(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. November 2006 (16.11.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/119736 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
*A61K 31/427* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
*A61P 9/00* (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2006/000779

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. April 2006 (28.04.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 022 182.3 9. Mai 2005 (09.05.2005) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **COMBINATURE BIOPHARM AG** [DE/DE]; Robert-Rössle-Strasse 10, 13125 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **JOSHI, Mangesh** [DE/DE]; Combinature Biopharm AG, Robert-Rössle-Strasse 10, 13125 Berlin (DE). **OSCHKINAT, Hartmut** [DE/DE]; Combinature Biopharm AG, Robert-Rössle-Strasse 10, 13125 Berlin (DE). **SCHADE, Markus** [DE/DE]; Combinature Biopharm AG, Robert-Rössle-Strasse 10, 13125 Berlin (DE). **VARGAS, Carolyn** [DE/DE]; Combinature Biopharm AG, Robert-Rössle-Strasse 10, 13125 Berlin (DE).

(74) Anwalt: **JUNGBLUT, Bernhard**; Albrecht, Lüke & Jungblut, Gelfertstrasse 56, 14195 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**
— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

(54) **Title:** PDZ-DOMAIN MODULATORS

(54) **Bezeichnung:** MODULATOREN DER PDZ-DOMÄNE

(57) **Abstract:** The invention relates to compounds which bind to the PDZ domains of proteins with PDZ domains, the uses of such compounds and screening methods for identification of such compounds.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft Verbindungen, welche an die PDZ-Domäne von Proteinen mit PDZ-Domänen binden, Verwendungen solcher Verbindungen sowie Screening Verfahren zur Identifizierung solcher Verbindungen.

WO 2006/119736 A2

# Modulatoren der PDZ-Domäne

## Gebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue Substanzen, welche an die PDZ-Domäne von Proteinen binden, Verwendungen von Substanzen, welche an die PDZ-Domäne von Proteinen binden, sowie Mittel zur Identifizierung von Verbindungen, welche an die PDZ-Domäne eines Proteins binden.

## Stand der Technik und Hintergrund der Erfindung

Die PDZ-Domäne wurde ursprünglich als gemeinsames Element in drei strukturell verwandten Proteinen identifiziert, nämlich PSD-95/SAP90, DLG und ZO-1 (Garner et al., TRENDS IN CELL BIOL., 6:429-433 (1996); Craven et al., CELL, 93:495-498 (1998); Hutter et al., NEURO SCI.Res., 32:1-7 (1998)). Die PDZ-Domäne wird auch als DLG Homologieregion (DHR) oder GLGF Repeat bezeichnet. Letzteres beruht auf der Gegenwart eines Gly-Leu-Gly-Phe-Sequenzmotivs. Die PDZ-Domäne umfasst ca. 90 Aminosäuren, und kristallografische Untersuchungen an PSD-95, SAP97 und CASK zeigen, dass sie aus zwei Alpha-Helixen und sechs Beta-Sheets gebildet ist (Daniels et al., NAT. STRUCT. BIOL. 5:317-325 (1998); Doyle et al., CELL, 85:1067-1076 (1996)).

PDZ Domänen, die 785 mal in 436 verschiedenen humanen Genen vorkommen, gehören zu einer der wichtigsten Proteinklassen im humanen Genom (Kay et al., Chemistry & Biology, 11:423-

424 (2004)). PDZ Domänen kontrollieren die Lokalisierung, das Clustering, das Recycling und die Zellmembranexpression von vielen Rezeptor-, Transport- und Ionenkanal-Proteinen (Dev, K.K., Nat. Rev. Drug Discov. 3:1047-1056 (2004)).

Durch Rekrutierung von Downstream-Proteinen in Signalisierungs-Pathways vermitteln PDZ-Domänen die Bildung spezifischer Multi-Proteinkomplexe. Proteine, welche PDZ-Domänen enthalten, spielen wichtige Rollen in vielen Schlüssel-Pathways, einschließlich Erhaltung der Polarität und Morphologie von Epithelzellen, Organisierung der postsynaptischen Dichte in neuralen Zellen, und Regulierung der Aktivität und Transport von Membranproteinen. Hieraus folgt, dass Substanzen, welche an die PDZ-Domäne binden, solche Proteine bzw. Proteinkomplexe gezielt modulieren können und folglich ein besonderes therapeutisches Potenzial haben.

Dieses Prinzip der Modulierung von PDZ-Domänen konnte durch blockierende Peptid-Liganden in verschiedenen Zellkultur- und Tiermodellen gezeigt werden (Dev, K.K., Nat. Rev. Drug Discov. 3:1047-1056 (2004)). So konnten fokale Hirnschädigungen durch Ischämie in einem Ratten-Tiermodell durch Peptid-Liganden reduziert werden, die die Interaktion zwischen der PDZ-Domäne des Protein PSD-95 und N-Methyl-D-aspartatrezeptoren (NMDARs) blockieren, was einen neuen Ansatzpunkt zur Therapie von Schlaganfällen darstellt (Aarts et al., Science 298:846-850 (2002)). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Blockierung der zweiten PDZ-Domäne des Proteins MAGI3 durch irreversible, synthetische Kleinmolekül-Inhibitoren zu einer dreifachen

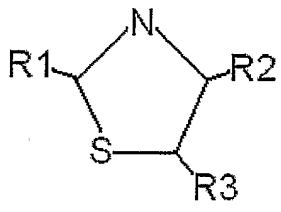
Steigerung der Aktivität eines Krebs-relevanten Enzyms in einem Zellkulturmodell führt [Fujii et al., J. Am. Chem. Soc. 125:12074-12075 (2003)).

Technisches Problem der Erfindung

Der Erfindung liegt daher das technische Problem zugrunde Verbindungen anzugeben, welche in der Lage sind, dort an die PDZ-Domäne eines Proteins zu binden, wo in Abwesenheit eines Modulators die Interaktion mit natürlichen Protein-Liganden stattfindet. Des Weiteren liegt der Erfindung das technische Problem zugrunde, Mittel zur Identifizierung solcher Verbindungen anzugeben.

Grundzüge der Erfindung und bevorzugte Ausführungsformen

Zur Lösung dieses technischen Problems lehrt die Erfindung die Verwendung einer Verbindung gemäß Formel I




Formel I

wobei R1 und R2 =O oder =S und gleich oder verschieden

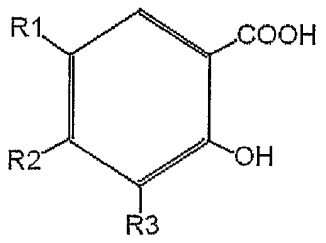
sind, wobei R2 alternativ für zwei -H stehen kann, wobei R3 =CHR4, $-CH_2R4$ oder -CHR5R4 ist, wobei R4 Phenyl; mit -Hal oder $-C(Hal)_n$ (n= 1, 2, oder 3) einfach, zweifach oder dreifach substituiertes Phenyl; 2-, 3-, 4-, oder 5-Thienyl; mit -Hal oder $-C(Hal)_n$ (n= 1, 2, oder 3) einfach, zweifach oder dreifach substituiertes 2-, 3-, 4-, oder 5-Thienyl, 2-, 3-, 4-, oder 5-Furyl; mit -Hal oder $-C(Hal)_n$ (n= 1, 2, oder 3) einfach, zweifach oder dreifach substituiertes 2-, 3-, 4-, oder 5-Furyl; oder C1-C5 Alkyl, linear oder verzweigt, ist, wobei -Hal -F, -Cl, -Br, oder -I ist, wobei R5 C1-C5 Alkyl, linear oder verzeigt, oder $-CH_2-CO-N(R6)_2$ mit R6 = C1-C5 Alkyl, linear oder verzweigt, ist, wobei freie Valenzen des Ringes mit Wasserstoff gebunden sind, wobei das Ring -S- ersetzt sein kann durch -O-, $-CH_2-$ oder -CO-, oder ein physiologisch verträgliches Salz einer solchen Verbindung zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Modulation eines eine PDZ-Domäne enthaltenden Proteins.

Generell umfasst der Begriff C1 bis C5 Alkyl Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl, Isopentyl, tert-Pentyl und Neopentyl.

Bevorzugte Substanzen sind dadurch gekennzeichnet, dass R1 =S ist, wobei R2 =O ist, wobei R3 =CH-R4 ist, und/oder dass R4 3-Thienyl, Phenyl, oder mit -Hal, vorzugsweise -Br, in para substituiertes Phenyl ist, und/oder dass R1 =S ist, wobei R2 =O ist, wobei R3 $-CH_2R4$ oder -CHR5R4 ist, und R4 3-Furyl oder mit $-CHal_3$, vorzugsweise $-CF_3$, in para substituiertes Phenyl ist, wobei R5 Methyl oder $-CH_2-CO-N(CH_3)_2$ ist, und/oder dass R1 =O ist, wobei R2 =O ist,

wobei R3 =CH-R4 ist, und/oder R4 Isopropyl oder mit $-CHal_3$, vorzugsweise $-CF_3$, in meta oder para substituiertes Phenyl ist, und/oder R1 =O ist, wobei R2 =O ist, wobei R3 $-CH_2-R4$ ist, und wobei R4 mit -Hal, insbesondere -Br, oder mit $-CHal_3$, insbesondere $-CF_3$ in para substituiertes Phenyl ist.

Des weiteren lehrt die Erfindung die Verwendung einer Verbindung gemäß Formel II

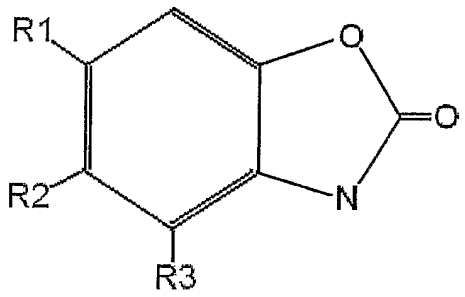



Formel II

wobei R1 -Hal oder C1-C5 Alkyl, linear oder verzweigt, ist, wobei R2 -H ist, und wobei R3 $-NO_2$, -Hal, C1-C5 Alkyl, linear oder verzweigt, ist, wobei an Stelle von R1 und R2 ein Ring mit -CH=CHal-CH=CH- gebildet sein kann, oder wobei an Stelle von R2 und R3 ein Ring mit -CH=CH-CH=CH- gebildet sein kann, wobei -Hal -F, -Cl, -Br, oder -J ist, wobei freie Valenzen des Ringes mit Wasserstoff gebunden sind, oder ein physiologisch verträgliches Salz einer solchen Verbindung zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Modulation eines eine PDZ-Domäne enthaltenden Proteins.

Dann ist bevorzugt, wenn R3 -Br oder tertiär-Butyl ist, und/oder R1 -Cl, -Br, oder tertiär-Butyl ist, und/oder wenn R1 -Br ist, wobei an Stelle von R2 und R3 ein Ring mit -CH=CH-CH=CH- gebildet ist, und/oder wenn R3 -Br ist, wobei an Stelle von R1 und R2 ein Ring mit -CH=CBr-CH=CH- gebildet ist.

Des Weiteren lehrt die Erfindung die Verwendung einer Verbindung gemäß Formel III




Formel III

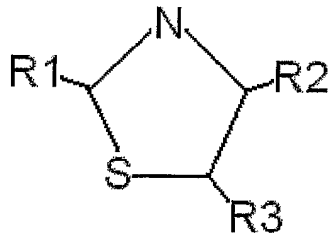
wobei R1 $-NO_2$ oder -Hal ist, wobei R2 und R3 gleich oder verschieden und -H oder -Hal sind, wobei -Hal -F, -Cl, -Br, oder -J ist, wobei freie Valenzen der Ringe mit Wasserstoff gebunden sind, oder ein physiologisch verträgliches Salz einer solchen Verbindung zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Modulation eines eine PDZ-Domäne enthaltenden Proteins.

Dann ist es bevorzugt, wenn R1, R2 und R3 -Hal, insbesondere -Cl sind, und/oder wenn R1 $-NO_2$ ist, wobei R2 und R3 -H sind.

Eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung wird hergestellt, indem die Verbindung in physiologisch wirksamer Dosis mit zumindest einem Hilfs- oder Trägerstoff gemischt wird.
Diese galenische Herrichtung einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung kann in fachüblicher Weise erfolgen. Als Gegenionen für ionische Verbindungen kommen beispielsweise $Na^+$, $K^+$, $Li^+$ oder Cyclohexylammonium in Frage. Geeignete feste oder flüssige galenische Zubereitungsformen sind beispielsweise Granulate, Pulver, Dragees, Tabletten, (Mikro-) Kapseln, Suppositorien, Sirupe, Säfte, Suspensionen, Emulsionen, Tropfen oder Lösungen zur Injektion (i.v., i.p., i.m., s.c.) oder Vernebelung (Aerosole), transdermale Systeme, sowie Präparate mit protrahierter Wirkstoff-Freigabe, bei deren Herstellung übliche Hilfsmittel wie Trägerstoffe, Spreng-, Binde-, Überzugs-, Quellungs-, Gleit- oder Schmiermittel, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel und Lösungsvermittler, Verwendung finden. Als Hilfsstoffe seien Magnesiumcarbonat, Titandioxid, Lactose, Mannit und andere Zucker, Talcum, Milcheiweiß, Gelatine, Stärke, Zellulose und ihre Derivate, tierische und pflanzliche Öle wie Lebertran, Sonnenblumen-, Erdnuss- oder Sesamöl, Polyethylenglycole und Lösungsmittel, wie etwa steriles Wasser und ein- oder mehrwertige Alkohole, beispielsweise Glycerin, genannt.

Als Indikationen kommen beispielsweise in Frage: Krebs, Schizophrenie, Depressionen und Angstzustände, Parkinson'sche Krankheit, Huntington'sche Krankheit, Alzheimer'sche Krankheit, Epilepsie, chronischer und neuropathischer Schmerz, Aberrationen der Hormon regulierten Nahrungsaufnahme. PDZ-Domänen spielen eine wichtige Rolle bei der Modulierung von Proteinen, die mit diesen Erkrankungen assoziiert sind (Dev, K.K., Nat. Rev. Drug Discov. 3:1047-1056 (2004)).

Eine Mehrzahl der vorstehend genannten und unter die Formel I fallenden Verbindungen sind aus dem Stand der Technik nicht bekannt. Daher lehrt die Erfindung auch eine Verbindung gemäß Formel I




Formel I

wobei R1 und R2 =O oder =S und gleich oder verschieden sind, wobei R2 alternativ für zwei -H stehen kann, wobei R3 =CHR4, $-CH_2R4$ oder -CHR5R4 ist, wobei R4 Phenyl; mit -Hal oder $-C(Hal)_n$ (n= 1, 2, oder 3) einfach, zweifach oder dreifach substituiertes Phenyl; 2-, 3-, 4-, oder 5-Thienyl; mit -Hal oder $-C(Hal)_n$ (n= 1, 2, oder 3) einfach, zweifach

oder dreifach substituiertes 2-, 3-, 4-, oder 5-Thienyl, 2-, 3-, 4-, oder 5-Furyl; mit -Hal oder $-C(Hal)_n$ (n= 1, 2, oder 3) einfach, zweifach oder dreifach substituiertes 2-, 3-, 4-, oder 5-Furyl; oder C1-C5 Alkyl, linear oder verzweigt, ist, wobei -Hal -F, -Cl, -Br, oder -J ist, wobei R5 C1-C5 Alkyl, linear oder verzeigt, oder $-CH_2-CO-N(R6)_2$ mit R6 = C1-C5 Alkyl, linear oder verzweigt, ist, wobei freie Valenzen des Ringes mit Wasserstoff gebunden sind, wobei R4 nicht 2-Furyl oder 2-Thienyl ist, wenn R1 =O oder =S ist, und wenn R3 =CH-R4 ist, wobei R4 nicht Phenyl oder mit $-CF_3$ oder -Br in meta oder para substituiertes Phenyl ist, wenn R1 =O oder =S ist, wenn R2 =O ist, und wenn R3 =CH-R4 oder $-CH_2-R4$ ist, wobei R4 nicht Phenyl ist, wenn R1 =O oder =S ist, wenn R2 =O ist, und wenn R3 =CH-R4 ist, wobei R4 nicht mit -Br in para substituiertes Phenyl ist, wenn R1 und R2 =O sind, und wenn R3 $-CH_2-R4$ ist, wobei R4 nicht Isopropyl ist, wenn R1 =S ist, wenn R2 =O ist, und wenn R3 =CH-R4 ist, wobei das Ring -S- ersetzt sein kann durch -O-, $-CH_2-$ oder -CO-, oder physiologisch verträgliches Salz einer solchen Verbindung.

Hierbei ist es bevorzugt, wenn R1 =S ist, wobei R2 =O ist, wobei R3 =CH-R4 ist, und/oder wenn R4 3-Thienyl, Phenyl, oder mit -Hal, vorzugsweise -Br, in para substituiertes Phenyl ist und/oder wenn R1 =S ist, wobei R2 =O ist, wobei R3 $-CH_2-R4$ ist, und R4 3-Furyl oder mit $-CHal_3$, vorzugsweise $-CF_3$, in para substituiertes Phenyl ist und/oder wenn R1 =O ist, wobei R2 =O ist, wobei R3 =CH-R4 ist, und/oder wenn R4 Isopropyl oder mit $-CHal_3$, vorzugsweise $-CF_3$, in meta oder para substituiertes Phenyl

ist, und/oder wenn R1 =O ist, wobei R2 =O ist, wobei R3 -$CH_2$-R4 ist, und wobei R4 mit -Hal, insbesondere -Br, oder mit -$CHal_3$, insbesondere -$CF_3$ in para substituiertes Phenyl ist, und wobei R5 Methyl oder -$CH_2$-CO-N($CH_3$)$_2$ ist, und/oder wenn R1 =S ist, wobei R2 =O ist, wobei R3 -CHR5R4 ist, und wobei R4 mit -Hal, insbesondere -Br, oder mit -$CHal_3$, insbesondere -$CF_3$ in para substituiertes Phenyl ist, und wobei R5 Methyl oder -$CH_2$-CO-N($CH_3$)$_2$ ist.

Die vorstehenden Verbindungen binden an die PDZ-Domäne von Proteinen und sind daher geeignet, die betreffenden Proteine bzw. die in der Zelle durch diese Proteine gebildeten Komplexe zu modulieren, i.e. zu aktivieren oder zu inhibieren. So wird es sich beispielsweise empfehlen, solche Protein zu inhibieren, welche sich als bei einer Erkrankung, beispielsweise einer Krebserkrankung, als differentiell exprimiert, i.e. krankheitskorreliert hoch- oder herunterreguliert, erwiesen haben.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Identifizierung eines Modulators eines eine PDZ-Domäne enthaltenden Proteins, wobei ein Strukturmodell eines Modulatorkandidaten optional zunächst mit einem Strukturmodell einer Referenzverbindung, welche an die PDZ-Domäne bindet, verglichen und bei Überlappung bioisosterer Atome vorselektiert wird, und wobei das Strukturmodell des ggf. vorselektierten Modulatorkandidaten mit einem Strukturmodell des Proteins verglichen oder ein Strukturmodell eines Komplexes aus Protein und Modulatorkandidat untersucht und bestimmt wird, ob der Modulatorkandidat an die PDZ Domäne bindet, wobei das

Strukturmodel des Proteins oder des Komplexes hergeleitet ist i) aus Strukturkoordinaten des Komplexes mit der Referenzverbindung, ii) eines eine PDZ-Domäne enthaltenden Fragmentes des Komplexes mit der Referenzverbindung, oder eines Homologen zu i) oder ii). Es handelt sich also im Kern um eine Strukturmodelbasiertes Screeningverfahren, wobei prospektive Verbindungen, insbesondere Verbindungen mit einem Molekulargewicht unter 5000 bis zu 1000 oder weniger, gleichsam "anprobiert" werden an das Strukturmodell der PDZ-Domäne bzw. des Proteins. Wird durch den Vergleich eine Bindung festgestellt, so wird die prospektive Verbindung ausgewählt und kann dann weiteren Versuchen zur Entwicklung pharmazeutischer Zusammensetzungen unterworfen werden.

Eine bevorzugte Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, dass das Strukturmodell des Proteins bzw. des Komplexes mit einer Referenzverbindung erhalten ist, welche Verbindung 1 (Formel I, mit R1 = =S, R2 = =O, R3 = -$CH_2$-R4 und R4 = mit $CF_3$ in para substituiertes Phenyl) ist. Hierbei nimmt das Protein im Komplex eine besondere Konformation ein, die in allen bislang publizierten Strukturmodellen von PDZ-Domänen nicht vorkommt und eine neue hydrophobe Bindetasche aufweist, welche einen entscheidenden Beitrag zur Bindungsstärke von Modulatorkandidaten leisten kann. Daher präsentieren die erfindungsgemäßen Strukturkoordinaten des Proteins im Komplex mit Verbindung 1 das Protein in einer besonderen erfindungsgemäßen Kleinmolekül-Bindungskonformation, die für den Erfolg des erfindungsgemäßen Verfahrens vorteilhaft ist.

Der Vergleich kann folglich das Strukturmodel des Komplexes des Proteins mit Verbindung 1 als Muster nehmen, um neue, unbekannte Testverbindungen mit der gebundenen Verbindung 1 in Deckung zu bringen. Dieses Verfahren wird als Liganden-basiertes Virtuelles Screening bezeichnet. Überlappen hierbei bioisostere Atome eines Modulatorkandidaten mit den Atomen von Verbindung 1, ohne dass repulsive Überlappungen mit dem Protein stattfinden, kann der Modulatorkandidat als neuer Modulator identifiziert werden. Füllt ein Modulatorkandidat zusätzlich zu den vorgenannten Bedingungen eine oder mehrere weitere Bindetaschen des Proteins aus, die von Verbindung 1 nicht bedeckt werden, so kann der Modulatorkandidat als ein neuer Modulator mit höherer Affinität und/oder höherer Spezifität identifiziert werden.

Der Vergleich kann folglich das Verbinden des Strukturmodells des Modulatorkandidaten, und zwar nach einem Vorvergleich des Modulatorkandidaten mit Verbindung 1, mit dem Strukturmodell des Proteins, und zwar basierend auf den erfindungsgemäßen Strukturkoordinaten des Komplexes, umfassen, wobei optional die freie Bindungsenergie der Bindung zwischen Modulatorkandidat und Protein bestimmt wird, und wobei bei niedriger freier Bindungsenergie eine hohe Bindungswahrscheinlichkeit festgestellt wird. Die freie Bindungsenergie kann berechnet werden: a) durch Summierung der freien Energien interatomarer Kontakte zwischen dem Strukturmodell des Modulatorkandidaten und dem Strukturmodell des Proteins, und/oder b) durch Bestimmung der freien Bindungsenergie zwischen dem Kraftfeld des Modulatorkandidaten und dem

Kraftfeld des Proteins.

Die Erfindung betrifft folglich auch die Verwendung der Strukturkoordinaten in der Kleinmolekül-Bindungskonformation mit Verbindung 1 i) des Proteins AF6, ii) eines eine PDZ-Domäne enthaltenden Fragments von AF6, oder iii) eines Homologen zu i) oder ii) zur Identifizierung eines Modulators eines eine PDZ-Domäne enthaltenden Proteins, vorzugsweise in einem erfindungsgemäßen Screening Verfahren. Die Erfindung umfasst des Weiteren ein maschinenlesbares Speichermedium enthaltend maschinenlesbare Daten, welche bei Auslesung und Verarbeitung mittels einer Datenverarbeitungsanlage mit geeignetem Programm eine Darstellung des erfindungsgemäßen Strukturmodells eines Proteins oder eines Komplexes ergeben, ein Computerprogramm mit einem Programmcode zur Ausübung eines erfindungsgemäßen Verfahrens oder einer erfindungsgemäßen Verwendung, und eine Datenverarbeitungsanlage umfassend ein erfindungsgemäßes Computerprogramm und ein erfindungsgemäßes maschinenlesbares Speichermedium.

Im Folgenden wird die Erfindung anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert.

Beispiel 1: Erfindungsgemäße Substanzen

In den Figuren 1A, 1B, 2A, 2B sind die erfindungsgemäßen, neuen Verbindungen 1 - 2, 4 - 7, 16 und 21 dargestellt,

welche an die PDZ-Domäne des Proteins AF6 binden. In den Figuren 1A, 1B, 2A, 2B sind die vorbekannten Verbindungen 3, 8, 9 - 15 und 17 - 20 dargestellt, welche für die erfindungsgemäßen Verwendungen geeignet sind, da sie ebenfalls an die PDZ-Domäne des Proteins AF6 binden. In den Figuren 3A bis 3D sind dagegen Verbindungen dargestellt, welche keine erfindungsgemäßen Verbindungen sind, weil sie nicht an die PDZ-Domäne des Proteins AF6 binden.

Ein „S" markiert neue Substanzen, die synthetisiert wurden. „p", „P" und „R" steht für vorbekannte Substanzen, wobei käuflich erwerbbare Substanzen mit „p" gekennzeichnet sind. Mit „P" gekennzeichnete Substanzen sind - mit Synthesewegen - veröffentlicht worden. Stark bindende Substanzen sind zusätzlich mit einer durchgehenden Linie umrahmt. Schwach bindende Substanzen sind mit einer durchbrochenen Linie zusätzlich umrahmt. Nicht bindende Substanzen weisen keinen Zusatzrahmen auf.

Vergleicht man die nicht-bindenden Verbindungen 31 und 32 in Figur 3B mit den bindenden Verbindungen 9 und 14 in Figur 2A, so erkennt man, dass der Ring-Stickstoff im 4-oxo-2-thiazolidinethione Ring keinen Substituenten außer möglicher Weise Wasserstoff tragen darf. Vergleich man die Verbindungen 1 und 2 in Fig. 1A mit den Verbindungen 7 und 8 in Fig. 1B so stellt man fest, dass der Rest R1 sowohl doppelt gebundener Schwefel als auch Sauerstoff sein kann. Jedoch zeigt der Vergleich zwischen der nicht-bindenden Verbindung 38 in Fig. 3D und der bindenden Verbindung 13 in Fig. 2A, dass R1 nicht eine Aminogruppe sein darf. Auch die

R1 Substituenten Alkyl-imino (Verbindungen 39 und 40 in Fig. 3D) oder Alkyl-thio (Verbindungen 34 - 37 in Fig. 3C) führen zu nicht-bindenden Derivaten.

Ein Vergleich zwischen den Verbindungen in Fig. 1A und Fig. 2A zeigt, dass der Rest R3 sowohl einfach als auch doppelt an den Ring gebunden sein kann. Abhängig vom jeweiligen Rest R3 zeigen die Verbindungen mit einfach gebundenem R3 eine stärkere (z.B. Verbindung 1) oder in seltenen Fällen auch schwächere (Verbindung 26 in Fig. 3A) Bindung als die doppelt gebundenen Äquivalente.

Verbindungen mit R3 = $-CH_2-R4$ und R4 gleich isopropyl (Verbindung 21), furanyl (Verbindungen 4), thiophenyl (Verbindung 5) und aromatischen Sechsringen mit kleinen Substituenten von einem oder keinem C-Atom zeigen Bindung (Verbindung 1, 3), während aromatische Sechsringe mit größeren Substituenten von mehr als zwei C-Atomen (Verbindungen 29, 30) keine Bindung zeigen. Kleine Substituenten am aromatischen Sechsring von R4 können grundsätzlich ortho- (Verbindung 15), meta- (Verbindung 14) oder auch para- (Verbindung 1) ständig sein, jedoch hängt die zu Bindung führende Substitutionsposition sowohl von der Art des Substituenten als auch von Variationen in anderen Teilen der Verbindung ab.

Besonders starke Aktivität, i.e. Bindung an die PDZ-Domäne, zeigen die folgenden Verbindungen: 1, 7, 9, 6 und 2.

Beispiel 2: Erfindungsgemäß weiterhin verwendbare Substanzen

Die Figuren 4 und 5 zeigen weitere im Rahmen der Erfindung verwendbare Verbindungen, welche an die PDZ-Domäne binden. Zu den Markierungen gelten die in Beispiel 1 getroffenen Erläuterungen entsprechend.

Beispiel 3: Synthesebeispiele

Beispiel 3.1: Synthese der Verbindungen 9 - 15 in Fig. 2A sowie Verbindungen 22 - 25, 27 und 29 - 30 in Fig. 3A

Eine Mischung aus 2,4-Thioxothiazolidine-one (20 mmol), Aryl- oder Alkyl-Aldehyd (20 mmol), Piperidine (16 mmol) und EtOH wird für 18 - 24 h unter Rückfluß gekocht, dann in $H_2O$ geschüttet und mit Essigsäure angesäuert. Das Feststoff-Reaktionsprodukt wird aus Methanol, Methanol/Wasser oder Ethanol/Wasser-Solvenz rückkristallisiert.

Beispiel 3.2: Synthese der Verbindungen der Fig. 2B

Die Verbindungen in der Fig. 2B lassen sich gemäß Beispiel 3.1 unter Verwendung von 2,4-Thiazolidinedione an Stelle von 2,4-Thioxothiazolidine-one herstellen.

Beispiel 3.3: Synthese der Verbindungen 1 - 5 in Fig. 1A

sowie Verbindungen 26 und 28 in Fig. 3A.

Diese Verbindungen lassen sich gemäß Beispiel 3.1, gefolgt von folgenden Verfahrensschritten herstellen: Eine 2.0 molare Lösung aus Lithium-borohydrid (2.2 Equivalente) in Tetrahydrofuran (THF) wird unter Rühren in eine Lösung aus 5-Arylidene-4-oxo-2-thiazolidinethione in Pyridin und THF unter Stickstoff-Atmosphäre bei Raumtemperatur getropft. Die Mischung wird unter Rückfluß erhitzt bis die Reduktionsreaktion abgeschlossen ist (ca. 3 bis 5 h). Die Mischung wird dann abgekühlt, vorsichtig in eine verdünnte Salzsäure-Lösung in destilliertem Wasser bei 5°C gegeben und mehrfach mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetat-Extrakte werden vereinigt, mit Wasser gewaschen, über MgSO4 getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Das Rohprodukt wird mittels Silica-Gel-Flash-Chromatographie gereinigt, woraus das Endprodukt resultiert.

Beispiel 3.4: Synthese der Verbindungen gemäß Fig. 1B

Die Verbindungen in Fig. 1B lassen sich gemäß Beispiel 3.2 gefolgt von folgenden Verfahrensschritten herstellen: Eine 2.0 molare Lösung aus Lithium-borohydrid (2.2 Equivalente) in Tetrahydrofuran (THF) wird unter Rühren in eine Lösung aus 5-Arylidene-2,4-thiazolidinedione in Pyridin und THF unter Stickstoff-Atmosphäre bei Raumtemperatur getropft. Die Mischung wird unter Rückfluß erhitzt bis die Reduktionsreaktion abgeschlossen ist (ca. 3 bis 5 h). Die Mischung wird dann abgekühlt, vorsichtig in eine verdünnte Salzsäure-Lösung in destilliertem Wasser bei 5°C gegeben

und mehrfach mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetat-Extrakte werden vereinigt, mit Wasser gewaschen, über MgSO4 getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Das Rohprodukt wird mittels Silica-Gel-Flash-Chromatographie gereinigt, woraus das Endprodukt resultiert.

Beispiel 3.5: Synthese der Verbindung 33 in Fig. 3B

Verbindung 33 in Fig. 3B läßt sich wie folgt herstellen: Eine 60 %ige Dispersion von Natrium-Hydrid (0.12 g, 3 mmol) in Mineraloil wird mit Hexan gewaschen. Das Natrium-Hydrid wird in THF suspendiert und für 10 min bei 0°C gerührt. Eine Lösung von N-Methylrhodanine (0.735g, 3 mmol) in THF wird portionsweise unter Rühren in die Natrium-Hydrid in THF Suspension gegeben. Sodann wird (1-Bromoethyl)benzene (0.55g, 3 mmol) in einer Portion hinzugegeben, 1 h gerührt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Extrakte werden vereinigt und das Lösemittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Silica-Säulenchromatographie in einem Ethylacetat/Hexan = 1/9 Gemisch gereinigt, um das Endprodukt zu erhalten.

Beispiel 3.6: Synthese der Verbindungen 31 und 32 in Fig. 3B

Die Verbindungen 31 und 32 in Fig. 3B lassen sich wie folgt herstellen: Zu einer Mischung aus N-Methylrhodanine (0.735g, 5 mmol) und Aryl-Aldehyd (5 mmol) in einem minimalen Volumen von Dichloromethan wird Kalium-fluorid

auf Aluminium (2 g) gegeben. Das Lösemittel wird unter Vakuum abgezogen und die verbleibenden Feststoffe bei 150°C für 10 min mit Mikrowellen bestrahlt. Die Reaktionsprodukte werden mit Dichloromethan extrahiert, über Celite gefiltert und aufkonzentriert. Das Rohprodukt wird mittels Silica-Gel-Flash-Chromatographie gereinigt, woraus das Endprodukt resultiert.

Beispiel 3.7: Synthese der Verbindung 16 in Fig. 2A

Die Verbindung 16 in Fig. 2A lässt sich wie folgt herstellen: Eine Mischung aus 2,4-Thioxothiazolidine-one (0.66 g, 5 mmol), 4'-(Trifluoromethyl)-acetophenon (0.94, 5 mmol), Piperidin (0.40 mL, 4 mmol) und THF wird 10 min bei 100°C mit Mikrowellen bestrahlt. Das Rohprodukt wird mittels Silica-Gel-Flash-Chromatographie gereinigt, woraus das Endprodukt resultiert.

Beispiel 3.8: Synthese der Verbindung 6 in Fig. 1A

Die Verbindung 6 in Fig. 1A läßt sich gemäß Beispiel 3.7, gefolgt vom weiteren Syntheseweg gemäß Beispiel 3.9 herstellen.

Beispiel 3.9: Synthese der Verbindungen 35 - 37 in Fig. 3C

Die Verbindungen 35 - 37 in Fig. 3C lassen sich wie folgt herstellen: Eine Mischung aus 5-(4-

Trifluoromethylbenzylidene)-4-oxo-2-thiazolidinethione (10 mmol) in wässrigem NaOH (2%, 25 mL) wird mit Methyliodid (Verbindung 35), Isopropyliodid (Verbindung 36) oder p-Methoxybenzyliodid (Verbindung 37) (je 11 mmol) bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Rohprodukt wird mittels Silica-Gel-Flash-Chromatographie gereinigt, woraus das Endprodukt resultiert.

Beispiel 3.10: Synthese der Verbindungen 39 und 40 in Fig. 3D

Die Verbindungen 39 - 40 in Fig. 3D lassen sich wie folgt herstellen: Eine Mischung aus 5-(4-Trifluoromethylbenzylidene)-4-oxo-2-thiazolidinethione (1 mmol) und 2-Dimethylamino-ethylamin oder 3-Phenyl-propylamin (1 mmol) in THF (1.5 mL) wird für 15 min bei 120°C mit Mikrowellen bestrahlt. Das Rohprodukt wird mittels Silica-Gel-Flash-Chromatographie gereinigt, woraus das Endprodukt resultiert.

Beispiel 4: 3D Struktur

Ein Komplex des humanen Proteins AF6 mit Verbindung 1 der Fig. 1A wurde mittels der NMR-Spektroskopie in Hinblick auf seine 3D Struktur untersucht. Dies wurde im Einzelnen wie folgt durchgeführt: Das 15N- und 15N/13C-Isotopenmarkierte Protein der PDZ Domäne von AF6 wurde hergestellt wie zuvor beschrieben [Boisguerin, P. et al., Chem. Biol. 11:449-459 (2004)]. Für die NMR-Proteinrückgratzuordnung wurde eine

Probe von 1,3 mM 15N/13C-markierter PDZ Domäne in 20 mM Phosphat-Puffer (pH 7.0), 50 mM NaCl, Complete[R]-Protease-Inhibitor und 10% (v/v) D2O benutzt. NMR Spektren wurden bei 300 K auf einem Bruker DRX600 Spektrometer mit einem inversen Triple-Resonanz-Probenkop mit Z-Gradienten aufgenommen. Die NMR-Rohdaten wurden mit der Software XWIN-NMR prozessiert und der Software Sparky analysiert. Für die NMR-Proteinrückgratzuordnung wurden die Triple-Resonanz-NMR-Experimente CBCA(CO)NNH/CBCANNH und HA(CO)NNH/HANNH sowie einige Seitenketten-selektive Experimente wie in [Wiedemann, U. et al., J Mol Biol., 343(3):703-18 (2004)] beschrieben aufgenommen. Für die Seitenketten-NMR-Zuordnung wurden folgende NMR-Experimente aufgenommen und ausgewertet: 3D HBHA(CO)NH, H(CCCO)NH-TOCSY, (H)CC(CO)NH-TOCSY mit der Probe für die Rückgratzuordung, und 3D HCCH-COSY, HCCH-TOCSY und 3D-13C-NOESY-HMQC mit derselben Probe nach Transfer in 100% (v/v) D2O. Die NMR-Experimente wurde durchgeführt wie beschrieben [Kay, L.E. et al., Biochem Cell Biol., 75(1):1-15 (1997)]. Interproton-Abstände für die 3D Strukturbestimmung wurden durch Aufnahme und Auswertung von folgenden NMR-Experimenten erhalten: 3D-15N-NOESY-HSQC (80ms) und 3D-13C-NOESY-HMQC (80ms). 3D Strukturmodelle wurden mit Hilfe der Software Cyana [Guntert P., Mol Biol., 278:353-78 (2004)] errechnet. Die 20 energieärmsten 3D Strukturmodelle (Fig. 6A) wurden mit Hilfe der Software MOLMOL [Koradi R, et al., J Mol Graph., 14(1):51-5, 29-32 (1996)] und der Software PROCHECK-NMR [Laskowski R.A., et al., J Biomol NMR, 8(4):477-86 (1996)] analysiert und geprüft. Die Protein-Koordinaten des energieärmsten Strukturmodels aus der Rechnung mit der Software Cyana sowie die Protein-Ligand-Interproton-

Abstände aus den NMR-Experimenten wurden als Eingangsdaten für ein computer-gestütztes Docking des Ligand-Protein-Komplexes verwendet. Hierzu wurde eine 2 Nanosekunden Molecular Dynamics Simulation der Eingangsdaten in einer oktaedrisch limitierten Wasserbox mit Hilfe der Software AMBER 8.0 durchgeführt. Die final erhaltenen Koordinaten des Protein-Ligand-Komplexes sind in Tabelle 1 dargestellt.

Die Figuren 6A, 6B und 6C zeigen die erhaltenen Strukturmodelle für den Komplex aus Verbindung 1 und der PDZ-Domäne von AF6. Das Proteinrückgrat-Ensemble der 20 energieärmsten Strukturmodelle in Figur 6A (Stereo-Ansicht) zeigt eine geringe Standardabweichung der Koordinaten in den Sekundärstrukturelementen, d.h. eine gute Qualität des Strukturmodels in diesen für die Ligandenbindung wichtigen Regionen.

Das Proteinrückgrat-Bandmodell der gemittelten Struktur aus den 20 energieärmsten Strukturen im Komplex mit Verbindung 1 (Fig. 6B) ist in derselben Orientierung wie in Fig. 6A dargestellt. Man erkennt die für PDZ-Domänen charakteristischen 6 beta-Faltblätter und 2 alpha-Helices. Die für die Bindung von natürlichen Peptidliganden wichtigen Sekundärstrukturelemente Faltblatt $\beta 2$ und Helix $\alpha 2$ sind gekennzeichnet.

Die Oberflächen-Darstellung der PDZ-Domäne im Komplex mit Verbindung 1 (Fig. 6C), welche gleichfalls in derselben Orientierung wie in Fig. 6A und 6B dargestellt ist, zeigt, wie sich insbesondere der Trifluormethyl-phenyl-Rest von Verbindung 1 in eine Bindetasche des Proteins einpasst.

Viele Atome dieses Rests befinden sich nahezu oder vollständig in van-der-Waals-Abstand zu Atomen des Proteins, woraus sich folgern lässt, dass an diesen Positionen keine Substituenten mit mehr als zwei C-Atomen erlaubt sind. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den nicht-bindenden Verbindungen 29 und 30 in Fig. 3A. Durch Betrachtung des Strukturmodells in Fig. 6C anhand der Atom-Koordinaten in Tabelle 1 mit Hilfe einer geeigneten Software erkennt man, dass an den Atom-Positionen 1, 2, 6, 11 und 12 noch weitere Substituenten, die zum Teil größer als ein C-Atom oder andere Heteroatome sein können, angefügt werden können, um verbesserte Verbindungen im Sinne der Erfindung zu generieren. Dagegen steht das N-Atom in Position 3 in so engem Kontakt mit dem Protein, dass hier keine Substituenten von der Größe eines C-Atoms oder größer Platz finden können. Diese Voraussage wird durch die nicht-bindenden Verbindungen 31 - 33 in Fig. 3B bestätigt. In diesem Sinne stellt die Verwendung der dargestellten Komplexstruktur ein Verfahren zur Findung neuer oder/und verbesserter Liganden von PDZ-Domänen dar.

Die ubiquitär 15N-markierten PDZ-Domänen der Proteine AF6 [Boisguerin, P. et al., Chem. Biol. 11:449-459 (2004)] und Syntrophin [Schultz, J. et al., Nat Struct Biol., 5(1):19-24 (1998)] wurden wie in den Publikationen beschrieben hergestellt. Für den NMR-Assay werden 50 µM 15N-markiertes Protein in einem Puffer aus 20 mM Na-Phosphat pH 6.5, 50 mM NaCl und 10% d6-DMSO mit einem 8- bis 10-fachen molaren Überschuß an Testligand vermischt und ein 15N-HSQC NMR-Spektrum bei einer Temperatur von 300 K auf einem Bruker DRX 600 MHz NMR-Spektrometer aufgenommen. Zweitens wird ein

identisches Vergleichsspektrum von Protein in Abwesenheit von Testligand aufgenommen. Die NMR-Spektren werden mit Hilfe der Software XWIN-NMR prozessiert und der Software Sparky miteinander verglichen. Zeigt der Vergleich chemische Verschiebungsänderungen von mehr als einer Resonanz und weniger als etwa der hälfte aller Resonanzen, so handelt es sich um einen bindenden Liganden. Beispielhaft ist ein solcher Spektrenvergleich für die PDZ-Domäne von AF6 in Fig. 7A und für die PDZ-Domäne von Syntrophin in Fig. 7B dargestellt.

Zur Bestimmung von Dissoziationsgleichgewichtskonstanten (kurz: Kd-Werte) wird ein Testligand stufenweise in zunehmenden Konzentrationen zu 50 µM Proteinlösung gegeben und bei jeder Konzentrationsstufe ein 15N-HSQC NMR-Spektrum unter gleichen Bedingungen wie oben beschrieben aufgenommen. Die mittlere chemische Verschiebungsänderung einer Resonanz, d, wird gemäß folgender Gleichung aus den NMR-Rohdaten errechnet:

$$d = ((\Delta H)^2 + (\Delta N/5)^2)^{0.5}$$

wobei $\Delta H$ die Verschiebungsänderung in ppm Einheiten entlang der 1H Resonanz-Achse und $\Delta N$ die Verschiebungsänderung in ppm Einheiten entlang der 15N Resonanz-Achse darstellt. Die mittlere Verschiebungsänderung, d, wird gegen die Konzentration des Testliganden aufgetragen, woraus eine Bindungskurve resultiert, an welche folgende mathematische Gleichung angepasst wird:

$$y(Lo) = a - (a^2 - Lo/Po)^{0.5}$$

mit

$a = (Po+Lo+Kd)/(2*Po)$

wobei Lo die Gesamtkonzentration an Liganden, Po die Gesamtkonzentration an Protein und Kd der Kd-Wert ist. Diese Gleichung beschreibt das Massenwirkungsgesetz einer Reaktion „Protein + Ligand = Komplex". Die Bindungskurve für die Bindung von Verbindung 1 an die PDZ-Domäne von AF6 ist in Figur 9 dargestellt.

Mit Hilfe einer Software wie z.B. „Origin 5.0" wird die Anpassung nicht-linear optimiert, wodurch man für jede untersuchte Resonanz einen mikroskopischen Kd-Wert erhält. Aus dem Mittelwert aller relevanten mikroskopischen Kd-Werte wird ein makroskopischer Kd-Wert errechnet. In Tabelle 2 sind die makroskopischen Kd-Werte inklusive der statistischen Standardabweichung für die Bindung einiger Testliganden an die PDZ-Domänen von AF6 und von Syntrophin dargestellt.

Grundlage des Komplexstruktur-basierten Verfahrens zur Findung neuer Modulatoren ist eine Korrelation zwischen chemischen Variationen der Verbindung 1, der Bindungsaffinität und der Bindungsplatzbelegung des Proteins. Figur 8 zeigt für eine systematische Auswahl von Testverbindungen, welche Änderungen in der Bindungsaffinität und in der Bindungsplatzbelegung bei Anwendung des Verfahrens experimentell erhalten werden. Jede Spalte in Figur 8 zeigt die Aminosäurereste der PDZ-

Domäne von AF6, der Rückgrat-Amid-Resonanzen bei Zugabe der angegebenen Verbindung in 8- bis 10-fachem Ligandenüberschuß in dem zuvor beschriebenen NMR-Assay chemische Verschiebungsänderungen zeigen. Hierbei sind Aminosäurereste durch den international üblichen 1-Buchstaben-Code abgekürzt. Die Nummerierung der Aminosäurereste ist identisch zur Nummerierung im Protein-Ligand-Komplex in Tabelle 1. Die chemischen Verschiebungsänderungen sind in die 2 Kategorien „groß (***fette kursive Schrift***)" und „klein (normale Schrift)" eingeteilt. Aus den dargestellten Aminosäureresten lässt sich der Bindungsort einer Verbindung auf dem Protein rekonstruieren, indem man die Rückgrat-Amid-Atome dieser Aminosäurereste in der 3D Proteinstruktur aus Tabelle 1 farbig hervorhebt und die größte gemeinsame Schnittmenge aller dieser Atome auf der Proteinoberfläche bildet.

Darüber hinaus können aus einem Vergleich der angezeigten Aminosäurereste zwischen zwei Verbindungen Informationen über die differentielle Belegung von Teilbindungsplätzen gewonnen. Vergleicht man z.B. Verbindung 1 mit Verbindung 21, so treten die Aminosäurereste L25, S26 und V46 in beiden Verbindungen auf, jedoch fehlen die Reste S75 bis T91 bei Verbindung 21. Betrachtet man den Ort dieser Reste S75 bis T91 im 3D Strukturmodell des Protein-Verbindung1-Komplexes aus Tabelle 1, so findet man eine Lokalisierung in der Umgebung des Trifluormethylphenyl-Restes von Verbindung 1. Da dieser Trifluormethylphenyl-Rest in Verbindung 21 auf einen wesentlich kleineren Isopropyl-Rest reduziert ist, kann das Fehlen der Aminosäurereste S75 bis T91 bei Verbindung 21 mit einer fehlenden Belegung des

Teilbindungsplatzes des Trifluormethylphenyl-Rests korreliert werden. In analoger Weise folgt aus einem Vergleich der Verbindungen 46 und 1, dass Verbindung 46 die Bindungsplätze L25 bis V28 und S75 bis T91 von Verbindung 1 nicht oder nur ungenügend belegt.

Für eine Auswahl von 3 Verbindungen sind die Kd-Werte für die PDZ-Domänen von AF6 und Syntrophin in Tabelle 2 dargestellt. Angesichts der Tatsache, dass es sich bei den beiden PDZ-Domänen um Proteine mit nur geringem Kleinmolekülbindevermögen (engl.: low drugability) handelt, weist der Kd-Wert von 101 µM für Verbindung 1 (Enantiomeren-Gemisch bzgl. Atom-Position 5) auf eine unerwartet feste Bindung hin. Im Vergleich hierzu zeigt ein natürlicher Hexa-Peptid-Ligand einen Kd-Wert von nur 137 µM [Wiedemann, U. et al., J. Mol. Biol. 343(3):703-18 (2004)], obgleich das Hexa-Peptid ein 2,3-fach höheres Molekulargewicht als Verbindung 1 hat.

Tabelle 1: Strukturkoordinaten des Komplexes AF6 mit Verbindung 1

```
HEADER    Molecular Docking by AMBER (2ns)
HEADER    Created by MANGESH JOSHI 27-APR-05
COMPND    UNNAMED
REMARK    GENERATED BY SYBYL (TRIPOS, INC.)       27-APR-05
SEQRES   1      85  GLU ILE ILE THR VAL THR LEU LYS LYS GLN ASN GLY MET
SEQRES   2      85  GLY LEU SER ILE VAL ALA ALA LYS GLY ALA GLY GLN ASP
SEQRES   3      85  LYS LEU GLY ILE TYR VAL LYS SER VAL VAL LYS GLY GLY
SEQRES   4      85  ALA ALA ASP VAL ASP GLY ARG LEU ALA ALA GLY ASP GLN
SEQRES   5      85  LEU LEU SER VAL ASP GLY ARG SER LEU VAL GLY LEU SER
SEQRES   6      85  GLN GLU ARG ALA ALA GLU LEU MET THR ARG THR SER SER
SEQRES   7      85  VAL VAL THR LEU GLU VAL ALA
SEQRES   1       1  CPX
ATOM      1  N   GLU     1      -0.982 -12.028  -7.811  1.00  0.00
```

```
ATOM      2  CA  GLU     1      -1.679 -11.147  -8.810  1.00  0.00
ATOM      3  C   GLU     1      -2.017  -9.812  -8.256  1.00  0.00
ATOM      4  O   GLU     1      -2.327  -9.729  -7.074  1.00  0.00
ATOM      5  CB  GLU     1      -2.928 -11.922  -9.407  1.00  0.00
ATOM      6  CG  GLU     1      -3.618 -11.246 -10.519  1.00  0.00
ATOM      7  CD  GLU     1      -2.651 -10.942 -11.683  1.00  0.00
ATOM      8  OE1 GLU     1      -2.284 -11.843 -12.488  1.00  0.00
ATOM      9  OE2 GLU     1      -2.208  -9.755 -11.837  1.00  0.00
ATOM     10  HA  GLU     1      -0.924 -10.890  -9.553  1.00  0.00
ATOM     11  HB3 GLU     1      -3.695 -11.949  -8.632  1.00  0.00
ATOM     12  HB2 GLU     1      -2.598 -12.922  -9.689  1.00  0.00
ATOM     13  HG3 GLU     1      -3.903 -10.236 -10.221  1.00  0.00
ATOM     14  HG2 GLU     1      -4.469 -11.799 -10.917  1.00  0.00
ATOM     15  H3  GLU     1      -0.168 -11.525  -7.490  1.00  0.00
ATOM     16  H2  GLU     1      -1.618 -12.171  -7.040  1.00  0.00
ATOM     17  H1  GLU     1      -0.655 -12.892  -8.219  1.00  0.00
ATOM     18  N   ILE     2      -1.888  -8.827  -9.134  1.00  0.00
ATOM     19  CA  ILE     2      -1.972  -7.456  -8.725  1.00  0.00
ATOM     20  C   ILE     2      -3.379  -6.872  -8.808  1.00  0.00
ATOM     21  O   ILE     2      -4.052  -6.960  -9.835  1.00  0.00
ATOM     22  CB  ILE     2      -0.911  -6.543  -9.428  1.00  0.00
ATOM     23  CG1 ILE     2      -0.773  -5.051  -8.961  1.00  0.00
ATOM     24  CG2 ILE     2      -1.013  -6.471 -10.902  1.00  0.00
ATOM     25  CD1 ILE     2      -0.034  -4.993  -7.593  1.00  0.00
ATOM     26  HA  ILE     2      -1.734  -7.456  -7.662  1.00  0.00
ATOM     27  HB  ILE     2       0.097  -6.857  -9.159  1.00  0.00
ATOM     28 HG13 ILE     2      -1.776  -4.626  -8.935  1.00  0.00
ATOM     29 HG12 ILE     2      -0.139  -4.577  -9.709  1.00  0.00
ATOM     30 HD11 ILE     2      -0.028  -3.916  -7.429  1.00  0.00
ATOM     31 HD12 ILE     2      -0.539  -5.667  -6.901  1.00  0.00
ATOM     32 HD13 ILE     2       1.002  -5.325  -7.651  1.00  0.00
ATOM     33 HG21 ILE     2      -1.618  -5.630 -11.239  1.00  0.00
ATOM     34 HG22 ILE     2      -0.038  -6.285 -11.352  1.00  0.00
ATOM     35 HG23 ILE     2      -1.358  -7.431 -11.288  1.00  0.00
ATOM     36  H   ILE     2      -1.781  -8.925 -10.134  1.00  0.00
ATOM     37  N   ILE     3      -3.840  -6.339  -7.663  1.00  0.00
ATOM     38  CA  ILE     3      -5.204  -5.732  -7.516  1.00  0.00
ATOM     39  C   ILE     3      -5.019  -4.246  -7.287  1.00  0.00
ATOM     40  O   ILE     3      -3.951  -3.757  -6.877  1.00  0.00
ATOM     41  CB  ILE     3      -5.883  -6.376  -6.275  1.00  0.00
ATOM     42  CG1 ILE     3      -5.633  -7.891  -6.085  1.00  0.00
ATOM     43  CG2 ILE     3      -7.322  -6.171  -6.442  1.00  0.00
ATOM     44  CD1 ILE     3      -6.016  -8.858  -7.293  1.00  0.00
ATOM     45  HA  ILE     3      -5.820  -5.923  -8.395  1.00  0.00
ATOM     46  HB  ILE     3      -5.403  -5.805  -5.480  1.00  0.00
ATOM     47 HG13 ILE     3      -6.141  -8.194  -5.170  1.00  0.00
ATOM     48 HG12 ILE     3      -4.559  -7.988  -5.921  1.00  0.00
ATOM     49 HD11 ILE     3      -7.088  -9.049  -7.356  1.00  0.00
ATOM     50 HD12 ILE     3      -5.651  -8.499  -8.255  1.00  0.00
ATOM     51 HD13 ILE     3      -5.587  -9.853  -7.174  1.00  0.00
ATOM     52 HG21 ILE     3      -7.575  -5.114  -6.351  1.00  0.00
ATOM     53 HG22 ILE     3      -7.575  -6.473  -7.457  1.00  0.00
ATOM     54 HG23 ILE     3      -7.861  -6.751  -5.692  1.00  0.00
ATOM     55  H   ILE     3      -3.218  -6.358  -6.867  1.00  0.00
ATOM     56  N   THR     4      -6.032  -3.415  -7.545  1.00  0.00
ATOM     57  CA  THR     4      -6.017  -1.964  -7.336  1.00  0.00
```

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ATOM | 58 | C | THR | 4 | -7.298 | -1.383 | -6.650 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 59 | O | THR | 4 | -8.390 | -1.898 | -6.770 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 60 | CB | THR | 4 | -5.626 | -1.234 | -8.650 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 61 | OG1 | THR | 4 | -5.528 | 0.173 | -8.392 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 62 | CG2 | THR | 4 | -6.553 | -1.573 | -9.817 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 63 | HA | THR | 4 | -5.176 | -1.601 | -6.744 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 64 | HB | THR | 4 | -4.681 | -1.642 | -9.008 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 65 | HG1 | THR | 4 | -4.827 | 0.288 | -7.746 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 66 | HG23 | THR | 4 | -6.419 | -2.618 | -10.094 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 67 | HG21 | THR | 4 | -7.541 | -1.296 | -9.450 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 68 | HG22 | THR | 4 | -6.265 | -0.915 | -10.637 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 69 | H | THR | 4 | -6.882 | -3.866 | -7.854 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 70 | N | VAL | 5 | -7.078 | -0.334 | -5.805 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 71 | CA | VAL | 5 | -8.079 | 0.272 | -4.967 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 72 | C | VAL | 5 | -7.915 | 1.758 | -5.037 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 73 | O | VAL | 5 | -6.878 | 2.222 | -5.500 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 74 | CB | VAL | 5 | -8.124 | -0.258 | -3.525 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 75 | CG1 | VAL | 5 | -9.472 | 0.069 | -2.940 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 76 | CG2 | VAL | 5 | -7.981 | -1.773 | -3.413 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 77 | HA | VAL | 5 | -9.037 | 0.143 | -5.471 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 78 | HB | VAL | 5 | -7.316 | 0.138 | -2.910 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 79 | HG11 | VAL | 5 | -9.843 | -0.646 | -2.206 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 80 | HG12 | VAL | 5 | -9.430 | 1.031 | -2.431 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 81 | HG13 | VAL | 5 | -10.278 | 0.102 | -3.674 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 82 | HG21 | VAL | 5 | -7.041 | -2.147 | -3.818 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 83 | HG22 | VAL | 5 | -8.043 | -2.088 | -2.371 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 84 | HG23 | VAL | 5 | -8.842 | -2.216 | -3.916 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 85 | H | VAL | 5 | -6.208 | 0.172 | -5.885 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 86 | N | THR | 6 | -8.903 | 2.530 | -4.526 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 87 | CA | THR | 6 | -8.696 | 3.963 | -4.281 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 88 | C | THR | 6 | -8.796 | 4.364 | -2.797 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 89 | O | THR | 6 | -9.555 | 3.757 | -2.003 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 90 | CB | THR | 6 | -9.683 | 4.847 | -5.117 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 91 | OG1 | THR | 6 | -11.027 | 4.631 | -4.829 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 92 | CG2 | THR | 6 | -9.490 | 4.793 | -6.587 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 93 | HA | THR | 6 | -7.701 | 4.228 | -4.639 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 94 | HB | THR | 6 | -9.483 | 5.874 | -4.812 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 95 | HG1 | THR | 6 | -11.298 | 4.043 | -5.538 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 96 | HG23 | THR | 6 | -10.036 | 5.676 | -6.919 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 97 | HG21 | THR | 6 | -8.465 | 4.963 | -6.915 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 98 | HG22 | THR | 6 | -9.911 | 3.941 | -7.122 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 99 | H | THR | 6 | -9.787 | 2.084 | -4.323 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 100 | N | LEU | 7 | -8.208 | 5.505 | -2.374 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 101 | CA | LEU | 7 | -8.300 | 6.003 | -0.931 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 102 | C | LEU | 7 | -9.703 | 6.610 | -0.540 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 103 | O | LEU | 7 | -9.785 | 7.467 | 0.322 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 104 | CB | LEU | 7 | -7.166 | 6.934 | -0.676 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 105 | CG | LEU | 7 | -6.280 | 6.481 | 0.469 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 106 | CD1 | LEU | 7 | -4.965 | 7.108 | 0.542 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 107 | CD2 | LEU | 7 | -6.961 | 6.548 | 1.804 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 108 | HA | LEU | 7 | -8.289 | 5.097 | -0.324 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 109 | HB3 | LEU | 7 | -7.532 | 7.952 | -0.549 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 110 | HB2 | LEU | 7 | -6.527 | 6.943 | -1.558 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 111 | HG | LEU | 7 | -6.098 | 5.430 | 0.243 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 112 | HD21 | LEU | 7 | -7.223 | 7.570 | 2.078 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 113 | HD22 | LEU | 7 | -7.881 | 5.964 | 1.806 | 1.00 | 0.00 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ATOM | 114 | HD23 | LEU | 7 | -6.405 | 6.003 | 2.566 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 115 | HD11 | LEU | 7 | -4.516 | 6.784 | 1.481 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 116 | HD12 | LEU | 7 | -4.366 | 6.798 | -0.314 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 117 | HD13 | LEU | 7 | -5.017 | 8.196 | 0.592 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 118 | H | LEU | 7 | -7.579 | 5.958 | -3.022 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 119 | N | LYS | 8 | -10.798 | 6.141 | -1.206 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 120 | CA | LYS | 8 | -12.067 | 6.874 | -1.289 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 121 | C | LYS | 8 | -13.243 | 6.315 | -0.450 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 122 | O | LYS | 8 | -13.954 | 7.156 | 0.165 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 123 | CB | LYS | 8 | -12.535 | 7.001 | -2.796 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 124 | CG | LYS | 8 | -13.900 | 7.797 | -2.939 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 125 | CD | LYS | 8 | -14.236 | 8.091 | -4.386 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 126 | CE | LYS | 8 | -15.756 | 8.231 | -4.448 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 127 | NZ | LYS | 8 | -16.222 | 9.634 | -4.287 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 128 | HA | LYS | 8 | -11.960 | 7.885 | -0.893 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 129 | HB3 | LYS | 8 | -12.639 | 5.974 | -3.146 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 130 | HB2 | LYS | 8 | -11.744 | 7.437 | -3.408 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 131 | HG3 | LYS | 8 | -13.713 | 8.705 | -2.366 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 132 | HG2 | LYS | 8 | -14.714 | 7.328 | -2.385 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 133 | HD3 | LYS | 8 | -13.968 | 7.211 | -4.969 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 134 | HD2 | LYS | 8 | -13.740 | 9.022 | -4.666 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 135 | HE3 | LYS | 8 | -16.232 | 7.544 | -3.750 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 136 | HE2 | LYS | 8 | -15.970 | 7.911 | -5.467 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 137 | HZ1 | LYS | 8 | -17.157 | 9.880 | -4.577 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 138 | HZ2 | LYS | 8 | -16.142 | 9.901 | -3.317 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 139 | HZ3 | LYS | 8 | -15.671 | 10.336 | -4.759 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 140 | H | LYS | 8 | -10.719 | 5.455 | -1.943 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 141 | N | LYS | 9 | -13.310 | 4.974 | -0.365 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 142 | CA | LYS | 9 | -14.492 | 4.339 | 0.266 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 143 | C | LYS | 9 | -14.606 | 4.646 | 1.880 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 144 | O | LYS | 9 | -15.740 | 4.611 | 2.449 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 145 | CB | LYS | 9 | -14.435 | 2.857 | -0.059 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 146 | CG | LYS | 9 | -15.629 | 2.040 | 0.457 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 147 | CD | LYS | 9 | -16.910 | 2.295 | -0.392 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 148 | CE | LYS | 9 | -18.056 | 1.334 | 0.107 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 149 | NZ | LYS | 9 | -18.513 | 0.436 | -1.014 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 150 | HA | LYS | 9 | -15.432 | 4.700 | -0.153 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 151 | HB3 | LYS | 9 | -13.504 | 2.433 | 0.318 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 152 | HB2 | LYS | 9 | -14.470 | 2.767 | -1.145 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 153 | HG3 | LYS | 9 | -15.907 | 2.225 | 1.494 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 154 | HG2 | LYS | 9 | -15.382 | 0.984 | 0.352 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 155 | HD3 | LYS | 9 | -16.620 | 2.207 | -1.439 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 156 | HD2 | LYS | 9 | -17.149 | 3.339 | -0.190 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 157 | HE3 | LYS | 9 | -18.883 | 1.856 | 0.588 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 158 | HE2 | LYS | 9 | -17.514 | 0.668 | 0.778 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 159 | HZ1 | LYS | 9 | -18.874 | -0.487 | -0.825 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 160 | HZ2 | LYS | 9 | -19.294 | 0.896 | -1.462 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 161 | HZ3 | LYS | 9 | -17.832 | 0.280 | -1.741 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 162 | H | LYS | 9 | -12.860 | 4.419 | -1.078 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 163 | N | GLN | 10 | -13.466 | 4.928 | 2.522 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 164 | CA | GLN | 10 | -13.228 | 5.051 | 3.998 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 165 | C | GLN | 10 | -12.127 | 6.038 | 4.311 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 166 | O | GLN | 10 | -11.343 | 6.364 | 3.373 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 167 | CB | GLN | 10 | -13.057 | 3.740 | 4.644 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 168 | CG | GLN | 10 | -14.312 | 2.899 | 4.565 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 169 | CD | GLN | 10 | -14.281 | 1.747 | 5.513 | 1.00 | 0.00 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ATOM | 170 | OE1 | GLN | 10 | -13.599 | 0.808 | 5.369 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 171 | NE2 | GLN | 10 | -15.112 | 1.616 | 6.543 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 172 | HA | GLN | 10 | -14.189 | 5.452 | 4.319 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 173 | HB3 | GLN | 10 | -12.882 | 3.913 | 5.706 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 174 | HB2 | GLN | 10 | -12.241 | 3.203 | 4.163 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 175 | HG3 | GLN | 10 | -14.626 | 2.572 | 3.574 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 176 | HG2 | GLN | 10 | -15.182 | 3.505 | 4.818 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 177 | HE22 | GLN | 10 | -15.827 | 2.315 | 6.681 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 178 | HE21 | GLN | 10 | -15.159 | 0.847 | 7.197 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 179 | H | GLN | 10 | -12.656 | 5.052 | 1.932 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 180 | N | ASN | 11 | -12.087 | 6.551 | 5.504 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 181 | CA | ASN | 11 | -11.076 | 7.481 | 6.104 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 182 | C | ASN | 11 | -9.560 | 7.071 | 5.943 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 183 | O | ASN | 11 | -8.708 | 7.895 | 6.250 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 184 | CB | ASN | 11 | -11.483 | 7.680 | 7.608 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 185 | CG | ASN | 11 | -11.051 | 9.005 | 8.218 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 186 | OD1 | ASN | 11 | -10.224 | 9.129 | 9.099 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 187 | ND2 | ASN | 11 | -11.726 | 10.035 | 7.786 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 188 | HA | ASN | 11 | -11.309 | 8.403 | 5.571 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 189 | HB3 | ASN | 11 | -10.960 | 6.886 | 8.143 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 190 | HB2 | ASN | 11 | -12.546 | 7.554 | 7.816 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 191 | HD22 | ASN | 11 | -12.490 | 10.019 | 7.125 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 192 | HD21 | ASN | 11 | -11.506 | 10.899 | 8.259 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 193 | H | ASN | 11 | -12.653 | 6.040 | 6.166 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 194 | N | GLY | 12 | -9.264 | 5.825 | 5.495 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 195 | CA | GLY | 12 | -7.935 | 5.201 | 5.327 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 196 | C | GLY | 12 | -7.878 | 3.846 | 4.636 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 197 | O | GLY | 12 | -8.818 | 3.448 | 4.008 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 198 | HA3 | GLY | 12 | -7.594 | 5.199 | 6.363 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 199 | HA2 | GLY | 12 | -7.256 | 5.897 | 4.836 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 200 | H | GLY | 12 | -10.069 | 5.244 | 5.312 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 201 | N | MET | 13 | -6.717 | 3.252 | 4.778 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 202 | CA | MET | 13 | -6.250 | 2.010 | 4.024 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 203 | C | MET | 13 | -6.666 | 0.762 | 4.555 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 204 | O | MET | 13 | -7.206 | -0.012 | 3.766 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 205 | CB | MET | 13 | -4.689 | 1.912 | 4.023 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 206 | CG | MET | 13 | -4.213 | 3.211 | 3.412 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 207 | SD | MET | 13 | -4.623 | 3.442 | 1.689 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 208 | CE | MET | 13 | -3.166 | 4.295 | 1.094 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 209 | HA | MET | 13 | -6.686 | 2.057 | 3.027 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 210 | HB3 | MET | 13 | -4.388 | 1.016 | 3.482 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 211 | HB2 | MET | 13 | -4.356 | 1.870 | 5.060 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 212 | HG3 | MET | 13 | -3.136 | 3.261 | 3.571 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 213 | HG2 | MET | 13 | -4.598 | 4.074 | 3.956 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 214 | HE1 | MET | 13 | -2.301 | 3.645 | 0.965 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 215 | HE2 | MET | 13 | -3.307 | 4.657 | 0.077 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 216 | HE3 | MET | 13 | -2.759 | 5.139 | 1.652 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 217 | H | MET | 13 | -5.985 | 3.671 | 5.333 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 218 | N | GLY | 14 | -6.640 | 0.492 | 5.886 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 219 | CA | GLY | 14 | -6.962 | -0.853 | 6.361 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 220 | C | GLY | 14 | -6.124 | -1.993 | 5.859 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 221 | O | GLY | 14 | -6.793 | -2.985 | 5.356 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 222 | HA3 | GLY | 14 | -7.975 | -1.126 | 6.067 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 223 | HA2 | GLY | 14 | -6.953 | -0.837 | 7.450 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 224 | H | GLY | 14 | -6.170 | 1.144 | 6.498 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 225 | N | LEU | 15 | -4.824 | -1.810 | 5.937 | 1.00 | 0.00 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ATOM | 226 | CA | LEU | 15 | -3.709 | -2.666 | 5.501 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 227 | C | LEU | 15 | -2.453 | -2.821 | 6.467 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 228 | O | LEU | 15 | -2.061 | -1.875 | 7.160 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 229 | CB | LEU | 15 | -3.318 | -2.099 | 4.127 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 230 | CG | LEU | 15 | -3.886 | -2.911 | 2.989 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 231 | CD1 | LEU | 15 | -3.624 | -2.054 | 1.743 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 232 | CD2 | LEU | 15 | -3.359 | -4.348 | 2.713 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 233 | HA | LEU | 15 | -4.190 | -3.635 | 5.374 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 234 | HB3 | LEU | 15 | -2.249 | -2.207 | 3.939 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 235 | HB2 | LEU | 15 | -3.484 | -1.029 | 3.997 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 236 | HG | LEU | 15 | -4.945 | -3.031 | 3.220 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 237 | HD21 | LEU | 15 | -3.755 | -4.874 | 1.846 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 238 | HD22 | LEU | 15 | -2.297 | -4.240 | 2.494 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 239 | HD23 | LEU | 15 | -3.505 | -4.893 | 3.646 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 240 | HD11 | LEU | 15 | -2.578 | -2.101 | 1.442 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 241 | HD12 | LEU | 15 | -4.113 | -2.433 | 0.845 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 242 | HD13 | LEU | 15 | -3.753 | -0.989 | 1.938 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 243 | H | LEU | 15 | -4.536 | -0.991 | 6.452 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 244 | N | SER | 16 | -1.824 | -4.002 | 6.411 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 245 | CA | SER | 16 | -0.600 | -4.325 | 7.158 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 246 | C | SER | 16 | 0.481 | -4.793 | 6.160 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 247 | O | SER | 16 | 0.449 | -5.846 | 5.555 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 248 | CB | SER | 16 | -0.984 | -5.406 | 8.122 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 249 | OG | SER | 16 | -1.695 | -4.859 | 9.254 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 250 | HA | SER | 16 | -0.284 | -3.425 | 7.684 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 251 | HB3 | SER | 16 | -0.109 | -5.889 | 8.557 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 252 | HB2 | SER | 16 | -1.528 | -6.193 | 7.601 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 253 | HG | SER | 16 | -2.106 | -5.573 | 9.746 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 254 | H | SER | 16 | -2.295 | -4.684 | 5.834 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 255 | N | ILE | 17 | 1.596 | -4.038 | 6.077 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 256 | CA | ILE | 17 | 2.869 | -4.398 | 5.406 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 257 | C | ILE | 17 | 3.903 | -4.862 | 6.407 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 258 | O | ILE | 17 | 3.782 | -4.551 | 7.579 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 259 | CB | ILE | 17 | 3.277 | -3.095 | 4.646 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 260 | CG1 | ILE | 17 | 3.571 | -1.837 | 5.634 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 261 | CG2 | ILE | 17 | 2.229 | -2.773 | 3.582 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 262 | CD1 | ILE | 17 | 4.355 | -0.694 | 4.998 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 263 | HA | ILE | 17 | 2.791 | -5.116 | 4.590 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 264 | HB | ILE | 17 | 4.210 | -3.385 | 4.163 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 265 | HG13 | ILE | 17 | 4.065 | -2.203 | 6.534 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 266 | HG12 | ILE | 17 | 2.622 | -1.386 | 5.924 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 267 | HD11 | ILE | 17 | 3.704 | -0.221 | 4.263 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 268 | HD12 | ILE | 17 | 4.613 | 0.033 | 5.767 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 269 | HD13 | ILE | 17 | 5.219 | -1.116 | 4.483 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 270 | HG21 | ILE | 17 | 2.697 | -2.317 | 2.710 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 271 | HG22 | ILE | 17 | 1.700 | -3.629 | 3.163 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 272 | HG23 | ILE | 17 | 1.507 | -2.061 | 3.983 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 273 | H | ILE | 17 | 1.713 | -3.219 | 6.655 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 274 | N | VAL | 18 | 4.917 | -5.698 | 5.971 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 275 | CA | VAL | 18 | 5.885 | -6.376 | 6.847 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 276 | C | VAL | 18 | 7.348 | -6.313 | 6.374 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 277 | O | VAL | 18 | 8.155 | -7.136 | 6.732 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 278 | CB | VAL | 18 | 5.338 | -7.827 | 7.072 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 279 | CG1 | VAL | 18 | 5.405 | -8.581 | 5.698 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 280 | CG2 | VAL | 18 | 5.908 | -8.599 | 8.253 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 281 | HA | VAL | 18 | 5.914 | -5.882 | 7.818 | 1.00 | 0.00 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ATOM | 282 | HB | VAL | 18 | 4.263 | -7.781 | 7.244 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 283 | HG11 | VAL | 18 | 5.155 | -9.637 | 5.798 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 284 | HG12 | VAL | 18 | 4.813 | -8.096 | 4.921 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 285 | HG13 | VAL | 18 | 6.388 | -8.533 | 5.230 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 286 | HG21 | VAL | 18 | 6.979 | -8.752 | 8.128 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 287 | HG22 | VAL | 18 | 5.748 | -7.938 | 9.104 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 288 | HG23 | VAL | 18 | 5.405 | -9.565 | 8.294 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 289 | H | VAL | 18 | 4.983 | -5.973 | 5.001 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 290 | N | ALA | 19 | 7.707 | -5.278 | 5.475 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 291 | CA | ALA | 19 | 9.103 | -5.225 | 4.957 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 292 | C | ALA | 19 | 9.597 | -3.852 | 5.013 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 293 | O | ALA | 19 | 8.862 | -2.884 | 5.302 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 294 | CB | ALA | 19 | 9.171 | -5.799 | 3.520 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 295 | HA | ALA | 19 | 9.697 | -5.921 | 5.548 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 296 | HB1 | ALA | 19 | 8.978 | -6.864 | 3.391 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 297 | HB2 | ALA | 19 | 8.489 | -5.175 | 2.942 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 298 | HB3 | ALA | 19 | 10.196 | -5.695 | 3.165 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 299 | H | ALA | 19 | 7.135 | -4.462 | 5.312 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 300 | N | ALA | 20 | 10.879 | -3.647 | 4.831 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 301 | CA | ALA | 20 | 11.471 | -2.313 | 5.119 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 302 | C | ALA | 20 | 12.828 | -2.340 | 4.427 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 303 | O | ALA | 20 | 13.570 | -3.256 | 4.742 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 304 | CB | ALA | 20 | 11.616 | -2.226 | 6.677 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 305 | HA | ALA | 20 | 10.836 | -1.495 | 4.778 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 306 | HB1 | ALA | 20 | 10.649 | -2.385 | 7.154 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 307 | HB2 | ALA | 20 | 12.269 | -3.009 | 7.061 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 308 | HB3 | ALA | 20 | 12.007 | -1.238 | 6.920 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 309 | H | ALA | 20 | 11.413 | -4.251 | 4.223 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 310 | N | LYS | 21 | 12.984 | -1.473 | 3.404 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 311 | CA | LYS | 21 | 14.202 | -1.341 | 2.623 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 312 | C | LYS | 21 | 15.500 | -1.327 | 3.465 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 313 | O | LYS | 21 | 15.695 | -0.351 | 4.212 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 314 | CB | LYS | 21 | 14.132 | -0.110 | 1.711 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 315 | CG | LYS | 21 | 15.298 | 0.020 | 0.769 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 316 | CD | LYS | 21 | 14.968 | 1.066 | -0.318 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 317 | CE | LYS | 21 | 15.947 | 1.018 | -1.473 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 318 | NZ | LYS | 21 | 17.270 | 1.742 | -1.264 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 319 | HA | LYS | 21 | 14.287 | -2.242 | 2.018 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 320 | HB3 | LYS | 21 | 14.133 | 0.715 | 2.421 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 321 | HB2 | LYS | 21 | 13.210 | -0.039 | 1.134 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 322 | HG3 | LYS | 21 | 15.617 | -0.903 | 0.285 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 323 | HG2 | LYS | 21 | 16.036 | 0.533 | 1.386 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 324 | HD3 | LYS | 21 | 14.938 | 2.070 | 0.105 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 325 | HD2 | LYS | 21 | 13.957 | 0.899 | -0.689 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 326 | HE3 | LYS | 21 | 15.397 | 1.492 | -2.286 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 327 | HE2 | LYS | 21 | 16.238 | -0.011 | -1.681 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 328 | HZ1 | LYS | 21 | 17.655 | 2.095 | -2.130 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 329 | HZ2 | LYS | 21 | 17.156 | 2.571 | -0.698 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 330 | HZ3 | LYS | 21 | 17.947 | 1.164 | -0.789 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 331 | H | LYS | 21 | 12.211 | -0.840 | 3.245 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 332 | N | GLY | 22 | 16.356 | -2.330 | 3.324 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 333 | CA | GLY | 22 | 17.690 | -2.347 | 3.838 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 334 | C | GLY | 22 | 18.388 | -3.684 | 3.795 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 335 | O | GLY | 22 | 19.035 | -4.075 | 2.796 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 336 | HA3 | GLY | 22 | 17.599 | -2.129 | 4.901 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 337 | HA2 | GLY | 22 | 18.270 | -1.602 | 3.294 | 1.00 | 0.00 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ATOM | 338 | H | GLY | 22 | 15.996 | -3.148 | 2.852 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 339 | N | ALA | 23 | 18.301 | -4.434 | 4.922 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 340 | CA | ALA | 23 | 18.623 | -5.860 | 5.064 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 341 | C | ALA | 23 | 20.095 | -6.279 | 4.694 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 342 | O | ALA | 23 | 20.282 | -7.390 | 4.235 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 343 | CB | ALA | 23 | 17.512 | -6.720 | 4.415 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 344 | HA | ALA | 23 | 18.517 | -5.968 | 6.143 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 345 | HB1 | ALA | 23 | 17.532 | -6.471 | 3.355 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 346 | HB2 | ALA | 23 | 17.570 | -7.785 | 4.642 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 347 | HB3 | ALA | 23 | 16.593 | -6.371 | 4.886 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 348 | H | ALA | 23 | 17.665 | -4.059 | 5.609 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 349 | N | GLY | 24 | 21.019 | -5.351 | 4.901 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 350 | CA | GLY | 24 | 22.362 | -5.411 | 4.486 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 351 | C | GLY | 24 | 22.619 | -5.586 | 3.012 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 352 | O | GLY | 24 | 23.595 | -6.161 | 2.675 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 353 | HA3 | GLY | 24 | 22.878 | -6.222 | 5.002 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 354 | HA2 | GLY | 24 | 22.839 | -4.504 | 4.856 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 355 | H | GLY | 24 | 20.583 | -4.443 | 4.972 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 356 | N | GLN | 25 | 21.678 | -5.186 | 2.114 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 357 | CA | GLN | 25 | 21.763 | -5.246 | 0.643 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 358 | C | GLN | 25 | 21.217 | -3.990 | -0.036 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 359 | O | GLN | 25 | 21.115 | -3.950 | -1.263 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 360 | CB | GLN | 25 | 21.062 | -6.499 | 0.002 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 361 | CG | GLN | 25 | 21.723 | -7.798 | 0.384 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 362 | CD | GLN | 25 | 20.919 | -8.988 | -0.209 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 363 | OE1 | GLN | 25 | 20.005 | -9.576 | 0.380 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 364 | NE2 | GLN | 25 | 21.227 | -9.387 | -1.411 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 365 | HA | GLN | 25 | 22.806 | -5.341 | 0.345 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 366 | HB3 | GLN | 25 | 21.189 | -6.474 | -1.080 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 367 | HB2 | GLN | 25 | 20.017 | -6.629 | 0.287 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 368 | HG3 | GLN | 25 | 21.661 | -8.025 | 1.448 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 369 | HG2 | GLN | 25 | 22.736 | -7.690 | -0.003 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 370 | HE22 | GLN | 25 | 21.902 | -8.891 | -1.974 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 371 | HE21 | GLN | 25 | 20.933 | -10.311 | -1.693 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 372 | H | GLN | 25 | 20.812 | -4.813 | 2.475 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 373 | N | ASP | 26 | 20.704 | -3.007 | 0.749 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 374 | CA | ASP | 26 | 19.911 | -1.753 | 0.375 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 375 | C | ASP | 26 | 18.654 | -1.998 | -0.475 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 376 | O | ASP | 26 | 18.229 | -1.203 | -1.340 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 377 | CB | ASP | 26 | 20.828 | -0.618 | -0.166 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 378 | CG | ASP | 26 | 20.086 | 0.723 | -0.234 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 379 | OD1 | ASP | 26 | 20.194 | 1.362 | -1.256 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 380 | OD2 | ASP | 26 | 19.461 | 1.180 | 0.720 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 381 | HA | ASP | 26 | 19.614 | -1.316 | 1.329 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 382 | HB3 | ASP | 26 | 21.096 | -0.821 | -1.201 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 383 | HB2 | ASP | 26 | 21.737 | -0.547 | 0.433 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 384 | H | ASP | 26 | 20.661 | -3.231 | 1.733 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 385 | N | LYS | 27 | 17.962 | -3.087 | -0.179 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 386 | CA | LYS | 27 | 16.715 | -3.567 | -0.839 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 387 | C | LYS | 27 | 15.868 | -4.358 | 0.249 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 388 | O | LYS | 27 | 16.374 | -4.800 | 1.269 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 389 | CB | LYS | 27 | 16.975 | -4.412 | -2.127 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 390 | CG | LYS | 27 | 17.751 | -5.721 | -2.020 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 391 | CD | LYS | 27 | 18.147 | -6.305 | -3.377 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 392 | CE | LYS | 27 | 18.652 | -7.695 | -3.331 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 393 | NZ | LYS | 27 | 18.903 | -8.235 | -4.655 | 1.00 | 0.00 |

```
ATOM    394  HA  LYS    27      16.343  -2.604  -1.190  1.00  0.00
ATOM    395  HB3 LYS    27      17.539  -3.721  -2.754  1.00  0.00
ATOM    396  HB2 LYS    27      16.035  -4.578  -2.653  1.00  0.00
ATOM    397  HG3 LYS    27      17.203  -6.481  -1.463  1.00  0.00
ATOM    398  HG2 LYS    27      18.654  -5.486  -1.457  1.00  0.00
ATOM    399  HD3 LYS    27      18.837  -5.598  -3.839  1.00  0.00
ATOM    400  HD2 LYS    27      17.199  -6.302  -3.914  1.00  0.00
ATOM    401  HE3 LYS    27      17.882  -8.305  -2.858  1.00  0.00
ATOM    402  HE2 LYS    27      19.519  -7.723  -2.670  1.00  0.00
ATOM    403  HZ1 LYS    27      18.961  -9.232  -4.499  1.00  0.00
ATOM    404  HZ2 LYS    27      18.119  -8.117  -5.281  1.00  0.00
ATOM    405  HZ3 LYS    27      19.857  -8.048  -4.930  1.00  0.00
ATOM    406  H   LYS    27      18.208  -3.569   0.674  1.00  0.00
ATOM    407  N   LEU    28      14.552  -4.392   0.064  1.00  0.00
ATOM    408  CA  LEU    28      13.642  -5.389   0.704  1.00  0.00
ATOM    409  C   LEU    28      12.224  -5.242   0.281  1.00  0.00
ATOM    410  O   LEU    28      11.468  -6.156   0.557  1.00  0.00
ATOM    411  CB  LEU    28      13.615  -5.298   2.243  1.00  0.00
ATOM    412  CG  LEU    28      13.762  -6.601   3.061  1.00  0.00
ATOM    413  CD1 LEU    28      13.769  -6.332   4.558  1.00  0.00
ATOM    414  CD2 LEU    28      12.880  -7.814   2.633  1.00  0.00
ATOM    415  HA  LEU    28      13.791  -6.413   0.360  1.00  0.00
ATOM    416  HB3 LEU    28      12.681  -4.834   2.560  1.00  0.00
ATOM    417  HB2 LEU    28      14.522  -4.770   2.537  1.00  0.00
ATOM    418  HG  LEU    28      14.789  -6.932   2.904  1.00  0.00
ATOM    419 HD21 LEU    28      11.826  -7.553   2.723  1.00  0.00
ATOM    420 HD22 LEU    28      13.042  -8.131   1.601  1.00  0.00
ATOM    421 HD23 LEU    28      13.202  -8.708   3.166  1.00  0.00
ATOM    422 HD11 LEU    28      14.630  -5.695   4.755  1.00  0.00
ATOM    423 HD12 LEU    28      12.901  -5.774   4.910  1.00  0.00
ATOM    424 HD13 LEU    28      13.839  -7.259   5.126  1.00  0.00
ATOM    425  H   LEU    28      14.113  -3.791  -0.618  1.00  0.00
ATOM    426  N   GLY    29      11.852  -4.134  -0.238  1.00  0.00
ATOM    427  CA  GLY    29      10.507  -3.927  -0.712  1.00  0.00
ATOM    428  C   GLY    29       9.626  -3.428   0.423  1.00  0.00
ATOM    429  O   GLY    29      10.012  -3.032   1.558  1.00  0.00
ATOM    430  HA3 GLY    29      10.105  -4.844  -1.144  1.00  0.00
ATOM    431  HA2 GLY    29      10.397  -3.214  -1.528  1.00  0.00
ATOM    432  H   GLY    29      12.489  -3.358  -0.347  1.00  0.00
ATOM    433  N   ILE    30       8.381  -3.379   0.058  1.00  0.00
ATOM    434  CA  ILE    30       7.208  -3.174   0.922  1.00  0.00
ATOM    435  C   ILE    30       6.187  -4.289   0.718  1.00  0.00
ATOM    436  O   ILE    30       5.051  -4.077   0.291  1.00  0.00
ATOM    437  CB  ILE    30       6.587  -1.752   0.775  1.00  0.00
ATOM    438  CG1 ILE    30       6.545  -1.274  -0.683  1.00  0.00
ATOM    439  CG2 ILE    30       7.198  -0.777   1.710  1.00  0.00
ATOM    440  CD1 ILE    30       6.157   0.239  -0.956  1.00  0.00
ATOM    441  HA  ILE    30       7.496  -3.307   1.965  1.00  0.00
ATOM    442  HB  ILE    30       5.579  -1.872   1.174  1.00  0.00
ATOM    443 HG13 ILE    30       5.882  -1.904  -1.276  1.00  0.00
ATOM    444 HG12 ILE    30       7.559  -1.332  -1.079  1.00  0.00
ATOM    445 HD11 ILE    30       6.094   0.418  -2.030  1.00  0.00
ATOM    446 HD12 ILE    30       5.201   0.391  -0.454  1.00  0.00
ATOM    447 HD13 ILE    30       7.010   0.767  -0.530  1.00  0.00
ATOM    448 HG21 ILE    30       6.649   0.164   1.737  1.00  0.00
ATOM    449 HG22 ILE    30       7.314  -1.212   2.702  1.00  0.00
```

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ATOM | 450 | HG23 | ILE | 30 | 8.203 | -0.531 | 1.368 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 451 | H | ILE | 30 | 8.269 | -3.586 | -0.924 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 452 | N | TYR | 31 | 6.635 | -5.516 | 1.035 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 453 | CA | TYR | 31 | 5.820 | -6.773 | 1.012 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 454 | C | TYR | 31 | 4.671 | -6.760 | 2.006 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 455 | O | TYR | 31 | 4.826 | -6.146 | 3.092 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 456 | CB | TYR | 31 | 6.790 | -7.962 | 1.341 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 457 | CG | TYR | 31 | 6.420 | -9.375 | 1.045 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 458 | CD1 | TYR | 31 | 6.905 | -10.120 | -0.110 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 459 | CD2 | TYR | 31 | 5.598 | -10.112 | 1.922 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 460 | CE1 | TYR | 31 | 6.440 | -11.419 | -0.355 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 461 | CE2 | TYR | 31 | 5.023 | -11.365 | 1.623 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 462 | CZ | TYR | 31 | 5.497 | -12.066 | 0.515 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 463 | OH | TYR | 31 | 4.933 | -13.253 | 0.231 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 464 | HA | TYR | 31 | 5.409 | -6.893 | 0.010 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 465 | HB3 | TYR | 31 | 7.069 | -7.845 | 2.388 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 466 | HB2 | TYR | 31 | 7.729 | -7.816 | 0.806 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 467 | HD2 | TYR | 31 | 5.179 | -9.621 | 2.788 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 468 | HE2 | TYR | 31 | 4.159 | -11.754 | 2.139 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 469 | HE1 | TYR | 31 | 6.727 | -11.929 | -1.263 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 470 | HD1 | TYR | 31 | 7.605 | -9.660 | -0.793 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 471 | HH | TYR | 31 | 5.218 | -13.603 | -0.616 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 472 | H | TYR | 31 | 7.627 | -5.605 | 1.202 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 473 | N | VAL | 32 | 3.618 | -7.552 | 1.784 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 474 | CA | VAL | 32 | 2.357 | -7.409 | 2.561 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 475 | C | VAL | 32 | 2.086 | -8.617 | 3.475 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 476 | O | VAL | 32 | 2.548 | -9.704 | 3.150 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 477 | CB | VAL | 32 | 1.106 | -7.177 | 1.667 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 478 | CG1 | VAL | 32 | -0.182 | -6.772 | 2.407 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 479 | CG2 | VAL | 32 | 1.475 | -5.883 | 0.858 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 480 | HA | VAL | 32 | 2.429 | -6.536 | 3.208 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 481 | HB | VAL | 32 | 0.941 | -8.053 | 1.040 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 482 | HG11 | VAL | 32 | 0.066 | -6.104 | 3.232 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 483 | HG12 | VAL | 32 | -0.910 | -6.282 | 1.760 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 484 | HG13 | VAL | 32 | -0.638 | -7.636 | 2.889 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 485 | HG21 | VAL | 32 | 1.697 | -4.993 | 1.446 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 486 | HG22 | VAL | 32 | 2.278 | -6.059 | 0.142 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 487 | HG23 | VAL | 32 | 0.635 | -5.626 | 0.213 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 488 | H | VAL | 32 | 3.636 | -8.207 | 1.015 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 489 | N | LYS | 33 | 1.374 | -8.389 | 4.630 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 490 | CA | LYS | 33 | 0.841 | -9.414 | 5.529 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 491 | C | LYS | 33 | -0.626 | -9.818 | 5.338 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 492 | O | LYS | 33 | -0.846 | -11.032 | 5.077 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 493 | CB | LYS | 33 | 1.178 | -9.058 | 7.040 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 494 | CG | LYS | 33 | 0.803 | -10.132 | 8.006 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 495 | CD | LYS | 33 | 1.319 | -11.519 | 7.695 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 496 | CE | LYS | 33 | 2.836 | -11.526 | 7.387 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 497 | NZ | LYS | 33 | 3.386 | -12.887 | 7.264 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 498 | HA | LYS | 33 | 1.362 | -10.353 | 5.338 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 499 | HB3 | LYS | 33 | 0.726 | -8.134 | 7.400 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 500 | HB2 | LYS | 33 | 2.253 | -8.877 | 7.050 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 501 | HG3 | LYS | 33 | -0.274 | -10.111 | 8.171 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 502 | HG2 | LYS | 33 | 1.236 | -9.763 | 8.935 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 503 | HD3 | LYS | 33 | 0.769 | -11.940 | 6.853 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 504 | HD2 | LYS | 33 | 1.063 | -12.158 | 8.540 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 505 | HE3 | LYS | 33 | 3.377 | -10.910 | 8.105 | 1.00 | 0.00 |

```
ATOM    506  HE2 LYS    33       3.114 -11.053   6.445  1.00  0.00
ATOM    507  HZ1 LYS    33       4.395 -12.864   7.248  1.00  0.00
ATOM    508  HZ2 LYS    33       3.119 -13.413   8.084  1.00  0.00
ATOM    509  HZ3 LYS    33       3.080 -13.285   6.388  1.00  0.00
ATOM    510  H   LYS    33       1.131  -7.434   4.856  1.00  0.00
ATOM    511  N   SER    34      -1.561  -8.858   5.388  1.00  0.00
ATOM    512  CA  SER    34      -2.993  -8.925   5.145  1.00  0.00
ATOM    513  C   SER    34      -3.656  -7.530   5.108  1.00  0.00
ATOM    514  O   SER    34      -3.121  -6.482   5.539  1.00  0.00
ATOM    515  CB  SER    34      -3.761  -9.832   6.047  1.00  0.00
ATOM    516  OG  SER    34      -3.798  -9.290   7.356  1.00  0.00
ATOM    517  HA  SER    34      -3.084  -9.320   4.133  1.00  0.00
ATOM    518  HB3 SER    34      -3.319 -10.818   6.189  1.00  0.00
ATOM    519  HB2 SER    34      -4.789  -9.902   5.690  1.00  0.00
ATOM    520  HG  SER    34      -4.574  -8.765   7.568  1.00  0.00
ATOM    521  H   SER    34      -1.183  -7.935   5.547  1.00  0.00
ATOM    522  N   VAL    35      -4.927  -7.439   4.756  1.00  0.00
ATOM    523  CA  VAL    35      -5.831  -6.367   5.196  1.00  0.00
ATOM    524  C   VAL    35      -6.309  -6.512   6.681  1.00  0.00
ATOM    525  O   VAL    35      -6.174  -7.622   7.168  1.00  0.00
ATOM    526  CB  VAL    35      -7.155  -6.303   4.472  1.00  0.00
ATOM    527  CG1 VAL    35      -6.979  -6.078   2.955  1.00  0.00
ATOM    528  CG2 VAL    35      -7.853  -7.661   4.575  1.00  0.00
ATOM    529  HA  VAL    35      -5.300  -5.433   5.014  1.00  0.00
ATOM    530  HB  VAL    35      -7.844  -5.545   4.843  1.00  0.00
ATOM    531 HG11 VAL    35      -7.958  -5.783   2.580  1.00  0.00
ATOM    532 HG12 VAL    35      -6.490  -5.133   2.713  1.00  0.00
ATOM    533 HG13 VAL    35      -6.567  -6.970   2.484  1.00  0.00
ATOM    534 HG21 VAL    35      -8.812  -7.558   4.065  1.00  0.00
ATOM    535 HG22 VAL    35      -7.255  -8.445   4.110  1.00  0.00
ATOM    536 HG23 VAL    35      -8.098  -7.897   5.611  1.00  0.00
ATOM    537  H   VAL    35      -5.317  -8.306   4.413  1.00  0.00
ATOM    538  N   VAL    36      -6.899  -5.381   7.121  1.00  0.00
ATOM    539  CA  VAL    36      -7.385  -5.197   8.494  1.00  0.00
ATOM    540  C   VAL    36      -8.957  -5.231   8.726  1.00  0.00
ATOM    541  O   VAL    36      -9.374  -5.125   9.860  1.00  0.00
ATOM    542  CB  VAL    36      -6.816  -3.783   8.988  1.00  0.00
ATOM    543  CG1 VAL    36      -7.261  -3.134  10.290  1.00  0.00
ATOM    544  CG2 VAL    36      -5.288  -4.012   8.966  1.00  0.00
ATOM    545  HA  VAL    36      -6.852  -5.934   9.095  1.00  0.00
ATOM    546  HB  VAL    36      -7.081  -3.018   8.259  1.00  0.00
ATOM    547 HG11 VAL    36      -6.829  -3.710  11.108  1.00  0.00
ATOM    548 HG12 VAL    36      -6.839  -2.130  10.270  1.00  0.00
ATOM    549 HG13 VAL    36      -8.336  -2.976  10.389  1.00  0.00
ATOM    550 HG21 VAL    36      -5.148  -4.967   9.471  1.00  0.00
ATOM    551 HG22 VAL    36      -4.846  -3.989   7.971  1.00  0.00
ATOM    552 HG23 VAL    36      -4.737  -3.260   9.532  1.00  0.00
ATOM    553  H   VAL    36      -6.864  -4.561   6.532  1.00  0.00
ATOM    554  N   LYS    37      -9.746  -5.490   7.679  1.00  0.00
ATOM    555  CA  LYS    37     -11.268  -5.276   7.697  1.00  0.00
ATOM    556  C   LYS    37     -11.557  -3.917   8.351  1.00  0.00
ATOM    557  O   LYS    37     -12.295  -3.788   9.321  1.00  0.00
ATOM    558  CB  LYS    37     -11.920  -6.524   8.358  1.00  0.00
ATOM    559  CG  LYS    37     -11.414  -7.915   7.903  1.00  0.00
ATOM    560  CD  LYS    37     -11.850  -8.219   6.419  1.00  0.00
ATOM    561  CE  LYS    37     -13.357  -8.178   6.197  1.00  0.00
```

```
ATOM    562  NZ  LYS    37     -13.795  -8.614   4.877  1.00  0.00
ATOM    563  HA  LYS    37     -11.586  -5.162   6.662  1.00  0.00
ATOM    564  HB3 LYS    37     -12.991  -6.408   8.195  1.00  0.00
ATOM    565  HB2 LYS    37     -11.631  -6.443   9.407  1.00  0.00
ATOM    566  HG3 LYS    37     -11.979  -8.650   8.476  1.00  0.00
ATOM    567  HG2 LYS    37     -10.338  -8.022   8.041  1.00  0.00
ATOM    568  HD3 LYS    37     -11.542  -9.251   6.244  1.00  0.00
ATOM    569  HD2 LYS    37     -11.390  -7.486   5.758  1.00  0.00
ATOM    570  HE3 LYS    37     -13.672  -7.145   6.336  1.00  0.00
ATOM    571  HE2 LYS    37     -13.829  -8.764   6.987  1.00  0.00
ATOM    572  HZ1 LYS    37     -13.336  -9.458   4.564  1.00  0.00
ATOM    573  HZ2 LYS    37     -14.799  -8.643   4.781  1.00  0.00
ATOM    574  HZ3 LYS    37     -13.500  -7.913   4.211  1.00  0.00
ATOM    575  H   LYS    37      -9.357  -5.840   6.815  1.00  0.00
ATOM    576  N   GLY    38     -10.786  -2.884   7.914  1.00  0.00
ATOM    577  CA  GLY    38     -10.655  -1.622   8.674  1.00  0.00
ATOM    578  C   GLY    38     -10.365  -0.384   7.898  1.00  0.00
ATOM    579  O   GLY    38     -10.066   0.714   8.395  1.00  0.00
ATOM    580  HA3 GLY    38      -9.845  -1.679   9.402  1.00  0.00
ATOM    581  HA2 GLY    38     -11.569  -1.353   9.204  1.00  0.00
ATOM    582  H   GLY    38     -10.204  -3.020   7.100  1.00  0.00
ATOM    583  N   GLY    39     -10.448  -0.521   6.545  1.00  0.00
ATOM    584  CA  GLY    39     -10.103   0.532   5.617  1.00  0.00
ATOM    585  C   GLY    39     -10.437   0.180   4.192  1.00  0.00
ATOM    586  O   GLY    39     -10.785  -0.959   3.904  1.00  0.00
ATOM    587  HA3 GLY    39      -9.051   0.815   5.659  1.00  0.00
ATOM    588  HA2 GLY    39     -10.675   1.430   5.847  1.00  0.00
ATOM    589  H   GLY    39     -10.689  -1.432   6.180  1.00  0.00
ATOM    590  N   ALA    40     -10.150   1.093   3.270  1.00  0.00
ATOM    591  CA  ALA    40     -10.505   1.070   1.831  1.00  0.00
ATOM    592  C   ALA    40     -10.120  -0.237   1.080  1.00  0.00
ATOM    593  O   ALA    40     -10.779  -0.639   0.109  1.00  0.00
ATOM    594  CB  ALA    40     -10.021   2.343   1.138  1.00  0.00
ATOM    595  HA  ALA    40     -11.594   1.013   1.840  1.00  0.00
ATOM    596  HB1 ALA    40     -10.383   3.252   1.620  1.00  0.00
ATOM    597  HB2 ALA    40      -8.949   2.501   1.019  1.00  0.00
ATOM    598  HB3 ALA    40     -10.468   2.283   0.147  1.00  0.00
ATOM    599  H   ALA    40      -9.831   1.974   3.650  1.00  0.00
ATOM    600  N   ALA    41      -9.000  -0.872   1.466  1.00  0.00
ATOM    601  CA  ALA    41      -8.478  -2.023   0.791  1.00  0.00
ATOM    602  C   ALA    41      -9.433  -3.235   0.873  1.00  0.00
ATOM    603  O   ALA    41      -9.556  -3.995  -0.043  1.00  0.00
ATOM    604  CB  ALA    41      -7.129  -2.410   1.364  1.00  0.00
ATOM    605  HA  ALA    41      -8.343  -1.812  -0.270  1.00  0.00
ATOM    606  HB1 ALA    41      -6.482  -1.536   1.431  1.00  0.00
ATOM    607  HB2 ALA    41      -7.289  -2.823   2.360  1.00  0.00
ATOM    608  HB3 ALA    41      -6.628  -3.173   0.768  1.00  0.00
ATOM    609  H   ALA    41      -8.493  -0.401   2.201  1.00  0.00
ATOM    610  N   ASP    42     -10.068  -3.414   2.100  1.00  0.00
ATOM    611  CA  ASP    42     -10.897  -4.555   2.218  1.00  0.00
ATOM    612  C   ASP    42     -12.239  -4.168   1.647  1.00  0.00
ATOM    613  O   ASP    42     -12.703  -4.878   0.770  1.00  0.00
ATOM    614  CB  ASP    42     -11.078  -4.981   3.682  1.00  0.00
ATOM    615  CG  ASP    42     -12.150  -6.095   3.672  1.00  0.00
ATOM    616  OD1 ASP    42     -11.933  -7.202   3.236  1.00  0.00
ATOM    617  OD2 ASP    42     -13.269  -5.789   4.192  1.00  0.00
```

```
ATOM    618  HA  ASP    42     -10.555  -5.363   1.571  1.00  0.00
ATOM    619  HB3 ASP    42     -11.418  -4.132   4.275  1.00  0.00
ATOM    620  HB2 ASP    42     -10.176  -5.456   4.067  1.00  0.00
ATOM    621  H   ASP    42     -10.009  -2.747   2.856  1.00  0.00
ATOM    622  N   VAL    43     -12.866  -3.082   2.073  1.00  0.00
ATOM    623  CA  VAL    43     -14.237  -2.660   1.745  1.00  0.00
ATOM    624  C   VAL    43     -14.334  -2.388   0.248  1.00  0.00
ATOM    625  O   VAL    43     -15.526  -2.409  -0.256  1.00  0.00
ATOM    626  CB  VAL    43     -14.671  -1.419   2.527  1.00  0.00
ATOM    627  CG1 VAL    43     -13.802  -0.232   2.273  1.00  0.00
ATOM    628  CG2 VAL    43     -16.142  -1.089   2.501  1.00  0.00
ATOM    629  HA  VAL    43     -14.918  -3.480   1.975  1.00  0.00
ATOM    630  HB  VAL    43     -14.410  -1.707   3.545  1.00  0.00
ATOM    631 HG11 VAL    43     -12.896  -0.329   2.873  1.00  0.00
ATOM    632 HG12 VAL    43     -13.595  -0.088   1.213  1.00  0.00
ATOM    633 HG13 VAL    43     -14.212   0.666   2.736  1.00  0.00
ATOM    634 HG21 VAL    43     -16.473  -1.119   1.463  1.00  0.00
ATOM    635 HG22 VAL    43     -16.766  -1.746   3.107  1.00  0.00
ATOM    636 HG23 VAL    43     -16.284  -0.067   2.853  1.00  0.00
ATOM    637  H   VAL    43     -12.346  -2.728   2.864  1.00  0.00
ATOM    638  N   ASP    44     -13.281  -2.048  -0.459  1.00  0.00
ATOM    639  CA  ASP    44     -13.419  -1.664  -1.923  1.00  0.00
ATOM    640  C   ASP    44     -12.452  -2.476  -2.824  1.00  0.00
ATOM    641  O   ASP    44     -12.554  -2.404  -4.033  1.00  0.00
ATOM    642  CB  ASP    44     -13.129  -0.167  -1.974  1.00  0.00
ATOM    643  CG  ASP    44     -13.476   0.397  -3.392  1.00  0.00
ATOM    644  OD1 ASP    44     -14.636   0.092  -3.784  1.00  0.00
ATOM    645  OD2 ASP    44     -12.673   1.128  -3.987  1.00  0.00
ATOM    646  HA  ASP    44     -14.446  -1.937  -2.170  1.00  0.00
ATOM    647  HB3 ASP    44     -12.087   0.125  -1.835  1.00  0.00
ATOM    648  HB2 ASP    44     -13.664   0.299  -1.146  1.00  0.00
ATOM    649  H   ASP    44     -12.369  -1.960  -0.036  1.00  0.00
ATOM    650  N   GLY    45     -11.487  -3.254  -2.200  1.00  0.00
ATOM    651  CA  GLY    45     -10.600  -4.113  -2.949  1.00  0.00
ATOM    652  C   GLY    45     -10.883  -5.636  -2.791  1.00  0.00
ATOM    653  O   GLY    45     -10.566  -6.400  -3.757  1.00  0.00
ATOM    654  HA3 GLY    45      -9.619  -3.967  -2.496  1.00  0.00
ATOM    655  HA2 GLY    45     -10.627  -3.801  -3.992  1.00  0.00
ATOM    656  H   GLY    45     -11.357  -3.273  -1.199  1.00  0.00
ATOM    657  N   ARG    46     -11.476  -6.097  -1.641  1.00  0.00
ATOM    658  CA  ARG    46     -11.916  -7.465  -1.351  1.00  0.00
ATOM    659  C   ARG    46     -10.968  -8.598  -1.760  1.00  0.00
ATOM    660  O   ARG    46     -11.300  -9.688  -2.286  1.00  0.00
ATOM    661  CB  ARG    46     -13.365  -7.744  -1.813  1.00  0.00
ATOM    662  CG  ARG    46     -14.381  -6.731  -1.296  1.00  0.00
ATOM    663  CD  ARG    46     -15.789  -6.953  -1.720  1.00  0.00
ATOM    664  NE  ARG    46     -15.873  -6.544  -3.064  1.00  0.00
ATOM    665  CZ  ARG    46     -16.193  -7.219  -4.149  1.00  0.00
ATOM    666  NH1 ARG    46     -15.952  -6.776  -5.313  1.00  0.00
ATOM    667  NH2 ARG    46     -16.662  -8.426  -4.124  1.00  0.00
ATOM    668  HA  ARG    46     -11.977  -7.591  -0.270  1.00  0.00
ATOM    669  HB3 ARG    46     -13.553  -8.788  -1.562  1.00  0.00
ATOM    670  HB2 ARG    46     -13.329  -7.728  -2.902  1.00  0.00
ATOM    671  HG3 ARG    46     -14.173  -5.686  -1.526  1.00  0.00
ATOM    672  HG2 ARG    46     -14.373  -6.907  -0.220  1.00  0.00
ATOM    673  HD3 ARG    46     -16.508  -6.477  -1.054  1.00  0.00
```

```
ATOM    674  HD2 ARG    46     -15.943   -8.015   -1.524  1.00  0.00
ATOM    675  HE  ARG    46     -15.838   -5.550   -3.241  1.00  0.00
ATOM    676 HH12 ARG    46     -16.023   -7.334   -6.152  1.00  0.00
ATOM    677 HH11 ARG    46     -15.520   -5.866   -5.379  1.00  0.00
ATOM    678 HH22 ARG    46     -16.647   -9.049   -4.919  1.00  0.00
ATOM    679 HH21 ARG    46     -16.826   -8.818   -3.208  1.00  0.00
ATOM    680  H   ARG    46     -11.687   -5.440   -0.903  1.00  0.00
ATOM    681  N   LEU    47      -9.650   -8.384   -1.510  1.00  0.00
ATOM    682  CA  LEU    47      -8.429   -9.025   -2.006  1.00  0.00
ATOM    683  C   LEU    47      -7.580   -9.887   -1.060  1.00  0.00
ATOM    684  O   LEU    47      -6.598  -10.514   -1.499  1.00  0.00
ATOM    685  CB  LEU    47      -7.667   -7.903   -2.634  1.00  0.00
ATOM    686  CG  LEU    47      -7.504   -6.584   -1.853  1.00  0.00
ATOM    687  CD1 LEU    47      -6.565   -6.657   -0.685  1.00  0.00
ATOM    688  CD2 LEU    47      -7.214   -5.398   -2.681  1.00  0.00
ATOM    689  HA  LEU    47      -8.703   -9.667   -2.843  1.00  0.00
ATOM    690  HB3 LEU    47      -8.208   -7.823   -3.577  1.00  0.00
ATOM    691  HB2 LEU    47      -6.668   -8.291   -2.836  1.00  0.00
ATOM    692  HG  LEU    47      -8.437   -6.325   -1.353  1.00  0.00
ATOM    693 HD21 LEU    47      -7.055   -4.519   -2.056  1.00  0.00
ATOM    694 HD22 LEU    47      -6.296   -5.500   -3.259  1.00  0.00
ATOM    695 HD23 LEU    47      -8.068   -5.202   -3.329  1.00  0.00
ATOM    696 HD11 LEU    47      -5.541   -6.740   -1.049  1.00  0.00
ATOM    697 HD12 LEU    47      -6.620   -5.717   -0.136  1.00  0.00
ATOM    698 HD13 LEU    47      -6.816   -7.407    0.066  1.00  0.00
ATOM    699  H   LEU    47      -9.513   -7.481   -1.078  1.00  0.00
ATOM    700  N   ALA    48      -7.883   -9.966    0.285  1.00  0.00
ATOM    701  CA  ALA    48      -7.057  -10.487    1.380  1.00  0.00
ATOM    702  C   ALA    48      -5.586   -9.925    1.600  1.00  0.00
ATOM    703  O   ALA    48      -5.261   -9.699    2.753  1.00  0.00
ATOM    704  CB  ALA    48      -7.184  -12.014    1.404  1.00  0.00
ATOM    705  HA  ALA    48      -7.601  -10.137    2.257  1.00  0.00
ATOM    706  HB1 ALA    48      -6.583  -12.503    0.638  1.00  0.00
ATOM    707  HB2 ALA    48      -6.911  -12.325    2.413  1.00  0.00
ATOM    708  HB3 ALA    48      -8.218  -12.297    1.206  1.00  0.00
ATOM    709  H   ALA    48      -8.789   -9.580    0.506  1.00  0.00
ATOM    710  N   ALA    49      -4.759   -9.780    0.598  1.00  0.00
ATOM    711  CA  ALA    49      -3.426   -9.239    0.543  1.00  0.00
ATOM    712  C   ALA    49      -2.347  -10.144    1.262  1.00  0.00
ATOM    713  O   ALA    49      -2.692  -11.044    2.076  1.00  0.00
ATOM    714  CB  ALA    49      -3.374   -7.717    0.792  1.00  0.00
ATOM    715  HA  ALA    49      -3.132   -9.253   -0.506  1.00  0.00
ATOM    716  HB1 ALA    49      -3.032   -7.567    1.817  1.00  0.00
ATOM    717  HB2 ALA    49      -2.633   -7.225    0.164  1.00  0.00
ATOM    718  HB3 ALA    49      -4.341   -7.214    0.783  1.00  0.00
ATOM    719  H   ALA    49      -5.074  -10.036   -0.327  1.00  0.00
ATOM    720  N   GLY    50      -1.061   -9.910    1.012  1.00  0.00
ATOM    721  CA  GLY    50      -0.022  -10.861    1.457  1.00  0.00
ATOM    722  C   GLY    50       1.301  -10.881    0.711  1.00  0.00
ATOM    723  O   GLY    50       2.157  -11.740    0.993  1.00  0.00
ATOM    724  HA3 GLY    50      -0.500  -11.841    1.468  1.00  0.00
ATOM    725  HA2 GLY    50       0.162  -10.634    2.507  1.00  0.00
ATOM    726  H   GLY    50      -0.776   -9.199    0.354  1.00  0.00
ATOM    727  N   ASP    51       1.543  -10.083   -0.340  1.00  0.00
ATOM    728  CA  ASP    51       2.718  -10.186   -1.189  1.00  0.00
ATOM    729  C   ASP    51       3.369   -8.866   -1.586  1.00  0.00
```

```
ATOM    730  O   ASP    51       4.583  -8.821  -1.580  1.00  0.00
ATOM    731  CB  ASP    51       2.441 -10.995  -2.468  1.00  0.00
ATOM    732  CG  ASP    51       3.646 -11.733  -3.039  1.00  0.00
ATOM    733  OD1 ASP    51       3.962 -12.877  -2.627  1.00  0.00
ATOM    734  OD2 ASP    51       4.222 -11.136  -3.980  1.00  0.00
ATOM    735  HA  ASP    51       3.560 -10.665  -0.689  1.00  0.00
ATOM    736  HB3 ASP    51       1.970 -10.274  -3.136  1.00  0.00
ATOM    737  HB2 ASP    51       1.679 -11.761  -2.325  1.00  0.00
ATOM    738  H   ASP    51       0.827  -9.396  -0.526  1.00  0.00
ATOM    739  N   GLN    52       2.609  -7.784  -1.904  1.00  0.00
ATOM    740  CA  GLN    52       3.305  -6.576  -2.497  1.00  0.00
ATOM    741  C   GLN    52       2.480  -5.336  -2.348  1.00  0.00
ATOM    742  O   GLN    52       1.226  -5.370  -2.375  1.00  0.00
ATOM    743  CB  GLN    52       3.734  -6.859  -3.938  1.00  0.00
ATOM    744  CG  GLN    52       5.187  -6.325  -4.321  1.00  0.00
ATOM    745  CD  GLN    52       5.433  -6.459  -5.850  1.00  0.00
ATOM    746  OE1 GLN    52       4.719  -7.087  -6.610  1.00  0.00
ATOM    747  NE2 GLN    52       6.626  -6.057  -6.295  1.00  0.00
ATOM    748  HA  GLN    52       4.215  -6.420  -1.918  1.00  0.00
ATOM    749  HB3 GLN    52       3.041  -6.411  -4.651  1.00  0.00
ATOM    750  HB2 GLN    52       3.735  -7.936  -4.106  1.00  0.00
ATOM    751  HG3 GLN    52       5.981  -6.933  -3.890  1.00  0.00
ATOM    752  HG2 GLN    52       5.206  -5.246  -4.169  1.00  0.00
ATOM    753 HE22 GLN    52       7.370  -5.715  -5.705  1.00  0.00
ATOM    754 HE21 GLN    52       6.846  -6.278  -7.256  1.00  0.00
ATOM    755  H   GLN    52       1.624  -7.707  -1.698  1.00  0.00
ATOM    756  N   LEU    53       3.142  -4.167  -2.241  1.00  0.00
ATOM    757  CA  LEU    53       2.605  -2.802  -2.613  1.00  0.00
ATOM    758  C   LEU    53       3.511  -2.208  -3.612  1.00  0.00
ATOM    759  O   LEU    53       4.748  -2.176  -3.500  1.00  0.00
ATOM    760  CB  LEU    53       2.456  -2.014  -1.292  1.00  0.00
ATOM    761  CG  LEU    53       1.357  -0.961  -1.452  1.00  0.00
ATOM    762  CD1 LEU    53       0.863  -0.639  -0.037  1.00  0.00
ATOM    763  CD2 LEU    53       1.917   0.268  -2.162  1.00  0.00
ATOM    764  HA  LEU    53       1.587  -2.982  -2.959  1.00  0.00
ATOM    765  HB3 LEU    53       3.411  -1.507  -1.162  1.00  0.00
ATOM    766  HB2 LEU    53       2.234  -2.652  -0.435  1.00  0.00
ATOM    767  HG  LEU    53       0.477  -1.371  -1.947  1.00  0.00
ATOM    768 HD21 LEU    53       1.246   1.072  -1.860  1.00  0.00
ATOM    769 HD22 LEU    53       2.899   0.546  -1.781  1.00  0.00
ATOM    770 HD23 LEU    53       1.877   0.181  -3.249  1.00  0.00
ATOM    771 HD11 LEU    53       0.193   0.220   0.012  1.00  0.00
ATOM    772 HD12 LEU    53       0.111  -1.409   0.134  1.00  0.00
ATOM    773 HD13 LEU    53       1.687  -0.593   0.674  1.00  0.00
ATOM    774  H   LEU    53       4.147  -4.271  -2.233  1.00  0.00
ATOM    775  N   LEU    54       2.867  -1.711  -4.667  1.00  0.00
ATOM    776  CA  LEU    54       3.617  -1.492  -5.865  1.00  0.00
ATOM    777  C   LEU    54       3.737   0.017  -6.245  1.00  0.00
ATOM    778  O   LEU    54       4.818   0.501  -6.600  1.00  0.00
ATOM    779  CB  LEU    54       2.966  -2.247  -7.008  1.00  0.00
ATOM    780  CG  LEU    54       3.659  -2.305  -8.378  1.00  0.00
ATOM    781  CD1 LEU    54       4.942  -3.172  -8.337  1.00  0.00
ATOM    782  CD2 LEU    54       2.704  -2.983  -9.316  1.00  0.00
ATOM    783  HA  LEU    54       4.658  -1.793  -5.747  1.00  0.00
ATOM    784  HB3 LEU    54       1.967  -1.826  -7.120  1.00  0.00
ATOM    785  HB2 LEU    54       2.825  -3.279  -6.686  1.00  0.00
```

```
ATOM    786  HG  LEU    54       3.972  -1.323  -8.735  1.00  0.00
ATOM    787 HD21 LEU    54       1.789  -2.400  -9.424  1.00  0.00
ATOM    788 HD22 LEU    54       3.171  -3.006 -10.302  1.00  0.00
ATOM    789 HD23 LEU    54       2.361  -3.978  -9.036  1.00  0.00
ATOM    790 HD11 LEU    54       5.620  -2.713  -7.618  1.00  0.00
ATOM    791 HD12 LEU    54       4.711  -4.129  -7.871  1.00  0.00
ATOM    792 HD13 LEU    54       5.425  -3.276  -9.309  1.00  0.00
ATOM    793  H   LEU    54       1.857  -1.708  -4.648  1.00  0.00
ATOM    794  N   SER    55       2.561   0.704  -6.298  1.00  0.00
ATOM    795  CA  SER    55       2.402   2.072  -6.849  1.00  0.00
ATOM    796  C   SER    55       1.253   2.848  -6.206  1.00  0.00
ATOM    797  O   SER    55       0.125   2.400  -6.040  1.00  0.00
ATOM    798  CB  SER    55       2.130   1.935  -8.320  1.00  0.00
ATOM    799  OG  SER    55       3.120   1.269  -9.021  1.00  0.00
ATOM    800  HA  SER    55       3.385   2.542  -6.809  1.00  0.00
ATOM    801  HB3 SER    55       2.033   2.910  -8.799  1.00  0.00
ATOM    802  HB2 SER    55       1.185   1.413  -8.465  1.00  0.00
ATOM    803  HG  SER    55       2.639   0.700  -9.627  1.00  0.00
ATOM    804  H   SER    55       1.739   0.119  -6.257  1.00  0.00
ATOM    805  N   VAL    56       1.456   4.171  -6.011  1.00  0.00
ATOM    806  CA  VAL    56       0.348   5.049  -5.471  1.00  0.00
ATOM    807  C   VAL    56       0.366   6.394  -6.218  1.00  0.00
ATOM    808  O   VAL    56       1.403   6.743  -6.752  1.00  0.00
ATOM    809  CB  VAL    56       0.430   5.360  -3.964  1.00  0.00
ATOM    810  CG1 VAL    56       0.321   4.114  -3.200  1.00  0.00
ATOM    811  CG2 VAL    56       1.661   6.163  -3.520  1.00  0.00
ATOM    812  HA  VAL    56      -0.625   4.593  -5.650  1.00  0.00
ATOM    813  HB  VAL    56      -0.480   5.907  -3.716  1.00  0.00
ATOM    814 HG11 VAL    56       1.180   3.502  -3.474  1.00  0.00
ATOM    815 HG12 VAL    56       0.366   4.258  -2.120  1.00  0.00
ATOM    816 HG13 VAL    56      -0.670   3.667  -3.275  1.00  0.00
ATOM    817 HG21 VAL    56       1.707   7.140  -3.999  1.00  0.00
ATOM    818 HG22 VAL    56       1.667   6.297  -2.438  1.00  0.00
ATOM    819 HG23 VAL    56       2.603   5.711  -3.830  1.00  0.00
ATOM    820  H   VAL    56       2.290   4.620  -6.362  1.00  0.00
ATOM    821  N   ASP    57      -0.754   7.109  -6.239  1.00  0.00
ATOM    822  CA  ASP    57      -0.873   8.401  -6.985  1.00  0.00
ATOM    823  C   ASP    57      -0.402   8.240  -8.422  1.00  0.00
ATOM    824  O   ASP    57       0.352   9.040  -8.932  1.00  0.00
ATOM    825  CB  ASP    57      -0.176   9.476  -6.120  1.00  0.00
ATOM    826  CG  ASP    57      -0.265  10.905  -6.679  1.00  0.00
ATOM    827  OD1 ASP    57      -1.145  11.278  -7.543  1.00  0.00
ATOM    828  OD2 ASP    57       0.654  11.724  -6.413  1.00  0.00
ATOM    829  HA  ASP    57      -1.920   8.701  -7.024  1.00  0.00
ATOM    830  HB3 ASP    57       0.881   9.219  -6.177  1.00  0.00
ATOM    831  HB2 ASP    57      -0.388   9.382  -5.054  1.00  0.00
ATOM    832  H   ASP    57      -1.673   6.754  -6.014  1.00  0.00
ATOM    833  N   GLY    58      -0.762   7.123  -9.058  1.00  0.00
ATOM    834  CA  GLY    58      -0.351   6.755 -10.376  1.00  0.00
ATOM    835  C   GLY    58       1.161   6.441 -10.618  1.00  0.00
ATOM    836  O   GLY    58       1.460   6.138 -11.788  1.00  0.00
ATOM    837  HA3 GLY    58      -0.668   7.403 -11.194  1.00  0.00
ATOM    838  HA2 GLY    58      -0.928   5.849 -10.568  1.00  0.00
ATOM    839  H   GLY    58      -1.259   6.425  -8.524  1.00  0.00
ATOM    840  N   ARG    59       2.061   6.547  -9.640  1.00  0.00
ATOM    841  CA  ARG    59       3.493   6.324  -9.836  1.00  0.00
```

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ATOM | 842 | C | ARG | 59 | 4.089 | 5.377 | -8.834 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 843 | O | ARG | 59 | 3.575 | 5.232 | -7.710 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 844 | CB | ARG | 59 | 4.319 | 7.587 | -9.847 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 845 | CG | ARG | 59 | 3.878 | 8.510 | -10.970 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 846 | CD | ARG | 59 | 4.675 | 9.885 | -10.944 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 847 | NE | ARG | 59 | 4.460 | 10.684 | -9.646 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 848 | CZ | ARG | 59 | 3.293 | 11.025 | -9.161 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 849 | NH1 | ARG | 59 | 3.143 | 11.430 | -7.964 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 850 | NH2 | ARG | 59 | 2.227 | 11.056 | -9.900 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 851 | HA | ARG | 59 | 3.612 | 5.897 | -10.832 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 852 | HB3 | ARG | 59 | 5.370 | 7.369 | -10.036 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 853 | HB2 | ARG | 59 | 4.076 | 8.169 | -8.958 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 854 | HG3 | ARG | 59 | 2.813 | 8.659 | -10.789 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 855 | HG2 | ARG | 59 | 4.041 | 7.978 | -11.907 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 856 | HD3 | ARG | 59 | 4.237 | 10.474 | -11.749 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 857 | HD2 | ARG | 59 | 5.739 | 9.765 | -11.152 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 858 | HE | ARG | 59 | 5.238 | 10.690 | -9.003 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 859 | HH12 | ARG | 59 | 2.214 | 11.584 | -7.599 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 860 | HH11 | ARG | 59 | 3.935 | 11.137 | -7.410 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 861 | HH22 | ARG | 59 | 1.341 | 11.410 | -9.567 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 862 | HH21 | ARG | 59 | 2.312 | 10.719 | -10.848 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 863 | H | ARG | 59 | 1.808 | 6.606 | -8.663 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 864 | N | SER | 60 | 5.272 | 4.786 | -9.128 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 865 | CA | SER | 60 | 5.827 | 3.628 | -8.470 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 866 | C | SER | 60 | 6.203 | 3.942 | -7.060 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 867 | O | SER | 60 | 6.885 | 4.949 | -6.809 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 868 | CB | SER | 60 | 7.063 | 3.190 | -9.285 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 869 | OG | SER | 60 | 7.649 | 2.036 | -8.702 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 870 | HA | SER | 60 | 5.099 | 2.818 | -8.497 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 871 | HB3 | SER | 60 | 7.842 | 3.944 | -9.390 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 872 | HB2 | SER | 60 | 6.699 | 2.917 | -10.275 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 873 | HG | SER | 60 | 7.185 | 1.254 | -9.009 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 874 | H | SER | 60 | 5.690 | 4.981 | -10.027 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 875 | N | LEU | 61 | 5.989 | 3.026 | -6.108 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 876 | CA | LEU | 61 | 6.529 | 3.160 | -4.729 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 877 | C | LEU | 61 | 7.487 | 2.026 | -4.220 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 878 | O | LEU | 61 | 8.148 | 2.160 | -3.220 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 879 | CB | LEU | 61 | 5.293 | 3.307 | -3.797 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 880 | CG | LEU | 61 | 5.465 | 4.029 | -2.533 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 881 | CD1 | LEU | 61 | 5.648 | 5.537 | -2.726 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 882 | CD2 | LEU | 61 | 4.216 | 3.758 | -1.693 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 883 | HA | LEU | 61 | 7.069 | 4.104 | -4.660 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 884 | HB3 | LEU | 61 | 5.001 | 2.273 | -3.609 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 885 | HB2 | LEU | 61 | 4.398 | 3.727 | -4.256 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 886 | HG | LEU | 61 | 6.348 | 3.623 | -2.037 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 887 | HD21 | LEU | 61 | 3.987 | 2.692 | -1.690 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 888 | HD22 | LEU | 61 | 4.272 | 4.118 | -0.666 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 889 | HD23 | LEU | 61 | 3.354 | 4.114 | -2.257 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 890 | HD11 | LEU | 61 | 6.383 | 5.762 | -3.498 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 891 | HD12 | LEU | 61 | 4.672 | 5.997 | -2.881 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 892 | HD13 | LEU | 61 | 6.111 | 6.002 | -1.857 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 893 | H | LEU | 61 | 5.469 | 2.196 | -6.353 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 894 | N | VAL | 62 | 7.477 | 0.903 | -4.949 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 895 | CA | VAL | 62 | 8.144 | -0.367 | -4.603 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 896 | C | VAL | 62 | 9.518 | -0.253 | -4.010 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 897 | O | VAL | 62 | 9.842 | -1.093 | -3.151 | 1.00 | 0.00 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ATOM | 898 | CB | VAL | 62 | 8.188 | -1.150 | -5.958 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 899 | CG1 | VAL | 62 | 9.153 | -0.589 | -7.044 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 900 | CG2 | VAL | 62 | 8.371 | -2.711 | -5.801 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 901 | HA | VAL | 62 | 7.476 | -0.812 | -3.865 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 902 | HB | VAL | 62 | 7.203 | -1.052 | -6.414 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 903 | HG11 | VAL | 62 | 10.165 | -0.547 | -6.641 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 904 | HG12 | VAL | 62 | 9.073 | -1.204 | -7.941 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 905 | HG13 | VAL | 62 | 8.883 | 0.453 | -7.218 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 906 | HG21 | VAL | 62 | 9.231 | -2.937 | -5.171 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 907 | HG22 | VAL | 62 | 7.424 | -3.033 | -5.367 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 908 | HG23 | VAL | 62 | 8.551 | -3.249 | -6.731 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 909 | H | VAL | 62 | 6.876 | 0.916 | -5.759 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 910 | N | GLY | 63 | 10.288 | 0.756 | -4.394 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 911 | CA | GLY | 63 | 11.671 | 0.994 | -3.968 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 912 | C | GLY | 63 | 11.887 | 2.041 | -2.923 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 913 | O | GLY | 63 | 13.047 | 2.199 | -2.436 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 914 | HA3 | GLY | 63 | 12.225 | 1.316 | -4.850 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 915 | HA2 | GLY | 63 | 12.165 | 0.082 | -3.632 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 916 | H | GLY | 63 | 9.905 | 1.480 | -4.986 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 917 | N | LEU | 64 | 10.805 | 2.603 | -2.445 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 918 | CA | LEU | 64 | 10.796 | 3.505 | -1.268 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 919 | C | LEU | 64 | 10.942 | 2.742 | 0.077 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 920 | O | LEU | 64 | 10.473 | 1.615 | 0.190 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 921 | CB | LEU | 64 | 9.727 | 4.625 | -1.242 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 922 | CG | LEU | 64 | 9.617 | 5.501 | -2.473 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 923 | CD1 | LEU | 64 | 8.999 | 6.839 | -2.065 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 924 | CD2 | LEU | 64 | 10.942 | 5.782 | -3.213 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 925 | HA | LEU | 64 | 11.756 | 4.017 | -1.233 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 926 | HB3 | LEU | 64 | 9.941 | 5.259 | -0.381 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 927 | HB2 | LEU | 64 | 8.729 | 4.247 | -1.019 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 928 | HG | LEU | 64 | 8.959 | 4.974 | -3.163 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 929 | HD21 | LEU | 64 | 11.485 | 6.503 | -2.603 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 930 | HD22 | LEU | 64 | 11.519 | 4.875 | -3.389 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 931 | HD23 | LEU | 64 | 10.847 | 6.249 | -4.194 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 932 | HD11 | LEU | 64 | 9.574 | 7.492 | -1.407 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 933 | HD12 | LEU | 64 | 8.879 | 7.378 | -3.004 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 934 | HD13 | LEU | 64 | 8.045 | 6.781 | -1.540 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 935 | H | LEU | 64 | 9.941 | 2.338 | -2.896 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 936 | N | SER | 65 | 11.602 | 3.332 | 1.076 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 937 | CA | SER | 65 | 11.591 | 2.806 | 2.469 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 938 | C | SER | 65 | 10.165 | 2.793 | 3.049 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 939 | O | SER | 65 | 9.395 | 3.708 | 2.842 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 940 | CB | SER | 65 | 12.545 | 3.603 | 3.367 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 941 | OG | SER | 65 | 13.729 | 3.803 | 2.733 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 942 | HA | SER | 65 | 11.952 | 1.786 | 2.339 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 943 | HB3 | SER | 65 | 12.823 | 2.951 | 4.194 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 944 | HB2 | SER | 65 | 12.138 | 4.554 | 3.709 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 945 | HG | SER | 65 | 14.359 | 4.089 | 3.399 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 946 | H | SER | 65 | 12.037 | 4.232 | 0.933 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 947 | N | GLN | 66 | 9.817 | 1.843 | 3.964 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 948 | CA | GLN | 66 | 8.451 | 1.920 | 4.529 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 949 | C | GLN | 66 | 8.174 | 3.139 | 5.264 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 950 | O | GLN | 66 | 7.116 | 3.650 | 5.193 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 951 | CB | GLN | 66 | 8.096 | 0.634 | 5.312 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 952 | CG | GLN | 66 | 8.919 | 0.369 | 6.600 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 953 | CD | GLN | 66 | 8.652 | 1.378 | 7.745 | 1.00 | 0.00 |

```
ATOM    954  OE1 GLN    66       7.474    1.565    8.157  1.00  0.00
ATOM    955  NE2 GLN    66       9.691    1.985    8.201  1.00  0.00
ATOM    956  HA  GLN    66       7.829    1.901    3.634  1.00  0.00
ATOM    957  HB3 GLN    66       8.323   -0.183    4.627  1.00  0.00
ATOM    958  HB2 GLN    66       7.066    0.688    5.668  1.00  0.00
ATOM    959  HG3 GLN    66       9.959    0.265    6.291  1.00  0.00
ATOM    960  HG2 GLN    66       8.653   -0.639    6.922  1.00  0.00
ATOM    961 HE22 GLN    66      10.576    1.942    7.714  1.00  0.00
ATOM    962 HE21 GLN    66       9.532    2.541    9.028  1.00  0.00
ATOM    963  H   GLN    66      10.469    1.079    3.860  1.00  0.00
ATOM    964  N   GLU    67       9.156    3.774    5.833  1.00  0.00
ATOM    965  CA  GLU    67       9.018    5.050    6.522  1.00  0.00
ATOM    966  C   GLU    67       8.828    6.254    5.626  1.00  0.00
ATOM    967  O   GLU    67       8.172    7.135    6.157  1.00  0.00
ATOM    968  CB  GLU    67      10.235    5.268    7.403  1.00  0.00
ATOM    969  CG  GLU    67      11.580    5.251    6.660  1.00  0.00
ATOM    970  CD  GLU    67      12.347    3.879    6.661  1.00  0.00
ATOM    971  OE1 GLU    67      11.780    2.803    6.484  1.00  0.00
ATOM    972  OE2 GLU    67      13.625    3.843    6.646  1.00  0.00
ATOM    973  HA  GLU    67       8.223    4.928    7.258  1.00  0.00
ATOM    974  HB3 GLU    67      10.244    4.598    8.262  1.00  0.00
ATOM    975  HB2 GLU    67      10.174    6.230    7.913  1.00  0.00
ATOM    976  HG3 GLU    67      12.244    5.954    7.162  1.00  0.00
ATOM    977  HG2 GLU    67      11.404    5.571    5.633  1.00  0.00
ATOM    978  H   GLU    67      10.050    3.304    5.798  1.00  0.00
ATOM    979  N   ARG    68       9.124    6.261    4.320  1.00  0.00
ATOM    980  CA  ARG    68       8.794    7.291    3.297  1.00  0.00
ATOM    981  C   ARG    68       7.505    6.864    2.566  1.00  0.00
ATOM    982  O   ARG    68       6.621    7.680    2.304  1.00  0.00
ATOM    983  CB  ARG    68      10.007    7.505    2.356  1.00  0.00
ATOM    984  CG  ARG    68      10.685    8.924    2.481  1.00  0.00
ATOM    985  CD  ARG    68      11.439    9.383    3.706  1.00  0.00
ATOM    986  NE  ARG    68      10.438    9.587    4.725  1.00  0.00
ATOM    987  CZ  ARG    68      10.563    9.573    6.002  1.00  0.00
ATOM    988  NH1 ARG    68       9.635   10.018    6.737  1.00  0.00
ATOM    989  NH2 ARG    68      11.620    9.044    6.623  1.00  0.00
ATOM    990  HA  ARG    68       8.538    8.239    3.772  1.00  0.00
ATOM    991  HB3 ARG    68       9.690    7.412    1.317  1.00  0.00
ATOM    992  HB2 ARG    68      10.799    6.756    2.351  1.00  0.00
ATOM    993  HG3 ARG    68       9.894    9.595    2.144  1.00  0.00
ATOM    994  HG2 ARG    68      11.486    8.943    1.743  1.00  0.00
ATOM    995  HD3 ARG    68      11.957   10.317    3.490  1.00  0.00
ATOM    996  HD2 ARG    68      12.107    8.618    4.101  1.00  0.00
ATOM    997  HE  ARG    68       9.626   10.100    4.412  1.00  0.00
ATOM    998 HH12 ARG    68       9.791   10.078    7.733  1.00  0.00
ATOM    999 HH11 ARG    68       8.756   10.276    6.313  1.00  0.00
ATOM   1000 HH22 ARG    68      11.690    8.916    7.622  1.00  0.00
ATOM   1001 HH21 ARG    68      12.341    8.696    6.008  1.00  0.00
ATOM   1002  H   ARG    68       9.599    5.413    4.048  1.00  0.00
ATOM   1003  N   ALA    69       7.286    5.603    2.282  1.00  0.00
ATOM   1004  CA  ALA    69       6.104    4.975    1.663  1.00  0.00
ATOM   1005  C   ALA    69       4.775    5.026    2.495  1.00  0.00
ATOM   1006  O   ALA    69       3.821    5.624    1.959  1.00  0.00
ATOM   1007  CB  ALA    69       6.406    3.492    1.265  1.00  0.00
ATOM   1008  HA  ALA    69       5.852    5.522    0.756  1.00  0.00
ATOM   1009  HB1 ALA    69       6.870    3.330    0.292  1.00  0.00
```

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ATOM | 1010 | HB2 | ALA | 69 | 6.957 | 2.907 | 2.001 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1011 | HB3 | ALA | 69 | 5.431 | 3.007 | 1.206 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1012 | H | ALA | 69 | 8.085 | 4.985 | 2.306 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1013 | N | ALA | 70 | 4.720 | 4.464 | 3.776 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1014 | CA | ALA | 70 | 3.527 | 4.643 | 4.547 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1015 | C | ALA | 70 | 3.209 | 6.184 | 4.827 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1016 | O | ALA | 70 | 2.073 | 6.492 | 5.035 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1017 | CB | ALA | 70 | 3.643 | 3.874 | 5.822 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1018 | HA | ALA | 70 | 2.730 | 4.217 | 3.938 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1019 | HB1 | ALA | 70 | 4.492 | 4.323 | 6.337 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1020 | HB2 | ALA | 70 | 2.695 | 3.948 | 6.357 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1021 | HB3 | ALA | 70 | 3.773 | 2.821 | 5.574 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1022 | H | ALA | 70 | 5.532 | 4.063 | 4.222 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1023 | N | GLU | 71 | 4.210 | 7.112 | 4.795 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1024 | CA | GLU | 71 | 4.112 | 8.540 | 4.870 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1025 | C | GLU | 71 | 3.388 | 9.163 | 3.644 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1026 | O | GLU | 71 | 2.455 | 9.933 | 3.765 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1027 | CB | GLU | 71 | 5.501 | 9.048 | 5.220 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1028 | CG | GLU | 71 | 5.555 | 10.640 | 5.083 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1029 | CD | GLU | 71 | 7.006 | 11.083 | 5.265 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1030 | OE1 | GLU | 71 | 7.315 | 11.388 | 6.413 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1031 | OE2 | GLU | 71 | 7.812 | 10.826 | 4.399 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1032 | HA | GLU | 71 | 3.507 | 8.790 | 5.741 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1033 | HB3 | GLU | 71 | 6.331 | 8.563 | 4.708 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1034 | HB2 | GLU | 71 | 5.682 | 8.898 | 6.285 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1035 | HG3 | GLU | 71 | 4.835 | 11.096 | 5.763 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1036 | HG2 | GLU | 71 | 5.237 | 10.993 | 4.103 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1037 | H | GLU | 71 | 5.153 | 6.759 | 4.719 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1038 | N | LEU | 72 | 3.790 | 8.809 | 2.438 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1039 | CA | LEU | 72 | 3.159 | 9.288 | 1.207 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1040 | C | LEU | 72 | 1.702 | 8.762 | 1.189 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1041 | O | LEU | 72 | 0.722 | 9.434 | 0.984 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1042 | CB | LEU | 72 | 4.021 | 8.840 | 0.032 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1043 | CG | LEU | 72 | 3.540 | 9.478 | -1.266 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1044 | CD1 | LEU | 72 | 3.728 | 10.995 | -1.387 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1045 | CD2 | LEU | 72 | 4.358 | 8.986 | -2.467 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1046 | HA | LEU | 72 | 3.188 | 10.378 | 1.211 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1047 | HB3 | LEU | 72 | 3.948 | 7.776 | -0.193 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1048 | HB2 | LEU | 72 | 5.072 | 9.094 | 0.166 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1049 | HG | LEU | 72 | 2.492 | 9.251 | -1.462 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1050 | HD21 | LEU | 72 | 4.212 | 7.907 | -2.523 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1051 | HD22 | LEU | 72 | 4.081 | 9.416 | -3.430 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1052 | HD23 | LEU | 72 | 5.435 | 9.141 | -2.397 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1053 | HD11 | LEU | 72 | 4.417 | 11.401 | -0.646 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1054 | HD12 | LEU | 72 | 4.114 | 11.315 | -2.354 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1055 | HD13 | LEU | 72 | 2.771 | 11.490 | -1.213 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1056 | H | LEU | 72 | 4.676 | 8.327 | 2.388 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1057 | N | MET | 73 | 1.525 | 7.488 | 1.496 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1058 | CA | MET | 73 | 0.286 | 6.798 | 1.758 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1059 | C | MET | 73 | -0.564 | 7.251 | 2.958 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1060 | O | MET | 73 | -1.703 | 6.849 | 3.082 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1061 | CB | MET | 73 | 0.636 | 5.312 | 1.801 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1062 | CG | MET | 73 | 1.177 | 4.817 | 0.477 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1063 | SD | MET | 73 | 1.091 | 3.052 | 0.271 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1064 | CE | MET | 73 | 2.566 | 2.461 | 1.159 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1065 | HA | MET | 73 | -0.361 | 6.964 | 0.896 | 1.00 | 0.00 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ATOM | 1066 | HB3 | MET | 73 | -0.313 | 4.845 | 2.067 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1067 | HB2 | MET | 73 | 1.259 | 5.025 | 2.648 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1068 | HG3 | MET | 73 | 2.219 | 5.136 | 0.423 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1069 | HG2 | MET | 73 | 0.667 | 5.386 | -0.301 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1070 | HE1 | MET | 73 | 2.553 | 1.390 | 1.358 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1071 | HE2 | MET | 73 | 3.485 | 2.612 | 0.590 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1072 | HE3 | MET | 73 | 2.732 | 3.069 | 2.048 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1073 | H | MET | 73 | 2.310 | 6.892 | 1.716 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1074 | N | THR | 74 | -0.054 | 7.974 | 3.943 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1075 | CA | THR | 74 | -0.716 | 8.746 | 4.973 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1076 | C | THR | 74 | -1.037 | 10.210 | 4.519 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1077 | O | THR | 74 | -2.161 | 10.608 | 4.804 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1078 | CB | THR | 74 | 0.212 | 8.707 | 6.231 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1079 | OG1 | THR | 74 | 0.252 | 7.362 | 6.693 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1080 | CG2 | THR | 74 | -0.216 | 9.665 | 7.397 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1081 | HA | THR | 74 | -1.592 | 8.180 | 5.290 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1082 | HB | THR | 74 | 1.237 | 8.961 | 5.962 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1083 | HG1 | THR | 74 | 0.928 | 6.947 | 6.152 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1084 | HG23 | THR | 74 | -0.345 | 10.709 | 7.110 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1085 | HG21 | THR | 74 | -1.205 | 9.361 | 7.738 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1086 | HG22 | THR | 74 | 0.479 | 9.477 | 8.215 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1087 | H | THR | 74 | 0.951 | 8.064 | 3.982 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1088 | N | ARG | 75 | -0.149 | 10.893 | 3.759 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1089 | CA | ARG | 75 | -0.276 | 12.331 | 3.322 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1090 | C | ARG | 75 | -0.777 | 12.603 | 1.864 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1091 | O | ARG | 75 | -1.071 | 13.794 | 1.490 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1092 | CB | ARG | 75 | 0.970 | 13.162 | 3.530 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1093 | CG | ARG | 75 | 1.274 | 13.288 | 5.010 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1094 | CD | ARG | 75 | 2.574 | 14.016 | 5.209 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1095 | NE | ARG | 75 | 3.186 | 13.644 | 6.520 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1096 | CZ | ARG | 75 | 4.421 | 13.875 | 7.001 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1097 | NH1 | ARG | 75 | 4.723 | 13.309 | 8.107 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1098 | NH2 | ARG | 75 | 5.306 | 14.556 | 6.359 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1099 | HA | ARG | 75 | -1.059 | 12.614 | 4.025 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1100 | HB3 | ARG | 75 | 0.852 | 14.193 | 3.196 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1101 | HB2 | ARG | 75 | 1.787 | 12.734 | 2.947 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1102 | HG3 | ARG | 75 | 1.460 | 12.330 | 5.494 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1103 | HG2 | ARG | 75 | 0.465 | 13.743 | 5.582 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1104 | HD3 | ARG | 75 | 2.314 | 15.052 | 5.421 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1105 | HD2 | ARG | 75 | 3.211 | 13.865 | 4.338 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1106 | HE | ARG | 75 | 2.719 | 12.899 | 7.016 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1107 | HH12 | ARG | 75 | 5.670 | 13.287 | 8.456 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1108 | HH11 | ARG | 75 | 4.027 | 12.688 | 8.497 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1109 | HH22 | ARG | 75 | 6.232 | 14.506 | 6.758 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1110 | HH21 | ARG | 75 | 5.062 | 15.040 | 5.507 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1111 | H | ARG | 75 | 0.701 | 10.372 | 3.597 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1112 | N | THR | 76 | -1.049 | 11.578 | 1.052 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1113 | CA | THR | 76 | -1.785 | 11.709 | -0.202 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1114 | C | THR | 76 | -3.294 | 12.052 | -0.039 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1115 | O | THR | 76 | -3.784 | 12.413 | 1.041 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1116 | CB | THR | 76 | -1.547 | 10.408 | -0.979 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1117 | OG1 | THR | 76 | -1.912 | 10.672 | -2.287 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1118 | CG2 | THR | 76 | -2.384 | 9.261 | -0.576 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1119 | HA | THR | 76 | -1.351 | 12.521 | -0.786 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1120 | HB | THR | 76 | -0.473 | 10.222 | -0.990 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1121 | HG1 | THR | 76 | -1.097 | 10.951 | -2.709 | 1.00 | 0.00 |

```
ATOM   1122 HG23 THR    76      -2.145    9.060    0.468  1.00  0.00
ATOM   1123 HG21 THR    76      -3.436    9.531   -0.666  1.00  0.00
ATOM   1124 HG22 THR    76      -2.064    8.384   -1.136  1.00  0.00
ATOM   1125  H   THR    76      -0.760   10.670    1.389  1.00  0.00
ATOM   1126  N   SER    77      -4.163   11.917   -1.012  1.00  0.00
ATOM   1127  CA  SER    77      -5.580   12.379   -0.911  1.00  0.00
ATOM   1128  C   SER    77      -6.600   11.309   -1.155  1.00  0.00
ATOM   1129  O   SER    77      -6.231   10.267   -1.718  1.00  0.00
ATOM   1130  CB  SER    77      -5.696   13.573   -1.855  1.00  0.00
ATOM   1131  OG  SER    77      -5.127   13.350   -3.193  1.00  0.00
ATOM   1132  HA  SER    77      -5.824   12.794    0.067  1.00  0.00
ATOM   1133  HB3 SER    77      -5.126   14.419   -1.473  1.00  0.00
ATOM   1134  HB2 SER    77      -6.764   13.791   -1.901  1.00  0.00
ATOM   1135  HG  SER    77      -4.582   14.122   -3.358  1.00  0.00
ATOM   1136  H   SER    77      -3.844   11.454   -1.850  1.00  0.00
ATOM   1137  N   SER    78      -7.842   11.509   -0.713  1.00  0.00
ATOM   1138  CA  SER    78      -8.953   10.581   -0.634  1.00  0.00
ATOM   1139  C   SER    78      -9.550   10.128   -2.010  1.00  0.00
ATOM   1140  O   SER    78     -10.708    9.656   -2.066  1.00  0.00
ATOM   1141  CB  SER    78     -10.058   11.226    0.263  1.00  0.00
ATOM   1142  OG  SER    78      -9.512   11.690    1.484  1.00  0.00
ATOM   1143  HA  SER    78      -8.568    9.671   -0.172  1.00  0.00
ATOM   1144  HB3 SER    78     -10.804   10.480    0.538  1.00  0.00
ATOM   1145  HB2 SER    78     -10.394   12.137   -0.233  1.00  0.00
ATOM   1146  HG  SER    78     -10.165   12.239    1.925  1.00  0.00
ATOM   1147  H   SER    78      -8.096   12.351   -0.219  1.00  0.00
ATOM   1148  N   VAL    79      -8.707   10.212   -3.125  1.00  0.00
ATOM   1149  CA  VAL    79      -9.114    9.784   -4.528  1.00  0.00
ATOM   1150  C   VAL    79      -8.007    9.075   -5.274  1.00  0.00
ATOM   1151  O   VAL    79      -8.249    8.539   -6.343  1.00  0.00
ATOM   1152  CB  VAL    79      -9.623   10.965   -5.440  1.00  0.00
ATOM   1153  CG1 VAL    79     -10.723   10.523   -6.452  1.00  0.00
ATOM   1154  CG2 VAL    79     -10.218   12.114   -4.613  1.00  0.00
ATOM   1155  HA  VAL    79      -9.842    8.978   -4.437  1.00  0.00
ATOM   1156  HB  VAL    79      -8.771   11.434   -5.935  1.00  0.00
ATOM   1157 HG11 VAL    79     -10.338    9.806   -7.178  1.00  0.00
ATOM   1158 HG12 VAL    79     -11.501   10.019   -5.877  1.00  0.00
ATOM   1159 HG13 VAL    79     -11.124   11.463   -6.828  1.00  0.00
ATOM   1160 HG21 VAL    79     -10.983   11.625   -4.011  1.00  0.00
ATOM   1161 HG22 VAL    79      -9.503   12.554   -3.918  1.00  0.00
ATOM   1162 HG23 VAL    79     -10.623   12.867   -5.290  1.00  0.00
ATOM   1163  H   VAL    79      -7.767   10.564   -3.006  1.00  0.00
ATOM   1164  N   VAL    80      -6.773    9.041   -4.827  1.00  0.00
ATOM   1165  CA  VAL    80      -5.645    8.379   -5.551  1.00  0.00
ATOM   1166  C   VAL    80      -5.787    6.843   -5.617  1.00  0.00
ATOM   1167  O   VAL    80      -6.396    6.292   -4.732  1.00  0.00
ATOM   1168  CB  VAL    80      -4.266    8.763   -4.942  1.00  0.00
ATOM   1169  CG1 VAL    80      -3.957   10.267   -4.801  1.00  0.00
ATOM   1170  CG2 VAL    80      -4.051    8.062   -3.610  1.00  0.00
ATOM   1171  HA  VAL    80      -5.610    8.847   -6.535  1.00  0.00
ATOM   1172  HB  VAL    80      -3.531    8.347   -5.631  1.00  0.00
ATOM   1173 HG11 VAL    80      -4.321   10.854   -5.644  1.00  0.00
ATOM   1174 HG12 VAL    80      -4.430   10.573   -3.868  1.00  0.00
ATOM   1175 HG13 VAL    80      -2.873   10.375   -4.747  1.00  0.00
ATOM   1176 HG21 VAL    80      -4.143    6.984   -3.738  1.00  0.00
ATOM   1177 HG22 VAL    80      -3.007    8.283   -3.387  1.00  0.00
```

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ATOM | 1178 | HG23 | VAL | 80 | -4.727 | 8.398 | -2.824 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1179 | H | VAL | 80 | -6.548 | 9.519 | -3.965 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1180 | N | THR | 81 | -5.239 | 6.285 | -6.723 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1181 | CA | THR | 81 | -5.116 | 4.803 | -6.878 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1182 | C | THR | 81 | -4.024 | 4.311 | -5.897 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1183 | O | THR | 81 | -2.957 | 4.942 | -5.711 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1184 | CB | THR | 81 | -4.693 | 4.453 | -8.305 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1185 | OG1 | THR | 81 | -3.570 | 5.271 | -8.786 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1186 | CG2 | THR | 81 | -5.874 | 4.747 | -9.354 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1187 | HA | THR | 81 | -5.949 | 4.195 | -6.524 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1188 | HB | THR | 81 | -4.498 | 3.392 | -8.459 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1189 | HG1 | THR | 81 | -2.744 | 4.849 | -8.539 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1190 | HG23 | THR | 81 | -6.727 | 4.176 | -8.987 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1191 | HG21 | THR | 81 | -6.153 | 5.794 | -9.229 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1192 | HG22 | THR | 81 | -5.442 | 4.342 | -10.268 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1193 | H | THR | 81 | -4.664 | 6.736 | -7.420 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1194 | N | LEU | 82 | -4.148 | 3.054 | -5.383 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1195 | CA | LEU | 82 | -3.139 | 2.218 | -4.693 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1196 | C | LEU | 82 | -3.172 | 0.766 | -5.309 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1197 | O | LEU | 82 | -4.240 | 0.318 | -5.716 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1198 | CB | LEU | 82 | -3.300 | 2.269 | -3.168 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1199 | CG | LEU | 82 | -4.706 | 1.918 | -2.680 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1200 | CD1 | LEU | 82 | -4.722 | 0.899 | -1.499 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1201 | CD2 | LEU | 82 | -5.505 | 3.078 | -2.185 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1202 | HA | LEU | 82 | -2.209 | 2.718 | -4.968 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1203 | HB3 | LEU | 82 | -3.090 | 3.267 | -2.782 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1204 | HB2 | LEU | 82 | -2.571 | 1.622 | -2.679 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1205 | HG | LEU | 82 | -5.183 | 1.439 | -3.536 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1206 | HD21 | LEU | 82 | -6.498 | 2.691 | -1.957 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1207 | HD22 | LEU | 82 | -5.084 | 3.672 | -1.373 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1208 | HD23 | LEU | 82 | -5.487 | 3.836 | -2.968 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1209 | HD11 | LEU | 82 | -4.013 | 0.131 | -1.807 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1210 | HD12 | LEU | 82 | -4.244 | 1.438 | -0.681 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1211 | HD13 | LEU | 82 | -5.683 | 0.458 | -1.235 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1212 | H | LEU | 82 | -4.968 | 2.545 | -5.680 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1213 | N | GLU | 83 | -1.994 | 0.189 | -5.536 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1214 | CA | GLU | 83 | -1.800 | -1.055 | -6.241 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1215 | C | GLU | 83 | -1.065 | -2.065 | -5.335 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1216 | O | GLU | 83 | 0.149 | -2.027 | -5.139 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1217 | CB | GLU | 83 | -0.951 | -0.763 | -7.486 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1218 | CG | GLU | 83 | -1.679 | 0.013 | -8.625 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1219 | CD | GLU | 83 | -1.653 | -0.606 | -10.080 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1220 | OE1 | GLU | 83 | -2.669 | -0.757 | -10.731 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1221 | OE2 | GLU | 83 | -0.598 | -1.067 | -10.591 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1222 | HA | GLU | 83 | -2.722 | -1.542 | -6.562 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1223 | HB3 | GLU | 83 | -0.497 | -1.693 | -7.825 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1224 | HB2 | GLU | 83 | -0.215 | -0.031 | -7.151 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1225 | HG3 | GLU | 83 | -1.281 | 1.019 | -8.762 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1226 | HG2 | GLU | 83 | -2.734 | 0.044 | -8.353 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1227 | H | GLU | 83 | -1.221 | 0.823 | -5.397 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1228 | N | VAL | 84 | -1.784 | -3.116 | -4.899 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1229 | CA | VAL | 84 | -1.440 | -4.029 | -3.773 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1230 | C | VAL | 84 | -1.723 | -5.482 | -4.181 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1231 | O | VAL | 84 | -2.443 | -5.825 | -5.093 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1232 | CB | VAL | 84 | -2.182 | -3.466 | -2.549 | 1.00 | 0.00 |
| ATOM | 1233 | CG1 | VAL | 84 | -3.695 | -3.570 | -2.635 | 1.00 | 0.00 |

```
ATOM   1234  CG2 VAL    84      -1.649  -4.104  -1.266  1.00  0.00
ATOM   1235  HA  VAL    84      -0.362  -3.945  -3.635  1.00  0.00
ATOM   1236  HB  VAL    84      -1.940  -2.405  -2.485  1.00  0.00
ATOM   1237 HG11 VAL    84      -4.074  -4.571  -2.428  1.00  0.00
ATOM   1238 HG12 VAL    84      -4.146  -2.906  -1.898  1.00  0.00
ATOM   1239 HG13 VAL    84      -3.974  -3.181  -3.615  1.00  0.00
ATOM   1240 HG21 VAL    84      -1.999  -5.135  -1.223  1.00  0.00
ATOM   1241 HG22 VAL    84      -0.572  -3.966  -1.176  1.00  0.00
ATOM   1242 HG23 VAL    84      -2.087  -3.670  -0.367  1.00  0.00
ATOM   1243  H   VAL    84      -2.632  -3.270  -5.425  1.00  0.00
ATOM   1244  N   ALA    85      -1.115  -6.383  -3.412  1.00  0.00
ATOM   1245  CA  ALA    85      -1.012  -7.823  -3.726  1.00  0.00
ATOM   1246  C   ALA    85      -0.801  -8.702  -2.531  1.00  0.00
ATOM   1247  O   ALA    85      -0.279  -8.327  -1.407  1.00  0.00
ATOM   1248  CB  ALA    85       0.196  -7.944  -4.692  1.00  0.00
ATOM   1249  HA  ALA    85      -1.930  -8.089  -4.250  1.00  0.00
ATOM   1250  OXT ALA    85      -1.159  -9.943  -2.647  1.00  0.00
ATOM   1251  HB1 ALA    85       0.254  -8.992  -4.989  1.00  0.00
ATOM   1252  HB2 ALA    85       0.138  -7.315  -5.580  1.00  0.00
ATOM   1253  HB3 ALA    85       1.099  -7.691  -4.137  1.00  0.00
ATOM   1254  H   ALA    85      -0.478  -6.163  -2.661  1.00  0.00
TER    1255      ALA    85
ATOM   1256  H7  CPX    86      -4.120   5.294   9.673  1.00  0.00
ATOM   1257  C8  CPX    86      -3.665   5.010   8.723  1.00  0.00
ATOM   1258  S12 CPX    86      -3.287   6.586   7.972  1.00  0.00
ATOM   1259  C11 CPX    86      -4.417   6.307   6.624  1.00  0.00
ATOM   1260  N10 CPX    86      -5.082   5.115   6.815  1.00  0.00
ATOM   1261  C9  CPX    86      -4.804   4.366   7.928  1.00  0.00
ATOM   1262  O17 CPX    86      -5.258   3.252   8.008  1.00  0.00
ATOM   1263  S18 CPX    86      -4.546   7.344   5.191  1.00  0.00
ATOM   1264  H8  CPX    86      -3.859   8.080   5.246  1.00  0.00
ATOM   1265  C7  CPX    86      -2.494   4.145   9.156  1.00  0.00
ATOM   1266  H6  CPX    86      -1.710   4.763   9.591  1.00  0.00
ATOM   1267  H5  CPX    86      -2.875   3.414   9.869  1.00  0.00
ATOM   1268  C1  CPX    86      -1.819   3.419   8.024  1.00  0.00
ATOM   1269  C6  CPX    86      -1.127   4.125   7.018  1.00  0.00
ATOM   1270  C5  CPX    86      -0.672   3.562   5.816  1.00  0.00
ATOM   1271  C4  CPX    86      -0.745   2.219   5.533  1.00  0.00
ATOM   1272  C3  CPX    86      -1.462   1.494   6.492  1.00  0.00
ATOM   1273  C2  CPX    86      -2.060   2.073   7.698  1.00  0.00
ATOM   1274  H1  CPX    86      -2.541   1.411   8.403  1.00  0.00
ATOM   1275  H2  CPX    86      -1.434   0.425   6.344  1.00  0.00
ATOM   1276  C13 CPX    86      -0.008   1.610   4.371  1.00  0.00
ATOM   1277  F16 CPX    86      -0.175   0.223   4.425  1.00  0.00
ATOM   1278  F15 CPX    86       1.353   1.931   4.311  1.00  0.00
ATOM   1279  F14 CPX    86      -0.620   2.008   3.146  1.00  0.00
ATOM   1280  H3  CPX    86      -0.168   4.236   5.137  1.00  0.00
ATOM   1281  H4  CPX    86      -1.060   5.198   7.120  1.00  0.00
TER    1282      CPX    86
HETATM 1283  H19 H19     1      -3.181   7.132   4.106  1.00  0.00
CONECT    1    2   15   16   17
CONECT    5    2    6   11   12
CONECT    6    5    7   13   14
CONECT   11    5
CONECT   13    6
CONECT   15    1
```

```
CONECT   16    1
CONECT   17    1
CONECT   23   22   25   28   29
CONECT   28   23
CONECT   42   41   44   47   48
CONECT   47   42
CONECT  104  101  105  109  110
CONECT  109  104
CONECT  123  120  124  129  130
CONECT  124  123  125  131  132
CONECT  125  124  126  133  134
CONECT  126  125  127  135  136
CONECT  129  123
CONECT  131  124
CONECT  133  125
CONECT  135  126
CONECT  145  142  146  151  152
CONECT  146  145  147  153  154
CONECT  147  146  148  155  156
CONECT  148  147  149  157  158
CONECT  151  145
CONECT  153  146
CONECT  155  147
CONECT  157  148
CONECT  167  164  168  173  174
CONECT  168  167  169  175  176
CONECT  173  167
CONECT  175  168
CONECT  184  181  185  189  190
CONECT  189  184
CONECT  195  194  196  198  199
CONECT  198  195
CONECT  205  202  206  210  211
CONECT  206  205  207  212  213
CONECT  210  205
CONECT  212  206
CONECT  219  218  220  222  223
CONECT  222  219
CONECT  229  226  230  234  235
CONECT  234  229
CONECT  248  245  249  251  252
CONECT  251  248
CONECT  260  259  262  265  266
CONECT  265  260
CONECT  314  311  315  320  321
CONECT  315  314  316  322  323
CONECT  316  315  317  324  325
CONECT  317  316  318  326  327
CONECT  320  314
CONECT  322  315
CONECT  324  316
CONECT  326  317
CONECT  333  332  334  336  337
CONECT  336  333
CONECT  350  349  351  353  354
CONECT  353  350
```

```
CONECT  360  357  361  366  367
CONECT  361  360  362  368  369
CONECT  366  360
CONECT  368  361
CONECT  377  374  378  382  383
CONECT  382  377
CONECT  389  386  390  395  396
CONECT  390  389  391  397  398
CONECT  391  390  392  399  400
CONECT  392  391  393  401  402
CONECT  395  389
CONECT  397  390
CONECT  399  391
CONECT  401  392
CONECT  411  408  412  416  417
CONECT  416  411
CONECT  427  426  428  430  431
CONECT  430  427
CONECT  438  437  440  443  444
CONECT  443  438
CONECT  456  453  457  465  466
CONECT  465  456
CONECT  493  490  494  499  500
CONECT  494  493  495  501  502
CONECT  495  494  496  503  504
CONECT  496  495  497  505  506
CONECT  499  493
CONECT  501  494
CONECT  503  495
CONECT  505  496
CONECT  515  512  516  518  519
CONECT  518  515
CONECT  558  555  559  564  565
CONECT  559  558  560  566  567
CONECT  560  559  561  568  569
CONECT  561  560  562  570  571
CONECT  564  558
CONECT  566  559
CONECT  568  560
CONECT  570  561
CONECT  577  576  578  580  581
CONECT  580  577
CONECT  584  583  585  587  588
CONECT  587  584
CONECT  614  611  615  619  620
CONECT  619  614
CONECT  642  639  643  647  648
CONECT  647  642
CONECT  651  650  652  654  655
CONECT  654  651
CONECT  661  658  662  669  670
CONECT  662  661  663  671  672
CONECT  663  662  664  673  674
CONECT  669  661
CONECT  671  662
CONECT  673  663
```

```
CONECT  685  682  686  690  691
CONECT  690  685
CONECT  721  720  722  724  725
CONECT  724  721
CONECT  731  728  732  736  737
CONECT  736  731
CONECT  743  740  744  749  750
CONECT  744  743  745  751  752
CONECT  749  743
CONECT  751  744
CONECT  760  757  761  765  766
CONECT  765  760
CONECT  779  776  780  784  785
CONECT  784  779
CONECT  798  795  799  801  802
CONECT  801  798
CONECT  825  822  826  830  831
CONECT  830  825
CONECT  834  833  835  837  838
CONECT  837  834
CONECT  844  841  845  852  853
CONECT  845  844  846  854  855
CONECT  846  845  847  856  857
CONECT  852  844
CONECT  854  845
CONECT  856  846
CONECT  868  865  869  871  872
CONECT  871  868
CONECT  879  876  880  884  885
CONECT  884  879
CONECT  911  910  912  914  915
CONECT  914  911
CONECT  921  918  922  926  927
CONECT  926  921
CONECT  940  937  941  943  944
CONECT  943  940
CONECT  951  948  952  957  958
CONECT  952  951  953  959  960
CONECT  957  951
CONECT  959  952
CONECT  968  965  969  974  975
CONECT  969  968  970  976  977
CONECT  974  968
CONECT  976  969
CONECT  983  980  984  991  992
CONECT  984  983  985  993  994
CONECT  985  984  986  995  996
CONECT  991  983
CONECT  993  984
CONECT  995  985
CONECT 1027 1024 1028 1033 1034
CONECT 1028 1027 1029 1035 1036
CONECT 1033 1027
CONECT 1035 1028
CONECT 1042 1039 1043 1047 1048
CONECT 1047 1042
```

```
CONECT 1061 1058 1062 1066 1067
CONECT 1062 1061 1063 1068 1069
CONECT 1066 1061
CONECT 1068 1062
CONECT 1092 1089 1093 1100 1101
CONECT 1093 1092 1094 1102 1103
CONECT 1094 1093 1095 1104 1105
CONECT 1100 1092
CONECT 1102 1093
CONECT 1104 1094
CONECT 1130 1127 1131 1133 1134
CONECT 1133 1130
CONECT 1141 1138 1142 1144 1145
CONECT 1144 1141
CONECT 1198 1195 1199 1203 1204
CONECT 1203 1198
CONECT 1217 1214 1218 1223 1224
CONECT 1218 1217 1219 1225 1226
CONECT 1223 1217
CONECT 1225 1218
CONECT 1256 1257
CONECT 1257 1256 1258 1261 1265
CONECT 1258 1257 1259
CONECT 1259 1258 1260 1263
CONECT 1260 1259 1261
CONECT 1261 1257 1260 1262
CONECT 1262 1261
CONECT 1263 1259 1264
CONECT 1264 1263
CONECT 1265 1257 1266 1267 1268
CONECT 1266 1265
CONECT 1267 1265
CONECT 1268 1265 1269 1273
CONECT 1269 1268 1270 1281
CONECT 1270 1269 1271 1280
CONECT 1271 1270 1272 1276
CONECT 1272 1271 1273 1275
CONECT 1273 1268 1272 1274
CONECT 1274 1273
CONECT 1275 1272
CONECT 1276 1271 1277 1278 1279
CONECT 1277 1276
CONECT 1278 1276
CONECT 1279 1276
CONECT 1280 1270
CONECT 1281 1269
MASTER        0    0    0    0    0    0    0    0 1281    2  220    8
END
```

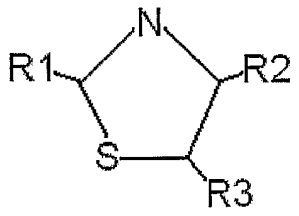
**Tabelle 2.** Apparente Kd-Werte von Liganden der PDZ-Domänen von AF6 und Syntrophin.

| Verbindung | Kd-Wert (AF-6) | Kd-Wert (Syntrophin) |
|---|---|---|
| [Nr.] | [µM] | [µM] |
| 41 (Fig. 4) | 419 ± 30 | n.d. |
| 12 (Fig. 2A) | 260 ± 12 | n.d. |
| II (Fig. 5) | 480 ± 33 | 398 ± 32 |
| 7 (Fig. 1B) | 280 ± 22 | 330 ± 17 |
| 1 (Fig. 1A) | 101 ± 15 | 239 ± 12 |

**Legende:**
n.d. = not determined;
Die Zahl hinter dem ± Zeichen gibt die statistische Standardabweichung einer mathematischen Kurven-Anpassung an die chemische Bindungsgleichung „Protein + Ligand = Komplex" wider.

Patentansprüche:

1. Verwendung einer Verbindung gemäß Formel I




Formel I

wobei R1 und R2 =O oder =S und gleich oder verschieden sind, wobei R2 alternativ für zwei -H stehen kann,
wobei R3 =CHR4, $-CH_2R4$ oder -CHR5R4 ist,
wobei R4 Phenyl; mit -Hal oder $-C(Hal)_n$ (n= 1, 2, oder 3) einfach, zweifach oder dreifach substituiertes Phenyl; 2-, 3-, 4-, oder 5-Thienyl; mit -Hal oder $-C(Hal)_n$ (n= 1, 2, oder 3) einfach, zweifach oder dreifach substituiertes 2-, 3-, 4-, oder 5-Thienyl, 2-, 3-, 4-, oder 5-Furyl; mit -Hal oder $-C(Hal)_n$ (n= 1, 2, oder 3) einfach, zweifach oder dreifach substituiertes 2-, 3-, 4-, oder 5-Furyl; oder C1-C5 Alkyl, linear oder verzweigt, ist,
wobei -Hal -F, -Cl, -Br, oder -J ist,
wobei freie Valenzen des Ringes mit Wasserstoff gebunden sind,
wobei R5 C1-C5 Alkyl, linear oder verzeigt, oder $-CH_2-CO-N(R6)_2$ mit R6 = C1-C5 Alkyl, linear oder

verzweigt, ist
wobei das Ring -S- ersetzt sein kann durch -O-, $-CH_2-$ oder -CO-,

oder ein physiologisch verträgliches Salz einer solchen Verbindung

zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Modulation eines eine PDZ-Domäne enthaltenden Proteins.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei R1 =S ist, wobei R2 =O ist, wobei R3 =CH-R4 ist.

3. Verwendung nach Anspruch 2, wobei R4 3-Thienyl, Phenyl, oder mit -Hal, vorzugsweise -Br, in para substituiertes Phenyl ist.

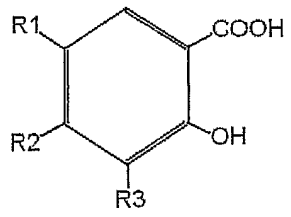
4. Verwendung nach Anspruch 1, wobei R1 =S ist, wobei R2 =O ist, wobei R3 $-CH_2-R4$ ist, und R4 3-Furyl oder mit $-CHal_3$, vorzugsweise $-CF_3$, in para substituiertes Phenyl ist.

5. Verwendung nach Anspruch 1, wobei R1 =O ist, wobei R2 =O ist, wobei R3 =CH-R4 ist.

6. Verwendung nach Anspruch 5, wobei R4 Isopropyl oder mit $-CHal_3$, vorzugsweise $-CF_3$, in meta oder para substituiertes Phenyl ist.

7. Verwendung nach Anspruch 1, wobei R1 =O ist, wobei R2 =O ist, wobei R3 $-CH_2-R4$ ist, und wobei R4 mit -Hal, insbesondere -Br, oder mit $-CHal_3$, insbesondere $-CF_3$ in para substituiertes Phenyl ist.

8. Verwendung einer Verbindung gemäß Formel II




Formel II

wobei R1 -Hal oder C1-C5 Alkyl, linear oder verzweigt, ist
wobei R2 -H ist, und
wobei R3 $-NO_2$, -Hal, C1-C5 Alkyl, linear oder verzweigt, ist,
wobei an Stelle von R1 und R2 ein Ring mit -CH=CHal-CH=CH- gebildet sein kann, oder
wobei an Stelle von R2 und R3 ein Ring mit -CH=CH-

CH=CH- gebildet sein kann,
wobei -Hal -F, -Cl, -Br, oder -J ist,
wobei freie Valenzen des Ringes mit Wasserstoff gebunden sind,
oder ein physiologisch verträgliches Salz einer solchen Verbindung
zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Modulation eines eine PDZ-Domäne enthaltenden Proteins.

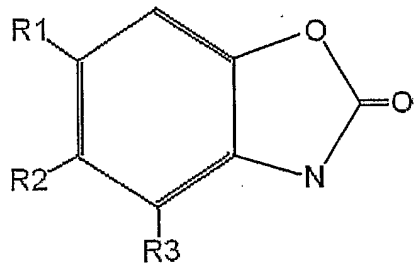
9. Verwendung nach Anspruch 8, wobei R3 -Br oder tertiär-Butyl ist.

10. Verwendung nach Anspruch 8 oder 9, wobei R1 -Cl, -Br, oder tertiär-Butyl ist.

11. Verwendung nach Anspruch 1, wobei R1 -Br ist und wobei an Stelle von R2 und R3 ein Ring mit -CH=CH-CH=CH- gebildet ist.

12. Verwendung nach Anspruch 1, wobei R3 -Br ist und wobei an Stelle von R1 und R2 ein Ring mit -CH=CBr-CH=CH- gebildet ist.

13. Verwendung einer Verbindung gemäß Formel III




Formel III

wobei R1 $-NO_2$ oder -Hal ist

wobei R2 und R3 gleich oder verschieden und -H oder -Hal sind,

wobei -Hal -F, -Cl, -Br, oder -J ist,

wobei freie Valenzen der Ringe mit Wasserstoff gebunden sind,

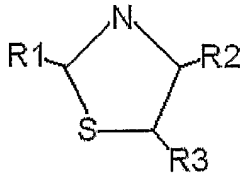
oder ein physiologisch verträgliches Salz einer solchen Verbindung

zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Modulation eines eine PDZ-Domäne enthaltenden Proteins.

14. Verwendung nach Anspruch 13, wobei R1, R2 und R3 -Hal, insbesondere -Cl sind.

15. Verwendung nach Anspruch 13, wobei R1 $-NO_2$ ist und wobei R2 und R3 -H sind.

16. Verbindung gemäß Formel I




Formel I

wobei R1 und R2 =O oder =S und gleich oder verschieden sind, wobei R2 alternativ für zwei -H stehen kann,
wobei R3 =CHR4, $-CH_2R4$ oder -CHR5R4 ist,
wobei R4 Phenyl; mit -Hal oder $-C(Hal)_n$ (n= 1, 2, oder 3) einfach, zweifach oder dreifach substituiertes Phenyl; 2-, 3-, 4-, oder 5-Thienyl; mit -Hal oder $-C(Hal)_n$ (n= 1, 2, oder 3) einfach, zweifach oder dreifach substituiertes 2-, 3-, 4-, oder 5-Thienyl, 2-, 3-, 4-, oder 5-Furyl; mit -Hal oder $-C(Hal)_n$ (n= 1, 2, oder 3) einfach, zweifach oder dreifach substituiertes 2-, 3-, 4-, oder 5-Furyl; oder C1-C5 Alkyl, linear oder verzweigt, ist,
wobei -Hal -F, -Cl, -Br, oder -J ist,
wobei R5 C1-C5 Alkyl, linear oder verzeigt, oder $-CH_2-CO-N(R6)_2$ mit R6 = C1-C5 Alkyl, linear oder

verzweigt, ist,
wobei freie Valenzen des Ringes mit Wasserstoff gebunden sind,
wobei R4 nicht 2-Furyl oder 2-Thienyl ist, wenn R1 =O oder =S ist, und wenn R3 =CH-R4 ist,
wobei R4 nicht Phenyl oder mit $-CF_3$ oder -Br in meta oder para substituiertes Phenyl ist, wenn R1 =O oder =S ist, wenn R2 =O ist, und wenn R3 =CH-R4 oder $-CH_2-$R4 ist,
wobei R4 nicht Phenyl ist, wenn R1 =O oder =S ist, wenn R2 =O ist, und wenn R3 =CH-R4 ist,
wobei R4 nicht mit -Br in para substituiertes Phenyl ist, wenn R1 und R2 =O sind, und wenn R3 $-CH_2-$R4 ist,
wobei R4 nicht Isopropyl ist, wenn R1 =S ist, wenn R2 =O ist, und wenn R3 =CH-R4 ist,
wobei das Ring -S- ersetzt sein kann durch -O-, $-CH_2-$ oder -CO-,
oder physiologisch verträgliches Salz einer solchen Verbindung.

17. Verbindung nach Anspruch 16, wobei R1 =S ist, wobei R2 =O ist, wobei R3 =CH-R4 ist.

18. Verbindung nach Anspruch 17, wobei R4 3-Thienyl, Phenyl, oder mit -Hal, vorzugsweise -Br, in para substituiertes Phenyl ist.

19. Verbindung nach Anspruch 16, wobei R1 =S ist, wobei R2

=O ist, wobei R3 $-CH_2-R4$ ist, und R4 3-Furyl oder mit $-CHal_3$, vorzugsweise $-CF_3$, in para substituiertes Phenyl ist.

20. Verbindung nach Anspruch 16, wobei R1 =O ist, wobei R2 =O ist, wobei R3 =CH-R4 ist.

21. Verbindung nach Anspruch 20, wobei R4 Isopropyl oder mit $-CHal_3$, vorzugsweise $-CF_3$, in meta oder para substituiertes Phenyl ist.

22. Verbindung nach Anspruch 16, wobei R1 =O ist, wobei R2 =O ist, wobei R3 $-CH_2-R4$ ist, und wobei R4 mit -Hal, insbesondere -Br, oder mit $-CHal_3$, insbesondere $-CF_3$ in para substituiertes Phenyl ist.

23. Verfahren zur Identifizierung eines Modulators eines eine PDZ-Domäne enthaltenden Proteins, wobei ein Strukturmodell eines Modulatorkandidaten zunächst mit einem Strukturmodell einer Referenzverbindung, die an die PDZ Domäne bindet, verglichen und bei Überlappung bioisosterer Atome des Modulatorkandidaten mit jenen der Referenzverbindung vorselektiert wird, und wobei dann der vorselektierte Modulatorkandidat mit einem Strukturmodell des Proteins in der Konformation eines Komplexes des Proteins mit der Referenzverbindung verglichen und untersucht wird, ob der

Modulatorkandidat an die PDZ Domäne bindet, wobei das Strukturmodel des Proteins oder des Komplexes hergleitet ist i) aus Strukturkoordinaten des Komplexes, ii) eines eine PDZ-Domäne enthaltenden Fragmentes des Komplexes, oder eines Homologen zu i) oder ii).

24. Verfahren nach Anspruch 23, wobei der Vergleich das Verbinden des Strukturmodells des Modulatorkandidaten mit dem Strukturmodell des Proteins umfasst, wobei optional die freie Bindungsenergie der Bindung zwischen Modulatorkandidat und Protein bestimmt wird, und wobei bei niedriger freier Bindungsenergie eine hohe Bindungswahrscheinlichkeit festgestellt wird.

25. Verfahren nach Anspruch 24, wobei die freie Bindungsenergie berechnet wird:
    a) durch Summierung der freien Energien interatomarer Kontakte zwischen dem Strukturmodell des Modulatorkandidaten und dem Strukturmodell des Proteins, und/oder
    b) durch Bestimmung der freien Bindungsenergie zwischen dem Kraftfeld des Modulatorkandidaten und dem Kraftfeld des Proteins.

26. Verwendung von Strukturkoordinaten i) des mit einer Referenzverbindung komplexierten Proteins AF6, ii) eines eine PDZ-Domäne enthaltenden Fragments von mit

der Referenzverbindung komplexierten AF6, oder iii) eines Homologen zu i) oder ii) zur Identifizierung eines Modulators eines eine PDZ-Domäne enthaltenden Proteins, vorzugsweise in einem Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 25.

27. Verfahren oder Verwendung nach einem der Ansprüche 23 bis 26, wobei die Strukturkoordinaten die der Tabelle I sind.

28. Maschinenlesbares Speichermedium enthaltend maschinenlesbare Daten, welche bei Auslesung und Verarbeitung mittels einer Datenverarbeitungsanlage mit einem geeignetem Programm eine Darstellung des Strukturmodells eines Proteins oder eines Komplexes gemäß einem der Ansprüche 23 bis 27 ergeben.

29. Computerprogramm mit einem Programmcode zur Ausübung eines Verfahrens oder einer Verwendung nach einem der Ansprüche 23 bis 27.

30. Datenverarbeitungsanlage umfassend ein Computerprogramm nach Anspruch 29 und ein maschinenlesbares Speichermedium nach Anspruch 28.

31. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, wobei

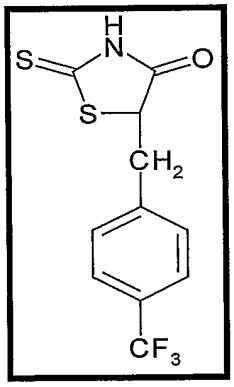
die Verbindung in physiologisch wirksamer Dosis mit zumindest einem Hilfs- oder Trägerstoff gemischt wird.

32. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 16 bis 22 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, wobei optional die Verbindung in physiologisch wirksamer Dosis mit zumindest einem Hilfs- oder Trägerstoff gemischt wird.

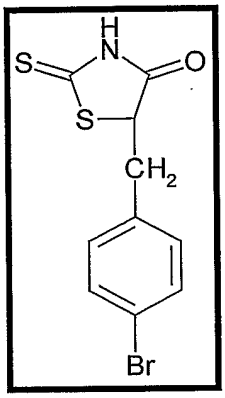
33. Komplex enthaltend das Protein AF6 und eine an die PDZ-Domäne des Proteins gebundene Substanz gemäß Anspruch 1.

34. Komplex nach Anspruch 33, wobei R1 =S, R2 =O, R3 $-CH_2-$ R4 und R4 in para mit $CF_3$ substituiertes Phenyl ist, insbesondere Verbindung 1 ist.

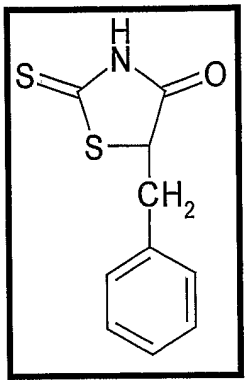
35. Verwendung von Strukturkoordinaten eines Komplexes nach Anspruch 33 oder 34 zum Screenen nach Substanzen, welche an die PDZ-Domäne des Proteins AF6 binden.

S 

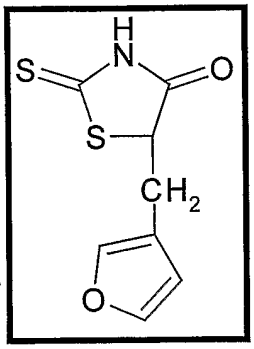
1

S 

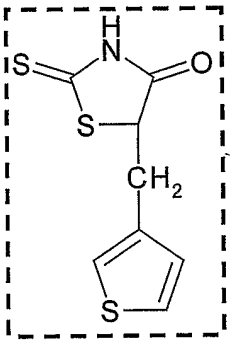
2

P 

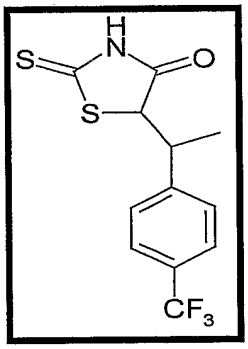
3

S 

4

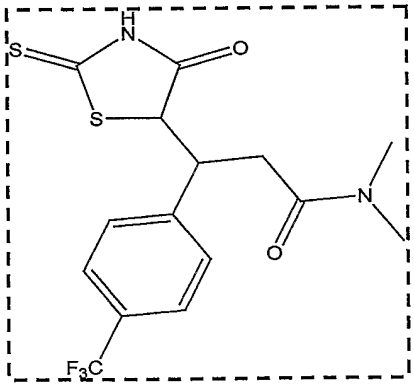
S 

5

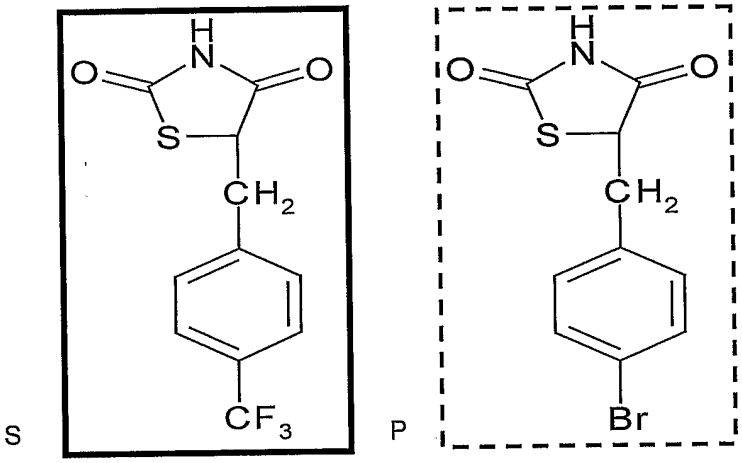
S 

6

FIG. 1A

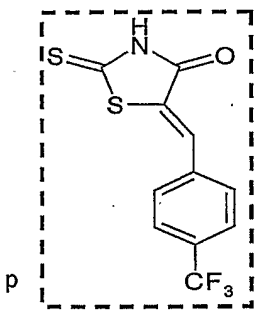
S 

6b

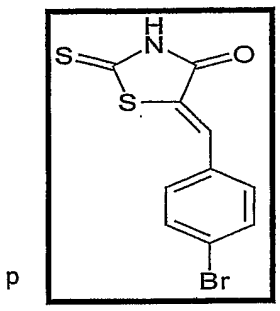



7 8

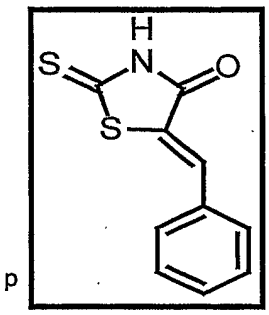
FIG. 1B



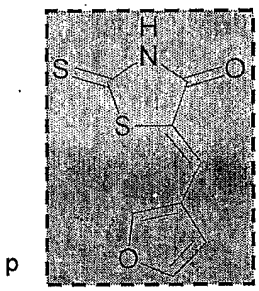

9



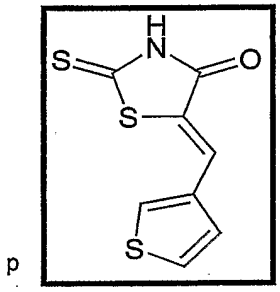

10



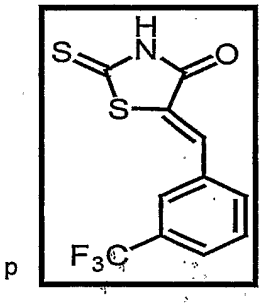

11



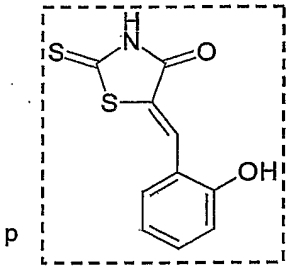

12



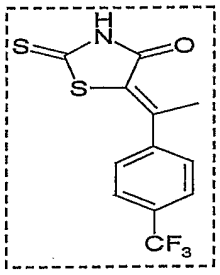

13



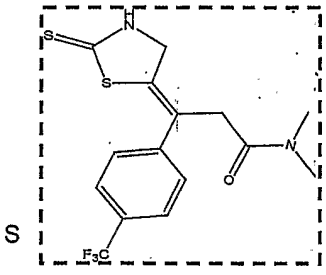

14




15




16




16b

FIG. 2A

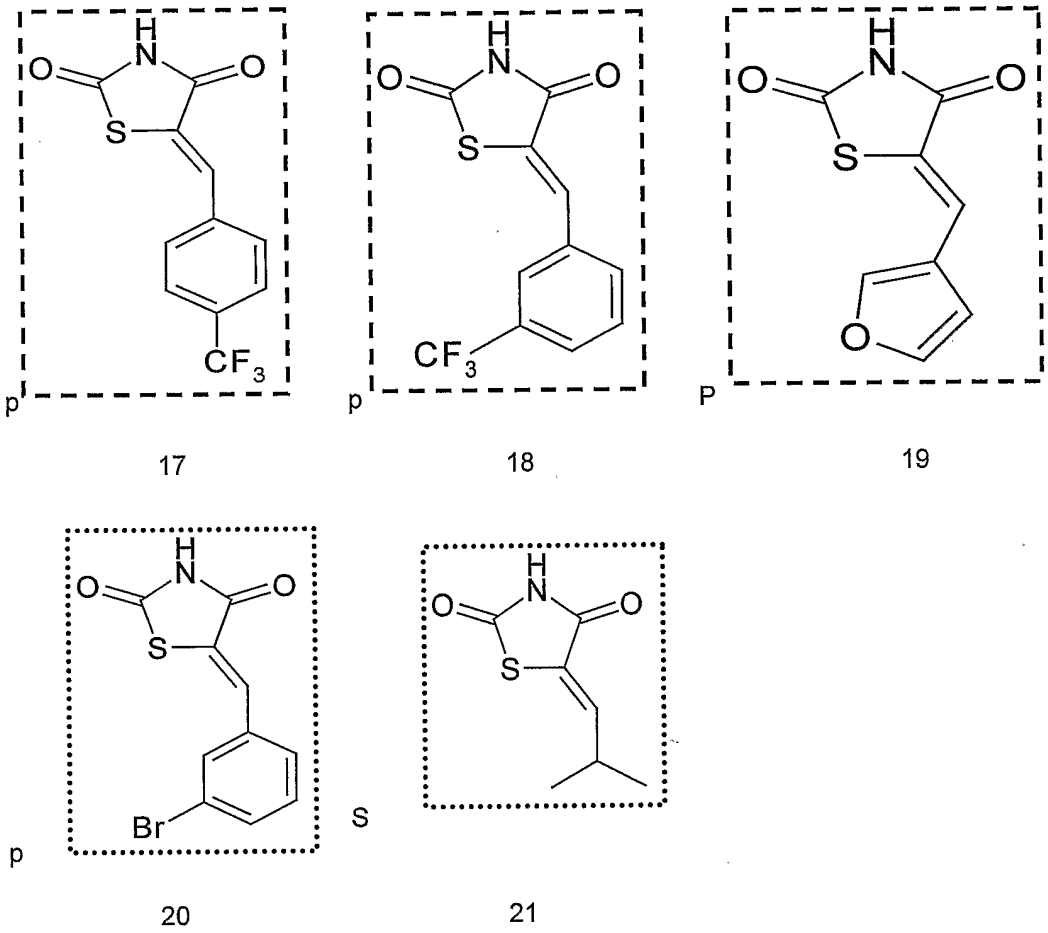
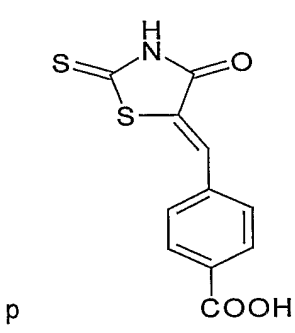
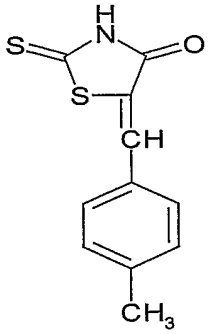



FIG. 2B



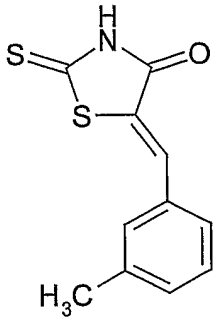

p

22



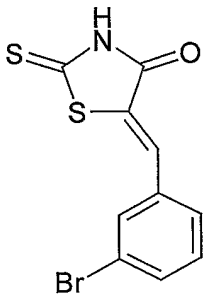

p

23



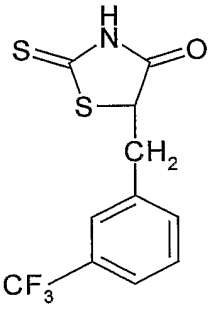

p

24



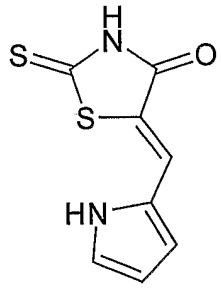

p

25



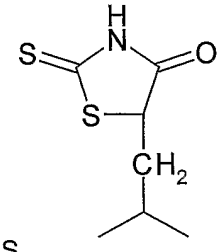

S

26



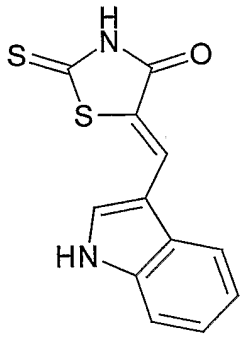

p

27



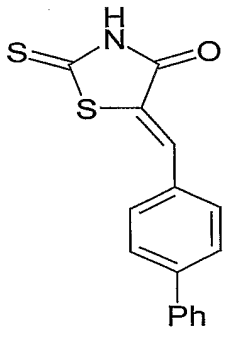

S

28




P

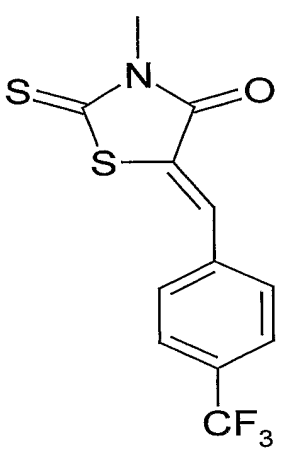
29



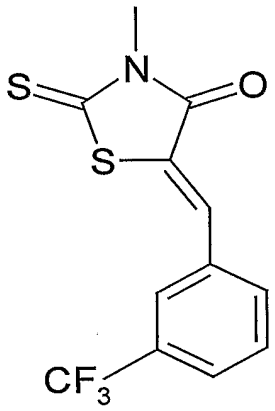

p

30

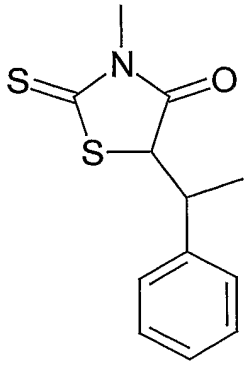
FIG. 3A




31

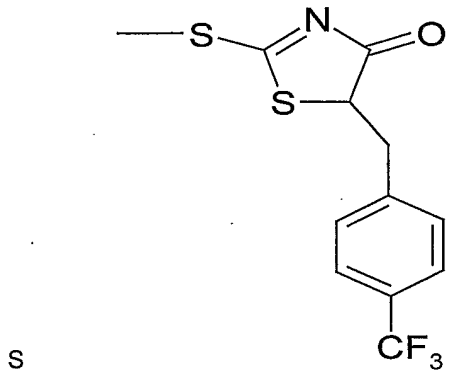



32

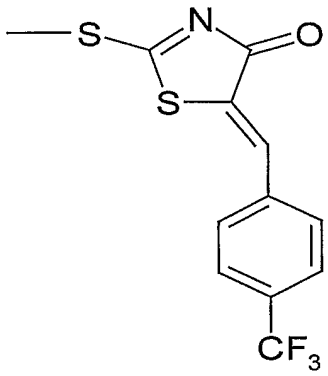



33

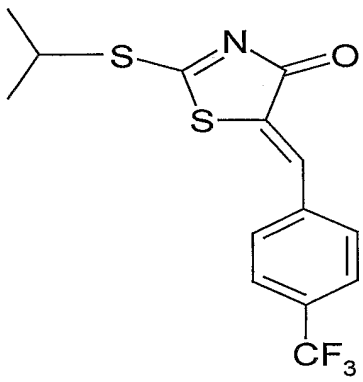
FIG. 3B



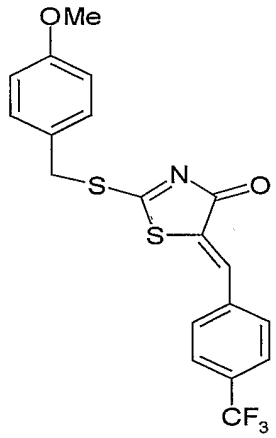
34



35

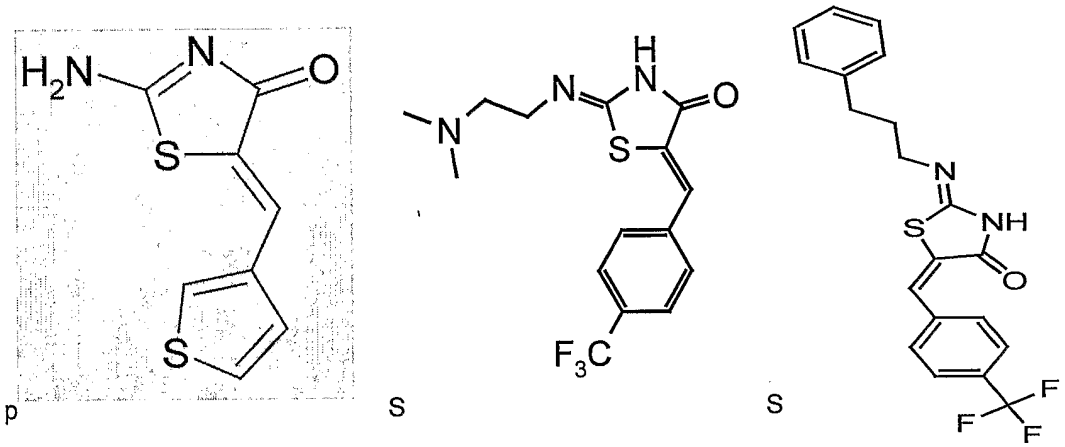


36



37

FIG. 3C




38 39 40

FIG. 3D

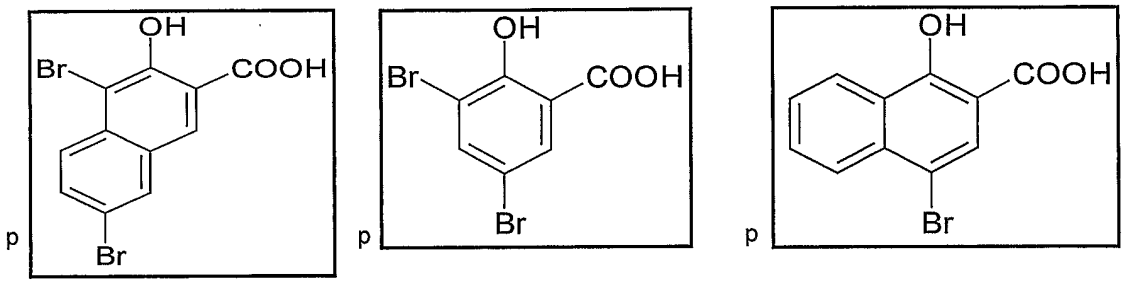
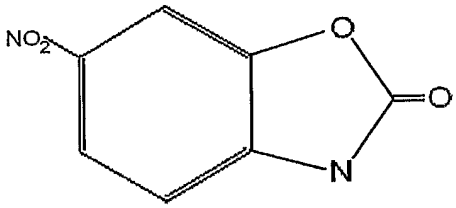

OH
Br
COOH
p
Br
41
OH
Br
COOH
p
Br
42
OH
COOH
p
Br
43
OH
Br
COOH
p
Cl
44
OH
t-bu
COOH
p
t-bu
45
OH
O2N
COOH
p
46

FIG. 4

I




II

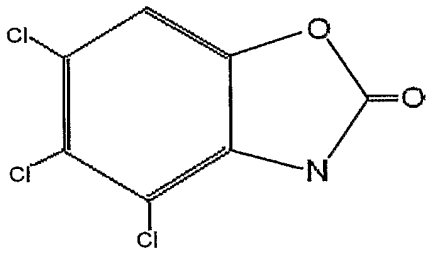



FIG. 5

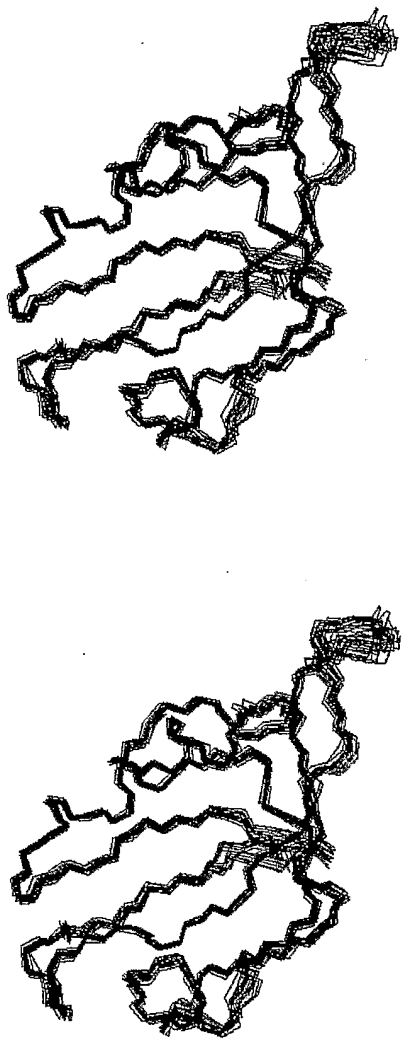


Fig. 6A

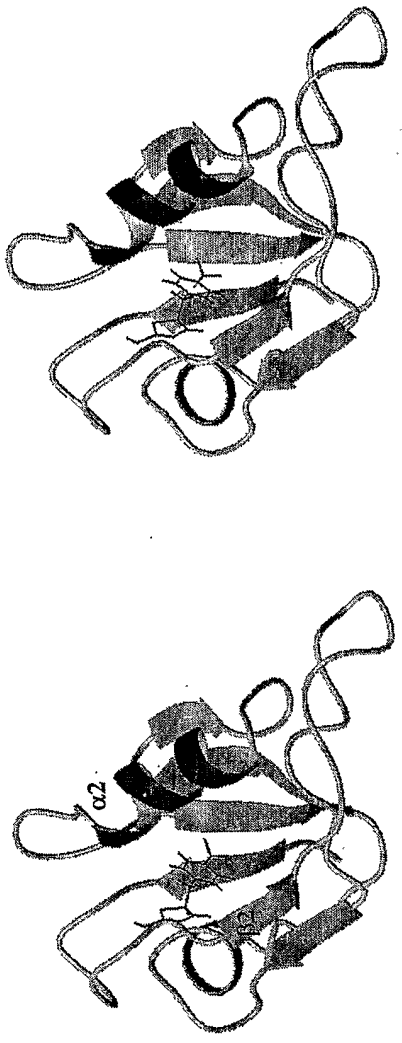



Fig. 6B

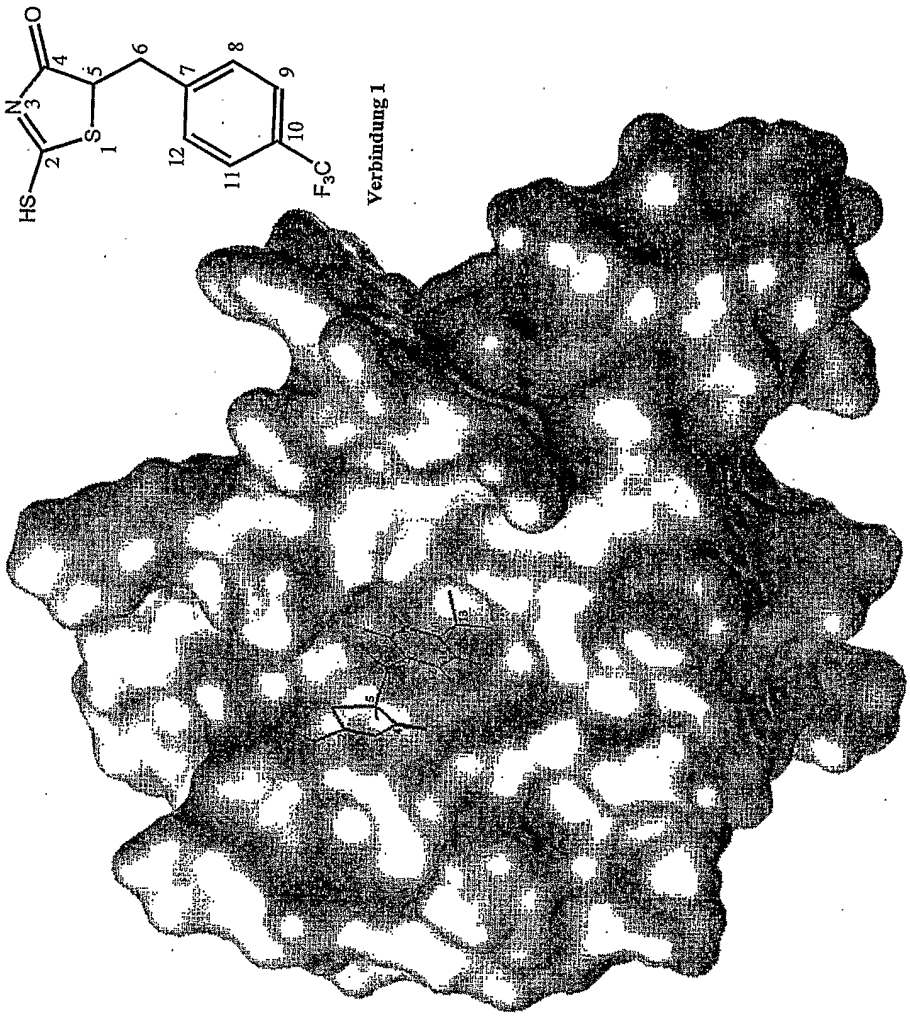



Fig. 6C

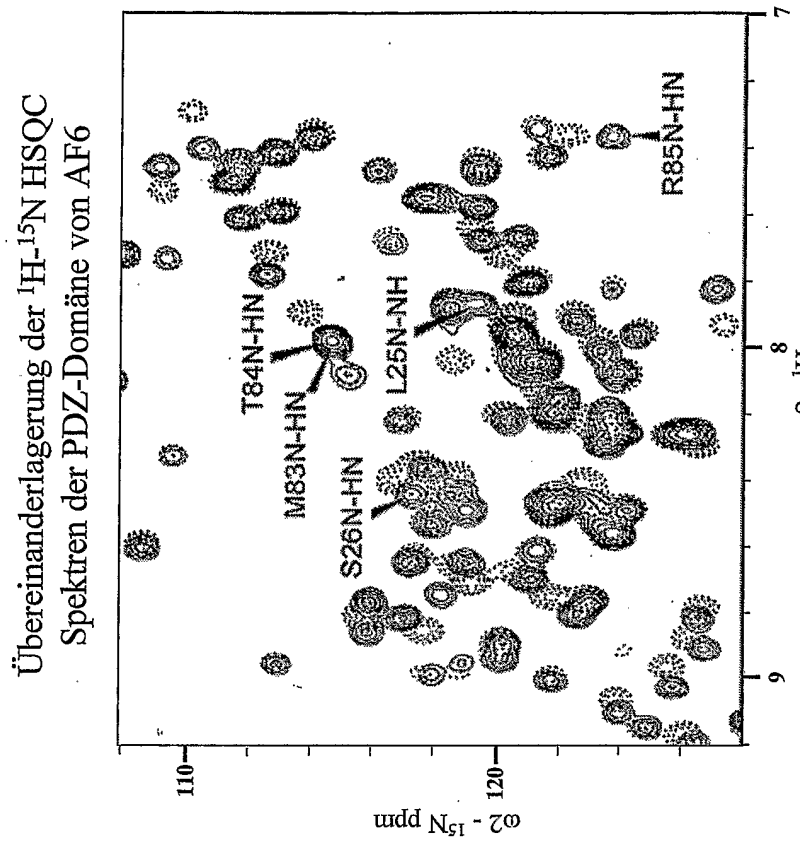

Übereinanderlagerung der $^{1}H$-$^{15}N$ HSQC
Spektren der PDZ-Domäne von AF6
T84N-HN
M83N-HN
S26N-HN
L25N-NH
R85N-HN
110
120
ω2 - $^{15}N$ ppm
9
8
7
ω2 - $^{1}H$ ppm
- Protein ohne Ligand
- 75 µM Verbindung 1

Fig. 7A

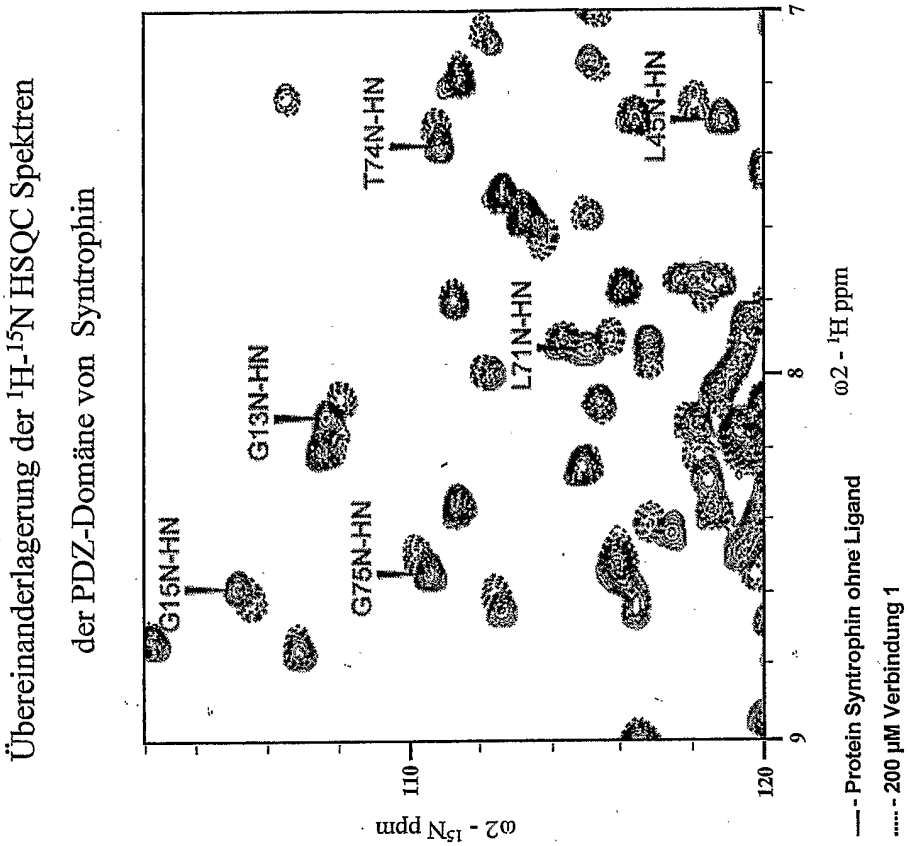
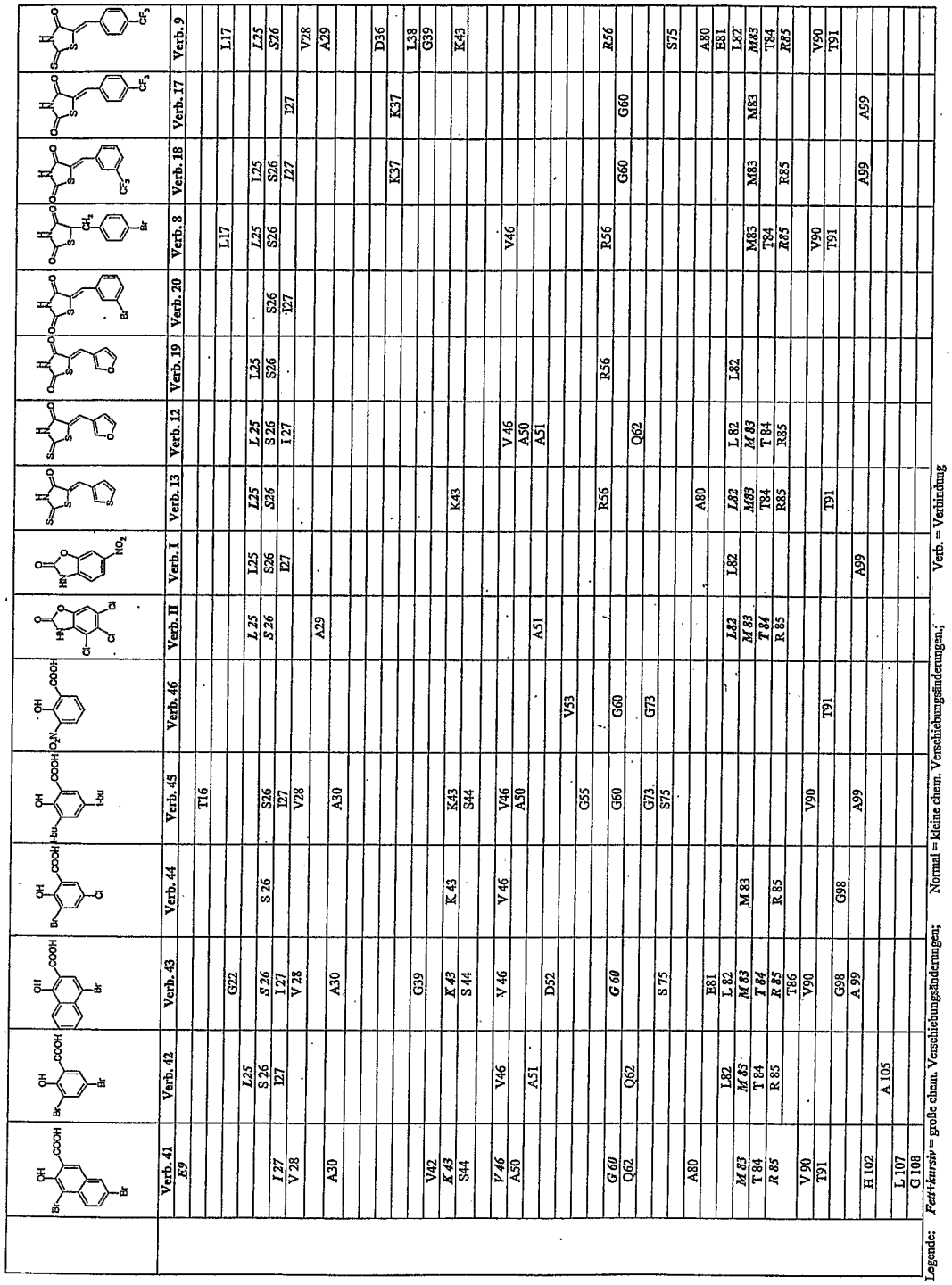

Übereinanderlagerung der $^{1}H$-$^{15}N$ HSQC Spektren
der PDZ-Domäne von Syntrophin
G15N-HN
G13N-HN
G75N-HN
T74N-HN
L71N-HN
L45N-HN
110
120
9
8
7
ω2 - $^{15}N$ ppm
ω2 - $^{1}H$ ppm
— - Protein Syntrophin ohne Ligand
..... - 200 µM Verbindung 1

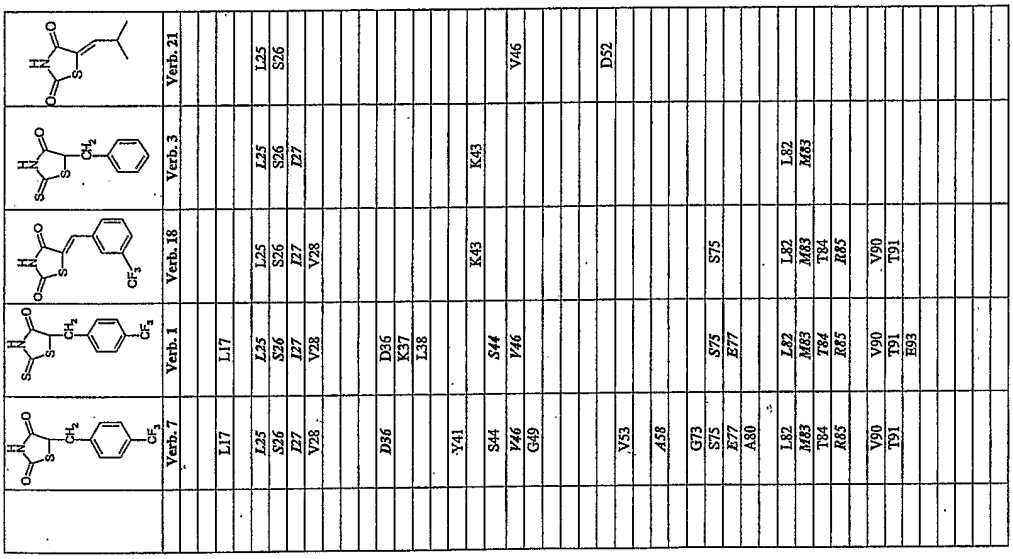
Fig. 7B



| Verb. 41 | Verb. 42 | Verb. 43 | Verb. 44 | Verb. 45 | Verb. 46 | Verb. II | Verb. I | Verb. 13 | Verb. 12 | Verb. 19 | Verb. 20 | Verb. 8 | Verb. 18 | Verb. 17 | Verb. 9 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *E9* | | | | T16 | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | L17 | | | L17 |
| | | G22 | | | | | | | | | | | | | |
| | *L25* | | | | | *L25* | L25 | *L25* | *L25* | L25 | | *L25* | L25 | | *L25* |
| | S26 | *S26* | S26 | S26 | | *S26* | S26 | *S26* | S26 | S26 | S26 | S26 | S26 | | *S26* |
| *I27* | I27 | I27 | | I27 | | | I27 | | I27 | | I27 | | *I27* | I27 | |
| V28 | | V28 | | V28 | | | | | | | | | | | V28 |
| | | | | | | A29 | | | | | | | | | A29 |
| A30 | | A30 | | A30 | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | K37 | K37 | D36 |
| | | G39 | | | | | | | | | | | | | L38 |
| V42 | | | | | | | | | | | | | | | G39 |
| *K43* | | *K43* | K43 | K43 | | | | K43 | | | | | | | K43 |
| S44 | | S44 | K43 | S44 | | | | | | | | | | | |
| *V46* | V46 | | V46 | V46 | | | | | V46 | | | V46 | | | |
| A50 | | | | A50 | | | | | A50 | | | | | | |
| | A51 | | | | | A51 | | | A51 | | | | | | |
| | | D52 | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | V53 | | | | | | | | | | |
| | | | | G55 | | | | | | | | | | | |
| *G60* | | *G60* | | G60 | G60 | | | R56 | | R56 | | R56 | | | *R56* |
| Q62 | Q62 | | | | | | | | Q62 | | | | G60 | G60 | |
| | | | | G73 | G73 | | | | | | | | | | |
| | | S75 | | S75 | | | | | | | | | | | S75 |
| A80 | | | | | | | | A80 | | | | | | | |
| | | E81 | | | | | | | | | | | | | A80 |
| | L82 | L82 | | | | *L82* | L82 | *L82* | L82 | L82 | | | | | E81 |
| *M83* | *M83* | *M83* | M83 | | | *M83* | | *M83* | *M83* | | | M83 | M83 | M83 | L82 |
| T84 | T84 | *T84* | | | | *T84* | | T84 | T84 | | | T84 | | | *M83* |
| *R85* | R85 | *R85* | R85 | | | R85 | | R85 | R85 | | | *R85* | R85 | | T84 |
| | | T86 | | | | | | | | | | | | | *R85* |
| V90 | | V90 | | V90 | | | | | | | | V90 | | | |
| T91 | | | | | T91 | | | T91 | | | | T91 | | | V90 |
| | | G98 | G98 | | | | | | | | | | | | T91 |
| | | A99 | | A99 | | | A99 | | | | | | A99 | A99 | |
| H102 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | A105 | | | | | | | | | | | | | | |
| L107 | | | | | | | | | | | | | | | |
| G108 | | | | | | | | | | | | | | | |

Legende: *Fett+kursiv* = große chem. Verschiebungsänderungen; Normal = kleine chem. Verschiebungsänderungen.; Verb. = Verbindung

FIG. 8a



| | Verb. 7 | Verb. 1 | Verb. 18 | Verb. 3 | Verb. 21 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | |
| | | | | | |
| | L17 | L17 | | | |
| | | | | | |
| | *L25* | *L25* | *L25* | *L25* | L25 |
| | *S26* | *S26* | *S26* | *S26* | S26 |
| | *I27* | *I27* | *I27* | *I27* | |
| | V28 | V28 | V28 | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | *D36* | D36 | | | |
| | | K37 | | | |
| | | L38 | | | |
| | | | | | |
| | Y41 | | | | |
| | | | K43 | K43 | |
| | S44 | *S44* | | | |
| | *V46* | *V46* | | | V46 |
| | G49 | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | D52 |
| | V53 | | | | |
| | | | | | |
| | *A58* | | | | |
| | | | | | |
| | G73 | | | | |
| | S75 | *S75* | S75 | | |
| | *E77* | *E77* | | | |
| | A80 | | | | |
| | | | | | |
| | L82 | *L82* | L82 | L82 | |
| | *M83* | *M83* | *M83* | *M83* | |
| | T84 | *T84* | T84 | | |
| | *R85* | *R85* | *R85* | | |
| | | | | | |
| | V90 | V90 | V90 | | |
| | T91 | T91 | T91 | | |
| | | E93 | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

FIG. 8b

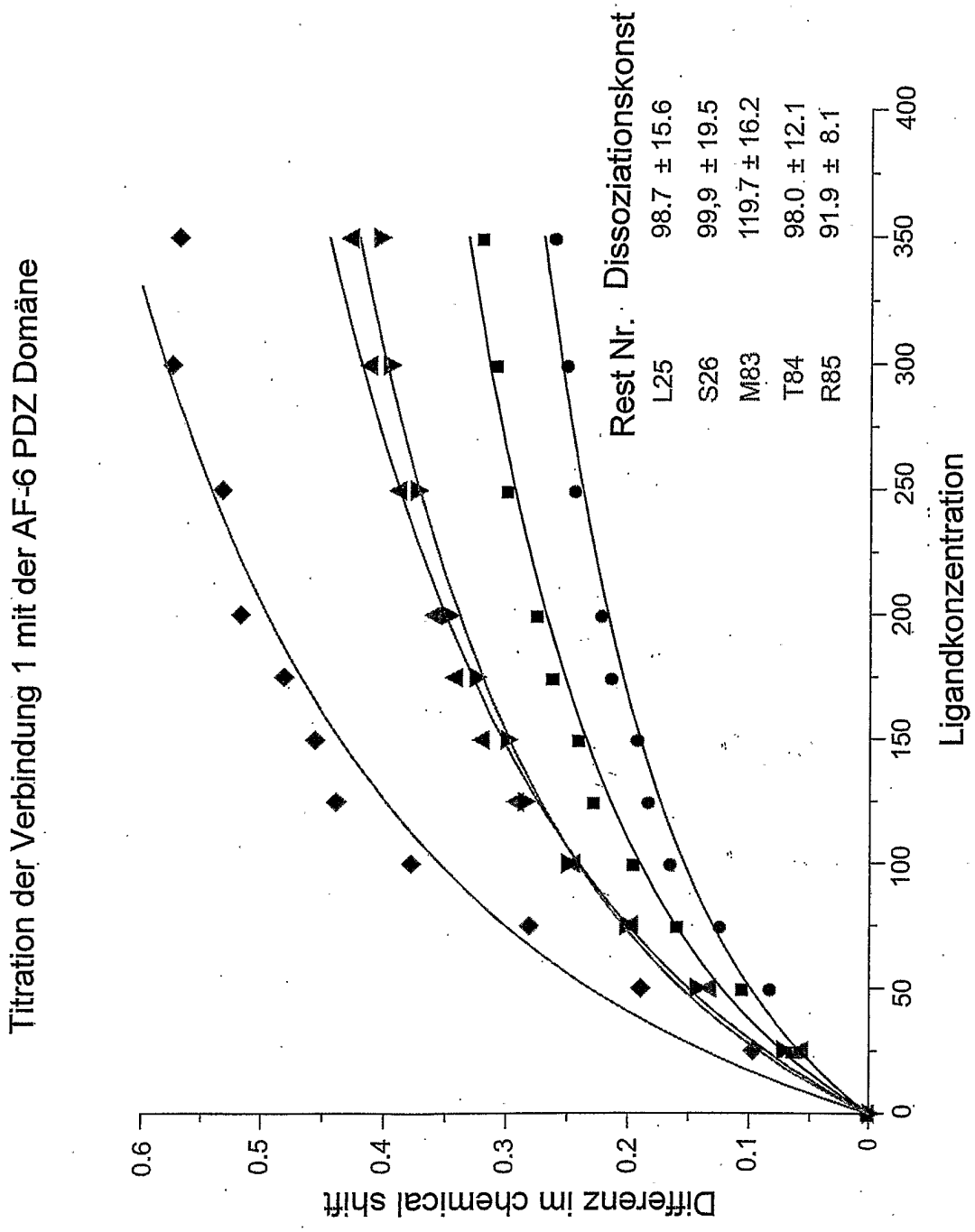

Titration der Verbindung 1 mit der AF-6 PDZ Domäne
Differenz im chemical shift
Ligandkonzentration
0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0
50
100
150
200
250
300
350
400
Rest Nr. Dissoziationskonst
L25 98.7 ± 15.6
S26 99,9 ± 19.5
M83 119.7 ± 16.2
T84 98.0 ± 12.1
R85 91.9 ± 8.1

FIG. 9