(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2010-521138
(P2010-521138A)
(43)公表日　平成22年6月24日(2010.6.24)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12P 21/02	(2006.01)	C12P	21/02	ZNAC	2G045
C12N 15/09	(2006.01)	C12N	15/00	A	4B024
C07K 14/46	(2006.01)	C07K	14/46		4B064
C07K 14/47	(2006.01)	C07K	14/47		4C084
C07K 14/415	(2006.01)	C07K	14/415		4H045

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 114 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2009-546784 (P2009-546784)
(86)(22)出願日　平成20年1月29日 (2008.1.29)
(85)翻訳文提出日　平成21年7月24日 (2009.7.24)
(86)国際出願番号　PCT/FI2008/050026
(87)国際公開番号　WO2008/092992
(87)国際公開日　平成20年8月7日 (2008.8.7)
(31)優先権主張番号　20075059
(32)優先日　平成19年1月29日 (2007.1.29)
(33)優先権主張国　フィンランド(FI)
(31)優先権主張番号　60/887,862
(32)優先日　平成19年2月2日 (2007.2.2)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　501374390
バルティオン　テクニリーネン　トゥトキムスケスクス
フィンランド国、エフアイエヌ－０２１５０　エスポー、ブオリミエヘンティエ　５
Ｖｕｏｒｉｍｉｅｈｅｎｔｉｅ　５，　Ｆｉｎ－０２１５０，　Ｅｓｐｏｏ，　Ｆｉｎｌａｎｄ
(74)代理人　100116838
弁理士　渡邊　潤三
(72)発明者　ユゥルハ，シルパ
フィンランド国、エフアイ－０２２１０　エスポー、ランシポルッティ　１　ビー　７

最終頁に続く

(54)【発明の名称】アレルゲン結合性ＩｇＥモノクローナル抗体および低アレルギー性物質の製造方法

(57)【要約】
本発明は、非連続的な平面状アレルゲン性エピトープ、例えば、β－ラクトグロブリンのエピトープ、に対して高い親和性と特異性をもって結合する、ヒトＩｇＥ抗体およびその誘導体に関する。また、本発明は、上記のアレルゲン結合性モノクローナル抗体を作製したり改変したりするための方法、並びにこのような抗体やその誘導体を免疫診断や免疫療法の分野で使用するための方法を提供する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
修飾アレルゲン性ポリペプチドを製造するための方法であって、
（ａ）アレルゲン性ポリペプチドをコードする核酸配列を修飾し、それにより、修飾した核酸から発現される修飾アレルゲン性ポリペプチドにおいて、該アレルゲン性ポリペプチドの平面状（平坦状）Ｉ型表面の構造が改変され、且つ該アレルゲン性ポリペプチド特異的なＩｇＥ抗体の該修飾アレルゲン性ポリペプチドに対する親和性が、アレルゲンに対する親和性の１０分の１以下に低下し、そして
（ｂ）該修飾核酸から修飾アレルゲン性ポリペプチドを発現させるか、または該修飾核酸を用いて修飾アレルゲン性ポリペプチドを製造する
ことを包含する方法。
【請求項２】
該アレルゲン性ポリペプチドが、以下のａ）～ｆ）からなる群より選ばれることを特徴とする、請求項１に記載の方法。
ａ） Bos d 5, β－ラクトグロブリン、
ｂ） Equ c 1, ウマ 皮膚、
ｃ） Bet v 1, シラカバ 花粉、
ｄ） Bos d 2, ウシ フケ、
ｅ） Cyp c 1, コイ パルブアルブミン、および
ｆ） Hev b 6, ラテックス。
【請求項３】
免疫療法に使用するための、請求項１または２の方法で得られた修飾アレルゲン性ポリペプチド。
【請求項４】
アレルゲンの平面状（平坦状）Ｉ型表面構造に結合し、該アレルゲンに対する特異的ＩｇＥ抗体の結合を阻害または防止する分子を同定するための方法であって、
（ａ）アレルゲン性エピトープを有する粒子に、結合性分子候補物質を接触させ、そして
（ｂ）該アレルゲンの平面状（平坦状）Ｉ型表面に結合する結合性分子候補物質を単離する
ことを包含する方法。
【請求項５】
該アレルゲン性ポリペプチドが、以下のａ）～ｆ）からなる群より選ばれることを特徴とする、請求項４に記載の方法。
ａ） Bos d 5, β－ラクトグロブリン、
ｂ） Equ c 1, ウマ 皮膚、
ｃ） Bet v 1, シラカバ 花粉、
ｄ） Bos d 2, ウシ フケ、
ｅ） Cyp c 1, コイ パルブアルブミン、および
ｆ） Hev b 6, ラテックス。
【請求項６】
該分子がペプチドであることを特徴とする、請求項４に記載の方法。
【請求項７】
組み換えＩｇＥモノクローナル抗体を単離するための方法であって、
ａ）ヒト由来サンプルのＩｇＥ産生細胞からｍＲＮＡを単離し、
ｂ）ＩｇＥ Ｆｄ遺伝子領域およびカッパ／ラムダ軽鎖遺伝子をコードするｃＤＮＡを合成して、ＩｇＥ発現ライブラリーを構築し、
ｃ）アレルゲンに固有の平面状（平坦状）Ｉ型表面を有するポリペプチドまたはタンパク質に対して発現ライブラリーをスクリーニングし、該平面状表面に対して10^7 M^{-1}を超える中度から高度の親和性を示すクローンを単離し、そして

ｄ）上記工程ｃ）で得たＩｇＥ抗体をコードするＤＮＡを単離する
ことを包含する方法。
【請求項８】
該アレルゲン性ポリペプチドが、以下のａ）～ｆ）からなる群より選ばれることを特徴とする、請求項７に記載の方法。
ａ） Bos d 5, β－ラクトグロブリン、
ｂ） Equ c 1, ウマ 皮膚、
ｃ） Bet v 1, シラカバ 花粉、
ｄ） Bos d 2, ウシ フケ、
ｅ） Cyp c 1, コイ パルブアルブミン、および
ｆ） Hev b 6, ラテックス。
【請求項９】
該アレルゲン性ポリペプチドが、β－ラクトグロブリン（配列番号８）であり、該平面状表面が、抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸であるVal43－Lys47とLeu57－Gln59、およびこれらβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸の近傍のアミノ酸からなる群より選ばれる少なくとも１種の構造座標または三次元座標によって定義されるものであることを特徴とする、請求項１、４または７に記載の方法。
【請求項１０】
平面状アレルゲン性エピトープを有する特定アレルゲンに対する寛容状態を患者に誘導するための方法であって、
ａ）特異的ＩｇＥ抗体のエピトープに対するアレルゲンの親和性を１０分の１以下に低下させる変異によって、アレルゲンの平面状表面を破壊し、
ｂ）変異したアレルゲンを製造し、そして
ｃ）変異したアレルゲンを、患者に１回または複数回、好ましくは非経口的に投与することを包含する方法。
【請求項１１】
β－ラクトグロブリン（配列番号８）のアレルゲン性エピトープに対する結合特異性を有するモノクローナル抗体、あるいは該結合特異性を有する、その機能的断片または誘導体である、モノクローナル抗体。
【請求項１２】
該機能的断片が、ｓｃＦｖ断片、Ｆｖ断片、ＶＨドメイン、ＶＬドメイン、Ｆａｂ断片またはこれらの誘導体であることを特徴とする、請求項１１に記載のモノクローナル抗体。
【請求項１３】
β－ラクトグロブリンの該アレルゲン性エピトープが、抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸である、β－鎖ＡのTrp19とTyr20およびβ－鎖ＢのGlu44の構造座標によって定義されるものであることを特徴とする、請求項１１に記載のモノクローナル抗体。
【請求項１４】
β－ラクトグロブリンの該アレルゲン性エピトープが、抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるアレルゲン性β－ラクトグロブリンのコアエピトープおよび伸長エピトープの少なくとも１種の構造座標によってさらに定義されるものであり、該コアエピトープは、β－ラクトグロブリン由来アミノ酸であるTrp19－Tyr20、Val43－Lys47、Leu57－Gln59、Cys66－Gln68、Pro126－Glu127およびThr154－Glu157からなる群より選ばれるものであり、該伸長エピトープは、β－ラクトグロブリン由来アミノ酸であるThr18－Tyr20、Tyr42－Lys47、Glu55－Gln59、Glu65－Lys70、Thr125－Glu127およびThr154－His161からなる群より選ばれるものであることを特徴とする、請求項１３に記載のモノクローナル抗体。
【請求項１５】

該抗体またはその断片が、配列番号２に示したＣＤＲ－Ｈ３ループのArg101を、β－ラクトグロブリンの該アレルゲン性エピトープに対する抗体の結合における基本残基として含有することを特徴とする、請求項１１に記載のモノクローナル抗体。

【請求項１６】

該抗体がＩｇＥクラスの抗体であることを特徴とする、請求項１１に記載のモノクローナル抗体。

【請求項１７】

図４（配列番号２）に示したアミノ酸配列および図５（配列番号４）に示したアミノ酸配列からなる群より選ばれる少なくとも１種のアミノ酸配列を包含することを特徴とする、請求項１１に記載のモノクローナル抗体。

【請求項１８】

請求項１１のモノクローナル抗体、その断片または誘導体をコードする、単離されたＤＮＡ分子。

【請求項１９】

ベクターにクローニングされてなることを特徴とする、請求項１８に記載の単離されたＤＮＡ分子。

【請求項２０】

請求項１８または１９のＤＮＡ分子を含有する宿主細胞。

【請求項２１】

請求項１１に記載のモノクローナル抗体、その断片または誘導体を発現する、請求項２０に記載の宿主細胞。

【請求項２２】

該宿主細胞が、昆虫細胞、哺乳動物細胞、線虫細胞または植物細胞であることを特徴とする、請求項２０に記載の宿主細胞。

【請求項２３】

請求項１１～１７のいずれかのモノクローナル抗体、その断片または誘導体を製造するための方法であって、

該モノクローナル抗体またはその断片の発現に適した条件下において、請求項２０の宿主細胞を培養し、そして

該細胞の産生した抗体、抗体断片または誘導体を回収する

ことを包含する方法。

【請求項２４】

回収した抗体またはその誘導体を標識する工程をさらに包含する、請求項２３に記載の方法。

【請求項２５】

請求項１１のモノクローナル抗体またはその断片を製造するための方法であって、モノクローナル抗体、その断片または誘導体を合成によって製造することを包含する方法。

【請求項２６】

請求項１１のモノクローナル抗体またはその断片を製造するための方法であって、請求項１１のモノクローナル抗体、その断片または誘導体を、in vitro の発現または翻訳によって得ることを包含する方法。

【請求項２７】

請求項１１の抗体断片を、表面タンパク質または膜関連タンパク質との融合タンパク質として提示するファージまたは微生物細胞。

【請求項２８】

請求項１１の抗体、その断片または誘導体をコードする核酸を得るための方法であって、請求項２７のファージまたは細胞から核酸を単離することを包含する方法。

【請求項２９】

請求項１１の抗体断片を選択するための方法であって、請求項２７のファージまたは細胞を含む抗体断片ディスプレイライブラリーから抗体断片を選択することを包含する方法

。
【請求項３０】
サンプル中のβ－ラクトグロブリンを検出するための方法であって、
サンプルを提供し、そして
請求項１１のモノクローナル抗体、その断片または誘導体を用いて、β－ラクトグロブリンを検出する
ことを包含する方法。
【請求項３１】
修飾β－ラクトグロブリンポリペプチドまたはその誘導体を製造するための方法であって、
（ａ）β－ラクトグロブリンポリペプチドをコードする核酸配列を修飾し、それにより、修飾した核酸から発現される修飾β－ラクトグロブリンポリペプチドにおいて、該β－ラクトグロブリンポリペプチドのアレルゲン性エピトープの構造が改変され、そして
（ｂ）該修飾核酸から修飾β－ラクトグロブリンポリペプチドを発現させるか、または該修飾核酸を用いて修飾β－ラクトグロブリンポリペプチドを製造する
ことを包含する方法。
【請求項３２】
上記工程（ｂ）が、適切な宿主細胞内の該修飾核酸を培養系内で発現させて、培養物から該修飾β－ラクトグロブリンポリペプチドを単離する工程、あるいは該修飾β－ラクトグロブリンポリペプチドを合成する工程をさらに包含することを特徴とする、請求項３１に記載の方法。
【請求項３３】
β－ラクトグロブリンの該アレルゲン性エピトープが、抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸である、β－鎖ＡのTrp19とTyr20およびβ－鎖ＢのGlu44の構造座標によって定義されるものであることを特徴とする、請求項３１に記載の方法。
【請求項３４】
工程（ｂ）の後に単離された該修飾β－ラクトグロブリンのアレルギー誘発性を試験する工程をさらに包含する、請求項３１に記載の方法。
【請求項３５】
下記アミノ酸配列を有することを特徴とする、ペプチド。
ＬＬＩＹＸＡＳＳ／Ｔ　（配列番号４）
（式中、Ｘは任意のアミノ酸である。）
【請求項３６】
下記アミノ酸配列を有することを特徴とする、ペプチド。
ＬＬＸＸＸＡＳＳ／ＴＸＸＸ　（配列番号５）
（式中、Ｘは任意のアミノ酸である。）
【請求項３７】
下記アミノ酸配列を有することを特徴とする、請求項３６に記載のペプチド。
ＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳ　（配列番号６）。
【請求項３８】
請求項３５～３７のいずれかに記載のペプチド配列を含むアミノ酸配列をコードする核酸を包含する保存されたＩｇＥ軽鎖を、ＩｇＥ重鎖プールと組み合わせることを包含する、ＩｇＥ抗体ライブラリーの製造方法。
【請求項３９】
該ＩｇＥ抗体ライブラリーが、アレルゲンに対するフォーカスドＩｇＥ抗体ライブラリーであることを特徴とする、請求項３８に記載の方法。
【請求項４０】
β－ラクトグロブリン（配列番号８）のアレルゲン性エピトープを含む分子または分子複合体に対する化学物質の結合能を評価するための方法であって、該アレルゲン性エピト

ープは、抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸である、β－鎖ＡのTrp19とTyr20およびβ－鎖ＢのGlu44の構造座標によって定義されものであり、以下の工程を包含することを特徴とする方法。

（ｉ）化学物質と、分子または分子複合体に含まれるβ－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープとのフィッティング操作を、計算手段を用いて実施し、そして

（ｉｉ）該フィッティング操作の結果を解析することにより、化学物質とβ－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープとの会合を定量化する。

【請求項４１】

β－ラクトグロブリンの該アレルゲン性エピトープが、抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるアレルゲン性β－ラクトグロブリンのコアエピトープおよび伸長エピトープの少なくとも１種の構造座標によってさらに定義されるものであり、該コアエピトープは、β－ラクトグロブリン由来アミノ酸であるTrp19－Tyr20、Val43－Lys47、Leu57－Gln59、Cys66－Gln68、Pro126－Glu127およびThr154－Glu157からなる群より選ばれるものであり、該伸長エピトープは、β－ラクトグロブリン由来アミノ酸であるThr18－Tyr20、Tyr42－Lys47、Glu55－Gln59、Glu65－Lys70、Thr125－Glu127およびThr154－His161からなる群より選ばれるものであることを特徴とする、請求項４０に記載の方法。

【請求項４２】

該化学物質がＣＤＲ３ミメトープであることを特徴とする、請求項４０に記載の方法。

【請求項４３】

β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープを含む分子または分子複合体に対する化学物質の結合能を評価するための方法であって、該アレルゲン性エピトープは、抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸であるVal43－Lys47とLeu57－Gln59、およびこれらβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸の近傍のアミノ酸からなる群より選ばれる少なくとも１種の構造座標によって定義されるものであり、以下の工程を包含することを特徴とする方法。

（ｉ）化学物質と、分子または分子複合体に含まれるβ－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープとのフィッティング操作を、計算手段を用いて実施し、そして

（ｉｉ）該フィッティング操作の結果を解析することにより、化学物質とβ－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープとの間の会合を定量化する。

【請求項４４】

β－ラクトグロブリンの該アレルゲン性エピトープが、抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるアレルゲン性β－ラクトグロブリンのコアエピトープおよび伸長エピトープの少なくとも１種の構造座標によってさらに定義されるものであり、該コアエピトープは、β－ラクトグロブリン由来アミノ酸であるTrp19－Tyr20、Val43－Lys47、Leu57－Gln59、Cys66－Gln68、Pro126－Glu127およびThr154－Glu157からなる群より選ばれるものであり、該伸長エピトープはβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸であるThr18－Tyr20、Tyr42－Lys47、Glu55－Gln59、Glu65－Lys70、Thr125－Glu127およびThr154－His161からなる群より選ばれるものであることを特徴とする、請求項４３に記載の方法。

【請求項４５】

該化学物質がＬＣＤＲ２ミメトープであることを特徴とする、請求項４３に記載の方法。

【請求項４６】

β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープに結合する分子を同定するための方法であって、該アレルゲン性エピトープは、抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸である、β－鎖ＡのTrp19とTyr20およびβ－鎖ＢのGlu44の構造座標によって定義されるものであり、以下の工程を包含することを特徴とする方法。

（ａ）β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープを含む分子に、結合性分子候補物質を接触させ、そして

（ｂ）β－ラクトグロブリンの該アレルゲン性エピトープに結合した結合性分子候補物

質を単離する。
【請求項４７】
アフィニティークロマトグラフィーによって実施することを特徴とする、請求項４６に記載の方法。
【請求項４８】
β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープに結合する分子を同定するための方法であって、該アレルゲン性エピトープは、抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸であるVal43－Lys47とLeu57－Gln59、およびこれらβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸の近傍のアミノ酸からなる群より選ばれる少なくとも１種の構造座標によって定義されるものであり、以下の工程を包含することを特徴とする方法。
（ａ）β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープを含む分子に、結合性分子候補物質を接触させ、そして
（ｂ）β－ラクトグロブリンの該アレルゲン性エピトープに結合した結合性分子候補物質を単離する。
【請求項４９】
アフィニティークロマトグラフィーによって実施することを特徴とする、請求項４８に記載の方法。
【請求項５０】
β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープとそのリガンドとの間の結合に対するモジュレーターを同定するための方法であって、β－ラクトグロブリンの該アレルゲン性エピトープは、抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸である、β－鎖ＡのTrp19とTyr20およびβ－鎖ＢのGlu44の構造座標によって定義されるものであり、以下の工程を包含することを特徴とする方法。
（ａ）推定モジュレーター化合物の存在下および不存在下において、β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープを含む分子とそのリガンドとを接触させ、
（ｂ）該推定モジュレーター化合物の存在下および不存在下において、β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープとそのリガンドとの結合を検出し、そして
（ｃ）該推定モジュレーター化合物の存在下におけるβ－ラクトグロブリンアレルゲン性エピトープとそのリガンドとの結合が、該推定モジュレーター化合物の不存在下における結合と比べて減少または増加していることを指標として、モジュレーター化合物を同定する。
【請求項５１】
以下の工程（ｄ）をさらに包含する、請求項５０に記載の方法。
（ｄ）上記工程（ｃ）で同定したモジュレーターを、薬学的に許容される担体と共に処方することにより、モジュレーター組成物を製造する。
【請求項５２】
該リガンドが、請求項１１のモノクローナル抗体またはその断片であることを特徴とする、請求項５０に記載の方法。
【請求項５３】
β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープとそのリガンドとの間の結合に対するモジュレーターを同定するための方法であって、β－ラクトグロブリンの該アレルゲン性エピトープは、抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸であるVal43－Lys47とLeu57－Gln59、およびこれらβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸の近傍のアミノ酸からなる群より選ばれる少なくとも１種の構造座標によって定義されるものであり、以下の工程を包含することを特徴とする方法。
（ａ）推定モジュレーター化合物の存在下および不存在下において、β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープを含む分子とそのリガンドとを接触させ、
（ｂ）該推定モジュレーター化合物の存在下および不存在下において、β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープとそのリガンドとの結合を検出し、そして

（ｃ）該推定モジュレーター化合物の存在下におけるβ－ラクトグロブリンアレルゲン性エピトープとそのリガンドとの結合が、該推定モジュレーター化合物の不存在下における結合と比べて減少または増加していることを指標として、モジュレーター化合物を同定する。

【請求項５４】

以下の工程（ｄ）をさらに包含する、請求項５３に記載の方法。

（ｄ）上記工程（ｃ）で同定したモジュレーターを、薬学的に許容される担体と共に処方することにより、モジュレーター組成物を製造する。

【請求項５５】

該リガンドが、請求項１１のモノクローナル抗体またはその断片であることを特徴とする、請求項５３に記載の方法。

【請求項５６】

β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープの三次元画像を作製するためのコンピューターであって、

符号化したコンピューター読み取り可能データが記録されたデータ保存材料を包含するコンピューター読み取り可能データ保存媒体であって、該データは、抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸である、β－鎖ＡのTrp19とTyr20およびβ－鎖ＢのGlu44の構造座標を包含し、

該コンピューター読み取り可能データを処理するための命令を保存するためのワーキングメモリー、

該ワーキングメモリーおよび該コンピューター読み取り可能なデータ保存媒体に接続された、コンピューター読み取り可能データを処理して該三次元画像として出力するための中央処理装置、および

該三次元画像を表示するための、該中央処理装置に接続されたディスプレイ

を包含するコンピューター。

【請求項５７】

β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープの三次元画像を作製するためのコンピューターであって、

符号化したコンピューター読み取り可能データが記録されたデータ保存材料を包含するコンピューター読み取り可能データ保存媒体であって、該データは、抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸であるVal43－Lys47とLeu57－Gln59、およびこれらβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸の近傍のアミノ酸からなる群より選ばれる少なくとも１種の構造座標を包含し、

該コンピューター読み取り可能データを処理するための命令を保存するためのワーキングメモリー、

該ワーキングメモリーおよび該コンピューター読み取り可能データ保存媒体に接続された、コンピューター読み取り可能データを処理して該三次元画像として出力するための中央処理装置、および

該三次元画像を表示するための、該中央処理装置に接続されたディスプレイ

を包含するコンピューター。

【請求項５８】

β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープに対して結合特異性を有するモノクローナル抗体、その断片または誘導体のＣＤＲ３領域を包含する融合タンパク質であって、β－ラクトグロブリンの該アレルゲン性エピトープは、抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸である、β－鎖ＡのTrp19とTyr20およびβ－鎖ＢのGlu44の構造座標によって定義されるものであることを特徴とする、融合タンパク質。

【請求項５９】

配列番号２に示したＣＤＲ－Ｈ３ループのArg101を、融合タンパク質とそのリガンドとの結合における基本残基として含有することを特徴とする、請求項５８に記載の融合タン

パク質。
【請求項６０】
ポリペプチドのクレフト認識用であることを特徴とする、請求項５８の融合タンパク質。
【請求項６１】
β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープに対して結合特異性を有するモノクローナル抗体、その断片または誘導体のＬＣＤＲ２領域を包含する融合タンパク質であって、β－ラクトグロブリンの該アレルゲン性エピトープは、抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸であるVal43－Lys47とLeu57－Gln59、およびこれらβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸の近傍のアミノ酸からなる群より選ばれる少なくとも１種の構造座標によって定義されるものであることを特徴とする、融合タンパク質。
【請求項６２】
請求項５８または６１の融合タンパク質を製造するための方法であって、
β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープに対して結合特異性を有するモノクローナル抗体、その断片または誘導体のＣＤＲ３領域またはＬＣＤＲ２領域と担体タンパク質とを融合タンパク質としてコードする組み換え核酸を作製し、
培養中の宿主内で該核酸を発現させ、そして
該融合タンパク質を培養物から単離する
ことを包含する方法。
【請求項６３】
該担体タンパク質が、任意のアイソタイプの抗体、その断片またはその誘導体であることを特徴とする、請求項６２に記載の方法。
【請求項６４】
生物サンプル中のβ－ラクトグロブリンの定性的および定量的な測定に使用するための、請求項１１の抗体。
【請求項６５】
修飾アレルゲン性ポリペプチドを製造するための方法であって、
（ａ）アレルゲン性ポリペプチドに含まれる潜在的なＩｇＥ結合部位を構造解析または分子モデリングによって検出し、
（ｂ）抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸であるVal43－Lys47とLeu57－Gln59、およびこれらβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸の近傍のアミノ酸からなる群より選ばれる少なくとも１種の三次元座標によって定義される平面状表面と類似した、表面積が６００～９００$Å^2$の平面状または平坦状の表面構造が該潜在的なＩｇＥ結合部位に含まれるか否かを、該アレルゲン性ポリペプチドの三次元構造の計算機解析によって決定し、β－ラクトグロブリンに見られる構造と類似した平面状または平坦状の表面が検出された場合には、さらに以下の工程を実施する：
（ｃ）該アレルゲン性ポリペプチドをコードする核酸配列を修飾し、それにより、修飾した核酸から発現される修飾アレルゲン性ポリペプチドにおいて、該アレルゲン性ポリペプチドの平面状または平坦状表面の構造が改変され、そして
（ｄ）上記工程ｃ）で得た該修飾核酸から修飾アレルゲン性ポリペプチドを発現させるか、または該修飾核酸を用いて修飾アレルゲン性ポリペプチドを製造する
ことを包含する方法。
【請求項６６】
工程（ｂ）において、該アレルゲン性ポリペプチドの三次元構造を、β－ラクトグロブリンの三次元構造と比較することを特徴とする、請求項６５に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明はタンパク質工学技術に関する。さらに詳細には、本発明は、非連続的なアレル

ゲン性エピトープである面積が６００～９００Å^{2}の平面状表面に結合する、ヒトＩｇＥ抗体およびその誘導体、例えば、牛乳β－ラクトグロブリンに対して高い親和性と特異性をもって結合するＩｇＥ抗体に関する。また、本発明は、Ｉ型相互作用を担う、上記のアレルゲン結合性モノクローナル抗体を作製したり改変したりするための方法、およびこのような抗体やその誘導体の使用方法にも関する。免疫診断分野での抗体やその誘導体の使用は、生物学的サンプルおよび原料サンプル中のアレルゲン性物質の定性的測定と定量的測定および除去を可能にし、さらにアレルゲンに対するフォーカスドＩｇＥライブラリーの構築のために使用すると、アレルゲン特異的モノクローナル抗体の開発を可能にする。免疫療法において本発明は、アレルゲンのアミノ酸残基の修飾によって、アレルゲン性物質のＩ型表面相互作用の遮断を可能とする。低アレルギー性の変異型は、平面状（平坦状）エピトープ表面の数個（１～５個）のアミノ酸残基を嵩高の残基（例えば、Arg、Tyr、Lys、Trp）に変異させることで得られる。変異に用いる残基は、いずれも側鎖が外側の溶媒に向けられているものであるため、アレルゲンの基本構造の変化は最小限に抑えられる。変異の目的は、ＩｇＥ抗体が結合する平坦状表面を修飾して凸状表面にすることにより、ＩｇＥ抗体の結合を防止することである。結果として得られる修飾アレルゲンは、アレルギー患者に特定アレルゲンに対する寛容状態を誘導するために使用することができる。本発明は、タンパク質構造表面の突出領域以外の領域に対して結合特異性を示す治療用および診断用の標的に対する、ヒトＩｇＥ ＶＨ領域由来の抗体の開発を可能にする。さらに本発明は、抗体のＩ型アレルゲン性エピトープに対する結合を遮断することが可能な物質のスクリーニングまたは分子モデリングのための手段を提供する。本発明においては、イムノアッセイ用試薬として使用できるだけの高い親和性と特異性をもってアレルゲン性β－ラクトグロブリンに結合するヒトＩｇＥ抗体断片およびその誘導体の開発、特徴付けおよび構造決定についても記載する。

【背景技術】

【０００２】

世界の人口のおよそ２０％がアレルギーに苦しんでいる。このため、アレルギーは深刻さの増している健康問題である。アレルギーとは、空気、食物または水に存在する通常は害のない物質に対する過敏反応である（Corry and Kheradmand, 1999）。新規な外来の異質物が、それを体内から排除することを目的とする反応、つまりアレルギー反応を引き起こす。即時型またはＩ型過敏反応とも呼ばれるＩｇＥ仲介アレルギー反応においては、生体が外来物質であるアレルゲンに初めて曝された時に、ＩｇＥ産生Ｂ細胞が可溶性ＩｇＥ分子の産生を始める。そして可溶性ＩｇＥ分子は、種々の細胞、最も重要なものとしてはマスト細胞および好塩基性細胞、の表面に存在する高親和性ＩｇＥ受容体に結合する。生体が同じ外来物質に再び遭遇すると、受容体結合ＩｇＥ分子の交差結合がアレルゲンによって生じ、その結果、細胞が活性化されて、アレルギー反応の徴候および症状を誘発する毒性物質であるヒスタミンなどが放出される。

【０００３】

牛乳アレルギー（ＣＭＡ）は、生後２年の間に乳児および幼児に見られる、臨床的に重要な望ましくない食物反応の最も一般的な原因である（Savilahti, 1981、Host and Halken, 1990、Saarinen et al., 1999）。ＣＭＡは牛乳タンパク質に対する強度のＩｇＥ応答および皮膚と胃腸管の臨床症状、例えば、アトピー性湿疹、嘔吐や下痢、によって特徴付けられる（Vaarala et al., 1995、Saarinen, 2000）。呼吸管の症状およびアナフィラキシーショックの可能性もある（Host and Halken, 1990、Schrander et al., 1993、Hill et al., 1999、Vanto et al., 1999、Saarinen, 2000）。牛乳は幼い児童にとって重要なエネルギー源（最大５０％）であり、非乳性品で簡単に置き換えることのできるものではないため、ＣＭＡは児童にとって深刻な問題である。牛乳アレルギー児童の約８５％が３歳までにアレルギーを克服するが、ＣＭＡがその後消失するのは、最大でも年長児童の３分の１である（Sampson and Scanlon, 1989）。

【０００４】

牛乳に含まれる主要なアレルゲンの１つが、リポカリンというタンパク質ファミリーに

属するβ－ラクトグロブリンである。リポカリンは、一群の小さなリガンド結合性タンパク質からなり、その大部分が、Mus m1やRat n1（マウスおよびラットの尿タンパク質）およびドイツゴキブリアレルゲンBla g4などの呼吸器系アレルゲンである（Rouvinen et al., 2001）。β－ラクトグロブリンは、天然では３６ｋＤの二量体の形態で存在し、各サブユニットが１６２アミノ酸からなる。β－ラクトグロブリンについては、合計６種の遺伝的変異型が配列の違いに基づいて同定されている。最も多く存在する変異型Ａと変異型Ｂとの違いは、６４位（Asp → Gly）と１１８位（Val → Ala）の違いのみである（Godovac-Zimmermann and Braunitzer, 1987）。β－ラクトグロブリンの三次元構造は、Ｘ線回析によって決定されている（Sawyer L. et al., 1985、Brownlow, S. et al., 1997）。

【０００５】

ＩｇＥ抗体はアレルゲン性エピトープを特異的に認識するので、臨床および免疫学的診断において複合材料のアレルゲン濃度を検出および決定するために有用である。さらに、本発明によれば、アレルゲン性エピトープは、通常、タンパク質の免疫原性エピトープとは異なる。このことは、ハイブリドーマ技術などの従来の方法による、アレルゲン性エピトープに特異的な結合を示すモノクローナル抗体の産生の妨げとなっている。アレルゲン特異的ＩｇＥ抗体の開発がファージディスプレイ法によって可能なことが最近報告されている（Steinberger et al., 1996）。この方法は、臨床および診断に使用するためのアレルゲン特異的組み換え抗体を一定の質を保持しながら産生するための新たな手段を提供する。

【０００６】

本発明の関連する技術的課題は、アレルゲン性ポリペプチド内の、ＩｇＥ抗体に対する実際の結合部位を検出すること、およびこの情報の用途、例えば、ポリペプチドのアレルギー誘導性を低下させるための修飾である。この課題を解決するための従来の手段は米国特許願第2003/0175312号（Holm et al.）、WO 03/096869（Alk Abello A/S）およびJenkins et al., 2005（J. Allergy Clin. Immunol. 115:163-170）に開示されている。上記文献には、アレルゲン性ポリペプチドの推定ＩｇＥ結合部位は、アレルゲン性ポリペプチドの保存性表面構造の配列解析によって検出できると記載されている。さらにUS 2005/0181446（Roggen et al.）およびHantusch et al., 2004（J. Allergy Clin. Immunol.）では、ＩｇＥ結合エピトープの探索にペプチドースキャン法を使用している。しかし、いずれの文献にも、本発明の方法、即ち、アレルゲン性ポリペプチドのＩｇＥ結合部位を、実質的に平面状または平坦状の性質を有する新規な型のＩｇＥエピトープの実験的三次元データおよび分子モデリングデータに基づいて見いだす方法は開示されていない。MacCallum et al., 1996（J. Mol. Biol. 262:732-745）は、抗体に平面状表面が存在することを開示するものの、修飾については抗体構造についてのみを教示し、抗原構造の修飾についての開示はない。さらにMacCallum et al.の開示は抗体と種々の異なる抗原全般（炭水化物やペプチドなど）に関するものであり、ＩｇＥ抗体とアレルゲン性ポリペプチドとの結合や、これらポリペプチドの表面構造については格別何も教示はない。

【０００７】

発明の概要

本発明は、非連続的なアレルゲン性エピトープである、面積が６００～９００Å^{2}の平面状Ｉ型表面に結合するＩｇＥ抗体とその誘導体、例えば、牛乳β－ラクトグロブリンに対して高い親和性と特異性をもって結合するＩｇＥ抗体に関する。また、本発明は、表面構造のアミノ酸残基を修飾するか、表面に結合するミメトープを作製することにより、アレルゲン物質によるＩ型相互作用の遮断を可能にする。

【０００８】

さらに本願においては、アレルゲン性β－ラクトグロブリンに結合するヒトＩｇＥ抗体断片およびその誘導体の開発、特徴付けおよび構造決定を開示する。本発明のヒトＩｇＥ抗体断片およびその誘導体は、生物学的試料中のβ－ラクトグロブリンを定性的および定量的に測定するために設計したイムノアッセイ、β－ラクトグロブリンの除去、アレルギ

ー患者の免疫学的治療、および構造データに基づくフォーカスド抗体ライブラリーの構築のための試薬として用いるのに十分な高い親和性および特異性を有する。具体的には、本発明は、β－ラクトグロブリンに特異的なヒトＩｇＥ抗体のファージディスプレイ法による選択、E. coliを用いて産生した改変抗体断片の結合特性の特徴付け、および抗体－アレルゲン免疫複合体の構造決定について開示する。

【０００９】

従って、本発明は、種々のイムノアッセイ法、ヒトの免疫療法およびフォーカスド抗体ライブラリーの構築に使用するための新規な試薬を提供する。また、本発明は、均一な品質を保持する上記の特異的な試薬の継続的な供給を保証し、ポリクローナル抗血清に固有のバッチ間の品質のばらつきという問題の排除を可能にした。これらの有用な効果によって、本発明は、均一な品質の、新規であり、特異的であり且つ経済的な免疫診断アッセイの製造を可能にする。

【００１０】

上記から明かであるように、本発明の特定の目的の一つは、ヒトＩｇＥモノクローナル抗体、その機能的断片または上記抗体の誘導体であって、生物学的サンプル中のβ－ラクトグロブリンの定性的および定量的な測定に使用するのに十分な高いβ－ラクトグロブリン親和性および特異性を有するものを提供する。さらに本発明は、上記抗体、断片または誘導体の免疫療法における用途も提供する。本発明の一価の抗体はアレルゲン性β－ラクトグロブリンに特異的な結合性を示す。

【００１１】

本発明の他の目的の一つは、β－ラクトグロブリン特異的抗体鎖をコードするｃＤＮＡクローンの提供のみならず、該クローンを発現させてβ－ラクトグロブリン結合性の抗体、その断片または上記抗体の誘導体を産生するための構築物や産生方法を提供することである。

【００１２】

本発明の更なる目的の一つは、β－ラクトグロブリン結合性の抗体、その断片または上記抗体の誘導体を単独または組み合わせて用いることで、生物学的サンプル中のβ－ラクトグロブリンを定性的および定量的に測定する方法を提供することである。さらに、本発明は、アレルギー患者の免疫療法に使用するためのβ－ラクトグロブリン結合性抗体、その断片または上記抗体の誘導体およびそれらの組み合わせを提供する。

【００１３】

本発明の更なる目的の一つは、診断用のアレルゲンに対するフォーカスドＩｇＥ抗体ライブラリー、および治療用および診断用の標的のためのヒトＩｇＥ ＶＨ領域誘導抗体ライブラリーを構築するために得られた構造データを使用する方法を提供することにあり、ここで得られる結合特異性は、タンパク質構造中の、表面の突出領域以外に位置する領域に対するものである。

【００１４】

本発明の諸目的、諸特徴および諸利益は、添付の図面および詳細な説明の記載から明らかになる。しかしながら、以下の詳細な説明および実施例は本発明の好ましい態様を示すものの、あくまでもそれを例示しているに過ぎず、本発明の精神および発明の範囲内で行われる種々の変更および改良は、以下の詳細な説明より当業者には明らかであることを理解されたい。

尚、添付の図面において、構造を示す図面はいずれも実寸ではない。

【００１５】

略称

ｃＤＮＡ	相補的デオキシリボ核酸
ＣＤＲ	相補性決定領域
ＤＮＡ	デオキシリボ核酸
E. coli	Escherichia coli
ＥＬＩＳＡ	酵素免疫測定法

Ｆａｂ	特異的抗原結合性を有する断片
Ｆｄ	重鎖の可変ドメインおよび第一定常ドメイン
Ｆｖ	特異的抗原結合性を有する抗体の可変領域
ＩｇＥ	免疫グロブリンＥ
ｍＲＮＡ	メッセンジャーリボ核酸
ＮＭＲ	核磁気共鳴
ＰＣＲ	ポリメラーゼ連鎖反応
ＲＮＡ	リボ核酸
ｓｃＦｖ	一本鎖抗体
supE$^-$	グルタミン挿入型アンバーサプレッサーｔＲＮＡを保持する菌株の遺伝子型
V_H	重鎖の可変領域
V_L	軽鎖の可変領域

【００１６】

発明の詳細な説明

以下に、本願明細書で使用した用語の一部について、その定義を述べる。「免疫グロブリン」、「重鎖」、「軽鎖」および「Ｆａｂ」は欧州特許願第0125023号と同様に使用した。

【００１７】

本明細書において、種々の活用形の「抗体」という用語は集合名詞として使用されており、免疫グロブリン分子および／または免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部位、即ち抗原結合部位またはパラトープを含有する分子の総称である。

【００１８】

「抗原結合性部位」または「パラトープ」とは、抗体分子において、抗原に特異的に結合する構造を有する部位である。

【００１９】

抗体の例としては、免疫グロブリン分子の一部分であってパラトープを含む部分、例えばＦａｂやＦｖが挙げられる。

【００２０】

「Ｆａｂ」（特異的抗原結合性を有する断片）とは、公知の方法によって実質的に完全な抗体をパパインによるタンパク質分解に付すことで得られる抗体の一部分である（例えば、米国特許第4,342,566号参照）。Ｆａｂ断片は遺伝子組み換え法によって産生することもでき、このような方法は当業者にはよく知られている（例えば、米国特許第4,949,778号参照）。

【００２１】

「ドメイン」は、タンパク質の独立した折りたたみ部分を意味する。天然のタンパク質におけるドメイン間の境界に関する一般的な構造上の定義については、Argos，1988を参照することができる。

【００２２】

「可変ドメイン」または「Ｆｖ」とは、免疫グロブリン分子中に存在し、抗原またはハプテンの結合を担う領域である。通常この領域は、免疫グロブリン分子の軽鎖（Ｌ鎖）および重鎖（Ｈ鎖）のそれぞれのＮ末端から数えて約１００個のアミノ酸からなる領域である。

【００２３】

「一本鎖抗体」（ｓｃＦｖ）とは、抗体の重鎖および軽鎖のそれぞれの可変ドメインがリンカーペプチドを介して結合した連続したアミノ酸鎖であって、一本鎖ｍＲＮＡ分子（転写物）から合成されたものである。

【００２４】

「リンカー」または「リンカーペプチド」とは、天然のまたは工学的に作製したタンパク質中の隣接する２つのドメインの間に存在するアミノ酸配列である。

【００２５】
「β－ラクトグロブリン結合性抗体」とは、β－ラクトグロブリンを特異的に認識し、その可変ドメインを介した相互作用によって結合する抗体である。本明細書において使用する「特異的結合」、「特異的認識」や「β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープに対して結合特異性を有する」などの表現は、抗体、その断片または誘導体とその標的分子との間で生じる、バックグラウンド値が低く高親和性の結合（即ち、非特異的結合のない結合）を意味する。本発明の１つの態様は、β－ラクトグロブリン（配列番号８）のアレルゲン性エピトープに対する結合特異性を有するモノクローナル抗体、あるいは該特異性を有する抗体の機能的断片または誘導体である。
【００２６】
「平面状（または平坦状）表面」とは、実施例８で定義した表面構造を意味する。
【００２７】
上記抗体の断片であって、本発明の範囲に属するものの例としては、図４および図５に開示した、Ｄ１ ＩｇＥ ＦａｂのｓｃＦｖ断片が挙げられる。本発明の一つの好ましい態様においては、β－ラクトグロブリン結合性抗体の誘導体、例えば、Ｆａｂ断片やｓｃＦｖ断片、が提供される。さらにＣＤＲ配列または完全なV_LおよびV_H配列の変異体であって、結合力に実質的に影響を与えない１つ以上の同類置換を有するものを代りに使用することも可能であり、このような誘導体も本発明の範囲に含まれる。
【００２８】
イムノアッセイ、例えば生物学的サンプル中のβ－ラクトグロブリンの定性的または定量的な検出、に使用する場合、本発明の抗体および抗体誘導体を標識してもよい。この目的のためには、従来から抗体の標識に用いられているいかなる種類の標識も用いることができる。
【００２９】
免疫学的治療、例えば、アレルギー患者におけるアレルゲン性β－ラクトグロブリンの遮断に使用するためにも、本発明の抗体および抗体誘導体を標識してもよい。この目的のためには、従来から抗体の標識に用いられている、薬学的に許容される標識を適宜使用することができる（例えば、US 2007/0003579を参照）。
【００３０】
本発明の他の一つの態様においては、本発明の抗体および抗体誘導体をコードするＤＮＡおよびこのようなＤＮＡの断片であって、V_Lおよび／またはV_H領域のＣＤＲをコードするＤＮＡ断片が提供される。これらＤＮＡ分子はベクターにクローニングされていてもよく、具体的には、例えば、本発明の抗体の誘導体、少なくとも１つの抗体鎖または抗体鎖の一部の発現を誘導しうる発現ベクターにクローニングされていてもよい。
【００３１】
本発明の更なる一つの態様においては、細菌細胞、酵母細胞、真菌細胞、昆虫細胞、植物細胞および哺乳動物細胞からなる群より選ばれる細胞であって、本発明のＤＮＡ分子を含むものが提供される。このような宿主細胞には、本発明の抗体または抗体誘導体を発現することが可能な宿主細胞も含まれる。従って、本発明の抗体誘導体を製造するためには、１種または複数種の必要な抗体鎖を発現しうる本発明の宿主細胞を培養し、そして宿主細胞の産生した目的タンパク質を直接回収するか、必要であれば、初めに個別の抗体鎖を回収し、組み合わせることもできる。
【００３２】
上記のｓｃＦｖ断片は、アレルゲン性組み換えβ－ラクトグロブリンを用いたヒトＩｇＥ ｓｃＦｖファージライブラリーのバイオパニング（biopanning）によって得たものである。ヒトＩｇＥ ｓｃＦｖファージライブラリーは、牛乳アレルギー患者のリンパ球から単離したｍＲＮＡから構築した。軽鎖および重鎖の可変領域のｃＤＮＡは、Ｆｄ ｃＤＮＡ用のヒトＩｇＥ特異的プライマーを用いて合成し、ヒト軽鎖のカッパ（κ）鎖およびラムダ（λ）鎖はヒトκ鎖特異的プライマーおよびλ鎖特異的プライマーを用いて合成した。軽鎖および重鎖の可変領域は、V_κ ｃＤＮＡ用のヒトκ鎖特異的プライマーとV_λ ｃ

ＤＮＡ用のλ鎖特異的プライマーおよびV_H ｃＤＮＡ用のヒトＩｇＥ特異的プライマーを用いてそれぞれＰＣＲによって増幅した。これらのＰＣＲプライマーに導入しておいた制限部位を利用して、ｓｃＦｖファージディスプレイベクターに可変領域のｃＤＮＡをクローニングし、ヒトＩｇＥ ｓｃＦｖライブラリーを構築した。

【００３３】

パニング法を利用したファージディスプレイによってヒトＩｇＥ ｓｃＦｖライブラリーを選択した。ヒトＩｇＥ ｓｃＦｖファージライブラリーのスクリーニングを溶液中のビオチン化したアレルゲン性未修飾（native）β－ラクトグロブリンで行い、結合物をストレプトアビジン上に捕捉した。ファージの溶出を１００μＭの非ビオチン化未修飾β－ラクトグロブリンＡＢ二量体で行った。ファージ溶出液をE. coli細胞で増幅した。バイオパニングを２ラウンド繰り返した後、単離したファージから可溶性のｓｃＦｖ断片を調製した。選択したｓｃＦｖ断片の結合特異性をＥＬＩＳＡで検出した。複数種のβ－ラクトグロブリン特異的ｓｃＦｖ断片クローンを得た。

【００３４】

本明細書に記載したように、ファージディスプレイ法は、診断および治療に適用するためのヒトＩｇＥ組み換え抗β－ラクトグロブリン抗体を開発するための、有効かつ実用的な方法である。

【００３５】

本発明の抗体断片を得るために有効な選択方法の一例を記載したが、当業者には明らかなように、様々な応用方法によっても本発明の抗体断片を得ることが可能である。ｓｃＦｖ断片またはその誘導体のファージディスプレイライブラリーまたは微生物ディスプレイライブラリーから本発明のｓｃＦｖ断片を直接選択すること可能性もある。本発明のｓｃＦｖ断片または他の抗体断片を表面タンパク質との融合タンパク質として提示するファージまたは微生物細胞は、本発明の更なる態様の一つである。

【００３６】

微生物細胞による本発明の抗体および抗体誘導体の発現は、免疫診断アッセイおよび免疫療法に適した均一な品質の高特異性試薬を効率よく且つ経済的に製造するための手段を提供する一方で、このような試薬またはその少なくとも一部が合成可能であることを示唆している。従来の遺伝子工学的手法を適用することにより、初めに得られた本発明の抗体断片をその結合特性を実質的に変えることなく改変する（例えば、新たな配列を連結する）ことができる。このような手法は、上記で定義したβ－ラクトグロブリンに対する親和性および特異性の両方を保持する新規なβ－ラクトグロブリン結合性ハイブリッドタンパク質の製造にも用いることができる。

【００３７】

アレルゲンの平面状表面および低アレルギー性物質の製造と使用

本発明は、非連続的なアレルゲン性エピトープ、即ち、アレルゲン性物質の面積が６００～９００$Å^2$の平面状表面（図１４と図１６を参照）、のアミノ酸残基を修飾することによって、アレルゲン性物質のＩ型表面相互作用の遮断を可能にする。平面状（平坦状）表面は、β－ラクトグロブリンやBet ｖ 1のように、タンパク質表面のβ－シートを含んでいるか、またはFel ｄ 1に見られるような、互いに隣接して集合した複数のα－ヘリックスを含んでいる。平面状構造を有する他のアレルゲンは、Equ ｃ 1（ウマ 皮膚）、Bos ｄ 2（ウシ フケ）、Cyp ｃ 1（コイ パルブアルブミン）およびHev ｂ 6（ラテックス）である。

【００３８】

低アレルギー性の変異型は、平面状（平坦状）エピトープ表面の数個（１～５個）のアミノ酸残基を嵩高の残基に変異させる（例えば、AlaをArg、Tyr、LysまたはTrpに変異させる）ことで得られる。変異後の残基は、いずれも側鎖が外側の溶媒に向けられるため、アレルゲンの基本構造の変化は最小限に抑えられる。変異の目的は、平坦状表面を、ＩｇＥ抗体の結合を妨げる凸状表面に改変することである。平面状表面上の変異による効果は、修飾アレルゲンに対するアレルゲン特異的ＩｇＥ抗体の親和性の低下として観察され、

特異的抗体の親和性を１０分の１以下に減少させる変異が好ましく、１０分の１未満に減少させる変異がさらに好ましい。結果として得られる修飾アレルゲンは、アレルギー患者に特定アレルゲンに対する寛容状態を誘導するために使用することができる。従って本発明は、１種または複数種の変異を直接導入することで破壊したＩ型平面状エピトープを有し、組み換えＩｇＥ分子に対する親和性が１０分の１以下、好ましくは１０分の１未満まで減少した修飾アレルゲンを提供する。

【００３９】

さらに本発明は、以下の工程を包含する、平面状アレルゲン性エピトープを有する特定アレルゲンに対する寛容状態を患者に誘導するための方法を提供する。

ａ）ＩｇＥエピトープに対する親和性を１０分の１以下に低下させる変異によって、アレルゲンの平面状表面を破壊し、

ｂ）変異したアレルゲン（即ち、低アレルギー性物質）を製造し、そして

ｃ）変異したアレルゲンを、患者に１回または複数回、好ましくは非経口的に投与する。

【００４０】

さらに本発明は、以下の工程を包含する、組み換えＩｇＥモノクローナル抗体を単離するための方法を提供する。

ａ）ヒト由来サンプルのＩｇＥ産生細胞からｍＲＮＡを単離し、

ｂ）ＩｇＥ　Ｆｄ遺伝子領域およびカッパ／ラムダ軽鎖遺伝子をコードするｃＤＮＡを合成して、ＩｇＥ発現ライブラリーを構築し、

ｃ）アレルゲンに固有の平面状（平坦状）Ｉ型表面を有するポリペプチドまたはタンパク質に対して発現ライブラリーをスクリーニングし、該平面状表面に対して10^{7} M^{-1}を超える中度から高度の親和性を示すクローンを単離し、そして

ｄ）上記工程ｃ）で得たＩｇＥ抗体をコードするＤＮＡを単離する。

【００４１】

好ましくは、該ポリペプチドはβ－ラクトグロブリンであり、該平面状表面は、抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸であるVal43－Lys47とLeu57－Gln59、およびこれらβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸の近傍のアミノ酸からなる群より選ばれる少なくとも１種の構造座標または三次元座標によって定義されるものである（表８参照）。

【００４２】

さらに本発明は、以下の工程を包含する、修飾アレルゲン性ポリペプチドを製造するための方法を提供する。

（ａ）アレルゲン性ポリペプチドをコードする核酸配列を修飾し、それにより、修飾した核酸から発現される修飾アレルゲン性ポリペプチドにおいて、該アレルゲン性ポリペプチドの有するアレルゲン性エピトープの構造が改変され、そして（ｂ）該修飾核酸から修飾アレルゲン性ポリペプチドを発現させるか、または該修飾核酸を用いて修飾アレルゲン性ポリペプチドを製造する。工程（ｂ）は、適切な宿主細胞内の該修飾核酸を培養系内で発現させて、培養物から該修飾ポリペプチドを単離する工程、あるいは該修飾ポリペプチドを合成する工程をさらに包含することが好ましい。該修飾アレルゲン性ポリペプチドがβ－ラクトグロブリンであること、および／または該アレルゲン性エピトープが上記で定義した平面状表面であることが好ましい。より好ましくは、平面状表面は、抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸であるVal43－Lys47とLeu57－Gln59、およびこれらβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸の近傍のアミノ酸からなる群より選ばれる少なくとも１種の三次元座標によって定義されるものである。該アレルゲン性エピトープは、抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸である、β－鎖ＡのTrp19とTyr20およびβ－鎖ＢのGlu44の構造座標によって定義されるものでもよい。

【００４３】

さらに本発明は、アレルゲンのアレルゲン性エピトープに結合する分子を同定するため

の方法であって、以下の工程を包含する方法を提供する。（ａ）アレルゲン性エピトープを有する粒子（例えば、ウイルス粒子）に、結合性分子候補物質を接触させ、そして（ｂ）該アレルゲン性エピトープに結合する結合性分子候補物質を単離する。アレルゲンがβ－ラクトグロブリンであり、該分子がペプチドであり、該アレルゲン性エピトープが上記で定義した平面状表面であることが好ましい。より好ましくは、平面状表面は、抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸であるVal43－Lys47とLeu57－Gln59、およびこれらβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸の近傍のアミノ酸からなる群より選ばれる少なくとも１種の構造座標または三次元座標によって定義されるものである。この方法を実施するために適した手法は、アフィニティークロマトグラフィーである。

【００４４】

結晶学的スクリーニングおよびin Silicoスクリーニング

β－ラクトグロブリンアレルゲン性エピトープの三次元構造は、以下に示す一群の構造座標によって定義されている。「構造座標」という用語は、結晶化した抗体-アレルゲン免疫複合体に含まれるβ－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープの原子（散乱中心）による、Ｘ線単色放射の回析によって得られるパターンに関連した数式から導いたデカルト座標を意味する。回析データは、結晶中の繰り返し単位の電子密度地図を計算するために使用する。そして電子密度地図は、β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープの個別の原子の位置を確定するために使用する。

【００４５】

当業者には明らかなように、タンパク質やタンパク質複合体またはその一部に関する一群の構造座標は、三次元の形状を定義する点の相対的な集合である。従って、完全に異なる座標が、類似または同一の形状を定義することもある。さらに個々の座標のわずかなばらつきは、全体的な形状にあまり影響を与えない。

【００４６】

上述した座標のばらつきは、構造座標の計算操作によって発生することもある。例えば、後述する一群の構造座標は、構造座標の結晶学的置換、構造座標の分数化、一群の構造座標への整数の加算と減算、構造座標の反転、あるいはこれらのいかなる組み合わせによっても、操作することができる。

【００４７】

また、アミノ酸の変位、付加、置換および／または欠失、あるいは結晶を構成する成分の他の変化による結晶構造の修飾も、構造座標のばらつきの一因となりうる。このようなばらつきが、元の座標と比較して許容される標準誤差範囲にある場合には、結果として得られる三次元の形状は同一と見なす。

【００４８】

従って、分子、分子複合体またはそれらの一部が、ここに記載したβ－ラクトグロブリンアレルゲン性エピトープの全部または一部と同一であると見なすに十分な類似性を有するか否かを決定するためには、種々の計算解析が必要である。このような解析は、近年のソフトウエアアプリケーション、例えば、ＱＵＡＮＴＡの分子類似性アプリケーション（Molecular Similarity Application）（カリフォルニア州、サンディエゴ、Molecular Simulations Inc.製）、バージョン４．１および添付のユーザーズガイドを用いて実施することができる。

【００４９】

タンパク質結晶の構造座標を一度決定してしまえば、他の結晶の構造、特に類似したタンパク質の結晶の構造を解明する際に有用である。

【００５０】

従って本発明によれば、β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープおよびその部分の構造座標のデータを機械読み取り可能な保存媒体に保存する。このようなデータは、種々の目的、例えば、薬剤探索およびタンパク質結晶のＸ線結晶回析、に使用することができる。

【００５１】
従って、本発明の更に他の１つの態様においては、後述する一群の構造座標が符号化して記録された、機械読み取り可能なデータ保存媒体が提供される。
【００５２】
本発明によって、β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープまたはそのいかなる部分にも結合しうる阻害性物質などの化学物質（chemical entity）の設計、選択および合成に、構造に基づくドラッグデザイン技術、即ち、合理的なドラッグデザイン技術を使用することが初めて可能となった。
【００５３】
当業者には明らかなように、天然のリガンドまたは基質とそれに対応する受容体または酵素の結合ポケットとの会合は、多くの活性の生物学的メカニズムの根幹をなしている。本明細書で使用する「結合部位」という用語は、分子または分子複合体の領域であって、その形状故に他の化学物質または化合物と有利に会合する領域を意味する。同様に、多くの薬剤が受容体または酵素の結合ポケットとの会合を介して、その生物学的効果を発揮する。このような会合は、結合ポケットの全体またはいかなる部分にも生じる。このような会合に関する理解は、標的受容体または酵素とより有利に会合し、その結果、生物学的効果の向上した分子、例えば、薬剤、の設計の助けとなる。従って、受容体または酵素に対する潜在的なリガンドや阻害剤の設計において、このような情報は貴重である。
【００５４】
「会合する」または「相互作用する」という表現は、複数の化学物質もしくは化合物同士またはそれらの部分同士が近接した状態を意味する。会合または相互作用は、水素結合、ファンデルワールス力または静電相互作用によって物質間の近接状態がエネルギー的に保たれる非共有結合的なものであっても、共有結合的なものであっても良い。
【００５５】
反復分子デザインにおいては、一連のタンパク質／化合物複合体の結晶を得、それから各複合体の三次元構造を解明する。このような手法は、各複合体の中のタンパク質と化合物の間の会合に関する識見を提供する。これは、阻害活性を有する化合物を選択し、このような新規なタンパク質／化合物複合体の結晶を得、複合体の三次元構造を解明し、そして新規なタンパク質／化合物複合体における会合を、既に解明されているタンパク質／化合物複合体と比較することによって達成することができる。化合物の変化がどのようにしてタンパク質／化合物の会合に影響を与えたかを観察することで、これら会合を最適化することができる。
【００５６】
場合によっては、連続的なタンパク質／化合物複合体を形成し、新規な複合体をそれぞれ結晶化することで、反復分子デザインを実施する。または、予め形成しておいたタンパク質結晶を阻害剤の存在下でソーキングしてタンパク質／化合物複合体を形成することで、個々のタンパク質／化合物複合体を結晶化する必要性を省くこともできる。β－ラクトグロブリン結晶のアレルゲン性エピトープを、抗体などの１種または複数種の化合物の存在下でソーキングすることにより、β－ラクトグロブリン/抗体結晶複合体を容易に形成することができる。
【００５７】
本明細書において「ソーキングした」とは、目的の化合物を含む溶液に結晶を転移することを意味する。
【００５８】
保存媒体
原子座標を提供するための保存媒体は、好ましくはランダムアクセスメモリー（ＲＡＭ）であるが、リードオンリーメモリー（ＲＯＭ、例えばＣＤＲＯＭ）やディスクでもよい。コンピューターと保存媒体との接続は、ローカルでもリモート（例えば、インターネットを含む、ネットワーク化された保存媒体）でもかまわない。
【００５９】

さらに本発明は、コンピューター用のコンピューター読み取り可能な媒体であって、β－ラクトグロブリンアレルゲン性エピトープの原子座標が記録されていることを特徴とする媒体を提供する。

【００６０】

原子座標は、後述するものあるいはそれらの変異型が好ましい。

【００６１】

本発明においては、いかなる適切なコンピューターも使用可能である。

【００６２】

分子モデリング技術

β－ラクトグロブリンアレルゲン性エピトープの原子座標に分子モデリング技術を適用することによって、種々の三次元モデルの作製およびリガンド結合部位の構造研究を行うことができる。当業者であれば、種々の分子モデリング方法を、本発明に適用することができる。

【００６３】

最も単純なレベルにおいては、β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープのコンピューターモデルの目視検査を、官能基モデルの、結合部位への手動によるドッキングと共に使用することができる。

【００６４】

分子モデリング技術を実施するためのソフトウエアも使用することができる。このような分子モデリング技術は、in silicoのドラッグデザインおよびモデリングに使用するための構造モデルの構築を可能にする。

【００６５】

De novoの化合物デザイン

本発明の方法で使用する分子モデリング工程においては、結合表面を決定するために、β－ラクトグロブリンアレルゲン性エピトープの原子座標およびそれから誘導したモデルを使用することができる。

【００６６】

このような方法は、分子中のファンデルワールス接触、静電相互作用および／または水素結合を明らかにすることが好ましい。

【００６７】

これらの結合表面は、典型的には、グリッドに基づく技術（例えば、ＧＲＩＤ［Goodford (1985) J. Med. Chem. 28: 849-857］，ＣＥＲＩＵＳ２）、および／または官能基の好ましい相互作用位置をマッピングするための多重コピー同時探索（multiple copy simultaneous search, ＭＣＳＳ）技術で使用する。このような技術は、β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープにおいて相互作用が生じる位置を明らかにすることが好ましく、相互作用としては、プロトン、ヒドロキシル基、アミノ基、疎水性基（例えば、メチル基、エチル基、ベンジル基）および／または２価のカチオンとの相互作用が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【００６８】

β－ラクトグロブリンアレルゲン性エピトープの結合表面の特異的部位と相互作用する官能基または小分子断片を一旦同定してしまえば、正しいサイズと幾何学的形態を有する架橋断片または官能基の好ましい配向を維持するフレームワークの使用によって、官能基または小分子断片を単一の化合物となるように連結することで、本発明の化合物を提供することができる。手動でもこのように官能基を結合することはできるが、ＱＵＡＮＴＡやＳＹＢＹＬ等のソフトウエアを利用して行うこともできる。さらに以下のソフトウエアも補助的に使用することができる：データベースから入手した分子テンプレートと複数の官能基を連結するＨＯＯＫ［Molecular Simulations Incより入手可能]、および／または非環式分子を拘束するための結合単位を設計するＣＡＶＥＡＴ［Lauri & Bartlett (1994) Comp. Aided Mol. Design 8: 51-66］。

【００６９】

ドッキング

公知のin silicoライブラリーに登録されている化合物についても、自動ドッキングアルゴリズムにおいてそれぞれの原子座標を使用することで、β－ラクトグロブリンアレルゲン性エピトープと相互作用する能力についてスクリーニングすることができる

【００７０】

適切なドッキングアルゴリズムとしては、以下のものが挙げられる。ＤＯＣＫ［Kuntz et al. (1982) J. Mol. Biol. 161: 269-288］、ＡＵＴＯＤＯＣＫ［Oxford Molecularより入手可能］、ＭＯＥ－ＤＯＣＫ［Chemical Computing Group Inc.より入手可能］、またはＦＬＥＸＸ［Tripos Inc.より入手可能］。ドッキングアルゴリズムは、de novoで設計したリガンドとの相互作用を検証するためにも使用することができる。

【００７１】

アレルゲンに対するフォーカスドＩｇＥ－抗体ライブラリー

文献に開示されたＩｇＥ配列のアミノ酸配列比較から、多様なアレルゲン群に結合する公知のＩｇＥ抗体の軽鎖は驚くほど保存性が高いことを明らかである（表７を参照）。この結果は、アレルゲンの診断に適用可能なアレルゲン特異的な抗体の単離に使用できる、フォーカスドアレルゲン特異的ライブラリーの構築に有効なツールを提供する。保存された軽鎖配列の情報は、ＩｇＥ抗体から同定した特徴的なアミノ酸配列を有する複数種の軽鎖に限定されたプールまたは単一の軽鎖の構築に使用される。この軽鎖配列の情報を、複数のアレルギー患者由来のリンパ球から単離したＩｇＥ重鎖遺伝子の多様なプールと組み合わせる。結果として得られる、ディスプレイ形式がｓｃＦｖ型またはＦａｂ型である抗体ファージディスプレイライブラリーを、実施例１のIIの記載またはHoogenboom et al. (1998)の記載と実質的に同様の方法で行う、アレルゲン特異的ＩｇＥ抗体の選択に使用する。

【００７２】

ヒト ＩｇＥ ＶＨ領域を含む、ヒト抗体（ｓｃＦｖ、Ｆａｂまたは全長抗体）のライブラリー

Ｄ１ ＩｇＥ ＦａｂのＩｇＥ ＶＨ領域、特にそのＨＣＤＲ３ループをＩｇＧ抗体と比較すると、構造的な違いが認められる。この領域は、ＢＬＧアレルゲン構造のクレフトを認識するループ構造を形成している。この知見に基づけば、ヒト ＩｇＥ ＶＨ領域を含む抗体であって、表面に露出していないタンパク質構造（例えば、酵素の基質結合部位や薬剤耐性ポンプ）に対する結合特異性を必要とする治療用標的について、抗体の開発が可能となる（De Genst et al., 2006）。ヒト リンパ球由来の多様なＩｇＥ ＶＨプールを構成単位として使用し、ｓｃＦｖ型、Ｆａｂ型または全長抗体型の機能的なヒト抗体ライブラリーを構築する。得られたライブラリーをクレフト構造に対する特異的認識を必要とする治療用標的に対して選択する。

【００７３】

ヒトβ－ラクトグロブリン結合性組み換え抗体の開発および特徴付け、並びにイムノアッセイにおけるその有用性について、以下の実施例において詳細に説明する。

【実施例１】

【００７４】

ファージディスプレイ選択法による、組み換えβ－ラクトグロブリン特異的ｓｃＦｖ断片の調製

本実施例においては、β－ラクトグロブリン（ＢＬＧ）に対する親和性および特異性を有するｓｃＦｖ断片を単離するために、ヒトＩｇＥ ｓｃＦｖライブラリーを構築し、アレルゲン性β－ラクトグロブリンによる選択を行った。ＩｇＥ Ｆａｂ－κライブラリーおよびＩｇＥ Ｆａｂ－λライブラリーを初めに構築することによって、ヒトＩｇＥファージライブラリーを間接的に構築し、その後、特定のライブラリーのＤＮＡを用いて重鎖および軽鎖の可変ドメインをＰＣＲで増幅した。

【００７５】

Ｉ．ヒトＩｇＥ ｓｃＦｖファージライブラリーの構築

ヘパリンを加えた血液５０ｍｌを牛乳アレルギー患者から得た。リンパ球をＩｇプライムキットのプロトコル（Novagen製）に従って、次の手順で単離した。血液１０ｍｌあたり３０ｍｌの溶解緩衝液（１５５ｍＭのNH_4Cl、１０ｍＭのNH_4HCO_3、０．１ｍＭのＥＤＴＡ、ｐＨ７．４）を加え、時々振とうさせながら氷上で１５分間インキュベートした。４５０ｇで１０分間遠心分離した後、リンパ球、即ち白血球ペレット、を回収した。回収したペレットを溶解緩衝液で２回洗浄し、最後の遠心分離の後に得られたリンパ球ペレットをＤ溶液に再懸濁した。リンパ球ＲＮＡをPromega社のRNAgents 全ＲＮＡ単離キットを用いて製造者のマニュアルに従って単離した。初めのｃＤＮＡ合成はPromega社の逆転写システムキットを用いて行った。Ｆｄ断片ｃＤＮＡおよび軽鎖ｃＤＮＡの合成には、イプシロン（ε）鎖の定常領域のプライマー（Ｃε１）、並びにカッパ鎖のプライマー（Ｃκ１）とラムダ鎖のプライマー（Ｃλ１）をそれぞれ用いた。ヒトＩｇＥ Ｆｄ領域および軽鎖のｃＤＮＡ合成およびＰＣＲ増幅に用いたプライマーを表１および表２に示す。

【００７６】

ＰＣＲ増幅は２段階、具体的にはｃＤＮＡテンプレートからＦｄ鎖およびＬ鎖を増幅するための一次ＰＣＲと、一次ＰＣＲで得たＤＮＡ断片の５’末端に制限部位を加えるための二次ＰＣＲを行った。まず、重鎖可変領域に特異的なプライマー（ＶＨ１ａ－ＶＨ７ａ）およびＣε１プライマーを用いてＦｄ領域をＰＣＲで増幅した。次に、軽鎖のκ鎖およびλ鎖を軽鎖可変領域に特異的なプライマー（それぞれＶκ１ａ－Ｖκ６ｂとＶλ１ａ－Ｖλ１０）およびＣκ／λ１プライマーを用いて増幅した。二次ＰＣＲでは、カッパ軽鎖領域のＰＣＲ増幅にはＣκ１、Ｖκ／λ１およびＣκプライマーを用い、カッパ鎖のＰＣＲ増幅にはＶκ／λ１およびＣλ１プライマーを用い、ラムダ鎖のＰＣＲ増幅にはＶλ１ＡおよびＣκ／λ１プライマーを用いた。一次ＰＣＲは以下の条件で行った：９３℃で３分間の変性を１サイクル；９３℃で１分間、６３℃で３０秒および５８℃で５０秒のアニーリング、次いで７２℃で１分間の伸長を７サイクル；９３℃で１分間、６３℃で３０秒および７２℃で１分間を２３サイクル；最後に７２℃で１０分間を１サイクル。二次ＰＣＲは以下の条件で行った：９５℃で３分間の変性を１サイクル；９４℃で１．５分間、６５℃で１分間のアニーリング、次いで７２℃で１．５分間の伸長を２５サイクル；および７２℃で１０分間を１サイクル。一次ＰＣＲと二次ＰＣＲの間、および二次ＰＣＲの後には、増幅したＤＮＡ断片を精製した。

【００７７】

種々の抗体断片のＤＮＡからなる最終ＰＣＲ産物をプールし、適切な制限酵素で消化した。消化したＤＮＡ断片であり、ＩｇＥ Ｆｄ領域やκ軽鎖やλ軽鎖をコードするＤＮＡ断片をファージミドベクターに連結し、そのファージミドベクターでE. coli XL-1 Blueを形質転換して10^6個の独立したクローンからなるＦａｂ－κライブラリーおよびＦａｂ－λライブラリーを得た。ファージ粒子上のＦａｂ断片の発現に関連して生じうる問題を防止するために、ｓｃＦｖ形式の抗体ライブラリーを構築した。ヒトＩｇＥ ｓｃＦｖ－κライブラリーおよびｓｃＦｖ－λライブラリーを構築するために、種々のライブラリーからファージミドＤＮＡを単離して、ヒトＩｇＥ 重鎖およびヒトＩｇＥ 軽鎖の可変領域を増幅するための鋳型ＤＮＡとして用いた。

【００７８】

重鎖可変領域のＰＣＲ増幅を、ヒトV_H特異的プライマー（ＶＨ１－ＶＨ４およびＶＨ１Ａ）を用いて行った。軽鎖可変領域の増幅は、以下のプライマーペアを用いて行った：ヒト カッパ鎖の増幅にはＶκ１－Ｖκ７、Ｖκ２－Ｖκ８、Ｖκ３－Ｖκ９、Ｖκ４－Ｖκ１０、Ｖκ５－Ｖκ１１およびＶκ６－Ｖκ１１を用い、ヒト ラムダ鎖の増幅にはＶλ１－Ｖλ８、Ｖλ２－Ｖλ９、Ｖλ３－Ｖλ９、Ｖλ４－Ｖλ９、Ｖλ５－Ｖλ１０、Ｖλ６－Ｖλ１０およびＶλ７－Ｖλ１０を用いた（表３および表４参照）。ｓｃＦｖファージディスプレイベクターに連結するために、増幅したＤＮＡ断片を精製し消化した（図３）。連結混合物でE. coli XL-1 Blueを形質転換し、約10^5個の独立したクローンからなるヒトＩｇＥ ｓｃＦｖ－κライブラリーおよびヒトＩｇＥ ｓｃＦｖ－λライブラ

リーを得た。

【００７９】

II. ヒトｓｃＦｖライブラリーの選択

ヒトｓｃＦｖ－κライブラリーおよびヒトｓｃＦｖ－λライブラリーをファージディスプレイ法（McCafferty et al., 1990、Barbas et al., 1991）により選択した。β－ラクトグロブリン結合性抗体断片を単離するために、親和性パニング法（affinity panning procedure）（図２）を用いて、バクテリオファージの表面に提示されたヒトＩｇＥ ｓｃＦｖ－κライブラリーおよびｓｃＦｖ－λライブラリーのパニングを行った。初めに、ファージプールをビオチン化した免疫反応性のβ－ラクトグロブリンまたは負の対照となる抗原なしの系で１．５時間反応させた。その後、ファージプールをビオチン結合性ストレプトアビジンでコートしたマイクロタイタープレートのウェルに移した。３０分間インキュベートした後、ウェルをＰＢＳ＋０．０５％ Ｔｗｅｅｎ２０で３回洗浄し、結合物を可溶性抗原（１００μＭの非ビオチン化β－ラクトグロブリンＡＢ二量体）で溶出した。続くパニングラウンドのために、溶出したファージプールをE. coli XL-1 Blue細胞に感染させて増幅した。パニングは２ラウンド行った。

【００８０】

III. β－ラクトグロブリン結合性物質の特徴付け

最後のパニングサイクル終了後、可溶性ｓｃＦｖ断片を発現させるために、ｓｃＦｖファージディスプレイＤＮＡを単離し、単離したＤＮＡでE. coli HB2151（$supE^-$）の形質転換を行った。ｓｃＦｖファージディスプレイベクターは、そのｓｃＦｖ配列とファージ遺伝子III配列との間にＴＡＧアンバー終止コドンを含んでいる。このコドンは、$supE^+$遺伝子型のE. coli株ではグルタミン酸に翻訳されるが、$supE^-$遺伝子型のE. coli株では終止コドンに翻訳される。６２個の独立したクローンの小規模培養を実施し、予備的な特徴付けに用いる可溶性ｓｃＦｖ断片を製造した。クローンは、β－ラクトグロブリン特異的結合性物質物を捕捉するためのβ－ラクトグロブリンでコートしたウェル、および非特異的な結合を検出するためのコントロールタンパク質でコートしたウェルを用いたＥＬＩＳＡで分析した（データは示さない）。大部分のクローンが高い親和性でβ－ラクトグロブリンに結合した。クローンを初めにＤＮＡフィンガープリント法で解析し、６クローンについて配列を決定した（Sanger et al., 1977）。最後に、そのうちの１クローンを更なる特徴付けのために選択した（図４および５）。

【実施例２】

【００８１】

β－ラクトグロブリン結合特異性を有するヒトＦａｂ断片のクローニングおよび特徴付け

本実施例においては、β－ラクトグロブリン結合特異性を有するヒトＩｇＥ ｓｃＦｖをＩｇＧ１サブタイプに属するヒトＦａｂ断片に変換した。多量体の形成が難しいことが知られていることから、ｓｃＦｖ抗体ライブラリーから得たＤ１ ｓｃＦｖをクローニングし、細菌にＦａｂ断片として発現させた（Holliger et al., 1993、Desplancq et al., 1994）。得られた抗体断片の更なる特徴付けを競合的ＥＬＩＳＡ法で行った。

【００８２】

Ｉ．β－ラクトグロブリン結合特異性を有するヒトＦａｂ断片のクローニング

Ｆｄ領域をオーバーラッピングＰＣＲで増幅した。ＰＣＲに用いたプライマーは表５に示した。

【００８３】

上記で得たＦｄ領域および軽鎖のｃＤＮＡを細菌性発現ベクターであるｐＫＫｔａｃにクローニングし、E. coli RV308を形質転換した。Ｄ１ ＩｇＥ Ｆａｂと命名した可溶性Ｆａｂ断片を細胞培養によって産生し（Nevanen et al., 2001）、これらのＦａｂ断片は、そのＣ末端に導入したヘキサヒスチジニルタグを用いて、ニッケルを固定化したセファロースカラムで実質的に純粋になるまで精製した（データは示さない）。

【００８４】

II. ヒトＩｇＥ Ｆａｂ断片の特徴付け

精製Ｄ１ ＩｇＥ Ｆａｂの特徴付けを競合的ＥＬＩＳＡ法によって行った。初めに、量を種々に増やしたの可溶性非ビオチン化β－ラクトグロブリンをＤ１ ＩｇＥ Ｆａｂと共にインキュベートし、インキュベートした反応混合物をそれぞれアレルゲン性ビオチン化β－ラクトグロブリンでコートしたストレプトアビジンマイクロタイタプレートのウェルに添加した。図６に競合的ＥＬＩＳＡの結果を示す。ビオチン化β－ラクトグロブリンに対するＤ１ ＩｇＥ Ｆａｂの結合（図６）は、未修飾β－ラクトグロブリンの添加量を増加することで阻害することができた。

【００８５】

Ｄ１ ＩｇＥ Ｆａｂが牛乳サンプル中のβ－ラクトグロブリンに結合するかどうかを検討するために、免疫沈降試験を実施した（図７）。Ｄ１ ＩｇＥ Ｆａｂはカッパ軽鎖を介してタンパク質Ｌ－ビーズに固定化し、得られた複合体を複数の牛乳サンプルに加え、種々の時間（０分、１５分、３０分および６０分）加熱した。タンパク質Ｌ－ビーズに結合したＤ１ ＩｇＥ Ｆａｂを牛乳サンプルと共に室温で１時間インキュベートし、その後、ＰＢＳ＋０．０５％ Ｔｗｅｅｎ２０で複数回洗浄することで、牛乳タンパク質のタンパク質Ｌ－ビーズに対する非特異的結合を除去した。Ｄ１ ＩｇＥ Ｆａｂ－β－ラクトグロブリン複合体をタンパク質Ｌ－ビーズから低ｐＨ（０．１Ｍのグリシン，ｐＨ２．１）で溶出し、溶出した画分を３ＭのＴｒｉｓ，ｐＨ８．８で中和した。少量の溶出画分を１５％ ＳＤＳ－ＰＡＧＥで解析し、銀染色を行った。正しいサイズのバンドをＳＤＳ－ＰＡＧＥゲルから切り出し、さらに質量分析を行うことで、Ｄ１ ＩｇＥ Ｆａｂが牛乳から認識したタンパク質がβ－ラクトグロブリンであることを確認した。

【００８６】

Ｄ１ ＩｇＥ Ｆａｂが、ＩｇＥ抗体と同様に患者血清中のアレルゲン性エピトープを認識するのかどうか試験するために、ビオチン化β－ラクトグロブリンを、初めに、ストレプトアビジンで被覆したマイクロタイターウェルに固定化した。患者血清サンプルは、濃度を種々に増したＤ１ ＩｇＥ Ｆａｂと共にウェル内でインキュベートし、結合した患者血清ＩｇＥを、ヒト ＩｇＥアイソタイプを特異的に認識するアルカリフォスファターゼ標識二次抗体で検出した。試験したそれぞれの患者においてわずかながら阻害が検出され、これはＤ１ ＩｇＥ Ｆａｂが認識するエピトープが患者血清中のＩｇＥと同じであることを示唆している。患者血清ＩｇＥの結合が完全に遮断されない理由は、β－ラクトグロブリンが複数のＩｇＥ-エピトープを有しているためと考えられる。

【実施例３】

【００８７】

Ｉ．抗体－アレルゲン免疫複合体の結晶化

結晶化とデータの回収： ＢＬＧ－Ｄ１ ＩｇＥ Ｆａｂの微小結晶（約７０×５０×５０μｍ）は、２μｌのＤ１／Ｆａｂ溶液（２０ｍＭ リン酸緩衝液、ｐＨ７．０、による濃度１．４ｍｇ／ｍｌの溶液）、１μｌのＢＬＧ溶液（純水による２ｍｇ／ｍｌ溶液）、０．５μｌのｎ－ドデシル－β－Ｄ－マルトシド溶液および２．５μｌの貯留溶液（１４％（ｗ／ｖ）のポリエチレングリコール３３５０、０．１ＭのＢＴＰ（１，３－ビス［トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミノ］プロパン／塩酸）緩衝液（ｐＨ５．５）を混合する、蒸気拡散法で得た。回析データセットは、ＥＳＲＦにおいて、ビームラインＩＤ２９（波長１．０００Å）で１００Ｋの条件下で単結晶から回収した。結晶は、ａ＝６７．０Å、ｂ＝１００．６Å、ｃ＝１６８．１Åの単位格子寸法を有する空間群$P2_12_12_1$に属するものであった。データセットは、解像度が２．８Åの条件で回収した。

【００８８】

II．抗体-アレルゲン免疫複合体の構造決定

構造は、ＣＣＰ４プログラムパッケージに添付されたＭｏｌｒｅｐプログラムによって、分子置換法で解読した。ＢＬＧ単量体（ＰＤＢコード：１Ｂ８Ｅ）と、ＨＩＶウイルスのＧＰ４１（１ＤＦＢ）に対するＩｇＧ抗体のＦａｂ断片（軽鎖の同一性は９２％、重鎖の同一性は７９％）をサーチモデルとして使用した。最終的に得た構造は、１つのＢＬＧ二量体が２つのＦａｂ断片と複合化したものを含んでいた。モデルの構築と改良は、プロ

グラムOとプログラムＣＮＳで行った。反射数が少ないため、Ｆａｂ／Ｄ１断片とＢＬＧ単量体を類似した条件におくために拘束をかけた。ＢＬＧには２種の異性体が存在するが、電子密度は、このＢＬＧはグリシンが６４位に存在し、アラニンが１１８位に存在するものであることを示唆している。水分子は添加していないが、ＢＬＧの脂質結合キャビティの突出した電子密度領域をｎ－ドデシル－β－Ｄ－マルトシドのモデルとした。最終的な構造のＲ値は２４．５％であり、R_{free}値は２９．９％だった。ラマチャンドランプロットにおいて、残基の８３．５％が最も好ましい（most favored）領域に存在し、残基の０．６％が非許容（disallowed）領域に存在した。全ての図面は、Pymol（Delano, W. L.、The PyMol Molecular Graphics System、http://www.pymol.org）で作製した。

【実施例４】

【００８９】

ＢＬＧに結合するＤ１ ＩｇＥ Ｆａｂの阻害を、短いペプチドであるＫＲＶＧで行った。ＫＲＧＶは、ＨＣＤＲ３内の直鎖状ＢＬＧ結合ペプチドの中で最も長いものである。競合ＥＬＩＳＡにおいては、ＢＬＧのビオチン化ＡＢ二量体を複数のストレプトアビジン被覆マイクロタイターウェルに固定化した。初めにペプチド（阻害剤）を０．５％のＢＳＡ－ＰＢＳに溶解し、次に種々の量を固定化ＢＬＧと共にインキュベートした。その後、ウェルの内、幾つかはＰＢＳで３回洗浄し、残りのウェルは洗浄しなかった。Ｄ１ ＩｇＥ Ｆａｂを添加し、続いてＰＢＳで洗浄した。結合した抗体は、ＡＦＯＳ接合ヤギ抗ヒトカッパ抗体で検出した。基質であるｐ－ニトロフェニルホスファターゼを添加した後、吸光度を４０５ｎｍで計測した。結果を図１５に示す。

【実施例５】

【００９０】

分子表面と曲率の計算による、平坦状エピトープの同定

本実施例においては、市販のＡＭＩＲＡプログラム（AmiraMolモジュールを使用）を用いて、溶媒排除表面の計算を行った（プローブ直径：１０Å）。２つの主要曲率の積であるガウス曲率に従って、表面の色分けを行った。双曲幾何学的な表面積（近接した鞍点のような凹凸状）は負の曲率であり、楕円幾何学的な面積（厳密な凸状または厳密な凹状）は正の曲率である。さらに分子境界面積の計算にもＡＭＩＲＡプログラムを用いた（カットオフ値：３Å）。このプログラムは、２つのタンパク質の正確に中央に位置する表面を表示する。図１７に、抗体と、平坦状エピトープ（ＢＬＧ Ｄ１（ＩｇＥ／Ｆａｂ））、凸状エピトープ（Ｂｅｔ ｖ１－ＩｇＧ／Ｆａｂ、１ＢＶ１）および凹状エピトープ（リゾチーム－一本鎖ラクダ抗体、１ＭＥＬ）のそれぞれとの結合を例示した。

【００９１】

三次元構造が入手可能であれば、アレルゲンの分子表面を大きなプローブ値を用いて計算することが可能である。このような分子表面を回転させて全ての方角から観察し、さらに曲率を色分けした表面の補助によって、大きな平坦状面積（６００～９００$Å^2$）を同定することができる。図１８には、５種のアレルゲンの分子表面を示した。１つ目はＢＬＧ（Bos d 5）であり、平坦状エピトープを２つの方向から示した。残りの図においては、他の４種のアレルゲン（即ち、Bet v 1、Bos d 2、Phl p 7およびHev b 6）の同様の平坦状領域を同定した。これらはＩｇＥ結合のための平坦状エピトープと示唆されるものである。４種のアレルゲンはそれぞれ構造的に非常に異なるクラスを代表するものである。Bos d 5とBos d 2はβ－タンパク質（主としてβ－鎖からなるもの）である。Bet v 1はβ－鎖とα－ヘリックスの両方を有している。Phl p 7はα－ヘリックスのみを有し、Hev b 6は二次構造含量の低い小タンパク質である。

【実施例６】

【００９２】

組み換えβ－ラクトグロブリンおよびその変異体の特徴付け

低アレルギー性の変位型を産生するために、Ｄ１ ＩｇＥとＢＬＧとの免疫複合体構造に基づいて、ＢＬＧの平坦状表面エピトープの変異を設計した。２種の組み換えＢＬＧ（ｒＢＬＧ）変異体であるＴ１８ＹとＴ１８Ｙ／Ｅ４５Ｙ／Ｌ５７Ｙを構築した（表９）。

ｒＢＬＧをコードするｃＤＮＡおよびその変異体を細菌性発現ベクターにクローニングし、Escherichia coli細胞で産生し、実質的に純粋になるまでクロマトグラフィーで精製し、最後にそれらの性質を特徴付けた。

【００９３】

Ｉ．　組み換えＢＬＧのクローニング

ベクターｐＵＣ５７に含まれるウシ組み換えＢＬＧ（ｒＢＬＧ）ｃＤＮＡをGenScript Corporation（米国）より購入した。これは５’末端に制限部位SfiI/NcoIを有し、３’末端に制限部位HindIIIを有している（表１０）。ｒＢＬＧ ｃＤＮＡを、Ervinia carotovora由来ペクチン酸リアーゼ（pelB）シグナル配列（Takkinen et al., 1991）と融合するように、SfiI-HindIII断片としてｐＫＫＴａｃ細菌性発現ベクターにクローニングした。ヘキサヒスチジニル（Ｈｉｓ６）タグは、プライマー１と２（表１０）を用いたＰＣＲ増幅によってｒＢＬＧ ｃＤＮＡの３’末端に導入した。全てのＰＣＲ増幅で、Phusion ＤＮＡポリメラーゼ（Finnzymes製）を使用した。ｒＢＬＧ－Ｈｉｓ６の増幅したｃＤＮＡをSfiIおよびHindIII（New England Biolabs製）で消化し、ｐＫＫＴａｃ発現ベクターにクローニングした。Escherichia coli XL-1 Blueを、組み換えＢＬＧ（ｒＢＬＧ）およびその変異体を作製するための宿主株として使用した。

【００９４】

２種の異なるｒＢＬＧ変異体であるＴ１８ＹとＴ１８Ｙ／Ｅ４５Ｙ／Ｌ５７Ｙ（表９）をｐＫＫｔａｃベクターにクローニングした。ｒＢＬＧ－Ｈｉｓ６のＴ１８Ｙ変異体とＴ１８Ｙ／Ｅ４５Ｙ／Ｌ５７Ｙ変異体のｃＤＮＡを、ミスマッチプライマー２、３、４と５（表１０）およびテンプレートとしてｐＵＣ５７ベクター内の元のｒＢＬＧ ｃＤＮＡを使用して、ＰＣＲで増幅した。Ｔ１８Ｙ変異体をコードするｃＤＮＡをプライマー２と３を用いて増幅し、増幅したｃＤＮＡはStuIとHindIII（New England Biolabs製）で消化し、ｐＫＫｔａｃ／ｒＢＬＧ－Ｈｉｓ６ベクターにクローニングした（上記参照）。Ｔ１８Ｙ／Ｅ４５Ｙ／Ｌ５７Ｙ変異体をコードするｃＤＮＡは、重複するプライマーを用いて２段階で増幅した。初めに、２７－１６５ｂｐからなるｃＤＮＡ断片をプライマー３と４を用いて増幅し、１４７－５３０ｂｐからなるｃＤＮＡ断片をプライマー２と５を用いて増幅した。次に、得られたＤＮＡ断片をオーバーラッピングＰＣＲ増幅によって１つにした。プライマー４と５は重複する配列を有する。最後に、Ｔ１８Ｙ／Ｅ４５Ｙ／Ｌ５７Ｙ変異体をコードするｃＤＮＡをStuIとHindIIIで消化し、ｐＫＫＴａｃ／ｒＢＬＧｈｉｓ発現ベクターにクローニングした。

【００９５】

ｒＢＬＧ－Ｈｉｓ６およびその変異体のＤＮＡ配列は、ＤＮＡシーケンシング（ABI 3100遺伝子アナライザー（genetic analyzer）、Applied Biosystems製）で確認した。

【００９６】

II. 組み換えＢＬＧの製造

ｒＢＬＧの細菌による発現のために、ｒＢＬＧ－Ｈｉｓ６およびその変異体を、E. coli RV308（ATCC 31608）株に形質転換した。各クローンの単一コロニーを、３ｍｌのＬＢ、１００μｇ／ｍｌのアンピシリンおよび１％のグルコースからなる培地に接種し、＋３７℃、２２０ｒｐｍの振とう下で１６時間培養した。次にアンピシリンを含む３ｍｌのＬＢで培養物を１：５０に希釈し、＋３７℃で３時間培養した。その後、終濃度１ｍＭのＩＰＴＧの添加によってタンパク質発現を誘導し、細胞を＋３０℃、２２０ｒｐｍの振とう下で１６時間培養した。細胞を回収し、培養上清は後の使用のために保存した。細胞のペリプラズム画分を凍結融解法（Boer et al., 2007）で単離した。簡単に説明すると、細胞を２０％のショ糖、３０ｍＭのトリスおよび１ｍＭのＥＤＴＡ（ｐＨ８．０）からなる溶液に再懸濁し、ドライアイス－エタノール中で５分間インキュベートし、次に５ｍＭの$MgSO_4$溶液で再懸濁した後、＋３７℃で５分間インキュベートした。この凍結融解工程を３回繰り返した。培養上清とペリプラズム画分をウエスタンブロッティングで分析した。初めに、サンプルを１５％ＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル（β－メルカプトエタノール含有）に流し、次にタンパク質をニトロセルロースフィルターに転写した。ｒＢＬＧは、ウサギ

抗ＢＬＧ抗体（Makinen-Kiljunen and Palosuo, 1992）、続いてＡＦＯＳ接合ヤギ抗ウサギ抗体（Bio-Rad製）で検出した。

【００９７】

細菌による産生においては、組み換えＢＬＧは培養液にほとんど漏れることなく、ペリプラズムの空間に分泌された。ｒＢＬＧの大規模生産のために、E. coli RV308株のｐＫＫＴａｃベクター内にｒＢＬＧ－Ｈｉｓ６とその変異体を保有する細胞を、１００μｇ／ｍｌのアンピシリンと１％のグルコースを含有するＴＢ培地に接種した。細胞を＋３７℃、２２０ｒｐｍの振とう下で１６時間培養した。培養物を１００μｇ／ｍｌのアンピシリンを含むＴＢ培地で１：５０に希釈した。細胞を＋３７℃、２２０ｒｐｍの振とう下でOD_{600}が４に達するまで培養し、終濃度が０．１ｍＭとなるようにＩＰＴＧを添加した。細胞の誘導は、２８℃、２２０ｒｐｍの振とう下で６時間実施した。次に、＋４℃、４０００×ｇで１５分間の遠心分離によって細胞を回収した。組み換えＢＬＧを含むペリプラズム画分は、上述した凍結融解法で単離した。

【００９８】

III. ｒＢＬＧの精製

組み換えＢＬＧの精製は、公知の固定化金属アフィニティークロマトグラフィー（ＩＭＡＣ）（Porath and Olin, 1983）で行った。簡単に説明すると、ｒＢＬＧを含むペリプラズム画分を結合緩衝液（１０ｍＭのＨｅｐｅｓ、１ＭのＮａＣｌ、１０％のグリセリン、１ｍＭのイミダゾール、ｐＨ７．４）で１：２に希釈し、Ni^{2+}－ロード済キレート化セファロース（Pharmacia製）と共に＋４℃で１６時間インキュベートした。ｒＢＬＧの結合したカラムマトリクスを重力流によってカラムに充填し、１ｍＭ、１０ｍＭ、２０ｍＭそして５０ｍＭのイミダゾールを含む結合緩衝液を用いて段階的に洗浄した。最後に、７５ｍＭ、１００ｍＭ、２００ｍＭそして５×５００ｍＭのイミダゾールを含む結合緩衝液を用いてｒＢＬＧを溶出し、各２ｍｌの画分を回収した。溶出画分は１５％のＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル（β－メルカプトエタノール含有）で分析した。目的タンパク質を含む画分をプールし、ＩＭＡＣ精製をより小規模で繰り返した。２回目のＩＭＡＣ精製の後にも、再びＳＤＳ－ＰＡＧＥゲルで画分を分析した（図１９）。その結果、特定の精製ＢＬＧを含む画分をプールし、０．９％のＮａＣｌを含む１０ｍＭのＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．４、に対して＋４℃で１６時間透析した。精製タンパク質は、ウサギ抗ＢＬＧ抗体とＡＦＯＳ接合ヤギ抗ウサギ抗体（Bio-Rad製）を検出に用いるウエスタンブロッティングで分析した（図２０）。

【００９９】

IV. 円二色性の測定

円二色性（ＣＤ）の測定のために、カットオフ値が６０００ＤａのEcono Pac 10DG脱塩カラム（Bio-Rad製）を使用して、全てのｒＢＬＧの緩衝液を５ｍＭのＨｅｐｅｓ（ｐＨ７．４）に交換した。１ｍｍの石英セルを用い、＋２０℃にペルチェサーモスタット（Jasco PTC-348WI）で維持する条件下で、未修飾ＢＬＧ（ｎＢＬＧ、Sigma製）、ｒＢＬＧ－Ｈｉｓ６およびｒＢＬＧ－Ｈｉｓ６変異体の遠紫外線スペクトルをJasco J-715旋光分散計で測定した。タンパク質濃度は、ｎＢＬＧが１ｍｇ／ｍｌであり、ｒＢＬＧ－Ｈｉｓ６変異体が０．２５ｍｇ／ｍｌ、ｒＢＬＧ－Ｈｉｓ６ Ｔ１８Ｙ変異体が１．３ｍｇ／ｍｌ、そしてｒＢＬＧ－Ｈｉｓ６ Ｔ１８Ｙ／Ｅ４５Ｙ／Ｌ５７Ｙ変異体が０．９３ｍｇ／ｍｌだった。ＣＤスペクトルは３回の測定の平均値を示している（図２１）。

【０１００】

V. ｒＢＬＧに結合するＤ１ ＩｇＥ Ｆａｂの、ＥＬＩＳＡによる特徴付け

初めに、ｒＢＬＧをビオチン化した。ｒＢＬＧのビオチン化には、１ｍｏｌのタンパク質（０．９％のＮａＣｌを含む１０ｍＭのＨｅｐｅｓ溶液）に対して２ｍｏｌのビオチンとなるように硫化－ＮＨＳ－ＬＣ－ビオチン（Pierce製）を使用し、室温で３０分間穏やかな振とう下で反応させた。未反応のビオチンを、Econo Pac 10 DG脱塩カラム（Bio-Rad製）で除去した。ｒＢＬＧによるビオチンの取り込みは、ＳＡ－ＡＦＯＳ検出を用いたウエスタンブロッティングで分析した。

【０１０１】
次に、１１０μｌの０．５％ＢＳＡ／ＰＢＳ中の１μｇのビオチン化したｎＢＬＧ、ｒＢＬＧ－Ｈｉｓ６変異体またはｒＢＬＧ－Ｈｉｓ６ Ｔ１８Ｙ変異体を、ストレプトアビジンマイクロタイターウェル（Roche製）に室温で１時間固定化した。その後、１００μｌの、０．５％ ＢＳＡ／ＰＢＳで１：１５０００に希釈した抗ＢＬＧ Ｄ１ Ｆａｂ（１．６ｍｇ／ｍｌ）を、洗浄したウェルに加えた。１時間インキュベートした後、ウェルをＰＢＳで３回洗浄した。ＢＬＧの検出は、ＡＦＯＳ接合ヤギ抗ヒト カッパ抗体（Southern Biotech製）で実施した。次に、ｐ－ニトロフェニルリン酸基質（Sigma製）（ジエタノールアミン緩衝液による２ｍｇ／ｍｌ溶液）をウェルに添加した。基質を添加した２０分後には、波長４０５ｎｍにおける吸光度を測定した（図２２）。

【０１０２】
血清サンプル（０．５％のＢＳＡ／ＰＢＳで１：８に希釈したもの）のＥＬＩＳＡによる分析は、ＡＦＯＳ接合ヤギ抗ヒトＩｇＥ（Southern Biotech製）をアレルギー患者血清由来の結合ＩｇＥの検出に用いる以外は、上記と同様に実施した。基質添加後に２時間インキュベートし、波長４０５ｎｍにおける吸光度を測定した（図２３）。

【０１０３】
VI．結合力学の分析
Ｄ１ ＩｇＥ Ｆａｂの、ｎＢＬＧ、ｒＢＬＧ－Ｈｉｓ６およびその変異体に対する会合定数および解離定数をBIAcoreで測定した。ビオチン化ＢＬＧを、ＨＢＳ緩衝液（１０ｍＭのＨｅｐｅｓ、０．１５ＭのＮａＣｌ、３．４ｍＭのＥＤＴＡ、０．００５％のBIAcore P20界面活性剤、ｐＨ７．４）中、濃度１μｇ／ｍｌで、ストレプトアビジンバイオセンサーチップに固定化し、約４００～５００ＲＵの表面を得た。ビオチン化ｎＢＬＧは、わずか２００ＲＵをＳＡ－チップ表面に固定化した。精製Ｄ１ ＩｇＥ Ｆａｂの結合力学は、流速３０μｌ／分で、濃度が１３８．９ｎＭ、６９．６ｎＭ、３４．８ｎＭ、１７．４ｎＭ、８．７ｎＭ、４．３ｎＭ、２．２ｎＭおよび１．１ｎＭの条件で分析した。ＢＬＧ表面の再生は、１００μＭのｎＢＬＧ（Sigma製）を用いて行った。６９．６ｎＭのＤ１ ＩｇＥ Ｆａｂ溶液の結合曲線を図２４に示す。

【０１０４】

【表１】

ヒトＩｇＥ Ｆｄ領域のｃＤＮＡ合成及びＰＣＲ増幅に用いたプライマー

Cε1: 5'- GCTGAAGGTTTTGTTGTCGACCCAGTC -3'

CεNotI: 5'- GAATGGTGCGGCCGCGCTGAAGGTTTTGTTGTCG -3'

VH1a: 5'- ATGGCCGCAGCTCAGGTKCAGCTGGTGCAG -3'

VH1b: 5'- ATGGCCGCAGCTCAGGTCCAGCTTGTGCAG -3'

VH1c: 5'- ATGGCCGCAGCTSAGGTCCAGCTGGTACAG -3'

VH1d: 5'- ATGGCCGCAGCTCARATGCAGCTGGTGCAG -3'

VH2a: 5'- ATGGCCGCAGCTCAGATCACCTTGAAGGAG -3'

VH2b: 5'- ATGGCCGCAGCTCAGGTCACCTTGARGGAG -3'

VH3a: 5'- ATGGCCGCAGCTGARGTGCAGCTGGTGGAG -3'

VH3b: 5'- ATGGCCGCAGCTCAGGTGCAGCTGGTGGAG -3'

VH3c: 5'- ATGGCCGCAGCTGAGGTGCAGCTGTTGGAG -3'

VH4a: 5'- ATGGCCGCAGCTCAGSTGCAGCTGCAGGAG -3'

VH4b: 5'- ATGGCCGCAGCTCAGGTGCAGCTACAGCAG -3'

VH5a: 5'- ATGGCCGCAGCTGARGTGCAGCTGGTGCAG -3'

VH6a: 5'- ATGGCCGCAGCTCAGGTACAGCTGCAGCAG -3'

VH7a: 5'- ATGGCCGCAGCTCAGGTSCAGCTGGTGCAA -3'

VH1A: 5'- TTACTCGCGGCCCAGCCGGCCATGGCCGCAGCT -3'

【０１０５】

【表２】

ヒトカッパ鎖及びヒトラムダ鎖のｃＤＮＡ合成及びＰＣＲ増幅に用いたプライマー

Cκ1: 5'- AGGTAGGGCGCGCCTTAACACTCTCCCCTGTTGAAGC -3'
Vκ1a: 5'- ATGGCAGCGGCTRACATCCAGATGACCCAG -3'
Vκ1b: 5'- ATGGCAGCGGCTGMCATCCAGTTGACCCAG -3'
Vκ1c: 5'- ATGGCAGCGGCTGCCATCCRGATGACCCAG -3'
Vκ1d: 5'- ATGGCAGCGGCTGTCATCTGGATGACCCAG -3'
Vκ2a: 5'- ATGGCAGCGGCTGATATTGTGATGACCCAG -3'
Vκ2b: 5'- ATGGCAGCGGCTGATRTTGTGATGACTCAG -3'
Vκ3a: 5'- ATGGCAGCGGCTGAAATTGTGTTGACRCAG -3'
Vκ3b: 5'- ATGGCAGCGGCTGAAATAGTGATGACGCAG -3'
Vκ3c: 5'- ATGGCAGCGGCTGAAATTGTAATGACACAG -3'
Vκ4a: 5'- ATGGCAGCGGCTGACATCGTGATGACCCAG -3'
Vκ5a: 5'- ATGGCAGCGGCTGAAACGACACTCACGCAG -3'
Vκ6a: 5'- ATGGCAGCGGCTGAAATTGTGCTGACTCAG -3'
Vκ6b: 5'- ATGGCAGCGGCTGATGTTGTGATGACACAG -3'
Vk/λ1: 5'- TTGTTATTGCTAGCTGCACAACCAGCAATGGCAGCGGCT -3'
Cλ1: 5'- AGGTAGGGCGCGCCTTATGAACATTCYGYAGGGGC -3'
Vλ1a: 5'- ATGGCAGCGGCTCAGTCTGTGCTGACTCAG -3'
Vλ1b: 5'- ATGGCAGCGGCTCAGTCTGTGYTGACGCAG -3'
Vλ1c: 5'- ATGGCAGCGGCTCAGTCTGTCGTGACGCAG -3'
Vλ2 : 5'- ATGGCAGCGGCTCAGTCTGCCCTGACTCAG -3'
Vλ3a: 5'- ATGGCAGCGGCTTCCTATGWGCTGACTCAG -3'
Vλ3b: 5'- ATGGCAGCGGCTTCCTATGAGCTGACACAG -3'
Vλ3c: 5'- ATGGCAGCGGCTTCTTCTGAGCTGACTCAG -3'
Vλ3d: 5'- ATGGCAGCGGCTTCCTATGAGCTGATGCAG -3'
Vλ4 : 5'- ATGGCAGCGGCTCAGCYTGTGCTGACTCAA -3'
Vλ5 : 5'- ATGGCAGCGGCTCAGSCTGTGCTGACTCAG -3'
Vλ6 : 5'- ATGGCAGCGGCTAATTTTATGCTGACTCAG -3'
Vλ7 : 5'- ATGGCAGCGGCTCAGRCTGTGGTGACTCAG -3'
Vλ8 : 5'- ATGGCAGCGGCTCAGACTGTGGTGACCCAG -3'
Vλ4/9: 5'- ATGGCAGCGGCTCWGCCTGTGCTGACTCAG -3'
Vλ10: 5'- ATGGCAGCGGCTCAGGCAGGGCTGACTCAG -3'

【０１０６】

【表３】

ヒト重鎖の可変領域のＰＣＲ増幅に用いたプライマー

VH1: 5'- ATTTACTCGAGTGAGGAGACGGTGACCAGGGTGCC -3'
VH2: 5'- ATTTACTCGAGTGAAGAGACGGTGACCATTGTCCC -3'
VH3: 5'- ATTTACTCGAGTGAGGAGACGGTGACCAGGGTTCC -3'
VH4: 5'- ATTTACTCGAGTGAGGAGACGGTGACCGTGGTCCC -3'
VH1A: 5'- TTACTCGCGGCCCAGCCGGCCATGGCCGCAGCT -3'

【０１０７】

【表４】

ヒト軽鎖の可変領域のＰＣＲ増幅に用いたプライマー

Vκ1: 5'- TTATAGAGCTCGACATCCAGATGACCCAGTCTCC -3'

Vκ2: 5'- TTATAGAGCTCGATGTTGTGATGACTCAGTCTCC -3'

Vκ3: 5'- TTATAGAGCTCGAAATTGTGTTGACGCAGTCTCC -3'

Vκ4: 5'- TTATAGAGCTCGACATCGTGATGACCCAGTCTCC -3'

Vκ5: 5'- TTATAGAGCTCGAAACGACACTCACGCAGTCTCC -3'

Vκ6: 5'- TTATAGAGCTCGAAATTGTGCTGACTCAGTCTCC -3'

Vκ7: 5'- TATAAGCGGCCGCACGTTTGATTTCCACCTTGGTCCC -3'

Vκ8: 5'- TATAAGCGGCCGCACGTTTGATCTCCAGCTTGGTCCC -3'

Vκ9: 5'- TATAAGCGGCCGCACGTTTGATATCCACTTTGGTCCC -3'

Vκ10: 5'- TATAAGCGGCCGCACGTTTGATCTCCACCTTGGTCCC -3'

Vκ11: 5'- TATAAGCGGCCGCACGTTTAATCTCCAGTCGTGTCCC -3'

Vλ1: 5'- ATTTAGAGCTCCAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCC -3'

Vλ2: 5'- ATTTAGAGCTCCAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGC -3'

Vλ3: 5'- ATTTAGAGCTCTCCTATGTGCTGACTCAGCCACC -3'

Vλ4: 5'- ATTTAGAGCTCTCTTCTGAGCTGACTCAGGACCC -3'

Vλ5: 5'- ATTTAGAGCTCCACGTTATACTGACTCAACCGCC -3'

Vλ6: 5'- ATTTAGAGCTCCAGGCTGTGCTCACTCAGCCGTC -3'

Vλ7: 5'- ATTTAGAGCTCAATTTTATGCTGACTCAGCCCCA -3'

Vλ8: 5'- ATATTGCGGCCGCACCTAGGACGGTGACCTTGGTCCC -3'

Vλ9: 5'- ATATTGCGGCCGCACCTAGGACGGTCAGCTTGGTCCC -3'

Vλ10: 5'- ATATTGCGGCCGCACCTAAAACGGTGAGCTGGGTCCC -3'

【０１０８】

【表５】

IgEおよびIgG1サブタイプを有するヒトFd領域のPCR増幅に用いたプライマー

5'Cε: 5'-GCTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACACAGAGCCCATCCG-3'

3'Cε: 5'-GCATTGCATTGCGGCCGCTTAATGGTGATGGTGATGATGGCTGAAGGT
TTTGTTGTCGACCC-3'

5'Cγ: 5'-GGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCC-3'

3'Cγ: 5'-TTTAGTTTATGCGGCCGCTTAATGGTGATGATGATGGTGACAAGATTTG
GGCTCTGC-3'

5'Vε: 5'-ACTCATTAGGCACCCCAGGC-3'

3'Vε: 5'-TGAGGAGACGGTGACC-3'

5'Cκ: 5'-CGAACTGTGGCTGCACC-3'

3'Cκ: 5'-AGGTAGGGCGCGCCTTAACACTCTCCCCTGTTGAAGC-3'

5'Vκ: 5'-TTGTTATTGCTAGCTGCACAACCAGCAATGGCAGACATCGTGATGACC
CAGTCTCC-3'

3'Vκ: 5'-GGTGCAGCCACAGTTCGTTTGATYTCCASCTTGGTCCC-3'.

【０１０９】

【表６】

βーラクトグロブリンのＤ１ ＩｇＥ Ｆａｂ結合エピトープ。
コアエピトープ： Ｄ１ ＩｇＥ Ｆａｂと直接接触する残基からなる。
伸長エピトープ： その変異がＤ１ ＩｇＥ Ｆａｂの結合に影響しうる残基を更に含む。セグメントは図９ｄに示した。

セグメント	コアエピトープ	伸長エピトープ
1	Ｗ１９－Ｙ２０	Ｔ１８－Ｙ２０
2	Ｖ４３－Ｋ４７	Ｙ４２－Ｋ４７
3	Ｌ５７－Ｑ５９	Ｅ５５－Ｑ５９
4	Ｃ６６－Ｑ６８	Ｅ６５－Ｋ７０
5	Ｐ１２６－Ｅ１２７	Ｔ１２５－Ｅ１２７
6	Ｔ１５４－Ｅ１５７	Ｔ１５４－Ｈ１６１

【０１１０】

【表７】

文献に開示されたＩｇＥ配列のアミノ酸配列比較によって、多様なアレルゲン群に結合する公知のＩｇＥ抗体の軽鎖は驚くほど保存性が高いことが明らかになった。保存されているアミノ酸は太字で示した。

抗原	Ig	クローン	PDB	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3
CDR				XXXXXXXXXXXXXXX..	XXXXXXX	XXXXXXXXXX.
Bet v 1	IgE	C-H1				**QQSYSTP**--**RT**
		C-H2				AAWDDSLSGRVV
		C-H3				**QQRSNWP-PLT**
Phl p 1	IgE	25		**SQSIGN**-------**YLNWY**	**LLIYAASSLQS**	**QQSNRTP**--**ITF**
		10		**SQTFNN**-------**YLNWY**	**LLIYAASTLRR**	**QQSYSTP**--**LTF**
		43		**SRTIYN**-------**YLNWY**	**LLIHAASTLQD**	**QQSHGTP**--**LTF**
Phl p 2						
Phl p 5	IgE	31		**SQSISS**-------**YLNWY**	**LLIYAASSLQS**	**QQSHSTP**--**YTF**
		14		**SHSISN**-------**YLNWY**	**LLIYAASSLQS**	QESFSPS--**GTF**
		28		**SQSILG**-------**YLNWY**	**LLIYAASTLQS**	**QQSYITP**--**RTF**
		5		**SQGISS**-------**WLAWY**	**LLIYSASSLQS**	**QQANSFP**--**YTF**
ヘベイン	IgE	1A4		**SQSVSS**-------**SYLAWY**	**LLIYGASSRAT**	**QQYGSSP**--**LTF**
ヘベイン	IgE	1C2		**SQSISS**-------**YLNWY**	**LLIYAASSLQS**	**QQSYSTP**--**RTF**
Bos d 5	IgE	D1		**SQGISS**-------**RLAWY**	**LLIYAASSLQS**	**QQYHSYP**--**WTF**

【０１１１】

【表８】

抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるアレルゲン性β－ラクトグロブリンエピトープの構造座標

（注Ａ＝アレルゲンのモノマーＡ、注Ｌ＝抗体軽鎖の可変ドメイン、注Ｈ＝抗体重鎖の可変ドメイン）

	原子種	残基		#	X	Y	Z	OCC	B	
ATOM	1	CB	THR A	4	-23.309	-4.747	-0.142	1.00	69.95	A
ATOM	2	OG1	THR A	4	-22.553	-4.413	-1.318	1.00	70.24	A
ATOM	3	CG2	THR A	4	-22.399	-5.463	0.852	1.00	69.08	A
ATOM	4	C	THR A	4	-25.438	-4.928	-1.503	1.00	69.21	A
ATOM	5	O	THR A	4	-25.191	-3.780	-1.887	1.00	68.89	A
ATOM	6	N	THR A	4	-24.039	-6.943	-1.113	1.00	69.41	A
ATOM	7	CA	THR A	4	-24.516	-5.659	-0.519	1.00	69.43	A
ATOM	8	N	GLN A	5	-26.503	-5.615	-1.909	1.00	68.87	A
ATOM	9	CA	GLN A	5	-27.482	-5.071	-2.843	1.00	68.15	A
ATOM	10	CB	GLN A	5	-28.213	-3.889	-2.204	1.00	69.22	A
ATOM	11	CG	GLN A	5	-29.389	-3.378	-3.017	1.00	71.17	A
ATOM	12	CD	GLN A	5	-30.366	-4.488	-3.374	1.00	72.36	A
ATOM	13	OE1	GLN A	5	-30.836	-5.225	-2.499	1.00	73.05	A
ATOM	14	NE2	GLN A	5	-30.683	-4.610	-4.664	1.00	71.92	A
ATOM	15	C	GLN A	5	-26.828	-4.630	-4.150	1.00	67.11	A
ATOM	16	O	GLN A	5	-26.732	-3.435	-4.438	1.00	66.95	A
ATOM	17	N	THR A	6	-26.374	-5.604	-4.934	1.00	66.26	A
ATOM	18	CA	THR A	6	-25.732	-5.328	-6.216	1.00	64.71	A
ATOM	19	CB	THR A	6	-24.481	-6.213	-6.444	1.00	64.50	A
ATOM	20	OG1	THR A	6	-24.887	-7.549	-6.765	1.00	63.11	A
ATOM	21	CG2	THR A	6	-23.607	-6.239	-5.198	1.00	64.44	A
ATOM	22	C	THR A	6	-26.711	-5.608	-7.348	1.00	63.92	A
ATOM	23	O	THR A	6	-27.769	-6.205	-7.141	1.00	63.78	A
ATOM	24	N	MET A	7	-26.341	-5.182	-8.549	1.00	63.06	A
ATOM	25	CA	MET A	7	-27.172	-5.377	-9.728	1.00	61.96	A
ATOM	26	CB	MET A	7	-26.431	-4.865	-10.959	1.00	60.12	A
ATOM	27	CG	MET A	7	-27.207	-4.975	-12.239	1.00	58.56	A
ATOM	28	SD	MET A	7	-26.235	-4.362	-13.595	1.00	56.18	A
ATOM	29	CE	MET A	7	-27.117	-2.858	-14.005	1.00	57.10	A
ATOM	30	C	MET A	7	-27.521	-6.852	-9.911	1.00	62.21	A
ATOM	31	O	MET A	7	-26.792	-7.730	-9.448	1.00	63.03	A
ATOM	32	N	LYS A	8	-28.637	-7.121	-10.583	1.00	61.64	A
ATOM	33	CA	LYS A	8	-29.054	-8.496	-10.821	1.00	61.39	A
ATOM	34	CB	LYS A	8	-30.516	-8.542	-11.274	1.00	62.21	A
ATOM	35	CG	LYS A	8	-31.481	-7.995	-10.222	1.00	64.73	A
ATOM	36	CD	LYS A	8	-32.952	-8.076	-10.648	1.00	65.77	A
ATOM	37	CE	LYS A	8	-33.470	-9.511	-10.688	1.00	66.53	A
ATOM	38	NZ	LYS A	8	-32.973	-10.272	-11.870	1.00	67.48	A
ATOM	39	C	LYS A	8	-28.147	-9.139	-11.864	1.00	60.59	A
ATOM	40	O	LYS A	8	-26.924	-9.122	-11.720	1.00	61.07	A
ATOM	41	N	GLY A	9	-28.729	-9.717	-12.906	1.00	59.03	A
ATOM	42	CA	GLY A	9	-27.899	-10.326	-13.932	1.00	56.96	A
ATOM	43	C	GLY A	9	-27.156	-9.276	-14.746	1.00	54.94	A
ATOM	44	O	GLY A	9	-27.725	-8.245	-15.097	1.00	55.67	A
ATOM	45	N	LEU A	10	-25.889	-9.531	-15.049	1.00	52.32	A
ATOM	46	CA	LEU A	10	-25.090	-8.591	-15.834	1.00	50.35	A
ATOM	47	CB	LEU A	10	-23.875	-8.150	-15.029	1.00	49.63	A
ATOM	48	CG	LEU A	10	-22.872	-7.298	-15.807	1.00	49.13	A
ATOM	49	CD1	LEU A	10	-23.483	-5.950	-16.144	1.00	48.82	A
ATOM	50	CD2	LEU A	10	-21.620	-7.119	-14.984	1.00	49.11	A
ATOM	51	C	LEU A	10	-24.619	-9.172	-17.177	1.00	49.26	A
ATOM	52	O	LEU A	10	-24.125	-10.298	-17.231	1.00	48.64	A

```
ATOM     53  N   ASP A  11     -24.755  -8.393 -18.253  1.00 48.28      A
ATOM     54  CA  ASP A  11     -24.353  -8.835 -19.593  1.00 47.09      A
ATOM     55  CB  ASP A  11     -25.218  -8.166 -20.666  1.00 47.90      A
ATOM     56  CG  ASP A  11     -24.959  -8.721 -22.072  1.00 48.81      A
ATOM     57  OD1 ASP A  11     -25.713  -8.359 -22.999  1.00 49.16      A
ATOM     58  OD2 ASP A  11     -24.011  -9.513 -22.260  1.00 49.60      A
ATOM     59  C   ASP A  11     -22.887  -8.534 -19.863  1.00 45.64      A
ATOM     60  O   ASP A  11     -22.542  -7.556 -20.525  1.00 45.05      A
ATOM     61  N   ILE A  12     -22.033  -9.405 -19.348  1.00 44.43      A
ATOM     62  CA  ILE A  12     -20.590  -9.279 -19.493  1.00 43.31      A
ATOM     63  CB  ILE A  12     -19.911 -10.595 -19.096  1.00 43.33      A
ATOM     64  CG2 ILE A  12     -18.408 -10.420 -19.082  1.00 43.02      A
ATOM     65  CG1 ILE A  12     -20.418 -11.030 -17.719  1.00 45.17      A
ATOM     66  CD1 ILE A  12     -20.114 -12.483 -17.357  1.00 46.47      A
ATOM     67  C   ILE A  12     -20.135  -8.893 -20.907  1.00 42.33      A
ATOM     68  O   ILE A  12     -19.201  -8.111 -21.082  1.00 42.79      A
ATOM     69  N   GLN A  13     -20.797  -9.433 -21.918  1.00 40.46      A
ATOM     70  CA  GLN A  13     -20.413  -9.131 -23.286  1.00 38.91      A
ATOM     71  CB  GLN A  13     -21.223  -9.984 -24.266  1.00 40.33      A
ATOM     72  CG  GLN A  13     -21.016 -11.479 -24.112  1.00 41.54      A
ATOM     73  CD  GLN A  13     -19.554 -11.868 -24.138  1.00 42.01      A
ATOM     74  OE1 GLN A  13     -18.858 -11.822 -23.114  1.00 40.76      A
ATOM     75  NE2 GLN A  13     -19.070 -12.230 -25.321  1.00 42.60      A
ATOM     76  C   GLN A  13     -20.551  -7.659 -23.672  1.00 37.09      A
ATOM     77  O   GLN A  13     -19.874  -7.181 -24.584  1.00 37.01      A
ATOM     78  N   LYS A  14     -21.410  -6.923 -22.980  1.00 34.35      A
ATOM     79  CA  LYS A  14     -21.611  -5.527 -23.340  1.00 30.28      A
ATOM     80  CB  LYS A  14     -23.098  -5.198 -23.253  1.00 30.76      A
ATOM     81  CG  LYS A  14     -23.960  -5.988 -24.226  1.00 30.07      A
ATOM     82  CD  LYS A  14     -25.398  -5.510 -24.182  1.00 31.58      A
ATOM     83  CE  LYS A  14     -26.266  -6.180 -25.243  1.00 33.34      A
ATOM     84  NZ  LYS A  14     -27.727  -5.841 -25.086  1.00 33.49      A
ATOM     85  C   LYS A  14     -20.804  -4.474 -22.596  1.00 28.04      A
ATOM     86  O   LYS A  14     -20.754  -3.332 -23.028  1.00 27.31      A
ATOM     87  N   VAL A  15     -20.178  -4.837 -21.486  1.00 25.96      A
ATOM     88  CA  VAL A  15     -19.381  -3.861 -20.752  1.00 23.39      A
ATOM     89  CB  VAL A  15     -19.232  -4.270 -19.276  1.00 23.10      A
ATOM     90  CG1 VAL A  15     -20.589  -4.329 -18.632  1.00 23.40      A
ATOM     91  CG2 VAL A  15     -18.528  -5.624 -19.171  1.00 23.09      A
ATOM     92  C   VAL A  15     -17.995  -3.739 -21.396  1.00 22.23      A
ATOM     93  O   VAL A  15     -17.168  -2.929 -20.991  1.00 20.60      A
ATOM     94  N   ALA A  16     -17.754  -4.557 -22.411  1.00 21.06      A
ATOM     95  CA  ALA A  16     -16.475  -4.547 -23.095  1.00 20.08      A
ATOM     96  CB  ALA A  16     -16.431  -5.661 -24.133  1.00 18.43      A
ATOM     97  C   ALA A  16     -16.181  -3.204 -23.757  1.00 19.05      A
ATOM     98  O   ALA A  16     -17.085  -2.469 -24.176  1.00 18.34      A
ATOM     99  N   GLY A  17     -14.892  -2.913 -23.867  1.00 16.89      A
ATOM    100  CA  GLY A  17     -14.470  -1.684 -24.480  1.00 13.91      A
ATOM    101  C   GLY A  17     -13.760  -0.779 -23.512  1.00 14.13      A
ATOM    102  O   GLY A  17     -13.420  -1.165 -22.389  1.00 13.58      A
ATOM    103  N   THR A  18     -13.558   0.449 -23.980  1.00 14.39      A
ATOM    104  CA  THR A  18     -12.888   1.508 -23.251  1.00 12.62      A
ATOM    105  CB  THR A  18     -12.402   2.559 -24.231  1.00 12.52      A
ATOM    106  OG1 THR A  18     -11.264   2.046 -24.934  1.00 15.36      A
ATOM    107  CG2 THR A  18     -12.035   3.850 -23.508  1.00 13.69      A
ATOM    108  C   THR A  18     -13.764   2.168 -22.206  1.00 12.74      A
ATOM    109  O   THR A  18     -14.978   2.296 -22.382  1.00 13.81      A
ATOM    110  N   TRP A  19     -13.128   2.570 -21.111  1.00 10.41      A
ATOM    111  CA  TRP A  19     -13.806   3.231 -20.014  1.00  8.52      A
ATOM    112  CB  TRP A  19     -14.211   2.235 -18.930  1.00  7.65      A
ATOM    113  CG  TRP A  19     -15.284   1.302 -19.337  1.00  7.67      A
```

```
ATOM    114  CD2 TRP A  19     -16.693   1.564 -19.329  1.00  6.14      A
ATOM    115  CE2 TRP A  19     -17.338   0.392 -19.761  1.00  6.23      A
ATOM    116  CE3 TRP A  19     -17.470   2.677 -18.995  1.00  4.83      A
ATOM    117  CD1 TRP A  19     -15.135   0.022 -19.770  1.00  7.58      A
ATOM    118  NE1 TRP A  19     -16.367  -0.534 -20.027  1.00  7.80      A
ATOM    119  CZ2 TRP A  19     -18.721   0.298 -19.861  1.00  5.58      A
ATOM    120  CZ3 TRP A  19     -18.844   2.583 -19.095  1.00  4.02      A
ATOM    121  CH2 TRP A  19     -19.457   1.403 -19.523  1.00  3.57      A
ATOM    122  C   TRP A  19     -12.860   4.233 -19.391  1.00  8.93      A
ATOM    123  O   TRP A  19     -11.666   4.215 -19.651  1.00 10.27      A
ATOM    124  N   TYR A  20     -13.408   5.089 -18.542  1.00  9.09      A
ATOM    125  CA  TYR A  20     -12.628   6.076 -17.841  1.00  8.07      A
ATOM    126  CB  TYR A  20     -12.812   7.460 -18.464  1.00  9.62      A
ATOM    127  CG  TYR A  20     -12.102   7.654 -19.781  1.00 10.80      A
ATOM    128  CD1 TYR A  20     -12.788   7.510 -21.004  1.00  9.64      A
ATOM    129  CE1 TYR A  20     -12.127   7.683 -22.222  1.00  9.99      A
ATOM    130  CD2 TYR A  20     -10.739   7.976 -19.813  1.00  7.81      A
ATOM    131  CE2 TYR A  20     -10.076   8.146 -21.028  1.00  9.67      A
ATOM    132  CZ  TYR A  20     -10.771   7.999 -22.226  1.00  9.03      A
ATOM    133  OH  TYR A  20     -10.102   8.158 -23.420  1.00  7.27      A
ATOM    134  C   TYR A  20     -13.138   6.087 -16.419  1.00  8.31      A
ATOM    135  O   TYR A  20     -14.338   5.909 -16.185  1.00  9.09      A
ATOM    136  N   SER A  21     -12.227   6.279 -15.470  1.00  7.65      A
ATOM    137  CA  SER A  21     -12.604   6.334 -14.059  1.00  7.21      A
ATOM    138  CB  SER A  21     -11.463   5.836 -13.169  1.00  7.63      A
ATOM    139  OG  SER A  21     -11.239   4.436 -13.360  1.00  8.81      A
ATOM    140  C   SER A  21     -12.891   7.792 -13.745  1.00  7.24      A
ATOM    141  O   SER A  21     -11.968   8.573 -13.525  1.00  7.82      A
ATOM    142  N   LEU A  22     -14.173   8.151 -13.722  1.00  7.35      A
ATOM    143  CA  LEU A  22     -14.608   9.525 -13.458  1.00  6.56      A
ATOM    144  CB  LEU A  22     -16.067   9.703 -13.891  1.00  6.94      A
ATOM    145  CG  LEU A  22     -16.419  10.956 -14.702  1.00  8.26      A
ATOM    146  CD1 LEU A  22     -17.899  11.308 -14.465  1.00 10.43      A
ATOM    147  CD2 LEU A  22     -15.548  12.118 -14.299  1.00  6.27      A
ATOM    148  C   LEU A  22     -14.500   9.946 -12.003  1.00  6.17      A
ATOM    149  O   LEU A  22     -14.001  11.027 -11.707  1.00  6.09      A
ATOM    150  N   ALA A  23     -14.981   9.081 -11.112  1.00  5.52      A
ATOM    151  CA  ALA A  23     -15.002   9.366  -9.686  1.00  5.14      A
ATOM    152  CB  ALA A  23     -16.360   9.993  -9.308  1.00  1.05      A
ATOM    153  C   ALA A  23     -14.780   8.092  -8.884  1.00  6.08      A
ATOM    154  O   ALA A  23     -15.039   6.983  -9.372  1.00  5.25      A
ATOM    155  N   MET A  24     -14.293   8.244  -7.654  1.00  6.12      A
ATOM    156  CA  MET A  24     -14.073   7.086  -6.810  1.00  7.92      A
ATOM    157  CB  MET A  24     -12.682   6.499  -7.065  1.00 10.53      A
ATOM    158  CG  MET A  24     -11.538   7.490  -6.968  1.00 13.91      A
ATOM    159  SD  MET A  24      -9.954   6.748  -7.475  1.00 19.85      A
ATOM    160  CE  MET A  24     -10.155   6.742  -9.241  1.00 16.62      A
ATOM    161  C   MET A  24     -14.258   7.449  -5.347  1.00  7.96      A
ATOM    162  O   MET A  24     -14.166   8.621  -4.975  1.00  7.86      A
ATOM    163  N   ALA A  25     -14.543   6.440  -4.525  1.00  6.87      A
ATOM    164  CA  ALA A  25     -14.753   6.647  -3.098  1.00  5.96      A
ATOM    165  CB  ALA A  25     -16.233   6.907  -2.810  1.00  5.94      A
ATOM    166  C   ALA A  25     -14.286   5.410  -2.362  1.00  5.84      A
ATOM    167  O   ALA A  25     -14.196   4.337  -2.949  1.00  6.04      A
ATOM    168  N   ALA A  26     -13.973   5.568  -1.081  1.00  5.75      A
ATOM    169  CA  ALA A  26     -13.513   4.456  -0.264  1.00  6.01      A
ATOM    170  CB  ALA A  26     -12.011   4.329  -0.363  1.00  3.18      A
ATOM    171  C   ALA A  26     -13.927   4.664   1.185  1.00  7.89      A
ATOM    172  O   ALA A  26     -14.186   5.795   1.612  1.00  4.99      A
ATOM    173  N   SER A  27     -13.982   3.567   1.938  1.00 10.42      A
ATOM    174  CA  SER A  27     -14.376   3.623   3.336  1.00 12.99      A
```

ATOM	175	CB	SER A	27	-14.720	2.216	3.850	1.00	13.33	A
ATOM	176	OG	SER A	27	-13.559	1.482	4.189	1.00	16.45	A
ATOM	177	C	SER A	27	-13.286	4.252	4.205	1.00	14.05	A
ATOM	178	O	SER A	27	-13.582	4.820	5.249	1.00	13.73	A
ATOM	179	N	ASP A	28	-12.033	4.148	3.772	1.00	16.92	A
ATOM	180	CA	ASP A	28	-10.907	4.709	4.515	1.00	19.69	A
ATOM	181	CB	ASP A	28	-9.980	3.601	5.011	1.00	22.47	A
ATOM	182	CG	ASP A	28	-10.467	2.984	6.309	1.00	27.75	A
ATOM	183	OD1	ASP A	28	-11.704	3.020	6.564	1.00	28.49	A
ATOM	184	OD2	ASP A	28	-9.616	2.448	7.069	1.00	31.52	A
ATOM	185	C	ASP A	28	-10.124	5.674	3.652	1.00	19.92	A
ATOM	186	O	ASP A	28	-9.742	5.342	2.531	1.00	20.07	A
ATOM	187	N	ILE A	29	-9.873	6.866	4.188	1.00	19.78	A
ATOM	188	CA	ILE A	29	-9.152	7.909	3.468	1.00	19.41	A
ATOM	189	CB	ILE A	29	-8.901	9.120	4.384	1.00	18.35	A
ATOM	190	CG2	ILE A	29	-8.030	10.140	3.671	1.00	16.12	A
ATOM	191	CG1	ILE A	29	-10.244	9.747	4.787	1.00	16.69	A
ATOM	192	CD1	ILE A	29	-10.131	10.862	5.803	1.00	13.07	A
ATOM	193	C	ILE A	29	-7.820	7.431	2.901	1.00	20.55	A
ATOM	194	O	ILE A	29	-7.491	7.716	1.752	1.00	20.09	A
ATOM	195	N	SER A	30	-7.065	6.702	3.714	1.00	21.94	A
ATOM	196	CA	SER A	30	-5.754	6.183	3.329	1.00	23.62	A
ATOM	197	CB	SER A	30	-5.203	5.341	4.461	1.00	24.48	A
ATOM	198	OG	SER A	30	-6.132	4.313	4.756	1.00	28.16	A
ATOM	199	C	SER A	30	-5.794	5.331	2.068	1.00	24.82	A
ATOM	200	O	SER A	30	-4.777	5.153	1.385	1.00	23.69	A
ATOM	201	N	LEU A	31	-6.974	4.794	1.774	1.00	26.67	A
ATOM	202	CA	LEU A	31	-7.169	3.943	0.602	1.00	27.64	A
ATOM	203	CB	LEU A	31	-8.567	3.303	0.645	1.00	26.50	A
ATOM	204	CG	LEU A	31	-8.795	2.278	1.757	1.00	26.16	A
ATOM	205	CD1	LEU A	31	-10.266	1.929	1.859	1.00	25.35	A
ATOM	206	CD2	LEU A	31	-7.943	1.063	1.483	1.00	25.12	A
ATOM	207	C	LEU A	31	-6.988	4.697	-0.711	1.00	28.40	A
ATOM	208	O	LEU A	31	-6.503	4.136	-1.696	1.00	28.86	A
ATOM	209	N	LEU A	32	-7.374	5.969	-0.715	1.00	29.73	A
ATOM	210	CA	LEU A	32	-7.286	6.821	-1.907	1.00	30.99	A
ATOM	211	CB	LEU A	32	-8.691	7.246	-2.360	1.00	30.24	A
ATOM	212	CG	LEU A	32	-9.505	6.344	-3.285	1.00	29.74	A
ATOM	213	CD1	LEU A	32	-9.570	4.958	-2.695	1.00	30.44	A
ATOM	214	CD2	LEU A	32	-10.907	6.919	-3.502	1.00	27.92	A
ATOM	215	C	LEU A	32	-6.459	8.081	-1.670	1.00	32.27	A
ATOM	216	O	LEU A	32	-6.026	8.719	-2.623	1.00	31.51	A
ATOM	217	N	ASP A	33	-6.275	8.447	-0.403	1.00	34.56	A
ATOM	218	CA	ASP A	33	-5.508	9.636	-0.026	1.00	37.18	A
ATOM	219	CB	ASP A	33	-5.508	9.788	1.504	1.00	38.37	A
ATOM	220	CG	ASP A	33	-5.076	11.178	1.973	1.00	38.48	A
ATOM	221	OD1	ASP A	33	-5.360	12.175	1.270	1.00	37.67	A
ATOM	222	OD2	ASP A	33	-4.472	11.271	3.067	1.00	38.63	A
ATOM	223	C	ASP A	33	-4.086	9.502	-0.553	1.00	38.68	A
ATOM	224	O	ASP A	33	-3.396	8.516	-0.267	1.00	39.31	A
ATOM	225	N	ALA A	34	-3.660	10.504	-1.318	1.00	40.30	A
ATOM	226	CA	ALA A	34	-2.340	10.522	-1.937	1.00	42.39	A
ATOM	227	CB	ALA A	34	-1.280	9.999	-0.971	1.00	42.13	A
ATOM	228	C	ALA A	34	-2.400	9.648	-3.190	1.00	43.89	A
ATOM	229	O	ALA A	34	-2.869	8.507	-3.141	1.00	43.68	A
ATOM	230	N	GLN A	35	-1.927	10.193	-4.309	1.00	46.04	A
ATOM	231	CA	GLN A	35	-1.932	9.494	-5.597	1.00	47.75	A
ATOM	232	CB	GLN A	35	-1.183	10.333	-6.632	1.00	49.01	A
ATOM	233	CG	GLN A	35	-1.860	10.368	-7.996	1.00	51.86	A
ATOM	234	CD	GLN A	35	-1.440	11.582	-8.833	1.00	53.04	A
ATOM	235	OE1	GLN A	35	-0.302	11.662	-9.323	1.00	53.42	A

```
ATOM    236  NE2 GLN A  35      -2.361  12.540  -8.988  1.00 52.30      A
ATOM    237  C   GLN A  35      -1.361   8.068  -5.563  1.00 48.50      A
ATOM    238  O   GLN A  35      -1.853   7.183  -6.278  1.00 49.53      A
ATOM    239  N   SER A  36      -0.342   7.847  -4.732  1.00 47.82      A
ATOM    240  CA  SER A  36       0.282   6.533  -4.604  1.00 47.78      A
ATOM    241  CB  SER A  36       1.714   6.688  -4.076  1.00 49.93      A
ATOM    242  OG  SER A  36       2.479   5.493  -4.271  1.00 51.54      A
ATOM    243  C   SER A  36      -0.535   5.662  -3.644  1.00 46.74      A
ATOM    244  O   SER A  36       0.005   5.062  -2.717  1.00 47.36      A
ATOM    245  N   ALA A  37      -1.839   5.597  -3.875  1.00 45.30      A
ATOM    246  CA  ALA A  37      -2.715   4.820  -3.022  1.00 44.15      A
ATOM    247  CB  ALA A  37      -4.078   5.486  -2.940  1.00 45.03      A
ATOM    248  C   ALA A  37      -2.855   3.373  -3.492  1.00 43.52      A
ATOM    249  O   ALA A  37      -2.697   3.059  -4.679  1.00 43.45      A
ATOM    250  N   PRO A  38      -3.155   2.466  -2.548  1.00 42.24      A
ATOM    251  CD  PRO A  38      -3.315   2.745  -1.106  1.00 41.30      A
ATOM    252  CA  PRO A  38      -3.322   1.038  -2.821  1.00 40.88      A
ATOM    253  CB  PRO A  38      -3.259   0.426  -1.425  1.00 41.84      A
ATOM    254  CG  PRO A  38      -3.924   1.471  -0.588  1.00 41.59      A
ATOM    255  C   PRO A  38      -4.609   0.669  -3.562  1.00 39.03      A
ATOM    256  O   PRO A  38      -4.761  -0.460  -4.028  1.00 39.26      A
ATOM    257  N   LEU A  39      -5.539   1.611  -3.666  1.00 36.16      A
ATOM    258  CA  LEU A  39      -6.793   1.334  -4.357  1.00 32.67      A
ATOM    259  CB  LEU A  39      -7.947   1.214  -3.366  1.00 34.76      A
ATOM    260  CG  LEU A  39      -7.972  -0.013  -2.458  1.00 36.49      A
ATOM    261  CD1 LEU A  39      -9.296   0.006  -1.684  1.00 39.85      A
ATOM    262  CD2 LEU A  39      -7.859  -1.289  -3.285  1.00 37.68      A
ATOM    263  C   LEU A  39      -7.105   2.420  -5.344  1.00 28.83      A
ATOM    264  O   LEU A  39      -8.216   2.498  -5.854  1.00 28.46      A
ATOM    265  N   ARG A  40      -6.116   3.262  -5.615  1.00 25.66      A
ATOM    266  CA  ARG A  40      -6.307   4.351  -6.560  1.00 22.85      A
ATOM    267  CB  ARG A  40      -5.431   5.533  -6.175  1.00 21.75      A
ATOM    268  CG  ARG A  40      -5.740   6.803  -6.931  1.00 21.09      A
ATOM    269  CD  ARG A  40      -5.789   7.968  -5.960  1.00 22.80      A
ATOM    270  NE  ARG A  40      -5.618   9.265  -6.616  1.00 22.93      A
ATOM    271  CZ  ARG A  40      -5.550  10.426  -5.965  1.00 22.37      A
ATOM    272  NH1 ARG A  40      -5.643  10.462  -4.645  1.00 19.87      A
ATOM    273  NH2 ARG A  40      -5.373  11.551  -6.634  1.00 25.01      A
ATOM    274  C   ARG A  40      -5.945   3.844  -7.943  1.00 21.35      A
ATOM    275  O   ARG A  40      -4.907   4.184  -8.503  1.00 21.42      A
ATOM    276  N   VAL A  41      -6.822   3.016  -8.489  1.00 19.98      A
ATOM    277  CA  VAL A  41      -6.593   2.442  -9.796  1.00 17.66      A
ATOM    278  CB  VAL A  41      -6.881   0.953  -9.765  1.00 16.68      A
ATOM    279  CG1 VAL A  41      -6.242   0.349  -8.540  1.00 16.35      A
ATOM    280  CG2 VAL A  41      -8.355   0.716  -9.769  1.00 17.46      A
ATOM    281  C   VAL A  41      -7.491   3.113 -10.816  1.00 16.54      A
ATOM    282  O   VAL A  41      -8.517   3.686 -10.458  1.00 17.39      A
ATOM    283  N   TYR A  42      -7.092   3.049 -12.081  1.00 16.55      A
ATOM    284  CA  TYR A  42      -7.859   3.634 -13.173  1.00 15.47      A
ATOM    285  CB  TYR A  42      -7.104   4.815 -13.788  1.00 13.88      A
ATOM    286  CG  TYR A  42      -6.574   5.785 -12.751  1.00 12.95      A
ATOM    287  CD1 TYR A  42      -5.266   5.683 -12.281  1.00 12.86      A
ATOM    288  CE1 TYR A  42      -4.791   6.520 -11.269  1.00 11.80      A
ATOM    289  CD2 TYR A  42      -7.400   6.756 -12.183  1.00 12.39      A
ATOM    290  CE2 TYR A  42      -6.927   7.597 -11.166  1.00 12.09      A
ATOM    291  CZ  TYR A  42      -5.623   7.458 -10.720  1.00 10.82      A
ATOM    292  OH  TYR A  42      -5.168   8.232  -9.694  1.00 12.77      A
ATOM    293  C   TYR A  42      -8.124   2.586 -14.236  1.00 15.00      A
ATOM    294  O   TYR A  42      -7.191   2.015 -14.797  1.00 13.20      A
ATOM    295  N   VAL A  43      -9.407   2.329 -14.480  1.00 15.77      A
ATOM    296  CA  VAL A  43      -9.858   1.367 -15.478  1.00 16.87      A
```

```
ATOM    297  CB  VAL A  43     -11.367   1.045 -15.294  1.00 18.26      A
ATOM    298  CG1 VAL A  43     -11.814  -0.036 -16.278  1.00 18.05      A
ATOM    299  CG2 VAL A  43     -11.628   0.610 -13.866  1.00 19.17      A
ATOM    300  C   VAL A  43      -9.661   1.967 -16.869  1.00 17.12      A
ATOM    301  O   VAL A  43      -9.888   3.162 -17.081  1.00 18.44      A
ATOM    302  N   GLU A  44      -9.233   1.144 -17.817  1.00 17.63      A
ATOM    303  CA  GLU A  44      -9.023   1.628 -19.175  1.00 18.37      A
ATOM    304  CB  GLU A  44      -7.540   1.600 -19.526  1.00 17.78      A
ATOM    305  CG  GLU A  44      -6.700   2.474 -18.632  1.00 19.02      A
ATOM    306  CD  GLU A  44      -5.327   2.720 -19.212  1.00 22.11      A
ATOM    307  OE1 GLU A  44      -4.657   1.733 -19.630  1.00 22.53      A
ATOM    308  OE2 GLU A  44      -4.912   3.905 -19.239  1.00 22.89      A
ATOM    309  C   GLU A  44      -9.776   0.792 -20.180  1.00 17.64      A
ATOM    310  O   GLU A  44     -10.422   1.325 -21.078  1.00 16.88      A
ATOM    311  N   GLU A  45      -9.704  -0.519 -19.994  1.00 18.74      A
ATOM    312  CA  GLU A  45     -10.335  -1.452 -20.898  1.00 20.81      A
ATOM    313  CB  GLU A  45      -9.283  -1.935 -21.902  1.00 21.48      A
ATOM    314  CG  GLU A  45      -9.777  -2.219 -23.312  1.00 25.33      A
ATOM    315  CD  GLU A  45      -9.527  -1.059 -24.264  1.00 27.54      A
ATOM    316  OE1 GLU A  45      -8.411  -0.490 -24.239  1.00 27.39      A
ATOM    317  OE2 GLU A  45     -10.440  -0.720 -25.050  1.00 29.46      A
ATOM    318  C   GLU A  45     -10.932  -2.658 -20.163  1.00 21.59      A
ATOM    319  O   GLU A  45     -10.384  -3.141 -19.163  1.00 20.49      A
ATOM    320  N   LEU A  46     -12.065  -3.129 -20.673  1.00 23.36      A
ATOM    321  CA  LEU A  46     -12.732  -4.308 -20.138  1.00 25.89      A
ATOM    322  CB  LEU A  46     -14.129  -3.968 -19.595  1.00 24.67      A
ATOM    323  CG  LEU A  46     -14.163  -3.256 -18.243  1.00 22.90      A
ATOM    324  CD1 LEU A  46     -15.589  -3.016 -17.823  1.00 22.10      A
ATOM    325  CD2 LEU A  46     -13.418  -4.094 -17.209  1.00 23.07      A
ATOM    326  C   LEU A  46     -12.831  -5.297 -21.301  1.00 27.65      A
ATOM    327  O   LEU A  46     -13.572  -5.079 -22.255  1.00 27.18      A
ATOM    328  N   LYS A  47     -12.058  -6.373 -21.213  1.00 31.02      A
ATOM    329  CA  LYS A  47     -12.015  -7.396 -22.240  1.00 34.48      A
ATOM    330  CB  LYS A  47     -10.571  -7.543 -22.731  1.00 35.53      A
ATOM    331  CG  LYS A  47     -10.313  -8.672 -23.702  1.00 37.60      A
ATOM    332  CD  LYS A  47      -8.938  -8.510 -24.347  1.00 38.84      A
ATOM    333  CE  LYS A  47      -8.324  -9.851 -24.708  1.00 39.57      A
ATOM    334  NZ  LYS A  47      -6.998  -9.685 -25.365  1.00 40.23      A
ATOM    335  C   LYS A  47     -12.529  -8.730 -21.701  1.00 36.80      A
ATOM    336  O   LYS A  47     -11.854  -9.400 -20.910  1.00 36.52      A
ATOM    337  N   PRO A  48     -13.743  -9.122 -22.117  1.00 38.18      A
ATOM    338  CD  PRO A  48     -14.620  -8.395 -23.048  1.00 38.61      A
ATOM    339  CA  PRO A  48     -14.376 -10.372 -21.701  1.00 39.51      A
ATOM    340  CB  PRO A  48     -15.811 -10.197 -22.178  1.00 39.56      A
ATOM    341  CG  PRO A  48     -15.619  -9.461 -23.448  1.00 38.54      A
ATOM    342  C   PRO A  48     -13.698 -11.561 -22.361  1.00 40.34      A
ATOM    343  O   PRO A  48     -13.371 -11.511 -23.541  1.00 39.26      A
ATOM    344  N   THR A  49     -13.491 -12.622 -21.588  1.00 42.45      A
ATOM    345  CA  THR A  49     -12.851 -13.831 -22.088  1.00 43.91      A
ATOM    346  CB  THR A  49     -11.982 -14.493 -21.028  1.00 43.45      A
ATOM    347  OG1 THR A  49     -12.820 -14.990 -19.981  1.00 43.90      A
ATOM    348  CG2 THR A  49     -10.988 -13.510 -20.461  1.00 43.33      A
ATOM    349  C   THR A  49     -13.923 -14.839 -22.466  1.00 45.42      A
ATOM    350  O   THR A  49     -15.070 -14.753 -22.012  1.00 45.06      A
ATOM    351  N   PRO A  50     -13.555 -15.825 -23.290  1.00 46.42      A
ATOM    352  CD  PRO A  50     -12.200 -16.122 -23.785  1.00 46.56      A
ATOM    353  CA  PRO A  50     -14.503 -16.851 -23.721  1.00 47.28      A
ATOM    354  CB  PRO A  50     -13.664 -17.721 -24.651  1.00 46.60      A
ATOM    355  CG  PRO A  50     -12.292 -17.599 -24.079  1.00 46.90      A
ATOM    356  C   PRO A  50     -15.078 -17.634 -22.539  1.00 48.52      A
ATOM    357  O   PRO A  50     -16.274 -17.939 -22.506  1.00 48.29      A
```

```
ATOM    358  N   GLU A  51     -14.233 -17.944 -21.559  1.00 49.18      A
ATOM    359  CA  GLU A  51     -14.702 -18.694 -20.400  1.00 49.93      A
ATOM    360  CB  GLU A  51     -13.520 -19.151 -19.542  1.00 50.20      A
ATOM    361  CG  GLU A  51     -12.405 -18.147 -19.450  1.00 52.19      A
ATOM    362  CD  GLU A  51     -11.193 -18.543 -20.287  1.00 54.81      A
ATOM    363  OE1 GLU A  51     -10.460 -19.478 -19.886  1.00 55.81      A
ATOM    364  OE2 GLU A  51     -10.972 -17.930 -21.355  1.00 54.93      A
ATOM    365  C   GLU A  51     -15.698 -17.910 -19.541  1.00 50.04      A
ATOM    366  O   GLU A  51     -16.178 -18.410 -18.521  1.00 51.24      A
ATOM    367  N   GLY A  52     -16.017 -16.685 -19.952  1.00 48.90      A
ATOM    368  CA  GLY A  52     -16.967 -15.882 -19.192  1.00 46.90      A
ATOM    369  C   GLY A  52     -16.353 -14.928 -18.179  1.00 45.73      A
ATOM    370  O   GLY A  52     -17.063 -14.220 -17.454  1.00 44.51      A
ATOM    371  N   ASP A  53     -15.024 -14.912 -18.119  1.00 44.59      A
ATOM    372  CA  ASP A  53     -14.325 -14.026 -17.198  1.00 42.64      A
ATOM    373  CB  ASP A  53     -12.937 -14.574 -16.846  1.00 43.41      A
ATOM    374  CG  ASP A  53     -12.996 -15.915 -16.139  1.00 44.82      A
ATOM    375  OD1 ASP A  53     -13.850 -16.091 -15.237  1.00 44.78      A
ATOM    376  OD2 ASP A  53     -12.168 -16.794 -16.477  1.00 46.39      A
ATOM    377  C   ASP A  53     -14.172 -12.653 -17.833  1.00 40.68      A
ATOM    378  O   ASP A  53     -14.540 -12.445 -18.988  1.00 39.21      A
ATOM    379  N   LEU A  54     -13.612 -11.721 -17.073  1.00 39.63      A
ATOM    380  CA  LEU A  54     -13.411 -10.364 -17.555  1.00 37.71      A
ATOM    381  CB  LEU A  54     -14.402  -9.437 -16.858  1.00 37.78      A
ATOM    382  CG  LEU A  54     -14.543  -8.033 -17.426  1.00 38.04      A
ATOM    383  CD1 LEU A  54     -14.949  -8.112 -18.888  1.00 38.98      A
ATOM    384  CD2 LEU A  54     -15.575  -7.277 -16.618  1.00 38.45      A
ATOM    385  C   LEU A  54     -11.980  -9.874 -17.314  1.00 36.15      A
ATOM    386  O   LEU A  54     -11.547  -9.725 -16.170  1.00 35.39      A
ATOM    387  N   GLU A  55     -11.241  -9.639 -18.395  1.00 33.89      A
ATOM    388  CA  GLU A  55      -9.880  -9.144 -18.267  1.00 31.45      A
ATOM    389  CB  GLU A  55      -9.063  -9.455 -19.513  1.00 33.59      A
ATOM    390  CG  GLU A  55      -7.566  -9.428 -19.278  1.00 36.34      A
ATOM    391  CD  GLU A  55      -6.790  -9.078 -20.532  1.00 39.61      A
ATOM    392  OE1 GLU A  55      -7.034  -9.707 -21.586  1.00 41.88      A
ATOM    393  OE2 GLU A  55      -5.930  -8.169 -20.470  1.00 41.11      A
ATOM    394  C   GLU A  55      -9.993  -7.636 -18.096  1.00 28.49      A
ATOM    395  O   GLU A  55     -10.872  -7.001 -18.677  1.00 27.60      A
ATOM    396  N   ILE A  56      -9.108  -7.064 -17.295  1.00 25.67      A
ATOM    397  CA  ILE A  56      -9.154  -5.639 -17.045  1.00 22.66      A
ATOM    398  CB  ILE A  56      -9.662  -5.362 -15.632  1.00 21.92      A
ATOM    399  CG2 ILE A  56      -9.571  -3.875 -15.312  1.00 20.65      A
ATOM    400  CG1 ILE A  56     -11.087  -5.857 -15.508  1.00 20.67      A
ATOM    401  CD1 ILE A  56     -11.338  -6.533 -14.224  1.00 20.88      A
ATOM    402  C   ILE A  56      -7.812  -4.976 -17.202  1.00 21.00      A
ATOM    403  O   ILE A  56      -6.832  -5.376 -16.579  1.00 19.63      A
ATOM    404  N   LEU A  57      -7.783  -3.945 -18.038  1.00 20.06      A
ATOM    405  CA  LEU A  57      -6.563  -3.191 -18.266  1.00 19.69      A
ATOM    406  CB  LEU A  57      -6.454  -2.789 -19.733  1.00 16.44      A
ATOM    407  CG  LEU A  57      -5.166  -2.067 -20.075  1.00 14.61      A
ATOM    408  CD1 LEU A  57      -4.000  -2.961 -19.751  1.00 12.30      A
ATOM    409  CD2 LEU A  57      -5.170  -1.661 -21.537  1.00 13.35      A
ATOM    410  C   LEU A  57      -6.667  -1.948 -17.396  1.00 20.13      A
ATOM    411  O   LEU A  57      -7.624  -1.187 -17.529  1.00 19.45      A
ATOM    412  N   LEU A  58      -5.702  -1.742 -16.502  1.00 20.63      A
ATOM    413  CA  LEU A  58      -5.752  -0.578 -15.632  1.00 22.21      A
ATOM    414  CB  LEU A  58      -6.504  -0.928 -14.350  1.00 21.17      A
ATOM    415  CG  LEU A  58      -5.911  -2.034 -13.479  1.00 20.12      A
ATOM    416  CD1 LEU A  58      -4.774  -1.473 -12.644  1.00 20.35      A
ATOM    417  CD2 LEU A  58      -6.988  -2.595 -12.557  1.00 20.30      A
ATOM    418  C   LEU A  58      -4.398   0.017 -15.285  1.00 24.46      A
```

ATOM	419	O	LEU	A	58	-3.354	-0.557	-15.597	1.00	22.97	A
ATOM	420	N	GLN	A	59	-4.435	1.179	-14.632	1.00	27.45	A
ATOM	421	CA	GLN	A	59	-3.225	1.893	-14.215	1.00	29.95	A
ATOM	422	CB	GLN	A	59	-3.066	3.199	-15.014	1.00	30.32	A
ATOM	423	CG	GLN	A	59	-3.110	3.066	-16.533	1.00	29.93	A
ATOM	424	CD	GLN	A	59	-1.849	2.471	-17.121	1.00	31.13	A
ATOM	425	OE1	GLN	A	59	-1.779	2.205	-18.322	1.00	31.40	A
ATOM	426	NE2	GLN	A	59	-0.839	2.265	-16.283	1.00	30.58	A
ATOM	427	C	GLN	A	59	-3.297	2.234	-12.723	1.00	31.07	A
ATOM	428	O	GLN	A	59	-4.370	2.495	-12.190	1.00	29.29	A
ATOM	429	N	LYS	A	60	-2.146	2.228	-12.063	1.00	35.25	A
ATOM	430	CA	LYS	A	60	-2.064	2.563	-10.648	1.00	40.05	A
ATOM	431	CB	LYS	A	60	-2.547	1.406	-9.772	1.00	41.46	A
ATOM	432	CG	LYS	A	60	-1.838	0.098	-10.010	1.00	44.79	A
ATOM	433	CD	LYS	A	60	-2.453	-1.010	-9.156	1.00	47.46	A
ATOM	434	CE	LYS	A	60	-1.904	-2.379	-9.554	1.00	49.65	A
ATOM	435	NZ	LYS	A	60	-2.316	-3.473	-8.616	1.00	51.45	A
ATOM	436	C	LYS	A	60	-0.633	2.919	-10.297	1.00	42.65	A
ATOM	437	O	LYS	A	60	0.304	2.379	-10.884	1.00	42.07	A
ATOM	438	N	TRP	A	61	-0.471	3.837	-9.347	1.00	46.96	A
ATOM	439	CA	TRP	A	61	0.852	4.285	-8.938	1.00	51.03	A
ATOM	440	CB	TRP	A	61	0.742	5.554	-8.081	1.00	53.76	A
ATOM	441	CG	TRP	A	61	1.987	6.403	-8.115	1.00	57.70	A
ATOM	442	CD2	TRP	A	61	2.192	7.602	-8.887	1.00	59.81	A
ATOM	443	CE2	TRP	A	61	3.526	8.021	-8.660	1.00	60.30	A
ATOM	444	CE3	TRP	A	61	1.380	8.357	-9.752	1.00	61.20	A
ATOM	445	CD1	TRP	A	61	3.169	6.160	-7.467	1.00	57.99	A
ATOM	446	NE1	TRP	A	61	4.095	7.127	-7.790	1.00	59.69	A
ATOM	447	CZ2	TRP	A	61	4.069	9.170	-9.267	1.00	61.29	A
ATOM	448	CZ3	TRP	A	61	1.921	9.503	-10.359	1.00	62.02	A
ATOM	449	CH2	TRP	A	61	3.254	9.892	-10.112	1.00	61.97	A
ATOM	450	C	TRP	A	61	1.588	3.181	-8.192	1.00	52.67	A
ATOM	451	O	TRP	A	61	0.991	2.420	-7.428	1.00	52.42	A
ATOM	452	N	GLU	A	62	2.892	3.093	-8.438	1.00	55.20	A
ATOM	453	CA	GLU	A	62	3.733	2.075	-7.817	1.00	57.16	A
ATOM	454	CB	GLU	A	62	3.580	0.762	-8.579	1.00	57.04	A
ATOM	455	CG	GLU	A	62	3.574	-0.464	-7.708	1.00	58.73	A
ATOM	456	CD	GLU	A	62	3.273	-1.727	-8.494	1.00	60.57	A
ATOM	457	OE1	GLU	A	62	4.126	-2.144	-9.315	1.00	61.75	A
ATOM	458	OE2	GLU	A	62	2.179	-2.305	-8.296	1.00	60.52	A
ATOM	459	C	GLU	A	62	5.205	2.506	-7.812	1.00	58.20	A
ATOM	460	O	GLU	A	62	5.873	2.520	-8.851	1.00	58.37	A
ATOM	461	N	ASN	A	63	5.695	2.856	-6.625	1.00	59.00	A
ATOM	462	CA	ASN	A	63	7.072	3.309	-6.426	1.00	59.09	A
ATOM	463	CB	ASN	A	63	8.057	2.146	-6.601	1.00	60.08	A
ATOM	464	CG	ASN	A	63	9.464	2.490	-6.111	1.00	61.16	A
ATOM	465	OD1	ASN	A	63	10.420	1.746	-6.347	1.00	62.06	A
ATOM	466	ND2	ASN	A	63	9.591	3.620	-5.416	1.00	60.90	A
ATOM	467	C	ASN	A	63	7.468	4.452	-7.366	1.00	58.34	A
ATOM	468	O	ASN	A	63	8.341	4.293	-8.216	1.00	58.61	A
ATOM	469	N	GLY	A	64	6.824	5.601	-7.206	1.00	57.66	A
ATOM	470	CA	GLY	A	64	7.147	6.745	-8.035	1.00	57.23	A
ATOM	471	C	GLY	A	64	7.081	6.503	-9.532	1.00	56.69	A
ATOM	472	O	GLY	A	64	7.988	6.892	-10.271	1.00	57.24	A
ATOM	473	N	GLU	A	65	6.014	5.852	-9.982	1.00	55.45	A
ATOM	474	CA	GLU	A	65	5.816	5.581	-11.407	1.00	53.27	A
ATOM	475	CB	GLU	A	65	6.940	4.700	-11.956	1.00	54.85	A
ATOM	476	CG	GLU	A	65	6.771	4.365	-13.442	1.00	57.62	A
ATOM	477	CD	GLU	A	65	7.591	3.152	-13.876	1.00	59.68	A
ATOM	478	OE1	GLU	A	65	8.808	3.316	-14.166	1.00	60.24	A
ATOM	479	OE2	GLU	A	65	7.012	2.032	-13.913	1.00	59.19	A

```
ATOM    480  C   GLU A  65       4.473   4.904 -11.675  1.00 50.57      A
ATOM    481  O   GLU A  65       4.070   3.987 -10.961  1.00 48.97      A
ATOM    482  N   CYS A  66       3.787   5.367 -12.714  1.00 47.19      A
ATOM    483  CA  CYS A  66       2.503   4.803 -13.084  1.00 43.59      A
ATOM    484  C   CYS A  66       2.756   3.455 -13.762  1.00 40.51      A
ATOM    485  O   CYS A  66       3.625   3.345 -14.632  1.00 40.39      A
ATOM    486  CB  CYS A  66       1.767   5.752 -14.033  1.00 44.83      A
ATOM    487  SG  CYS A  66      -0.027   5.451 -14.082  1.00 47.82      A
ATOM    488  N   ALA A  67       2.022   2.424 -13.346  1.00 36.07      A
ATOM    489  CA  ALA A  67       2.194   1.093 -13.927  1.00 32.69      A
ATOM    490  CB  ALA A  67       2.661   0.127 -12.860  1.00 31.43      A
ATOM    491  C   ALA A  67       0.930   0.550 -14.599  1.00 30.95      A
ATOM    492  O   ALA A  67      -0.175   0.772 -14.116  1.00 30.29      A
ATOM    493  N   GLN A  68       1.096  -0.160 -15.714  1.00 29.19      A
ATOM    494  CA  GLN A  68      -0.039  -0.736 -16.433  1.00 28.43      A
ATOM    495  CB  GLN A  68       0.202  -0.729 -17.954  1.00 27.45      A
ATOM    496  CG  GLN A  68      -1.040  -1.062 -18.789  1.00 26.69      A
ATOM    497  CD  GLN A  68      -0.746  -1.378 -20.248  1.00 26.54      A
ATOM    498  OE1 GLN A  68      -0.308  -2.480 -20.575  1.00 25.60      A
ATOM    499  NE2 GLN A  68      -0.986  -0.410 -21.131  1.00 25.13      A
ATOM    500  C   GLN A  68      -0.198  -2.170 -15.960  1.00 28.78      A
ATOM    501  O   GLN A  68       0.779  -2.908 -15.856  1.00 30.77      A
ATOM    502  N   LYS A  69      -1.424  -2.575 -15.668  1.00 28.41      A
ATOM    503  CA  LYS A  69      -1.637  -3.932 -15.211  1.00 27.79      A
ATOM    504  CB  LYS A  69      -1.709  -3.942 -13.680  1.00 29.08      A
ATOM    505  CG  LYS A  69      -0.407  -3.533 -12.974  1.00 29.62      A
ATOM    506  CD  LYS A  69      -0.279  -4.243 -11.611  1.00 32.13      A
ATOM    507  CE  LYS A  69       0.997  -3.868 -10.829  1.00 32.54      A
ATOM    508  NZ  LYS A  69       0.984  -4.540  -9.486  1.00 33.14      A
ATOM    509  C   LYS A  69      -2.883  -4.575 -15.832  1.00 27.00      A
ATOM    510  O   LYS A  69      -3.878  -3.904 -16.121  1.00 26.83      A
ATOM    511  N   LYS A  70      -2.801  -5.877 -16.068  1.00 26.65      A
ATOM    512  CA  LYS A  70      -3.911  -6.629 -16.644  1.00 27.65      A
ATOM    513  CB  LYS A  70      -3.465  -7.395 -17.883  1.00 28.88      A
ATOM    514  CG  LYS A  70      -3.161  -6.516 -19.080  1.00 29.87      A
ATOM    515  CD  LYS A  70      -2.682  -7.330 -20.275  1.00 31.48      A
ATOM    516  CE  LYS A  70      -1.275  -7.868 -20.062  1.00 33.90      A
ATOM    517  NZ  LYS A  70      -0.764  -8.550 -21.295  1.00 34.28      A
ATOM    518  C   LYS A  70      -4.412  -7.608 -15.599  1.00 28.24      A
ATOM    519  O   LYS A  70      -3.702  -8.539 -15.206  1.00 28.11      A
ATOM    520  N   ILE A  71      -5.646  -7.393 -15.163  1.00 28.75      A
ATOM    521  CA  ILE A  71      -6.256  -8.217 -14.139  1.00 29.38      A
ATOM    522  CB  ILE A  71      -6.784  -7.342 -12.995  1.00 29.74      A
ATOM    523  CG2 ILE A  71      -7.449  -8.201 -11.945  1.00 29.87      A
ATOM    524  CG1 ILE A  71      -5.634  -6.519 -12.406  1.00 31.07      A
ATOM    525  CD1 ILE A  71      -4.411  -7.320 -12.037  1.00 29.99      A
ATOM    526  C   ILE A  71      -7.402  -9.028 -14.688  1.00 30.07      A
ATOM    527  O   ILE A  71      -8.092  -8.594 -15.601  1.00 30.69      A
ATOM    528  N   ILE A  72      -7.598 -10.215 -14.126  1.00 31.03      A
ATOM    529  CA  ILE A  72      -8.684 -11.094 -14.543  1.00 31.39      A
ATOM    530  CB  ILE A  72      -8.157 -12.481 -15.016  1.00 30.67      A
ATOM    531  CG2 ILE A  72      -7.592 -12.374 -16.420  1.00 29.84      A
ATOM    532  CG1 ILE A  72      -7.117 -13.031 -14.025  1.00 31.46      A
ATOM    533  CD1 ILE A  72      -5.791 -12.272 -13.964  1.00 30.80      A
ATOM    534  C   ILE A  72      -9.681 -11.297 -13.395  1.00 31.89      A
ATOM    535  O   ILE A  72      -9.339 -11.822 -12.344  1.00 31.15      A
ATOM    536  N   ALA A  73     -10.911 -10.843 -13.601  1.00 33.09      A
ATOM    537  CA  ALA A  73     -11.961 -10.990 -12.608  1.00 34.36      A
ATOM    538  CB  ALA A  73     -12.854  -9.756 -12.592  1.00 32.94      A
ATOM    539  C   ALA A  73     -12.763 -12.218 -13.018  1.00 36.37      A
ATOM    540  O   ALA A  73     -13.492 -12.180 -14.012  1.00 35.78      A
```

```
ATOM    541  N   GLU A  74     -12.612 -13.307 -12.264  1.00 38.55      A
ATOM    542  CA  GLU A  74     -13.311 -14.559 -12.554  1.00 40.60      A
ATOM    543  CB  GLU A  74     -12.599 -15.720 -11.853  1.00 42.50      A
ATOM    544  CG  GLU A  74     -11.126 -15.861 -12.232  1.00 46.59      A
ATOM    545  CD  GLU A  74     -10.349 -16.791 -11.301  1.00 48.06      A
ATOM    546  OE1 GLU A  74     -10.349 -16.548 -10.074  1.00 49.47      A
ATOM    547  OE2 GLU A  74      -9.732 -17.754 -11.803  1.00 48.88      A
ATOM    548  C   GLU A  74     -14.765 -14.505 -12.106  1.00 41.17      A
ATOM    549  O   GLU A  74     -15.062 -14.102 -10.983  1.00 40.92      A
ATOM    550  N   LYS A  75     -15.676 -14.910 -12.983  1.00 42.54      A
ATOM    551  CA  LYS A  75     -17.086 -14.895 -12.630  1.00 43.98      A
ATOM    552  CB  LYS A  75     -17.962 -15.093 -13.872  1.00 44.43      A
ATOM    553  CG  LYS A  75     -17.430 -16.091 -14.874  1.00 45.71      A
ATOM    554  CD  LYS A  75     -18.037 -17.459 -14.685  1.00 46.72      A
ATOM    555  CE  LYS A  75     -17.517 -18.420 -15.743  1.00 48.20      A
ATOM    556  NZ  LYS A  75     -16.030 -18.585 -15.686  1.00 48.26      A
ATOM    557  C   LYS A  75     -17.373 -15.962 -11.589  1.00 44.70      A
ATOM    558  O   LYS A  75     -16.731 -17.012 -11.561  1.00 45.03      A
ATOM    559  N   THR A  76     -18.335 -15.673 -10.720  1.00 45.79      A
ATOM    560  CA  THR A  76     -18.704 -16.594  -9.656  1.00 46.49      A
ATOM    561  CB  THR A  76     -18.482 -15.931  -8.265  1.00 46.29      A
ATOM    562  OG1 THR A  76     -19.386 -14.829  -8.099  1.00 44.95      A
ATOM    563  CG2 THR A  76     -17.043 -15.425  -8.139  1.00 44.80      A
ATOM    564  C   THR A  76     -20.163 -17.048  -9.784  1.00 47.70      A
ATOM    565  O   THR A  76     -20.834 -16.742 -10.771  1.00 48.25      A
ATOM    566  N   LYS A  77     -20.638 -17.777  -8.775  1.00 48.61      A
ATOM    567  CA  LYS A  77     -22.004 -18.290  -8.735  1.00 49.17      A
ATOM    568  CB  LYS A  77     -22.063 -19.543  -7.853  1.00 49.66      A
ATOM    569  CG  LYS A  77     -21.293 -20.737  -8.418  1.00 50.61      A
ATOM    570  CD  LYS A  77     -21.051 -21.797  -7.360  1.00 51.96      A
ATOM    571  CE  LYS A  77     -20.127 -22.895  -7.867  1.00 52.72      A
ATOM    572  NZ  LYS A  77     -19.518 -23.679  -6.741  1.00 52.80      A
ATOM    573  C   LYS A  77     -22.947 -17.220  -8.201  1.00 49.74      A
ATOM    574  O   LYS A  77     -24.022 -17.513  -7.675  1.00 50.02      A
ATOM    575  N   ILE A  78     -22.516 -15.971  -8.333  1.00 50.28      A
ATOM    576  CA  ILE A  78     -23.296 -14.818  -7.895  1.00 50.17      A
ATOM    577  CB  ILE A  78     -22.618 -14.092  -6.746  1.00 51.47      A
ATOM    578  CG2 ILE A  78     -23.550 -13.013  -6.193  1.00 50.83      A
ATOM    579  CG1 ILE A  78     -22.241 -15.099  -5.659  1.00 51.83      A
ATOM    580  CD1 ILE A  78     -21.526 -14.477  -4.487  1.00 53.00      A
ATOM    581  C   ILE A  78     -23.394 -13.860  -9.072  1.00 49.78      A
ATOM    582  O   ILE A  78     -22.386 -13.481  -9.656  1.00 50.43      A
ATOM    583  N   PRO A  79     -24.613 -13.438  -9.416  1.00 49.21      A
ATOM    584  CD  PRO A  79     -25.782 -13.560  -8.530  1.00 48.92      A
ATOM    585  CA  PRO A  79     -24.913 -12.530 -10.524  1.00 48.42      A
ATOM    586  CB  PRO A  79     -26.114 -11.762 -10.004  1.00 48.75      A
ATOM    587  CG  PRO A  79     -26.860 -12.841  -9.308  1.00 49.27      A
ATOM    588  C   PRO A  79     -23.803 -11.611 -11.039  1.00 47.58      A
ATOM    589  O   PRO A  79     -23.015 -11.999 -11.917  1.00 48.27      A
ATOM    590  N   ALA A  80     -23.751 -10.394 -10.504  1.00 44.81      A
ATOM    591  CA  ALA A  80     -22.765  -9.417 -10.938  1.00 41.38      A
ATOM    592  CB  ALA A  80     -23.427  -8.058 -11.109  1.00 40.61      A
ATOM    593  C   ALA A  80     -21.599  -9.312  -9.978  1.00 39.63      A
ATOM    594  O   ALA A  80     -21.166  -8.219  -9.625  1.00 39.74      A
ATOM    595  N   VAL A  81     -21.076 -10.457  -9.567  1.00 37.52      A
ATOM    596  CA  VAL A  81     -19.950 -10.479  -8.646  1.00 35.26      A
ATOM    597  CB  VAL A  81     -20.380 -11.038  -7.276  1.00 34.98      A
ATOM    598  CG1 VAL A  81     -19.193 -11.110  -6.337  1.00 32.95      A
ATOM    599  CG2 VAL A  81     -21.473 -10.175  -6.692  1.00 34.19      A
ATOM    600  C   VAL A  81     -18.815 -11.328  -9.204  1.00 34.49      A
ATOM    601  O   VAL A  81     -19.012 -12.490  -9.559  1.00 34.64      A
```

```
ATOM    602  N   PHE A  82     -17.628 -10.742  -9.286  1.00 33.80      A
ATOM    603  CA  PHE A  82     -16.471 -11.457  -9.805  1.00 34.10      A
ATOM    604  CB  PHE A  82     -15.909 -10.758 -11.049  1.00 32.25      A
ATOM    605  CG  PHE A  82     -16.919 -10.533 -12.134  1.00 30.18      A
ATOM    606  CD1 PHE A  82     -17.829  -9.492 -12.048  1.00 28.63      A
ATOM    607  CD2 PHE A  82     -16.967 -11.367 -13.245  1.00 29.67      A
ATOM    608  CE1 PHE A  82     -18.764  -9.286 -13.051  1.00 28.96      A
ATOM    609  CE2 PHE A  82     -17.903 -11.162 -14.248  1.00 29.77      A
ATOM    610  CZ  PHE A  82     -18.803 -10.121 -14.151  1.00 29.10      A
ATOM    611  C   PHE A  82     -15.401 -11.508  -8.735  1.00 35.20      A
ATOM    612  O   PHE A  82     -15.527 -10.872  -7.695  1.00 35.28      A
ATOM    613  N   LYS A  83     -14.344 -12.261  -8.988  1.00 37.28      A
ATOM    614  CA  LYS A  83     -13.281 -12.354  -8.014  1.00 40.61      A
ATOM    615  CB  LYS A  83     -13.354 -13.689  -7.282  1.00 41.61      A
ATOM    616  CG  LYS A  83     -12.383 -13.787  -6.118  1.00 44.64      A
ATOM    617  CD  LYS A  83     -12.342 -15.182  -5.500  1.00 45.25      A
ATOM    618  CE  LYS A  83     -11.773 -16.211  -6.467  1.00 46.11      A
ATOM    619  NZ  LYS A  83     -11.737 -17.558  -5.854  1.00 45.81      A
ATOM    620  C   LYS A  83     -11.917 -12.198  -8.667  1.00 42.61      A
ATOM    621  O   LYS A  83     -11.716 -12.622  -9.801  1.00 41.97      A
ATOM    622  N   ILE A  84     -10.989 -11.582  -7.941  1.00 45.99      A
ATOM    623  CA  ILE A  84      -9.634 -11.357  -8.422  1.00 50.16      A
ATOM    624  CB  ILE A  84      -9.173  -9.929  -8.133  1.00 50.06      A
ATOM    625  CG2 ILE A  84      -7.789  -9.706  -8.719  1.00 50.61      A
ATOM    626  CG1 ILE A  84     -10.159  -8.929  -8.724  1.00 49.73      A
ATOM    627  CD1 ILE A  84     -10.097  -7.572  -8.059  1.00 50.68      A
ATOM    628  C   ILE A  84      -8.713 -12.309  -7.682  1.00 53.84      A
ATOM    629  O   ILE A  84      -8.653 -12.295  -6.453  1.00 54.52      A
ATOM    630  N   ASP A  85      -7.989 -13.127  -8.437  1.00 58.42      A
ATOM    631  CA  ASP A  85      -7.077 -14.110  -7.855  1.00 62.83      A
ATOM    632  CB  ASP A  85      -6.543 -15.030  -8.960  1.00 64.60      A
ATOM    633  CG  ASP A  85      -6.508 -16.494  -8.540  1.00 66.46      A
ATOM    634  OD1 ASP A  85      -6.292 -17.364  -9.421  1.00 67.24      A
ATOM    635  OD2 ASP A  85      -6.695 -16.771  -7.330  1.00 67.13      A
ATOM    636  C   ASP A  85      -5.909 -13.512  -7.052  1.00 64.82      A
ATOM    637  O   ASP A  85      -5.184 -14.243  -6.373  1.00 65.69      A
ATOM    638  N   ALA A  86      -5.725 -12.195  -7.129  1.00 66.46      A
ATOM    639  CA  ALA A  86      -4.655 -11.533  -6.386  1.00 68.14      A
ATOM    640  CB  ALA A  86      -4.686 -10.028  -6.644  1.00 67.64      A
ATOM    641  C   ALA A  86      -4.843 -11.817  -4.896  1.00 69.84      A
ATOM    642  O   ALA A  86      -5.910 -12.273  -4.477  1.00 71.12      A
ATOM    643  N   LEU A  87      -3.814 -11.551  -4.097  1.00 71.20      A
ATOM    644  CA  LEU A  87      -3.893 -11.792  -2.655  1.00 71.87      A
ATOM    645  CB  LEU A  87      -2.572 -11.406  -1.967  1.00 72.10      A
ATOM    646  CG  LEU A  87      -2.329 -11.877  -0.520  1.00 72.35      A
ATOM    647  CD1 LEU A  87      -2.150 -13.388  -0.499  1.00 71.46      A
ATOM    648  CD2 LEU A  87      -1.084 -11.201   0.051  1.00 72.25      A
ATOM    649  C   LEU A  87      -5.043 -10.989  -2.045  1.00 72.03      A
ATOM    650  O   LEU A  87      -5.599 -10.086  -2.683  1.00 71.30      A
ATOM    651  N   ASN A  88      -5.383 -11.326  -0.802  1.00 71.95      A
ATOM    652  CA  ASN A  88      -6.457 -10.664  -0.064  1.00 71.65      A
ATOM    653  CB  ASN A  88      -6.299  -9.132  -0.143  1.00 73.05      A
ATOM    654  CG  ASN A  88      -4.849  -8.670   0.032  1.00 73.75      A
ATOM    655  OD1 ASN A  88      -4.164  -9.051   0.989  1.00 74.21      A
ATOM    656  ND2 ASN A  88      -4.387  -7.831  -0.891  1.00 73.03      A
ATOM    657  C   ASN A  88      -7.838 -11.067  -0.606  1.00 70.43      A
ATOM    658  O   ASN A  88      -8.851 -10.913   0.084  1.00 70.57      A
ATOM    659  N   GLU A  89      -7.863 -11.582  -1.839  1.00 68.18      A
ATOM    660  CA  GLU A  89      -9.100 -11.997  -2.511  1.00 65.08      A
ATOM    661  CB  GLU A  89      -9.798 -13.114  -1.728  1.00 67.04      A
ATOM    662  CG  GLU A  89      -9.172 -14.497  -1.905  1.00 69.48      A
```

```
ATOM    663  CD  GLU A  89      -9.208 -14.972  -3.357  1.00 70.72      A
ATOM    664  OE1 GLU A  89      -8.437 -14.439  -4.191  1.00 71.05      A
ATOM    665  OE2 GLU A  89     -10.024 -15.869  -3.664  1.00 71.34      A
ATOM    666  C   GLU A  89     -10.076 -10.844  -2.719  1.00 61.80      A
ATOM    667  O   GLU A  89     -11.203 -10.870  -2.224  1.00 62.02      A
ATOM    668  N   ASN A  90      -9.630  -9.829  -3.448  1.00 57.36      A
ATOM    669  CA  ASN A  90     -10.460  -8.671  -3.727  1.00 52.67      A
ATOM    670  CB  ASN A  90      -9.647  -7.646  -4.533  1.00 52.48      A
ATOM    671  CG  ASN A  90      -8.928  -6.634  -3.646  1.00 52.32      A
ATOM    672  OD1 ASN A  90      -9.508  -5.631  -3.216  1.00 53.38      A
ATOM    673  ND2 ASN A  90      -7.663  -6.899  -3.364  1.00 52.47      A
ATOM    674  C   ASN A  90     -11.715  -9.096  -4.501  1.00 49.56      A
ATOM    675  O   ASN A  90     -11.625  -9.859  -5.458  1.00 48.05      A
ATOM    676  N   LYS A  91     -12.886  -8.639  -4.061  1.00 46.27      A
ATOM    677  CA  LYS A  91     -14.127  -8.960  -4.756  1.00 42.55      A
ATOM    678  CB  LYS A  91     -15.196  -9.528  -3.816  1.00 43.88      A
ATOM    679  CG  LYS A  91     -15.043 -11.009  -3.467  1.00 46.95      A
ATOM    680  CD  LYS A  91     -16.307 -11.537  -2.772  1.00 49.01      A
ATOM    681  CE  LYS A  91     -16.120 -12.957  -2.226  1.00 48.98      A
ATOM    682  NZ  LYS A  91     -17.356 -13.517  -1.586  1.00 47.83      A
ATOM    683  C   LYS A  91     -14.667  -7.697  -5.394  1.00 39.10      A
ATOM    684  O   LYS A  91     -14.642  -6.621  -4.797  1.00 38.37      A
ATOM    685  N   VAL A  92     -15.150  -7.839  -6.619  1.00 35.12      A
ATOM    686  CA  VAL A  92     -15.703  -6.721  -7.356  1.00 31.05      A
ATOM    687  CB  VAL A  92     -15.035  -6.638  -8.732  1.00 30.40      A
ATOM    688  CG1 VAL A  92     -15.487  -5.402  -9.460  1.00 30.11      A
ATOM    689  CG2 VAL A  92     -13.526  -6.647  -8.558  1.00 29.54      A
ATOM    690  C   VAL A  92     -17.210  -6.939  -7.502  1.00 28.12      A
ATOM    691  O   VAL A  92     -17.658  -8.058  -7.731  1.00 27.38      A
ATOM    692  N   LEU A  93     -17.991  -5.875  -7.348  1.00 25.32      A
ATOM    693  CA  LEU A  93     -19.442  -5.972  -7.470  1.00 23.52      A
ATOM    694  CB  LEU A  93     -20.109  -5.806  -6.107  1.00 24.09      A
ATOM    695  CG  LEU A  93     -19.510  -6.500  -4.880  1.00 22.89      A
ATOM    696  CD1 LEU A  93     -19.306  -7.960  -5.154  1.00 23.08      A
ATOM    697  CD2 LEU A  93     -18.197  -5.831  -4.513  1.00 24.87      A
ATOM    698  C   LEU A  93     -19.955  -4.875  -8.392  1.00 22.06      A
ATOM    699  O   LEU A  93     -19.679  -3.699  -8.169  1.00 22.62      A
ATOM    700  N   VAL A  94     -20.700  -5.250  -9.423  1.00 20.24      A
ATOM    701  CA  VAL A  94     -21.234  -4.262 -10.359  1.00 19.43      A
ATOM    702  CB  VAL A  94     -21.402  -4.869 -11.785  1.00 18.31      A
ATOM    703  CG1 VAL A  94     -21.967  -3.841 -12.735  1.00 16.47      A
ATOM    704  CG2 VAL A  94     -20.072  -5.368 -12.291  1.00 14.46      A
ATOM    705  C   VAL A  94     -22.582  -3.795  -9.823  1.00 19.37      A
ATOM    706  O   VAL A  94     -23.565  -4.536  -9.843  1.00 19.85      A
ATOM    707  N   LEU A  95     -22.618  -2.563  -9.333  1.00 18.93      A
ATOM    708  CA  LEU A  95     -23.838  -2.009  -8.766  1.00 18.77      A
ATOM    709  CB  LEU A  95     -23.502  -0.785  -7.915  1.00 20.01      A
ATOM    710  CG  LEU A  95     -22.774  -1.051  -6.591  1.00 20.85      A
ATOM    711  CD1 LEU A  95     -22.627   0.263  -5.844  1.00 20.24      A
ATOM    712  CD2 LEU A  95     -23.576  -2.041  -5.738  1.00 21.51      A
ATOM    713  C   LEU A  95     -24.898  -1.639  -9.793  1.00 18.28      A
ATOM    714  O   LEU A  95     -26.080  -1.907  -9.591  1.00 16.17      A
ATOM    715  N   ASP A  96     -24.477  -1.024 -10.889  1.00 19.53      A
ATOM    716  CA  ASP A  96     -25.413  -0.623 -11.926  1.00 21.52      A
ATOM    717  CB  ASP A  96     -26.225   0.582 -11.460  1.00 21.47      A
ATOM    718  CG  ASP A  96     -27.412   0.850 -12.350  1.00 22.85      A
ATOM    719  OD1 ASP A  96     -28.132  -0.126 -12.655  1.00 25.16      A
ATOM    720  OD2 ASP A  96     -27.635   2.020 -12.733  1.00 23.28      A
ATOM    721  C   ASP A  96     -24.667  -0.269 -13.204  1.00 22.80      A
ATOM    722  O   ASP A  96     -23.461  -0.023 -13.169  1.00 24.06      A
ATOM    723  N   THR A  97     -25.383  -0.247 -14.326  1.00 22.38      A
```

```
ATOM    724  CA  THR A  97     -24.776   0.095 -15.600  1.00 22.34      A
ATOM    725  CB  THR A  97     -23.696  -0.931 -16.006  1.00 22.56      A
ATOM    726  OG1 THR A  97     -23.116  -0.553 -17.264  1.00 22.90      A
ATOM    727  CG2 THR A  97     -24.303  -2.319 -16.139  1.00 20.01      A
ATOM    728  C   THR A  97     -25.803   0.143 -16.707  1.00 22.52      A
ATOM    729  O   THR A  97     -26.726  -0.659 -16.711  1.00 23.66      A
ATOM    730  N   ASP A  98     -25.642   1.083 -17.637  1.00 22.22      A
ATOM    731  CA  ASP A  98     -26.544   1.203 -18.780  1.00 21.65      A
ATOM    732  CB  ASP A  98     -26.949   2.671 -19.004  1.00 22.77      A
ATOM    733  CG  ASP A  98     -25.814   3.527 -19.532  1.00 24.72      A
ATOM    734  OD1 ASP A  98     -24.658   3.311 -19.127  1.00 27.27      A
ATOM    735  OD2 ASP A  98     -26.075   4.434 -20.347  1.00 26.48      A
ATOM    736  C   ASP A  98     -25.819   0.635 -20.007  1.00 21.37      A
ATOM    737  O   ASP A  98     -26.393   0.538 -21.086  1.00 20.79      A
ATOM    738  N   TYR A  99     -24.555   0.252 -19.815  1.00 20.65      A
ATOM    739  CA  TYR A  99     -23.708  -0.330 -20.864  1.00 19.29      A
ATOM    740  CB  TYR A  99     -24.451  -1.454 -21.601  1.00 16.84      A
ATOM    741  CG  TYR A  99     -24.856  -2.627 -20.750  1.00 14.61      A
ATOM    742  CD1 TYR A  99     -23.946  -3.617 -20.406  1.00 12.54      A
ATOM    743  CE1 TYR A  99     -24.328  -4.698 -19.614  1.00 12.07      A
ATOM    744  CD2 TYR A  99     -26.156  -2.742 -20.280  1.00 13.65      A
ATOM    745  CE2 TYR A  99     -26.547  -3.814 -19.492  1.00 13.03      A
ATOM    746  CZ  TYR A  99     -25.631  -4.792 -19.157  1.00 13.13      A
ATOM    747  OH  TYR A  99     -26.036  -5.856 -18.365  1.00 12.49      A
ATOM    748  C   TYR A  99     -23.194   0.667 -21.902  1.00 20.53      A
ATOM    749  O   TYR A  99     -22.073   0.530 -22.379  1.00 20.58      A
ATOM    750  N   LYS A 100     -24.005   1.670 -22.238  1.00 21.61      A
ATOM    751  CA  LYS A 100     -23.649   2.654 -23.258  1.00 21.03      A
ATOM    752  CB  LYS A 100     -24.891   3.004 -24.085  1.00 23.12      A
ATOM    753  CG  LYS A 100     -25.705   1.800 -24.531  1.00 26.96      A
ATOM    754  CD  LYS A 100     -24.896   0.871 -25.424  1.00 29.57      A
ATOM    755  CE  LYS A 100     -25.436  -0.584 -25.398  1.00 33.09      A
ATOM    756  NZ  LYS A 100     -26.875  -0.751 -25.800  1.00 33.75      A
ATOM    757  C   LYS A 100     -23.046   3.946 -22.718  1.00 20.25      A
ATOM    758  O   LYS A 100     -22.413   4.689 -23.461  1.00 20.17      A
ATOM    759  N   LYS A 101     -23.236   4.228 -21.435  1.00 19.04      A
ATOM    760  CA  LYS A 101     -22.701   5.467 -20.874  1.00 17.66      A
ATOM    761  CB  LYS A 101     -23.837   6.492 -20.704  1.00 17.25      A
ATOM    762  CG  LYS A 101     -24.408   7.018 -22.017  1.00 18.59      A
ATOM    763  CD  LYS A 101     -25.507   8.052 -21.803  1.00 21.15      A
ATOM    764  CE  LYS A 101     -26.614   7.492 -20.892  1.00 25.51      A
ATOM    765  NZ  LYS A 101     -27.841   8.354 -20.716  1.00 25.35      A
ATOM    766  C   LYS A 101     -21.927   5.328 -19.552  1.00 16.29      A
ATOM    767  O   LYS A 101     -20.783   5.767 -19.457  1.00 16.64      A
ATOM    768  N   TYR A 102     -22.541   4.723 -18.539  1.00 13.96      A
ATOM    769  CA  TYR A 102     -21.884   4.579 -17.250  1.00 12.20      A
ATOM    770  CB  TYR A 102     -22.552   5.485 -16.221  1.00 13.37      A
ATOM    771  CG  TYR A 102     -23.967   5.074 -15.913  1.00 14.80      A
ATOM    772  CD1 TYR A 102     -25.026   5.452 -16.743  1.00 15.56      A
ATOM    773  CE1 TYR A 102     -26.332   5.040 -16.473  1.00 16.40      A
ATOM    774  CD2 TYR A 102     -24.245   4.275 -14.810  1.00 14.91      A
ATOM    775  CE2 TYR A 102     -25.537   3.852 -14.533  1.00 16.83      A
ATOM    776  CZ  TYR A 102     -26.574   4.231 -15.362  1.00 17.72      A
ATOM    777  OH  TYR A 102     -27.843   3.776 -15.086  1.00 19.73      A
ATOM    778  C   TYR A 102     -21.870   3.163 -16.691  1.00 11.60      A
ATOM    779  O   TYR A 102     -22.555   2.272 -17.194  1.00 11.84      A
ATOM    780  N   LEU A 103     -21.081   2.973 -15.636  1.00  9.56      A
ATOM    781  CA  LEU A 103     -20.979   1.690 -14.954  1.00  8.12      A
ATOM    782  CB  LEU A 103     -20.022   0.743 -15.694  1.00  8.06      A
ATOM    783  CG  LEU A 103     -19.983  -0.682 -15.115  1.00  7.72      A
ATOM    784  CD1 LEU A 103     -19.586  -1.676 -16.152  1.00  8.20      A
```

```
ATOM    785  CD2 LEU A 103     -19.049  -0.720 -13.930  1.00  7.20      A
ATOM    786  C   LEU A 103     -20.488   1.948 -13.526  1.00  9.01      A
ATOM    787  O   LEU A 103     -19.541   2.692 -13.313  1.00  8.51      A
ATOM    788  N   LEU A 104     -21.136   1.319 -12.551  1.00  9.89      A
ATOM    789  CA  LEU A 104     -20.773   1.513 -11.158  1.00 10.66      A
ATOM    790  CB  LEU A 104     -21.958   2.088 -10.398  1.00 10.47      A
ATOM    791  CG  LEU A 104     -22.586   3.339 -11.002  1.00  9.11      A
ATOM    792  CD1 LEU A 104     -23.833   3.732 -10.219  1.00  8.12      A
ATOM    793  CD2 LEU A 104     -21.576   4.465 -10.984  1.00  8.64      A
ATOM    794  C   LEU A 104     -20.354   0.225 -10.485  1.00 11.23      A
ATOM    795  O   LEU A 104     -21.083  -0.758 -10.534  1.00 13.70      A
ATOM    796  N   PHE A 105     -19.202   0.232  -9.829  1.00 10.76      A
ATOM    797  CA  PHE A 105     -18.748  -0.969  -9.153  1.00 11.87      A
ATOM    798  CB  PHE A 105     -17.829  -1.782 -10.068  1.00 10.16      A
ATOM    799  CG  PHE A 105     -16.489  -1.140 -10.292  1.00  9.81      A
ATOM    800  CD1 PHE A 105     -16.337  -0.129 -11.249  1.00  8.87      A
ATOM    801  CD2 PHE A 105     -15.391  -1.494  -9.482  1.00  8.20      A
ATOM    802  CE1 PHE A 105     -15.118   0.521 -11.394  1.00  9.90      A
ATOM    803  CE2 PHE A 105     -14.164  -0.857  -9.606  1.00  6.67      A
ATOM    804  CZ  PHE A 105     -14.016   0.156 -10.563  1.00  9.33      A
ATOM    805  C   PHE A 105     -17.996  -0.615  -7.877  1.00 14.65      A
ATOM    806  O   PHE A 105     -17.598   0.535  -7.675  1.00 13.84      A
ATOM    807  N   CYS A 106     -17.809  -1.620  -7.028  1.00 17.88      A
ATOM    808  CA  CYS A 106     -17.085  -1.469  -5.774  1.00 21.18      A
ATOM    809  C   CYS A 106     -16.159  -2.660  -5.649  1.00 24.19      A
ATOM    810  O   CYS A 106     -16.388  -3.698  -6.272  1.00 24.79      A
ATOM    811  CB  CYS A 106     -18.026  -1.484  -4.571  1.00 20.47      A
ATOM    812  SG  CYS A 106     -19.182  -0.095  -4.399  1.00 22.55      A
ATOM    813  N   MET A 107     -15.115  -2.521  -4.846  1.00 27.17      A
ATOM    814  CA  MET A 107     -14.205  -3.625  -4.652  1.00 32.34      A
ATOM    815  CB  MET A 107     -12.999  -3.483  -5.575  1.00 31.11      A
ATOM    816  CG  MET A 107     -12.201  -2.228  -5.382  1.00 30.90      A
ATOM    817  SD  MET A 107     -11.147  -1.907  -6.805  1.00 30.75      A
ATOM    818  CE  MET A 107     -11.313  -0.129  -6.939  1.00 30.73      A
ATOM    819  C   MET A 107     -13.779  -3.692  -3.202  1.00 36.20      A
ATOM    820  O   MET A 107     -13.458  -2.670  -2.606  1.00 36.17      A
ATOM    821  N   GLU A 108     -13.806  -4.894  -2.625  1.00 41.42      A
ATOM    822  CA  GLU A 108     -13.416  -5.086  -1.225  1.00 45.26      A
ATOM    823  CB  GLU A 108     -14.655  -5.281  -0.344  1.00 45.70      A
ATOM    824  CG  GLU A 108     -15.475  -6.512  -0.691  1.00 47.75      A
ATOM    825  CD  GLU A 108     -16.441  -6.901   0.412  1.00 48.53      A
ATOM    826  OE1 GLU A 108     -17.331  -6.087   0.742  1.00 48.20      A
ATOM    827  OE2 GLU A 108     -16.303  -8.024   0.948  1.00 50.31      A
ATOM    828  C   GLU A 108     -12.500  -6.287  -1.055  1.00 47.65      A
ATOM    829  O   GLU A 108     -12.474  -7.181  -1.894  1.00 47.55      A
ATOM    830  N   ASN A 109     -11.744  -6.297   0.034  1.00 51.81      A
ATOM    831  CA  ASN A 109     -10.852  -7.408   0.310  1.00 56.91      A
ATOM    832  CB  ASN A 109      -9.469  -6.900   0.729  1.00 58.54      A
ATOM    833  CG  ASN A 109      -8.779  -6.089  -0.373  1.00 60.68      A
ATOM    834  OD1 ASN A 109      -9.271  -5.030  -0.790  1.00 61.57      A
ATOM    835  ND2 ASN A 109      -7.636  -6.590  -0.853  1.00 60.43      A
ATOM    836  C   ASN A 109     -11.451  -8.258   1.415  1.00 59.35      A
ATOM    837  O   ASN A 109     -11.616  -7.800   2.544  1.00 59.16      A
ATOM    838  N   SER A 110     -11.789  -9.494   1.072  1.00 63.16      A
ATOM    839  CA  SER A 110     -12.367 -10.425   2.034  1.00 66.90      A
ATOM    840  CB  SER A 110     -12.335 -11.850   1.471  1.00 66.79      A
ATOM    841  OG  SER A 110     -12.800 -12.790   2.426  0.00 67.03      A
ATOM    842  C   SER A 110     -11.629 -10.390   3.378  1.00 68.96      A
ATOM    843  O   SER A 110     -12.247 -10.508   4.442  1.00 69.21      A
ATOM    844  N   ALA A 111     -10.309 -10.228   3.324  1.00 70.87      A
ATOM    845  CA  ALA A 111      -9.497 -10.182   4.534  1.00 73.10      A
```

ATOM	846	CB	ALA A 111	-8.041	-9.886	4.178	1.00	74.11	A
ATOM	847	C	ALA A 111	-10.027	-9.127	5.502	1.00	74.80	A
ATOM	848	O	ALA A 111	-10.281	-9.414	6.672	1.00	75.12	A
ATOM	849	N	GLU A 112	-10.191	-7.904	5.010	1.00	76.54	A
ATOM	850	CA	GLU A 112	-10.699	-6.812	5.832	1.00	77.67	A
ATOM	851	CB	GLU A 112	-9.578	-5.812	6.142	1.00	78.60	A
ATOM	852	CG	GLU A 112	-8.796	-6.095	7.440	1.00	79.84	A
ATOM	853	CD	GLU A 112	-8.054	-7.425	7.433	1.00	80.21	A
ATOM	854	OE1	GLU A 112	-7.213	-7.638	6.529	1.00	80.30	A
ATOM	855	OE2	GLU A 112	-8.305	-8.248	8.344	1.00	79.95	A
ATOM	856	C	GLU A 112	-11.858	-6.105	5.130	1.00	77.80	A
ATOM	857	O	GLU A 112	-11.687	-5.032	4.555	1.00	77.90	A
ATOM	858	N	PRO A 113	-13.060	-6.710	5.164	1.00	77.88	A
ATOM	859	CD	PRO A 113	-13.373	-8.027	5.750	1.00	77.78	A
ATOM	860	CA	PRO A 113	-14.248	-6.130	4.527	1.00	77.56	A
ATOM	861	CB	PRO A 113	-15.233	-7.294	4.526	1.00	77.90	A
ATOM	862	CG	PRO A 113	-14.885	-8.010	5.793	1.00	78.21	A
ATOM	863	C	PRO A 113	-14.791	-4.909	5.275	1.00	76.94	A
ATOM	864	O	PRO A 113	-15.998	-4.664	5.290	1.00	77.05	A
ATOM	865	N	GLU A 114	-13.888	-4.151	5.893	1.00	75.57	A
ATOM	866	CA	GLU A 114	-14.258	-2.954	6.646	1.00	73.78	A
ATOM	867	CB	GLU A 114	-14.203	-3.244	8.151	1.00	75.45	A
ATOM	868	CG	GLU A 114	-15.247	-4.243	8.650	1.00	78.06	A
ATOM	869	CD	GLU A 114	-15.136	-4.521	10.149	1.00	79.68	A
ATOM	870	OE1	GLU A 114	-15.184	-3.554	10.947	1.00	80.23	A
ATOM	871	OE2	GLU A 114	-15.006	-5.709	10.529	1.00	80.56	A
ATOM	872	C	GLU A 114	-13.327	-1.785	6.314	1.00	71.15	A
ATOM	873	O	GLU A 114	-13.738	-0.620	6.330	1.00	70.50	A
ATOM	874	N	GLN A 115	-12.071	-2.110	6.017	1.00	68.29	A
ATOM	875	CA	GLN A 115	-11.057	-1.110	5.681	1.00	64.44	A
ATOM	876	CB	GLN A 115	-9.952	-1.083	6.757	1.00	66.01	A
ATOM	877	CG	GLN A 115	-9.552	-2.450	7.325	1.00	66.72	A
ATOM	878	CD	GLN A 115	-10.479	-2.918	8.444	1.00	67.94	A
ATOM	879	OE1	GLN A 115	-10.572	-2.282	9.497	1.00	68.73	A
ATOM	880	NE2	GLN A 115	-11.166	-4.035	8.220	1.00	68.36	A
ATOM	881	C	GLN A 115	-10.436	-1.334	4.297	1.00	59.98	A
ATOM	882	O	GLN A 115	-9.217	-1.230	4.120	1.00	59.29	A
ATOM	883	N	SER A 116	-11.289	-1.638	3.322	1.00	54.28	A
ATOM	884	CA	SER A 116	-10.852	-1.868	1.956	1.00	48.50	A
ATOM	885	CB	SER A 116	-10.068	-3.177	1.847	1.00	49.02	A
ATOM	886	OG	SER A 116	-10.929	-4.299	1.952	1.00	48.61	A
ATOM	887	C	SER A 116	-12.041	-1.914	1.009	1.00	44.48	A
ATOM	888	O	SER A 116	-12.159	-2.826	0.200	1.00	45.41	A
ATOM	889	N	LEU A 117	-12.939	-0.946	1.123	1.00	39.02	A
ATOM	890	CA	LEU A 117	-14.085	-0.894	0.233	1.00	33.21	A
ATOM	891	CB	LEU A 117	-15.398	-0.842	1.023	1.00	32.48	A
ATOM	892	CG	LEU A 117	-16.677	-0.687	0.179	1.00	32.08	A
ATOM	893	CD1	LEU A 117	-16.989	-1.984	-0.551	1.00	32.14	A
ATOM	894	CD2	LEU A 117	-17.843	-0.320	1.073	1.00	32.82	A
ATOM	895	C	LEU A 117	-13.965	0.348	-0.643	1.00	29.70	A
ATOM	896	O	LEU A 117	-14.139	1.469	-0.164	1.00	29.28	A
ATOM	897	N	ALA A 118	-13.640	0.152	-1.917	1.00	25.59	A
ATOM	898	CA	ALA A 118	-13.524	1.268	-2.854	1.00	21.14	A
ATOM	899	CB	ALA A 118	-12.120	1.322	-3.465	1.00	19.41	A
ATOM	900	C	ALA A 118	-14.566	1.083	-3.942	1.00	17.56	A
ATOM	901	O	ALA A 118	-14.859	-0.038	-4.351	1.00	17.34	A
ATOM	902	N	CYS A 119	-15.133	2.185	-4.402	1.00	15.41	A
ATOM	903	CA	CYS A 119	-16.147	2.127	-5.447	1.00	14.62	A
ATOM	904	C	CYS A 119	-15.805	3.145	-6.520	1.00	12.55	A
ATOM	905	O	CYS A 119	-15.160	4.150	-6.239	1.00	12.39	A
ATOM	906	CB	CYS A 119	-17.527	2.449	-4.881	1.00	16.58	A

```
ATOM    907  SG  CYS A 119     -18.118   1.399  -3.507  1.00 19.89      A
ATOM    908  N   GLN A 120     -16.242   2.902  -7.751  1.00 11.31      A
ATOM    909  CA  GLN A 120     -15.931   3.837  -8.826  1.00  9.34      A
ATOM    910  CB  GLN A 120     -14.691   3.382  -9.600  1.00  8.23      A
ATOM    911  CG  GLN A 120     -13.408   3.510  -8.824  1.00  9.44      A
ATOM    912  CD  GLN A 120     -12.192   3.228  -9.666  1.00 10.28      A
ATOM    913  OE1 GLN A 120     -12.276   3.187 -10.895  1.00  9.16      A
ATOM    914  NE2 GLN A 120     -11.042   3.044  -9.011  1.00 11.24      A
ATOM    915  C   GLN A 120     -17.055   4.029  -9.808  1.00  7.85      A
ATOM    916  O   GLN A 120     -17.935   3.191  -9.936  1.00  8.44      A
ATOM    917  N   CYS A 121     -17.015   5.160 -10.491  1.00  6.54      A
ATOM    918  CA  CYS A 121     -17.985   5.467 -11.505  1.00  5.28      A
ATOM    919  CB  CYS A 121     -18.684   6.774 -11.200  1.00  3.98      A
ATOM    920  SG  CYS A 121     -19.807   7.249 -12.559  1.00  6.72      A
ATOM    921  C   CYS A 121     -17.230   5.594 -12.829  1.00  5.88      A
ATOM    922  O   CYS A 121     -16.462   6.539 -13.035  1.00  6.74      A
ATOM    923  N   LEU A 122     -17.439   4.621 -13.711  1.00  4.93      A
ATOM    924  CA  LEU A 122     -16.796   4.583 -15.016  1.00  4.70      A
ATOM    925  CB  LEU A 122     -16.472   3.133 -15.390  1.00  2.79      A
ATOM    926  CG  LEU A 122     -15.544   2.308 -14.507  1.00  3.05      A
ATOM    927  CD1 LEU A 122     -15.272   0.946 -15.164  1.00  1.00      A
ATOM    928  CD2 LEU A 122     -14.247   3.051 -14.288  1.00  2.57      A
ATOM    929  C   LEU A 122     -17.708   5.192 -16.085  1.00  4.56      A
ATOM    930  O   LEU A 122     -18.909   5.334 -15.871  1.00  3.87      A
ATOM    931  N   VAL A 123     -17.130   5.577 -17.221  1.00  5.28      A
ATOM    932  CA  VAL A 123     -17.908   6.131 -18.327  1.00  7.18      A
ATOM    933  CB  VAL A 123     -18.066   7.656 -18.252  1.00  5.88      A
ATOM    934  CG1 VAL A 123     -19.103   8.011 -17.226  1.00  4.32      A
ATOM    935  CG2 VAL A 123     -16.727   8.304 -17.961  1.00  5.09      A
ATOM    936  C   VAL A 123     -17.262   5.806 -19.655  1.00  8.00      A
ATOM    937  O   VAL A 123     -16.063   5.591 -19.731  1.00  9.15      A
ATOM    938  N   ARG A 124     -18.061   5.783 -20.708  1.00  9.32      A
ATOM    939  CA  ARG A 124     -17.546   5.467 -22.024  1.00 11.59      A
ATOM    940  CB  ARG A 124     -18.701   5.084 -22.931  1.00 10.68      A
ATOM    941  CG  ARG A 124     -19.397   3.813 -22.512  1.00  9.01      A
ATOM    942  CD  ARG A 124     -18.512   2.641 -22.744  1.00 10.13      A
ATOM    943  NE  ARG A 124     -19.251   1.379 -22.807  1.00 10.56      A
ATOM    944  CZ  ARG A 124     -18.684   0.222 -23.122  1.00 10.23      A
ATOM    945  NH1 ARG A 124     -17.387   0.172 -23.399  1.00 11.34      A
ATOM    946  NH2 ARG A 124     -19.401  -0.878 -23.151  1.00  9.22      A
ATOM    947  C   ARG A 124     -16.742   6.600 -22.646  1.00 12.71      A
ATOM    948  O   ARG A 124     -15.653   6.378 -23.172  1.00 11.93      A
ATOM    949  N   THR A 125     -17.265   7.817 -22.598  1.00 13.65      A
ATOM    950  CA  THR A 125     -16.533   8.934 -23.177  1.00 14.62      A
ATOM    951  CB  THR A 125     -17.445   9.802 -24.041  1.00 14.21      A
ATOM    952  OG1 THR A 125     -18.544  10.273 -23.253  1.00 13.29      A
ATOM    953  CG2 THR A 125     -17.951   8.995 -25.232  1.00 12.45      A
ATOM    954  C   THR A 125     -15.885   9.784 -22.098  1.00 15.60      A
ATOM    955  O   THR A 125     -16.376   9.859 -20.977  1.00 17.35      A
ATOM    956  N   PRO A 126     -14.757  10.427 -22.422  1.00 15.78      A
ATOM    957  CD  PRO A 126     -14.037  10.316 -23.700  1.00 16.42      A
ATOM    958  CA  PRO A 126     -14.019  11.274 -21.488  1.00 16.99      A
ATOM    959  CB  PRO A 126     -12.689  11.472 -22.203  1.00 17.41      A
ATOM    960  CG  PRO A 126     -13.083  11.474 -23.641  1.00 15.72      A
ATOM    961  C   PRO A 126     -14.717  12.596 -21.183  1.00 18.38      A
ATOM    962  O   PRO A 126     -14.110  13.671 -21.247  1.00 18.55      A
ATOM    963  N   GLU A 127     -15.995  12.508 -20.844  1.00 19.23      A
ATOM    964  CA  GLU A 127     -16.789  13.686 -20.562  1.00 19.40      A
ATOM    965  CB  GLU A 127     -17.916  13.797 -21.595  1.00 21.19      A
ATOM    966  CG  GLU A 127     -18.145  15.195 -22.115  1.00 25.72      A
ATOM    967  CD  GLU A 127     -17.240  15.548 -23.277  1.00 28.77      A
```

```
ATOM    968  OE1 GLU A 127     -16.003  15.421 -23.156  1.00 31.16      A
ATOM    969  OE2 GLU A 127     -17.774  15.970 -24.319  1.00 30.40      A
ATOM    970  C   GLU A 127     -17.362  13.511 -19.176  1.00 18.77      A
ATOM    971  O   GLU A 127     -17.372  12.399 -18.644  1.00 17.85      A
ATOM    972  N   VAL A 128     -17.816  14.609 -18.581  1.00 18.87      A
ATOM    973  CA  VAL A 128     -18.422  14.551 -17.259  1.00 19.36      A
ATOM    974  CB  VAL A 128     -18.215  15.865 -16.488  1.00 19.07      A
ATOM    975  CG1 VAL A 128     -18.943  15.808 -15.150  1.00 16.94      A
ATOM    976  CG2 VAL A 128     -16.731  16.100 -16.285  1.00 19.94      A
ATOM    977  C   VAL A 128     -19.925  14.274 -17.392  1.00 19.92      A
ATOM    978  O   VAL A 128     -20.694  15.098 -17.885  1.00 18.96      A
ATOM    979  N   ASP A 129     -20.335  13.095 -16.952  1.00 21.31      A
ATOM    980  CA  ASP A 129     -21.735  12.708 -17.018  1.00 22.53      A
ATOM    981  CB  ASP A 129     -21.839  11.213 -17.310  1.00 22.60      A
ATOM    982  CG  ASP A 129     -23.247  10.784 -17.628  1.00 24.84      A
ATOM    983  OD1 ASP A 129     -24.172  11.273 -16.931  1.00 25.94      A
ATOM    984  OD2 ASP A 129     -23.428   9.955 -18.563  1.00 24.73      A
ATOM    985  C   ASP A 129     -22.402  13.026 -15.681  1.00 23.04      A
ATOM    986  O   ASP A 129     -22.375  12.214 -14.767  1.00 22.72      A
ATOM    987  N   ASP A 130     -23.007  14.203 -15.568  1.00 25.17      A
ATOM    988  CA  ASP A 130     -23.652  14.599 -14.324  1.00 27.39      A
ATOM    989  CB  ASP A 130     -24.307  15.967 -14.483  1.00 28.36      A
ATOM    990  CG  ASP A 130     -23.295  17.080 -14.682  1.00 30.38      A
ATOM    991  OD1 ASP A 130     -22.407  17.253 -13.811  1.00 30.27      A
ATOM    992  OD2 ASP A 130     -23.402  17.791 -15.707  1.00 31.41      A
ATOM    993  C   ASP A 130     -24.689  13.589 -13.829  1.00 28.10      A
ATOM    994  O   ASP A 130     -24.758  13.288 -12.629  1.00 27.21      A
ATOM    995  N   GLU A 131     -25.497  13.073 -14.749  1.00 28.87      A
ATOM    996  CA  GLU A 131     -26.528  12.098 -14.396  1.00 30.34      A
ATOM    997  CB  GLU A 131     -27.415  11.780 -15.608  1.00 32.40      A
ATOM    998  CG  GLU A 131     -28.620  10.891 -15.283  1.00 36.77      A
ATOM    999  CD  GLU A 131     -29.516  10.597 -16.495  1.00 39.79      A
ATOM   1000  OE1 GLU A 131     -29.391   9.498 -17.097  1.00 39.74      A
ATOM   1001  OE2 GLU A 131     -30.347  11.473 -16.842  1.00 41.54      A
ATOM   1002  C   GLU A 131     -25.902  10.804 -13.871  1.00 29.77      A
ATOM   1003  O   GLU A 131     -26.481  10.124 -13.013  1.00 30.31      A
ATOM   1004  N   ALA A 132     -24.724  10.462 -14.390  1.00 27.73      A
ATOM   1005  CA  ALA A 132     -24.022   9.261 -13.961  1.00 24.94      A
ATOM   1006  CB  ALA A 132     -22.890   8.951 -14.917  1.00 25.43      A
ATOM   1007  C   ALA A 132     -23.485   9.459 -12.547  1.00 24.00      A
ATOM   1008  O   ALA A 132     -23.628   8.584 -11.690  1.00 22.89      A
ATOM   1009  N   LEU A 133     -22.875  10.613 -12.301  1.00 22.77      A
ATOM   1010  CA  LEU A 133     -22.346  10.916 -10.978  1.00 23.19      A
ATOM   1011  CB  LEU A 133     -21.685  12.293 -10.977  1.00 21.08      A
ATOM   1012  CG  LEU A 133     -20.298  12.301 -11.606  1.00 20.59      A
ATOM   1013  CD1 LEU A 133     -19.737  13.703 -11.645  1.00 20.36      A
ATOM   1014  CD2 LEU A 133     -19.398  11.374 -10.808  1.00 20.36      A
ATOM   1015  C   LEU A 133     -23.490  10.889  -9.976  1.00 23.95      A
ATOM   1016  O   LEU A 133     -23.321  10.464  -8.835  1.00 24.50      A
ATOM   1017  N   GLU A 134     -24.653  11.349 -10.428  1.00 24.99      A
ATOM   1018  CA  GLU A 134     -25.855  11.383  -9.619  1.00 25.76      A
ATOM   1019  CB  GLU A 134     -27.027  11.882 -10.457  1.00 28.60      A
ATOM   1020  CG  GLU A 134     -27.242  13.373 -10.379  1.00 34.21      A
ATOM   1021  CD  GLU A 134     -27.894  13.791  -9.068  1.00 38.01      A
ATOM   1022  OE1 GLU A 134     -29.127  13.596  -8.931  1.00 40.41      A
ATOM   1023  OE2 GLU A 134     -27.175  14.300  -8.173  1.00 39.41      A
ATOM   1024  C   GLU A 134     -26.169  10.002  -9.081  1.00 25.10      A
ATOM   1025  O   GLU A 134     -26.307   9.797  -7.877  1.00 25.75      A
ATOM   1026  N   LYS A 135     -26.286   9.042  -9.980  1.00 23.93      A
ATOM   1027  CA  LYS A 135     -26.581   7.696  -9.550  1.00 22.05      A
ATOM   1028  CB  LYS A 135     -26.738   6.789 -10.767  1.00 21.87      A
```

```
ATOM   1029  CG  LYS A 135     -27.675   7.367 -11.806  1.00 22.27      A
ATOM   1030  CD  LYS A 135     -28.199   6.301 -12.732  1.00 23.04      A
ATOM   1031  CE  LYS A 135     -29.081   6.926 -13.792  1.00 24.13      A
ATOM   1032  NZ  LYS A 135     -29.705   5.909 -14.672  1.00 25.19      A
ATOM   1033  C   LYS A 135     -25.470   7.187  -8.645  1.00 20.93      A
ATOM   1034  O   LYS A 135     -25.715   6.338  -7.810  1.00 22.80      A
ATOM   1035  N   PHE A 136     -24.256   7.712  -8.800  1.00 19.44      A
ATOM   1036  CA  PHE A 136     -23.123   7.276  -7.986  1.00 17.59      A
ATOM   1037  CB  PHE A 136     -21.804   7.753  -8.623  1.00 16.15      A
ATOM   1038  CG  PHE A 136     -20.553   7.155  -8.008  1.00 12.06      A
ATOM   1039  CD1 PHE A 136     -20.380   5.777  -7.924  1.00 10.59      A
ATOM   1040  CD2 PHE A 136     -19.523   7.986  -7.562  1.00 10.64      A
ATOM   1041  CE1 PHE A 136     -19.194   5.235  -7.408  1.00  8.70      A
ATOM   1042  CE2 PHE A 136     -18.333   7.461  -7.045  1.00  8.38      A
ATOM   1043  CZ  PHE A 136     -18.170   6.080  -6.970  1.00  8.38      A
ATOM   1044  C   PHE A 136     -23.263   7.820  -6.575  1.00 17.94      A
ATOM   1045  O   PHE A 136     -23.060   7.094  -5.610  1.00 18.11      A
ATOM   1046  N   ASP A 137     -23.608   9.097  -6.454  1.00 18.56      A
ATOM   1047  CA  ASP A 137     -23.777   9.705  -5.140  1.00 20.78      A
ATOM   1048  CB  ASP A 137     -24.020  11.199  -5.283  1.00 21.98      A
ATOM   1049  CG  ASP A 137     -22.761  11.933  -5.650  1.00 26.64      A
ATOM   1050  OD1 ASP A 137     -22.791  13.172  -5.803  1.00 28.97      A
ATOM   1051  OD2 ASP A 137     -21.715  11.255  -5.780  1.00 29.46      A
ATOM   1052  C   ASP A 137     -24.916   9.055  -4.381  1.00 21.56      A
ATOM   1053  O   ASP A 137     -24.829   8.823  -3.180  1.00 20.68      A
ATOM   1054  N   LYS A 138     -25.978   8.757  -5.114  1.00 23.89      A
ATOM   1055  CA  LYS A 138     -27.163   8.119  -4.575  1.00 24.77      A
ATOM   1056  CB  LYS A 138     -28.201   7.983  -5.685  1.00 26.49      A
ATOM   1057  CG  LYS A 138     -29.590   8.464  -5.311  1.00 29.38      A
ATOM   1058  CD  LYS A 138     -30.440   8.746  -6.551  1.00 31.73      A
ATOM   1059  CE  LYS A 138     -30.787   7.464  -7.309  1.00 33.18      A
ATOM   1060  NZ  LYS A 138     -31.684   6.561  -6.512  1.00 32.38      A
ATOM   1061  C   LYS A 138     -26.834   6.738  -4.020  1.00 24.53      A
ATOM   1062  O   LYS A 138     -27.283   6.368  -2.933  1.00 25.44      A
ATOM   1063  N   ALA A 139     -26.047   5.981  -4.771  1.00 23.16      A
ATOM   1064  CA  ALA A 139     -25.684   4.640  -4.365  1.00 22.42      A
ATOM   1065  CB  ALA A 139     -25.192   3.859  -5.557  1.00 22.54      A
ATOM   1066  C   ALA A 139     -24.631   4.653  -3.296  1.00 22.29      A
ATOM   1067  O   ALA A 139     -24.315   3.619  -2.725  1.00 23.95      A
ATOM   1068  N   LEU A 140     -24.091   5.823  -3.007  1.00 22.46      A
ATOM   1069  CA  LEU A 140     -23.050   5.906  -2.002  1.00 22.59      A
ATOM   1070  CB  LEU A 140     -21.923   6.819  -2.494  1.00 21.49      A
ATOM   1071  CG  LEU A 140     -20.640   6.154  -2.992  1.00 20.22      A
ATOM   1072  CD1 LEU A 140     -20.962   5.055  -3.974  1.00 20.98      A
ATOM   1073  CD2 LEU A 140     -19.746   7.196  -3.618  1.00 19.16      A
ATOM   1074  C   LEU A 140     -23.552   6.400  -0.661  1.00 23.85      A
ATOM   1075  O   LEU A 140     -22.930   6.131   0.362  1.00 24.84      A
ATOM   1076  N   LYS A 141     -24.684   7.098  -0.660  1.00 23.81      A
ATOM   1077  CA  LYS A 141     -25.221   7.650   0.572  1.00 23.95      A
ATOM   1078  CB  LYS A 141     -26.479   8.488   0.275  1.00 27.33      A
ATOM   1079  CG  LYS A 141     -27.732   7.679  -0.062  1.00 31.67      A
ATOM   1080  CD  LYS A 141     -28.961   8.581  -0.222  1.00 34.16      A
ATOM   1081  CE  LYS A 141     -30.252   7.750  -0.167  1.00 35.86      A
ATOM   1082  NZ  LYS A 141     -31.508   8.520  -0.454  1.00 34.90      A
ATOM   1083  C   LYS A 141     -25.521   6.577   1.620  1.00 22.86      A
ATOM   1084  O   LYS A 141     -25.814   6.886   2.776  1.00 23.16      A
ATOM   1085  N   ALA A 142     -25.425   5.320   1.202  1.00 21.93      A
ATOM   1086  CA  ALA A 142     -25.673   4.164   2.058  1.00 20.55      A
ATOM   1087  CB  ALA A 142     -26.646   3.227   1.371  1.00 20.26      A
ATOM   1088  C   ALA A 142     -24.373   3.399   2.385  1.00 20.23      A
ATOM   1089  O   ALA A 142     -24.393   2.329   2.994  1.00 20.08      A
```

```
ATOM   1090  N   LEU A 143     -23.241   3.928   1.957  1.00 19.08      A
ATOM   1091  CA  LEU A 143     -21.983   3.284   2.249  1.00 16.71      A
ATOM   1092  CB  LEU A 143     -21.222   2.995   0.957  1.00 16.66      A
ATOM   1093  CG  LEU A 143     -21.938   2.027   0.009  1.00 14.82      A
ATOM   1094  CD1 LEU A 143     -21.160   1.904  -1.280  1.00 11.61      A
ATOM   1095  CD2 LEU A 143     -22.080   0.661   0.683  1.00 14.87      A
ATOM   1096  C   LEU A 143     -21.186   4.210   3.152  1.00 16.35      A
ATOM   1097  O   LEU A 143     -21.389   5.427   3.138  1.00 16.52      A
ATOM   1098  N   PRO A 144     -20.266   3.639   3.954  1.00 16.35      A
ATOM   1099  CD  PRO A 144     -20.060   2.183   4.085  1.00 15.80      A
ATOM   1100  CA  PRO A 144     -19.410   4.356   4.896  1.00 14.08      A
ATOM   1101  CB  PRO A 144     -19.073   3.278   5.904  1.00 15.09      A
ATOM   1102  CG  PRO A 144     -18.889   2.090   5.023  1.00 14.40      A
ATOM   1103  C   PRO A 144     -18.185   4.926   4.221  1.00 12.91      A
ATOM   1104  O   PRO A 144     -17.054   4.622   4.612  1.00 11.28      A
ATOM   1105  N   MET A 145     -18.419   5.753   3.204  1.00 11.90      A
ATOM   1106  CA  MET A 145     -17.332   6.378   2.456  1.00 10.38      A
ATOM   1107  CB  MET A 145     -17.820   6.851   1.083  1.00 10.21      A
ATOM   1108  CG  MET A 145     -18.395   5.753   0.207  1.00 12.43      A
ATOM   1109  SD  MET A 145     -17.224   4.412  -0.200  1.00 13.28      A
ATOM   1110  CE  MET A 145     -17.618   3.241   1.092  1.00 14.67      A
ATOM   1111  C   MET A 145     -16.819   7.566   3.229  1.00  9.66      A
ATOM   1112  O   MET A 145     -17.605   8.384   3.689  1.00 11.74      A
ATOM   1113  N   HIS A 146     -15.506   7.663   3.388  1.00  9.91      A
ATOM   1114  CA  HIS A 146     -14.936   8.807   4.098  1.00  9.87      A
ATOM   1115  CB  HIS A 146     -14.282   8.358   5.403  1.00  8.49      A
ATOM   1116  CG  HIS A 146     -15.269   7.866   6.418  1.00  9.17      A
ATOM   1117  CD2 HIS A 146     -15.920   8.512   7.415  1.00  8.75      A
ATOM   1118  ND1 HIS A 146     -15.717   6.565   6.448  1.00  8.57      A
ATOM   1119  CE1 HIS A 146     -16.599   6.427   7.422  1.00  7.28      A
ATOM   1120  NE2 HIS A 146     -16.738   7.592   8.024  1.00  8.13      A
ATOM   1121  C   HIS A 146     -13.946   9.581   3.233  1.00  8.88      A
ATOM   1122  O   HIS A 146     -13.035  10.211   3.741  1.00  9.73      A
ATOM   1123  N   ILE A 147     -14.158   9.542   1.923  1.00 10.01      A
ATOM   1124  CA  ILE A 147     -13.315  10.234   0.954  1.00  9.28      A
ATOM   1125  CB  ILE A 147     -11.833   9.773   1.028  1.00  9.29      A
ATOM   1126  CG2 ILE A 147     -11.765   8.271   1.046  1.00 10.92      A
ATOM   1127  CG1 ILE A 147     -11.054  10.332  -0.163  1.00  8.05      A
ATOM   1128  CD1 ILE A 147      -9.542  10.152  -0.042  1.00  8.07      A
ATOM   1129  C   ILE A 147     -13.862   9.957  -0.439  1.00  9.12      A
ATOM   1130  O   ILE A 147     -14.181   8.812  -0.772  1.00  8.68      A
ATOM   1131  N   ARG A 148     -13.993  11.011  -1.239  1.00  8.42      A
ATOM   1132  CA  ARG A 148     -14.501  10.878  -2.607  1.00 10.40      A
ATOM   1133  CB  ARG A 148     -15.975  11.295  -2.724  1.00 13.43      A
ATOM   1134  CG  ARG A 148     -16.996  10.452  -1.996  1.00 19.51      A
ATOM   1135  CD  ARG A 148     -17.301  10.971  -0.586  1.00 23.86      A
ATOM   1136  NE  ARG A 148     -18.387  10.192  -0.002  1.00 27.00      A
ATOM   1137  CZ  ARG A 148     -19.646  10.211  -0.439  1.00 29.04      A
ATOM   1138  NH1 ARG A 148     -19.986  10.987  -1.461  1.00 29.76      A
ATOM   1139  NH2 ARG A 148     -20.561   9.416   0.115  1.00 30.58      A
ATOM   1140  C   ARG A 148     -13.729  11.790  -3.537  1.00  9.25      A
ATOM   1141  O   ARG A 148     -13.368  12.896  -3.151  1.00  8.09      A
ATOM   1142  N   LEU A 149     -13.497  11.346  -4.767  1.00  8.09      A
ATOM   1143  CA  LEU A 149     -12.792  12.171  -5.741  1.00  8.72      A
ATOM   1144  CB  LEU A 149     -11.347  11.686  -5.954  1.00  9.94      A
ATOM   1145  CG  LEU A 149     -10.315  11.644  -4.821  1.00 11.17      A
ATOM   1146  CD1 LEU A 149     -10.696  10.566  -3.809  1.00 13.78      A
ATOM   1147  CD2 LEU A 149      -8.959  11.343  -5.398  1.00 11.11      A
ATOM   1148  C   LEU A 149     -13.520  12.142  -7.088  1.00  9.46      A
ATOM   1149  O   LEU A 149     -14.094  11.120  -7.486  1.00  8.08      A
ATOM   1150  N   SER A 150     -13.491  13.272  -7.785  1.00 10.68      A
```

```
ATOM   1151  CA  SER A 150     -14.108  13.391  -9.111  1.00 12.68      A
ATOM   1152  CB  SER A 150     -15.379  14.239  -9.041  1.00 13.11      A
ATOM   1153  OG  SER A 150     -15.921  14.443 -10.333  1.00 15.87      A
ATOM   1154  C   SER A 150     -13.117  14.052 -10.076  1.00 12.26      A
ATOM   1155  O   SER A 150     -12.519  15.077  -9.746  1.00 11.98      A
ATOM   1156  N   PHE A 151     -12.979  13.506 -11.278  1.00 12.33      A
ATOM   1157  CA  PHE A 151     -12.035  14.073 -12.231  1.00 14.30      A
ATOM   1158  CB  PHE A 151     -11.174  12.934 -12.804  1.00 13.88      A
ATOM   1159  CG  PHE A 151     -10.390  12.186 -11.754  1.00 14.26      A
ATOM   1160  CD1 PHE A 151      -9.346  12.800 -11.068  1.00 13.10      A
ATOM   1161  CD2 PHE A 151     -10.731  10.882 -11.413  1.00 14.46      A
ATOM   1162  CE1 PHE A 151      -8.661  12.123 -10.055  1.00 12.62      A
ATOM   1163  CE2 PHE A 151     -10.049  10.203 -10.402  1.00 14.91      A
ATOM   1164  CZ  PHE A 151      -9.017  10.824  -9.723  1.00 13.40      A
ATOM   1165  C   PHE A 151     -12.621  14.952 -13.361  1.00 14.36      A
ATOM   1166  O   PHE A 151     -13.833  14.987 -13.570  1.00 13.80      A
ATOM   1167  N   ASN A 152     -11.736  15.671 -14.053  1.00 15.86      A
ATOM   1168  CA  ASN A 152     -12.095  16.544 -15.164  1.00 16.02      A
ATOM   1169  CB  ASN A 152     -11.376  17.890 -15.097  1.00 18.74      A
ATOM   1170  CG  ASN A 152     -11.397  18.498 -13.740  1.00 23.20      A
ATOM   1171  OD1 ASN A 152     -10.753  19.522 -13.506  1.00 22.52      A
ATOM   1172  ND2 ASN A 152     -12.145  17.877 -12.815  1.00 27.59      A
ATOM   1173  C   ASN A 152     -11.596  15.925 -16.447  1.00 15.17      A
ATOM   1174  O   ASN A 152     -10.651  15.141 -16.445  1.00 14.04      A
ATOM   1175  N   PRO A 153     -12.199  16.315 -17.574  1.00 15.08      A
ATOM   1176  CD  PRO A 153     -13.352  17.224 -17.726  1.00 15.27      A
ATOM   1177  CA  PRO A 153     -11.778  15.791 -18.864  1.00 13.73      A
ATOM   1178  CB  PRO A 153     -12.503  16.701 -19.839  1.00 12.37      A
ATOM   1179  CG  PRO A 153     -13.791  16.948 -19.133  1.00 13.31      A
ATOM   1180  C   PRO A 153     -10.259  15.885 -18.988  1.00 13.52      A
ATOM   1181  O   PRO A 153      -9.603  14.920 -19.377  1.00 14.15      A
ATOM   1182  N   THR A 154      -9.684  17.029 -18.629  1.00 12.52      A
ATOM   1183  CA  THR A 154      -8.231  17.177 -18.747  1.00 11.18      A
ATOM   1184  CB  THR A 154      -7.763  18.587 -18.357  1.00  9.17      A
ATOM   1185  OG1 THR A 154      -8.404  19.554 -19.196  1.00 12.66      A
ATOM   1186  CG2 THR A 154      -6.264  18.704 -18.522  1.00  6.13      A
ATOM   1187  C   THR A 154      -7.477  16.194 -17.883  1.00  9.97      A
ATOM   1188  O   THR A 154      -6.415  15.722 -18.263  1.00  9.78      A
ATOM   1189  N   GLN A 155      -8.015  15.900 -16.709  1.00 10.79      A
ATOM   1190  CA  GLN A 155      -7.342  14.980 -15.811  1.00 11.97      A
ATOM   1191  CB  GLN A 155      -7.960  15.067 -14.435  1.00 10.76      A
ATOM   1192  CG  GLN A 155      -7.894  16.455 -13.894  1.00 11.68      A
ATOM   1193  CD  GLN A 155      -8.361  16.542 -12.473  1.00 11.87      A
ATOM   1194  OE1 GLN A 155      -9.539  16.324 -12.169  1.00  9.48      A
ATOM   1195  NE2 GLN A 155      -7.434  16.859 -11.579  1.00 12.87      A
ATOM   1196  C   GLN A 155      -7.391  13.550 -16.312  1.00 13.34      A
ATOM   1197  O   GLN A 155      -6.529  12.742 -15.978  1.00 15.38      A
ATOM   1198  N   LEU A 156      -8.403  13.235 -17.112  1.00 13.70      A
ATOM   1199  CA  LEU A 156      -8.532  11.904 -17.662  1.00 13.24      A
ATOM   1200  CB  LEU A 156      -9.929  11.720 -18.238  1.00 10.39      A
ATOM   1201  CG  LEU A 156     -11.052  11.820 -17.229  1.00 11.34      A
ATOM   1202  CD1 LEU A 156     -12.388  11.688 -17.961  1.00 11.83      A
ATOM   1203  CD2 LEU A 156     -10.913  10.747 -16.157  1.00  9.95      A
ATOM   1204  C   LEU A 156      -7.490  11.667 -18.752  1.00 15.89      A
ATOM   1205  O   LEU A 156      -7.306  10.543 -19.194  1.00 16.59      A
ATOM   1206  N   GLU A 157      -6.824  12.733 -19.184  1.00 19.18      A
ATOM   1207  CA  GLU A 157      -5.822  12.626 -20.225  1.00 23.89      A
ATOM   1208  CB  GLU A 157      -5.570  13.984 -20.878  1.00 21.16      A
ATOM   1209  CG  GLU A 157      -6.829  14.699 -21.299  1.00 21.05      A
ATOM   1210  CD  GLU A 157      -6.534  15.965 -22.071  1.00 20.58      A
ATOM   1211  OE1 GLU A 157      -5.525  16.629 -21.756  1.00 20.06      A
```

```
ATOM   1212  OE2 GLU A 157      -7.311  16.302 -22.983  1.00 21.31      A
ATOM   1213  C   GLU A 157      -4.522  12.088 -19.646  1.00 28.18      A
ATOM   1214  O   GLU A 157      -3.538  11.905 -20.362  1.00 29.82      A
ATOM   1215  N   GLU A 158      -4.517  11.835 -18.345  1.00 32.98      A
ATOM   1216  CA  GLU A 158      -3.330  11.319 -17.681  1.00 38.78      A
ATOM   1217  CB  GLU A 158      -2.996  12.164 -16.458  1.00 39.64      A
ATOM   1218  CG  GLU A 158      -2.128  13.371 -16.796  1.00 44.59      A
ATOM   1219  CD  GLU A 158      -0.665  13.000 -17.086  1.00 46.03      A
ATOM   1220  OE1 GLU A 158      -0.419  11.941 -17.718  1.00 47.74      A
ATOM   1221  OE2 GLU A 158       0.236  13.780 -16.692  1.00 45.88      A
ATOM   1222  C   GLU A 158      -3.413   9.858 -17.275  1.00 42.20      A
ATOM   1223  O   GLU A 158      -4.325   9.435 -16.551  1.00 42.84      A
ATOM   1224  N   GLN A 159      -2.436   9.090 -17.750  1.00 45.59      A
ATOM   1225  CA  GLN A 159      -2.349   7.664 -17.463  1.00 47.67      A
ATOM   1226  CB  GLN A 159      -0.942   7.158 -17.786  1.00 48.76      A
ATOM   1227  CG  GLN A 159       0.128   8.223 -17.656  1.00 50.01      A
ATOM   1228  CD  GLN A 159       1.465   7.645 -17.258  1.00 51.72      A
ATOM   1229  OE1 GLN A 159       1.926   6.648 -17.829  1.00 51.63      A
ATOM   1230  NE2 GLN A 159       2.107   8.275 -16.275  1.00 52.16      A
ATOM   1231  C   GLN A 159      -2.664   7.412 -16.001  1.00 48.11      A
ATOM   1232  O   GLN A 159      -3.296   6.416 -15.659  1.00 48.73      A
ATOM   1233  N   CYS A 160      -2.224   8.329 -15.144  1.00 48.60      A
ATOM   1234  CA  CYS A 160      -2.454   8.209 -13.709  1.00 49.21      A
ATOM   1235  C   CYS A 160      -3.262   9.371 -13.146  1.00 50.25      A
ATOM   1236  O   CYS A 160      -3.207   9.640 -11.947  1.00 50.25      A
ATOM   1237  CB  CYS A 160      -1.111   8.090 -12.970  1.00 48.31      A
ATOM   1238  SG  CYS A 160      -0.706   6.398 -12.410  1.00 47.53      A
ATOM   1239  N   HIS A 161      -4.010  10.052 -14.017  1.00 52.12      A
ATOM   1240  CA  HIS A 161      -4.855  11.199 -13.631  1.00 53.87      A
ATOM   1241  CB  HIS A 161      -6.062  10.722 -12.801  1.00 51.81      A
ATOM   1242  CG  HIS A 161      -7.069   9.939 -13.586  1.00 50.36      A
ATOM   1243  CD2 HIS A 161      -8.422   9.928 -13.542  1.00 49.28      A
ATOM   1244  ND1 HIS A 161      -6.712   8.997 -14.530  1.00 50.71      A
ATOM   1245  CE1 HIS A 161      -7.802   8.440 -15.030  1.00 49.63      A
ATOM   1246  NE2 HIS A 161      -8.853   8.987 -14.446  1.00 49.13      A
ATOM   1247  C   HIS A 161      -4.105  12.295 -12.856  1.00 55.61      A
ATOM   1248  O   HIS A 161      -3.703  12.089 -11.701  1.00 55.42      A
ATOM   1249  N   ILE A 162      -3.938  13.455 -13.504  1.00 57.43      A
ATOM   1250  CA  ILE A 162      -3.253  14.631 -12.936  1.00 58.86      A
ATOM   1251  CB  ILE A 162      -3.873  15.962 -13.480  1.00 58.80      A
ATOM   1252  CG2 ILE A 162      -3.183  17.170 -12.812  1.00 58.56      A
ATOM   1253  CG1 ILE A 162      -3.750  16.023 -15.012  1.00 57.83      A
ATOM   1254  CD1 ILE A 162      -4.369  17.271 -15.642  1.00 55.94      A
ATOM   1255  C   ILE A 162      -3.272  14.695 -11.400  1.00 59.78      A
ATOM   1256  OT1 ILE A 162      -2.170  14.685 -10.788  1.00 59.36      A
ATOM   1257  OT2 ILE A 162      -4.394  14.754 -10.837  1.00 60.08      A
ATOM   1258  CB  ASP L   1      16.550   5.554 -25.535  1.00 16.37      L
ATOM   1259  CG  ASP L   1      16.503   7.069 -25.599  1.00 19.69      L
ATOM   1260  OD1 ASP L   1      16.752   7.733 -24.551  1.00 21.13      L
ATOM   1261  OD2 ASP L   1      16.236   7.600 -26.702  1.00 18.80      L
ATOM   1262  C   ASP L   1      15.914   3.511 -24.259  1.00 13.85      L
ATOM   1263  O   ASP L   1      16.895   2.773 -24.238  1.00 15.08      L
ATOM   1264  N   ASP L   1      17.141   5.276 -23.136  1.00 16.84      L
ATOM   1265  CA  ASP L   1      16.101   5.010 -24.177  1.00 15.47      L
ATOM   1266  N   ILE L   2      14.669   3.052 -24.335  1.00 11.38      L
ATOM   1267  CA  ILE L   2      14.423   1.626 -24.435  1.00  8.80      L
ATOM   1268  CB  ILE L   2      12.995   1.271 -23.982  1.00  8.68      L
ATOM   1269  CG2 ILE L   2      12.795  -0.225 -24.067  1.00  6.83      L
ATOM   1270  CG1 ILE L   2      12.771   1.771 -22.551  1.00  9.62      L
ATOM   1271  CD1 ILE L   2      11.413   1.456 -21.968  1.00  8.82      L
ATOM   1272  C   ILE L   2      14.643   1.214 -25.886  1.00  8.52      L
```

ATOM	1273	O	ILE	L	2	14.104	1.824	-26.816	1.00	4.81	L
ATOM	1274	N	VAL	L	3	15.474	0.195	-26.078	1.00	8.21	L
ATOM	1275	CA	VAL	L	3	15.778	-0.278	-27.422	1.00	7.79	L
ATOM	1276	CB	VAL	L	3	17.284	-0.578	-27.549	1.00	5.49	L
ATOM	1277	CG1	VAL	L	3	17.627	-0.990	-28.958	1.00	1.00	L
ATOM	1278	CG2	VAL	L	3	18.072	0.648	-27.135	1.00	5.03	L
ATOM	1279	C	VAL	L	3	14.959	-1.520	-27.769	1.00	9.17	L
ATOM	1280	O	VAL	L	3	15.054	-2.547	-27.098	1.00	11.84	L
ATOM	1281	N	MET	L	4	14.133	-1.417	-28.802	1.00	8.22	L
ATOM	1282	CA	MET	L	4	13.304	-2.543	-29.202	1.00	7.73	L
ATOM	1283	CB	MET	L	4	11.923	-2.055	-29.655	1.00	9.47	L
ATOM	1284	CG	MET	L	4	11.149	-1.225	-28.653	1.00	5.71	L
ATOM	1285	SD	MET	L	4	10.934	-2.041	-27.095	1.00	9.24	L
ATOM	1286	CE	MET	L	4	9.556	-3.115	-27.385	1.00	4.45	L
ATOM	1287	C	MET	L	4	13.978	-3.286	-30.350	1.00	8.02	L
ATOM	1288	O	MET	L	4	14.298	-2.685	-31.382	1.00	6.96	L
ATOM	1289	N	THR	L	5	14.196	-4.586	-30.173	1.00	8.30	L
ATOM	1290	CA	THR	L	5	14.835	-5.392	-31.210	1.00	8.27	L
ATOM	1291	CB	THR	L	5	16.100	-6.107	-30.656	1.00	8.90	L
ATOM	1292	OG1	THR	L	5	16.842	-5.200	-29.822	1.00	10.13	L
ATOM	1293	CG2	THR	L	5	16.993	-6.557	-31.794	1.00	7.36	L
ATOM	1294	C	THR	L	5	13.831	-6.423	-31.706	1.00	8.20	L
ATOM	1295	O	THR	L	5	13.344	-7.256	-30.940	1.00	7.90	L
ATOM	1296	N	GLN	L	6	13.484	-6.333	-32.984	1.00	9.47	L
ATOM	1297	CA	GLN	L	6	12.533	-7.268	-33.580	1.00	9.71	L
ATOM	1298	CB	GLN	L	6	11.683	-6.576	-34.635	1.00	9.96	L
ATOM	1299	CG	GLN	L	6	10.217	-6.389	-34.283	1.00	10.83	L
ATOM	1300	CD	GLN	L	6	9.560	-5.379	-35.227	1.00	12.71	L
ATOM	1301	OE1	GLN	L	6	9.754	-4.156	-35.100	1.00	11.89	L
ATOM	1302	NE2	GLN	L	6	8.812	-5.888	-36.204	1.00	11.00	L
ATOM	1303	C	GLN	L	6	13.283	-8.409	-34.223	1.00	9.95	L
ATOM	1304	O	GLN	L	6	14.476	-8.311	-34.513	1.00	9.91	L
ATOM	1305	N	SER	L	7	12.580	-9.501	-34.460	1.00	10.84	L
ATOM	1306	CA	SER	L	7	13.234	-10.652	-35.045	1.00	10.80	L
ATOM	1307	CB	SER	L	7	14.081	-11.315	-33.982	1.00	9.99	L
ATOM	1308	OG	SER	L	7	15.047	-12.144	-34.575	1.00	16.72	L
ATOM	1309	C	SER	L	7	12.191	-11.624	-35.554	1.00	10.08	L
ATOM	1310	O	SER	L	7	11.206	-11.886	-34.876	1.00	12.81	L
ATOM	1311	N	PRO	L	8	12.365	-12.131	-36.779	1.00	9.04	L
ATOM	1312	CD	PRO	L	8	11.571	-13.254	-37.308	1.00	7.85	L
ATOM	1313	CA	PRO	L	8	13.490	-11.816	-37.668	1.00	9.77	L
ATOM	1314	CB	PRO	L	8	13.490	-12.991	-38.640	1.00	8.02	L
ATOM	1315	CG	PRO	L	8	12.033	-13.328	-38.732	1.00	8.29	L
ATOM	1316	C	PRO	L	8	13.241	-10.474	-38.377	1.00	10.57	L
ATOM	1317	O	PRO	L	8	12.140	-9.923	-38.302	1.00	10.48	L
ATOM	1318	N	SER	L	9	14.251	-9.939	-39.052	1.00	11.09	L
ATOM	1319	CA	SER	L	9	14.070	-8.667	-39.757	1.00	13.69	L
ATOM	1320	CB	SER	L	9	15.426	-8.033	-40.090	1.00	15.41	L
ATOM	1321	OG	SER	L	9	16.465	-9.001	-40.081	1.00	20.93	L
ATOM	1322	C	SER	L	9	13.231	-8.841	-41.031	1.00	13.61	L
ATOM	1323	O	SER	L	9	12.517	-7.923	-41.456	1.00	11.42	L
ATOM	1324	N	SER	L	10	13.316	-10.024	-41.636	1.00	14.50	L
ATOM	1325	CA	SER	L	10	12.531	-10.330	-42.833	1.00	16.25	L
ATOM	1326	CB	SER	L	10	13.280	-9.938	-44.104	1.00	16.02	L
ATOM	1327	OG	SER	L	10	14.253	-10.900	-44.437	1.00	19.67	L
ATOM	1328	C	SER	L	10	12.202	-11.817	-42.850	1.00	15.53	L
ATOM	1329	O	SER	L	10	13.002	-12.648	-42.426	1.00	15.73	L
ATOM	1330	N	LEU	L	11	11.011	-12.143	-43.329	1.00	15.59	L
ATOM	1331	CA	LEU	L	11	10.571	-13.524	-43.361	1.00	16.29	L
ATOM	1332	CB	LEU	L	11	9.730	-13.789	-42.120	1.00	16.99	L
ATOM	1333	CG	LEU	L	11	9.261	-15.225	-41.963	1.00	18.29	L

```
ATOM   1334  CD1 LEU L  11      10.338 -15.994 -41.199  1.00 19.78      L
ATOM   1335  CD2 LEU L  11       7.929 -15.276 -41.212  1.00 17.06      L
ATOM   1336  C   LEU L  11       9.748 -13.852 -44.609  1.00 17.00      L
ATOM   1337  O   LEU L  11       9.089 -12.978 -45.171  1.00 19.02      L
ATOM   1338  N   SER L  12       9.786 -15.109 -45.043  1.00 17.38      L
ATOM   1339  CA  SER L  12       8.999 -15.533 -46.200  1.00 16.83      L
ATOM   1340  CB  SER L  12       9.893 -15.852 -47.395  1.00 16.19      L
ATOM   1341  OG  SER L  12      10.483 -14.670 -47.897  1.00 18.96      L
ATOM   1342  C   SER L  12       8.229 -16.772 -45.792  1.00 15.74      L
ATOM   1343  O   SER L  12       8.820 -17.778 -45.395  1.00 16.18      L
ATOM   1344  N   ALA L  13       6.907 -16.689 -45.893  1.00 14.50      L
ATOM   1345  CA  ALA L  13       6.040 -17.790 -45.510  1.00 13.88      L
ATOM   1346  CB  ALA L  13       5.435 -17.524 -44.142  1.00 11.70      L
ATOM   1347  C   ALA L  13       4.941 -18.025 -46.520  1.00 14.84      L
ATOM   1348  O   ALA L  13       4.414 -17.080 -47.098  1.00 15.89      L
ATOM   1349  N   SER L  14       4.590 -19.289 -46.726  1.00 16.55      L
ATOM   1350  CA  SER L  14       3.548 -19.653 -47.686  1.00 18.52      L
ATOM   1351  CB  SER L  14       3.584 -21.161 -47.953  1.00 21.34      L
ATOM   1352  OG  SER L  14       4.906 -21.598 -48.266  1.00 25.96      L
ATOM   1353  C   SER L  14       2.187 -19.280 -47.146  1.00 17.08      L
ATOM   1354  O   SER L  14       1.926 -19.420 -45.954  1.00 15.37      L
ATOM   1355  N   VAL L  15       1.321 -18.795 -48.025  1.00 18.37      L
ATOM   1356  CA  VAL L  15      -0.022 -18.426 -47.602  1.00 20.11      L
ATOM   1357  CB  VAL L  15      -0.895 -17.953 -48.814  1.00 19.65      L
ATOM   1358  CG1 VAL L  15      -0.468 -18.683 -50.077  1.00 21.07      L
ATOM   1359  CG2 VAL L  15      -2.386 -18.191 -48.526  1.00 16.68      L
ATOM   1360  C   VAL L  15      -0.660 -19.631 -46.912  1.00 20.75      L
ATOM   1361  O   VAL L  15      -0.853 -20.677 -47.520  1.00 21.60      L
ATOM   1362  N   GLY L  16      -0.957 -19.483 -45.628  1.00 21.09      L
ATOM   1363  CA  GLY L  16      -1.554 -20.579 -44.901  1.00 22.33      L
ATOM   1364  C   GLY L  16      -0.814 -20.944 -43.632  1.00 23.59      L
ATOM   1365  O   GLY L  16      -1.451 -21.194 -42.616  1.00 25.28      L
ATOM   1366  N   ASP L  17       0.514 -20.979 -43.657  1.00 24.99      L
ATOM   1367  CA  ASP L  17       1.230 -21.341 -42.436  1.00 27.99      L
ATOM   1368  CB  ASP L  17       2.693 -21.717 -42.723  1.00 28.83      L
ATOM   1369  CG  ASP L  17       3.458 -20.625 -43.424  1.00 29.50      L
ATOM   1370  OD1 ASP L  17       3.262 -19.441 -43.048  1.00 31.11      L
ATOM   1371  OD2 ASP L  17       4.271 -20.954 -44.329  1.00 27.86      L
ATOM   1372  C   ASP L  17       1.160 -20.221 -41.407  1.00 29.07      L
ATOM   1373  O   ASP L  17       0.811 -19.091 -41.747  1.00 30.22      L
ATOM   1374  N   ARG L  18       1.473 -20.540 -40.150  1.00 29.29      L
ATOM   1375  CA  ARG L  18       1.428 -19.550 -39.085  1.00 28.54      L
ATOM   1376  CB  ARG L  18       0.964 -20.185 -37.758  1.00 30.31      L
ATOM   1377  CG  ARG L  18       2.046 -20.954 -36.997  1.00 33.86      L
ATOM   1378  CD  ARG L  18       1.515 -21.703 -35.764  1.00 35.75      L
ATOM   1379  NE  ARG L  18       0.691 -20.880 -34.879  1.00 38.27      L
ATOM   1380  CZ  ARG L  18      -0.645 -20.869 -34.882  1.00 39.93      L
ATOM   1381  NH1 ARG L  18      -1.317 -21.642 -35.726  1.00 39.27      L
ATOM   1382  NH2 ARG L  18      -1.316 -20.085 -34.037  1.00 40.51      L
ATOM   1383  C   ARG L  18       2.814 -18.946 -38.934  1.00 27.76      L
ATOM   1384  O   ARG L  18       3.829 -19.658 -38.958  1.00 27.29      L
ATOM   1385  N   VAL L  19       2.858 -17.623 -38.810  1.00 26.27      L
ATOM   1386  CA  VAL L  19       4.124 -16.924 -38.655  1.00 24.20      L
ATOM   1387  CB  VAL L  19       4.290 -15.843 -39.743  1.00 24.36      L
ATOM   1388  CG1 VAL L  19       3.975 -16.440 -41.112  1.00 25.14      L
ATOM   1389  CG2 VAL L  19       3.387 -14.671 -39.464  1.00 26.02      L
ATOM   1390  C   VAL L  19       4.209 -16.292 -37.278  1.00 22.08      L
ATOM   1391  O   VAL L  19       3.190 -15.978 -36.676  1.00 20.97      L
ATOM   1392  N   THR L  20       5.432 -16.132 -36.782  1.00 21.47      L
ATOM   1393  CA  THR L  20       5.671 -15.541 -35.469  1.00 19.88      L
ATOM   1394  CB  THR L  20       5.991 -16.619 -34.422  1.00 17.86      L
```

ATOM	1395	OG1	THR	L	20	4.866	-17.480	-34.259	1.00	18.26	L
ATOM	1396	CG2	THR	L	20	6.324	-15.994	-33.100	1.00	16.28	L
ATOM	1397	C	THR	L	20	6.847	-14.575	-35.499	1.00	20.30	L
ATOM	1398	O	THR	L	20	7.946	-14.931	-35.918	1.00	20.29	L
ATOM	1399	N	ILE	L	21	6.610	-13.351	-35.055	1.00	20.44	L
ATOM	1400	CA	ILE	L	21	7.658	-12.349	-35.000	1.00	20.12	L
ATOM	1401	CB	ILE	L	21	7.236	-11.072	-35.736	1.00	20.69	L
ATOM	1402	CG2	ILE	L	21	8.406	-10.088	-35.799	1.00	18.90	L
ATOM	1403	CG1	ILE	L	21	6.759	-11.441	-37.142	1.00	21.95	L
ATOM	1404	CD1	ILE	L	21	6.285	-10.252	-37.972	1.00	22.52	L
ATOM	1405	C	ILE	L	21	7.904	-12.024	-33.528	1.00	20.23	L
ATOM	1406	O	ILE	L	21	6.961	-11.872	-32.735	1.00	19.59	L
ATOM	1407	N	THR	L	22	9.174	-11.915	-33.169	1.00	19.11	L
ATOM	1408	CA	THR	L	22	9.534	-11.605	-31.801	1.00	19.72	L
ATOM	1409	CB	THR	L	22	10.651	-12.529	-31.291	1.00	19.77	L
ATOM	1410	OG1	THR	L	22	10.343	-13.878	-31.647	1.00	20.92	L
ATOM	1411	CG2	THR	L	22	10.773	-12.442	-29.770	1.00	17.04	L
ATOM	1412	C	THR	L	22	10.009	-10.172	-31.690	1.00	20.10	L
ATOM	1413	O	THR	L	22	10.498	-9.590	-32.660	1.00	19.87	L
ATOM	1414	N	CYS	L	23	9.848	-9.617	-30.493	1.00	20.03	L
ATOM	1415	CA	CYS	L	23	10.255	-8.257	-30.192	1.00	20.14	L
ATOM	1416	C	CYS	L	23	10.753	-8.272	-28.748	1.00	20.68	L
ATOM	1417	O	CYS	L	23	10.063	-8.777	-27.861	1.00	20.07	L
ATOM	1418	CB	CYS	L	23	9.050	-7.327	-30.361	1.00	19.95	L
ATOM	1419	SG	CYS	L	23	9.273	-5.579	-29.906	1.00	24.16	L
ATOM	1420	N	ARG	L	24	11.972	-7.776	-28.521	1.00	20.89	L
ATOM	1421	CA	ARG	L	24	12.538	-7.736	-27.172	1.00	19.57	L
ATOM	1422	CB	ARG	L	24	13.771	-8.629	-27.042	1.00	21.13	L
ATOM	1423	CG	ARG	L	24	13.464	-10.092	-27.137	1.00	23.44	L
ATOM	1424	CD	ARG	L	24	14.727	-10.917	-27.090	1.00	26.37	L
ATOM	1425	NE	ARG	L	24	14.457	-12.270	-27.558	1.00	30.08	L
ATOM	1426	CZ	ARG	L	24	14.080	-12.559	-28.794	1.00	32.01	L
ATOM	1427	NH1	ARG	L	24	13.935	-11.583	-29.695	1.00	34.19	L
ATOM	1428	NH2	ARG	L	24	13.831	-13.819	-29.112	1.00	32.69	L
ATOM	1429	C	ARG	L	24	12.927	-6.335	-26.809	1.00	18.40	L
ATOM	1430	O	ARG	L	24	13.490	-5.615	-27.629	1.00	18.93	L
ATOM	1431	N	ALA	L	25	12.628	-5.958	-25.568	1.00	17.14	L
ATOM	1432	CA	ALA	L	25	12.925	-4.624	-25.063	1.00	16.03	L
ATOM	1433	CB	ALA	L	25	11.804	-4.169	-24.158	1.00	16.46	L
ATOM	1434	C	ALA	L	25	14.249	-4.594	-24.317	1.00	15.36	L
ATOM	1435	O	ALA	L	25	14.662	-5.597	-23.742	1.00	14.07	L
ATOM	1436	N	SER	L	26	14.913	-3.442	-24.343	1.00	16.19	L
ATOM	1437	CA	SER	L	26	16.195	-3.277	-23.668	1.00	16.76	L
ATOM	1438	CB	SER	L	26	16.888	-1.996	-24.132	1.00	17.23	L
ATOM	1439	OG	SER	L	26	16.373	-0.865	-23.464	1.00	20.63	L
ATOM	1440	C	SER	L	26	16.003	-3.246	-22.149	1.00	16.15	L
ATOM	1441	O	SER	L	26	16.967	-3.188	-21.394	1.00	15.95	L
ATOM	1442	N	GLN	L	27	14.749	-3.260	-21.711	1.00	15.84	L
ATOM	1443	CA	GLN	L	27	14.416	-3.291	-20.289	1.00	14.82	L
ATOM	1444	CB	GLN	L	27	14.690	-1.950	-19.615	1.00	15.42	L
ATOM	1445	CG	GLN	L	27	13.719	-0.864	-19.989	1.00	17.28	L
ATOM	1446	CD	GLN	L	27	13.715	0.267	-18.991	1.00	19.54	L
ATOM	1447	OE1	GLN	L	27	14.671	1.046	-18.916	1.00	19.13	L
ATOM	1448	NE2	GLN	L	27	12.647	0.345	-18.184	1.00	21.52	L
ATOM	1449	C	GLN	L	27	12.933	-3.625	-20.170	1.00	13.71	L
ATOM	1450	O	GLN	L	27	12.190	-3.547	-21.152	1.00	11.47	L
ATOM	1451	N	GLY	L	28	12.507	-3.998	-18.970	1.00	12.79	L
ATOM	1452	CA	GLY	L	28	11.116	-4.345	-18.765	1.00	11.73	L
ATOM	1453	C	GLY	L	28	10.230	-3.167	-19.092	1.00	12.33	L
ATOM	1454	O	GLY	L	28	10.534	-2.029	-18.728	1.00	12.44	L
ATOM	1455	N	ILE	L	29	9.136	-3.437	-19.792	1.00	11.90	L

ATOM	1456	CA	ILE	L	29	8.206	-2.389	-20.166	1.00	12.68	L
ATOM	1457	CB	ILE	L	29	8.252	-2.078	-21.664	1.00	11.70	L
ATOM	1458	CG2	ILE	L	29	9.607	-1.483	-22.023	1.00	12.24	L
ATOM	1459	CG1	ILE	L	29	7.948	-3.348	-22.465	1.00	12.26	L
ATOM	1460	CD1	ILE	L	29	7.626	-3.110	-23.937	1.00	10.24	L
ATOM	1461	C	ILE	L	29	6.800	-2.808	-19.828	1.00	14.29	L
ATOM	1462	O	ILE	L	29	5.833	-2.365	-20.458	1.00	14.88	L
ATOM	1463	N	SER	L	30	6.686	-3.681	-18.839	1.00	15.26	L
ATOM	1464	CA	SER	L	30	5.373	-4.129	-18.422	1.00	16.96	L
ATOM	1465	CB	SER	L	30	4.545	-2.903	-18.005	1.00	17.33	L
ATOM	1466	OG	SER	L	30	3.175	-3.203	-17.824	1.00	18.85	L
ATOM	1467	C	SER	L	30	4.721	-4.845	-19.600	1.00	17.57	L
ATOM	1468	O	SER	L	30	5.328	-5.689	-20.258	1.00	18.80	L
ATOM	1469	N	SER	L	31	3.476	-4.492	-19.862	1.00	16.56	L
ATOM	1470	CA	SER	L	31	2.737	-5.081	-20.956	1.00	16.37	L
ATOM	1471	CB	SER	L	31	1.472	-5.751	-20.415	1.00	16.56	L
ATOM	1472	OG	SER	L	31	0.798	-4.889	-19.505	1.00	17.23	L
ATOM	1473	C	SER	L	31	2.375	-3.971	-21.939	1.00	15.72	L
ATOM	1474	O	SER	L	31	1.424	-4.085	-22.727	1.00	14.38	L
ATOM	1475	N	ARG	L	32	3.137	-2.886	-21.882	1.00	14.57	L
ATOM	1476	CA	ARG	L	32	2.869	-1.761	-22.763	1.00	12.87	L
ATOM	1477	CB	ARG	L	32	3.232	-0.432	-22.077	1.00	12.78	L
ATOM	1478	CG	ARG	L	32	2.545	-0.190	-20.731	1.00	13.17	L
ATOM	1479	CD	ARG	L	32	2.896	1.199	-20.286	1.00	16.26	L
ATOM	1480	NE	ARG	L	32	2.682	1.484	-18.877	1.00	20.43	L
ATOM	1481	CZ	ARG	L	32	1.751	2.314	-18.409	1.00	24.20	L
ATOM	1482	NH1	ARG	L	32	0.931	2.937	-19.255	1.00	23.63	L
ATOM	1483	NH2	ARG	L	32	1.669	2.550	-17.095	1.00	21.89	L
ATOM	1484	C	ARG	L	32	3.624	-1.888	-24.086	1.00	10.58	L
ATOM	1485	O	ARG	L	32	4.626	-1.222	-24.312	1.00	11.04	L
ATOM	1486	N	LEU	L	33	3.135	-2.759	-24.950	1.00	7.55	L
ATOM	1487	CA	LEU	L	33	3.728	-2.953	-26.243	1.00	5.79	L
ATOM	1488	CB	LEU	L	33	4.558	-4.233	-26.293	1.00	6.51	L
ATOM	1489	CG	LEU	L	33	5.261	-4.460	-27.669	1.00	6.68	L
ATOM	1490	CD1	LEU	L	33	6.728	-4.722	-27.445	1.00	5.42	L
ATOM	1491	CD2	LEU	L	33	4.616	-5.605	-28.430	1.00	3.57	L
ATOM	1492	C	LEU	L	33	2.613	-3.045	-27.273	1.00	4.13	L
ATOM	1493	O	LEU	L	33	1.559	-3.640	-27.011	1.00	3.72	L
ATOM	1494	N	ALA	L	34	2.857	-2.480	-28.454	1.00	3.03	L
ATOM	1495	CA	ALA	L	34	1.857	-2.507	-29.521	1.00	3.10	L
ATOM	1496	CB	ALA	L	34	1.245	-1.114	-29.712	1.00	3.61	L
ATOM	1497	C	ALA	L	34	2.455	-2.991	-30.820	1.00	2.38	L
ATOM	1498	O	ALA	L	34	3.662	-2.950	-31.000	1.00	2.65	L
ATOM	1499	N	TRP	L	35	1.594	-3.455	-31.715	1.00	3.03	L
ATOM	1500	CA	TRP	L	35	2.016	-3.967	-33.007	1.00	4.01	L
ATOM	1501	CB	TRP	L	35	1.714	-5.459	-33.112	1.00	5.67	L
ATOM	1502	CG	TRP	L	35	2.557	-6.314	-32.225	1.00	7.10	L
ATOM	1503	CD2	TRP	L	35	3.882	-6.790	-32.507	1.00	6.96	L
ATOM	1504	CE2	TRP	L	35	4.308	-7.525	-31.380	1.00	7.48	L
ATOM	1505	CE3	TRP	L	35	4.751	-6.663	-33.604	1.00	6.37	L
ATOM	1506	CD1	TRP	L	35	2.242	-6.768	-30.973	1.00	5.81	L
ATOM	1507	NE1	TRP	L	35	3.287	-7.493	-30.459	1.00	7.49	L
ATOM	1508	CZ2	TRP	L	35	5.581	-8.140	-31.318	1.00	6.10	L
ATOM	1509	CZ3	TRP	L	35	6.012	-7.271	-33.541	1.00	5.88	L
ATOM	1510	CH2	TRP	L	35	6.411	-8.002	-32.403	1.00	5.71	L
ATOM	1511	C	TRP	L	35	1.310	-3.251	-34.147	1.00	4.05	L
ATOM	1512	O	TRP	L	35	0.074	-3.220	-34.209	1.00	2.57	L
ATOM	1513	N	TYR	L	36	2.099	-2.693	-35.055	1.00	2.93	L
ATOM	1514	CA	TYR	L	36	1.522	-1.981	-36.169	1.00	3.86	L
ATOM	1515	CB	TYR	L	36	2.035	-0.544	-36.209	1.00	1.42	L
ATOM	1516	CG	TYR	L	36	1.701	0.264	-34.970	1.00	2.49	L

ATOM	1517	CD1	TYR	L	36	0.469	0.885	-34.829	1.00	1.00	L
ATOM	1518	CE1	TYR	L	36	0.178	1.650	-33.715	1.00	1.00	L
ATOM	1519	CD2	TYR	L	36	2.635	0.427	-33.944	1.00	2.52	L
ATOM	1520	CE2	TYR	L	36	2.342	1.196	-32.819	1.00	1.93	L
ATOM	1521	CZ	TYR	L	36	1.109	1.807	-32.722	1.00	1.00	L
ATOM	1522	OH	TYR	L	36	0.838	2.597	-31.632	1.00	1.00	L
ATOM	1523	C	TYR	L	36	1.851	-2.671	-37.464	1.00	5.39	L
ATOM	1524	O	TYR	L	36	2.844	-3.388	-37.575	1.00	5.41	L
ATOM	1525	N	GLN	L	37	1.002	-2.455	-38.453	1.00	7.83	L
ATOM	1526	CA	GLN	L	37	1.207	-3.054	-39.754	1.00	9.39	L
ATOM	1527	CB	GLN	L	37	0.046	-3.980	-40.097	1.00	11.00	L
ATOM	1528	CG	GLN	L	37	0.086	-4.527	-41.501	1.00	9.81	L
ATOM	1529	CD	GLN	L	37	-1.129	-5.339	-41.803	1.00	10.26	L
ATOM	1530	OE1	GLN	L	37	-2.238	-4.815	-41.847	1.00	12.94	L
ATOM	1531	NE2	GLN	L	37	-0.941	-6.637	-41.983	1.00	13.63	L
ATOM	1532	C	GLN	L	37	1.274	-1.933	-40.766	1.00	10.97	L
ATOM	1533	O	GLN	L	37	0.415	-1.056	-40.787	1.00	11.76	L
ATOM	1534	N	GLN	L	38	2.296	-1.966	-41.609	1.00	13.25	L
ATOM	1535	CA	GLN	L	38	2.443	-0.946	-42.622	1.00	15.72	L
ATOM	1536	CB	GLN	L	38	3.562	0.023	-42.258	1.00	16.17	L
ATOM	1537	CG	GLN	L	38	3.619	1.227	-43.194	1.00	17.87	L
ATOM	1538	CD	GLN	L	38	4.854	2.054	-43.000	1.00	18.58	L
ATOM	1539	OE1	GLN	L	38	4.887	3.241	-43.360	1.00	18.70	L
ATOM	1540	NE2	GLN	L	38	5.896	1.436	-42.437	1.00	18.33	L
ATOM	1541	C	GLN	L	38	2.739	-1.530	-43.991	1.00	17.75	L
ATOM	1542	O	GLN	L	38	3.618	-2.372	-44.144	1.00	17.47	L
ATOM	1543	N	LYS	L	39	2.003	-1.051	-44.984	1.00	19.94	L
ATOM	1544	CA	LYS	L	39	2.172	-1.466	-46.360	1.00	20.60	L
ATOM	1545	CB	LYS	L	39	0.843	-1.990	-46.911	1.00	19.44	L
ATOM	1546	CG	LYS	L	39	0.372	-3.242	-46.214	1.00	18.77	L
ATOM	1547	CD	LYS	L	39	-1.043	-3.641	-46.559	1.00	18.38	L
ATOM	1548	CE	LYS	L	39	-1.314	-5.039	-45.989	1.00	19.75	L
ATOM	1549	NZ	LYS	L	39	-2.760	-5.437	-45.970	1.00	19.42	L
ATOM	1550	C	LYS	L	39	2.615	-0.225	-47.142	1.00	23.17	L
ATOM	1551	O	LYS	L	39	2.320	0.916	-46.762	1.00	22.18	L
ATOM	1552	N	PRO	L	40	3.319	-0.440	-48.258	1.00	25.17	L
ATOM	1553	CD	PRO	L	40	3.543	-1.778	-48.829	1.00	25.97	L
ATOM	1554	CA	PRO	L	40	3.846	0.591	-49.157	1.00	25.55	L
ATOM	1555	CB	PRO	L	40	4.172	-0.194	-50.417	1.00	25.75	L
ATOM	1556	CG	PRO	L	40	4.583	-1.491	-49.863	1.00	26.38	L
ATOM	1557	C	PRO	L	40	2.863	1.705	-49.444	1.00	25.25	L
ATOM	1558	O	PRO	L	40	1.775	1.467	-49.973	1.00	25.17	L
ATOM	1559	N	GLY	L	41	3.262	2.923	-49.101	1.00	24.69	L
ATOM	1560	CA	GLY	L	41	2.419	4.082	-49.343	1.00	23.52	L
ATOM	1561	C	GLY	L	41	1.056	4.091	-48.665	1.00	21.83	L
ATOM	1562	O	GLY	L	41	0.195	4.900	-49.004	1.00	20.85	L
ATOM	1563	N	LYS	L	42	0.848	3.200	-47.708	1.00	21.05	L
ATOM	1564	CA	LYS	L	42	-0.418	3.159	-47.017	1.00	20.64	L
ATOM	1565	CB	LYS	L	42	-1.022	1.758	-47.112	1.00	23.78	L
ATOM	1566	CG	LYS	L	42	-1.251	1.276	-48.549	1.00	27.37	L
ATOM	1567	CD	LYS	L	42	-1.686	-0.178	-48.582	1.00	29.55	L
ATOM	1568	CE	LYS	L	42	-1.463	-0.807	-49.960	1.00	31.53	L
ATOM	1569	NZ	LYS	L	42	-1.924	-2.247	-50.023	1.00	30.21	L
ATOM	1570	C	LYS	L	42	-0.235	3.567	-45.561	1.00	19.67	L
ATOM	1571	O	LYS	L	42	0.888	3.642	-45.057	1.00	22.24	L
ATOM	1572	N	ALA	L	43	-1.353	3.831	-44.895	1.00	17.35	L
ATOM	1573	CA	ALA	L	43	-1.379	4.238	-43.500	1.00	14.73	L
ATOM	1574	CB	ALA	L	43	-2.707	4.896	-43.197	1.00	13.07	L
ATOM	1575	C	ALA	L	43	-1.166	3.061	-42.561	1.00	13.46	L
ATOM	1576	O	ALA	L	43	-1.844	2.044	-42.655	1.00	13.73	L
ATOM	1577	N	PRO	L	44	-0.206	3.177	-41.639	1.00	11.50	L

ATOM	1578	CD	PRO	L	44	0.860	4.180	-41.480	1.00	9.68	L
ATOM	1579	CA	PRO	L	44	-0.007	2.050	-40.730	1.00	11.04	L
ATOM	1580	CB	PRO	L	44	1.101	2.552	-39.805	1.00	10.36	L
ATOM	1581	CG	PRO	L	44	1.920	3.409	-40.739	1.00	9.88	L
ATOM	1582	C	PRO	L	44	-1.307	1.721	-39.975	1.00	10.49	L
ATOM	1583	O	PRO	L	44	-2.161	2.583	-39.759	1.00	9.88	L
ATOM	1584	N	LYS	L	45	-1.453	0.459	-39.599	1.00	11.44	L
ATOM	1585	CA	LYS	L	45	-2.631	-0.005	-38.881	1.00	12.22	L
ATOM	1586	CB	LYS	L	45	-3.368	-1.063	-39.698	1.00	15.28	L
ATOM	1587	CG	LYS	L	45	-4.045	-0.532	-40.955	1.00	18.72	L
ATOM	1588	CD	LYS	L	45	-4.689	-1.651	-41.789	1.00	23.99	L
ATOM	1589	CE	LYS	L	45	-5.758	-2.410	-40.990	1.00	28.70	L
ATOM	1590	NZ	LYS	L	45	-6.539	-3.436	-41.781	1.00	30.44	L
ATOM	1591	C	LYS	L	45	-2.243	-0.599	-37.542	1.00	10.66	L
ATOM	1592	O	LYS	L	45	-1.270	-1.343	-37.433	1.00	11.06	L
ATOM	1593	N	LEU	L	46	-3.011	-0.271	-36.517	1.00	9.86	L
ATOM	1594	CA	LEU	L	46	-2.738	-0.780	-35.185	1.00	8.87	L
ATOM	1595	CB	LEU	L	46	-3.336	0.180	-34.147	1.00	9.27	L
ATOM	1596	CG	LEU	L	46	-3.140	0.020	-32.631	1.00	9.63	L
ATOM	1597	CD1	LEU	L	46	-4.354	-0.644	-32.037	1.00	9.45	L
ATOM	1598	CD2	LEU	L	46	-1.857	-0.768	-32.330	1.00	10.10	L
ATOM	1599	C	LEU	L	46	-3.382	-2.150	-35.103	1.00	8.10	L
ATOM	1600	O	LEU	L	46	-4.573	-2.287	-35.357	1.00	8.98	L
ATOM	1601	N	LEU	L	47	-2.593	-3.160	-34.757	1.00	7.67	L
ATOM	1602	CA	LEU	L	47	-3.109	-4.525	-34.662	1.00	6.84	L
ATOM	1603	CB	LEU	L	47	-2.148	-5.527	-35.320	1.00	5.42	L
ATOM	1604	CG	LEU	L	47	-1.750	-5.328	-36.793	1.00	6.34	L
ATOM	1605	CD1	LEU	L	47	-0.631	-6.286	-37.139	1.00	3.93	L
ATOM	1606	CD2	LEU	L	47	-2.960	-5.530	-37.695	1.00	5.28	L
ATOM	1607	C	LEU	L	47	-3.298	-4.949	-33.224	1.00	6.82	L
ATOM	1608	O	LEU	L	47	-4.347	-5.457	-32.860	1.00	6.11	L
ATOM	1609	N	ILE	L	48	-2.263	-4.732	-32.417	1.00	7.58	L
ATOM	1610	CA	ILE	L	48	-2.261	-5.145	-31.015	1.00	7.30	L
ATOM	1611	CB	ILE	L	48	-1.351	-6.420	-30.815	1.00	6.26	L
ATOM	1612	CG2	ILE	L	48	-1.227	-6.758	-29.342	1.00	2.73	L
ATOM	1613	CG1	ILE	L	48	-1.879	-7.611	-31.641	1.00	3.91	L
ATOM	1614	CD1	ILE	L	48	-3.265	-8.085	-31.244	1.00	5.88	L
ATOM	1615	C	ILE	L	48	-1.709	-4.047	-30.119	1.00	9.05	L
ATOM	1616	O	ILE	L	48	-0.800	-3.313	-30.513	1.00	9.25	L
ATOM	1617	N	TYR	L	49	-2.267	-3.930	-28.918	1.00	9.07	L
ATOM	1618	CA	TYR	L	49	-1.796	-2.955	-27.936	1.00	7.79	L
ATOM	1619	CB	TYR	L	49	-2.663	-1.698	-27.928	1.00	8.17	L
ATOM	1620	CG	TYR	L	49	-4.122	-1.920	-27.631	1.00	8.50	L
ATOM	1621	CD1	TYR	L	49	-4.986	-2.388	-28.610	1.00	8.58	L
ATOM	1622	CE1	TYR	L	49	-6.343	-2.525	-28.351	1.00	9.02	L
ATOM	1623	CD2	TYR	L	49	-4.650	-1.604	-26.383	1.00	6.91	L
ATOM	1624	CE2	TYR	L	49	-6.000	-1.739	-26.117	1.00	5.94	L
ATOM	1625	CZ	TYR	L	49	-6.843	-2.194	-27.102	1.00	7.73	L
ATOM	1626	OH	TYR	L	49	-8.196	-2.299	-26.855	1.00	8.78	L
ATOM	1627	C	TYR	L	49	-1.884	-3.647	-26.586	1.00	8.45	L
ATOM	1628	O	TYR	L	49	-2.469	-4.723	-26.476	1.00	7.21	L
ATOM	1629	N	ALA	L	50	-1.306	-3.042	-25.556	1.00	8.94	L
ATOM	1630	CA	ALA	L	50	-1.332	-3.661	-24.243	1.00	10.42	L
ATOM	1631	CB	ALA	L	50	-2.751	-3.633	-23.674	1.00	10.58	L
ATOM	1632	C	ALA	L	50	-0.837	-5.114	-24.366	1.00	11.72	L
ATOM	1633	O	ALA	L	50	-1.317	-6.023	-23.677	1.00	12.15	L
ATOM	1634	N	ALA	L	51	0.117	-5.322	-25.273	1.00	11.70	L
ATOM	1635	CA	ALA	L	51	0.727	-6.631	-25.523	1.00	9.42	L
ATOM	1636	CB	ALA	L	51	1.330	-7.173	-24.234	1.00	7.05	L
ATOM	1637	C	ALA	L	51	-0.173	-7.694	-26.159	1.00	9.55	L
ATOM	1638	O	ALA	L	51	0.275	-8.458	-27.015	1.00	8.26	L

ATOM	1639	N	SER	L	52	-1.439	-7.753	-25.763	1.00	9.60	L
ATOM	1640	CA	SER	L	52	-2.315	-8.771	-26.328	1.00	10.62	L
ATOM	1641	CB	SER	L	52	-2.398	-9.948	-25.363	1.00	10.40	L
ATOM	1642	OG	SER	L	52	-2.708	-9.513	-24.050	1.00	10.76	L
ATOM	1643	C	SER	L	52	-3.735	-8.345	-26.704	1.00	11.70	L
ATOM	1644	O	SER	L	52	-4.538	-9.179	-27.112	1.00	12.32	L
ATOM	1645	N	SER	L	53	-4.063	-7.070	-26.542	1.00	12.45	L
ATOM	1646	CA	SER	L	53	-5.392	-6.620	-26.887	1.00	12.61	L
ATOM	1647	CB	SER	L	53	-5.735	-5.353	-26.127	1.00	12.98	L
ATOM	1648	OG	SER	L	53	-6.024	-5.669	-24.770	1.00	11.76	L
ATOM	1649	C	SER	L	53	-5.434	-6.384	-28.380	1.00	14.27	L
ATOM	1650	O	SER	L	53	-4.563	-5.711	-28.961	1.00	16.33	L
ATOM	1651	N	LEU	L	54	-6.448	-6.972	-28.998	1.00	12.16	L
ATOM	1652	CA	LEU	L	54	-6.631	-6.882	-30.426	1.00	12.45	L
ATOM	1653	CB	LEU	L	54	-7.256	-8.181	-30.925	1.00	12.18	L
ATOM	1654	CG	LEU	L	54	-7.643	-8.244	-32.395	1.00	11.41	L
ATOM	1655	CD1	LEU	L	54	-6.376	-8.187	-33.226	1.00	14.26	L
ATOM	1656	CD2	LEU	L	54	-8.408	-9.519	-32.662	1.00	10.12	L
ATOM	1657	C	LEU	L	54	-7.505	-5.699	-30.821	1.00	13.60	L
ATOM	1658	O	LEU	L	54	-8.662	-5.606	-30.419	1.00	16.51	L
ATOM	1659	N	GLN	L	55	-6.944	-4.798	-31.616	1.00	13.48	L
ATOM	1660	CA	GLN	L	55	-7.668	-3.627	-32.096	1.00	14.51	L
ATOM	1661	CB	GLN	L	55	-6.766	-2.832	-33.036	1.00	14.61	L
ATOM	1662	CG	GLN	L	55	-7.487	-1.838	-33.930	1.00	14.24	L
ATOM	1663	CD	GLN	L	55	-8.269	-0.805	-33.149	1.00	12.97	L
ATOM	1664	OE1	GLN	L	55	-7.943	-0.504	-32.002	1.00	11.02	L
ATOM	1665	NE2	GLN	L	55	-9.292	-0.236	-33.777	1.00	13.96	L
ATOM	1666	C	GLN	L	55	-8.942	-4.053	-32.829	1.00	15.51	L
ATOM	1667	O	GLN	L	55	-8.971	-5.097	-33.496	1.00	16.22	L
ATOM	1668	N	SER	L	56	-9.994	-3.254	-32.714	1.00	15.89	L
ATOM	1669	CA	SER	L	56	-11.232	-3.609	-33.386	1.00	17.33	L
ATOM	1670	CB	SER	L	56	-12.354	-2.646	-33.030	1.00	17.45	L
ATOM	1671	OG	SER	L	56	-13.505	-2.971	-33.799	1.00	20.41	L
ATOM	1672	C	SER	L	56	-11.052	-3.599	-34.889	1.00	17.72	L
ATOM	1673	O	SER	L	56	-10.285	-2.807	-35.428	1.00	18.29	L
ATOM	1674	N	GLY	L	57	-11.779	-4.477	-35.566	1.00	19.09	L
ATOM	1675	CA	GLY	L	57	-11.685	-4.542	-37.011	1.00	19.73	L
ATOM	1676	C	GLY	L	57	-10.493	-5.311	-37.551	1.00	20.28	L
ATOM	1677	O	GLY	L	57	-10.216	-5.259	-38.749	1.00	22.53	L
ATOM	1678	N	VAL	L	58	-9.779	-6.001	-36.672	1.00	20.10	L
ATOM	1679	CA	VAL	L	58	-8.639	-6.796	-37.080	1.00	20.30	L
ATOM	1680	CB	VAL	L	58	-7.386	-6.488	-36.211	1.00	21.32	L
ATOM	1681	CG1	VAL	L	58	-6.265	-7.495	-36.511	1.00	19.34	L
ATOM	1682	CG2	VAL	L	58	-6.904	-5.074	-36.495	1.00	19.12	L
ATOM	1683	C	VAL	L	58	-9.009	-8.264	-36.925	1.00	19.94	L
ATOM	1684	O	VAL	L	58	-9.526	-8.678	-35.889	1.00	18.67	L
ATOM	1685	N	PRO	L	59	-8.757	-9.065	-37.966	1.00	21.08	L
ATOM	1686	CD	PRO	L	59	-8.083	-8.678	-39.214	1.00	20.13	L
ATOM	1687	CA	PRO	L	59	-9.054	-10.500	-37.963	1.00	21.74	L
ATOM	1688	CB	PRO	L	59	-8.499	-10.964	-39.306	1.00	21.19	L
ATOM	1689	CG	PRO	L	59	-7.436	-9.961	-39.603	1.00	21.70	L
ATOM	1690	C	PRO	L	59	-8.437	-11.242	-36.770	1.00	22.49	L
ATOM	1691	O	PRO	L	59	-7.299	-10.991	-36.380	1.00	22.11	L
ATOM	1692	N	SER	L	60	-9.207	-12.164	-36.207	1.00	22.49	L
ATOM	1693	CA	SER	L	60	-8.785	-12.928	-35.048	1.00	22.80	L
ATOM	1694	CB	SER	L	60	-9.923	-13.845	-34.621	1.00	25.54	L
ATOM	1695	OG	SER	L	60	-11.097	-13.085	-34.367	1.00	28.03	L
ATOM	1696	C	SER	L	60	-7.510	-13.747	-35.223	1.00	22.02	L
ATOM	1697	O	SER	L	60	-6.896	-14.162	-34.227	1.00	20.07	L
ATOM	1698	N	ARG	L	61	-7.108	-13.982	-36.475	1.00	20.14	L
ATOM	1699	CA	ARG	L	61	-5.897	-14.768	-36.735	1.00	19.34	L

```
ATOM   1700  CB  ARG L  61      -5.785 -15.149 -38.216  1.00 19.85      L
ATOM   1701  CG  ARG L  61      -5.642 -14.011 -39.193  1.00 19.55      L
ATOM   1702  CD  ARG L  61      -5.201 -14.557 -40.548  1.00 18.85      L
ATOM   1703  NE  ARG L  61      -4.882 -13.496 -41.510  1.00 18.60      L
ATOM   1704  CZ  ARG L  61      -5.791 -12.698 -42.066  1.00 18.92      L
ATOM   1705  NH1 ARG L  61      -7.071 -12.843 -41.760  1.00 19.33      L
ATOM   1706  NH2 ARG L  61      -5.429 -11.749 -42.918  1.00 17.42      L
ATOM   1707  C   ARG L  61      -4.611 -14.073 -36.265  1.00 18.31      L
ATOM   1708  O   ARG L  61      -3.560 -14.716 -36.123  1.00 17.76      L
ATOM   1709  N   PHE L  62      -4.711 -12.768 -36.014  1.00 16.50      L
ATOM   1710  CA  PHE L  62      -3.591 -11.994 -35.502  1.00 14.82      L
ATOM   1711  CB  PHE L  62      -3.683 -10.521 -35.896  1.00 13.22      L
ATOM   1712  CG  PHE L  62      -3.259 -10.232 -37.296  1.00 11.96      L
ATOM   1713  CD1 PHE L  62      -4.194 -10.132 -38.318  1.00 11.33      L
ATOM   1714  CD2 PHE L  62      -1.914 -10.060 -37.597  1.00 12.51      L
ATOM   1715  CE1 PHE L  62      -3.789  -9.860 -39.635  1.00 12.01      L
ATOM   1716  CE2 PHE L  62      -1.494  -9.789 -38.906  1.00 12.70      L
ATOM   1717  CZ  PHE L  62      -2.433  -9.688 -39.929  1.00 11.60      L
ATOM   1718  C   PHE L  62      -3.708 -12.094 -33.996  1.00 15.02      L
ATOM   1719  O   PHE L  62      -4.782 -11.897 -33.425  1.00 14.54      L
ATOM   1720  N   SER L  63      -2.603 -12.404 -33.345  1.00 14.08      L
ATOM   1721  CA  SER L  63      -2.637 -12.535 -31.907  1.00 13.29      L
ATOM   1722  CB  SER L  63      -2.785 -14.020 -31.547  1.00 13.93      L
ATOM   1723  OG  SER L  63      -2.372 -14.294 -30.217  1.00 19.30      L
ATOM   1724  C   SER L  63      -1.341 -11.975 -31.373  1.00 12.67      L
ATOM   1725  O   SER L  63      -0.377 -11.831 -32.122  1.00 12.77      L
ATOM   1726  N   GLY L  64      -1.313 -11.666 -30.082  1.00 11.59      L
ATOM   1727  CA  GLY L  64      -0.103 -11.137 -29.493  1.00 11.87      L
ATOM   1728  C   GLY L  64       0.019 -11.587 -28.068  1.00 12.34      L
ATOM   1729  O   GLY L  64      -0.988 -11.691 -27.376  1.00 12.02      L
ATOM   1730  N   SER L  65       1.242 -11.885 -27.638  1.00 14.21      L
ATOM   1731  CA  SER L  65       1.481 -12.309 -26.263  1.00 15.67      L
ATOM   1732  CB  SER L  65       1.411 -13.821 -26.144  1.00 17.02      L
ATOM   1733  OG  SER L  65       2.436 -14.431 -26.905  1.00 21.04      L
ATOM   1734  C   SER L  65       2.855 -11.853 -25.844  1.00 15.90      L
ATOM   1735  O   SER L  65       3.612 -11.325 -26.653  1.00 17.42      L
ATOM   1736  N   GLY L  66       3.173 -12.074 -24.576  1.00 15.84      L
ATOM   1737  CA  GLY L  66       4.464 -11.678 -24.061  1.00 15.61      L
ATOM   1738  C   GLY L  66       4.338 -10.874 -22.793  1.00 16.12      L
ATOM   1739  O   GLY L  66       3.241 -10.464 -22.407  1.00 16.35      L
ATOM   1740  N   SER L  67       5.467 -10.649 -22.134  1.00 17.61      L
ATOM   1741  CA  SER L  67       5.458  -9.888 -20.898  1.00 18.73      L
ATOM   1742  CB  SER L  67       4.733 -10.686 -19.817  1.00 19.61      L
ATOM   1743  OG  SER L  67       4.853 -10.060 -18.555  1.00 24.17      L
ATOM   1744  C   SER L  67       6.866  -9.572 -20.441  1.00 18.10      L
ATOM   1745  O   SER L  67       7.790 -10.352 -20.666  1.00 19.07      L
ATOM   1746  N   GLY L  68       7.023  -8.430 -19.786  1.00 16.86      L
ATOM   1747  CA  GLY L  68       8.331  -8.055 -19.293  1.00 15.58      L
ATOM   1748  C   GLY L  68       9.251  -7.559 -20.389  1.00 14.93      L
ATOM   1749  O   GLY L  68       9.273  -6.371 -20.712  1.00 15.09      L
ATOM   1750  N   THR L  69      10.003  -8.474 -20.983  1.00 14.58      L
ATOM   1751  CA  THR L  69      10.932  -8.101 -22.042  1.00 13.89      L
ATOM   1752  CB  THR L  69      12.358  -8.443 -21.664  1.00 12.62      L
ATOM   1753  OG1 THR L  69      12.695  -7.784 -20.444  1.00 11.61      L
ATOM   1754  CG2 THR L  69      13.309  -7.978 -22.739  1.00 14.73      L
ATOM   1755  C   THR L  69      10.695  -8.740 -23.398  1.00 14.85      L
ATOM   1756  O   THR L  69      11.043  -8.165 -24.421  1.00 15.44      L
ATOM   1757  N   GLU L  70      10.142  -9.941 -23.419  1.00 15.79      L
ATOM   1758  CA  GLU L  70       9.921 -10.589 -24.698  1.00 17.69      L
ATOM   1759  CB  GLU L  70      10.551 -11.987 -24.706  1.00 19.10      L
ATOM   1760  CG  GLU L  70      10.379 -12.728 -26.021  1.00 22.22      L
```

ATOM	1761	CD	GLU	L	70	10.928	-14.127	-25.957	1.00	24.82	L
ATOM	1762	OE1	GLU	L	70	10.358	-14.952	-25.217	1.00	27.80	L
ATOM	1763	OE2	GLU	L	70	11.933	-14.412	-26.643	1.00	27.03	L
ATOM	1764	C	GLU	L	70	8.435	-10.656	-25.035	1.00	17.15	L
ATOM	1765	O	GLU	L	70	7.623	-11.105	-24.218	1.00	16.60	L
ATOM	1766	N	PHE	L	71	8.105	-10.191	-26.245	1.00	15.52	L
ATOM	1767	CA	PHE	L	71	6.739	-10.141	-26.776	1.00	12.84	L
ATOM	1768	CB	PHE	L	71	6.292	-8.694	-26.866	1.00	9.40	L
ATOM	1769	CG	PHE	L	71	6.236	-8.024	-25.544	1.00	9.01	L
ATOM	1770	CD1	PHE	L	71	5.043	-7.994	-24.816	1.00	6.35	L
ATOM	1771	CD2	PHE	L	71	7.395	-7.470	-24.988	1.00	7.48	L
ATOM	1772	CE1	PHE	L	71	5.002	-7.423	-23.552	1.00	7.02	L
ATOM	1773	CE2	PHE	L	71	7.368	-6.895	-23.721	1.00	8.02	L
ATOM	1774	CZ	PHE	L	71	6.168	-6.867	-22.990	1.00	7.39	L
ATOM	1775	C	PHE	L	71	6.688	-10.771	-28.153	1.00	13.30	L
ATOM	1776	O	PHE	L	71	7.689	-10.812	-28.857	1.00	14.78	L
ATOM	1777	N	THR	L	72	5.522	-11.252	-28.552	1.00	11.72	L
ATOM	1778	CA	THR	L	72	5.449	-11.884	-29.837	1.00	12.93	L
ATOM	1779	CB	THR	L	72	5.851	-13.382	-29.677	1.00	13.79	L
ATOM	1780	OG1	THR	L	72	5.871	-14.029	-30.955	1.00	16.29	L
ATOM	1781	CG2	THR	L	72	4.884	-14.093	-28.750	1.00	14.12	L
ATOM	1782	C	THR	L	72	4.112	-11.732	-30.578	1.00	14.12	L
ATOM	1783	O	THR	L	72	3.017	-11.877	-30.004	1.00	13.32	L
ATOM	1784	N	LEU	L	73	4.223	-11.418	-31.868	1.00	13.71	L
ATOM	1785	CA	LEU	L	73	3.068	-11.240	-32.746	1.00	13.61	L
ATOM	1786	CB	LEU	L	73	3.288	-10.048	-33.681	1.00	13.61	L
ATOM	1787	CG	LEU	L	73	2.285	-9.831	-34.820	1.00	12.11	L
ATOM	1788	CD1	LEU	L	73	0.937	-9.387	-34.247	1.00	11.81	L
ATOM	1789	CD2	LEU	L	73	2.831	-8.780	-35.766	1.00	11.75	L
ATOM	1790	C	LEU	L	73	2.940	-12.500	-33.577	1.00	13.74	L
ATOM	1791	O	LEU	L	73	3.887	-12.902	-34.252	1.00	14.87	L
ATOM	1792	N	THR	L	74	1.773	-13.124	-33.531	1.00	13.00	L
ATOM	1793	CA	THR	L	74	1.554	-14.347	-34.285	1.00	12.76	L
ATOM	1794	CB	THR	L	74	1.182	-15.517	-33.337	1.00	11.52	L
ATOM	1795	OG1	THR	L	74	2.251	-15.739	-32.410	1.00	9.59	L
ATOM	1796	CG2	THR	L	74	0.942	-16.779	-34.112	1.00	11.42	L
ATOM	1797	C	THR	L	74	0.431	-14.157	-35.302	1.00	14.52	L
ATOM	1798	O	THR	L	74	-0.611	-13.566	-34.999	1.00	13.39	L
ATOM	1799	N	ILE	L	75	0.655	-14.664	-36.507	1.00	16.24	L
ATOM	1800	CA	ILE	L	75	-0.324	-14.575	-37.575	1.00	19.83	L
ATOM	1801	CB	ILE	L	75	0.263	-13.885	-38.825	1.00	19.67	L
ATOM	1802	CG2	ILE	L	75	-0.818	-13.745	-39.902	1.00	18.59	L
ATOM	1803	CG1	ILE	L	75	0.850	-12.533	-38.437	1.00	19.11	L
ATOM	1804	CD1	ILE	L	75	1.501	-11.807	-39.572	1.00	17.61	L
ATOM	1805	C	ILE	L	75	-0.678	-16.002	-37.944	1.00	21.94	L
ATOM	1806	O	ILE	L	75	0.164	-16.729	-38.452	1.00	24.70	L
ATOM	1807	N	SER	L	76	-1.914	-16.408	-37.713	1.00	23.66	L
ATOM	1808	CA	SER	L	76	-2.287	-17.778	-38.016	1.00	26.41	L
ATOM	1809	CB	SER	L	76	-3.609	-18.105	-37.334	1.00	26.86	L
ATOM	1810	OG	SER	L	76	-3.430	-18.113	-35.939	1.00	28.66	L
ATOM	1811	C	SER	L	76	-2.358	-18.135	-39.491	1.00	27.72	L
ATOM	1812	O	SER	L	76	-1.348	-18.468	-40.109	1.00	26.56	L
ATOM	1813	N	SER	L	77	-3.563	-18.071	-40.048	1.00	29.97	L
ATOM	1814	CA	SER	L	77	-3.790	-18.392	-41.458	1.00	31.58	L
ATOM	1815	CB	SER	L	77	-5.293	-18.554	-41.711	1.00	33.53	L
ATOM	1816	OG	SER	L	77	-5.886	-19.442	-40.766	1.00	35.88	L
ATOM	1817	C	SER	L	77	-3.240	-17.287	-42.368	1.00	30.85	L
ATOM	1818	O	SER	L	77	-3.999	-16.466	-42.864	1.00	30.63	L
ATOM	1819	N	LEU	L	78	-1.928	-17.278	-42.596	1.00	30.53	L
ATOM	1820	CA	LEU	L	78	-1.301	-16.258	-43.429	1.00	30.15	L
ATOM	1821	CB	LEU	L	78	0.170	-16.605	-43.668	1.00	28.83	L

ATOM	1822	CG	LEU	L	78	1.088	-15.437	-44.047	1.00	28.76	L
ATOM	1823	CD1	LEU	L	78	1.268	-14.518	-42.853	1.00	28.55	L
ATOM	1824	CD2	LEU	L	78	2.440	-15.956	-44.511	1.00	28.72	L
ATOM	1825	C	LEU	L	78	-2.015	-16.083	-44.765	1.00	31.57	L
ATOM	1826	O	LEU	L	78	-2.232	-17.044	-45.496	1.00	32.52	L
ATOM	1827	N	GLN	L	79	-2.393	-14.850	-45.079	1.00	32.63	L
ATOM	1828	CA	GLN	L	79	-3.073	-14.576	-46.335	1.00	33.55	L
ATOM	1829	CB	GLN	L	79	-4.296	-13.709	-46.086	1.00	33.63	L
ATOM	1830	CG	GLN	L	79	-5.243	-14.244	-45.029	1.00	35.38	L
ATOM	1831	CD	GLN	L	79	-5.963	-15.507	-45.450	1.00	36.55	L
ATOM	1832	OE1	GLN	L	79	-6.674	-15.531	-46.457	1.00	38.30	L
ATOM	1833	NE2	GLN	L	79	-5.796	-16.564	-44.668	1.00	37.18	L
ATOM	1834	C	GLN	L	79	-2.125	-13.863	-47.304	1.00	34.40	L
ATOM	1835	O	GLN	L	79	-1.092	-13.315	-46.905	1.00	33.83	L
ATOM	1836	N	PRO	L	80	-2.473	-13.850	-48.596	1.00	34.60	L
ATOM	1837	CD	PRO	L	80	-3.736	-14.323	-49.186	1.00	34.49	L
ATOM	1838	CA	PRO	L	80	-1.641	-13.202	-49.611	1.00	34.81	L
ATOM	1839	CB	PRO	L	80	-2.377	-13.516	-50.901	1.00	35.12	L
ATOM	1840	CG	PRO	L	80	-3.816	-13.495	-50.448	1.00	35.60	L
ATOM	1841	C	PRO	L	80	-1.511	-11.705	-49.383	1.00	34.93	L
ATOM	1842	O	PRO	L	80	-0.559	-11.091	-49.858	1.00	36.49	L
ATOM	1843	N	GLU	L	81	-2.466	-11.119	-48.663	1.00	34.01	L
ATOM	1844	CA	GLU	L	81	-2.442	-9.687	-48.386	1.00	32.18	L
ATOM	1845	CB	GLU	L	81	-3.841	-9.089	-48.569	1.00	33.65	L
ATOM	1846	CG	GLU	L	81	-4.969	-10.115	-48.665	1.00	36.06	L
ATOM	1847	CD	GLU	L	81	-5.402	-10.622	-47.322	1.00	36.33	L
ATOM	1848	OE1	GLU	L	81	-6.230	-11.567	-47.274	1.00	35.64	L
ATOM	1849	OE2	GLU	L	81	-4.908	-10.059	-46.320	1.00	37.30	L
ATOM	1850	C	GLU	L	81	-1.885	-9.342	-47.007	1.00	30.05	L
ATOM	1851	O	GLU	L	81	-1.886	-8.182	-46.611	1.00	30.43	L
ATOM	1852	N	ASP	L	82	-1.403	-10.354	-46.291	1.00	27.93	L
ATOM	1853	CA	ASP	L	82	-0.807	-10.142	-44.985	1.00	26.19	L
ATOM	1854	CB	ASP	L	82	-0.855	-11.425	-44.150	1.00	26.09	L
ATOM	1855	CG	ASP	L	82	-2.219	-11.665	-43.540	1.00	26.98	L
ATOM	1856	OD1	ASP	L	82	-3.016	-10.704	-43.500	1.00	27.12	L
ATOM	1857	OD2	ASP	L	82	-2.498	-12.799	-43.086	1.00	26.87	L
ATOM	1858	C	ASP	L	82	0.639	-9.684	-45.164	1.00	25.38	L
ATOM	1859	O	ASP	L	82	1.377	-9.507	-44.191	1.00	25.53	L
ATOM	1860	N	PHE	L	83	1.034	-9.513	-46.423	1.00	24.11	L
ATOM	1861	CA	PHE	L	83	2.373	-9.055	-46.791	1.00	22.21	L
ATOM	1862	CB	PHE	L	83	2.555	-9.135	-48.304	1.00	24.70	L
ATOM	1863	CG	PHE	L	83	3.496	-8.112	-48.854	1.00	27.07	L
ATOM	1864	CD1	PHE	L	83	4.852	-8.143	-48.535	1.00	29.04	L
ATOM	1865	CD2	PHE	L	83	3.021	-7.095	-49.676	1.00	27.98	L
ATOM	1866	CE1	PHE	L	83	5.729	-7.169	-49.031	1.00	29.51	L
ATOM	1867	CE2	PHE	L	83	3.885	-6.115	-50.179	1.00	28.81	L
ATOM	1868	CZ	PHE	L	83	5.245	-6.150	-49.856	1.00	28.92	L
ATOM	1869	C	PHE	L	83	2.539	-7.611	-46.345	1.00	19.13	L
ATOM	1870	O	PHE	L	83	1.738	-6.748	-46.694	1.00	17.37	L
ATOM	1871	N	ALA	L	84	3.586	-7.348	-45.577	1.00	17.11	L
ATOM	1872	CA	ALA	L	84	3.829	-5.998	-45.083	1.00	14.54	L
ATOM	1873	CB	ALA	L	84	2.576	-5.475	-44.393	1.00	14.75	L
ATOM	1874	C	ALA	L	84	4.990	-5.969	-44.109	1.00	12.00	L
ATOM	1875	O	ALA	L	84	5.614	-6.993	-43.853	1.00	11.20	L
ATOM	1876	N	THR	L	85	5.287	-4.787	-43.580	1.00	10.99	L
ATOM	1877	CA	THR	L	85	6.343	-4.662	-42.576	1.00	9.98	L
ATOM	1878	CB	THR	L	85	7.239	-3.431	-42.768	1.00	10.55	L
ATOM	1879	OG1	THR	L	85	7.894	-3.485	-44.042	1.00	12.19	L
ATOM	1880	CG2	THR	L	85	8.290	-3.401	-41.656	1.00	9.30	L
ATOM	1881	C	THR	L	85	5.623	-4.495	-41.241	1.00	8.43	L
ATOM	1882	O	THR	L	85	4.729	-3.673	-41.120	1.00	6.48	L

ATOM	1883	N	TYR	L	86	5.997	-5.306	-40.259	1.00	8.48	L
ATOM	1884	CA	TYR	L	86	5.391	-5.245	-38.949	1.00	7.21	L
ATOM	1885	CB	TYR	L	86	5.028	-6.649	-38.460	1.00	6.82	L
ATOM	1886	CG	TYR	L	86	3.949	-7.290	-39.306	1.00	6.34	L
ATOM	1887	CD1	TYR	L	86	4.243	-7.762	-40.588	1.00	6.20	L
ATOM	1888	CE1	TYR	L	86	3.253	-8.227	-41.429	1.00	6.26	L
ATOM	1889	CD2	TYR	L	86	2.617	-7.319	-38.877	1.00	4.76	L
ATOM	1890	CE2	TYR	L	86	1.602	-7.785	-39.714	1.00	5.10	L
ATOM	1891	CZ	TYR	L	86	1.929	-8.236	-40.996	1.00	7.14	L
ATOM	1892	OH	TYR	L	86	0.941	-8.659	-41.866	1.00	6.72	L
ATOM	1893	C	TYR	L	86	6.373	-4.579	-37.995	1.00	7.26	L
ATOM	1894	O	TYR	L	86	7.579	-4.870	-38.005	1.00	4.91	L
ATOM	1895	N	TYR	L	87	5.845	-3.677	-37.174	1.00	6.41	L
ATOM	1896	CA	TYR	L	87	6.652	-2.933	-36.225	1.00	7.18	L
ATOM	1897	CB	TYR	L	87	6.676	-1.444	-36.575	1.00	8.52	L
ATOM	1898	CG	TYR	L	87	7.429	-1.033	-37.814	1.00	8.46	L
ATOM	1899	CD1	TYR	L	87	6.774	-0.864	-39.030	1.00	9.06	L
ATOM	1900	CE1	TYR	L	87	7.469	-0.430	-40.166	1.00	9.29	L
ATOM	1901	CD2	TYR	L	87	8.800	-0.765	-37.761	1.00	8.75	L
ATOM	1902	CE2	TYR	L	87	9.497	-0.336	-38.887	1.00	8.41	L
ATOM	1903	CZ	TYR	L	87	8.831	-0.172	-40.080	1.00	8.83	L
ATOM	1904	OH	TYR	L	87	9.539	0.236	-41.185	1.00	11.80	L
ATOM	1905	C	TYR	L	87	6.099	-3.031	-34.825	1.00	7.93	L
ATOM	1906	O	TYR	L	87	4.885	-2.992	-34.632	1.00	7.55	L
ATOM	1907	N	CYS	L	88	6.977	-3.152	-33.840	1.00	8.98	L
ATOM	1908	CA	CYS	L	88	6.499	-3.166	-32.469	1.00	11.08	L
ATOM	1909	C	CYS	L	88	6.912	-1.822	-31.879	1.00	9.49	L
ATOM	1910	O	CYS	L	88	7.922	-1.246	-32.288	1.00	8.19	L
ATOM	1911	CB	CYS	L	88	7.086	-4.336	-31.669	1.00	13.87	L
ATOM	1912	SG	CYS	L	88	8.894	-4.471	-31.607	1.00	20.10	L
ATOM	1913	N	GLN	L	89	6.116	-1.308	-30.948	1.00	7.20	L
ATOM	1914	CA	GLN	L	89	6.407	-0.018	-30.327	1.00	6.74	L
ATOM	1915	CB	GLN	L	89	5.560	1.069	-31.001	1.00	6.69	L
ATOM	1916	CG	GLN	L	89	5.789	2.460	-30.496	1.00	6.01	L
ATOM	1917	CD	GLN	L	89	4.544	3.052	-29.902	1.00	6.62	L
ATOM	1918	OE1	GLN	L	89	3.475	3.034	-30.516	1.00	7.04	L
ATOM	1919	NE2	GLN	L	89	4.669	3.591	-28.699	1.00	6.50	L
ATOM	1920	C	GLN	L	89	6.122	-0.056	-28.827	1.00	6.25	L
ATOM	1921	O	GLN	L	89	5.090	-0.584	-28.414	1.00	6.91	L
ATOM	1922	N	GLN	L	90	7.033	0.467	-28.002	1.00	4.40	L
ATOM	1923	CA	GLN	L	90	6.784	0.480	-26.556	1.00	2.66	L
ATOM	1924	CB	GLN	L	90	8.018	0.016	-25.758	1.00	2.41	L
ATOM	1925	CG	GLN	L	90	9.279	0.918	-25.727	1.00	1.00	L
ATOM	1926	CD	GLN	L	90	9.148	2.183	-24.860	1.00	1.97	L
ATOM	1927	OE1	GLN	L	90	8.495	2.190	-23.802	1.00	1.00	L
ATOM	1928	NE2	GLN	L	90	9.788	3.262	-25.311	1.00	1.00	L
ATOM	1929	C	GLN	L	90	6.359	1.865	-26.082	1.00	3.53	L
ATOM	1930	O	GLN	L	90	6.774	2.889	-26.635	1.00	1.89	L
ATOM	1931	N	TYR	L	91	5.507	1.893	-25.068	1.00	4.57	L
ATOM	1932	CA	TYR	L	91	5.053	3.153	-24.516	1.00	5.80	L
ATOM	1933	CB	TYR	L	91	3.646	3.498	-25.013	1.00	5.04	L
ATOM	1934	CG	TYR	L	91	2.594	2.439	-24.830	1.00	3.81	L
ATOM	1935	CD1	TYR	L	91	1.726	2.476	-23.745	1.00	2.40	L
ATOM	1936	CE1	TYR	L	91	0.722	1.522	-23.601	1.00	3.37	L
ATOM	1937	CD2	TYR	L	91	2.438	1.418	-25.774	1.00	4.35	L
ATOM	1938	CE2	TYR	L	91	1.433	0.450	-25.643	1.00	4.21	L
ATOM	1939	CZ	TYR	L	91	0.576	0.512	-24.548	1.00	4.57	L
ATOM	1940	OH	TYR	L	91	-0.437	-0.423	-24.391	1.00	5.24	L
ATOM	1941	C	TYR	L	91	5.106	3.122	-23.001	1.00	6.62	L
ATOM	1942	O	TYR	L	91	4.224	3.610	-22.314	1.00	6.77	L
ATOM	1943	N	HIS	L	92	6.187	2.565	-22.486	1.00	8.26	L

ATOM	1944	CA	HIS	L	92	6.379	2.482	-21.055	1.00	9.83	L
ATOM	1945	CB	HIS	L	92	7.304	1.307	-20.732	1.00	10.19	L
ATOM	1946	CG	HIS	L	92	7.597	1.157	-19.277	1.00	13.25	L
ATOM	1947	CD2	HIS	L	92	8.751	1.290	-18.579	1.00	14.04	L
ATOM	1948	ND1	HIS	L	92	6.617	0.877	-18.351	1.00	15.26	L
ATOM	1949	CE1	HIS	L	92	7.153	0.846	-17.143	1.00	15.88	L
ATOM	1950	NE2	HIS	L	92	8.446	1.095	-17.254	1.00	14.69	L
ATOM	1951	C	HIS	L	92	6.992	3.797	-20.592	1.00	9.20	L
ATOM	1952	O	HIS	L	92	6.559	4.372	-19.608	1.00	10.88	L
ATOM	1953	N	SER	L	93	8.020	4.257	-21.291	1.00	9.19	L
ATOM	1954	CA	SER	L	93	8.664	5.515	-20.936	1.00	10.15	L
ATOM	1955	CB	SER	L	93	9.917	5.274	-20.075	1.00	9.91	L
ATOM	1956	OG	SER	L	93	10.867	4.497	-20.754	1.00	9.93	L
ATOM	1957	C	SER	L	93	9.037	6.274	-22.212	1.00	11.08	L
ATOM	1958	O	SER	L	93	9.094	5.699	-23.300	1.00	13.59	L
ATOM	1959	N	TYR	L	94	9.258	7.575	-22.080	1.00	11.16	L
ATOM	1960	CA	TYR	L	94	9.645	8.405	-23.207	1.00	10.67	L
ATOM	1961	CB	TYR	L	94	9.220	9.831	-22.952	1.00	10.20	L
ATOM	1962	CG	TYR	L	94	7.750	10.031	-23.055	1.00	11.98	L
ATOM	1963	CD1	TYR	L	94	7.126	10.063	-24.299	1.00	13.10	L
ATOM	1964	CE1	TYR	L	94	5.764	10.284	-24.409	1.00	12.68	L
ATOM	1965	CD2	TYR	L	94	6.970	10.214	-21.913	1.00	12.34	L
ATOM	1966	CE2	TYR	L	94	5.606	10.434	-22.019	1.00	11.24	L
ATOM	1967	CZ	TYR	L	94	5.017	10.473	-23.272	1.00	10.97	L
ATOM	1968	OH	TYR	L	94	3.683	10.752	-23.393	1.00	12.39	L
ATOM	1969	C	TYR	L	94	11.152	8.359	-23.350	1.00	10.75	L
ATOM	1970	O	TYR	L	94	11.864	8.329	-22.339	1.00	12.12	L
ATOM	1971	N	PRO	L	95	11.659	8.378	-24.599	1.00	10.12	L
ATOM	1972	CD	PRO	L	95	13.096	8.523	-24.881	1.00	10.42	L
ATOM	1973	CA	PRO	L	95	10.891	8.452	-25.845	1.00	9.23	L
ATOM	1974	CB	PRO	L	95	11.939	8.828	-26.890	1.00	10.36	L
ATOM	1975	CG	PRO	L	95	13.074	9.396	-26.088	1.00	11.18	L
ATOM	1976	C	PRO	L	95	10.259	7.125	-26.181	1.00	9.78	L
ATOM	1977	O	PRO	L	95	10.742	6.054	-25.786	1.00	9.82	L
ATOM	1978	N	TRP	L	96	9.171	7.189	-26.926	1.00	9.66	L
ATOM	1979	CA	TRP	L	96	8.516	5.961	-27.329	1.00	8.38	L
ATOM	1980	CB	TRP	L	96	7.080	6.265	-27.733	1.00	6.22	L
ATOM	1981	CG	TRP	L	96	6.222	6.675	-26.553	1.00	6.85	L
ATOM	1982	CD2	TRP	L	96	4.985	7.388	-26.614	1.00	5.61	L
ATOM	1983	CE2	TRP	L	96	4.444	7.404	-25.307	1.00	5.12	L
ATOM	1984	CE3	TRP	L	96	4.276	8.003	-27.649	1.00	5.94	L
ATOM	1985	CD1	TRP	L	96	6.390	6.310	-25.232	1.00	5.28	L
ATOM	1986	NE1	TRP	L	96	5.319	6.743	-24.486	1.00	5.09	L
ATOM	1987	CZ2	TRP	L	96	3.226	8.011	-25.012	1.00	4.95	L
ATOM	1988	CZ3	TRP	L	96	3.063	8.607	-27.360	1.00	6.82	L
ATOM	1989	CH2	TRP	L	96	2.546	8.603	-26.045	1.00	6.87	L
ATOM	1990	C	TRP	L	96	9.331	5.389	-28.481	1.00	7.69	L
ATOM	1991	O	TRP	L	96	9.669	6.098	-29.427	1.00	8.74	L
ATOM	1992	N	THR	L	97	9.648	4.105	-28.400	1.00	6.85	L
ATOM	1993	CA	THR	L	97	10.472	3.511	-29.424	1.00	5.66	L
ATOM	1994	CB	THR	L	97	11.755	2.906	-28.839	1.00	5.83	L
ATOM	1995	OG1	THR	L	97	12.374	3.857	-27.979	1.00	5.11	L
ATOM	1996	CG2	THR	L	97	12.736	2.559	-29.969	1.00	9.74	L
ATOM	1997	C	THR	L	97	9.827	2.448	-30.254	1.00	5.70	L
ATOM	1998	O	THR	L	97	8.964	1.712	-29.784	1.00	5.77	L
ATOM	1999	N	PHE	L	98	10.268	2.377	-31.503	1.00	5.71	L
ATOM	2000	CA	PHE	L	98	9.779	1.385	-32.417	1.00	5.89	L
ATOM	2001	CB	PHE	L	98	9.439	2.032	-33.739	1.00	5.15	L
ATOM	2002	CG	PHE	L	98	8.181	2.801	-33.716	1.00	4.13	L
ATOM	2003	CD1	PHE	L	98	8.177	4.124	-33.316	1.00	5.60	L
ATOM	2004	CD2	PHE	L	98	6.988	2.196	-34.091	1.00	4.22	L

```
ATOM   2005  CE1 PHE L  98       6.989   4.857 -33.293  1.00  7.42       L
ATOM   2006  CE2 PHE L  98       5.793   2.907 -34.075  1.00  6.81       L
ATOM   2007  CZ  PHE L  98       5.789   4.244 -33.673  1.00  7.48       L
ATOM   2008  C   PHE L  98      10.838   0.332 -32.625  1.00  7.27       L
ATOM   2009  O   PHE L  98      11.988   0.502 -32.219  1.00  8.89       L
ATOM   2010  N   GLY L  99      10.434  -0.780 -33.218  1.00  7.92       L
ATOM   2011  CA  GLY L  99      11.389  -1.824 -33.490  1.00  9.17       L
ATOM   2012  C   GLY L  99      11.865  -1.576 -34.911  1.00  9.56       L
ATOM   2013  O   GLY L  99      11.177  -0.905 -35.682  1.00 10.42       L
ATOM   2014  N   GLN L 100      13.028  -2.109 -35.267  1.00  9.40       L
ATOM   2015  CA  GLN L 100      13.551  -1.937 -36.604  1.00  9.59       L
ATOM   2016  CB  GLN L 100      14.878  -2.691 -36.751  1.00  8.63       L
ATOM   2017  CG  GLN L 100      14.688  -4.183 -36.949  1.00 13.79       L
ATOM   2018  CD  GLN L 100      14.906  -4.984 -35.693  1.00 15.52       L
ATOM   2019  OE1 GLN L 100      14.629  -4.519 -34.583  1.00 16.85       L
ATOM   2020  NE2 GLN L 100      15.397  -6.213 -35.860  1.00 16.25       L
ATOM   2021  C   GLN L 100      12.527  -2.468 -37.621  1.00  9.72       L
ATOM   2022  O   GLN L 100      12.577  -2.128 -38.793  1.00 11.02       L
ATOM   2023  N   GLY L 101      11.600  -3.308 -37.179  1.00  8.67       L
ATOM   2024  CA  GLY L 101      10.612  -3.835 -38.108  1.00 10.14       L
ATOM   2025  C   GLY L 101      10.929  -5.179 -38.768  1.00 10.68       L
ATOM   2026  O   GLY L 101      12.091  -5.550 -38.941  1.00 10.81       L
ATOM   2027  N   THR L 102       9.882  -5.907 -39.145  1.00 10.02       L
ATOM   2028  CA  THR L 102      10.019  -7.212 -39.782  1.00 10.68       L
ATOM   2029  CB  THR L 102       9.391  -8.306 -38.919  1.00 10.47       L
ATOM   2030  OG1 THR L 102      10.062  -8.363 -37.657  1.00 12.78       L
ATOM   2031  CG2 THR L 102       9.482  -9.642 -39.605  1.00  9.34       L
ATOM   2032  C   THR L 102       9.302  -7.227 -41.125  1.00 12.44       L
ATOM   2033  O   THR L 102       8.083  -7.049 -41.176  1.00 12.34       L
ATOM   2034  N   LYS L 103      10.038  -7.460 -42.207  1.00 12.98       L
ATOM   2035  CA  LYS L 103       9.422  -7.471 -43.528  1.00 14.84       L
ATOM   2036  CB  LYS L 103      10.385  -6.893 -44.567  1.00 15.63       L
ATOM   2037  CG  LYS L 103       9.767  -6.747 -45.945  1.00 18.74       L
ATOM   2038  CD  LYS L 103      10.845  -6.785 -47.009  1.00 21.41       L
ATOM   2039  CE  LYS L 103      10.264  -6.625 -48.396  1.00 22.44       L
ATOM   2040  NZ  LYS L 103       9.589  -5.300 -48.528  1.00 23.85       L
ATOM   2041  C   LYS L 103       8.974  -8.871 -43.943  1.00 14.71       L
ATOM   2042  O   LYS L 103       9.794  -9.778 -44.132  1.00 15.12       L
ATOM   2043  N   LEU L 104       7.666  -9.031 -44.112  1.00 14.45       L
ATOM   2044  CA  LEU L 104       7.091 -10.325 -44.468  1.00 14.60       L
ATOM   2045  CB  LEU L 104       5.972 -10.670 -43.481  1.00 11.99       L
ATOM   2046  CG  LEU L 104       5.099 -11.881 -43.764  1.00 11.10       L
ATOM   2047  CD1 LEU L 104       5.932 -13.135 -43.663  1.00 11.33       L
ATOM   2048  CD2 LEU L 104       3.942 -11.917 -42.770  1.00 11.59       L
ATOM   2049  C   LEU L 104       6.562 -10.423 -45.892  1.00 15.97       L
ATOM   2050  O   LEU L 104       5.579  -9.775 -46.258  1.00 16.90       L
ATOM   2051  N   GLU L 105       7.223 -11.236 -46.701  1.00 16.86       L
ATOM   2052  CA  GLU L 105       6.762 -11.411 -48.063  1.00 19.59       L
ATOM   2053  CB  GLU L 105       7.919 -11.295 -49.046  1.00 20.51       L
ATOM   2054  CG  GLU L 105       8.883 -12.420 -48.980  1.00 20.99       L
ATOM   2055  CD  GLU L 105       8.948 -13.134 -50.299  1.00 21.61       L
ATOM   2056  OE1 GLU L 105       9.142 -12.436 -51.313  1.00 22.37       L
ATOM   2057  OE2 GLU L 105       8.809 -14.376 -50.328  1.00 21.64       L
ATOM   2058  C   GLU L 105       6.094 -12.771 -48.168  1.00 20.32       L
ATOM   2059  O   GLU L 105       6.404 -13.685 -47.398  1.00 20.09       L
ATOM   2060  N   ILE L 106       5.169 -12.898 -49.111  1.00 21.44       L
ATOM   2061  CA  ILE L 106       4.446 -14.143 -49.276  1.00 23.43       L
ATOM   2062  CB  ILE L 106       3.028 -13.889 -49.771  1.00 22.83       L
ATOM   2063  CG2 ILE L 106       2.236 -15.179 -49.698  1.00 22.89       L
ATOM   2064  CG1 ILE L 106       2.389 -12.769 -48.945  1.00 20.99       L
ATOM   2065  CD1 ILE L 106       2.379 -13.024 -47.451  1.00 20.39       L
```

```
ATOM   2066  C   ILE L 106       5.121 -15.103 -50.230  1.00 24.93      L
ATOM   2067  O   ILE L 106       5.380 -14.771 -51.387  1.00 24.17      L
ATOM   2068  N   LYS L 107       5.409 -16.296 -49.722  1.00 28.03      L
ATOM   2069  CA  LYS L 107       6.045 -17.327 -50.515  1.00 30.61      L
ATOM   2070  CB  LYS L 107       6.328 -18.571 -49.679  1.00 32.10      L
ATOM   2071  CG  LYS L 107       7.301 -19.534 -50.336  1.00 34.09      L
ATOM   2072  CD  LYS L 107       8.721 -19.326 -49.823  1.00 36.04      L
ATOM   2073  CE  LYS L 107       8.846 -19.791 -48.369  1.00 36.60      L
ATOM   2074  NZ  LYS L 107      10.213 -19.608 -47.801  1.00 37.56      L
ATOM   2075  C   LYS L 107       5.041 -17.670 -51.579  1.00 31.41      L
ATOM   2076  O   LYS L 107       3.827 -17.614 -51.373  1.00 31.92      L
ATOM   2077  N   ARG L 108       5.536 -18.025 -52.734  1.00 31.09      L
ATOM   2078  CA  ARG L 108       4.608 -18.351 -53.773  1.00 30.67      L
ATOM   2079  CB  ARG L 108       4.218 -17.065 -54.487  1.00 29.56      L
ATOM   2080  CG  ARG L 108       2.983 -17.166 -55.316  1.00 29.55      L
ATOM   2081  CD  ARG L 108       3.044 -16.154 -56.428  1.00 29.00      L
ATOM   2082  NE  ARG L 108       3.220 -16.825 -57.705  1.00 30.73      L
ATOM   2083  CZ  ARG L 108       2.221 -17.208 -58.491  1.00 31.28      L
ATOM   2084  NH1 ARG L 108       0.967 -16.966 -58.125  1.00 32.82      L
ATOM   2085  NH2 ARG L 108       2.473 -17.856 -59.628  1.00 30.38      L
ATOM   2086  C   ARG L 108       5.292 -19.314 -54.710  1.00 30.78      L
ATOM   2087  O   ARG L 108       6.516 -19.477 -54.662  1.00 30.73      L
ATOM   2885  CB  GLN H   1     -17.228   9.372 -41.991  1.00 38.03      H
ATOM   2886  CG  GLN H   1     -17.154  10.882 -41.725  1.00 41.63      H
ATOM   2887  CD  GLN H   1     -18.494  11.453 -41.221  1.00 44.22      H
ATOM   2888  OE1 GLN H   1     -19.539  11.258 -41.860  1.00 45.30      H
ATOM   2889  NE2 GLN H   1     -18.464  12.166 -40.083  1.00 44.03      H
ATOM   2890  C   GLN H   1     -14.757   9.019 -41.817  1.00 31.13      H
ATOM   2891  O   GLN H   1     -14.172  10.095 -41.886  1.00 31.51      H
ATOM   2892  N   GLN H   1     -16.184   7.270 -42.783  1.00 34.00      H
ATOM   2893  CA  GLN H   1     -15.992   8.747 -42.656  1.00 34.12      H
ATOM   2894  N   VAL H   2     -14.367   8.024 -41.031  1.00 26.54      H
ATOM   2895  CA  VAL H   2     -13.212   8.138 -40.155  1.00 23.34      H
ATOM   2896  CB  VAL H   2     -13.245   7.012 -39.131  1.00 22.59      H
ATOM   2897  CG1 VAL H   2     -13.829   5.784 -39.774  1.00 21.51      H
ATOM   2898  CG2 VAL H   2     -11.850   6.738 -38.596  1.00 22.41      H
ATOM   2899  C   VAL H   2     -11.892   8.101 -40.926  1.00 21.85      H
ATOM   2900  O   VAL H   2     -11.568   7.107 -41.560  1.00 22.10      H
ATOM   2901  N   SER H   3     -11.121   9.179 -40.868  1.00 20.36      H
ATOM   2902  CA  SER H   3      -9.858   9.213 -41.596  1.00 18.47      H
ATOM   2903  CB  SER H   3     -10.141   9.399 -43.095  1.00 18.64      H
ATOM   2904  OG  SER H   3     -10.823  10.625 -43.336  1.00 18.79      H
ATOM   2905  C   SER H   3      -8.909  10.315 -41.108  1.00 16.35      H
ATOM   2906  O   SER H   3      -9.301  11.207 -40.349  1.00 14.67      H
ATOM   2907  N   LEU H   4      -7.655  10.245 -41.545  1.00 14.24      H
ATOM   2908  CA  LEU H   4      -6.668  11.258 -41.184  1.00 14.54      H
ATOM   2909  CB  LEU H   4      -5.672  10.723 -40.157  1.00 13.53      H
ATOM   2910  CG  LEU H   4      -6.211  10.379 -38.766  1.00 13.76      H
ATOM   2911  CD1 LEU H   4      -5.092   9.717 -37.965  1.00 12.35      H
ATOM   2912  CD2 LEU H   4      -6.742  11.635 -38.063  1.00 11.54      H
ATOM   2913  C   LEU H   4      -5.913  11.687 -42.427  1.00 14.67      H
ATOM   2914  O   LEU H   4      -5.243  10.867 -43.049  1.00 15.74      H
ATOM   2915  N   ARG H   5      -6.024  12.964 -42.788  1.00 15.44      H
ATOM   2916  CA  ARG H   5      -5.350  13.478 -43.975  1.00 17.23      H
ATOM   2917  CB  ARG H   5      -6.361  14.004 -45.003  1.00 20.91      H
ATOM   2918  CG  ARG H   5      -7.130  12.917 -45.748  1.00 26.83      H
ATOM   2919  CD  ARG H   5      -7.934  13.525 -46.904  1.00 34.28      H
ATOM   2920  NE  ARG H   5      -9.324  13.826 -46.553  1.00 38.31      H
ATOM   2921  CZ  ARG H   5     -10.294  12.916 -46.470  1.00 41.05      H
ATOM   2922  NH1 ARG H   5     -10.030  11.638 -46.708  1.00 41.35      H
ATOM   2923  NH2 ARG H   5     -11.537  13.283 -46.169  1.00 42.82      H
```

```
ATOM   2924  C   ARG H   5      -4.358  14.567 -43.655  1.00 15.33      H
ATOM   2925  O   ARG H   5      -4.731  15.672 -43.252  1.00 15.11      H
ATOM   2926  N   GLU H   6      -3.082  14.252 -43.830  1.00 14.48      H
ATOM   2927  CA  GLU H   6      -2.043  15.240 -43.555  1.00 13.53      H
ATOM   2928  CB  GLU H   6      -0.837  14.591 -42.848  1.00 10.37      H
ATOM   2929  CG  GLU H   6      -0.242  13.379 -43.502  1.00 10.69      H
ATOM   2930  CD  GLU H   6      -0.904  12.053 -43.105  1.00 12.25      H
ATOM   2931  OE1 GLU H   6      -1.689  11.509 -43.910  1.00 11.59      H
ATOM   2932  OE2 GLU H   6      -0.622  11.540 -41.999  1.00 11.51      H
ATOM   2933  C   GLU H   6      -1.595  16.021 -44.790  1.00 11.79      H
ATOM   2934  O   GLU H   6      -1.707  15.556 -45.914  1.00 11.18      H
ATOM   2935  N   SER H   7      -1.120  17.236 -44.576  1.00 12.26      H
ATOM   2936  CA  SER H   7      -0.672  18.049 -45.684  1.00 12.42      H
ATOM   2937  CB  SER H   7      -1.867  18.735 -46.366  1.00  9.88      H
ATOM   2938  OG  SER H   7      -2.516  19.601 -45.461  1.00  8.60      H
ATOM   2939  C   SER H   7       0.302  19.099 -45.169  1.00 13.19      H
ATOM   2940  O   SER H   7       0.463  19.295 -43.950  1.00 11.90      H
ATOM   2941  N   GLY H   8       0.934  19.777 -46.120  1.00 13.68      H
ATOM   2942  CA  GLY H   8       1.892  20.813 -45.801  1.00 13.72      H
ATOM   2943  C   GLY H   8       3.277  20.422 -46.251  1.00 13.27      H
ATOM   2944  O   GLY H   8       4.133  21.279 -46.429  1.00 14.46      H
ATOM   2945  N   GLY H   9       3.493  19.125 -46.446  1.00 13.04      H
ATOM   2946  CA  GLY H   9       4.802  18.651 -46.855  1.00 13.75      H
ATOM   2947  C   GLY H   9       5.258  19.190 -48.193  1.00 14.12      H
ATOM   2948  O   GLY H   9       4.449  19.475 -49.070  1.00 14.64      H
ATOM   2949  N   GLY H  10       6.569  19.324 -48.335  1.00 12.90      H
ATOM   2950  CA  GLY H  10       7.147  19.815 -49.562  1.00 11.12      H
ATOM   2951  C   GLY H  10       8.640  19.951 -49.395  1.00 12.16      H
ATOM   2952  O   GLY H  10       9.231  19.397 -48.460  1.00 14.47      H
ATOM   2953  N   LEU H  11       9.254  20.695 -50.301  1.00 11.81      H
ATOM   2954  CA  LEU H  11      10.695  20.902 -50.264  1.00 11.20      H
ATOM   2955  CB  LEU H  11      11.194  21.229 -51.666  1.00 11.52      H
ATOM   2956  CG  LEU H  11      12.655  21.626 -51.772  1.00  9.91      H
ATOM   2957  CD1 LEU H  11      13.531  20.399 -51.735  1.00  9.46      H
ATOM   2958  CD2 LEU H  11      12.840  22.394 -53.039  1.00 11.08      H
ATOM   2959  C   LEU H  11      10.970  22.065 -49.336  1.00 10.64      H
ATOM   2960  O   LEU H  11      10.341  23.103 -49.445  1.00 11.74      H
ATOM   2961  N   VAL H  12      11.895  21.898 -48.412  1.00 11.07      H
ATOM   2962  CA  VAL H  12      12.199  22.984 -47.500  1.00 11.68      H
ATOM   2963  CB  VAL H  12      11.525  22.744 -46.117  1.00 11.62      H
ATOM   2964  CG1 VAL H  12      11.994  21.426 -45.533  1.00 11.18      H
ATOM   2965  CG2 VAL H  12      11.831  23.881 -45.177  1.00 10.48      H
ATOM   2966  C   VAL H  12      13.714  23.124 -47.362  1.00 11.68      H
ATOM   2967  O   VAL H  12      14.449  22.135 -47.333  1.00 11.18      H
ATOM   2968  N   GLN H  13      14.178  24.364 -47.284  1.00 13.31      H
ATOM   2969  CA  GLN H  13      15.606  24.628 -47.187  1.00 15.00      H
ATOM   2970  CB  GLN H  13      15.919  26.019 -47.755  1.00 15.90      H
ATOM   2971  CG  GLN H  13      16.193  26.029 -49.271  1.00 16.90      H
ATOM   2972  CD  GLN H  13      16.243  27.430 -49.863  1.00 18.00      H
ATOM   2973  OE1 GLN H  13      16.870  28.332 -49.308  1.00 18.96      H
ATOM   2974  NE2 GLN H  13      15.597  27.611 -51.009  1.00 18.93      H
ATOM   2975  C   GLN H  13      16.152  24.501 -45.777  1.00 13.89      H
ATOM   2976  O   GLN H  13      15.469  24.805 -44.806  1.00 14.83      H
ATOM   2977  N   PRO H  14      17.402  24.044 -45.647  1.00 13.23      H
ATOM   2978  CD  PRO H  14      18.348  23.638 -46.699  1.00 13.82      H
ATOM   2979  CA  PRO H  14      18.001  23.893 -44.319  1.00 12.61      H
ATOM   2980  CB  PRO H  14      19.445  23.511 -44.630  1.00 11.95      H
ATOM   2981  CG  PRO H  14      19.321  22.762 -45.916  1.00 13.51      H
ATOM   2982  C   PRO H  14      17.895  25.206 -43.561  1.00 12.29      H
ATOM   2983  O   PRO H  14      18.215  26.265 -44.089  1.00 13.56      H
ATOM   2984  N   GLY H  15      17.415  25.127 -42.329  1.00 11.52      H
```

ATOM	2985	CA	GLY	H	15	17.278	26.320	-41.529	1.00	10.23	H
ATOM	2986	C	GLY	H	15	15.918	26.977	-41.625	1.00	11.22	H
ATOM	2987	O	GLY	H	15	15.526	27.715	-40.724	1.00	9.73	H
ATOM	2988	N	ARG	H	16	15.186	26.719	-42.702	1.00	12.69	H
ATOM	2989	CA	ARG	H	16	13.877	27.342	-42.854	1.00	14.66	H
ATOM	2990	CB	ARG	H	16	13.435	27.319	-44.314	1.00	18.56	H
ATOM	2991	CG	ARG	H	16	14.241	28.208	-45.227	1.00	21.98	H
ATOM	2992	CD	ARG	H	16	13.934	29.663	-44.974	1.00	25.86	H
ATOM	2993	NE	ARG	H	16	14.396	30.485	-46.095	1.00	32.22	H
ATOM	2994	CZ	ARG	H	16	13.815	30.518	-47.295	1.00	34.94	H
ATOM	2995	NH1	ARG	H	16	12.732	29.783	-47.529	1.00	36.64	H
ATOM	2996	NH2	ARG	H	16	14.333	31.255	-48.274	1.00	36.71	H
ATOM	2997	C	ARG	H	16	12.875	26.594	-42.005	1.00	14.25	H
ATOM	2998	O	ARG	H	16	13.233	25.638	-41.321	1.00	14.28	H
ATOM	2999	N	SER	H	17	11.623	27.037	-42.029	1.00	13.56	H
ATOM	3000	CA	SER	H	17	10.585	26.376	-41.248	1.00	12.76	H
ATOM	3001	CB	SER	H	17	10.251	27.185	-39.976	1.00	10.97	H
ATOM	3002	OG	SER	H	17	9.880	28.517	-40.261	1.00	10.44	H
ATOM	3003	C	SER	H	17	9.338	26.116	-42.083	1.00	12.50	H
ATOM	3004	O	SER	H	17	8.999	26.880	-42.990	1.00	11.82	H
ATOM	3005	N	LEU	H	18	8.672	25.012	-41.763	1.00	12.08	H
ATOM	3006	CA	LEU	H	18	7.480	24.574	-42.471	1.00	12.12	H
ATOM	3007	CB	LEU	H	18	7.854	23.397	-43.366	1.00	12.29	H
ATOM	3008	CG	LEU	H	18	6.806	22.856	-44.314	1.00	15.26	H
ATOM	3009	CD1	LEU	H	18	6.544	23.892	-45.426	1.00	16.99	H
ATOM	3010	CD2	LEU	H	18	7.298	21.565	-44.932	1.00	14.85	H
ATOM	3011	C	LEU	H	18	6.409	24.131	-41.469	1.00	12.46	H
ATOM	3012	O	LEU	H	18	6.740	23.668	-40.376	1.00	13.86	H
ATOM	3013	N	ARG	H	19	5.134	24.269	-41.837	1.00	11.69	H
ATOM	3014	CA	ARG	H	19	4.053	23.858	-40.949	1.00	11.63	H
ATOM	3015	CB	ARG	H	19	3.108	25.010	-40.584	1.00	13.15	H
ATOM	3016	CG	ARG	H	19	2.323	24.705	-39.311	1.00	17.79	H
ATOM	3017	CD	ARG	H	19	1.220	25.700	-39.011	1.00	20.71	H
ATOM	3018	NE	ARG	H	19	0.145	25.586	-39.985	1.00	24.55	H
ATOM	3019	CZ	ARG	H	19	-1.106	25.997	-39.786	1.00	26.15	H
ATOM	3020	NH1	ARG	H	19	-1.453	26.559	-38.629	1.00	27.90	H
ATOM	3021	NH2	ARG	H	19	-2.011	25.833	-40.750	1.00	23.19	H
ATOM	3022	C	ARG	H	19	3.232	22.752	-41.554	1.00	10.59	H
ATOM	3023	O	ARG	H	19	2.636	22.908	-42.622	1.00	11.48	H
ATOM	3024	N	LEU	H	20	3.195	21.625	-40.856	1.00	8.72	H
ATOM	3025	CA	LEU	H	20	2.431	20.459	-41.299	1.00	6.73	H
ATOM	3026	CB	LEU	H	20	3.193	19.198	-40.933	1.00	5.77	H
ATOM	3027	CG	LEU	H	20	3.855	18.376	-42.018	1.00	6.73	H
ATOM	3028	CD1	LEU	H	20	4.504	19.241	-43.114	1.00	5.43	H
ATOM	3029	CD2	LEU	H	20	4.875	17.511	-41.312	1.00	4.29	H
ATOM	3030	C	LEU	H	20	1.076	20.433	-40.599	1.00	5.76	H
ATOM	3031	O	LEU	H	20	0.984	20.689	-39.406	1.00	6.95	H
ATOM	3032	N	SER	H	21	0.026	20.111	-41.329	1.00	5.05	H
ATOM	3033	CA	SER	H	21	-1.271	20.061	-40.691	1.00	5.74	H
ATOM	3034	CB	SER	H	21	-2.160	21.227	-41.124	1.00	5.27	H
ATOM	3035	OG	SER	H	21	-2.582	21.072	-42.462	1.00	8.84	H
ATOM	3036	C	SER	H	21	-1.929	18.744	-41.036	1.00	5.36	H
ATOM	3037	O	SER	H	21	-1.707	18.214	-42.121	1.00	2.68	H
ATOM	3038	N	CYS	H	22	-2.698	18.215	-40.083	1.00	7.14	H
ATOM	3039	CA	CYS	H	22	-3.415	16.950	-40.221	1.00	9.56	H
ATOM	3040	C	CYS	H	22	-4.910	17.166	-39.980	1.00	9.14	H
ATOM	3041	O	CYS	H	22	-5.308	17.596	-38.894	1.00	7.69	H
ATOM	3042	CB	CYS	H	22	-2.922	15.911	-39.204	1.00	11.39	H
ATOM	3043	SG	CYS	H	22	-3.763	14.298	-39.439	1.00	13.19	H
ATOM	3044	N	THR	H	23	-5.731	16.873	-40.989	1.00	8.90	H
ATOM	3045	CA	THR	H	23	-7.184	17.020	-40.872	1.00	9.76	H

```
ATOM   3046  CB  THR H  23      -7.819  17.476 -42.177  1.00 10.09      H
ATOM   3047  OG1 THR H  23      -7.296  18.758 -42.534  1.00 12.65      H
ATOM   3048  CG2 THR H  23      -9.335  17.552 -42.022  1.00  8.41      H
ATOM   3049  C   THR H  23      -7.862  15.714 -40.488  1.00  9.51      H
ATOM   3050  O   THR H  23      -7.682  14.686 -41.152  1.00  9.77      H
ATOM   3051  N   ALA H  24      -8.664  15.771 -39.430  1.00  7.58      H
ATOM   3052  CA  ALA H  24      -9.375  14.601 -38.941  1.00  6.53      H
ATOM   3053  CB  ALA H  24      -9.189  14.512 -37.453  1.00  5.54      H
ATOM   3054  C   ALA H  24     -10.873  14.590 -39.280  1.00  6.84      H
ATOM   3055  O   ALA H  24     -11.472  15.630 -39.561  1.00  6.30      H
ATOM   3056  N   SER H  25     -11.468  13.402 -39.268  1.00  7.53      H
ATOM   3057  CA  SER H  25     -12.891  13.275 -39.529  1.00  9.12      H
ATOM   3058  CB  SER H  25     -13.207  13.521 -41.003  1.00 10.49      H
ATOM   3059  OG  SER H  25     -12.900  12.376 -41.778  1.00 13.85      H
ATOM   3060  C   SER H  25     -13.392  11.900 -39.138  1.00  8.68      H
ATOM   3061  O   SER H  25     -12.610  10.959 -39.071  1.00  9.15      H
ATOM   3062  N   GLY H  26     -14.694  11.803 -38.863  1.00  7.31      H
ATOM   3063  CA  GLY H  26     -15.294  10.534 -38.512  1.00  5.63      H
ATOM   3064  C   GLY H  26     -15.259  10.129 -37.052  1.00  6.29      H
ATOM   3065  O   GLY H  26     -15.746   9.043 -36.718  1.00  6.85      H
ATOM   3066  N   PHE H  27     -14.676  10.970 -36.195  1.00  5.39      H
ATOM   3067  CA  PHE H  27     -14.602  10.703 -34.764  1.00  3.21      H
ATOM   3068  CB  PHE H  27     -13.394   9.836 -34.430  1.00  3.38      H
ATOM   3069  CG  PHE H  27     -12.069  10.493 -34.681  1.00  6.17      H
ATOM   3070  CD1 PHE H  27     -11.388  11.128 -33.649  1.00  7.13      H
ATOM   3071  CD2 PHE H  27     -11.485  10.459 -35.948  1.00  8.80      H
ATOM   3072  CE1 PHE H  27     -10.129  11.725 -33.872  1.00  8.38      H
ATOM   3073  CE2 PHE H  27     -10.224  11.053 -36.192  1.00  7.26      H
ATOM   3074  CZ  PHE H  27      -9.546  11.687 -35.145  1.00  7.99      H
ATOM   3075  C   PHE H  27     -14.534  12.027 -34.038  1.00  3.40      H
ATOM   3076  O   PHE H  27     -14.437  13.059 -34.677  1.00  2.87      H
ATOM   3077  N   THR H  28     -14.622  12.007 -32.710  1.00  5.40      H
ATOM   3078  CA  THR H  28     -14.601  13.243 -31.932  1.00  6.21      H
ATOM   3079  CB  THR H  28     -15.466  13.120 -30.668  1.00  6.55      H
ATOM   3080  OG1 THR H  28     -16.790  12.732 -31.047  1.00  7.06      H
ATOM   3081  CG2 THR H  28     -15.537  14.448 -29.940  1.00  5.57      H
ATOM   3082  C   THR H  28     -13.178  13.618 -31.539  1.00  8.34      H
ATOM   3083  O   THR H  28     -12.650  13.174 -30.513  1.00  7.70      H
ATOM   3084  N   PHE H  29     -12.586  14.471 -32.366  1.00  9.20      H
ATOM   3085  CA  PHE H  29     -11.219  14.939 -32.223  1.00  8.64      H
ATOM   3086  CB  PHE H  29     -11.023  16.179 -33.108  1.00  6.86      H
ATOM   3087  CG  PHE H  29      -9.588  16.496 -33.401  1.00  5.50      H
ATOM   3088  CD1 PHE H  29      -8.792  15.590 -34.095  1.00  4.60      H
ATOM   3089  CD2 PHE H  29      -9.033  17.706 -32.999  1.00  4.43      H
ATOM   3090  CE1 PHE H  29      -7.466  15.879 -34.382  1.00  5.04      H
ATOM   3091  CE2 PHE H  29      -7.706  18.005 -33.281  1.00  4.00      H
ATOM   3092  CZ  PHE H  29      -6.923  17.089 -33.977  1.00  5.16      H
ATOM   3093  C   PHE H  29     -10.706  15.231 -30.821  1.00  9.74      H
ATOM   3094  O   PHE H  29      -9.661  14.697 -30.422  1.00  8.35      H
ATOM   3095  N   ARG H  30     -11.421  16.073 -30.077  1.00 12.71      H
ATOM   3096  CA  ARG H  30     -10.984  16.465 -28.728  1.00 14.89      H
ATOM   3097  CB  ARG H  30     -11.880  17.577 -28.172  1.00 18.34      H
ATOM   3098  CG  ARG H  30     -13.328  17.141 -28.001  1.00 25.22      H
ATOM   3099  CD  ARG H  30     -14.242  18.281 -27.550  1.00 30.89      H
ATOM   3100  NE  ARG H  30     -14.174  18.521 -26.112  1.00 34.44      H
ATOM   3101  CZ  ARG H  30     -14.768  19.538 -25.477  1.00 37.44      H
ATOM   3102  NH1 ARG H  30     -15.486  20.435 -26.150  1.00 36.31      H
ATOM   3103  NH2 ARG H  30     -14.647  19.660 -24.153  1.00 37.84      H
ATOM   3104  C   ARG H  30     -10.960  15.307 -27.739  1.00 14.44      H
ATOM   3105  O   ARG H  30     -10.426  15.442 -26.641  1.00 14.72      H
ATOM   3106  N   HIS H  31     -11.522  14.170 -28.134  1.00 13.78      H
```

ATOM	3107	CA	HIS	H	31	-11.580	13.006	-27.263	1.00	13.18	H
ATOM	3108	CB	HIS	H	31	-12.850	12.186	-27.530	1.00	14.12	H
ATOM	3109	CG	HIS	H	31	-14.089	12.735	-26.899	1.00	14.52	H
ATOM	3110	CD2	HIS	H	31	-14.314	13.900	-26.247	1.00	14.13	H
ATOM	3111	ND1	HIS	H	31	-15.279	12.046	-26.883	1.00	13.70	H
ATOM	3112	CE1	HIS	H	31	-16.190	12.761	-26.244	1.00	15.24	H
ATOM	3113	NE2	HIS	H	31	-15.628	13.888	-25.850	1.00	14.50	H
ATOM	3114	C	HIS	H	31	-10.408	12.073	-27.426	1.00	12.58	H
ATOM	3115	O	HIS	H	31	-10.392	10.995	-26.834	1.00	14.16	H
ATOM	3116	N	HIS	H	32	-9.434	12.467	-28.229	1.00	12.49	H
ATOM	3117	CA	HIS	H	32	-8.304	11.585	-28.478	1.00	12.89	H
ATOM	3118	CB	HIS	H	32	-8.545	10.851	-29.808	1.00	13.05	H
ATOM	3119	CG	HIS	H	32	-9.697	9.889	-29.761	1.00	12.70	H
ATOM	3120	CD2	HIS	H	32	-10.988	10.023	-30.149	1.00	12.40	H
ATOM	3121	ND1	HIS	H	32	-9.592	8.631	-29.209	1.00	12.19	H
ATOM	3122	CE1	HIS	H	32	-10.768	8.029	-29.258	1.00	13.35	H
ATOM	3123	NE2	HIS	H	32	-11.633	8.852	-29.822	1.00	12.35	H
ATOM	3124	C	HIS	H	32	-6.976	12.326	-28.504	1.00	12.49	H
ATOM	3125	O	HIS	H	32	-6.920	13.476	-28.918	1.00	14.67	H
ATOM	3126	N	GLY	H	33	-5.914	11.687	-28.026	1.00	11.48	H
ATOM	3127	CA	GLY	H	33	-4.611	12.327	-28.063	1.00	10.32	H
ATOM	3128	C	GLY	H	33	-4.052	12.137	-29.461	1.00	8.82	H
ATOM	3129	O	GLY	H	33	-4.339	11.127	-30.101	1.00	10.42	H
ATOM	3130	N	MET	H	34	-3.276	13.086	-29.965	1.00	7.85	H
ATOM	3131	CA	MET	H	34	-2.721	12.935	-31.320	1.00	6.64	H
ATOM	3132	CB	MET	H	34	-3.173	14.090	-32.218	1.00	4.40	H
ATOM	3133	CG	MET	H	34	-4.710	14.204	-32.374	1.00	4.44	H
ATOM	3134	SD	MET	H	34	-5.426	12.756	-33.283	1.00	3.13	H
ATOM	3135	CE	MET	H	34	-4.669	12.931	-34.869	1.00	3.16	H
ATOM	3136	C	MET	H	34	-1.201	12.896	-31.281	1.00	6.08	H
ATOM	3137	O	MET	H	34	-0.575	13.439	-30.381	1.00	5.25	H
ATOM	3138	N	THR	H	35	-0.607	12.267	-32.274	1.00	6.01	H
ATOM	3139	CA	THR	H	35	0.828	12.175	-32.290	1.00	7.01	H
ATOM	3140	CB	THR	H	35	1.292	10.851	-31.608	1.00	9.35	H
ATOM	3141	OG1	THR	H	35	2.719	10.707	-31.709	1.00	10.60	H
ATOM	3142	CG2	THR	H	35	0.633	9.661	-32.289	1.00	10.35	H
ATOM	3143	C	THR	H	35	1.383	12.231	-33.710	1.00	5.93	H
ATOM	3144	O	THR	H	35	0.672	11.965	-34.690	1.00	4.87	H
ATOM	3145	N	TRP	H	36	2.659	12.591	-33.812	1.00	5.33	H
ATOM	3146	CA	TRP	H	36	3.335	12.655	-35.097	1.00	3.82	H
ATOM	3147	CB	TRP	H	36	4.005	14.005	-35.327	1.00	1.93	H
ATOM	3148	CG	TRP	H	36	3.059	15.064	-35.776	1.00	3.01	H
ATOM	3149	CD2	TRP	H	36	2.500	15.209	-37.090	1.00	2.59	H
ATOM	3150	CE2	TRP	H	36	1.656	16.338	-37.063	1.00	1.00	H
ATOM	3151	CE3	TRP	H	36	2.632	14.491	-38.285	1.00	2.19	H
ATOM	3152	CD1	TRP	H	36	2.540	16.079	-35.029	1.00	1.86	H
ATOM	3153	NE1	TRP	H	36	1.699	16.849	-35.796	1.00	1.16	H
ATOM	3154	CZ2	TRP	H	36	0.953	16.773	-38.178	1.00	1.00	H
ATOM	3155	CZ3	TRP	H	36	1.930	14.923	-39.395	1.00	1.00	H
ATOM	3156	CH2	TRP	H	36	1.100	16.057	-39.334	1.00	1.00	H
ATOM	3157	C	TRP	H	36	4.406	11.617	-35.091	1.00	3.68	H
ATOM	3158	O	TRP	H	36	5.195	11.544	-34.152	1.00	4.93	H
ATOM	3159	N	VAL	H	37	4.429	10.803	-36.130	1.00	3.07	H
ATOM	3160	CA	VAL	H	37	5.465	9.794	-36.254	1.00	4.69	H
ATOM	3161	CB	VAL	H	37	4.895	8.340	-36.114	1.00	5.17	H
ATOM	3162	CG1	VAL	H	37	5.994	7.335	-36.345	1.00	4.96	H
ATOM	3163	CG2	VAL	H	37	4.315	8.126	-34.732	1.00	4.23	H
ATOM	3164	C	VAL	H	37	6.075	10.005	-37.645	1.00	4.66	H
ATOM	3165	O	VAL	H	37	5.371	10.340	-38.593	1.00	5.19	H
ATOM	3166	N	ARG	H	38	7.383	9.846	-37.776	1.00	5.35	H
ATOM	3167	CA	ARG	H	38	8.000	10.039	-39.082	1.00	5.57	H

```
ATOM   3168  CB  ARG H  38       8.897  11.272 -39.068  1.00  7.67       H
ATOM   3169  CG  ARG H  38      10.129  11.136 -38.196  1.00  6.25       H
ATOM   3170  CD  ARG H  38      10.940  12.385 -38.305  1.00  6.36       H
ATOM   3171  NE  ARG H  38      12.058  12.368 -37.388  1.00  9.42       H
ATOM   3172  CZ  ARG H  38      12.969  13.319 -37.330  1.00  8.80       H
ATOM   3173  NH1 ARG H  38      12.879  14.351 -38.151  1.00  9.68       H
ATOM   3174  NH2 ARG H  38      13.947  13.249 -36.439  1.00  9.99       H
ATOM   3175  C   ARG H  38       8.822   8.842 -39.497  1.00  4.93       H
ATOM   3176  O   ARG H  38       9.135   7.964 -38.693  1.00  4.06       H
ATOM   3177  N   GLN H  39       9.203   8.840 -40.759  1.00  5.54       H
ATOM   3178  CA  GLN H  39       9.986   7.751 -41.295  1.00  7.45       H
ATOM   3179  CB  GLN H  39       9.056   6.716 -41.914  1.00  6.58       H
ATOM   3180  CG  GLN H  39       9.751   5.495 -42.440  1.00  6.23       H
ATOM   3181  CD  GLN H  39       8.780   4.490 -42.991  1.00  7.57       H
ATOM   3182  OE1 GLN H  39       8.002   4.790 -43.895  1.00  9.72       H
ATOM   3183  NE2 GLN H  39       8.809   3.288 -42.446  1.00  7.92       H
ATOM   3184  C   GLN H  39      10.949   8.280 -42.342  1.00  8.66       H
ATOM   3185  O   GLN H  39      10.532   8.690 -43.433  1.00  9.98       H
ATOM   3186  N   ALA H  40      12.237   8.275 -42.001  1.00 10.55       H
ATOM   3187  CA  ALA H  40      13.281   8.761 -42.901  1.00 11.32       H
ATOM   3188  CB  ALA H  40      14.598   8.882 -42.161  1.00  9.49       H
ATOM   3189  C   ALA H  40      13.412   7.792 -44.062  1.00 12.45       H
ATOM   3190  O   ALA H  40      13.185   6.595 -43.904  1.00 12.06       H
ATOM   3191  N   PRO H  41      13.774   8.298 -45.250  1.00 14.18       H
ATOM   3192  CD  PRO H  41      14.084   9.704 -45.562  1.00 13.94       H
ATOM   3193  CA  PRO H  41      13.926   7.458 -46.440  1.00 14.90       H
ATOM   3194  CB  PRO H  41      14.757   8.333 -47.364  1.00 13.64       H
ATOM   3195  CG  PRO H  41      14.172   9.691 -47.081  1.00 13.81       H
ATOM   3196  C   PRO H  41      14.565   6.108 -46.165  1.00 16.86       H
ATOM   3197  O   PRO H  41      15.683   6.018 -45.644  1.00 16.32       H
ATOM   3198  N   GLY H  42      13.830   5.053 -46.508  1.00 18.46       H
ATOM   3199  CA  GLY H  42      14.317   3.699 -46.294  1.00 19.28       H
ATOM   3200  C   GLY H  42      14.764   3.427 -44.863  1.00 20.26       H
ATOM   3201  O   GLY H  42      15.795   2.798 -44.637  1.00 21.03       H
ATOM   3202  N   LYS H  43      14.000   3.899 -43.884  1.00 20.62       H
ATOM   3203  CA  LYS H  43      14.351   3.665 -42.487  1.00 19.70       H
ATOM   3204  CB  LYS H  43      14.981   4.923 -41.890  1.00 20.93       H
ATOM   3205  CG  LYS H  43      16.185   5.411 -42.686  1.00 22.44       H
ATOM   3206  CD  LYS H  43      17.345   4.434 -42.632  1.00 23.53       H
ATOM   3207  CE  LYS H  43      17.977   4.468 -41.247  1.00 27.18       H
ATOM   3208  NZ  LYS H  43      19.111   3.504 -41.050  1.00 28.98       H
ATOM   3209  C   LYS H  43      13.071   3.280 -41.758  1.00 17.81       H
ATOM   3210  O   LYS H  43      11.991   3.297 -42.361  1.00 17.97       H
ATOM   3211  N   GLY H  44      13.189   2.923 -40.483  1.00 15.15       H
ATOM   3212  CA  GLY H  44      12.023   2.520 -39.718  1.00 13.55       H
ATOM   3213  C   GLY H  44      11.220   3.666 -39.138  1.00 12.70       H
ATOM   3214  O   GLY H  44      11.564   4.831 -39.331  1.00 13.60       H
ATOM   3215  N   LEU H  45      10.150   3.342 -38.418  1.00 10.34       H
ATOM   3216  CA  LEU H  45       9.312   4.371 -37.823  1.00  8.11       H
ATOM   3217  CB  LEU H  45       8.006   3.765 -37.319  1.00  6.67       H
ATOM   3218  CG  LEU H  45       7.016   3.285 -38.384  1.00  6.00       H
ATOM   3219  CD1 LEU H  45       5.807   2.634 -37.700  1.00  6.82       H
ATOM   3220  CD2 LEU H  45       6.567   4.447 -39.220  1.00  4.53       H
ATOM   3221  C   LEU H  45      10.010   5.088 -36.680  1.00  8.20       H
ATOM   3222  O   LEU H  45      10.840   4.514 -35.975  1.00  8.35       H
ATOM   3223  N   GLU H  46       9.683   6.361 -36.516  1.00  6.89       H
ATOM   3224  CA  GLU H  46      10.261   7.134 -35.440  1.00  5.45       H
ATOM   3225  CB  GLU H  46      11.459   7.906 -35.946  1.00  6.53       H
ATOM   3226  CG  GLU H  46      12.370   8.384 -34.853  1.00  8.96       H
ATOM   3227  CD  GLU H  46      13.090   9.655 -35.223  1.00 11.41       H
ATOM   3228  OE1 GLU H  46      13.534   9.759 -36.407  1.00  7.77       H
```

```
ATOM   3229  OE2 GLU H  46      13.211  10.539 -34.320  1.00 13.45      H
ATOM   3230  C   GLU H  46       9.241   8.109 -34.864  1.00  5.60      H
ATOM   3231  O   GLU H  46       8.712   8.967 -35.575  1.00  6.68      H
ATOM   3232  N   TRP H  47       8.978   7.981 -33.571  1.00  4.36      H
ATOM   3233  CA  TRP H  47       8.028   8.841 -32.886  1.00  3.67      H
ATOM   3234  CB  TRP H  47       7.788   8.320 -31.481  1.00  4.95      H
ATOM   3235  CG  TRP H  47       6.989   9.246 -30.659  1.00  4.60      H
ATOM   3236  CD2 TRP H  47       7.482  10.057 -29.587  1.00  4.44      H
ATOM   3237  CE2 TRP H  47       6.387  10.818 -29.102  1.00  4.11      H
ATOM   3238  CE3 TRP H  47       8.748  10.217 -28.989  1.00  2.69      H
ATOM   3239  CD1 TRP H  47       5.649   9.529 -30.784  1.00  3.52      H
ATOM   3240  NE1 TRP H  47       5.285  10.475 -29.846  1.00  5.11      H
ATOM   3241  CZ2 TRP H  47       6.520  11.730 -28.042  1.00  1.81      H
ATOM   3242  CZ3 TRP H  47       8.883  11.122 -27.938  1.00  1.00      H
ATOM   3243  CH2 TRP H  47       7.770  11.869 -27.475  1.00  1.00      H
ATOM   3244  C   TRP H  47       8.579  10.237 -32.816  1.00  2.64      H
ATOM   3245  O   TRP H  47       9.745  10.425 -32.486  1.00  5.55      H
ATOM   3246  N   VAL H  48       7.744  11.227 -33.084  1.00  2.44      H
ATOM   3247  CA  VAL H  48       8.222  12.605 -33.075  1.00  1.81      H
ATOM   3248  CB  VAL H  48       7.825  13.292 -34.408  1.00  1.31      H
ATOM   3249  CG1 VAL H  48       8.401  14.689 -34.498  1.00  1.00      H
ATOM   3250  CG2 VAL H  48       8.286  12.444 -35.562  1.00  1.00      H
ATOM   3251  C   VAL H  48       7.708  13.413 -31.883  1.00  3.22      H
ATOM   3252  O   VAL H  48       8.488  13.833 -31.032  1.00  2.46      H
ATOM   3253  N   ALA H  49       6.398  13.621 -31.823  1.00  3.27      H
ATOM   3254  CA  ALA H  49       5.802  14.384 -30.745  1.00  4.78      H
ATOM   3255  CB  ALA H  49       5.819  15.866 -31.110  1.00  3.76      H
ATOM   3256  C   ALA H  49       4.356  13.912 -30.505  1.00  5.83      H
ATOM   3257  O   ALA H  49       3.700  13.365 -31.406  1.00  4.82      H
ATOM   3258  N   SER H  50       3.874  14.135 -29.285  1.00  4.82      H
ATOM   3259  CA  SER H  50       2.526  13.768 -28.922  1.00  4.97      H
ATOM   3260  CB  SER H  50       2.516  12.512 -28.059  1.00  5.14      H
ATOM   3261  OG  SER H  50       2.568  11.365 -28.878  1.00  6.92      H
ATOM   3262  C   SER H  50       1.815  14.898 -28.220  1.00  5.98      H
ATOM   3263  O   SER H  50       2.435  15.801 -27.670  1.00  5.57      H
ATOM   3264  N   LEU H  51       0.495  14.816 -28.224  1.00  7.39      H
ATOM   3265  CA  LEU H  51      -0.340  15.847 -27.652  1.00  8.22      H
ATOM   3266  CB  LEU H  51      -0.651  16.828 -28.769  1.00  9.05      H
ATOM   3267  CG  LEU H  51      -1.506  18.005 -28.376  1.00 10.34      H
ATOM   3268  CD1 LEU H  51      -0.678  18.875 -27.452  1.00 11.80      H
ATOM   3269  CD2 LEU H  51      -1.934  18.776 -29.592  1.00 10.62      H
ATOM   3270  C   LEU H  51      -1.646  15.252 -27.116  1.00  9.09      H
ATOM   3271  O   LEU H  51      -2.244  14.386 -27.757  1.00 11.36      H
ATOM   3272  N   SER H  52      -2.112  15.730 -25.970  1.00  7.37      H
ATOM   3273  CA  SER H  52      -3.364  15.220 -25.428  1.00  7.34      H
ATOM   3274  CB  SER H  52      -3.453  15.487 -23.920  1.00  6.67      H
ATOM   3275  OG  SER H  52      -3.234  16.851 -23.580  1.00  6.96      H
ATOM   3276  C   SER H  52      -4.573  15.823 -26.142  1.00  8.92      H
ATOM   3277  O   SER H  52      -4.423  16.691 -27.009  1.00  9.13      H
ATOM   3278  N   GLY H  53      -5.769  15.369 -25.764  1.00  8.62      H
ATOM   3279  CA  GLY H  53      -6.986  15.856 -26.388  1.00  6.90      H
ATOM   3280  C   GLY H  53      -7.165  17.339 -26.198  1.00  5.00      H
ATOM   3281  O   GLY H  53      -7.542  18.062 -27.120  1.00  4.67      H
ATOM   3282  N   SER H  54      -6.900  17.800 -24.990  1.00  4.14      H
ATOM   3283  CA  SER H  54      -7.025  19.224 -24.690  1.00  6.17      H
ATOM   3284  CB  SER H  54      -7.028  19.434 -23.173  1.00  6.62      H
ATOM   3285  OG  SER H  54      -5.841  18.929 -22.561  1.00  4.64      H
ATOM   3286  C   SER H  54      -5.842  19.957 -25.320  1.00  7.53      H
ATOM   3287  O   SER H  54      -5.965  21.101 -25.751  1.00  6.08      H
ATOM   3288  N   GLY H  55      -4.697  19.277 -25.368  1.00  8.59      H
ATOM   3289  CA  GLY H  55      -3.516  19.868 -25.956  1.00  9.92      H
```

```
ATOM   3290  C   GLY H  55      -2.648  20.537 -24.916  1.00 10.79      H
ATOM   3291  O   GLY H  55      -1.634  21.174 -25.232  1.00  8.31      H
ATOM   3292  N   THR H  56      -3.050  20.398 -23.659  1.00 12.24      H
ATOM   3293  CA  THR H  56      -2.303  20.999 -22.558  1.00 12.50      H
ATOM   3294  CB  THR H  56      -3.195  21.164 -21.302  1.00 11.85      H
ATOM   3295  OG1 THR H  56      -3.497  19.879 -20.739  1.00 11.11      H
ATOM   3296  CG2 THR H  56      -4.483  21.866 -21.670  1.00 11.04      H
ATOM   3297  C   THR H  56      -1.089  20.152 -22.191  1.00 11.96      H
ATOM   3298  O   THR H  56      -0.203  20.601 -21.466  1.00 11.88      H
ATOM   3299  N   LYS H  57      -1.052  18.924 -22.695  1.00 11.02      H
ATOM   3300  CA  LYS H  57       0.062  18.047 -22.407  1.00  9.97      H
ATOM   3301  CB  LYS H  57      -0.400  16.818 -21.626  1.00  8.17      H
ATOM   3302  CG  LYS H  57      -1.011  17.145 -20.277  1.00  9.71      H
ATOM   3303  CD  LYS H  57      -1.297  15.893 -19.467  1.00 10.00      H
ATOM   3304  CE  LYS H  57      -2.760  15.785 -19.084  1.00 11.05      H
ATOM   3305  NZ  LYS H  57      -3.188  16.841 -18.138  1.00 12.83      H
ATOM   3306  C   LYS H  57       0.698  17.628 -23.707  1.00  9.96      H
ATOM   3307  O   LYS H  57       0.085  16.933 -24.507  1.00 11.40      H
ATOM   3308  N   THR H  58       1.930  18.069 -23.929  1.00  9.40      H
ATOM   3309  CA  THR H  58       2.626  17.714 -25.154  1.00  8.99      H
ATOM   3310  CB  THR H  58       2.922  18.939 -26.023  1.00  8.49      H
ATOM   3311  OG1 THR H  58       4.147  19.530 -25.596  1.00  9.58      H
ATOM   3312  CG2 THR H  58       1.826  19.960 -25.889  1.00  6.38      H
ATOM   3313  C   THR H  58       3.938  17.060 -24.777  1.00  9.30      H
ATOM   3314  O   THR H  58       4.415  17.236 -23.663  1.00  8.22      H
ATOM   3315  N   HIS H  59       4.508  16.305 -25.717  1.00  9.24      H
ATOM   3316  CA  HIS H  59       5.769  15.595 -25.519  1.00  8.03      H
ATOM   3317  CB  HIS H  59       5.499  14.189 -24.981  1.00 11.10      H
ATOM   3318  CG  HIS H  59       5.068  14.158 -23.547  1.00 14.76      H
ATOM   3319  CD2 HIS H  59       3.838  14.042 -22.991  1.00 16.75      H
ATOM   3320  ND1 HIS H  59       5.960  14.219 -22.500  1.00 15.55      H
ATOM   3321  CE1 HIS H  59       5.300  14.135 -21.355  1.00 16.99      H
ATOM   3322  NE2 HIS H  59       4.012  14.026 -21.626  1.00 16.44      H
ATOM   3323  C   HIS H  59       6.534  15.505 -26.841  1.00  6.73      H
ATOM   3324  O   HIS H  59       5.947  15.238 -27.892  1.00  4.86      H
ATOM   3325  N   PHE H  60       7.844  15.735 -26.776  1.00  6.24      H
ATOM   3326  CA  PHE H  60       8.691  15.707 -27.963  1.00  6.73      H
ATOM   3327  CB  PHE H  60       9.258  17.098 -28.259  1.00  6.25      H
ATOM   3328  CG  PHE H  60       8.223  18.165 -28.368  1.00  8.88      H
ATOM   3329  CD1 PHE H  60       7.732  18.795 -27.226  1.00 10.51      H
ATOM   3330  CD2 PHE H  60       7.700  18.516 -29.604  1.00 10.03      H
ATOM   3331  CE1 PHE H  60       6.724  19.760 -27.311  1.00  9.17      H
ATOM   3332  CE2 PHE H  60       6.697  19.474 -29.701  1.00 10.91      H
ATOM   3333  CZ  PHE H  60       6.207  20.099 -28.543  1.00 11.27      H
ATOM   3334  C   PHE H  60       9.851  14.743 -27.810  1.00  6.57      H
ATOM   3335  O   PHE H  60      10.119  14.263 -26.720  1.00  6.46      H
ATOM   3336  N   ALA H  61      10.524  14.469 -28.922  1.00  8.14      H
ATOM   3337  CA  ALA H  61      11.684  13.589 -28.956  1.00 10.25      H
ATOM   3338  CB  ALA H  61      11.711  12.818 -30.262  1.00  9.23      H
ATOM   3339  C   ALA H  61      12.891  14.521 -28.863  1.00 11.89      H
ATOM   3340  O   ALA H  61      12.857  15.623 -29.413  1.00 13.75      H
ATOM   3341  N   ASP H  62      13.953  14.094 -28.188  1.00 13.51      H
ATOM   3342  CA  ASP H  62      15.124  14.953 -28.047  1.00 15.64      H
ATOM   3343  CB  ASP H  62      16.236  14.230 -27.277  1.00 18.66      H
ATOM   3344  CG  ASP H  62      16.077  14.365 -25.771  1.00 23.55      H
ATOM   3345  OD1 ASP H  62      16.797  13.650 -25.022  1.00 26.30      H
ATOM   3346  OD2 ASP H  62      15.234  15.197 -25.333  1.00 25.44      H
ATOM   3347  C   ASP H  62      15.657  15.493 -29.364  1.00 14.78      H
ATOM   3348  O   ASP H  62      15.992  16.672 -29.464  1.00 16.08      H
ATOM   3349  N   SER H  63      15.706  14.648 -30.379  1.00 13.12      H
ATOM   3350  CA  SER H  63      16.222  15.072 -31.667  1.00 13.50      H
```

```
ATOM   3351  CB  SER H  63      16.283  13.885 -32.615  1.00 14.56      H
ATOM   3352  OG  SER H  63      14.980  13.365 -32.822  1.00 18.30      H
ATOM   3353  C   SER H  63      15.397  16.165 -32.326  1.00 13.14      H
ATOM   3354  O   SER H  63      15.734  16.635 -33.411  1.00 12.97      H
ATOM   3355  N   VAL H  64      14.325  16.594 -31.686  1.00 12.76      H
ATOM   3356  CA  VAL H  64      13.498  17.595 -32.324  1.00 13.21      H
ATOM   3357  CB  VAL H  64      12.316  16.857 -33.044  1.00 12.72      H
ATOM   3358  CG1 VAL H  64      10.991  17.103 -32.335  1.00 13.63      H
ATOM   3359  CG2 VAL H  64      12.269  17.237 -34.479  1.00 10.90      H
ATOM   3360  C   VAL H  64      13.021  18.673 -31.340  1.00 13.76      H
ATOM   3361  O   VAL H  64      12.543  19.749 -31.732  1.00 11.87      H
ATOM   3362  N   LYS H  65      13.172  18.384 -30.052  1.00 16.05      H
ATOM   3363  CA  LYS H  65      12.772  19.323 -29.013  1.00 17.75      H
ATOM   3364  CB  LYS H  65      13.103  18.787 -27.617  1.00 20.48      H
ATOM   3365  CG  LYS H  65      12.768  19.806 -26.531  1.00 24.24      H
ATOM   3366  CD  LYS H  65      12.539  19.177 -25.177  1.00 26.75      H
ATOM   3367  CE  LYS H  65      12.065  20.228 -24.186  1.00 29.20      H
ATOM   3368  NZ  LYS H  65      11.806  19.649 -22.835  1.00 30.30      H
ATOM   3369  C   LYS H  65      13.467  20.654 -29.196  1.00 16.93      H
ATOM   3370  O   LYS H  65      14.672  20.707 -29.452  1.00 17.42      H
ATOM   3371  N   GLY H  66      12.701  21.725 -29.040  1.00 15.98      H
ATOM   3372  CA  GLY H  66      13.255  23.047 -29.210  1.00 15.03      H
ATOM   3373  C   GLY H  66      13.106  23.481 -30.652  1.00 15.31      H
ATOM   3374  O   GLY H  66      13.118  24.669 -30.945  1.00 17.76      H
ATOM   3375  N   ARG H  67      12.972  22.540 -31.574  1.00 12.33      H
ATOM   3376  CA  ARG H  67      12.823  22.955 -32.950  1.00 11.57      H
ATOM   3377  CB  ARG H  67      13.784  22.198 -33.856  1.00 11.70      H
ATOM   3378  CG  ARG H  67      15.254  22.497 -33.600  1.00  9.21      H
ATOM   3379  CD  ARG H  67      16.113  21.818 -34.641  1.00  6.92      H
ATOM   3380  NE  ARG H  67      15.869  20.379 -34.681  1.00  6.37      H
ATOM   3381  CZ  ARG H  67      15.526  19.713 -35.778  1.00  7.25      H
ATOM   3382  NH1 ARG H  67      15.386  20.350 -36.934  1.00  9.14      H
ATOM   3383  NH2 ARG H  67      15.300  18.413 -35.719  1.00  6.47      H
ATOM   3384  C   ARG H  67      11.402  22.732 -33.415  1.00 12.38      H
ATOM   3385  O   ARG H  67      10.849  23.543 -34.143  1.00 13.55      H
ATOM   3386  N   PHE H  68      10.804  21.632 -32.983  1.00 12.18      H
ATOM   3387  CA  PHE H  68       9.448  21.319 -33.381  1.00 11.31      H
ATOM   3388  CB  PHE H  68       9.351  19.850 -33.769  1.00 11.86      H
ATOM   3389  CG  PHE H  68       9.971  19.516 -35.099  1.00 12.06      H
ATOM   3390  CD1 PHE H  68      10.973  20.313 -35.653  1.00 11.71      H
ATOM   3391  CD2 PHE H  68       9.583  18.351 -35.776  1.00 11.05      H
ATOM   3392  CE1 PHE H  68      11.584  19.953 -36.859  1.00 11.42      H
ATOM   3393  CE2 PHE H  68      10.186  17.981 -36.980  1.00  9.57      H
ATOM   3394  CZ  PHE H  68      11.188  18.779 -37.527  1.00  9.82      H
ATOM   3395  C   PHE H  68       8.436  21.611 -32.291  1.00 12.02      H
ATOM   3396  O   PHE H  68       8.684  21.376 -31.110  1.00 12.67      H
ATOM   3397  N   THR H  69       7.283  22.127 -32.693  1.00 11.69      H
ATOM   3398  CA  THR H  69       6.233  22.416 -31.735  1.00 10.64      H
ATOM   3399  CB  THR H  69       6.103  23.948 -31.456  1.00 10.59      H
ATOM   3400  OG1 THR H  69       4.719  24.297 -31.351  1.00 14.40      H
ATOM   3401  CG2 THR H  69       6.737  24.771 -32.569  1.00 11.79      H
ATOM   3402  C   THR H  69       4.910  21.841 -32.244  1.00  9.62      H
ATOM   3403  O   THR H  69       4.450  22.170 -33.337  1.00  9.39      H
ATOM   3404  N   ILE H  70       4.316  20.962 -31.440  1.00  7.95      H
ATOM   3405  CA  ILE H  70       3.044  20.325 -31.773  1.00  6.64      H
ATOM   3406  CB  ILE H  70       2.937  18.914 -31.124  1.00  5.97      H
ATOM   3407  CG2 ILE H  70       2.930  19.046 -29.621  1.00  3.75      H
ATOM   3408  CG1 ILE H  70       1.667  18.200 -31.605  1.00  5.93      H
ATOM   3409  CD1 ILE H  70       1.677  16.710 -31.399  1.00  5.04      H
ATOM   3410  C   ILE H  70       1.897  21.189 -31.254  1.00  5.92      H
ATOM   3411  O   ILE H  70       2.041  21.831 -30.219  1.00  7.78      H
```

ATOM	3412	N	SER	H	71	0.775	21.205	-31.970	1.00	4.08	H
ATOM	3413	CA	SER	H	71	-0.408	21.972	-31.570	1.00	3.29	H
ATOM	3414	CB	SER	H	71	-0.267	23.449	-31.943	1.00	1.76	H
ATOM	3415	OG	SER	H	71	0.300	23.593	-33.232	1.00	5.75	H
ATOM	3416	C	SER	H	71	-1.645	21.384	-32.230	1.00	2.94	H
ATOM	3417	O	SER	H	71	-1.545	20.614	-33.185	1.00	1.59	H
ATOM	3418	N	ARG	H	72	-2.812	21.764	-31.728	1.00	3.54	H
ATOM	3419	CA	ARG	H	72	-4.081	21.231	-32.216	1.00	4.48	H
ATOM	3420	CB	ARG	H	72	-4.441	20.016	-31.343	1.00	4.63	H
ATOM	3421	CG	ARG	H	72	-5.849	19.970	-30.810	1.00	5.35	H
ATOM	3422	CD	ARG	H	72	-5.940	19.277	-29.466	1.00	4.98	H
ATOM	3423	NE	ARG	H	72	-5.546	17.865	-29.437	1.00	6.58	H
ATOM	3424	CZ	ARG	H	72	-6.289	16.841	-29.867	1.00	7.67	H
ATOM	3425	NH1	ARG	H	72	-7.484	17.035	-30.386	1.00	7.98	H
ATOM	3426	NH2	ARG	H	72	-5.854	15.598	-29.742	1.00	9.34	H
ATOM	3427	C	ARG	H	72	-5.167	22.289	-32.161	1.00	5.09	H
ATOM	3428	O	ARG	H	72	-5.086	23.194	-31.351	1.00	5.98	H
ATOM	3429	N	ASP	H	73	-6.164	22.196	-33.036	1.00	7.54	H
ATOM	3430	CA	ASP	H	73	-7.261	23.166	-33.032	1.00	10.50	H
ATOM	3431	CB	ASP	H	73	-7.214	24.030	-34.297	1.00	12.67	H
ATOM	3432	CG	ASP	H	73	-8.309	25.111	-34.327	1.00	13.54	H
ATOM	3433	OD1	ASP	H	73	-9.429	24.831	-33.863	1.00	12.69	H
ATOM	3434	OD2	ASP	H	73	-8.049	26.231	-34.832	1.00	14.66	H
ATOM	3435	C	ASP	H	73	-8.613	22.447	-32.957	1.00	11.07	H
ATOM	3436	O	ASP	H	73	-9.191	22.093	-33.983	1.00	11.19	H
ATOM	3437	N	ASN	H	74	-9.122	22.262	-31.748	1.00	11.92	H
ATOM	3438	CA	ASN	H	74	-10.390	21.589	-31.565	1.00	13.93	H
ATOM	3439	CB	ASN	H	74	-10.538	21.139	-30.115	1.00	13.39	H
ATOM	3440	CG	ASN	H	74	-9.502	20.112	-29.727	1.00	15.07	H
ATOM	3441	OD1	ASN	H	74	-9.020	19.368	-30.581	1.00	15.70	H
ATOM	3442	ND2	ASN	H	74	-9.163	20.045	-28.444	1.00	14.48	H
ATOM	3443	C	ASN	H	74	-11.579	22.456	-31.962	1.00	16.05	H
ATOM	3444	O	ASN	H	74	-12.340	22.924	-31.116	1.00	18.94	H
ATOM	3445	N	SER	H	75	-11.727	22.683	-33.257	1.00	16.45	H
ATOM	3446	CA	SER	H	75	-12.820	23.484	-33.786	1.00	16.17	H
ATOM	3447	CB	SER	H	75	-12.491	24.974	-33.745	1.00	17.32	H
ATOM	3448	OG	SER	H	75	-11.878	25.333	-32.521	1.00	20.43	H
ATOM	3449	C	SER	H	75	-12.884	23.070	-35.223	1.00	17.41	H
ATOM	3450	O	SER	H	75	-13.954	22.830	-35.774	1.00	19.91	H
ATOM	3451	N	ASN	H	76	-11.703	22.992	-35.825	1.00	16.64	H
ATOM	3452	CA	ASN	H	76	-11.568	22.611	-37.217	1.00	15.45	H
ATOM	3453	CB	ASN	H	76	-10.637	23.590	-37.947	1.00	17.04	H
ATOM	3454	CG	ASN	H	76	-9.302	23.775	-37.232	1.00	20.41	H
ATOM	3455	OD1	ASN	H	76	-8.938	23.003	-36.336	1.00	21.95	H
ATOM	3456	ND2	ASN	H	76	-8.558	24.796	-37.636	1.00	21.39	H
ATOM	3457	C	ASN	H	76	-11.019	21.196	-37.340	1.00	13.63	H
ATOM	3458	O	ASN	H	76	-10.672	20.771	-38.436	1.00	11.77	H
ATOM	3459	N	ASN	H	77	-10.934	20.479	-36.222	1.00	11.14	H
ATOM	3460	CA	ASN	H	77	-10.419	19.112	-36.239	1.00	11.22	H
ATOM	3461	CB	ASN	H	77	-11.383	18.193	-36.977	1.00	12.73	H
ATOM	3462	CG	ASN	H	77	-12.674	17.980	-36.224	1.00	16.20	H
ATOM	3463	OD1	ASN	H	77	-13.517	17.176	-36.630	1.00	17.08	H
ATOM	3464	ND2	ASN	H	77	-12.840	18.702	-35.109	1.00	18.52	H
ATOM	3465	C	ASN	H	77	-9.064	19.001	-36.919	1.00	11.03	H
ATOM	3466	O	ASN	H	77	-8.846	18.114	-37.748	1.00	10.80	H
ATOM	3467	N	THR	H	78	-8.157	19.900	-36.565	1.00	8.71	H
ATOM	3468	CA	THR	H	78	-6.852	19.919	-37.178	1.00	7.47	H
ATOM	3469	CB	THR	H	78	-6.651	21.223	-37.953	1.00	9.54	H
ATOM	3470	OG1	THR	H	78	-7.779	21.447	-38.801	1.00	11.42	H
ATOM	3471	CG2	THR	H	78	-5.401	21.149	-38.813	1.00	9.06	H
ATOM	3472	C	THR	H	78	-5.704	19.757	-36.208	1.00	7.12	H

ATOM	3473	O	THR	H	78	-5.692	20.332	-35.119	1.00	4.88	H
ATOM	3474	N	LEU	H	79	-4.728	18.959	-36.626	1.00	6.47	H
ATOM	3475	CA	LEU	H	79	-3.548	18.700	-35.823	1.00	6.13	H
ATOM	3476	CB	LEU	H	79	-3.339	17.188	-35.672	1.00	3.73	H
ATOM	3477	CG	LEU	H	79	-2.217	16.691	-34.754	1.00	2.93	H
ATOM	3478	CD1	LEU	H	79	-0.978	16.427	-35.533	1.00	1.00	H
ATOM	3479	CD2	LEU	H	79	-1.970	17.684	-33.647	1.00	2.62	H
ATOM	3480	C	LEU	H	79	-2.385	19.345	-36.562	1.00	6.55	H
ATOM	3481	O	LEU	H	79	-2.199	19.119	-37.743	1.00	6.69	H
ATOM	3482	N	TYR	H	80	-1.621	20.167	-35.863	1.00	6.40	H
ATOM	3483	CA	TYR	H	80	-0.495	20.836	-36.469	1.00	7.17	H
ATOM	3484	CB	TYR	H	80	-0.607	22.341	-36.206	1.00	6.40	H
ATOM	3485	CG	TYR	H	80	-1.840	22.956	-36.818	1.00	7.53	H
ATOM	3486	CD1	TYR	H	80	-1.955	23.089	-38.195	1.00	7.52	H
ATOM	3487	CE1	TYR	H	80	-3.110	23.592	-38.784	1.00	7.14	H
ATOM	3488	CD2	TYR	H	80	-2.920	23.351	-36.028	1.00	7.68	H
ATOM	3489	CE2	TYR	H	80	-4.083	23.855	-36.607	1.00	8.61	H
ATOM	3490	CZ	TYR	H	80	-4.169	23.970	-37.994	1.00	8.93	H
ATOM	3491	OH	TYR	H	80	-5.332	24.446	-38.576	1.00	10.76	H
ATOM	3492	C	TYR	H	80	0.859	20.317	-35.945	1.00	9.01	H
ATOM	3493	O	TYR	H	80	0.945	19.633	-34.909	1.00	7.86	H
ATOM	3494	N	LEU	H	81	1.906	20.667	-36.691	1.00	9.72	H
ATOM	3495	CA	LEU	H	81	3.289	20.356	-36.370	1.00	9.06	H
ATOM	3496	CB	LEU	H	81	3.706	18.993	-36.914	1.00	8.70	H
ATOM	3497	CG	LEU	H	81	5.192	18.669	-36.656	1.00	7.92	H
ATOM	3498	CD1	LEU	H	81	5.449	18.645	-35.145	1.00	7.49	H
ATOM	3499	CD2	LEU	H	81	5.574	17.343	-37.284	1.00	3.90	H
ATOM	3500	C	LEU	H	81	4.127	21.444	-37.021	1.00	10.37	H
ATOM	3501	O	LEU	H	81	4.178	21.552	-38.256	1.00	9.62	H
ATOM	3502	N	GLN	H	82	4.756	22.259	-36.172	1.00	11.89	H
ATOM	3503	CA	GLN	H	82	5.627	23.362	-36.590	1.00	12.40	H
ATOM	3504	CB	GLN	H	82	5.477	24.554	-35.643	1.00	11.73	H
ATOM	3505	CG	GLN	H	82	6.116	25.822	-36.160	1.00	13.56	H
ATOM	3506	CD	GLN	H	82	5.432	26.305	-37.406	1.00	13.55	H
ATOM	3507	OE1	GLN	H	82	4.204	26.380	-37.451	1.00	13.14	H
ATOM	3508	NE2	GLN	H	82	6.214	26.645	-38.426	1.00	12.96	H
ATOM	3509	C	GLN	H	82	7.081	22.901	-36.562	1.00	12.65	H
ATOM	3510	O	GLN	H	82	7.633	22.606	-35.497	1.00	11.89	H
ATOM	3511	N	MET	H	83	7.685	22.850	-37.742	1.00	13.04	H
ATOM	3512	CA	MET	H	83	9.072	22.442	-37.893	1.00	13.26	H
ATOM	3513	CB	MET	H	83	9.203	21.476	-39.076	1.00	13.61	H
ATOM	3514	CG	MET	H	83	8.251	20.267	-39.014	1.00	13.89	H
ATOM	3515	SD	MET	H	83	8.630	18.987	-40.303	1.00	10.43	H
ATOM	3516	CE	MET	H	83	7.431	19.442	-41.574	1.00	10.13	H
ATOM	3517	C	MET	H	83	9.944	23.664	-38.135	1.00	12.74	H
ATOM	3518	O	MET	H	83	9.885	24.244	-39.221	1.00	12.35	H
ATOM	3519	N	ASP	H	84	10.726	24.064	-37.129	1.00	12.16	H
ATOM	3520	CA	ASP	H	84	11.614	25.219	-37.276	1.00	13.74	H
ATOM	3521	CB	ASP	H	84	11.416	26.247	-36.155	1.00	15.64	H
ATOM	3522	CG	ASP	H	84	9.972	26.738	-36.035	1.00	19.86	H
ATOM	3523	OD1	ASP	H	84	9.331	27.059	-37.079	1.00	19.64	H
ATOM	3524	OD2	ASP	H	84	9.480	26.817	-34.875	1.00	22.08	H
ATOM	3525	C	ASP	H	84	13.066	24.762	-37.284	1.00	14.11	H
ATOM	3526	O	ASP	H	84	13.414	23.741	-36.691	1.00	13.48	H
ATOM	3527	N	ASN	H	85	13.907	25.541	-37.956	1.00	14.96	H
ATOM	3528	CA	ASN	H	85	15.328	25.250	-38.101	1.00	14.80	H
ATOM	3529	CB	ASN	H	85	16.078	25.539	-36.798	1.00	16.03	H
ATOM	3530	CG	ASN	H	85	17.589	25.441	-36.957	1.00	17.56	H
ATOM	3531	OD1	ASN	H	85	18.199	26.153	-37.758	1.00	20.22	H
ATOM	3532	ND2	ASN	H	85	18.199	24.552	-36.196	1.00	20.29	H
ATOM	3533	C	ASN	H	85	15.508	23.795	-38.510	1.00	14.22	H

```
ATOM   3534  O   ASN H  85      16.154  23.012 -37.800  1.00 15.62      H
ATOM   3535  N   VAL H  86      14.941  23.442 -39.666  1.00 12.38      H
ATOM   3536  CA  VAL H  86      15.013  22.073 -40.172  1.00 10.44      H
ATOM   3537  CB  VAL H  86      14.026  21.831 -41.351  1.00  8.45      H
ATOM   3538  CG1 VAL H  86      12.606  22.045 -40.891  1.00  3.18      H
ATOM   3539  CG2 VAL H  86      14.357  22.741 -42.521  1.00  8.04      H
ATOM   3540  C   VAL H  86      16.388  21.635 -40.632  1.00 10.36      H
ATOM   3541  O   VAL H  86      17.037  22.310 -41.426  1.00 10.28      H
ATOM   3542  N   ARG H  87      16.819  20.493 -40.116  1.00 11.49      H
ATOM   3543  CA  ARG H  87      18.094  19.917 -40.487  1.00 13.66      H
ATOM   3544  CB  ARG H  87      18.714  19.147 -39.319  1.00 14.95      H
ATOM   3545  CG  ARG H  87      18.626  19.789 -37.937  1.00 17.51      H
ATOM   3546  CD  ARG H  87      19.444  18.934 -36.976  1.00 19.96      H
ATOM   3547  NE  ARG H  87      19.129  19.055 -35.552  1.00 22.00      H
ATOM   3548  CZ  ARG H  87      19.207  20.173 -34.840  1.00 24.13      H
ATOM   3549  NH1 ARG H  87      19.579  21.315 -35.415  1.00 26.64      H
ATOM   3550  NH2 ARG H  87      18.951  20.135 -33.537  1.00 23.82      H
ATOM   3551  C   ARG H  87      17.815  18.929 -41.619  1.00 15.16      H
ATOM   3552  O   ARG H  87      16.659  18.641 -41.938  1.00 15.01      H
ATOM   3553  N   ASP H  88      18.881  18.392 -42.201  1.00 17.98      H
ATOM   3554  CA  ASP H  88      18.781  17.421 -43.289  1.00 20.08      H
ATOM   3555  CB  ASP H  88      20.197  17.139 -43.812  1.00 23.69      H
ATOM   3556  CG  ASP H  88      21.061  18.413 -43.875  1.00 29.04      H
ATOM   3557  OD1 ASP H  88      20.911  19.212 -44.842  1.00 30.25      H
ATOM   3558  OD2 ASP H  88      21.887  18.620 -42.944  1.00 31.49      H
ATOM   3559  C   ASP H  88      18.110  16.141 -42.770  1.00 19.34      H
ATOM   3560  O   ASP H  88      17.316  15.507 -43.471  1.00 17.14      H
ATOM   3561  N   GLU H  89      18.435  15.802 -41.524  1.00 20.05      H
ATOM   3562  CA  GLU H  89      17.928  14.626 -40.835  1.00 20.41      H
ATOM   3563  CB  GLU H  89      18.623  14.491 -39.484  1.00 23.61      H
ATOM   3564  CG  GLU H  89      20.141  14.591 -39.567  1.00 30.26      H
ATOM   3565  CD  GLU H  89      20.637  16.031 -39.604  1.00 33.35      H
ATOM   3566  OE1 GLU H  89      20.360  16.764 -38.625  1.00 36.26      H
ATOM   3567  OE2 GLU H  89      21.304  16.423 -40.595  1.00 34.20      H
ATOM   3568  C   GLU H  89      16.415  14.647 -40.636  1.00 18.53      H
ATOM   3569  O   GLU H  89      15.821  13.677 -40.171  1.00 18.64      H
ATOM   3570  N   ASP H  90      15.783  15.757 -40.968  1.00 16.04      H
ATOM   3571  CA  ASP H  90      14.350  15.813 -40.832  1.00 13.47      H
ATOM   3572  CB  ASP H  90      13.901  17.237 -40.509  1.00 13.36      H
ATOM   3573  CG  ASP H  90      14.319  17.678 -39.111  1.00 13.47      H
ATOM   3574  OD1 ASP H  90      14.207  16.875 -38.153  1.00 12.70      H
ATOM   3575  OD2 ASP H  90      14.747  18.841 -38.960  1.00 13.27      H
ATOM   3576  C   ASP H  90      13.639  15.296 -42.083  1.00 11.74      H
ATOM   3577  O   ASP H  90      12.421  15.162 -42.082  1.00 11.55      H
ATOM   3578  N   THR H  91      14.379  15.000 -43.150  1.00 10.83      H
ATOM   3579  CA  THR H  91      13.739  14.477 -44.359  1.00  9.48      H
ATOM   3580  CB  THR H  91      14.758  14.316 -45.534  1.00  7.81      H
ATOM   3581  OG1 THR H  91      15.200  15.615 -45.947  1.00  7.57      H
ATOM   3582  CG2 THR H  91      14.111  13.659 -46.748  1.00  6.29      H
ATOM   3583  C   THR H  91      13.084  13.138 -44.019  1.00  8.73      H
ATOM   3584  O   THR H  91      13.738  12.204 -43.531  1.00  8.19      H
ATOM   3585  N   ALA H  92      11.776  13.068 -44.241  1.00  8.36      H
ATOM   3586  CA  ALA H  92      11.017  11.852 -43.951  1.00  8.03      H
ATOM   3587  CB  ALA H  92      11.149  11.491 -42.471  1.00  6.60      H
ATOM   3588  C   ALA H  92       9.548  12.009 -44.290  1.00  6.21      H
ATOM   3589  O   ALA H  92       9.092  13.092 -44.669  1.00  3.46      H
ATOM   3590  N   ILE H  93       8.823  10.905 -44.157  1.00  6.09      H
ATOM   3591  CA  ILE H  93       7.399  10.905 -44.390  1.00  6.84      H
ATOM   3592  CB  ILE H  93       6.920   9.571 -44.932  1.00  6.37      H
ATOM   3593  CG2 ILE H  93       5.416   9.615 -45.139  1.00  6.16      H
ATOM   3594  CG1 ILE H  93       7.606   9.289 -46.259  1.00  7.33      H
```

ATOM	3595	CD1	ILE	H	93	7.328	7.897	-46.781	1.00	8.98	H
ATOM	3596	C	ILE	H	93	6.796	11.126	-43.023	1.00	6.45	H
ATOM	3597	O	ILE	H	93	6.982	10.309	-42.134	1.00	7.71	H
ATOM	3598	N	TYR	H	94	6.127	12.254	-42.828	1.00	7.32	H
ATOM	3599	CA	TYR	H	94	5.536	12.521	-41.527	1.00	8.20	H
ATOM	3600	CB	TYR	H	94	5.547	14.022	-41.207	1.00	7.72	H
ATOM	3601	CG	TYR	H	94	6.930	14.526	-40.868	1.00	6.95	H
ATOM	3602	CD1	TYR	H	94	7.942	14.513	-41.825	1.00	6.29	H
ATOM	3603	CE1	TYR	H	94	9.235	14.867	-41.513	1.00	6.51	H
ATOM	3604	CD2	TYR	H	94	7.252	14.927	-39.569	1.00	7.60	H
ATOM	3605	CE2	TYR	H	94	8.552	15.290	-39.241	1.00	8.06	H
ATOM	3606	CZ	TYR	H	94	9.544	15.250	-40.232	1.00	7.37	H
ATOM	3607	OH	TYR	H	94	10.844	15.565	-39.926	1.00	7.51	H
ATOM	3608	C	TYR	H	94	4.128	11.974	-41.467	1.00	8.37	H
ATOM	3609	O	TYR	H	94	3.231	12.385	-42.217	1.00	8.36	H
ATOM	3610	N	TYR	H	95	3.950	11.015	-40.572	1.00	7.89	H
ATOM	3611	CA	TYR	H	95	2.658	10.387	-40.373	1.00	7.44	H
ATOM	3612	CB	TYR	H	95	2.824	8.887	-40.112	1.00	7.20	H
ATOM	3613	CG	TYR	H	95	3.349	8.085	-41.279	1.00	6.80	H
ATOM	3614	CD1	TYR	H	95	2.508	7.660	-42.295	1.00	6.39	H
ATOM	3615	CE1	TYR	H	95	2.994	6.925	-43.365	1.00	8.93	H
ATOM	3616	CD2	TYR	H	95	4.689	7.757	-41.360	1.00	6.07	H
ATOM	3617	CE2	TYR	H	95	5.186	7.027	-42.419	1.00	8.64	H
ATOM	3618	CZ	TYR	H	95	4.336	6.608	-43.425	1.00	10.04	H
ATOM	3619	OH	TYR	H	95	4.834	5.866	-44.482	1.00	13.38	H
ATOM	3620	C	TYR	H	95	1.888	10.998	-39.209	1.00	6.27	H
ATOM	3621	O	TYR	H	95	2.431	11.316	-38.153	1.00	4.94	H
ATOM	3622	N	CYS	H	96	0.593	11.129	-39.431	1.00	8.19	H
ATOM	3623	CA	CYS	H	96	-0.370	11.655	-38.470	1.00	7.75	H
ATOM	3624	C	CYS	H	96	-1.075	10.462	-37.805	1.00	6.55	H
ATOM	3625	O	CYS	H	96	-1.678	9.647	-38.505	1.00	6.33	H
ATOM	3626	CB	CYS	H	96	-1.396	12.450	-39.250	1.00	8.73	H
ATOM	3627	SG	CYS	H	96	-2.753	13.021	-38.248	1.00	18.02	H
ATOM	3628	N	ALA	H	97	-1.024	10.343	-36.482	1.00	5.62	H
ATOM	3629	CA	ALA	H	97	-1.708	9.217	-35.842	1.00	6.65	H
ATOM	3630	CB	ALA	H	97	-0.705	8.135	-35.433	1.00	4.88	H
ATOM	3631	C	ALA	H	97	-2.591	9.600	-34.652	1.00	7.14	H
ATOM	3632	O	ALA	H	97	-2.270	10.525	-33.889	1.00	6.80	H
ATOM	3633	N	LYS	H	98	-3.706	8.876	-34.504	1.00	7.33	H
ATOM	3634	CA	LYS	H	98	-4.695	9.107	-33.435	1.00	6.92	H
ATOM	3635	CB	LYS	H	98	-6.118	9.141	-34.047	1.00	7.96	H
ATOM	3636	CG	LYS	H	98	-7.243	8.683	-33.099	1.00	8.65	H
ATOM	3637	CD	LYS	H	98	-8.577	8.713	-33.793	1.00	7.93	H
ATOM	3638	CE	LYS	H	98	-9.632	8.044	-32.957	1.00	8.38	H
ATOM	3639	NZ	LYS	H	98	-9.289	6.614	-32.781	1.00	11.17	H
ATOM	3640	C	LYS	H	98	-4.631	8.081	-32.291	1.00	5.55	H
ATOM	3641	O	LYS	H	98	-4.677	6.876	-32.522	1.00	4.02	H
ATOM	3642	N	ALA	H	99	-4.526	8.582	-31.063	1.00	5.94	H
ATOM	3643	CA	ALA	H	99	-4.466	7.744	-29.870	1.00	6.05	H
ATOM	3644	CB	ALA	H	99	-3.893	8.530	-28.713	1.00	5.32	H
ATOM	3645	C	ALA	H	99	-5.851	7.215	-29.498	1.00	6.38	H
ATOM	3646	O	ALA	H	99	-6.880	7.829	-29.806	1.00	6.74	H
ATOM	3647	N	LYS	H	100	-5.863	6.073	-28.823	1.00	6.25	H
ATOM	3648	CA	LYS	H	100	-7.109	5.446	-28.432	1.00	6.98	H
ATOM	3649	CB	LYS	H	100	-6.862	4.012	-27.966	1.00	7.85	H
ATOM	3650	CG	LYS	H	100	-8.137	3.260	-27.666	1.00	8.20	H
ATOM	3651	CD	LYS	H	100	-7.854	1.843	-27.230	1.00	10.16	H
ATOM	3652	CE	LYS	H	100	-7.573	0.930	-28.401	1.00	11.45	H
ATOM	3653	NZ	LYS	H	100	-8.683	0.917	-29.389	1.00	10.69	H
ATOM	3654	C	LYS	H	100	-7.833	6.209	-27.337	1.00	7.43	H
ATOM	3655	O	LYS	H	100	-9.067	6.222	-27.292	1.00	7.57	H

```
ATOM   3656  N   ARG H 101      -7.068   6.848 -26.455  1.00  6.66       H
ATOM   3657  CA  ARG H 101      -7.667   7.591 -25.355  1.00  5.82       H
ATOM   3658  CB  ARG H 101      -7.125   7.080 -24.033  1.00  7.35       H
ATOM   3659  CG  ARG H 101      -6.901   5.583 -24.024  1.00  8.88       H
ATOM   3660  CD  ARG H 101      -6.708   5.089 -22.605  1.00 10.61       H
ATOM   3661  NE  ARG H 101      -7.985   4.767 -21.985  1.00 11.45       H
ATOM   3662  CZ  ARG H 101      -8.324   5.114 -20.755  1.00 13.93       H
ATOM   3663  NH1 ARG H 101      -7.479   5.808 -19.996  1.00 17.72       H
ATOM   3664  NH2 ARG H 101      -9.504   4.753 -20.281  1.00 12.33       H
ATOM   3665  C   ARG H 101      -7.432   9.085 -25.459  1.00  4.76       H
ATOM   3666  O   ARG H 101      -6.777   9.534 -26.393  1.00  6.34       H
ATOM   3667  N   VAL H 102      -7.960   9.848 -24.501  1.00  3.31       H
ATOM   3668  CA  VAL H 102      -7.815  11.302 -24.516  1.00  1.00       H
ATOM   3669  CB  VAL H 102      -8.656  12.030 -23.457  1.00  2.44       H
ATOM   3670  CG1 VAL H 102      -9.799  12.724 -24.127  1.00  1.07       H
ATOM   3671  CG2 VAL H 102      -9.099  11.083 -22.353  1.00  1.00       H
ATOM   3672  C   VAL H 102      -6.434  11.817 -24.301  1.00  1.00       H
ATOM   3673  O   VAL H 102      -6.142  12.932 -24.688  1.00  1.36       H
ATOM   3674  N   GLY H 103      -5.592  11.034 -23.650  1.00  1.00       H
ATOM   3675  CA  GLY H 103      -4.246  11.501 -23.422  1.00  2.80       H
ATOM   3676  C   GLY H 103      -3.334  10.895 -24.457  1.00  5.14       H
ATOM   3677  O   GLY H 103      -3.778  10.171 -25.335  1.00  5.99       H
ATOM   3678  N   ALA H 104      -2.057  11.224 -24.381  1.00  7.98       H
ATOM   3679  CA  ALA H 104      -1.081  10.647 -25.281  1.00 11.22       H
ATOM   3680  CB  ALA H 104       0.259  11.310 -25.052  1.00 12.12       H
ATOM   3681  C   ALA H 104      -1.080   9.230 -24.730  1.00 13.71       H
ATOM   3682  O   ALA H 104      -0.454   8.956 -23.703  1.00 16.89       H
ATOM   3683  N   THR H 105      -1.808   8.339 -25.383  1.00 12.18       H
ATOM   3684  CA  THR H 105      -1.913   6.979 -24.889  1.00 10.87       H
ATOM   3685  CB  THR H 105      -3.137   6.300 -25.540  1.00 11.27       H
ATOM   3686  OG1 THR H 105      -4.258   7.186 -25.458  1.00 11.02       H
ATOM   3687  CG2 THR H 105      -3.497   5.020 -24.828  1.00 11.22       H
ATOM   3688  C   THR H 105      -0.646   6.143 -25.097  1.00 10.95       H
ATOM   3689  O   THR H 105      -0.193   5.472 -24.173  1.00 11.18       H
ATOM   3690  N   GLY H 106      -0.080   6.193 -26.303  1.00  9.89       H
ATOM   3691  CA  GLY H 106       1.108   5.422 -26.610  1.00  8.03       H
ATOM   3692  C   GLY H 106       0.873   4.532 -27.821  1.00  9.08       H
ATOM   3693  O   GLY H 106       1.806   4.189 -28.551  1.00  8.94       H
ATOM   3694  N   TYR H 107      -0.381   4.152 -28.041  1.00  9.04       H
ATOM   3695  CA  TYR H 107      -0.722   3.318 -29.178  1.00  7.70       H
ATOM   3696  CB  TYR H 107      -1.167   1.918 -28.728  1.00  7.28       H
ATOM   3697  CG  TYR H 107      -2.176   1.870 -27.621  1.00  6.75       H
ATOM   3698  CD1 TYR H 107      -3.531   1.704 -27.889  1.00  7.50       H
ATOM   3699  CE1 TYR H 107      -4.461   1.622 -26.868  1.00  9.33       H
ATOM   3700  CD2 TYR H 107      -1.773   1.954 -26.308  1.00  7.00       H
ATOM   3701  CE2 TYR H 107      -2.680   1.871 -25.281  1.00  8.83       H
ATOM   3702  CZ  TYR H 107      -4.029   1.706 -25.552  1.00 11.18       H
ATOM   3703  OH  TYR H 107      -4.940   1.646 -24.498  1.00 13.47       H
ATOM   3704  C   TYR H 107      -1.793   4.036 -29.970  1.00  8.28       H
ATOM   3705  O   TYR H 107      -2.670   4.694 -29.404  1.00  8.79       H
ATOM   3706  N   PHE H 108      -1.707   3.904 -31.290  1.00  8.59       H
ATOM   3707  CA  PHE H 108      -2.618   4.594 -32.194  1.00  7.43       H
ATOM   3708  CB  PHE H 108      -1.803   5.633 -32.928  1.00  6.07       H
ATOM   3709  CG  PHE H 108      -0.641   6.100 -32.138  1.00  3.15       H
ATOM   3710  CD1 PHE H 108      -0.828   6.931 -31.033  1.00  3.84       H
ATOM   3711  CD2 PHE H 108       0.631   5.640 -32.428  1.00  1.87       H
ATOM   3712  CE1 PHE H 108       0.251   7.304 -30.206  1.00  1.62       H
ATOM   3713  CE2 PHE H 108       1.720   5.998 -31.621  1.00  2.47       H
ATOM   3714  CZ  PHE H 108       1.529   6.834 -30.503  1.00  1.15       H
ATOM   3715  C   PHE H 108      -3.343   3.712 -33.189  1.00  7.78       H
ATOM   3716  O   PHE H 108      -2.716   3.093 -34.041  1.00  7.98       H
```

ATOM	3717	N	ASP	H	109	-4.671	3.703	-33.092	1.00	7.48	H
ATOM	3718	CA	ASP	H	109	-5.522	2.904	-33.958	1.00	6.76	H
ATOM	3719	CB	ASP	H	109	-6.827	2.525	-33.251	1.00	8.37	H
ATOM	3720	CG	ASP	H	109	-7.497	3.708	-32.566	1.00	9.76	H
ATOM	3721	OD1	ASP	H	109	-7.446	4.836	-33.080	1.00	12.11	H
ATOM	3722	OD2	ASP	H	109	-8.092	3.513	-31.496	1.00	11.64	H
ATOM	3723	C	ASP	H	109	-5.867	3.540	-35.287	1.00	6.63	H
ATOM	3724	O	ASP	H	109	-6.497	2.904	-36.137	1.00	7.36	H
ATOM	3725	N	LEU	H	110	-5.466	4.782	-35.500	1.00	5.24	H
ATOM	3726	CA	LEU	H	110	-5.786	5.398	-36.781	1.00	5.19	H
ATOM	3727	CB	LEU	H	110	-7.013	6.295	-36.650	1.00	4.04	H
ATOM	3728	CG	LEU	H	110	-7.465	6.907	-37.979	1.00	4.58	H
ATOM	3729	CD1	LEU	H	110	-7.936	5.827	-38.912	1.00	1.00	H
ATOM	3730	CD2	LEU	H	110	-8.592	7.914	-37.717	1.00	6.43	H
ATOM	3731	C	LEU	H	110	-4.624	6.200	-37.298	1.00	5.51	H
ATOM	3732	O	LEU	H	110	-4.076	7.038	-36.592	1.00	6.65	H
ATOM	3733	N	TRP	H	111	-4.247	5.957	-38.538	1.00	4.26	H
ATOM	3734	CA	TRP	H	111	-3.132	6.702	-39.088	1.00	4.57	H
ATOM	3735	CB	TRP	H	111	-1.912	5.790	-39.296	1.00	3.02	H
ATOM	3736	CG	TRP	H	111	-1.291	5.208	-38.059	1.00	1.95	H
ATOM	3737	CD2	TRP	H	111	0.081	5.316	-37.665	1.00	1.00	H
ATOM	3738	CE2	TRP	H	111	0.246	4.528	-36.503	1.00	1.00	H
ATOM	3739	CE3	TRP	H	111	1.189	6.001	-38.187	1.00	1.00	H
ATOM	3740	CD1	TRP	H	111	-1.890	4.389	-37.140	1.00	2.44	H
ATOM	3741	NE1	TRP	H	111	-0.971	3.975	-36.206	1.00	1.00	H
ATOM	3742	CZ2	TRP	H	111	1.482	4.401	-35.851	1.00	1.00	H
ATOM	3743	CZ3	TRP	H	111	2.412	5.882	-37.549	1.00	1.00	H
ATOM	3744	CH2	TRP	H	111	2.553	5.084	-36.387	1.00	2.97	H
ATOM	3745	C	TRP	H	111	-3.534	7.310	-40.423	1.00	5.19	H
ATOM	3746	O	TRP	H	111	-4.602	7.016	-40.963	1.00	4.62	H
ATOM	3747	N	GLY	H	112	-2.669	8.178	-40.933	1.00	6.36	H
ATOM	3748	CA	GLY	H	112	-2.917	8.808	-42.209	1.00	7.94	H
ATOM	3749	C	GLY	H	112	-1.848	8.270	-43.134	1.00	9.94	H
ATOM	3750	O	GLY	H	112	-0.962	7.545	-42.674	1.00	7.59	H
ATOM	3751	N	ARG	H	113	-1.911	8.609	-44.420	1.00	12.17	H
ATOM	3752	CA	ARG	H	113	-0.918	8.130	-45.387	1.00	14.63	H
ATOM	3753	CB	ARG	H	113	-1.415	8.357	-46.821	1.00	19.69	H
ATOM	3754	CG	ARG	H	113	-2.716	7.645	-47.220	1.00	26.76	H
ATOM	3755	CD	ARG	H	113	-3.136	7.992	-48.682	1.00	32.39	H
ATOM	3756	NE	ARG	H	113	-3.098	9.435	-48.981	1.00	36.17	H
ATOM	3757	CZ	ARG	H	113	-3.435	9.974	-50.154	1.00	39.14	H
ATOM	3758	NH1	ARG	H	113	-3.844	9.194	-51.153	1.00	40.77	H
ATOM	3759	NH2	ARG	H	113	-3.348	11.291	-50.334	1.00	39.73	H
ATOM	3760	C	ARG	H	113	0.459	8.801	-45.236	1.00	13.93	H
ATOM	3761	O	ARG	H	113	1.454	8.288	-45.747	1.00	14.13	H
ATOM	3762	N	GLY	H	114	0.508	9.949	-44.560	1.00	12.46	H
ATOM	3763	CA	GLY	H	114	1.763	10.660	-44.373	1.00	10.52	H
ATOM	3764	C	GLY	H	114	2.053	11.683	-45.468	1.00	9.35	H
ATOM	3765	O	GLY	H	114	1.436	11.642	-46.527	1.00	8.23	H
ATOM	3766	N	THR	H	115	2.963	12.618	-45.192	1.00	8.71	H
ATOM	3767	CA	THR	H	115	3.398	13.635	-46.151	1.00	6.50	H
ATOM	3768	CB	THR	H	115	3.021	15.043	-45.753	1.00	7.27	H
ATOM	3769	OG1	THR	H	115	1.952	14.999	-44.822	1.00	9.76	H
ATOM	3770	CG2	THR	H	115	2.636	15.855	-46.966	1.00	7.54	H
ATOM	3771	C	THR	H	115	4.925	13.624	-46.129	1.00	7.01	H
ATOM	3772	O	THR	H	115	5.554	13.574	-45.055	1.00	2.98	H
ATOM	3773	N	LEU	H	116	5.511	13.699	-47.318	1.00	6.85	H
ATOM	3774	CA	LEU	H	116	6.953	13.701	-47.463	1.00	6.07	H
ATOM	3775	CB	LEU	H	116	7.352	13.132	-48.812	1.00	5.44	H
ATOM	3776	CG	LEU	H	116	8.812	13.352	-49.199	1.00	5.58	H
ATOM	3777	CD1	LEU	H	116	9.727	12.426	-48.399	1.00	3.24	H

```
ATOM   3778  CD2 LEU H 116       8.941  13.099 -50.685  1.00  5.27      H
ATOM   3779  C   LEU H 116       7.531  15.082 -47.350  1.00  7.43      H
ATOM   3780  O   LEU H 116       7.132  15.997 -48.059  1.00  9.44      H
ATOM   3781  N   VAL H 117       8.481  15.228 -46.443  1.00  9.93      H
ATOM   3782  CA  VAL H 117       9.151  16.500 -46.275  1.00 11.48      H
ATOM   3783  CB  VAL H 117       9.107  16.966 -44.817  1.00 11.24      H
ATOM   3784  CG1 VAL H 117       9.929  18.231 -44.648  1.00 11.87      H
ATOM   3785  CG2 VAL H 117       7.675  17.217 -44.418  1.00 11.74      H
ATOM   3786  C   VAL H 117      10.587  16.250 -46.706  1.00 11.33      H
ATOM   3787  O   VAL H 117      11.247  15.342 -46.187  1.00 10.03      H
ATOM   3788  N   THR H 118      11.049  17.032 -47.677  1.00 11.55      H
ATOM   3789  CA  THR H 118      12.412  16.898 -48.182  1.00 13.80      H
ATOM   3790  CB  THR H 118      12.469  16.720 -49.714  1.00 12.54      H
ATOM   3791  OG1 THR H 118      11.597  15.658 -50.113  1.00 17.37      H
ATOM   3792  CG2 THR H 118      13.880  16.398 -50.147  1.00 11.46      H
ATOM   3793  C   THR H 118      13.156  18.177 -47.889  1.00 15.05      H
ATOM   3794  O   THR H 118      12.809  19.235 -48.422  1.00 16.32      H
ATOM   3795  N   VAL H 119      14.176  18.102 -47.048  1.00 14.62      H
ATOM   3796  CA  VAL H 119      14.932  19.302 -46.763  1.00 15.25      H
ATOM   3797  CB  VAL H 119      15.212  19.441 -45.249  1.00 15.70      H
ATOM   3798  CG1 VAL H 119      15.740  18.137 -44.684  1.00 18.79      H
ATOM   3799  CG2 VAL H 119      16.205  20.559 -45.013  1.00 14.10      H
ATOM   3800  C   VAL H 119      16.242  19.309 -47.544  1.00 15.85      H
ATOM   3801  O   VAL H 119      17.170  18.567 -47.232  1.00 15.88      H
ATOM   3802  N   SER H 120      16.297  20.129 -48.589  1.00 17.32      H
ATOM   3803  CA  SER H 120      17.511  20.245 -49.385  1.00 18.51      H
ATOM   3804  CB  SER H 120      17.491  19.307 -50.597  1.00 18.68      H
ATOM   3805  OG  SER H 120      17.034  19.984 -51.754  1.00 16.68      H
ATOM   3806  C   SER H 120      17.669  21.665 -49.879  1.00 19.18      H
ATOM   3807  O   SER H 120      16.789  22.509 -49.698  1.00 16.51      H
ATOM   3808  N   SER H 121      18.808  21.908 -50.518  1.00 21.95      H
ATOM   3809  CA  SER H 121      19.120  23.215 -51.069  1.00 23.17      H
ATOM   3810  CB  SER H 121      20.568  23.602 -50.719  1.00 22.76      H
ATOM   3811  OG  SER H 121      20.655  24.126 -49.404  1.00 23.27      H
ATOM   3812  C   SER H 121      18.890  23.299 -52.584  1.00 23.84      H
ATOM   3813  O   SER H 121      18.862  24.394 -53.122  1.00 24.66      H
```

【０１１２】

【表９】

rBLG-His6、rBLG-His6 T18Y および rBLG-His6 T18Y/E45Y/L57Y のアミノ酸配列を示した。His6 タグは斜体で示し、変異したアミノ酸は太字および下線で示した。

rBLG-His6:

```
1       LIVTQTMKGL DIQKVAGTWY SLAMAASDIS LLDAQSAPLR
41      VYVEELKPTP EGDLEILLQK WENGECAQKK IIAEKTKIPA
81      VFKIDALNEN KVLVLDTDYK KYLLFCMENS AEPEQSLVCQ
121     CLVRTPEVDD EALEKFDKAL KALPMHIRLS FNPTQLEEQC
161     HIHHHHHH （配列番号９）
```

rBLG-His6 T18Y:

```
1       LIVTQTMKGL DIQKVAGYWY SLAMAASDIS LLDAQSAPLR
41      VYVEELKPTP EGDLEILLQK WENGECAQKK IIAEKTKIPA
81      VFKIDALNEN KVLVLDTDYK KYLLFCMENS AEPEQSLVCQ
121     CLVRTPEVDD EALEKFDKAL KALPMHIRLS FNPTQLEEQC
161     HIHHHHHH （配列番号１０）
```

rBLG-His6 T18Y/E45Y/L57Y:

```
1       LIVTQTMKGL DIQKVAGYWY SLAMAASDIS LLDAQSAPLR
41      VYVEYLKPTP EGDLEIYLQK WENGECAQKK IIAEKTKIPA
81      VFKIDALNEN KVLVLDTDYK KYLLFCMENS AEPEQSLVCQ
121     CLVRTPEVDD EALEKFDKAL KALPMHIRLS FNPTQLEEQC
161     HIHHHHHH （配列番号１１）
```

【０１１３】

【表１０】

rBLG-His6 変異体、rBLG-His6 T18Y変異体および rBLG-His6 T18Y/E45Y/L57Y 変異体のＰＣＲ増幅に使用したプライマー。制限酵素部位は斜体で示した。重複する領域および停止コドンには下線を引いた。変異したコドンは、太字、下線および斜体で示した。

*Sfi*I *Nco*I
プライマー**1.** GAA TCC GC***G GCC CAG CCG*** *GCC ATG* GCC CTG ATT GTG ACC

*Hind*III 停止
プライマー**2.** TTA CTC *AAG CTT* TTA ATG GTG ATG GTG ATG ATG AAT ATG GCA CTG TTC TTC CAG C

*Stu*I
プライマー**3.** CC ATG AAA *GGC* CTG GAT ATT CAG AAA GTG GCG GGC ***TAC*** TGG TAT AGC C

プライマー5と重複する領域
プライマー**4.** ***ATA*** AAT TTC CAG ATC GCC TTC CGG GGT CGG TTT CAG ***ATA*** TTC CAC ATA CAC ACG C

プライマー4と重複する領域
プライマー**5.** GGC GAT CTG GAA ATT ***TAT*** CTG CAG AAA TGG G

【０１１４】

【表１１】

D1 IgE FabのnBLG、rBLG-His6 およびその変異体に対する会合定数と解離定数（図２４参照）。

	nBLG	rBLGhis	T18Y	三重変異体
Kd (1/s)	$4.8e^{-3}$	$8.2e^{-3}$	$8.2e^{-2}$	-
Ka (1/Ms)	$1.8e^{6}$	$9.61e^{5}$	$1.3e^{5}$	-
KD (M)	$2.7e^{-9}$	$8.5e^{-9}$	$6.1e^{-7}$	-
KA (1/M)	$3.2e^{8}$	$1.2e^{8}$	$1.6e^{6}$	-

【０１１５】

参考文献

Argos, P. (1988) Protein Engineering, 2, 101-113.

Banerjee, B., Wang, X., Kelly, K.J., Fink, J.N., Sussman, G.L., and Kurup, V.P. (1997) J. Immunol. 159, 5724-5732.

Barbas III, C.F., Kang, A.S., Lerner, R.A., and Benkovic, S.J. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 88, 7978-7982.

Brownlow, S., Cabral, J.H.M, Cooper, R., Flower, D.R., Yewdall, S.J., Polikarpov, I., North, A.C.T., Sawyer, L. (1997) Structure 5, 481-495

Corry, D.B., and Kheradmand, F. (1999) Nature 402, B18-B23.

De Genst, E., Silence, K., Decanniere, K., Conrath, K., Loris, R., Kinne, J., Muyldermans, S. and Wyns, L. (2006) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 103, 4586-4591.

Desplancq, D., King, D.J., Lawson, A.D.G., and Mountain, A. (1994) Protein Eng. 7, 1027-1033.

Godovac-Zimmermann J. and Braunitzer G. (1987) Milchwissenchaft 42(5), 294-297.

Hill, D.J., Hosking, C.S. and Heine, R.G. (1999) Ann. Med. 31, 272-281.

Holliger, P., Prospero, T., and Winter, G. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90, 6444-6448.

Hoogenboom, H.R., de Bruine, A.P., Hufton, S.E., Hoet, R.M., Arends, J.-W. and Roovers, R.C. (1998) Immunotechnolgy 4, 1-20.

Host, A. and Halken, S. (1990) Allergy 45, 587-596.

Kabat, E.A., Wu, T.T., Reid-Miller, M., Perry, H.M., and Gottesman, K.S. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 4th Ed., U.S. Dept. of Health and Human Services, Bethesda, MD.

McCafferty, J., Griffiths, A.D., Winter, G., and Chiswell, F.J. (1990) Nature 348, 552-554.

Nevanen, T.K, Soderholm, L., Kukkonen, K., Suortti, T., Teerinen, T., Linder, M., Soderlund, H., Teeri, T.T. (2001) J. Chromatogr. A 925, 89-97.

Rouvinen, J., Virtanen, T., Mantyjarvi, R.(2001) J. Chromatogr. B 756, 199-206.

Saarinen, K.M., Juntunen-Backman, K., Jarvenpaa, A.L., Kuitunen, P., Lope, L., Renlund, M., Siivola, M. and Savilahti, E. (1999) J. Allergy Clin. Immunol. 104, 457-461.

Saarinen, K.M. (2000) Risk factors and characteristics of cow's milk allergy. In

. Helsinki University, Helsinki, Finland.

Sampson, H.A. and Scanlon, S.M. (1989) J Pediatr 115, 23-7.

Sanger, F., Nicklen, S., and Coulson, A.R. (1977) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 74, 5463-5467.

Savilahti, E. (1981) Allergy 36, 73-88.

Sawyer, L., Papiz, M.Z., North, A., Eliopoulos, E (1985) Biochemical Society Transactions 13(1), 265-6

Schrander, J.J., van den Bogart, J.P., Forget, P.P., Schrander-Stumpel, C.T., Kuijten, R.H. and Kester, A.D. (1993) Eur. J. Pediatr. 152, 640-644.

Steinberger, P., Kraft, D., and Valenta, R. (1996) J. Biol. Chem. 271, 10967-10972.

Vaarala, O., Saukkonen, T., Savilahti, E., Klemola, T. and Akerblom, H.K. (1995) J. Allergy Clin. Immunol. 96, 917-23.

【図面の簡単な説明】

【０１１６】

【図１】図１は、完全なヒトＩｇＥサブクラス抗体、Ｆａｂ断片および一本鎖抗体（ｓｃＦｖ）の該略図である。抗原結合部位は三角形で示す。

【図２】図２は、パニング法の概略図である。

【図３】図３は、ｓｃＦｖファージライブラリーの構築に使用したｓｃＦｖファージディスプレイベクターの概略図である。

【図４】図４は、Ｄ１　ＩｇＥ　Ｆａｂの重鎖可変領域の推定されるアミノ酸配列およびヌクレオチド配列である。相補性決定領域（ＣＤＲ）を下線で示した。番号付けはKabat（Kabat et al., 1991）に準ずる。

【図５】図５は、Ｄ１　ＩｇＥ　Ｆａｂの軽鎖可変領域の推定されるアミノ酸配列およびヌクレオチド配列である。ＣＤＲを下線で示した。番号付けはKabat（Kabat et al., 1991）に準ずる。

【図６】図６は、ヒトＩｇＧ１サブタイプに属するＤ１　ＩｇＥ　Ｆａｂ断片の競合的ＥＬＩＳＡで得られた曲線である。Ｄ１　ＩｇＥ　Ｆａｂ断片の固定化ビオチン化β－ラクトグロブリンに対する結合は、可溶性未修飾β－ラクトグロブリンによって阻害された。

【図７】図７は、免疫沈降アッセイの結果である。Ｄ１　ＩｇＥ　Ｆａｂは牛乳の未修飾β－ラクトグロブリンに結合する。１＝低分子量マーカー；２～５＝タンパク質Ｌ－ビーズに固定化したＤ１　ＩｇＥ　ｆａｂと、未処理牛乳サンプル、＋９５℃で１５分間加熱した牛乳サンプル、＋９５℃で３０分間加熱した牛乳サンプル、および＋９５℃で６０分間加熱した牛乳サンプル；６～７＝負の対照（即ち、空のタンパク質Ｌ－ビーズと、未処理牛乳サンプル、または＋９５℃で６０分間加熱した牛乳サンプル）；８＝０．５μｇの精製β－ラクトグロブリン（Sigma製）；９＝０．５μｇの精製Ｄ１　ＩｇＥ　Ｆａｂ。

【図８】図８は、競合的ＥＬＩＳＡの結果である。ヒト　ＩｇＧ１サブタイプに属するＤ１　ＩｇＥ　Ｆａｂ断片のβ－ラクトグロブリンに対する結合は、患者血清によって阻害される。

【図９】図９は、Ｄ１　ＩｇＥ　Ｆａｂ-抗体のβ－ラクトグロブリンに対する結合を示す。（ａ）アレルゲン（灰色）と２つのＩｇＥ分子（軽鎖Ｌ、重鎖Ｈ）の結合の概略図である。

【図１０】図１０は、β－ラクトグロブリンエピトープの、１～６と番号を付した種々の

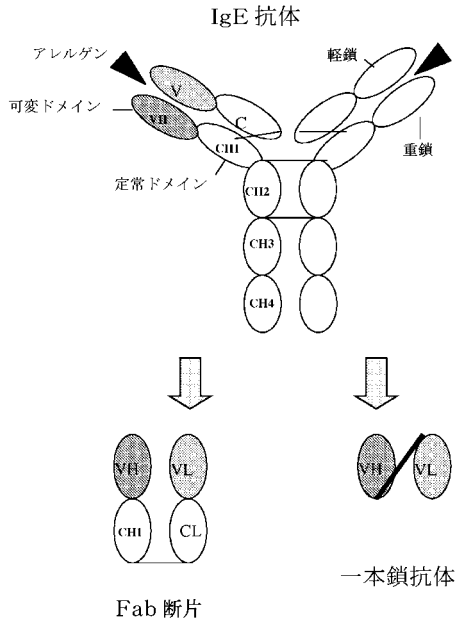
セグメントを示す。
【図１１】図１１は、Ｄ１　ＩｇＥ　Ｆａｂのβ－ラクトグロブリンに対する結合を示す、Ｄ１／ＩｇＥ－Ｆａｂ断片表面の側面図である。
【図１２】図１２は、β－ラクトグロブリンエピトープの表面と共に、Ｄ１　ＩｇＥ　ＦａｂのＣＤＲループおよびβ－ラクトグロブリンに接触するＤ１　ＩｇＥ　Ｆａｂの残基を示す。
【図１３】図１３は、Ｄ１　ＩｇＥ　Ｆａｂのβ－ラクトグロブリンに対する結合（左）、ＩｇＧ　Ｆａｂ　２ＪＥＬのリン酸輸送タンパク質に対するＩｇＧ抗体－抗原型結合（中央）およびＢＶ１６／Ｆａｂの花粉アレルゲンBet ｖ 1に対するＩｇＧ－アレルゲン型結合（右）を示す。
【図１４】図１４は、種々のアレルゲンに由来する潜在的なＩｇＥエピトープを示す。Ｅｑｕｃ１、ウマ皮膚（Lascombe et al., 2000, J. Biol. Chem. 275(28):21572-21577）；Ｂｏｓｄ５、β－ラクトグロブリン；Bet ｖ 1、シラカバ花粉（Spangfort et al., 2003, J. Immunol. 171(6):3084-3090）；Ｂｏｓ ｄ ２、ウシ フケ（Rautiainen et al., 1998, Biochem. Biophys. Res. Commun. 247:746-750）；Ｃｙｐ ｃ １、コイ パルブアルブミン（Swoboda et al., 2002, J. Immunol. 168(9):4576-4584）；およびHev ｂ 6、ラテックス（WO002094878を参照）。平面状（平坦状）表面は太い横線／縦線で表した。
【図１５】図１５は、競合的ＥＬＩＳＡの結果である。Ｄ１　ＩｇＥ　Ｆａｂ断片のＢＬＧに対する結合は、短いペプチドであるＫＲＶＧにより阻害される。Ｃｔｒ１およびｃｔｒ２はバックグラウンドとなる対照であり、ｃｔｒ１は、Ｄ１　ＩｇＥ　Ｆａｂなしのインキュベーションで得られた結果であり、ｃｔｒ２は、ＢＬＧなしの結果である（実施例４を参照）。
【図１６】図１６は、Ｄ１／Ｆａｂ抗体の表面およびアレルゲンＢＬＧのリボンモデルを示す。この図においては、Ｄ１／Ｆａｂに含まれる、ヘベイン結合性ＩｇＥ抗体（クローンＩＣ２）と同一の残基を薄いグレーで示し、異なる残基を濃いグレーで示した。ａ）正面図とｂ）側面図は、構造的に非常に異なるアレルゲンに結合する２種のＩｇＥ抗体軽鎖間に大きな類似性が存在することを示している。
【図１７】平坦状エピトープ、凸状エピトープおよび凹状エピトープに結合する抗体。１列目に、溶媒排除表面（プローブ直径：１０Å）を示した。プローブ球面が大きいため、表面はより大規模の特徴を示している。表面はガウス曲率に基づいて色分けした。平坦状の領域は白で示した。抗体はリボンモデルで示した。２列目に類似構造を示したが、ここでは表面は、エピトープに対応する相互作用表面を表している。
【図１８】５種の異なるアレルゲンの分子表面（プローブ直径：１０Å）を２つの方向から示した。表面は曲率に基づいて色分けし、平坦状領域は白で示した。ＩｇＥ結合のための推定平坦状領域は左列の図に長方形で示した。側面図を右列に示し、左列と同じ領域の位置を線で示した。
【図１９】ｒＢＬＧ－Ｈｉｓ６およびその変異体の精製。２回目のＩＭＡＣ精製の後、タンパク質サンプルをクーマシー染色した１５％ＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル（β－メルカプトエタノール含有）で分析した。プールした画分を矢印で示した。
【図２０】精製ｒＢＬＧ－Ｈｉｓ６およびその変異体をウエスタンブロッティングで分析し、続いてウサギ抗ＢＬＧ抗体とヤギＡＦＯＳ接合抗ウサギ抗体で検出した。３μｇのタンパク質をウェルにロードした。レーン１＝ＬＭＷ、レーン２＝未修飾ＢＬＧ（Sigma製）、レーン３＝ｒＢＬＧ－Ｈｉｓ６、レーン４＝ｒＢＬＧ－Ｈｉｓ６　Ｔ１８Ｙ、およびレーン５＝ｒＢＬＧ－Ｈｉｓ６　Ｔ１８Ｙ／Ｅ４５Ｙ／Ｌ５７Ｙ。
【図２１】ｎＢＬＧ、ｒＢＬＧ－Ｈｉｓ６およびその変異体のＣＤスペクトルを示す。
【図２２】Ｄ１　ＩｇＥ　Ｆａｂの種々のＢＬＧに対する結合特性をＥＬＩＳＡで分析した。ビオチン化したｎＢＬＧ、ｒＢＬＧ－Ｈｉｓ６またはその変異体を、ＳＡ－マイクロタイターウェルに固定化した。結合したＤ１　ＩｇＥ　ＦａｂはＡＦＯＳ接合ヤギ抗カッパ抗体で検出した。３重変異＝ｒＢＬＧ－Ｈｉｓ６　Ｔ１８Ｙ／Ｅ４５Ｙ／Ｌ５７Ｙ変異体、Ｂｓａ＝ウシ血清アルブミン、対照サンプルは、ＢＬＧを固定化したが、Ｄ１　ＩｇＥ　Ｆ

ａｂを使用しない時に、抗カッパ－ＡＦＯＳ接合体によって得られるバックグラウンド値である。
【図２３】アレルギー性ドナーと非アレルギー性ドナーから得たＩｇＥ血清サンプルの、種々のＢＬＧに対する結合特性をＥＬＩＳＡで分析した。ビオチン化したｎＢＬＧ、ｒＢＬＧ－Ｈｉｓ６またはその変異体を、ＳＡ－マイクロタイターウェルに固定化した。結合したＩｇＥは、ＡＦＯＳ接合ヤギ抗ヒトＩｇＥで検出した。
【図２４】ｎＢＬＧ、ｒＢＬＧ－Ｈｉｓ６およびその変異体の、BIAcoreによる解析。種々のＢＬＧに結合する６９．６ｎＭのＤ１　ＩｇＥ　Ｆａｂ溶液の結合曲線である。ｎＢＬＧ、ｒＢＬＧ－Ｈｉｓ６およびその変異体に対するＤ１　ＩｇＥ　Ｆａｂの会合定数および解離定数を計算し、表１１に示した。
【配列表フリーテキスト】
【０１１７】
配列番号５：　配列中の第５番アミノ酸Ｘは任意のアミノ酸であり、第８番アミノ酸Ｘはセリンまたはスレオニンである。
配列番号６：　配列中の第３番～第５番アミノ酸Ｘは任意のアミノ酸であり、第８番アミノ酸Ｘはセリンまたはスレオニンであり、第９番～第１１番アミノ酸Ｘは任意のアミノ酸である。
配列番号８：　β－ラクトグロブリンのアミノ酸配列
配列番号９：　ウシ組み換えＢＬＧ
配列番号１０：　ウシ組み換えＢＬＧ変異体
配列番号１１：　ウシ組み換えＢＬＧ変異体
配列番号１２：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号１３：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号１４：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号１５：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号１６：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号１７：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号１８：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号１９：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号２０：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号２１：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号２２：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号２３：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号２４：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号２５：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号２６：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号２７：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号２８：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号２９：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号３０：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号３１：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号３２：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号３３：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号３４：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号３５：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号３６：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号３７：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号３８：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号３９：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号４０：　ＰＣＲ増幅用プライマー

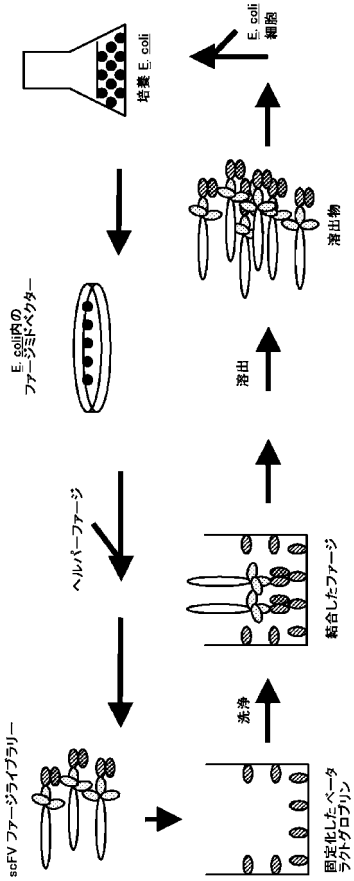
配列番号４１：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号４２：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号４３：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号４４：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号４５：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号４６：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号４７：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号４８：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号４９：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号５０：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号５１：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号５２：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号５３：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号５４：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号５５：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号５６：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号５７：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号５８：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号５９：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号６０：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号６１：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号６２：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号６３：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号６４：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号６５：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号６６：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号６７：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号６８：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号６９：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号７０：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号７１：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号７２：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号７３：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号７４：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号７５：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号７６：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号７７：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号７８：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号７９：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号８０：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号８１：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号８２：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号８３：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号８４：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号８５：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号８６：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号８７：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号８８：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号８９：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号９０：　ＰＣＲ増幅用プライマー

配列番号９１：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号９２：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号９３：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号９４：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号９５：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号９６：　ＣＤＲ－Ｌ１領域の保存性ペプチド配列
配列番号９７：　ＣＤＲ－Ｌ１領域の保存性ペプチド配列
配列番号９８：　ＣＤＲ－Ｌ１領域の保存性ペプチド配列
配列番号９９：　ＣＤＲ－Ｌ１領域の保存性ペプチド配列
配列番号１００：　ＣＤＲ－Ｌ１領域の保存性ペプチド配列
配列番号１０１：　ＣＤＲ－Ｌ１領域の保存性ペプチド配列
配列番号１０２：　ＣＤＲ－Ｌ１領域の保存性ペプチド配列
配列番号１０３：　ＣＤＲ－Ｌ１領域の保存性ペプチド配列
配列番号１０４：　ＣＤＲ－Ｌ１領域の保存性ペプチド配列
配列番号１０５：　ＣＤＲ－Ｌ１領域の保存性ペプチド配列
配列番号１０６：　ＣＤＲ－Ｌ１領域の保存性ペプチド配列
配列番号１０７：　ＣＤＲ－Ｌ１領域の保存性ペプチド配列
配列番号１０８：　ＣＤＲ－Ｌ２領域の保存性ペプチド配列
配列番号１０９：　ＣＤＲ－Ｌ２領域の保存性ペプチド配列
配列番号１１０：　ＣＤＲ－Ｌ２領域の保存性ペプチド配列
配列番号１１１：　ＣＤＲ－Ｌ２領域の保存性ペプチド配列
配列番号１１２：　ＣＤＲ－Ｌ２領域の保存性ペプチド配列
配列番号１１３：　ＣＤＲ－Ｌ３領域の保存性ペプチド配列
配列番号１１４：　ＣＤＲ－Ｌ３領域の保存性ペプチド配列
配列番号１１５：　ＣＤＲ－Ｌ３領域の保存性ペプチド配列
配列番号１１６：　ＣＤＲ－Ｌ３領域の保存性ペプチド配列
配列番号１１７：　ＣＤＲ－Ｌ３領域の保存性ペプチド配列
配列番号１１８：　ＣＤＲ－Ｌ３領域の保存性ペプチド配列
配列番号１１９：　ＣＤＲ－Ｌ３領域の保存性ペプチド配列
配列番号１２０：　ＣＤＲ－Ｌ３領域の保存性ペプチド配列
配列番号１２１：　ＣＤＲ－Ｌ３領域の保存性ペプチド配列
配列番号１２２：　ＣＤＲ－Ｌ３領域の保存性ペプチド配列
配列番号１２３：　ＣＤＲ－Ｌ３領域の保存性ペプチド配列
配列番号１２４：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号１２５：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号１２６：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号１２７：　ＰＣＲ増幅用プライマー
配列番号１２８：　ＰＣＲ増幅用プライマー

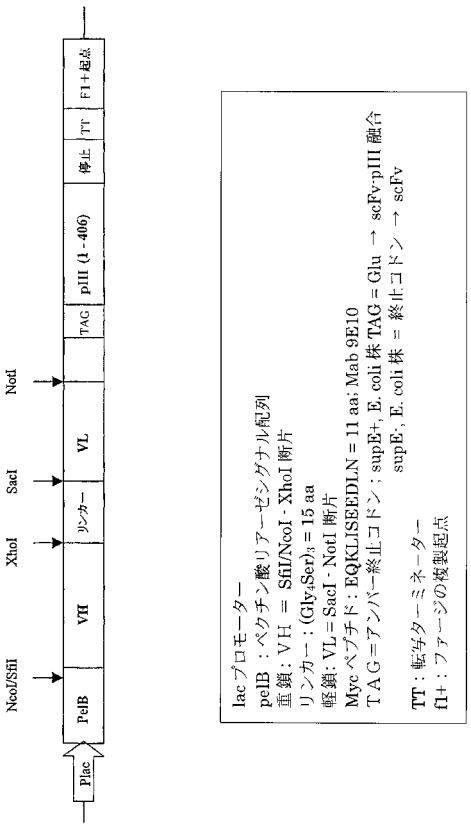
【図１】



【図２】



【図３】



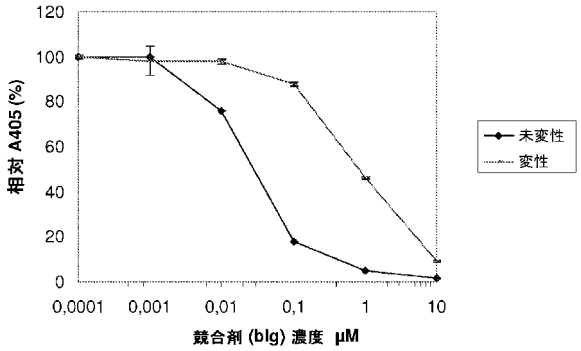
【図４】

```
                10        20        30
D1VH    QVSLRESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFR
                40        50        60
        HHGMTWVRQAPGKGLEWVASLSGSGTKTHF
                70        80        90
        ADSVKGRFTISRDNSNNTLYLQMDNVRDED
               100       110       120
        TAIYYCAKAKRVGATGYFDLWGRGTLVTVSS
```

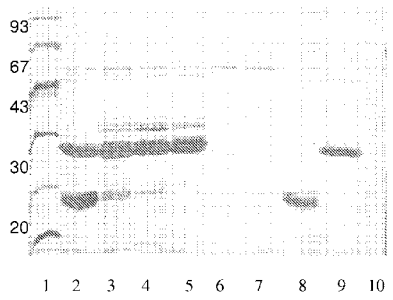
【図５】

```
                10          20          30
D1VL      DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIS
                40          50          60
          SRLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
                70          80          90
          RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQ
                100
          YHSYPWTFGQGTKVEIKR
```

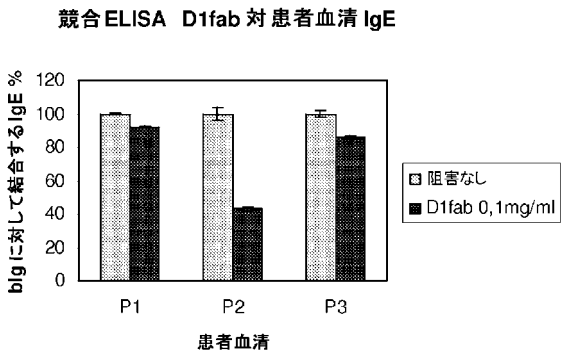
【図６】



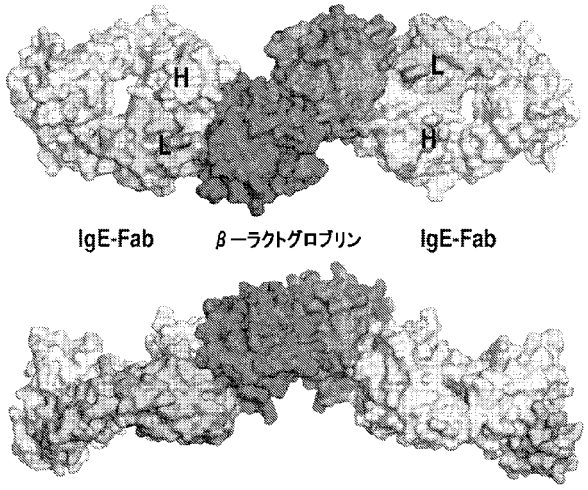
【図７】



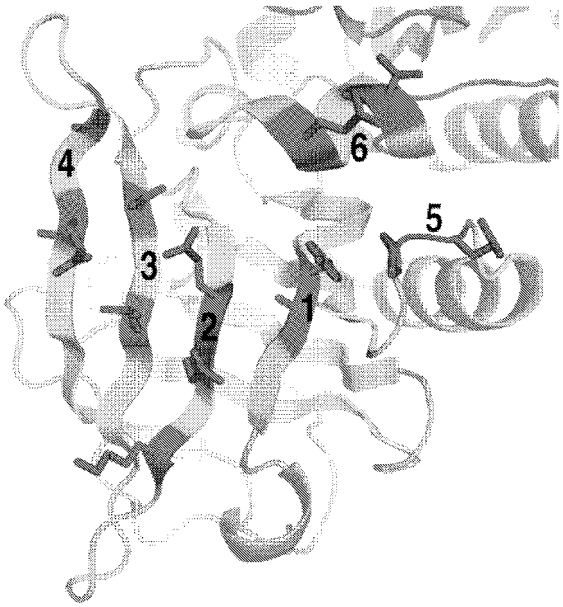
【図８】



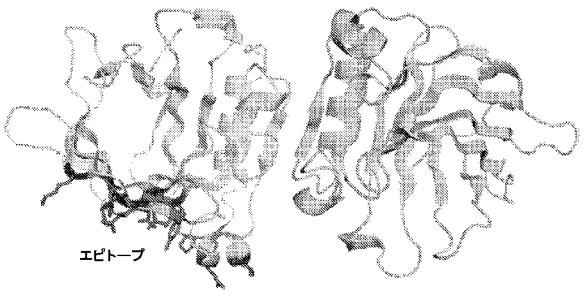
【図９】



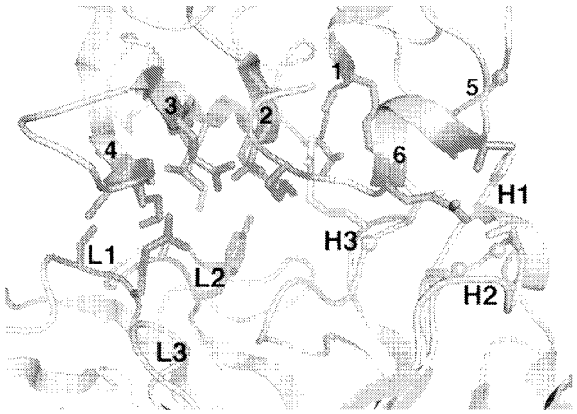
【図１０】



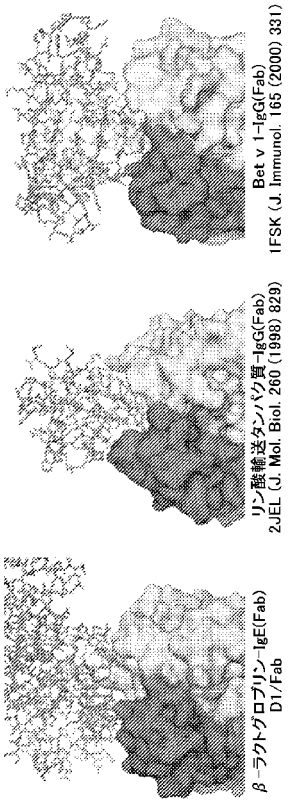
【図１１】



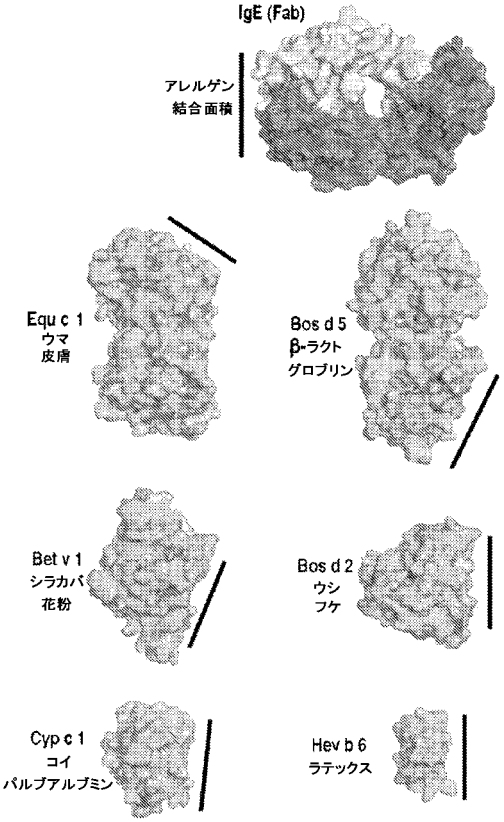
【図１２】



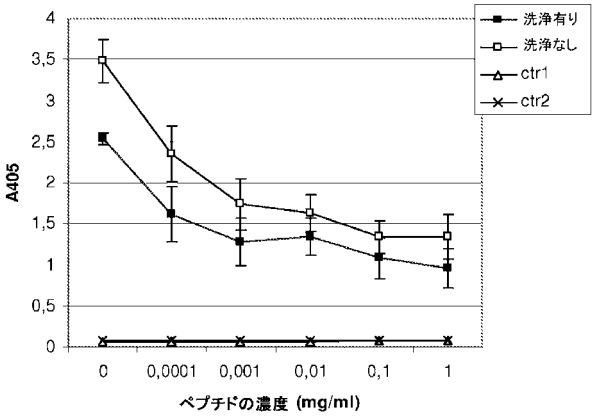
【図１３】



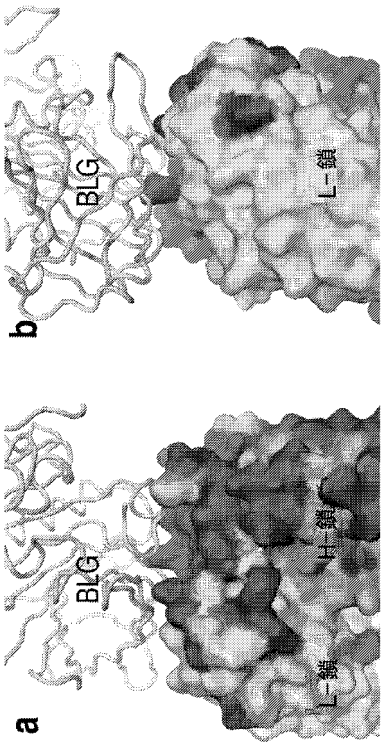
【図１４】



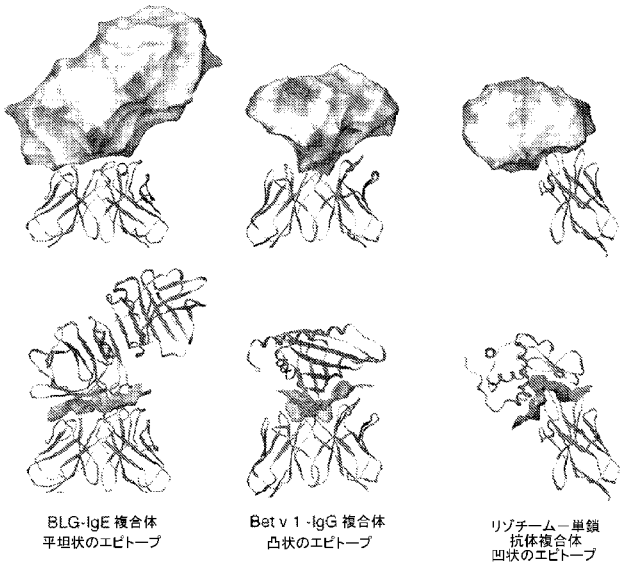
【図１５】



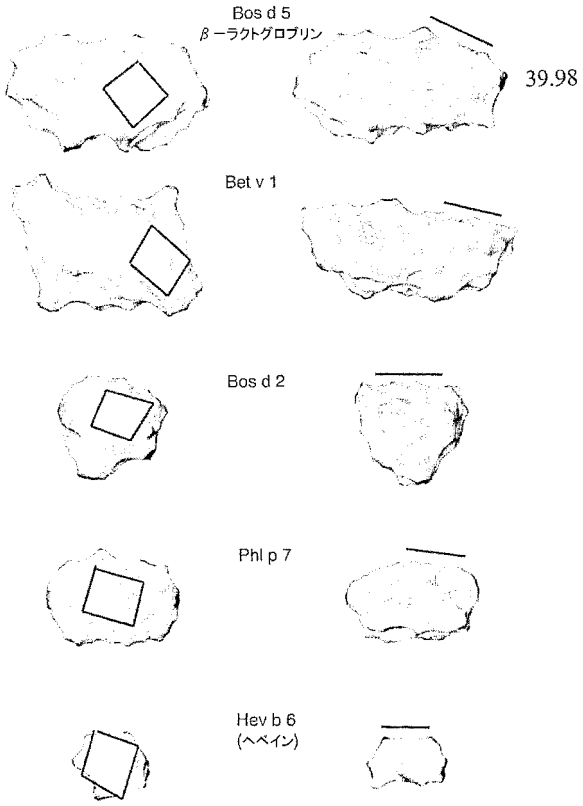
【図１６】



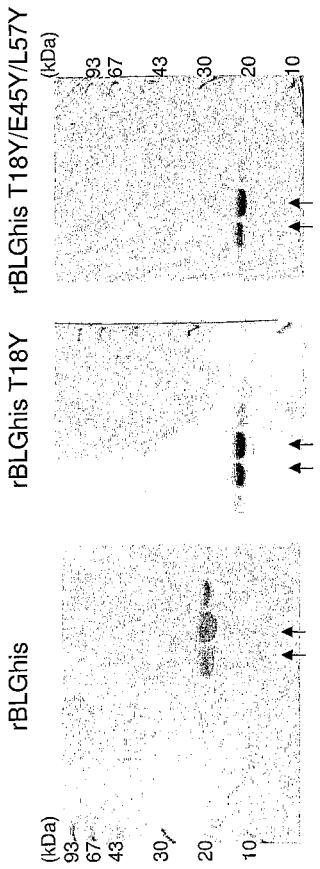
【図１７】



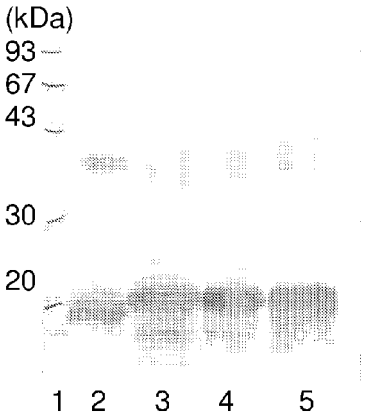
【図１８】



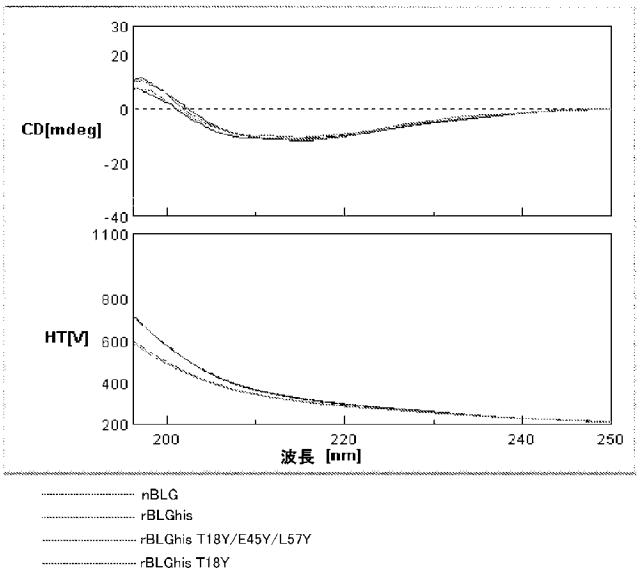
【図１９】



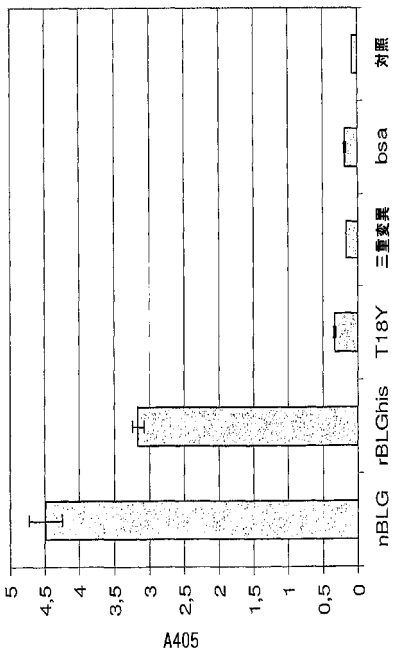
【図２０】



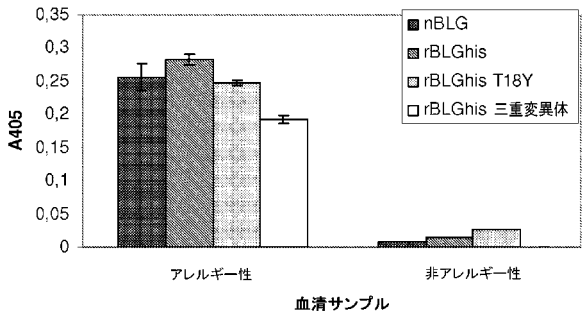
【図２１】



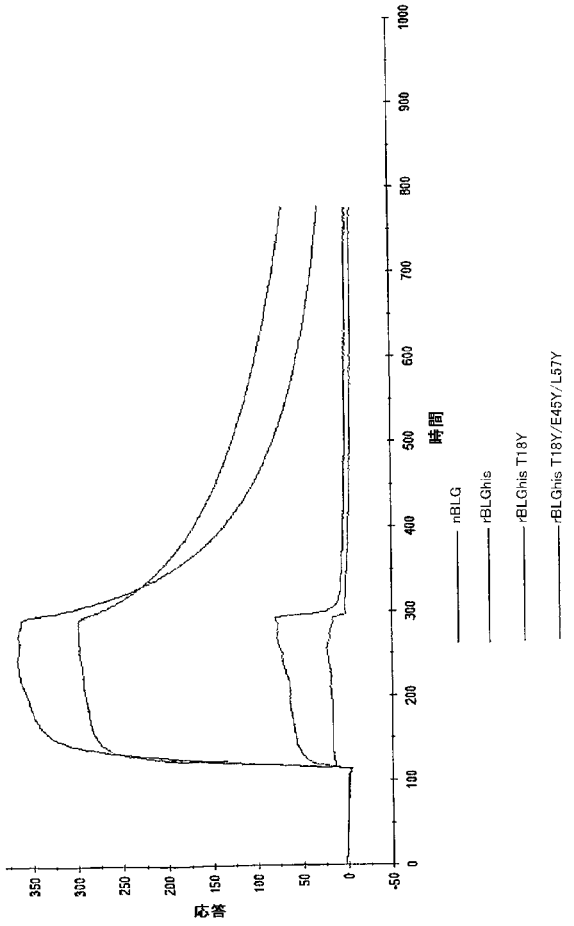
【図２２】



【図２３】



【図２４】



【配列表】
2010521138000001.app
【手続補正書】
【提出日】平成21年6月4日(2009.6.4)
【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】
修飾アレルゲン性ポリペプチドを製造するための方法であって、
（ａ）アレルゲン性ポリペプチドをコードする核酸配列を修飾し、それにより、修飾した核酸から発現される修飾アレルゲン性ポリペプチドにおいて、該アレルゲン性ポリペプチドの平面状（平坦状）Ｉ型表面の構造が改変され、且つ該アレルゲン性ポリペプチド特異的なＩｇＥ抗体の該修飾アレルゲン性ポリペプチドに対する親和性が、アレルゲンに対する親和性の１０分の１以下に低下し、そして
（ｂ）該修飾核酸から修飾アレルゲン性ポリペプチドを発現させるか、または該修飾核酸を用いて修飾アレルゲン性ポリペプチドを製造する
ことを包含し、
該平面状（平坦状）表面は、面積が６００～９００Å^{2}であり、且つ、抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸であるTrp19－Tyr20、Val43－Lys47、Leu57－Gln59、Cys66－Gln68、Pro126－Glu127およびThr154－Glu157の構造座標または三次元座標によって定義されるβ－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープと、コンピューター解析によって類似であると判定されるものであることを特徴とする方法。
【請求項２】
該アレルゲン性ポリペプチドが、以下のａ）～ｆ）からなる群より選ばれることを特徴とする、請求項１に記載の方法。
ａ） Bos d 5, β－ラクトグロブリン、
ｂ） Equ c 1, ウマ 皮膚、
ｃ） Bet v 1, シラカバ 花粉、
ｄ） Bos d 2, ウシ フケ、
ｅ） Cyp c 1, コイ パルブアルブミン、および
ｆ） Hev b 6, ラテックス。
【請求項３】
免疫療法に使用するための、請求項１または２の方法で得られた修飾アレルゲン性ポリペプチド。
【請求項４】
アレルゲンの平面状（平坦状）表面構造に結合し、該アレルゲンに対する特異的ＩｇＥ抗体の結合を阻害または防止する分子を同定するための方法であって、
（ａ）アレルゲン性エピトープを有する粒子に、結合性分子候補物質を接触させ、そして
（ｂ）該アレルゲンの平面状（平坦状）表面に結合する結合性分子候補物質を単離することを包含し、
該平面状（平坦状）表面は、面積が６００～９００Å^{2}であり、且つ、抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸であるTrp19－Tyr20、Val43－Lys47、Leu57－Gln59、Cys66－Gln68、Pro126－Glu127およびThr154－Glu157の構造座標または三次元座標によって定義されるβ－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープと、コンピューター解析によって類似であると判定されるものであることを特徴

とする方法。
【請求項５】
該アレルゲン性ポリペプチドが、以下のａ）～ｆ）からなる群より選ばれることを特徴とする、請求項４に記載の方法。
ａ） Bos d 5, β－ラクトグロブリン、
ｂ） Equ c 1, ウマ 皮膚、
ｃ） Bet v 1, シラカバ 花粉、
ｄ） Bos d 2, ウシ フケ、
ｅ） Cyp c 1, コイ パルブアルブミン、および
ｆ） Hev b 6, ラテックス。
【請求項６】
該分子がペプチドであることを特徴とする、請求項４に記載の方法。
【請求項７】
組み換えＩｇＥモノクローナル抗体を単離するための方法であって、
ａ）ヒト由来サンプルのＩｇＥ産生細胞からｍＲＮＡを単離し、
ｂ）ＩｇＥ Ｆｄ遺伝子領域およびカッパ／ラムダ軽鎖遺伝子をコードするｃＤＮＡを合成して、ＩｇＥ発現ライブラリーを構築し、
ｃ）アレルゲンに固有の平面状（平坦状）表面を有するポリペプチドまたはタンパク質に対して発現ライブラリーをスクリーニングし、該平面状表面に対して10^{7} M^{-1}を超える中度から高度の親和性を示すクローンを単離し、そして
ｄ）上記工程ｃ）で得たＩｇＥ抗体をコードするＤＮＡを単離する
ことを包含し、
該平面状（平坦状）表面は、面積が６００～９００$Å^{2}$であり、且つ、抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸であるTrp19－Tyr20、Val43－Lys47、Leu57－Gln59、Cys66－Gln68、Pro126－Glu127およびThr154－Glu157の構造座標または三次元座標によって定義されるβ－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープと、コンピューター解析によって類似であると判定されるものであることを特徴とする方法。
【請求項８】
該アレルゲン性ポリペプチドが、以下のａ）～ｆ）からなる群より選ばれることを特徴とする、請求項７に記載の方法。
ａ） Bos d 5, β－ラクトグロブリン、
ｂ） Equ c 1, ウマ 皮膚、
ｃ） Bet v 1, シラカバ 花粉、
ｄ） Bos d 2, ウシ フケ、
ｅ） Cyp c 1, コイ パルブアルブミン、および
ｆ） Hev b 6, ラテックス。
【請求項９】
該アレルゲン性ポリペプチドがβ－ラクトグロブリン（配列番号８）であり、該平面状表面が、抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸であるVal43－Lys47とLeu57－Gln59の構造座標または三次元座標によって定義されるものであることを特徴とする、請求項１、４または７に記載の方法。
【請求項１０】
下記アミノ酸配列を包含することを特徴とする、ペプチド。
ＬＬＩＹＸＡＳＴ （配列番号４）
（式中、Ｘは任意のアミノ酸である。）
【請求項１１】
β－ラクトグロブリン（配列番号８）のアレルゲン性エピトープを含む分子または分子複合体に対する化学物質の結合能を評価するための方法であって、該アレルゲン性エピトープは、抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるβ－ラクトグロブリン由来ア

ミノ酸である、β－鎖ＡのTrp19とTyr20およびβ－鎖ＢのGlu44の構造座標によって定義されものであり、以下の工程を包含することを特徴とする方法。
（ｉ）化学物質と、分子または分子複合体に含まれるβ－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープとのフィッティング操作を、計算手段を用いて実施し、そして
（ｉｉ）該フィッティング操作の結果を解析することにより、化学物質とβ－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープとの会合を定量化する。
【請求項１２】
β－ラクトグロブリンの該アレルゲン性エピトープが、抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるアレルゲン性β－ラクトグロブリンのコアエピトープおよび伸長エピトープの少なくとも１種の構造座標によって更に定義されるものであり、該コアエピトープは、β－ラクトグロブリン由来アミノ酸であるTrp19－Tyr20、Val43－Lys47、Leu57－Gln59、Cys66－Gln68、Pro126－Glu127およびThr154－Glu157からなる群より選ばれるものであり、該伸長エピトープは、β－ラクトグロブリン由来アミノ酸であるThr18－Tyr20、Tyr42－Lys47、Glu55－Gln59、Glu65－Lys70、Thr125－Glu127およびThr154－His161からなる群より選ばれるものであることを特徴とする、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
該化学物質がＣＤＲ３ミメトープであることを特徴とする、請求項１１に記載の方法。
【請求項１４】
β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープを含む分子または分子複合体に対する化学物質の結合能を評価するための方法であって、該アレルゲン性エピトープは、抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸であるVal43－Lys47とLeu57－Gln59の構造座標によって定義されるものであり、以下の工程を包含することを特徴とする方法。
（ｉ）化学物質と、分子または分子複合体に含まれるβ－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープとのフィッティング操作を、計算手段を用いて実施し、そして
（ｉｉ）該フィッティング操作の結果を解析することにより、化学物質とβ－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープとの間の会合を定量化する。
【請求項１５】
β－ラクトグロブリンの該アレルゲン性エピトープが、抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるアレルゲン性β－ラクトグロブリンのコアエピトープおよび伸長エピトープの少なくとも１種の構造座標によって更に定義されるものであり、該コアエピトープは、β－ラクトグロブリン由来アミノ酸であるTrp19－Tyr20、Val43－Lys47、Leu57－Gln59、Cys66－Gln68、Pro126－Glu127およびThr154－Glu157からなる群より選ばれるものであり、該伸長エピトープは、β－ラクトグロブリン由来アミノ酸であるThr18－Tyr20、Tyr42－Lys47、Glu55－Gln59、Glu65－Lys70、Thr125－Glu127およびThr154－His161からなる群より選ばれるものであることを特徴とする、請求項１４に記載の方法。
【請求項１６】
該化学物質がＬＣＤＲ２ミメトープであることを特徴とする、請求項１４に記載の方法。
【請求項１７】
β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープに結合する分子を同定するための方法であって、該アレルゲン性エピトープは、抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸である、β－鎖ＡのTrp19とTyr20およびβ－鎖ＢのGlu44の構造座標によって定義されるものであり、以下の工程を包含することを特徴とする方法。
（ａ）β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープを含む分子に、結合性分子候補物質を接触させ、そして
（ｂ）β－ラクトグロブリンの該アレルゲン性エピトープに結合した結合性分子候補物質を単離する。
【請求項１８】

アフィニティークロマトグラフィーによって実施することを特徴とする、請求項１７に記載の方法。

【請求項１９】

β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープに結合する分子を同定するための方法であって、該アレルゲン性エピトープは、抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸であるVal43－Lys47とLeu57－Gln59の構造座標によって定義されるものであり、以下の工程を包含することを特徴とする方法。

（ａ）β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープを含む分子に、結合性分子候補物質を接触させ、そして

（ｂ）β－ラクトグロブリンの該アレルゲン性エピトープに結合した結合性分子候補物質を単離する。

【請求項２０】

アフィニティークロマトグラフィーによって実施することを特徴とする、請求項１９に記載の方法。

【請求項２１】

β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープとそのリガンドとの間の結合に対するモジュレーターを同定するための方法であって、β－ラクトグロブリンの該アレルゲン性エピトープは、抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸である、β－鎖ＡのTrp19とTyr20およびβ－鎖ＢのGlu44の構造座標によって定義されるものであり、以下の工程を包含することを特徴とする方法。

（ａ）推定モジュレーター化合物の存在下および不存在下において、β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープを含む分子とそのリガンドとを接触させ、

（ｂ）該推定モジュレーター化合物の存在下および不存在下において、β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープとそのリガンドとの結合を検出し、そして

（ｃ）該推定モジュレーター化合物の存在下におけるβ－ラクトグロブリンアレルゲン性エピトープとそのリガンドとの結合が、該推定モジュレーター化合物の不存在下における結合と比べて減少または増加していることを指標として、モジュレーター化合物を同定する。

【請求項２２】

以下の工程（ｄ）を更に包含する、請求項２１に記載の方法。

（ｄ）上記工程（ｃ）で同定したモジュレーターを、薬学的に許容される担体と共に処方することにより、モジュレーター組成物を製造する。

【請求項２３】

該リガンドが、β－ラクトグロブリン（配列番号８）のアレルゲン性エピトープに対して結合特異性を有するＩｇＥクラスのモノクローナル抗体、または該結合特異性を有する該モノクローナル抗体の機能的断片であり、該モノクローナル抗体とその断片は、配列番号２に示したＣＤＲ－Ｈ３ループのArg101を、抗体とβ－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープとの結合における基本残基として含有することを特徴とする、請求項２１に記載の方法。

【請求項２４】

β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープとそのリガンドとの間の結合に対するモジュレーターを同定するための方法であって、該β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープは、抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸であるVal43－Lys47とLeu57－Gln59の構造座標によって定義されるものであり、以下の工程を包含することを特徴とする方法。

（ａ）推定モジュレーター化合物の存在下および不存在下において、β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープを含む分子とそのリガンドとを接触させ、

（ｂ）該推定モジュレーター化合物の存在下および不存在下において、β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープとそのリガンドとの結合を検出し、そして

（ｃ）該推定モジュレーター化合物の不存在下との比較によって、該推定モジュレータ

ー化合物の存在下で観察されるβ－ラクトグロブリンアレルゲン性エピトープとそのリガンドとの結合の減少または増加を指標として、モジュレーター化合物を同定する。
【請求項２５】
以下の工程（ｄ）を更に包含する、請求項２４に記載の方法。
（ｄ）上記工程（ｃ）で同定したモジュレーターを、薬学的に許容される担体と共に処方することにより、モジュレーター組成物を製造する。
【請求項２６】
該リガンドが、β－ラクトグロブリン（配列番号８）のアレルゲン性エピトープに対して結合特異性を有するＩｇＥクラスのモノクローナル抗体、または該結合特異性を有する該モノクローナル抗体の機能的断片であり、該モノクローナル抗体またはその断片は、配列番号２に示したＣＤＲ－Ｈ３ループのArg101を、抗体とβ－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープとの結合における基本残基として含有することを特徴とする、請求項２４に記載の方法。
【請求項２７】
β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープの三次元画像を作製するためのコンピューターであって、
符号化したコンピューター読み取り可能データが記録されたデータ保存材料を包含するコンピューター読み取り可能データ保存媒体であって、該データは、抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸であるβ－鎖ＡのTrp19とTyr20およびβ－鎖ＢのGlu44の構造座標を包含し、
該コンピューター読み取り可能データを処理するための命令を保存するためのワーキングメモリー、
該ワーキングメモリーおよび該コンピューター読み取り可能なデータ保存媒体に接続された、コンピューター読み取り可能データを処理して該三次元画像として出力するための中央処理装置、および
該三次元画像を表示するための、該中央処理装置に接続されたディスプレイ
を包含するコンピューター。
【請求項２８】
β－ラクトグロブリンのアレルゲン性エピトープの三次元画像を作製するためのコンピューターであって、
符号化したコンピューター読み取り可能データが記録されたデータ保存材料を包含するコンピューター読み取り可能データ保存媒体であって、該データは、抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸であるVal43－Lys47とLeu57－Gln59の構造座標を包含し、
該コンピューター読み取り可能なデータを処理するための命令を保存するためのワーキングメモリー、
該ワーキングメモリーおよび該コンピューター読み取り可能データ保存媒体に接続された、コンピューター読み取り可能データを処理して該三次元画像として出力するための中央処理装置、および
該三次元画像を表示するための、該中央処理装置に接続されたディスプレイ
を包含するコンピューター。
【請求項２９】
修飾アレルゲン性ポリペプチドを製造するための方法であって、
（ａ）アレルゲン性ポリペプチドに含まれる潜在的なＩｇＥ結合部位を構造解析または分子モデリングによって検出し、
（ｂ）抗体－β－ラクトグロブリン免疫複合体に含まれるβ－ラクトグロブリン由来アミノ酸であるVal43－Lys47とLeu57－Gln59の三次元座標によって定義される平面状表面と類似した、表面積が６００～９００$Å^2$の平面状または平坦状の構造が該潜在的なＩｇＥ結合部位に含まれるか否かを、該アレルゲン性ポリペプチドの三次元構造の計算機解析によって決定し、β－ラクトグロブリンに見られる構造と類似した平面状または平坦状の表

面が検出された場合には、更に以下の工程を実施する：
（ｃ）該アレルゲン性ポリペプチドをコードする核酸配列を修飾し、それにより、修飾した核酸から発現される修飾アレルゲン性ポリペプチドにおいて、該アレルゲン性ポリペプチドの平面状または平坦状表面の構造が改変され、そして
（ｄ）上記工程ｃ）で得た該修飾核酸から修飾アレルゲン性ポリペプチドを発現させるか、または該修飾核酸を用いて修飾アレルゲン性ポリペプチドを製造する
ことを包含する方法。
【請求項３０】
工程に（ｂ）において、該アレルゲン性ポリペプチドの三次元構造を、β－ラクトグロブリンの三次元構造と比較することを特徴とする、請求項２９に記載の方法。

【国際調査報告】

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FI2008/050026

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet
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)

IPC: C07K, A61K, C21N, G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, CHEM ABS DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1512695 A1 (BIOMAY PRODUKTIONS- UND HANDELS-AKTIENGESELLSCHAFT), 9 March 2005 (09.03.2005), page 3, line 8 - line 9, example 5, table 3	1-3,10
	--	
X	SPANGFORT, M D ET AL, "Dominating IgE-Binding Epitope of Bet v 1, the Major Allergen of Birch Pollen, Characterized by X-ray Crystallography and Site-Directed Mutagenesis", The Journal of Immunology 2003, Vol. 171, p. 3084-3090, abstract, PREV200300542484	1-3,10
	--	
X	JP 8070866 A, CHIYUUGAI SHOJI KK, 1996-03-19: (abstract) Retrieved from: PAJ database	1-3,10
	--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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 application or patent 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
26 May 2008	28-05-2008
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86	Authorized officer Anna Björklund/PR Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FI2008/050026

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SWOBODA, I ET AL, "Mutants of the major ryegrass pollen allergen, Lol p 5, with reduced IgE-binding capacity: candidates for grass pollen-specific immunotherapy", Eur. J. Immunol. 2002, Vol. 32, p. 270-280, page 273, column 2, line 20 - line 24, PREV200200153340	1,3,10
X	VENIEN, A ET AL, "Production and Epitopic Characterization of Monoclonal Antibodies Against Bovine Beta-Lactoglobulin", J. Dairy. Sci. 1997, Vol. 80, p. 1977-1987, page 1978, left column, line 6 - line 8; page 1978, right column, line 19- line 45, PREV199799752059	11-16,18-30, 64
X	CLEMENT, G ET AL, "Epitopic characterization of native bovine Beta-lactglobulin", Journal of Immunological Methods 2002, Vol. 266, p. 67-78, page 73, left column, line 3 - line 4, PREV200200512245	1-2,9,11-16, 18-34,64
X	CHO, Y ET AL, "Probing the Retinol-binding Site of Bovine Beta-Lactoglobulin", The Journal of Biological Chemistry 1994, Vol. 269, No. 15, p. 11102-11107, abstract, PREV199497279244	1-2,9,31-33
X	WO 2006125201 A3 (CENTOCOR INC.), 23 November 2006 (23.11.2006), seq id no 14	36
X	LAVER, W G ET AL, "Epitopes on Protein Antigens: Misconceptions and Realities", Cell 1990, Vol. 61, p. 553-556, page 553, right column, line 22 - line 24; page 553, right column, line 34 - line 35, PREV199039024409	4-9,13-15, 17,31-55, 58-63,65-66

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FI2008/050026

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LAUKKANEN, MARJA-LEENA ET AL, "Hevein-specific recombinant IgE antibodies from human single-chain antibody phage display libraries", Journal of Immunological Methods 2003, Vol. 278, p. 271-281, section 2.2-2.4, 3.1-3.3, PREV200300544168	7-8
A	WO 03054216 A2 (HUMAN GENOME SCIENES INC.), 3 July 2003 (03.07.2003), sequence alignment. -& DATABASE GENESEQ [online] Accession no. AA031139, 6 October 2003, retrieved from EBI, 76.9 % identity in a 121 aa overlap with SEQ ID NO 2	17
A	US 20030207336 A1 (JARDIEU, PAULA M. ET AL), 6 November 2003 (06.11.2003), SEQ ID NO 3. -& DATABASE GENESEQ[online] Accession no. ADG38991, 26 February 2004, retrieved from EBI, 92.6 % identity in a 108 aa overlap with SEQ ID NO 4	17
PX	NIEMI, MERJA ET AL, "Molecular Interactions between a Recombinant IgE Antibody and the Beta-Lactoglobulin Allergen, Structure Nov. 2007, Vol. 15, p. 1413-1421, PREV200800049795	1-66

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FI2008/050026

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 10, 56-57
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 10 relates to a method for treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic

.../...

2. ☒ Claims Nos.: 1-8, 10 (all partially)
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:

Present claims 1-8 and 10 relate to methods and polypeptides defined by reference to a desirable characteristic or

.../...

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

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.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FI2008/050026

Box II.1

methods, see PCT rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been made for this claim. The search has been directed to the technical content of the claim.

The subject matter of claims 56-57, relating to a computer containing information about the structure coordinates of certain β-lactoglobulin amino acids, is considered to be a mere representation of information. See PCT rule 39.1(v).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FI2008/050026

Box II.2

property, namely the modification of the nucleic acid sequence of any allergenic polypeptide, so that the structure of the planar (flat) type I surface of said polypeptide is altered so that the affinity of an IgE-antibody which is specific to said allergen decreases at least tenfold, the identification of molecules binding to the planar (flat) type I surface structure of any allergen, allergenic polypeptides having such modified planar (flat) type I surfaces and the use of allergens with disrupted planar surfaces in treatment.

The expression "planar (flat) type I surface" is vague and it is not clear which positions in the nucleic acid sequence of all possible allergenic polypeptides are relevant for this structure.

The claims cover all methods and polypeptides involving such planar (flat) type I surfaces whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and / or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such methods and polypeptides. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the method and polypeptides by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely modifications of the specific epitopes mentioned in table VI. The general aspect of modifying allergens so as to reduce their allergenicity and the general concept of planar surfaces in allergens have also been searched.

Thence it follows that a reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability only can be established for those parts which have been searched.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FI2008/050026

International patent classification (IPC)
C07K 14/46 (2006.01)
A61K 39/35 (2006.01)
C07K 16/16 (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)
C12P 21/08 (2006.01)
G01N 33/53 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se
The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument(service in Swedish).

Use the application number as username.
The password is **YRYKYTJPFJ**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

26/01/2008

International application No.
PCT/FI2008/050026

EP	1512695	A1	09/03/2005	AU	2004205160	A	00/00/0000
				CA	2475073	A	04/03/2005
				JP	2005080661	A	31/03/2005
				US	20060140969	A	29/06/2006
WO	2006125201	A3	23/11/2006	AU	2006247034	A	23/11/2006
				CA	2609349	A	23/11/2006
				EP	1888114	A	20/02/2008
				NO	20076563	A	05/02/2008
				WO	2006125202	A	23/11/2006
WO	03054216	A2	03/07/2003	AU	2002309647	B	24/01/2008
				AU	2002361784	A	09/07/2003
				CA	2446723	A	05/12/2002
				CA	2471140	A	03/07/2003
				CN	1610696	A	27/04/2005
				CN	1635908	A	06/07/2005
				EP	1465925	A	13/10/2004
				EP	1572874	A	14/09/2005
				JP	2005515963	T	02/06/2005
				JP	2005516958	T	09/06/2005
				MX	PA03010747	A	02/03/2004
				MX	PA04006042	A	27/09/2004
				NZ	529359	A	27/04/2007
				US	7064189	B	20/06/2006
				US	20030180296	A	25/09/2003
				US	20030190685	A	09/10/2003
				US	20050129616	A	16/06/2005
				US	20050129699	A	16/06/2005
				US	20050214205	A	29/09/2005
				US	20050214206	A	29/09/2005
				US	20050214207	A	29/09/2005
				US	20050214208	A	29/09/2005
				US	20050214209	A	29/09/2005
				US	20050214210	A	29/09/2005
				US	20060269555	A	30/11/2006
				US	20060270837	A	30/11/2006
				WO	02097033	A	05/12/2002
US	20030207336	A1	06/11/2003	US	6703018	B	09/03/2004
				US	20050276801	A	15/12/2005
				US	20070231328	A	04/10/2007
				US	6037454	A	14/03/2000

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｐ 21/08	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｐ	21/08		
Ａ６１Ｋ 38/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	37/02		
Ａ６１Ｐ 37/08	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/08		
Ｇ０１Ｎ 33/15	*(2006.01)*	Ｇ０１Ｎ	33/15	Ｚ	
Ｇ０１Ｎ 33/50	*(2006.01)*	Ｇ０１Ｎ	33/50	Ｚ	
Ｇ０１Ｎ 33/566	*(2006.01)*	Ｇ０１Ｎ	33/566		
Ｇ０６Ｆ 19/00	*(2006.01)*	Ｇ０６Ｆ	19/00	６００	
Ｃ１２Ｎ 15/02	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/00	Ｃ	
Ｃ０７Ｋ 16/18	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/18		
Ｃ０７Ｋ 16/16	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/16		
Ｃ０７Ｋ 16/04	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/04		

(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,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ニエミ，メルヤ
フィンランド国、エフアイ－８０１３０ ヨエンスー、レイニッキティエ ４ イー ３２
(72)発明者 ロウヴィネン，ユハ
フィンランド国、エフアイ－８０１４０ ヨエンスー、カイスラランナンティエ １３
(72)発明者 ラウッカネン，マルヤ－レーナ
フィンランド国、エフアイ－０２２１０ エスポー、エッリプシクヤ ３ デー ２６
(72)発明者 タッキネン，クリスティーナ
フィンランド国、エフアイ－０２２００ エスポー、ハルティランティエ １２ アス １
(72)発明者 ソデルルンド，ハンス
フィンランド国、エフアイ－０２９４０ エスポー、サロンキティエ １９
(72)発明者 マキネン－キルユネン，ソイリ
フィンランド国、エフアイ－００７１０ ヘルシンキ、グラニーッティティエ ７ アス ２８
(72)発明者 ハーハテラ，タリ
フィンランド国、エフアイ－００２００ ヘルシンキ、パヤラハデンティエ １０ ビーデー ３４

Ｆターム(参考) 2G045 AA40 BB14 BB50 BB51 DA37 FA11 FB01 FB03 GC10
4B024 AA01 AA11 BA31 CA02 HA01 HA15
4B064 AG27 AG31 CA19 CC24 DA01 DA13
4C084 AA02 AA06 BA02 BA44 CA53 DC50 NA14 ZB132
4H045 AA10 AA11 AA20 AA30 BA05 CA30 CA40 CA52 DA75 DA86
EA31 EA50 FA74