO	C	464	53.094	-17.124	-6.151	1.00	57.66	N
ATOM	10070	CA	PRO	C	464	53.729	-16.651	-4.911	1.00	57.72	C
ATOM	10072	CB	PRO	C	464	55.012	-17.480	-4.880	1.00	57.70	C
ATOM	10075	CG	PRO	C	464	55.391	-17.610	-6.348	1.00	57.67	C
ATOM	10078	CD	PRO	C	464	54.109	-17.469	-7.162	1.00	57.62	C
ATOM	10081	C	PRO	C	464	54.076	-15.153	-4.946	1.00	57.83	C
ATOM	10082	O	PRO	C	464	55.073	-14.733	-4.354	1.00	57.88	O
ATOM	10083	N	ASP	C	465	53.249	-14.357	-5.616	1.00	58.03	N
ATOM	10085	CA	ASP	C	465	53.499	-12.924	-5.781	1.00	58.13	C
ATOM	10087	CB	ASP	C	465	52.466	-12.305	-6.729	1.00	58.16	C
ATOM	10090	CG	ASP	C	465	52.462	-12.952	-8.110	1.00	58.55	C
ATOM	10091	OD1	ASP	C	465	53.357	-13.773	-8.413	1.00	58.82	O
ATOM	10092	OD2	ASP	C	465	51.587	-12.699	-8.959	1.00	58.68	O
ATOM	10093	C	ASP	C	465	53.509	-12.137	-4.471	1.00	58.17	C
ATOM	10094	O	ASP	C	465	54.345	-11.252	-4.293	1.00	58.25	O
ATOM	10095	N	ALA	C	466	52.592	-12.458	-3.561	1.00	58.30	N
ATOM	10097	CA	ALA	C	466	52.488	-11.748	-2.282	1.00	58.50	C
ATOM	10099	CB	ALA	C	466	51.020	-11.541	-1.919	1.00	58.48	C
ATOM	10103	C	ALA	C	466	53.226	-12.436	-1.133	1.00	58.69	C
ATOM	10104	O	ALA	C	466	52.819	-12.318	0.022	1.00	58.78	O
ATOM	10105	N	GLN	C	467	54.313	-13.136	-1.446	1.00	59.02	N
ATOM	10107	CA	GLN	C	467	55.107	-13.831	-0.436	1.00	59.33	C
ATOM	10109	CB	GLN	C	467	56.060	-14.833	-1.097	1.00	59.47	C
ATOM	10112	CG	GLN	C	467	56.888	-15.681	-0.119	1.00	60.09	C
ATOM	10115	CD	GLN	C	467	58.333	-15.896	-0.577	1.00	61.04	C
ATOM	10116	OE1	GLN	C	467	59.057	-14.937	-0.847	1.00	61.88	O
ATOM	10117	NE2	GLN	C	467	58.751	-17.156	-0.652	1.00	61.64	N
ATOM	10120	C	GLN	C	467	55.897	-12.822	0.393	1.00	59.42	C
ATOM	10121	O	GLN	C	467	55.916	-12.910	1.618	1.00	59.29	O
ATOM	10122	N	ASP	C	468	56.544	-11.872	-0.284	1.00	59.58	N
ATOM	10124	CA	ASP	C	468	57.344	-10.833	0.379	1.00	59.71	C
ATOM	10126	CB	ASP	C	468	58.078	-9.966	-0.657	1.00	59.83	C
ATOM	10129	CG	ASP	C	468	59.145	-10.736	-1.431	1.00	60.19	C
ATOM	10130	OD1	ASP	C	468	59.883	-10.096	-2.211	1.00	60.83	O
ATOM	10131	OD2	ASP	C	468	59.323	-11.971	-1.330	1.00	60.38	O
ATOM	10132	C	ASP	C	468	56.490	-9.934	1.284	1.00	59.64	C
ATOM	10133	O	ASP	C	468	56.956	-9.473	2.326	1.00	59.79	O
ATOM	10134	N	ILE	C	469	55.250	-9.680	0.870	1.00	59.47	N
ATOM	10136	CA	ILE	C	469	54.312	-8.869	1.645	1.00	59.31	C
ATOM	10138	CB	ILE	C	469	53.064	-8.531	0.787	1.00	59.27	C
ATOM	10140	CG1	ILE	C	469	53.388	-7.404	-0.200	1.00	59.21	C
ATOM	10143	CD1	ILE	C	469	52.454	-7.339	-1.399	1.00	58.88	C
ATOM	10147	CG2	ILE	C	469	51.870	-8.153	1.665	1.00	59.27	C
ATOM	10151	C	ILE	C	469	53.900	-9.604	2.921	1.00	59.20	C
ATOM	10152	O	ILE	C	469	53.812	-9.005	3.991	1.00	59.19	O

10

20

30

40

【0 8 2 2】

【表 1 6 8】

ATOM	10153	N	LEU	C	470	53.650	-10.903	2.792	1.00	59.12	N
ATOM	10155	CA	LEU	C	470	53.246	-11.740	3.919	1.00	59.05	C
ATOM	10157	CB	LEU	C	470	52.826	-13.134	3.429	1.00	59.10	C
ATOM	10160	CG	LEU	C	470	51.643	-13.811	4.126	1.00	59.38	C
ATOM	10162	CD1	LEU	C	470	50.361	-13.004	3.966	1.00	59.51	C
ATOM	10166	CD2	LEU	C	470	51.459	-15.224	3.576	1.00	59.50	C
ATOM	10170	C	LEU	C	470	54.366	-11.854	4.955	1.00	58.98	C
ATOM	10171	O	LEU	C	470	54.094	-11.952	6.152	1.00	58.99	O
ATOM	10172	N	ASP	C	471	55.616	-11.833	4.488	1.00	58.85	N
ATOM	10174	CA	ASP	C	471	56.788	-11.903	5.362	1.00	58.71	C
ATOM	10176	CB	ASP	C	471	58.065	-12.189	4.554	1.00	58.81	C
ATOM	10179	CG	ASP	C	471	58.142	-13.626	4.054	1.00	58.89	C
ATOM	10180	OD1	ASP	C	471	57.520	-14.519	4.667	1.00	59.50	O
ATOM	10181	OD2	ASP	C	471	58.810	-13.959	3.053	1.00	58.88	O
ATOM	10182	C	ASP	C	471	56.957	-10.596	6.132	1.00	58.48	C
ATOM	10183	O	ASP	C	471	57.325	-10.608	7.305	1.00	58.56	O
ATOM	10184	N	THR	C	472	56.690	-9.473	5.465	1.00	58.17	N
ATOM	10186	CA	THR	C	472	56.788	-8.153	6.087	1.00	57.95	C
ATOM	10188	CB	THR	C	472	56.752	-7.036	5.014	1.00	57.84	C
ATOM	10190	OG1	THR	C	472	57.840	-7.200	4.098	1.00	57.85	O
ATOM	10192	CG2	THR	C	472	57.007	-5.666	5.630	1.00	57.79	C
ATOM	10196	C	THR	C	472	55.653	-7.945	7.088	1.00	57.80	C
ATOM	10197	O	THR	C	472	55.771	-7.126	7.997	1.00	57.85	O
ATOM	10198	N	LEU	C	473	54.562	-8.689	6.912	1.00	57.59	N
ATOM	10200	CA	LEU	C	473	53.401	-8.609	7.792	1.00	57.43	C
ATOM	10202	CB	LEU	C	473	52.182	-9.251	7.120	1.00	57.34	C
ATOM	10205	CG	LEU	C	473	50.799	-8.800	7.586	1.00	56.79	C
ATOM	10207	CD1	LEU	C	473	50.675	-7.284	7.574	1.00	56.61	C
ATOM	10211	CD2	LEU	C	473	49.736	-9.433	6.710	1.00	56.59	C
ATOM	10215	C	LEU	C	473	53.689	-9.298	9.122	1.00	57.52	C
ATOM	10216	O	LEU	C	473	53.346	-8.776	10.179	1.00	57.54	O
ATOM	10217	N	GLU	C	474	54.315	-10.473	9.057	1.00	57.52	N
ATOM	10219	CA	GLU	C	474	54.684	-11.231	10.250	1.00	57.51	C
ATOM	10221	CB	GLU	C	474	55.224	-12.616	9.864	1.00	57.67	C
ATOM	10224	CG	GLU	C	474	55.821	-13.410	11.021	1.00	58.13	C
ATOM	10227	CD	GLU	C	474	55.972	-14.889	10.709	1.00	58.69	C
ATOM	10228	OE1	GLU	C	474	54.940	-15.577	10.565	1.00	59.26	O
ATOM	10229	OE2	GLU	C	474	57.124	-15.367	10.611	1.00	58.97	O
ATOM	10230	C	GLU	C	474	55.729	-10.473	11.066	1.00	57.29	C
ATOM	10231	O	GLU	C	474	55.670	-10.461	12.293	1.00	57.47	O
ATOM	10232	N	ASP	C	475	56.678	-9.846	10.376	1.00	56.99	N
ATOM	10234	CA	ASP	C	475	57.750	-9.094	11.027	1.00	56.71	C
ATOM	10236	CB	ASP	C	475	58.809	-8.682	10.004	1.00	56.78	C
ATOM	10239	CG	ASP	C	475	59.672	-9.847	9.555	1.00	57.01	C
ATOM	10240	OD1	ASP	C	475	59.194	-11.002	9.579	1.00	57.30	O
ATOM	10241	OD2	ASP	C	475	60.845	-9.698	9.161	1.00	57.43	O
ATOM	10242	C	ASP	C	475	57.219	-7.861	11.743	1.00	56.37	C
ATOM	10243	O	ASP	C	475	57.588	-7.596	12.885	1.00	56.33	O
ATOM	10244	N	ASN	C	476	56.361	-7.107	11.062	1.00	55.96	N
ATOM	10246	CA	ASN	C	476	55.755	-5.910	11.640	1.00	55.63	C
ATOM	10248	CB	ASN	C	476	54.927	-5.167	10.584	1.00	55.61	C
ATOM	10251	CG	ASN	C	476	55.787	-4.381	9.600	1.00	55.29	C
ATOM	10252	OD1	ASN	C	476	57.005	-4.291	9.746	1.00	55.21	O
ATOM	10253	ND2	ASN	C	476	55.144	-3.801	8.594	1.00	54.36	N
ATOM	10256	C	ASN	C	476	54.875	-6.254	12.845	1.00	55.38	C
ATOM	10257	O	ASN	C	476	54.816	-5.501	13.815	1.00	55.09	O
ATOM	10258	N	ARG	C	477	54.205	-7.401	12.771	1.00	55.26	N
ATOM	10260	CA	ARG	C	477	53.333	-7.879	13.839	1.00	55.26	C
ATOM	10262	CB	ARG	C	477	52.589	-9.143	13.390	1.00	55.28	C
ATOM	10265	CG	ARG	C	477	51.478	-9.600	14.332	1.00	55.35	C
ATOM	10268	CD	ARG	C	477	51.965	-10.348	15.565	1.00	55.45	C
ATOM	10271	NE	ARG	C	477	50.994	-11.329	16.049	1.00	55.47	N
ATOM	10273	CZ	ARG	C	477	50.917	-11.760	17.310	1.00	55.81	C
ATOM	10274	NH1	ARG	C	477	51.761	-11.319	18.241	1.00	55.47	N
ATOM	10277	NH2	ARG	C	477	49.989	-12.652	17.643	1.00	55.94	N
ATOM	10280	C	ARG	C	477	54.154	-8.177	15.087	1.00	55.26	C
ATOM	10281	O	ARG	C	477	53.810	-7.740	16.183	1.00	55.24	O

10

20

30

40

【表 1 6 9】

ATOM	10282	N	ASN	C	478	55.246	-8.916	14.902	1.00	55.19	N
ATOM	10284	CA	ASN	C	478	56.137	-9.291	15.995	1.00	55.10	C
ATOM	10286	CB	ASN	C	478	57.224	-10.257	15.504	1.00	55.17	C
ATOM	10289	CG	ASN	C	478	56.679	-11.634	15.157	1.00	55.50	C
ATOM	10290	OD1	ASN	C	478	57.358	-12.427	14.504	1.00	56.14	O
ATOM	10291	ND2	ASN	C	478	55.454	-11.925	15.593	1.00	55.79	N
ATOM	10294	C	ASN	C	478	56.787	-8.086	16.662	1.00	54.88	C
ATOM	10295	O	ASN	C	478	57.125	-8.143	17.846	1.00	54.89	O
ATOM	10296	N	TRP	C	479	56.951	-6.998	15.912	1.00	54.47	N
ATOM	10298	CA	TRP	C	479	57.546	-5.782	16.453	1.00	54.16	C
ATOM	10300	CB	TRP	C	479	57.887	-4.797	15.338	1.00	53.85	C
ATOM	10303	CG	TRP	C	479	58.712	-3.646	15.820	1.00	52.34	C
ATOM	10304	CD1	TRP	C	479	60.067	-3.616	15.965	1.00	51.42	C
ATOM	10306	NE1	TRP	C	479	60.467	-2.388	16.435	1.00	51.01	N
ATOM	10308	CE2	TRP	C	479	59.362	-1.598	16.611	1.00	50.53	C
ATOM	10309	CD2	TRP	C	479	58.237	-2.360	16.232	1.00	50.73	C
ATOM	10310	CE3	TRP	C	479	56.972	-1.770	16.319	1.00	50.26	C
ATOM	10312	CZ3	TRP	C	479	56.872	-0.460	16.772	1.00	49.85	C
ATOM	10314	CH2	TRP	C	479	58.010	0.269	17.139	1.00	49.92	C
ATOM	10316	CZ2	TRP	C	479	59.261	-0.280	17.065	1.00	50.23	C
ATOM	10318	C	TRP	C	479	56.616	-5.101	17.449	1.00	54.47	C
ATOM	10319	O	TRP	C	479	57.057	-4.650	18.507	1.00	54.55	O
ATOM	10320	N	TYR	C	480	55.335	-5.014	17.099	1.00	54.70	N
ATOM	10322	CA	TYR	C	480	54.348	-4.362	17.957	1.00	54.82	C
ATOM	10324	CB	TYR	C	480	53.046	-4.088	17.188	1.00	54.65	C
ATOM	10327	CG	TYR	C	480	53.038	-2.744	16.482	1.00	53.66	C
ATOM	10328	CD1	TYR	C	480	52.920	-1.561	17.206	1.00	52.52	C
ATOM	10330	CE1	TYR	C	480	52.917	-0.327	16.572	1.00	52.29	C
ATOM	10332	CZ	TYR	C	480	53.031	-0.262	15.194	1.00	52.28	C
ATOM	10333	OH	TYR	C	480	53.026	0.961	14.566	1.00	52.25	O
ATOM	10335	CE2	TYR	C	480	53.150	-1.419	14.449	1.00	52.31	C
ATOM	10337	CD2	TYR	C	480	53.156	-2.655	15.094	1.00	53.01	C
ATOM	10339	C	TYR	C	480	54.088	-5.178	19.224	1.00	55.35	C
ATOM	10340	O	TYR	C	480	53.839	-4.609	20.288	1.00	55.39	O
ATOM	10341	N	GLN	C	481	54.162	-6.503	19.105	1.00	55.90	N
ATOM	10343	CA	GLN	C	481	53.993	-7.403	20.242	1.00	56.41	C
ATOM	10345	CB	GLN	C	481	53.826	-8.852	19.764	1.00	56.53	C
ATOM	10348	CG	GLN	C	481	53.620	-9.904	20.873	1.00	57.15	C
ATOM	10351	CD	GLN	C	481	52.372	-9.672	21.723	1.00	58.01	C
ATOM	10352	OE1	GLN	C	481	52.411	-9.827	22.946	1.00	58.79	O
ATOM	10353	NE2	GLN	C	481	51.269	-9.313	21.080	1.00	58.12	N
ATOM	10356	C	GLN	C	481	55.199	-7.269	21.174	1.00	56.66	C
ATOM	10357	O	GLN	C	481	55.073	-7.460	22.382	1.00	56.83	O
ATOM	10358	N	SER	C	482	56.357	-6.932	20.604	1.00	56.93	N
ATOM	10360	CA	SER	C	482	57.589	-6.730	21.369	1.00	57.08	C
ATOM	10362	CB	SER	C	482	58.821	-6.738	20.449	1.00	57.04	C
ATOM	10365	OG	SER	C	482	59.159	-5.429	20.009	1.00	56.64	O
ATOM	10367	C	SER	C	482	57.542	-5.419	22.154	1.00	57.30	C
ATOM	10368	O	SER	C	482	58.301	-5.233	23.106	1.00	57.37	O
ATOM	10369	N	MET	C	483	56.670	-4.506	21.731	1.00	57.50	N
ATOM	10371	CA	MET	C	483	56.491	-3.219	22.403	1.00	57.71	C
ATOM	10373	CB	MET	C	483	56.123	-2.136	21.381	1.00	57.90	C
ATOM	10376	CG	MET	C	483	57.232	-1.820	20.385	1.00	58.56	C
ATOM	10379	SD	MET	C	483	58.654	-1.007	21.141	1.00	59.92	S
ATOM	10380	CE	MET	C	483	58.089	0.711	21.210	1.00	59.99	C
ATOM	10384	C	MET	C	483	55.428	-3.275	23.514	1.00	57.52	C
ATOM	10385	O	MET	C	483	55.150	-2.260	24.151	1.00	57.46	O
ATOM	10386	N	ILE	C	484	54.836	-4.452	23.727	1.00	57.35	N
ATOM	10388	CA	ILE	C	484	53.844	-4.661	24.780	1.00	57.29	C
ATOM	10390	CB	ILE	C	484	52.687	-5.564	24.279	1.00	57.32	C
ATOM	10392	CG1	ILE	C	484	51.912	-4.877	23.149	1.00	57.36	C
ATOM	10395	CD1	ILE	C	484	51.001	-5.814	22.369	1.00	57.27	C
ATOM	10399	CG2	ILE	C	484	51.735	-5.919	25.432	1.00	57.28	C
ATOM	10403	C	ILE	C	484	54.524	-5.322	25.989	1.00	57.17	C
ATOM	10404	O	ILE	C	484	54.985	-6.461	25.885	1.00	57.11	O
ATOM	10405	N	PRO	C	485	54.613	-4.620	27.119	1.00	57.02	N
ATOM	10406	CA	PRO	C	485	55.197	-5.204	28.335	1.00	56.90	C

10

20

30

40

【表 170】

ATOM	10408	CB	PRO	C	485	55.333	-4.000	29.276	1.00	56.95	C
ATOM	10411	CG	PRO	C	485	55.123	-2.794	28.421	1.00	56.99	C
ATOM	10414	CD	PRO	C	485	54.212	-3.217	27.328	1.00	56.97	C
ATOM	10417	C	PRO	C	485	54.298	-6.267	28.969	1.00	56.81	C
ATOM	10418	O	PRO	C	485	54.417	-7.451	28.650	1.00	56.64	O
ATOM	10419	ZN	ZN	C1001		40.738	4.428	3.314	1.00	24.61	ZN
ATOM	10420	MG	MG	C1002		36.994	4.524	4.060	1.00	25.37	MG
ATOM	10421	O	HOH	C1003		35.496	5.461	4.783	1.00	34.06	O
ATOM	10424	O	HOH	C1004		36.061	4.446	2.033	1.00	28.89	O
ATOM	10427	O	HOH	C1005		35.562	3.025	4.585	1.00	27.07	O
ATOM	10430	O	HOH	C1006		38.085	4.535	6.123	1.00	33.63	O
ATOM	10433	O	HOH	C1007		39.102	4.152	3.344	1.00	2.00	O
ATOM	10436	O	HOH	C1008		40.474	4.323	5.884	1.00	2.56	O
ATOM	10439	C17	LIG	L	1	-2.623	1.858	-11.199	1.00	52.36	C
ATOM	10443	O16	LIG	L	1	-1.652	0.924	-11.700	1.00	53.04	O
ATOM	10444	C15	LIG	L	1	-0.303	1.146	-11.404	1.00	53.99	C
ATOM	10445	C18	LIG	L	1	0.099	1.716	-10.189	1.00	54.48	C
ATOM	10447	C19	LIG	L	1	1.458	1.917	-9.920	1.00	55.75	C
ATOM	10449	C12	LIG	L	1	0.658	0.758	-12.349	1.00	54.64	C
ATOM	10450	O13	LIG	L	1	0.198	0.177	-13.544	1.00	54.19	O
ATOM	10451	C14	LIG	L	1	1.079	0.145	-14.681	1.00	53.56	C
ATOM	10455	C11	LIG	L	1	2.025	0.952	-12.069	1.00	55.78	C
ATOM	10457	C1	LIG	L	1	2.436	1.532	-10.852	1.00	56.76	C
ATOM	10458	C2	LIG	L	1	3.889	1.745	-10.576	1.00	59.02	C
ATOM	10459	C3	LIG	L	1	4.767	2.220	-11.565	1.00	59.77	C
ATOM	10461	C4	LIG	L	1	6.136	2.422	-11.300	1.00	60.39	C
ATOM	10463	N5	LIG	L	1	6.661	2.168	-10.074	1.00	60.82	N
ATOM	10464	C6	LIG	L	1	5.844	1.714	-9.102	1.00	60.82	C
ATOM	10465	N7	LIG	L	1	6.094	1.384	-7.819	1.00	61.50	N
ATOM	10467	C10	LIG	L	1	4.487	1.503	-9.332	1.00	60.62	C
ATOM	10468	C9	LIG	L	1	4.024	1.009	-7.985	1.00	61.47	C
ATOM	10470	C8	LIG	L	1	5.060	0.973	-7.138	1.00	61.59	C
ATOM	10472	C17	LIG	L	2	47.387	1.989	10.542	1.00	50.91	C
ATOM	10476	O16	LIG	L	2	46.440	0.999	10.986	1.00	51.24	O
ATOM	10477	C15	LIG	L	2	45.093	1.232	10.694	1.00	51.49	C
ATOM	10478	C18	LIG	L	2	44.692	1.759	9.460	1.00	51.78	C
ATOM	10480	C19	LIG	L	2	43.332	1.973	9.192	1.00	52.63	C
ATOM	10482	C12	LIG	L	2	44.134	0.907	11.660	1.00	51.70	C
ATOM	10483	O13	LIG	L	2	44.605	0.371	12.868	1.00	51.43	O
ATOM	10484	C14	LIG	L	2	43.764	0.428	14.029	1.00	50.89	C
ATOM	10488	C11	LIG	L	2	42.767	1.113	11.386	1.00	52.59	C
ATOM	10490	C1	LIG	L	2	42.355	1.642	10.145	1.00	53.46	C
ATOM	10491	C2	LIG	L	2	40.912	1.896	9.856	1.00	55.11	C
ATOM	10492	C3	LIG	L	2	40.098	2.500	10.824	1.00	55.69	C
ATOM	10494	C4	LIG	L	2	38.739	2.770	10.581	1.00	56.33	C
ATOM	10496	N5	LIG	L	2	38.163	2.465	9.390	1.00	56.81	N
ATOM	10497	C6	LIG	L	2	38.919	1.893	8.430	1.00	56.69	C
ATOM	10498	N7	LIG	L	2	38.603	1.494	7.177	1.00	56.84	N
ATOM	10500	C10	LIG	L	2	40.268	1.613	8.642	1.00	56.38	C
ATOM	10501	C9	LIG	L	2	40.653	0.996	7.324	1.00	56.91	C
ATOM	10503	C8	LIG	L	2	39.591	0.968	6.505	1.00	56.97	C
ATOM	10505	O	HOH	X	1	36.071	5.373	7.700	1.00	35.86	O
ATOM	10508	O	HOH	X	2	5.133	13.984	-4.862	1.00	34.72	O
ATOM	10511	O	HOH	X	3	4.638	1.240	-26.598	1.00	43.32	O
ATOM	10514	O	HOH	X	4	-1.039	0.223	-6.862	1.00	36.83	O
ATOM	10517	O	HOH	X	5	10.699	4.151	-7.655	1.00	49.64	O
ATOM	10520	O	HOH	X	6	17.023	9.154	6.875	1.00	31.61	O
ATOM	10523	O	HOH	X	7	8.200	5.023	-7.753	1.00	23.65	O
ATOM	10526	O	HOH	X	8	26.781	3.496	7.716	1.00	31.90	O
ATOM	10529	O	HOH	X	9	42.094	3.021	5.899	1.00	37.70	O
ATOM	10532	O	HOH	X	10	-14.368	6.688	11.729	1.00	45.94	O
ATOM	10535	O	HOH	X	11	27.688	8.901	-7.347	1.00	26.43	O
ATOM	10538	O	HOH	X	12	-8.011	3.468	-2.950	1.00	38.88	O
ATOM	10541	O	HOH	X	13	51.318	-15.323	-2.358	1.00	40.66	O
ATOM	10544	O	HOH	X	14	33.538	4.507	7.210	1.00	46.18	O
ATOM	10547	O	HOH	X	15	49.682	1.570	2.917	1.00	33.83	O
ATOM	10550	O	HOH	X	16	6.399	-1.165	-4.073	1.00	35.16	O

10

20

30

40

【0825】

【表 1 7 1】

ATOM	10553	O	HOH	X	17	3.049	-7.009	21.450	1.00	47.54	O
ATOM	10556	O	HOH	X	18	26.269	2.793	-14.389	1.00	34.79	O
ATOM	10559	O	HOH	X	19	47.876	16.676	-22.600	1.00	48.36	O
ATOM	10562	O	HOH	X	20	39.363	13.818	4.650	1.00	35.25	O
ATOM	10565	O	HOH	X	21	-3.577	-0.123	17.433	1.00	41.95	O
ATOM	10568	O	HOH	X	22	31.602	2.504	12.250	1.00	42.34	O
ATOM	10571	O	HOH	X	23	61.708	4.369	-1.233	1.00	45.14	O
ATOM	10574	O	HOH	X	24	17.823	3.500	-8.260	1.00	38.10	O
ATOM	10577	O	HOH	X	25	47.335	4.973	4.313	1.00	40.48	O
ATOM	10580	O	HOH	X	26	50.152	-9.005	-5.138	1.00	55.75	O
ATOM	10583	O	HOH	X	27	52.705	3.493	2.239	1.00	40.28	O
ATOM	10586	O	HOH	X	28	30.325	7.237	18.493	1.00	49.75	O
ATOM	10589	O	HOH	X	29	-2.726	4.905	-4.700	1.00	38.74	O
ATOM	10592	O	HOH	X	30	52.077	4.500	-1.174	1.00	41.04	O
ATOM	10595	O	HOH	X	31	17.788	13.455	-0.253	1.00	37.79	O
ATOM	10598	O	HOH	X	32	9.320	1.868	-7.191	1.00	38.65	O
ATOM	10601	O	HOH	X	33	26.832	13.395	-0.030	1.00	38.82	O
ATOM	10604	O	HOH	X	34	6.238	11.596	20.745	1.00	37.65	O
ATOM	10607	O	HOH	X	35	16.964	-0.750	8.251	1.00	33.92	O
ATOM	10610	O	HOH	X	36	27.678	-0.518	-9.026	1.00	50.06	O
ATOM	10613	O	HOH	X	37	18.796	2.756	11.150	1.00	41.74	O
ATOM	10616	O	HOH	X	38	25.808	2.882	-11.787	1.00	40.17	O
ATOM	10619	O	HOH	X	39	36.461	0.037	-23.198	1.00	48.01	O
ATOM	10622	O	HOH	X	40	38.221	11.604	-20.943	1.00	36.91	O
ATOM	10625	O	HOH	X	41	10.714	-18.310	-3.552	1.00	46.23	O
ATOM	10628	O	HOH	X	42	-4.845	1.464	-3.658	1.00	42.52	O
ATOM	10631	O	HOH	X	43	45.775	0.269	6.130	1.00	38.64	O
ATOM	10634	O	HOH	X	44	43.641	-1.075	21.556	1.00	62.35	O
ATOM	10637	O	HOH	X	45	40.300	10.136	23.315	1.00	56.76	O
ATOM	10640	O	HOH	X	46	35.739	2.311	10.495	1.00	37.29	O
ATOM	10643	O	HOH	X	47	4.440	10.114	-23.806	1.00	34.83	O
ATOM	10646	O	HOH	X	48	17.078	-1.257	5.582	1.00	41.76	O
ATOM	10649	O	HOH	X	49	11.151	4.027	-10.073	1.00	33.65	O

10

20

【0 8 2 6】

【表 1 7 2】

表3

pET15S中のPDE4B

ホモサピエンスホスホジエステラーゼ4B, cAMP特異的(ホスホジエステラーゼE4劣性ホモログ, *Drosophila*) (PDE4B), mRNA, 配列番号4

564残基のクエリー配列中のドメイン

ヒト脳, 海馬QUICK-ClonecDNA(Clontech, #7169-1)からのPCR

pET15S中の全長蛋白質:

398aa 質量:45599.2 pI:5.03 吸光係数(280nm)=0.949

MGSSHHHHHH SSGLVPRGSH MSISRFGVNT ENEDHLAKEL EDLNKWGLNI FNVAGYSHNR
PLTCIMYAIF QERDLLKTFR ISSDTFITYM MTLEDHYHSD VAYHNSLHAA DVAQSTHVLL
STPALDAVFT DLEILAAIFA AAIHDVDHPG VSNQFLINTN SELALMYNDE SVLENHHLAV
GFKLLQEEHC DIFMNLTKKQ RQTLRKMVID MVLATDMSKH MSLLADLKT M VETKKVTSSG
VLLLDNYTDR IQVLRNMVHC ADLSNPTKSL ELYRQWTDRI MEEFFQQGDK ERERGMEISP
MCDKHTASVE KSQVGFIDYI VHPLWETWAD LVQPDADIL DTLEDNRNWDY QSMIPQSPSP
PLDEQNRDCQ GLMEKFQFEL TLDEEDSEGP EKEGEGHS

PDE4B-S: 5'-CCGAATT CATATG AGCATCTCACGCTTTGGAGTC-3' 34 mer

PDE4B-A: 5'-TGTGCT CTCGAG TTA GCTGTGTCCCTCTCCCTCC-3' 34 mer

PDE4B-NDE1: 5'-GATATGTCTAAACACATGAGCCTGCTGGC-3' 29 mer

PDE4B-NDE2: 5'-GCCAGCAGGCTCATGTGTTTAGACATATC-3' 29 mer

pET15S配列(PCR産物;1159bp)

ATATACCATGGGCAGCAGCCATCATCATCATCATCACAGCAGCGGCCTGGTGCCGCGCGGCAGCCATATG

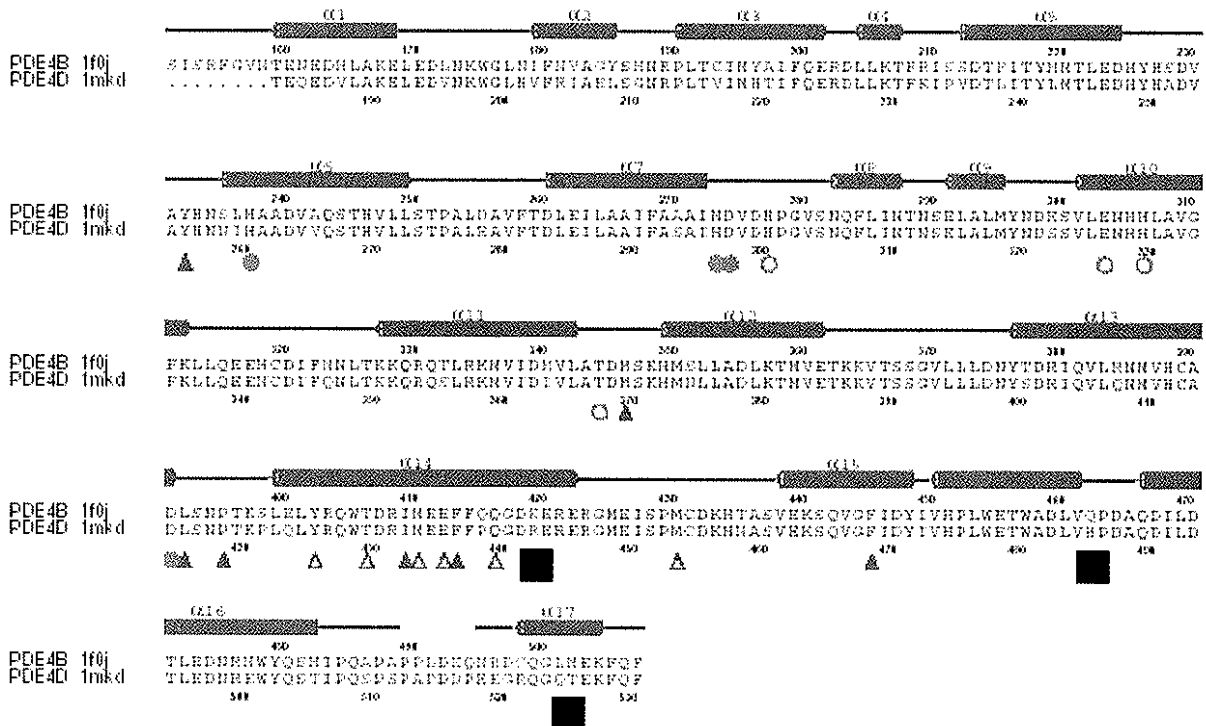
ag catctcacgc tttggagtca acactgaaaa tgaagatcac
1261 ctggccaagg agctggaaga cctgaacaaa tggggctctta acatctttaa tgtggctgga
1321 tattctcaca atagaccctt aacatgcata atgtatgcta tattccagga aagagacctc
1381 ctaaagacat tcagaatctc atctgacaca ttataacct acatgatgac tttagaagac
1441 cattaccatt ctgacgtggc atatcacaac agcctgcacg ctgctgatgt agcccagtcg
1501 acccatgttc tcctttctac accagcatta gacgctgtct tcacagattt ggaaatcctg
1561 gctgccatth ttgcagctgc catccatgac gttgatcatc ctggagtctc caatcagttt
1621 ctcatcaaca caaattcaga acttgctttg atgtataatg atgaatctgt gttggaaaat
1681 catcaccttg ctgtgggttt caaactgctg caagaagaac actgtgacat cttcatgaat
1741 ctcaccaaga agcagcgtca gacactcagg aagatgggta ttgacatggt gtttagcaact
1801 gatatgtcta aacacatgag cctgctggca gacctgaaga caatggtaga aacgaagaaa
1861 gttacaagtt caggcgttct tctcctagac aactataccg atgcattca ggtccttcgc
1921 aacatggtag actgtgcaga cctgagcaac cccaccaagt ccttgggaatt gtatcggaac
1981 tggacagacc gcatcatgga ggaatttttc cagcagggag acaaagagcg ggagagggga
2041 atggaaatta gcccaatgtg tgataaacac acagcttctg tggaaaaatc ccaggttggt
2101 ttcacgcact acattgtcca tccattgtgg gagacatggg cagatttggt acagcctgat
2161 gctcaggaca ttctcgatac cttagaagat aacaggaact ggtatcagag catgatacct
2221 caaagtccct caccaccact ggacgagcag aacagggact gccagggctt gatggagaag
2281 tttcagtttg aactgactct cgatgaggaa gattctgaag gacctgagaa ggagggagag
2341 ggacacagct aa (NdeI site mutated)
CTCGACTAGAGCCTGCAGTCTCGACCATCATCATCATCATCATTAATAAAAGGGCGAATTCCAGCACACT

【0 8 2 7】

【表 1 7 3】

表4

PDE4B および PDE4D の触媒ドメインアラインメント
 選択性部位はボックスで示される



【0 8 2 8】

10

20

【表 174】

表5

化合物の活性は、実施例145-147に記載されるようにしてアッセイした。

hTNF α およびPDE4生化学アッセイについては、 $IC_{50} \leq 10 \mu M$ を有する化合物を+で示し、 $>10 \mu M$ の化合物を一で示す。

rTNFaアッセイについては、 $>20\%$ の%阻害を有する化合物を+で示し、 $<20\%$ の化合物を一で示す。

+または-が示されていない欄はこのアッセイを実施しなかった。

化合物番号は実施例の節に示されるとおりである。

化合物番号	%阻害 r TNF α	h TNF α	PDE4B	PDE4B2	PDE4D	PDE4D5
1		+	+	+	+	+
5		+	+	+	+	+
7	+ 50mg/kg po or ip	+	+	+		+
8		+	+	+		+
9		+	+	+		+
10			+	+		+
11		+	+	+		+
12		-	+	+		+
13			+	+		+
14		+	+	+		+
15			+	+		+
16		+	+	+		+
17		+	+	+	+	+
18		+	+	+	+	+
19			+	+		+
21		+	+	+		+
24		+	+	+	+	+
25			+	+		+
26		+	+	+		+
27		+	+	+		+
28			+	+	+	+
29		+	+	+		+
30			+	+	+	+
31		+	+	+	+	+
32		-	+	+	+	+
33			+	+		-
34		+	+	+		+
35			-	-		-
36		-	+	+	+	+
37		+	+	+		+
38		-	+	+		-
39			+	+		-
40			+	+		+
41		+	+	+		+
42		-	+	+	+	+
43		+	+	+		+
45			+	+		+
46			+	+		+
48	+ 5 mg/kg po	+	+	+		+

【0829】

【表 1 7 5】

50		+	+	+	+	+
51		-	+	+		+
52	⁺ 5 mg/kg po	+	+	+	+	+
53		+	+	+	+	+
54		-	+	+		+
55		+	+	+		+
56		+	+	+	+	+
57		-	+	+		+
58		+	+	+		+
59		+	+	+		+
60			+	+		+
61	⁺ 5 mg/kg po	+	+	+	+	+
62		+	+	+	+	+
63		+	+	+	+	+
64		+	+	+	+	+
65		+	+	+	+	+
66		+	+	+	+	+
67		+	+	+		+
68		+	+	+		+
69		+	+	+	+	+
70		+	+	+		+
72		+	+	+		+
73		+	+	+		+
74		+	+	+		+
75		+	+	+		+
76		+	+	+		+
77		+	+	+		+
78		+	+	+		+
79		+	+	+		+
80		-	+	+		+
82		+	+	+		+
83	⁺ 5 mg/kg po	+	+	+		+
84		+		+		+
86		+		+		+
87		+		+		+
88		+	+	+	+	+
89				+		+
90			-	-		-
91		-	+	+		+
92		+		+		+
93		+		+		+
94				+		+
95		+	+	+	+	+
96		+	+	+	+	+
97			+	+	+	-
98				+		+
99			+	+		+
100		+	+	+	+	+
101		+	+	+	+	+
102		+	+	+	+	+
103			+	+	+	+

10

20

30

40

【表 1 7 6】

104			+	+	+	+
105		+	+	+		+
106		+		+		+
107				+		+
108				+		+
109		+	+	+	+	+
110	⁺ 5 mg/kg po	+	+	+		+
111			+	+		+
112	⁺ 3 mg/kg po			+		+
113		+	+	+	+	+
114		+	+	+		+
115		+	+	+	+	+
116		+	+	+	+	+
117		-	+	+		+
118				+		+
119		+		+		+
120				+		+
121		+		+		+
122		+		+		+
123				+		+
124			+	+	+	+
125				+		+
126	⁺ 5 mg/kg po	+	+	+		+
127		+	+	+		+
128		+		+		+
129		+		+		+
130		+		+		+
131		+		+		+
132		+		+		+
135				+		
136				+		+
137				+		+
138		+		+		+
139		-		+		+
140		-		+		+
141				+		+
142			+	-		-
143			+		+	
144		+	+	+	+	+
145		+	+	+	+	+

10

20

30

40

【 0 8 3 1 】

【表 1 7 7】

配列番号

配列番号1: ホスホジエステル PDE4B (GenBank JC1519)

1 mkehggtfss tgisggsgds amdslgplqp nympvclfae esyqklamet leeldwcldq
 61 letiqtyrsv semasnkfkr mlnrelthls emsrsgnqvs eyisntfldk qndveipspt
 121 qkdrekklkq qlmtqisgvk klmhssslnn tsisrfgvnt enedhlakel edlnkwglni
 181 fnvagysnhr pltcimyaif qerdllktfr issdtfitym mtledhyhsd vayhnsihaa
 241 dvaqsthvll stpaldavft dleilaaifa aaihvdhpg vsnqflintn selalmynde
 301 svlenhhlav gfkllqeehc difmnltkkq rqtlrkmvid mvltdmskh mslldlktm
 361 vetkkvtssg vllldnytdr iqvlrmvvhc adlsnptksl elyrqwt dri meeffqggdk
 421 erergmeisp mcdkhtasve ksqvgfidyi vhlwetwad lvqpdaqd il dtlednrnw
 481 qsmipqsp sp pldeqnrdcq glmekfqfel tldeedsegg ekegeghsyf sstktlcvid
 541 penrdsiget didiatedks pvd t

10

配列番号2: ホスホジエステル PDE4D (GenBank NP_006194)

1 mmhvnnfpfr rhswicfdvd ngtsagrspl dpmtspgsgl ilqanfvhsq rresflyrsd
 61 sdydlspksm srnssiasdi hgddlivtpf aqvlaslrtv rnnfaaltnl qdrapskrsp
 121 mcngpsinka titeeayqkl asetleeldw cldqletlqt rhsvsemasn kfkmlnrel
 181 thlsemsrsg nqvsefisnt fldkqhevei psptqkekek kkrpmsqisg vkklmhsssl
 241 tnssiprfgv ktegedvlak eledvknwgl hvfriaelsg nrpltvimht ifqerdllkt
 301 fkipvdtlit ylmtledhyh advayhnnih aadvvgsthv llstpaleav ftdleilaa
 361 fasaihvdvh pgvsngflin tnselalmyn dssvlenhhl avgfkllqee ncdifqnltk
 421 kqrqslrkmv idivlatdms khmnlldlk tmvetkkvts sgvlldnys driqvlqnmv
 481 hcadlsnptk plqlyrqwt d rimeeffrqq drerergmei spmcdkhnas veksqvgfid
 541 yivhplwetw adlvhpdaqd ildtlednre wygstipqsp spapddpeeg rggqtekfqf
 601 eltledges dtekdsqsv eedtscsdsk tlctqdsest eipldeqvee eavgeeeesq
 661 peacviddrs pdt

20

30

配列番号3: ホスホジエステル PDE4D (GenBank NP_002591)

1 mkksrsvmtv maddnvkdyf ecslksysy ssntlgidlw rgrccsgnl qlpplsqrqs
 61 erartpegdg isrpttplt tlpiaittv sqecfdveng pspgrspdp qasssaglv
 121 hatfpghsqr resflyrsds dydlspkams rnsslpseqh gddlivtpfa qvlaslrsvr
 181 nnftiltlnlh gtsnkrspaa sqppvsrvnp geesyqklam etleeldwcl dqletiqtyr
 241 svsemasnkf krmlnrelth lsemsrsgnq vseisntfl dkqndveips ptqkdrekkk
 301 kqqlmtqisg vkklmhsssl nntsirfgv ntenedhlak eledlnkwgl nifnvagys
 361 nrpltcimya ifqerdllkt frissdtfit ymmtledhyh sdvayhnslh aadvagsthv
 421 llstpaldav ftdleilaa faaaihvdvh pgvsngflin tnselalmyn desvlenhhl
 481 avgfkllqee hcdifmnltk kqrqtlrkmv idmvltdms khmnlldlk tmvetkkvts
 541 sgvlldnyt driqvlrmv hcadlsnptk slelyrqwt d rimeeffqgg dkerergmei
 601 spmcdkhtas veksqvgfid yivhplwetw adlvqpdaqd ildtlednre wyqsmipqsp
 661 sppldeqnrd cqglmekfqf eltlededse gpekegeghs yfsstktlcvid penrdsig
 721 etdidiated kspvdt

40

【0 8 3 2】

【表 1 7 8】

配列番号4: ホスホジエステル PDE4D (GenBank NM_002600)

```

1  gcggccgcgg cggtgcagca gaggcgcctc gggcaggagg agggcggcctt ctgcgagggc
61  agcctgaggt attaaaaagt gtcagcaaac tgcattgaat aacagacatc ctaagagggg
121 atattttcca cctctataat gaagaaaagc aggagtgtga tgacgggtgat ggctgatgat
181 aatgttaaag attattttga atgtagcttg agtaaaccct acagtctctc cagtaacaca
241 cttgggatcg acctctggag agggagaagg tgttgctcag gaaacttaca gttaccacca
301 ctgtctcaaa gacagagtga aagggcaagg actcctgagg gagatgggat ttccaggccg
361 accacactgc ctttgacaac gcttccaagc attgctatta caactgtaag ccaggagtgc
421 tttgatgtgg aaaatggccc ttccccaggt cggagtccac tggatcccca ggccagctct
481 tccgctgggc tggtaactta cgccaccttt cctgggcaca gccagcgag agagtcatct
541 ctctacagat cagacagcga ctatgacttg tcaccaaagg cgatgtcgag aaactctctt
601 cttccaagcg agcaacacgg cgatgacttg attgtaactc cttttgccc ggctcctggc
661 agcttgcgaa gtgtgagaaa caacttcaat atactgacaa accttcatgg tacatctaac
721 aagaggtccc cagctgctag tcagcctcct gtctccagag tcaaccaca agaagaatct
781 tatcaaaaat tagcaatgga aacgctggag gaattagact ggtgtttaga ccagctagag
841 accatacaga cctaccggtc tgcagttag atggcttcta acaagttcaa aagaatgctg
901 aaccgggagc tgacacacct ctacagagat agccgatcag ggaaccaggt gtctgaatac
961 atttcaaata ctttcttaga caagcagaat gatgtggaga tcccatctcc taccagaaa
1021 gacagggaga aaaagaaaaa gcagcagctc atgaccaga taagtggagt gaagaaatta
1081 atgcatagtt caagcctaaa caatacaagc atctcacgct ttggagtcaa cactgaaaat
1141 gaagatcacc tggccaagga gctggaagac ctgaacaaat ggggtcttaa catctttaat
1201 gtggctggat attctcacia tagacccta acatgcatca tgtatgctat attccaggaa
1261 agagacctcc taaagacatt cagaatctca tctgacacat ttataacct catgatgact
1321 ttagaagacc attaccattc tgacgtggca tatcacaaca gcctgcacgc tgcctgatga
1381 gccagtcga cccatgttct ctttcttaca ccagcattag acgctgtctt cacagatttg
1441 gagatcctgg ctgccatttt tgcagctgcc atccatgacg ttgatcatcc tggagtctcc
1501 aatcagtttc tcatcaacac aaattcagaa cttgctttga tgtataatga tgaatctgtg
1561 ttggaaaatc atcaccttgc tgtgggtttc aaactgctgc aagaagaaca ctgtgacatc
1621 ttcatgaatc tcaccaagaa gcagcgtcag acaactcagga agatggttat tgacatgggtg
1681 ttagcaactg atatgtctaa acatatgagc ctgctggcag acctgaagac aatggtagaa
1741 acgaagaaag ttacaagttc aggcgttctt ctctagaca actataccga tcgcattcag
1801 gtccttcgca acatggtaca ctgtgcagac ctgagcaacc ccaccaagtc cttggaattg
1861 tatcggaat ggacagaccg catcatggag gaatttttcc agcagggaga caaagagcgg
1921 gagaggggaa tggaaattag cccaatgtgt gataaacaca cagcttctgt ggaaaaatcc
1981 caggttggtt tcatcgacta cattgtccat ccattgtggg agacatgggc agatttggtg
2041 cagcctgatg ctacggacat tctcgatacc ttagaagata acaggaactg gtatcagagc
2101 atgatacctc aaagtccctc accaccactg gacgagcaga acagggactg ccagggtctg
2161 atggagaagt ttcagtttga actgactctc gatgaggaag attctgaagg acctgagaag
2221 gagggagagg gacacagcta ttccagcagc acaaagacgc tttgtgtgat tgatccagaa
2281 aacagagatt cctggggaga gactgacata gacattgcaa cagaagacaa gtccccctg
2341 gatacataat cccctctcc ctgtggagat gaacattcta tcttgatga gcatgccagc
2401 tatgtggtag ggccagccca ccatgggggc caagacctgc acaggacaag ggccacctgg
2461 ctttctcagt acttgagttt ggagtcagaa agcaagacca ggaagcaaat agcagctcag
2521 gaaatccac ggttgacttg cttgatggc aagcttggtg gagagggtg aagctgttgc

```

10

20

30

40

【表 1 7 9】

2581 tgggggcccga ttctgatcaa gacacatggc ttgaaaatgg aagacacaaa actgagagat
 2641 cattctgcac taagtttcgg gaacttatcc ccgacagtga ctgaactcac tgactaataa
 2701 cttcatttat gaatcttctc acttgctcct ttgtctgcca acctgtgtgc cttttttgta
 2761 aacatttttc atgtctttta aatgcctggt gaatacctgg agtttagtat caacttctac
 2821 acagataagc tttcaaagt gacaaacttt ttgactctt tctggaaaag ggaaagaaaa
 2881 tagtcttcct tctttcttgg gcaatatcct tcaactttact acagttactt ttgcaaacag
 2941 acagaaagga tacacttcta accacatttt acttccttcc cctgttgtcc agtccaactc
 3001 cacagtcact cttaaaactt ctctctgttt gcctgcctcc aacagtactt ttaacttttt
 3061 gctgtaaaca gaataaaatt gaacaaatta gggggtagaa aggagcagtg gtgtcgttca
 3121 ccgtgagagt ctgcatagaa ctcagcagtg tgccctgctg tgtcttggac cctgcaatgc
 3181 ggccgc

10

配列番号5: ホスホジエステル PDE4D (GenBank AAB96381)

1 mtakdsskel tasepevcik tfkeqmhlel elprlpgnrp tspkisprss prnspcfferk
 61 llvnksirqr rrftvahtcf dvengpspgr spldpqasss aglvhatfp ghsqrresfl
 121 yrsdsdydls pkamsrnssl pseghgddli vtpfaqvlas lrsvrnnfti ltnlhgttsnk
 181 rspaasqppv srvpqeesy qklametlee ldwcldqlet iqtyrsvsem asnkfkrmnl
 241 relthlsems rsgnvseyi sntfldkqnd veipsptqkd rekkkkqqlm tqisgvkkml
 301 hssslnntsi srfgvntene dhlakeledl nkwlgnifnv agyshnrplt cimyaifqer
 361 dllktfriss dtfitymmtl edhyhsdvay hnsllaadva qsthvllstp aldavftdle
 421 ilaaifaaai hdvdhpgvsn qflintnsel almyndesvl enhhlavgfk llqeehcdif
 481 mnltkkqrqt lrkmvidmvl atdmskhmsl ladlktmvet kkvtssgvll ldnytdriqv
 541 lrnmvhcadl snptkslely rqwtdrimee ffqggdkere rgmeispmcd khtasveksq
 601 vgfidyivhp lwetwadvq pdaqdildtl ednrnwyqsm ipqspsppld eqnrdcqglm
 661 ekfqfelftd eedsegpeke geghsyfsst ktlcvidpen rdsldgetdid iatedkspvd
 721 t

20

30

配列番号6: ホスホジエステル PDE4D (AAA35643)

1 itdtssrrgv ggklgtshpr qsttvicspg geswkegasv qimkehggtf sstgisggsg
 61 dsamdsllqpl qpnymvclf aeasyqklam etleeldwcl dqletiqtyr svsemasnkf
 121 krmlnrelth lsemsrsgnq vseysntfl dkqndveips ptqkdrekkk kqqlmtqisg
 181 vkklmhsssl nntsisrfgv ntenedhlak eledlnkwgl nifnvagysh nrpltcimya
 241 ifqerdllkt frissdtfit ymmtledhyh sdvayhnsih aadvaqsthv llstpaldav
 301 ftdleilaai faaaiahvdh pgvsnqflin tnselalmyn desvlenhhl avgfkllqee
 361 hcdifmnltk kqrqtlrkml idmvladms khmslladlk tmvetkkvts sgvlldnytd
 421 driqvlrnmv hcadlsnptk slelyrqtwd rimeeffqgg dkerergmei spmcdkhtas
 481 veksqvgfid yivhplwetw adlvqpdaqd ildtlednrm wyqsmipqsp sppldeqnrd
 541 cqglmekfqf eltldeedse gpekegeghs yfsstktlcvidpenrdsldg etdidiated
 601 kspvdt

40

【図面の簡単な説明】

【0834】

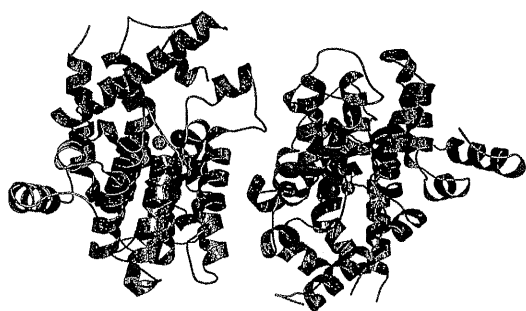
【図1】図1は、表3の配列を有するPDE4Bホスホジエステラーゼドメインのリボンダイアグラム図解表示である。

【図2】図2は、今回のPDE4B構造と先に報告されているPDE4B結晶構造とのリ

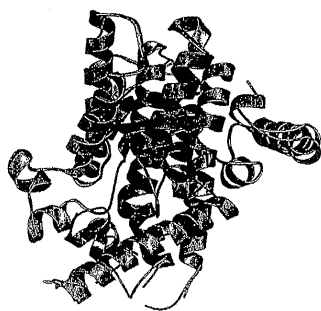
50

ボンダイアグラム図解表示の重ね合わせを示し、有意に構造が異なることが示される。

【図 1】



【図 2】



【配列表】

2008512380000001.xml

【手続補正書】

【提出日】平成19年1月4日(2007.1.4)

【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

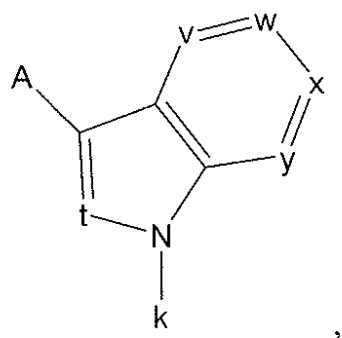
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の化学構造：

【化1】



〔式中、

k は、 $-CR^6R^7R^{19}$ 、 $-C(Z)R^8$ 、 $-C(Z)NR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、および $-S(O)_2R^{14}$ からなる群より選択され；

Z は、 O 、 S 、または NR^9 であり；

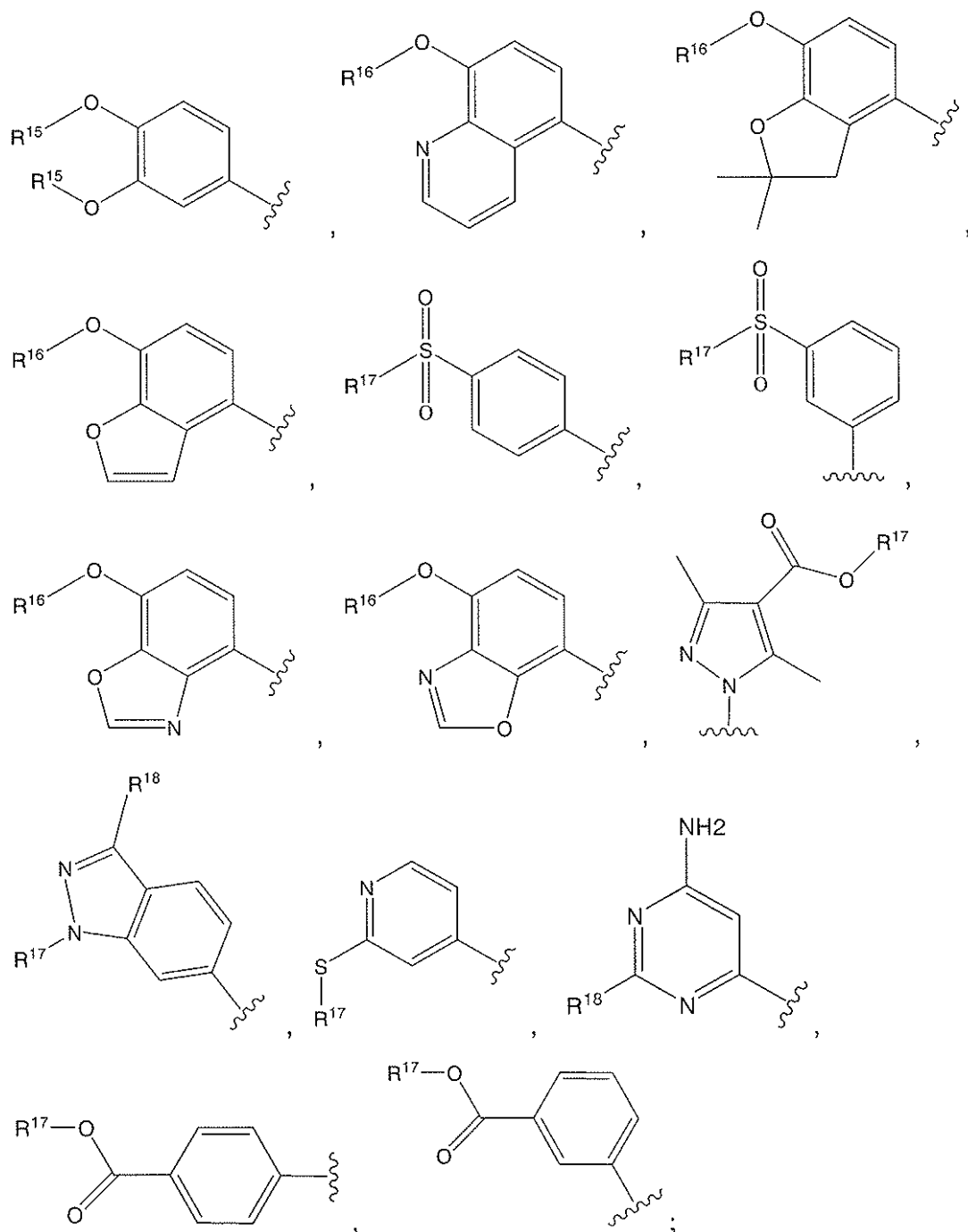
t は CH であり；

y は、 N または CH であり；

v 、 w および x は CH であり；

A は、以下からなる群より選択される構造を有しており：

【化 2】



R⁶ および R⁷ は、独立して、水素、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル、任意に置換されていてもよい低級アルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラールキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロアラールキルからなる群より選択され；

R⁸ は、それぞれの場合に独立して、-OR⁹、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、R⁸ がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素はC（Z）には結合していない）、任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、R⁸ がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素はC（Z）には結

合していない), 任意に置換されていてもよいシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいアリール, 任意に置換されていてもよいアラルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロアリール, および任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルからなる群より選択され; R^9 は、それぞれの場合に独立して、水素, 任意に置換されていてもよい低級アルキル, 任意に置換されていてもよい低級アルケニル (ただし、 R^9 がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は O, N または S には結合していない), 任意に置換されていてもよい低級アルキニル (ただし、 R^9 がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は O, N または S には結合していない), 任意に置換されていてもよいシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいアリール, 任意に置換されていてもよいアラルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロアリール, および任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルからなる群より選択され;

R^{10} および R^{11} は、それぞれの場合に独立して、水素, 任意に置換されていてもよい低級アルキル, 任意に置換されていてもよい低級アルケニル (ただし、 R^{10} および/または R^{11} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は窒素には結合していない), 任意に置換されていてもよい低級アルキニル (ただし、 R^{10} および/または R^{11} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は窒素には結合していない), 任意に置換されていてもよいシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいアリール, 任意に置換されていてもよいアラルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロアリール, 任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル, $-C(Z)R^8$, $-C(Z)NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$, および $-S(O)_2R^{14}$ からなる群より選択されるか; または

R^{10} および R^{11} は、これらが結合している窒素と一緒に、5-7 員の任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルまたは任意に置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し;

R^{12} および R^{13} は、それぞれの場合に独立して、水素, 任意に置換されていてもよい低級アルキル, 任意に置換されていてもよい低級アルケニル (ただし、 R^{12} および/または R^{13} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は窒素には結合していない), 任意に置換されていてもよい低級アルキニル (ただし、 R^{12} および/または R^{13} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は窒素には結合していない), 任意に置換されていてもよいシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいアリール, 任意に置換されていてもよいアラルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロアリール, および任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルからなる群より選択されるか; または

R^{12} および R^{13} は、これらが結合している窒素と一緒に、5-7 員の任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルまたは任意に置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し;

R^{14} は、それぞれの場合に独立して、任意に置換されていてもよい低級アルキル, 任意に置換されていてもよい低級アルケニル (ただし、 R^{14} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は $-S(O)_2-$ には結合していない), 任意に置換されていてもよい低級アルキニル (ただし、 R^{14} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は $-S(O)_2-$ には結合していない), 任意に置換されていてもよいシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいアリール, 任意に置換されていてもよいアラルキル, 任意に置換されていてもよい

ヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロラルキルからなる群より選択され；

$R^{1\ 5}$ は、それぞれの場合に独立して、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、 $R^{1\ 5}$ がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は酸素には結合していない）、任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、 $R^{1\ 5}$ がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は酸素には結合していない）、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいヘテロラルキル、 $-C(Z)R^8$ 、および $-C(Z)NR^{1\ 2}R^{1\ 3}$ からなる群より選択されるか；または

各 $R^{1\ 5}$ は、これらが結合している酸素と一緒に、フェニル環に縮合している 5-7 員の任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル環を形成し；

$R^{1\ 6}$ は、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、 $R^{1\ 6}$ がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は酸素には結合していない）、任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、 $R^{1\ 6}$ がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は酸素には結合していない）、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいヘテロラルキル、 $-C(Z)R^8$ 、および $-C(Z)NR^{1\ 2}R^{1\ 3}$ からなる群より選択され；

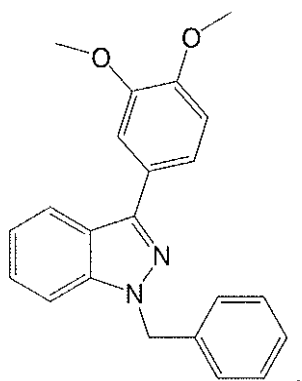
$R^{1\ 7}$ は、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、 $R^{1\ 7}$ がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は N、O、または S には結合していない）、任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、 $R^{1\ 7}$ がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は N、O、または S には結合していない）、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロラルキルからなる群より選択され；

$R^{1\ 8}$ は、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル、任意に置換されていてもよい低級アルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいヘテロラルキル、 $-C(Z)R^8$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-NR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ 、 $-C(Z)NR^{1\ 2}R^{1\ 3}$ 、 $-S(O)_2NR^{1\ 2}R^{1\ 3}$ 、および $-S(O)_2R^{1\ 4}$ からなる群より選択され；および

$R^{1\ 9}$ は、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル、任意に置換されていてもよい低級アルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロラルキルからなる群より選択される；

ただし、化合物は以下

【化 3】



の化合物ではない]

を有する化合物、これらのすべての塩、プロドラッグ、互変異性体および異性体。

【請求項 2】

y が CH である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

y が N である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

式中、k は、 $-\text{CH}_2\text{R}^{19}$ 、 $-\text{C}(\text{Z})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{Z})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ からなる群より選択され；

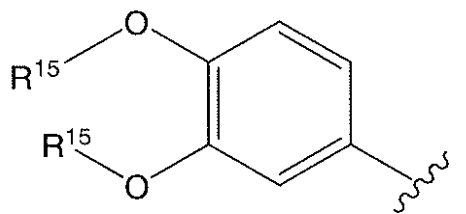
R^8 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、および R^{19} は、任意に置換されていてもよい低級アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され、

ここで、アリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルコキシ、任意に置換されていてもよい低級チオアルキル、任意に置換されていてもよいアリールオキシ、任意に置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、任意に置換されていてもよいアミノ、任意に置換されていてもよいカルボキシル、任意に置換されていてもよいアルキルスルホニルアミノ、シアノおよびニトロからなる群より選択される 1-3 個の置換基で任意に置換されていてもよい、請求項 3 または 99 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

A が以下の構造：

【化 4】

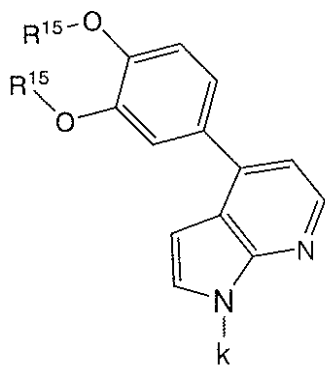


を有する、請求項 3 または 99 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

以下の構造：

【化 5】

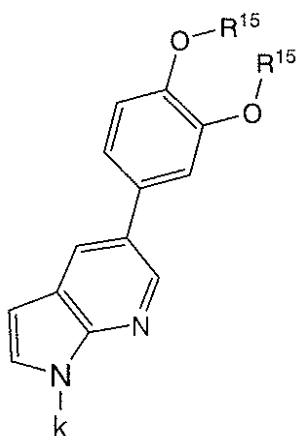


を有する、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

以下の構造：

【化 6】

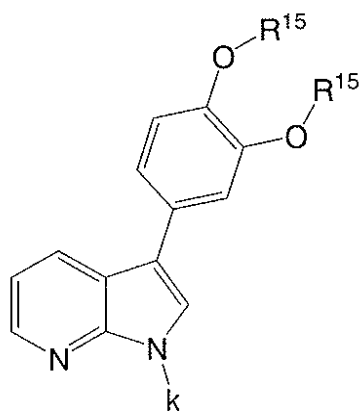


を有する、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 8】

以下の構造：

【化 7】



を有する、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 9】

k は $-\text{CH}_2\text{R}^{19}$, $-\text{C}(\text{Z})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{Z})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ からなる群より選択され; および R^8 , R^{12} , R^{13} , R^{14} , および R^{19} は、任意に置換されていてもよい低級アルキル, アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され, ここで、アリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン, 任意に置換されていてもよい低級アルキル, 任意に置換されていてもよい低級アルコキシ, 任意に置換されていてもよい低級チオアルキル, 任意に置換されていてもよいアリールオキシ, 任意に置換されていてもよいヘテロアリールオキシ, 任意に置換されていてもよいアミノ, 任意に置換されていてもよいカルボキシル, 任意に置換されていてもよいアルキルスルホニルアミノ, シアノおよびニトロからなる群より選択される 1-3 個の置換基で任意に置換されていてもよい、請求項 8 記載の化合物。

【請求項 10】

R^{15} は、それぞれの場合に独立して、任意に置換されていてもよい低級アルキル, 任意に置換されていてもよいシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいアリール, および任意に置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択されるか、または各 R^{15} は、これらが結合している酸素と一緒に、フェニル環と縮合した 5-7 員の任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル環を形成してもよい、請求項 9 記載の化合物。

【請求項 11】

R^{15} が任意に置換されていてもよい低級アルキルであるとき、低級アルキルは、フルオロ, 任意に置換されていてもよいシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいアリールおよび任意に置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択される 1-3 個の置換基で任意に置換されていてもよい、請求項 10 記載の化合物。

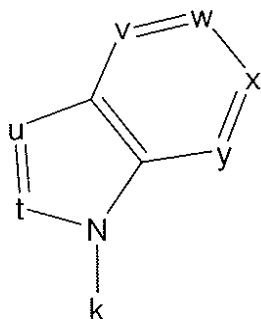
【請求項 12】

請求項 1-11, 96-98 または 99 のいずれかに記載の化合物および薬学的に許容しうる担体を含む組成物。

【請求項 13】

PDE 4B の調節が治療上の利益を与える疾病または状態に罹患しているかまたはそのリスクを有する被験者を治療する方法であって、以下:

【化 8】



[式中,

k は、 $-\text{CR}^6\text{R}^7\text{R}^{19}$, $-\text{C}(\text{Z})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{Z})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ からなる群より選択され;

Z は、O, S, または NR^9 であり;

t, u, v, w, x, および y は、それぞれ独立して、N または CR^1 であり、ただし、u および t の 1 つ以下が N であり、および v, w, x および y の 2 つ以下が N であり;

R^1 は、それぞれの場合に独立して、水素, ハロゲン, 任意に置換されていてもよい低級

アルキル, 任意に置換されていてもよい低級アルケニル, 任意に置換されていてもよい低級アルキニル, 任意に置換されていてもよいシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいアラールキル, 任意に置換されていてもよいヘテロアラールキル, $-C(Z)R^8$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-NR^{10}R^{11}$, $-C(Z)NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_2R^{14}$, およびAからなる群より選択され, ただし, 少なくとも1つの R^1 はAであり;

Aは, 置換アリールおよび置換ヘテロアリールからなる群より選択され;

R^6 および R^7 は, 独立して, 水素, 任意に置換されていてもよい低級アルキル, 任意に置換されていてもよい低級アルケニル, 任意に置換されていてもよい低級アルキニル, 任意に置換されていてもよいシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいアリール, 任意に置換されていてもよいアラールキル, 任意に置換されていてもよいヘテロアリール, および任意に置換されていてもよいヘテロアラールキルからなる群より選択され;

R^8 は, それぞれの場合に独立して, $-OR^9$, 任意に置換されていてもよい低級アルキル, 任意に置換されていてもよい低級アルケニル (ただし, R^8 がアルケニルであるとき, そのアルケン炭素はC(Z)には結合していない), 任意に置換されていてもよい低級アルキニル (ただし, R^8 がアルキニルであるとき, そのアルキン炭素はC(Z)には結合していない), 任意に置換されていてもよいシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいアリール, 任意に置換されていてもよいアラールキル, 任意に置換されていてもよいヘテロアリール, および任意に置換されていてもよいヘテロアラールキルからなる群より選択され;

R^9 は, それぞれの場合に独立して, 水素, 任意に置換されていてもよい低級アルキル, 任意に置換されていてもよい低級アルケニル (ただし, R^9 がアルケニルであるとき, そのアルケン炭素はO, NまたはSには結合していない), 任意に置換されていてもよい低級アルキニル (ただし, R^9 がアルキニルであるとき, そのアルキン炭素はO, NまたはSには結合していない), 任意に置換されていてもよいシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいアリール, 任意に置換されていてもよいアラールキル, 任意に置換されていてもよいヘテロアリール, および任意に置換されていてもよいヘテロアラールキルからなる群より選択され;

R^{10} および R^{11} は, 独立して, 水素, 任意に置換されていてもよい低級アルキル, 任意に置換されていてもよい低級アルケニル (ただし, R^{10} および/または R^{11} がアルケニルであるとき, そのアルケン炭素は窒素には結合していない), 任意に置換されていてもよい低級アルキニル (ただし, R^{10} および/または R^{11} がアルキニルであるとき, そのアルキン炭素は窒素には結合していない), 任意に置換されていてもよいシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいアリール, 任意に置換されていてもよいアラールキル, 任意に置換されていてもよいヘテロアリール, 任意に置換されていてもよいヘテロアラールキル, $-C(Z)R^8$, $-C(Z)NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$, および $-S(O)_2R^{14}$ からなる群より選択されるか; または

R^{10} および R^{11} は, これらが結合している窒素と一緒にあって, 5-7員の任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルまたは任意に置換されていてもよいヘテロアリール環を形成してもよく;

R^{12} および R^{13} は, それぞれの場合に独立して, 水素, 任意に置換されていてもよい

低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、 R^{12} および／または R^{13} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は窒素には結合していない）、任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、 R^{12} および／または R^{13} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は窒素には結合していない）、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラールキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロアラールキルからなる群より選択されるか；または

R^{12} および R^{13} は、これらが結合している窒素と一緒に、5－7員の任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルまたは任意に置換されていてもよいヘテロアリール環を形成してもよく；

R^{14} は、それぞれの場合に独立して、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、 R^{14} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は $-S(O)_2-$ には結合していない）、任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、 R^{14} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は $-S(O)_2-$ には結合していない）、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラールキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロアラールキルからなる群より選択され；および

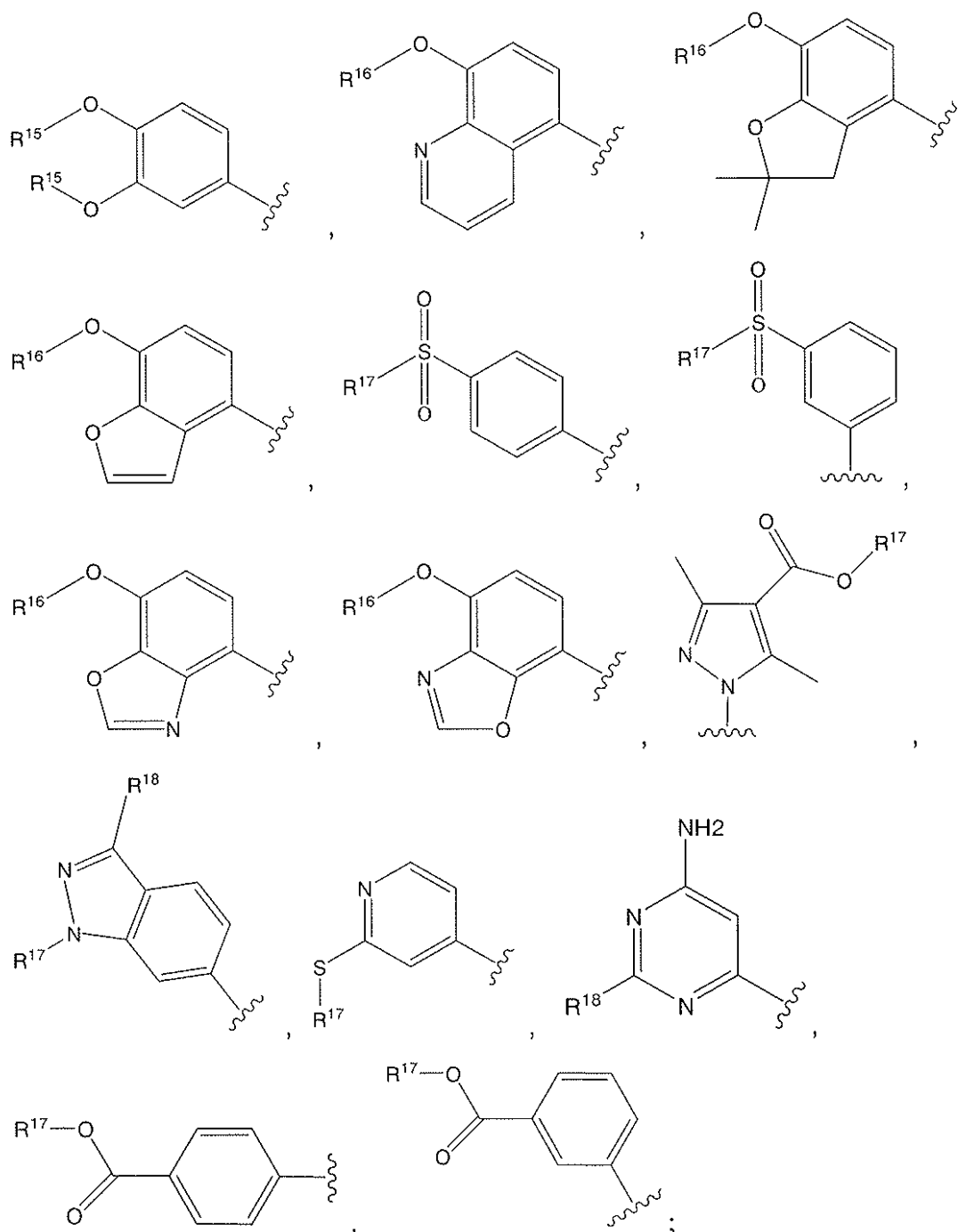
R^{19} は、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル、任意に置換されていてもよい低級アルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラールキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロアラールキルからなる群より選択される]

の化学構造を有する有効量の化合物を前記被験者に投与することを含む方法。

【請求項14】

Aは、

【化 9】



〔式中、

R^{1 5} は、それぞれの場合に独立して、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、R^{1 5} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は酸素には結合していない）、任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、R^{1 5} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は酸素には結合していない）、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラールキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアラールキル、 $-C(Z)R^8$ 、および $-C(Z)NR^{1 2}$ R^{1 3} からなる群より選択されるか；または

各 R^{15} は、これらが結合している酸素と一緒に、フェニル環に縮合している 5-7 員の任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル環を形成してもよく；

R^{16} は、それぞれの場合に独立して、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、 R^{16} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は酸素には結合していない）、任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、 R^{16} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は酸素には結合していない）、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-C(Z)R^8$ 、および $-C(Z)NR^{12}$ からなる群より選択され；

R^{17} は、それぞれの場合に独立して、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、 R^{17} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は N、O、または S には結合していない）、任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、 R^{17} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は N、O、または S には結合していない）、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルからなる群より選択され；および

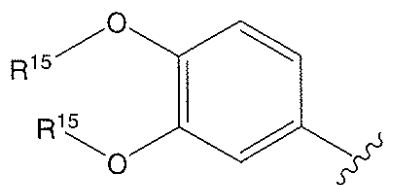
R^{18} は、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル、任意に置換されていてもよい低級アルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-C(Z)R^8$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(Z)NR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、および $-S(O)_2R^{14}$ からなる群より選択される]

からなる群より選択される構造を有する、請求項 13 記載の方法。

【請求項 15】

A は、以下の構造：

【化 10】



を有する、請求項 14 記載の方法。

【請求項 16】

t, u, v, w, x, および y の 1 個以下は N である、請求項 15 記載の方法。

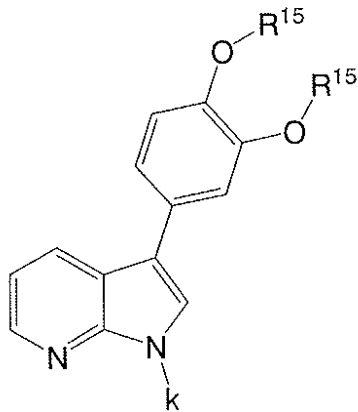
【請求項 17】

t は CH であり、y は N であり、u, v, w, および x の 1 つは C-A であり、および u, v, w および x の他のものは CH である、請求項 16 記載の方法。

【請求項 18】

化合物が以下の構造：

【化 1 1】



を有する，請求項 1 7 記載の方法。

【請求項 1 9】

前記化合物がヒトへの投与用に認可されている，請求項 1 3 記載の方法。

【請求項 2 0】

前記疾病または状態は，P D E 4 B 媒介性疾病または状態である，請求項 1 9 記載の方法。

【請求項 2 1】

前記疾病または状態が，喘息，気管支炎，アレルギー性気管支炎，慢性閉塞性肺疾患，嚢胞性線維症，特発性肺線維症，サルコイドーシス，肺高血圧症，アレルギー性気管支炎，気腫，アルツハイマー病，パーキンソン病，ハンティングトン舞踏病，多発性硬化症，慢性関節リウマチ，クローン病，脳虚血，炎症性腸疾患，潰瘍性大腸炎，アトピー性皮膚炎，骨粗鬆症，大理石骨病，パジェット病，散在性大細胞 B 細胞リンパ腫，慢性リンパ球性白血病，急性リンパ芽球性白血病，重症急性呼吸器症候群，および早期陣痛からなる群より選択される，請求項 1 9 記載の方法。

【請求項 2 2】

請求項 1 2 記載の組成物を含むキット。

【請求項 2 3】

前記組成物がヒトへの投与について認可されたものであることを示す文書をさらに含む，請求項 2 2 記載のキット。

【請求項 2 4】

前記組成物が，喘息，気管支炎，アレルギー性気管支炎，慢性閉塞性肺疾患，嚢胞性線維症，特発性肺線維症，サルコイドーシス，肺高血圧症，アレルギー性気管支炎，気腫，アルツハイマー病，パーキンソン病，ハンティングトン舞踏病，多発性硬化症，慢性関節リウマチ，クローン病，脳虚血，炎症性腸疾患，潰瘍性大腸炎，アトピー性皮膚炎，骨粗鬆症，大理石骨病，パジェット病，散在性大細胞 B 細胞リンパ腫，慢性リンパ球性白血病，急性リンパ芽球性白血病，重症急性呼吸器症候群，および早期陣痛からなる群より選択される適応症について認可されたものである，請求項 2 3 記載のキット。

【請求項 2 5】

P D E 4 に対して活性な改良された調節剤を開発する方法であって，式 I にしたがう複数の試験化合物のいずれかが P D E 4 に対して活性な参照化合物と比較して改良された 1 またはそれ以上の所望の薬理学的特性を与えるか否かを判定し；そして前記所望の薬理学的特性について改良を有する化合物を選択し，このことにより改良された調節剤を得る，ことを含む方法。

【請求項 2 6】

前記所望の薬理学的特性が，P D E 4 B に対して P D E 4 D より少なくとも 1 0 倍高い活

性である，請求項 25 記載の方法。

【請求項 27】

前記所望の薬理学的特性が， $0.10 \mu\text{M}$ 未満の IC_{50} である，請求項 25 記載の方法。

【請求項 28】

前記参照化合物が式 I の化合物である，請求項 25 記載の方法。

【請求項 29】

前記改良された調節剤の少なくとも 1 つの誘導体が試験化合物として用いられ，および前記判定および選択が繰り返される，請求項 25 記載の方法。

【請求項 30】

PDE4B に対して改良された特異性を有するリガンドを開発する方法であって，複数のホスホジエステラーゼに結合する化合物を同定し；そして前記化合物の誘導体が PDE4B に対して前記化合物より高い特異性を有するか否かを判定し，このことにより，PDE4B に対して改良された特異性を有するリガンドを得る，ことを含む方法。

【請求項 31】

前記化合物が前記複数のホスホジエステラーゼのいずれに対するものより少なくとも 10 倍高い親和性をもって PDE4B に結合する，請求項 30 記載の方法。

【請求項 32】

前記化合物は，少なくとも 1 つの保存 PDE4B 活性部位残基と相互作用する，請求項 30 記載の方法。

【請求項 33】

前記化合物は，前記複数のホスホジエステラーゼに弱く結合する，請求項 30 記載の方法。

【請求項 34】

前記複数のホスホジエステラーゼは PDE4B および PDE4D を含む，請求項 30 記載の方法。

【請求項 35】

前記複数のホスホジエステラーゼは PDE4B および PDE5A を含む，請求項 30 記載の方法。

【請求項 36】

前記化合物は式 I の化合物である，請求項 30 記載の方法。

【請求項 37】

表 1 または 2 に示される座標を有する，PDE4B ホスホジエステラーゼドメインの結晶形を含む結晶。

【請求項 38】

さらにもう 1 つの重金属原子を含む，請求項 37 記載の結晶。

【請求項 39】

前記結晶形は，PDE4B と結合化合物との共結晶を含む，請求項 37 記載の結晶。

【請求項 40】

前記結合化合物は，少なくとも 1 つの保存 PDE4B 活性部位残基と相互作用する，請求項 39 記載の結晶形。

【請求項 41】

前記共結晶が X 線ビーム中にある，請求項 39 記載の結晶形。

【請求項 42】

前記結晶が X 線ビーム中にある，請求項 37 記載の結晶形。

【請求項 43】

PDE4B の結晶を得る方法であって，PDE4B 蛋白質を $5-20 \text{ mg/ml}$ で， $30\% \text{ PEG } 400$ ， 0.2 M MgCl_2 ， $0.1 \text{ M Tris (pH } 8.5)$ ， 1 mM の結合化合物， 4°C ；または $20\% \text{ PEG } 3000$ ， 0.2 M Ca(OAc)_2 ， 0.1

M T r i s (p H 7 . 0) , 1 m M の結合化合物, 1 5 . 9 m g / m l の蛋白質, 4 °C ; または 1 . 8 M - 2 . 0 M 硫酸アンモニウム, 0 . 1 M C A P S (p H 1 0 . 0 - 1 0 . 5) , 0 . 2 M 硫酸リチウムと実質的に同等の結晶化条件に供することを含む方法。

【請求項 4 4】

さらに、前記結晶化条件を最適化することを含む、請求項 4 3 記載の方法。

【請求項 4 5】

P D E 4 B と P D E 4 B 結合化合物との共結晶であって、前記結合化合物は式 I の化合物を含む共結晶。

【請求項 4 6】

前記共結晶が X 線ビーム中にある、請求項 4 5 記載の共結晶。

【請求項 4 7】

ホスホジエステラーゼの構造を決定する方法であって、
P D E 4 B 構造の電子表示からホモロジーモデルを作成し、ここで、前記 P D E 4 B 構造は、表 1 または 2 の原子座標を表し；そして
前記ホモロジーモデルをホスホジエステラーゼの前記構造と同等とみなす、ことを含む方法。

【請求項 4 8】

前記作成することが、
P D E 4 B と前記ホスホジエステラーゼとの間で保存されているアミノ酸残基を同定し；
前記 P D E 4 B 構造中の複数の保存アミノ酸の原子座標を前記ホスホジエステラーゼの対応するアミノ酸に移動させて、前記ホスホジエステラーゼの概略構造を提供し；そして
前記ホスホジエステラーゼ中の残りのアミノ酸残基の構造の電子表示を用いて前記ホスホジエステラーゼの残部を表す構造を構築する、
ことを含む、請求項 4 7 記載の方法。

【請求項 4 9】

さらに、前記ホモロジーモデルを、前記ホスホジエステラーゼの 1 またはそれ以上の結晶からの低解像度 X 線回折データとフィッティングさせることを含む、請求項 4 8 記載の方法。

【請求項 5 0】

表 1 または 2 からの保存残基の座標を用いる、請求項 4 8 記載の方法。

【請求項 5 1】

前記ホスホジエステラーゼが P D E 5 A である、請求項 4 8 記載の方法。

【請求項 5 2】

表 1 または 2 に示される座標に対応する原子座標表示を含む、P D E 4 B の結晶構造の電子表示。

【請求項 5 3】

図解表示を含む、請求項 5 2 記載の電子表示。

【請求項 5 4】

前記 P D E 4 B は本質的に P D E 4 B ホスホジエステラーゼドメインからなる、請求項 5 2 記載の電子表示。

【請求項 5 5】

P D E 4 B に基づくホスホジエステラーゼのホモロジーモデルの電子表示であって、ここで、前記ホモロジーモデルは、表 1 または 2 の保存残基原子座標を利用することを特徴とする電子表示。

【請求項 5 6】

生物学的因子を開発する方法であって、P D E 4 B 結晶構造を分析し、そして前記生物学的因子を形成するための少なくとも 1 つの基礎構造を同定することを含む方法。

【請求項 5 7】

前記基礎構造はエピトープを含み、および前記方法はさらに、前記エピトープに対する抗体を開発することを含む、請求項 5 6 記載の方法。

【請求項 58】

前記基礎構造は変更された活性を与えると予測される変異部位を含み、および前記方法はさらに、前記部位において変異を作成し、このことにより改変された P D E 4 B を得ることを含む、請求項 56 記載の方法。

【請求項 59】

前記基礎構造は、別の成分が付着するための付着点を含む、請求項 56 記載の方法。

【請求項 60】

前記別の成分は、ペプチド、ポリペプチド、固相材料、リンカー、および標識からなる群より選択される、請求項 56 記載の方法。

【請求項 61】

前記別の成分を付着させることをさらに含む、請求項 56 記載の方法。

【請求項 62】

P D E 4 B に結合する可能性を有する化合物を同定する方法であって、化合物の少なくとも 1 つの電子表示を P D E 4 B 結合部位の電子表示中でフィッティングさせることを含み、ここで、前記結合部位は、表 4 からの保存結合部位残基の座標の電子表示を含むことを特徴とする方法。

【請求項 63】

前記電子表示がさらに、前記結合部位において複合体を形成している結合化合物の電子表示を含む、請求項 62 記載の方法。

【請求項 64】

P D E 4 B と複合体形成した化合物のコンピュータ表示を除去し、そしてコンピュータデータベースからの化合物のコンピュータ表示を P D E 4 B の活性部位のコンピュータ表示とフィッティングさせ；そして

好都合な幾何学的フィットおよびエネルギー的に好都合な相補的相互作用に基づいて前記活性部位に最もよくフィットする化合物を潜在的結合化合物として同定する、
ことを含む、請求項 63 記載の方法。

【請求項 65】

P D E 4 B と複合体形成した化合物のコンピュータ表示を、1 またはそれ以上の化学基の欠失または付加またはその両方により改変し；

コンピュータデータベースからの化合物のコンピュータ表示を P D E 4 B の活性部位のコンピュータ表示とフィッティングさせ；そして

好都合な幾何学的フィットおよびエネルギー的に好都合な相補的相互作用に基づいて前記活性部位に最もよくフィットする化合物を潜在的結合化合物として同定する、
ことを含む、請求項 63 記載の方法。

【請求項 66】

P D E 4 B と複合体形成した化合物のコンピュータ表示を除去し；そして

化合物検索コンピュータプログラムを用いて前記化合物と構造的類似性を有する化合物についてデータベースを検索するか、または化合物構築コンピュータプログラムを用いて前記化合物の一部を類似する化学構造で置き換える、

ことを含む、請求項 63 記載の方法。

【請求項 67】

P D E 4 B と複合体を形成する前記化合物が非加水分解性 c G M P 類似体である、請求項 63 記載の方法。

【請求項 68】

前記フィッティングが、前記化合物が保存 P D E 4 B 活性部位残基の 1 またはそれ以上と相互作用するか否かを判定することを含む、請求項 62 記載の方法。

【請求項 69】

P D E 4 B 結合化合物またはその誘導体を、前記 P D E 4 B 結合化合物の実質的な P D E 4 B 結合を保持するように付着成分に結合させる方法であって、前記 P D E 4 B 結合化合物またはその誘導体を前記付着成分の結合についてエネルギー的に許容される部位に結合

させることを含む方法。

【請求項 70】

前記付着成分が固相媒体に結合させるためのリンカーであり、および前記方法がさらに、前記化合物または誘導体を前記エネルギー的に許容される部位に結合したリンカーを介して固相媒体に結合させることを含む、請求項 69 記載の方法。

【請求項 71】

前記ホスホジエステラーゼが、少なくとも 1 つの保存 P D E 4 B 活性部位残基とマッチする保存残基を含む、請求項 69 記載の方法。

【請求項 72】

前記リンカーは無痕跡リンカーである、請求項 70 記載の方法。

【請求項 73】

前記ホスホジエステラーゼ結合化合物またはその誘導体が前記固相媒体に結合した前記リンカー上で合成される、請求項 70 記載の方法。

【請求項 74】

複数の前記化合物または誘導体がコンビナトリアル合成で合成される、請求項 73 記載の方法。

【請求項 75】

前記化合物の前記固相媒体への付着により親和性媒体が生ずる、請求項 70 記載の方法。

【請求項 76】

前記付着成分は標識を含む、請求項 69 記載の方法。

【請求項 77】

前記標識は蛍光団を含む、請求項 76 記載の方法。

【請求項 78】

P D E 4 B 結合化合物と、前記改変型化合物の P D E 4 B への結合がエネルギー的に許容される部位においてこれに結合したリンカー成分を含む改変型化合物。

【請求項 79】

前記リンカーは固相に付着されている、請求項 78 記載の化合物。

【請求項 80】

前記リンカーは、標識を含むかまたはこれに付着されている、請求項 78 記載の化合物。

【請求項 81】

前記リンカーは無痕跡リンカーである、請求項 78 記載の化合物。

【請求項 82】

前記結合化合物は式 I の化合物である、請求項 78 記載の化合物。

【請求項 83】

ホスホジエステラーゼのリガンドを開発する方法であって、前記ホスホジエステラーゼは、1 またはそれ以上の保存 P D E 4 B 活性部位残基にマッチした保存残基を含んでおり、該方法は、前記ホスホジエステラーゼに結合する P D E 4 B 結合化合物が結晶構造中において前記 1 またはそれ以上の保存 P D E 4 B 活性部位残基と相互作用するか否かを判定することを含む方法。

【請求項 84】

前記ホスホジエステラーゼは、少なくとも 2 つの保存 P D E 4 B 活性部位残基とマッチする保存残基を含む、請求項 83 記載の方法。

【請求項 85】

さらに、前記化合物が前記ホスホジエステラーゼを調節するか否かを判定することを含む、請求項 83 記載の方法。

【請求項 86】

前記決定することが、前記化合物を前記ホスホジエステラーゼの結合部位においてコンピュータフィッティングさせることを含む、請求項 83 記載の方法。

【請求項 87】

さらに、前記ホスホジエステラーゼと前記化合物との共結晶を形成することを含む、請求

項 8 3 記載の方法。

【請求項 8 8】

さらに、前記化合物の前記ホスホジエステラーゼとの結合の向きを決定することを含む、請求項 8 3 記載の方法。

【請求項 8 9】

前記結合化合物は式 I の化合物である、請求項 8 3 記載の方法。

【請求項 9 0】

P D E 4 B と P D E 4 D との間で選択性を有する化合物を同定する方法であって、化合物が P D E 4 B および P D E 4 D と少なくとも 1 つの異なる部位で異なるように相互作用するか否かを分析することを含み、ここで、異なる相互作用は前記選択性を示す、ことを特徴とする方法。

【請求項 9 1】

前記分析が、

前記化合物の電子表示を P D E 4 B および P D E 4 D の結合部位の電子表示中でフィッティングさせ；そして

前記フィッティングに基づいて、前記化合物が異なるように相互作用するか否かを判定する、

ことを含む、請求項 9 0 記載の方法。

【請求項 9 2】

初期化合物の電子表示を P D E 4 B および P D E 4 D の結合部位の電子表示にフィッティングさせ、ここで、前記初期化合物は P D E 4 B および P D E 4 D の両方に結合し；

前記初期化合物の前記電子表示を、少なくとも異なる部位で相互作用する少なくとも 1 つの成分で改変し；そして

改変された化合物が P D E 4 B および P D E 4 D に異なるように結合するか否かを判定する、

ことを含む、請求項 9 0 記載の方法。

【請求項 9 3】

前記改変された化合物が前記初期化合物と異なるより高い程度で結合する、請求項 9 2 記載の方法。

【請求項 9 4】

さらに、P D E 4 B および P D E 4 D に対して異なるように相互作用する化合物を異なる活性についてアッセイすることを含む、請求項 9 0 記載の方法。

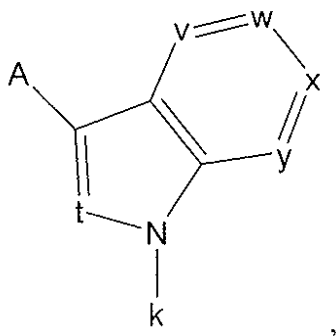
【請求項 9 5】

前記化合物が式 I の化合物である、請求項 9 0 記載の方法。

【請求項 9 6】

以下の化学構造：

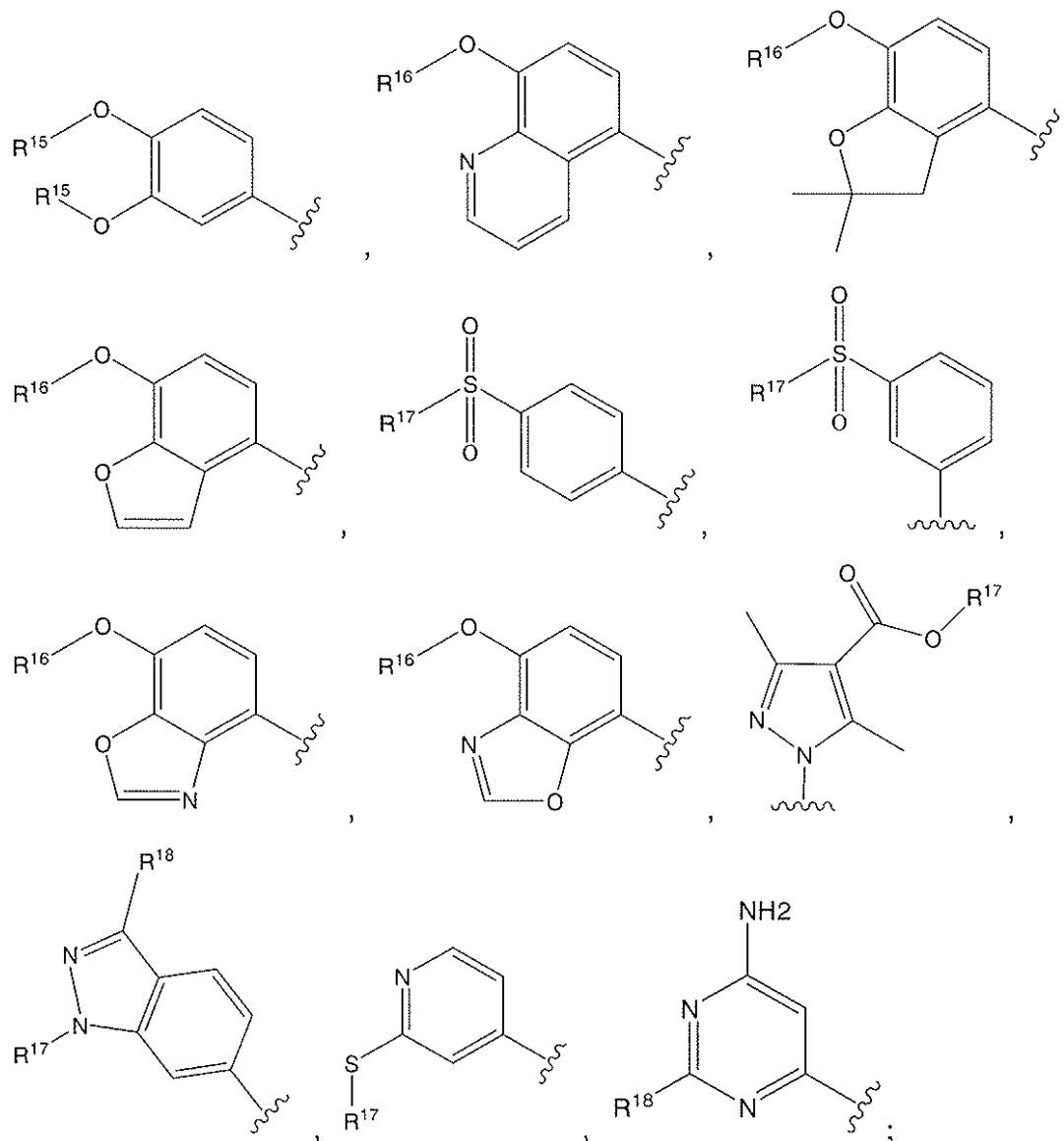
【化 1 2】



〔式中、

k は、 $-C R^6 R^7 R^{19}$ 、 $-C(Z) R^8$ 、 $-C(Z) N R^{12} R^{13}$ 、 $-S(O)_2$

$\text{NR}^1 \text{R}^2 \text{R}^3$, および $-\text{S}(\text{O})_2 \text{R}^1 \text{R}^4$ からなる群より選択され;
 Z は、 O , S , または NR^9 であり;
 t は、 N または CH であり;
 y は N または CH であり、ただし、 t および y の両方ともが N ではなく;
 v , w および x は CH であり;
 A は、以下からなる群より選択される構造を有し:
 【化 13】



R^6 および R^7 は、独立して、水素、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル、任意に置換されていてもよい低級アルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラールキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロアラールキルからなる群より選択され;

R^8 は、それぞれの場合に独立して、 $-\text{OR}^9$ 、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、 R^8 がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は $\text{C}(\text{Z})$ には結合していない）、任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、 R^8 がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は $\text{C}(\text{Z})$ には結

合していない), 任意に置換されていてもよいシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいアリール, 任意に置換されていてもよいアラルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロアリール, および任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルからなる群より選択され; R^9 は、それぞれの場合に独立して、水素, 任意に置換されていてもよい低級アルキル, 任意に置換されていてもよい低級アルケニル (ただし、 R^9 がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は O, N または S には結合していない), 任意に置換されていてもよい低級アルキニル (ただし、 R^9 がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は O, N または S には結合していない), 任意に置換されていてもよいシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいアリール, 任意に置換されていてもよいアラルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロアリール, および任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルからなる群より選択され;

R^{10} および R^{11} は、それぞれの場合に独立して、水素, 任意に置換されていてもよい低級アルキル, 任意に置換されていてもよい低級アルケニル (ただし、 R^{10} および/または R^{11} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は窒素には結合していない), 任意に置換されていてもよい低級アルキニル (ただし、 R^{10} および/または R^{11} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は窒素には結合していない), 任意に置換されていてもよいシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいアリール, 任意に置換されていてもよいアラルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロアリール, 任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル, $-C(Z)R^8$, $-C(Z)NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$, および $-S(O)_2R^{14}$ からなる群より選択されるか; または

R^{10} および R^{11} は、これらが結合している窒素と一緒に、5-7 員の任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルまたは任意に置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し;

R^{12} および R^{13} は、それぞれの場合に独立して、水素, 任意に置換されていてもよい低級アルキル, 任意に置換されていてもよい低級アルケニル (ただし、 R^{12} および/または R^{13} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は窒素には結合していない), 任意に置換されていてもよい低級アルキニル (ただし、 R^{12} および/または R^{13} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は窒素には結合していない), 任意に置換されていてもよいシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいアリール, 任意に置換されていてもよいアラルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロアリール, および任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルからなる群より選択されるか; または

R^{12} および R^{13} は、これらが結合している窒素と一緒に、5-7 員の任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルまたは任意に置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し;

R^{14} は、それぞれの場合に独立して、任意に置換されていてもよい低級アルキル, 任意に置換されていてもよい低級アルケニル (ただし、 R^{14} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は $-S(O)_2-$ には結合していない), 任意に置換されていてもよい低級アルキニル (ただし、 R^{14} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は $-S(O)_2-$ には結合していない), 任意に置換されていてもよいシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいアリール, 任意に置換されていてもよいアラルキル, 任意に置換されていてもよい

ヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロラルキルからなる群より選択され；

R^{15} は、それぞれの場合に独立して、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、 R^{15} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は酸素には結合していない）、任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、 R^{15} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は酸素には結合していない）、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいヘテロラルキル、 $-C(Z)R^8$ 、および $-C(Z)NR^{12}R^{13}$ からなる群より選択されるか；または

各 R^{15} は、これらが結合している酸素と一緒に、フェニル環に縮合している 5-7 員の任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{16} は、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、 R^{16} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は酸素には結合していない）、任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、 R^{16} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は酸素には結合していない）、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいヘテロラルキル、 $-C(Z)R^8$ 、および $-C(Z)NR^{12}R^{13}$ からなる群より選択され；

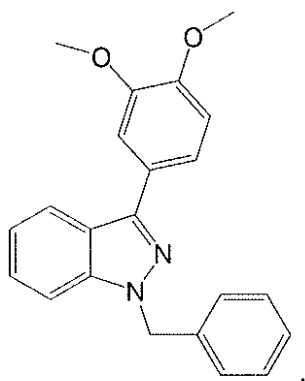
R^{17} は、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、 R^{17} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は N、O、または S には結合していない）、任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、 R^{17} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は N、O、または S には結合していない）、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロラルキルからなる群より選択され；

R^{18} は、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル、任意に置換されていてもよい低級アルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいヘテロラルキル、 $-C(Z)R^8$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(Z)NR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、および $-S(O)_2R^{14}$ からなる群より選択され；および

R^{19} は、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル、任意に置換されていてもよい低級アルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロラルキルからなる群より選択され；

ただし、化合物は以下

【化 1 4】



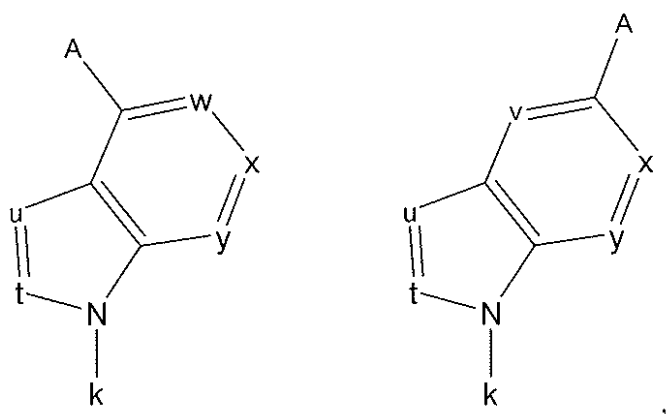
の化合物ではない]

を有する化合物、これらのすべての塩、プロドラッグ、互変異性体および異性体。

【請求項 9 7】

以下：

【化 1 5】



[式中、

kは、 $-CR^6R^7R^{19}$ 、 $-C(Z)R^8$ 、 $-C(Z)NR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、および $-S(O)_2R^{14}$ からなる群より選択され；

ZはO、S、または NR^9 であり；

tはNまたはCHであり；

yはNまたはCHであり、ただし、tおよびyの両方ともがNではなく；

u、v、wおよびxはCHであり；

Aは、以下からなる群より選択される構造を有し：

Chemical structures (1) through (10) are defined as follows:

(1)

(2)

(3)

(4)

(5)

(6)

(7)

(8)

(9)

(10)

R⁸ は、それぞれの場合に独立して、-OR⁹、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、R⁸ がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素はC（Z）には結合していない）、任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、R⁸ がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素はC（Z）には結合していない）、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていても

よいシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいアリール, 任意に置換されていてもよいアラルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロアリール, および任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルからなる群より選択され; R^9 は、それぞれの場合に独立して、水素, 任意に置換されていてもよい低級アルキル, 任意に置換されていてもよい低級アルケニル (ただし、 R^9 がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は O, N または S には結合していない), 任意に置換されていてもよい低級アルキニル (ただし、 R^9 がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は O, N または S には結合していない), 任意に置換されていてもよいシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいアリール, 任意に置換されていてもよいアラルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロアリール, および任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルからなる群より選択され;

R^{10} および R^{11} は、それぞれの場合に独立して、水素, 任意に置換されていてもよい低級アルキル, 任意に置換されていてもよい低級アルケニル (ただし、 R^{10} および/または R^{11} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は窒素には結合していない), 任意に置換されていてもよい低級アルキニル (ただし、 R^{10} および/または R^{11} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は窒素には結合していない), 任意に置換されていてもよいシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいアリール, 任意に置換されていてもよいアラルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロアリール, 任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル, $-C(Z)R^8$, $-C(Z)NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$, および $-S(O)_2R^{14}$ からなる群より選択されるか; または

R^{10} および R^{11} は、これらが結合している窒素と一緒に、5-7 員の任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルまたは任意に置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し;

R^{12} および R^{13} は、それぞれの場合に独立して、水素, 任意に置換されていてもよい低級アルキル, 任意に置換されていてもよい低級アルケニル (ただし、 R^{12} および/または R^{13} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は窒素には結合していない), 任意に置換されていてもよい低級アルキニル (ただし、 R^{12} および/または R^{13} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は窒素には結合していない), 任意に置換されていてもよいシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいアリール, 任意に置換されていてもよいアラルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロアリール, および任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルからなる群より選択されるか; または

R^{12} および R^{13} は、これらが結合している窒素と一緒に、5-7 員の任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルまたは任意に置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し;

R^{14} は、それぞれの場合に独立して、任意に置換されていてもよい低級アルキル, 任意に置換されていてもよい低級アルケニル (ただし、 R^{14} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は $-S(O)_2-$ には結合していない), 任意に置換されていてもよい低級アルキニル (ただし、 R^{14} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は $-S(O)_2-$ には結合していない), 任意に置換されていてもよいシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル, 任意に置換されていてもよいアリール, 任意に置換されていてもよいアラルキル, 任意に置換されていてもよいヘテロアリール, および任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルからなる群より選

択され；

R^{15} は、それぞれの場合に独立して、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、 R^{15} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は酸素には結合していない）、任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、 R^{15} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は酸素には結合していない）、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-C(Z)R^8$ 、および $-C(Z)NR^{12}R^{13}$ からなる群より選択されるか；または

各 R^{15} は、これらが結合している酸素と一緒にあって、フェニル環に縮合している 5-7 員の任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{16} は、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、 R^{16} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は酸素には結合していない）、任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、 R^{16} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は酸素には結合していない）、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-C(Z)R^8$ 、および $-C(Z)NR^{12}R^{13}$ からなる群より選択され；

R^{17} は、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、 R^{17} がアルケニルであるとき、そのアルケン炭素は N、O、または S には結合していない）、任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、 R^{17} がアルキニルであるとき、そのアルキン炭素は N、O、または S には結合していない）、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルからなる群より選択され；

R^{18} は、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル、任意に置換されていてもよい低級アルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-C(Z)R^8$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(Z)NR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、および $-S(O)_2R^{14}$ からなる群より選択され；および

R^{19} は、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル、任意に置換されていてもよい低級アルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、および任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルからなる群より選択される]

からなる群より選択される化学構造を有する化合物、これらのすべての塩、プロドラッグ、互変異性体および異性体。

【請求項 98】

t および y が C H である、請求項 97 記載の化合物。

【請求項 99】

t が C H であり、y が N である、請求項 97 記載の化合物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2005/031322

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/04		
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) C07D		
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, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2005/016924 A (GLAXO GROUP LIMITED; BESWICK, PAUL; GLEAVE, ROBERT; SWARBRICK, MARTIN) 24 February 2005 (2005-02-24) page 5, line 27 - page 8, line 9; claims 1,3,16; examples 1,8-12,14-18 -----	1,3,4, 12-14, 19-24
X	EP 1 166 785 A (YUNG SHIN PHARMEUTICAL IND. CO., LTD) 2 January 2002 (2002-01-02) Formula (I); examples 18,19 -----	1,12-14, 19-24
X	EP 0 667 345 A (YUNG SHIN PHARM. IND. CO. LTD) 16 August 1995 (1995-08-16) claims 1,12; compounds IX-13 ----- -/-	1,12-14, 19-24
☒ 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
29 August 2006		08.11.06
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018		Authorized officer Johnson, Claire

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2005/031322

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LEE F-Y ET AL: "Synthesis of 1-Benzyl-3-(5'-hydroxymethyl-2'-furyl)indazole Analogues as Novel Antiplatelet Agents" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 44, 2001, pages 3746-3749, XP002239593 ISSN: 0022-2623 compounds 58,59 -----	1,12-14, 19-24
X	WO 02/062290 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 15 August 2002 (2002-08-15) compound 22 -----	1,12
X	CIATTINI, P.G. ET AL.: "An efficient synthesis of 3-substituted indoles by palladium-catalyzed coupling reaction of 3-tributylstannylindoles with organic triflates and halides." TETRAHEDRON LETTERS, vol. 35, no. 15, 1994, pages 2405-2408, XP002396745 product obtained according to entry 8 of Table; -----	1,2
X	WO 01/02369 A (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC) 11 January 2001 (2001-01-11) page 51, line 14 - line 15 -----	1
A	US 2004/106641 A1 (HOFGEN NORBERT ET AL) 3 June 2004 (2004-06-03) claims 1,15 -----	1-29,36, 45,46, 82,89,95

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/031322**Box 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 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 fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

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.:

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.:

see annex

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2005/031322

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-29, 36, 45, 46, 82, 89, 95

Compounds of claim 1, methods of treatment using compounds of claim 13, kits containing such compounds, methods of using such compounds, cocrystals containing such compounds,

2. claims: 30-35

Method for developing ligands with improved specificity for PDE4B.

3. claims: 37-42

A crystalline form of PDE4B phosphodiesterase domain.

4. claims: 43, 44

Method for obtaining a crystal of PDE4B.

5. claims: 47-51

Method for determining a structure of a phosphodiesterase.

6. claims: 52-55

Electronic representation of a crystal structure of PDE4B or a PDE4B-based homology model for a phosphodiesterase.

7. claims: 56-61

Method for developing a biological agent.

8. claims: 62-68

Method for identifying compounds with the potential to bind PDE4B.

9. claims: 69-77

Method for attaching a PDE4B binding compound to an attachment component.

10. claims: 78-81

International Application No. PCT/ US2005/ 031322

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

A PDE4B binding compound with a linker moiety attached thereto.

11. claims: 83-88

Method for developing a ligand for a phosphodiesterase.

12. claims: 90-94

Method for identifying a compound having selectivity between PDE4B and PDE4D.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2005/031322

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005016924	A	24-02-2005	EP 1654262 A1	10-05-2006
EP 1166785	A	02-01-2002	CN 1331076 A HK 1041887 A1	16-01-2002 04-11-2005
EP 0667345	A	16-08-1995	JP 2928079 B2 JP 7224057 A US 5574168 A	28-07-1999 22-08-1995 12-11-1996
WO 02062290	A	15-08-2002	AU 2002253794 A1 EP 1343499 A2 JP 2004520387 T	19-08-2002 17-09-2003 08-07-2004
WO 0102369	A	11-01-2001	AU 777701 B2 AU 5785200 A BG 106380 A BR 0012352 A CA 2383630 A1 CN 1374950 A CN 1495171 A CZ 20014634 A3 EA 4460 B1 EE 200100717 A EP 1218348 A2 HK 1048813 A1 HR 20020109 A2 HU 0202490 A2 JP 2003503481 T MA 26803 A1 MX PA01012795 A NO 20015797 A NZ 516676 A OA 11980 A PL 355757 A1 SK 19252001 A3 UA 66933 C2 ZA 200110061 A	28-10-2004 22-01-2001 30-09-2002 14-05-2002 11-01-2001 16-10-2002 12-05-2004 11-09-2002 29-04-2004 17-02-2003 03-07-2002 10-12-2004 31-12-2003 28-11-2002 28-01-2003 20-12-2004 02-09-2002 01-03-2002 26-09-2003 18-04-2006 17-05-2004 06-11-2002 15-06-2004 06-02-2003
US 2004106641	A1	03-06-2004	DE 10053275 A1 ZA 200303236 A	02-05-2002 31-07-2003

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 19/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 15/06 (2006.01)	A 6 1 P 15/06	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 4 0 B 50/00 (2006.01)	C 4 0 B 50/00	
C 4 0 B 40/04 (2006.01)	C 4 0 B 40/04	

(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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, 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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 イブラヒム, プラブハム, エル.

アメリカ合衆国 9 4 0 4 0 カリフォルニア州 マウンテン ビュー, ルービック ドライブ
3 3 8 0

(72)発明者 ブレマー, ライアン, イー.

アメリカ合衆国 9 4 6 0 8 カリフォルニア州 エメリービル, アデライン ストリート 3 1
1 6 # 1 1 2

(72)発明者 ジレット, サミュエル, ジェイ.

アメリカ合衆国 9 4 6 1 0 カリフォルニア州 オークランド, アンダーヒルズ ロード 1 0
4 2

(72)発明者 チョー, ハンナ

アメリカ合衆国 9 4 6 1 0 カリフォルニア州 オークランド, オレンジ ストリート 4 2 5
, アpartment 3 1 4

(72)発明者 ネスピ, マリカ

アメリカ合衆国 9 4 7 0 7 カリフォルニア州 バークレイ, サン ルイス ロード 5 6 4

(72)発明者 マモ, シュメイエ

アメリカ合衆国 9 4 6 1 9 カリフォルニア州 オークランド, コートランド アベニュー 3
0 0 0

(72)発明者 ジャン, チャオ

アメリカ合衆国 0 4 5 5 6 カリフォルニア州 モラガ, スプリングフィールド プレイス 3
9 7

(72)発明者 アーティス, ディーン, アール.

アメリカ合衆国 9 4 7 0 7 カリフォルニア州 ケンジントン, アーモント ドライブ 5 0

(72)発明者 リー, ビュンフン

アメリカ合衆国 9 3 9 3 3 カリフォルニア州 マリーナ, マーティン サークル 3 2 2 2

(72)発明者 ズッカーマン, レベッカ, エル.

アメリカ合衆国 9 4 5 0 1 カリフォルニア州 アラメダ, クリントン アベニュー 1 6 2 0

F ターム(参考) 4C065 AA04 BB04 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK04 LL09 PP19

4C086 AA01 AA02 AA03 BC13 BC28 CB05 GA07 MA01 MA04 NA14

ZA02 ZA16 ZA42 ZA59 ZA66 ZA68 ZA96 ZA97 ZB13 ZB15

ZB27

4C204 BB01 CB03 DB15 FB32 GB01