



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102573905 A

(43) 申请公布日 2012. 07. 11

(21) 申请号 200980156285. 5

(22) 申请日 2009. 12. 04

(30) 优先权数据

61/120, 318 2008. 12. 05 US

61/155, 895 2009. 02. 26 US

61/231, 258 2009. 08. 04 US

(74) 专利代理机构 北京高默克知识产权代理有限公司 11263

代理人 汪振中

(51) Int. Cl.

A61K 39/395 (2006. 01)

G06G 7/58 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 08. 05

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/066862 2009. 12. 04

(87) PCT申请的公布数据

W02010/065921 EN 2010. 06. 10

(71) 申请人 勒帕斯公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 罗杰·安·萨巴蒂尼

约翰·米切尔·沃杰斯克

汤姆·哈克斯福德

权利要求书 3 页 说明书 243 页 附图 4 页

(54) 发明名称

利用抗脂类抗体晶体结构的抗体设计

(57) 摘要

本发明提供一种抗脂类抗体或其片段的结晶形式,其中可能还包括一种该抗体的脂类配体和/或盐、金属、或共因子。提供制作这种晶体和共晶体的方法。该脂类可能是一种生物活性脂类,包括鞘脂类,例如 SIP。提供与这种晶体相配的 X 射线,作为在抗体设计或优化中使用这个信息的方法。提供一种对脂类的人性化抗体的设计方法。这些方法可能在硅片中进行,并且可能是为了提高对原目标脂类的抗体的结合亲和力,和/或改变结合特异性。也提供了通过这些方法产生的抗体。

1. 一种晶体合成物,包含一种抗脂类抗体或其片段,其中该脂类是一种生物活性脂类,视需要是一种鞘脂类或一种溶血性脂类,并且其中该抗脂类抗体或其片段,视需要是一种单克隆抗脂类抗体或其片段,其中该片段视需要可以是一种 Fab 片段。

2. 根据权利要求 1 所述的晶体合成物,其特征是还包含一种该抗体的脂类配体。

3. 根据权利要求 1 所述的晶体合成物,其特征是还包含至少有一个共因子、盐或金属。

4. 根据权利要求 1 所述的晶体合成物,其特征是包含一种通过与在表 10 或表 11 中所示的相配的一组结构来定义的抗脂类抗体。

5. 根据权利要求 1 所述的晶体合成物,其特征是包含一种抗体 Fab 片段的共结晶及其生物活性脂类配体。

6. 一种包含一种存储计算机可读数据的存储介质的计算机可读存储介质,其中该数据包含与源自根据权利要求 1 所述的结晶的全部或选定部分的抗脂类抗体或其片段相配的结构,其中,数据视需要可以包含与表 10 或表 11 所示相配的结构的所有或选定部分。

7. 根据权利要求 1 所述的晶体合成物,其作用是:

a. 确定该抗体的结构;

b. 确定该抗体或其片段、或该抗体的变异体或该抗体变异体的片段的配体结合特点;

c. 设计一种抗体或其片段与脂类,视需要是一种生物活性脂类,的特异性反应;和/或

d. 优化或改变一种单克隆抗体对一种脂类的亲和力。

8. 根据权利要求 2 所述的晶体合成物,一种包含含有该抗体或该抗体片段及其脂类配体的共结晶的制备方法,包含:

a. 提供一种抗脂类单克隆抗体或其片段,视需要是一种 Fab 片段;

b. 在抗体-配体或抗体片段-配体复合物形式的条件下,结合该抗体或其片段与一种额外的该脂肪配体;及

c. 在抗体-配体或抗体片段-配体共结晶形式的条件下,孵化该抗体-配体或抗体片段-配体复合物,从而制备一种抗体或抗体片段及其脂类配体的共结晶。

9. 根据权利要求 8 所述的抗体或抗体片段及其脂类配体的共结晶的制备,其特征是该脂类视需要是一种生物活性脂类,视需要是一种鞘脂类或一种溶血性脂类。

10. 一种对脂类的优化抗体的设计方法包含:

a. 提供一种一级人性化抗脂类抗体的重链或轻链的至少一个可变区的氨基酸序列,其中该抗脂类抗体对一级脂类、视需要是一种鞘脂类或一种溶血性脂类是特异性的,并且其中在可变区内视需要至少一个互补-决定区是确定的;

b. 用不同的氨基酸序列在至少一个可变区内替换一个或多个氨基酸以产生一种变异氨基酸序列,其中该氨基酸替换是在互补-决定区内;

c. 制备一种含有该变异氨基酸序列的二级人性化抗脂类抗体,其中该一级和二级人性化的抗脂类抗体的氨基酸序列差异只在该变异氨基酸序列;

d. 视需要通过分子模拟, ELISA 或表面等离子体共振,确定一个或多个该二级人源化抗体的活性标准,其中至少一个该活性标准视需要是对该一级脂类的结合亲和力、对二级脂类的结合亲和力、或对该一级脂类的特异性或对二级脂类的特异性,其中该一级和二级脂类是不同脂类种类;以及

e. 基于一个或多个活性标准选择一种优化的抗体,其中该优化的抗体是该二级人性化

抗体,其中该方法视需要是在硅片中进行。

11. 根据权利要求 10 所述的方法,其特征是还包含利用关于该结合该一级抗体和该一级脂类到一位点和 / 或选定的该氨基酸替换的三维结构信息,视需要,其中三维立体结构信息是分子模拟数据或 X- 射线晶体学数据。

12. 根据权利要求 15 所述的制作一种优化的抗体。

13. 根据权利要求 10 所述的方法,其特征是其中该一级人性化抗脂类抗体是 LT1009,视需要其中该一个或多个被替换氨基酸是选自基团:所有的轻链的在位点 30、31 和 32 的天门冬氨酸、在位点 50 的谷氨酸、在位点 92 的天门冬氨酸、在位点 94 的亮氨酸和在位点 96 的苯丙氨酸;以及所有的重链的在位点 33 的苏氨酸、在位点 35 的组氨酸、在位点 50 的丙氨酸、在位点 52 的丝氨酸、在位点 54 的组氨酸、在位点 56 的异亮氨酸、在位点 58 的赖氨酸、在位点 97 的苯丙氨酸、在位点 98 的酪氨酸、在位点 100A 的苏氨酸或在位点 100C 的色氨酸。

14. 根据权利要求 13 所述的 LT1009 优化抗体变异体的制备,其特征是视需要其中 LT1009 的一个或多个可变区内的一个或多个氨基酸被不同的氨基酸替换,以产生一种变异氨基酸序列,并且其中该一个或多个被替换的氨基酸是选自基团:所有的轻链的在位点 30、31 和 32 的天门冬氨酸、在位点 50 的谷氨酸、在位点 92 的天门冬氨酸、在位点 94 的亮氨酸和在位点 96 苯丙氨酸;及所有的重链的在位点 33 的苏氨酸、在 35 位点的组氨酸、在位点 50 的丙氨酸、在位点 52 的丝氨酸、在位点 54 的组氨酸、在 56 位点的异亮氨酸、在位点 58 的赖氨酸、在位点 97 的苯丙氨酸、在位点 98 的酪氨酸、在位点 99 的甘氨酸、在位点 100 的丝氨酸、在位点 100A 的苏氨酸或在位点 100C 的色氨酸。

15. 一种方法选自组:

a. 一种与目标生物活性脂类的特异性反应的共识抗脂类抗体的设计方法:

(i) 确定至少一种来自与目标生物活性脂类特异性反应的一级亲本抗体类的一级 CDR 氨基酸序列和至少一种来自与目标生物活性脂类特异性反应的二级亲本抗体类的二级 CDR 氨基酸序列,其中该一级和二级 CDR 氨基酸序列两者都是 CDRH1、两者都是 CDRH2、两者都是 CDRH3、两者都是 CDRL1、两者都是 CDRL2 或两者都是 CDRL3CDR 氨基酸序列;

(ii) 矫正该一级 CDR 氨基酸序列和该二级 CDR 氨基酸序列以确定一种共识 CDR 氨基酸序列;及

(iii) 工程一种核酸序列编码该共识 CDR 氨基酸序列进入一种含有抗体重链或轻链的可变区的基因,从而设计一种与目标生物活性脂类特异性反应的共识抗脂类抗体,并且视需要;及

(iv) 生产一种结合该目标生物活性脂类的抗体或抗体片段;

b. 一种对目标生物活性脂类特异性反应的抗体变异体或抗体片段变异体的设计方法,包含:

(i) 提供一种包含一种在与原始生物活性脂类特异性反应的抗体或抗体片段的结合联合体中的目标生物活性脂类的初始表征的一级结构表征,其中该目标生物活性脂类和该原始的生物活性脂类是相同的或不同的生物活性脂类品种,其中该初始表征包含对抗体或抗体片段的三维立体结构信息,视需要来自分子模拟数据或 X- 射线晶体学数据;以及

(ii) 替换至少一个描述在有一种不同的氨基酸残基的一级结构表征中的氨基酸残基,以确定在用该修饰抗体或抗体片段修饰的结合联合体中的一种包含该目标生物活性脂类

随后表征的二级结构表征,从而设计一种与目标生物活性脂类特异性反应的抗体变异体或抗体片段变异体,其中对该生物活性脂质,该抗体变异体或抗体片段视需要有一种修饰的结合联合体,视需要可以是一种改良的结合联合体。

16. 根据权利要求 15 所述的方法,其特征是在硅片中进行。

17. 根据权利要求 15(a) 所述的方法,其特征是生产一种抗体或抗体片段,视需要是一种人性化抗体或其片段。

18. 根据权利要求 15(b) 所述的方法,其特征是其中该目标生物活性脂类是 (i) 等同于原始生物活性脂类或 (ii) 不同于原始生物活性脂类,其中在任何一种情况下,该目标生物活性脂质视需要是 S1P。

19. 根据权利要求 15(b) 所述的方法,其特征是进一步包含工程一个或多个编码结合该生物活性脂类抗体变异体或抗体片段变异体的核苷酸序列,以及视需要还包含生产该抗体变异体或抗体片段变异体的。

20. 根据权利要求 19 所述内容生产的抗体或抗体片段,其特征是一种与目标生物活性脂类特异性反应的抗体或抗体片段,或一种包含这样一种抗体或抗体片段的合成物,任何一种情况。

利用抗脂类抗体晶体结构的抗体设计

[0001] 概况

[0002] 这个申请的标的物,至少部分得到了小型企业创新研究基金(SBIR)的支持,批准号 1R43GM088956-01。在此,美国政府可能有某些权利。

[0003] 本发明背景

[0004] 1. 本发明领域。

[0005] 本发明涉及一种抗脂类抗体的晶体结构、其制造方法以及使用从抗体设计和优化中所得数据的方法。提供设计抗体或抗体片段的方法,其中的抗体目标是脂类,例如一具有生物活性的脂类。

[0006] 以下说明包含的信息可能有助于理解本发明。并不承认在此提供的任何信息、或在此明确或隐性引用的任何出版物、或者与本发明有显著关系的是对目前申报的发明的在先技术

[0007] 2. 背景

[0008] 生物活性信号脂类

[0009] 脂类及其衍生物是目前公认的用于医学研究的重要目标,而不只是在细胞膜中的简单结构元素或作为原始能量用于 β -氧化、糖酵解或其他代谢过程。尤其是在动物和人类疾病中,某些生物活性脂类具有信号调节功能。虽然细胞膜的大多数脂类扮演一排他结构的角色,但是其中一小部分参与传递细胞外的刺激到细胞内。“脂类信号”指的是任意一种一定数量的细胞信号转导通道,其利用细胞膜脂类作为第二信使,也是指脂类信号分子与其自身特定受体之间的直接相互作用。细胞外各种刺激激活脂类信号通道。范围从生长因子到炎症性细胞因子,以及调节细胞命运决定,例如凋亡、分化和增殖。研究生物活性脂类信号是一激烈的学术研究领域,因为越来越多的生物活性脂类被鉴别及其行为特征识别。

[0010] 生物活性脂类的例子包括:花生酸类(包括大麻类,白细胞三烯,前列腺素,脂氧素,环氧二十碳三烯酸和异花生酸类)例如羟基二十碳四烯酸类(HETE类,包括5-HETE,12-HETE,15-HETE和20-HETE)、非花生酸大麻介质类、磷脂类及其衍生物如磷脂酸(PA)和磷脂酰甘油(PG)、血小板激活因子(PAF)和心磷脂以及溶血磷脂例如溶血卵磷脂(LPC)和各种溶血磷脂酸(LPA)。生物活性信号脂类介质类也包括鞘脂类例如鞘磷脂、神经酰胺、神经酰胺-1-磷酸、鞘氨醇、鞘氨醇磷脂酰胆碱,二氢鞘氨醇,二氢鞘氨醇-1-磷酸(二氢S1P)和鞘氨醇-1-磷酸。鞘脂类及其衍生物代表一组细胞外和细胞内的信号分子具有多效性作用于在重要的细胞进程。其他例如生物活性信号脂类包括磷脂酰丝氨酸(PS)、磷脂酰肌醇(PI)、磷脂酰乙醇胺(PEA),二酰基甘油(DG),硫脂类,神经节苷脂类,脑苷类。

[0011] 鞘脂类是一种特殊的脂类,在狮身人面像之后,由于最初其神秘的属性而被命名。鞘脂类最初定性为细胞膜的主要结构成分,但最近的研究表明,鞘脂类也可作为细胞信号和调控分子[Hannun, et al., Adv.Lipid Res. 25:27-41,1993;Speigel, et al., FASEB J. 10:1388-1397,1996;Igarashi, J.Biochem 122:1080-1087,1997;Hla, T. (2004). Semin Cell Dev Biol,15,513-2;Gardell, S. E., Dubin, A. E. & Chun, J. (2006). Trends Mol Med,

12,65-75]。鞘脂类是细胞膜的主要结构成分,也可作为细胞信号和调控分子 [Hannun and Bell, *Adv. Lipid Res.* 25 :27-41,1993 ;Igarashi, *J. Biochem* 122 :1080-1087,1997]。该鞘脂信号介质类、神经酰胺 (CER)、鞘氨醇 (SPH) 和鞘氨醇-1 磷酸盐 (S1P) 已被非常广泛地研究并且最近已被重视其作用于心血管系统、血管生成和肿瘤生物学中 (Claus 等其他人,《药靶研究最新进展》[Claus, et al., *Curr Drug Targets* 1 :185-205,2000 ; Levade, et al., *Circ. Res.* 89 :957-968,2001 ;Wang, et al., *J. Biol. Chem.* 274 :35343-50, 1999 ;Wascholowski and Giannis, *Drug News Perspect.* 14 :581-90,2001 ;Spiegel, S. & Milstien, S. (2003). Sphingosine-1-phosphate :an enigmatic signaling lipid. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 4, 397-407]。

[0012] 有关鞘脂代谢的评论,见刘等其他人,《临床实验科学综合评论》(*CritRev. Clin. Lab. Sci.*) 36 期 :511-573,1999 年。对于鞘磷脂信号通道的评论,见 Hannun 等其他人,《高级脂类研究》(*Adv. LipidRes.*) 25 期 :27-41,1993 年,刘等其他人,《临床实验科学综合评论》(*Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*) 36 期 :511-573,1999 年 ;Igarash,《生物化学杂志》(*J. Biochem*) 122 期 :1080-1087,1997 年 ;Oral 等其他人,《生物化学杂志》(*J. BioChem*) 272 期 :4836-4842,1997 年 ;以及 Spiegel 等其他人,《生物化学》(莫斯科) (*Biochemistry*) 63 期 :69-83,1998 年。

[0013] 鞘氨醇-1-磷酸盐 (S1P)

[0014] S1P 是一种细胞增殖和经过存活通路激活保护避免凋亡的介质 [Maceyka, et al. (2002), *BBA*, vol. 1585) :192-201, and Spiegel, et al. (2003), *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, vol. 4 :397-407]。有人提议 CER/SPH 水平和 S1P 之间的平衡提供了一个变阻机制,其决定是否细胞直接进入死亡途径或受保护而避免凋亡。变阻机制的关键调控酶是鞘氨醇激酶 (SPHK),其作用是将促进死亡的生物活性型号脂类 (CER/SPH) 转换成促进生长的 S1P。S1P 有两种命运 :S1P 通过 S1P 裂解酶降解,一种酶切割可以将 S1P 切割成的到磷酸乙醇胺和十六醛,或不常见的,经 S1P 磷酸酶水解的 SPH。

[0015] S1P 的多样的生物学活性受调控于 G 蛋白偶联受体家族 (GPCRs),其最初以内皮细胞分化基因 (EDG) 而闻名。五个 GPCRs 已确定作为高亲和力 S1P 受体 (S1PRs) :S1P1/EDG-1, S1P2/EDG-5, S1P3/EDG-3, S1P4/EDG-6 和 S1P5/EDG-8,仅确认于 1998 年 [Lee, et al., 1998]。S1P 诱发的许多反应被联系到不同的异三聚体 G 蛋白 (Gq, Gi, G12-13) 和小的 Rho 家族的 GTP 酶 [Gardell, et al., 2006]。

[0016] 成熟时, S1P 被释放于血小板 [Murata et al., 2000] 并且肥大细胞产生一种局部脉冲的自由 S1P (足以超过 S1PRs 的 K_d 值) 以促进伤口愈合并参与炎症反应。在正常情况下,血浆中总的 S1P 相当高 (300-500nM),然而,据推测,大部分该 S1P 的可能通过血清蛋白被“缓冲”,尤其是脂蛋白 (例如, HDL > LDL > VLDL) 以及白蛋白,以致可生物利用的 S1P (或 S1P 的自由部分) 不足以明显激活 S1PRs [Murata et al., 2000]。如果不是这种情况,会导致不恰当的血管生成和炎症。细胞内 S1P 的行动也已被暗示 [见,例如, Spiegel S, Kolesnick R (2002), *Leukemia*, vol. 16 :1596-602 ;Suomalainen, et al (2005), *Am J Pathol*, vol. 166 :773-81]。

[0017] 广泛表达的细胞表面 S1P 受体允许 S1P 去影响多种细胞反应,包括增殖、黏附、收缩、运动、形态发生、分化和存活。这种反应似乎取决于在细胞内和组织系统内 S1P 受体重

叠或特异性的表达模式。此外,在 S1P 和生长因子信号通路之间的窜扰,包括血小板源生长因子 (PDGF)、血管内皮生长因子 (VEGF) 和碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF),最近已被证实 (见,例如,Baudhuin 等其他 (2004 年),《FASEB 期刊》(FASEBJ) 第 18 卷:341-3)。各种细胞进程包括 S1P 的调控已特别影响到神经信号、血管张力、伤口愈合、免疫细胞迁移、繁殖和心血管功能等。S1P 的内源性水平变化在这些系统中会有不利影响,引发多种病理生理情况,包括癌症、炎症、血管生成、心脏病、哮喘和自身免疫性疾病。

[0018] 最新关于治疗各种疾病和失调,包括心血管疾病、脑血管疾病以及各种癌症的研究包括降低生物可利用的 S1P 的水平,或是单独或结合其他治疗方法。虽然基于鞘脂类的治疗策略,即鞘脂类代谢途径的目标关键酶,如 SPHK,已经被提出,关于脂类介质 S1P 其本身到最近一直被强调,主要是因为难以直接减轻这一脂类目标,特别是因为首先难以提高然后检测 S1P 目标的抗体。

[0019] 最近已报道了生产 S1P 的特定抗体。见,例如,共有美国专利,申请号 20070148168 ;W02007/053447。这种抗体,其可以,例如,从血清中选择性吸附 S1P,像分子海绵一样中和细胞外 S1P。另见共有的美国专利,专利号 6881546 和 6858383,美国专利申请序列号 10/029,372。勒帕斯 (Lpath) 公司开发的 SPHINGOMABTM 的鼠单克隆抗体 (mAb),其已在某些专利或专利申请中披露,已被证明在人类疾病模型中是有效的。在某些情况下,一个人源抗体可能优于鼠抗体,特别是用于人类的治疗剂,其中可能会出现人抗鼠抗体 (HAMA)。这种反应通过中和结合活性和 / 或通过迅速从体内的循环清除抗体可以降低抗体的有效性。HAMA 反应也可以导致毒性以及随后的鼠抗体的实施。

[0020] 一种新型人造抗 S1P 抗体 (Sonepcizu 单克隆抗体,LT1009) 现已被开发,并描述于本说明中。在人体内使用的情况下,这种抗体可望在粘附 S1P 的效率方面具有鼠单克隆抗体的所有优势,中和的 S1P 和调节涉及 S1P 的疾病状态,但没有鼠单克隆抗体的潜在缺点。正如下文所述的例子,这种人源化抗体,其实已经表明在疾病动物模型中活性比母本 (鼠) 抗体更强。Sonepcizu 单克隆抗体是目前在治疗癌症和老年性黄斑变性的临床试验中。

[0021] 脱酰性脂类 (Lysolipids)

[0022] 脱酰性脂类是小分子量的脂类,其含有一个极性头部基团和单一的碳氢主链,由于在酰化的一个或两个可能的位点上缺失酰基。关于在 sn-3 位置的极性头部基团,碳氢链可以在 sn-2 和 / 或 sn-1 的位置 (术语“lyso”,这最初与溶血有关,这已被 IUPAC 重新定义为脱酰作用)。见《脂类命名》(www.chem.qmul.ac.uk/iupac/lipid/lip1n2.html)。这些脂类代表信号、生物活性脂类,以及其生物学和医学的重要加亮区,这些可以通过寻靶脂信号分子来实现,用于治疗、诊断 / 预测、或研究目的 [Garde11 等其他 (2006 年),《分子医学的发展趋势》第 12 卷:65-75]。医学上重要的脱酰性脂类的两个特别例子是 LPA (甘油主链) 和 S1P (鞘氨醇主链)。其他脱酰性脂类包括鞘氨醇、脱酰卵磷脂 (LPC)、鞘氨醇磷脂酰胆碱 (脱酰鞘磷脂)、神经酰胺、神经酰胺-1-磷酸盐、鞘氨醇 (二氢 (神经) 鞘氨醇)、二氢鞘氨醇-1-磷酸盐和 N-乙酰基-神经酰胺-1-磷酸盐。相反,该缩醛磷脂,其中包含一个氧-烷基 (-O-CH₂-) 或氧-烯基甲醚在 C-1 (sn1) 上和一个酰基在 C-2 上,是脱离脱酰性脂类的。选定的 LPAs、S1P 和二氢 S1P 的结构如下。

[0023] LPA 不是单分子实体,而是一个具有不同长度和饱和度的脂肪酸的内源性结构变异聚合体 [藤原 (Fujiwara) 等其他 (2005 年),《生物化学期刊》,第 280 卷:

35038-35050]。该 LPA 的结构主链是源于甘油基磷脂,例如卵磷脂 (PC) 或磷脂酸 (PA)。在脱酰鞘脂类的示例中例如 S1P,脂肪酸在神经酰胺主链的 sn-2 上是缺失的。S1P 的结构主链,二氢 S1P (DHS1P) 和鞘氨醇磷脂酰胆碱 (SPC) 是基于鞘氨醇的,这是源于鞘磷脂。

[0024] LPA 和 S1P 调节各种细胞信号通道,通过结合到同类多个跨膜区 G 蛋白偶联 (GPCR) 受体 [ChunJ, RoseH (2006),《现代药物设计》(CurrentPharmDes),第 12 卷:161-171,和 Moolenaar, WH (1999),《实验细胞研究》(ExperimentalCellResearch),第 253 卷:230-238]。该 S1P 受体被指定为 S1P1、S1P2、S1P3、S1P4 和 S1P5 (原 EDG-1、EDG-5/AGR16、EDG-3、EDG-6 和 EDG-8) 并且该 LPA 受体被指定为 LPA1、LPA2、LPA3 (原 EDG-2、EDG-4 和 EDG-7)。这个家族的第四个 LPA 受体已被确定为 LPA (LPA4),并且针对这些脱酰磷脂类的其他假定受体也有报道。

[0025] 脱酰磷脂酸 (LPA)

[0026] 在真核细胞和原核细胞中, LPA 类早就被称为磷脂生物合成的前体,但就是在最近, LPA 类已显现出为作为信号分子正通过激活的细胞,特别是血小板,迅速生产并释放,通过作用于特定的细胞表面受体,来影响靶细胞 [参见, Moolenaar 等其他人 (2004 年),《生物学评论》(BioEssays),第 26 卷:870-881,和 vanLeewen 等其他人 (2003 年),《生物化学学会会报》(BiochemSocTrans),第 31 卷:1209-1212]。包括合成和处理成更复杂的内质网磷脂, LPA 能被生成通过预先存在的磷脂水解随后细胞活化;例如, sn-2 位置普遍缺少一脂肪酸残基,归因于脱酰作用,只留下 sn-1 羟基酯化到脂肪酸。此外,一关键酶在生产 LPA 中,自体毒素 (脱酰 PLD/NPP2),可能是一种癌基因产物,许多肿瘤类型正调节自体毒素 [Brindley, D. (2004),《细胞生物化学杂志》(JCellBiochem),第 92 卷:900-12]。LPA 的浓度在人类血浆和血清中已被报道,包括决定作出利用敏感的和特异性的液相色谱/质谱法 [Baker 等其他人 (2001 年),《分析生物化学》(AnalBiochem),第 292 卷:287-295]。例如,在新鲜准备好的人血清中假设在 25℃ 下放置一小时, LPA 的浓度已被估算出约为 1.2 μ M,以 LPA 模拟量 16:0, 18:1, 18:2 和 20:4 作为优势种。同样地,在新鲜准备的人血浆中假设在 25℃ 下放置一小时, LPA 的浓度已被估算出约为 0.7 μ M,以 18:1 和 18:2 的 LPA 作为优势种。

[0027] LPA 影响广泛的生物反应,从细胞增殖,细胞迁移和神经突收缩的刺激,缝隙连接关闭,甚至黏菌的趋化性 [Goetzl 等其他人, (2002 年),《科学世界日报》(ScientificWorldJournal),卷 2:324-338]。关于 LPA 生物学的学科主体继续发展,随着越来越多的细胞系统被检测针对 LPA 的反应。例如,它是目前已知的,除了刺激细胞生长和增殖, LPA 促进细胞紧张和细胞表面纤粘连蛋白结合,这是重要事件关于创面修复和再生。[Moolenaar 等其他人 (2004 年),《生物学评论》(BioEssays),第 26 卷:870-881]。最近,抗凋亡活性也被归因于 LPA,并且最近有报道,过氧化物酶体增殖受体 γ 是一受体/目标针对 LPA 的 [Simon 等其他人 (2005 年),《生物化学日报》(JBiolChem),第 280 卷:14656-14662]。LPA 是现在公认的一种关键信号分子在癌症病源论方面 (Murph, M 和 MillsGB (2007 年)《ExpertRev. Mol. Med.》9 卷:1-18]。

[0028] LPA 已证明是令人困扰的靶用于抗体生产,虽然在科学文献中已有报道关于生产多克隆的鼠抗体对 LPA [陈等其他人 (2000 年)《医学化学学报》(MedChemLett),第 10 卷:1691-3]。

[0029] Lpath 公司最近已经人类化对 LPA 的单克隆抗体,披露在美国专利申请编号

US20080145360 (律师案卷号 LPT-3100-UT4)。人类化的抗 LPA 抗体,LT3015,展示皮摩尔结合亲和力和如所示范的利用表面等离子体共振,并且是高度特异性的对 LPA。

[0030] 单克隆抗体的结构和设计

[0031] 免疫球蛋白 G(IgG) 类的可溶性抗体由一对重链和轻链组成,其通过链内和链间二硫键被连在一起得以形成 Y 形特征的结构(图 1)。在蛋白质三级结构方面,抗体完全由免疫球蛋白结构域组成一折叠,其是常见于免疫系统的多个效应分子。重链起始于可变区(Vh)接着通过 3 个恒定区(Ch1-3),而 κ (kappa) 是由一个跟随着一个恒定区(Ck)的可变区(Vk)组成。结合特异性的抗原表位产生于氨基端 Vh 和 Vk 区中,特别是在也被称为超变量范围的六环(CDRH1、H2、H3、L1、L2 和 L3)中。

[0032] 用蛋白酶纯化整个 IgG 制备的处理,用木瓜蛋白酶分成 Fab 片段,由可变区和 Ck 两者组成,并且恒定区来自 Fc 区,其中包含了一对 Ch2 和 Ch3 区。Fab 片段保留一个完整的可变区,因此,作为一个有用的工具对抗体和抗原之间 1 : 1 的相互作用的生化特性。此外,由于它缺乏活性,一般而言,糖基化与生具有纯化整个 IgG, Fab 片段通常是一个通过单晶 X- 射线衍射用于结构研究的良好平台。

[0033] 目前,有 20 多个治疗性抗体在市场上。发展最快的治疗片段主要是因为人类化的 mAb 类具有较高的安全性。抗体分子海绵的巨大成功,例如阿瓦斯丁(Avastin),兰尼(Lucentis),修美乐(Humira)和类克(Remicade),已经证明,抗体疗法在此模式中的使用,也是有效于癌症、AMD、炎症和自身免疫性紊乱,通过中和在细胞外空间的靶目标(在引用案例中,蛋白质生长因子)和除去他们配体的受体。

[0034] Lpath 公司的 ImmuneY2™ 技术使得单克隆抗体(mAb)的生成针对细胞外脂质信号介质。Lpath 公司已开发出第一个高级治疗剂,人类化的单克隆抗体 Sonepcizumab™(LT1009,该名字 Sonepcizumab 和 LT1009 在此交替使用),这是源自鼠类抗体, Sphingomab™。Sonepcizumab 中和了生物活性脂类信号分子,鞘氨醇-1 磷酸盐(S1P)。S1P 有利于疾病在癌症、多发性硬化症、炎症性疾病和眼部疾病包括难调节的血管新生。Sonepcizumab 的全身剂型, ASONEP™,目前是在癌症第一阶段中,而一相同的 mAb 的眼部剂型, iSONEP™,是在第一阶段的临床试验中,针对与年龄相关性黄斑变性(AMD)。Lpath 公司最近还开发了人类化的 mAb, Lpathomab™(LT3015,改名字 Lpathomab 和 LT3015 在此互换使用), mAb 对生物活性脂类介质, 脱酰磷脂酸(LPA)。除了调节生理反应,如细胞粘附、移动、骨架改变、增殖、血管生成、神经突收缩,以及细胞的存活, LPA 有参与发病机制和重症行程包括癌症、纤维症、神经性疼痛和炎症性疾病。

[0035] 3. 定义

[0036] 在详细描述本发明之前,定义一些术语用于本发明。除了这些作为必要术语,其他术语定义在说明书的任何地方。除非在此另有明确规定,用于本说明中的技术术语将具有其本技术领域公认的意思。

[0037] 术语“抗体”(“Ab”)或“免疫球蛋白”(Ig)是指任何形式的肽,来源于多肽的,模拟后的或经过编码的,免疫球蛋白基因,或其片段,其有能力结合抗原或抗原表位。[见,例如,《免疫生物学》第五版, C. A. Janeway, P. Travers, M. , Walport, M. J. Shlomchik 主编, Garland 出版社(2001 年)]。术语“抗体”使用在这里,以最广泛的意义,而且包括单克隆、多克隆或多特异性抗体、小体、复共轭对配合物、双链抗体、三链抗体、嵌合抗体、合成抗

体、抗体片段以及采用亲本抗体互补决定区 (CDRs) 的结合剂,或其变异体,保留抗原结合活性。抗体在本文中的定义保留至少一种所希望的亲本抗体活性。所希望的活性可以包括有能力结合抗原、特别是有能力抑制体外繁殖、有能力抑制体内血管生成,以及有能力改变姿态体外细胞因子谱。

[0038] 原生抗体 (原生免疫球蛋白) 通常是异四聚物糖蛋白约 15 万道尔顿,特别包括两个相同的轻 (L) 链和两个相同的重 (H) 链组成。重链的大小约为 50kDa,并且轻链大约是 25kDa。特别是每个轻链通过共价二硫键连到重链,而且二硫键的数量在不同的免疫球蛋白亚型重链之间是不相同的。每个重链和轻链也有规则间隔链内的二硫桥。每个重链在一个末端有可变区 (VH),其后是一定数量的恒定区。每个轻链在一个末端有可变区 (VL),并且恒定区在它的另一端;轻链的恒定区与重链第一个恒定区对齐,并且轻链可变区与重链可变区是一致的。特殊氨基酸残基被认为在轻、重链的可变区之间形成接触面。

[0039] 抗体轻链 (免疫球蛋白) 来自任意脊椎动物类,可以被分配到两个完全不同的类型,称为 κ 和 λ , 中的一个,基于她们恒定区的氨基酸序列。两种不同类型的轻链的比率从物种到物种的不同而不同。例如,老鼠体内,以平均 κ 和 λ 比是 20 : 1 在,而它在人类为 2 : 1,牛是 1 : 20。

[0040] 依靠氨基酸序列的恒定区的重链,免疫球蛋白可以被分成不同的类。有五大类免疫球蛋白: IgA、IgD、IgE、IgG 和 IgM,其中一些可以进一步被划分成子类 (亚类),例如, IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgGA 和 IgA2。对应不同类别的免疫球蛋白的重链恒定区分别被称为阿尔法、德尔塔、埃普斯隆、伽马、穆。不同类别的免疫球蛋白的亚基结构和三维构造,是众所周知的。

[0041] “抗体衍生物”是免疫源性部分,即源自抗体的分子。这包括任何抗体 (Ab) 或免疫球蛋白 (Ig),并且指任何形式的肽、源自多肽的,模拟后或通过编码,免疫球蛋白基因,或该肽或多肽的一片段,其能结合抗原或抗原表位。这种包括,例如,抗体变异体、抗体片段、嵌合抗体、人源化抗体、多价抗体、抗体结合物之类,其中保留了抗原结合活性的水平。

[0042] 在此所用,“抗体片段”指的是一完整抗体的一部分,其中包括该抗原结合位或一完整抗体的可变区,其中该部分可以是自由的恒定的重链区 (如, CH2、CH3 和 CH4) 的完整抗体的 Fc 区。作为选择,部分的恒定重链区 (如, CH2 和 CH3 和 CH4) 的部分可以列入“抗体片段”。抗体片段保留结合的抗原,并且包括 Fab、Fab'、F(ab')₂、Fd 和 Fv 片段;双体抗体分子;三链抗体分子,单链抗体分子 (sc-Fv);微型抗体、纳米抗体,形成于抗体片段。抗体的木瓜蛋白酶消化产生两个相同的抗原结合片段,被称为“Fab”片段,每一个有一抗原结合部位,和一残余的“Fc”的片段,它的名字反映了其可以容易地结晶。胃蛋白酶处理产生一 F(ab')₂ 片段,其具有两个抗原结合位点,并且目前仍有交叉耦合抗原的能力。顺便举例, Fab 片段也包含该恒定区的轻链以及重链的第一恒定区 (CH1)。“FV”是该微型抗体片段,其包含一完整的抗原识别位点和抗原结合位点。该区域包含在紧密的,非共价键结合中的可变区的一重链和一轻链的二聚物。正是在这种配置中,每个可变区的三个高变区互动,以确定抗原结合位点于 VH-VL 二聚体表面上。总的来说,这六个高变区将抗原结合特异性赋予给了抗体。然而,即使是单一可变区 (或部分 Fv,其包括仅三个高变区的抗原特异性) 有能力识别并结合抗原,尽管相比于整个的结合位点较低的亲和力。“单链 Fv”或“sFv”抗体片段包括抗体 VH 和 VL 区,其中这些区表现在单一多肽链中。一般情况下, Fv 多肽进一步包

括在 VH 和 VL 区之间的多肽接头,使得 sFv 形成用于抗原结合所需的结构。对于 sFv 评论,参见 Pluckthunzai 《单克隆抗体药理学》第 113 卷,Roseburg 和 Moore 主编。施普林格出版社,纽约,269-315 页 (1994)。

[0043] Fab 片段也包含恒定区的轻链和第一恒定区 (CH1) 的重链。Fab' 片段不同于 Fab 片段,经过增加一些残基在重链 CH1 区的羧基末端上,包括源自抗体结合区的一个或多个半胱氨酸。Fab' -SH 在此指定为 Fab',其中恒定区的半胱氨酸残基持有自由硫醇基。最初作为多对 Fab' 片段生成 F(ab')₂ 抗体片段,其已铰链于半胱氨酸和它们之间。其他抗体化学耦合也是众所周知的。

[0044] “抗体变异体”此处是指一个分子,其不同于氨基酸序列,源自原生抗体或亲本抗体氨基酸序列,是针对同一抗原的,通过在抗体序列中有优势的增加、删除和 / 代替一个或多个氨基酸残基,并且其保留至少一个所希望的亲本结合抗体的活性。所希望的活性可以包括有能力特异性结合抗原,有能力抑制增殖在体外,有能力抑制血管生成在体内,并有能力改变在体外的细胞因子。该氨基酸的改变在一抗体变异中可能是在可变区域内或恒定区域内的轻链和 / 或重链,包括在 Fc 区内、Fab 区内、CH1 区内、CH 区内、CH3 区内,以及该铰链区。在一个实施例中,该变异体包括在亲本抗体的一个或多个高变区中的一个或多个氨基酸替换。例如,该变异体可能包括至少一个,例如,从大概 1 到大概 10 个,并且更好从大概 2 个到大概 5 个,在一个或多个亲本抗体高变区中替换。一般情况下,该变异体会会有一个氨基酸序列,具有至少 50% 的氨基酸序列相同于亲本抗体的重或轻链可变区序列,更好是至少 65%,更好是至少 80%,更好是至少 85%,最好是至少 90%,最优选是至少 95%。关于这个序列的同一性或同源性在此定义为候选序列中的氨基酸残基比例,其等同于亲本抗体的残基,随后调整序列和引入缺口,如果有必要,以获得最大百分比的序列一致性。N 末端、C 末端或内部延长、删除或插入抗体序列中都不得解释为影响序列的同一性或同源性。该变异体保留结合 LPA 的能力,并最好具有所需要的活力,其能优于亲本抗体。例如,该变异体可能有较强的亲和力、增强力,以减少血管生成和 / 或阻止肿瘤进展。为分析这类所需的特性 (例如 1es 免疫原性,延长半衰期,增强的稳定性,增强的效力),应比较 Fab 形式的变异体与 Fab 形式的亲本抗体或全长形式的变异体与全长形式的亲本抗体,例如,由于已发现,反鞘脂类抗体的形式影响其活力,披露于本文中的生物活性检测。在此特别有意义的变异体抗体可是显示至少有大约 10 个折叠,最好是至少大概 5%、25%、59% 或更多的所需活性。首选变异体是一个具有的优越的生物物理特性如体外所设计或具有优越的活力生物性如体外或体内所设计,当与亲本抗体相比时。

[0045] “抗 LPA 制剂”是指任何治疗制剂,其结合 LAP,并且包括抗体、抗体变异体、抗体衍生分子或非抗体衍生部分,其结合 LPA 和其变异体。

[0046] “抗 LPA 抗体”或“与 LPA 起反应的免疫衍生部分”是指任何抗体或结合 LAP 的抗体源性分子。如这些定义所理解的,抗体或免疫衍生部分可能是多克隆或单克隆并且可能是通过多种方式产生,和 / 或可能分离自动物,包括人类主体。

[0047] “抗 S1P 制剂”是指任何治疗制剂,其结合 S1P,并且包括抗体、抗体变异体、抗体衍生分子或非抗体衍生部分,其结合 LPA 和其变异体。

[0048] “抗 S1P 的抗体”或“与 S1P 起反应的免疫衍生部分”是指任何抗体或抗体衍生分子,其结合 S1P。如这些定义所理解的,抗体或免疫衍生部分可能是多克隆或单克隆,并且可

能是通过多种方式产生,和 / 或可能分离自动物,包括人类主体。

[0049] “生物活性脂”指的是一种脂类信号分子。生物活性脂类有别于结构脂类(如膜结合磷脂类)其中他们调节细胞外,和 / 或细胞内的信号,从而涉及控制多种类型的细胞功能,通过控制分化、迁移、增殖、分泌、存活和其他进程。在体内,生物活性脂类可以被发现在细胞外液,在那里他们可以联合其他分子,如血清蛋白例如白蛋白质和脂蛋白,或在“自由”的形式中,即不联合其他分子种类的分子。作为细胞外介质,一些生物活性脂类改变细胞信号经激活膜结合离子通道或 GPCRs 或酶或因素,反过来,其激活复杂的信号系统,并导致细胞功能或生存。作为细胞内介质,生物活性脂质可以发挥它们的活性,直接通过相互作用于细胞外介质成分,例如酶、离子通道、或结构元件,例如肌动蛋白。

[0050] 例如生物活性脂类包括诸如神经酰胺、神经酰胺-1-磷酸(C1P)、鞘氨醇、二氢鞘氨醇,鞘氨醇磷脂酰胆碱(SPC)和鞘氨醇-1-磷酸盐(S1P)。鞘脂类及其衍生物和代谢物特色表现通过一鞘氨基醇类主链(衍生于鞘磷脂)。鞘脂类和其代谢产物及其衍生物代表一群细胞外和细胞内信号分子,具有多效效应于重要的细胞进程。它们包括硫甘脂类、神经节苷脂和脑苷脂类。其它生物活性脂类特色表现通过一以甘油为基础的主链,例如,溶血磷脂素类,如溶血溶血磷脂胆碱(LPC)以及各种溶血磷脂酸(LPA),以及磷脂酰(P1)、磷脂酰乙醇胺(PEA)、磷脂酸,血小板激活因子(PAF)、心磷脂、磷脂酰甘油(PG)和二乙酰基甘油(DG)。不过,其他生物活性脂类是来自花生四烯酸,这些包括花生酸类(包括花生酸代谢物,诸如 HETE 类、大麻素类、白三烯类、前列腺素类、脂氧素类、环氧二十碳三烯酸类和异花生酸类),非类花生酸大麻素介质。其它生物活性脂类,包括其他磷脂及其衍生物,也可根据本发明使用。

[0051] 在本发明的一些实施方案中,可能最好瞄准以甘油为基础的生物活性脂类(那些具有甘油衍生主链,如 LPAs)用于抗体生产,相反以鞘氨醇为基础的物活性的脂类(那些具有鞘氨基醇主链,如鞘氨醇和 S1P)。在其它实施例,可能期望瞄准花生四烯酸衍生的生物活性脂类用于抗体生成,并且在实施例,花生四烯酸衍生的和甘油衍生的生物活性脂类但非鞘氨基醇衍生的生物活性脂类。花生四烯酸衍生的和甘油衍生的生物活性脂类可能会指为在本发明的上下文中作为“非鞘氨基醇生物活性脂类”。

[0052] 具体来说排除于典型的生物活性脂质类根据本发明,是卵磷脂和磷脂酰丝氨酸,以及它们的代谢物和衍生物,其主要功能是作为细胞膜内外叶状器官的结构部件。

[0053] 术语“生物活性”,在上下文中关于抗体或抗体片段或变异体,指的是抗体或抗体片段或抗体的变异体,其可以结合理想的抗原表位,并且在某些方面能够充分发挥生物效应。生物效应包括,但不限于,增长信号调节、抗凋亡信号调节、凋亡信号调节、效应子功能级联调节和其他配体相互作用调节。

[0054] “生物标记”是在体内的特殊的生物化学,其具有特殊分子特性,即使其有效于测量疾病或疗效的进展。例如, S1P 是一生物标记用于某些增殖和 / 或心血管情况。

[0055] 术语“心脏病治疗制剂”是指治疗疾病和由心脏和心肌疾的病和紊乱引起的疾病的制剂。

[0056] “心血管疗法”包括心脏治疗(治疗心肌缺血和 / 或心脏衰竭),以及预防和 / 或治疗其他疾病结合心血管系统,如心脏病。术语“心脏病”包括任何类型的疾病、紊乱、创伤或外科治疗,其包括心脏或心肌组织。关于特别有趣的是些情形,涉及组织改造。术语“心

脏病治疗制剂”是指治疗疾病和心脏和心肌的疾病和紊乱引起的疾病的制剂。

[0057] “载体”是指一部分适合于结合到半抗原,从而表现半抗原免疫原性。典型的,非限制类的载体是蛋白质类,其例子包括白蛋白、锁孔血蓝蛋白、红血球凝集素、破伤风及白喉类毒素。载体的其他类别和例子适合于使用,根据本发明已知技术。这些,以及后来发现或发明的天然产生或人工合成的载体,可适合于与本发明一致的申请。

[0058] 本文中所使用的表达“细胞”、“细胞系”和“细胞培养”是可以互换使用,并且是所有这样的名称包括子代。因此,词“转化株”和“转化细胞”包括主要目标细胞和培养起源于那里无关于转移的数量。据了解,出于故意或无意的突变,所有的子代可能不能在 DNA 含量中正好相同。变异体子代,其具有相同功能和生物活性如所筛选的,在最初转换的细胞中也被包括在内。在此用的不同名称,可以从上下文得以清楚。

[0059] “脑血管治疗”是指治疗直接在预防和 / 或治疗疾病和紊乱涉及脑缺血和 / 或缺氧。特别重要的是脑缺血和 / 或缺氧归咎于因心脏疾病导致的全脑缺血,包括但不限于心脏衰竭。

[0060] 术语“化学疗法制剂”是指抗癌和其他抗增殖制剂。因此,化学疗法制剂是一类治疗药物,一般而言。化学疗法制剂包括但不限于:DNA 损伤制剂和抑制 DNA 合成的制剂:葱环类药物(阿霉素、柔红霉素、表阿霉素),烷基化制剂(苯达莫司汀、白消安、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、达卡巴嗪、六甲嘧啶、异环磷酰胺、洛莫司汀、氮芥、马法兰、米托坦、丝裂霉素、哌泊溴烷、甲基苄肼、链脲菌素、噻替哌和三乙撑蜜胺),铂衍生物(顺铂、卡铂、顺二胺二氯铂)和拓扑异构酶抑制剂(Camptosar);抗代谢物,如卡培他滨、氟脱氧腺苷、阿糖胞苷(及其活化形式,ara-CMP),胞嘧啶阿拉伯糖苷、达卡巴嗪、氟脱氧尿苷、氟尿苷、5 氟尿嘧啶、5-DFUR、吉西他滨、羟基脲、6 巯基嘌呤、甲氨蝶呤、喷司他丁三甲曲沙、6- 硫鸟嘌呤);抗-血管生成(贝伐单抗克隆抗体、沙利度胺、舒尼替尼、雷利度胺、三硝基苯-470、2- 甲氧基雌二醇、兰尼单抗克隆抗体、索拉菲尼、埃罗替尼、硼替佐米、哌加他尼、内皮抑素);血管阻断制剂(类黄酮/黄酮,DMXAA,康柏达司塔汀(combretastatin)衍生物,如 CA4DP, ZD6126, AVE8062A 等);生物制剂如抗体(赫赛汀,阿瓦斯丁, mAb17-1A(Panorex),利妥昔单抗克隆抗体,泽娃灵(Zevalin),麦罗塔(MyloTarg),坎帕斯(Campath),百克沙(Bexxar),爱必妥(Erbix)),内分泌治疗:芳香酶抑制制剂(4-hydroandrostendione,依西美坦(exemestane),氨鲁米特(aminoglutethimide),阿那托唑(anastrozole), letozole),抗雌激素(他莫昔芬(Tamoxifen),托瑞米芬(Toremifene),绕昔芬(Raioxifene),法降迪斯(Faslodex)),类固醇,如地塞米松;免疫调节剂:细胞因子,如干扰素- β (IFN-beta)和白细胞介素 2(IL2)),抑制剂到整合素类,其他粘附蛋白类(adhesion proteins)和基质金属蛋白酶);组蛋白去乙酰化酶抑制剂类(histone deacetylase inhibitors)如辛二酰苯胺异羟肟酸(suberoylanilide hydroxamic acid);信号转导抑制剂,如酪氨酸激酶抑制剂,像伊马替尼(imatinib)(Gleevec(格列卫));热休克蛋白类抑制剂,如 17-N- 丙烯氨基-17- 脱甲氧基格尔德霉素(17-N-allylamino-17-demethoxygeldanamycin);类维生素 A 类,如全反式维甲酸;生长因子受体类或生长因子类自身抑制剂;抗有丝分裂化合物和 / 或微管蛋白去聚合制剂,如紫杉类化合物(taxoids)(紫杉醇(paclitaxel),多西紫杉醇(docetaxel),紫杉萜(taxotere), (BAY59-8862)), 诺维本(navelbine),长春碱(vinblastine),长春新碱(vincristine),长春地辛(vindesine)和长春瑞滨

(vinorelbine); 抗炎类, 如环氧化酶抑制剂类 (COX inhibitors) 和细胞周期调控蛋白类, 例如, 调控点调控蛋白和端粒酶抑制剂。

[0061] 术语“嵌合”抗体 (或免疫球蛋白) 是指包含重和 / 或轻链的分子, 其相同于或同源于相应抗体中的序列, 其衍生自一特定种类或属于某一特定抗体类或子类, 而链的其余部分相同于或者同源于相应抗体中的序列, 其衍生于其他种类或属于其他抗体类或子类, 以及这样的抗体片段, 只要他们表现出预期的生物活性 [Cabilly, et al., *infra*; Morrison et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 81 :6851 (1984)]。

[0062] 术语“联合治疗”是指一种治疗方案, 其包括提供至少两个不同的治疗方法以实现预设的治疗效果。例如, 联合治疗可能包括施行两个或更多的不同化学活性成分, 例如, 快速生效的化学疗法制剂和抗脂类抗体, 或两个不同的抗体。作为选择, 联合疗法可能包括实施抗脂类抗体, 一起进行其他治疗, 如放射疗法和 / 或外科手术。此外, 联合疗法可能包括实施抗脂类抗体, 一起的有一个或更多的其他生物制剂 (如抗血管内皮生长因子 (anti-FEGF), 转化生长因子 β (TGF β), 血小板衍生生长因子 (PDGF), 或碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 制剂), 化学疗法制剂和其他治疗如放射和 / 或外科手术。在上下文中实施 2 个或更多的不同化学活性成分, 据了解, 该活性成分可实施作为部分相同的化合物或不同的化合物。当实施作为单独的化合物时, 该化合物包括不同活性成分, 可以实施在相同或不同的时间, 通过相同或不同的方法, 采用相同的不同的给药方案, 都作为特定的背景要求和由主治医生所确定的。类似的, 当一个或更多的抗脂类抗体种类, 例如, 抗溶血磷脂酸抗体 (anti-LPA antibody), 单独或联合一个或多个化学疗法制剂, 例如, 放射和 / 或手术, 药物传输在放射或手术之前或之后。

[0063] 术语“恒定区”是指抗体重链或轻链的 C 末端区。一般来说, 恒定区不直接涉及对抗原相应的抗体分子的结合特性, 但表现出不同的效应功能, 如在抗体依赖的细胞毒性中抗体的参与。在这里, “效应功能”是指抗体的不同生理效应 (例如调理作用、细胞裂解、肥大细胞、嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞、脱颗粒等其他进程) 通过免疫细胞的补充在 Fc 区和免疫系统的蛋白质之间经分子相互作用调节。重链的同型决定了抗体的功能特性。其独特的功能特性通过重链的羧基末端赋予, 其中他们不与轻链相关联。

[0064] 术语“控制序列”是指在特定的寄主生物体中有必要用于具有可操作性连接的编码序列的表达的 DNA 序列。该控制序列类, 其适合于原核生物, 例如, 包括启动子、根据需要的操作序列和核糖体结合位点。众所周知真核细胞类被用作启动子、多聚腺苷酸化信号和增强子。

[0065] “衍生化的生物活性脂类”是一种生物活性脂类, 如 LAP, 它有一极性头基和至少一个碳氢链, 其中碳氢链中的碳原子被用一侧反应基衍生化 [例如, 硫 (硫醇) 基、羧酸基、氰基、酯、羟基、烯基、炔、酸氯基或卤素原子], 他们可能会或可能不会受到保护。这衍生旨在激活生物活性脂质和分子反应, 例如: 共轭成一载体。

[0066] “衍生化的生物活性脂类共轭”是指衍生化的生物活性脂类共价地共轭成一载体。该载体可能是一种蛋白质分子或可能是一部分, 像聚乙二醇、胶体金、佐剂类或硅珠类。衍生化的生物活性脂类共轭, 可能被用作免疫原以产生抗体反应, 根据本发明, 以及相同或不同的生物活性脂类共轭可能被用作检测试剂以检测如此产生的抗体。在一些实施例中, 当用于检测时, 衍生化的生物活性脂类共轭是被连接到载体。

[0067] 术语“双链抗体类”是指多个小抗体片段带有两个抗原结合位点，其片段包括一个在同一多肽链 (V_H - V_L) 中连接到轻链可变区 (V_L) 的重链可变区 (V_H)。通过使用接头，其太短而不能在同一链上的两区之间形成配对，该区被迫与另一链互补配对，并创建两个抗原结合位点。双链抗体类更充分说明，例如，EP404, 097 ;W093/11161 ;andHollingeretal. , Proc. Natl. Acad. Sci. USA90 :6444-6448(1993)。

[0068] “有效浓度”是指绝对的、相对的、和 / 或可用浓度和 / 或可变的浓度，例如对某些不受欢迎的生物活性脂类。换句话说，生物活性脂类的有效浓度是可用的脂类的数量，且能够在执行其生物学功能。在本发明中，免疫源性部分像，例如，一种单克隆抗体导向到一个生物活性脂类（像，例如，C1P）能够通过结合到脂类并使其不能执行其生物学功能降低脂类的有效浓度。在这个例子中，脂质本身依然存在（换句话说，它没有通过抗体被降解），但也不能结合其受体或其他目标以造成下游效应 (downstreameffect)，因此“有效浓度”胜于绝对浓度，是一适当的测量。存在直接和 / 或间接测量生物活性脂类的有效浓度的方法和检测。

[0069] “抗原决定基”或“抗原决定簇”是指抗原部分，其与衍生于抗体的抗体抗原结合部分反应。

[0070] 术语“表达盒”是指一个核苷酸分子，其能影响结构基因在与这样的序列相配的主体中的表达（如蛋白质编码序列，像本发明的抗体）。表达盒包括至少一可操作性地连接到多肽编码序列的启动子，并选择性地连接到其它序列，如转录终止信号。另外，可能也可以使用调控元件类，其必要或有助于效应表达，例如增强子类。因此，表达盒包括质粒，表达载体类、重组病毒类、任何形式的重组“裸 DNA”载体形式，等等。

[0071] “完全人源抗体”可以指抗体产生于基因工程（即基因改造）鼠（例如，来自 Medarex 公司），当免疫呈现时，能产生人类抗体，其不一定要 CDR 移植。这些抗体是来自动物的，如老鼠，全人类的抗体（100% 的人类蛋白序列）其中非人抗体基因被抑制，并且人类抗体基因表达取而代之。申请人相信对应于生物活性脂类能够产生抗体，当表达于这些基因工程鼠或其他动物中，其可能能够产生对相关的 CDRs 的人类框架。

[0072] “半抗原”是一种是非免疫原的物质，但能与抗体或衍生于抗体的抗原结合部分反应。换句话说，半抗原具有抗原性的特性，但没有免疫原的。半抗原通常是一种小分子，其可以在大多数情况下，引发免疫反应（即行为作为抗原），只有当连接到一个载体，例如，蛋白质、聚乙二醇 (PEG)、胶体金、硅珠类或其他类似。该载体可能经过其自身也不会引起免疫反应。具有代表性的，非限制类半抗原分子是蛋白质类，例如包括白蛋白、匙孔血蓝蛋白、hemagglutinin、破伤风类和白喉类毒素。其他类别和半抗原分子例子是已知的技术。这些，以及后来所发现或发明的天然产生或人工合成的半抗原，可根据本发明调整用于申请。

[0073] 术语“复共轭对配合物抗体”可以指两个共价连接的抗体。制备这类抗体可以使用已知的合成蛋白质化学中的方法，包括使用交联剂。如本文中所使用的，术语“共轭”是指分子形成通过共价粘附一个或多个抗体片段或结合部分至一个或多个聚合体分子。

[0074] 非人源（如鼠）抗体的“人源化”形式是嵌合抗体类，其含有少量序列源自非人类的免疫球蛋白。或者，换个角度看，一人源化抗体是一种人类抗体，其也包含来自非人类（如鼠）抗体的序列以取代人类序列。一人源化抗体可以包括保守的氨基酸替换者或来自相同或不同的物种的非自然残基，其不会显著地改变其约束力和 / 或生物活性。这种抗体

是含有少量源自非人类的免疫球蛋白序列的嵌合抗体。在大多数情况下,人源化的抗体是人体免疫球蛋白(受体抗体),其中受体的互补决定区(CDR)的残基被取代为非人类物种(供体抗体)的互补决定区的残基,如具有所需的特性的鼠、大鼠、骆驼、牛、羊或兔。在某些情况下,构架区(FR)的人免疫球蛋白的残基被取代为相应的非人类残基。

[0075] 此外,人源化抗体可以包含残基其既不是在受体抗体中发现的,也不是在导入的CDR或构架序列中发现的。产生这些变异是为了进一步完善和提高抗体的性能。因此,在一般情况下,人源化抗体将包括所有至少一个,并在一方面两个,可变区,其中全部或全部超变量环对应那些非人免疫球蛋白,并且全部或绝大部分的FR区是那些人免疫球蛋白序列。根据需要,人源化抗体也将包含至少一免疫球蛋白恒定区的一部分(Fc),或是一人免疫球蛋白。例如,参见Cabilly, et al., 美国专利号 4816567; Cabilly, et al., 欧洲专利号 0125023B1; Boss, et al., 美国专利号 4816397; Boss, et al., 欧洲专利号 0120694B1; Neuberger, et al., W086/01533; Neuberger, et al., 欧洲专利号 0194276B1; Winter, 美国专利号 5225539; Winter, 欧洲专利号 0239400B1; Padlan, et al., 欧洲专利申请号 0519596A1; Queen, et al., (1989 年), Proc. Nat'l Acad. Sci. USA, 86 卷:10029-10033)。如需进一步了解详情,参见 Jones, et al., Nature 321 卷:522-525(1986); Reichmann, et al., Nature 332:323-329(1988); 以及 Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2 卷:593-596(1992) and Hansen, W02006105062。

[0076] 术语“过渡增生性紊乱”是指关于失控的细胞增殖的疾病和紊乱,包括但不限于失控的器官和组织生长导致癌症和良性肿瘤。过度增生性紊乱与内皮细胞相关联可以导致疾病可以导致血管生成疾病,如血管瘤、子宫内膜异位、肥胖、老年性黄斑变性以及各种视网膜病变,也包括内皮细胞及平滑肌细胞的增殖,其导致再狭窄,就像在动脉硬化症的治疗中支架的结果。过度增生性紊乱包括成纤维细胞类(即纤维化),包括但不限于过度疤痕(即纤维症)紊乱,如老年性黄斑变性、心脏重塑与心肌梗死,过度伤口愈合如常见于手术或受伤的结果、瘢痕疙瘩、纤维瘤和支架置入术。

[0077] “免疫源性成分”包括任何抗体(Ab)或免疫球蛋白(Ig),是指任何形式的来源于此、之后的模仿或由此编码的肽、多肽,或免疫球蛋白基因,或这样肽或多肽的片段,其可以结合抗原或抗原决定基[见,例如, Immunobiology, 5th Edition, Janeway, Travers, Walport, Shlomchik ed. (editors), Garland Publishing(2001)]。在本发明中,抗原是一种脂类分子,如生物活性脂类分子。

[0078] “免疫原”是一具有诱导特异性免疫反应,尤其是已进行免疫实施的动物中的一抗体反应的分子。在本发明中,该免疫原是结合到载体的衍生生物活性脂类,即“衍生生物活性脂类共轭”。该衍生生物活性脂类共轭作为免疫原,可以用作可为捕捉材料用于探测在对免疫原反应中的抗体的产生。因此,免疫原也可作为检测试剂。另外,用作捕捉材料的衍生生物活性脂类共轭可能有不同于其在免疫原中的连接器和/或载体部分。

[0079] 短语“硅片中”是指计算机模拟,其模拟自然或实验室处理。

[0080] 对于“抑制”,特别是在生物现象的背景下,意味着降低,限制或延迟。例如,治疗产生的“肿瘤抑制”可能意味着肿瘤不出现成,或他们更慢地形成,或比未经处理控制中数量更少。

[0081] “孤立的”抗体是指已确定并分离和/或从天然环境的成分中恢复的抗体。天然环

境的污染物成分是会干扰用于诊断或治疗的抗体,并可能包括酶、激素和其他蛋白质的或非蛋白质溶液的物质。在首选的实施例,抗体将被纯化(1)至重量大于95%,而抗体重量由Lowry法测定,并且大部分最好重量超过99%, (2)通过使用一旋杯式序列分析仪在某一程度上足以获得至少15N-端或内部氨基酸序列残基,或(3)通过SDS-PAGE在还原或非还原条件下使用考马斯亮蓝,或最好是银染,得以均匀化。孤立的抗体包括位于重组细胞内的抗体,因为并不存在至少一部分的抗体的自然环境。通常,不管怎么样,制备孤立的抗体至少通过一个纯化步骤。

[0082] 词“标签”,当在此处使用时是指可检测的化合物或成分,如一个标签是直接或间接共轭到该抗体。标签可能本身可以通过自身来检测(例如,放射性同位素标记或荧光标记),或在一个酶标记的情况下,可以探测促进底物组合或合成的化学变化。

[0083] “配体”是指能够结合到并和生物分子形成一个复合物,以满足某一生物学目的的物质。因此,抗原可以说是抗体所要结合的配体。

[0084] “脂质体”是指由各种类型的脂类、磷脂和/或表面活性剂组成的小囊泡,其是有助于传递药物(如在此披露的抗鞘脂类抗体和任意化学疗法制剂)至哺乳动物。脂质体的组成,通常被安排在一双分子层的结构中,类似于生物膜脂质排列。“孤立的”核酸分子是一被确定并从至少一个污染物核酸分子分离的核酸分子,它通常是结合在天然原始的抗体核酸中。孤立的核酸分子是不同于在自然界中发现的形式或设置。孤立的核酸分子因此是有别于在自然细胞中呈现的核酸分子。然而,一个孤立的核酸分子包括容纳在细胞中的核酸分子,其通常在其位置表达该抗体,例如,在一染色体位置,核酸分子是不同于自然细胞的。

[0085] 在本发明的上下文中,“液体成分”是指一种,其在加载和结束形式中假设从生产到最终用户(如医生或护士)的相对于固体而言是液体或溶质。在这里,“固体”是指合成物,其不是液体或溶质。例如,固体包括通过冻干法、冷冻干燥法、沉淀和类似程序制备干燥成分。

[0086] “线性抗体”表述,当使用贯穿整个应用程序时,是指在Zapataetal. ProteinEng. 8(10):1057-1062(1995)中描述的抗体。简单地说,这些抗体包括一对串联Fd片段(VH-CH1-VH-CH1),其形成一对抗原结合区。线性抗体可以是双特异性或单特异性。

[0087] 术语“代谢物”是指化合物,其形成LPAs,以及那些由LPAs退化形成的化合物,这就是说,化合物其涉及溶血磷脂代谢途径。术语“代谢前体”可能是用来指化合物,其形成鞘脂类。

[0088] 术语“单克隆抗体”(mAb)在此使用,是指从充足的同类抗体种群中获得的抗体,或是对该抗体的种群。该包含该种群的个别抗体在本质上是同类的,除了可能自然发生的突变,其可能是少数存在。单克隆抗体对单个抗原位点具有高度特异性。此外,相对于传统的(多克隆)抗体制备,其一般包含直接针对不同的决定基(抗原决定基)的不同的抗体,每个单克隆抗体是直接针对抗原上的单一决定基。修饰的“单克隆”显示作为从抗体的大量同类种群中获得的该抗体的特征,并且是不能解释为通过任何特定方法依照要求生产的抗体。例如,所用的与本发明一致的单克隆抗体,可通过杂交方法获得,最先披露的是Kohleretal., Nature 256:495(1975),或可以通过重组DNA技术制造(见,美国专利号4,816,567)。“单克隆抗体”可能分离于噬菌体抗体库,所采用的技术见Clacksonetal., Nature 352卷:624-628(1991)和Marksetal., J. Mol. Biol. 222卷:581-597(1991),例

如,或通过其他方法已知的技术。此处的单克隆抗体,明确包括嵌合抗体,其中重和 / 或轻链部分是相同或同源对应于抗体中的序列,其来源于一特定种类或属于某一特定抗体种类或子类,而其余链是相同或同源相应与抗体中的序列,起来源于其他种类或属于其他抗体种类或子类,以及这样的抗体的片段,只要他们表现出预期的生物活性 [美国专利号 4,816,567 ;和 Morrison et al. , Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81 卷 :6851-6855 (1984)]

[0089] “单一疗法”是指随时间推移无论进行单剂量或多剂量实施,基于传递一在治疗上有效的化合物的一种治疗方案。

[0090] 术语“多特异性抗体”可以是指具有结合至少两个不同抗原表位的特性的抗体或单克隆抗体。在一个实施例中,抗原表位来自于同一抗原。在另一实施例中,抗原表位是来自两个或多个不同的抗原。用于制造多特异性抗体的方法是已知的技术。多特异性抗体包括双特异性抗体(具有结合两个抗原表位的特性),三特异性抗体(三个抗原表位)等。例如,可以重组生产多特异性抗体,使用共同表达的两个或多个免疫球蛋白重链 / 轻链对。另外,制备多特异性抗体可以通过使用化学连锁。其中可以生产多特异性抗体的技术,通过使用这些或其他可能已知的技术。多特异性抗体包括多特异性抗体片段。一个多特异性(在此情况下,双特异性)例子,包含于本发明中的,是具有结合 S1P 抗原表位和 C1P 抗原表位特性的抗体,因而能够识别并结合到 S1P 和 C1P 两者。另一个双特异抗体例子,包含于本发明中的,是具有结合来自生物活性脂类的抗原表位和一来自细胞表面抗原的抗原表位的抗体。因此,抗体能够识别并结合生物活性脂类,并能识别并结合到细胞,如用于目标定位。

[0091] “瘤”或“癌”是指不正常的并不受控制的细胞生长。“肿瘤”、或肿块或癌,是一不正常、无管制和无组织的增殖的细胞生长,而且通常被称为癌。肿瘤可能是良性或恶性。肿瘤是恶性或癌变,如果它具有破坏性的生长,侵袭和转移的特性。侵袭是指肿瘤的局部蔓延通过浸润或破坏周围组织,典型地突破确定组织界限的基层,因此常进入人体的循环系统。转移典型地指肿瘤细胞通过淋巴管或血管传播。转移也指肿瘤细胞通过直接延伸穿过浆膜腔、或蛛网膜下腔或其他空间迁移。通过转移过程,肿瘤细胞迁移到身体的其他区域在远离最初出现的地方形成肿瘤。

[0092] 当把它放进关联到其他核酸序列的功能时,核酸是“可操作连接”。例如,如果它表达为参与多肽的分泌的前蛋白,作为前导序列或分泌前导序列的 DNA 是可操作连接到作为多肽的 DNA ;如果它影响到该序列的转移,启动子或增强子是可操作连接到一编码序列 ;或如果这么放置它以至促进传导,核糖体结合位点是可操作连接到编码序列。一般来说,“可操作连接”意思是被链接的 DNA 序列是相邻的,并且在分泌前导序列,相邻并在阅读状态的情况下。然而,增强子不必是连续的。完成链接是通过在捆绑在便利的限制位点上。如果这些位点不存在,所使用的合成寡核苷酸适配子或接头与常规实践是一致的。

[0093] 这里所用的“亲本”抗体是一个其由用于变异体制备的氨基酸序列进行编码的抗体。该亲本抗体可能是自身抗体或可能已经是变异体,如嵌合抗体。例如亲本抗体可以是人源化的或人类的抗体。

[0094] 根据本发明,“可专利”的组成、工艺、设备或制造技术是指标的物满足所有申请专利的法定要求,同时其分析是可执行的。例如,关于新颖性,非显而易见性,或其他类似的,如果后来的调查披露一个或更多的权利要求包含一个或更多的实施例,将否定新颖性,非显而易见性等,其权利要求,限于定义为“可专利”的实施例,尤其不包括非专利的实施例。

此外,在此追加的权利要求被解释为既提供最广泛的合理范围,也保护其有效性。此外,权利要求可用以下方式解释:(1) 保护其有效性和(2) 在这种情况下提供最广泛的合理的解释,如果一个或多个专利性的法定要求被修改或者评估标准改变,无论一特定的专利性法定要求是符合要求的,从这次递交申请或作为专利公开的时限,对一个或更多的追加的权利要求的效性质疑。

[0095] 术语“药学上可接受的盐”是指,如用于配方中,其保留了本发明的制剂和化合物的生物有效性和特性的盐,并且其是生物性的或其他不受欢迎的。在许多情况下,本发明的制剂和化合物通过借助电荷基团的存在,是能形成酸性和 / 或碱性盐,例如,带电荷的氨基和 / 或羧基基团或与之类似基团。药学上可接受的酸加成盐可以从无机和有机酸中制备,而药学上可接受的碱加成盐可从无机和有机碱中制备。有关药学上可接受的盐的评论[见 Berge, et al. (1977) J. Pharm. Sci., vol. 66, 1-19]。

[0096] “多元化”是指超过 1 个。

[0097] 术语“启动子”包括所有能驱动细胞中编码序列转录的序列。因此,用于本发明结构的启动子包括顺式转录调控元件和调控序列,其是关于调节或调整基因转录的时间和 / 或速率。例如,启动子可以是顺式转录调控元件,包括增强子,启动子,转录终止子,复制的起点,染色体整合序列,5' 和 3' 非编码区,或内含子序列,这是关于转录调控。适合用于本发明的转录调控区包括但不限于人巨细胞病毒 (CMV) 极早期增强子 / 启动子,SV40 早期增强子 / 启动子,大肠杆菌乳糖或色氨酸启动子,和已知的其他启动子来控制原核或真核细胞或其病毒中的基因表达。

[0098] 术语“重组 DNA”是指所表达的已经被人工工程化,创造或改变的核酸和基因产品。“重组”多肽或蛋白质是通过重组 DNA 技术产生的多肽或蛋白质,例如,从细胞转录通过一外源 DNA 产生编码的所需的多肽或蛋白质。“合成”多肽或蛋白质是通过化学合成法制备的。

[0099] 术语“分离”,“纯化”,“隔离”,以及其他类似,意思是样品的一个或更多的成分包含在样品存放容器中,是或已被物理性分开,或稀释,在这种情况下。一个或更多的其他样品成分呈现在容器中。样品成分其可能被去除或稀释在分离或纯化步骤中,包括化学反应产物、未反应的化学物质、蛋白质、碳水化合物、脂类和游离分子。

[0100] 术语“固相”是指非水矩阵,就像本发明抗体能够粘附上去的东西。包括在这里的固相的例子包含了那些部分成形或全部成形的玻璃(如控制孔玻璃)、多糖(如琼脂糖)、聚丙烯酰胺,聚苯乙烯,聚乙烯醇和有机硅。在某些实施例中,根据上下文,该固相可以包括检测板的容器;在其他方面这是纯化柱(例如,亲和层析柱)。这一术语也包括不连续固相的离散颗粒,如在美国专利号 4275149 中所描述的。

[0101] 术语“种”用于这里的各种情况下,例如,特定化疗药物种。在每一个上下文中,术语是指具体情况下提到的化学模糊分子的一类。

[0102] 所谓“特异”或“特异性”,在抗体抗原相互作用的情况下是指在抗体及其靶抗原表位之间选择性,非随机的相互作用。在这里,术语“抗原”是指公认的和被抗体分子或其他免疫源性成相结合分子。被抗体结合的抗原的特异部分,被称为“抗原表位”。这种相互作用取决于所具有的结构、疏水 / 亲水性和 / 或静电功能,其允许在分子间的合适的化学或分子的相互作用。因此,通常说的抗体“绑定”(或“特异结合”)或“反应与”(或“特异性反应与”),或其他相当的,“反应靠”(或“特异性反应靠”)的靶抗原表位。抗体通常在技术上

通常被描述为“靠”或“对”他们的抗原来速写作为抗原抗体结合。因此,“抗体结合 C1P”,“抗体反应靠 C1P”,“抗体反应与 C1P”,“抗体对 C1P”和“抗 C1P 抗体”都有相同的技术涵义。抗体分子可以通过比较结合到所需抗原和结合到无关抗原或模拟抗原或根据给定的条件的混合抗原,来检测特异性结合。最好,根据本发明的抗体将没有明显结合到无关抗原,或甚至类似的靶抗原。“特异性地结合”和“特异结合”和其他类似的是指特异的,非随机相互作用于两分子间,其相互作用取决于所具有的结构、疏水 / 亲水性和 / 或静电功能,其允许合适的化学或分子的相互作用于分子之间。

[0103] 术语“鞘脂类”这里所用的是指一类化合物,在已知技术中成为鞘脂类,包括但不限于以下化合物(见 <http://www.lipidmaps.org> 中相应化合物的化学配方,结构信息等):

[0104] 鞘氨醇碱类(Sphingoidbases)[SP01]

[0105] Sphing-4-enines(鞘氨醇(Sphingosines))[SP0101]

[0106] 二氢鞘氨醇类(Sphinganine)[SP0102]

[0107] 4 羟基类 4Hydroxysphinganine(植物鞘氨醇(Phytosphingosines))[SP0103]

[0108] 鞘氨醇碱同源和变体[SP0104]

[0109] 鞘氨醇碱-1-磷酸盐类(Sphingoidbase-1-phosphates)[SP0105]

[0110] 溶血神经鞘氨脂类(Lysosphingomyelins)和溶血鞘糖脂(lysoglycosphingolipids)[SP0106]

[0111] N-甲基鞘氨醇碱类(N-methylatedsphingoidbases)[SP0107]

[0112] 鞘氨醇碱类似物[SP0108]

[0113] 神经酰胺类(Ceramides)[SP02 型]

[0114] N-酰基神经鞘氨醇类(N-acylsphingosines)(神经酰胺)[SP0201]

[0115] N-脂酰鞘氨醇类(N-acylsphinganine)(二氢神经酰胺(dihydroceramides))[SP0202]

[0116] N-酰基-4-羟基鞘氨醇类(N-acyl-4-hydroxysphinganine)(植物神经酰胺(phytoceramides))[SP0203]

[0117] 酰基神经酰胺类(Acylceramides)[SP0204]

[0118] 神经酰胺-1-磷酸盐类(Ceramide-1-phosphates)[SP0205]

[0119] 磷酸鞘磷脂类(Phosphosphingolipids)[SP03]

[0120] 神经酰胺-胆碱磷酸类(Ceramide phosphocholines)(鞘磷脂(sphingomyelins))[SP0301]

[0121] 神经酰胺-磷酸乙醇胺类(Ceramide phosphoethanolamines)[SP0302]

[0122] 神经酰胺-磷酸肌醇类(Ceramide phosphoinositols)[SP0303]

[0123] 磷酸非鞘氨醇类(Phosphosphingolipids)[SP04]

[0124] 中性鞘糖脂类(Neutralglycosphingolipids)[SP05]

[0125] 单一 Glc 系列(GlcCer, LacCer 等)[SP0501]

[0126] GalNAc1-3Gal1-4Gal1-4Glc-(红细胞系列(globo series))[SP0502]

[0127] GalNAc1-4Gal1-4Glc-(Ganglio 系列)[SP0503]

[0128] Gal1-3GlcNAc1-3Gal1-4Glc-(乳酸菌系列(Ganglio series))[SP0504]

[0129] Gal1-4GlcNAc1-3Gal1-4Glc-(新乳糖系列(Neolacto series))[SP0505]

- [0130] GalNAcb1-3Galal-3Galb1-4Glc-(异红细胞系列 (Isoglobo series)) [SP0506]
[0131] GlcNAcb1-2Manal-3Manb1-4Glc-(软体系列 (Mollu series)) [SP0507]
[0132] GalNAcb1-4GlcNAcb1-3Manb1-4Glc-(关节系列 (Arthro series)) [SP0508]
[0133] Gal-(半乳糖系列 (Gala series)) [SP0509]
[0134] 其他 [SP0510]
[0135] 酸性鞘糖脂类 (Acidicglycosphingolipids) [SP06]
[0136] 神经节苷脂类 (Gangliosides) [SP0601]
[0137] 硫酸鞘糖脂类 (Sulfoglycosphingolipids) (硫脂类 (sulfatides)) [SP0602]
[0138] 葡糖醛酸鞘脂类 (Glucuronosphingolipids) [SP0603]
[0139] 磷酸鞘糖脂类 (Phosphoglycosphingolipids) [SP0604]
[0140] 其他 [SP0600]
[0141] 基础鞘糖脂类 (Basicglycosphingolipids) [SP07]
[0142] 两性鞘糖脂类 (Amphotericglycosphingolipids) [SP08]
[0143] 阿森纳鞘脂类 (Arsenosphingolipids) [SP09]

[0144] 本发明涉及到抗脂类制剂,包括抗鞘脂类抗体,其可用于治疗或预防过度增生疾病,如癌症和心血管或脑血管疾病和异常和各种眼部疾病,如以下更详细的说明。本发明涉及到,除其他外,S1P 抗体及其变异体,包括但不限于鞘氨醇-1-磷酸[鞘氨基烯烴-1-磷酸(sphingene-1-phosphate);D-赤-鞘氨醇-1-磷酸(D-erythro-sphingosine-1-phosphate);sphing-4-enine-1-phosphate;(E,2S,3R)-2-氨基-3-羟基-十八-4-烯氧基((E,2S,3R)-2-amino-3-hydroxy-octadec-4-enoxy)]膦酸(phosphonicacid)(AS26993-30-6),DHS1P 定义为二氢鞘氨醇-1-磷酸(dihydrosphingosine-1-phosphate)[二氢鞘氨醇-1-磷酸(sphinganine-1-phosphate);[(2S,3R)-2-氨基-3-羟基-十八氧((2S,3R)-2-amino-3-hydroxy-octadecoxy)]膦酸(phosphonic acid);D-赤-二氢-D-鞘氨醇-1-磷酸(CAS19794-97-9);SPC 是鞘氨醇磷脂酰胆碱(sphingosylphosphorylcholine),溶鞘磷脂(lysosphingomyelin),鞘氨醇磷酸胆碱(sphingosylphosphocholine),鞘氨醇磷脂酰胆碱(sphingosinephosphorylcholine),乙铵(ethanaminium);2-((((2-氨基-3-羟基-4-十八烯)氧)羟基膦酰基)氧)-N,N,N-三甲基-,氯,(R-(R*,S*-(E)))【2-((((2-amino-3-hydroxy-4-octadecenyl)oxy)hydroxyphosphinyl)oxy)-N,N,N-trimethyl-,chloride,(R-(R*,S*-(E)))】2-[[(E,2R,3S)-2-氨基-3-羟基-十八-4-烯氧]-羟基-磷酰基]氧乙基-三甲基-氯化铵【2-[[(E,2R,3S)-2-amino-3-hydroxy-octadec-4-enoxy]-hydroxy-phosphoryl]oxyethyl-trimethyl-azaniumchloride】(CAS10216-23-6)。

[0145] 术语“鞘脂类代谢物”是指制造鞘脂类,以及一特定鞘脂类降解的结果的化合物。换句话说,一个“鞘脂类代谢物”是涉及鞘脂代谢途径的化合物。代谢物包括代谢前体和代谢产物。术语“代谢前体”是指制造鞘脂类的化合物。特定意义的代谢前体,包括但不限于 SPC、鞘磷脂、二氢鞘氨醇(dihydrosphingosine)、二氢神经酰胺(dihydroceramide)和 3-酮-二氢鞘氨醇(3-ketosphinganine)。术语“代谢产物”,是指化合物,其产自鞘脂类的代谢,如磷酰胆碱(phosphorylcholine)(例如胆碱磷酸(phosphocholine),胆碱磷酸(cholinephosphate))、脂肪酸,包括游离脂肪酸和十六碳醛(hexadecanal)(例如软脂醛(palmitaldehyde))。

[0146] 在此,“稳定的”是指两个分子之间的相互作用(例如,肽和 TLR 分子)是足够稳定的,这样这些分子可以为设想的目的或处理而保留。例如,肽和 TLR 分子之间的“稳定的”相互作用是指一个其中该肽成为并保留与 TLR 分子的联合有一段时间足以达到预期效果。

[0147] “主体”或“病人”是指一需要治疗的动物,其可以通过本发明的分子来作用。可以根据本发明治疗的动物包括脊椎动物、哺乳动物如牛,犬科,马,猫科,羊,猪和灵长类动物(包括人类和非人类灵长目动物)作为特别优选的例子。

[0148] “替代标记”是指实验室体内生物活性测量的间接显示对疾病状态的治疗效果。替代标记的例子对过度增生(hyperproliferative)和/或心血管疾病情况包括 SPHK 和/或 S1PRs。

[0149] “治疗制剂”是指药物或化合物,其目的是提供一治疗效果,包括但不限于:消炎药物包括环氧合酶(COX)抑制剂和其他 NSAIDS、抗血管生成药物、上述定义的化学疗法药物、心血管制剂、免疫调节制剂、用来治疗神经退行性(neurodegenerative)疾病的制剂、眼科用药、抗纤维化等。

[0150] “治疗有效量”(或“有效量”)是指一定量的有效成分,例如,根据本发明的制剂,当提供给需要这种治疗的主体时足以影响治疗。因此,决定合成物的治疗有效量,根据本发明,可以轻易通过本领域中普通技术之一来确定。在癌症治疗方面,“治疗有效量”是指一个其生产以一个或多个参数客观测量与癌细胞存活或代谢相关的变化,包括在一个或多个基因的表达中的增加或减少,关于特定肿瘤、降低肿瘤负荷、癌细胞裂解、在生物样本中的一个或更多的癌细胞死亡标记的探测(例如,一活组织检查和一部份体液,如全部的血、血浆、血清、尿液等。),诱导诱导凋亡或其他细胞死亡的途径,等等,当然,治疗有效量会变动依据特定的主体和主体治疗条件、体重和年龄,病情的严重程度,所选择的特定化合物,所遵循的给药方案应,实施的时机,实施的方式以及其他类似的,所有这些都可以轻易地通过现有的普通技术来确定。特别是在联合治疗方面,决定一特殊活性成分的治疗有效量可能不同于决定作为单一治疗实施(即治疗方案使用仅有的一种化学个体作为活性成分)的活性成分的治疗有效量。

[0151] 本发明的合成物用于以生物活性脂类为基础的治疗方法。本文中所使用的术语“疗法”和“治疗”涵盖了各个方面的预防和/或治疗疾病,紊乱或身体的创伤。本发明的“治疗”制剂在某种意义上可能起作用,是保护或预防,包括那些纳入为目标个体设计的程序,可以被定义为处于风险中(药物反应遗传学);或在某种意义上,是改善或根治性的;或可能作用于减缓至少一种正在治疗的疾病或紊乱的症状的进程的速度或延续;或可能作用于最大限度地减少所需的时间、任何不适或疼痛的发生或延续,或物理局限关联一疾病、紊乱或身体创伤的恢复;或可能被用来作为其他治疗方法和治疗的辅助。所谓“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”是指任何一种疾病或紊乱的治疗,包括对疾病或紊乱的预防或保护(即导致临床症状不发展);抑制疾病或紊乱(即阻止、延迟或抑制临床症状的发展;和/或减轻疾病或疾病(即引起临床症状的退化)。正如将受到的注意,它并不总是能够区分“预防”和“抑制”疾病或紊乱,因为最终诱导结果或各种结果可能是未知的或潜在的。那些“需要治疗”,包括那些已经有“紊乱”,以及那些将被预防的疾病。因此,术语“预防”可以被理解为继续一种方式的“治疗”,其包括“防止”和“抑制”两个。术语“保护”因此包括“预防”。

[0152] 术语“治疗方案”是指任何一种疾病或紊乱的治疗使用化疗和细胞毒性制剂、放射治疗、手术、基因治疗、DNA 疫苗和治疗、RNA 干扰治疗、抗血管生成治疗、免疫治疗、骨髓移植、核酸适合体和其他生物制剂,如抗体和抗体变异体、受体引诱和其他基于蛋白质的治疗方法。

[0153] 抗体的“可变”区包括框架和互补决定区(CDRs,否则被称为高变区)。该变异体是不均匀地分布于整个抗体可变区。它主要集中在六个 CDR 领域,在每个轻链和重链的可变区有三个。可变区的更高的保守部分被称为框架区(FR)。原生的重链和轻链的可变区每一个包括四个 FRs(分别是 FR1, FR2, FR3 和 FR4),主要采用 β -折叠结构,通过 3 个三个高变区连接,其形成环连接,并且在某些情况下组成 β -折叠结构的一部分。术语“高变区”,当在此处使用时,是指一抗体的氨基酸残基,其导致抗原结合。高变区包含氨基酸残基来自“互补决定区”或“的 CDR”(例如轻链可变区中的残基 24-34(L1)、50-56(L2) 和 89-97(L3) 和重链可变区中的 31-35(H1)、50-65(H2) 和 95-102(H3);[Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991))] 和 / 或那些来自“高变量环”的残基(例如轻链可变区中的残基 26-32(L1), 50-52(L2) 和 91-96(L3) 和重链可变区中的残基 26-32(H1), 53-55(H2) 和 96-101(H3);[Chothia and Lesk. J. Mol. Biol. 196 : 901-917 (1987)]。这里所定义的“框架”或“FR”残基是那些可变区的残基而不是高变区残基。

[0154] 应该指出的是,在技术上,一个以上的氨基酸残基的编码系统是普遍使用的。上述的 CDR 和根据 Kabat 的编号方案 [Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)] 但可能也会使用顺序编号。顺序编号和 Kabat 编号是相同的,对于整个 LT1009 轻链,并且在 LT1009 重链中到位置 52。在重链 (VH), 根据 Kabat 编号,那里有一个残基嵌入物在位置 52 后面,一 3 残基插入物在位置 82 后面,以及一 4 残基插入物在在位置 100 后面。因此残基有时可以被看作编号 52A, 100A, 100C 等,根据 Kabat 系统以来反映这些插入物。

[0155] 在每个链中的高变区被控制在一起,并且通过 FRs 靠近来自其他链的高变区,有助于抗体的抗原结合位点的形成 [见 Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991), pages 647-669]。恒定区不直接参与结合抗体到抗原,但显现不同的效应功能,如参与抗体依赖细胞毒性中的抗体。

[0156] “载体”或“质粒”或“表达载体”是指一种可以在细胞中保持短暂地或稳定地影响一个或多个重组基因的核酸。载体可以包括核酸,单独或与其他化合物混合。一个载体可以选择性的包括病毒或细菌核酸和 / 或蛋白质和 / 或膜。载体包括但不限于复制子 (如 RNA 复制子,噬菌体),其可能会被 DNA 片段粘附并成为复制品。因此,载体包括但不限于 RNA、自主的自我复制的环形或线性 DNA 或 RNA,并且包括表达和非表达质粒两者。在一无限制的基础上,通常质粒是可利用的,公共利用的,或者可以由可利用的质粒来构建,像公开协议所报道的。此外,表达载体也可能包含基因以提供一种表型性状作为选择转换的宿主细胞,诸如二氢叶酸还原酶或用于真核细胞培养的新霉素抗性,或如四环素或大肠杆菌中的氨苄

青霉素抗性。

发明摘要

[0157] 本发明在此提供具有可专利的抗脂类抗体或片段的结晶形式,其可能进一步包括所述抗体和 / 或盐、金属和 / 或共因子的脂类配体。提供制作这种晶体的方法。脂类可能是一生物活性脂类如鞘脂类包括 S1P。提供其中一个这样的晶体的 X 射线坐标,因为是在这种抗体设计或优化中,使用这个方法。

[0158] 提供用于设计一对脂类的人类化抗体的方法,这可能是在硅片中进行。这些方法可能会导致增强对其原来目标脂类的抗体的结合亲和力,也可能是有意去改变结合特异性。

[0159] 在之后的内容中,更详细地讨论了本发明的这些和其他方面的实施例节。从之后的详细描述、附图和权利要求,本发明的上述及其他方面将变得更加明显。方法和材料,尽管类似或相当于此处的那些所述,但可用于本发明的实践或测试,合适的方法和材料,说明如下。此外,材料、方法和下面的例子仅是说明而不是为了限制。

[0160] 附图的简要说明

[0161] 此申请包含至少一个彩色生效的图形。基于要求和支付所需费用,将提供这个有彩色图的申请的副本。每个图的简要概述如下。

[0162] 图 1:纯化,结晶, X 射线衍射和抗 S1PFab/S1P 联合体的结构。图 1a 显示了 SDS-PAGE 分析的结果,其显示抗体 Fab 片段的纯度及其从 Fc 片段污染物分离。图 1b 是一悬滴照片包含了通过体视显微镜的目镜观看的 Fab/S1P 复合物共晶体。图 1c 是 X-射线衍射 Fab/S1P 晶体的 1 度振荡图。收集数据是以 100K 在一 R-AxisIV++ 成像板面探测器上用 SDSU MXCF 进行。图 1d 是带状图解结构说明抗体 Fab/S1P 复合晶体结构。用深橙色描绘重链,而用浅橙色代表轻链。S1P 的是在一个有代表性的 cpk 原子着色的棒上,这两个灰色的球都是钙离子。

[0163] 图 2:S1P 结合 LT1009 的变异体。图 2a 是线条图显示 LT1009 变异体和 WT 的计算浓度,结合使用 ELISA 法其产生半最大的 S1P。图 2b 是一彩色结构图显示了 LT1009Fab/S1P 复合体结构。原子在轻链(绿色)和重链(蓝色)中被绘制成球形。在氨基酸侧链中的原子取代了在 LT1009 变异体中的原子给涂成了紫红色。被 S1P 约束的碳、氧和磷原子分别被涂成了灰色,红色和黄色。

[0164] 图 3:金属螯合剂的作用和通过 LT1009 的结合 S1P 的突变。图 3a 是带状模型显示在抗 S1P 的抗体中带有氨基酸残基的 S1P(灰色)的相互作用。钙原子显示为紫色。图 3b 是线图显示了螯合剂 EGTA 和 EDTA 对 LT1009-S1P 的结合力的消极影响。图 3c 是线图显示了一定的 LT1009-S1P 上的氨基酸残基结合力突变的作用。氨基酸残基的编号是连续的。

[0165] 图 4:抗体的特异性的转换。在 LT1009 轻链位置 50 的单一氨基酸是突变的(GluL50 变成 GlnL50)。这个图是一线图显示了作为结果的抗体变异体对 PPA 的亲和对 S1P 的亲明显具有更高的亲和力,如通过直接的 ELISA 所示。

[0166] 发明的详细说明

[0167] 1. 抗体化合物。

[0168] 抗体分子或免疫球蛋白分子是大的糖蛋白类,具有分子量约 150kDa,通常由两种

不同的多肽链组成。重链(H)为约50kDa。轻链(L)为约25kDa的。每个免疫球蛋白分子通常由两个重链和两个轻链组成。这两个重链是通过二硫键相互连接,在不同的亚型免疫球蛋白的重链之间的二硫键数是不同的。每个轻链通过共价二硫键与重链连接。在任何特定的自然产生的抗体分子,这两个重链和两个轻链是相同的,具有两个相同的抗原结合位点,因而说是二价,即有能力同时结合向两个相同的分子。

[0169] 根据他们恒定区的氨基酸序列,来自任何脊椎动物物种的抗体分子的轻链可以被分配到两个完全不同的类型卡帕(kappa)(k)和拉姆达(lambda)(l)之一。两种轻链的比例,从种到种,是不同的。作为一种例子,在老鼠体内,平均K比L的比例为20:1,而在人类这个比例是2:1,而在牛这个比例是1:20。

[0170] 根据他们恒定区的氨基酸序列,来自任何脊椎动物物种的抗体分子的重链可以被分配到五个完全不同的类型,称为同种型。一些同种型有几个亚型。免疫球蛋白的五个主要类是免疫球蛋白M(IgM),免疫球蛋白D(IgD),免疫球蛋白G(IgG),免疫球蛋白A(IgA)和免疫球蛋白E(IgE)。IgG是充裕的同种型,并且有多个亚型(人有IgG1、2、3和4)。Fc片段和铰链区的不同在于不同的同种型的抗体,从而确定其功能特性。然而,在同种型中,各区的所有组织是相似的。

[0171] 原始抗体并不限于这里说的那些实例(例如,鼠和人类化的鼠抗体)。抗体可以在许多种中出现,包括哺乳类动物(例如小鼠、大鼠、骆驼、牛、羊、马、豚鼠、仓鼠、羊和兔)和禽类(鸭,鸡)。出现的抗体可能来自于不同于出现抗体的动物的物种。例如,异种鼠(XenoMouse)(Abgenix公司(AbgenixInc.),Fremont CA)生产完整的人单克隆抗体。为了某些目的,原人类抗体,如从个体中分离的对S1P的自身抗体,其可以显示可以使用的这样的S1P自身抗体的滴定量。作为选择,人类抗体序列库可以用来产生抗体,包括人类基因组序列。

[0172] 2. 抗体应用

[0173] 治疗制剂,其改变一个或多个不想要的生物活性脂类,或前体或代谢物的活性及其浓度,是有助于治疗的。这些制剂,包括抗体,起作用通过改变某些不受欢迎的生物活性脂类的有效浓度,即,绝对的,相对的,有效和/或可利用的浓度和/或活性。降低生物活性脂类的有效浓度,可说是“中和”目标脂类或其不想要的功效,包括下游效应。在这里,“不想要的”是指一种生物活性脂类其由于涉及到疾病的进程而成为多余的,例如,作为信号分子,或生物活性脂类,当出现过量时,不需要的数量助长疾病。

[0174] 不希望被任何特定的理论束缚,人们认为生物活性脂类的不适当浓度,如S1P和/或它的代谢物或下游效应,可能引起或助长各种疾病和病症的发展。因此,可以用成分和方法来治疗这些疾病和紊乱,特别是通过减少体内一特定目标脂类的有效浓度,例如,S1P或其变异体。特别是,人们相信本发明的成分和方法是有助于治疗疾病,至少一部分表现于异常新生血管、血管生成、纤维发生、纤维化、疤痕、炎症和免疫反应。

[0175] 以疾病为例,其可以用靶向生物活性脂类的抗体来治疗,将介绍在下面申请人尚未授权的专利申请和已授权的专利中。例如,见,W02008/070344(Attorneydocketno. LPT-3010-PC)和W02008/055072(Attorneydocketno. LPT-3020-PC),在此通过引用其全部及所有目的并入于此。

[0176] 一种通过提供一个合成物来控制病人体内不需要的鞘脂类或他生物活性脂类的

数量的方法,其包含一个或多个人类化抗鞘脂类抗体去结合一个或多个鞘脂类,从而相当于治疗性“海绵”,其降低游离的不要的鞘脂类的水平。当化合物被称为“游离”时,该化合物是没有以任何方式受限于达到的位置或多个位置,这里可以发挥它的不良影响。通常情况下,游离化合物存在于血液和组织中,其要么是或包含游离化合物的活性位点,要么化合物可以自由地移动到其活性位点。游离化合物也可以被激活,基于通过任何酶,其转化该化合物成不需要的化合物。

[0177] 不希望被任何特定的理论束缚,人们相信不需要的鞘脂类水平,例如 SHP 或 SIP,和 / 或一个或更多其代谢产物,导致或有助于心脏和心肌疾病和病症的发展。

[0178] 由于鞘脂类也参与纤维化及肝组织伤口愈合的 [Davaille, et al., J. Biol. Chem. 275 :34268-34633, 2000 ; Ikeda, et al., Am J. Physiol. Gastrointest. Liver Physio 1279 :G304-G310, 2000], 受伤的脉管系统的愈合 [Lee, et al., Am. J. Physiol. Cell Physiol. 278 :C612-C618, 2000], 和其他疾病状态或紊乱,或与这些疾病或紊乱相关的事件,如涉及过度纤维化和炎症的癌症,血管生成,各种眼部疾病 [Pyne et al., Biochem. J. 349 :385-402, 2000], 在此披露的该合成物和方法可用于治疗这些疾病和病症,以及心脏,心肌疾病和紊乱。

[0179] 一个基于鞘脂类的治疗形式涉及操作鞘脂类的代谢途径,以降低实际的、相对和 / 或有用的不需要的或有毒的鞘脂类在体内浓度。本发明提供用于治疗或预防疾病、紊乱或身体创伤的化合物或方法,其中,人类化抗鞘脂类抗体有助于给一病人结合不需要的、有毒鞘脂类或其代谢物。

[0180] 这种人类化的抗鞘脂类抗体可能在一药物组合中被阐明,并被用过多种用途,包括疾病,紊乱或身体创伤的治疗。药物成分包括本发明的一个或多个个人源化抗鞘脂类抗体可能被纳入为这种治疗所用的工具包和医疗设备。医疗设备可用于实施本发明的药物成分,对一需要这种药物的病人,并根据本发明的实施例,所提供的工具包包括这样的设备。这样的设备和工具包可能被设计为本发明的药物成分的常规实施,包括自我实施。这样的设备和工具包也可用来作紧急用途,例如在救护车或急救室里,或在手术过程中,或在可能发生损伤的活动中,在全部医疗注意力可能不能立即到达所在地(例如,远足和露营,或战斗情形)。

[0181] 3. 实施方法

[0182] 治疗疾病和在这里讨论的条件,可以通过多种方法采用不同的配方组成和设备来实施本发明的制剂和化合物来达到。合适的药学上可接受的稀释剂、载体和辅料是众所周知的技术。

[0183] 在技术中有一个技术需要注意,所要实施的量对任何特定的治疗方案是可以很容易地确定。适用的量可预计下降到 10 微克 / 剂到 10 克 / 剂内,在 10 毫克 / 剂到 1 克 / 剂最好。

[0184] 药品材料的实施可以通过技术中的已知技巧,包括但不限于全身、皮下、皮内、粘膜,包括吸入和局部实施。该粘膜是指黏膜上皮组织,其分布于体腔内部。例如,该粘膜由消化道,包含口腔、食道、胃、肠和肛门;呼吸道,包括鼻道、气管、支气管和肺;以及生殖器组成。就本说明书的目的,粘膜也包括眼睛外表面,即角膜和结膜。局部实施(相对于全身用药)可能是有利的,因为这种方法可以限制潜在的全身副作用,但仍具有治疗效果。

[0185] 在本发明中使用的药物组合包括但不限于液体、乳剂和含脂质体剂型。这些成分可能产自不同的元件,包括但不限于预制液、自乳化固体和自乳化半固体。

[0186] 本发明所使用的药物剂型可以根据在制药行业中众所周知的传统技术来制备。这些技术包括开始的步骤用药用载体或赋形剂结合活性成分。首选载体包括那些药学上可接受的,尤其是当成分是在人身上治疗使用的。对于非人类治疗应用(例如,在伴侣动物、牲畜、鱼或家禽的治疗),可能采用兽医可接受的载体。在一般的配方制备中吗,用液体载体或分成细微的固体载体或两者,通过均匀地,密切地开始联合有效成分,然后,如有必要,调整产品的有效成分。

[0187] 本发明的成分可以配制成多种任何可能的剂型,包括但不限于片剂、胶囊、糖浆液、软凝胶、栓剂和灌肠。本发明的成分也可以表述为在水、非水或混合介质中的悬浮液。水悬浮液可以进一步增加含有的物质来提高悬浮液的粘性,例如,羧甲基纤维素钠,山梨醇和/或葡聚糖。该悬浮液也可以含有稳定剂。

[0188] 在一个实施例中,药物成分可被制剂或用于发泡。药物泡沫,包括制剂,例如但不限于乳剂、微乳液、面霜、凝胶剂和脂质体。

[0189] 虽然实质上基本类似,这些制剂不同在于成分和最终产品的一致性。诀窍关于这些成分和配方的准备在医药和制剂技术上是众所周知的,并可以应用于本发明的成分的配方。

[0190] 在一实施例中,一种免疫源性成分,可以传递到眼睛通过,例如,局部点滴或药膏、眼周注射、前房内注射进入前房或玻璃体、通过植入仓库或全身性的注射或口服。本领域的技术人员可以很容易地确定抗体的使用量。

[0191] 传统的方法来提供对眼睛的疗法包括局部应用,进入眼睛的再分配之后全身用药或直接眼内/眼周注射[Sultana, et al. (2006), Current Drug Delivery, vol3 : 207-217 ;Ghate and Edelhauser(2006), Expert Opinion, vol3 :275-287 ;and Kaur and Kanwar(2002), Drug Develop Industrial Pharmacy, vol28 :473-493]。抗S1P或其他抗生物活性脂类的抗体疗法将很可能被使用的,尽管认为这些方法都有一定的优势和劣势。局部滴是很方便的,但主要因为鼻泪道冲洗往往传递小于给药的5%进入眼睛前面部分并且甚至一更小部分的剂量到球体的后面部分。除了点滴,喷剂提供了另一种实施模式。第三种模式是眼科药膏或乳液可用于延长药剂与眼睛表面的接触时间,虽然视觉模糊和眼睑垫可能会很麻烦。这种外用方法仍然是可取的,因为全身用药的疗法来治疗眼部疾病,全身会受到该药物的潜在毒性。

[0192] 对眼的后面部分的治疗是医学上的重点,因为年龄相关性的黄斑变性、糖尿病性视网膜病变、后葡萄膜炎和青光眼是在美国和其他发达国家引起失明的主要原因。[Myles, et al. (2005), Adv Drug Deliv Rev ;57 :2063-79.] 药物传递到后段的最有效方式是通过玻璃体腔内注射。然而,直接注入需要一个熟练的医生,以实现传递,并能导致在许多患者中的治疗限制焦虑。眼周注射,这种方法包括结膜、球后、球周及后结膜下注射,是稍微小于玻璃体内注射的侵入。反复和长期的玻璃体内注射可能会导致并发症,如玻璃体出血、视网膜脱离或眼内炎。

[0193] 抗生物活性脂类抗体的治疗可能也是实施使用较新的眼部给药系统之一[Sultana, et al. (2006), Current Drug Delivery, vol3 :207-217 ;and Ghate and

Edelhauser (2006), Expert Opinion, vol 3 : 275-287], 包括持续或控制释放系统, 如 (a) 眼嵌入物, (可溶性, 易受侵蚀, 非侵蚀或凝胶型), 角膜盾牌, 如基于胶原蛋白的绷带并接触晶体, 其提供受控的药物输送到眼, (b) 原位胶凝系统, 提供易于实施就像点滴, 其在眼里转变成凝胶状, 从而在眼内提供药物的一些持续性功效, (c) 囊泡系统, 如脂质体, 类脂质体 / 盘状体等, 其提供有利于定位的传输、生物适应性和摆脱视觉模糊, (d) 粘膜给药系统, 其提供更好地保持在眼睛中, (e) 前体药物 (f) 渗透加强剂, (g) 冻干载体系统, (h) 微粒, (i) 亚微米乳剂, (j) 离子导入, (k) 树状聚合体, (l) 微球, 包括生物黏附微球, (m) 纳米微球和其他纳米微粒, (n) 释放, 和 (o) 药物传递系统, 其联合了一个或多个以上所说的系统以提供一种添加剂, 甚至协同作用, 有利的影响。这些方法大多数定位在眼前段, 有利于治疗眼前段疾病。然而, 这些方法的一个或更多的仍可能是有利于影响在眼后段的生物活性脂类的浓度, 因为相对低分子量的脂类可能会允许眼内脂类大量的运动。此外, 在眼前段引进抗体可能能够迁移整个眼睛, 尤其如果它是人造的一较低分子量的抗体变异体, 例如 Fab 片段。对后段的持续药物传输系统, 如那些认可的或正在开发的系统 (见上述) 也可使用。

[0194] 正如前面提到的, 在后视网膜, 脉络膜和黄斑的疾病治疗在医学上是非常重要的。在这方面, 巩膜离子导入 (transscleral iontophoresis) [Eljarrat-Binstock and Domb (2006), Control Release, 110 : 479-89] 是一个重要的进步, 并且可以提供一有效的方式来传递抗体到眼后段。

[0195] 各种赋形剂可能也被添加到所制抗体中以改善治疗功效, 使治疗更加方便或清楚确保所制抗体仅仅用于其预定的, 确定的用途。赋形剂的例子包括控制 pH 的化学制品、抗菌剂、防止抗体力量损失的防腐剂、确定该制剂仅仅用于眼的染料、提高制剂中抗体浓度的溶解剂、渗透促进剂和使用制剂来调整等张和 / 或粘度。抑制剂, 如蛋白酶, 可将延长抗体的半衰期。在一个实施例中, 抗体被传递到眼, 通过玻璃体内注射, 在一溶液中, 其包括对眼睛适宜的 pH 的磷酸盐缓冲生理盐水。

[0196] 抗 S1P 制剂 (例如, 一种人类抗体) 也可以是化学修饰亲生产的前体药物, 其被实施在上述配方或设备之一中。然后, 抗体的活性形式被释放是通过内源性酶的作用。在此申请中可能考虑的眼部的酶是各种细胞色素 P450、醛还原酶、酮还原酶、酯酶或 N-乙酰-β-内酰胺酶 (N-acetyl-β-glucosamidases)。其他对抗体的化学修饰会提高其分子量, 并因此, 增加抗体在眼内的停留时间。这样化学修饰的例子是聚乙二醇化修饰技术 [Harris and Chess (2003), Nat Rev Drug Discov; 2 : 214-21], 一过程可能是一般性的或特异性的对一功能团, 如二硫化物 [Shaunak, et al. (2006), Nat Chem Biol; 2 : 312-3] 或硫醇 [Doherty, et al. (2005), Bioconjug Chem; 16 : 1291-8]。

[0197] 4. 常规抗体的生成和特性

[0198] 抗体的亲和力可被确定如下面介绍的例子里的说明。优先考虑人类化或变异抗体是那些结合鞘脂类, 所带的 Kd 值不超过约 $1 \times 10^{-7} \text{M}$ 的, 最好不超过约 $1 \times 10^{-8} \text{M}$, 和最最好不超过约 $5 \times 10^{-9} \text{M}$ 。

[0199] 除了具有对鞘脂类的强结合亲和力的抗体, 也可以选择人类化或变异抗体, 其从治疗的角度来看有其他的有益的特性。例如, 该抗体可能是减少血管生成和改变肿瘤进展的抗体。最好, 该抗体有效浓度不超过 50 (EC50), 值不超过约 10 微克 / 毫升, 最好不超过约 1 微克 / 毫升, 最最好不超过 0.1 微克 / 毫升, 如直接测量结合 ELISA 法 (ELISA)。最好, 抗

体不超过 10 微克 / 毫升的有效浓度值,最好不超过约 1 微克 / 毫升,最最好不超过 0.1 微克 / 毫升,如在 1 μ M 的 SIP 情况下,在细胞检测中检测的,例如,在这些浓度的抗体能够抑制至少 10% 的鞘脂诱导的 IL-8 体外释放。最好,抗体有一个不超过 10 微克 / 毫升的有效浓度值,最好不超过约 1 微克 / 毫升,最最好不超过 0.1 微克 / 毫升,如测量在 CNV 动物中模仿激光烧伤,例如,在这些浓度的抗体能够抑制体内至少 50% 的鞘脂诱导的体内血管新生。

[0200] 为确定本发明的抗鞘脂类抗体的活性的检测包括在下文的例子所示的 ELISA (ELISA) 检测。

[0201] 最好,人类化的或变异抗体未能引起基于对人类患者的抗体治疗有效量的实施的免疫反应。如果引起免疫反应,最好该反应将是这样的,抗体仍对病人提供了治疗效果。

[0202] 根据本发明的一个实施例,人类化的抗鞘脂类抗体结合这里所定义的“抗原表位”。来筛选对抗体其结合到鞘脂类上的抗原表位,通过一相关抗体结合,(例如,那些对鞘脂的抗体的块结合),一常规跨阻断实验,例如可以参考 Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Ed Harlow and David Lane (1988)。另外,抗原表位映射,例如在 Champe, et al. [J. Biol. Chem. 270 :1388-1394 (1995)] 中的描述,可以实施以确定该抗体是否结合一相应的抗原。

[0203] 本发明的抗体具有重链可变区包括通过公式:FR1 号-CDRH1-的 FR2-CDRH2-FR3-CDRH3-FR4 表示的氨基酸序列,其中“FR1-4”代表四个框架区并且“CDRH1-3”代表一抗鞘脂类抗体的可变重链区的三个高变区。FR1-4 可能是源于“共识序列”,(例如人类免疫球蛋白的重链或轻链的一类、同型类或子类的最常见氨基酸)如下面的例子,或可以源自个别人抗体框架区,或源自化合物的不同的框架区序列。许多人抗体框架区序列汇编于 Kabat, et al., supra。例如,在一个实施例中,可变的重 FR 是通过人类免疫球蛋白子类的共识序列提供的,以上通过 Kabat, et al. 汇编。

[0204] 人可变重链 FR 序列在这里最好有一个或多个替换,例如,其中人 FR 残基被替换为相应的非人残基(当人和非人残基作调整时,“非人残基”是指非人残基有相同的 Kabat 位置编号作为人相应的残基),但用非人残基替换不是必需的。例如,替换的 FR 残基而不是相应的非人残基可以通过噬菌体展示来选择。模仿的可变重链 FR 残基,其可以被取代包括任何一个或更多的 FR 残基号码:37H、49H、67H、69H、71H、73H、75H、76H、78H 和 94H(在此使用 Kabat 残基编号系统)。最好至少两个,或者至少三个,或至少四个这些残基被取代。一个特别首选的 FR 替换的化合物为:49H、69H、71H、73H、76H、78H 和 94H。关于重链的高变区,这些最好有列于下面的表 2 中的氨基酸序列。

[0205] 这里首选实施例的抗体有含有以公式:FR1-CDRL1-FR2-CDRL2-FR3-CDRL3-FR4 表示的氨基酸序列的轻链可变区,其中“FR1-4”代表四个框架区并且“CDRL1-3”代表抗鞘脂类抗体可变重链区的三个高变区。FR1-4 可能是源自“共识序列”,(例如人类免疫球蛋白的重链或轻链的一类、最常见的同型类或子类的氨基酸)如下面的例子,或可以源自个别人抗体框架区,或源自化合物的不同的框架区序列。在一个首选实施例中,可变轻链 FR 是由人免疫球蛋白子类的共识序列提供的,以上通过 Kabat, et al. 汇编。

[0206] 人可变轻链 FR 序列在这里最好有替换,例如,其中人 FR 残基被替换为相应的鼠残基,但用非人残基替换是没有必要的。例如,可以通过噬菌体选择替换残基而不是相应的非人残基。模仿的可变轻链 FR 残基,其可以被取代包括任何一个或更多的 FR 残基号码,包括

但不限于 F4、Y36、Y49、G64 和 S67。

[0207] 生产有意义的人类化抗鞘脂类抗体的方法均为在下面详细阐述。

[0208] A、抗体制备

[0209] 人类化非人抗鞘脂类抗体和生产抗鞘脂类抗体变异体的方法,记载下面的例子。为了人类化抗鞘脂类抗体,该非人抗体起始原料是准备好的。该亲本抗体制备的地方就是要生产变异体的地方。模仿技术用于生产这种非人的抗体起始原料和亲本抗体,记载在下面的章节中。

[0210] (i) 抗原的制备。

[0211] 可用于抗体的生产的该鞘脂类抗原可能是,例如,完整的鞘脂类或一部分鞘脂类(例如,鞘脂类片段包括“抗原表位”)。对那些本技术领域人员而言,有利于生产抗体的抗原的其他形式将是显而易见。用于生产抗体的该鞘脂类抗原,记载在下面的例子中。在一个实施例中,该抗原是该鞘脂类的一种衍生形式,并可以与载体蛋白相关联。

[0212] (ii) 多克隆抗体。

[0213] 多克隆抗体最好是通过多个皮下(SC)或腹腔(IP)注射相关的抗原和佐剂在动物中产生。它可能是有助于结合相关抗原到蛋白质,其在物种体内是具有免疫原性的也就是免疫接种,例如,使用双效或衍生化制剂的锁眼血蓝蛋白(keyhole limpet hemocyanin),血清白蛋白(serum albumin),牛甲状腺球蛋白(bovine thyroglobulin)或大豆胰蛋白酶抑制剂(soybean trypsin inhibitor),例如,马来酰亚胺苯甲酸琥珀酰亚胺酯(maleimidobenzoyl sulfosuccinimide ester)(通过半胱氨酸残基结合),N-羟基琥珀酰亚胺(N-hydroxysuccinimide)(通过赖氨酸残基),戊二醛,琥珀酸酐(succinic anhydride),亚硫酸氯(SOCl₂),或 R₁N = C = NR,其中 R 和 R₁ 是不同的烷基团。

[0214] 对抗原、免疫结合物或衍生物,动物接种免疫,通过化合,例如,100 微克或 5 微克的蛋白质或结合(分别为兔子或老鼠,)三剂量的弗氏完全佐剂(Freund's complete adjuvant)并在多位点皮内注射该液体。一个月后,该动物增加了 0.1 至 0.2 倍于原肽或通过多位点皮下注射结合在弗氏完全佐剂中的数量。7 至 14 天后,该动物出血,并且为抗体的浓度测定来检测血清。动物被刺激增长到浓度稳定水平。最好,动物被刺激增长用同一抗原的结合,但结合到一不同的蛋白质和/或通过一不同的交联制剂。可以在重组细胞培养中,作为融合蛋白,进行结合。此外,聚合制剂如明矾可以适当用于增强免疫反应。

[0215] (iii) 单克隆抗体。

[0216] 制造单克隆抗体可首先利用杂交瘤技术通过 Kohler, et al., Nature, 256 : 495(1975),或通过其他合适的技术,包括通过重组 DNA 技术(见,例如,美国专利号 4,816,567)。在杂交瘤技术中,鼠或其他适合的宿主动物,如仓鼠或猕猴,依照上文所述进行免疫,以诱导淋巴细胞其产生或者能够产生抗体,将特异性结合到用于免疫的蛋白质。另外,淋巴细胞可以体外免疫。然后淋巴细胞与骨髓瘤细胞融合,通过使用合适的融合制剂,如聚乙二醇,以形成一杂交瘤细胞[Goding, Monoclonal Antibodies :Principles and Practice, pp. 59-103(Academic Press,1986)]。

[0217] 因此制备的该杂交瘤细胞被种植并生长在合适的培养基中,其最好含有一种或多种物质,抑制未融合的亲本骨髓瘤细胞的生长或存活。例如,如果亲本骨髓瘤细胞缺乏酶,即次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(hypoxanthine guanine phosphoribosyl

transferase) (HGPRT 或 HPRT), 用于杂交瘤的培养基通常会包括次黄嘌呤, 氨蝶呤 (aminopterin) 和胸苷 (HAT 培养基), 其主要防止 HGPRT 缺陷型细胞增长。

[0218] 首选的骨髓瘤细胞是那些通过所选生产抗体的细胞能有效融合、支持抗体稳定高水平生产, 并且是对培养基敏感的, 例如 HAT 培养基。在这些中, 首选骨髓瘤细胞株是鼠骨髓瘤系, 如源自于 MOP-21 的和源自 Salk Institute Cell Distribution Center, San Diego, Calif. USA 的 M. C. -11 鼠肿瘤, 以及源自美国菌种保藏中心 (American Type Culture Collection, Rockville, Md. USA.) 的 SP-2 或 X63-Ag8-653 细胞。人骨髓瘤和鼠-人异源骨髓瘤细胞株也已被披露用于人单克隆抗体生产 [Kozbor, J. Immunol., 133:3001 (1984); Brodeur, et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987)]。

[0219] 杂交瘤细胞生长的培养基是检测直接对抗原的单克隆抗体的生产。最好, 测定杂交瘤细胞产生的单克隆抗体的结合特异性, 通过免疫沉淀反应, 或一体外结合实验, 如放射免疫测定 (RIA) 或酶联免疫吸附测定 (ELISA)。

[0220] 单克隆抗体的结合亲和力可以, 例如, 通过斯卡查德分析 (Scatchard analysis) 测定 [Munson, et al., Anal. Biochem., 107:220 (1980)]。

[0221] 之后, 鉴定的杂交瘤细胞产生的抗体具有期望的特异性、亲和力抗体和 / 或活性, 该克隆可能是亚克隆通过有限稀释方式并通过标准技术生长 [Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, pp. 59-103 (Academic Press, 1986)]。作此用途的适合的培养基包括, 例如, D-MEN 或 RPMI-1640 培养基。此外, 作为动物体内的腹水肿瘤, 该杂交瘤细胞可在体内生长。

[0222] 被亚克隆隐藏的单克隆抗体被适当地分离于自培养基、腹水或血清通过常规免疫球蛋白纯化方式就像, 例如, 蛋白 A- 琼脂糖凝胶, 羟基磷灰石层析, 凝胶电泳, 透析或亲和层析。

[0223] 编码单克隆抗体的 DNA 使用常规方式很容易被隔离和测序 (例如, 通过使用寡核苷酸探针, 其是可以特异性结合到基因编码的单克隆抗体的重链和轻链)。该杂交瘤细胞作为首选的原始的这种 DNA。一旦隔离, 该 DNA 可以被放入表达载体, 然后其被转染宿主细胞, 如大肠杆菌细胞、猴 COS 细胞、中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞或骨髓瘤细胞, 否则其不产生免疫球蛋白蛋白质, 在重组宿主细胞中以获得单克隆抗体的合成。重组产生的抗体将在下面详细描述。

[0224] (iv) 人类化和氨基酸序列变异。

[0225] 用于人类化抗体的一般方法描述于此, 例如, US5861155, US19960652558, US6479284, US20000660169, US6407213, US19930146206, US6639055, US20000705686, US6500931, US19950435516, US5530101, US5585089, US19950477728, US5693761, US19950474040, US5693762, US19950487200, US6180370, US19950484537, US2003229208, US20030389155, US5714350, US19950372262, US6350861, US19970862871, US5777085, US19950458516, US5834597, US19960656586, US5882644, US19960621751, US5932448, US19910801798, US6013256, US19970934841, US6129914, US19950397411, US6210671, US6329511, US 19990450520, US2003166871, US20020078757, US5225539, US 19910782717, US6548640, US19950452462, US5624821 和 US19950479752。在某些实施例中, 它可能是令人

满意的来生成人类化抗体的氨基酸序列变异体,特别是这些提高人类化抗体的结合亲和力或其他生物特性。在此,下文中的例子说明方法论,用于生产抗鞘脂类抗体的氨基酸序列变异体,相对于亲本抗体具有增强的亲和力。

[0226] 抗鞘脂类抗体的氨基酸序列变异体的制备通过引入适当的核苷,或通过肽合成,变成抗鞘脂类抗体 DNA。这些变异体包括,例如,删除从,和 / 或插入和 / 或替换本例中的抗鞘脂类抗体的氨基酸序列内的残基。为了达到最后的构造进行任何删除、插入和替换的结合,前提是最后的构造具有所要求的特点。氨基酸的变化也可能改变人类化的或变异抗鞘脂类抗体的后转译过程,就像改变糖基化点的数量或位置。

[0227] 对鉴定某些残基或抗鞘脂类抗体的区即变异发生的区的有用方法,是所谓的“丙氨酸扫描突变”(alanine scanning mutagenesis),[见 Cunningham and Wells Science, 244:1081-1085(1989)]。在这里,残基或目标残基团是确定的(例如,带电荷残基,如 Arg, Asp, His, Lys 和 Glu) 并被取代为中性或带负电荷氨基酸(最最好丙氨酸或聚丙氨酸)以影响氨基酸和鞘脂类抗原的相互反应。然后,通过进一步引入或其他变异在,或为了,取代物的位置,确定那些证明对取代物功能灵敏的氨基酸位置。因此,虽然引进的氨基酸序列变异的点是预先确定的,但是该突变本身的属性不需要预先确定。例如,在给定点上,要分析突变的进行,Ala 扫描或随机突变是进行在目标密码子或区上并且其表达的抗鞘脂类抗体的变异体是对所需活性被进行筛选。氨基酸序列插入,包括氨基酸基和 / 或羧基末端,融合范围为从一个残基到,含有 100 或更多残基,以及单个或多个氨基酸残基的内部插入的多肽的长度。终端插入的例子包括具有 N- 末端甲二黄酰残基或抗体融合到抗原表位标记的抗鞘脂类抗体。其他插入的抗鞘脂类抗体分子的变异包括融合到酶或多肽的抗鞘脂类抗体的 N- 或 C- 终点,其延长了抗体的血清半衰期。

[0228] 变异的另一种类型是一种氨基酸的替换变异体。这些变异有至少一个氨基酸残基在删除的抗鞘脂类抗体分子中并且一不同的残基插入这个位置。对替换的变异发生的最有意思的位点包括超变量区,但 FR 的改变也是可以预期的,然后更多的实质性变化,称之为下面列出的“可效仿的”替换物,或就像随后关于氨基酸类的说明,可能被引入以及产品筛选。

[0229] 表 1:可效仿的氨基酸残基替换物

[0230]

氨基酸残基(符号)	可效仿的替换物
Ala(A)	val ;leu ;ile val
Arg(R)	lys ;gln ;asn lys
Asn(N)	gln ;his ;asp, lys ;gln arg
Asp(D)	glu ;asn glu
Cys(C)	ser ;ala ser
Gln(Q)	asn ;glu asn

Glu(E)	asp ;gln asp
Gly(G)	ala ala

[0231]

His(H)	asn ;gln ;lys ;arg arg
Ile(I)	leu ;val ;met ;ala ;leu phe ;norleucine
Leu(L)	norleucine ;ile ;val ;ile met ;ala ;phe
Lys(K)	arg ;gln ;asn arg
Met(M)	leu ;phe ;ile leu
Phe(F)	leu ;val ;ile ;ala ;tyr tyr
Pro(P)	ala ala
Ser(S)	thr thr
Thr(T)	ser ser
Trp(W)	tyr ;phe tyr
Tyr(Y)	trp ;phe ;thr ;ser phe
Val(V)	ile ;leu ;met ;phe ;leu ala ;norleucine

[0232] 在抗体的生物学特性中通过选择替换物完成重大修改,在它们的功效方面,其显著不同在于维持 (a) 在替换区中多肽骨干的结构,例如,作为折叠或螺旋构象,(b) 在靶位上该分子的电荷或疏水性,或 (c) 大部分该侧链。基于共同的侧链性质,天然存在的残基被分成各个基团:

[0233] (1) 疏水性的:己氨酸,蛋氨酸,丙氨酸,缬氨酸,亮氨酸,异亮氨酸;

[0234] (2) 中性亲水性的:胱氨酸,丝氨酸,苏氨酸;

[0235] (3) 酸性的:天冬氨酸,谷氨酸;

[0236] (4) 碱性的:天冬酰胺,谷氨酰胺,他的,赖氨酸,精氨酸;

[0237] (5) 影响链方向的残基:甘氨酸,脯氨酸;以及和

[0238] (6) 芳香的:色氨酸,酪氨酸,苯丙氨酸。

[0239] 非保守替换物将要为另一类承担交换这些类中之一的一部分。

[0240] 任何半胱氨酸残基,其不涉及维持该人类化或变异的抗鞘脂类抗体的特有构造,也可能被替换,以提高分子的氧化稳定性,并防止异常交联。相反,半胱氨酸键可能被添加到抗体,提高其稳定性(尤其是在该抗体是一种抗体片段,如 Fv 片段)。

[0241] 一个替换变异体的类型包括替换一个或多个的亲本抗体(如,人类化或人类抗

体)的高变区残基。一般来说,所产生的变异体为进一步改善所选择的已提高生物学特性相对于生成它们的亲本抗体。产生这种替换变异体的方便的方法就是利用噬菌体呈现的亲合力过程。简单地说,一些高变区位点(例如,6-7位点)突变以生成所有可能的氨基酸替换在每一个位点上。由此产生的抗体变异体以单价形式呈现,从作为溶合的丝状噬菌体颗粒到包装在每一个颗粒中的M13的基因III产品。然后该噬菌体呈现的变异体,以他们的生物活性(例如,亲和力)被筛选,就如本文披露的。为了确定用于修饰的候选高变区位点,扫描突变发生的丙氨酸可以对抗原结合有重要意义的高变区残基进行鉴定。另外,或除此之外,它可能是有益于分析抗原-抗体复合物的结晶结构,以鉴定抗体和鞘脂类之间的结合点。根据这里的技术详细说明,这样接触的残基及靠近的残基是为替换候选。抗原-抗体复合物的晶体(共晶体),包括抗原和抗体的Fab或其他片段,连同任何盐、金属(包括二价金属)、辅助因子等其他类似物的共晶体。一旦这种变异体产生,该变异全体成员将受到筛选,就如这里所描述的,并且为进一步发展,在一个或多个相关检测中的具有特异性的抗体可能被选中。

[0242] 抗体的氨基酸变异体的另一种类型改变了原有的抗体糖基化模式。通过改变是指在抗体中发现删除一个或多个基碳水化合物成分和/或增加一个或多个糖基化位点,其在抗体中不会呈现。

[0243] 抗体的糖基化是典型的要么N-连接和/或O-连接。N-连接是指碳水化合物成分到天冬酰胺酸残基侧链的粘附。三肽序列的天冬酰胺酸-X-丝氨酸和天冬酰胺酸-X-苏氨酸,其中X是脯氨酸以外的任何氨基酸,是最常见的识别序列,作为碳水化合物成分到天冬酰胺酸侧链的酶附件。因此,存在任意一个这些多肽中的三肽序列创造潜在的糖基化位点。O-连接糖基化是指糖的N-乙酰半乳糖糖胺,半乳糖或木糖之一到羟基氨基酸,最常见的丝氨酸或苏氨酸,粘附,虽然也可使用5-羟脯氨酸或5-羟赖氨酸。

[0244] 增加糖基化位点到抗体是很容易完成的,通过改变氨基酸序列,这样它包含一个或多个上述的三肽序列(对于N-连接的糖基化位点)。也可以形成该改变通过另外的,或替换由,一个或多个丝氨酸或苏氨酸残基到原抗体序列(对于O-连接的糖基化位点)。

[0245] 通过该技术领域的已知变异体技术,制备核酸分子编码抗鞘脂类抗体的氨基酸变异体。这些方法包括但不限于从自然原始的(在自然产生氨基酸序列变异体的情况下)或通过寡核苷酸介导的(或位点定向)突变来制备,PCR突变,以及该抗鞘脂类抗体的更早制备的变异体或非变异版本的盒式突变。

[0246] (v) 人类抗体。

[0247] 作为对人类化的选择,可以生产人类抗体。例如,现在有可以生产转基因动物(如老鼠)的能力,免疫后,生产全部的人类抗体,其产生缺乏内源性免疫球蛋白。例如,它已被披露的,该纯合性缺失的抗体重链结合区基因(JH)在嵌合和种系突变的小鼠体内导致完全抑制内源性免疫球蛋白产生。人的种系免疫球蛋白基因的转移子到达这种种系突变的老鼠体内会导致基于抗原对抗而产生人类抗体。例如,见Jakobovits, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:2551(1993); Jakobovits, et al., Nature, 362:255-258(1993); Bruggermann, et al., Year in Immuno., 7:33(1993); 和美国专利号:5,591,669、5,589,369和5,545,807。人抗体可以也源自噬菌体陈列库[Hoogenboom, et al., J. Mol. Biol., 227:381(1991); Marks, et al., J. Mol. Biol., 222:581-597(1991); and 美国专利号

5, 565, 332 和 5, 573, 905]。如上所述,人类可能也产生抗体通过体外激活 B 细胞(见,例如,美国专利号:5567610 和 5229275)或通过其他合适的方法。

[0248] (vi) 抗体片段。

[0249] 在某些实施例中,人类化的或变异抗鞘脂类抗体是一抗体片段。各种技术已开发于抗体片段的产生。传统上,通过完整的抗体蛋白水解消化可以得到这些片段[见,例如, Morimoto, et al., Journal of Biochemical and Biophysical Methods 24: 107-117(1992); and Brennan, et al., Science 229:81(1985)]。然而,这些片段,现在可以通过重组宿主细胞直接生产。例如, Fab'-SH 片段可以直接从大肠杆菌复原并用化学方法耦合形成 F(ab')₂ 片段(Carter, et al., Bio/Technology 10:163-167(1992))。在另一个实施例中,形成该 F(ab')₂ 是通过使用亮氨酸拉链因子 GCN4 来促使 F(ab')₂ 分子的聚合。据另一种方法, Fv、Fab 或 F(ab')₂ 片段可以直接从重组宿主细胞培养中隔离。用于抗体片段生产的其他技术对熟练的医生将是显而易见的。

[0250] (vii) 多特异性抗体。

[0251] 在一些实施例中,可以令人满意地产生多特异性(例如,双特异性)人类化的或变异抗鞘脂类抗体,其具有至少两个不同的抗原表位的结合特异性。可效仿的双特异性抗体可能结合到鞘脂类的两个不同的抗原表位。另外,一抗鞘脂类的臂可能结合一结合有不同分子的臂。双特异性抗体可作为全长抗体或抗体片段(如 F(ab')₂ 双特异性抗体)来制备。

[0252] 根据其他方法制作的双特异性抗体,在一对抗体分子之间的接触面可以以最大化的异二聚体的百分比来被设计,其从重组细胞培养基中重新获得。首选的接触面包括至少一部分抗体恒定区的 CH3 区。在这种方法中,源自第一个抗体分子的接触面的一个或多个小氨基酸侧链被替换成较大的侧链(如酪氨酸或色氨酸)。通过用小的替换大氨基酸侧链(如丙氨酸或苏氨酸),相同或类似尺寸的补偿性“空洞”产生在第二个抗体分子的接触面上。这提供了一机制,用以增加异二聚体的产量超过其他有害的最终产品,例如同型二聚体。见,例如,美国专利号 5731168。

[0253] 双特异性抗体包括交联或“复共轭对配合物(heteroconjugate)”抗体。例如,在复共轭对配合物中的抗体之一可以耦合到抗生物素蛋白,而其他的则耦合到生物素。复共轭对配合物抗体可利用任何方便的交联方法来制造。随着交联技术的数量,适合的交联制剂在该技术领域是众所周知的,并且被披露在,例如,美国专利号 4676980。

[0254] 从抗体片段生成双特异性抗体的技术也已被记载在文献中。例如,用化学连接制备双特异性抗体。Brennan, et al., Science 229:81(1985) 描述了全抗体蛋白水解分离以生成 F(ab')₂ 片段的过程。在二硫醇复合制剂亚砷酸钠存在下这些片段被减少了,以稳定邻近的二硫醇并防止分子间二硫化物形成。然后,生成的 Fab' 片段转换为硫代硝基苯甲酸钠(thionitrobenzoate)(TNB)衍生物。然后,通过用含巯基乙胺还原, Fab'-TNB 的衍生物之一被复原成 Fab'-硫醇,并与 1 等摩尔数量的其他 Fab'-TNB 衍生物混合以形成双特异性抗体。所生产的双特异性抗体可作为制剂进行酶的选择性固定。然而,在进一步的实施例中,直接从大肠杆菌复原的 Fab'-SH 片段可以在体外被化学式连接,以形成双特异性抗体。Shalaby, et al., J. Exp. Med. 175:217-225(1992)。

[0255] 直接从重组细胞培养基制作和隔离双特异性抗体片段的各种技术也已被记载。例如,已使用亮氨酸拉链子生产双特异性抗体。Kostelny, et al., J. Immunol. 148(5):

1547-1553(1992)。来自 Fos 和 Jun 蛋白的亮氨酸拉链子肽通过基因融合被连接到两个不同抗体的 Fab' 部分。在铰链区以形成单体减少抗体同型二聚体,然后再氧化形成抗体异二聚体。这种方法也可以被用于抗体同型二聚体的生产。该“双链抗体”技术被记载于 Hollinger, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 :6444-6448(1993), 其已为制造双特异性抗体片段提供了替换机制。这些片段包括重链可变区 (V_H), 通过一连接子, 其连接到轻链可变区 (V_L), 其太短而不能允许在相同链中两个区之间配对。因此, 一个片段的 V_H 和 V_L 区被迫与其他片段的互补的 V_L 和 V_H 区配对, 从而形成两个抗原结合位点。另一个通过使用单链 Fv (sFv) 二聚体来制造双特异性抗体片段的方法也已被披露。见, 例如, Gruber, et al., J. Immunol. 152 :5368(1994)。另外, 该双特异性抗体可能是一“线性抗体”, 就像文献中所描述的生产 [例如, Zapata, et al. Protein Eng. 8(10) :1057-1062(1995)]。

[0256] 具有大于二价的抗体也被设想。例如, 可以制备三特异性抗体。Tutt et al., J. Immunol. 147 :60(1991)。

[0257] 本发明的一抗体 (或聚合体或多肽) 包括其中每个臂或片段有一个或多个结合位点, 就是这里所说的“多价”抗体。例如本发明的“双价”抗体包括其中每个 Fab 或片段有 2 个结合位点, 而本发明的“三价”多肽包括其中每个 Fab 或片段有 3 个结合位点。在本发明的多价聚合体中, 每个 Fab 的两个或多个结合位点可以被结合到相同或不同的抗原。例如, 在本发明的多价多肽中的两个或两个以上的结合位点可以直接针对同一抗原, 例如对所述抗原的同一部位或抗原表位吗, 或对所述抗原的两个或两个以上相同或不同部分或抗原表位; 和 / 或可以直接对不同的抗原; 或两者兼而有之。因此, 例如, 本发明的一双价多肽可以包括 2 个相同的结合位点, 可以包括一首选结合位点直接对一抗原的首选部位或抗原表位, 和第二个结合位点直接对所述抗原的同一部位或抗原表位, 或所述抗原的其他部位或抗原表位; 或可以包括第一结合位点直接对一抗原的第一部位或或抗原表位和第二个结合位点直接对不同的抗原。然而, 由于上述描述是清楚的, 本发明不限于此, 在某种意义上说, 本发明的多价多肽可以包括任何数量的结合位点直接对对相同或不同的抗原。

[0258] 本发明的抗体 (或聚合体或多肽), 它包含其中每个 Fab 或片段至少 2 个结合位点, 其中至少有一个结合位点是直接对第一抗原并且第二结合位点直接对不同于第一抗原的第二抗原, 也将被称为“多特异性”。因此, “双功能”聚合体包括至少一个位点直接对第一抗原并且至少一个第二位点直接对第二抗原, 而“三特异性”是一聚合体, 其包括至少一个结合位点直接对第一抗原, 至少一个进一步结合位点直接对第二抗原, 并且至少有一个进一步的结合位点直接针对第三抗原等。因此, 在其最简单的表现形式中, 本发明的双特异性多肽是二价多肽 (每个 Fab)。不过, 由于上述中的描述是清楚的, 本发明不限于此, 在某种意义上说, 本发明的多特异性多肽可以包括任何数量的结合位点直接对两个或两个以上不同的抗原。

[0259] (viii) 其他修饰。

[0260] 人类化的或变异抗鞘脂类抗体的其他修饰被关注。例如, 本发明也属于免疫结合物, 包括这里所说的抗体结合到细胞毒素制剂, 如毒素 (例如, 本文记载的, 酶促激活细菌、真菌、植物或动物源或片段的毒素), 或放射性同位素 (例如, 放射性结合物 (radioconjugate))。结合物使用变异双功能蛋白耦合制剂来制造, 如 N-琥珀酰亚胺-3-(2-吡啶二巯基) 丙酸 (SPDP), 亚氨基硫烷盐酸盐 (IT), 亚氨酸 (imidoesters) 的双

功能的衍生物（如二甲基亚氨酸 (dimethyl adipimidate)HCL），活性酯（例如双琥珀亚胺酰辛二酸 (disuccinimidylsuberate)），醛类（如戊二醛），双-叠氮化合物（如二（p-叠氮苯甲酰基）乙二胺），二-重氮衍生物（如二（p-重氮苯甲酰）乙二胺），二异氰酸酯（如甲苯 2,6-异氰酸酯），和双活性氟化合物（如 1,5-二氟-2,4-二硝基苯）。

[0261] 这里披露的抗鞘脂类抗体也可以表述为免疫脂类。制备包含抗体的脂质体在本技术领域里是已知，如 Epstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:3688(1985)；Hwang, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4030(1980) 以及美国专利号 4485045 和 4544545。脂质体具有增强循环时间，披露于美国专利号 5013556。例如，通过反相蒸发法，用脂质组合物包含磷脂胆碱，胆固醇和 PEG-衍生的磷脂酰乙醇胺 (PEG-derivatized phosphatidylethanolamine) (PEG-PE)，可以生产脂质体。脂质体是通过过滤器被挤出，用于生产脂质体的孔径设置为所期望的直径。通过二硫化物交换反应，本发明的抗体 Fab' 片段能结合到脂质体 [见, Martin, et al., J. Biol. Chem. 257:286-288(1982)]。另一活性成分是可选择地被包含在脂质体内。

[0262] 酶或其他多肽可以以共价键方式结合到该抗鞘脂类抗体，通过本技术领域的已知技术，例如使用上述的双异官能团交联制剂 (heterobifunctional crosslinking reagent)。另外，融合蛋白，其包括至少本发明一抗体的抗原结合区连接到本发明一酶的功能活跃的部分，可利用本技术领域众所周知的重组 DNA 技术来构建 [见，例如，Neuberger, et al., Nature 312:604-608(1984)]。

[0263] 令人满意的是使用一抗体片段，而不是一完整的抗体，例如增加对靶组织和细胞的渗透。在这种情况下，理想的就是需要修饰抗体片段，以增加其血清半衰期。这是可以实现的，例如，通过结合一粘附有抗原表位的补救受体进入该抗体片段（例如，通过抗体片段中的适当区的突变或通过结合该抗原表位进入一肽标记，然后将其融合到抗体片段的任何一端或中间，例如，通过 DNA 或肽合成）。见，例如，美国专利号 6096871。

[0264] 人类化的或变异抗鞘脂类抗体的共价修饰，也被包括在本发明的内。如果适用，他们可能是通过抗体的化学合成或酶或化学裂解来制造。通过对准该抗体的氨基酸残基的反应，用可以与选定的侧链或 N- 或 C- 末端残基反应的有机衍生化试剂，该抗体的其他类型的共价修饰被引入该分子。可模仿的多肽共价修饰被记载于美国专利号 5534615，通过引用特别合并于此。该抗体的共价修饰首选类型包括连接抗体到合成聚合物 (nonproteinaceous polymer) 的变异体之一，例如，聚乙二醇，聚丙二醇，或聚氧化烯 (polyoxyalkylenes)，形成方式披露于：美国专利号 4640835、4496689、4301144、4670417、4791192 或 4179337。

[0265] B. 载体，宿主细胞与重组技术

[0266] 本发明还提供隔离的核酸编码的人类化或变异抗鞘脂类抗体、载体和宿主细胞包括核酸，以及用于生产抗体的重组技术。

[0267] 对重组生产的抗体，编码它的核酸可能是被隔离的，并且被嵌入可复制载体用于进一步克隆（该 DNA 的扩增）或用于表达。在另一实施例中，该抗体可能被产生通过同源重组，例如，记载于美国专利号 5204244。使用常规程序，编码单克隆抗体的 DNA 很容易被分离和测序（例如，通过使用寡核苷酸探针，其可以特异性结合到编码抗体重链和轻链的基因）。许多载体都可用。该载体通常包括，但不限于，一个或多个如下：一信号序列、一复制起点、一个或多个标记基因、一增强子元件、一启动子和一转录终止序列，就像描述的那样，

例如,美国专利号 5534615。

[0268] 这里所述的在载体中的用于克隆或表达 DNA 的适合的宿主细胞是原核生物、酵母或上述更高等的真核细胞。适合这个目的原核生物包括真细菌,如革兰阴性或革兰氏阳性生物体,例如,肠杆菌科如埃希菌属,如大肠杆菌、肠杆菌属,欧文氏菌,克雷白杆菌,变形杆菌,沙门氏菌,如鼠伤寒沙门氏菌,沙雷氏菌,例如,粘质沙雷氏菌 (*Serratia marcescans*) 和痢疾杆菌,以及杆菌,如枯草芽孢杆菌和地衣芽孢杆菌 (例如,地衣芽孢杆菌 41P),假单胞菌,如铜绿假单胞菌,链霉菌。首选的大肠杆菌克隆宿主是大肠杆菌 294(ATCC 31446),虽然其他同族如大肠杆菌 B,大肠杆菌 X1776(ATCC 31537) 和大肠杆菌 W3110(ATCC 27325) 也是合适的。这些例子都是说明而不是限制。

[0269] 除了原核生物,真核微生物如丝状真菌或酵母是合适的克隆或表达宿主,用于抗鞘脂类抗体编码载体。酿酒酵母或普通面包酵母是最常用的较低等的真核宿主微生物。然而,一些其他科、属和种在这里也是常见的有效的并可以用,如果酒裂殖酵母 (*Schizosaccharomyces pombe*);克鲁维酵母 (*Kluyveromyces*) 宿主等,例如, *K. lactis*, *K. fragilis*(ATCC 12,424), *K. bulgaricus*(ATCC 16,045), *K. wickerhamii*(ATCC 24,178), *K. waltii*(ATCC 56,500), *K. drosophilum*(ATCC 36,906), *K. thermotolerans*, and *K. marxianus*; *Yarrowia*(EP 402,226);毕赤酵母 (*Pichia pastoris*)(EP 183070);假丝酵母;*Trichoderma reesia*(EP 244234);粗糙脉孢菌 (*Neurospora crassa*);许旺酵母属 (*Schwanniomyces*) 如西方许旺酵母 (*Schwanniomyces occidentalis*);以及丝状真菌如脉,诸如脉孢菌,青霉,环孢菌素 (*Tolypocladium*) 和曲霉菌宿主,如构巢曲霉 (*A. nidulans*) 和黑曲霉。

[0270] 适合的宿主细胞用于表达糖基化抗鞘脂类抗体是源自多细胞有机体。无脊椎动物细胞为例包括植物和昆虫细胞。许多杆状病毒品种和变异体以及相应准许的昆虫宿主细胞寄宿的如草地夜蛾 (卡特彼勒 (caterpillar))、埃及斑蚊 (蚊子)、白线斑蚊 (蚊子)、黑腹果蝇 (果蝇) 和家蚕是已确定的。一病毒株的变异体用于转染是公开知的可被利用,例如,苜蓿银纹夜蛾 (*Autographa californica*) NPV 的 L-1 变异体和家蚕 (*Bombyx mori*) NPV 的 BM-5,并且这种病毒可以被用作根据本发明所述的病毒,特别是对草地夜蛾细胞的传染。棉花、玉米、马铃薯、大豆、矮牵牛、番茄和烟草的植物细胞培养也可以用作宿主。

[0271] 然而,最感兴趣的是脊椎动物细胞,并在培养基中 (组织培养) 脊椎动物细胞的繁殖,已成为例行程序。有用的哺乳动物宿主细胞系为例是猴肾 CV1 系由 SV40(COS-7 中, ATCC CRL 1651) 转变;人类胚胎肾系 (293 或 293 细胞亚克隆用于悬浮培养中的生长,见, Graham, et al., J. Gen Virol. 36:59(1977));幼仓鼠肾细胞 (BHK, ATCC CCL 10);中国仓鼠卵巢细胞 /-DHFR (见, CHO, Urlaub, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216(1980));小鼠睾丸支持细胞 (TM4, Mather, Biol. Reprod. 23:243-251(1980));猴肾细胞 (CV1 ATCC CCL 70),非洲绿猴肾细胞 (VERO-76, ATCC CRL-1587),人宫颈癌细胞 (HELA, ATCC CCL 2);犬肾细胞 (MDCK, ATCC CCL 34);布法罗大鼠肝细胞 (BRL 3A, ATCC CRL 1442);人肺细胞 (W138, ATCC CCL 75);人肝细胞 (HepG2, HB 8065);小鼠乳腺肿瘤 (MMT 060562, ATCC CCL 51);TRI 细胞 (Mather, et al., Annals N. Y. Acad. Sci. 383:44-68(1982));MRC5 细胞;FS4 细胞和人肝癌细胞系 (Hep G2)。

[0272] 宿主细胞用上面所述的表达或克隆载体被转化,用于抗鞘脂类抗体生产并培养在

常规的营养培养基中,其被改良为合乎诱导启动子、选择性转化,或放大编码所需序列基因。

[0273] 用于生产本发明的抗鞘脂类抗体的宿主细胞可能被培养在各种培养基中。商业可用的培养基如 Hamd 的 F10(Sigma 公司),最小的基本培养基((MEM),(西格玛(Sigma 公司)),RPMI-1640(Sigma 公司)h 和普通液体培养基(Dulbecco's Modified Eagle's Medium)((DEME),Sigma 公司)是合适于培养宿主细胞。此外,任何记载于“Ham, et al., Meth. Enz. 58:44(1979), Barnes, et al., Anal. Biochem. 102:255(1980), 美国专利号. 767, 704;4,657,866;4,927,762;4,560,655;或 5,122,469;WO 90/03430;WO 87/00195;或美国专利申请号 30,985”的培养基可用做宿主细胞的营养培养基。这些培养基的任何一个可以在必要时辅以激素和/或其他生长因子(如胰岛素、转铁蛋白或表皮生长因子)、盐(如氯化钠,钙,镁和磷)、缓冲剂(如 HEPES)、核苷酸(如腺苷和胸腺嘧啶)、抗生素(GENTAMYCIN™药),微量元素(定义为如无机化合物通常出现在最后,浓度在在微摩尔范围),和葡萄糖或一相当的能量源。任何其他必要的补充也可以被包括在,这是该技术领域里熟练技术员都知道的技术。培养条件,如温度,pH 值,和其他类似的,是那些先前使用在选择用于表达的宿主细胞上,将是显而易见的对一般的熟练工而言。

[0274] 当使用重组技术时,可在细胞内,在周质空间中产生抗体,或直接被分泌到培养基中。如果抗体产生在细胞内,作为第一步,微粒碎片,无论是宿主细胞或裂解片段,被删除,例如,通过离心或超滤。Carter, et al., Bio/Technology 10:163-167(1992) 文献中描述了用于隔离抗体的程序,其被分泌到大肠杆菌的周质空间中。简单来说,在现有的醋酸钠(pH 值 3.5)、EDTA 和 phenylmethylsulfonyl fluoride(PMSF) 中细胞浆被解冻超过约 30 分钟。通过离心可去除细胞碎片。在抗体被分泌到培养基中的地方,来自这样表达系统的上清一般是用商业用的蛋白质浓度过滤器先被集中,例如,埃美柯(Amicon)或微孔膜超滤装置(Millipore Pellicon ultrafiltration unit)。蛋白酶抑制剂如 PMSF 可以被包括在上述任何步骤中以抑制蛋白质水解并且抗生素可能被包含到防止外来污染物的增长。

[0275] 从细胞中制备的抗体成分可以被纯化使用,例如,羟基磷灰石色谱法、凝胶电泳、透析和亲和色谱法,亲和色谱法作为纯化技术的首选。该适合的蛋白 A 作为一亲和配体取决于免疫球蛋白 Fc 区的种和亚型。蛋白 A 可用于纯化,其是基于对人类重链[Lindmark, et al., J. Immunol. Meth. 62:1-13(1983)]。蛋白 G 被推荐用于所有鼠标亚型,并且对人类对 $\gamma 3$ [Guss, et al., EMBO J. 5:1567-1575(1986)]。该基质,亲和配体被粘附于其上,是最常见的琼脂,但是其他基质也是可以的。机械性稳定的基质,例如可控孔度玻璃或聚(苯乙烯联乙烯)苯(poly(styrene-divinyl)benzene),相比较用琼脂糖得到,其允许以较快的流速和较短的流程。在抗体包含 CH3 区、Bakerbond ABXTM 树脂(J. T. Baker, Phillipsburg, N. J.) 时,是有利于纯化。蛋白质纯化的其他技术,如在一离子交换柱上的分馏法、乙醇沉淀、反相 HPLC、硅胶上层析、heparin SEPHAROSE™ 层析,在一阴离子或阳离子交换树脂(如聚天冬氨酸柱)上层析、层析,SDS-PAGE 和硫酸铵沉淀,根据所要收回的抗体,也是可以用的。

[0276] 以下任何初步纯化步骤,包括有意义的抗体和污染物的混合物使用一洗提缓冲液可能会受到低 pH 疏水性相互作用层析,在 pH 为 2.5-4.5,最好进行在低盐浓度中进行(例如,从约 0-0.25M 食盐)。

[0277] C. 药剂配方

[0278] 本发明的抗体或免疫源性成分的治疗配方作为储存通过混合具有相当的纯化水平的抗体,用可选的生理上可接受的载体、辅料或稳定剂进行制备,(见,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition,Osol, A. Ed. (1980)),在冻干制剂或水溶液的形式中。可接受的载体、辅料或稳定剂对受体而言是无毒的,在所用的计量和浓度,以及包括缓冲液如磷酸盐、柠檬酸等有机酸和其他有机酸;抗氧化剂包括抗坏血酸和甲硫氨酸;防腐剂(如十八烷基二甲基苄基氯化铵(octadecyldimethylbenzyl ammonium chloride);氯化六甲双铵(hexamethonium chloride);氯化苄甲烷铵(benzalkonium chloride),氯化苄乙氧铵(benzethonium chloride);苯酚,丁醇或苯甲醇;烷基苯甲酸酯(alkyl parabens)如甲基或丙基苯甲酸酯(propyl paraben);邻苯二酚;间苯二酚;环己醇;3戊醇;和M-甲酚);低分子量(约小于10个残基)多肽;蛋白,如血清白蛋白,凝胶或免疫球蛋白;亲水性聚合体如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸如甘氨酸、谷氨酸、天冬酰胺酸、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖,双糖以及其他碳水化合物包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂如EDTA;糖,如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇;形成抗衡例子的盐如钠;金属复合物(例如,锌-蛋白质复合物);和/或非离子表面活性剂如TWEENTM、PLURONICSTM或聚乙二醇(polyethylene glycol)(PEG)。

[0279] 这里的配方也可能包含不止一个必要的活性化合物对正在治疗的特定的症状,最好那些具有互补的活性,不会彼此负作用。这些分子都是以对预定目的有效的数量,适当存地在于化合物中。

[0280] 该活性成分也可以埋入制备的微胶囊中,例如,通过凝聚技术或界面聚合,例如,羟甲基纤维素(hydroxymethylcellulose)或凝胶-微胶囊和聚甲基丙烯酸甲酯(methylmethacrylate)微胶囊,分别在胶体给药系统中(例如,脂质体、白蛋白微球、微乳、纳米粒子和纳米胶囊)或在普通乳液(macroemulsions)中。这种技术已披露于Remington's Pharmaceutical Sciences,16th edition,Osol, A. Ed. (1980)。

[0281] 使用该配方于体内,实施必须是无菌的。这是很容易被实现例如通过无菌过滤膜过滤。

[0282] 缓释制剂可能会有所制备。缓释制剂的合适的例子包括含有抗体的固体疏水聚合体的半透基质,其基质是以成形物品的形式,例如,胶卷或微胶囊。缓释基质的例子包括聚酯、凝胶(例如,聚(2-羟乙基甲基丙烯酸甲酯)或聚(乙烯醇))、聚乳酸(美国专利号3773919)、L-谷氨酸和 γ -乙基-L-谷氨酸的共聚物、不可降解乙烯醋酸乙烯酯(ethylene-vinyl acetate),可降解乳酸-乙醇酸的共聚物,例如Lupron DepotTM(注射微球包括乳酸-乙醇酸共聚物和醋酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)),以及聚D-(-)-3-羟丁酸。虽然聚合体如乙烯醋酸乙烯和乳酸乙醇酸能够分子释放超过100天,某些水凝胶释放蛋白质用较短的时间周期。当装入胶囊的抗体在体内保持相当长的时间时,他们可能会变性或聚合,由于在37℃暴露于潮湿环境的结果,导致损失生物活性并可能改变免疫原性。针对依赖相关机制的稳定性,制定合理的策略。例如,如果聚合机制被发现是通过硫代二硫物交换形成分子间的S-S键,稳定性的得到,通过改变巯基残基,从酸性溶液冻干,控制水分含量,使用适当的添加剂,并制定具体的聚合体基质成分。

[0283] 对本发明抗体全身给药的首选配方被记载于美国临时专利申请中61/042,736(即

“Pharmaceutical Compositions for Binding Sphingosine-1-Phosphate”), 于 2008 年 4 月 5 日提交, 而且一般拥有该即时发明。这个配方描述于下文的示例 12。

[0284] D. 非治疗性使用的抗体

[0285] 对生物活性脂类的抗体可作为亲和纯化制剂。在这个过程中, 这种抗体被固定在固相就像 Sephadex 树脂或滤纸, 是本技术领域众所周知的常用技术。固定化的抗体接触包含鞘脂类的样本进行纯化, 并在此后该支持物将被合适的溶剂冲洗掉, 这将充分地清除样品中的所有物质, 除了鞘脂类, 因其被结合在固定化的抗体上。最后, 支持物被其他合适的溶剂清洗, 如甘氨酸缓冲剂, 例如, 在 pH3 到 pH5 之间, 将从抗体上释放鞘脂类。

[0286] 抗脂类抗体也可能有利于目标脂质的诊断化验, 例如, 查明其表达于特定的细胞、组织 (如活检样品) 或体液。这种诊断方法可能有利于心血管或脑血管疾病或紊乱的诊断。

[0287] 对于诊断应用, 抗体通常会被一可测部分进行标记。许多标签是可以用的, 可大致分为以下类:

[0288] (a) 放射性同位素, 如 ^{35}S 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^3H 和 ^{131}I 。该抗体可以用该放射性同位素进行标记, 使用的技术已披露, 例如 *Current Protocols in Immunology*, Volumes 1 and 2, Coligen et al., Ed. Wiley-Interscience, New York, N. Y., Pubs. (1991), 并且放射性同位素可以使用闪烁计数进行测量。

[0289] (b) 荧光标签, 如稀土螯合物 (铈螯合物) 或荧光素及其衍生物、罗丹明及其衍生物、dansyl、Lissamine、藻红蛋白和得克萨斯州红色荧光标签可用。该荧光标签可以连接到抗体, 使用的技术已被披露, 例如《*Current Protocols in Immunology*》。荧光可以使用荧光计进行量化。

[0290] (c) 各种酶底物标签可供选择。例如, 美国专利号 4275149 提供了对这些的评论。这种酶一般催化发色底物的化学反应, 其可使用各种技术来测量。例如, 这种酶可以催化底物中的一颜色变化, 其可以用分光光度计测量。另外, 这种酶可以改变荧光或底物的化学发光。量化荧光变化的技术如上文所述。化学发光底物通过化学反应成为电子激发态, 随后可发光, 并可以被测量 (例如使用化学发光仪 (chemiluminometer)) 或贡献能量给荧光受体。酶标签的例子包括荧光素酶 (如萤火虫荧光素酶和细菌的荧光素酶。美国专利号 4737456)、虫荧光素、2,3-二氢酞肼 (2,3-dihydrophthalazinediones)、苹果酸脱氢酶、脲酶、过氧化物酶如辣根过氧化物酶 (HRPO)、碱性磷酸酶、 β -半乳糖苷酶、糖化酶、溶菌酶、糖类氧化酶 (如葡萄糖氧化酶、半乳糖氧化酶和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶), 杂环氧化酶 (heterocyclic oxidases) (如尿酸和黄嘌呤氧化酶)、乳过氧化物酶、微过氧化物和其他类似物。连接酶到抗体的技术被披露, [见, O'Sullivan, et al., *Methods for the Preparation of Enzyme-Antibody Conjugates for use in Enzyme Immunoassay*, in *Methods in Enzym.* (ed J. Langone & H. Van Vunakis), Academic press, New York, 73: 147-166 (1981)]。

[0291] 酶与底物结合的例子包括, 例如:

[0292] (i) 辣根过氧化物酶 (HRPO) 与氢过氧化物酶为底物, 其中过氧化氢酶氧化一染料前体 (如, 邻苯二胺 (orthophenylene diamine) (OPD) 或 3,3',5,5'-四甲基联苯胺盐酸盐 (3,3',5,5'-tetramethyl benzidine hydrochloride) (TMB) 的);

[0293] (ii) 碱性磷酸酶 (AP) 与准硝基苯磷酸盐 (para-Nitrophenyl phosphate) 为显色

底物；及

[0294] (iii) β -D-半乳糖苷酶 (β -D-galactosidase) (β -D-Gal) 与显色底物 (如, p-硝基苯- β -D-半乳糖苷酶 (p-nitrophenyl- β -D-galactosidase)) 或荧光底物 4-甲基伞形基- β -D-半乳糖苷酶 (4-methylumbelliferyl- β -D-galactosidase)。

[0295] 许多其他的酶底物组合是可以用的, 对那些本技术领域中的熟练人员。对于这些一般性的评论, 见美国专利号 4275149 和 4318980。

[0296] 有时, 标签是间接结合到抗体。熟练的工匠了解各种技术以实现这一目标。例如, 该抗体可与生物素结合, 并且上述的三个大类标签的任何标记可与抗生物素蛋白结合, 或反之亦然。生物素选择性连接到抗生物素蛋白, 因此标签可以用这种间接的方式与抗体结合。另外, 要实现标签与抗体的间接结合, 抗体和一小半抗原连接 (如地高辛) 并且一个不同类型的上述标签和一抗半抗原抗体 (如抗地高辛抗体) 连接。因此, 标签与抗体的间接连接就得以实现。

[0297] 在本发明的另一实施例中, 该抗体不需要被贴上标签, 并且使用一结合到抗脂类抗体的标记了的第二抗体, 能检测这里所说的。

[0298] 本发明中的抗体可用于任何已知的检测方法, 如竞争结合检测 (competitive binding assays), 直接和间接夹心检测和免疫检测。见, 例如, Zola, Monoclonal Antibodies :A Manual of Techniques, pp. 147-158 (CRC Press, Inc. 1987)。

[0299] 竞争结合检测依赖于一个标签的能力, 标准的与试验样品竞争, 分析结合了有限数量的抗体。在测试样品中生物活性脂质的量与标准数量, 其适合结合到抗体上的, 相比是成反比的。为了便于确定标准数量, 其结合的数量, 一般来说抗体在竞争之前或之后是不溶解的, 因此结合到抗体上的标准物和分析物可以方便被分离与仍未结合的标准物和分析物。

[0300] 夹心检测涉及使用两个抗体, 能够被检测到每一个能结合到不同的免疫结合部分, 或蛋白质的表面抗原。在夹心检测中, 测试样品分析物结合第一抗体, 其是固定在一个固体支持物上, 并在此后第二抗体结合到分析物, 从而形成不溶性的三部分组合物。见, 例如, 美国专利号 4376110。第二抗体可能本身是被标有可检测成分 (直接夹心检测), 或可能被测得使用抗免疫球蛋白抗体, 其被标有可检测成分 (间接夹心法)。例如, 一类夹心检测是 ELISA 检测, 在这种情况下, 检出成分是一种酶。

[0301] 对于免疫组织化学, 血液或组织样品可能是新鲜或冷冻或可能石蜡包埋, 并用防腐剂固定, 如福尔马林。

[0302] 该抗体可能也可用于体内诊断检测。一般来说, 抗体被放射性核素标记 (如 ^{111}In , ^{99}Tc , ^{14}C , ^{131}I , ^{125}I , ^3H , ^{32}P 或 ^{35}S), 以致结合的目标分子可以局部使用免疫闪烁法 (immunoscintillography)。

[0303] E. 大肠杆菌诊断试剂盒

[0304] 作为一方便事项, 对生物活性脂类的抗体可以提供在工具包内, 例如, 工具包包含预定数量的试剂带实施该诊断分析说明的。这里抗体被酶标记了, 该工具包将包括该酶要求的底物和所需的辅因子 (例如, 底物前体, 其提供可检测的发色团或荧光团)。此外, 其他添加剂可能包括诸如稳定剂, 缓冲剂 (例如, 块缓冲剂或裂解缓冲剂) 和其他类似物。对于所提供的在试剂溶液中的浓度, 各种试剂的相对含量可能差别很大, 其大大优化了检测的

灵敏度。特别是,试剂可提供的干燥粉末,通常是冻干的,包括辅料,其分解后将提供一试剂容易所要的适当的浓度。

[0305] F. 抗体的治疗用途

[0306] 对于治疗性应用,对生物活性脂类的抗体用药学上可接受的剂型,被施用于哺乳动物,最好是人,如上面讨论的,包括那些能被实施到人的静脉像一团或通过连续输注一段时间,通过肌肉、腹腔内、内脑 (intra-cerebrospinal)、皮下、关节内 (intra-articular)、滑膜腔内 (intrasynovial)、鞘内注射、口服、外用或吸入路线。

[0307] 对疾病的预防或治疗,适当剂量的抗体将取决于要治疗的疾病的类型,如上所述,疾病的严重程度和病程,是否实施抗体是为预防或治疗的目的,以前的治疗,病人的临床病史和对抗的体反应,以及主诊医生的判断。在一次或通过一系列治疗中,适当实施该抗体到病人。

[0308] 依靠疾病的类型和严重程度,约 1 微克 / 公斤到 50 毫克 / 公斤 (如 0.1-20 毫克 / 公斤) 的抗体是一种用于管理病人的初步候选剂量,是否,例如,一个或多个的个别实施,或通过连续滴注。一个典型的每日或每周剂量范围可能从大约 1 微克 / 公斤到 20 毫克 / 公斤或更多,根据上述因素而定。对于反复实施超过数天或更长时间,根据该情况,重复治疗直至所需的疾病抑制症状出现。但是,其他给药可能是有用的。通过常规技术和化验,这种疗法的进展是很容易被监测的,包括,例如, X 线成像。

[0309] 根据本发明的其他实施例,抗体的功效在预防或治疗疾病中能够被提高通过连续实施该抗体的连续或与结合其他有利于那些目的的制剂,如化疗抗癌药物。这些其他药物可能出现实施的合成物中或可能被单独实施。抗体适合于连续实施或与其他制剂组合。

[0310] G. 制造的物件

[0311] 在发明的另一项实施例中,制造的物件包括有利于上述紊乱的治疗的材料被提供。该制造的物件包含一容器和一标签。适当的容器包括,例如,瓶、小瓶、注射器和试管。这些容器可能从不同的材料形成,例如玻璃或塑料。该容器持有的成分,其治疗是有效的,并可能有一个无菌通道端口 (例如,容器可能是一静脉输液袋或一小瓶有一塞子,其可通过皮下注射针头穿透。)。在合成物中该活性制剂是该抗鞘脂类抗体。在标签上,或与之有关联的,容器表明其合成物被用于治疗的选择条件。制造物件可能进一步包括第二容器,包括药学接受的缓冲剂,如磷酸盐缓冲生理盐水、林格氏液和葡萄糖溶液。它可以进一步包括其他材料,从商业和用户的角度可取的,包括其他缓冲剂,稀释剂,过滤器,针,注射器和工具包内带使用说明。

[0312] H. 基于结构设计的人类化单克隆抗体识别生物活性脂类:药物发现平台

[0313] Lpath 公司专有的免疫 Y2™ 技术允许生产单克隆抗体对生物活性脂类,包括鞘脂类。Lpath 公司的单克隆抗体 Sonepcizumab 和 Lpathomab (也称为 LT1009 和 LT3015,分别针对 S1P 和 LPA) 是对生物活性脂类的抗体药物第一同类例子。

[0314] 由于在 LT1009 和 LT3015 的结构框架中的相似之处,以及通过帮助最近获得关于 LT1009Fab 片段-S1P 合晶体的 X 射线衍射数据,人们相信,在硅片模型中可以用来对不同的生物活性脂质靶生成新的单克隆抗体,而不需要免疫小鼠。这是方便的,通过鞘脂类和类似生物活性鞘脂的相对小的序列 / 结构空间,相比较于蛋白质抗原。据认为昂贵和复杂的人类化过程,也可以用这个方法避免,通过在硅片技术上使用这个。建议使用构效关系 (SAR)

检测对免疫 Y2 平台的独特性,以制造在人类化框架和 LT3015 和 / 或 LT1009CDR 的 CDRs 中的突变,得以改变他们的亲和力和 / 或各自的配体特异性。据认为,最终的突变可被制造以改变该特异性以致这样的抗体结合点可以被改变成完全不同的配体,例如从 LPA 或 S1P(取决于是否 LT3015 或 LT1009 是起点)到另一生物活性脂质。

[0315] 本发明将得到更好的理解参照下面的例子,这是为了仅仅说明该最佳模式现在显然用于实践本发明。本发明的范围并不限于被视为本公开。

[0316] 例子

[0317] 例子 1:对 S1P 的小鼠单克隆抗体 (SphingomabTM;LT1002)

[0318] 一种治疗性抗体特异性结合不需要的鞘脂类来实现有益作用的类型,如,(1) 降低不需要的毒性鞘脂类(和 / 或他们代谢前体的浓度)有效浓度,这些会提高不需要的功效如心脏中毒、致癌或血管生成的功效;(2) 抑制不需要的结合,有毒的、致癌的或血管生成的鞘脂类结合到细胞受体,因此,和 / 或降低能够结合到这样的受体的鞘脂类的浓度。这种治疗效果的例子包括,但不限于,利用抗 S1P 抗体来降低有效的体内可用的 S1P 血清浓度,从而阻止或至少限制的 S1P 的致癌性和血管生成的功效及在 post-MI 心脏衰竭,癌症或纤维生成(fibronogenic)疾病中的作用

[0319] 巯基 S1P 被合成以致包含一反应组可以交叉连接该 S1P 的基本结构特征到载体分子如 KLH。在先免疫,该硫代 S1P 类似体是通过 IOA 或 SMCC 的共轭交联到蛋白质载体(如, KLH)使用标准方案。SMCC 是双功能交联剂,其与伯胺和巯基团反应,并代表首选交联剂。

[0320] 瑞士韦伯斯特(Swiss Webster)或 BALB-C 小鼠被免疫了四次,经过 2 个月时间以每一次注射 50 μ g 的免疫原(SMCC 促进了巯基-S1P 和 KLH 的共轭)。血清标本被采集,在第二,第三和第四免疫后的两个星期,并且对所存在的抗 S1P 抗体,通过直接的 ELISA 筛选。来自显示高滴度抗体的动物的脾随后被用于生成杂种细胞的每个标准融合程序。结果产生的杂交瘤细胞被长至汇合,之后细胞上清被收集用作 ELISA 分析。在这被免疫了的 55 个小鼠,8 例反应良好,对 S1P 显示出明显的抗体的血清滴量反应。根据这些信息,随后利用这些小鼠的脾和骨髓瘤细胞按既定程序进行溶合。由此产生的 1500 杂交瘤细胞,然后通过直接使用 ELISA 来筛选,产生 287 个阳性杂交瘤细胞。由直接 ELISA 筛选的这些 287 个杂交瘤细胞,159 个滴度显著。然后,159 个杂交瘤细胞的每个被延伸到 24 井板。然后延伸的杂交瘤细胞的条件培养基,重新筛过,以确定具有可以分泌抗体能力的稳定的杂交瘤细胞,需要注意。竞争性 ELISA 试剂盒首选在滴定量最高为 60 的稳定杂交瘤。

[0321] 对筛选的 55 个小鼠和近 1500 个杂交瘤细胞,发现了一个杂交瘤细胞其显示了执行性能,证明了有限稀释克隆技术是必需的,得以最终产生一真正的单克隆抗体。这个过程产生了 47 个克隆,其中大部分被视为生产 S1P 抗体阳性。在这 47 个克隆中,6 个被扩展到 24 井板,随后通过竞争 ELISA 筛选。从 4 个保持阳性的克隆中,一个被选为发起 S1P 的单克隆抗体的大规模生产。SCID 小鼠被注入这些细胞以及由此产生的腹水是纯化的蛋白 A(50%收益率)并分析内毒素水平“(< 3EU/mg)。对于一轮腹水生产,注射 50 只小鼠,共生产了 125 毫升腹水。该抗体作为 IgG1 κ 的同种类型,并且经过 HPLC 被视为 > 95%纯化。抗体被制备在 20mM 磷酸钠和 150mM 氯化钠(pH 值 7.2)中,并保存于 -70℃。这种抗体是指定的 LT1002 或 SphingomabTM。

[0322] 阳性杂交瘤细胞克隆(指定为克隆 306D326.26)被存放和 ATCC(安全存放,存储

号 SD-5362) 在一起, 并代表第一小鼠的 mAb 直接对 S1P。该克隆也含有抗体重链和轻链的可变区, 其可以被用于生产“人类化”的抗体变异体, 以及所需的序列信息, 以构建嵌合抗体。

[0323] 血清和细胞上清液的筛选为 S1P 特异性抗体是经过直接 ELISA 法, 使用巯基 S1P 作为抗原模拟。进行标准 ELISA 法, 除了 50u1 的样品 (血清或细胞上清液) 被等量的 PBS/0.1% Tween-20 (PBST) 稀释, 在初步孵化过程中。ELISAs 被进行在 96 井高结合 ELISA 板 (Costar) 中, 涂有 0.1 μ g 的化学合成的巯基-S1P 在结合缓冲液中共轭到 BSA (33.6mM 碳酸钠, 100mM 碳酸氢钠; pH 值 9.5)。在 ELISA 板井中, 该巯基-S1P-BSA 在 37°C 下孵化 1 小时。在 4°C 下过夜。然后用 PBS (137mM 氯化钠, 2.68mM 氯化钾, 10.14mM 磷酸氢二钠, 1.76mM 磷酸二氢钾, pH 值 7.4) 洗涤四个次, 并在室温下用 PBST 封锁 1 小时。对于初步孵化, 75uL 样品 (包含要测量的 S1P) 被孵化, 用 25uL 的 0.1 μ g/mL 抗 S1P 的 mAb 稀释在 PBST 中并添加到一井的酶标板。每个样品进行一式三份井。经过室温下经过 1 小时孵化, ELISA 板用 PBS 洗四次并且用每井 100u1 的 0.1 μ g/mL 的 HRP 山羊抗鼠二级 (Jackson ImmunoResearch), 在室温下孵化 1 小时。然后板用 PBS 洗涤四次并且暴露到四甲基联苯胺 (Sigma) 为 1-10 分钟。该检测反应被阻止通过增加的等量的 1M 硫酸。样品的光学密度被测量, 通过使用 EL-X-800ELISA 板识别器 (Bio-Tech) 在 450nm 下测定。

[0324] 对于交叉反应, 除了有下列变更事项外, 如上所述进行竞争 ELISA 法。该初步孵化包括竞争者 (S1P, SHP, LPA 等) 和生物素共轭抗 S1P 单克隆抗体。纯化单克隆抗体的生物素化被进行, 使用 EZ-Link 的磺胺基琥珀酰亚胺-生物素包 (EZ-Link Sulfo-NHS-Biotinylation kit) (Pierce)。测定生物素结合作为试剂盒方案, 并且范围是从 7 到 11 个生物素分子每个抗体。制备竞争者如下: 在 DPBS/BSA [1mg/ml 的自由脂肪酸 BSA (Calbiochem 公司) 在 DPBS (Invitrogen 公司 14040-133) 中] 中重组之前, 脂质原料被超声波降解并被氩气干燥。纯化的抗 S1P 单克隆抗体有必要稀释在 PBS/0.5% Triton X-100 中。竞争者和抗体混合在一起以致产生 3 份竞争者对 1 份抗体。HRP-共轭链霉抗生物素蛋白的二级抗体 (Jackson ImmunoResearch) 是被用来产生信号。

[0325] 竞争 ELISA 数据的另一个方面是它表明抗 S1P 的单克隆抗体无法从增加在竞争实验中的天然 S1P 中区分巯基-S1P 类似物。它还表明该抗体不识别任何氧化产物由于类似物被构建时没有任何双键。抗 S1P 的单克隆抗体也被检测对包含双键的自然产物, 其被允许在室温下保存 48 小时。天然 S1P 的反相 HPLC 被进行是根据以前报告的方法 (Deutschman, et al. (July 2003), *Am Heart J.*, vol. 146 (1): 62-8), 并且结果显示保持时间无差异。此外, 单克隆抗体对各种脂类的结合特性相比较表明, 通过抗体识别的抗原表位不涉及在天然 S1P 的双键区中的烃链。另一方面, 由单克隆抗体识别的抗原表位是该区包含基于主链的鞘氨醇上的氨基醇加上游离磷酸盐。如果游离磷酸盐是与胆碱 (如和 SPC 的情况下) 相连接, 然后结合有所减少。如果该氨基基团被酯化成脂肪酸 (如和 C1P 的情况下), 发现没有抗体的结合。如果该鞘氨醇氨基醇主链被甘油主链取而代之 (如和 LPA 的情况下), S1P 的特异性单克隆显示出没有结合。这些抗原表位图谱数据表明, 只有一个抗原表位在由单克隆抗体所识别的 S1P 上, 这种抗原表位是由 S1P 唯一的极性头部确定的。

[0326] 在一采用 ELISA 实验的类似测量中, 适当控制材料是有意义的以确保这种抗 S1P 的单克隆抗体不识别无论是蛋白质载体或是交联制剂。例如, 一般的交联制剂 SMCC 被交换为 IOA, 在改变巯基-S1P 成 BSA, 作为在 ELISA 中沉淀材料。当使用 IOA 时, 抗体的结合特

性几乎与当使用 BSA-SMCC- 巯基-S1P 的时候的特性相同。同样, KLH 被交换为 BSA, 作为蛋白质其和巯基-S1P 复合作为沉淀原料。在本实验中, 抗体的结合特性也没有显著差异。

[0327] 结合动力学: 因为脂类的属性, S1P 对其受体或其他部分的结合动力学, 传统上一直存在有问题。许多问题都与脂类的不溶性有关。对于生物分子间相互作用的分析 (BIAcore) 的测量, 通过直接固定 S1P 到 BIAcore 芯片上, 这些问题得以克服。然后抗体流过芯片表面, 并且测定光密度变化, 以确定抗体对 S1P 的结合特性。为了规避抗体的双价结合属性, S1P 是以低密度涂在芯片。此外, 该芯片涂有各种密度的 S1P (7、20 和 1000RU) 并且抗体的结合数据是全局适用的 1 : 1 的互动模式。结果表明在光密度中的变化, 归因于单克隆抗体结合到 S1P 以 S1P 的三个不同的密度。总之, 单克隆抗体到 S1P 的亲合力被确定为非常高, 大概的范围在 88 皮摩尔 (picomolar) (pM) 至 99nM, 这取决于是否单价或双价模型被用来分析结合数据。

[0328] 例子 2 :ELISA 检测法

[0329] 1. 定量 ELISA 试剂盒

[0330] 微孔 ELISA 板 (Costar, Cat No. 3361) 被涂有稀释在 1M 碳酸盐 (Carbonate) 缓冲液 (pH9.5) 中的兔抗鼠 IgG, F(ab')₂ 片段的特异性抗体 (Jackson, 315-005-047) 在 37°C 下 1 小时。板用 PBS 洗涤并封锁于 PBS/BSA/Tween-20 在 37°C 下 1 小时。对于初步孵化, 稀释非特异性鼠 IgG 或人 IgG, 整个分子 (用于校正曲线) 和要测量的样品被添加到井中。板被冲洗, 并用每井 100ul 的 HRP 共轭稀释 1 : 40,000 (Jackson, Cat. No. 115-035-146) 的羊抗鼠 (H+L) 进行孵化, 在 37°C 下孵化 1 小时。洗涤后, 用四甲基联苯胺 (tetramethylbenzidine) (Sigma 公司, Cat No. T0440) 检测酶反应并通过添加 1M 硫酸来停止。采用 Thermo Multiskan EX 在 450nm 下用测定光密度 (OD)。原始数据被转移到 GraphPad 软件进行分析。

[0331] 2. 直接 ELISA 试剂盒

[0332] 微孔 ELISA 板 (Costar, Cat No. 3361) 涂有稀释在 1M 碳酸盐 (Carbonate) 缓冲液 (pH9.5) 中的 LPA-BSA, 在 37°C 下 1 小时。板用 PBS 洗涤 (137mM 氯化钠、2.68mM 氯化钾、10.1mM 磷酸氢二钠、1.76mM 磷酸二氢钾, pH 值 7.4) 并用 PBS/BSA/Tween-20 封锁, 室温下 1 小时或在 4°C 过夜。被测试的样品分别稀释在 0.4 微克/毫升、0.2 微克/毫升、0.1 微克/毫升、0.05 微克/毫升、0.0125 微克/毫升和 0 微克/毫升以及每井中加入 100 微升。板被冲洗, 并用每井 100ul 的 HRP 共轭羊抗鼠 (1 : 20,000 稀释) (Jackson, Cat. No. 115-035-146) 进行孵化, 在 37°C 下孵化 1 小时。洗涤后, 用四甲基联苯胺 (tetramethylbenzidine) (Sigma, cat. no. T0440) 检测酶反应, 并通过添加 1M 硫酸来停止。采用 Thermo Multiskan EX 在 450nm 下用测定光密度 (OD)。原始数据被转移到 GraphPad 软件进行分析。

[0333] 3. 竞争检测

[0334] 在 ELISA 试剂盒中检测 mAbs 的特异性。微孔 ELISA 板 (Costar, Cat No. 3361) 涂有稀释在 1M 碳酸盐 (Carbonate) 缓冲液 (pH9.5) 中的 18:0 的 LPA-BSA, 在 37°C 下 1 小时。板用 PBS 洗涤 (137mM 氯化钠、2.68mM 氯化钾、10.1mM 磷酸氢二钠、1.76mM 磷酸二氢钾, pH 值 7.4) 并用 PBS/BSA/Tween-20 封锁, 在 37°C 1 小时或在 4°C 过夜。对初步孵化 0.4ug/mL 抗-LPA 单克隆抗体片段和指定数量的 (14:0, 16:0, 18:0, 18:1, 18:2 and 20:4) LPA, DSPA, 18:1 的 LPC (溶血磷脂酰胆碱 (lysophosphatidylcholine)), S1P, 神经酰胺和神经酰胺-1-磷酸被加入到 ELISA 板井中, 并在 37°C 下孵化 1 小时。板被冲洗, 并用每井 100ul

的 HRP 共轭羊抗鼠 (1 : 20,000 稀释) (Jackson, Cat. No. 115-035-003) 或 HRP 共轭羊抗人 (H+L) 的稀释 1 : 50,000 (Jackson, Cat. No. 109-035-003) 进行孵化, 在 37℃ 下孵化 1 小时, 洗涤后, 用四甲基联苯胺 (tetramethylbenzidine) (Sigma, cat. no. T0440) 检测酶反应, 并通过添加 1M 硫酸来停止。采用 Thermo Multiskan EX 在 450nm 下测定光密度 (OD)。原始数据被转移到 GraphPad 软件进行分析。

[0335] 例子 3 : SPHINGOMAB 小鼠的单克隆抗体是对 S1P 的高度特异性

[0336] 竞争性 ELISA 证明相对于其他生物活性脂类, SPHINGOMAB 对 S1P 的特异性。SPHINGOMAB 证明对鞘氨醇 (SPH)、S1P 或溶血磷脂酸 (LPA) 的立即代谢前体无交叉反应, 重要的细胞外信号分子, 在结构和功能上相似于 S1P。SPHINGOMAB 不识别其他结构类似的脂类和代谢物, 包括神经酰胺 -1- 磷酸 (C1P), 二氢鞘氨醇 (dihydrosphingosine) (DH-SPH), 磷脂酰丝氨酸 (PS), 磷脂酰乙醇胺 (PE) 或鞘磷脂 (SM)。SPHINGOMAB 与二氢鞘氨醇 -1- 磷酸 (DH-S1P) 和, 至一较小范围, 鞘氨醇磷脂酰胆碱 (sphingosylphorylcholine) (SPC) 没有交叉反应。

[0337] 例子 4 : 生物活性 SPHINGOMAB

[0338] SPHINGOMAB 已被证实可以显著减少脉络膜新生血管 (CNV) 和在小鼠模型的 CNV 眼中疤痕的形成, 并也抑制小鼠心肌疤痕形成。这些结果和其他的被披露美国专利申请序列号 11/924,890 (attorney docket no. LPT-3010-UT)。于 2007 年 10 月 26 日提交, 标题 “Compositions and Methods for Binding Sphingosine-1-Phosphate”, 其全部纳入于此。

[0339] 例子 5 : 克隆及 S1P 小鼠单克隆抗体的可变区特性 (LT1002 ; Sphingomab)

[0340] 这个例子报告了对 S1P 的小鼠单克隆抗体的克隆。总体策略包括克隆小鼠可变区的轻链 (VL) 和重链 (VH) 两者。306D VH 的一致性序列表明恒定区片段与 γ 2b 同型保持一致。同恒定区的轻链 (CL) 以及恒定区的重链 (CH1, CH2 和 CH3) 一起克隆该小鼠的可变区, 导致嵌合抗体构造。

[0341] 1. 小鼠单克隆抗体的克隆

[0342] 从抗 S1P 的杂交瘤细胞系 306D326.1 (ATCC# 的 SD-5362) 来的克隆生长在 DMEM 中 (Dulbecco's Dulbecco's Modified Eagle Medium with GlutaMAX™ I, 4500mg/L D-Glucose, Sodium Puruvate ; Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA, 111-035-003), 10% 胎牛血清 (FBS) (Sterile Fetal Clone I, Perbio Science), 和 1 倍的谷氨酰胺 / 青霉素 / 链霉素 (Gibco 公司 / Invitrogen 公司)。从 107 个杂交瘤细胞分离出全部 RNA, 使用基于 RNeasyMini 试剂盒 (Qiagen, Hilden Germany) 的程序。按照制造商的方案, 该 RNA 被用于生成第一链 cDNA (第一链合成试剂盒, Amersham Biosciences 公司)。

[0343] 免疫球蛋白重链可变区 (VH) 的 cDNA, 经 PCR 扩增, 使用引物 MHV7 (MHV7 : 5' -ATGGRATGGAGCKGGRTCTTTMTCTT-3' [SEQ ID : 1]) 联合了 IgG2b 恒定区引物 MHC1/2a/2b/3 混合剂 (MHC1 : 5' -CAGTGGATAGACAGATGGGGG-3' [SEQ ID : 2] ; MHC2a : 5' -CAGTGGATAGACCGATGGGGC-3' [SEQ ID : 3] ; MHC2b : 5' -CAGTGGATAGACTGATGGGGG-3' [SEQ ID : 4] ; MHC3 : 5' -CAAGGGATAGACAGATGGGGC-3' [SEQ ID : 5])。该反应产物被连接到了 pCR2.1®-TOP0® 载体中 (Invitrogen 公司), 使用拓补异构酶克隆® 试剂盒 (TOP0-TA cloning® kit) 和序列。然后重链的可变区, 从这个载体, 经 PCR 扩增, 并插入作为 Hind III 和 Apa I 片段, 结合到表达载体 pG1D200 (见美国专利号 7060808) 或 pG4D200 (id.), 其中包

含 HCMVi 启动子、一前导序列和该 γ -1 恒定区到产生质粒 pG1D200306DVH。:306D VH 的一直序列 (如下所示) 表明,该恒定区片段是一致于与 γ -2b 的同型。

[0344] 类似的,免疫球蛋白卡帕 (kappa) 链可变区 (VK) 使用 MKV20 引物的扩增 (5'-GTCTCTGATTCTAGGGCA-3' [SEQ ID :6]) 联合了卡帕恒定区引物 MKC (5'-ACTGGATGGTGGGAAGATGG-3' [SEQ ID :7])。这个反应产物被连接到了 pCR2.1®-TOPO®载体中,使用 TOPO®-TA 克隆®试剂盒和序列。然后该轻链可变区,经 PCR 扩增,并插入作为 BAMHI 和 Hind III 片段进入到表达载体 pKN100 (见美国专利号 7060808),其中含有 HCMV (巨细胞病毒) 启动子、一前导序列和产生质粒 pKN100306DVKd 的人类 K (kappa) 恒定区。

[0345] 该重和轻链质粒 pG1D200306DVH 加上 pKN100306DVK 被转入 DH4a 细菌并保存在甘油中。制备大规模质粒 DNA,如制造商 (Qiagen 公司,无内毒素 MAXIPREP™ 试剂盒) 所述。DNA 样本纯化使用 Qiagen 公司的 QIAprep 自旋小量制备试剂盒 (QIAprep Spin Miniprep Kit) 或 EndoFree 质粒兆丰/马克西试剂盒 (EndoFree Plasmid Mega/Maxi Kit),使用 ABI 3730x1 自动测序设备测序,其也将该荧光信号翻译成相应碱基序列。在 5' 和 3' 末端设计引物以致获得的序列将会重叠。该引物长度为 18-24 个碱基,并且最好他们含有 50% 量的 GC,并且无预测的二聚体或二级结构。从 Sphingomab™,对于鼠标的 VH 和 VL 区的氨基酸序列是 SEQ ID :8 和 9,分别 (见表 2)。该 CDR 的残余物 (见 see Kabat, EA (1982), Pharmacol Rev, vol. 34 :23-38) 如表 2 中下划线,并且是单独显示在下面的表 3 中。

[0346] 表 2 :源自小鼠单克隆抗体, Sphingomab™ 的 V_H 和 V_L 区

[0347] 鼠 V_H 区 QAHLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGFIFIDHTIHWMKQRPE SEQ ID :8

[0348] QGLEWIGCISPRHDITKYNEMFRGKATLTADKSSTTAYIQVNSLTFEDSAVYFCARGGFYGSTIWFDFW
GQGTTLTVS

[0349] 鼠 V_L 区 ETTVTQSPASLSMAIGKVTIRCITTTDIDDMMNWFQQKPGEPPNLLI SEQ ID :9

[0350] SEGNI LRPGVPSRFSSSGYGTDFLFTIENMLSEDVADYYCLQSDNLPF

[0351] TFGSGTKLEIK

[0352] 表 3 :鼠 V_H 和 V_L 区的鼠 Sphingomab™ 的 CDR 序列

[0353]

V_L CDR	CDR
ITTTDIDDDMN (SEQ ID NO :10)	CDR1
EGNLRP (SEQ ID NO :11)	CDR2
LQSDNLPFT (SEQ ID NO :12)	CDR3
V_H CDR	
DHTIH (SEQ ID NO :13)	CDR1
CISPRHDITKYNEMFRG (SEQ ID NO :14)	CDR2

GGFYGSTIWFDF (SEQ ID NO :15)	CDR3
------------------------------	------

[0354] 几种嵌合抗体可变 (V_H 和 V_L) 区的氨基酸序列进行比较见表 4。在种系前导序列之后,这些变异体被克隆到表达载体中。该种系前导序列被强调在表 4 中,对 pATH200 序列 (前 19 个氨基酸) 和 pATH300 序列 (前 22 个氨基酸)。CDRs 都是以粗体显示。氨基酸依照每个重链和轻链序列的 C- 末端,在表 4 中用斜体字显示。这是前几个氨基酸的恒定区和可变区的一部分。

[0355] 应当指出,虽然 pATH200 和 pATH300 系列数字通常是指包含特定的可变区变异体序列的载体,以便于这种命名法可以用在这里,指定并辨别每一个不同的可变区。

[0356] 对小鼠 V_H 和 V_L 区序列被用来构建分子模型,以确定哪些框架残基应该被纳入人类化抗体。

[0357]

表 4: 人类化的 V_H (pATH200 系列) 和 V_L (pATH300 系列) 区的氨基酸, 来自人类化抗 S1P 抗体的变异体, 前导序列用下划线标出, CDRs 用粗体标出。

V _H 变异体	
pATH200	
SEQ ID NO: 16	<u>mgstailallavlggvcsevqlvqsgaevkkgpeslkiscqsfgyifid</u> thihwvrqmpggglewmgcisp rhdi tkyn
pATH201	m.....
pATH202	f.....i.....
pATH203	i.....
pATH204	f.....
pATH205	m.....i.....
pATH206	a.....f.....i.....
pATH207	m.....a.....
序列续:	
pATH200 续	emfrg <u>qvtisadkssstaylqwsslkasdtamyfcarg</u> fygsti wdf <u>fwggtmvtvssastk</u> gps
pATH201	
pATH202	
pATH203	
pATH204	
pATH205	a.l.....
pATH206	a.l.....
pATH207	

[0358]

表 4 续	
V _L 变异体	
PATH300 (SEQ ID NO: 17)	mdmrvpagllgl111wlpgarcttltqspstlsasvgdrvtitc ttttdiddmnnwyqqepgkapklli egnilrpgv s.....
PATH301	f.....
PATH302	v.....s.....
PATH303	f.....s.....
PATH304	v.....f.....s.....
PATH305	v.....f.....s.....
PATH306	v.....f.....s.....
PATH308	v.....f.....s.....
PATH309	s.....
序列续:	
PATH300 续	psrfsgsgsgtdftlttisklqpedfatyy clqsdnlpft fgggtkleikrewip
PATH301	
PATH302	
PATH303	-
PATH304	
PATH305	--
PATH306	s.....--
PATH308	s.y.....
PATH309	s.y.....

[0359] 2. 嵌合抗体的表达及结合特性

[0360] pG1D200306DVH 加上 pKN100306DVK 这两个的重链和轻链质粒被转入 DH4a 细菌并

保存于甘油中。制备大规模质粒 DNA, 由制造商 (Qiagen 公司, 无内毒素 MAXIPREP™ 试剂盒 Cat No. 12362) 披露。

[0361] 对于抗体表达在非人类哺乳动物系统中, 质粒被转染进入非洲绿猴肾成纤维细胞系 COS7, 经电穿孔 (0.7 毫升在 10^7 细胞 / 毫升), 使用 10 微克对每个质粒。转染的细胞接种于 8 毫升的成长培养基中 4 天。该嵌合 306DH1x 306DVK-2 抗体以 1.5 μ g/ml 被表达在以瞬时共转染 COS 细胞为条件的培养基中。使用 S1P ELISA 检测这个抗体到 S1P 的结合。

[0362] 在定量 ELISA 中, 确定嵌合抗体的表达水平。微孔板 (Nunc MaxiSorp immunoplate, Invitrogen 公司) 分别涂有 100 μ l 量的 0.4 克 / 毫升稀释在 PBS 中的羊抗人 IgG 抗体 (Sigma 公司, St. Louis, MO), 并在 4°C 下孵化过夜。然后板用 200 升 / 井的洗涤缓冲液 (1 $\times$ PBS, 0.1% 吐温 (TWEEN)) 冲洗三次。每个 200 μ l 量稀释的血清样品或融合的上清液被转移到毒素涂层板, 并在 37°C 下孵化 1 小时。随后用洗涤缓冲液 6 次洗涤, 山羊抗人 κ 轻链过氧化物酶结合物 (Jackson Immuno Research) 以 1 : 5000 的稀释被加到每井。反应在室温下进行 1 小时, 用洗涤缓冲液洗涤板 6 次, 并且 150 μ l 的 K-BLUE 底物 (Sigma 公司) 被加到每井, 在室温下黑暗孵化 10 分钟。通过加入 50 μ l 的红色停止 (RED STOP) 溶液 (SkyBio 公司) 停止反应并且在 655nm 下用微孔板检测仪 3550 (Microplate Reader 3550) (Bio-Rad Laboratories 有限公司) 确定吸收。

[0363] 3. 293F 的表达

[0364] 该重链和轻链质粒被转入 TOP10 大肠杆菌 (一剂 TOP10 化学感受态 (Top 10 chemically competent) 大肠杆菌细胞 (Invitrogen 公司, C4040-10)) 并保存于甘油中。制备大规模质粒 DNA, 由制造商 (Qiagen 公司, 无内毒素 MAXIPREP™ 试剂盒 Cat No 12362) 披露。

[0365] 对抗体表达在人系统中, 使用 293fectin (Invitrogen 公司), 质粒被转染进入人胚胎肾细胞系 293F (Invitrogen 公司), 并利用 293F-FreeStyle 培养基 (Invitrogen 公司) 来培养。轻链和重链质粒均被转染以 0.5 克 / 毫升。在细胞浓度为 10^6 cells/mL 中进行转染。在转染 3 天后, 通过在 25°C 下以 1100rpm 速度 5 分钟, 来收集上清液。对该嵌合抗体, 通过定量 ELISA (见前面的例子) 量化表达水平, 并是混合的从 0.25-0.5 克 / 毫升。

[0366] 4. 抗体纯化

[0367] 通过以 0.5 毫升 / 分钟经培养基上清液越过蛋白 A/G 柱 (Pierce 公司, Cat. No 53133), 从培养基上清液纯化单克隆抗体。流动相包括结合缓冲液 (Cat. No 21001) 的 1 倍 Pierce 抗体和 0.1M 的甘氨酸 pH 值 2.7 (Pierce 公司, Elution 缓冲液, Cat. No 21004)。用 1M 磷酸缓冲液, pH 8.0, 稀释 10% (V/V) 收集在 0.1M 甘氨酸中的抗体, 至中和 pH 值。收集的 IgG₁ 被汇集并对 1 倍的 PBS (Pierce 公司, Slide-A-Lyzer Cassette, 3,500 MWCO, Cat. No 66382)) 用尽一切来透析。使用 Centricon Ym-3 (10,000 MWCO Amicon Cat. No 4203), 经 2500rcf 离心过滤, 来浓缩洗出液。通过定量 ELISA 来决定抗体浓度, 就像上面所述, 使用商业骨髓瘤 IgG₁ 保存溶液作为标准。通过 ELISA 测定单克隆抗体的重链型, 使用法单克隆抗体同型试剂盒 (Sigma 公司, ISO-2)。

[0368] 5. 比较抗体变异体到 S1 的结合力

[0369] 表 5, 下面, 显示了带有嵌合抗体的突变种的分析。得以产生这些结果是通过第二个抗体检测结合抗体, 鼠或人 IgG 的特异性, 与 HRpC 共轭。该发色反应被测量并以

光密度 (OD) 来报道。该组的抗体的浓度为 0.1 微克 / 毫升。检测无相互反应的第二抗体与带有 S1P 涂层的基质。

[0370] 表 5 : 比较结合到在嵌合抗 S1P 抗体的变异体上的 S1P

[0371]

可变区	突变	质粒	结合力
HC	Chimeric	pATH50+pATH10	1.5
	CysAla	pATH50+pATH11	2
	CysSer	pATH50+pATH12	0.6
	CysArg	pATH50+pATH14	0.4
	CysPhe	pATH50+pATH16	2
LC	MetLeu	pATH53+pATH10	1.6

[0372] 6. 通过表面等离子体共振 (SPR) 测定结合动力学

[0373] 所有结合力数据被收集在 Biacore2000 光学传感器 (Biacore AB 公司, 瑞典乌普萨拉) 上。S1P 被连接到马来酰亚胺 CM5 传感器芯片。首先, 用相当的 NHS/EDC 混合物 7 分钟激活 CM5 芯片, 接着用乙二胺通过 7 分钟模块化步骤。下一步 sulfo-MBS (Pierce 公司) 以 0.5mM 的浓度通过表面, 在 HBS 中运行缓冲液 (10mM HEPES, 150mM 氯化钠, 0.005% 的 p20, pH 值 7.4)。S1P 被稀释进运行缓冲液的 HBS, 到浓度为 0.1mM, 并被注入以不同长度的时间生产 2 个不同浓度的 S1P 表面 (305 和 470RU)。接下来, 使用 3 倍稀释系列来收集对于单克隆抗体的结合力数据, 对老鼠开始于 16.7nM, 50.0nM, 50.0nM, 16.7nM, and 16.7nM, 分别对应抗体 201308, 201309, and 207308。

[0374] 每个浓度都要测试, 一式两份。使用 50mM NaOH, 表面被重建。在 25°C 下, 收集所有数据。处理响应数据采用参考面以及空白注射。这些数据组 (从两个表面的反应以及每个变异体测试两次是合适的交互模式, 以获得结合力参数。从不同的单体克隆抗体浓度得到数据是全局适用, 使用 1 : 1 (小鼠) 或 1 : 2 (变异体) 的相互作用模型来确定表观结合速率常数。括号中的数字表示在最后一位的错误。

[0375] 例子 6 : 嵌合单克隆抗体到 S1P

[0376] 本文中所使用的术语“嵌合”抗体 (或“免疫球蛋白”) 是指分子包括相同的或同源于抗体中的相应序列的重链和 / 或轻链, 源自某一特定物种或属于特定抗体类或子类, 而该链的其余相同或者同源于抗体中相应序列, 源自其他物种或属于其他抗体类或子类, 以及这样的抗体片段, 只要他们表现出所需的生物活性 (Cabilly, et al., supra; Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 81 : 6851 (1984))。

[0377] 对 S1P 的嵌合抗体的生成, 使用包含源自特定的杂交瘤细胞 (ATCC 安全保管, 存储号 SD-5362) 和人 IgG1 免疫球蛋白的 Fc 区的鼠抗体的活性 S1P 区的可变区 (Fv)。该 Fc 区包含人抗体的 CL、ChL 和 Ch3 区。没有被限制于一特定方法, 嵌合抗体也能够从人的 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgGA 或 IgM 的 Fc 区产生。就像那些在技术领域里产生“人类化”抗体, 通过用人抗体框架区 (如, Fr1, Fr4 等。) IgG1 如一 IgG1 的框架区, 嫁接鼠抗 S1P 的单克隆抗体的互补决定区 (CDRs, 如 CDR1-3)。

[0378] 对于直接 ELISA 实验, 对 S1P 的嵌合抗体对完全鼠单克隆抗体有相似的结合特性。在 96 井高结合 ELISA 平板 (Costar 公司) 上进行 ELISA, 其涂有 0.1ug 的共轭到 BSA 的化学

合成巯基 S1P, 在结合缓冲液中 (33.6mM 碳酸钠, 100mM 碳酸氢钠 ;pH 值 9.5)。在 ELISA 平板内, 巯基 S1P-BSA 在 37℃ 下孵化 1 小时或在 4℃ 下过夜。然后用 PBS (137mM 氯化钠, 2.68mM 氯化钾, 10.14mM 磷酸氢二钠, 1.76mM 磷酸二氢钾, pH 值 7.4) 洗涤板四次, 并在室温下用 PBST 封锁 1 小时。对于初步孵化阶段, 75uL 的样品 (包含要测量的 S1P), 用稀释在 PBST 中的 25 μ L 的 0.1 μ g/mL 抗 S1P 的单克隆抗体孵化, 并添加到 ELISA 平板上一个井。每个样品进行一式三份井。在室温下经过 1 小时孵化, ELISA 平板用 PBS 洗 4 次, 并且用 100uL/井的 0.1 μ g/mL HRP 山羊抗鼠二级 (Jackson ImmunoResearch) 在室温下孵化 1 小时。然后板用 PBS 洗涤 4 次并且暴露到四甲基联苯胺 (Sigma 公司) 1-10 分钟。该检测反应被阻止通过增加一相当的量的 1M 硫酸。在 450nm 下使用一 EL-X-800 ELISA 板检测器 (Bio-Tech 公司) 测量来确定样品的光密度。

[0379] 同样, 无论测量是在免疫动物血清中的抗体滴度还是在抗体生成细胞, 如杂交, 的细胞条件培养基 (例如, 上清液), 首选方法包括用目标配体 (例如, S1P 的巯基类似物, LPA 等) 涂层 ELISA 平板, 其已共价连接到如 BSA 的蛋白载体。

[0380] 如果没有被限制于特定的方法或例子, 嵌合抗体可以被生成对其他脂类靶例如 LPA、血小板激活因子 (PAF)、神经酰胺 (ceramides)、硫酸脂 (sulfatides)、脑苷脂 (cerebrosides)、心磷脂 (cardiolipins)、磷脂酰丝氨酸 (phosphatidylserines), 磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositols), 磷脂酸, 磷脂酰胆碱 (phosphatidylcholines), 磷脂酰乙醇胺 (phosphatidylethanolamines), eicosinoids, 和其他白三烯 (leukotrienes) 等。此外, 许多的这些脂类也可以糖基化和 / 或乙酰化, 如果需要。

[0381] 例子 7: 人类化抗 S1P 单克隆抗体 LT1009 的生成和特性 (Sonepcizumab)

[0382] 小鼠抗 S1P 的单克隆抗体 306D (LT1002 ;SphingomabTM), 其中特异性结合 S1P, 已知能有效抑制各种动物模型中血管生成和肿瘤生长。正如下面所讨论, LT1002 被人类化采用了对人序列同一性和同源性搜索人框架, 其嫁接小鼠的 CDRs 进入到计算机生成的模型来指导一些框架的回复突变。两个变异体, HuMAbHCLC3 (LT1004) (在轻链上有 3 个回复突变) 和 HuMAbHCLC5 (LT1006) (在轻链上有 5 个回复突变) 表现在纳摩尔内的结合亲和力和。另外, 在工程进行进一步的努力以改善人类化的变异体生物物理和生物学特性。人类化的变异体 HuMAbHCCysAlaLC3 (LT1007) 和 HuMAbHCCysAlaLC5 (LT1009), 其中在 HCDR2 上的游离半胱氨酸残基是与表现出了皮摩尔内结合亲和力的丙氨酸取代。所有的人类化的变异体抑制年龄相关性黄斑变性 (AMD) 的脉络膜新生血管 (CNV) 模型的血管新生, 就 HuMAbHCCysAlaLC5 (LT1009) 与亲本鼠抗体相比较, 表现出了优越的稳定性并且体内药效。该变异体 huMAbHCCysAlaLC5 (LT1009) 被指定为 Sonepci zumabTM。

[0383] 1. 对抗 S1P 抗体的人类化设计

[0384] 小鼠单克隆抗体 LT1002 (SphingomabTM) 的可变区经 CDR 移植被人类化 (Winter, 美国专利号 5225539)。CDR 的残基的鉴定基于序列高变性。[Kabat et al. 1991]

[0385] 在这项研究中, 在 IMGT 和 Kabat 数据库中使用结构比对计划 (简 v7.6) 基于人体抗体的同源性检索, 选择合适的受体结构。最初的步骤是, 查询这些人的重变 (VH) 和轻变 (VL) 的序列碱基对与 LT1002 VH 和 VL 分别蛋白质序列, 以确定人类的框架 (FR) 具有高同源性的 FR, 在游标 (Foote, J. & Winter, G. Antibody framework residues affecting the conformation of the hypervariable loops. J Mol. Biol. 224, 487-499 (1992)), 规

范 (Morea, et al., Antibody modeling: implications for engineering and design, *Methods* 20, 267–279 (2000)) 和 VH-VL 接触面 (Chothia, C., Novotny, J., Bruccoleri, R., & Karplus, M. Domain association in immunoglobulin molecules. The packing of variable domains. *J Mol. Biol.* 186, 651–663 (1985)) 的残基, 以及与 CDRs 的规范类和 / 或长度。这个库的每个成员分别对齐鼠抗体的残基的一致性通过该程序进行计算。那些与鼠 FR 最相同的人类序列 FR 序列被鉴定, 产生人“受体”序列初步名单。那些与鼠抗体大部分一致的序列, 在游标、规范和 VH-VL 的接触面 (VCI) 的残基方面, 也被计算。在人类和小鼠之间在这些位点的差异被分为保守和非保守替换, 因此, 最好的框架就是选择非保守的 VCI 与 LT1002 分歧数最低的。CDR 环 L3 和 LT1002 的 H1 可以归类到规范结构, 这些 L3 和 H1 的结构用于选择具有相同规范结构的人类抗体 FRS。无类别的 CDRs, 有人企图用的 CDR 选择长度相同的鼠抗体人框架。该基本原理是 CDR 环结构所依赖的不仅对 CDR 的循环序列本身, 而且在于底层框架残基 (规范的残基)。因此一个具有匹配规范的 CDR 结构和 / 或 CDR 长度人类框架可能会保持嫁接的鼠的 CDR 在最合适的方向, 以维持抗原结合的亲和力。这对于所有的 CDRs 除了 CDRH3, 通过人框架序列的选择来实现。此外, 在可能的地方, 带有不寻常的半胱氨酸或脯氨酸残基的框架被排除。对重链和轻链序列进行分开计算。最后, 个别序列的差异, 贯穿整个框架, 在最佳匹配序列中进行比较。人类抗体最适合上述计算比较, 抗体 AY050707 和 AJ002773 作为最适合的人类框架分别提供轻链和重链的。AY050707 框架已被披露 (见 van den Brink, et al. *Blood*, 15 April 2002, Vol. 99, No. 8, pp 2828–2834), 并且它的序列是有效的 (见, Genbank accession no. AY050707; Homo sapiens clone WR3VL immunoglobulin light chain variable region mRNA, partial cds. ; submitted Nov 13, 2001, last revision April 8, 2002)。

[0386] 同样, AJ002773 抗体框架被披露。[见, Snow, et al. *Eur. J. Immunol.* 28(10), 3354–3361 (1998)], 其顺序是有效的。(见, GenBank, accession no. AJ002772; Homo sapiens mRNA for variable region 5 of immunoglobulin G4 heavy chain patient 2, 2; submitted Nov. 6, 1998, last revision October 16, 2006)。

[0387] AY050707 (轻链) 和 AJ002773 (重链) 两者的序列也都被发现于 IMGT/LIGM, 是来自人类和其他脊椎动物物种的免疫球蛋白 (Ig) 和 T 细胞受体 (TR) 核苷酸序列的综合数据库。这个数据库是由 Marie-Paule Lefranc, LIGM, Montpellier, France 创建于 1989 年, 并于 1995 年 7 月在网上提供。

[0388] 第二步是生成一个 LT1002 的可变区的分子模型, 并得以确定 FR 残基, 其影响抗原结合, 但不包含在游标, 规范和接触面残基组中。对移植供体和受体的可变区的许多结构特征进行了研究, 以便更好地了解各种 FR 残基影响 CDR 环的构造, 反之亦然。在 LT1002 中的非保守 FR 残基很可能造成对 CDR 环的影响, 从游标和规范定义 (见上文) 从而确定了人 FR 的几个残基恢复到原来小鼠的氨基酸 (回复突变 (backmutated))。

[0389] 2. 突变

[0390] 在可变区序列的突变创建使用 QuikChange 定点突变试剂盒 (QuikChange Site-Directed Mutagenesis Kit) (Stratagene 公司, 目录 #200524)。个别反应进行用 50ng 的双链 DNA 模板, 2.5U 的 PfuUltre 高频 DNA 聚合酶和其相应的缓冲剂 (Stratagene 公司, 目录 #200524), 10mM 的 dNTP 和突变寡核苷酸悬浮在 5mM 的 Tris-HCl (pH 值 8.0) 和 0.1mM 的

EDTA 各 125ng 混合。最初的变性在 95℃ 下进行 30 秒,随后 16 个循环扩增:95℃ 下 30 秒,55℃ 下 60 秒和 68℃ 下 8 分钟。随后温度循环,然后最终的反应是 DpnI 消化在 37℃ 下消化 1 小时,以除去 A 甲基化的亲本 DN。由此产生的突变体,转入符合要求的 XL1- 蓝大肠杆菌并种植在含有 50 微克 / 毫升氨苄青霉素的 LB 琼脂中。然后通过测序检查菌落。然后每一突变体培养在 1 升培养摇瓶并使用 EndoFree 纯化质粒纯化试剂盒 (EndoFree Plasmid Purification Kit) Qiagen 公司,目录 #12362。

[0391] 3. 人类化的抗体变异体的生成

[0392] 鼠-人类嵌合抗体 (chMAb 的 S1P) 被构建,是通过克隆 LT1002 的可变区,进入一载体,其包含人类 κ 和重链的恒定区,让全长抗体的表达进入哺乳动物细胞。人类化重链的一代,是移植来自 LT1002 的 VH 的 Kabat 的 CDRs 的 1、2 和 3 进入 AJ002773 的受体框架的结果。最近的对 AJ002773 的种系基因是 VH5-51,其前导序列被并入,作为前导序列,人类化重链的变异体。pATH200 的蛋白序列,第一个 LT1002 的 V_H 的人类化版本与 VH5-51 前导序列,见表 4。在 LT1002 的 V_H 区的情况下,在位点 2、27、37、48、67 和 69 的残基是游标残基或在 V_H 和 V_L 区的接触面,并可能影响到的 CDR 的方向。位点 37 似乎是为 V_H 和 V_L 之间的接触面的关键。在这些人框架内的位点上的残基是和相应的位置上发现的小鼠残基回复突变。该突变, V37M、M48I 和 Y27F, 分别进行了测试。其中一个版本 (pATH205) 包含所有 3 个突变以及 V67A3 加 I69L,另一个版本 (pATH206) 包含所有 5 个突变加 V2A。

[0393] 人类化轻链的生成,是移植来自 AY050707 的 Kabat 的 CDRs 的 1、2 和 3,进入 LT1002VL 的受体框架的结果。最近的对 AY050707 的种系基因是 L11,其前导序列是并入了人类化的轻链构建。pATH300 (LT1002 轻链) 的蛋白质序列见表 4。生殖系前导序列在表 4 中以下划线表示。在 VL 的情况下,4 个非保守的游标位置 4、36、49、64,由于他们涉及支持 CDR 环结构,被选定为回复突变到小鼠残基。LT1002 的分子模型的检验表明,酪氨酸 67 接近 CDR 表面并趋向于抗原结合平面,并能够与 S1P 相互反应。因此, S67Y 的回复突变后来也加入了人类化的版本。引入两个突变分别产生两个版本包含 Y49S 或 Y36F 的任何一个。下列基因突变的组合产生多个版本: (Y49S, F4V), (Y49S, Y36F), (Y49S, Y36F, F4V), (Y49S, G64S), (Y49S, Y36F, F4V, G64S), (Y49S, Y36F, F4V, G64S, S67Y), (Y49S, G64S, S67Y)。

[0394] 4. 人类化的选择引导候选

[0395] 嫁接版的基础的可变区 (pATH200 和 pATH300) 和所有包含回复突变的变异体分别克隆到含有人 V_H 或 V_L 的可变区的表达载体。在与嵌合 (chMAb) 抗体相同的条件下,所有人类化变异体产生在哺乳动物细胞并通过 ELISA 法测试与 S1P 的结合。对人类化的变异体的产量约为 10-20 毫克 / 升和对 chMAb S1P 的产量为 0.3-0.5 毫克 / 升。在还原条件下, SDS-PAGE 在 25kDa 和 50kDa 高纯度 (> 98%) 下暴露出 2 个健,与轻链和重链的预期的主体一致。在非还原性的条件下,以预期的 150K 团,观察单一链。chMAb 被用作在人源化抗体结合实验中的标准,因为它包含与亲本鼠抗体一样的可变区,并承担与人类化抗体相同的恒定区,并因此可以使用相同的 ELISA 检测方案来检测。

[0396] 最初的人源化抗体,其中六个小鼠 CDRs 被嫁接到非变异的人类框架,没有表现出任何可探测的结合到 S1P。 κ 轻链含有的 4 个结合嵌合重链的回复突变 (Y49S, Y36F, F4V 和 G64S),通过 ELISA 法测定显示次优的结合到 S1P。在位点 Y67 上结合一额外的突变显著提高结合力。版本 pATH308 其中包含回复突变 Y49S、Y36F、F4V、G64S 和 S67Y 以及版本

pATH309 其中包含联合嵌合重链的回复突变 Y49S、G64S 和 S67Y, 都产生结合 S1P 的抗体, 类似于 ELISA 法测定的嵌合抗体。两个突变 Y36F 和 F4V 没有必要考虑来自 S1P 结合的回复突变。在 VL 框架中 3 至 5 的回复突变工程需要恢复活性。

[0397] 该游标回复突变 V37M 的结合进入人体的重链框架, 联合嵌合轻链, 就足以恢复类似于嵌合抗体的结合行为。

[0398] 总之, LT1002 的 V_H 区的人类化只需要一个来自小鼠框架序列的氨基酸, 鉴于小鼠的 V_L 框架区, 三或五个小鼠残基不得保留, 以达到结合相当的小鼠亲本 LT1002 (parent LT1002)。

[0399] 5. 人类化引导候选的最优化

[0400] 该小鼠抗 S1P 抗体在重链的 CDR2 (Cys50) 中包含游离半胱氨酸残基, 它们可能潜在地导致一些抗体分子的不稳定。利用定点突变, 创造了 pATH201 的变异体取代了带有丙氨酸 (huMAbHCcysalaLC3) (pATH207), 甘氨酸 (huMAbHCcysalaLC3), 丝氨酸 (huMAbHCcysserLC3) 和苯丙氨酸 (huMAbHCcyspheLC3) 的半胱氨酸残基。用含有 5 回复突变 (huMAbHCcysalaLC5 = LT1009) 的人类化的轻链 (pATH 308), 对半胱氨酸突变异体的重链进行了试验。该变异体在哺乳动物细胞中表达, 然后在体外实验的平板中表现其特点。重要的是, 人类化的变异体表达率显著高于 chMAbS1P。

[0401] 6. 人类化引导候选的深入表征

[0402] i. 特异性。对人类化的变异进行了特异性测试在对 S1P 和其他几个生物脂类的竞争 ELISA 检测中。此法有额外的好处就是考虑到抗原表位的图谱。该人类化的抗体 LT1009 证明对鞘氨醇 (SPH)、S1P 的立即代谢前体或 LPA (溶血磷脂酸) 没有交叉反应, 一个重要的细胞外信号分子, 其是结构性和功能性相似于 S1P。此外, rhuMAb 的 S1P 不识别其他结构类似的脂类和代谢物, 包括神经酰胺 (CER) 的, 神经酰胺-1-磷酸 (C1P)。然而, 由于预期 LT1009 没有交叉反应与神经鞘氨醇磷酸胆碱 (sphingosyl phosphocholine) (SPC), 含有 S1P 的游离磷酸基团的脂质结合胆碱残基。重要的是, 与小鼠抗体相比较, 所有的人类化的变异体表现出特异性。

[0403] ii. 结合亲和力和。结合到 S1P 涂层芯片的 IgG 的 Biacore 测量表明, 变异 LT1004 或 LT1006 显示在低纳摩尔范围类似 chMAb S1P 的结合亲和力。人类化变异体的 LT1007 和 LT1009, 其中半胱氨酸残基被丙氨酸取代表现出了皮摩尔内类似小鼠亲本 LT1002 (Sphingomab™) 结合亲和力。

[0404] iii. 稳定性。在高温下激发后, 对人类化的变异进行了稳定性测试。对展开的热转换 (T_M) 的近似中点进行每个人类化变异体的确定, 通过接受温度范围 60 至 74°C 的上清液。这些温度被选择基于鼠抗体分子在介于温度范围在 50 和 80°C 之间的热激活之后的变性方面观察。在热激活之前和之后, 确定每个变异体的结合特性。小鼠抗体显示 65°C 的 T_M 。与所有其他的变异体相比, 该变异体 huMAbHCcysalaLC5 (LT1009) 显示出优越的 T_M 。表 6 显示了引导人类化候选及其特点。

[0405] 表 6: 引导人类化的 S1P 单克隆抗体候选和特点

[0406] 显示在重链和轻链中的突变数量。柱形说明给出了重链和轻链的一致性。

[0407]

mAb	说明	重链中的突变		轻链中的突变		体外活性	
		CDR	框架	CDR	框架	结合亲和力 (KD1)	特异性 (ELISA)
LT1002	小鼠 mAb 鞘氨醇抗体 (Sphingomab)	无	无	无	无	0.026 ± 0.000nM	高
LT1004	HuHCLC3 pATH201HC pATH309LC	0	1	0	3	1.060 ± 0.010nM	高
LT1006	HuHCLC5 pATH201HC pATH308LC	0	1	0	5	0.690 ± 0.010nM	高
LT1007	HuHCysalaLC3 pATH207HC pATH309LC	1	1	0	3	0.0414±0.00 04nM	
LT1009	HuHCysalaLC5 pATH207HC pATH308LC	1	1	0	5	0.056 ± 0.001nM	高

[0408] iv. 序列

[0409] 与自然出现的抗体,在两个轻链多肽中的每一个和两个重链多肽中的每一个中,LT1009 包含三个互补决定区(每个“CDR”),其组成了抗体分子。紧跟其后,提供了这些六个 CDRs 的每一个的氨基酸序列(“VL”是指免疫球蛋白轻链的可变区,“VH”是指免疫球蛋白重链可变区):

[0410] CDR1 VL:ITTTDIDDDMN[SEQ ID:10]

[0411] CDR2 VL:EGNLRP[SEQ ID:11]

[0412] CDR3 VL:LQSDNLPFT[SEQ ID:12]

[0413] CDR1 VH:DHTIH[SEQ ID:13]

[0414] CDR2 VH:AISPRHDITKYNEMFRG[SEQ ID:18]

[0415] CDR3 VH:GGFYGSTIWFDF[SEQ ID:15]

[0416] 例子 8:人类化 S1P 单克隆抗体的生产和纯化

[0417] 这个例子描述了一个对生物活性脂类鞘氨醇-1-磷酸盐(S1P)具有高亲和力的重组人单克隆抗体(LT1009)的生产。LT1009是全长度的IgG1k同型抗体包括两个的相同的轻链和两个相同的重链,总分子量约为150kDa。该重链包含一个N-连接糖基化位点。该寡糖结构的性质尚未确定,但预计将是一个复杂的具有核心岩藻糖的二天线结构。在这个阶段该糖结构起支配作用的属性还不知道。一些C-端的异质性是所期望的由于在重链恒定区中存在的赖氨酸残基。通过两个链间二硫键,这两个重链的共价键相互耦合,这是符合人IgG1的结构。

[0418] LT1009最初来源于小鼠单克隆抗体(LT1002;SphingomabTM),这是用从S1P免疫的小鼠产生的杂交瘤细胞生产的。对小鼠抗体的人类化包括六个小鼠CDRs的插入替换那些选择结构相似于小鼠亲本抗体的人类抗体框架结构。一系列的交换进行在该框架中得以设

计人类化抗体。这些被召回的突变替换,并且用鼠残基替换人的,其在抗原与抗体的相互作用方面发挥重要作用。最终的人类化版本包含一个在重链可变区的人类框架中的小鼠回复突变和 5 个在轻链可变区的人类框架中小鼠回复突变。此外,存在于在重链的 CDR#2 中的一个残基被取代为一丙氨酸残基。这种替换结果表明,以增加稳定性和分子的抗体效价。

[0419] 人类化的可变区(包括重链和轻链)分别克隆到 Lonza GS 基因表达系统中以产生质粒 pATH1009。Lonza GS 基因表达系统包括一个携带抗体基因恒定区和选择标记的谷氨酰胺合成酶(GS)的表达载体。GS 是对谷氨酸和氨形成的谷氨酸盐的生物合成负责的酶。携带抗体基因和选择标记的该载体被转染进入一个专有的中国仓鼠卵巢宿主细胞系(CHOK1SV)改造为生长在无血清培养基中,并提供足够的谷氨酰胺对细胞生存没有外源性谷氨酰胺。此外,该特定的 GS 抑制剂,蛋氨酸磺酸盐(methionine sulphoximine)(MSX),被补充在培养基中,以抑制内源性 GS 活性,这样只有载体提供的带有 GS 活性的细胞系可以生存。由此产生的转染了 pATH1009 的 CHO 细胞系被命名为 LH1。

[0420] 应该指出的是,在上面的例子所描述的自然种系基因的前导序列是被在用以生成质粒 pATH1009 的 GS 表达载体的主链中的前导序列取代。后者的前导序列可以被看作 19 个氨基酸以“mewswv,”开始于 LT1009 重链(SEQ ID:19 和 24)的 N-末端,并且 LC 的前导是 20 个氨基酸以“msvpt”开始(如所示在 SEQ ID:20 和 26 的 N-末端)。

[0421] 转染的 CHO LH1 细胞被选定,以他们能生长在含有 MSX 的无谷氨酰胺的培养基中并被活性 LT1009 的高水平分泌进行选择分离(克隆)。LH1 275 被命名是依据含有为创造生产大量 LT1009 抗体产品的主细胞库(Master Cell Bank)(MCB)而进行选择的 pATH1009 载体的 LH1 CHO 细胞系的前导序列命名的。然后,为毒素和临床开发,生产作为毒理学研究和临床发展的物质。

[0422] ATCC 保管:包含 pATH1009 的大肠杆菌质粒 StB12 一直存放在美国菌种保藏中心(保存号 PTA-8421)。CHO 细胞系 LH1 275,其中包含了 pATH1009 载体也已存放在美国菌种保藏中心(存保存号 PAT-8422)。

[0423] 序列:

[0424] 对 LT1009 的重链和轻链多肽的核苷酸和氨基酸序列列于下方。前导序列(来自 Lonza GS 表达载体)是有下划线的;CDRs 是粗体表示。

[0425] LT1009HC 可变区的氨基酸序列 [SEQ ID:19]:

[0426] 1 mewswvflfflsvttgvhsevqlvqsgaevkkpgeslkiscqsfgyifi **d**

[0427] 51 **htih** wmrqmpgqglewmg **aisprhditkynemfrg** qvtisadkssstayl

[0428] 101 qwsslkasdtamyfcar **ggfygstiwfdf** wgqgtmvtvss

[0429] LT1009 LC 可变区的氨基酸序列 [SEQ ID:20]:

[0430] 1 msvptqvlglilllwltdarcettvtqspfsflsasvgrvtitc **itttdid**

[0431] 51 **ddmn** wfqqepgkapkllis **egnilrp** gvpsrfsssgygtfdftltisklqp

[0432] 101 edfatyyc **lqsdnlpft** fgqgtkleik

[0433] 对应的编码重链和轻链可变区的核苷酸序列列于其后。引导序列(来自 Lonza GS 表达载体)是下划线的;前述的前导的序列是 HindIII 的切割位点(aagctt)以及 Kozak 一致序列(gccgccacc),其在开始的转录过程中表演一主要角色;CDRs 是粗体表示。

[0434] LT1009 HC 可变区的核苷酸序列 [SEQ ID:21]

[0435] 1 aagcttgccg ccaccatgga atggagctgg gtgttcctgt tctttctgtc
[0436] 51 cgtgaccaca ggcgtgcatt ctgaggtgca gctgggtgcag tctggagcag
[0437] 101 aggtgaaaaa gcccggggag tctctgaaga tctcctgtca gagttttgga
[0438] 151 tacatcttta tc **gaccatac tattcac** tgg atgcgccaga tgcccgggca
[0439] 201 aggcctggag tggatgggg **g ctatttctcc cagacatgat attactaaat**
[0440] 251 **acaatgagat gttcaggggc** caggteacca tctcagccga caagtcacgc
[0441] 301 agcacgcct acttgacgtg gacgagcctg aaggcctcgg acaccgccat
[0442] 351 gtatttctgt gcgaga **gggg ggttctacgg tagtactatc tggtttgact**
[0443] 401 **tt** tggggcca agggacaatg gtcaccgtct ctca
[0444] LT1009 LC 可变区的核苷酸序列 [SEQ ID :22]

[0445] 1 aagcttgccg ccaccatgtc tgtgcctacc cagggtgctgg gactgctgct
[0446] 51 gctgtggctg acagacgccc gctgtgaaac gacagtgcag cagtctccat
[0447] 101 ctttcctgtc tgcattctgt ggagacagag tcaccatcac ttgc **ataacc**
[0448] 151 **accactgata ttgatgatga tatgaac** tgg ttccagcagg aaccagggaa
[0449] 201 agcccctaag ctctgatct cc **gaaggcaa tattcttcgt cct** ggggtcc
[0450] 251 catcaagatt cagcagcagt ggatatggca cagatttcac tctcaccatc
[0451] 301 agcaaattgc agcctgaaga ttttgcaact tattactgt **t tgcagagtga**
[0452] 351 **taacttacca ttcact** ttgc gccaaaggac caagctggag atcaaa

[0453] LT1009 全长 HC 核苷酸 (cDNA) 序列 [SEQ ID :23] 和 CDRs 用粗体并且前导区时
下划线 ; 铰链区是用斜体, 前述前导的序列是 HindIII 切割位点 (aagctt) 并且 Kozak 序列
(gccgccacc) ; aagcttgccgccaccatggaatggagctgggtgttcctgttctttctgtccgtgaccacaggcg
tgcattctgaggtgcagctggtgcagctctggagcagaggtgaaaaagcccggggagttctctgaagatctcctgtcag
agtttttgatacatctttatc **gaccatactattcac** tggatgcgccagatgcccgggcaaggcctggagtgg
atgggg **gctatttctcccagacatgatattactaaatacaatgagatgttcaggggc** caggteac
catctcagccgacaagtcacgcagcaccgcctacttgacgtggagcagcctgaaggcctcgacaccgccatgtatt
tctgtgcgaga **ggggggttctacggtagtactatctggttt gacttt** tggggccaagggacaatggt
cacgtctcttcagcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcacctcctccaagagcacctctgggggca
cagcgccctgggtgcctggtaaggactacttccccgaaccggtgacgggtgtcgtggaactcagcgccctgacc
agcggcgtgcacaccttccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgcctc
cagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccagcaacaccaagggtggacaagagagtt
gagcccaaactcttgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccca gcacctgaactcctggggggac
cgtcagttctctcttccccccaaaacccaaggacacctcatgatctcccggaacctgaggtcacatgcgtggtg
gtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactgggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaagac
aaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctga
atggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaa
gggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgac
ctgcctggtcaaaggttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactaca
agaccacgcctcccggtgtgactccgacggctccttcttctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtgg
cagcagggaacgtcttctcatgtctcgtgatgcaggtctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcct

gtctccgggtaaataag

[0454] LT1009HC氨基酸序列,与前导(下划线)并减去铰链区。CDRs是用粗体显示。[SEQ ID:24]:

[0455] 1 mewswvflff lsvttgvhse vqlvqsgaev kkpgeslkis cqsfgyifi **d**
[0456] 51 **htih** wmrqmp ggglewmg **ai sprhditkyn emfrg** qvtis adkssstayl
[0457] 101 qwsslkasdt amyfcar **ggf ygstiwfdf** w gggtmvtvss astkgpsvfp
[0458] 151 lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsaltsgv htfpavlqss
[0459] 201 glyslssvvt vpssslgtqt yicnvnhkps ntkvdkrvap ellggpsvfl
[0460] 251 fppkpkdtlm isrtpevtcv vvdvshedpe vkfnwyvdgv evhnaktkpr
[0461] 301 eeqynstyrv vsvlvtlhqd wlngkeykck vsnkalpapi ektiskakgq
[0462] 351 prepqvytlp psreemtknq vsltclvkqf ypsdiavewe sngqpennyk
[0463] 401 ttpvldsdg sfflyskltv dksrwqqgnv fscsvmheal hnhytqksls
[0464] 451 lspgk

[0465] LT1009 LC全长核苷酸序列[SEQ ID:25]与其前导下划线表示,以及CDRs用粗体;前述的前导的序列是HindIII切割位点(aagctt)和Kozak序列(gccgccacc):

[0466] 1 aagcttgccg ccaccatgtc tgtgcctacc caggtgctgg gactgctgct
[0467] 51 gctgtggctg acagacgccc gctgtgaaac gacagtgcag cagtctccat
[0468] 101 ctttctgtgc tgcattctgta ggagacagag tcaccatcac ttgc **ataacc**
[0469] 151 **accactgata ttgatgatga tatgaac** tgg ttccagcagg aaccagggaa
[0470] 201 agcccctaag ctctgatct cc **gaaggcaa tattcttctgt cct** ggggtcc
[0471] 251 catcaagatt cagcagcagt ggatatggca cagatttcac tctcaccatc
[0472] 301 agcaaattgc agcctgaaga ttttgcaact tattactgt **t tgcagagtga**
[0473] 351 **taacttacca ttcact** ttcg gccaaaggac caagctggag atcaaacgta
[0474] 401 cggtggctgc accatctgtc ttcattcttc cgccatctga tgagcagttg
[0475] 451 aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg ctgaataact tctatcccag
[0476] 501 agaggccaaa gtacagtga aggtggataa cgccctccaa tcgggtaact
[0477] 551 ccagagagag tgacacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc
[0478] 601 agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta
[0479] 651 cgcctgcgaa gtcaccatc agggcctgag ctgccccgtc acaaagagct
[0480] 701 tcaacagggg agagtgttag

[0481] LT1009 LC氨基酸序列与前导下划线表示并且CDRs是粗体[SEQ ID:26]:

[0482] 1 msvptqvlgl lllwltdarc ettvtqpsf lsasvdrvt itc **itttdid**
[0483] 51 **ddmn** wfqqep gkapkllis **e gnrlrp** gvps rfsssgygtf ftltisklqp
[0484] 101 edfatyye **lq sdnlpft** fgq gtleikrtv aapsvfifpp sdeqlksgta
[0485] 151 svvcllnfy preakvqkv dnalqsgnsq esvteqdsd styslsstlt
[0486] 201 lskadyekhk vyacevthqg lsspvtksf rgec

[0487] LT1009的重链和轻链序列无前导序列(并且前述核酸酶切割位点和Kozak序列)如下。CDRs显示在粗体。

[0488] LT1009 HC可变区氨基酸序列[SEQ ID:27]:

[0489] evqlvqsgaevkpkgeslkiscqsfgyifi **dhtih** wmrqmpgqglewmg **aisprhditkynemfrg** qvtisadkssstaylqwsslkasdtamyfcar **ggyfystiwfdf** wgqgtmvtvss

[0490] 对应的 LT1009 HC 编码可变区的核苷酸序列 [SEQ ID :28] :

[0491] gaggtgcagctggtgcagtcctggagcagaggtgaaaaagccccggggagtcctctgaagatctcctgtcag agttttggatacatctttatc **gaccatactattcac** tggatgcgccagatgcccgggcaaggcctggagtggat gggg **gctattttctcccagacatgatattactaaaatacaatgagatgttcaggggc** caggtcacca tctcagccgacaagtcagcagcaccgcctacttgcagtgagcagcctgaaggcctcggacaccgccatgtatttc tgtgcgaga **gggggggttctacggtagtactatctggtttgact** ~~tt~~ tggggccaagggacaatggtcacc gtctcttca

[0492] LT1009 LC 可变区氨基酸序列 [SEQ ID :29] :

[0493] ettvtqspstflsasvgrvtitc **itttdidddmn** wfqqepgkapkllis **egnilrp** gvpsrfss sgygtfdltlisklqpedfatyye **lqsdnlpft** fgqgtkleik

[0494] 对应的 LT1009 LC 编码可变区的核苷酸序列 [SEQ ID :30] :

[0495] gaaacgacagtgcgcagtcctccatccttctgtctgcacatctgtaggagacagagtcaccatc acttgc **ataaccaccactgatattgatgatgatatgaac** tggttccagcaggaaccagggaag gcccctaagctcctgatctcc **gaaggcaatattcttcgtcct** ggggtcccatcaagattcagcagc agtggatatggcacagatttcactctcaccatcagcaaattgcagcctgaagattttgcaacttattactg t **ttgcagagtgaataacttaccattcact** ttcggccaagggaccaagctggagatcaaa

[0496] 全长 LT1009 重链和轻链无前导的氨基酸序列如下 (CDRs 是粗体) :

[0497] LT1009 全长重链氨基酸序列无前导 (并且没有前述核酸裂解酶位点以及 Kozak 序列) 并且包括铰链 (下划线) (SEQ ID :31) :

[0498] e v q l v q s g a e v k k p g e s l k i s c q s f g y i f i **dhtih** wmrqmpgqglewmg **aisprhditkynemfrg** qvtisadkssstaylqwsslkasdtamyfcar **ggyfystiwfdf** wgqgtmvtvssastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvht fpavllqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkrepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppk pkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckv snkalpapiektiskakgqprepvytlppsreemtknqvsltcclvkgyfypsdiavewesngqpennykttpvlds dgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslspsgk

[0499] LT1009 全长轻链氨基酸序列没有前导 [SEQ ID :32] :

[0500] ettvtqspstflsasvgrvtitc **itttdidddmn** wfqqepgkapkllis **egnilrp** gvpsrfss sgygtfdltlisklqpedfatyye **lqsdnlpft** fgqgtkleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvcllnfy preakvqkwkdnlqsgnsqesvteqdsdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec

[0501] 对应的核苷酸序列 (没有前导或前述核酸酶或 Kozak 位点) 如下。这将理解为由于遗传代号的退化, 也可以选择核苷酸序列实质上也可以编码任何给的氨基酸序列。

[0502] LT1009 全长重链核苷酸 (cDNA) 序列 [SEQ ID :33] :

[0503] gaggtgcagctggtgcagtcctggagcagaggtgaaaaagccccggggagtcctctgaagatctcctgtcag agttttggatacatctttatc **gaccatactattcac** tggatgcgccagatgcccgggcaaggcctggagtgga tgggg **gctattttctcccagacatgatattactaaaatacaatgagatgttcaggggc** caggtcacc atctcagccgacaagtcagcagcaccgcctacttgcagtgagcagcctgaaggcctcggacaccgccatgtatttc

tgtgcgaga **ggggggttctacggtagtagtactatcttggtttgacttt** tggggccaagggaacaatggtcacc
gtctcttcagcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagc
ggccctgggctgcctggtaaggactacttccccgaaccgggtgacgggtgctgtggaactcaggcgccctgaccagcg
gcgtgcacaccttcccggctgtctctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtagcctgcccctccagc
agcttgggcaccca gacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagtt **gag**
cccaaattcttgtagcaaaaactcacacatgcccaccgtgccca gcacctgaactcctggggggaccgtc
agtcttctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgagggtcacatgcgtgggtggg
acgtgagccacgaagaccctgagggtcaagttcaactgggtacgtggacggcgtggagggtgcataatgccaaagacaaag
ccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtgggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgggtgaatgg
caaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggc
agccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccagggtcagcctgacctgc
ctgggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagac
cacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagc
aggggaacgtcttctcatgtctccgtgatgcaggtctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtct
ccgggtaaatag

[0504] LT1009 全长轻链核苷酸 (cDNA) 序列 [SEQ ID :34] :

[0505] gaaacgacagtgacgcagtcctccatccttctgtctgcacatctgtaggagacagagtcaccatc
acttgc **ataaccaccactgatattgatgatgatatgaac** tgggtccagcaggaaccagggaaa
gcccctaagctcctgatctcc **gaaggcaatattcttctgctct** ggggtcccatcaagattcagcagc
agtggatatggcacagatttctcctcaccatcagcaaattgcagcctgaagattttgcaacttattactg
t **ttgcagagtgataacttaccattcact** ttggccaagggaaccaagctggagatcaaacgtacgggtggctg
caccatctgtcttcatcttcccgcctctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaat
aacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgt
cacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcacctgacgctgagcaaagcagactacgagaaac
acaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
tag

[0506] 在 LT1009 重链的 C- 端赖氨酸不可能总是会呈现在成熟的重链蛋白质上。

[0507] 而 LT1009 重链的核苷酸和氨基酸序列展示赖氨酸作为最后 (大多数 c 端) 蛋白
质的氨基酸残基、LT1009 当表达时,例如,在 CHO 细胞克隆 LH1 275、不含 c 端赖氨酸。这是
显示,经肽映射并且,而不被理论约束,被认为是结果源于在哺乳动物系统中转译后的蛋白
质修饰。又不被理论约束,认为在其他的表达系统中,特别是非哺乳动物系统, c 端赖氨酸
是目前成熟的 LT1009 重链。

[0508] LT1009 的重链氨基酸序列如表达在 CHO 细胞中 (也就是说,没有前导和没有 C- 末
端赖氨酸) 显示如下 (CDRs 是粗体,铰链是斜体) [SEQ ID :035] :

[0509] e v q l v q s g a e v k k p g e s l k i s c q s f g y i f i **dhtih**
wmrqmpgqglewmg **aisprhditkynemfrg** qvtisadkssstaylqwsslkasdtamyfcar
ggfygstiwfdfwgqgtmvtvssastkgpsvfplapsskstsggtaalglvkdypfpvvtvswngaltsgvht
fpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkrv **epkscdkthtcppcp**apellggpsvflf
ppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeyk

ckvsnkalpapiektiskakgqprepqvtytlppsreemtknqvsltclvkgyfypsdiavewesngqpennykttppv
ldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslspsg

[0510] 一核苷酸序列例子其可以编码这个氨基酸序列如下面的 SEQ ID :36。这被理解为，由于遗传密码的退化，多核苷酸序列可以编码相同的氨基酸序列，并基于这个原因，编码的氨基酸序列的这些和其他核苷酸序列，被认为有目的例证。CDRs 的显示粗体和铰链区是斜体：

[0511] gaggtgcagctggtgcagctctggagcagaggtgaaaaagcccgaggagctctctgaagatctcctgtcag
agtttttgatacatctttatc **gaccatactattcac** tggatgcgccagatgcccgaggcaaggcctggagtgga
tgggg **gctatcttctcccagacatgatattactaaatacaatgagatgttcaggggc** caggtcacc
atctcagccgacaagtccagcagcaccgcctacttgcagtgaggcagcctgaaggcctcggacaccgccatgtatttc
tgtgcgaga **ggggggttctacggtagtactatctggtttgacttt** tggggccaagggacaatggtcacc
gtctcttcagcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagc
ggccctgggctgcctggtaaggactacttccccgaaccggtagcgggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcg
gcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtagcctgcctccagc
agcttgggcaccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttggtga
gaggccagcacagggagggaggggtgtctgtctggaagccaggctcagcgcctcctgcctggacgcatcccggctatgca
gtcccagtcagggcagcaaggcaggccccgtctgcctcttcacccggaggcctctgccccccccactcatgtctcag
ggagaggggtcttcttggtttttccccaggctctgggcaggcacaggctaggtgcccctaaccaggccctgcacaca
aaggggcaggtgtctgggctcagacctgccaaagaccataccgggaggaccctgcccctgacctaaagccaccccaa
aggccaaactctccactccctcagctcggacaccttctctcctccagattccagtaactcccaatcttctctctgc
a **gagcccaa** **atcttgtgacaaaactcacacatgccacacgtgccca** ggtaagccagcccaggcctcg
ccctccagctcaaggcgggacaggtgccctagagtagcctgcattccaggacaggccccagccgggtgtctgacacgt
ccacctccatctcttctcagcacctgaactcctggggggaccgtcagttctcttccccccaaaaccaaggac
acctcatgatctcccggaccctgaggtccatgcgtgggtggtagctgagccacgaagacctgaggtcaagtt
caactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtacc
gtgtggctcagcgtcctcaccgtctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaa
gccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggtgggaccctgtgggtgcgagggccacatggaca
gaggccggctcgggccaccctctgccctgagagtgaccgctgtaccaacctctgtccctacagggcagccccgagaa
ccacaggtgtacacctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaagg
cttctatcccagcagacatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccggagaaactacaagaccacgcctcccg
tgctggactccgacggctccttcttctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtc
ttctcatgtctcgtgatgcattgaggtctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttag

[0512] LT1009 的肽图谱

[0513] LT1009 的肽图谱（四个不同的段，都表达在 CHO 细胞系 LH1275 中）能够证实 > 99% 的蛋白质序列。仅仅没有观察到的肽是单一氨基酸。去糖基化反应出现在重链的 T23 片段中，其中天冬酰胺 (N) 为转化为基于去糖基化的天门冬氨酸 (D)。这表明在这个位点先前的糖基化，这相当于重链的氨基酸序列（如所示，例如，SEQ ID :31）的氨基酸 301 (N)。通过肽图谱，研究还表明，C- 末端赖氨酸没有像表达在 CHO 细胞系 LH1275 中那样出现在重链 LT1009 中。

[0514] 例子 9 :小鼠 mAb(Sphingomab) 的体内功效,比,人类化 mAb(Sonepcizumab)

[0515] 在一个动物品种中, Sphingomab(LT1002) 和 Sonepcizumab(LT1009) 进行了比较,并体外模型披露在美国专利申请序列号 11/924,890,(律师案卷号。LPT-3010-UT), 于 2007 年 10 月 26 日 提 交 的 题 为“Compositions and Methods for Binding Sphingosine-1-Phosphate”,其被全部并入于此。

[0516] 人类化抗体的变异和小鼠抗体以他们在 AMD 的 CNV 动物模型中抑制新生血管的能力进行比较。由 CNV 面积的测量测定人类化的三个变异体抑制血管生成实质上相当于该小鼠抗体。无论是小鼠单克隆抗体 LT1002(Sphingomab™) 和人类化的单克隆抗体 LT1009(Sonepcizumab™) 显著减少在这种小鼠模型的 CNV 的损害大小。所有的单克隆抗体测试表明,减少损害大小约 80-98%,其在所有的案件中都是显著的 ($P < 0.001$ 对比生盐水)。此外,LT1007 和 LT1009 也有显著抑制作用 ($P < 0.05$) 相比于非特异性抗体的控制。损害大小的抑制百分比约为 80% LT1002(小鼠),82% LT1004(人性),81% LT1006 和 99% LT1009。因此,在体内新生血管模型中,LT1009 是最活跃的。

[0517] 在早产儿视网膜病变的鼠模型中, LT1009 还有效减少视网膜新生血管 [美国专利申请序列号 11/924,890(律师案卷号 LPT-3010-UT), 于 2007 年 10 月 26 日递交,标题为“Compositions and Methods for Binding Sphingosine-1-Phosphate,”其全部合并于此。]LT1009(5.0 微克/眼) 的玻璃体腔内的实施导致视网膜新生血管的近 4 倍减少,相比较于生理盐水。

[0518] 在基底膜插件检测中, LT1009 还封锁了近 80% 的血管内皮生长因子 (VEGF) 诱导血管生成。这减少是显著的 ($P < 0.05$ 相比于仅仅血管内皮生长因子 (VEGF)), 并确认 LT1009 的有效的抗血管生成活性并强烈建议 LT1009 可以显著抑制血管内皮生长因子诱导血管生成。这个发现与数据是一致的,来自 Lpath 的肿瘤程序中 S1P 抗体减少个别血管生成因素的血清水平,包括在小鼠原位乳腺癌模型中的血管内皮生长因子。

[0519] LT1009 还大大减少了脉络膜新生血管和 Bruch 膜的激光切割后的血管渗漏在。脉络膜新生血管(由粘附分子-1(PECAM-1) 染色) 的面积由 LT1009 处理的动物约为 0.015 平方毫米和由生理盐水处理的对照动物约为 0.03 平方毫米。在新生血管 ($P=0.018$) 方面减少 50%。来自脉络膜新生血管(经荧光染色) 的泄漏面积 LT1009 处理的动物大约为 0.125 平方毫米和生理盐水处理的对照动物约为 0.2 平方毫米。在血管渗漏方面大约减少 38% ($P=0.017$)。

[0520] 在模型中,为血管生成和癌症,例如这些及其他结果显示 LT1009(Sonepcizumab) 的有效性,披露于美国专利申请序列号 11/924,890(律师案卷号 LPT-3010-UT), 在 2007 年 10 月 26 日 提 交, 题 为“Compositions and Methods for Binding Sphingosine-1-Phosphat”,在此纳入其全部内容。

[0521] 例子 10 :当分别实施到 C57/BL6 小鼠或 cynomologous 猴子时,抗 S1P 抗体 LT1002 和 LT1009 减少淋巴细胞总数

[0522] 用 LT1002 的小鼠研究

[0523] 本研究的目的是确定小鼠抗 S1P 的单克隆抗体的毒性和毒物代谢动力学信息, LT1002,随后每天实施给 C57/BL6 小鼠。这项研究是由一个独立的签约实验室组织进行, LAB 公司 (LAB Research, Inc.)。LT1002 定量给药方案连续 28 天实施给各组动物,通过造

影剂经尾静脉注射(1-14天),然后通过造影剂腹腔注射(15-28天),超过约0.5-1.0分钟的时间。治疗组动物用LT1002的剂量在30、75或200毫克/公斤($n = 6$ 每组)并且与用PBS治疗的动物作为生理盐水(媒介)的对照组动物。

[0524] 在研究中,对动物进行了对死亡率、临床症状、体重和食物消耗的影响的监测。血液样本收集于对血液学,凝血及临床化学评估的尸检动物小组。研究动物安乐死,并遭受了验尸检查。称量选择的器官并保留完整的组织清单。一个组织病理学检查是对控制和高剂量的动物(200毫克/公斤/日)和所有畸形的所有组织名单,同时对低剂量组的靶器官检查。血液样本收集自毒代动力学的动物(3只动物/性别/组/时间点)在第1、14和28天以及安乐死和丢弃的动物免试。

[0525] 在所有LT1002治疗的定量给药组中对一弱剂量反应效果,预计的淋巴细胞总数显著($p < 0.001$)减少。平均淋巴细胞计数(109细胞/L $\pm$ 标准差)对控制,非治疗组为 2.9 ± 1.3 ($n = 6$),其在30、75和200mg/kg组中得以减少,分别达到 0.856 ± 0.426 ($n = 6$), 0.902 ± 0.269 ($n = 5$)和 0.638 ± 0.262 ($n = 4$)。这些数据与在上面的例子是一致的,显示出,在多发性硬化的小鼠EAE模型中,LT1002引起与轴突变性、脱髓鞘和炎性细胞的浸润有关的淋巴细胞计数有实质性的减少。

[0526] 非人类灵长类动物研究

[0527] 本研究的目的是确定LT1009的毒性和毒代动力学,当给猕猴实施GLP时由一个独立的签约实验室组织进行28天的安全毒理学研究,LAB公司(LAB Research, Inc.)。实施LT1009是通过每隔三天30分钟的静脉,28天(10剂)。表明LT1009在媒介含有20mM磷酸钠,148mM氯化钠,0.02%聚山梨酯-80, pH值=6.5用于增值,实施剂量在3、10、30和100毫克/公斤;对毒理学评价,收集血液样本从所有动物在第1、16和28天几个时间点。此外,血液样本从恢复动物48,72,144和240小时后的最后一剂结束收集。在这项研究中监测指标包括死亡率、临床症状、体重、食品消费、眼科、心电图定性评价、临床病理(血液学、临床化学、凝血和尿液)。也收集血液样本于免疫评估、在治疗前、最后一天的治疗以及于35天,42天合在恢复时期结束。最后,进行宏观检查以及称量选定组织。对所有的动物组织的组织学评估。

[0528] 在这项研究中,目前无死亡病例,治疗相关的不良临床症状,或对体重,眼科或心电图结果,或临床病理(血液学,凝血功能,临床化学和尿液)的毒理学显著影响。目前还没有器官重量的变化或宏观或微观调查结果表明一个LT1009不利影响。表明LT1009对猕猴每3天,超过28天(10个处理),在剂量3、10、30和100毫克/公斤,有很好的耐受性,并没有产生任何毒理学的显著变化。因此,对LT1009的未观察到毒性效应水平(NOTEL)在这项研究中被认为是100毫克/公斤。

[0529] 然而,显著($P < 0.001$)降低外周血淋巴细胞总数仅在高剂量(100毫克/公斤)。10只动物以100毫克/公斤的队列,平均淋巴细胞总数(109细胞/L $\pm$ SD)治疗前为 5.61 ± 2.24 ,并显著($P < 0.001$)降低到 3.18 ± 1.25 ($n = 10$)当雄性($n = 5$)和雌性($n = 5$)是结合分析时。这种变化在恢复7天中得以逆转,并且在研究的条件下不被视为不利。观察有关功效的未测试项目,基于随着LT1009在剂量水平上升直至并包括30毫克/公斤的实施,或在LT1009的实施以及B细胞和NK细胞的绝对数量之间的明显关系的淋巴细胞亚群在任何剂量水平的测试。第28天,降随着实施100毫克/公斤LT1009配方

在雄性和雌性中, T 细胞的绝对数量显示统计上显著下, 与淋巴细胞计数减少相一致。两个主要 T 细胞亚群的分析, T- 辅助 (CD4) 和 T- 细胞毒性 (CD8), 指出在 T 细胞中观察到的减少是与 T- 辅助细胞的绝对数量的减少有关系的, 而相关的 T- 细胞毒性细胞没有受到影响。

[0530] 这些老鼠和灵长类动物的研究表明, 抗-S1P 抗体治疗可降低淋巴细胞计数。这些发现与科学文献建议涉及淋巴细胞的运输并从初级和二级淋巴组织出来进入末梢循环是一致的。因此对于人类来说, 可能是淋巴细胞计数的变化可能是一个药效标记, 其可以表明对全身实施的人类化 LT1009 药物候选者的体内生物活性。此外, 可能是 LT1009 的全身给药可用于改变关于导致淋巴球减少症的淋巴细胞运输, 对可能会受益于降低外周血淋巴细胞计数的多发性硬化症或其他疾病的治疗有必要的。

[0531] 例子 11. 带有低 S1P 结转的 LT1009 抗体的纯化

[0532] 生成高纯度, 高质量的临床前或临床使用的抗体对治疗性药物的开发是至关重要的。除了作为细胞蛋白质, DNA 和病毒, 抗体的编写也应不包含任何的抗原, 所以当实施给病人时, 抗体是完全主动的, 能结合其目标。通常情况下, 纯化和制定抗体的抗原消除, 但经过抗鞘氨醇-1-磷酸 (S1P 的) 单克隆抗体纯化, LT1009, Lpath 有时从抗体产生观察 S1P 结转的显著水平。S1P 的是一种生物活性脂质是由哺乳动物细胞, 包括中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞合成。在生产 LT1009 的过程中例如, 从转染的 CHO 细胞系 LH1-275 (ATCC 登录号 PTA-8422), 对 S1P 的细胞内池可以被释放到媒介中作为正常细胞信号和 / 或由于细胞死亡后细胞裂解的结果。表达在细胞条件培养基 (上清液) 中的 LT1009 抗体能够绑定到这个 S1P。由于生产持续, 更多的 S1P 可能被释放并聚集在上清液中与 LT1009 联合一起。不希望受到约束理论, 相信在媒介中, 更多的时间抗体与 S1P 接触, 更多的细胞外 S1P 会结合到 LT1009 并结转进入抗体的制备。当产生在 CHO 细胞中时, LT1009 抗体制剂可能含有过量的 0.5 摩尔 (百分之 50 摩尔, 摩尔%) 的 S1P 每摩尔抗体。因此, 为了减少 S1P 结转的数量, 步骤必须在上游和下游处理中采取步骤来尽量减少天然的收获中的 S1P 量并在纯化中促进去除该 S1P。

[0533] S1P 的量化方法:

[0534] 在 LT1009 抗体各项准备工作中的 S1P 的浓度测定, 通过反相高效液相色谱质谱法 (RP-HPLC-MS-MS method) 进行温德罗斯分析 (WindRose Analytic)。质谱法快速, 灵敏, 如果应用得当, 可以量化皮克数量的分析。在这个分析方法中所采取的方法是引入 S1P 进入电源质谱分光仪通过反相液相色谱法 (RPC)。该 RPC 步骤将 S1P 从蛋白质、盐及其他污染物分离。继色谱步骤 S1P 在源中被电离并通过离子阱质量分析器。除了适当的质量荷比 ($m/z = 380$) 以外的所有离子被逐出阱。剩余的离子是在离子阱中片段和被监测的特定子离子 ($m/z = 264$)。结果验证三维分析样品的一致性: RPC 的保留时间, 亲本离子 m/z 为 380 和子离子 m/z 为 264。这是不太可能有其它化合物将满足所有这三项标准。此外, 在 MS-MS 的步骤最大化信号噪声, 因此显著增加敏感性。由于没有浓缩步骤要求, 对于内部标准是没有必要的。此外, 样品直接注入 HPLC-MS 提高恢复和灵敏度, 并降低复杂性和分析的时间。

[0535] 作为比较, 在选定的抗体制剂浓缩液中的 S1P 浓度使用 S1P-定量 ELISA 来测定。4 倍过量的 1 : 2 的氯仿 : 甲醇添加到 1 毫克 / 毫升抗体样品中以浓缩该 S1P。水 / 有机溶液进行了广泛的涡旋和超声破坏抗体-脂类复合物并在冰上孵化。离心后, 可溶性成分利用速度伏交流进行蒸发干燥并且干燥的 S1P 悬浮于去脂人血清中。悬浮样品中 S1P 的浓度通过竞争 ELISA 使用抗 S1P 抗体和 S1P 涂层结合测定。该涂层结合, 共价键连接 S1P-BSA,

是由偶联化学合成的巯基 S1P 与马来酰亚胺激活的 BSA 制备。对于 S1P 的标准,单层的 S1P 是溶解于 1% 牛血清白蛋白在 PBS (137mM 氯化钠, 2.68mM 氯化钾, 10.1mM 磷酸氢二钠, 1.76mM 磷酸二氢钾, pH 值 7.4) 通过超声获得 10 微米的 S1P (S1P-BSA 复合体)。该 S1P-牛血清白蛋白复合体溶液用去脂化人血清被进一步稀释到适当浓度 (可达 2uM)。微孔 ELISA 板 (Costar 公司, 高结合板) 用稀释在 0.1M 碳酸钠缓冲液 (pH 值 9.5) 的 S1P 涂层材料涂, 在 37°C 下 1 小时。板用 PBS 洗涤并且用 PBS/1% BSA/0.1% Tween-20 封锁在室温下 1 小时。对于初步孵化, 0.4 微克 / 毫升生物素标记的抗 S1P 抗体, 指定的 S1P-BSA 复合物和指定要测试的样本量分别加入到 ELISA 板的井。在室温下孵化 1 小时后, 板洗涤, 随后通过用 100ul/ 井的 HRP 共轭链锁状球菌 (1 : 20,000 稀释) 在室温下孵化 1 小时。洗涤后, 该过氧化反应应用 TMB 底物得以发展并且通过加 1M 硫酸来停止。在 450nm 下用 Thermo Multiskan EX 进行光密度测量。

[0536] 上游处理以减少 S1P 的:

[0537] 对上游处理, 在无血清培养基中培养 CHO 细胞 (Invitrogen 公司, Cat#10743-029) 是必不可少的, 因为血清中含有能够进入 CHO 细胞自身所产生的产物的污染的 S1P。除了使用无血清培养基, 收割源自生物反应器的抗体在广泛的细胞死亡之前会阻止 S1P 的细胞内部分在培养基中被释放。最后, 收割后立即启动下游处理减少 LT1009 在现有的 S1P 和所有的脂质结转到最后的制备中花费的时间。尽管试图减少 S1P 在上游处理过程中水平, 显著的 S1P 往往停留在自然收获范围通常在 0.1-0.2 摩尔比率 (10-20 摩尔%) 的结合 S1P 每摩尔抗体。

[0538] 因此, Lpath 公司开发下游抗体的方法来从抗体制备中去除脂类, 得以产生非常低的 S1P 结转水平的 LT1009 材料。这些方法 (详见下面) 是由 Lpath 公司开发, 并转移到桂冠制药公司 (Laureate Pharma, Inc.) 将其纳入自己的处理方法。因此, 最终由桂冠制药公司生产的药物产品有很低水平的结合 S1P (< 0.4 摩尔%, 经 HPLC-MS-MS 测定)。

[0539] 下游的处理以减少 S1P:

[0540] 传统上, 来自培养上清或腹水的抗体纯化涉及亲和层析。这一步的方法使用基因重组蛋白-A 共价键到高度交联琼脂糖 (GE healthcare 公司, Cat 号 17-5199-04)。蛋白-A 以单克隆抗体 Fc 区配体表现。由于蛋白-A 和 S1P 结合位点是不同的, 当 LT1009 结合蛋白-A 树脂时 S1P 不能取代。对于高亲和力的 LT1009 和在水缓冲剂中低溶解度, 确保甚至通过广泛的高盐缓冲液洗涤 (见下文) S1P 保留与 LT1009 的联系。因此, 传统的抗体纯化处理, 其中包括: 蛋白质 A 的层析, 低 pH 病毒灭活, 接着通过以中和, Q 阴离子交换层析, 病毒纳滤和最后超滤 / 渗滤, 并没有取出合作纯化 (结合到 LT1009) 的 S1P。为了从结合的 LT1009 游离 S1P, Lpath 公司开发了一有特殊性质的结合机制。

[0541] Lpath 公司内部研究表明, 对 LT1009 的 S1P 结合活性降低, 在 pH < 4.0 或在 pH > 8.5。然而, 在 pH < 4.0 以减少结合 S1P, 进行蛋白质色谱是不可行的, 因为抗体不会结合蛋白质 A 树脂在如此低的 pH 值。因此, 高盐, pH 值 8.5 洗涤步骤是成立于蛋白质 A 层析减少 S1P 结合到 LT1009。进一步研究表明, 高盐缓冲液 (650mM 氯化钠) 和 50mM 磷酸钠缓冲液 pH 值 8.5 没有有效地从 LT1009 除去 S1P。进一步增加盐的浓度在从 0.65M 至 1M (pH 值 8.5), 以及扩展高盐洗涤步骤从四个柱体积到五个柱体积吗, 没有得到带有更低结合的 S1P 的产品。

[0542] 使用金属螯合剂去除的 S1P:Lpath 公司开发一技术,其涉及 2 个体积的天然 LT1009 抗体产物的预混合,从 CHO 细胞生物反应器活动中生产,一个体积的结合缓冲液蛋白质 A IgG(“皮尔斯结合缓冲液”(Pierce binding buffer) 皮尔斯蛋白研究产品,Thermo Fisher Scientific,Rockford IL),含 50mM 的磷酸钾,1M 氯化钠,2mM EDTA 及 5% 甘油,pH 值 8.0。根据这程序的蛋白 A 柱用皮尔斯结合缓冲液平衡,用预混自然产物装载并用 10 柱体积的相同的结合缓冲液洗涤。S1P 定量 ELISA 判断,由此产生的纯化的 LT1009 含有 2 倍不到摩尔百分之的 S1P 经。

[0543] 目前认为金属螯合剂(如乙二胺四乙酸(EDTA))是重要的,甚至在 LT1009 抗体制备中有效减少对 S1P 的结转。事实上,用 EDTA,二价金属离子的螯合物,LT1009 滴定消除了 S1P 的结合力。在 EDTA 能力下从 LT1009S1P 脱离 S1P 是能促进 LT1009 纯化过程中去除 S1P。在结合和洗涤缓冲液中增加的 2mM EDTA 在洗脱抗体组分中有效地降低了 S1P 的双重结转。应当指出,最初 S1P 水平在这项研究中相对较低,并其包括 EDTA 应产生大的减少在脂质在带有较高初始 S1P 水平的样本中的结转中。不被下面的例子限制,其他金属螯合剂,如 EGTA,组氨酸,苹果酸和植物络合素等可能是有助于从抗体分离 S1P。EGTA 和 EDTA 的是目前首选的从抗 S1P 抗体分离 S1P 的二价金属螯合剂。

[0544] 基于这些结果,一个由 Lpath 公司开发的新高盐缓冲液在 pH 值和电导率上是可与皮尔斯缓冲液相比较的,并该新预混步骤是并入了该 LT1009 制造过程中。

[0545] 当前下游的纯化过程包括:

[0546] ■原始成果预混用 4 倍钾高盐 EDTA 缓冲液(200mMKPi,4M 氯化钠,8mMEDTA,20% 甘油,pH 值 8.0)比例是 2 升的原始成果对 0.182L KPi 高盐 EDTA 缓冲液。这一步的目的是要从 LT1009 破坏和脱离 S1P

[0547] ■原始成果的高盐混合的获得在蛋白 A 柱上并且洗涤该柱用 10 柱水平的高盐 EDTA 缓冲液来去除 S1P

[0548] ■从蛋白质 A 树脂在低 pH 值(3.6-3.8)下洗脱 LT1009

[0549] ■低 pH 保持蛋白 A 洗脱液在 pH 值 3.6-3.8 对于病毒灭活后由中性的洗脱液中和 pH 值

[0550] ■ SartobindQ 阴离子交换层析除去残留的宿主细胞的蛋白质和核苷酸,以及任何沥滤了的蛋白 A

[0551] ■使用 Virosart CPV 纳过滤器进行纳过滤作为一个额外的步骤去除病毒

[0552] ■最后 UF/DF 过滤对蛋白质浓度和最终的明确

[0553] 使用低 pH 值和 C8 树脂移除 S1P:除了金属螯合剂如 EDTA 的纯化过程中使用,人们也可以利用 S1P 的疏水性从纯化的抗体制备上除去脂质。这种方法包括两个步骤:1) 从抗体上分离脂质,和 2) 从水环境中物理隔离脂。申请人采用 PH 诱导脂质分离(菲尔(pHiL))作为一种简单、可靠的方法,促进脂质从抗体制备上脱离。低 pH 值下抗体一般表现在显著降低抗原结合的亲和力。依靠特定的抗体和脂类,在 pH3.0-3.5 下,对磷脂(如的 S1P 和 LPA)产生的抗体不能结合脂类。在确定促进分解的正确 pH 值中,可以进行 pH 值滴定实验来确定消除结合力还维持完整抗体的 pH 值,这样,一旦 pH 值增加结合活性得以恢复。换句话说,抗体不应该不可逆转灭活。一旦此 pH 值已被确定,低于临界 pH 值(例如 50mM 醋酸钠,pH 值 3.0-3.5)在 4℃下,依靠缓冲液,该抗体被透析。在此条件下,无论是脂类和抗体

为孤立的成分存在于溶液。该透析的解决方案是通过材料,如 C8 硅树脂(例如, SepPak 层析管, Waters 公司, Cat no WAT036775),即脂类结合的蛋白,并促进脂类和蛋白质自由分离。因此,自由的脂类不可逆的结合疏水树脂(在 C8 硅树脂情况下),而抗体流经无明显损失(约 90%的回收率)。将其通过层析管可以去除大部分脂肪,但用一额外的关口,可以获得在脂质去除中的适当收集(表 7)。

[0554] 金属螯合和上述菲尔方法可以很容易地被纳入单一的纯化程序。EDTA 是与大多数缓冲液兼容,不影响抗体的稳定性,溶解度或蛋白-A 的结合束力。在纯化过程中,洗涤用含丰富的 EDTA 的缓冲剂冲洗结合抗体必将从 S1P-LT1009 复合物中删除部分 S1P,以及相关抗原-抗体复合物的潜在的游离的其他金属。如果 EDTA 的清洗没有充分去除脂类,来自蛋白-A 柱的洗脱液使用菲尔方法经处理。来自蛋白质 A 的结合 IgG 的洗脱液通常是通过使用低 pH 缓冲液(pH 值< 3.0)得到的。如果抗脂类抗体在一 pH 值或低于脂类结合的临界 pH 值下洗脱,样品可以直接应用到 C8 硅树脂来消除脂质。如果有必要,pH 值可以很容易地调整以致能应用到树脂。

[0555] 表 7. 使用菲尔方法去除脂类

[0556]

单克隆抗体	在样品中脂类的摩尔百分比 (与抗体数量有关)			抗体恢复
	处理前	第一次处理后	第二次处理后	
鼠抗-S1P	60%	6.3%	0.97%	88%
人类化抗-S1P	46%	4.3%	0.81%	89%
人类化抗-LPA	14	4.5	6.0	91%

[0557] 例子 12:含有人类化单克隆抗体 LT1009 的配方

[0558] 1. 简介

[0559] 这个例子描述的实验,以评估多个配方的稳定性,包含人类化单克隆抗体 LT1009,这是对生物活性信号脂质鞘氨醇-1-磷酸盐(S1P)的反应。LT1009 是一个精心设计全长 IgG1k 同型抗体,它包含两个相同的轻链和两个相同的重链,并拥有共约 150kDa 的分子量。轻,重链的互补性决定区(CDRs)均来自小鼠对 S1P 的单克隆抗体,并在进一步包括 CDRs 中的一对丙氨酸到半胱氨酸的替换。在 LT1009 中,人类框架区投入约抗体中所有氨基酸序列 95%,其中结合 S1P 的高亲和力和特异性。

[0560] 在这个例子中所描述的测试的目的是制定一个或多个更适合全身实施的配方,并随着时间的推移能维护稳定及 LT1009 的生物活性。众所周知,分子构象的维护及其稳定,是取决于至少一部分关于蛋白质的分子环境和关于储存条件。首选配方不仅要稳定抗体,还要当注射是被病人所耐受。因此,在这项研究中的各种配方测试包括 LT1009 的 11 毫克/毫升或 42 毫克/毫升,以及不同的 pH 值,盐和非离子表面活性剂浓度。此外,三种不同存储温度(5℃, 25℃和 40℃)进行了检查(分别代表实际,加速和温度应力条件下)。从稳定性评估在五个不同时间点采取的各种剂型的有代表性样本:在研究开始和之后两个星期,一个月,两个月,3 个月。在每个时间点,试涉及测眼科检查,注射(通过 30 号针头吸),以及排阻高效液相色谱法(SE-HPLC)。圆二色谱(CD)光谱也被用来评估蛋白的稳定性,因

为超过一定的温度,蛋白质发生变性,随后经某种程度形成聚集。所观察到的转变被称为一个明显的变性或“融”温度 (Tm),并说明蛋白质的相对稳定。

[0561] 2. 材料与方法

[0562] a. LT1009

[0563] 从含有 42mg/mL LT1009 的水原料溶液在 24mM 磷酸钠,148mM 氯化钠,pH 值 6.5 中形成配方样品 (每种约 0.6 毫升)。含有 11 毫克 / 毫升 LT1009 的样本,通过稀释一定量的原液至所需的浓度,使用 24mM 磷酸钠,148mM 氯化钠,pH 值 6.5 的溶液。为了准备具有不同 pH 值的样品,LT1009 每个浓度的 pH 值 (11 毫克 / 毫升和 42 毫克 / 毫升) 分别用 0.1M 盐酸或 0.1M 氢氧化钠从原来的 6.5 值调整到 6.0 或 7.0。为了准备有不同 NaCl 浓度的样品,5M NaCl 被加入样品将盐浓度从原来的 148mM 调整到 300mM 或 450mM。为了准备有不同浓度的非离子表面活性剂的样品,聚山梨酯 (Polysorbate)-80 被添加到样本,最终浓度是 200ppm 或 500ppm 的。所有样品经 0.22 μ m 的聚偏氟乙烯 (PVDF) 膜注射过滤器被无菌过滤到消过毒的、无热原的 10 毫升血清瓶。然后每个小瓶用不脱落的具有条纹的聚四氟乙烯 (PTFE) 塞子密封,其被保护在一个地方并通过帽上的褶皱免受污染。在此之前安置在稳定的室内,小瓶被短暂储存在 2-8℃ ;此后,他们被竖直地安置在调整到三个指定的储存条件之一的稳定室中 :40℃ (±2℃)/75% (±5%) 的相对湿度 (RH) ;25℃ (±2℃)/60% (±5%) 的相对湿度 ;或 5℃ (±3℃)/ 空气相对湿度。该配方变化测试的摘要如表 8 所示。

[0564] 表 8 配方摘要

[0565]

LT1009, 11mg/mL	LT1009, 42mg/mL
-----------------	-----------------

[0566]

聚山梨酯 80	NaCl	pH	聚山梨酯 80	NaCl	pH
0.02% 聚山梨酯	148mM NaCl	7	0.02% 聚山梨酯	148mM NaCl	7
		6.5			6.5
		6			6
	300mM NaCl	7		300mM NaCl	7
		6.5			6.5
		6			6
	450mM NaCl	7		450mM NaCl	7
		6.5			6.5
		6			6
0.05% 聚山梨酯	148mM NaCl	7	0.05% 聚山梨酯	148mM NaCl	7
		6.5			6.5
		6			6
	300mM NaCl	7		300mM NaCl	7
		6.5			6.5
		6			6
	450mM NaCl	7		450mM NaCl	7
		6.5			6.5
		6			6

[0567] b. 样本的获取

[0568] 根据表 9 中列出的时间表,如下,对每个配方样本进行了分析。一小瓶被用于每个时间点的所有储存条件。在某个应采取样品的时间,小瓶被拉出稳定室并且在测试前,转移每个样品 150 μ L 入分别相应标记的单个瓶,放置在工作台上 1 小时。拿出要测试的部分后,原来的小瓶被立即放入指定的稳定室。

[0569] 表 9. 药物产品的配方研究稳定的基质

[0570]	蛋白质浓度	LT1009, 11mg/mL				
	存储条件	时间间隔(months)				
		T=0	0.5	1	2	3
	40°C	x, y	x, y	x	x	x, y
	25°C		x, y	x	x	x, y
	5°C		x, y	x	x	x, y
	蛋白质浓度	LT1009, 42mg/mL				
	存储条件	Intervals(months)				
		T=0	0.5	1	2	3
	40°C	x, y	x, y	x	x	x, y
	25°C		x, y	x	x	x, y
	5°C		x, y	x	x	x, y

[0571] x = 外观, pH 值, SDS-PAGE, SE- 高效液相色谱法 (HPLC), 紫外 OD-280, 等电聚焦 (IEF)

[0572] y = 可注射型 (用带有 30 号针头的一次性 1 毫升的注射器无菌抽取 200 μ L 的样

品)

[0573] c. 分析程序

[0574] 对于一个给定的时间点,从每个样品等分接受标准分析,包括外观检查,可注射型, pH 值, SDS-PAGE(基于还原和非还原两者条件下), SE-HPLC 和 IEF。通过紫外光谱(OD-280)测定蛋白质浓度。还可以进行圆二色光谱(CD)的研究。

[0575] 进行研究圆二色光谱,独立于程序研究。Aviv 202 分光光度计的光盘用于执行这些分析。从 400nm ~ 250nm 收集近紫外 CD 光谱。在这一区,二硫化物和芳香族侧链有助于 CD 信号。在远紫外线波长区(250-190nm)的光谱主要受控于肽主链。通过在 205nm 的监测产生热变性曲线,常用的波长为 β -折叠蛋白质。数据采集采用 0.1 毫克/毫升样本从 25°C 加热到 85°C。数据采集在 1°C 增量。对于这样一个变性扫描的总时间为 70 至 90 分钟。平均时间为 2 秒。

[0576] 3. 结果与讨论

[0577] 所有样品进行了分析,可视化的外观并没有随时间而改变。同样,可注射型测试表明,把一个 30 号针头注射器设备一拉可以毫不费力地将样品推入。各种分析测试的结果是一致的,并且 SE-HPLC 法被确定为是对 LT1009 的一个很好的稳定显示的方法。这些结果表明,增加盐的浓度均降低聚合物和较小的非聚合杂质的生成。有人还发现,降低 pH 值也减少聚合物和杂质的形成。此外,已确定,增加聚山梨醇酯-80 超过 200ppm 的浓度并没进一步稳定 LT1009。对含 11mg/mL LT1009 的样本进行 SE-HPLC 实验,并且对含有 42mg/mL LT1009 的样品,获得比较的结果,相比于高浓度,虽然低 LT1009 浓度表现出了聚集形成的较低潜力,表明在较高浓度下的所有条件测试,该抗体显示略低的稳定性。

[0578] 从圆二色性研究结果发现,LT1009 在带有围绕酪氨酸和色氨酸残基的有序周围环境的水溶液中,采用一个明确的三级结构。也表明至少在一些抗体分子中的二硫化物经历了一定程度的键应变,虽然当这两个区域内和链间二硫键的存在时这并不常见。二级结构的 LT1009 被认为是常见的,并表现出远紫外 CD 光谱与 β -折叠结构是一致的。所观察到的转变被称为一个明显的变性或“融”温度 (T_m)。加热后,LT1009 显示明显的 T_m 在 pH7.2 下约 73°C。表观 T_m 在 pH 值 6.0 下增加至约 77°C。这些结果表明,略带酸性 pH 值,可提高 LT1009 的水性配方的长期稳定。此外 NaCl 和 / 或聚山梨酯-80 还提供了额外的稳定。

[0579] 总之,从这些实验的数据表明,在 pH 值 6 和 450mM 氯化钠左右 LT1009 是最稳定的,并且与抗体浓度无关。事实上,SE-HPLC 测试表明,盐的浓度增加至 450mM,并降低 pH 值至 6.0,同时保持了聚山梨酯-80 在 200ppm 的浓度对稳定的 LT1009 非常有利的影响。聚山梨酯-80 的内含物超过 200ppm 对聚集形式没有进一步的缓解作用,可能是因为它已经超过 200ppm 的临界胶束浓度。虽然不希望被任何特定的理论束缚,在 LT1009 中的聚集形成随着盐浓度增加而降低的事实,研究表明,聚集形成至少部分是基于更多的分子离子相互作用,而不是疏水相互作用关系。有人认为,pH 值的降低从 7 到 6 也降低聚集形成可能可解释为由于在较低的 pH 下减少疏水性氨基酸组氨酸。最后,观察到在增加 LT1009 浓度下聚集形成的增加趋势可以简单地解释为对聚集形式在正确的时间正确的地点分子相互之间撞击的机会较大。

[0580] 由于这些实验表明,首选水 LT1009 配方是一个含有 24mM 磷酸盐,450mM 氯化钠,200ppm 聚山梨酯 80,pH 值 6.1 的配方。对全身实施,这方案的比较高的张力应不会构成问

题,因为药物产品将很可能在给病人给药前,通过注射进入含较大量的 PBS 的输液袋中进行稀释。

[0581] 例子 13 :抗 S1P 及抗溶血磷脂酸 (LPA) 抗体的生产和纯化

[0582] 由于 X 射线晶体学需要大量的材料,一具有稳定的 CHO 细胞系被使用,其产生 > 0.5mg/L 的抗 S1P 的抗体。同时保持 > 95% 的生存率,细胞接种于 0.4×10^6 细胞 / 毫升的密度 1 公升摇瓶 500 毫升的 CD-CHO 细胞培养基 (Invitrogen 公司,圣地亚哥, Cat No 10743-029),包含 25 μ M 的 L- 蛋氨酸亚砷亚胺 (sulphoximine) (Sigma 公司,密苏里州圣路易斯, Cat No M5379)。细胞是生长在一个 7.5% 的二氧化碳大气十天或直到生存能力下降到 45-50%。然后取上清于 1500rpm 下离心转 10 分钟,无菌过滤,通过 0.22 微米过滤系统 (Corning 公司, Lowell MA, Cat No 431098)。使用装有 Pellicon XL Biomax 50 盒 (Millipore 公司, Billerica MA, cat.no PXB050A50) 的小型切向流过滤系统 (Lab-scale Tangential Flow Filtration system) 经澄清的上清被浓缩十倍,按照制造商的协议,使用前所有管道和容器使用 0.5% NaOH 清洗和用 DNase 和无 RNase 蒸馏水彻底漂洗 (Invitrogen 公司,加州圣地亚哥,猫编号 10977-015)。

[0583] 澄清的浓缩的上清液用相当量的 IgG 结合缓冲液 (Pierce 公司, Rockford IL, Cat. No. 21001) 稀释,并应用到用 ProSep-vA-Ultra 树脂包装的重力流柱 (Millipore 公司, Cat. No. 115115827) 用 5 柱体积的结合缓冲液来平衡。该流程被收集并且结合 IgG 用 10-15 柱体积的结合缓冲液洗。该结合 IgG 用洗脱缓冲液 (Pierce 公司, Cat. No. 21004) 洗脱,并收集在含有用以中和 pH 值的 5 毫升结合缓冲液 40 毫升分馏中。在 280nm (A280) 处吸收大于 0.1 的片段被收集并浓缩使用装配有 50kDa 分子量切断 (MWC0) 过滤器 (Millipore 公司, 目录 No PBQK07610) 的超滤装置 (Amicon stirred cell)。该浓缩的抗体进行了广泛的透析依靠 1 倍的 PBS (Cellgro 公司, 弗吉尼亚州马纳萨斯, Cat No. 21-040), 通过 0.22 μ m 的注射驱动过滤装置 (Millipore 公司, Cat. No. SLGP033RS) 过滤,并储存在 4°C 下。

[0584] 抗 LPA 的抗体生产和纯化实质上与 S1P 抗体是相同的方式。

[0585] 例子 14 :源自抗 S1P 和抗 LPA 单克隆抗体的 Fab 片段的分离。

[0586] 木瓜蛋白酶纯化整个免疫球蛋白制剂的处理分成包含两个可变区的 Fab 片段和源自 Fc 区的 Ck 和 CH1 恒定区,其中包含一对 Ch2 和 Ch3 区。Fab 片段保留一个完整的可变区,因此,用作对抗体和抗原之间 1 : 1 的相互作用的生化属性有用的工具。此外,由于它缺乏灵活性,一般而言,糖基化在属性上天生可以纯化整个 IgG,该 Fab 片段通常是通过单晶 X- 射线衍射进行结构研究的优秀平台。

[0587] 纯化的、完整的抗 S1P 的 IgG 被活性木瓜蛋白酶消化 (10 毫克 / 毫升木瓜蛋白酶在 5.5mM 半胱氨酸盐酸盐, 1mM EDTA, 70 μ M 的 2- 巯基乙醇在 37°C 下孵化为 0.5 小时) 在消化缓冲液 (100 : 1 的 LT1009 :木瓜蛋白酶在 50mM 磷酸钠 pH 值 7.2, 2mM EDTA) 中。在 37°C 下经过 2 小时,用 50mM 碘乙酰胺结束蛋白酶的反应,依靠 20mM 的 TRIS 进行透析 pH 值 9,并且装载到 2 个 5 毫升 HiTrap Q 柱。该结合蛋白用线性倾斜的 20mM 的 TRIS pH 值 8 和 0.5M 氯化钠洗提,并且被收集在 4 毫升分馏物中。含有抗 S1P 的 Fab 片段的组分被汇集并装载到用 20mM TRIS pH 值 8 平衡的蛋白质 A 柱。完整抗体和 Fc 片段结合到树脂,而 Fab 片段出现在经过分馏的流中。使用 centricon-YM30 离心浓缩设备 (Millipore 公司, Cat. No. 4209) 浓缩 Fab 片段,依靠 25mM HEPES 透析 pH 为 7,并在 4°C 下储存。

[0588] 该抗 LPA 的 Fab 片段的制备是类似的。

[0589] 例子 15 :Fab/ 脂类复合物的形成

[0590] 从 A280 值处使用消光系数 1.4 毫升 / 毫克算隔离的 Fab 片段浓度。5 倍摩尔额外的 1mM S1P(Avanti 公司, Cat.No. 860429P) 悬浮在甲醇中被干燥在 13x100mm 硼硅玻璃管中保持低真空三小时。通过移液管该脂类悬浮于 500 μ L 纯化的抗 S1P Fab 中, 并通过 0.22 μ m Costar 自旋-X 的离心醋酸纤维过滤器 (Corning 公司, Cat.No. 8160) 过滤。复杂的是使用 centrprep-10 离心浓缩器 (Millipore) 浓缩至约 12 毫克 / 毫升。浓缩的 Fab/脂类复合物被保存在 4℃ 下。类似的, Fab/LPA 的复合物被制备使用 LPA(Avanti 公司, Cat.No. 857120X) 和单独的 LPA Fab。

[0591] 例子 16 :Fab/ 脂类复合物的结晶。

[0592] 对于这两个 Fab/ 脂复合物, 通过使用稀疏基质屏幕 (Hampton Research 公司, Aliso Viejo CA) 和悬滴气相扩散法确定初始结晶条件。在 Fab/S1P 复合物的情况下, 适合衍射研究的单晶生长在室温下。1 微升的 12 毫克 / 毫升的 Fab/S1P 复合物用混合于含有 22% (W/V) 聚乙二醇 3350, 100mM 硫酸镁, 100mM 柠檬酸钠 (pH 值 6.0) 和 10% (v/v) 乙二醇的 1 微升的油层溶液中并且覆盖 1 毫升的油层溶液密封。在两天里晶体生长到最终尺寸为 0.2×0.2×0.2mm。该晶体直接在液氮中用尼龙循环和闪烁冷却从结晶滴中收获。

[0593] 例子 17 :X 射线晶体学

[0594] X 射线晶体学是一个功能强大的工具, 使研究人员能够在原子水平可视化的分子机制识别。这个信息是非常有价值去了解治疗性抗体结合特性或增强新的抗原特异性抗体工程的运行模式。与 X 射线晶体学相结合的创新生物化学方法是, 这里使用, 两个专门研究识别生物活性脂质的两个单克隆抗体。此外, 这些技术用在了对其他脂类的工程抗体的新特异性。这项技术获得了研究脂途径、代谢和信号的新工具, 并希望能对以脂质为基础的病理医学提供强大的新武器来帮助临床医师。由于脂质组织学崛起在医药方面成为一个重要领域并且由于更多的生物活性脂质牵连到人类疾病, 能够识别脂类和其他非蛋白性目标的抗体将可能在生物医学研究发挥了重要作用。

[0595] 由于在整个 IgG 糖基化中的结构灵活性和异质性, 这里提出的结构的研究集中于自抗 S1P 和抗 LPA 的抗体分离的 Fab 片段。包含联合脂质目标的 Fab 区的高分辨率的结构含有足够的信息以阐明被其同源抗体识别的 S1P 和 LPA 的结构基础。

[0596] 1. X- 射线衍射数据的收集和处理。

[0597] 对于 Fab/S1P 复合物, 在圣迭戈州立大学高分子 X 射线晶体学设施 (MXCF) 里, 在 100K 下在 R- 轴 IV++ 影像板探测器 (Rigaku, The Woodlands, TX) 上收集完整的 X 射线衍射数据。通过 RU-H3R 旋转阳极 X 射线发生器用钽蓝共焦光学系统 (Osmic Blue confocal optics) (Rigaku) 在 100mA 和 50 千伏下发挥功能, 产生 X 射线。数据索引和扩展使用 HKL2000 进行。[Otwinowski, Z. and W. Minor (1997) Methods Enzymol. 276 :307-326.]。在圣迭戈州立大学高分子 X 射线结晶学设施上进行测试低温结晶晶体, 并观察到衍射 X 射线超越 2.7Å 的解析度 (图 1c)。对该晶体的数据坐标在表 10 所示, 如下。这个质量的数据是适合于结构确定并且已收集一套完整的衍射强度 (93.1% 完整的整体, 86.2% 最高分辨率; 在所有数据的平均中, 高出 3.3 倍的冗余; 全部的 I/ 西格玛 8.7, I/ 西格玛最高分辨率为 2.7; 整体的 Rsym 12.9%, Rsym 在最高分辨率 47.1%)。

[0598] 表 10 在2.7Å分辨率下的 Fab/S1P 共晶体 x-射线

[0599]

```
HEADER      ----                XX-XXX-XX   xxxx
COMPND      ---
REMARK      3
REMARK      3 REFINEMENT.
REMARK      3   PROGRAM      : REFMAC 5.2.0019
REMARK      3   AUTHORS      : MURSHUDOV,VAGIN,DODSON
REMARK      3
REMARK      3   REFINEMENT TARGET : MAXIMUM LIKELIHOOD
REMARK      3
REMARK      3 DATA USED IN REFINEMENT.
REMARK      3   RESOLUTION RANGE HIGH (ANGSTROMS) :   2.69
REMARK      3   RESOLUTION RANGE LOW  (ANGSTROMS) :  68.84
REMARK      3   DATA CUTOFF          (SIGMA(F)) : NONE
```

[0600]

```

REMARK 3 COMPLETENESS FOR RANGE (%) : 92.94
REMARK 3 NUMBER OF REFLECTIONS : 16273
REMARK 3
REMARK 3 FIT TO DATA USED IN REFINEMENT.
REMARK 3 CROSS-VALIDATION METHOD : THROUGHOUT
REMARK 3 FREE R VALUE TEST SET SELECTION : RANDOM
REMARK 3 R VALUE (WORKING + TEST SET) : 0.22432
REMARK 3 R VALUE (WORKING SET) : 0.22098
REMARK 3 FREE R VALUE : 0.28587
REMARK 3 FREE R VALUE TEST SET SIZE (%) : 5.1
REMARK 3 FREE R VALUE TEST SET COUNT : 866
REMARK 3
REMARK 3 FIT IN THE HIGHEST RESOLUTION BIN.
REMARK 3 TOTAL NUMBER OF BINS USED : 20
REMARK 3 BIN RESOLUTION RANGE HIGH : 2.692
REMARK 3 BIN RESOLUTION RANGE LOW : 2.762
REMARK 3 REFLECTION IN BIN (WORKING SET) : 1068
REMARK 3 BIN COMPLETENESS (WORKING+TEST) (%) : 83.54
REMARK 3 BIN R VALUE (WORKING SET) : 0.325
REMARK 3 BIN FREE R VALUE SET COUNT : 54
REMARK 3 BIN FREE R VALUE : 0.357
REMARK 3
REMARK 3 NUMBER OF NON-HYDROGEN ATOMS USED IN REFINEMENT.
REMARK 3 ALL ATOMS : 3396
REMARK 3
REMARK 3 B VALUES.
REMARK 3 FROM WILSON PLOT (A**2) : NULL
REMARK 3 MEAN B VALUE (OVERALL, A**2) : 22.369
REMARK 3 OVERALL ANISOTROPIC B VALUE.
REMARK 3 B11 (A**2) : 1.20
REMARK 3 B22 (A**2) : -1.04
REMARK 3 B33 (A**2) : -0.16
REMARK 3 B12 (A**2) : 0.00
REMARK 3 B13 (A**2) : 0.00
REMARK 3 B23 (A**2) : 0.00
REMARK 3
REMARK 3 ESTIMATED OVERALL COORDINATE ERROR.
REMARK 3 ESU BASED ON R VALUE (A) : 0.697
REMARK 3 ESU BASED ON FREE R VALUE (A) : 0.367
REMARK 3 ESU BASED ON MAXIMUM LIKELIHOOD (A) : 0.256
REMARK 3 ESU FOR B VALUES BASED ON MAXIMUM LIKELIHOOD (A**2) : 12.155
REMARK 3
REMARK 3 CORRELATION COEFFICIENTS.
REMARK 3 CORRELATION COEFFICIENT FO-FC : 0.904
REMARK 3 CORRELATION COEFFICIENT FO-FC FREE : 0.847

```

[0601]

```

REMARK 3
REMARK 3 RMS DEVIATIONS FROM IDEAL VALUES          COUNT    RMS
WEIGHT
REMARK 3 BOND LENGTHS REFINED ATOMS          (A): 3426 ; 0.013 ; 0.022
REMARK 3 BOND ANGLES REFINED ATOMS  (DEGREES): 4654 ; 1.687 ; 1.955
REMARK 3 TORSION ANGLES, PERIOD 1  (DEGREES): 429 ; 8.447 ; 5.000
REMARK 3 TORSION ANGLES, PERIOD 2  (DEGREES): 137 ; 38.749 ; 24.672
REMARK 3 TORSION ANGLES, PERIOD 3  (DEGREES): 553 ; 21.579 ; 15.000
REMARK 3 TORSION ANGLES, PERIOD 4  (DEGREES): 11 ; 17.989 ; 15.000
REMARK 3 CHIRAL-CENTER RESTRAINTS          (A**3): 521 ; 0.160 ; 0.200
REMARK 3 GENERAL PLANES REFINED ATOMS          (A): 2560 ; 0.004 ; 0.020
REMARK 3 NON-BONDED CONTACTS REFINED ATOMS (A): 1450 ; 0.228 ; 0.200
REMARK 3 NON-BONDED TORSION REFINED ATOMS (A): 2266 ; 0.311 ; 0.200
REMARK 3 H-BOND (X...Y) REFINED ATOMS          (A): 136 ; 0.151 ; 0.200
REMARK 3 SYMMETRY VDW REFINED ATOMS          (A): 23 ; 0.182 ; 0.200
REMARK 3 SYMMETRY H-BOND REFINED ATOMS          (A): 1 ; 0.016 ; 0.200
REMARK 3
REMARK 3 ISOTROPIC THERMAL FACTOR RESTRAINTS.          COUNT    RMS
WEIGHT
REMARK 3 MAIN-CHAIN BOND REFINED ATOMS (A**2): 2196 ; 0.600 ; 1.500
REMARK 3 MAIN-CHAIN ANGLE REFINED ATOMS (A**2): 3491 ; 1.067 ; 2.000
REMARK 3 SIDE-CHAIN BOND REFINED ATOMS (A**2): 1406 ; 1.453 ; 3.000
REMARK 3 SIDE-CHAIN ANGLE REFINED ATOMS (A**2): 1163 ; 2.396 ; 4.500
REMARK 3
REMARK 3 NCS RESTRAINTS STATISTICS
REMARK 3 NUMBER OF NCS GROUPS : NULL
REMARK 3
REMARK 3
REMARK 3 TLS DETAILS
REMARK 3 NUMBER OF TLS GROUPS : NULL
REMARK 3
REMARK 3
REMARK 3 BULK SOLVENT MODELLING
REMARK 3 METHOD USED : MASK
REMARK 3 PARAMETERS FOR MASK CALCULATION
REMARK 3 VDW PROBE RADIUS : 1.40
REMARK 3 ION PROBE RADIUS : 0.80
REMARK 3 SHRINKAGE RADIUS : 0.80
REMARK 3
REMARK 3 OTHER REFINEMENT REMARKS:
REMARK 3 HYDROGENS HAVE BEEN ADDED IN THE RIDING POSITIONS
REMARK 3
SSBOND 1 CYS A 23 CYS A 88
SSBOND 2 CYS A 134 CYS A 194
SSBOND 3 CYS B 22 CYS B 96

```

[0602]

SSBOND	4 CYS B	148	CYS B	204					
CISPEP	1 SER A	7	PRO A	8				0.00	
CISPEP	2 LEU A	94	PRO A	95				0.00	
CISPEP	3 TYR A	140	PRO A	141				0.00	
LINK		SER B 136		SER B 140					gap
CISPEP	4 LEU B	146	GLY B	147				0.00	
CISPEP	5 CYS B	148	LEU B	149				0.00	
CISPEP	6 PHE B	154	PRO B	155				0.00	
CISPEP	7 GLU B	156	PRO B	157				0.00	
CISPEP	8 SER B	188	VAL B	189				0.00	
CISPEP	9 LEU B	197	GLY B	198				0.00	
LINK		PRO B 134		GLY B 141					gap
LINK		GLY B 126		PRO B 134					gap
CRYST1	65.713	70.789	137.686	90.00	90.00	90.00	P 21 21 21		
SCALE1	0.015218	0.000000	0.000000			0.000000			
SCALE2	0.000000	0.014126	0.000000			0.000000			
SCALE3	0.000000	0.000000	0.007263			0.000000			
ATOM	1 N	GLU A	1	8.631	8.985	23.274	1.00 19.26		N
ATOM	2 CA	GLU A	1	7.514	8.609	24.190	1.00 19.69		C
ATOM	3 CB	GLU A	1	6.265	8.130	23.404	1.00 19.65		C
ATOM	4 CG	GLU A	1	6.516	6.962	22.410	1.00 20.81		C
ATOM	5 CD	GLU A	1	5.233	6.262	21.895	1.00 21.73		C
ATOM	6 OE1	GLU A	1	5.247	5.003	21.826	1.00 24.36		O
ATOM	7 OE2	GLU A	1	4.226	6.948	21.549	1.00 23.44		O
ATOM	8 C	GLU A	1	7.990	7.524	25.140	1.00 18.84		C
ATOM	9 O	GLU A	1	8.933	6.797	24.839	1.00 18.71		O
ATOM	10 N	THR A	2	7.346	7.401	26.291	1.00 18.11		N
ATOM	11 CA	THR A	2	7.646	6.259	27.111	1.00 17.63		C
ATOM	12 CB	THR A	2	7.656	6.570	28.612	1.00 17.81		C
ATOM	13 OG1	THR A	2	6.871	5.594	29.317	1.00 17.77		O
ATOM	14 CG2	THR A	2	7.136	7.962	28.884	1.00 17.18		C
ATOM	15 C	THR A	2	6.711	5.134	26.723	1.00 17.58		C
ATOM	16 O	THR A	2	5.508	5.328	26.574	1.00 17.59		O
ATOM	17 N	THR A	3	7.300	3.965	26.517	1.00 17.33		N
ATOM	18 CA	THR A	3	6.609	2.823	25.971	1.00 17.05		C
ATOM	19 CB	THR A	3	7.593	1.975	25.144	1.00 17.36		C
ATOM	20 OG1	THR A	3	8.161	2.810	24.125	1.00 17.45		O
ATOM	21 CG2	THR A	3	6.914	0.730	24.513	1.00 16.34		C
ATOM	22 C	THR A	3	6.077	2.044	27.143	1.00 16.99		C
ATOM	23 O	THR A	3	6.731	1.981	28.190	1.00 16.95		O
ATOM	24 N	VAL A	4	4.881	1.479	26.994	1.00 16.67		N
ATOM	25 CA	VAL A	4	4.329	0.661	28.068	1.00 16.45		C
ATOM	26 CB	VAL A	4	3.264	1.390	28.986	1.00 16.36		C
ATOM	27 CG1	VAL A	4	2.752	2.689	28.373	1.00 16.63		C
ATOM	28 CG2	VAL A	4	2.134	0.476	29.417	1.00 15.26		C

[0603]

ATOM	29	C	VAL A	4	3.951	-0.722	27.589	1.00	16.70	C
ATOM	30	O	VAL A	4	3.082	-0.914	26.723	1.00	17.24	O
ATOM	31	N	THR A	5	4.667	-1.677	28.166	1.00	16.11	N
ATOM	32	CA	THR A	5	4.543	-3.071	27.853	1.00	15.96	C
ATOM	33	CB	THR A	5	5.933	-3.740	27.927	1.00	16.04	C
ATOM	34	OG1	THR A	5	6.869	-2.929	27.207	1.00	15.78	O
ATOM	35	CG2	THR A	5	5.907	-5.146	27.356	1.00	14.31	C
ATOM	36	C	THR A	5	3.609	-3.713	28.856	1.00	15.82	C
ATOM	37	O	THR A	5	3.905	-3.753	30.049	1.00	16.13	O
ATOM	38	N	GLN A	6	2.486	-4.217	28.361	1.00	15.61	N
ATOM	39	CA	GLN A	6	1.510	-4.909	29.188	1.00	15.44	C
ATOM	40	CB	GLN A	6	0.125	-4.386	28.839	1.00	15.12	C
ATOM	41	CG	GLN A	6	-1.008	-4.897	29.689	1.00	14.24	C
ATOM	42	CD	GLN A	6	-2.243	-4.043	29.530	1.00	12.79	C
ATOM	43	OE1	GLN A	6	-2.199	-3.026	28.838	1.00	14.64	O
ATOM	44	NE2	GLN A	6	-3.353	-4.442	30.164	1.00	9.72	N
ATOM	45	C	GLN A	6	1.587	-6.407	28.913	1.00	15.76	C
ATOM	46	O	GLN A	6	1.696	-6.809	27.760	1.00	16.55	O
ATOM	47	N	SER A	7	1.578	-7.232	29.955	1.00	15.90	N
ATOM	48	CA	SER A	7	1.316	-8.655	29.777	1.00	16.21	C
ATOM	49	CB	SER A	7	2.577	-9.499	29.581	1.00	16.30	C
ATOM	50	OG	SER A	7	3.679	-8.950	30.236	1.00	17.77	O
ATOM	51	C	SER A	7	0.486	-9.192	30.903	1.00	16.53	C
ATOM	52	O	SER A	7	0.456	-8.605	31.968	1.00	16.86	O
ATOM	53	N	PRO A	8	-0.231	-10.301	30.653	1.00	17.03	N
ATOM	54	CA	PRO A	8	-0.274	-10.969	29.343	1.00	17.11	C
ATOM	55	CB	PRO A	8	-0.706	-12.379	29.714	1.00	16.71	C
ATOM	56	CG	PRO A	8	-1.614	-12.164	30.892	1.00	16.99	C
ATOM	57	CD	PRO A	8	-1.086	-10.976	31.647	1.00	16.42	C
ATOM	58	C	PRO A	8	-1.307	-10.286	28.411	1.00	17.78	C
ATOM	59	O	PRO A	8	-2.111	-9.468	28.874	1.00	17.61	O
ATOM	60	N	SER A	9	-1.289	-10.608	27.117	1.00	18.39	N
ATOM	61	CA	SER A	9	-2.237	-9.993	26.181	1.00	18.58	C
ATOM	62	CB	SER A	9	-1.835	-10.240	24.744	1.00	18.37	C
ATOM	63	OG	SER A	9	-0.531	-9.758	24.516	1.00	20.25	O
ATOM	64	C	SER A	9	-3.600	-10.554	26.394	1.00	18.47	C
ATOM	65	O	SER A	9	-4.586	-9.849	26.245	1.00	18.93	O
ATOM	66	N	PHE A	10	-3.630	-11.834	26.745	1.00	18.53	N
ATOM	67	CA	PHE A	10	-4.841	-12.640	26.800	1.00	18.48	C
ATOM	68	CB	PHE A	10	-5.004	-13.467	25.506	1.00	19.29	C
ATOM	69	CG	PHE A	10	-6.277	-14.314	25.458	1.00	21.14	C
ATOM	70	CD1	PHE A	10	-7.469	-13.786	24.941	1.00	21.90	C
ATOM	71	CE1	PHE A	10	-8.641	-14.555	24.881	1.00	21.65	C
ATOM	72	CZ	PHE A	10	-8.632	-15.877	25.338	1.00	22.35	C
ATOM	73	CE2	PHE A	10	-7.447	-16.432	25.866	1.00	23.32	C

[0604]

ATOM	74	CD2 PHE A	10	-6.276 -15.645	25.919	1.00 23.25	C
ATOM	75	C PHE A	10	-4.667 -13.556	27.989	1.00 17.58	C
ATOM	76	O PHE A	10	-3.573 -14.046	28.232	1.00 17.42	O
ATOM	77	N LEU A	11	-5.752 -13.784	28.721	1.00 16.83	N
ATOM	78	CA LEU A	11	-5.707 -14.512	29.968	1.00 15.84	C
ATOM	79	CB LEU A	11	-5.325 -13.563	31.105	1.00 15.57	C
ATOM	80	CG LEU A	11	-5.151 -14.110	32.521	1.00 14.76	C
ATOM	81	CD1 LEU A	11	-4.102 -15.204	32.589	1.00 13.18	C
ATOM	82	CD2 LEU A	11	-4.780 -12.961	33.435	1.00 15.07	C
ATOM	83	C LEU A	11	-7.050 -15.175	30.244	1.00 16.19	C
ATOM	84	O LEU A	11	-8.110 -14.542	30.140	1.00 16.06	O
ATOM	85	N SER A	12	-7.001 -16.459	30.591	1.00 16.35	N
ATOM	86	CA SER A	12	-8.213 -17.217	30.888	1.00 16.11	C
ATOM	87	CB SER A	12	-8.243 -18.531	30.105	1.00 15.90	C
ATOM	88	OG SER A	12	-8.207 -18.303	28.710	1.00 15.26	O
ATOM	89	C SER A	12	-8.259 -17.521	32.365	1.00 16.33	C
ATOM	90	O SER A	12	-7.265 -17.952	32.958	1.00 16.17	O
ATOM	91	N ALAA	13	-9.418 -17.305	32.961	1.00 16.55	N
ATOM	92	CA ALAA	13	-9.594 -17.655	34.353	1.00 17.42	C
ATOM	93	CB ALAA	13	-9.030 -16.551	35.275	1.00 17.30	C
ATOM	94	C ALAA	13	-11.060 -17.936	34.635	1.00 17.74	C
ATOM	95	O ALAA	13	-11.922 -17.562	33.851	1.00 17.99	O
ATOM	96	N SER A	14	-11.325 -18.611	35.744	1.00 18.31	N
ATOM	97	CA SER A	14	-12.671 -19.018	36.091	1.00 19.42	C
ATOM	98	CB SER A	14	-12.638 -20.298	36.931	1.00 19.44	C
ATOM	99	OG SER A	14	-11.584 -21.166	36.512	1.00 20.85	O
ATOM	100	C SER A	14	-13.270 -17.919	36.910	1.00 19.74	C
ATOM	101	O SER A	14	-12.538 -17.192	37.583	1.00 20.76	O
ATOM	102	N VAL A	15	-14.596 -17.811	36.882	1.00 19.85	N
ATOM	103	CA VAL A	15	-15.324 -16.876	37.738	1.00 19.31	C
ATOM	104	CB VAL A	15	-16.856 -17.012	37.536	1.00 19.58	C
ATOM	105	CG1 VAL A	15	-17.651 -16.103	38.508	1.00 19.33	C
ATOM	106	CG2 VAL A	15	-17.242 -16.722	36.073	1.00 18.75	C
ATOM	107	C VAL A	15	-14.947 -17.159	39.185	1.00 19.32	C
ATOM	108	O VAL A	15	-14.921 -18.313	39.613	1.00 19.68	O
ATOM	109	N GLY A	16	-14.621 -16.104	39.924	1.00 19.33	N
ATOM	110	CA GLY A	16	-14.247 -16.217	41.333	1.00 18.83	C
ATOM	111	C GLY A	16	-12.741 -16.226	41.538	1.00 18.78	C
ATOM	112	O GLY A	16	-12.275 -16.162	42.672	1.00 19.04	O
ATOM	113	N ASP A	17	-11.977 -16.299	40.446	1.00 18.42	N
ATOM	114	CA ASP A	17	-10.523 -16.316	40.535	1.00 18.38	C
ATOM	115	CB ASP A	17	-9.905 -16.857	39.246	1.00 18.77	C
ATOM	116	CG ASP A	17	-9.908 -18.357	39.187	1.00 20.45	C
ATOM	117	OD1 ASP A	17	-9.398 -18.925	38.195	1.00 22.62	O
ATOM	118	OD2 ASP A	17	-10.431 -18.974	40.134	1.00 23.50	O

[0605]

ATOM	119	C	ASPA	17	-9.928	-14.951	40.825	1.00	17.91	C
ATOM	120	O	ASPA	17	-10.611	-13.935	40.762	1.00	17.66	O
ATOM	121	N	ARGA	18	-8.637	-14.959	41.141	1.00	17.91	N
ATOM	122	CA	ARGA	18	-7.817	-13.758	41.245	1.00	17.94	C
ATOM	123	CB	ARGA	18	-7.237	-13.617	42.655	1.00	18.09	C
ATOM	124	CG	ARGA	18	-5.764	-13.163	42.763	1.00	21.31	C
ATOM	125	CD	ARGA	18	-5.501	-12.525	44.121	1.00	27.48	C
ATOM	126	NE	ARGA	18	-6.583	-12.862	45.048	1.00	32.32	N
ATOM	127	CZ	ARGA	18	-6.748	-12.332	46.255	1.00	34.75	C
ATOM	128	NH1	ARGA	18	-5.885	-11.423	46.705	1.00	36.05	N
ATOM	129	NH2	ARGA	18	-7.784	-12.712	47.005	1.00	34.44	N
ATOM	130	C	ARGA	18	-6.727	-13.812	40.183	1.00	17.43	C
ATOM	131	O	ARGA	18	-6.245	-14.884	39.812	1.00	17.22	O
ATOM	132	N	VALA	19	-6.322	-12.640	39.720	1.00	17.10	N
ATOM	133	CA	VALA	19	-5.495	-12.530	38.538	1.00	16.62	C
ATOM	134	CB	VALA	19	-6.442	-12.563	37.302	1.00	16.77	C
ATOM	135	CG1	VALA	19	-6.569	-11.197	36.591	1.00	17.26	C
ATOM	136	CG2	VALA	19	-6.061	-13.689	36.370	1.00	16.60	C
ATOM	137	C	VALA	19	-4.644	-11.255	38.666	1.00	16.28	C
ATOM	138	O	VALA	19	-5.027	-10.326	39.367	1.00	15.91	O
ATOM	139	N	THRA	20	-3.469	-11.223	38.051	1.00	16.13	N
ATOM	140	CA	THRA	20	-2.648	-10.011	38.098	1.00	16.44	C
ATOM	141	CB	THRA	20	-1.518	-10.069	39.168	1.00	16.40	C
ATOM	142	OG1	THRA	20	-2.091	-10.104	40.474	1.00	16.55	O
ATOM	143	CG2	THRA	20	-0.623	-8.846	39.088	1.00	16.12	C
ATOM	144	C	THRA	20	-2.067	-9.711	36.727	1.00	16.84	C
ATOM	145	O	THRA	20	-1.353	-10.534	36.141	1.00	16.51	O
ATOM	146	N	ILEA	21	-2.409	-8.523	36.238	1.00	17.43	N
ATOM	147	CA	ILEA	21	-2.037	-8.030	34.924	1.00	18.08	C
ATOM	148	CB	ILEA	21	-3.171	-7.138	34.358	1.00	18.18	C
ATOM	149	CG1	ILEA	21	-4.393	-7.966	33.990	1.00	18.71	C
ATOM	150	CD1	ILEA	21	-5.642	-7.089	33.802	1.00	20.31	C
ATOM	151	CG2	ILEA	21	-2.732	-6.336	33.137	1.00	18.88	C
ATOM	152	C	ILEA	21	-0.852	-7.151	35.202	1.00	18.20	C
ATOM	153	O	ILEA	21	-0.792	-6.540	36.258	1.00	18.95	O
ATOM	154	N	THRA	22	0.073	-7.068	34.260	1.00	18.48	N
ATOM	155	CA	THRA	22	1.338	-6.380	34.482	1.00	19.00	C
ATOM	156	CB	THRA	22	2.504	-7.416	34.440	1.00	19.25	C
ATOM	157	OG1	THRA	22	3.200	-7.402	35.688	1.00	20.82	O
ATOM	158	CG2	THRA	22	3.489	-7.204	33.252	1.00	19.39	C
ATOM	159	C	THRA	22	1.515	-5.258	33.451	1.00	18.88	C
ATOM	160	O	THRA	22	1.041	-5.388	32.321	1.00	19.01	O
ATOM	161	N	CYSA	23	2.168	-4.156	33.840	1.00	18.69	N
ATOM	162	CA	CYSA	23	2.571	-3.092	32.881	1.00	18.14	C
ATOM	163	CB	CYSA	23	1.558	-1.951	32.811	1.00	17.87	C

[0606]

ATOM	164	SG	CYS A	23	0.222	-2.255	31.654	1.00	18.51	S
ATOM	165	C	CYS A	23	3.931	-2.530	33.229	1.00	17.82	C
ATOM	166	O	CYS A	23	4.183	-2.198	34.384	1.00	18.76	O
ATOM	167	N	ILE A	24	4.800	-2.414	32.232	1.00	17.19	N
ATOM	168	CA	ILE A	24	6.176	-1.988	32.453	1.00	16.72	C
ATOM	169	CB	ILE A	24	7.150	-3.210	32.370	1.00	16.82	C
ATOM	170	CG1	ILE A	24	6.963	-4.089	33.610	1.00	16.90	C
ATOM	171	CD1	ILE A	24	6.988	-5.567	33.311	1.00	19.35	C
ATOM	172	CG2	ILE A	24	8.626	-2.789	32.250	1.00	15.92	C
ATOM	173	C	ILE A	24	6.553	-0.827	31.527	1.00	16.66	C
ATOM	174	O	ILE A	24	6.419	-0.907	30.304	1.00	16.68	O
ATOM	175	N	THR A	25	7.019	0.260	32.125	1.00	16.59	N
ATOM	176	CA	THR A	25	7.357	1.470	31.370	1.00	16.50	C
ATOM	177	CB	THR A	25	6.881	2.712	32.118	1.00	16.33	C
ATOM	178	OG1	THR A	25	7.446	2.714	33.427	1.00	16.11	O
ATOM	179	CG2	THR A	25	5.355	2.724	32.240	1.00	15.78	C
ATOM	180	C	THR A	25	8.860	1.589	31.074	1.00	16.60	C
ATOM	181	O	THR A	25	9.692	1.108	31.853	1.00	16.88	O
ATOM	182	N	THR A	26	9.204	2.216	29.949	1.00	16.28	N
ATOM	183	CA	THR A	26	10.606	2.401	29.565	1.00	16.28	C
ATOM	184	CB	THR A	26	10.781	2.652	28.051	1.00	16.76	C
ATOM	185	OG1	THR A	26	9.910	3.723	27.632	1.00	17.73	O
ATOM	186	CG2	THR A	26	10.504	1.385	27.241	1.00	16.56	C
ATOM	187	C	THR A	26	11.262	3.558	30.300	1.00	15.91	C
ATOM	188	O	THR A	26	12.475	3.711	30.273	1.00	16.54	O
ATOM	189	N	THR A	27	10.472	4.394	30.945	1.00	15.67	N
ATOM	190	CA	THR A	27	11.036	5.472	31.745	1.00	15.47	C
ATOM	191	CB	THR A	27	10.917	6.857	31.049	1.00	15.55	C
ATOM	192	OG1	THR A	27	9.541	7.170	30.830	1.00	14.51	O
ATOM	193	CG2	THR A	27	11.663	6.885	29.721	1.00	14.30	C
ATOM	194	C	THR A	27	10.299	5.515	33.066	1.00	15.87	C
ATOM	195	O	THR A	27	9.167	5.040	33.170	1.00	15.85	O
ATOM	196	N	ASP A	28	10.948	6.082	34.079	1.00	16.16	N
ATOM	197	CA	ASP A	28	10.351	6.215	35.409	1.00	15.68	C
ATOM	198	CB	ASP A	28	11.413	6.706	36.384	1.00	15.63	C
ATOM	199	CG	ASP A	28	10.997	6.558	37.835	1.00	16.94	C
ATOM	200	OD1	ASP A	28	9.845	6.927	38.198	1.00	15.98	O
ATOM	201	OD2	ASP A	28	11.853	6.090	38.621	1.00	18.81	O
ATOM	202	C	ASP A	28	9.132	7.162	35.378	1.00	15.30	C
ATOM	203	O	ASP A	28	9.265	8.374	35.210	1.00	15.63	O
ATOM	204	N	ILE A	29	7.941	6.605	35.530	1.00	14.60	N
ATOM	205	CA	ILE A	29	6.728	7.408	35.497	1.00	13.50	C
ATOM	206	CB	ILE A	29	5.667	6.779	34.570	1.00	13.40	C
ATOM	207	CG1	ILE A	29	5.249	5.397	35.064	1.00	12.45	C
ATOM	208	CD1	ILE A	29	3.792	5.090	34.832	1.00	11.19	C

[0607]

ATOM	209	CG2 ILE A	29	6.201	6.671	33.158	1.00 12.93	C
ATOM	210	C ILE A	29	6.183	7.596	36.910	1.00 13.63	C
ATOM	211	O ILE A	29	4.981	7.826	37.111	1.00 13.16	O
ATOM	212	N ASP A	30	7.088	7.534	37.887	1.00 13.69	N
ATOM	213	CA ASP A	30	6.722	7.603	39.310	1.00 14.02	C
ATOM	214	CB ASP A	30	6.716	9.050	39.884	1.00 13.72	C
ATOM	215	CG ASP A	30	5.899	10.026	39.058	1.00 12.99	C
ATOM	216	OD1 ASP A	30	6.431	10.573	38.075	1.00 11.40	O
ATOM	217	OD2 ASP A	30	4.733	10.287	39.409	1.00 13.93	O
ATOM	218	C ASP A	30	5.442	6.810	39.623	1.00 14.15	C
ATOM	219	O ASP A	30	5.467	5.603	39.540	1.00 14.53	O
ATOM	220	N ASP A	31	4.342	7.460	39.970	1.00 14.33	N
ATOM	221	CA ASP A	31	3.128	6.726	40.306	1.00 14.71	C
ATOM	222	CB ASP A	31	2.626	7.127	41.693	1.00 14.78	C
ATOM	223	CG ASP A	31	2.305	8.615	41.783	1.00 15.81	C
ATOM	224	OD1 ASP A	31	2.747	9.382	40.885	1.00 14.71	O
ATOM	225	OD2 ASP A	31	1.609	9.018	42.745	1.00 17.29	O
ATOM	226	C ASP A	31	2.045	7.026	39.286	1.00 14.66	C
ATOM	227	O ASP A	31	0.861	6.808	39.551	1.00 14.81	O
ATOM	228	N ASP A	32	2.450	7.527	38.126	1.00 14.76	N
ATOM	229	CA ASP A	32	1.503	7.967	37.108	1.00 15.12	C
ATOM	230	CB ASP A	32	2.117	9.099	36.250	1.00 15.19	C
ATOM	231	CG ASP A	32	2.651	10.274	37.103	1.00 15.97	C
ATOM	232	OD1 ASP A	32	1.990	10.650	38.113	1.00 15.30	O
ATOM	233	OD2 ASP A	32	3.727	10.824	36.764	1.00 14.32	O
ATOM	234	C ASP A	32	0.982	6.797	36.249	1.00 14.93	C
ATOM	235	O ASP A	32	1.075	6.811	35.031	1.00 15.31	O
ATOM	236	N META	33	0.399	5.801	36.898	1.00 14.65	N
ATOM	237	CA META	33	-0.208	4.689	36.201	1.00 14.38	C
ATOM	238	CB META	33	0.368	3.355	36.684	1.00 14.32	C
ATOM	239	CG META	33	-0.114	2.155	35.877	1.00 14.45	C
ATOM	240	SD META	33	0.215	2.332	34.104	1.00 17.56	S
ATOM	241	CE META	33	1.867	1.681	33.998	1.00 16.73	C
ATOM	242	C META	33	-1.712	4.708	36.406	1.00 14.39	C
ATOM	243	O META	33	-2.199	4.987	37.506	1.00 14.61	O
ATOM	244	N ASN A	34	-2.443	4.393	35.339	1.00 13.98	N
ATOM	245	CA ASN A	34	-3.890	4.419	35.350	1.00 13.07	C
ATOM	246	CB ASN A	34	-4.384	5.606	34.528	1.00 13.00	C
ATOM	247	CG ASN A	34	-3.822	6.941	35.008	1.00 12.00	C
ATOM	248	OD1 ASN A	34	-4.507	7.690	35.704	1.00 14.10	O
ATOM	249	ND2 ASN A	34	-2.580	7.244	34.636	1.00 8.79	N
ATOM	250	C ASN A	34	-4.343	3.126	34.715	1.00 13.15	C
ATOM	251	O ASN A	34	-3.651	2.609	33.838	1.00 13.38	O
ATOM	252	N TRP A	35	-5.477	2.583	35.147	1.00 12.37	N
ATOM	253	CA TRP A	35	-5.941	1.334	34.575	1.00 12.36	C

[0608]

ATOM	254	CB	TRP A	35	-5.884	0.189	35.598	1.00	12.51	C
ATOM	255	CG	TRP A	35	-4.511	-0.132	36.004	1.00	12.61	C
ATOM	256	CD1	TRP A	35	-3.797	0.455	37.008	1.00	14.73	C
ATOM	257	NE1	TRP A	35	-2.529	-0.089	37.083	1.00	14.63	N
ATOM	258	CE2	TRP A	35	-2.411	-1.047	36.112	1.00	13.00	C
ATOM	259	CD2	TRP A	35	-3.641	-1.096	35.407	1.00	13.60	C
ATOM	260	CE3	TRP A	35	-3.783	-2.009	34.351	1.00	13.46	C
ATOM	261	CZ3	TRP A	35	-2.713	-2.818	34.036	1.00	13.65	C
ATOM	262	CH2	TRP A	35	-1.503	-2.743	34.756	1.00	13.82	C
ATOM	263	CZ2	TRP A	35	-1.337	-1.863	35.796	1.00	12.70	C
ATOM	264	C	TRP A	35	-7.343	1.541	34.108	1.00	12.34	C
ATOM	265	O	TRP A	35	-8.119	2.184	34.807	1.00	12.75	O
ATOM	266	N	PHE A	36	-7.668	1.000	32.933	1.00	12.42	N
ATOM	267	CA	PHE A	36	-9.009	1.123	32.357	1.00	12.45	C
ATOM	268	CB	PHE A	36	-8.985	1.976	31.089	1.00	11.97	C
ATOM	269	CG	PHE A	36	-8.543	3.389	31.291	1.00	11.42	C
ATOM	270	CD1	PHE A	36	-9.481	4.411	31.422	1.00	12.86	C
ATOM	271	CE1	PHE A	36	-9.065	5.742	31.592	1.00	13.06	C
ATOM	272	CZ	PHE A	36	-7.697	6.038	31.606	1.00	11.07	C
ATOM	273	CE2	PHE A	36	-6.775	5.020	31.455	1.00	9.45	C
ATOM	274	CD2	PHE A	36	-7.197	3.716	31.289	1.00	9.70	C
ATOM	275	C	PHE A	36	-9.607	-0.224	31.971	1.00	13.02	C
ATOM	276	O	PHE A	36	-8.891	-1.206	31.707	1.00	13.53	O
ATOM	277	N	GLN A	37	-10.926	-0.239	31.872	1.00	13.13	N
ATOM	278	CA	GLN A	37	-11.653	-1.399	31.411	1.00	13.56	C
ATOM	279	CB	GLN A	37	-12.543	-1.891	32.542	1.00	13.26	C
ATOM	280	CG	GLN A	37	-13.456	-3.039	32.179	1.00	12.26	C
ATOM	281	CD	GLN A	37	-14.512	-3.253	33.233	1.00	10.26	C
ATOM	282	OE1	GLN A	37	-15.522	-2.563	33.242	1.00	7.55	O
ATOM	283	NE2	GLN A	37	-14.277	-4.212	34.138	1.00	8.29	N
ATOM	284	C	GLN A	37	-12.506	-1.027	30.197	1.00	14.40	C
ATOM	285	O	GLN A	37	-13.179	-0.001	30.212	1.00	14.84	O
ATOM	286	N	GLN A	38	-12.492	-1.858	29.161	1.00	15.13	N
ATOM	287	CA	GLN A	38	-13.339	-1.640	27.994	1.00	16.28	C
ATOM	288	CB	GLN A	38	-12.482	-1.179	26.798	1.00	16.16	C
ATOM	289	CG	GLN A	38	-13.279	-0.901	25.509	1.00	16.03	C
ATOM	290	CD	GLN A	38	-12.470	-0.185	24.427	1.00	16.51	C
ATOM	291	OE1	GLN A	38	-11.364	-0.601	24.074	1.00	17.78	O
ATOM	292	NE2	GLN A	38	-13.037	0.881	23.878	1.00	15.62	N
ATOM	293	C	GLN A	38	-14.131	-2.900	27.631	1.00	16.97	C
ATOM	294	O	GLN A	38	-13.552	-3.944	27.388	1.00	16.99	O
ATOM	295	N	GLU A	39	-15.451	-2.798	27.600	1.00	18.40	N
ATOM	296	CA	GLU A	39	-16.302	-3.854	27.030	1.00	19.86	C
ATOM	297	CB	GLU A	39	-17.687	-3.837	27.670	1.00	20.03	C
ATOM	298	CG	GLU A	39	-17.668	-4.015	29.181	1.00	25.24	C

[0609]

ATOM	299	CD	GLU A	39	-18.996	-4.533	29.733	1.00	32.12	C
ATOM	300	OE1	GLU A	39	-19.012	-5.092	30.861	1.00	33.29	O
ATOM	301	OE2	GLU A	39	-20.030	-4.393	29.032	1.00	37.20	O
ATOM	302	C	GLU A	39	-16.424	-3.592	25.525	1.00	20.08	C
ATOM	303	O	GLU A	39	-16.300	-2.435	25.102	1.00	19.57	O
ATOM	304	N	PRO A	40	-16.674	-4.648	24.709	1.00	20.52	N
ATOM	305	CA	PRO A	40	-16.705	-4.474	23.245	1.00	20.95	C
ATOM	306	CB	PRO A	40	-17.047	-5.870	22.731	1.00	20.93	C
ATOM	307	CG	PRO A	40	-16.688	-6.783	23.821	1.00	20.83	C
ATOM	308	CD	PRO A	40	-16.950	-6.042	25.087	1.00	20.29	C
ATOM	309	C	PRO A	40	-17.748	-3.446	22.754	1.00	21.50	C
ATOM	310	O	PRO A	40	-18.916	-3.482	23.177	1.00	21.38	O
ATOM	311	N	GLY A	41	-17.300	-2.534	21.882	1.00	21.82	N
ATOM	312	CA	GLY A	41	-18.134	-1.467	21.333	1.00	22.01	C
ATOM	313	C	GLY A	41	-18.604	-0.435	22.348	1.00	22.34	C
ATOM	314	O	GLY A	41	-19.638	0.216	22.148	1.00	22.65	O
ATOM	315	N	LYS A	42	-17.858	-0.293	23.444	1.00	22.18	N
ATOM	316	CA	LYS A	42	-18.127	0.732	24.460	1.00	21.81	C
ATOM	317	CB	LYS A	42	-18.648	0.106	25.755	1.00	21.81	C
ATOM	318	CG	LYS A	42	-20.130	-0.272	25.738	1.00	23.19	C
ATOM	319	CD	LYS A	42	-20.592	-0.730	27.134	1.00	24.08	C
ATOM	320	CE	LYS A	42	-22.028	-1.276	27.104	1.00	29.18	C
ATOM	321	NZ	LYS A	42	-23.080	-0.192	27.064	1.00	29.23	N
ATOM	322	C	LYS A	42	-16.885	1.563	24.740	1.00	20.44	C
ATOM	323	O	LYS A	42	-15.780	1.188	24.366	1.00	20.27	O
ATOM	324	N	ALA A	43	-17.067	2.704	25.393	1.00	19.77	N
ATOM	325	CA	ALA A	43	-15.928	3.547	25.776	1.00	18.57	C
ATOM	326	CB	ALA A	43	-16.409	4.947	26.131	1.00	18.17	C
ATOM	327	C	ALA A	43	-15.175	2.922	26.951	1.00	17.41	C
ATOM	328	O	ALA A	43	-15.794	2.354	27.836	1.00	17.35	O
ATOM	329	N	PRO A	44	-13.839	3.042	26.976	1.00	16.69	N
ATOM	330	CA	PRO A	44	-13.112	2.636	28.182	1.00	16.20	C
ATOM	331	CB	PRO A	44	-11.675	3.107	27.905	1.00	15.84	C
ATOM	332	CG	PRO A	44	-11.560	3.196	26.459	1.00	15.57	C
ATOM	333	CD	PRO A	44	-12.931	3.563	25.938	1.00	16.51	C
ATOM	334	C	PRO A	44	-13.656	3.313	29.462	1.00	16.15	C
ATOM	335	O	PRO A	44	-14.075	4.479	29.439	1.00	15.60	O
ATOM	336	N	LYS A	45	-13.653	2.569	30.560	1.00	16.47	N
ATOM	337	CA	LYS A	45	-14.036	3.091	31.868	1.00	17.23	C
ATOM	338	CB	LYS A	45	-15.106	2.184	32.487	1.00	17.25	C
ATOM	339	CG	LYS A	45	-15.532	2.547	33.912	1.00	18.50	C
ATOM	340	CD	LYS A	45	-16.781	1.760	34.323	1.00	19.10	C
ATOM	341	CE	LYS A	45	-17.345	2.261	35.663	1.00	22.55	C
ATOM	342	NZ	LYS A	45	-16.856	1.488	36.849	1.00	21.57	N
ATOM	343	C	LYS A	45	-12.804	3.203	32.783	1.00	16.64	C

[0610]

ATOM	344	O	LYS A	45	-12.044	2.237	32.929	1.00	17.21	O
ATOM	345	N	LEU A	46	-12.593	4.376	33.380	1.00	15.81	N
ATOM	346	CA	LEU A	46	-11.477	4.556	34.318	1.00	15.19	C
ATOM	347	CB	LEU A	46	-11.204	6.039	34.589	1.00	15.01	C
ATOM	348	CG	LEU A	46	-10.155	6.358	35.654	1.00	13.46	C
ATOM	349	CD1	LEU A	46	-8.769	5.867	35.277	1.00	10.70	C
ATOM	350	CD2	LEU A	46	-10.142	7.831	35.901	1.00	12.65	C
ATOM	351	C	LEU A	46	-11.719	3.828	35.635	1.00	14.96	C
ATOM	352	O	LEU A	46	-12.766	4.023	36.265	1.00	14.97	O
ATOM	353	N	LEU A	47	-10.733	3.013	36.037	1.00	14.52	N
ATOM	354	CA	LEU A	47	-10.806	2.152	37.227	1.00	13.86	C
ATOM	355	CB	LEU A	47	-10.336	0.737	36.891	1.00	13.45	C
ATOM	356	CG	LEU A	47	-11.057	-0.114	35.863	1.00	13.92	C
ATOM	357	CD1	LEU A	47	-10.183	-1.323	35.541	1.00	15.44	C
ATOM	358	CD2	LEU A	47	-12.449	-0.558	36.307	1.00	13.40	C
ATOM	359	C	LEU A	47	-9.923	2.661	38.361	1.00	13.82	C
ATOM	360	O	LEU A	47	-10.336	2.695	39.526	1.00	13.50	O
ATOM	361	N	ILE A	48	-8.686	3.002	38.019	1.00	13.59	N
ATOM	362	CA	ILE A	48	-7.714	3.437	38.997	1.00	13.77	C
ATOM	363	CB	ILE A	48	-6.771	2.281	39.396	1.00	13.59	C
ATOM	364	CG1	ILE A	48	-7.484	1.323	40.344	1.00	13.18	C
ATOM	365	CD1	ILE A	48	-6.830	-0.057	40.486	1.00	13.25	C
ATOM	366	CG2	ILE A	48	-5.500	2.805	40.063	1.00	12.96	C
ATOM	367	C	ILE A	48	-6.931	4.565	38.363	1.00	14.51	C
ATOM	368	O	ILE A	48	-6.524	4.451	37.210	1.00	15.02	O
ATOM	369	N	SER A	49	-6.725	5.654	39.100	1.00	15.18	N
ATOM	370	CA	SER A	49	-5.937	6.776	38.586	1.00	15.56	C
ATOM	371	CB	SER A	49	-6.747	8.064	38.650	1.00	15.69	C
ATOM	372	OG	SER A	49	-7.296	8.274	39.932	1.00	14.40	O
ATOM	373	C	SER A	49	-4.638	6.934	39.346	1.00	16.38	C
ATOM	374	O	SER A	49	-4.463	6.319	40.412	1.00	16.95	O
ATOM	375	N	GLU A	50	-3.743	7.772	38.817	1.00	17.09	N
ATOM	376	CA	GLU A	50	-2.404	8.010	39.400	1.00	17.97	C
ATOM	377	CB	GLU A	50	-1.856	9.388	39.017	1.00	18.08	C
ATOM	378	CG	GLU A	50	-2.050	9.834	37.576	1.00	18.57	C
ATOM	379	CD	GLU A	50	-1.444	11.206	37.337	1.00	18.70	C
ATOM	380	OE1	GLU A	50	-1.121	11.531	36.174	1.00	18.96	O
ATOM	381	OE2	GLU A	50	-1.276	11.959	38.324	1.00	20.10	O
ATOM	382	C	GLU A	50	-2.335	7.886	40.926	1.00	18.15	C
ATOM	383	O	GLU A	50	-3.135	8.490	41.650	1.00	18.38	O
ATOM	384	N	GLY A	51	-1.356	7.119	41.397	1.00	18.50	N
ATOM	385	CA	GLY A	51	-1.179	6.859	42.829	1.00	18.79	C
ATOM	386	C	GLY A	51	-2.182	5.859	43.386	1.00	18.76	C
ATOM	387	O	GLY A	51	-2.642	6.024	44.506	1.00	18.51	O
ATOM	388	N	ASNA	52	-2.524	4.838	42.588	1.00	18.81	N

[0611]

ATOM	389	CA	ASN A	52	-3.411	3.730	42.985	1.00 18.69	C
ATOM	390	CB	ASN A	52	-2.674	2.693	43.853	1.00 18.47	C
ATOM	391	CG	ASN A	52	-1.353	2.258	43.251	1.00 18.25	C
ATOM	392	OD1	ASN A	52	-0.297	2.614	43.762	1.00 18.89	O
ATOM	393	ND2	ASN A	52	-1.399	1.507	42.162	1.00 16.11	N
ATOM	394	C	ASN A	52	-4.714	4.165	43.658	1.00 18.83	C
ATOM	395	O	ASN A	52	-5.139	3.589	44.660	1.00 18.74	O
ATOM	396	N	ILE A	53	-5.353	5.180	43.096	1.00 19.13	N
ATOM	397	CA	ILE A	53	-6.579	5.684	43.685	1.00 19.49	C
ATOM	398	CB	ILE A	53	-6.604	7.240	43.725	1.00 19.81	C
ATOM	399	CG1	ILE A	53	-5.489	7.756	44.659	1.00 19.16	C
ATOM	400	CD1	ILE A	53	-5.154	9.238	44.460	1.00 19.19	C
ATOM	401	CG2	ILE A	53	-7.982	7.758	44.164	1.00 19.30	C
ATOM	402	C	ILE A	53	-7.766	5.092	42.945	1.00 19.80	C
ATOM	403	O	ILE A	53	-7.952	5.316	41.747	1.00 19.85	O
ATOM	404	N	LEU A	54	-8.537	4.297	43.676	1.00 20.21	N
ATOM	405	CA	LEU A	54	-9.704	3.618	43.148	1.00 20.37	C
ATOM	406	CB	LEU A	54	-10.198	2.627	44.186	1.00 20.07	C
ATOM	407	CG	LEU A	54	-10.525	1.176	43.872	1.00 20.40	C
ATOM	408	CD1	LEU A	54	-11.889	0.858	44.468	1.00 19.50	C
ATOM	409	CD2	LEU A	54	-10.531	0.914	42.405	1.00 21.38	C
ATOM	410	C	LEU A	54	-10.777	4.665	42.942	1.00 20.86	C
ATOM	411	O	LEU A	54	-11.150	5.357	43.886	1.00 21.66	O
ATOM	412	N	ARG A	55	-11.279	4.800	41.726	1.00 21.07	N
ATOM	413	CA	ARG A	55	-12.335	5.775	41.465	1.00 21.64	C
ATOM	414	CB	ARG A	55	-12.679	5.811	39.974	1.00 21.42	C
ATOM	415	CG	ARG A	55	-11.482	5.967	39.047	1.00 19.91	C
ATOM	416	CD	ARG A	55	-10.578	7.108	39.478	1.00 18.82	C
ATOM	417	NE	ARG A	55	-11.357	8.279	39.877	1.00 18.81	N
ATOM	418	CZ	ARG A	55	-10.941	9.203	40.741	1.00 18.14	C
ATOM	419	NH1	ARG A	55	-9.735	9.110	41.304	1.00 14.26	N
ATOM	420	NH2	ARG A	55	-11.743	10.226	41.038	1.00 18.29	N
ATOM	421	C	ARG A	55	-13.585	5.458	42.294	1.00 22.56	C
ATOM	422	O	ARG A	55	-13.830	4.293	42.591	1.00 22.86	O
ATOM	423	N	PRO A	56	-14.351	6.491	42.715	1.00 23.46	N
ATOM	424	CA	PRO A	56	-15.643	6.240	43.382	1.00 23.74	C
ATOM	425	CB	PRO A	56	-16.313	7.630	43.419	1.00 23.70	C
ATOM	426	CG	PRO A	56	-15.405	8.568	42.691	1.00 23.91	C
ATOM	427	CD	PRO A	56	-14.044	7.933	42.664	1.00 23.69	C
ATOM	428	C	PRO A	56	-16.511	5.287	42.580	1.00 23.75	C
ATOM	429	O	PRO A	56	-16.543	5.402	41.354	1.00 24.34	O
ATOM	430	N	GLY A	57	-17.186	4.355	43.253	1.00 23.64	N
ATOM	431	CA	GLY A	57	-18.103	3.415	42.591	1.00 23.79	C
ATOM	432	C	GLY A	57	-17.453	2.163	41.999	1.00 24.07	C
ATOM	433	O	GLY A	57	-18.146	1.248	41.539	1.00 24.50	O

[0612]

ATOM	434	N	VALA	58	-16.125	2.113	41.997	1.00	23.61	N
ATOM	435	CA	VALA	58	-15.419	0.982	41.412	1.00	23.33	C
ATOM	436	CB	VALA	58	-14.072	1.413	40.765	1.00	23.48	C
ATOM	437	CG1	VALA	58	-13.235	0.205	40.359	1.00	23.08	C
ATOM	438	CG2	VALA	58	-14.330	2.288	39.543	1.00	23.41	C
ATOM	439	C	VALA	58	-15.204	-0.062	42.495	1.00	22.99	C
ATOM	440	O	VALA	58	-14.676	0.266	43.560	1.00	22.86	O
ATOM	441	N	PROA	59	-15.609	-1.323	42.228	1.00	22.57	N
ATOM	442	CA	PROA	59	-15.507	-2.359	43.254	1.00	22.07	C
ATOM	443	CB	PROA	59	-15.921	-3.635	42.514	1.00	21.74	C
ATOM	444	CG	PROA	59	-16.785	-3.164	41.406	1.00	22.39	C
ATOM	445	CD	PROA	59	-16.173	-1.857	40.971	1.00	22.62	C
ATOM	446	C	PROA	59	-14.083	-2.493	43.788	1.00	21.80	C
ATOM	447	O	PROA	59	-13.117	-2.376	43.032	1.00	21.85	O
ATOM	448	N	SERA	60	-13.973	-2.732	45.091	1.00	21.43	N
ATOM	449	CA	SERA	60	-12.693	-2.926	45.775	1.00	21.08	C
ATOM	450	CB	SERA	60	-12.937	-2.951	47.272	1.00	21.23	C
ATOM	451	OG	SERA	60	-14.323	-3.143	47.516	1.00	22.54	O
ATOM	452	C	SERA	60	-11.926	-4.185	45.346	1.00	20.63	C
ATOM	453	O	SERA	60	-10.746	-4.336	45.668	1.00	20.76	O
ATOM	454	N	ARGA	61	-12.575	-5.079	44.602	1.00	19.55	N
ATOM	455	CA	ARGA	61	-11.886	-6.263	44.109	1.00	18.56	C
ATOM	456	CB	ARGA	61	-12.882	-7.319	43.636	1.00	18.76	C
ATOM	457	CG	ARGA	61	-13.763	-6.873	42.514	1.00	19.31	C
ATOM	458	CD	ARGA	61	-14.562	-8.038	41.973	1.00	18.48	C
ATOM	459	NE	ARGA	61	-15.264	-7.651	40.757	1.00	17.39	N
ATOM	460	CZ	ARGA	61	-16.437	-7.028	40.729	1.00	17.17	C
ATOM	461	NH1	ARGA	61	-17.065	-6.717	41.869	1.00	15.74	N
ATOM	462	NH2	ARGA	61	-16.980	-6.721	39.555	1.00	14.52	N
ATOM	463	C	ARGA	61	-10.839	-5.920	43.037	1.00	17.89	C
ATOM	464	O	ARGA	61	-10.032	-6.776	42.630	1.00	17.56	O
ATOM	465	N	PHEA	62	-10.855	-4.651	42.615	1.00	16.82	N
ATOM	466	CA	PHEA	62	-9.831	-4.059	41.761	1.00	15.53	C
ATOM	467	CB	PHEA	62	-10.462	-3.051	40.771	1.00	15.00	C
ATOM	468	CG	PHEA	62	-11.374	-3.686	39.748	1.00	12.96	C
ATOM	469	CD1	PHEA	62	-10.854	-4.235	38.578	1.00	10.71	C
ATOM	470	CE1	PHEA	62	-11.674	-4.838	37.654	1.00	10.19	C
ATOM	471	CZ	PHEA	62	-13.037	-4.896	37.883	1.00	11.43	C
ATOM	472	CE2	PHEA	62	-13.566	-4.348	39.037	1.00	10.27	C
ATOM	473	CD2	PHEA	62	-12.737	-3.750	39.964	1.00	10.03	C
ATOM	474	C	PHEA	62	-8.858	-3.336	42.664	1.00	15.53	C
ATOM	475	O	PHEA	62	-9.269	-2.537	43.495	1.00	15.94	O
ATOM	476	N	SERA	63	-7.574	-3.628	42.528	1.00	15.43	N
ATOM	477	CA	SERA	63	-6.537	-2.870	43.232	1.00	15.64	C
ATOM	478	CB	SERA	63	-6.276	-3.428	44.623	1.00	15.66	C

[0613]

ATOM	479	OG	SER A	63	-5.838	-4.772	44.531	1.00	18.38	O
ATOM	480	C	SER A	63	-5.269	-2.944	42.407	1.00	15.59	C
ATOM	481	O	SER A	63	-5.136	-3.833	41.534	1.00	15.80	O
ATOM	482	N	SER A	64	-4.345	-2.024	42.677	1.00	14.49	N
ATOM	483	CA	SER A	64	-3.167	-1.872	41.844	1.00	14.12	C
ATOM	484	CB	SER A	64	-3.348	-0.674	40.906	1.00	14.45	C
ATOM	485	OG	SER A	64	-3.651	0.501	41.655	1.00	15.61	O
ATOM	486	C	SER A	64	-1.979	-1.625	42.719	1.00	13.39	C
ATOM	487	O	SER A	64	-2.131	-1.332	43.881	1.00	13.84	O
ATOM	488	N	SER A	65	-0.788	-1.731	42.169	1.00	12.71	N
ATOM	489	CA	SER A	65	0.388	-1.379	42.924	1.00	12.45	C
ATOM	490	CB	SER A	65	0.819	-2.542	43.824	1.00	12.29	C
ATOM	491	OG	SER A	65	1.764	-3.383	43.180	1.00	13.79	O
ATOM	492	C	SER A	65	1.470	-1.024	41.924	1.00	12.36	C
ATOM	493	O	SER A	65	1.325	-1.304	40.717	1.00	12.13	O
ATOM	494	N	GLY A	66	2.537	-0.408	42.422	1.00	12.06	N
ATOM	495	CA	GLY A	66	3.717	-0.132	41.626	1.00	12.73	C
ATOM	496	C	GLY A	66	4.177	1.308	41.677	1.00	13.37	C
ATOM	497	O	GLY A	66	3.400	2.203	41.979	1.00	13.96	O
ATOM	498	N	TYR A	67	5.451	1.519	41.369	1.00	14.02	N
ATOM	499	CA	TYR A	67	6.083	2.837	41.319	1.00	14.41	C
ATOM	500	CB	TYR A	67	6.462	3.310	42.726	1.00	14.09	C
ATOM	501	CG	TYR A	67	6.794	4.786	42.815	1.00	14.66	C
ATOM	502	CD1	TYR A	67	5.861	5.718	43.303	1.00	14.12	C
ATOM	503	CE1	TYR A	67	6.177	7.080	43.384	1.00	13.24	C
ATOM	504	CZ	TYR A	67	7.438	7.505	42.967	1.00	14.84	C
ATOM	505	OH	TYR A	67	7.817	8.834	43.002	1.00	15.81	O
ATOM	506	CE2	TYR A	67	8.362	6.600	42.483	1.00	14.48	C
ATOM	507	CD2	TYR A	67	8.044	5.257	42.415	1.00	14.59	C
ATOM	508	C	TYR A	67	7.332	2.744	40.423	1.00	15.08	C
ATOM	509	O	TYR A	67	7.982	1.689	40.366	1.00	15.70	O
ATOM	510	N	GLY A	68	7.657	3.824	39.715	1.00	15.20	N
ATOM	511	CA	GLY A	68	8.845	3.848	38.888	1.00	15.52	C
ATOM	512	C	GLY A	68	8.572	3.313	37.499	1.00	16.41	C
ATOM	513	O	GLY A	68	8.142	4.064	36.613	1.00	16.95	O
ATOM	514	N	THR A	69	8.820	2.016	37.297	1.00	16.51	N
ATOM	515	CA	THR A	69	8.667	1.396	35.975	1.00	16.13	C
ATOM	516	CB	THR A	69	10.023	1.044	35.350	1.00	15.74	C
ATOM	517	OG1	THR A	69	10.496	-0.168	35.933	1.00	16.79	O
ATOM	518	CG2	THR A	69	11.024	2.107	35.612	1.00	15.22	C
ATOM	519	C	THR A	69	7.835	0.115	35.986	1.00	16.11	C
ATOM	520	O	THR A	69	7.474	-0.396	34.935	1.00	16.42	O
ATOM	521	N	ASP A	70	7.557	-0.419	37.168	1.00	15.98	N
ATOM	522	CA	ASP A	70	6.905	-1.719	37.276	1.00	15.77	C
ATOM	523	CB	ASP A	70	7.752	-2.674	38.105	1.00	15.39	C

[0614]

ATOM	524	CG	ASP A	70	9.094	-2.921	37.489	1.00 16.21	C
ATOM	525	OD1	ASP A	70	10.093	-2.729	38.195	1.00 18.97	O
ATOM	526	OD2	ASP A	70	9.165	-3.291	36.298	1.00 16.57	O
ATOM	527	C	ASP A	70	5.557	-1.572	37.919	1.00 15.77	C
ATOM	528	O	ASP A	70	5.455	-1.036	39.031	1.00 15.81	O
ATOM	529	N	PHE A	71	4.519	-2.043	37.233	1.00 15.33	N
ATOM	530	CA	PHE A	71	3.172	-1.761	37.695	1.00 15.63	C
ATOM	531	CB	PHE A	71	2.578	-0.529	36.971	1.00 15.74	C
ATOM	532	CG	PHE A	71	3.353	0.739	37.221	1.00 15.35	C
ATOM	533	CD1	PHE A	71	4.432	1.085	36.404	1.00 14.98	C
ATOM	534	CE1	PHE A	71	5.178	2.220	36.636	1.00 14.99	C
ATOM	535	CZ	PHE A	71	4.865	3.039	37.702	1.00 16.51	C
ATOM	536	CE2	PHE A	71	3.781	2.707	38.545	1.00 16.89	C
ATOM	537	CD2	PHE A	71	3.044	1.550	38.298	1.00 15.84	C
ATOM	538	C	PHE A	71	2.282	-2.965	37.595	1.00 15.64	C
ATOM	539	O	PHE A	71	2.519	-3.841	36.786	1.00 16.65	O
ATOM	540	N	THR A	72	1.235	-2.977	38.408	1.00 15.49	N
ATOM	541	CA	THR A	72	0.467	-4.172	38.680	1.00 14.88	C
ATOM	542	CB	THR A	72	1.053	-4.832	39.959	1.00 14.94	C
ATOM	543	OG1	THR A	72	1.888	-5.922	39.563	1.00 15.85	O
ATOM	544	CG2	THR A	72	-0.009	-5.296	40.934	1.00 14.06	C
ATOM	545	C	THR A	72	-0.992	-3.818	38.870	1.00 14.58	C
ATOM	546	O	THR A	72	-1.306	-2.837	39.550	1.00 14.35	O
ATOM	547	N	LEU A	73	-1.870	-4.595	38.238	1.00 14.25	N
ATOM	548	CA	LEU A	73	-3.313	-4.585	38.534	1.00 14.38	C
ATOM	549	CB	LEU A	73	-4.145	-4.166	37.309	1.00 14.04	C
ATOM	550	CG	LEU A	73	-5.682	-4.166	37.431	1.00 13.55	C
ATOM	551	CD1	LEU A	73	-6.121	-3.027	38.302	1.00 13.43	C
ATOM	552	CD2	LEU A	73	-6.381	-4.047	36.089	1.00 13.68	C
ATOM	553	C	LEU A	73	-3.704	-6.002	38.938	1.00 14.95	C
ATOM	554	O	LEU A	73	-3.333	-6.977	38.257	1.00 15.51	O
ATOM	555	N	THR A	74	-4.431	-6.141	40.039	1.00 15.01	N
ATOM	556	CA	THR A	74	-4.973	-7.444	40.356	1.00 15.49	C
ATOM	557	CB	THR A	74	-4.134	-8.230	41.468	1.00 15.68	C
ATOM	558	OG1	THR A	74	-4.908	-8.485	42.643	1.00 14.16	O
ATOM	559	CG2	THR A	74	-2.786	-7.537	41.818	1.00 14.82	C
ATOM	560	C	THR A	74	-6.479	-7.347	40.584	1.00 16.41	C
ATOM	561	O	THR A	74	-6.957	-6.385	41.178	1.00 16.78	O
ATOM	562	N	ILE A	75	-7.227	-8.293	40.027	1.00 17.70	N
ATOM	563	CA	ILE A	75	-8.677	-8.323	40.203	1.00 19.03	C
ATOM	564	CB	ILE A	75	-9.477	-8.378	38.880	1.00 18.77	C
ATOM	565	CG1	ILE A	75	-8.923	-7.360	37.866	1.00 18.42	C
ATOM	566	CD1	ILE A	75	-9.360	-7.592	36.418	1.00 18.02	C
ATOM	567	CG2	ILE A	75	-10.953	-8.129	39.157	1.00 17.11	C
ATOM	568	C	ILE A	75	-8.971	-9.530	41.055	1.00 21.06	C

[0615]

ATOM	569	O	ILE A	75	-8.412	-10.605	40.848	1.00	20.92	O
ATOM	570	N	SER A	76	-9.847	-9.349	42.030	1.00	23.61	N
ATOM	571	CA	SER A	76	-9.715	-10.164	43.208	1.00	25.78	C
ATOM	572	CB	SER A	76	-9.885	-9.358	44.471	1.00	25.63	C
ATOM	573	OG	SER A	76	-9.376	-10.144	45.513	1.00	28.14	O
ATOM	574	C	SER A	76	-10.583	-11.376	43.250	1.00	26.82	C
ATOM	575	O	SER A	76	-10.074	-12.460	43.509	1.00	28.04	O
ATOM	576	N	LYS A	77	-11.884	-11.225	43.059	1.00	27.56	N
ATOM	577	CA	LYS A	77	-12.697	-12.428	42.935	1.00	28.34	C
ATOM	578	CB	LYS A	77	-13.319	-12.933	44.260	1.00	28.71	C
ATOM	579	CG	LYS A	77	-14.257	-12.012	45.019	1.00	29.72	C
ATOM	580	CD	LYS A	77	-15.236	-12.864	45.876	1.00	30.52	C
ATOM	581	CE	LYS A	77	-16.392	-12.008	46.482	1.00	32.83	C
ATOM	582	NZ	LYS A	77	-17.680	-12.776	46.634	1.00	32.50	N
ATOM	583	C	LYS A	77	-13.635	-12.263	41.758	1.00	27.68	C
ATOM	584	O	LYS A	77	-14.842	-12.006	41.883	1.00	27.96	O
ATOM	585	N	LEU A	78	-12.972	-12.383	40.608	1.00	26.88	N
ATOM	586	CA	LEU A	78	-13.483	-12.225	39.263	1.00	25.35	C
ATOM	587	CB	LEU A	78	-12.690	-13.162	38.365	1.00	25.06	C
ATOM	588	CG	LEU A	78	-11.901	-12.617	37.183	1.00	25.68	C
ATOM	589	CD1	LEU A	78	-11.659	-11.115	37.267	1.00	25.99	C
ATOM	590	CD2	LEU A	78	-10.594	-13.379	37.072	1.00	25.52	C
ATOM	591	C	LEU A	78	-14.966	-12.499	39.155	1.00	24.77	C
ATOM	592	O	LEU A	78	-15.438	-13.580	39.485	1.00	24.33	O
ATOM	593	N	GLN A	79	-15.691	-11.488	38.701	1.00	24.44	N
ATOM	594	CA	GLN A	79	-17.128	-11.553	38.514	1.00	24.24	C
ATOM	595	CB	GLN A	79	-17.720	-10.293	39.113	1.00	24.55	C
ATOM	596	CG	GLN A	79	-18.999	-10.498	39.834	1.00	27.19	C
ATOM	597	CD	GLN A	79	-18.766	-10.735	41.280	1.00	30.93	C
ATOM	598	OE1	GLN A	79	-18.562	-9.780	42.052	1.00	33.59	O
ATOM	599	NE2	GLN A	79	-18.778	-12.008	41.678	1.00	29.18	N
ATOM	600	C	GLN A	79	-17.379	-11.591	36.998	1.00	23.42	C
ATOM	601	O	GLN A	79	-16.553	-11.076	36.258	1.00	23.37	O
ATOM	602	N	PRO A	80	-18.484	-12.224	36.528	1.00	22.87	N
ATOM	603	CA	PRO A	80	-18.762	-12.318	35.064	1.00	22.22	C
ATOM	604	CB	PRO A	80	-20.219	-12.808	35.004	1.00	22.22	C
ATOM	605	CG	PRO A	80	-20.397	-13.595	36.287	1.00	22.78	C
ATOM	606	CD	PRO A	80	-19.507	-12.937	37.329	1.00	22.78	C
ATOM	607	C	PRO A	80	-18.589	-11.006	34.279	1.00	21.45	C
ATOM	608	O	PRO A	80	-17.877	-10.967	33.273	1.00	20.98	O
ATOM	609	N	GLU A	81	-19.212	-9.935	34.750	1.00	20.98	N
ATOM	610	CA	GLU A	81	-19.018	-8.594	34.165	1.00	20.32	C
ATOM	611	CB	GLU A	81	-19.855	-7.528	34.916	1.00	20.65	C
ATOM	612	CG	GLU A	81	-19.633	-7.461	36.451	1.00	23.24	C
ATOM	613	CD	GLU A	81	-20.434	-8.532	37.267	1.00	28.04	C

[0616]

ATOM	614	OE1	GLU A	81	-20.499	-9.728	36.846	1.00	28.06	O
ATOM	615	OE2	GLU A	81	-20.987	-8.173	38.347	1.00	28.18	O
ATOM	616	C	GLU A	81	-17.539	-8.162	34.057	1.00	18.89	C
ATOM	617	O	GLU A	81	-17.216	-7.347	33.207	1.00	18.49	O
ATOM	618	N	ASP A	82	-16.653	-8.701	34.901	1.00	17.78	N
ATOM	619	CA	ASP A	82	-15.214	-8.323	34.886	1.00	17.00	C
ATOM	620	CB	ASP A	82	-14.482	-8.785	36.155	1.00	17.17	C
ATOM	621	CG	ASP A	82	-15.111	-8.289	37.439	1.00	16.58	C
ATOM	622	OD1	ASP A	82	-15.840	-7.284	37.457	1.00	14.92	O
ATOM	623	OD2	ASP A	82	-14.840	-8.934	38.461	1.00	18.22	O
ATOM	624	C	ASP A	82	-14.413	-8.862	33.688	1.00	16.30	C
ATOM	625	O	ASP A	82	-13.234	-8.551	33.523	1.00	15.40	O
ATOM	626	N	PHE A	83	-15.051	-9.685	32.872	1.00	15.89	N
ATOM	627	CA	PHE A	83	-14.360	-10.330	31.779	1.00	15.97	C
ATOM	628	CB	PHE A	83	-14.933	-11.724	31.562	1.00	15.83	C
ATOM	629	CG	PHE A	83	-14.467	-12.700	32.576	1.00	15.18	C
ATOM	630	CD1	PHE A	83	-13.257	-13.344	32.417	1.00	14.82	C
ATOM	631	CE1	PHE A	83	-12.819	-14.246	33.357	1.00	15.24	C
ATOM	632	CZ	PHE A	83	-13.585	-14.492	34.481	1.00	15.49	C
ATOM	633	CE2	PHE A	83	-14.788	-13.833	34.658	1.00	14.67	C
ATOM	634	CD2	PHE A	83	-15.219	-12.949	33.707	1.00	14.79	C
ATOM	635	C	PHE A	83	-14.380	-9.499	30.501	1.00	16.13	C
ATOM	636	O	PHE A	83	-15.312	-9.590	29.693	1.00	16.36	O
ATOM	637	N	ALAA	84	-13.337	-8.694	30.329	1.00	15.79	N
ATOM	638	CA	ALAA	84	-13.305	-7.693	29.269	1.00	15.27	C
ATOM	639	CB	ALAA	84	-13.999	-6.435	29.730	1.00	15.07	C
ATOM	640	C	ALAA	84	-11.852	-7.424	28.919	1.00	15.28	C
ATOM	641	O	ALAA	84	-10.980	-8.286	29.163	1.00	15.64	O
ATOM	642	N	THRA	85	-11.574	-6.265	28.335	1.00	14.74	N
ATOM	643	CA	THRA	85	-10.193	-5.919	28.018	1.00	14.82	C
ATOM	644	CB	THRA	85	-10.039	-5.517	26.538	1.00	14.39	C
ATOM	645	OG1	THRA	85	-10.640	-6.528	25.719	1.00	14.32	O
ATOM	646	CG2	THRA	85	-8.571	-5.384	26.140	1.00	13.48	C
ATOM	647	C	THRA	85	-9.709	-4.838	28.972	1.00	15.28	C
ATOM	648	O	THRA	85	-10.466	-3.956	29.328	1.00	15.83	O
ATOM	649	N	TYRA	86	-8.463	-4.924	29.418	1.00	15.85	N
ATOM	650	CA	TYRA	86	-7.938	-3.925	30.345	1.00	16.12	C
ATOM	651	CB	TYRA	86	-7.564	-4.571	31.677	1.00	15.87	C
ATOM	652	CG	TYRA	86	-8.779	-5.064	32.424	1.00	16.63	C
ATOM	653	CD1	TYRA	86	-9.312	-6.342	32.174	1.00	16.68	C
ATOM	654	CE1	TYRA	86	-10.445	-6.793	32.830	1.00	15.99	C
ATOM	655	CZ	TYRA	86	-11.067	-5.956	33.748	1.00	16.53	C
ATOM	656	OH	TYRA	86	-12.194	-6.390	34.410	1.00	16.89	O
ATOM	657	CE2	TYRA	86	-10.562	-4.683	34.007	1.00	16.72	C
ATOM	658	CD2	TYRA	86	-9.432	-4.244	33.347	1.00	16.60	C

[0617]

ATOM	659	C	TYR A	86	-6.750	-3.202	29.730	1.00	16.63	C
ATOM	660	O	TYR A	86	-5.854	-3.837	29.148	1.00	16.74	O
ATOM	661	N	TYR A	87	-6.765	-1.870	29.835	1.00	16.62	N
ATOM	662	CA	TYR A	87	-5.624	-1.045	29.406	1.00	16.19	C
ATOM	663	CB	TYR A	87	-6.023	-0.064	28.289	1.00	15.65	C
ATOM	664	CG	TYR A	87	-6.547	-0.745	27.047	1.00	14.82	C
ATOM	665	CD1	TYR A	87	-5.672	-1.228	26.061	1.00	13.49	C
ATOM	666	CE1	TYR A	87	-6.160	-1.844	24.924	1.00	13.82	C
ATOM	667	CZ	TYR A	87	-7.542	-1.995	24.772	1.00	14.43	C
ATOM	668	OH	TYR A	87	-8.068	-2.621	23.662	1.00	14.97	O
ATOM	669	CE2	TYR A	87	-8.413	-1.529	25.741	1.00	12.85	C
ATOM	670	CD2	TYR A	87	-7.915	-0.904	26.856	1.00	12.83	C
ATOM	671	C	TYR A	87	-4.996	-0.288	30.578	1.00	16.10	C
ATOM	672	O	TYR A	87	-5.700	0.198	31.475	1.00	15.84	O
ATOM	673	N	CYS A	88	-3.670	-0.215	30.567	1.00	15.67	N
ATOM	674	CA	CYS A	88	-2.973	0.651	31.480	1.00	16.05	C
ATOM	675	CB	CYS A	88	-1.832	-0.105	32.173	1.00	16.01	C
ATOM	676	SG	CYS A	88	-0.458	-0.416	31.124	1.00	17.37	S
ATOM	677	C	CYS A	88	-2.470	1.880	30.728	1.00	15.97	C
ATOM	678	O	CYS A	88	-2.153	1.809	29.552	1.00	16.04	O
ATOM	679	N	LEU A	89	-2.394	3.009	31.415	1.00	16.50	N
ATOM	680	CA	LEU A	89	-2.002	4.278	30.807	1.00	16.62	C
ATOM	681	CB	LEU A	89	-3.229	5.185	30.730	1.00	16.60	C
ATOM	682	CG	LEU A	89	-3.025	6.671	30.449	1.00	17.20	C
ATOM	683	CD1	LEU A	89	-2.670	6.930	28.985	1.00	17.31	C
ATOM	684	CD2	LEU A	89	-4.265	7.438	30.830	1.00	16.26	C
ATOM	685	C	LEU A	89	-0.954	4.962	31.668	1.00	16.89	C
ATOM	686	O	LEU A	89	-1.120	5.057	32.892	1.00	17.83	O
ATOM	687	N	GLN A	90	0.124	5.444	31.062	1.00	16.49	N
ATOM	688	CA	GLN A	90	1.002	6.342	31.801	1.00	16.13	C
ATOM	689	CB	GLN A	90	2.481	6.158	31.447	1.00	16.25	C
ATOM	690	CG	GLN A	90	2.867	6.600	30.030	1.00	16.77	C
ATOM	691	CD	GLN A	90	3.225	8.073	29.911	1.00	16.36	C
ATOM	692	OE1	GLN A	90	3.382	8.785	30.904	1.00	14.59	O
ATOM	693	NE2	GLN A	90	3.365	8.530	28.679	1.00	17.54	N
ATOM	694	C	GLN A	90	0.543	7.775	31.583	1.00	15.77	C
ATOM	695	O	GLN A	90	0.123	8.148	30.494	1.00	15.48	O
ATOM	696	N	SER A	91	0.604	8.565	32.644	1.00	15.72	N
ATOM	697	CA	SER A	91	0.217	9.966	32.577	1.00	15.24	C
ATOM	698	CB	SER A	91	-1.163	10.183	33.201	1.00	15.09	C
ATOM	699	OG	SER A	91	-1.195	9.696	34.524	1.00	14.66	O
ATOM	700	C	SER A	91	1.290	10.786	33.267	1.00	14.97	C
ATOM	701	O	SER A	91	0.998	11.738	33.977	1.00	15.50	O
ATOM	702	N	ASP A	92	2.539	10.386	33.044	1.00	14.61	N
ATOM	703	CA	ASP A	92	3.716	11.135	33.461	1.00	14.15	C

[0618]

ATOM	704	CB	ASP A	92	4.905	10.197	33.639	1.00	14.00	C
ATOM	705	CG	ASP A	92	6.143	10.919	34.108	1.00	15.15	C
ATOM	706	OD1	ASP A	92	7.187	10.834	33.420	1.00	17.45	O
ATOM	707	OD2	ASP A	92	6.067	11.593	35.158	1.00	15.09	O
ATOM	708	C	ASP A	92	4.098	12.260	32.490	1.00	13.57	C
ATOM	709	O	ASP A	92	4.402	13.369	32.926	1.00	14.00	O
ATOM	710	N	ASN A	93	4.091	11.979	31.191	1.00	12.85	N
ATOM	711	CA	ASN A	93	4.588	12.930	30.190	1.00	12.72	C
ATOM	712	CB	ASN A	93	6.106	12.842	30.125	1.00	11.96	C
ATOM	713	CG	ASN A	93	6.586	11.518	29.564	1.00	11.80	C
ATOM	714	OD1	ASN A	93	7.121	10.689	30.292	1.00	14.91	O
ATOM	715	ND2	ASN A	93	6.395	11.308	28.275	1.00	9.04	N
ATOM	716	C	ASN A	93	3.999	12.749	28.767	1.00	13.08	C
ATOM	717	O	ASN A	93	3.502	11.664	28.415	1.00	13.85	O
ATOM	718	N	LEU A	94	4.088	13.792	27.940	1.00	12.45	N
ATOM	719	CA	LEU A	94	3.518	13.749	26.590	1.00	11.42	C
ATOM	720	CB	LEU A	94	3.235	15.159	26.062	1.00	11.36	C
ATOM	721	CG	LEU A	94	1.839	15.759	26.292	1.00	11.82	C
ATOM	722	CD1	LEU A	94	0.947	15.009	27.329	1.00	11.22	C
ATOM	723	CD2	LEU A	94	1.970	17.246	26.622	1.00	12.40	C
ATOM	724	C	LEU A	94	4.448	13.033	25.654	1.00	10.82	C
ATOM	725	O	LEU A	94	5.665	13.212	25.737	1.00	10.93	O
ATOM	726	N	PRO A	95	3.886	12.195	24.765	1.00	10.45	N
ATOM	727	CA	PRO A	95	2.447	11.873	24.690	1.00	9.93	C
ATOM	728	CB	PRO A	95	2.294	11.323	23.278	1.00	9.94	C
ATOM	729	CG	PRO A	95	3.655	10.766	22.927	1.00	9.73	C
ATOM	730	CD	PRO A	95	4.679	11.497	23.731	1.00	9.96	C
ATOM	731	C	PRO A	95	2.022	10.793	25.683	1.00	9.78	C
ATOM	732	O	PRO A	95	2.804	9.887	25.986	1.00	9.05	O
ATOM	733	N	PHE A	96	0.789	10.895	26.184	1.00	9.62	N
ATOM	734	CA	PHE A	96	0.182	9.803	26.939	1.00	9.26	C
ATOM	735	CB	PHE A	96	-1.293	10.068	27.146	1.00	9.27	C
ATOM	736	CG	PHE A	96	-1.580	11.267	28.005	1.00	9.59	C
ATOM	737	CD1	PHE A	96	-1.659	11.147	29.386	1.00	8.25	C
ATOM	738	CE1	PHE A	96	-1.926	12.250	30.196	1.00	8.69	C
ATOM	739	CZ	PHE A	96	-2.128	13.503	29.626	1.00	10.64	C
ATOM	740	CE2	PHE A	96	-2.045	13.650	28.237	1.00	11.86	C
ATOM	741	CD2	PHE A	96	-1.766	12.523	27.432	1.00	11.07	C
ATOM	742	C	PHE A	96	0.354	8.528	26.134	1.00	9.18	C
ATOM	743	O	PHE A	96	0.194	8.550	24.916	1.00	9.99	O
ATOM	744	N	THR A	97	0.752	7.438	26.783	1.00	8.80	N
ATOM	745	CA	THR A	97	0.875	6.162	26.093	1.00	8.48	C
ATOM	746	CB	THR A	97	2.343	5.762	25.736	1.00	8.33	C
ATOM	747	OG1	THR A	97	3.128	5.634	26.916	1.00	8.17	O
ATOM	748	CG2	THR A	97	3.020	6.770	24.783	1.00	7.51	C

[0619]

ATOM	749	C	THR A 97	0.158	5.057	26.856	1.00	9.23	C
ATOM	750	O	THR A 97	0.046	5.082	28.084	1.00	9.50	O
ATOM	751	N	PHE A 98	-0.337	4.088	26.099	1.00	10.01	N
ATOM	752	CA	PHE A 98	-1.175	3.029	26.607	1.00	10.39	C
ATOM	753	CB	PHE A 98	-2.436	2.957	25.771	1.00	9.87	C
ATOM	754	CG	PHE A 98	-3.458	3.988	26.133	1.00	10.77	C
ATOM	755	CD1	PHE A 98	-3.436	5.258	25.545	1.00	11.66	C
ATOM	756	CE1	PHE A 98	-4.419	6.222	25.879	1.00	12.01	C
ATOM	757	CZ	PHE A 98	-5.420	5.907	26.808	1.00	10.74	C
ATOM	758	CE2	PHE A 98	-5.436	4.653	27.395	1.00	10.32	C
ATOM	759	CD2	PHE A 98	-4.459	3.697	27.058	1.00	10.06	C
ATOM	760	C	PHE A 98	-0.459	1.710	26.519	1.00	11.13	C
ATOM	761	O	PHE A 98	0.487	1.575	25.755	1.00	11.57	O
ATOM	762	N	GLY A 99	-0.905	0.744	27.319	1.00	12.06	N
ATOM	763	CA	GLY A 99	-0.477	-0.647	27.188	1.00	12.77	C
ATOM	764	C	GLY A 99	-1.320	-1.282	26.114	1.00	13.05	C
ATOM	765	O	GLY A 99	-2.424	-0.805	25.853	1.00	13.09	O
ATOM	766	N	GLN A 100	-0.794	-2.342	25.491	1.00	13.76	N
ATOM	767	CA	GLN A 100	-1.447	-3.029	24.365	1.00	14.60	C
ATOM	768	CB	GLN A 100	-0.552	-4.130	23.787	1.00	15.19	C
ATOM	769	CG	GLN A 100	0.803	-3.638	23.207	1.00	18.95	C
ATOM	770	CD	GLN A 100	1.998	-3.824	24.168	1.00	23.16	C
ATOM	771	OE1	GLN A 100	3.016	-4.418	23.780	1.00	24.58	O
ATOM	772	NE2	GLN A 100	1.873	-3.328	25.423	1.00	21.52	N
ATOM	773	C	GLN A 100	-2.790	-3.624	24.756	1.00	14.49	C
ATOM	774	O	GLN A 100	-3.661	-3.812	23.909	1.00	14.79	O
ATOM	775	N	GLY A 101	-2.951	-3.915	26.041	1.00	14.05	N
ATOM	776	CA	GLY A 101	-4.193	-4.445	26.538	1.00	14.43	C
ATOM	777	C	GLY A 101	-4.098	-5.890	26.989	1.00	14.80	C
ATOM	778	O	GLY A 101	-3.138	-6.593	26.680	1.00	14.61	O
ATOM	779	N	THR A 102	-5.109	-6.313	27.739	1.00	15.06	N
ATOM	780	CA	THR A 102	-5.226	-7.682	28.214	1.00	15.52	C
ATOM	781	CB	THR A 102	-4.786	-7.814	29.688	1.00	15.20	C
ATOM	782	OG1	THR A 102	-3.394	-7.519	29.799	1.00	14.05	O
ATOM	783	CG2	THR A 102	-5.039	-9.210	30.183	1.00	15.03	C
ATOM	784	C	THR A 102	-6.690	-8.090	28.117	1.00	16.13	C
ATOM	785	O	THR A 102	-7.543	-7.511	28.821	1.00	16.26	O
ATOM	786	N	LYS A 103	-6.979	-9.045	27.229	1.00	16.14	N
ATOM	787	CA	LYS A 103	-8.299	-9.649	27.156	1.00	16.45	C
ATOM	788	CB	LYS A 103	-8.565	-10.157	25.742	1.00	16.97	C
ATOM	789	CG	LYS A 103	-10.042	-10.454	25.400	1.00	17.27	C
ATOM	790	CD	LYS A 103	-10.238	-10.298	23.863	1.00	21.41	C
ATOM	791	CE	LYS A 103	-11.590	-10.848	23.336	1.00	22.10	C
ATOM	792	NZ	LYS A 103	-12.728	-9.853	23.390	1.00	23.67	N
ATOM	793	C	LYS A 103	-8.445	-10.790	28.182	1.00	16.44	C

[0620]

ATOM	794	O	LYS A 103	-7.763	-11.831	28.094	1.00	15.74	O
ATOM	795	N	LEU A 104	-9.347	-10.582	29.142	1.00	16.21	N
ATOM	796	CA	LEU A 104	-9.752	-11.626	30.083	1.00	16.21	C
ATOM	797	CB	LEU A 104	-10.271	-11.003	31.367	1.00	15.77	C
ATOM	798	CG	LEU A 104	-9.353	-10.892	32.561	1.00	16.04	C
ATOM	799	CD1	LEU A 104	-10.147	-10.328	33.730	1.00	16.13	C
ATOM	800	CD2	LEU A 104	-8.782	-12.265	32.903	1.00	17.75	C
ATOM	801	C	LEU A 104	-10.856	-12.523	29.539	1.00	16.44	C
ATOM	802	O	LEU A 104	-11.935	-12.053	29.190	1.00	16.83	O
ATOM	803	N	GLU A 105	-10.606	-13.818	29.521	1.00	16.75	N
ATOM	804	CA	GLU A 105	-11.591	-14.770	29.034	1.00	17.35	C
ATOM	805	CB	GLU A 105	-11.005	-15.542	27.852	1.00	17.25	C
ATOM	806	CG	GLU A 105	-11.947	-16.528	27.204	1.00	17.86	C
ATOM	807	CD	GLU A 105	-11.247	-17.798	26.771	1.00	17.96	C
ATOM	808	OE1	GLU A 105	-11.353	-18.149	25.585	1.00	19.36	O
ATOM	809	OE2	GLU A 105	-10.597	-18.454	27.612	1.00	16.75	O
ATOM	810	C	GLU A 105	-12.075	-15.734	30.141	1.00	17.36	C
ATOM	811	O	GLU A 105	-11.344	-16.045	31.084	1.00	17.98	O
ATOM	812	N	ILE A 106	-13.311	-16.199	30.015	1.00	16.99	N
ATOM	813	CA	ILE A 106	-13.893	-17.122	30.970	1.00	16.72	C
ATOM	814	CB	ILE A 106	-15.447	-16.988	30.970	1.00	17.47	C
ATOM	815	CG1	ILE A 106	-15.862	-15.500	31.063	1.00	17.01	C
ATOM	816	CD1	ILE A 106	-17.324	-15.228	31.483	1.00	16.88	C
ATOM	817	CG2	ILE A 106	-16.105	-17.923	32.044	1.00	17.20	C
ATOM	818	C	ILE A 106	-13.467	-18.568	30.657	1.00	16.39	C
ATOM	819	O	ILE A 106	-13.773	-19.120	29.607	1.00	16.22	O
ATOM	820	N	LYS A 107	-12.738	-19.162	31.582	1.00	16.10	N
ATOM	821	CA	LYS A 107	-12.325	-20.544	31.487	1.00	15.65	C
ATOM	822	CB	LYS A 107	-11.266	-20.830	32.563	1.00	15.72	C
ATOM	823	CG	LYS A 107	-10.560	-22.190	32.499	1.00	16.00	C
ATOM	824	CD	LYS A 107	-9.567	-22.369	33.672	1.00	16.06	C
ATOM	825	CE	LYS A 107	-8.356	-21.422	33.577	1.00	17.92	C
ATOM	826	NZ	LYS A 107	-7.760	-21.312	32.161	1.00	19.37	N
ATOM	827	C	LYS A 107	-13.549	-21.432	31.685	1.00	15.32	C
ATOM	828	O	LYS A 107	-14.424	-21.138	32.499	1.00	14.77	O
ATOM	829	N	ARG A 108	-13.605	-22.509	30.913	1.00	15.23	N
ATOM	830	CA	ARG A 108	-14.626	-23.517	31.072	1.00	15.55	C
ATOM	831	CB	ARG A 108	-15.953	-23.085	30.428	1.00	15.59	C
ATOM	832	CG	ARG A 108	-15.924	-22.813	28.918	1.00	16.15	C
ATOM	833	CD	ARG A 108	-16.357	-24.017	28.110	1.00	15.69	C
ATOM	834	NE	ARG A 108	-17.806	-24.217	28.134	1.00	16.78	N
ATOM	835	CZ	ARG A 108	-18.416	-25.408	28.092	1.00	17.79	C
ATOM	836	NH1	ARG A 108	-17.721	-26.552	28.052	1.00	15.20	N
ATOM	837	NH2	ARG A 108	-19.746	-25.451	28.116	1.00	18.37	N
ATOM	838	C	ARG A 108	-14.147	-24.862	30.543	1.00	15.79	C

[0621]

ATOM	839	O	ARG A 108	-13.057 -24.982	29.992	1.00	15.96	O
ATOM	840	N	THR A 109	-14.968 -25.874	30.767	1.00	16.21	N
ATOM	841	CA	THR A 109	-14.745 -27.237	30.315	1.00	16.08	C
ATOM	842	CB	THR A 109	-16.001 -28.048	30.748	1.00	16.01	C
ATOM	843	OG1	THR A 109	-15.837 -28.443	32.112	1.00	15.77	O
ATOM	844	CG2	THR A 109	-16.285 -29.270	29.897	1.00	16.37	C
ATOM	845	C	THR A 109	-14.552 -27.232	28.798	1.00	16.35	C
ATOM	846	O	THR A 109	-15.242 -26.496	28.088	1.00	17.13	O
ATOM	847	N	VAL A 110	-13.613 -28.026	28.294	1.00	15.95	N
ATOM	848	CA	VAL A 110	-13.500 -28.238	26.846	1.00	15.48	C
ATOM	849	CB	VAL A 110	-12.329 -29.172	26.474	1.00	15.23	C
ATOM	850	CG1	VAL A 110	-12.637 -30.602	26.842	1.00	14.34	C
ATOM	851	CG2	VAL A 110	-12.019 -29.063	25.007	1.00	14.12	C
ATOM	852	C	VAL A 110	-14.813 -28.726	26.201	1.00	16.02	C
ATOM	853	O	VAL A 110	-15.509 -29.602	26.725	1.00	15.85	O
ATOM	854	N	ALAA 111	-15.142 -28.124	25.064	1.00	16.72	N
ATOM	855	CA	ALAA 111	-16.312 -28.490	24.275	1.00	16.77	C
ATOM	856	CB	ALAA 111	-17.391 -27.427	24.417	1.00	16.64	C
ATOM	857	C	ALAA 111	-15.894 -28.645	22.813	1.00	16.79	C
ATOM	858	O	ALAA 111	-15.332 -27.708	22.222	1.00	16.85	O
ATOM	859	N	ALAA 112	-16.154 -29.828	22.247	1.00	16.60	N
ATOM	860	CA	ALAA 112	-15.907 -30.092	20.827	1.00	16.27	C
ATOM	861	CB	ALAA 112	-16.000 -31.560	20.542	1.00	16.08	C
ATOM	862	C	ALAA 112	-16.886 -29.319	19.952	1.00	16.24	C
ATOM	863	O	ALAA 112	-18.044 -29.125	20.326	1.00	16.11	O
ATOM	864	N	PRO A 113	-16.419 -28.843	18.790	1.00	16.46	N
ATOM	865	CA	PRO A 113	-17.342 -28.120	17.916	1.00	16.67	C
ATOM	866	CB	PRO A 113	-16.411 -27.404	16.911	1.00	16.67	C
ATOM	867	CG	PRO A 113	-15.094 -28.066	17.002	1.00	16.23	C
ATOM	868	CD	PRO A 113	-15.052 -28.928	18.239	1.00	16.50	C
ATOM	869	C	PRO A 113	-18.279 -29.061	17.180	1.00	16.69	C
ATOM	870	O	PRO A 113	-17.897 -30.177	16.861	1.00	16.83	O
ATOM	871	N	SER A 114	-19.508 -28.618	16.950	1.00	16.94	N
ATOM	872	CA	SER A 114	-20.373 -29.238	15.957	1.00	16.94	C
ATOM	873	CB	SER A 114	-21.837 -29.001	16.288	1.00	16.86	C
ATOM	874	OG	SER A 114	-22.310 -30.041	17.101	1.00	19.32	O
ATOM	875	C	SER A 114	-20.052 -28.589	14.612	1.00	16.67	C
ATOM	876	O	SER A 114	-20.069 -27.361	14.467	1.00	16.27	O
ATOM	877	N	VAL A 115	-19.764 -29.423	13.630	1.00	16.27	N
ATOM	878	CA	VAL A 115	-19.381 -28.928	12.334	1.00	15.91	C
ATOM	879	CB	VAL A 115	-18.082 -29.603	11.886	1.00	15.83	C
ATOM	880	CG1	VAL A 115	-17.479 -28.866	10.719	1.00	15.57	C
ATOM	881	CG2	VAL A 115	-17.114 -29.641	13.051	1.00	15.11	C
ATOM	882	C	VAL A 115	-20.518 -29.150	11.336	1.00	15.79	C
ATOM	883	O	VAL A 115	-21.147 -30.215	11.342	1.00	15.70	O

[0622]

ATOM	884	N	PHE A 116	-20.778	-28.133	10.509	1.00	15.36	N
ATOM	885	CA	PHE A 116	-21.741	-28.207	9.406	1.00	14.98	C
ATOM	886	CB	PHE A 116	-23.026	-27.474	9.755	1.00	14.78	C
ATOM	887	CG	PHE A 116	-23.661	-27.926	11.027	1.00	15.25	C
ATOM	888	CD1	PHE A 116	-24.497	-29.056	11.048	1.00	15.21	C
ATOM	889	CE1	PHE A 116	-25.110	-29.470	12.234	1.00	15.93	C
ATOM	890	CZ	PHE A 116	-24.887	-28.752	13.425	1.00	16.24	C
ATOM	891	CE2	PHE A 116	-24.052	-27.621	13.405	1.00	16.11	C
ATOM	892	CD2	PHE A 116	-23.450	-27.216	12.209	1.00	14.36	C
ATOM	893	C	PHE A 116	-21.150	-27.549	8.166	1.00	15.10	C
ATOM	894	O	PHE A 116	-20.472	-26.531	8.251	1.00	15.19	O
ATOM	895	N	ILE A 117	-21.412	-28.129	7.007	1.00	15.30	N
ATOM	896	CA	ILE A 117	-20.926	-27.553	5.759	1.00	15.32	C
ATOM	897	CB	ILE A 117	-19.892	-28.488	5.037	1.00	15.20	C
ATOM	898	CG1	ILE A 117	-19.292	-27.801	3.807	1.00	14.21	C
ATOM	899	CD1	ILE A 117	-17.985	-28.408	3.341	1.00	14.16	C
ATOM	900	CG2	ILE A 117	-20.479	-29.882	4.750	1.00	14.25	C
ATOM	901	C	ILE A 117	-22.130	-27.211	4.899	1.00	16.43	C
ATOM	902	O	ILE A 117	-23.081	-27.997	4.803	1.00	16.36	O
ATOM	903	N	PHE A 118	-22.110	-26.019	4.319	1.00	17.40	N
ATOM	904	CA	PHE A 118	-23.231	-25.527	3.542	1.00	18.52	C
ATOM	905	CB	PHE A 118	-23.745	-24.206	4.124	1.00	18.66	C
ATOM	906	CG	PHE A 118	-24.409	-24.331	5.478	1.00	18.82	C
ATOM	907	CD1	PHE A 118	-25.711	-24.811	5.591	1.00	17.71	C
ATOM	908	CE1	PHE A 118	-26.334	-24.917	6.830	1.00	16.99	C
ATOM	909	CZ	PHE A 118	-25.673	-24.530	7.975	1.00	17.86	C
ATOM	910	CE2	PHE A 118	-24.373	-24.037	7.892	1.00	19.87	C
ATOM	911	CD2	PHE A 118	-23.743	-23.934	6.638	1.00	19.81	C
ATOM	912	C	PHE A 118	-22.760	-25.292	2.122	1.00	19.52	C
ATOM	913	O	PHE A 118	-21.903	-24.433	1.903	1.00	20.12	O
ATOM	914	N	PRO A 119	-23.294	-26.063	1.148	1.00	20.45	N
ATOM	915	CA	PRO A 119	-22.996	-25.801	-0.271	1.00	20.73	C
ATOM	916	CB	PRO A 119	-23.771	-26.906	-1.008	1.00	20.58	C
ATOM	917	CG	PRO A 119	-24.786	-27.403	-0.040	1.00	20.33	C
ATOM	918	CD	PRO A 119	-24.193	-27.226	1.317	1.00	20.49	C
ATOM	919	C	PRO A 119	-23.514	-24.434	-0.692	1.00	21.10	C
ATOM	920	O	PRO A 119	-24.482	-23.962	-0.096	1.00	20.92	O
ATOM	921	N	PRO A 120	-22.883	-23.797	-1.704	1.00	21.71	N
ATOM	922	CA	PRO A 120	-23.402	-22.532	-2.229	1.00	22.41	C
ATOM	923	CB	PRO A 120	-22.456	-22.203	-3.391	1.00	22.44	C
ATOM	924	CG	PRO A 120	-21.745	-23.448	-3.700	1.00	21.83	C
ATOM	925	CD	PRO A 120	-21.668	-24.217	-2.415	1.00	21.70	C
ATOM	926	C	PRO A 120	-24.788	-22.751	-2.767	1.00	23.27	C
ATOM	927	O	PRO A 120	-25.069	-23.832	-3.255	1.00	23.91	O
ATOM	928	N	SER A 121	-25.650	-21.749	-2.667	1.00	24.73	N

[0623]

ATOM	929	CA	SER A 121	-27.029	-21.850	-3.156	1.00	26.00	C
ATOM	930	CB	SER A 121	-27.898	-20.759	-2.524	1.00	26.11	C
ATOM	931	OG	SER A 121	-27.402	-19.462	-2.831	1.00	25.84	O
ATOM	932	C	SER A 121	-27.097	-21.724	-4.671	1.00	26.83	C
ATOM	933	O	SER A 121	-26.219	-21.124	-5.276	1.00	26.59	O
ATOM	934	N	ASP A 122	-28.152	-22.270	-5.275	1.00	28.54	N
ATOM	935	CA	ASP A 122	-28.354	-22.154	-6.722	1.00	30.21	C
ATOM	936	CB	ASP A 122	-29.549	-22.998	-7.190	1.00	30.65	C
ATOM	937	CG	ASP A 122	-29.272	-24.511	-7.144	1.00	32.31	C
ATOM	938	OD1	ASP A 122	-30.253	-25.275	-7.282	1.00	33.19	O
ATOM	939	OD2	ASP A 122	-28.099	-24.938	-6.972	1.00	32.88	O
ATOM	940	C	ASP A 122	-28.527	-20.692	-7.149	1.00	30.88	C
ATOM	941	O	ASP A 122	-28.008	-20.282	-8.205	1.00	31.05	O
ATOM	942	N	GLU A 123	-29.234	-19.908	-6.324	1.00	31.50	N
ATOM	943	CA	GLU A 123	-29.425	-18.471	-6.594	1.00	32.16	C
ATOM	944	CB	GLU A 123	-30.505	-17.841	-5.709	1.00	32.00	C
ATOM	945	CG	GLU A 123	-30.509	-18.296	-4.254	1.00	34.07	C
ATOM	946	CD	GLU A 123	-31.421	-19.499	-3.975	1.00	35.55	C
ATOM	947	OE1	GLU A 123	-31.078	-20.641	-4.394	1.00	37.00	O
ATOM	948	OE2	GLU A 123	-32.464	-19.296	-3.303	1.00	33.87	O
ATOM	949	C	GLU A 123	-28.122	-17.647	-6.593	1.00	32.40	C
ATOM	950	O	GLU A 123	-27.989	-16.719	-7.400	1.00	32.63	O
ATOM	951	N	GLN A 124	-27.158	-17.988	-5.730	1.00	32.47	N
ATOM	952	CA	GLN A 124	-25.840	-17.331	-5.794	1.00	32.58	C
ATOM	953	CB	GLN A 124	-24.958	-17.621	-4.573	1.00	32.58	C
ATOM	954	CG	GLN A 124	-23.754	-16.663	-4.492	1.00	31.78	C
ATOM	955	CD	GLN A 124	-22.659	-17.116	-3.556	1.00	31.35	C
ATOM	956	OE1	GLN A 124	-22.696	-18.223	-3.011	1.00	32.12	O
ATOM	957	NE2	GLN A 124	-21.663	-16.256	-3.368	1.00	30.32	N
ATOM	958	C	GLN A 124	-25.087	-17.695	-7.067	1.00	32.84	C
ATOM	959	O	GLN A 124	-24.535	-16.819	-7.752	1.00	32.86	O
ATOM	960	N	LEU A 125	-25.062	-18.989	-7.369	1.00	33.03	N
ATOM	961	CA	LEU A 125	-24.482	-19.473	-8.615	1.00	33.46	C
ATOM	962	CB	LEU A 125	-24.719	-20.980	-8.780	1.00	33.23	C
ATOM	963	CG	LEU A 125	-23.664	-22.006	-8.336	1.00	32.56	C
ATOM	964	CD1	LEU A 125	-22.291	-21.355	-8.047	1.00	32.77	C
ATOM	965	CD2	LEU A 125	-24.131	-22.860	-7.170	1.00	29.91	C
ATOM	966	C	LEU A 125	-25.005	-18.692	-9.837	1.00	34.01	C
ATOM	967	O	LEU A 125	-24.231	-18.385	-10.753	1.00	34.01	O
ATOM	968	N	LYS A 126	-26.300	-18.359	-9.826	1.00	34.40	N
ATOM	969	CA	LYS A 126	-26.914	-17.549	-10.879	1.00	35.11	C
ATOM	970	CB	LYS A 126	-28.321	-17.082	-10.473	1.00	35.82	C
ATOM	971	CG	LYS A 126	-29.466	-18.125	-10.605	1.00	37.85	C
ATOM	972	CD	LYS A 126	-29.841	-18.428	-12.059	1.00	41.85	C
ATOM	973	CE	LYS A 126	-29.969	-17.149	-12.913	1.00	44.36	C

[0624]

ATOM	974	NZ	LYS A 126	-29.917	-17.443	-14.385	1.00	45.76	N
ATOM	975	C	LYS A 126	-26.086	-16.320	-11.242	1.00	34.94	C
ATOM	976	O	LYS A 126	-26.060	-15.910	-12.409	1.00	35.15	O
ATOM	977	N	SER A 127	-25.410	-15.736	-10.250	1.00	34.49	N
ATOM	978	CA	SER A 127	-24.678	-14.486	-10.456	1.00	33.78	C
ATOM	979	CB	SER A 127	-25.040	-13.463	-9.387	1.00	33.77	C
ATOM	980	OG	SER A 127	-24.790	-13.993	-8.094	1.00	35.03	O
ATOM	981	C	SER A 127	-23.171	-14.666	-10.521	1.00	33.26	C
ATOM	982	O	SER A 127	-22.433	-13.681	-10.461	1.00	33.68	O
ATOM	983	N	GLY A 128	-22.709	-15.910	-10.638	1.00	32.28	N
ATOM	984	CA	GLY A 128	-21.323	-16.168	-11.044	1.00	31.17	C
ATOM	985	C	GLY A 128	-20.305	-16.388	-9.945	1.00	30.54	C
ATOM	986	O	GLY A 128	-19.088	-16.347	-10.183	1.00	30.88	O
ATOM	987	N	THR A 129	-20.794	-16.640	-8.739	1.00	29.57	N
ATOM	988	CA	THR A 129	-19.926	-16.790	-7.581	1.00	28.22	C
ATOM	989	CB	THR A 129	-19.779	-15.444	-6.817	1.00	28.56	C
ATOM	990	OG1	THR A 129	-19.386	-14.422	-7.739	1.00	29.03	O
ATOM	991	CG2	THR A 129	-18.727	-15.535	-5.708	1.00	28.12	C
ATOM	992	C	THR A 129	-20.474	-17.874	-6.671	1.00	26.85	C
ATOM	993	O	THR A 129	-21.682	-18.054	-6.566	1.00	26.39	O
ATOM	994	N	ALAA 130	-19.565	-18.591	-6.025	1.00	25.51	N
ATOM	995	CA	ALAA 130	-19.917	-19.658	-5.105	1.00	24.37	C
ATOM	996	CB	ALAA 130	-19.399	-20.954	-5.629	1.00	24.59	C
ATOM	997	C	ALAA 130	-19.334	-19.395	-3.727	1.00	23.33	C
ATOM	998	O	ALAA 130	-18.129	-19.239	-3.573	1.00	23.78	O
ATOM	999	N	SER A 131	-20.174	-19.343	-2.712	1.00	21.87	N
ATOM	1000	CA	SER A 131	-19.633	-19.249	-1.376	1.00	20.64	C
ATOM	1001	CB	SER A 131	-20.256	-18.085	-0.617	1.00	20.42	C
ATOM	1002	OG	SER A 131	-19.969	-16.857	-1.256	1.00	19.93	O
ATOM	1003	C	SER A 131	-19.881	-20.574	-0.684	1.00	19.94	C
ATOM	1004	O	SER A 131	-21.026	-21.053	-0.646	1.00	19.84	O
ATOM	1005	N	VAL A 132	-18.810	-21.184	-0.179	1.00	18.74	N
ATOM	1006	CA	VAL A 132	-18.954	-22.395	0.616	1.00	18.27	C
ATOM	1007	CB	VAL A 132	-18.027	-23.537	0.132	1.00	18.39	C
ATOM	1008	CG1	VAL A 132	-18.500	-24.905	0.691	1.00	18.26	C
ATOM	1009	CG2	VAL A 132	-17.995	-23.582	-1.371	1.00	17.83	C
ATOM	1010	C	VAL A 132	-18.691	-22.078	2.093	1.00	18.03	C
ATOM	1011	O	VAL A 132	-17.595	-21.620	2.447	1.00	17.73	O
ATOM	1012	N	VAL A 133	-19.694	-22.329	2.942	1.00	17.36	N
ATOM	1013	CA	VAL A 133	-19.600	-21.998	4.365	1.00	16.91	C
ATOM	1014	CB	VAL A 133	-20.811	-21.178	4.842	1.00	17.16	C
ATOM	1015	CG1	VAL A 133	-20.725	-20.907	6.356	1.00	16.19	C
ATOM	1016	CG2	VAL A 133	-20.921	-19.848	4.033	1.00	16.57	C
ATOM	1017	C	VAL A 133	-19.436	-23.215	5.252	1.00	16.75	C
ATOM	1018	O	VAL A 133	-20.103	-24.218	5.069	1.00	16.74	O

[0625]

ATOM	1019	N	CYS A 134	-18.523	-23.115	6.211	1.00	16.87	N
ATOM	1020	CA	CYS A 134	-18.324	-24.158	7.203	1.00	16.47	C
ATOM	1021	CB	CYS A 134	-16.930	-24.755	7.094	1.00	16.60	C
ATOM	1022	SG	CYS A 134	-16.657	-26.197	8.179	1.00	17.52	S
ATOM	1023	C	CYS A 134	-18.522	-23.559	8.579	1.00	16.23	C
ATOM	1024	O	CYS A 134	-17.927	-22.530	8.905	1.00	16.40	O
ATOM	1025	N	LEU A 135	-19.372	-24.201	9.372	1.00	15.91	N
ATOM	1026	CA	LEU A 135	-19.751	-23.717	10.694	1.00	15.74	C
ATOM	1027	CB	LEU A 135	-21.269	-23.711	10.818	1.00	15.58	C
ATOM	1028	CG	LEU A 135	-21.942	-23.381	12.141	1.00	15.54	C
ATOM	1029	CD1	LEU A 135	-21.502	-22.001	12.663	1.00	16.93	C
ATOM	1030	CD2	LEU A 135	-23.444	-23.435	11.983	1.00	15.12	C
ATOM	1031	C	LEU A 135	-19.159	-24.622	11.766	1.00	15.93	C
ATOM	1032	O	LEU A 135	-19.279	-25.843	11.693	1.00	16.32	O
ATOM	1033	N	LEU A 136	-18.493	-24.021	12.738	1.00	15.63	N
ATOM	1034	CA	LEU A 136	-18.058	-24.739	13.907	1.00	15.85	C
ATOM	1035	CB	LEU A 136	-16.572	-24.532	14.159	1.00	15.69	C
ATOM	1036	CG	LEU A 136	-15.491	-25.215	13.336	1.00	15.21	C
ATOM	1037	CD1	LEU A 136	-15.580	-24.832	11.883	1.00	15.63	C
ATOM	1038	CD2	LEU A 136	-14.151	-24.779	13.896	1.00	15.57	C
ATOM	1039	C	LEU A 136	-18.861	-24.146	15.044	1.00	16.51	C
ATOM	1040	O	LEU A 136	-18.661	-22.985	15.408	1.00	16.50	O
ATOM	1041	N	ASN A 137	-19.777	-24.936	15.595	1.00	17.01	N
ATOM	1042	CA	ASN A 137	-20.744	-24.415	16.537	1.00	17.68	C
ATOM	1043	CB	ASN A 137	-22.133	-24.860	16.128	1.00	18.46	C
ATOM	1044	CG	ASN A 137	-23.181	-23.861	16.517	1.00	22.06	C
ATOM	1045	OD1	ASN A 137	-23.175	-22.720	16.021	1.00	26.03	O
ATOM	1046	ND2	ASN A 137	-24.078	-24.254	17.438	1.00	23.76	N
ATOM	1047	C	ASN A 137	-20.488	-24.788	17.994	1.00	17.52	C
ATOM	1048	O	ASN A 137	-20.234	-25.959	18.300	1.00	18.04	O
ATOM	1049	N	ASN A 138	-20.555	-23.779	18.870	1.00	16.80	N
ATOM	1050	CA	ASN A 138	-20.406	-23.905	20.336	1.00	16.26	C
ATOM	1051	CB	ASN A 138	-21.703	-24.370	21.006	1.00	16.15	C
ATOM	1052	CG	ASN A 138	-22.918	-23.558	20.572	1.00	17.29	C
ATOM	1053	OD1	ASN A 138	-22.804	-22.419	20.107	1.00	17.14	O
ATOM	1054	ND2	ASN A 138	-24.096	-24.160	20.702	1.00	19.41	N
ATOM	1055	C	ASN A 138	-19.215	-24.711	20.844	1.00	16.01	C
ATOM	1056	O	ASN A 138	-19.373	-25.768	21.460	1.00	15.79	O
ATOM	1057	N	PHE A 139	-18.015	-24.194	20.611	1.00	15.85	N
ATOM	1058	CA	PHE A 139	-16.797	-24.886	21.041	1.00	15.56	C
ATOM	1059	CB	PHE A 139	-15.931	-25.280	19.828	1.00	14.91	C
ATOM	1060	CG	PHE A 139	-15.540	-24.123	18.966	1.00	14.01	C
ATOM	1061	CD1	PHE A 139	-16.353	-23.714	17.924	1.00	13.35	C
ATOM	1062	CE1	PHE A 139	-15.997	-22.640	17.132	1.00	13.14	C
ATOM	1063	CZ	PHE A 139	-14.817	-21.951	17.387	1.00	14.27	C

[0626]

ATOM	1064	CE2 PHE A 139	-13.994 -22.354	18.426	1.00 13.43	C
ATOM	1065	CD2 PHE A 139	-14.361 -23.435	19.203	1.00 13.73	C
ATOM	1066	C PHE A 139	-15.978 -24.084	22.061	1.00 15.85	C
ATOM	1067	O PHE A 139	-16.151 -22.855	22.217	1.00 15.53	O
ATOM	1068	N TYR A 140	-15.098 -24.805	22.758	1.00 15.83	N
ATOM	1069	CA TYR A 140	-14.113 -24.208	23.654	1.00 15.72	C
ATOM	1070	CB TYR A 140	-14.734 -23.879	25.015	1.00 15.19	C
ATOM	1071	CG TYR A 140	-13.796 -23.128	25.902	1.00 14.37	C
ATOM	1072	CD1 TYR A 140	-12.876 -23.807	26.699	1.00 13.65	C
ATOM	1073	CE1 TYR A 140	-11.983 -23.119	27.501	1.00 12.57	C
ATOM	1074	CZ TYR A 140	-12.018 -21.745	27.513	1.00 12.83	C
ATOM	1075	OH TYR A 140	-11.127 -21.077	28.305	1.00 14.69	O
ATOM	1076	CE2 TYR A 140	-12.918 -21.041	26.727	1.00 12.09	C
ATOM	1077	CD2 TYR A 140	-13.797 -21.733	25.927	1.00 13.30	C
ATOM	1078	C TYR A 140	-12.942 -25.179	23.801	1.00 16.03	C
ATOM	1079	O TYR A 140	-13.166 -26.382	23.869	1.00 15.68	O
ATOM	1080	N PRO A 141	-11.693 -24.670	23.833	1.00 16.64	N
ATOM	1081	CA PRO A 141	-11.310 -23.264	23.759	1.00 17.59	C
ATOM	1082	CB PRO A 141	-9.897 -23.265	24.329	1.00 17.04	C
ATOM	1083	CG PRO A 141	-9.348 -24.547	23.854	1.00 17.41	C
ATOM	1084	CD PRO A 141	-10.505 -25.536	23.933	1.00 16.64	C
ATOM	1085	C PRO A 141	-11.327 -22.726	22.326	1.00 18.67	C
ATOM	1086	O PRO A 141	-11.770 -23.404	21.413	1.00 19.06	O
ATOM	1087	N ARG A 142	-10.817 -21.520	22.157	1.00 20.24	N
ATOM	1088	CA ARG A 142	-10.993 -20.727	20.962	1.00 21.90	C
ATOM	1089	CB ARG A 142	-10.693 -19.266	21.304	1.00 22.27	C
ATOM	1090	CG ARG A 142	-11.456 -18.265	20.501	1.00 23.81	C
ATOM	1091	CD ARG A 142	-10.537 -17.548	19.539	1.00 27.99	C
ATOM	1092	NE ARG A 142	-11.012 -16.181	19.306	1.00 30.48	N
ATOM	1093	CZ ARG A 142	-10.511 -15.361	18.395	1.00 30.02	C
ATOM	1094	NH1 ARG A 142	-9.512 -15.762	17.616	1.00 29.87	N
ATOM	1095	NH2 ARG A 142	-11.016 -14.143	18.266	1.00 29.56	N
ATOM	1096	C ARG A 142	-10.149 -21.178	19.777	1.00 22.63	C
ATOM	1097	O ARG A 142	-10.578 -21.036	18.634	1.00 22.72	O
ATOM	1098	N GLU A 143	-8.953 -21.696	20.032	1.00 23.76	N
ATOM	1099	CA GLU A 143	-8.120 -22.214	18.948	1.00 25.89	C
ATOM	1100	CB GLU A 143	-6.810 -22.794	19.475	1.00 25.58	C
ATOM	1101	CG GLU A 143	-5.690 -21.792	19.636	1.00 28.77	C
ATOM	1102	CD GLU A 143	-4.299 -22.459	19.702	1.00 29.83	C
ATOM	1103	OE1 GLU A 143	-4.022 -23.406	18.904	1.00 32.56	O
ATOM	1104	OE2 GLU A 143	-3.476 -22.016	20.549	1.00 35.18	O
ATOM	1105	C GLU A 143	-8.855 -23.284	18.135	1.00 25.55	C
ATOM	1106	O GLU A 143	-9.429 -24.227	18.691	1.00 25.41	O
ATOM	1107	N ALA A 144	-8.836 -23.116	16.816	1.00 25.87	N
ATOM	1108	CA ALA A 144	-9.448 -24.057	15.891	1.00 25.80	C

[0627]

ATOM	1109	CB	ALA A 144	-10.955	-23.831	15.817	1.00	25.58	C
ATOM	1110	C	ALA A 144	-8.803	-23.897	14.517	1.00	26.01	C
ATOM	1111	O	ALA A 144	-8.782	-22.804	13.949	1.00	26.05	O
ATOM	1112	N	LYS A 145	-8.251	-24.994	14.009	1.00	26.21	N
ATOM	1113	CA	LYS A 145	-7.709	-25.058	12.663	1.00	26.62	C
ATOM	1114	CB	LYS A 145	-6.540	-26.042	12.643	1.00	26.96	C
ATOM	1115	CG	LYS A 145	-5.716	-26.128	11.354	1.00	27.62	C
ATOM	1116	CD	LYS A 145	-4.638	-27.232	11.509	1.00	28.06	C
ATOM	1117	CE	LYS A 145	-3.890	-27.519	10.195	1.00	30.39	C
ATOM	1118	NZ	LYS A 145	-3.039	-28.765	10.211	1.00	29.79	N
ATOM	1119	C	LYS A 145	-8.816	-25.512	11.710	1.00	26.22	C
ATOM	1120	O	LYS A 145	-9.406	-26.569	11.879	1.00	26.51	O
ATOM	1121	N	VAL A 146	-9.120	-24.684	10.723	1.00	25.92	N
ATOM	1122	CA	VAL A 146	-10.021	-25.073	9.649	1.00	25.13	C
ATOM	1123	CB	VAL A 146	-11.200	-24.102	9.515	1.00	24.89	C
ATOM	1124	CG1	VAL A 146	-12.060	-24.486	8.354	1.00	24.53	C
ATOM	1125	CG2	VAL A 146	-12.026	-24.109	10.768	1.00	24.98	C
ATOM	1126	C	VAL A 146	-9.238	-25.097	8.346	1.00	24.89	C
ATOM	1127	O	VAL A 146	-8.574	-24.132	7.984	1.00	25.24	O
ATOM	1128	N	GLN A 147	-9.297	-26.214	7.649	1.00	24.59	N
ATOM	1129	CA	GLN A 147	-8.736	-26.281	6.314	1.00	24.22	C
ATOM	1130	CB	GLN A 147	-7.535	-27.210	6.283	1.00	24.33	C
ATOM	1131	CG	GLN A 147	-6.318	-26.586	6.901	1.00	26.64	C
ATOM	1132	CD	GLN A 147	-5.179	-27.569	7.045	1.00	30.78	C
ATOM	1133	OE1	GLN A 147	-5.401	-28.780	7.236	1.00	31.83	O
ATOM	1134	NE2	GLN A 147	-3.939	-27.061	6.953	1.00	30.78	N
ATOM	1135	C	GLN A 147	-9.787	-26.711	5.312	1.00	23.13	C
ATOM	1136	O	GLN A 147	-10.559	-27.628	5.564	1.00	22.91	O
ATOM	1137	N	TRP A 148	-9.815	-26.014	4.186	1.00	22.41	N
ATOM	1138	CA	TRP A 148	-10.661	-26.382	3.072	1.00	21.44	C
ATOM	1139	CB	TRP A 148	-11.163	-25.146	2.351	1.00	20.14	C
ATOM	1140	CG	TRP A 148	-12.178	-24.344	3.071	1.00	18.29	C
ATOM	1141	CD1	TRP A 148	-11.965	-23.205	3.779	1.00	16.54	C
ATOM	1142	NE1	TRP A 148	-13.151	-22.728	4.274	1.00	15.89	N
ATOM	1143	CE2	TRP A 148	-14.162	-23.560	3.879	1.00	15.52	C
ATOM	1144	CD2	TRP A 148	-13.584	-24.592	3.118	1.00	16.65	C
ATOM	1145	CE3	TRP A 148	-14.411	-25.594	2.594	1.00	16.13	C
ATOM	1146	CZ3	TRP A 148	-15.758	-25.529	2.841	1.00	16.92	C
ATOM	1147	CH2	TRP A 148	-16.308	-24.482	3.608	1.00	17.22	C
ATOM	1148	CZ2	TRP A 148	-15.524	-23.498	4.136	1.00	16.53	C
ATOM	1149	C	TRP A 148	-9.858	-27.231	2.096	1.00	22.04	C
ATOM	1150	O	TRP A 148	-8.647	-27.053	1.921	1.00	21.82	O
ATOM	1151	N	LYS A 149	-10.555	-28.165	1.466	1.00	22.91	N
ATOM	1152	CA	LYS A 149	-9.975	-29.041	0.473	1.00	23.35	C
ATOM	1153	CB	LYS A 149	-9.652	-30.402	1.088	1.00	23.29	C

[0628]

ATOM	1154	CG	LYS A 149	-8.232	-30.475	1.602	1.00	24.64	C
ATOM	1155	CD	LYS A 149	-7.923	-31.793	2.267	1.00	27.56	C
ATOM	1156	CE	LYS A 149	-7.905	-31.629	3.779	1.00	29.36	C
ATOM	1157	NZ	LYS A 149	-7.225	-32.760	4.469	1.00	30.66	N
ATOM	1158	C	LYS A 149	-10.962	-29.166	-0.665	1.00	23.69	C
ATOM	1159	O	LYS A 149	-12.154	-29.397	-0.440	1.00	23.85	O
ATOM	1160	N	VAL A 150	-10.467	-28.957	-1.882	1.00	24.12	N
ATOM	1161	CA	VAL A 150	-11.257	-29.160	-3.095	1.00	24.15	C
ATOM	1162	CB	VAL A 150	-11.305	-27.893	-3.969	1.00	24.13	C
ATOM	1163	CG1	VAL A 150	-12.164	-28.134	-5.195	1.00	23.73	C
ATOM	1164	CG2	VAL A 150	-11.864	-26.729	-3.184	1.00	23.58	C
ATOM	1165	C	VAL A 150	-10.592	-30.287	-3.847	1.00	24.43	C
ATOM	1166	O	VAL A 150	-9.413	-30.196	-4.191	1.00	24.65	O
ATOM	1167	N	ASP A 151	-11.324	-31.372	-4.069	1.00	25.01	N
ATOM	1168	CA	ASP A 151	-10.739	-32.569	-4.689	1.00	25.53	C
ATOM	1169	CB	ASP A 151	-10.677	-32.431	-6.221	1.00	25.31	C
ATOM	1170	CG	ASP A 151	-12.067	-32.403	-6.884	1.00	25.56	C
ATOM	1171	OD1	ASP A 151	-13.022	-33.011	-6.341	1.00	25.86	O
ATOM	1172	OD2	ASP A 151	-12.193	-31.769	-7.962	1.00	24.59	O
ATOM	1173	C	ASP A 151	-9.341	-32.835	-4.110	1.00	26.09	C
ATOM	1174	O	ASP A 151	-8.410	-33.198	-4.831	1.00	26.25	O
ATOM	1175	N	ASN A 152	-9.215	-32.632	-2.799	1.00	26.65	N
ATOM	1176	CA	ASN A 152	-7.959	-32.800	-2.063	1.00	27.23	C
ATOM	1177	CB	ASN A 152	-7.392	-34.198	-2.269	1.00	27.79	C
ATOM	1178	CG	ASN A 152	-8.102	-35.216	-1.417	1.00	30.90	C
ATOM	1179	OD1	ASN A 152	-9.197	-35.691	-1.770	1.00	33.40	O
ATOM	1180	ND2	ASN A 152	-7.511	-35.532	-0.259	1.00	32.30	N
ATOM	1181	C	ASN A 152	-6.871	-31.729	-2.210	1.00	26.84	C
ATOM	1182	O	ASN A 152	-5.745	-31.898	-1.720	1.00	26.99	O
ATOM	1183	N	ALA A 153	-7.206	-30.612	-2.845	1.00	26.05	N
ATOM	1184	CA	ALA A 153	-6.265	-29.518	-2.899	1.00	25.32	C
ATOM	1185	CB	ALA A 153	-6.327	-28.832	-4.240	1.00	25.10	C
ATOM	1186	C	ALA A 153	-6.529	-28.544	-1.755	1.00	25.05	C
ATOM	1187	O	ALA A 153	-7.606	-27.948	-1.667	1.00	25.00	O
ATOM	1188	N	LEU A 154	-5.546	-28.391	-0.873	1.00	24.54	N
ATOM	1189	CA	LEU A 154	-5.622	-27.401	0.194	1.00	24.42	C
ATOM	1190	CB	LEU A 154	-4.306	-27.363	0.970	1.00	24.65	C
ATOM	1191	CG	LEU A 154	-4.259	-27.280	2.512	1.00	25.46	C
ATOM	1192	CD1	LEU A 154	-3.129	-26.322	2.914	1.00	24.84	C
ATOM	1193	CD2	LEU A 154	-5.582	-26.856	3.176	1.00	24.36	C
ATOM	1194	C	LEU A 154	-5.882	-26.011	-0.378	1.00	24.18	C
ATOM	1195	O	LEU A 154	-5.393	-25.658	-1.453	1.00	24.70	O
ATOM	1196	N	GLN A 155	-6.639	-25.201	0.336	1.00	23.75	N
ATOM	1197	CA	GLN A 155	-6.784	-23.825	-0.084	1.00	23.06	C
ATOM	1198	CB	GLN A 155	-8.236	-23.522	-0.379	1.00	23.12	C

[0629]

ATOM	1199	CG	GLN A 155	-8.532	-23.544	-1.867	1.00	24.64	C
ATOM	1200	CD	GLN A 155	-8.960	-24.883	-2.297	1.00	25.07	C
ATOM	1201	OE1	GLN A 155	-9.853	-25.451	-1.684	1.00	27.06	O
ATOM	1202	NE2	GLN A 155	-8.328	-25.426	-3.330	1.00	24.39	N
ATOM	1203	C	GLN A 155	-6.226	-22.843	0.920	1.00	22.58	C
ATOM	1204	O	GLN A 155	-6.698	-22.786	2.056	1.00	22.97	O
ATOM	1205	N	SER A 156	-5.210	-22.084	0.520	1.00	21.82	N
ATOM	1206	CA	SER A 156	-4.805	-20.931	1.319	1.00	21.94	C
ATOM	1207	CB	SER A 156	-3.364	-21.010	1.827	1.00	22.06	C
ATOM	1208	OG	SER A 156	-2.479	-21.414	0.817	1.00	23.50	O
ATOM	1209	C	SER A 156	-5.051	-19.647	0.579	1.00	21.49	C
ATOM	1210	O	SER A 156	-4.929	-19.594	-0.634	1.00	21.74	O
ATOM	1211	N	GLY A 157	-5.449	-18.625	1.325	1.00	21.32	N
ATOM	1212	CA	GLY A 157	-5.682	-17.305	0.768	1.00	20.98	C
ATOM	1213	C	GLY A 157	-7.061	-17.016	0.212	1.00	20.80	C
ATOM	1214	O	GLY A 157	-7.345	-15.875	-0.123	1.00	20.80	O
ATOM	1215	N	ASN A 158	-7.919	-18.026	0.100	1.00	20.70	N
ATOM	1216	CA	ASN A 158	-9.267	-17.813	-0.430	1.00	20.87	C
ATOM	1217	CB	ASN A 158	-9.414	-18.487	-1.794	1.00	21.14	C
ATOM	1218	CG	ASN A 158	-9.004	-19.950	-1.774	1.00	22.36	C
ATOM	1219	OD1	ASN A 158	-9.000	-20.610	-2.810	1.00	22.46	O
ATOM	1220	ND2	ASN A 158	-8.654	-20.464	-0.592	1.00	23.26	N
ATOM	1221	C	ASN A 158	-10.401	-18.227	0.509	1.00	21.01	C
ATOM	1222	O	ASN A 158	-11.468	-18.648	0.065	1.00	20.75	O
ATOM	1223	N	SER A 159	-10.143	-18.111	1.809	1.00	21.58	N
ATOM	1224	CA	SER A 159	-11.123	-18.364	2.873	1.00	21.93	C
ATOM	1225	CB	SER A 159	-10.799	-19.647	3.654	1.00	21.69	C
ATOM	1226	OG	SER A 159	-9.905	-20.492	2.954	1.00	23.67	O
ATOM	1227	C	SER A 159	-11.047	-17.190	3.851	1.00	21.90	C
ATOM	1228	O	SER A 159	-9.987	-16.592	4.031	1.00	22.16	O
ATOM	1229	N	GLN A 160	-12.154	-16.875	4.500	1.00	21.59	N
ATOM	1230	CA	GLN A 160	-12.133	-15.862	5.528	1.00	21.75	C
ATOM	1231	CB	GLN A 160	-12.668	-14.535	5.000	1.00	21.59	C
ATOM	1232	CG	GLN A 160	-11.754	-13.839	4.001	1.00	20.90	C
ATOM	1233	CD	GLN A 160	-12.211	-12.422	3.733	1.00	21.80	C
ATOM	1234	OE1	GLN A 160	-13.171	-12.201	2.978	1.00	23.40	O
ATOM	1235	NE2	GLN A 160	-11.550	-11.448	4.366	1.00	18.67	N
ATOM	1236	C	GLN A 160	-12.978	-16.339	6.681	1.00	22.26	C
ATOM	1237	O	GLN A 160	-14.048	-16.920	6.477	1.00	22.51	O
ATOM	1238	N	GLU A 161	-12.498	-16.087	7.896	1.00	22.51	N
ATOM	1239	CA	GLU A 161	-13.173	-16.565	9.097	1.00	22.55	C
ATOM	1240	CB	GLU A 161	-12.213	-17.330	9.993	1.00	22.45	C
ATOM	1241	CG	GLU A 161	-11.695	-18.617	9.417	1.00	24.73	C
ATOM	1242	CD	GLU A 161	-10.722	-19.263	10.352	1.00	25.51	C
ATOM	1243	OE1	GLU A 161	-10.112	-18.513	11.126	1.00	25.37	O

[0630]

ATOM	1244	OE2	GLU A 161	-10.573	-20.504	10.325	1.00	27.78	O
ATOM	1245	C	GLU A 161	-13.701	-15.405	9.890	1.00	22.31	C
ATOM	1246	O	GLU A 161	-13.273	-14.268	9.710	1.00	22.36	O
ATOM	1247	N	SER A 162	-14.616	-15.723	10.792	1.00	22.09	N
ATOM	1248	CA	SER A 162	-15.212	-14.761	11.681	1.00	22.06	C
ATOM	1249	CB	SER A 162	-16.475	-14.197	11.039	1.00	21.61	C
ATOM	1250	OG	SER A 162	-17.128	-13.313	11.914	1.00	21.93	O
ATOM	1251	C	SER A 162	-15.551	-15.556	12.932	1.00	22.26	C
ATOM	1252	O	SER A 162	-16.132	-16.643	12.835	1.00	22.77	O
ATOM	1253	N	VAL A 163	-15.183	-15.038	14.101	1.00	22.06	N
ATOM	1254	CA	VAL A 163	-15.473	-15.730	15.357	1.00	21.69	C
ATOM	1255	CB	VAL A 163	-14.170	-16.098	16.111	1.00	22.05	C
ATOM	1256	CG1	VAL A 163	-14.464	-17.063	17.267	1.00	22.13	C
ATOM	1257	CG2	VAL A 163	-13.146	-16.725	15.166	1.00	21.12	C
ATOM	1258	C	VAL A 163	-16.386	-14.886	16.246	1.00	21.59	C
ATOM	1259	O	VAL A 163	-16.160	-13.688	16.410	1.00	21.33	O
ATOM	1260	N	THR A 164	-17.428	-15.502	16.802	1.00	21.72	N
ATOM	1261	CA	THR A 164	-18.319	-14.796	17.732	1.00	22.04	C
ATOM	1262	CB	THR A 164	-19.563	-15.598	18.076	1.00	21.84	C
ATOM	1263	OG1	THR A 164	-19.170	-16.905	18.510	1.00	22.20	O
ATOM	1264	CG2	THR A 164	-20.520	-15.680	16.886	1.00	21.40	C
ATOM	1265	C	THR A 164	-17.631	-14.495	19.054	1.00	22.74	C
ATOM	1266	O	THR A 164	-16.721	-15.221	19.472	1.00	22.48	O
ATOM	1267	N	GLU A 165	-18.070	-13.412	19.697	1.00	23.66	N
ATOM	1268	CA	GLU A 165	-17.678	-13.069	21.063	1.00	24.63	C
ATOM	1269	CB	GLU A 165	-18.400	-11.774	21.459	1.00	24.78	C
ATOM	1270	CG	GLU A 165	-17.637	-10.819	22.381	1.00	28.48	C
ATOM	1271	CD	GLU A 165	-16.358	-10.220	21.755	1.00	32.38	C
ATOM	1272	OE1	GLU A 165	-15.341	-10.071	22.479	1.00	33.14	O
ATOM	1273	OE2	GLU A 165	-16.375	-9.882	20.551	1.00	33.65	O
ATOM	1274	C	GLU A 165	-18.083	-14.259	21.977	1.00	24.72	C
ATOM	1275	O	GLU A 165	-19.102	-14.916	21.735	1.00	25.20	O
ATOM	1276	N	GLN A 166	-17.289	-14.566	22.996	1.00	24.81	N
ATOM	1277	CA	GLN A 166	-17.601	-15.694	23.896	1.00	25.19	C
ATOM	1278	CB	GLN A 166	-16.574	-15.723	25.044	1.00	24.59	C
ATOM	1279	CG	GLN A 166	-16.701	-16.888	25.989	1.00	24.78	C
ATOM	1280	CD	GLN A 166	-15.530	-17.015	26.957	1.00	26.07	C
ATOM	1281	OE1	GLN A 166	-14.962	-16.017	27.414	1.00	27.74	O
ATOM	1282	NE2	GLN A 166	-15.180	-18.258	27.297	1.00	27.35	N
ATOM	1283	C	GLN A 166	-19.071	-15.646	24.410	1.00	25.29	C
ATOM	1284	O	GLN A 166	-19.495	-14.639	24.970	1.00	25.34	O
ATOM	1285	N	ASP A 167	-19.846	-16.712	24.195	1.00	25.67	N
ATOM	1286	CA	ASP A 167	-21.280	-16.729	24.562	1.00	26.49	C
ATOM	1287	CB	ASP A 167	-21.911	-18.085	24.263	1.00	26.19	C
ATOM	1288	CG	ASP A 167	-23.418	-18.061	24.360	1.00	25.77	C

[0631]

ATOM	1289	OD1 ASP A 167	-23.966	-18.449	25.408	1.00	27.07	O
ATOM	1290	OD2 ASP A 167	-24.067	-17.656	23.382	1.00	26.10	O
ATOM	1291	C ASP A 167	-21.520	-16.402	26.032	1.00	27.56	C
ATOM	1292	O ASP A 167	-20.827	-16.925	26.915	1.00	27.88	O
ATOM	1293	N SER A 168	-22.512	-15.554	26.292	1.00	28.35	N
ATOM	1294	CA SER A 168	-22.797	-15.097	27.655	1.00	28.98	C
ATOM	1295	CB SER A 168	-23.743	-13.897	27.625	1.00	29.08	C
ATOM	1296	OG SER A 168	-24.932	-14.239	26.930	1.00	30.27	O
ATOM	1297	C SER A 168	-23.375	-16.193	28.557	1.00	29.28	C
ATOM	1298	O SER A 168	-23.071	-16.228	29.747	1.00	29.27	O
ATOM	1299	N LYS A 169	-24.202	-17.082	27.998	1.00	29.46	N
ATOM	1300	CA LYS A 169	-24.823	-18.153	28.789	1.00	29.51	C
ATOM	1301	CB LYS A 169	-26.047	-18.738	28.071	1.00	29.93	C
ATOM	1302	CG LYS A 169	-27.259	-17.769	27.874	1.00	31.79	C
ATOM	1303	CD LYS A 169	-28.086	-18.172	26.589	1.00	31.72	C
ATOM	1304	CE LYS A 169	-29.508	-17.566	26.529	1.00	33.25	C
ATOM	1305	NZ LYS A 169	-29.499	-16.107	26.144	1.00	34.57	N
ATOM	1306	C LYS A 169	-23.842	-19.277	29.125	1.00	28.36	C
ATOM	1307	O LYS A 169	-23.784	-19.733	30.266	1.00	28.52	O
ATOM	1308	N ASP A 170	-23.071	-19.729	28.137	1.00	26.96	N
ATOM	1309	CA ASP A 170	-22.313	-20.968	28.290	1.00	25.25	C
ATOM	1310	CB ASP A 170	-23.024	-22.094	27.539	1.00	25.08	C
ATOM	1311	CG ASP A 170	-22.889	-21.985	26.031	1.00	25.54	C
ATOM	1312	OD1 ASP A 170	-22.144	-21.128	25.497	1.00	25.96	O
ATOM	1313	OD2 ASP A 170	-23.535	-22.794	25.353	1.00	27.63	O
ATOM	1314	C ASP A 170	-20.834	-20.898	27.895	1.00	24.40	C
ATOM	1315	O ASP A 170	-20.151	-21.922	27.852	1.00	24.57	O
ATOM	1316	N SER A 171	-20.362	-19.699	27.568	1.00	23.31	N
ATOM	1317	CA SER A 171	-18.925	-19.405	27.416	1.00	22.33	C
ATOM	1318	CB SER A 171	-18.172	-19.607	28.750	1.00	22.34	C
ATOM	1319	OG SER A 171	-18.756	-18.829	29.789	1.00	21.65	O
ATOM	1320	C SER A 171	-18.211	-20.105	26.246	1.00	21.75	C
ATOM	1321	O SER A 171	-16.975	-20.192	26.210	1.00	21.46	O
ATOM	1322	N THR A 172	-18.977	-20.575	25.270	1.00	21.05	N
ATOM	1323	CA THR A 172	-18.348	-21.079	24.053	1.00	20.45	C
ATOM	1324	CB THR A 172	-19.026	-22.352	23.464	1.00	20.32	C
ATOM	1325	OG1 THR A 172	-20.440	-22.161	23.343	1.00	19.93	O
ATOM	1326	CG2 THR A 172	-18.733	-23.568	24.334	1.00	20.71	C
ATOM	1327	C THR A 172	-18.182	-20.027	22.957	1.00	19.93	C
ATOM	1328	O THR A 172	-18.537	-18.856	23.108	1.00	19.02	O
ATOM	1329	N TYR A 173	-17.575	-20.496	21.873	1.00	19.71	N
ATOM	1330	CA TYR A 173	-17.439	-19.773	20.642	1.00	19.17	C
ATOM	1331	CB TYR A 173	-15.963	-19.587	20.307	1.00	19.23	C
ATOM	1332	CG TYR A 173	-15.186	-18.790	21.314	1.00	19.40	C
ATOM	1333	CD1 TYR A 173	-14.393	-19.428	22.268	1.00	20.47	C

[0632]

ATOM	1334	CE1 TYR A 173	-13.661	-18.699	23.206	1.00	20.08	C
ATOM	1335	CZ TYR A 173	-13.714	-17.308	23.178	1.00	20.86	C
ATOM	1336	OH TYR A 173	-12.995	-16.584	24.107	1.00	21.42	O
ATOM	1337	CE2 TYR A 173	-14.481	-16.647	22.223	1.00	19.23	C
ATOM	1338	CD2 TYR A 173	-15.220	-17.395	21.306	1.00	19.30	C
ATOM	1339	C TYR A 173	-18.120	-20.559	19.514	1.00	18.86	C
ATOM	1340	O TYR A 173	-18.222	-21.792	19.542	1.00	18.79	O
ATOM	1341	N SER A 174	-18.595	-19.820	18.524	1.00	18.24	N
ATOM	1342	CA SER A 174	-19.001	-20.390	17.273	1.00	17.22	C
ATOM	1343	CB SER A 174	-20.496	-20.172	17.073	1.00	17.63	C
ATOM	1344	OG SER A 174	-21.239	-20.916	18.036	1.00	17.30	O
ATOM	1345	C SER A 174	-18.154	-19.665	16.243	1.00	16.87	C
ATOM	1346	O SER A 174	-17.704	-18.545	16.488	1.00	16.66	O
ATOM	1347	N LEU A 175	-17.880	-20.333	15.128	1.00	16.67	N
ATOM	1348	CA LEU A 175	-17.065	-19.782	14.049	1.00	16.53	C
ATOM	1349	CB LEU A 175	-15.592	-20.171	14.254	1.00	16.47	C
ATOM	1350	CG LEU A 175	-14.516	-20.616	13.227	1.00	16.91	C
ATOM	1351	CD1 LEU A 175	-14.738	-20.238	11.793	1.00	13.87	C
ATOM	1352	CD2 LEU A 175	-13.107	-20.154	13.684	1.00	16.36	C
ATOM	1353	C LEU A 175	-17.606	-20.203	12.677	1.00	16.82	C
ATOM	1354	O LEU A 175	-18.116	-21.318	12.516	1.00	16.67	O
ATOM	1355	N SER A 176	-17.532	-19.290	11.708	1.00	17.03	N
ATOM	1356	CA SER A 176	-17.886	-19.597	10.324	1.00	17.45	C
ATOM	1357	CB SER A 176	-19.086	-18.763	9.856	1.00	17.22	C
ATOM	1358	OG SER A 176	-18.674	-17.607	9.132	1.00	18.42	O
ATOM	1359	C SER A 176	-16.671	-19.350	9.435	1.00	17.56	C
ATOM	1360	O SER A 176	-15.942	-18.377	9.640	1.00	18.34	O
ATOM	1361	N SER A 177	-16.430	-20.248	8.484	1.00	17.49	N
ATOM	1362	CA SER A 177	-15.413	-20.026	7.453	1.00	17.63	C
ATOM	1363	CB SER A 177	-14.259	-21.025	7.591	1.00	17.66	C
ATOM	1364	OG SER A 177	-13.566	-21.188	6.364	1.00	17.24	O
ATOM	1365	C SER A 177	-16.045	-20.085	6.050	1.00	17.87	C
ATOM	1366	O SER A 177	-16.748	-21.036	5.713	1.00	17.39	O
ATOM	1367	N THR A 178	-15.804	-19.040	5.262	1.00	18.51	N
ATOM	1368	CA THR A 178	-16.306	-18.932	3.898	1.00	19.15	C
ATOM	1369	CB THR A 178	-17.022	-17.575	3.636	1.00	18.96	C
ATOM	1370	OG1 THR A 178	-18.202	-17.486	4.435	1.00	19.25	O
ATOM	1371	CG2 THR A 178	-17.443	-17.472	2.190	1.00	19.02	C
ATOM	1372	C THR A 178	-15.159	-19.081	2.912	1.00	19.63	C
ATOM	1373	O THR A 178	-14.171	-18.345	2.978	1.00	19.78	O
ATOM	1374	N LEU A 179	-15.297	-20.054	2.015	1.00	20.34	N
ATOM	1375	CA LEU A 179	-14.411	-20.213	0.869	1.00	21.02	C
ATOM	1376	CB LEU A 179	-14.015	-21.679	0.732	1.00	20.58	C
ATOM	1377	CG LEU A 179	-13.340	-22.214	-0.529	1.00	20.28	C
ATOM	1378	CD1 LEU A 179	-11.848	-21.858	-0.621	1.00	19.22	C

[0633]

ATOM	1379	CD2 LEU A 179	-13.536	-23.724	-0.587	1.00	20.51	C
ATOM	1380	C LEU A 179	-15.151	-19.722	-0.371	1.00	22.07	C
ATOM	1381	O LEU A 179	-16.283	-20.142	-0.634	1.00	22.23	O
ATOM	1382	N THR A 180	-14.534	-18.805	-1.113	1.00	23.71	N
ATOM	1383	CA THR A 180	-15.172	-18.235	-2.317	1.00	25.12	C
ATOM	1384	CB THR A 180	-15.299	-16.696	-2.255	1.00	25.21	C
ATOM	1385	OG1 THR A 180	-15.929	-16.315	-1.023	1.00	25.82	O
ATOM	1386	CG2 THR A 180	-16.137	-16.188	-3.435	1.00	24.60	C
ATOM	1387	C THR A 180	-14.464	-18.609	-3.609	1.00	25.79	C
ATOM	1388	O THR A 180	-13.274	-18.319	-3.772	1.00	25.99	O
ATOM	1389	N LEU A 181	-15.204	-19.252	-4.514	1.00	26.60	N
ATOM	1390	CA LEU A 181	-14.735	-19.487	-5.879	1.00	27.55	C
ATOM	1391	CB LEU A 181	-14.505	-20.980	-6.154	1.00	27.63	C
ATOM	1392	CG LEU A 181	-14.141	-22.005	-5.081	1.00	28.05	C
ATOM	1393	CD1 LEU A 181	-15.364	-22.816	-4.715	1.00	29.11	C
ATOM	1394	CD2 LEU A 181	-13.075	-22.941	-5.594	1.00	27.99	C
ATOM	1395	C LEU A 181	-15.710	-18.932	-6.930	1.00	28.19	C
ATOM	1396	O LEU A 181	-16.918	-18.803	-6.693	1.00	28.15	O
ATOM	1397	N SER A 182	-15.175	-18.620	-8.104	1.00	28.98	N
ATOM	1398	CA SER A 182	-16.002	-18.345	-9.271	1.00	29.68	C
ATOM	1399	CB SER A 182	-15.107	-17.999	-10.471	1.00	29.92	C
ATOM	1400	OG SER A 182	-14.214	-19.062	-10.803	1.00	30.07	O
ATOM	1401	C SER A 182	-16.850	-19.586	-9.580	1.00	29.80	C
ATOM	1402	O SER A 182	-16.421	-20.709	-9.298	1.00	29.64	O
ATOM	1403	N LYS A 183	-18.043	-19.380	-10.144	1.00	29.98	N
ATOM	1404	CA LYS A 183	-18.864	-20.475	-10.673	1.00	30.46	C
ATOM	1405	CB LYS A 183	-20.020	-19.905	-11.493	1.00	30.87	C
ATOM	1406	CG LYS A 183	-21.024	-20.922	-12.037	1.00	32.19	C
ATOM	1407	CD LYS A 183	-21.587	-20.433	-13.378	1.00	35.62	C
ATOM	1408	CE LYS A 183	-23.129	-20.393	-13.401	1.00	37.97	C
ATOM	1409	NZ LYS A 183	-23.816	-21.729	-13.367	1.00	37.79	N
ATOM	1410	C LYS A 183	-18.006	-21.382	-11.555	1.00	30.67	C
ATOM	1411	O LYS A 183	-18.108	-22.602	-11.486	1.00	30.42	O
ATOM	1412	N ALA A 184	-17.153	-20.766	-12.376	1.00	31.02	N
ATOM	1413	CA ALA A 184	-16.177	-21.489	-13.186	1.00	31.26	C
ATOM	1414	CB ALA A 184	-15.158	-20.525	-13.801	1.00	31.17	C
ATOM	1415	C ALA A 184	-15.475	-22.573	-12.368	1.00	31.42	C
ATOM	1416	O ALA A 184	-15.643	-23.763	-12.654	1.00	31.71	O
ATOM	1417	N ASP A 185	-14.715	-22.161	-11.349	1.00	31.29	N
ATOM	1418	CA ASP A 185	-13.937	-23.093	-10.539	1.00	31.24	C
ATOM	1419	CB ASP A 185	-13.004	-22.352	-9.573	1.00	31.66	C
ATOM	1420	CG ASP A 185	-11.679	-21.948	-10.219	1.00	32.83	C
ATOM	1421	OD1 ASP A 185	-11.101	-22.760	-10.980	1.00	34.71	O
ATOM	1422	OD2 ASP A 185	-11.205	-20.822	-9.951	1.00	32.81	O
ATOM	1423	C ASP A 185	-14.823	-24.068	-9.775	1.00	31.09	C

[0634]

ATOM	1424	O	ASP A 185	-14.475	-25.243	-9.637	1.00	31.15	O
ATOM	1425	N	TYR A 186	-15.967	-23.586	-9.292	1.00	30.81	N
ATOM	1426	CA	TYR A 186	-16.876	-24.426	-8.520	1.00	30.77	C
ATOM	1427	CB	TYR A 186	-17.960	-23.600	-7.800	1.00	29.68	C
ATOM	1428	CG	TYR A 186	-18.945	-24.457	-7.028	1.00	28.36	C
ATOM	1429	CD1	TYR A 186	-18.539	-25.172	-5.910	1.00	27.75	C
ATOM	1430	CE1	TYR A 186	-19.424	-25.987	-5.203	1.00	26.60	C
ATOM	1431	CZ	TYR A 186	-20.736	-26.083	-5.609	1.00	26.82	C
ATOM	1432	OH	TYR A 186	-21.593	-26.883	-4.897	1.00	26.15	O
ATOM	1433	CE2	TYR A 186	-21.180	-25.377	-6.721	1.00	26.83	C
ATOM	1434	CD2	TYR A 186	-20.278	-24.570	-7.429	1.00	28.07	C
ATOM	1435	C	TYR A 186	-17.502	-25.537	-9.365	1.00	31.74	C
ATOM	1436	O	TYR A 186	-17.712	-26.635	-8.854	1.00	32.25	O
ATOM	1437	N	GLU A 187	-17.800	-25.253	-10.639	1.00	32.58	N
ATOM	1438	CA	GLU A 187	-18.319	-26.262	-11.572	1.00	33.40	C
ATOM	1439	CB	GLU A 187	-18.878	-25.615	-12.842	1.00	33.98	C
ATOM	1440	CG	GLU A 187	-20.017	-24.595	-12.672	1.00	36.17	C
ATOM	1441	CD	GLU A 187	-21.336	-25.202	-12.207	1.00	39.05	C
ATOM	1442	OE1	GLU A 187	-22.387	-24.838	-12.785	1.00	38.92	O
ATOM	1443	OE2	GLU A 187	-21.326	-26.022	-11.256	1.00	40.11	O
ATOM	1444	C	GLU A 187	-17.262	-27.296	-11.982	1.00	33.48	C
ATOM	1445	O	GLU A 187	-17.601	-28.418	-12.365	1.00	33.55	O
ATOM	1446	N	LYS A 188	-15.990	-26.907	-11.907	1.00	33.40	N
ATOM	1447	CA	LYS A 188	-14.870	-27.750	-12.334	1.00	33.47	C
ATOM	1448	CB	LYS A 188	-13.674	-26.862	-12.721	1.00	34.01	C
ATOM	1449	CG	LYS A 188	-13.607	-26.507	-14.219	1.00	37.23	C
ATOM	1450	CD	LYS A 188	-12.688	-27.487	-15.017	1.00	41.68	C
ATOM	1451	CE	LYS A 188	-13.342	-27.961	-16.366	1.00	43.18	C
ATOM	1452	NZ	LYS A 188	-14.096	-29.288	-16.198	1.00	42.76	N
ATOM	1453	C	LYS A 188	-14.409	-28.799	-11.313	1.00	32.62	C
ATOM	1454	O	LYS A 188	-13.453	-29.519	-11.568	1.00	32.44	O
ATOM	1455	N	HIS A 189	-15.071	-28.890	-10.162	1.00	31.83	N
ATOM	1456	CA	HIS A 189	-14.577	-29.736	-9.075	1.00	30.87	C
ATOM	1457	CB	HIS A 189	-13.753	-28.903	-8.090	1.00	30.86	C
ATOM	1458	CG	HIS A 189	-12.488	-28.341	-8.664	1.00	30.62	C
ATOM	1459	ND1	HIS A 189	-12.360	-27.014	-9.023	1.00	30.03	N
ATOM	1460	CE1	HIS A 189	-11.141	-26.802	-9.486	1.00	30.06	C
ATOM	1461	NE2	HIS A 189	-10.472	-27.941	-9.435	1.00	30.13	N
ATOM	1462	CD2	HIS A 189	-11.291	-28.920	-8.923	1.00	30.13	C
ATOM	1463	C	HIS A 189	-15.701	-30.443	-8.325	1.00	30.36	C
ATOM	1464	O	HIS A 189	-16.812	-29.949	-8.281	1.00	30.12	O
ATOM	1465	N	LYS A 190	-15.382	-31.574	-7.694	1.00	30.08	N
ATOM	1466	CA	LYS A 190	-16.389	-32.503	-7.164	1.00	29.60	C
ATOM	1467	CB	LYS A 190	-16.077	-33.931	-7.637	1.00	29.93	C
ATOM	1468	CG	LYS A 190	-17.070	-35.006	-7.214	1.00	32.02	C

[0635]

ATOM	1469	CD	LYS A 190	-18.231	-35.113	-8.197	1.00	37.00	C
ATOM	1470	CE	LYS A 190	-18.735	-36.560	-8.302	1.00	39.58	C
ATOM	1471	NZ	LYS A 190	-19.789	-36.679	-9.357	1.00	40.78	N
ATOM	1472	C	LYS A 190	-16.520	-32.472	-5.643	1.00	28.70	C
ATOM	1473	O	LYS A 190	-17.575	-32.131	-5.119	1.00	28.64	O
ATOM	1474	N	VAL A 191	-15.455	-32.842	-4.940	1.00	27.75	N
ATOM	1475	CA	VAL A 191	-15.496	-32.922	-3.476	1.00	26.70	C
ATOM	1476	CB	VAL A 191	-14.632	-34.081	-2.947	1.00	26.40	C
ATOM	1477	CG1	VAL A 191	-14.540	-34.044	-1.421	1.00	25.75	C
ATOM	1478	CG2	VAL A 191	-15.176	-35.410	-3.426	1.00	26.03	C
ATOM	1479	C	VAL A 191	-15.061	-31.613	-2.802	1.00	26.33	C
ATOM	1480	O	VAL A 191	-13.937	-31.123	-3.010	1.00	26.42	O
ATOM	1481	N	TYR A 192	-15.960	-31.065	-1.990	1.00	25.32	N
ATOM	1482	CA	TYR A 192	-15.667	-29.894	-1.176	1.00	24.32	C
ATOM	1483	CB	TYR A 192	-16.663	-28.788	-1.487	1.00	24.39	C
ATOM	1484	CG	TYR A 192	-16.505	-28.281	-2.895	1.00	24.46	C
ATOM	1485	CD1	TYR A 192	-17.060	-28.969	-3.968	1.00	24.73	C
ATOM	1486	CE1	TYR A 192	-16.904	-28.507	-5.281	1.00	25.31	C
ATOM	1487	CZ	TYR A 192	-16.168	-27.346	-5.520	1.00	25.50	C
ATOM	1488	OH	TYR A 192	-16.010	-26.872	-6.811	1.00	25.13	O
ATOM	1489	CE2	TYR A 192	-15.601	-26.650	-4.461	1.00	25.10	C
ATOM	1490	CD2	TYR A 192	-15.770	-27.127	-3.158	1.00	24.54	C
ATOM	1491	C	TYR A 192	-15.683	-30.277	0.290	1.00	23.55	C
ATOM	1492	O	TYR A 192	-16.669	-30.835	0.788	1.00	23.45	O
ATOM	1493	N	ALA A 193	-14.572	-30.015	0.971	1.00	22.67	N
ATOM	1494	CA	ALA A 193	-14.401	-30.521	2.330	1.00	22.16	C
ATOM	1495	CB	ALA A 193	-13.508	-31.772	2.343	1.00	21.89	C
ATOM	1496	C	ALA A 193	-13.908	-29.493	3.345	1.00	21.81	C
ATOM	1497	O	ALA A 193	-12.980	-28.720	3.085	1.00	21.44	O
ATOM	1498	N	CYS A 194	-14.552	-29.504	4.506	1.00	21.10	N
ATOM	1499	CA	CYS A 194	-14.134	-28.709	5.630	1.00	21.03	C
ATOM	1500	CB	CYS A 194	-15.326	-27.943	6.187	1.00	20.83	C
ATOM	1501	SG	CYS A 194	-14.873	-26.847	7.518	1.00	20.55	S
ATOM	1502	C	CYS A 194	-13.532	-29.614	6.707	1.00	21.33	C
ATOM	1503	O	CYS A 194	-14.234	-30.412	7.335	1.00	21.21	O
ATOM	1504	N	GLU A 195	-12.230	-29.485	6.921	1.00	21.86	N
ATOM	1505	CA	GLU A 195	-11.558	-30.249	7.960	1.00	22.43	C
ATOM	1506	CB	GLU A 195	-10.271	-30.848	7.423	1.00	22.70	C
ATOM	1507	CG	GLU A 195	-9.635	-31.808	8.410	1.00	25.29	C
ATOM	1508	CD	GLU A 195	-8.298	-32.335	7.942	1.00	29.06	C
ATOM	1509	OE1	GLU A 195	-7.825	-33.317	8.555	1.00	31.48	O
ATOM	1510	OE2	GLU A 195	-7.728	-31.785	6.967	1.00	29.18	O
ATOM	1511	C	GLU A 195	-11.252	-29.384	9.181	1.00	22.10	C
ATOM	1512	O	GLU A 195	-10.606	-28.350	9.058	1.00	22.38	O
ATOM	1513	N	VAL A 196	-11.703	-29.814	10.357	1.00	21.64	N

[0636]

ATOM	1514	CA	VAL A 196	-11.493	-29.041	11.579	1.00	21.32	C
ATOM	1515	CB	VAL A 196	-12.820	-28.405	12.122	1.00	21.19	C
ATOM	1516	CG1	VAL A 196	-14.004	-29.150	11.624	1.00	21.43	C
ATOM	1517	CG2	VAL A 196	-12.848	-28.298	13.651	1.00	21.07	C
ATOM	1518	C	VAL A 196	-10.696	-29.775	12.655	1.00	21.47	C
ATOM	1519	O	VAL A 196	-11.014	-30.912	13.024	1.00	21.36	O
ATOM	1520	N	THR A 197	-9.633	-29.120	13.119	1.00	21.65	N
ATOM	1521	CA	THR A 197	-8.864	-29.592	14.246	1.00	22.45	C
ATOM	1522	CB	THR A 197	-7.347	-29.538	13.966	1.00	22.75	C
ATOM	1523	OG1	THR A 197	-7.064	-30.141	12.701	1.00	22.84	O
ATOM	1524	CG2	THR A 197	-6.585	-30.297	15.054	1.00	23.57	C
ATOM	1525	C	THR A 197	-9.195	-28.748	15.483	1.00	22.60	C
ATOM	1526	O	THR A 197	-9.126	-27.512	15.443	1.00	22.32	O
ATOM	1527	N	HIS A 198	-9.555	-29.432	16.572	1.00	22.85	N
ATOM	1528	CA	HIS A 198	-9.879	-28.788	17.846	1.00	23.07	C
ATOM	1529	CB	HIS A 198	-11.377	-28.516	17.940	1.00	22.91	C
ATOM	1530	CG	HIS A 198	-11.763	-27.715	19.140	1.00	22.36	C
ATOM	1531	ND1	HIS A 198	-11.646	-26.342	19.186	1.00	22.15	N
ATOM	1532	CE1	HIS A 198	-12.043	-25.906	20.367	1.00	21.66	C
ATOM	1533	NE2	HIS A 198	-12.413	-26.948	21.091	1.00	22.75	N
ATOM	1534	CD2	HIS A 198	-12.244	-28.093	20.348	1.00	22.04	C
ATOM	1535	C	HIS A 198	-9.461	-29.680	18.992	1.00	23.43	C
ATOM	1536	O	HIS A 198	-9.563	-30.892	18.899	1.00	24.04	O
ATOM	1537	N	GLN A 199	-9.019	-29.093	20.092	1.00	24.10	N
ATOM	1538	CA	GLN A 199	-8.509	-29.902	21.210	1.00	24.65	C
ATOM	1539	CB	GLN A 199	-7.664	-29.061	22.170	1.00	24.70	C
ATOM	1540	CG	GLN A 199	-6.176	-29.076	21.784	1.00	26.86	C
ATOM	1541	CD	GLN A 199	-5.430	-27.778	22.138	1.00	30.72	C
ATOM	1542	OE1	GLN A 199	-5.929	-26.659	21.900	1.00	30.67	O
ATOM	1543	NE2	GLN A 199	-4.214	-27.927	22.695	1.00	31.50	N
ATOM	1544	C	GLN A 199	-9.532	-30.791	21.937	1.00	24.22	C
ATOM	1545	O	GLN A 199	-9.139	-31.684	22.679	1.00	23.92	O
ATOM	1546	N	GLY A 200	-10.822	-30.573	21.680	1.00	24.18	N
ATOM	1547	CA	GLY A 200	-11.894	-31.408	22.247	1.00	24.24	C
ATOM	1548	C	GLY A 200	-12.294	-32.524	21.306	1.00	24.40	C
ATOM	1549	O	GLY A 200	-13.209	-33.296	21.583	1.00	23.78	O
ATOM	1550	N	LEU A 201	-11.588	-32.577	20.176	1.00	25.05	N
ATOM	1551	CA	LEU A 201	-11.713	-33.614	19.153	1.00	25.17	C
ATOM	1552	CB	LEU A 201	-11.837	-32.952	17.781	1.00	24.55	C
ATOM	1553	CG	LEU A 201	-13.168	-32.931	17.004	1.00	24.83	C
ATOM	1554	CD1	LEU A 201	-14.423	-33.406	17.753	1.00	23.50	C
ATOM	1555	CD2	LEU A 201	-13.398	-31.566	16.366	1.00	25.61	C
ATOM	1556	C	LEU A 201	-10.483	-34.527	19.199	1.00	25.81	C
ATOM	1557	O	LEU A 201	-9.328	-34.056	19.198	1.00	25.71	O
ATOM	1558	N	SER A 202	-10.722	-35.833	19.267	1.00	26.46	N

[0637]

ATOM	1559	CA	SER A 202	-9.617	-36.797	19.371	1.00	27.52	C
ATOM	1560	CB	SER A 202	-10.129	-38.125	19.924	1.00	27.43	C
ATOM	1561	OG	SER A 202	-11.390	-38.430	19.362	1.00	28.18	O
ATOM	1562	C	SER A 202	-8.903	-36.981	18.023	1.00	28.04	C
ATOM	1563	O	SER A 202	-7.705	-37.275	17.966	1.00	28.00	O
ATOM	1564	N	SER A 203	-9.673	-36.796	16.949	1.00	28.72	N
ATOM	1565	CA	SER A 203	-9.180	-36.739	15.576	1.00	28.85	C
ATOM	1566	CB	SER A 203	-9.538	-38.033	14.831	1.00	29.11	C
ATOM	1567	OG	SER A 203	-8.596	-39.054	15.103	1.00	29.90	O
ATOM	1568	C	SER A 203	-9.848	-35.559	14.867	1.00	28.59	C
ATOM	1569	O	SER A 203	-10.967	-35.173	15.236	1.00	28.54	O
ATOM	1570	N	PRO A 204	-9.165	-34.975	13.857	1.00	28.13	N
ATOM	1571	CA	PRO A 204	-9.784	-34.029	12.930	1.00	27.81	C
ATOM	1572	CB	PRO A 204	-8.778	-33.973	11.792	1.00	27.71	C
ATOM	1573	CG	PRO A 204	-7.472	-34.128	12.491	1.00	27.71	C
ATOM	1574	CD	PRO A 204	-7.728	-35.142	13.569	1.00	28.09	C
ATOM	1575	C	PRO A 204	-11.108	-34.542	12.408	1.00	27.52	C
ATOM	1576	O	PRO A 204	-11.216	-35.711	12.062	1.00	27.89	O
ATOM	1577	N	VAL A 205	-12.110	-33.674	12.389	1.00	27.07	N
ATOM	1578	CA	VAL A 205	-13.419	-33.987	11.833	1.00	26.37	C
ATOM	1579	CB	VAL A 205	-14.569	-33.507	12.768	1.00	26.46	C
ATOM	1580	CG1	VAL A 205	-15.812	-33.064	11.981	1.00	26.51	C
ATOM	1581	CG2	VAL A 205	-14.917	-34.580	13.779	1.00	25.99	C
ATOM	1582	C	VAL A 205	-13.517	-33.345	10.446	1.00	26.17	C
ATOM	1583	O	VAL A 205	-13.124	-32.188	10.256	1.00	25.44	O
ATOM	1584	N	THR A 206	-14.017	-34.130	9.489	1.00	25.92	N
ATOM	1585	CA	THR A 206	-14.180	-33.710	8.109	1.00	25.71	C
ATOM	1586	CB	THR A 206	-13.341	-34.596	7.135	1.00	25.69	C
ATOM	1587	OG1	THR A 206	-11.969	-34.171	7.151	1.00	25.27	O
ATOM	1588	CG2	THR A 206	-13.856	-34.501	5.690	1.00	25.77	C
ATOM	1589	C	THR A 206	-15.658	-33.752	7.752	1.00	25.98	C
ATOM	1590	O	THR A 206	-16.345	-34.747	8.000	1.00	25.58	O
ATOM	1591	N	LYS A 207	-16.138	-32.652	7.178	1.00	26.48	N
ATOM	1592	CA	LYS A 207	-17.522	-32.527	6.750	1.00	27.09	C
ATOM	1593	CB	LYS A 207	-18.221	-31.459	7.590	1.00	26.99	C
ATOM	1594	CG	LYS A 207	-19.509	-31.916	8.260	1.00	27.04	C
ATOM	1595	CD	LYS A 207	-19.303	-33.021	9.299	1.00	27.78	C
ATOM	1596	CE	LYS A 207	-20.615	-33.313	10.026	1.00	29.48	C
ATOM	1597	NZ	LYS A 207	-20.486	-34.385	11.063	1.00	30.87	N
ATOM	1598	C	LYS A 207	-17.537	-32.178	5.269	1.00	27.53	C
ATOM	1599	O	LYS A 207	-16.851	-31.254	4.851	1.00	27.44	O
ATOM	1600	N	SER A 208	-18.314	-32.927	4.481	1.00	28.72	N
ATOM	1601	CA	SER A 208	-18.168	-32.939	3.006	1.00	29.53	C
ATOM	1602	CB	SER A 208	-17.373	-34.167	2.579	1.00	29.38	C
ATOM	1603	OG	SER A 208	-16.097	-33.766	2.150	1.00	31.01	O

[0638]

ATOM	1604	C	SER A 208	-19.430	-32.921	2.161	1.00	30.07	C
ATOM	1605	O	SER A 208	-20.512	-33.250	2.624	1.00	30.16	O
ATOM	1606	N	PHE A 209	-19.260	-32.558	0.894	1.00	31.27	N
ATOM	1607	CA	PHE A 209	-20.247	-32.841	-0.141	1.00	31.87	C
ATOM	1608	CB	PHE A 209	-21.378	-31.810	-0.151	1.00	31.12	C
ATOM	1609	CG	PHE A 209	-20.947	-30.424	-0.523	1.00	30.43	C
ATOM	1610	CD1	PHE A 209	-20.945	-30.014	-1.849	1.00	29.46	C
ATOM	1611	CE1	PHE A 209	-20.563	-28.734	-2.196	1.00	28.36	C
ATOM	1612	CZ	PHE A 209	-20.191	-27.831	-1.212	1.00	29.76	C
ATOM	1613	CE2	PHE A 209	-20.191	-28.214	0.118	1.00	29.79	C
ATOM	1614	CD2	PHE A 209	-20.571	-29.511	0.458	1.00	30.31	C
ATOM	1615	C	PHE A 209	-19.584	-32.950	-1.506	1.00	33.21	C
ATOM	1616	O	PHE A 209	-18.399	-32.627	-1.651	1.00	32.77	O
ATOM	1617	N	ASN A 210	-20.364	-33.428	-2.483	1.00	35.34	N
ATOM	1618	CA	ASN A 210	-20.010	-33.418	-3.901	1.00	37.29	C
ATOM	1619	CB	ASN A 210	-20.139	-34.819	-4.503	1.00	37.18	C
ATOM	1620	CG	ASN A 210	-19.458	-35.887	-3.688	1.00	37.65	C
ATOM	1621	OD1	ASN A 210	-18.263	-35.814	-3.415	1.00	37.56	O
ATOM	1622	ND2	ASN A 210	-20.216	-36.914	-3.321	1.00	37.47	N
ATOM	1623	C	ASN A 210	-20.973	-32.550	-4.688	1.00	38.92	C
ATOM	1624	O	ASN A 210	-22.171	-32.615	-4.434	1.00	39.52	O
ATOM	1625	N	ARG A 211	-20.461	-31.739	-5.624	1.00	40.91	N
ATOM	1626	CA	ARG A 211	-21.223	-31.307	-6.831	1.00	42.83	C
ATOM	1627	CB	ARG A 211	-22.752	-31.316	-6.639	1.00	42.65	C
ATOM	1628	CG	ARG A 211	-23.424	-32.538	-7.247	1.00	43.52	C
ATOM	1629	CD	ARG A 211	-24.903	-32.590	-6.904	1.00	45.90	C
ATOM	1630	NE	ARG A 211	-25.173	-33.457	-5.756	1.00	48.28	N
ATOM	1631	CZ	ARG A 211	-26.191	-33.289	-4.908	1.00	49.86	C
ATOM	1632	NH1	ARG A 211	-27.031	-32.271	-5.070	1.00	50.60	N
ATOM	1633	NH2	ARG A 211	-26.367	-34.125	-3.883	1.00	48.86	N
ATOM	1634	C	ARG A 211	-20.766	-30.078	-7.642	1.00	44.27	C
ATOM	1635	O	ARG A 211	-21.158	-28.943	-7.373	1.00	44.08	O
ATOM	1636	N	GLY A 212	-19.955	-30.334	-8.670	1.00	46.22	N
ATOM	1637	CA	GLY A 212	-19.782	-29.398	-9.775	1.00	47.96	C
ATOM	1638	C	GLY A 212	-21.033	-29.544	-10.624	1.00	49.57	C
ATOM	1639	O	GLY A 212	-21.034	-30.285	-11.611	1.00	49.46	O
ATOM	1640	N	GLU A 213	-22.109	-28.867	-10.195	1.00	51.01	N
ATOM	1641	CA	GLU A 213	-23.415	-28.857	-10.883	1.00	52.30	C
ATOM	1642	CB	GLU A 213	-24.467	-29.667	-10.102	1.00	52.37	C
ATOM	1643	CG	GLU A 213	-25.858	-29.698	-10.777	1.00	53.37	C
ATOM	1644	CD	GLU A 213	-27.013	-29.914	-9.789	1.00	53.29	C
ATOM	1645	OE1	GLU A 213	-27.248	-31.079	-9.387	1.00	54.07	O
ATOM	1646	OE2	GLU A 213	-27.695	-28.920	-9.433	1.00	53.86	O
ATOM	1647	C	GLU A 213	-23.917	-27.422	-11.067	1.00	52.50	C
ATOM	1648	O	GLU A 213	-24.012	-26.656	-10.097	1.00	52.81	O

[0639]

ATOM	1649	N	GLU B	1	-25.173	15.398	36.080	1.00 35.84	N
ATOM	1650	CA	GLU B	1	-24.357	14.254	35.562	1.00 36.29	C
ATOM	1651	CB	GLU B	1	-25.267	13.095	35.144	1.00 36.33	C
ATOM	1652	CG	GLU B	1	-24.535	11.770	34.914	1.00 37.88	C
ATOM	1653	CD	GLU B	1	-25.454	10.686	34.337	1.00 38.89	C
ATOM	1654	OE1	GLU B	1	-25.160	9.476	34.550	1.00 42.59	O
ATOM	1655	OE2	GLU B	1	-26.467	11.041	33.674	1.00 40.91	O
ATOM	1656	C	GLU B	1	-23.435	14.651	34.397	1.00 34.92	C
ATOM	1657	O	GLU B	1	-23.865	15.280	33.427	1.00 34.40	O
ATOM	1658	N	VAL B	2	-22.165	14.270	34.508	1.00 33.93	N
ATOM	1659	CA	VAL B	2	-21.184	14.571	33.468	1.00 32.86	C
ATOM	1660	CB	VAL B	2	-19.716	14.527	34.010	1.00 33.01	C
ATOM	1661	CG1	VAL B	2	-18.699	14.540	32.873	1.00 32.36	C
ATOM	1662	CG2	VAL B	2	-19.460	15.699	34.963	1.00 32.28	C
ATOM	1663	C	VAL B	2	-21.385	13.656	32.254	1.00 32.10	C
ATOM	1664	O	VAL B	2	-21.366	12.433	32.371	1.00 32.16	O
ATOM	1665	N	GLN B	3	-21.580	14.267	31.091	1.00 30.95	N
ATOM	1666	CA	GLN B	3	-21.868	13.530	29.884	1.00 30.04	C
ATOM	1667	CB	GLN B	3	-23.345	13.647	29.584	1.00 30.40	C
ATOM	1668	CG	GLN B	3	-24.050	12.336	29.416	1.00 32.78	C
ATOM	1669	CD	GLN B	3	-25.547	12.528	29.281	1.00 35.96	C
ATOM	1670	OE1	GLN B	3	-26.160	13.339	30.003	1.00 35.65	O
ATOM	1671	NE2	GLN B	3	-26.150	11.794	28.339	1.00 36.53	N
ATOM	1672	C	GLN B	3	-21.078	14.139	28.743	1.00 28.98	C
ATOM	1673	O	GLN B	3	-21.072	15.366	28.582	1.00 29.14	O
ATOM	1674	N	LEU B	4	-20.388	13.285	27.976	1.00 27.47	N
ATOM	1675	CA	LEU B	4	-19.731	13.689	26.723	1.00 25.48	C
ATOM	1676	CB	LEU B	4	-18.248	13.332	26.725	1.00 25.27	C
ATOM	1677	CG	LEU B	4	-17.272	13.737	27.832	1.00 24.80	C
ATOM	1678	CD1	LEU B	4	-15.879	13.846	27.235	1.00 24.51	C
ATOM	1679	CD2	LEU B	4	-17.629	15.034	28.499	1.00 24.57	C
ATOM	1680	C	LEU B	4	-20.434	13.016	25.534	1.00 24.53	C
ATOM	1681	O	LEU B	4	-20.485	11.794	25.443	1.00 24.21	O
ATOM	1682	N	VAL B	5	-20.993	13.827	24.641	1.00 23.34	N
ATOM	1683	CA	VAL B	5	-21.796	13.324	23.538	1.00 22.06	C
ATOM	1684	CB	VAL B	5	-23.228	13.900	23.562	1.00 22.09	C
ATOM	1685	CG1	VAL B	5	-24.028	13.418	22.375	1.00 22.31	C
ATOM	1686	CG2	VAL B	5	-23.939	13.510	24.840	1.00 21.94	C
ATOM	1687	C	VAL B	5	-21.094	13.689	22.240	1.00 21.51	C
ATOM	1688	O	VAL B	5	-20.799	14.863	21.993	1.00 21.12	O
ATOM	1689	N	GLN B	6	-20.817	12.658	21.434	1.00 20.66	N
ATOM	1690	CA	GLN B	6	-20.091	12.788	20.177	1.00 19.40	C
ATOM	1691	CB	GLN B	6	-18.987	11.758	20.092	1.00 19.08	C
ATOM	1692	CG	GLN B	6	-17.930	11.861	21.141	1.00 17.26	C
ATOM	1693	CD	GLN B	6	-16.878	10.812	20.945	1.00 15.78	C

[0640]

ATOM	1694	OE1	GLN B	6	-16.285	10.726	19.884	1.00	16.18	O
ATOM	1695	NE2	GLN B	6	-16.642	10.001	21.963	1.00	15.50	N
ATOM	1696	C	GLN B	6	-21.025	12.546	19.023	1.00	19.51	C
ATOM	1697	O	GLN B	6	-22.057	11.900	19.183	1.00	19.76	O
ATOM	1698	N	SER B	7	-20.648	13.058	17.854	1.00	19.44	N
ATOM	1699	CA	SER B	7	-21.470	12.983	16.649	1.00	19.02	C
ATOM	1700	CB	SER B	7	-20.983	14.008	15.617	1.00	18.73	C
ATOM	1701	OG	SER B	7	-19.573	13.958	15.435	1.00	17.94	O
ATOM	1702	C	SER B	7	-21.513	11.562	16.066	1.00	19.37	C
ATOM	1703	O	SER B	7	-20.673	10.712	16.409	1.00	19.81	O
ATOM	1704	N	GLY B	8	-22.497	11.317	15.197	1.00	19.36	N
ATOM	1705	CA	GLY B	8	-22.795	9.988	14.666	1.00	18.94	C
ATOM	1706	C	GLY B	8	-21.731	9.434	13.738	1.00	19.33	C
ATOM	1707	O	GLY B	8	-20.721	10.093	13.456	1.00	19.44	O
ATOM	1708	N	ALA B	9	-21.962	8.212	13.263	1.00	19.18	N
ATOM	1709	CA	ALA B	9	-20.995	7.489	12.452	1.00	19.01	C
ATOM	1710	CB	ALA B	9	-21.459	6.056	12.233	1.00	18.70	C
ATOM	1711	C	ALA B	9	-20.745	8.181	11.117	1.00	19.13	C
ATOM	1712	O	ALA B	9	-21.667	8.671	10.480	1.00	18.96	O
ATOM	1713	N	GLU B	10	-19.490	8.198	10.692	1.00	19.55	N
ATOM	1714	CA	GLU B	10	-19.115	8.863	9.464	1.00	20.19	C
ATOM	1715	CB	GLU B	10	-18.088	9.971	9.743	1.00	19.81	C
ATOM	1716	CG	GLU B	10	-18.650	11.163	10.500	1.00	20.77	C
ATOM	1717	CD	GLU B	10	-19.519	12.113	9.634	1.00	23.62	C
ATOM	1718	OE1	GLU B	10	-20.108	13.052	10.226	1.00	24.97	O
ATOM	1719	OE2	GLU B	10	-19.609	11.943	8.389	1.00	20.17	O
ATOM	1720	C	GLU B	10	-18.574	7.866	8.451	1.00	20.91	C
ATOM	1721	O	GLU B	10	-17.694	7.048	8.765	1.00	21.42	O
ATOM	1722	N	VAL B	11	-19.109	7.926	7.235	1.00	21.36	N
ATOM	1723	CA	VAL B	11	-18.580	7.131	6.138	1.00	21.94	C
ATOM	1724	CB	VAL B	11	-19.585	6.085	5.633	1.00	21.99	C
ATOM	1725	CG1	VAL B	11	-18.925	5.197	4.566	1.00	21.77	C
ATOM	1726	CG2	VAL B	11	-20.082	5.235	6.796	1.00	22.22	C
ATOM	1727	C	VAL B	11	-18.113	8.046	5.010	1.00	22.26	C
ATOM	1728	O	VAL B	11	-18.881	8.853	4.488	1.00	22.18	O
ATOM	1729	N	LYS B	12	-16.840	7.913	4.657	1.00	22.58	N
ATOM	1730	CA	LYS B	12	-16.181	8.865	3.781	1.00	22.75	C
ATOM	1731	CB	LYS B	12	-15.427	9.918	4.613	1.00	22.78	C
ATOM	1732	CG	LYS B	12	-16.319	11.002	5.288	1.00	23.05	C
ATOM	1733	CD	LYS B	12	-17.187	11.752	4.266	1.00	24.05	C
ATOM	1734	CE	LYS B	12	-17.376	13.241	4.592	1.00	24.20	C
ATOM	1735	NZ	LYS B	12	-18.724	13.512	5.135	1.00	24.40	N
ATOM	1736	C	LYS B	12	-15.246	8.180	2.783	1.00	23.11	C
ATOM	1737	O	LYS B	12	-14.852	7.011	2.948	1.00	23.09	O
ATOM	1738	N	LYS B	13	-14.896	8.912	1.731	1.00	23.34	N

[0641]

ATOM	1739	CA	LYS B	13	-13.987	8.384	0.719	1.00 23.28	C
ATOM	1740	CB	LYS B	13	-14.537	8.691	-0.677	1.00 23.60	C
ATOM	1741	CG	LYS B	13	-15.882	8.004	-0.945	1.00 25.84	C
ATOM	1742	CD	LYS B	13	-16.155	7.787	-2.422	1.00 29.71	C
ATOM	1743	CE	LYS B	13	-14.969	7.112	-3.112	1.00 33.07	C
ATOM	1744	NZ	LYS B	13	-14.773	7.572	-4.534	1.00 35.26	N
ATOM	1745	C	LYS B	13	-12.581	8.937	0.958	1.00 22.34	C
ATOM	1746	O	LYS B	13	-12.449	9.989	1.574	1.00 22.05	O
ATOM	1747	N	PRO B	14	-11.533	8.205	0.540	1.00 21.99	N
ATOM	1748	CA	PRO B	14	-10.164	8.702	0.698	1.00 22.48	C
ATOM	1749	CB	PRO B	14	-9.322	7.641	-0.019	1.00 22.39	C
ATOM	1750	CG	PRO B	14	-10.127	6.399	0.075	1.00 21.62	C
ATOM	1751	CD	PRO B	14	-11.551	6.863	-0.066	1.00 22.00	C
ATOM	1752	C	PRO B	14	-9.985	10.049	0.014	1.00 23.26	C
ATOM	1753	O	PRO B	14	-10.322	10.179	-1.167	1.00 23.63	O
ATOM	1754	N	GLY B	15	-9.500	11.050	0.757	1.00 23.66	N
ATOM	1755	CA	GLY B	15	-9.315	12.399	0.215	1.00 23.25	C
ATOM	1756	C	GLY B	15	-10.273	13.463	0.716	1.00 23.41	C
ATOM	1757	O	GLY B	15	-10.033	14.652	0.516	1.00 23.87	O
ATOM	1758	N	GLU B	16	-11.351	13.063	1.379	1.00 23.46	N
ATOM	1759	CA	GLU B	16	-12.385	14.014	1.792	1.00 23.66	C
ATOM	1760	CB	GLU B	16	-13.755	13.354	1.753	1.00 23.57	C
ATOM	1761	CG	GLU B	16	-14.003	12.524	0.540	1.00 24.57	C
ATOM	1762	CD	GLU B	16	-15.476	12.246	0.352	1.00 28.03	C
ATOM	1763	OE1	GLU B	16	-16.058	11.403	1.095	1.00 28.27	O
ATOM	1764	OE2	GLU B	16	-16.053	12.888	-0.552	1.00 29.42	O
ATOM	1765	C	GLU B	16	-12.158	14.630	3.176	1.00 23.82	C
ATOM	1766	O	GLU B	16	-11.377	14.117	3.969	1.00 23.95	O
ATOM	1767	N	SER B	17	-12.852	15.733	3.453	1.00 24.00	N
ATOM	1768	CA	SER B	17	-12.742	16.428	4.729	1.00 24.18	C
ATOM	1769	CB	SER B	17	-13.197	17.877	4.595	1.00 24.14	C
ATOM	1770	OG	SER B	17	-12.366	18.592	3.714	1.00 26.06	O
ATOM	1771	C	SER B	17	-13.657	15.774	5.729	1.00 24.13	C
ATOM	1772	O	SER B	17	-14.667	15.164	5.354	1.00 24.75	O
ATOM	1773	N	LEU B	18	-13.343	15.941	7.006	1.00 23.48	N
ATOM	1774	CA	LEU B	18	-14.253	15.501	8.046	1.00 23.16	C
ATOM	1775	CB	LEU B	18	-14.165	13.970	8.259	1.00 22.76	C
ATOM	1776	CG	LEU B	18	-15.001	13.320	9.373	1.00 23.12	C
ATOM	1777	CD1	LEU B	18	-16.494	13.544	9.169	1.00 22.06	C
ATOM	1778	CD2	LEU B	18	-14.689	11.841	9.576	1.00 22.78	C
ATOM	1779	C	LEU B	18	-13.990	16.280	9.335	1.00 23.04	C
ATOM	1780	O	LEU B	18	-12.847	16.567	9.670	1.00 22.67	O
ATOM	1781	N	LYS B	19	-15.075	16.629	10.019	1.00 22.99	N
ATOM	1782	CA	LYS B	19	-15.039	17.287	11.305	1.00 23.29	C
ATOM	1783	CB	LYS B	19	-15.400	18.766	11.139	1.00 23.16	C

[0642]

ATOM	1784	CG	LYS B	19	-15.497	19.606	12.430	1.00	24.28	C
ATOM	1785	CD	LYS B	19	-15.356	21.104	12.049	1.00	24.86	C
ATOM	1786	CE	LYS B	19	-15.577	22.057	13.219	1.00	27.64	C
ATOM	1787	NZ	LYS B	19	-15.133	23.437	12.853	1.00	28.83	N
ATOM	1788	C	LYS B	19	-16.030	16.582	12.227	1.00	22.55	C
ATOM	1789	O	LYS B	19	-17.239	16.725	12.080	1.00	22.92	O
ATOM	1790	N	ILE B	20	-15.522	15.808	13.170	1.00	22.02	N
ATOM	1791	CA	ILE B	20	-16.390	15.208	14.174	1.00	21.50	C
ATOM	1792	CB	ILE B	20	-16.015	13.727	14.411	1.00	21.78	C
ATOM	1793	CG1	ILE B	20	-14.649	13.592	15.074	1.00	20.63	C
ATOM	1794	CD1	ILE B	20	-14.323	12.157	15.439	1.00	20.50	C
ATOM	1795	CG2	ILE B	20	-16.039	12.958	13.079	1.00	21.26	C
ATOM	1796	C	ILE B	20	-16.411	16.048	15.473	1.00	21.20	C
ATOM	1797	O	ILE B	20	-15.505	16.855	15.708	1.00	21.03	O
ATOM	1798	N	SER B	21	-17.437	15.869	16.302	1.00	20.52	N
ATOM	1799	CA	SER B	21	-17.616	16.728	17.472	1.00	20.02	C
ATOM	1800	CB	SER B	21	-18.798	17.671	17.238	1.00	20.17	C
ATOM	1801	OG	SER B	21	-20.025	16.964	17.169	1.00	19.81	O
ATOM	1802	C	SER B	21	-17.794	16.003	18.812	1.00	19.91	C
ATOM	1803	O	SER B	21	-18.122	14.821	18.855	1.00	19.99	O
ATOM	1804	N	CYS B	22	-17.590	16.739	19.901	1.00	19.37	N
ATOM	1805	CA	CYS B	22	-17.753	16.228	21.259	1.00	19.51	C
ATOM	1806	CB	CYS B	22	-16.382	15.786	21.809	1.00	19.05	C
ATOM	1807	SG	CYS B	22	-16.307	15.243	23.535	1.00	17.97	S
ATOM	1808	C	CYS B	22	-18.393	17.319	22.139	1.00	19.84	C
ATOM	1809	O	CYS B	22	-17.780	18.342	22.399	1.00	19.70	O
ATOM	1810	N	GLN B	23	-19.632	17.104	22.572	1.00	20.38	N
ATOM	1811	CA	GLN B	23	-20.300	18.049	23.453	1.00	21.20	C
ATOM	1812	CB	GLN B	23	-21.753	18.259	23.058	1.00	21.00	C
ATOM	1813	CG	GLN B	23	-21.966	19.514	22.284	1.00	22.41	C
ATOM	1814	CD	GLN B	23	-23.294	20.175	22.565	1.00	22.33	C
ATOM	1815	OE1	GLN B	23	-23.344	21.274	23.110	1.00	22.21	O
ATOM	1816	NE2	GLN B	23	-24.373	19.521	22.185	1.00	22.16	N
ATOM	1817	C	GLN B	23	-20.251	17.651	24.913	1.00	21.90	C
ATOM	1818	O	GLN B	23	-20.580	16.507	25.267	1.00	21.79	O
ATOM	1819	N	SER B	24	-19.860	18.613	25.753	1.00	22.59	N
ATOM	1820	CA	SER B	24	-19.846	18.437	27.201	1.00	23.72	C
ATOM	1821	CB	SER B	24	-18.605	19.086	27.792	1.00	23.83	C
ATOM	1822	OG	SER B	24	-17.425	18.438	27.331	1.00	24.89	O
ATOM	1823	C	SER B	24	-21.100	19.005	27.863	1.00	24.40	C
ATOM	1824	O	SER B	24	-21.557	20.093	27.495	1.00	24.51	O
ATOM	1825	N	PHE B	25	-21.651	18.249	28.821	1.00	24.94	N
ATOM	1826	CA	PHE B	25	-22.824	18.649	29.604	1.00	25.66	C
ATOM	1827	CB	PHE B	25	-24.069	17.856	29.204	1.00	25.68	C
ATOM	1828	CG	PHE B	25	-24.496	18.034	27.777	1.00	27.09	C

[0643]

ATOM	1829	CD1 PHE B	25	-25.459	18.997	27.437	1.00	28.43	C
ATOM	1830	CE1 PHE B	25	-25.882	19.158	26.107	1.00	27.58	C
ATOM	1831	CZ PHE B	25	-25.347	18.329	25.102	1.00	26.83	C
ATOM	1832	CE2 PHE B	25	-24.401	17.355	25.433	1.00	26.54	C
ATOM	1833	CD2 PHE B	25	-23.982	17.208	26.770	1.00	26.96	C
ATOM	1834	C PHE B	25	-22.576	18.373	31.088	1.00	26.18	C
ATOM	1835	O PHE B	25	-21.894	17.401	31.441	1.00	26.27	O
ATOM	1836	N GLY B	26	-23.161	19.212	31.948	1.00	26.40	N
ATOM	1837	CA GLY B	26	-23.159	18.997	33.395	1.00	26.24	C
ATOM	1838	C GLY B	26	-21.868	19.307	34.144	1.00	26.19	C
ATOM	1839	O GLY B	26	-21.659	18.791	35.235	1.00	26.33	O
ATOM	1840	N TYR B	27	-20.993	20.126	33.564	1.00	26.00	N
ATOM	1841	CA TYR B	27	-19.775	20.596	34.257	1.00	25.85	C
ATOM	1842	CB TYR B	27	-18.667	19.514	34.333	1.00	25.49	C
ATOM	1843	CG TYR B	27	-17.897	19.235	33.038	1.00	24.82	C
ATOM	1844	CD1 TYR B	27	-18.340	18.269	32.139	1.00	24.17	C
ATOM	1845	CE1 TYR B	27	-17.651	18.003	30.952	1.00	24.17	C
ATOM	1846	CZ TYR B	27	-16.493	18.699	30.649	1.00	25.04	C
ATOM	1847	OH TYR B	27	-15.827	18.413	29.470	1.00	23.90	O
ATOM	1848	CE2 TYR B	27	-16.017	19.674	31.528	1.00	25.25	C
ATOM	1849	CD2 TYR B	27	-16.723	19.930	32.724	1.00	25.10	C
ATOM	1850	C TYR B	27	-19.277	21.834	33.542	1.00	25.94	C
ATOM	1851	O TYR B	27	-19.732	22.128	32.440	1.00	26.13	O
ATOM	1852	N ILE B	28	-18.344	22.550	34.153	1.00	26.15	N
ATOM	1853	CA ILE B	28	-17.827	23.782	33.552	1.00	26.74	C
ATOM	1854	CB ILE B	28	-17.231	24.748	34.610	1.00	26.94	C
ATOM	1855	CG1 ILE B	28	-18.351	25.276	35.537	1.00	27.83	C
ATOM	1856	CD1 ILE B	28	-17.882	25.779	36.925	1.00	27.47	C
ATOM	1857	CG2 ILE B	28	-16.489	25.901	33.923	1.00	27.02	C
ATOM	1858	C ILE B	28	-16.805	23.437	32.483	1.00	26.42	C
ATOM	1859	O ILE B	28	-15.717	22.926	32.781	1.00	26.37	O
ATOM	1860	N PHE B	29	-17.166	23.716	31.233	1.00	26.16	N
ATOM	1861	CA PHE B	29	-16.350	23.303	30.088	1.00	25.62	C
ATOM	1862	CB PHE B	29	-16.989	23.760	28.783	1.00	25.75	C
ATOM	1863	CG PHE B	29	-16.276	23.273	27.548	1.00	26.74	C
ATOM	1864	CD1 PHE B	29	-15.982	21.919	27.380	1.00	26.20	C
ATOM	1865	CE1 PHE B	29	-15.341	21.460	26.243	1.00	26.09	C
ATOM	1866	CZ PHE B	29	-14.998	22.350	25.240	1.00	27.40	C
ATOM	1867	CE2 PHE B	29	-15.298	23.715	25.379	1.00	28.46	C
ATOM	1868	CD2 PHE B	29	-15.927	24.167	26.533	1.00	28.06	C
ATOM	1869	C PHE B	29	-14.904	23.785	30.162	1.00	25.01	C
ATOM	1870	O PHE B	29	-13.967	23.014	29.914	1.00	25.13	O
ATOM	1871	N ILE B	30	-14.735	25.052	30.525	1.00	24.10	N
ATOM	1872	CA ILE B	30	-13.432	25.700	30.503	1.00	23.24	C
ATOM	1873	CB ILE B	30	-13.588	27.231	30.321	1.00	23.43	C

[0644]

ATOM	1874	CG1 ILE B	30	-14.584	27.822	31.330	1.00	22.61	C
ATOM	1875	CD1 ILE B	30	-14.171	29.174	31.872	1.00	18.95	C
ATOM	1876	CG2 ILE B	30	-14.088	27.545	28.914	1.00	23.32	C
ATOM	1877	C ILE B	30	-12.558	25.328	31.725	1.00	23.10	C
ATOM	1878	O ILE B	30	-11.415	25.783	31.851	1.00	22.47	O
ATOM	1879	N ASP B	31	-13.104	24.477	32.601	1.00	22.87	N
ATOM	1880	CA ASP B	31	-12.383	23.958	33.770	1.00	22.50	C
ATOM	1881	CB ASP B	31	-13.357	23.650	34.900	1.00	22.90	C
ATOM	1882	CG ASP B	31	-13.697	24.868	35.727	1.00	24.41	C
ATOM	1883	OD1 ASP B	31	-13.003	25.910	35.585	1.00	27.88	O
ATOM	1884	OD2 ASP B	31	-14.659	24.779	36.523	1.00	24.82	O
ATOM	1885	C ASP B	31	-11.559	22.708	33.497	1.00	21.87	C
ATOM	1886	O ASP B	31	-10.853	22.235	34.379	1.00	22.00	O
ATOM	1887	N HIS B	32	-11.650	22.167	32.285	1.00	21.15	N
ATOM	1888	CA HIS B	32	-10.965	20.918	31.946	1.00	20.01	C
ATOM	1889	CB HIS B	32	-11.919	19.747	32.151	1.00	19.95	C
ATOM	1890	CG HIS B	32	-12.388	19.582	33.566	1.00	20.91	C
ATOM	1891	ND1 HIS B	32	-13.548	20.160	34.040	1.00	21.35	N
ATOM	1892	CE1 HIS B	32	-13.717	19.833	35.309	1.00	21.38	C
ATOM	1893	NE2 HIS B	32	-12.713	19.054	35.674	1.00	21.71	N
ATOM	1894	CD2 HIS B	32	-11.865	18.883	34.605	1.00	21.13	C
ATOM	1895	C HIS B	32	-10.401	20.932	30.507	1.00	19.05	C
ATOM	1896	O HIS B	32	-10.639	21.872	29.756	1.00	18.84	O
ATOM	1897	N THR B	33	-9.634	19.905	30.151	1.00	17.58	N
ATOM	1898	CA THR B	33	-9.182	19.719	28.784	1.00	16.51	C
ATOM	1899	CB THR B	33	-7.694	19.362	28.711	1.00	16.45	C
ATOM	1900	OG1 THR B	33	-7.401	18.364	29.695	1.00	16.97	O
ATOM	1901	CG2 THR B	33	-6.792	20.597	28.890	1.00	15.58	C
ATOM	1902	C THR B	33	-9.935	18.559	28.139	1.00	16.25	C
ATOM	1903	O THR B	33	-10.325	17.609	28.820	1.00	16.38	O
ATOM	1904	N ILE B	34	-10.131	18.631	26.825	1.00	15.50	N
ATOM	1905	CA ILE B	34	-10.718	17.526	26.084	1.00	14.92	C
ATOM	1906	CB ILE B	34	-11.887	17.994	25.192	1.00	14.75	C
ATOM	1907	CG1 ILE B	34	-13.017	18.551	26.048	1.00	13.74	C
ATOM	1908	CD1 ILE B	34	-13.721	17.510	26.891	1.00	14.88	C
ATOM	1909	CG2 ILE B	34	-12.424	16.850	24.338	1.00	14.22	C
ATOM	1910	C ILE B	34	-9.616	16.855	25.267	1.00	14.88	C
ATOM	1911	O ILE B	34	-8.774	17.548	24.698	1.00	15.37	O
ATOM	1912	N HIS B	35	-9.611	15.519	25.242	1.00	14.34	N
ATOM	1913	CA HIS B	35	-8.548	14.746	24.585	1.00	14.13	C
ATOM	1914	CB HIS B	35	-7.731	13.919	25.584	1.00	13.75	C
ATOM	1915	CG HIS B	35	-7.105	14.717	26.682	1.00	11.36	C
ATOM	1916	ND1 HIS B	35	-5.739	14.816	26.838	1.00	9.39	N
ATOM	1917	CE1 HIS B	35	-5.477	15.562	27.895	1.00	9.64	C
ATOM	1918	NE2 HIS B	35	-6.623	15.952	28.425	1.00	9.37	N

[0645]

ATOM	1919	CD2 HIS B	35	-7.656	15.421	27.696	1.00	8.90	C
ATOM	1920	C HIS B	35	-9.173	13.783	23.610	1.00	14.55	C
ATOM	1921	O HIS B	35	-10.270	13.298	23.849	1.00	14.94	O
ATOM	1922	N TRP B	36	-8.464	13.502	22.522	1.00	14.98	N
ATOM	1923	CA TRP B	36	-8.961	12.635	21.473	1.00	15.16	C
ATOM	1924	CB TRP B	36	-8.946	13.343	20.119	1.00	15.36	C
ATOM	1925	CG TRP B	36	-10.042	14.333	19.976	1.00	15.59	C
ATOM	1926	CD1 TRP B	36	-9.947	15.683	20.134	1.00	16.43	C
ATOM	1927	NE1 TRP B	36	-11.167	16.271	19.932	1.00	16.56	N
ATOM	1928	CE2 TRP B	36	-12.089	15.299	19.652	1.00	15.76	C
ATOM	1929	CD2 TRP B	36	-11.411	14.059	19.671	1.00	15.69	C
ATOM	1930	CE3 TRP B	36	-12.131	12.885	19.404	1.00	16.61	C
ATOM	1931	CZ3 TRP B	36	-13.495	12.992	19.123	1.00	16.89	C
ATOM	1932	CH2 TRP B	36	-14.140	14.258	19.110	1.00	16.52	C
ATOM	1933	CZ2 TRP B	36	-13.453	15.411	19.364	1.00	15.35	C
ATOM	1934	C TRP B	36	-8.129	11.381	21.399	1.00	15.30	C
ATOM	1935	O TRP B	36	-6.893	11.445	21.307	1.00	15.15	O
ATOM	1936	N MET B	37	-8.826	10.249	21.440	1.00	15.21	N
ATOM	1937	CA MET B	37	-8.211	8.936	21.327	1.00	15.41	C
ATOM	1938	CB MET B	37	-8.523	8.076	22.559	1.00	15.43	C
ATOM	1939	CG MET B	37	-7.356	7.796	23.487	1.00	14.95	C
ATOM	1940	SD MET B	37	-6.800	9.225	24.409	1.00	15.11	S
ATOM	1941	CE MET B	37	-8.328	9.814	25.155	1.00	14.73	C
ATOM	1942	C MET B	37	-8.732	8.231	20.096	1.00	15.57	C
ATOM	1943	O MET B	37	-9.941	8.248	19.803	1.00	15.35	O
ATOM	1944	N ARG B	38	-7.798	7.612	19.387	1.00	15.75	N
ATOM	1945	CA ARG B	38	-8.099	6.728	18.279	1.00	15.82	C
ATOM	1946	CB ARG B	38	-7.082	6.957	17.172	1.00	15.58	C
ATOM	1947	CG ARG B	38	-7.294	6.078	15.981	1.00	14.65	C
ATOM	1948	CD ARG B	38	-6.418	6.494	14.848	1.00	14.15	C
ATOM	1949	NE ARG B	38	-5.081	5.930	14.974	1.00	13.82	N
ATOM	1950	CZ ARG B	38	-4.172	5.979	14.006	1.00	13.97	C
ATOM	1951	NH1 ARG B	38	-4.479	6.558	12.854	1.00	12.44	N
ATOM	1952	NH2 ARG B	38	-2.965	5.447	14.189	1.00	13.53	N
ATOM	1953	C ARG B	38	-8.008	5.267	18.730	1.00	16.38	C
ATOM	1954	O ARG B	38	-7.100	4.900	19.498	1.00	16.69	O
ATOM	1955	N GLN B	39	-8.941	4.447	18.254	1.00	16.48	N
ATOM	1956	CA GLN B	39	-8.802	3.007	18.337	1.00	17.03	C
ATOM	1957	CB GLN B	39	-9.729	2.430	19.394	1.00	16.85	C
ATOM	1958	CG GLN B	39	-9.388	1.003	19.762	1.00	15.46	C
ATOM	1959	CD GLN B	39	-10.192	0.512	20.947	1.00	15.15	C
ATOM	1960	OE1 GLN B	39	-11.292	0.995	21.197	1.00	15.45	O
ATOM	1961	NE2 GLN B	39	-9.647	-0.454	21.681	1.00	13.32	N
ATOM	1962	C GLN B	39	-9.107	2.366	17.000	1.00	17.97	C
ATOM	1963	O GLN B	39	-10.279	2.242	16.604	1.00	17.62	O

[0646]

ATOM	1964	N	MET B	40	-8.044	1.959	16.308	1.00 19.04	N
ATOM	1965	CA	MET B	40	-8.166	1.205	15.056	1.00 19.97	C
ATOM	1966	CB	MET B	40	-6.821	1.113	14.347	1.00 19.77	C
ATOM	1967	CG	MET B	40	-6.356	2.463	13.808	1.00 20.35	C
ATOM	1968	SD	MET B	40	-4.678	2.443	13.165	1.00 21.95	S
ATOM	1969	CE	MET B	40	-3.778	1.477	14.395	1.00 21.06	C
ATOM	1970	C	MET B	40	-8.737	-0.175	15.347	1.00 20.16	C
ATOM	1971	O	MET B	40	-8.400	-0.771	16.370	1.00 19.60	O
ATOM	1972	N	PRO B	41	-9.614	-0.678	14.449	1.00 20.88	N
ATOM	1973	CA	PRO B	41	-10.457	-1.864	14.700	1.00 21.05	C
ATOM	1974	CB	PRO B	41	-11.117	-2.139	13.348	1.00 20.85	C
ATOM	1975	CG	PRO B	41	-10.359	-1.311	12.355	1.00 21.42	C
ATOM	1976	CD	PRO B	41	-9.835	-0.131	13.100	1.00 20.83	C
ATOM	1977	C	PRO B	41	-9.672	-3.073	15.177	1.00 21.27	C
ATOM	1978	O	PRO B	41	-8.727	-3.494	14.505	1.00 20.71	O
ATOM	1979	N	GLY B	42	-10.069	-3.577	16.356	1.00 21.73	N
ATOM	1980	CA	GLY B	42	-9.426	-4.700	17.036	1.00 22.10	C
ATOM	1981	C	GLY B	42	-8.045	-4.408	17.609	1.00 22.83	C
ATOM	1982	O	GLY B	42	-7.322	-5.332	17.976	1.00 23.07	O
ATOM	1983	N	GLN B	43	-7.690	-3.130	17.755	1.00 23.36	N
ATOM	1984	CA	GLN B	43	-6.283	-2.753	17.877	1.00 23.12	C
ATOM	1985	CB	GLN B	43	-5.823	-2.173	16.521	1.00 24.06	C
ATOM	1986	CG	GLN B	43	-4.323	-1.959	16.293	1.00 27.07	C
ATOM	1987	CD	GLN B	43	-3.538	-3.239	16.369	1.00 32.58	C
ATOM	1988	OE1	GLN B	43	-3.252	-3.742	17.465	1.00 36.00	O
ATOM	1989	NE2	GLN B	43	-3.173	-3.786	15.208	1.00 34.09	N
ATOM	1990	C	GLN B	43	-5.866	-1.845	19.054	1.00 21.99	C
ATOM	1991	O	GLN B	43	-4.725	-1.403	19.087	1.00 22.94	O
ATOM	1992	N	GLY B	44	-6.712	-1.560	20.032	1.00 20.38	N
ATOM	1993	CA	GLY B	44	-6.181	-0.765	21.170	1.00 19.25	C
ATOM	1994	C	GLY B	44	-6.041	0.757	21.026	1.00 18.45	C
ATOM	1995	O	GLY B	44	-6.395	1.332	19.998	1.00 18.43	O
ATOM	1996	N	LEU B	45	-5.520	1.422	22.060	1.00 18.00	N
ATOM	1997	CA	LEU B	45	-5.710	2.887	22.222	1.00 17.11	C
ATOM	1998	CB	LEU B	45	-6.255	3.213	23.620	1.00 16.99	C
ATOM	1999	CG	LEU B	45	-7.660	2.687	23.973	1.00 16.66	C
ATOM	2000	CD1	LEU B	45	-7.877	2.595	25.485	1.00 14.57	C
ATOM	2001	CD2	LEU B	45	-8.762	3.504	23.306	1.00 15.37	C
ATOM	2002	C	LEU B	45	-4.502	3.775	21.943	1.00 16.71	C
ATOM	2003	O	LEU B	45	-3.376	3.419	22.275	1.00 16.53	O
ATOM	2004	N	GLU B	46	-4.752	4.937	21.331	1.00 16.28	N
ATOM	2005	CA	GLU B	46	-3.700	5.938	21.083	1.00 15.59	C
ATOM	2006	CB	GLU B	46	-3.250	5.938	19.620	1.00 15.69	C
ATOM	2007	CG	GLU B	46	-2.610	4.653	19.133	1.00 16.96	C
ATOM	2008	CD	GLU B	46	-2.752	4.488	17.626	1.00 19.85	C

[0647]

ATOM	2009	OE1	GLU B	46	-3.910	4.457	17.140	1.00	20.12	O
ATOM	2010	OE2	GLU B	46	-1.711	4.398	16.925	1.00	20.64	O
ATOM	2011	C	GLU B	46	-4.158	7.335	21.455	1.00	14.60	C
ATOM	2012	O	GLU B	46	-5.241	7.775	21.056	1.00	15.03	O
ATOM	2013	N	TRP B	47	-3.336	8.039	22.222	1.00	13.29	N
ATOM	2014	CA	TRP B	47	-3.634	9.421	22.497	1.00	11.88	C
ATOM	2015	CB	TRP B	47	-2.981	9.870	23.797	1.00	10.90	C
ATOM	2016	CG	TRP B	47	-3.239	11.327	24.159	1.00	9.67	C
ATOM	2017	CD1	TRP B	47	-4.324	11.829	24.825	1.00	8.66	C
ATOM	2018	NE1	TRP B	47	-4.196	13.193	24.982	1.00	8.27	N
ATOM	2019	CE2	TRP B	47	-3.014	13.595	24.414	1.00	8.02	C
ATOM	2020	CD2	TRP B	47	-2.383	12.445	23.889	1.00	7.08	C
ATOM	2021	CE3	TRP B	47	-1.143	12.583	23.261	1.00	7.29	C
ATOM	2022	CZ3	TRP B	47	-0.574	13.854	23.166	1.00	8.96	C
ATOM	2023	CH2	TRP B	47	-1.229	14.988	23.707	1.00	8.97	C
ATOM	2024	CZ2	TRP B	47	-2.440	14.876	24.334	1.00	8.67	C
ATOM	2025	C	TRP B	47	-3.165	10.250	21.299	1.00	11.93	C
ATOM	2026	O	TRP B	47	-1.984	10.224	20.925	1.00	11.26	O
ATOM	2027	N	MET B	48	-4.117	10.965	20.703	1.00	12.05	N
ATOM	2028	CA	MET B	48	-3.874	11.846	19.563	1.00	12.14	C
ATOM	2029	CB	MET B	48	-5.114	11.907	18.671	1.00	12.09	C
ATOM	2030	CG	MET B	48	-5.635	10.550	18.257	1.00	12.40	C
ATOM	2031	SD	MET B	48	-7.095	10.683	17.216	1.00	12.11	S
ATOM	2032	CE	MET B	48	-6.335	11.364	15.729	1.00	12.80	C
ATOM	2033	C	MET B	48	-3.471	13.270	19.952	1.00	12.30	C
ATOM	2034	O	MET B	48	-2.532	13.819	19.376	1.00	12.49	O
ATOM	2035	N	GLY B	49	-4.175	13.864	20.919	1.00	12.41	N
ATOM	2036	CA	GLY B	49	-3.950	15.265	21.285	1.00	12.60	C
ATOM	2037	C	GLY B	49	-5.025	15.832	22.197	1.00	13.14	C
ATOM	2038	O	GLY B	49	-5.984	15.141	22.549	1.00	13.17	O
ATOM	2039	N	ALA B	50	-4.884	17.099	22.577	1.00	13.48	N
ATOM	2040	CA	ALA B	50	-5.803	17.698	23.543	1.00	13.91	C
ATOM	2041	CB	ALA B	50	-5.322	17.430	24.941	1.00	13.85	C
ATOM	2042	C	ALA B	50	-5.953	19.193	23.335	1.00	14.49	C
ATOM	2043	O	ALA B	50	-5.084	19.823	22.717	1.00	14.84	O
ATOM	2044	N	ILE B	51	-7.046	19.751	23.861	1.00	14.61	N
ATOM	2045	CA	ILE B	51	-7.281	21.190	23.826	1.00	15.16	C
ATOM	2046	CB	ILE B	51	-8.348	21.585	22.752	1.00	15.27	C
ATOM	2047	CG1	ILE B	51	-8.339	23.089	22.492	1.00	13.50	C
ATOM	2048	CD1	ILE B	51	-8.646	23.437	21.125	1.00	10.08	C
ATOM	2049	CG2	ILE B	51	-9.770	21.163	23.189	1.00	15.13	C
ATOM	2050	C	ILE B	51	-7.763	21.699	25.175	1.00	15.99	C
ATOM	2051	O	ILE B	51	-8.489	21.006	25.886	1.00	15.42	O
ATOM	2052	N	SER B	52	-7.373	22.929	25.499	1.00	17.35	N
ATOM	2053	CA	SER B	52	-7.942	23.659	26.625	1.00	18.64	C

[0648]

ATOM	2054	CB	SER B	52	-6.839	24.252	27.500	1.00 18.49	C
ATOM	2055	OG	SER B	52	-7.401	25.081	28.502	1.00 18.58	O
ATOM	2056	C	SER B	52	-8.827	24.781	26.108	1.00 19.64	C
ATOM	2057	O	SER B	52	-8.338	25.817	25.693	1.00 19.90	O
ATOM	2058	N	PRO B	53	-10.143	24.599	26.150	1.00 20.86	N
ATOM	2059	CA	PRO B	53	-10.968	25.772	25.837	1.00 22.08	C
ATOM	2060	CB	PRO B	53	-12.389	25.201	25.869	1.00 22.10	C
ATOM	2061	CG	PRO B	53	-12.281	23.990	26.792	1.00 21.39	C
ATOM	2062	CD	PRO B	53	-10.935	23.418	26.534	1.00 20.61	C
ATOM	2063	C	PRO B	53	-10.735	26.783	26.978	1.00 23.28	C
ATOM	2064	O	PRO B	53	-10.565	26.366	28.133	1.00 24.63	O
ATOM	2065	N	ARG B	54	-10.671	28.077	26.718	1.00 24.09	N
ATOM	2066	CA	ARG B	54	-10.049	28.957	27.746	1.00 24.86	C
ATOM	2067	CB	ARG B	54	-10.517	28.630	29.194	1.00 25.09	C
ATOM	2068	CG	ARG B	54	-9.527	29.062	30.320	1.00 24.86	C
ATOM	2069	CD	ARG B	54	-9.734	28.357	31.658	1.00 24.57	C
ATOM	2070	NE	ARG B	54	-10.571	29.137	32.577	1.00 24.72	N
ATOM	2071	CZ	ARG B	54	-11.064	28.686	33.733	1.00 23.37	C
ATOM	2072	NH1	ARG B	54	-10.832	27.438	34.139	1.00 24.13	N
ATOM	2073	NH2	ARG B	54	-11.814	29.473	34.479	1.00 20.39	N
ATOM	2074	C	ARG B	54	-8.580	28.645	27.654	1.00 24.78	C
ATOM	2075	O	ARG B	54	-8.166	27.557	28.045	1.00 25.17	O
ATOM	2076	N	HIS B	55	-7.809	29.589	27.137	1.00 24.77	N
ATOM	2077	CA	HIS B	55	-6.382	29.394	26.809	1.00 24.97	C
ATOM	2078	CB	HIS B	55	-5.686	28.309	27.659	1.00 24.28	C
ATOM	2079	CG	HIS B	55	-5.564	28.671	29.110	1.00 25.27	C
ATOM	2080	ND1	HIS B	55	-6.010	27.850	30.126	1.00 25.53	N
ATOM	2081	CE1	HIS B	55	-5.791	28.435	31.291	1.00 24.99	C
ATOM	2082	NE2	HIS B	55	-5.226	29.608	31.067	1.00 25.00	N
ATOM	2083	CD2	HIS B	55	-5.072	29.781	29.714	1.00 25.33	C
ATOM	2084	C	HIS B	55	-6.100	29.184	25.325	1.00 24.98	C
ATOM	2085	O	HIS B	55	-4.998	29.505	24.870	1.00 25.43	O
ATOM	2086	N	ASP B	56	-7.104	28.718	24.575	1.00 25.09	N
ATOM	2087	CA	ASP B	56	-6.898	28.087	23.264	1.00 24.95	C
ATOM	2088	CB	ASP B	56	-6.381	29.071	22.193	1.00 25.61	C
ATOM	2089	CG	ASP B	56	-7.259	29.090	20.914	1.00 27.04	C
ATOM	2090	OD1	ASP B	56	-8.280	28.358	20.856	1.00 27.47	O
ATOM	2091	OD2	ASP B	56	-6.925	29.854	19.968	1.00 27.15	O
ATOM	2092	C	ASP B	56	-5.902	26.977	23.568	1.00 24.14	C
ATOM	2093	O	ASP B	56	-6.210	26.106	24.360	1.00 24.39	O
ATOM	2094	N	ILE B	57	-4.699	27.026	23.015	1.00 23.21	N
ATOM	2095	CA	ILE B	57	-3.686	25.974	23.289	1.00 22.64	C
ATOM	2096	CB	ILE B	57	-3.030	26.092	24.698	1.00 22.22	C
ATOM	2097	CG1	ILE B	57	-2.299	27.429	24.831	1.00 22.52	C
ATOM	2098	CD1	ILE B	57	-1.704	27.674	26.196	1.00 22.30	C

[0649]

ATOM	2099	CG2 ILE B	57	-2.048	24.938	24.930	1.00	21.59	C
ATOM	2100	C ILE B	57	-4.098	24.502	23.022	1.00	22.13	C
ATOM	2101	O ILE B	57	-5.021	23.964	23.622	1.00	21.67	O
ATOM	2102	N THR B	58	-3.369	23.871	22.112	1.00	22.02	N
ATOM	2103	CA THR B	58	-3.571	22.482	21.794	1.00	21.95	C
ATOM	2104	CB THR B	58	-4.148	22.311	20.369	1.00	21.86	C
ATOM	2105	OG1 THR B	58	-3.214	22.821	19.411	1.00	22.43	O
ATOM	2106	CG2 THR B	58	-5.449	23.065	20.206	1.00	21.50	C
ATOM	2107	C THR B	58	-2.226	21.768	21.886	1.00	22.14	C
ATOM	2108	O THR B	58	-1.174	22.351	21.605	1.00	22.37	O
ATOM	2109	N LYS B	59	-2.272	20.509	22.294	1.00	22.33	N
ATOM	2110	CA LYS B	59	-1.132	19.628	22.224	1.00	22.76	C
ATOM	2111	CB LYS B	59	-0.799	19.089	23.614	1.00	23.50	C
ATOM	2112	CG LYS B	59	0.449	19.721	24.278	1.00	25.33	C
ATOM	2113	CD LYS B	59	0.389	21.253	24.461	1.00	26.73	C
ATOM	2114	CE LYS B	59	1.809	21.806	24.640	1.00	27.90	C
ATOM	2115	NZ LYS B	59	1.850	23.300	24.806	1.00	31.09	N
ATOM	2116	C LYS B	59	-1.459	18.495	21.257	1.00	22.73	C
ATOM	2117	O LYS B	59	-2.626	18.113	21.086	1.00	22.87	O
ATOM	2118	N TYR B	60	-0.434	17.976	20.602	1.00	22.20	N
ATOM	2119	CA TYR B	60	-0.627	16.884	19.678	1.00	22.00	C
ATOM	2120	CB TYR B	60	-0.503	17.365	18.237	1.00	21.59	C
ATOM	2121	CG TYR B	60	-1.570	18.329	17.805	1.00	21.32	C
ATOM	2122	CD1 TYR B	60	-2.781	17.871	17.275	1.00	21.43	C
ATOM	2123	CE1 TYR B	60	-3.764	18.760	16.863	1.00	19.82	C
ATOM	2124	CZ TYR B	60	-3.532	20.111	16.978	1.00	19.83	C
ATOM	2125	OH TYR B	60	-4.488	21.004	16.590	1.00	21.01	O
ATOM	2126	CE2 TYR B	60	-2.347	20.583	17.497	1.00	19.99	C
ATOM	2127	CD2 TYR B	60	-1.372	19.698	17.902	1.00	20.03	C
ATOM	2128	C TYR B	60	0.419	15.827	19.930	1.00	22.23	C
ATOM	2129	O TYR B	60	1.544	16.142	20.297	1.00	22.20	O
ATOM	2130	N ASN B	61	0.038	14.570	19.740	1.00	22.44	N
ATOM	2131	CA ASN B	61	0.993	13.500	19.670	1.00	22.88	C
ATOM	2132	CB ASN B	61	0.238	12.172	19.591	1.00	22.64	C
ATOM	2133	CG ASN B	61	1.139	10.945	19.734	1.00	20.80	C
ATOM	2134	OD1 ASN B	61	2.313	10.953	19.354	1.00	19.86	O
ATOM	2135	ND2 ASN B	61	0.565	9.867	20.248	1.00	17.61	N
ATOM	2136	C ASN B	61	1.811	13.743	18.412	1.00	23.87	C
ATOM	2137	O ASN B	61	1.253	14.071	17.375	1.00	23.36	O
ATOM	2138	N GLU B	62	3.131	13.598	18.518	1.00	25.70	N
ATOM	2139	CA GLU B	62	4.055	13.774	17.387	1.00	27.51	C
ATOM	2140	CB GLU B	62	5.497	13.372	17.767	1.00	28.02	C
ATOM	2141	CG GLU B	62	6.159	14.211	18.912	1.00	31.13	C
ATOM	2142	CD GLU B	62	5.747	13.769	20.335	1.00	33.16	C
ATOM	2143	OE1 GLU B	62	4.848	14.404	20.929	1.00	32.69	O

[0650]

ATOM	2144	OE2	GLU B	62	6.324	12.778	20.855	1.00	35.49	O
ATOM	2145	C	GLU B	62	3.619	13.000	16.148	1.00	28.33	C
ATOM	2146	O	GLU B	62	3.671	13.531	15.041	1.00	28.91	O
ATOM	2147	N	MET B	63	3.185	11.749	16.314	1.00	29.21	N
ATOM	2148	CA	MET B	63	2.833	10.926	15.145	1.00	30.32	C
ATOM	2149	CB	MET B	63	2.890	9.407	15.461	1.00	29.95	C
ATOM	2150	CG	MET B	63	1.542	8.706	15.741	1.00	31.66	C
ATOM	2151	SD	MET B	63	1.423	6.905	15.320	1.00	33.85	S
ATOM	2152	CE	MET B	63	1.847	6.802	13.564	1.00	31.65	C
ATOM	2153	C	MET B	63	1.507	11.384	14.497	1.00	29.46	C
ATOM	2154	O	MET B	63	1.073	10.828	13.494	1.00	29.00	O
ATOM	2155	N	PHE B	64	0.893	12.420	15.066	1.00	29.52	N
ATOM	2156	CA	PHE B	64	-0.377	12.953	14.567	1.00	29.64	C
ATOM	2157	CB	PHE B	64	-1.501	12.738	15.590	1.00	29.68	C
ATOM	2158	CG	PHE B	64	-1.964	11.317	15.693	1.00	29.43	C
ATOM	2159	CD1	PHE B	64	-2.874	10.800	14.767	1.00	29.07	C
ATOM	2160	CE1	PHE B	64	-3.305	9.483	14.847	1.00	28.96	C
ATOM	2161	CZ	PHE B	64	-2.819	8.667	15.867	1.00	30.11	C
ATOM	2162	CE2	PHE B	64	-1.904	9.182	16.805	1.00	29.03	C
ATOM	2163	CD2	PHE B	64	-1.489	10.494	16.711	1.00	28.16	C
ATOM	2164	C	PHE B	64	-0.360	14.425	14.141	1.00	29.86	C
ATOM	2165	O	PHE B	64	-1.328	14.883	13.548	1.00	29.70	O
ATOM	2166	N	ARG B	65	0.706	15.168	14.454	1.00	30.20	N
ATOM	2167	CA	ARG B	65	0.801	16.560	14.003	1.00	31.02	C
ATOM	2168	CB	ARG B	65	2.078	17.266	14.496	1.00	30.92	C
ATOM	2169	CG	ARG B	65	1.929	18.034	15.826	1.00	32.57	C
ATOM	2170	CD	ARG B	65	2.834	19.302	15.976	1.00	33.22	C
ATOM	2171	NE	ARG B	65	4.068	19.283	15.174	1.00	38.25	N
ATOM	2172	CZ	ARG B	65	5.113	18.468	15.367	1.00	40.31	C
ATOM	2173	NH1	ARG B	65	5.108	17.548	16.344	1.00	40.59	N
ATOM	2174	NH2	ARG B	65	6.169	18.561	14.559	1.00	40.44	N
ATOM	2175	C	ARG B	65	0.740	16.592	12.484	1.00	30.29	C
ATOM	2176	O	ARG B	65	1.361	15.768	11.821	1.00	30.18	O
ATOM	2177	N	GLY B	66	-0.034	17.525	11.941	1.00	29.97	N
ATOM	2178	CA	GLY B	66	-0.135	17.673	10.501	1.00	29.24	C
ATOM	2179	C	GLY B	66	-1.322	16.964	9.880	1.00	28.97	C
ATOM	2180	O	GLY B	66	-1.873	17.454	8.881	1.00	29.45	O
ATOM	2181	N	GLN B	67	-1.723	15.821	10.448	1.00	27.96	N
ATOM	2182	CA	GLN B	67	-2.864	15.063	9.911	1.00	27.02	C
ATOM	2183	CB	GLN B	67	-2.715	13.556	10.132	1.00	27.45	C
ATOM	2184	CG	GLN B	67	-1.970	12.823	9.011	1.00	30.51	C
ATOM	2185	CD	GLN B	67	-0.457	12.824	9.218	1.00	33.16	C
ATOM	2186	OE1	GLN B	67	0.098	13.712	9.881	1.00	34.38	O
ATOM	2187	NE2	GLN B	67	0.214	11.818	8.662	1.00	33.20	N
ATOM	2188	C	GLN B	67	-4.213	15.513	10.431	1.00	25.58	C

[0651]

ATOM	2189	O	GLN B	67	-5.220	15.307	9.766	1.00	25.61	O
ATOM	2190	N	VAL B	68	-4.244	16.086	11.631	1.00	24.23	N
ATOM	2191	CA	VAL B	68	-5.511	16.504	12.243	1.00	22.67	C
ATOM	2192	CB	VAL B	68	-6.049	15.470	13.309	1.00	22.71	C
ATOM	2193	CG1	VAL B	68	-6.158	14.071	12.725	1.00	22.14	C
ATOM	2194	CG2	VAL B	68	-5.193	15.456	14.572	1.00	21.21	C
ATOM	2195	C	VAL B	68	-5.403	17.891	12.872	1.00	21.99	C
ATOM	2196	O	VAL B	68	-4.305	18.385	13.140	1.00	21.62	O
ATOM	2197	N	THR B	69	-6.549	18.514	13.100	1.00	21.26	N
ATOM	2198	CA	THR B	69	-6.601	19.717	13.914	1.00	21.00	C
ATOM	2199	CB	THR B	69	-6.884	21.000	13.049	1.00	21.14	C
ATOM	2200	OG1	THR B	69	-5.808	21.201	12.126	1.00	20.20	O
ATOM	2201	CG2	THR B	69	-7.016	22.246	13.914	1.00	20.10	C
ATOM	2202	C	THR B	69	-7.663	19.519	14.986	1.00	21.01	C
ATOM	2203	O	THR B	69	-8.776	19.066	14.705	1.00	21.01	O
ATOM	2204	N	ILE B	70	-7.300	19.836	16.221	1.00	21.17	N
ATOM	2205	CA	ILE B	70	-8.253	19.831	17.328	1.00	21.34	C
ATOM	2206	CB	ILE B	70	-7.631	19.222	18.621	1.00	21.11	C
ATOM	2207	CG1	ILE B	70	-7.219	17.769	18.358	1.00	20.53	C
ATOM	2208	CD1	ILE B	70	-6.339	17.175	19.389	1.00	19.18	C
ATOM	2209	CG2	ILE B	70	-8.610	19.274	19.795	1.00	20.67	C
ATOM	2210	C	ILE B	70	-8.649	21.280	17.528	1.00	21.71	C
ATOM	2211	O	ILE B	70	-7.810	22.166	17.427	1.00	22.36	O
ATOM	2212	N	SER B	71	-9.927	21.526	17.770	1.00	21.86	N
ATOM	2213	CA	SER B	71	-10.415	22.882	17.968	1.00	22.11	C
ATOM	2214	CB	SER B	71	-10.834	23.517	16.631	1.00	21.85	C
ATOM	2215	OG	SER B	71	-12.088	23.013	16.191	1.00	22.26	O
ATOM	2216	C	SER B	71	-11.574	22.835	18.964	1.00	22.42	C
ATOM	2217	O	SER B	71	-11.967	21.753	19.398	1.00	22.02	O
ATOM	2218	N	ALAB	72	-12.097	24.004	19.338	1.00	23.21	N
ATOM	2219	CA	ALAB	72	-13.197	24.085	20.296	1.00	23.82	C
ATOM	2220	CB	ALAB	72	-12.681	23.986	21.709	1.00	24.15	C
ATOM	2221	C	ALAB	72	-14.044	25.332	20.148	1.00	24.20	C
ATOM	2222	O	ALAB	72	-13.666	26.289	19.473	1.00	23.91	O
ATOM	2223	N	ASPB	73	-15.197	25.293	20.811	1.00	24.86	N
ATOM	2224	CA	ASPB	73	-16.178	26.349	20.776	1.00	25.51	C
ATOM	2225	CB	ASPB	73	-17.298	25.914	19.861	1.00	25.85	C
ATOM	2226	CG	ASPB	73	-18.191	27.051	19.458	1.00	28.68	C
ATOM	2227	OD1	ASPB	73	-19.306	27.186	20.029	1.00	31.01	O
ATOM	2228	OD2	ASPB	73	-17.766	27.816	18.565	1.00	32.44	O
ATOM	2229	C	ASPB	73	-16.735	26.518	22.178	1.00	25.80	C
ATOM	2230	O	ASPB	73	-17.610	25.742	22.572	1.00	25.96	O
ATOM	2231	N	LYS B	74	-16.251	27.505	22.939	1.00	26.02	N
ATOM	2232	CA	LYS B	74	-16.731	27.654	24.321	1.00	26.77	C
ATOM	2233	CB	LYS B	74	-15.888	28.591	25.214	1.00	27.01	C

[0652]

ATOM	2234	CG	LYS B	74	-15.049	29.655	24.540	1.00	29.87	C
ATOM	2235	CD	LYS B	74	-13.546	29.374	24.710	1.00	33.55	C
ATOM	2236	CE	LYS B	74	-12.732	30.685	24.851	1.00	34.43	C
ATOM	2237	NZ	LYS B	74	-13.131	31.410	26.099	1.00	34.57	N
ATOM	2238	C	LYS B	74	-18.214	27.971	24.453	1.00	26.61	C
ATOM	2239	O	LYS B	74	-18.844	27.561	25.423	1.00	26.76	O
ATOM	2240	N	SER B	75	-18.781	28.659	23.470	1.00	26.74	N
ATOM	2241	CA	SER B	75	-20.185	29.052	23.549	1.00	26.87	C
ATOM	2242	CB	SER B	75	-20.548	30.026	22.424	1.00	26.67	C
ATOM	2243	OG	SER B	75	-20.229	29.477	21.158	1.00	28.20	O
ATOM	2244	C	SER B	75	-21.119	27.841	23.572	1.00	26.78	C
ATOM	2245	O	SER B	75	-22.202	27.899	24.155	1.00	26.91	O
ATOM	2246	N	SER B	76	-20.688	26.738	22.962	1.00	26.77	N
ATOM	2247	CA	SER B	76	-21.489	25.499	22.943	1.00	26.36	C
ATOM	2248	CB	SER B	76	-21.751	25.078	21.497	1.00	26.36	C
ATOM	2249	OG	SER B	76	-20.532	24.803	20.827	1.00	25.86	O
ATOM	2250	C	SER B	76	-20.875	24.305	23.696	1.00	26.20	C
ATOM	2251	O	SER B	76	-21.352	23.174	23.543	1.00	26.37	O
ATOM	2252	N	SER B	77	-19.830	24.548	24.493	1.00	25.68	N
ATOM	2253	CA	SER B	77	-19.062	23.478	25.160	1.00	25.20	C
ATOM	2254	CB	SER B	77	-19.828	22.933	26.360	1.00	25.28	C
ATOM	2255	OG	SER B	77	-20.112	23.958	27.281	1.00	27.12	O
ATOM	2256	C	SER B	77	-18.648	22.301	24.249	1.00	24.56	C
ATOM	2257	O	SER B	77	-18.658	21.141	24.683	1.00	24.51	O
ATOM	2258	N	THR B	78	-18.277	22.589	23.002	1.00	23.44	N
ATOM	2259	CA	THR B	78	-17.975	21.516	22.062	1.00	22.46	C
ATOM	2260	CB	THR B	78	-18.850	21.589	20.803	1.00	22.23	C
ATOM	2261	OG1	THR B	78	-20.221	21.594	21.192	1.00	21.72	O
ATOM	2262	CG2	THR B	78	-18.623	20.379	19.922	1.00	22.65	C
ATOM	2263	C	THR B	78	-16.510	21.467	21.686	1.00	22.01	C
ATOM	2264	O	THR B	78	-15.878	22.502	21.465	1.00	22.46	O
ATOM	2265	N	ALAB	79	-15.969	20.257	21.631	1.00	21.34	N
ATOM	2266	CA	ALAB	79	-14.625	20.050	21.116	1.00	21.12	C
ATOM	2267	CB	ALAB	79	-13.794	19.215	22.079	1.00	20.96	C
ATOM	2268	C	ALAB	79	-14.714	19.376	19.759	1.00	20.88	C
ATOM	2269	O	ALAB	79	-15.638	18.589	19.501	1.00	20.79	O
ATOM	2270	N	TYR B	80	-13.744	19.673	18.904	1.00	20.56	N
ATOM	2271	CA	TYR B	80	-13.795	19.234	17.530	1.00	20.69	C
ATOM	2272	CB	TYR B	80	-14.044	20.418	16.588	1.00	20.95	C
ATOM	2273	CG	TYR B	80	-15.447	20.987	16.682	1.00	21.22	C
ATOM	2274	CD1	TYR B	80	-16.524	20.305	16.117	1.00	21.74	C
ATOM	2275	CE1	TYR B	80	-17.810	20.805	16.196	1.00	21.89	C
ATOM	2276	CZ	TYR B	80	-18.045	22.008	16.845	1.00	21.58	C
ATOM	2277	OH	TYR B	80	-19.340	22.468	16.894	1.00	21.85	O
ATOM	2278	CE2	TYR B	80	-17.002	22.715	17.427	1.00	20.34	C

[0653]

ATOM	2279	CD2 TYR B	80	-15.700	22.200	17.340	1.00 20.76	C
ATOM	2280	C TYR B	80	-12.518	18.559	17.163	1.00 20.74	C
ATOM	2281	O TYR B	80	-11.448	18.989	17.563	1.00 20.89	O
ATOM	2282	N LEU B	81	-12.648	17.488	16.400	1.00 21.22	N
ATOM	2283	CA LEU B	81	-11.519	16.845	15.759	1.00 21.98	C
ATOM	2284	CB LEU B	81	-11.372	15.404	16.262	1.00 22.06	C
ATOM	2285	CG LEU B	81	-10.356	14.471	15.595	1.00 21.41	C
ATOM	2286	CD1 LEU B	81	-8.944	14.842	16.005	1.00 21.72	C
ATOM	2287	CD2 LEU B	81	-10.647	13.027	15.968	1.00 21.96	C
ATOM	2288	C LEU B	81	-11.777	16.866	14.255	1.00 22.46	C
ATOM	2289	O LEU B	81	-12.895	16.598	13.821	1.00 22.80	O
ATOM	2290	N GLN B	82	-10.754	17.179	13.464	1.00 22.76	N
ATOM	2291	CA GLN B	82	-10.951	17.305	12.034	1.00 23.19	C
ATOM	2292	CB GLN B	82	-11.448	18.705	11.690	1.00 23.48	C
ATOM	2293	CG GLN B	82	-10.351	19.741	11.672	1.00 26.24	C
ATOM	2294	CD GLN B	82	-10.797	21.029	11.035	1.00 29.49	C
ATOM	2295	OE1 GLN B	82	-11.589	21.785	11.611	1.00 30.35	O
ATOM	2296	NE2 GLN B	82	-10.285	21.297	9.836	1.00 29.64	N
ATOM	2297	C GLN B	82	-9.735	16.950	11.169	1.00 23.19	C
ATOM	2298	O GLN B	82	-8.570	17.127	11.583	1.00 22.99	O
ATOM	2299	N TRP B	83	-10.046	16.483	9.953	1.00 23.01	N
ATOM	2300	CA TRP B	83	-9.067	16.123	8.942	1.00 22.95	C
ATOM	2301	CB TRP B	83	-9.284	14.675	8.562	1.00 21.66	C
ATOM	2302	CG TRP B	83	-8.879	13.666	9.555	1.00 20.27	C
ATOM	2303	CD1 TRP B	83	-7.698	12.994	9.589	1.00 19.07	C
ATOM	2304	NE1 TRP B	83	-7.698	12.097	10.623	1.00 18.52	N
ATOM	2305	CE2 TRP B	83	-8.897	12.172	11.278	1.00 18.20	C
ATOM	2306	CD2 TRP B	83	-9.673	13.144	10.625	1.00 18.28	C
ATOM	2307	CE3 TRP B	83	-10.963	13.403	11.093	1.00 18.02	C
ATOM	2308	CZ3 TRP B	83	-11.428	12.706	12.198	1.00 18.44	C
ATOM	2309	CH2 TRP B	83	-10.635	11.747	12.831	1.00 19.49	C
ATOM	2310	CZ2 TRP B	83	-9.363	11.465	12.387	1.00 19.67	C
ATOM	2311	C TRP B	83	-9.191	16.948	7.645	1.00 23.96	C
ATOM	2312	O TRP B	83	-10.278	17.415	7.296	1.00 24.16	O
ATOM	2313	N SER B	84	-8.072	17.112	6.937	1.00 24.92	N
ATOM	2314	CA SER B	84	-8.085	17.498	5.518	1.00 25.90	C
ATOM	2315	CB SER B	84	-7.033	18.560	5.227	1.00 25.58	C
ATOM	2316	OG SER B	84	-7.356	19.761	5.890	1.00 27.38	O
ATOM	2317	C SER B	84	-7.729	16.259	4.716	1.00 26.37	C
ATOM	2318	O SER B	84	-6.592	15.777	4.782	1.00 27.15	O
ATOM	2319	N SER B	85	-8.683	15.728	3.968	1.00 26.31	N
ATOM	2320	CA SER B	85	-8.426	14.511	3.191	1.00 25.96	C
ATOM	2321	CB SER B	85	-7.440	14.768	2.022	1.00 25.96	C
ATOM	2322	OG SER B	85	-6.092	14.661	2.418	1.00 25.67	O
ATOM	2323	C SER B	85	-8.057	13.273	4.046	1.00 25.55	C

[0654]

ATOM	2324	O	SER B	85	-6.905	13.071	4.467	1.00	24.91	O
ATOM	2325	N	LEU B	86	-9.078	12.454	4.287	1.00	25.49	N
ATOM	2326	CA	LEU B	86	-8.954	11.203	5.024	1.00	25.04	C
ATOM	2327	CB	LEU B	86	-10.346	10.621	5.226	1.00	24.89	C
ATOM	2328	CG	LEU B	86	-11.253	10.948	6.414	1.00	24.38	C
ATOM	2329	CD1	LEU B	86	-10.467	11.549	7.533	1.00	24.15	C
ATOM	2330	CD2	LEU B	86	-12.393	11.823	6.042	1.00	23.24	C
ATOM	2331	C	LEU B	86	-8.125	10.192	4.241	1.00	25.20	C
ATOM	2332	O	LEU B	86	-8.131	10.205	3.002	1.00	25.31	O
ATOM	2333	N	LYS B	87	-7.412	9.325	4.952	1.00	24.99	N
ATOM	2334	CA	LYS B	87	-6.757	8.183	4.323	1.00	25.40	C
ATOM	2335	CB	LYS B	87	-5.281	8.052	4.739	1.00	25.35	C
ATOM	2336	CG	LYS B	87	-4.474	9.360	4.815	1.00	27.71	C
ATOM	2337	CD	LYS B	87	-2.949	9.155	4.648	1.00	26.99	C
ATOM	2338	CE	LYS B	87	-2.598	8.895	3.165	1.00	30.49	C
ATOM	2339	NZ	LYS B	87	-1.130	8.734	2.870	1.00	30.67	N
ATOM	2340	C	LYS B	87	-7.548	6.945	4.753	1.00	24.86	C
ATOM	2341	O	LYS B	87	-8.266	6.994	5.753	1.00	25.17	O
ATOM	2342	N	ALA B	88	-7.430	5.839	4.021	1.00	23.90	N
ATOM	2343	CA	ALA B	88	-8.133	4.617	4.416	1.00	23.16	C
ATOM	2344	CB	ALA B	88	-7.903	3.503	3.393	1.00	23.17	C
ATOM	2345	C	ALA B	88	-7.747	4.142	5.829	1.00	22.52	C
ATOM	2346	O	ALA B	88	-8.586	3.624	6.583	1.00	21.88	O
ATOM	2347	N	SER B	89	-6.484	4.324	6.191	1.00	21.81	N
ATOM	2348	CA	SER B	89	-6.023	3.846	7.485	1.00	21.57	C
ATOM	2349	CB	SER B	89	-4.504	3.642	7.497	1.00	21.63	C
ATOM	2350	OG	SER B	89	-3.827	4.848	7.213	1.00	22.16	O
ATOM	2351	C	SER B	89	-6.495	4.732	8.646	1.00	21.11	C
ATOM	2352	O	SER B	89	-6.108	4.523	9.795	1.00	21.02	O
ATOM	2353	N	ASP B	90	-7.341	5.714	8.341	1.00	20.60	N
ATOM	2354	CA	ASP B	90	-7.984	6.524	9.382	1.00	20.03	C
ATOM	2355	CB	ASP B	90	-8.225	7.968	8.909	1.00	19.97	C
ATOM	2356	CG	ASP B	90	-6.936	8.759	8.782	1.00	21.21	C
ATOM	2357	OD1	ASP B	90	-5.964	8.442	9.493	1.00	23.46	O
ATOM	2358	OD2	ASP B	90	-6.870	9.698	7.969	1.00	24.03	O
ATOM	2359	C	ASP B	90	-9.264	5.874	9.877	1.00	19.17	C
ATOM	2360	O	ASP B	90	-9.889	6.363	10.795	1.00	19.41	O
ATOM	2361	N	THR B	91	-9.643	4.762	9.270	1.00	18.79	N
ATOM	2362	CA	THR B	91	-10.738	3.948	9.771	1.00	18.76	C
ATOM	2363	CB	THR B	91	-10.927	2.707	8.889	1.00	19.19	C
ATOM	2364	OG1	THR B	91	-11.290	3.122	7.561	1.00	19.20	O
ATOM	2365	CG2	THR B	91	-11.986	1.744	9.484	1.00	18.10	C
ATOM	2366	C	THR B	91	-10.456	3.517	11.215	1.00	18.62	C
ATOM	2367	O	THR B	91	-9.443	2.861	11.501	1.00	18.61	O
ATOM	2368	N	ALA B	92	-11.345	3.908	12.120	1.00	18.07	N

[0655]

ATOM	2369	CA	ALAB	92	-11.169	3.622	13.531	1.00	17.85	C
ATOM	2370	CB	ALAB	92	-9.877	4.264	14.041	1.00	18.08	C
ATOM	2371	C	ALAB	92	-12.356	4.138	14.327	1.00	17.67	C
ATOM	2372	O	ALAB	92	-13.237	4.783	13.781	1.00	18.00	O
ATOM	2373	N	METB	93	-12.377	3.852	15.622	1.00	17.40	N
ATOM	2374	CA	METB	93	-13.300	4.521	16.514	1.00	17.01	C
ATOM	2375	CB	METB	93	-13.741	3.594	17.650	1.00	17.88	C
ATOM	2376	CG	METB	93	-14.994	4.067	18.371	1.00	18.61	C
ATOM	2377	SD	METB	93	-16.307	3.404	17.379	1.00	26.75	S
ATOM	2378	CE	METB	93	-17.660	3.214	18.554	1.00	23.50	C
ATOM	2379	C	METB	93	-12.562	5.713	17.092	1.00	15.92	C
ATOM	2380	O	METB	93	-11.406	5.598	17.487	1.00	15.64	O
ATOM	2381	N	TYRB	94	-13.221	6.858	17.146	1.00	15.01	N
ATOM	2382	CA	TYRB	94	-12.625	7.996	17.829	1.00	14.18	C
ATOM	2383	CB	TYRB	94	-12.456	9.189	16.892	1.00	14.09	C
ATOM	2384	CG	TYRB	94	-11.523	8.864	15.758	1.00	13.74	C
ATOM	2385	CD1	TYRB	94	-11.985	8.191	14.627	1.00	13.89	C
ATOM	2386	CE1	TYRB	94	-11.133	7.870	13.588	1.00	14.34	C
ATOM	2387	CZ	TYRB	94	-9.805	8.204	13.691	1.00	14.23	C
ATOM	2388	OH	TYRB	94	-8.955	7.876	12.669	1.00	15.43	O
ATOM	2389	CE2	TYRB	94	-9.315	8.857	14.815	1.00	12.94	C
ATOM	2390	CD2	TYRB	94	-10.172	9.184	15.831	1.00	12.31	C
ATOM	2391	C	TYRB	94	-13.357	8.356	19.105	1.00	14.02	C
ATOM	2392	O	TYRB	94	-14.600	8.423	19.153	1.00	12.84	O
ATOM	2393	N	PHEB	95	-12.547	8.559	20.147	1.00	14.18	N
ATOM	2394	CA	PHEB	95	-13.035	8.875	21.475	1.00	13.87	C
ATOM	2395	CB	PHEB	95	-12.585	7.795	22.434	1.00	13.85	C
ATOM	2396	CG	PHEB	95	-13.305	6.489	22.274	1.00	13.24	C
ATOM	2397	CD1	PHEB	95	-14.612	6.341	22.728	1.00	11.83	C
ATOM	2398	CE1	PHEB	95	-15.269	5.135	22.603	1.00	11.68	C
ATOM	2399	CZ	PHEB	95	-14.614	4.051	22.037	1.00	12.23	C
ATOM	2400	CE2	PHEB	95	-13.313	4.184	21.587	1.00	12.50	C
ATOM	2401	CD2	PHEB	95	-12.658	5.397	21.715	1.00	12.04	C
ATOM	2402	C	PHEB	95	-12.509	10.198	21.994	1.00	13.91	C
ATOM	2403	O	PHEB	95	-11.307	10.459	21.941	1.00	13.95	O
ATOM	2404	N	CYSB	96	-13.419	11.025	22.498	1.00	14.03	N
ATOM	2405	CA	CYSB	96	-13.038	12.162	23.326	1.00	14.19	C
ATOM	2406	CB	CYSB	96	-13.855	13.422	22.995	1.00	13.46	C
ATOM	2407	SG	CYSB	96	-15.577	13.309	23.486	1.00	15.73	S
ATOM	2408	C	CYSB	96	-13.180	11.743	24.804	1.00	14.25	C
ATOM	2409	O	CYSB	96	-14.120	11.011	25.177	1.00	14.05	O
ATOM	2410	N	ALAB	97	-12.232	12.186	25.631	1.00	14.13	N
ATOM	2411	CA	ALAB	97	-12.295	11.965	27.074	1.00	14.21	C
ATOM	2412	CB	ALAB	97	-11.368	10.821	27.481	1.00	13.90	C
ATOM	2413	C	ALAB	97	-11.926	13.262	27.788	1.00	13.89	C

[0656]

ATOM	2414	O	ALA B 97	-11.279	14.115	27.192	1.00 14.74	O
ATOM	2415	N	ARG B 98	-12.343	13.415	29.044	1.00 13.31	N
ATOM	2416	CA	ARG B 98	-11.996	14.595	29.853	1.00 12.77	C
ATOM	2417	CB	ARG B 98	-13.131	14.942	30.825	1.00 12.54	C
ATOM	2418	CG	ARG B 98	-13.023	16.348	31.381	1.00 12.76	C
ATOM	2419	CD	ARG B 98	-14.195	16.703	32.243	1.00 15.44	C
ATOM	2420	NE	ARG B 98	-14.042	16.132	33.582	1.00 20.13	N
ATOM	2421	CZ	ARG B 98	-14.940	16.196	34.567	1.00 20.76	C
ATOM	2422	NH1	ARG B 98	-14.660	15.618	35.721	1.00 22.02	N
ATOM	2423	NH2	ARG B 98	-16.108	16.810	34.410	1.00 21.15	N
ATOM	2424	C	ARG B 98	-10.655	14.490	30.618	1.00 12.69	C
ATOM	2425	O	ARG B 98	-10.264	13.416	31.099	1.00 12.15	O
ATOM	2426	N	GLY B 99	-9.965	15.622	30.730	1.00 12.88	N
ATOM	2427	CA	GLY B 99	-8.686	15.702	31.429	1.00 13.05	C
ATOM	2428	C	GLY B 99	-8.514	16.983	32.229	1.00 13.21	C
ATOM	2429	O	GLY B 99	-9.472	17.729	32.435	1.00 13.70	O
ATOM	2430	N	GLY B 100	-7.282	17.225	32.674	1.00 13.10	N
ATOM	2431	CA	GLY B 100	-6.928	18.378	33.490	1.00 12.90	C
ATOM	2432	C	GLY B 100	-5.760	19.108	32.859	1.00 13.01	C
ATOM	2433	O	GLY B 100	-5.657	19.170	31.645	1.00 13.25	O
ATOM	2434	N	PHE B 101	-4.881	19.662	33.682	1.00 13.09	N
ATOM	2435	CA	PHE B 101	-3.784	20.498	33.210	1.00 13.66	C
ATOM	2436	CB	PHE B 101	-4.044	21.972	33.611	1.00 13.74	C
ATOM	2437	CG	PHE B 101	-5.386	22.527	33.127	1.00 13.84	C
ATOM	2438	CD1	PHE B 101	-6.590	22.204	33.787	1.00 13.93	C
ATOM	2439	CE1	PHE B 101	-7.824	22.697	33.341	1.00 11.66	C
ATOM	2440	CZ	PHE B 101	-7.865	23.546	32.225	1.00 12.27	C
ATOM	2441	CE2	PHE B 101	-6.691	23.893	31.582	1.00 11.17	C
ATOM	2442	CD2	PHE B 101	-5.449	23.382	32.037	1.00 12.41	C
ATOM	2443	C	PHE B 101	-2.447	19.996	33.780	1.00 13.95	C
ATOM	2444	O	PHE B 101	-2.410	19.008	34.500	1.00 13.50	O
ATOM	2445	N	TYR B 102	-1.347	20.670	33.460	1.00 14.88	N
ATOM	2446	CA	TYR B 102	-0.074	20.376	34.097	1.00 15.69	C
ATOM	2447	CB	TYR B 102	1.009	21.335	33.603	1.00 16.07	C
ATOM	2448	CG	TYR B 102	1.464	21.027	32.187	1.00 16.43	C
ATOM	2449	CD1	TYR B 102	0.721	21.438	31.084	1.00 15.95	C
ATOM	2450	CE1	TYR B 102	1.124	21.126	29.778	1.00 16.82	C
ATOM	2451	CZ	TYR B 102	2.290	20.403	29.560	1.00 17.20	C
ATOM	2452	OH	TYR B 102	2.699	20.087	28.266	1.00 16.69	O
ATOM	2453	CE2	TYR B 102	3.049	19.983	30.646	1.00 17.84	C
ATOM	2454	CD2	TYR B 102	2.630	20.296	31.955	1.00 17.92	C
ATOM	2455	C	TYR B 102	-0.296	20.504	35.591	1.00 16.51	C
ATOM	2456	O	TYR B 102	-0.814	21.535	36.068	1.00 17.43	O
ATOM	2457	N	GLY B 103	0.019	19.437	36.328	1.00 16.77	N
ATOM	2458	CA	GLY B 103	-0.260	19.403	37.760	1.00 16.75	C

[0657]

ATOM	2459	C	GLY B 103	-1.422	18.516	38.177	1.00	16.91	C
ATOM	2460	O	GLY B 103	-1.422	18.002	39.292	1.00	16.54	O
ATOM	2461	N	SER B 104	-2.413	18.328	37.298	1.00	17.17	N
ATOM	2462	CA	SER B 104	-3.536	17.420	37.617	1.00	17.20	C
ATOM	2463	CB	SER B 104	-4.825	17.735	36.852	1.00	17.16	C
ATOM	2464	OG	SER B 104	-4.586	18.641	35.816	1.00	18.18	O
ATOM	2465	C	SER B 104	-3.222	15.932	37.547	1.00	16.89	C
ATOM	2466	O	SER B 104	-2.281	15.486	36.886	1.00	16.29	O
ATOM	2467	N	THR B 105	-4.095	15.180	38.208	1.00	17.06	N
ATOM	2468	CA	THR B 105	-3.773	13.888	38.771	1.00	16.41	C
ATOM	2469	CB	THR B 105	-3.671	14.096	40.309	1.00	16.20	C
ATOM	2470	OG1	THR B 105	-2.353	13.780	40.754	1.00	16.32	O
ATOM	2471	CG2	THR B 105	-4.781	13.407	41.141	1.00	15.04	C
ATOM	2472	C	THR B 105	-4.802	12.834	38.347	1.00	16.70	C
ATOM	2473	O	THR B 105	-4.659	11.662	38.661	1.00	17.40	O
ATOM	2474	N	ILE B 106	-5.830	13.263	37.621	1.00	16.63	N
ATOM	2475	CA	ILE B 106	-6.899	12.383	37.164	1.00	17.06	C
ATOM	2476	CB	ILE B 106	-8.234	12.690	37.858	1.00	17.08	C
ATOM	2477	CG1	ILE B 106	-8.166	12.311	39.355	1.00	17.13	C
ATOM	2478	CD1	ILE B 106	-9.107	13.131	40.275	1.00	14.56	C
ATOM	2479	CG2	ILE B 106	-9.379	11.969	37.138	1.00	15.82	C
ATOM	2480	C	ILE B 106	-7.093	12.532	35.668	1.00	17.59	C
ATOM	2481	O	ILE B 106	-7.314	13.622	35.174	1.00	17.87	O
ATOM	2482	N	TRP B 107	-7.006	11.438	34.924	1.00	18.64	N
ATOM	2483	CA	TRP B 107	-7.055	11.606	33.479	1.00	18.89	C
ATOM	2484	CB	TRP B 107	-5.747	11.230	32.784	1.00	18.59	C
ATOM	2485	CG	TRP B 107	-4.692	12.149	33.346	1.00	18.84	C
ATOM	2486	CD1	TRP B 107	-3.875	11.900	34.415	1.00	19.16	C
ATOM	2487	NE1	TRP B 107	-3.086	12.998	34.681	1.00	19.47	N
ATOM	2488	CE2	TRP B 107	-3.402	13.997	33.797	1.00	19.44	C
ATOM	2489	CD2	TRP B 107	-4.429	13.505	32.951	1.00	18.83	C
ATOM	2490	CE3	TRP B 107	-4.935	14.340	31.947	1.00	18.26	C
ATOM	2491	CZ3	TRP B 107	-4.411	15.623	31.823	1.00	19.06	C
ATOM	2492	CH2	TRP B 107	-3.383	16.084	32.679	1.00	18.46	C
ATOM	2493	CZ2	TRP B 107	-2.867	15.288	33.663	1.00	18.30	C
ATOM	2494	C	TRP B 107	-8.353	11.235	32.810	1.00	19.15	C
ATOM	2495	O	TRP B 107	-9.339	11.957	32.942	1.00	20.64	O
ATOM	2496	N	PHE B 108	-8.430	10.126	32.121	1.00	18.55	N
ATOM	2497	CA	PHE B 108	-9.606	10.018	31.269	1.00	17.84	C
ATOM	2498	CB	PHE B 108	-9.217	9.348	29.970	1.00	16.87	C
ATOM	2499	CG	PHE B 108	-8.004	9.980	29.362	1.00	15.75	C
ATOM	2500	CD1	PHE B 108	-6.882	9.231	29.069	1.00	13.87	C
ATOM	2501	CE1	PHE B 108	-5.755	9.840	28.526	1.00	14.97	C
ATOM	2502	CZ	PHE B 108	-5.743	11.228	28.310	1.00	14.18	C
ATOM	2503	CE2	PHE B 108	-6.850	11.983	28.633	1.00	11.83	C

[0658]

ATOM	2504	CD2 PHE B 108	-7.965	11.368	29.160	1.00 14.18	C
ATOM	2505	C PHE B 108	-10.797	9.442	32.031	1.00 18.09	C
ATOM	2506	O PHE B 108	-11.110	8.248	31.960	1.00 18.26	O
ATOM	2507	N ASP B 109	-11.430	10.322	32.797	1.00 17.80	N
ATOM	2508	CA ASP B 109	-12.413	9.884	33.765	1.00 18.17	C
ATOM	2509	CB ASP B 109	-12.321	10.655	35.108	1.00 18.10	C
ATOM	2510	CG ASP B 109	-12.385	12.172	34.960	1.00 18.16	C
ATOM	2511	OD1 ASP B 109	-12.138	12.721	33.860	1.00 18.83	O
ATOM	2512	OD2 ASP B 109	-12.666	12.825	35.988	1.00 17.33	O
ATOM	2513	C ASP B 109	-13.818	9.847	33.212	1.00 18.19	C
ATOM	2514	O ASP B 109	-14.662	9.141	33.755	1.00 18.69	O
ATOM	2515	N PHE B 110	-14.056	10.593	32.136	1.00 17.96	N
ATOM	2516	CA PHE B 110	-15.327	10.573	31.428	1.00 17.75	C
ATOM	2517	CB PHE B 110	-16.150	11.808	31.760	1.00 18.06	C
ATOM	2518	CG PHE B 110	-16.749	11.770	33.111	1.00 20.04	C
ATOM	2519	CD1 PHE B 110	-16.065	12.322	34.212	1.00 22.90	C
ATOM	2520	CE1 PHE B 110	-16.625	12.287	35.504	1.00 21.72	C
ATOM	2521	CZ PHE B 110	-17.867	11.677	35.695	1.00 21.14	C
ATOM	2522	CE2 PHE B 110	-18.555	11.125	34.598	1.00 22.55	C
ATOM	2523	CD2 PHE B 110	-17.992	11.175	33.315	1.00 21.41	C
ATOM	2524	C PHE B 110	-15.066	10.530	29.939	1.00 17.46	C
ATOM	2525	O PHE B 110	-14.212	11.281	29.431	1.00 17.37	O
ATOM	2526	N TRP B 111	-15.791	9.654	29.240	1.00 16.70	N
ATOM	2527	CA TRP B 111	-15.631	9.528	27.792	1.00 16.30	C
ATOM	2528	CB TRP B 111	-15.140	8.124	27.414	1.00 15.35	C
ATOM	2529	CG TRP B 111	-13.811	7.754	28.006	1.00 14.43	C
ATOM	2530	CD1 TRP B 111	-13.485	7.717	29.333	1.00 12.67	C
ATOM	2531	NE1 TRP B 111	-12.174	7.339	29.489	1.00 12.73	N
ATOM	2532	CE2 TRP B 111	-11.624	7.103	28.257	1.00 13.38	C
ATOM	2533	CD2 TRP B 111	-12.630	7.351	27.293	1.00 13.88	C
ATOM	2534	CE3 TRP B 111	-12.325	7.172	25.935	1.00 13.50	C
ATOM	2535	CZ3 TRP B 111	-11.015	6.761	25.582	1.00 13.86	C
ATOM	2536	CH2 TRP B 111	-10.041	6.524	26.573	1.00 13.59	C
ATOM	2537	CZ2 TRP B 111	-10.331	6.685	27.909	1.00 13.49	C
ATOM	2538	C TRP B 111	-16.919	9.845	27.055	1.00 16.60	C
ATOM	2539	O TRP B 111	-17.987	9.982	27.657	1.00 16.61	O
ATOM	2540	N GLY B 112	-16.804	9.984	25.741	1.00 17.20	N
ATOM	2541	CA GLY B 112	-17.974	10.001	24.861	1.00 17.45	C
ATOM	2542	C GLY B 112	-18.215	8.577	24.415	1.00 17.38	C
ATOM	2543	O GLY B 112	-17.353	7.728	24.603	1.00 17.39	O
ATOM	2544	N GLN B 113	-19.384	8.314	23.843	1.00 17.81	N
ATOM	2545	CA GLN B 113	-19.758	6.964	23.412	1.00 18.46	C
ATOM	2546	CB GLN B 113	-21.267	6.880	23.117	1.00 18.32	C
ATOM	2547	CG GLN B 113	-21.704	7.432	21.761	1.00 19.38	C
ATOM	2548	CD GLN B 113	-21.815	8.963	21.689	1.00 20.48	C

[0659]

ATOM	2549	OE1	GLN B 113	-21.091	9.708	22.373	1.00	20.00	O
ATOM	2550	NE2	GLN B 113	-22.727	9.437	20.836	1.00	19.11	N
ATOM	2551	C	GLN B 113	-18.918	6.500	22.216	1.00	18.84	C
ATOM	2552	O	GLN B 113	-18.930	5.336	21.841	1.00	18.87	O
ATOM	2553	N	GLY B 114	-18.169	7.430	21.640	1.00	19.69	N
ATOM	2554	CA	GLY B 114	-17.326	7.147	20.492	1.00	20.17	C
ATOM	2555	C	GLY B 114	-18.051	7.444	19.202	1.00	20.45	C
ATOM	2556	O	GLY B 114	-19.272	7.317	19.127	1.00	20.35	O
ATOM	2557	N	THR B 115	-17.291	7.868	18.200	1.00	21.13	N
ATOM	2558	CA	THR B 115	-17.791	7.954	16.829	1.00	21.91	C
ATOM	2559	CB	THR B 115	-17.969	9.415	16.345	1.00	21.81	C
ATOM	2560	OG1	THR B 115	-17.639	9.505	14.956	1.00	22.14	O
ATOM	2561	CG2	THR B 115	-17.097	10.346	17.111	1.00	22.51	C
ATOM	2562	C	THR B 115	-16.939	7.115	15.860	1.00	21.91	C
ATOM	2563	O	THR B 115	-15.749	7.381	15.684	1.00	21.75	O
ATOM	2564	N	MET B 116	-17.564	6.093	15.268	1.00	22.35	N
ATOM	2565	CA	MET B 116	-16.915	5.251	14.256	1.00	22.21	C
ATOM	2566	CB	MET B 116	-17.707	3.937	14.026	1.00	22.51	C
ATOM	2567	CG	MET B 116	-17.098	2.924	13.015	1.00	23.67	C
ATOM	2568	SD	MET B 116	-15.428	2.274	13.384	1.00	29.60	S
ATOM	2569	CE	MET B 116	-15.842	0.739	14.240	1.00	31.29	C
ATOM	2570	C	MET B 116	-16.726	6.034	12.956	1.00	21.86	C
ATOM	2571	O	MET B 116	-17.636	6.722	12.483	1.00	21.48	O
ATOM	2572	N	VAL B 117	-15.528	5.937	12.398	1.00	21.70	N
ATOM	2573	CA	VAL B 117	-15.215	6.580	11.129	1.00	21.94	C
ATOM	2574	CB	VAL B 117	-14.189	7.723	11.294	1.00	22.15	C
ATOM	2575	CG1	VAL B 117	-13.698	8.203	9.922	1.00	21.51	C
ATOM	2576	CG2	VAL B 117	-14.768	8.881	12.143	1.00	20.34	C
ATOM	2577	C	VAL B 117	-14.681	5.537	10.158	1.00	22.45	C
ATOM	2578	O	VAL B 117	-13.710	4.828	10.446	1.00	22.57	O
ATOM	2579	N	THR B 118	-15.336	5.436	9.011	1.00	23.06	N
ATOM	2580	CA	THR B 118	-14.968	4.455	8.005	1.00	23.62	C
ATOM	2581	CB	THR B 118	-16.131	3.493	7.720	1.00	23.55	C
ATOM	2582	OG1	THR B 118	-16.889	3.299	8.918	1.00	23.55	O
ATOM	2583	CG2	THR B 118	-15.612	2.166	7.238	1.00	23.77	C
ATOM	2584	C	THR B 118	-14.547	5.186	6.727	1.00	24.31	C
ATOM	2585	O	THR B 118	-15.257	6.082	6.235	1.00	24.06	O
ATOM	2586	N	VAL B 119	-13.382	4.808	6.211	1.00	24.80	N
ATOM	2587	CA	VAL B 119	-12.826	5.438	5.032	1.00	25.65	C
ATOM	2588	CB	VAL B 119	-11.553	6.268	5.373	1.00	25.92	C
ATOM	2589	CG1	VAL B 119	-11.093	7.087	4.167	1.00	24.55	C
ATOM	2590	CG2	VAL B 119	-11.819	7.190	6.582	1.00	26.05	C
ATOM	2591	C	VAL B 119	-12.506	4.372	3.996	1.00	26.32	C
ATOM	2592	O	VAL B 119	-11.546	3.604	4.170	1.00	26.37	O
ATOM	2593	N	SER B 120	-13.310	4.344	2.924	1.00	26.67	N

[0660]

ATOM	2594	CA	SER B 120	-13.195	3.346	1.841	1.00 26.96	C
ATOM	2595	CB	SER B 120	-14.163	2.187	2.098	1.00 26.76	C
ATOM	2596	OG	SER B 120	-13.828	1.024	1.357	1.00 26.72	O
ATOM	2597	C	SER B 120	-13.511	3.970	0.478	1.00 27.30	C
ATOM	2598	O	SER B 120	-14.099	5.052	0.396	1.00 28.04	O
ATOM	2599	N	SER B 121	-13.131	3.296	-0.597	1.00 26.97	N
ATOM	2600	CA	SER B 121	-13.549	3.735	-1.919	1.00 26.51	C
ATOM	2601	CB	SER B 121	-12.567	3.249	-2.959	1.00 26.23	C
ATOM	2602	OG	SER B 121	-11.372	3.960	-2.758	1.00 27.20	O
ATOM	2603	C	SER B 121	-14.958	3.275	-2.263	1.00 26.32	C
ATOM	2604	O	SER B 121	-15.590	3.823	-3.173	1.00 26.91	O
ATOM	2605	N	ALA B 122	-15.455	2.283	-1.531	1.00 25.43	N
ATOM	2606	CA	ALA B 122	-16.714	1.654	-1.869	1.00 24.89	C
ATOM	2607	CB	ALA B 122	-17.006	0.521	-0.925	1.00 24.94	C
ATOM	2608	C	ALA B 122	-17.848	2.655	-1.860	1.00 24.53	C
ATOM	2609	O	ALA B 122	-17.715	3.760	-1.351	1.00 24.30	O
ATOM	2610	N	SER B 123	-18.963	2.258	-2.446	1.00 24.51	N
ATOM	2611	CA	SER B 123	-20.154	3.082	-2.464	1.00 24.48	C
ATOM	2612	CB	SER B 123	-20.561	3.400	-3.904	1.00 24.31	C
ATOM	2613	OG	SER B 123	-19.576	4.210	-4.527	1.00 23.96	O
ATOM	2614	C	SER B 123	-21.235	2.290	-1.774	1.00 24.53	C
ATOM	2615	O	SER B 123	-21.145	1.066	-1.673	1.00 24.17	O
ATOM	2616	N	THR B 124	-22.256	2.978	-1.285	1.00 24.84	N
ATOM	2617	CA	THR B 124	-23.350	2.271	-0.649	1.00 25.30	C
ATOM	2618	CB	THR B 124	-24.456	3.218	-0.237	1.00 24.84	C
ATOM	2619	OG1	THR B 124	-23.865	4.296	0.489	1.00 25.11	O
ATOM	2620	CG2	THR B 124	-25.439	2.524	0.668	1.00 24.69	C
ATOM	2621	C	THR B 124	-23.834	1.166	-1.588	1.00 25.95	C
ATOM	2622	O	THR B 124	-23.959	1.370	-2.793	1.00 26.25	O
ATOM	2623	N	LYS B 125	-24.026	-0.024	-1.029	1.00 26.49	N
ATOM	2624	CA	LYS B 125	-24.475	-1.192	-1.782	1.00 26.73	C
ATOM	2625	CB	LYS B 125	-23.276	-1.970	-2.329	1.00 26.77	C
ATOM	2626	CG	LYS B 125	-23.354	-2.349	-3.806	1.00 28.48	C
ATOM	2627	CD	LYS B 125	-24.437	-3.403	-4.142	1.00 32.39	C
ATOM	2628	CE	LYS B 125	-23.891	-4.831	-4.127	1.00 32.33	C
ATOM	2629	NZ	LYS B 125	-22.536	-4.852	-4.725	1.00 32.13	N
ATOM	2630	C	LYS B 125	-25.266	-2.076	-0.823	1.00 26.39	C
ATOM	2631	O	LYS B 125	-24.760	-2.438	0.244	1.00 26.12	O
ATOM	2632	N	GLY B 126	-26.518	-2.365	-1.185	1.00 25.95	N
ATOM	2633	CA	GLY B 126	-27.342	-3.329	-0.473	1.00 25.04	C
ATOM	2634	C	GLY B 126	-26.769	-4.726	-0.645	1.00 24.99	C
ATOM	2635	O	GLY B 126	-25.982	-4.975	-1.571	1.00 24.94	O
ATOM	2636	N	PRO B 127	-27.117	-5.644	0.272	1.00 24.86	N
ATOM	2637	CA	PRO B 127	-26.622	-7.008	0.197	1.00 24.81	C
ATOM	2638	CB	PRO B 127	-26.643	-7.443	1.652	1.00 24.68	C

[0661]

ATOM	2639	CG	PRO B 127	-27.804	-6.733	2.209	1.00 24.49	C
ATOM	2640	CD	PRO B 127	-27.943	-5.438	1.471	1.00 24.71	C
ATOM	2641	C	PRO B 127	-27.510	-7.957	-0.592	1.00 24.79	C
ATOM	2642	O	PRO B 127	-28.725	-7.785	-0.652	1.00 24.98	O
ATOM	2643	N	SER B 128	-26.886	-8.961	-1.183	1.00 24.50	N
ATOM	2644	CA	SER B 128	-27.597	-10.137	-1.620	1.00 24.37	C
ATOM	2645	CB	SER B 128	-26.796	-10.844	-2.698	1.00 24.47	C
ATOM	2646	OG	SER B 128	-26.387	-9.928	-3.703	1.00 25.31	O
ATOM	2647	C	SER B 128	-27.709	-11.028	-0.398	1.00 23.99	C
ATOM	2648	O	SER B 128	-26.767	-11.102	0.396	1.00 24.61	O
ATOM	2649	N	VAL B 129	-28.852	-11.691	-0.238	1.00 23.33	N
ATOM	2650	CA	VAL B 129	-29.063	-12.631	0.865	1.00 22.20	C
ATOM	2651	CB	VAL B 129	-30.285	-12.252	1.727	1.00 22.03	C
ATOM	2652	CG1	VAL B 129	-30.378	-13.170	2.950	1.00 21.20	C
ATOM	2653	CG2	VAL B 129	-30.227	-10.793	2.150	1.00 20.54	C
ATOM	2654	C	VAL B 129	-29.302	-14.025	0.308	1.00 22.26	C
ATOM	2655	O	VAL B 129	-30.276	-14.239	-0.405	1.00 22.63	O
ATOM	2656	N	PHE B 130	-28.427	-14.973	0.635	1.00 22.12	N
ATOM	2657	CA	PHE B 130	-28.578	-16.359	0.169	1.00 21.91	C
ATOM	2658	CB	PHE B 130	-27.339	-16.798	-0.616	1.00 21.66	C
ATOM	2659	CG	PHE B 130	-26.934	-15.846	-1.702	1.00 20.51	C
ATOM	2660	CD1	PHE B 130	-27.773	-15.604	-2.786	1.00 18.80	C
ATOM	2661	CE1	PHE B 130	-27.414	-14.722	-3.794	1.00 18.36	C
ATOM	2662	CZ	PHE B 130	-26.188	-14.069	-3.744	1.00 20.03	C
ATOM	2663	CE2	PHE B 130	-25.329	-14.294	-2.659	1.00 21.33	C
ATOM	2664	CD2	PHE B 130	-25.710	-15.198	-1.647	1.00 20.61	C
ATOM	2665	C	PHE B 130	-28.838	-17.330	1.318	1.00 22.19	C
ATOM	2666	O	PHE B 130	-28.452	-17.062	2.448	1.00 21.94	O
ATOM	2667	N	PRO B 131	-29.506	-18.464	1.036	1.00 23.00	N
ATOM	2668	CA	PRO B 131	-29.765	-19.441	2.097	1.00 23.37	C
ATOM	2669	CB	PRO B 131	-30.974	-20.226	1.572	1.00 23.12	C
ATOM	2670	CG	PRO B 131	-30.861	-20.151	0.088	1.00 22.70	C
ATOM	2671	CD	PRO B 131	-30.084	-18.896	-0.256	1.00 23.24	C
ATOM	2672	C	PRO B 131	-28.607	-20.386	2.336	1.00 23.86	C
ATOM	2673	O	PRO B 131	-27.921	-20.790	1.399	1.00 24.23	O
ATOM	2674	N	LEU B 132	-28.392	-20.708	3.604	1.00 24.57	N
ATOM	2675	CA	LEU B 132	-27.497	-21.766	4.016	1.00 25.27	C
ATOM	2676	CB	LEU B 132	-26.537	-21.277	5.107	1.00 24.96	C
ATOM	2677	CG	LEU B 132	-25.684	-20.053	4.724	1.00 24.08	C
ATOM	2678	CD1	LEU B 132	-25.298	-19.214	5.938	1.00 23.95	C
ATOM	2679	CD2	LEU B 132	-24.462	-20.485	3.974	1.00 21.96	C
ATOM	2680	C	LEU B 132	-28.465	-22.810	4.516	1.00 26.10	C
ATOM	2681	O	LEU B 132	-28.986	-22.717	5.621	1.00 25.51	O
ATOM	2682	N	ALA B 133	-28.737	-23.780	3.648	1.00 27.87	N
ATOM	2683	CA	ALA B 133	-29.848	-24.708	3.833	1.00 29.33	C

[0662]

ATOM	2684	CB	ALA B 133	-30.480 -25.038	2.494	1.00 28.90	C
ATOM	2685	C	ALA B 133	-29.413 -25.976	4.560	1.00 30.72	C
ATOM	2686	O	ALA B 133	-28.275 -26.446	4.370	1.00 31.09	O
ATOM	2687	N	PRO B 134	-30.314 -26.531	5.395	1.00 32.09	N
ATOM	2688	CA	PRO B 134	-30.066 -27.773	6.143	1.00 33.42	C
ATOM	2689	CB	PRO B 134	-31.165 -27.759	7.206	1.00 33.41	C
ATOM	2690	CG	PRO B 134	-32.308 -26.999	6.548	1.00 32.74	C
ATOM	2691	CD	PRO B 134	-31.658 -25.974	5.667	1.00 32.01	C
ATOM	2692	C	PRO B 134	-30.196 -29.034	5.273	1.00 34.75	C
ATOM	2693	O	PRO B 134	-30.902 -29.014	4.261	1.00 34.91	O
ATOM	2694	N	SER B 135	-29.507 -30.102	5.686	1.00 36.45	N
ATOM	2695	CA	SER B 135	-29.494 -31.429	5.033	1.00 38.03	C
ATOM	2696	CB	SER B 135	-28.944 -31.373	3.587	1.00 38.24	C
ATOM	2697	OG	SER B 135	-27.753 -30.598	3.479	1.00 38.36	O
ATOM	2698	C	SER B 135	-28.670 -32.395	5.898	1.00 38.80	C
ATOM	2699	O	SER B 135	-28.859 -32.432	7.117	1.00 38.96	O
ATOM	2700	N	SER B 136	-27.768 -33.153	5.256	1.00 39.78	N
ATOM	2701	CA	SER B 136	-26.803 -34.094	5.896	1.00 40.20	C
ATOM	2702	CB	SER B 136	-25.341 -33.772	5.466	1.00 40.61	C
ATOM	2703	OG	SER B 136	-24.760 -32.714	6.225	1.00 39.90	O
ATOM	2704	C	SER B 136	-26.912 -34.253	7.427	1.00 40.11	C
ATOM	2705	O	SER B 136	-25.912 -34.230	8.150	1.00 39.83	O
ATOM	2706	N	SER B 140	-33.465 -39.250	11.718	1.00 47.15	N
ATOM	2707	CA	SER B 140	-32.771 -37.963	11.660	1.00 47.10	C
ATOM	2708	CB	SER B 140	-33.775 -36.808	11.818	1.00 47.30	C
ATOM	2709	OG	SER B 140	-34.648 -37.008	12.924	1.00 47.48	O
ATOM	2710	C	SER B 140	-31.633 -37.846	12.695	1.00 46.83	C
ATOM	2711	O	SER B 140	-31.702 -38.449	13.787	1.00 46.79	O
ATOM	2712	N	GLY B 141	-30.598 -37.071	12.336	1.00 46.09	N
ATOM	2713	CA	GLY B 141	-29.435 -36.805	13.218	1.00 44.73	C
ATOM	2714	C	GLY B 141	-29.626 -35.600	14.142	1.00 43.58	C
ATOM	2715	O	GLY B 141	-29.885 -34.492	13.668	1.00 43.54	O
ATOM	2716	N	GLY B 142	-29.500 -35.831	15.455	1.00 42.37	N
ATOM	2717	CA	GLY B 142	-29.694 -34.821	16.510	1.00 40.47	C
ATOM	2718	C	GLY B 142	-30.288 -33.472	16.105	1.00 39.33	C
ATOM	2719	O	GLY B 142	-31.515 -33.283	16.120	1.00 39.31	O
ATOM	2720	N	THR B 143	-29.406 -32.538	15.736	1.00 37.43	N
ATOM	2721	CA	THR B 143	-29.781 -31.148	15.478	1.00 35.34	C
ATOM	2722	CB	THR B 143	-29.181 -30.184	16.550	1.00 35.66	C
ATOM	2723	OG1	THR B 143	-28.024 -29.525	16.023	1.00 34.92	O
ATOM	2724	CG2	THR B 143	-28.814 -30.930	17.849	1.00 35.39	C
ATOM	2725	C	THR B 143	-29.371 -30.673	14.071	1.00 33.83	C
ATOM	2726	O	THR B 143	-28.454 -31.223	13.466	1.00 33.65	O
ATOM	2727	N	ALA B 144	-30.047 -29.637	13.577	1.00 31.87	N
ATOM	2728	CA	ALA B 144	-29.820 -29.103	12.245	1.00 30.18	C

[0663]

ATOM	2729	CB	ALA B 144	-31.080	-29.214	11.464	1.00	30.20	C
ATOM	2730	C	ALA B 144	-29.342	-27.644	12.270	1.00	29.35	C
ATOM	2731	O	ALA B 144	-29.573	-26.934	13.251	1.00	28.95	O
ATOM	2732	N	ALA B 145	-28.699	-27.196	11.181	1.00	28.38	N
ATOM	2733	CA	ALA B 145	-28.225	-25.800	11.050	1.00	27.02	C
ATOM	2734	CB	ALA B 145	-26.705	-25.753	11.206	1.00	26.87	C
ATOM	2735	C	ALA B 145	-28.674	-25.049	9.773	1.00	26.65	C
ATOM	2736	O	ALA B 145	-28.719	-25.638	8.709	1.00	26.85	O
ATOM	2737	N	LEU B 146	-29.013	-23.755	9.924	1.00	26.39	N
ATOM	2738	CA	LEU B 146	-29.342	-22.743	8.852	1.00	25.60	C
ATOM	2739	CB	LEU B 146	-30.841	-22.474	8.821	1.00	25.24	C
ATOM	2740	CG	LEU B 146	-31.710	-23.432	9.637	1.00	25.94	C
ATOM	2741	CD1	LEU B 146	-33.013	-22.799	10.058	1.00	26.06	C
ATOM	2742	CD2	LEU B 146	-31.954	-24.694	8.879	1.00	26.47	C
ATOM	2743	C	LEU B 146	-28.616	-21.441	9.276	1.00	24.66	C
ATOM	2744	O	LEU B 146	-28.190	-21.400	10.429	1.00	24.91	O
ATOM	2745	N	GLY B 147	-28.513	-20.355	8.484	1.00	23.79	N
ATOM	2746	CA	GLY B 147	-29.396	-19.963	7.387	1.00	23.02	C
ATOM	2747	C	GLY B 147	-28.988	-18.914	6.347	1.00	22.77	C
ATOM	2748	O	GLY B 147	-29.059	-19.218	5.176	1.00	23.33	O
ATOM	2749	N	CYS B 148	-28.606	-17.687	6.716	1.00	22.30	N
ATOM	2750	CA	CYS B 148	-28.293	-16.615	5.707	1.00	21.94	C
ATOM	2751	CB	CYS B 148	-29.331	-15.499	5.857	1.00	21.56	C
ATOM	2752	SG	CYS B 148	-31.079	-16.064	5.745	1.00	19.66	S
ATOM	2753	C	CYS B 148	-26.892	-16.096	6.029	1.00	21.92	C
ATOM	2754	O	CYS B 148	-26.745	-15.519	7.088	1.00	22.91	O
ATOM	2755	N	LEU B 149	-25.833	-16.197	5.219	1.00	21.50	N
ATOM	2756	CA	LEU B 149	-25.487	-15.605	3.909	1.00	20.83	C
ATOM	2757	CB	LEU B 149	-25.056	-16.587	2.816	1.00	20.90	C
ATOM	2758	CG	LEU B 149	-23.790	-16.056	2.078	1.00	21.19	C
ATOM	2759	CD1	LEU B 149	-22.740	-15.394	2.977	1.00	20.62	C
ATOM	2760	CD2	LEU B 149	-23.096	-17.111	1.215	1.00	20.88	C
ATOM	2761	C	LEU B 149	-25.903	-14.189	3.417	1.00	20.47	C
ATOM	2762	O	LEU B 149	-26.626	-14.037	2.440	1.00	20.58	O
ATOM	2763	N	VAL B 150	-25.337	-13.182	4.079	1.00	19.73	N
ATOM	2764	CA	VAL B 150	-25.582	-11.779	3.752	1.00	18.82	C
ATOM	2765	CB	VAL B 150	-25.969	-10.994	4.987	1.00	18.65	C
ATOM	2766	CG1	VAL B 150	-26.091	-9.529	4.664	1.00	17.82	C
ATOM	2767	CG2	VAL B 150	-27.279	-11.549	5.564	1.00	18.74	C
ATOM	2768	C	VAL B 150	-24.327	-11.189	3.131	1.00	18.89	C
ATOM	2769	O	VAL B 150	-23.344	-10.922	3.827	1.00	17.76	O
ATOM	2770	N	LYS B 151	-24.370	-10.999	1.811	1.00	19.04	N
ATOM	2771	CA	LYS B 151	-23.146	-10.813	1.045	1.00	19.45	C
ATOM	2772	CB	LYS B 151	-22.923	-12.041	0.163	1.00	19.37	C
ATOM	2773	CG	LYS B 151	-21.500	-12.200	-0.297	1.00	20.46	C

[0664]

ATOM	2774	CD	LYS B 151	-21.328	-13.348	-1.265	1.00	21.68	C
ATOM	2775	CE	LYS B 151	-19.838	-13.594	-1.555	1.00	22.65	C
ATOM	2776	NZ	LYS B 151	-19.274	-12.582	-2.506	1.00	22.31	N
ATOM	2777	C	LYS B 151	-23.062	-9.510	0.223	1.00	19.47	C
ATOM	2778	O	LYS B 151	-24.072	-8.975	-0.222	1.00	19.54	O
ATOM	2779	N	ASP B 152	-21.834	-9.033	0.039	1.00	19.52	N
ATOM	2780	CA	ASP B 152	-21.507	-7.831	-0.736	1.00	19.67	C
ATOM	2781	CB	ASP B 152	-21.379	-8.154	-2.227	1.00	19.40	C
ATOM	2782	CG	ASP B 152	-20.450	-9.326	-2.498	1.00	19.50	C
ATOM	2783	OD1	ASP B 152	-20.967	-10.404	-2.828	1.00	20.57	O
ATOM	2784	OD2	ASP B 152	-19.209	-9.192	-2.389	1.00	19.30	O
ATOM	2785	C	ASP B 152	-22.443	-6.631	-0.472	1.00	19.94	C
ATOM	2786	O	ASP B 152	-23.363	-6.334	-1.265	1.00	20.52	O
ATOM	2787	N	TYR B 153	-22.207	-5.976	0.665	1.00	19.33	N
ATOM	2788	CA	TYR B 153	-22.869	-4.735	1.042	1.00	18.93	C
ATOM	2789	CB	TYR B 153	-23.992	-4.993	2.069	1.00	18.65	C
ATOM	2790	CG	TYR B 153	-23.489	-5.453	3.418	1.00	18.84	C
ATOM	2791	CD1	TYR B 153	-23.296	-6.815	3.689	1.00	18.44	C
ATOM	2792	CE1	TYR B 153	-22.802	-7.246	4.930	1.00	17.60	C
ATOM	2793	CZ	TYR B 153	-22.506	-6.316	5.901	1.00	18.09	C
ATOM	2794	OH	TYR B 153	-22.039	-6.741	7.108	1.00	18.02	O
ATOM	2795	CE2	TYR B 153	-22.686	-4.956	5.666	1.00	18.25	C
ATOM	2796	CD2	TYR B 153	-23.182	-4.530	4.429	1.00	18.29	C
ATOM	2797	C	TYR B 153	-21.832	-3.751	1.612	1.00	19.23	C
ATOM	2798	O	TYR B 153	-20.751	-4.158	2.092	1.00	19.32	O
ATOM	2799	N	PHE B 154	-22.159	-2.460	1.559	1.00	19.12	N
ATOM	2800	CA	PHE B 154	-21.313	-1.425	2.149	1.00	18.95	C
ATOM	2801	CB	PHE B 154	-20.173	-1.084	1.198	1.00	18.60	C
ATOM	2802	CG	PHE B 154	-19.302	0.010	1.689	1.00	19.20	C
ATOM	2803	CD1	PHE B 154	-19.639	1.342	1.458	1.00	19.23	C
ATOM	2804	CE1	PHE B 154	-18.835	2.376	1.935	1.00	18.72	C
ATOM	2805	CZ	PHE B 154	-17.688	2.082	2.647	1.00	18.79	C
ATOM	2806	CE2	PHE B 154	-17.341	0.750	2.889	1.00	19.38	C
ATOM	2807	CD2	PHE B 154	-18.151	-0.276	2.413	1.00	19.79	C
ATOM	2808	C	PHE B 154	-22.137	-0.166	2.486	1.00	19.15	C
ATOM	2809	O	PHE B 154	-23.025	0.210	1.713	1.00	19.18	O
ATOM	2810	N	PRO B 155	-21.867	0.486	3.645	1.00	19.19	N
ATOM	2811	CA	PRO B 155	-20.901	0.177	4.697	1.00	19.01	C
ATOM	2812	CB	PRO B 155	-20.697	1.541	5.353	1.00	19.01	C
ATOM	2813	CG	PRO B 155	-22.059	2.151	5.315	1.00	18.33	C
ATOM	2814	CD	PRO B 155	-22.638	1.707	3.982	1.00	19.06	C
ATOM	2815	C	PRO B 155	-21.510	-0.784	5.719	1.00	19.15	C
ATOM	2816	O	PRO B 155	-22.493	-1.448	5.412	1.00	19.28	O
ATOM	2817	N	GLU B 156	-20.938	-0.834	6.922	1.00	19.36	N
ATOM	2818	CA	GLU B 156	-21.564	-1.466	8.084	1.00	19.49	C

[0665]

ATOM	2819	CB	GLU B 156	-20.498	-1.706	9.157	1.00	19.41	C
ATOM	2820	CG	GLU B 156	-19.437	-2.753	8.821	1.00	19.48	C
ATOM	2821	CD	GLU B 156	-19.707	-4.086	9.500	1.00	21.35	C
ATOM	2822	OE1	GLU B 156	-20.817	-4.644	9.317	1.00	22.27	O
ATOM	2823	OE2	GLU B 156	-18.811	-4.580	10.229	1.00	21.47	O
ATOM	2824	C	GLU B 156	-22.663	-0.522	8.624	1.00	19.80	C
ATOM	2825	O	GLU B 156	-22.707	0.652	8.258	1.00	19.96	O
ATOM	2826	N	PRO B 157	-23.566	-1.015	9.487	1.00	20.08	N
ATOM	2827	CA	PRO B 157	-23.789	-2.367	9.943	1.00	20.53	C
ATOM	2828	CB	PRO B 157	-24.203	-2.145	11.396	1.00	20.38	C
ATOM	2829	CG	PRO B 157	-25.001	-0.861	11.350	1.00	19.38	C
ATOM	2830	CD	PRO B 157	-24.480	-0.075	10.170	1.00	20.11	C
ATOM	2831	C	PRO B 157	-24.954	-3.017	9.209	1.00	21.13	C
ATOM	2832	O	PRO B 157	-25.697	-2.344	8.496	1.00	20.92	O
ATOM	2833	N	VAL B 158	-25.126	-4.316	9.424	1.00	21.78	N
ATOM	2834	CA	VAL B 158	-26.326	-5.003	8.999	1.00	22.26	C
ATOM	2835	CB	VAL B 158	-26.005	-6.016	7.873	1.00	22.39	C
ATOM	2836	CG1	VAL B 158	-25.184	-7.183	8.405	1.00	22.91	C
ATOM	2837	CG2	VAL B 158	-27.265	-6.520	7.222	1.00	23.22	C
ATOM	2838	C	VAL B 158	-26.950	-5.664	10.236	1.00	22.54	C
ATOM	2839	O	VAL B 158	-26.253	-6.197	11.091	1.00	22.10	O
ATOM	2840	N	THR B 159	-28.268	-5.574	10.331	1.00	23.30	N
ATOM	2841	CA	THR B 159	-29.048	-6.201	11.384	1.00	23.90	C
ATOM	2842	CB	THR B 159	-30.196	-5.270	11.770	1.00	23.75	C
ATOM	2843	OG1	THR B 159	-29.676	-4.262	12.627	1.00	24.51	O
ATOM	2844	CG2	THR B 159	-31.321	-5.996	12.507	1.00	25.04	C
ATOM	2845	C	THR B 159	-29.603	-7.526	10.850	1.00	24.37	C
ATOM	2846	O	THR B 159	-30.159	-7.558	9.738	1.00	24.88	O
ATOM	2847	N	VAL B 160	-29.430	-8.611	11.607	1.00	24.09	N
ATOM	2848	CA	VAL B 160	-30.084	-9.873	11.267	1.00	24.20	C
ATOM	2849	CB	VAL B 160	-29.106	-11.012	10.866	1.00	24.12	C
ATOM	2850	CG1	VAL B 160	-29.885	-12.248	10.435	1.00	22.78	C
ATOM	2851	CG2	VAL B 160	-28.190	-10.571	9.752	1.00	24.05	C
ATOM	2852	C	VAL B 160	-30.934	-10.343	12.430	1.00	24.72	C
ATOM	2853	O	VAL B 160	-30.544	-10.231	13.592	1.00	25.29	O
ATOM	2854	N	SER B 161	-32.089	-10.902	12.105	1.00	24.91	N
ATOM	2855	CA	SER B 161	-33.036	-11.329	13.099	1.00	24.83	C
ATOM	2856	CB	SER B 161	-33.992	-10.179	13.372	1.00	24.72	C
ATOM	2857	OG	SER B 161	-35.277	-10.662	13.681	1.00	26.95	O
ATOM	2858	C	SER B 161	-33.749	-12.540	12.512	1.00	24.65	C
ATOM	2859	O	SER B 161	-33.712	-12.737	11.299	1.00	25.03	O
ATOM	2860	N	TRP B 162	-34.381	-13.356	13.355	1.00	24.36	N
ATOM	2861	CA	TRP B 162	-35.046	-14.576	12.887	1.00	24.02	C
ATOM	2862	CB	TRP B 162	-34.313	-15.812	13.381	1.00	23.01	C
ATOM	2863	CG	TRP B 162	-33.009	-16.011	12.708	1.00	22.18	C

[0666]

ATOM	2864	CD1 TRP B 162	-31.794 -15.518	13.100	1.00 20.62	C
ATOM	2865	NE1 TRP B 162	-30.816 -15.917	12.211	1.00 20.90	N
ATOM	2866	CE2 TRP B 162	-31.391 -16.676	11.226	1.00 21.11	C
ATOM	2867	CD2 TRP B 162	-32.776 -16.754	11.504	1.00 21.82	C
ATOM	2868	CE3 TRP B 162	-33.604 -17.484	10.632	1.00 21.00	C
ATOM	2869	CZ3 TRP B 162	-33.032 -18.103	9.528	1.00 20.50	C
ATOM	2870	CH2 TRP B 162	-31.657 -18.001	9.276	1.00 21.11	C
ATOM	2871	CZ2 TRP B 162	-30.818 -17.298	10.115	1.00 21.28	C
ATOM	2872	C TRP B 162	-36.505 -14.639	13.294	1.00 24.72	C
ATOM	2873	O TRP B 162	-36.867 -14.245	14.407	1.00 25.17	O
ATOM	2874	N ASN B 163	-37.328 -15.171	12.392	1.00 25.22	N
ATOM	2875	CA ASN B 163	-38.782 -15.082	12.491	1.00 25.90	C
ATOM	2876	CB ASN B 163	-39.364 -16.320	13.162	1.00 25.82	C
ATOM	2877	CG ASN B 163	-38.997 -17.604	12.419	1.00 27.28	C
ATOM	2878	OD1 ASN B 163	-38.427 -17.557	11.324	1.00 27.27	O
ATOM	2879	ND2 ASN B 163	-39.316 -18.758	13.014	1.00 27.47	N
ATOM	2880	C ASN B 163	-39.237 -13.775	13.138	1.00 26.17	C
ATOM	2881	O ASN B 163	-39.841 -13.754	14.204	1.00 25.93	O
ATOM	2882	N SER B 164	-38.905 -12.676	12.470	1.00 26.82	N
ATOM	2883	CA SER B 164	-39.289 -11.336	12.915	1.00 27.64	C
ATOM	2884	CB SER B 164	-40.665 -10.932	12.338	1.00 27.72	C
ATOM	2885	OG SER B 164	-41.478 -12.061	12.063	1.00 27.43	O
ATOM	2886	C SER B 164	-39.256 -11.188	14.435	1.00 27.63	C
ATOM	2887	O SER B 164	-40.202 -10.684	15.035	1.00 28.13	O
ATOM	2888	N GLY B 165	-38.171 -11.657	15.047	1.00 27.48	N
ATOM	2889	CA GLY B 165	-37.987 -11.549	16.500	1.00 27.21	C
ATOM	2890	C GLY B 165	-38.176 -12.811	17.329	1.00 26.56	C
ATOM	2891	O GLY B 165	-37.544 -12.963	18.363	1.00 26.59	O
ATOM	2892	N ALA B 166	-39.024 -13.715	16.855	1.00 26.33	N
ATOM	2893	CA ALA B 166	-39.538 -14.837	17.647	1.00 26.32	C
ATOM	2894	CB ALA B 166	-40.788 -15.422	16.972	1.00 26.38	C
ATOM	2895	C ALA B 166	-38.553 -15.963	17.960	1.00 26.53	C
ATOM	2896	O ALA B 166	-38.736 -16.683	18.943	1.00 27.09	O
ATOM	2897	N LEU B 167	-37.542 -16.145	17.112	1.00 26.35	N
ATOM	2898	CA LEU B 167	-36.538 -17.188	17.311	1.00 25.65	C
ATOM	2899	CB LEU B 167	-36.411 -18.036	16.055	1.00 25.08	C
ATOM	2900	CG LEU B 167	-35.240 -19.002	15.904	1.00 25.01	C
ATOM	2901	CD1 LEU B 167	-35.416 -20.271	16.726	1.00 24.66	C
ATOM	2902	CD2 LEU B 167	-35.098 -19.364	14.446	1.00 24.48	C
ATOM	2903	C LEU B 167	-35.206 -16.524	17.673	1.00 25.90	C
ATOM	2904	O LEU B 167	-34.634 -15.773	16.875	1.00 26.27	O
ATOM	2905	N THR B 168	-34.736 -16.777	18.890	1.00 25.66	N
ATOM	2906	CA THR B 168	-33.493 -16.195	19.386	1.00 25.44	C
ATOM	2907	CB THR B 168	-33.770 -15.148	20.472	1.00 25.55	C
ATOM	2908	OG1 THR B 168	-34.708 -15.690	21.410	1.00 26.69	O

[0667]

ATOM	2909	CG2 THR B 168	-34.343	-13.873	19.869	1.00	24.44	C
ATOM	2910	C THR B 168	-32.529	-17.262	19.933	1.00	25.32	C
ATOM	2911	O THR B 168	-31.319	-17.038	19.979	1.00	24.95	O
ATOM	2912	N SER B 169	-33.070	-18.416	20.329	1.00	25.17	N
ATOM	2913	CA SER B 169	-32.268	-19.538	20.841	1.00	25.26	C
ATOM	2914	CB SER B 169	-33.170	-20.594	21.495	1.00	25.41	C
ATOM	2915	OG SER B 169	-33.492	-20.248	22.828	1.00	27.17	O
ATOM	2916	C SER B 169	-31.404	-20.221	19.776	1.00	24.90	C
ATOM	2917	O SER B 169	-31.912	-20.734	18.755	1.00	24.74	O
ATOM	2918	N GLY B 170	-30.102	-20.256	20.035	1.00	24.31	N
ATOM	2919	CA GLY B 170	-29.162	-20.927	19.136	1.00	24.10	C
ATOM	2920	C GLY B 170	-28.747	-20.094	17.929	1.00	23.62	C
ATOM	2921	O GLY B 170	-28.056	-20.585	17.034	1.00	23.42	O
ATOM	2922	N VAL B 171	-29.164	-18.831	17.911	1.00	22.90	N
ATOM	2923	CA VAL B 171	-28.796	-17.914	16.833	1.00	22.39	C
ATOM	2924	CB VAL B 171	-29.807	-16.738	16.738	1.00	22.26	C
ATOM	2925	CG1 VAL B 171	-29.341	-15.692	15.758	1.00	20.70	C
ATOM	2926	CG2 VAL B 171	-31.198	-17.261	16.378	1.00	22.05	C
ATOM	2927	C VAL B 171	-27.374	-17.369	17.035	1.00	21.92	C
ATOM	2928	O VAL B 171	-27.047	-16.854	18.097	1.00	21.72	O
ATOM	2929	N HIS B 172	-26.532	-17.503	16.019	1.00	21.36	N
ATOM	2930	CA HIS B 172	-25.243	-16.823	16.013	1.00	20.98	C
ATOM	2931	CB HIS B 172	-24.069	-17.801	16.067	1.00	21.24	C
ATOM	2932	CG HIS B 172	-23.997	-18.581	17.345	1.00	22.26	C
ATOM	2933	ND1 HIS B 172	-23.544	-18.034	18.525	1.00	22.95	N
ATOM	2934	CE1 HIS B 172	-23.609	-18.944	19.481	1.00	22.74	C
ATOM	2935	NE2 HIS B 172	-24.081	-20.062	18.963	1.00	21.71	N
ATOM	2936	CD2 HIS B 172	-24.330	-19.864	17.628	1.00	22.28	C
ATOM	2937	C HIS B 172	-25.154	-15.968	14.775	1.00	20.51	C
ATOM	2938	O HIS B 172	-25.254	-16.474	13.651	1.00	20.59	O
ATOM	2939	N THR B 173	-24.996	-14.665	14.990	1.00	19.62	N
ATOM	2940	CA THR B 173	-24.761	-13.741	13.902	1.00	18.67	C
ATOM	2941	CB THR B 173	-25.786	-12.597	13.930	1.00	18.82	C
ATOM	2942	OG1 THR B 173	-27.095	-13.159	13.722	1.00	18.68	O
ATOM	2943	CG2 THR B 173	-25.510	-11.576	12.840	1.00	18.34	C
ATOM	2944	C THR B 173	-23.300	-13.309	13.951	1.00	18.00	C
ATOM	2945	O THR B 173	-22.854	-12.693	14.906	1.00	17.85	O
ATOM	2946	N PHE B 174	-22.543	-13.689	12.926	1.00	17.55	N
ATOM	2947	CA PHE B 174	-21.095	-13.471	12.926	1.00	16.71	C
ATOM	2948	CB PHE B 174	-20.418	-14.427	11.952	1.00	15.79	C
ATOM	2949	CG PHE B 174	-20.519	-15.841	12.377	1.00	14.96	C
ATOM	2950	CD1 PHE B 174	-21.595	-16.622	11.984	1.00	14.06	C
ATOM	2951	CE1 PHE B 174	-21.711	-17.929	12.417	1.00	13.44	C
ATOM	2952	CZ PHE B 174	-20.752	-18.467	13.284	1.00	14.75	C
ATOM	2953	CE2 PHE B 174	-19.692	-17.695	13.699	1.00	13.90	C

[0668]

ATOM	2954	CD2	PHE B 174	-19.577	-16.383	13.246	1.00	15.14	C
ATOM	2955	C	PHE B 174	-20.704	-12.024	12.674	1.00	16.71	C
ATOM	2956	O	PHE B 174	-21.356	-11.336	11.907	1.00	16.95	O
ATOM	2957	N	PRO B 175	-19.662	-11.543	13.362	1.00	16.92	N
ATOM	2958	CA	PRO B 175	-19.080	-10.274	12.981	1.00	17.03	C
ATOM	2959	CB	PRO B 175	-17.754	-10.272	13.742	1.00	16.33	C
ATOM	2960	CG	PRO B 175	-18.039	-11.034	14.929	1.00	16.79	C
ATOM	2961	CD	PRO B 175	-18.972	-12.123	14.530	1.00	17.07	C
ATOM	2962	C	PRO B 175	-18.813	-10.310	11.481	1.00	17.34	C
ATOM	2963	O	PRO B 175	-18.430	-11.368	10.962	1.00	17.27	O
ATOM	2964	N	ALA B 176	-19.033	-9.188	10.791	1.00	17.57	N
ATOM	2965	CA	ALA B 176	-18.784	-9.126	9.337	1.00	17.93	C
ATOM	2966	CB	ALA B 176	-19.441	-7.917	8.731	1.00	18.12	C
ATOM	2967	C	ALA B 176	-17.304	-9.163	8.966	1.00	17.80	C
ATOM	2968	O	ALA B 176	-16.440	-8.670	9.692	1.00	18.33	O
ATOM	2969	N	VAL B 177	-17.031	-9.743	7.813	1.00	17.69	N
ATOM	2970	CA	VAL B 177	-15.681	-9.876	7.288	1.00	17.54	C
ATOM	2971	CB	VAL B 177	-15.450	-11.374	6.970	1.00	17.73	C
ATOM	2972	CG1	VAL B 177	-14.880	-11.600	5.605	1.00	17.61	C
ATOM	2973	CG2	VAL B 177	-14.641	-12.061	8.094	1.00	16.10	C
ATOM	2974	C	VAL B 177	-15.515	-8.919	6.087	1.00	18.18	C
ATOM	2975	O	VAL B 177	-16.463	-8.709	5.311	1.00	18.01	O
ATOM	2976	N	LEU B 178	-14.352	-8.287	5.957	1.00	18.79	N
ATOM	2977	CA	LEU B 178	-14.139	-7.338	4.850	1.00	19.82	C
ATOM	2978	CB	LEU B 178	-13.193	-6.204	5.257	1.00	19.82	C
ATOM	2979	CG	LEU B 178	-13.452	-4.752	4.817	1.00	19.72	C
ATOM	2980	CD1	LEU B 178	-12.242	-3.857	5.111	1.00	19.13	C
ATOM	2981	CD2	LEU B 178	-13.852	-4.642	3.371	1.00	17.91	C
ATOM	2982	C	LEU B 178	-13.532	-8.084	3.681	1.00	20.58	C
ATOM	2983	O	LEU B 178	-12.470	-8.680	3.822	1.00	20.90	O
ATOM	2984	N	GLN B 179	-14.189	-8.067	2.530	1.00	21.86	N
ATOM	2985	CA	GLN B 179	-13.705	-8.869	1.399	1.00	23.37	C
ATOM	2986	CB	GLN B 179	-14.865	-9.342	0.538	1.00	23.15	C
ATOM	2987	CG	GLN B 179	-15.810	-10.235	1.287	1.00	23.15	C
ATOM	2988	CD	GLN B 179	-17.075	-10.483	0.527	1.00	24.29	C
ATOM	2989	OE1	GLN B 179	-17.925	-9.594	0.401	1.00	26.14	O
ATOM	2990	NE2	GLN B 179	-17.226	-11.697	0.020	1.00	23.49	N
ATOM	2991	C	GLN B 179	-12.665	-8.107	0.578	1.00	24.46	C
ATOM	2992	O	GLN B 179	-12.453	-6.909	0.815	1.00	24.52	O
ATOM	2993	N	SER B 180	-12.005	-8.788	-0.367	1.00	25.46	N
ATOM	2994	CA	SER B 180	-10.968	-8.135	-1.183	1.00	26.01	C
ATOM	2995	CB	SER B 180	-10.232	-9.146	-2.053	1.00	26.39	C
ATOM	2996	OG	SER B 180	-10.894	-9.318	-3.300	1.00	28.18	O
ATOM	2997	C	SER B 180	-11.585	-7.036	-2.047	1.00	25.93	C
ATOM	2998	O	SER B 180	-10.931	-6.050	-2.393	1.00	26.07	O

[0669]

ATOM	2999	N	SER B 181	-12.852	-7.214	-2.398	1.00 26.04	N
ATOM	3000	CA	SER B 181	-13.643	-6.113	-2.895	1.00 26.34	C
ATOM	3001	CB	SER B 181	-15.019	-6.610	-3.305	1.00 26.08	C
ATOM	3002	OG	SER B 181	-15.820	-6.874	-2.164	1.00 25.65	O
ATOM	3003	C	SER B 181	-13.771	-5.139	-1.718	1.00 27.17	C
ATOM	3004	O	SER B 181	-13.657	-5.530	-0.542	1.00 27.55	O
ATOM	3005	N	ASP B 182	-14.029	-3.875	-1.992	1.00 26.98	N
ATOM	3006	CA	ASP B 182	-14.206	-2.948	-0.867	1.00 27.15	C
ATOM	3007	CB	ASP B 182	-14.342	-1.497	-1.408	1.00 28.31	C
ATOM	3008	CG	ASP B 182	-13.647	-1.295	-2.784	1.00 30.84	C
ATOM	3009	OD1	ASP B 182	-14.290	-0.700	-3.689	1.00 34.07	O
ATOM	3010	OD2	ASP B 182	-12.475	-1.735	-2.960	1.00 32.18	O
ATOM	3011	C	ASP B 182	-15.397	-3.348	0.075	1.00 25.59	C
ATOM	3012	O	ASP B 182	-15.742	-2.617	1.011	1.00 25.20	O
ATOM	3013	N	LEU B 183	-15.971	-4.531	-0.152	1.00 24.02	N
ATOM	3014	CA	LEU B 183	-17.310	-4.872	0.344	1.00 22.90	C
ATOM	3015	CB	LEU B 183	-18.158	-5.365	-0.830	1.00 23.13	C
ATOM	3016	CG	LEU B 183	-18.261	-4.460	-2.069	1.00 22.59	C
ATOM	3017	CD1	LEU B 183	-18.837	-5.237	-3.248	1.00 21.02	C
ATOM	3018	CD2	LEU B 183	-19.092	-3.214	-1.782	1.00 20.29	C
ATOM	3019	C	LEU B 183	-17.400	-5.878	1.515	1.00 21.98	C
ATOM	3020	O	LEU B 183	-16.500	-6.696	1.728	1.00 21.62	O
ATOM	3021	N	TYR B 184	-18.499	-5.812	2.263	1.00 20.64	N
ATOM	3022	CA	TYR B 184	-18.642	-6.629	3.462	1.00 19.82	C
ATOM	3023	CB	TYR B 184	-19.172	-5.808	4.629	1.00 20.00	C
ATOM	3024	CG	TYR B 184	-18.246	-4.753	5.195	1.00 19.34	C
ATOM	3025	CD1	TYR B 184	-18.305	-3.442	4.740	1.00 19.94	C
ATOM	3026	CE1	TYR B 184	-17.491	-2.460	5.271	1.00 20.99	C
ATOM	3027	CZ	TYR B 184	-16.609	-2.779	6.296	1.00 21.30	C
ATOM	3028	OH	TYR B 184	-15.802	-1.783	6.819	1.00 20.81	O
ATOM	3029	CE2	TYR B 184	-16.545	-4.075	6.777	1.00 19.42	C
ATOM	3030	CD2	TYR B 184	-17.366	-5.048	6.226	1.00 19.08	C
ATOM	3031	C	TYR B 184	-19.567	-7.817	3.249	1.00 19.25	C
ATOM	3032	O	TYR B 184	-20.373	-7.832	2.328	1.00 19.29	O
ATOM	3033	N	SER B 185	-19.452	-8.799	4.137	1.00 18.33	N
ATOM	3034	CA	SER B 185	-20.141	-10.074	4.010	1.00 17.51	C
ATOM	3035	CB	SER B 185	-19.399	-10.966	3.005	1.00 17.23	C
ATOM	3036	OG	SER B 185	-20.003	-12.238	2.886	1.00 16.40	O
ATOM	3037	C	SER B 185	-20.219	-10.754	5.379	1.00 17.23	C
ATOM	3038	O	SER B 185	-19.226	-10.824	6.107	1.00 17.02	O
ATOM	3039	N	LEU B 186	-21.406	-11.231	5.737	1.00 17.12	N
ATOM	3040	CA	LEU B 186	-21.574	-11.987	6.965	1.00 17.28	C
ATOM	3041	CB	LEU B 186	-21.971	-11.077	8.132	1.00 17.56	C
ATOM	3042	CG	LEU B 186	-23.335	-10.438	8.343	1.00 16.45	C
ATOM	3043	CD1	LEU B 186	-24.434	-11.431	8.674	1.00 13.38	C

[0670]

ATOM	3044	CD2	LEU B 186	-23.145	-9.473	9.491	1.00	15.93	C
ATOM	3045	C	LEU B 186	-22.560	-13.108	6.837	1.00	17.69	C
ATOM	3046	O	LEU B 186	-23.237	-13.240	5.820	1.00	18.24	O
ATOM	3047	N	SER B 187	-22.638	-13.919	7.884	1.00	18.46	N
ATOM	3048	CA	SER B 187	-23.563	-15.032	7.930	1.00	19.15	C
ATOM	3049	CB	SER B 187	-22.811	-16.320	7.662	1.00	19.44	C
ATOM	3050	OG	SER B 187	-21.686	-16.367	8.520	1.00	20.70	O
ATOM	3051	C	SER B 187	-24.217	-15.105	9.288	1.00	19.51	C
ATOM	3052	O	SER B 187	-23.762	-14.478	10.248	1.00	19.44	O
ATOM	3053	N	SER B 188	-25.272	-15.914	9.347	1.00	20.33	N
ATOM	3054	CA	SER B 188	-26.136	-16.103	10.499	1.00	20.55	C
ATOM	3055	CB	SER B 188	-26.858	-14.771	10.747	1.00	20.16	C
ATOM	3056	OG	SER B 188	-27.969	-14.895	11.630	1.00	20.00	O
ATOM	3057	C	SER B 188	-27.150	-17.140	10.020	1.00	21.13	C
ATOM	3058	O	SER B 188	-27.524	-17.079	8.858	1.00	21.18	O
ATOM	3059	N	VAL B 189	-27.624	-18.133	10.765	1.00	22.08	N
ATOM	3060	CA	VAL B 189	-27.060	-19.157	11.652	1.00	22.81	C
ATOM	3061	CB	VAL B 189	-25.588	-19.651	11.506	1.00	23.00	C
ATOM	3062	CG1	VAL B 189	-25.033	-19.406	10.094	1.00	22.94	C
ATOM	3063	CG2	VAL B 189	-24.690	-19.168	12.648	1.00	24.13	C
ATOM	3064	C	VAL B 189	-27.772	-19.533	12.942	1.00	23.26	C
ATOM	3065	O	VAL B 189	-27.698	-18.837	13.954	1.00	23.42	O
ATOM	3066	N	VAL B 190	-28.529	-20.615	12.845	1.00	23.83	N
ATOM	3067	CA	VAL B 190	-29.292	-21.121	13.964	1.00	24.72	C
ATOM	3068	CB	VAL B 190	-30.719	-20.480	14.022	1.00	24.43	C
ATOM	3069	CG1	VAL B 190	-31.428	-20.527	12.676	1.00	25.06	C
ATOM	3070	CG2	VAL B 190	-31.558	-21.111	15.079	1.00	24.94	C
ATOM	3071	C	VAL B 190	-29.299	-22.644	13.918	1.00	25.43	C
ATOM	3072	O	VAL B 190	-29.540	-23.240	12.872	1.00	25.77	O
ATOM	3073	N	THR B 191	-28.956	-23.265	15.040	1.00	26.40	N
ATOM	3074	CA	THR B 191	-29.167	-24.693	15.223	1.00	27.47	C
ATOM	3075	CB	THR B 191	-28.194	-25.293	16.243	1.00	27.32	C
ATOM	3076	OG1	THR B 191	-28.337	-24.603	17.495	1.00	27.61	O
ATOM	3077	CG2	THR B 191	-26.767	-25.168	15.758	1.00	26.90	C
ATOM	3078	C	THR B 191	-30.593	-24.883	15.734	1.00	28.49	C
ATOM	3079	O	THR B 191	-31.063	-24.122	16.581	1.00	28.08	O
ATOM	3080	N	VAL B 192	-31.279	-25.887	15.196	1.00	30.17	N
ATOM	3081	CA	VAL B 192	-32.669	-26.186	15.548	1.00	31.74	C
ATOM	3082	CB	VAL B 192	-33.663	-25.636	14.495	1.00	31.76	C
ATOM	3083	CG1	VAL B 192	-33.670	-24.107	14.477	1.00	30.79	C
ATOM	3084	CG2	VAL B 192	-33.364	-26.227	13.108	1.00	31.38	C
ATOM	3085	C	VAL B 192	-32.839	-27.704	15.614	1.00	33.22	C
ATOM	3086	O	VAL B 192	-31.991	-28.438	15.092	1.00	33.12	O
ATOM	3087	N	PRO B 193	-33.933	-28.187	16.242	1.00	34.61	N
ATOM	3088	CA	PRO B 193	-34.139	-29.644	16.251	1.00	35.73	C

[0671]

ATOM	3089	CB	PRO B 193	-35.406	-29.835	17.100	1.00	35.28	C
ATOM	3090	CG	PRO B 193	-36.085	-28.522	17.078	1.00	35.58	C
ATOM	3091	CD	PRO B 193	-35.005	-27.472	16.959	1.00	34.73	C
ATOM	3092	C	PRO B 193	-34.353	-30.179	14.841	1.00	36.86	C
ATOM	3093	O	PRO B 193	-35.186	-29.658	14.087	1.00	36.88	O
ATOM	3094	N	SER B 194	-33.597	-31.213	14.498	1.00	38.16	N
ATOM	3095	CA	SER B 194	-33.696	-31.816	13.191	1.00	39.64	C
ATOM	3096	CB	SER B 194	-32.808	-33.046	13.122	1.00	39.83	C
ATOM	3097	OG	SER B 194	-32.767	-33.548	11.800	1.00	41.68	O
ATOM	3098	C	SER B 194	-35.134	-32.183	12.853	1.00	40.42	C
ATOM	3099	O	SER B 194	-35.514	-32.155	11.690	1.00	40.58	O
ATOM	3100	N	SER B 195	-35.930	-32.501	13.873	1.00	41.65	N
ATOM	3101	CA	SER B 195	-37.309	-32.976	13.690	1.00	42.80	C
ATOM	3102	CB	SER B 195	-37.870	-33.547	14.997	1.00	42.75	C
ATOM	3103	OG	SER B 195	-38.124	-32.512	15.926	1.00	42.49	O
ATOM	3104	C	SER B 195	-38.265	-31.924	13.135	1.00	43.49	C
ATOM	3105	O	SER B 195	-38.899	-32.146	12.105	1.00	43.95	O
ATOM	3106	N	SER B 196	-38.372	-30.790	13.820	1.00	44.31	N
ATOM	3107	CA	SER B 196	-39.285	-29.715	13.417	1.00	45.11	C
ATOM	3108	CB	SER B 196	-39.546	-28.772	14.601	1.00	45.51	C
ATOM	3109	OG	SER B 196	-38.428	-27.917	14.827	1.00	46.27	O
ATOM	3110	C	SER B 196	-38.736	-28.929	12.216	1.00	45.10	C
ATOM	3111	O	SER B 196	-38.282	-27.794	12.361	1.00	45.15	O
ATOM	3112	N	LEU B 197	-38.813	-29.541	11.039	1.00	45.26	N
ATOM	3113	CA	LEU B 197	-38.064	-29.130	9.854	1.00	45.65	C
ATOM	3114	CB	LEU B 197	-36.577	-29.011	10.212	1.00	45.12	C
ATOM	3115	CG	LEU B 197	-35.420	-28.935	9.217	1.00	44.52	C
ATOM	3116	CD1	LEU B 197	-34.401	-27.949	9.742	1.00	43.84	C
ATOM	3117	CD2	LEU B 197	-34.757	-30.282	8.970	1.00	42.98	C
ATOM	3118	C	LEU B 197	-38.287	-30.227	8.796	1.00	46.45	C
ATOM	3119	O	LEU B 197	-37.729	-31.325	8.914	1.00	47.34	O
ATOM	3120	N	GLY B 198	-39.131	-29.981	7.793	1.00	46.56	N
ATOM	3121	CA	GLY B 198	-39.922	-28.770	7.677	1.00	46.41	C
ATOM	3122	C	GLY B 198	-41.272	-28.875	8.367	1.00	46.16	C
ATOM	3123	O	GLY B 198	-42.196	-29.537	7.879	1.00	45.85	O
ATOM	3124	N	THR B 199	-41.368	-28.215	9.518	1.00	45.76	N
ATOM	3125	CA	THR B 199	-42.650	-27.979	10.149	1.00	45.10	C
ATOM	3126	CB	THR B 199	-43.022	-29.086	11.159	1.00	45.35	C
ATOM	3127	OG1	THR B 199	-44.403	-29.399	10.985	1.00	46.29	O
ATOM	3128	CG2	THR B 199	-42.768	-28.664	12.622	1.00	45.42	C
ATOM	3129	C	THR B 199	-42.691	-26.584	10.756	1.00	44.16	C
ATOM	3130	O	THR B 199	-43.729	-25.934	10.744	1.00	44.29	O
ATOM	3131	N	GLN B 200	-41.567	-26.127	11.293	1.00	43.13	N
ATOM	3132	CA	GLN B 200	-41.419	-24.710	11.596	1.00	42.18	C
ATOM	3133	CB	GLN B 200	-40.610	-24.467	12.875	1.00	42.68	C

[0672]

ATOM	3134	CG	GLN B 200	-41.458 -24.113	14.109	1.00	44.84	C
ATOM	3135	CD	GLN B 200	-42.117 -25.339	14.762	1.00	47.67	C
ATOM	3136	OE1	GLN B 200	-41.546 -25.958	15.671	1.00	48.85	O
ATOM	3137	NE2	GLN B 200	-43.313 -25.695	14.294	1.00	47.79	N
ATOM	3138	C	GLN B 200	-40.751 -24.058	10.400	1.00	40.71	C
ATOM	3139	O	GLN B 200	-39.781 -24.577	9.857	1.00	40.62	O
ATOM	3140	N	THR B 201	-41.305 -22.940	9.962	1.00	38.96	N
ATOM	3141	CA	THR B 201	-40.718 -22.194	8.877	1.00	37.13	C
ATOM	3142	CB	THR B 201	-41.773 -21.387	8.102	1.00	37.27	C
ATOM	3143	OG1	THR B 201	-42.365 -20.425	8.986	1.00	37.93	O
ATOM	3144	CG2	THR B 201	-42.862 -22.301	7.546	1.00	36.41	C
ATOM	3145	C	THR B 201	-39.672 -21.263	9.482	1.00	35.86	C
ATOM	3146	O	THR B 201	-39.858 -20.718	10.580	1.00	35.38	O
ATOM	3147	N	TYR B 202	-38.567 -21.106	8.763	1.00	34.33	N
ATOM	3148	CA	TYR B 202	-37.449 -20.284	9.214	1.00	32.81	C
ATOM	3149	CB	TYR B 202	-36.196 -21.157	9.457	1.00	33.09	C
ATOM	3150	CG	TYR B 202	-36.400 -22.210	10.535	1.00	32.85	C
ATOM	3151	CD1	TYR B 202	-36.412 -21.861	11.888	1.00	33.52	C
ATOM	3152	CE1	TYR B 202	-36.617 -22.819	12.887	1.00	34.44	C
ATOM	3153	CZ	TYR B 202	-36.811 -24.148	12.532	1.00	35.04	C
ATOM	3154	OH	TYR B 202	-37.012 -25.109	13.514	1.00	35.25	O
ATOM	3155	CE2	TYR B 202	-36.803 -24.515	11.189	1.00	34.09	C
ATOM	3156	CD2	TYR B 202	-36.600 -23.543	10.203	1.00	33.10	C
ATOM	3157	C	TYR B 202	-37.182 -19.152	8.223	1.00	31.33	C
ATOM	3158	O	TYR B 202	-36.856 -19.387	7.054	1.00	31.29	O
ATOM	3159	N	ILE B 203	-37.364 -17.928	8.703	1.00	29.39	N
ATOM	3160	CA	ILE B 203	-37.161 -16.732	7.916	1.00	27.56	C
ATOM	3161	CB	ILE B 203	-38.461 -15.919	7.780	1.00	27.50	C
ATOM	3162	CG1	ILE B 203	-39.545 -16.748	7.081	1.00	26.72	C
ATOM	3163	CD1	ILE B 203	-40.953 -16.236	7.303	1.00	26.23	C
ATOM	3164	CG2	ILE B 203	-38.193 -14.582	7.055	1.00	26.63	C
ATOM	3165	C	ILE B 203	-36.145 -15.869	8.622	1.00	26.84	C
ATOM	3166	O	ILE B 203	-36.281 -15.625	9.815	1.00	27.05	O
ATOM	3167	N	CYS B 204	-35.127 -15.413	7.893	1.00	25.89	N
ATOM	3168	CA	CYS B 204	-34.174 -14.448	8.420	1.00	24.75	C
ATOM	3169	CB	CYS B 204	-32.741 -14.813	8.020	1.00	24.41	C
ATOM	3170	SG	CYS B 204	-32.236 -14.471	6.323	1.00	23.29	S
ATOM	3171	C	CYS B 204	-34.565 -13.058	7.939	1.00	24.63	C
ATOM	3172	O	CYS B 204	-34.925 -12.890	6.788	1.00	24.50	O
ATOM	3173	N	ASN B 205	-34.536 -12.077	8.839	1.00	24.70	N
ATOM	3174	CA	ASN B 205	-34.852 -10.690	8.504	1.00	24.65	C
ATOM	3175	CB	ASN B 205	-35.844 -10.093	9.499	1.00	24.54	C
ATOM	3176	CG	ASN B 205	-36.900 -11.084	9.924	1.00	25.23	C
ATOM	3177	OD1	ASN B 205	-36.868 -11.583	11.045	1.00	26.19	O
ATOM	3178	ND2	ASN B 205	-37.827 -11.399	9.022	1.00	24.22	N

[0673]

ATOM	3179	C	ASN B 205	-33.593	-9.848	8.471	1.00 24.72	C
ATOM	3180	O	ASN B 205	-32.922	-9.665	9.487	1.00 24.58	O
ATOM	3181	N	VAL B 206	-33.288	-9.337	7.284	1.00 24.86	N
ATOM	3182	CA	VAL B 206	-32.080	-8.580	7.034	1.00 24.60	C
ATOM	3183	CB	VAL B 206	-31.342	-9.142	5.800	1.00 24.45	C
ATOM	3184	CG1	VAL B 206	-30.095	-8.361	5.517	1.00 24.68	C
ATOM	3185	CG2	VAL B 206	-30.994	-10.602	6.003	1.00 24.13	C
ATOM	3186	C	VAL B 206	-32.492	-7.139	6.798	1.00 24.94	C
ATOM	3187	O	VAL B 206	-33.454	-6.871	6.074	1.00 24.68	O
ATOM	3188	N	ASN B 207	-31.783	-6.223	7.450	1.00 25.56	N
ATOM	3189	CA	ASN B 207	-31.972	-4.792	7.275	1.00 25.96	C
ATOM	3190	CB	ASN B 207	-32.734	-4.187	8.462	1.00 25.94	C
ATOM	3191	CG	ASN B 207	-33.147	-2.712	8.240	1.00 26.68	C
ATOM	3192	OD1	ASN B 207	-32.827	-2.088	7.221	1.00 28.22	O
ATOM	3193	ND2	ASN B 207	-33.860	-2.158	9.210	1.00 25.84	N
ATOM	3194	C	ASN B 207	-30.601	-4.155	7.132	1.00 26.54	C
ATOM	3195	O	ASN B 207	-29.727	-4.347	7.970	1.00 26.26	O
ATOM	3196	N	HIS B 208	-30.412	-3.434	6.035	1.00 27.71	N
ATOM	3197	CA	HIS B 208	-29.212	-2.658	5.810	1.00 29.08	C
ATOM	3198	CB	HIS B 208	-28.414	-3.239	4.636	1.00 29.08	C
ATOM	3199	CG	HIS B 208	-27.294	-2.367	4.165	1.00 29.38	C
ATOM	3200	ND1	HIS B 208	-26.137	-2.178	4.889	1.00 30.05	N
ATOM	3201	CE1	HIS B 208	-25.335	-1.362	4.228	1.00 30.69	C
ATOM	3202	NE2	HIS B 208	-25.929	-1.016	3.100	1.00 30.29	N
ATOM	3203	CD2	HIS B 208	-27.156	-1.632	3.038	1.00 29.65	C
ATOM	3204	C	HIS B 208	-29.686	-1.225	5.566	1.00 30.20	C
ATOM	3205	O	HIS B 208	-29.939	-0.816	4.429	1.00 30.28	O
ATOM	3206	N	LYS B 209	-29.817	-0.472	6.660	1.00 31.48	N
ATOM	3207	CA	LYS B 209	-30.436	0.853	6.621	1.00 32.64	C
ATOM	3208	CB	LYS B 209	-30.640	1.444	8.035	1.00 33.23	C
ATOM	3209	CG	LYS B 209	-29.382	2.035	8.669	1.00 36.11	C
ATOM	3210	CD	LYS B 209	-29.571	3.508	9.107	1.00 39.87	C
ATOM	3211	CE	LYS B 209	-28.294	4.337	8.832	1.00 40.46	C
ATOM	3212	NZ	LYS B 209	-27.086	3.694	9.449	1.00 41.53	N
ATOM	3213	C	LYS B 209	-29.759	1.864	5.680	1.00 32.45	C
ATOM	3214	O	LYS B 209	-30.468	2.659	5.053	1.00 33.14	O
ATOM	3215	N	PRO B 210	-28.408	1.844	5.569	1.00 32.09	N
ATOM	3216	CA	PRO B 210	-27.723	2.811	4.692	1.00 31.86	C
ATOM	3217	CB	PRO B 210	-26.245	2.422	4.824	1.00 31.77	C
ATOM	3218	CG	PRO B 210	-26.147	1.727	6.106	1.00 31.83	C
ATOM	3219	CD	PRO B 210	-27.436	0.975	6.255	1.00 32.07	C
ATOM	3220	C	PRO B 210	-28.134	2.776	3.217	1.00 31.78	C
ATOM	3221	O	PRO B 210	-27.942	3.754	2.503	1.00 31.88	O
ATOM	3222	N	SER B 211	-28.682	1.655	2.765	1.00 31.97	N
ATOM	3223	CA	SER B 211	-29.125	1.523	1.385	1.00 31.94	C

[0674]

ATOM	3224	CB	SER B 211	-28.413	0.348	0.730	1.00 32.07	C
ATOM	3225	OG	SER B 211	-28.850	-0.865	1.329	1.00 32.00	O
ATOM	3226	C	SER B 211	-30.621	1.267	1.339	1.00 31.91	C
ATOM	3227	O	SER B 211	-31.161	0.914	0.284	1.00 31.88	O
ATOM	3228	N	ASN B 212	-31.278	1.444	2.484	1.00 31.80	N
ATOM	3229	CA	ASN B 212	-32.688	1.087	2.664	1.00 32.25	C
ATOM	3230	CB	ASN B 212	-33.602	2.203	2.148	1.00 32.77	C
ATOM	3231	CG	ASN B 212	-34.042	3.164	3.251	1.00 34.32	C
ATOM	3232	OD1	ASN B 212	-35.243	3.406	3.415	1.00 36.37	O
ATOM	3233	ND2	ASN B 212	-33.078	3.703	4.020	1.00 33.42	N
ATOM	3234	C	ASN B 212	-33.080	-0.269	2.060	1.00 31.98	C
ATOM	3235	O	ASN B 212	-34.125	-0.400	1.406	1.00 32.36	O
ATOM	3236	N	THR B 213	-32.225	-1.265	2.277	1.00 31.15	N
ATOM	3237	CA	THR B 213	-32.473	-2.627	1.839	1.00 30.44	C
ATOM	3238	CB	THR B 213	-31.182	-3.268	1.326	1.00 30.49	C
ATOM	3239	OG1	THR B 213	-30.652	-2.464	0.270	1.00 30.85	O
ATOM	3240	CG2	THR B 213	-31.422	-4.683	0.826	1.00 29.90	C
ATOM	3241	C	THR B 213	-32.974	-3.445	3.013	1.00 30.06	C
ATOM	3242	O	THR B 213	-32.299	-3.530	4.035	1.00 30.00	O
ATOM	3243	N	LYS B 214	-34.165	-4.019	2.854	1.00 29.72	N
ATOM	3244	CA	LYS B 214	-34.760	-4.973	3.794	1.00 29.45	C
ATOM	3245	CB	LYS B 214	-35.990	-4.378	4.486	1.00 29.13	C
ATOM	3246	CG	LYS B 214	-35.714	-3.672	5.810	1.00 29.96	C
ATOM	3247	CD	LYS B 214	-37.020	-3.425	6.597	1.00 30.77	C
ATOM	3248	CE	LYS B 214	-36.869	-3.777	8.108	1.00 33.33	C
ATOM	3249	NZ	LYS B 214	-36.747	-5.277	8.420	1.00 33.09	N
ATOM	3250	C	LYS B 214	-35.157	-6.233	3.021	1.00 28.98	C
ATOM	3251	O	LYS B 214	-35.815	-6.141	1.973	1.00 29.33	O
ATOM	3252	N	VAL B 215	-34.747	-7.398	3.524	1.00 28.32	N
ATOM	3253	CA	VAL B 215	-35.061	-8.687	2.900	1.00 27.42	C
ATOM	3254	CB	VAL B 215	-33.846	-9.280	2.174	1.00 27.45	C
ATOM	3255	CG1	VAL B 215	-34.179	-10.659	1.612	1.00 26.97	C
ATOM	3256	CG2	VAL B 215	-33.345	-8.345	1.074	1.00 26.85	C
ATOM	3257	C	VAL B 215	-35.510	-9.709	3.934	1.00 27.52	C
ATOM	3258	O	VAL B 215	-34.842	-9.915	4.954	1.00 27.61	O
ATOM	3259	N	ASP B 216	-36.648	-10.342	3.675	1.00 27.23	N
ATOM	3260	CA	ASP B 216	-37.085	-11.465	4.482	1.00 26.96	C
ATOM	3261	CB	ASP B 216	-38.539	-11.306	4.914	1.00 26.27	C
ATOM	3262	CG	ASP B 216	-38.736	-10.161	5.891	1.00 25.31	C
ATOM	3263	OD1	ASP B 216	-37.874	-9.958	6.778	1.00 24.58	O
ATOM	3264	OD2	ASP B 216	-39.758	-9.461	5.780	1.00 22.77	O
ATOM	3265	C	ASP B 216	-36.925	-12.665	3.593	1.00 27.63	C
ATOM	3266	O	ASP B 216	-37.600	-12.775	2.582	1.00 28.05	O
ATOM	3267	N	LYS B 217	-35.997	-13.543	3.947	1.00 28.45	N
ATOM	3268	CA	LYS B 217	-35.707	-14.720	3.147	1.00 29.42	C

[0675]

ATOM	3269	CB	LYS B 217	-34.230 -14.728	2.723	1.00 29.36	C
ATOM	3270	CG	LYS B 217	-33.688 -16.076	2.259	1.00 29.81	C
ATOM	3271	CD	LYS B 217	-34.201 -16.472	0.883	1.00 30.52	C
ATOM	3272	CE	LYS B 217	-33.128 -16.384	-0.170	1.00 30.29	C
ATOM	3273	NZ	LYS B 217	-33.576 -17.114	-1.379	1.00 30.42	N
ATOM	3274	C	LYS B 217	-36.071 -15.992	3.903	1.00 30.14	C
ATOM	3275	O	LYS B 217	-35.757 -16.141	5.077	1.00 30.05	O
ATOM	3276	N	ARG B 218	-36.750 -16.897	3.211	1.00 31.24	N
ATOM	3277	CA	ARG B 218	-37.085 -18.203	3.738	1.00 32.23	C
ATOM	3278	CB	ARG B 218	-38.349 -18.702	3.059	1.00 32.64	C
ATOM	3279	CG	ARG B 218	-38.901 -19.995	3.612	1.00 34.29	C
ATOM	3280	CD	ARG B 218	-40.389 -19.978	3.445	1.00 36.99	C
ATOM	3281	NE	ARG B 218	-40.975 -21.291	3.630	1.00 40.51	N
ATOM	3282	CZ	ARG B 218	-42.286 -21.518	3.641	1.00 43.95	C
ATOM	3283	NH1	ARG B 218	-42.733 -22.760	3.820	1.00 45.16	N
ATOM	3284	NH2	ARG B 218	-43.152 -20.506	3.478	1.00 42.95	N
ATOM	3285	C	ARG B 218	-35.940 -19.145	3.439	1.00 32.52	C
ATOM	3286	O	ARG B 218	-35.398 -19.126	2.337	1.00 32.49	O
ATOM	3287	N	VAL B 219	-35.570 -19.954	4.430	1.00 33.15	N
ATOM	3288	CA	VAL B 219	-34.527 -20.966	4.285	1.00 33.58	C
ATOM	3289	CB	VAL B 219	-33.487 -20.872	5.413	1.00 33.12	C
ATOM	3290	CG1	VAL B 219	-32.290 -21.754	5.117	1.00 32.72	C
ATOM	3291	CG2	VAL B 219	-33.049 -19.449	5.624	1.00 32.94	C
ATOM	3292	C	VAL B 219	-35.196 -22.337	4.336	1.00 34.78	C
ATOM	3293	O	VAL B 219	-35.702 -22.753	5.371	1.00 34.93	O
ATOM	3294	N	GLU B 220	-35.235 -23.034	3.214	1.00 36.20	N
ATOM	3295	CA	GLU B 220	-35.828 -24.354	3.214	1.00 37.67	C
ATOM	3296	CB	GLU B 220	-36.869 -24.463	2.098	1.00 37.58	C
ATOM	3297	CG	GLU B 220	-38.305 -24.421	2.627	1.00 38.80	C
ATOM	3298	CD	GLU B 220	-39.355 -24.108	1.560	1.00 38.78	C
ATOM	3299	OE1	GLU B 220	-39.171 -24.516	0.393	1.00 40.22	O
ATOM	3300	OE2	GLU B 220	-40.379 -23.461	1.902	1.00 40.32	O
ATOM	3301	C	GLU B 220	-34.762 -25.448	3.116	1.00 38.24	C
ATOM	3302	O	GLU B 220	-33.678 -25.201	2.591	1.00 38.07	O
ATOM	3303	N	PRO B 221	-35.050 -26.647	3.668	1.00 39.25	N
ATOM	3304	CA	PRO B 221	-34.274 -27.859	3.348	1.00 39.91	C
ATOM	3305	CB	PRO B 221	-35.146 -28.979	3.912	1.00 39.70	C
ATOM	3306	CG	PRO B 221	-35.900 -28.341	5.025	1.00 39.32	C
ATOM	3307	CD	PRO B 221	-36.109 -26.912	4.663	1.00 39.11	C
ATOM	3308	C	PRO B 221	-34.153 -28.004	1.828	1.00 40.78	C
ATOM	3309	O	PRO B 221	-35.078 -27.615	1.111	1.00 40.82	O
ATOM	3310	N	LYS B 222	-33.045 -28.550	1.328	1.00 41.84	N
ATOM	3311	CA	LYS B 222	-32.761 -28.440	-0.120	1.00 42.82	C
ATOM	3312	CB	LYS B 222	-31.265 -28.178	-0.386	1.00 43.17	C
ATOM	3313	CG	LYS B 222	-30.310 -29.399	-0.243	1.00 45.07	C

[0676]

ATOM	3314	CD	LYS B 222	-30.156	-30.192	-1.577	1.00	48.01	C
ATOM	3315	CE	LYS B 222	-29.948	-29.268	-2.804	1.00	48.25	C
ATOM	3316	NZ	LYS B 222	-30.358	-29.916	-4.076	1.00	48.65	N
ATOM	3317	C	LYS B 222	-33.332	-29.551	-1.020	1.00	42.79	C
ATOM	3318	O	LYS B 222	-33.363	-30.725	-0.650	1.00	42.87	O
ATOM	3319	MG	MG M 301	2.841	11.391	39.790	1.00	8.56	MG
ATOM	3320	MG	MG M 302	5.388	12.268	36.963	1.00	18.93	MG
ATOM	3321	MG	MG M 303	-5.933	-18.358	36.217	1.00	21.89	MG
ATOM	3322	O25	S1P S 401	3.817	13.000	38.270	1.00	16.16	O
ATOM	3323	P22	S1P S 401	3.655	14.241	39.119	1.00	13.18	P
ATOM	3324	O23	S1P S 401	3.754	13.948	40.575	1.00	15.50	O
ATOM	3325	O24	S1P S 401	4.460	15.415	38.652	1.00	15.05	O
ATOM	3326	O1	S1P S 401	2.092	14.603	38.970	1.00	13.56	O
ATOM	3327	C1	S1P S 401	1.636	15.415	37.900	1.00	14.35	C
ATOM	3328	C2	S1P S 401	1.331	14.595	36.642	1.00	15.91	C
ATOM	3329	N2	S1P S 401	1.053	13.159	36.959	1.00	13.57	N
ATOM	3330	C3	S1P S 401	0.155	15.223	35.858	1.00	15.55	C
ATOM	3331	O3	S1P S 401	-0.017	16.639	36.204	1.00	12.84	O
ATOM	3332	C4	S1P S 401	0.301	14.960	34.334	1.00	15.87	C
ATOM	3333	C5	S1P S 401	1.474	14.826	33.661	1.00	14.59	C
ATOM	3334	C6	S1P S 401	1.345	14.559	32.129	1.00	13.79	C
ATOM	3335	C7	S1P S 401	1.875	15.700	31.195	1.00	15.17	C
ATOM	3336	C8	S1P S 401	1.066	17.100	31.114	1.00	16.31	C
ATOM	3337	C9	S1P S 401	-0.506	16.916	30.812	1.00	15.46	C
ATOM	3338	C10	S1P S 401	-0.991	18.201	30.160	1.00	16.66	C
ATOM	3339	C11	S1P S 401	-2.469	17.863	29.502	1.00	17.84	C
ATOM	3340	C12	S1P S 401	-2.393	18.695	27.985	1.00	17.29	C
ATOM	3341	C13	S1P S 401	-3.547	19.687	27.832	1.00	19.49	C
ATOM	3342	C14	S1P S 401	-3.284	20.566	26.751	1.00	20.27	C
ATOM	3343	C15	S1P S 401	-3.587	22.102	27.308	1.00	19.06	C
ATOM	3344	C16	S1P S 401	-2.345	22.906	28.099	1.00	17.62	C
ATOM	3345	C17	S1P S 401	-3.003	23.690	29.282	1.00	18.69	C
ATOM	3346	C18	S1P S 401	-2.805	25.197	29.120	1.00	18.34	C

[0677] 2. 结构确定和修正。收集对单一的Fab/S1P复合物的共结晶和X射线晶体结构的完整的X射线衍射的数据。完成数据收集。与不带有水分子和Ca²⁺的Q425单克隆抗体Fab片段(pdb编号2ADG)(T. Zhou et al., 2005 PNAS 102:14575)相配的物质被制备用作探针并且用程序移相器对所有数据在10.0到4.0Å之间的进行分子替换(McCoy, A. J., et al., Phaser Crystallography Software. J. Appl Crystallogr., 2007. 40 :p. 658-674)。

[0678] 通过程序Refmac5(Murshudov, G. N., A. A. Vagin, and E. J. Dodson(1997)Acta Crystallogr D Biol Crystallogr. 53:240-55)使用所有数据刚体修正到3.5Å用每4个免疫球蛋白区作为单个部分处理降低R因子到45.7%(R-free 45.3%)。有限的修正依靠所有数据进一步降低R因子到36.1%(R-free 41.0%)。在这点上,氨基酸侧链被改变成抗S1P序列并且在程序Xtalview中进行一些环的重建于2|F_o-F_c|差异性电子密度图中(McRee, D. E. (1999)J Struct Biol., 125:156-65)。基于进一步的修正,在抗体Fab片段

的抗原表位结合位点内,在 F_0-F_c 差异性图中观察到清楚的确定的电子密度。

[0679] 与鞘氨醇-1-磷酸相配的通过从 Hic-up 服务器 (Hetero-compound Information Centre-Uppsala) 增加一磷酸基团到鞘氨醇的 3 羟基来制备。(Kleywegt, G. J. and T. A. Jones(1998)Acta Crystallogr D Biol Crystallogr. 54 :1119-31.)。用于解决脂类结构的库被制备在 Monomer Library Sketcher 程序中 (Collaborative Computational Project, Number 4, Acta Crystallogr D Biol Crystallogr, 1994. 50 (Pt 5) :760-3.), 并且被引入正高电子密度 (positive peak electron density)。此外,增加 2 个 Ca^{2+} , 1 个 Mg^{2+} , 1 个乙二醇分子和 20 个水分子。我们当前的抗 S1P Fab/S1P 复合物的检晶仪模型展示了精美的立体化学和最终的检晶仪 20% R 因子和 26% 自由 R 因子 (图 1d)。

[0680] 这里,除了几乎完成的 LT1009 (Fab/S1P 复合物) 在 $2.7\text{\AA}$ 下的 X 射线晶体结构之外,我们最近在 Berkeley 国家实验室里在 ADSC 200CCD 探测器上以高级光源光波线 5.0.1 采用高能源同步辐射也已成功记录一套完整 X 射线反射强度精确到 $1.9\text{\AA}$ 分辨率。

[0681] 在 $1.9\text{\AA}$ 分辨率下,相配的被显示在下面,如表 11,并且已经被提交到 RCSB 蛋白质数据银行。这个精确的 pdb 文件在表 11 中阐明了架桥金属在抗体片段-抗原晶体中是钙。另外,增加 5 个镁原子和 64 个水原子到 S1P 的精确的模型和特有的立体化学,这已被考虑。

[0682] 表 11 在 1.9 分辨率下的 Fab/S1P 共结晶 X-射线

[0683]

HEADER --- XX-XXX-XX xxxx
COMPND ---
REMARK 3
REMARK 3 REFINEMENT.
REMARK 3 PROGRAM : REFMAC 5.2.0019
REMARK 3 AUTHORS : MURSHUDOV,VAGIN,DODSON
REMARK 3
REMARK 3 REFINEMENT TARGET : MAXIMUM LIKELIHOOD
REMARK 3
REMARK 3 DATA USED IN REFINEMENT.
REMARK 3 RESOLUTION RANGE HIGH (ANGSTROMS): 1.90
REMARK 3 RESOLUTION RANGE LOW (ANGSTROMS): 69.34
REMARK 3 DATA CUTOFF (SIGMA(F)) : NONE
REMARK 3 COMPLETENESS FOR RANGE (%): 96.96
REMARK 3 NUMBER OF REFLECTIONS : 47882
REMARK 3
REMARK 3 FIT TO DATA USED IN REFINEMENT.
REMARK 3 CROSS-VALIDATION METHOD : THROUGHOUT
REMARK 3 FREE R VALUE TEST SET SELECTION : RANDOM
REMARK 3 R VALUE (WORKING + TEST SET): 0.19159
REMARK 3 R VALUE (WORKING SET): 0.19016
REMARK 3 FREE R VALUE : 0.21902
REMARK 3 FREE R VALUE TEST SET SIZE (%): 5.1
REMARK 3 FREE R VALUE TEST SET COUNT : 2548
REMARK 3
REMARK 3 FIT IN THE HIGHEST RESOLUTION BIN.
REMARK 3 TOTAL NUMBER OF BINS USED : 20

[0684]

```

REMARK 3  BIN RESOLUTION RANGE HIGH           :    1.901
REMARK 3  BIN RESOLUTION RANGE LOW            :    1.951
REMARK 3  REFLECTION IN BIN      (WORKING SET):    2601
REMARK 3  BIN COMPLETENESS (WORKING+TEST) (%):    72.83
REMARK 3  BIN R VALUE              (WORKING SET):    0.257
REMARK 3  BIN FREE R VALUE SET COUNT          :    147
REMARK 3  BIN FREE R VALUE                :    0.276
REMARK 3
REMARK 3  NUMBER OF NON-HYDROGEN ATOMS USED IN REFINEMENT.
REMARK 3  ALL ATOMS                      :    3676
REMARK 3
REMARK 3  B VALUES.
REMARK 3  FROM WILSON PLOT              (A**2): NULL
REMARK 3  MEAN B VALUE      (OVERALL, A**2):  28.232
REMARK 3  OVERALL ANISOTROPIC B VALUE.
REMARK 3  B11 (A**2):    0.54
REMARK 3  B22 (A**2):   -1.26
REMARK 3  B33 (A**2):    0.72
REMARK 3  B12 (A**2):    0.00
REMARK 3  B13 (A**2):    0.00
REMARK 3  B23 (A**2):    0.00
REMARK 3
REMARK 3  ESTIMATED OVERALL COORDINATE ERROR.
REMARK 3  ESU BASED ON R VALUE                                (A):  0.124
REMARK 3  ESU BASED ON FREE R VALUE                            (A):  0.119
REMARK 3  ESU BASED ON MAXIMUM LIKELIHOOD                      (A):  0.082
REMARK 3  ESU FOR B VALUES BASED ON MAXIMUM LIKELIHOOD (A**2):  2.810
REMARK 3
REMARK 3  CORRELATION COEFFICIENTS.
REMARK 3  CORRELATION COEFFICIENT FO-FC          :  0.958
REMARK 3  CORRELATION COEFFICIENT FO-FC FREE :  0.943
REMARK 3
REMARK 3  RMS DEVIATIONS FROM IDEAL VALUES          COUNT      RMS
WEIGHT
REMARK 3  BOND LENGTHS REFINED ATOMS      (A):  3471 ; 0.013 ; 0.022
REMARK 3  BOND ANGLES REFINED ATOMS  (DEGREES):  4715 ; 1.542 ; 1.954
REMARK 3  TORSION ANGLES, PERIOD 1  (DEGREES):  433 ; 8.849 ; 5.000
REMARK 3  TORSION ANGLES, PERIOD 2  (DEGREES):  141 ; 35.921 ; 24.752
REMARK 3  TORSION ANGLES, PERIOD 3  (DEGREES):  567 ; 15.264 ; 15.000
REMARK 3  TORSION ANGLES, PERIOD 4  (DEGREES):   11 ; 21.612 ; 15.000
REMARK 3  CHIRAL-CENTER RESTRAINTS      (A**3):  527 ; 0.106 ; 0.200
REMARK 3  GENERAL PLANES REFINED ATOMS  (A):  2595 ; 0.005 ; 0.020
REMARK 3  NON-BONDED CONTACTS REFINED ATOMS (A):  1442 ; 0.194 ; 0.200
REMARK 3  NON-BONDED TORSION REFINED ATOMS (A):  2341 ; 0.299 ; 0.200
REMARK 3  H-BOND (X...Y) REFINED ATOMS  (A):   287 ; 0.137 ; 0.200

```

[0685]

REMARK 3 POTENTIAL METAL-ION REFINED ATOMS (A): 12 ; 0.223 ; 0.200
REMARK 3 SYMMETRY VDW REFINED ATOMS (A): 27 ; 0.110 ; 0.200
REMARK 3 SYMMETRY H-BOND REFINED ATOMS (A): 13 ; 0.153 ; 0.200
REMARK 3
REMARK 3 ISOTROPIC THERMAL FACTOR RESTRAINTS. COUNT RMS
WEIGHT
REMARK 3 MAIN-CHAIN BOND REFINED ATOMS (A**2): 2235 ; 0.913 ; 1.500
REMARK 3 MAIN-CHAIN ANGLE REFINED ATOMS (A**2): 3527 ; 1.506 ; 2.000
REMARK 3 SIDE-CHAIN BOND REFINED ATOMS (A**2): 1431 ; 2.102 ; 3.000
REMARK 3 SIDE-CHAIN ANGLE REFINED ATOMS (A**2): 1188 ; 3.370 ; 4.500
REMARK 3
REMARK 3 NCS RESTRAINTS STATISTICS
REMARK 3 NUMBER OF NCS GROUPS : NULL
REMARK 3
REMARK 3
REMARK 3 TLS DETAILS
REMARK 3 NUMBER OF TLS GROUPS : NULL
REMARK 3
REMARK 3
REMARK 3 BULK SOLVENT MODELLING
REMARK 3 METHOD USED : MASK
REMARK 3 PARAMETERS FOR MASK CALCULATION
REMARK 3 VDW PROBE RADIUS : 1.40
REMARK 3 ION PROBE RADIUS : 0.80
REMARK 3 SHRINKAGE RADIUS : 0.80
REMARK 3
REMARK 3 OTHER REFINEMENT REMARKS:
REMARK 3 HYDROGENS HAVE BEEN ADDED IN THE RIDING POSITIONS
REMARK 3
REMARK 40
REMARK 40 MOLPROBITY STRUCTURE VALIDATION
REMARK 40 PROGRAMS : MOLPROBITY (KING, REDUCE, AND PROBE)
REMARK 40 AUTHORS : I.W.DAVIS,V.B.CHEN,
REMARK 40 : R.M.IMMORMINO,J.J.HEADD,W.B.ARENDALL,J.M.WORD
REMARK 40 URL : HTTP://KINEMAGE.BIOCHEM.DUKE.EDU/MOLPROBITY/
REMARK 40 AUTHORS : I.W.DAVIS,A.LEAVER-FAY,V.B.CHEN,J.N.BLOCK,
REMARK 40 : G.J.KAPRAL,X.WANGL.W.MURRAY,W.B.ARENDALL,
REMARK 40 : J.SNOEYINK,J.S.RICHARDSON,D.C.RICHARDSON
REMARK 40 REFERENCE : MOLPROBITY: ALL-ATOM CONTACTS AND STRUCTURE
REMARK 40 : VALIDATION FOR PROTEINS AND NUCLEIC ACIDS
REMARK 40 : NUCLEIC ACIDS RESEARCH. 2007;35:W375-83.
REMARK 40 MOLPROBITY OUTPUT SCORES:
REMARK 40 ALL-ATOM CLASHSCORE : 8.01
REMARK 40 BAD ROTAMERS : 2.9% 11/380 (TARGET 0-1%)
REMARK 40 RAMACHANDRAN OUTLIERS : 0.2% 1/431 (TARGET 0.2%)

[0686]

```

REMARK 40 RAMACHANDRAN FAVORED : 96.5% 416/431 (TARGET 98.0%)
SSBOND 1 CYS H 140 CYS H 196
SSBOND 2 CYS L 23 CYS L 88
SSBOND 3 CYS L 134 CYS L 194
SSBOND 4 CYS H 22 CYS H 92
CISPEP 1 GLN H 105 GLY H 106 0.00
CISPEP 2 PHE H 146 PRO H 147 0.00
CISPEP 3 GLU H 148 PRO H 149 0.00
CISPEP 4 SER H 173 GLY H 174 0.00
CISPEP 5 GLY H 174 LEU H 175 0.00
CISPEP 6 SER H 188 LEU H 189 0.00
CISPEP 7 LEU H 189 GLY H 190 0.00
CISPEP 8 SER L 7 PRO L 8 0.00
CISPEP 9 LEU L 94 PRO L 95 0.00
CISPEP 10 TYR L 140 PRO L 141 0.00
CRYST1 66.052 70.889 138.719 90.00 90.00 90.00 P 21 21 21 0
SCALE1 0.015140 0.000000 0.000000 0.000000
SCALE2 0.000000 0.014107 0.000000 0.000000
SCALE3 0.000000 0.000000 0.007209 0.000000
ATOM 1 N GLU H 1 -25.584 14.762 35.504 1.00 42.70 N
ATOM 2 CA GLU H 1 -24.140 14.508 35.738 1.00 42.38 C
ATOM 3 CB GLU H 1 -23.924 13.093 36.291 1.00 43.50 C
ATOM 4 CG GLU H 1 -23.011 13.058 37.553 1.00 47.73 C
ATOM 5 CD GLU H 1 -21.512 12.964 37.237 1.00 51.40 C
ATOM 6 OE1 GLU H 1 -21.144 12.225 36.301 1.00 53.87 O
ATOM 7 OE2 GLU H 1 -20.698 13.611 37.939 1.00 53.58 O
ATOM 8 C GLU H 1 -23.337 14.731 34.457 1.00 40.58 C
ATOM 9 O GLU H 1 -23.872 15.201 33.442 1.00 40.25 O
ATOM 10 N VAL H 2 -22.047 14.422 34.525 1.00 38.73 N
ATOM 11 CA VAL H 2 -21.122 14.671 33.432 1.00 36.63 C
ATOM 12 CB VAL H 2 -19.648 14.455 33.881 1.00 36.74 C
ATOM 13 CG1 VAL H 2 -18.693 14.651 32.712 1.00 36.33 C
ATOM 14 CG2 VAL H 2 -19.285 15.392 35.036 1.00 36.09 C
ATOM 15 C VAL H 2 -21.464 13.748 32.258 1.00 35.63 C
ATOM 16 O VAL H 2 -21.556 12.532 32.423 1.00 35.55 O
ATOM 17 N GLN H 3 -21.684 14.332 31.085 1.00 33.92 N
ATOM 18 CA GLN H 3 -21.805 13.548 29.866 1.00 33.06 C
ATOM 19 CB GLN H 3 -23.252 13.444 29.398 1.00 33.60 C
ATOM 20 CG GLN H 3 -24.234 12.931 30.418 1.00 37.43 C
ATOM 21 CD GLN H 3 -25.648 12.977 29.871 1.00 42.54 C
ATOM 22 OE1 GLN H 3 -25.916 12.486 28.766 1.00 43.38 O
ATOM 23 NE2 GLN H 3 -26.556 13.591 30.626 1.00 44.39 N
ATOM 24 C GLN H 3 -21.015 14.206 28.765 1.00 31.21 C
ATOM 25 O GLN H 3 -21.075 15.422 28.602 1.00 30.88 O
ATOM 26 N LEU H 4 -20.293 13.385 28.007 1.00 29.21 N

```

[0687]

ATOM	27	CA	LEU H	4	-19.610	13.801	26.787	1.00	27.36	C
ATOM	28	CB	LEU H	4	-18.136	13.378	26.826	1.00	26.77	C
ATOM	29	CG	LEU H	4	-17.151	14.334	27.538	1.00	26.93	C
ATOM	30	CD1	LEU H	4	-17.563	14.680	28.967	1.00	26.48	C
ATOM	31	CD2	LEU H	4	-15.724	13.789	27.510	1.00	26.44	C
ATOM	32	C	LEU H	4	-20.352	13.115	25.645	1.00	27.52	C
ATOM	33	O	LEU H	4	-20.476	11.886	25.641	1.00	26.87	O
ATOM	34	N	VAL H	5	-20.892	13.906	24.718	1.00	26.33	N
ATOM	35	CA	VAL H	5	-21.694	13.352	23.619	1.00	26.62	C
ATOM	36	CB	VAL H	5	-23.160	13.890	23.613	1.00	26.60	C
ATOM	37	CG1	VAL H	5	-23.993	13.170	22.554	1.00	27.97	C
ATOM	38	CG2	VAL H	5	-23.790	13.710	24.987	1.00	26.56	C
ATOM	39	C	VAL H	5	-21.038	13.583	22.274	1.00	26.22	C
ATOM	40	O	VAL H	5	-20.810	14.730	21.863	1.00	26.22	O
ATOM	41	N	GLN H	6	-20.742	12.480	21.586	1.00	25.02	N
ATOM	42	CA	GLN H	6	-20.087	12.537	20.307	1.00	24.44	C
ATOM	43	CB	GLN H	6	-19.005	11.445	20.195	1.00	24.68	C
ATOM	44	CG	GLN H	6	-17.894	11.575	21.273	1.00	23.01	C
ATOM	45	CD	GLN H	6	-16.725	10.626	21.059	1.00	24.34	C
ATOM	46	OE1	GLN H	6	-16.373	9.856	21.951	1.00	24.47	O
ATOM	47	NE2	GLN H	6	-16.121	10.669	19.881	1.00	24.70	N
ATOM	48	C	GLN H	6	-21.072	12.474	19.142	1.00	24.51	C
ATOM	49	O	GLN H	6	-22.188	11.976	19.286	1.00	24.52	O
ATOM	50	N	SER H	7	-20.626	12.973	17.999	1.00	24.55	N
ATOM	51	CA	SER H	7	-21.401	12.991	16.770	1.00	24.74	C
ATOM	52	CB	SER H	7	-20.842	14.031	15.797	1.00	24.69	C
ATOM	53	OG	SER H	7	-19.459	13.832	15.528	1.00	25.46	O
ATOM	54	C	SER H	7	-21.428	11.586	16.159	1.00	25.32	C
ATOM	55	O	SER H	7	-20.657	10.702	16.583	1.00	25.24	O
ATOM	56	N	GLY H	8	-22.323	11.379	15.190	1.00	24.82	N
ATOM	57	CA	GLY H	8	-22.606	10.035	14.649	1.00	24.98	C
ATOM	58	C	GLY H	8	-21.567	9.453	13.716	1.00	25.25	C
ATOM	59	O	GLY H	8	-20.640	10.158	13.278	1.00	25.03	O
ATOM	60	N	ALA H	9	-21.729	8.159	13.393	1.00	24.59	N
ATOM	61	CA	ALA H	9	-20.777	7.435	12.565	1.00	25.05	C
ATOM	62	CB	ALA H	9	-21.230	5.976	12.335	1.00	24.99	C
ATOM	63	C	ALA H	9	-20.581	8.128	11.232	1.00	25.21	C
ATOM	64	O	ALA H	9	-21.511	8.714	10.702	1.00	25.34	O
ATOM	65	N	GLU H	10	-19.374	8.042	10.698	1.00	25.39	N
ATOM	66	CA	GLU H	10	-19.040	8.690	9.439	1.00	26.02	C
ATOM	67	CB	GLU H	10	-17.981	9.778	9.670	1.00	26.03	C
ATOM	68	CG	GLU H	10	-18.455	10.898	10.595	1.00	27.77	C
ATOM	69	CD	GLU H	10	-19.276	11.985	9.878	1.00	30.78	C
ATOM	70	OE1	GLU H	10	-19.411	11.959	8.624	1.00	31.23	O
ATOM	71	OE2	GLU H	10	-19.780	12.879	10.588	1.00	32.65	O

[0688]

ATOM	72	C	GLU H	10	-18.504	7.677	8.459	1.00 26.07	C
ATOM	73	O	GLU H	10	-17.748	6.777	8.826	1.00 25.43	O
ATOM	74	N	VAL H	11	-18.901	7.828	7.204	1.00 26.26	N
ATOM	75	CA	VAL H	11	-18.352	7.024	6.135	1.00 26.79	C
ATOM	76	CB	VAL H	11	-19.383	5.983	5.599	1.00 27.14	C
ATOM	77	CG1	VAL H	11	-18.728	5.104	4.551	1.00 26.07	C
ATOM	78	CG2	VAL H	11	-19.944	5.122	6.750	1.00 26.92	C
ATOM	79	C	VAL H	11	-17.869	7.960	5.025	1.00 27.42	C
ATOM	80	O	VAL H	11	-18.633	8.775	4.518	1.00 27.77	O
ATOM	81	N	LYS H	12	-16.600	7.833	4.660	1.00 28.18	N
ATOM	82	CA	LYS H	12	-15.936	8.782	3.775	1.00 29.27	C
ATOM	83	CB	LYS H	12	-15.092	9.766	4.606	1.00 29.50	C
ATOM	84	CG	LYS H	12	-15.924	10.639	5.523	1.00 29.78	C
ATOM	85	CD	LYS H	12	-16.455	11.830	4.741	1.00 34.08	C
ATOM	86	CE	LYS H	12	-17.610	12.450	5.445	1.00 34.63	C
ATOM	87	NZ	LYS H	12	-17.926	13.743	4.802	1.00 36.50	N
ATOM	88	C	LYS H	12	-15.037	8.073	2.794	1.00 30.18	C
ATOM	89	O	LYS H	12	-14.688	6.908	2.991	1.00 30.40	O
ATOM	90	N	LYS H	13	-14.663	8.792	1.738	1.00 30.69	N
ATOM	91	CA	LYS H	13	-13.685	8.336	0.764	1.00 32.21	C
ATOM	92	CB	LYS H	13	-14.113	8.787	-0.634	1.00 32.87	C
ATOM	93	CG	LYS H	13	-14.722	7.705	-1.488	1.00 35.72	C
ATOM	94	CD	LYS H	13	-16.200	7.808	-1.550	1.00 38.02	C
ATOM	95	CE	LYS H	13	-16.685	7.002	-2.718	1.00 38.58	C
ATOM	96	NZ	LYS H	13	-18.158	6.895	-2.636	1.00 41.40	N
ATOM	97	C	LYS H	13	-12.303	8.912	1.065	1.00 32.26	C
ATOM	98	O	LYS H	13	-12.206	10.005	1.618	1.00 32.37	O
ATOM	99	N	PRO H	14	-11.235	8.196	0.679	1.00 32.82	N
ATOM	100	CA	PRO H	14	-9.898	8.768	0.839	1.00 33.44	C
ATOM	101	CB	PRO H	14	-8.977	7.741	0.178	1.00 33.65	C
ATOM	102	CG	PRO H	14	-9.764	6.460	0.163	1.00 33.39	C
ATOM	103	CD	PRO H	14	-11.203	6.848	0.082	1.00 32.65	C
ATOM	104	C	PRO H	14	-9.786	10.117	0.129	1.00 33.97	C
ATOM	105	O	PRO H	14	-10.321	10.283	-0.983	1.00 34.04	O
ATOM	106	N	GLY H	15	-9.110	11.064	0.783	1.00 33.80	N
ATOM	107	CA	GLY H	15	-8.945	12.423	0.267	1.00 33.42	C
ATOM	108	C	GLY H	15	-9.993	13.413	0.742	1.00 33.33	C
ATOM	109	O	GLY H	15	-9.806	14.619	0.584	1.00 33.64	O
ATOM	110	N	GLU H	16	-11.103	12.930	1.302	1.00 32.65	N
ATOM	111	CA	GLU H	16	-12.174	13.817	1.765	1.00 32.37	C
ATOM	112	CB	GLU H	16	-13.509	13.085	1.848	1.00 33.21	C
ATOM	113	CG	GLU H	16	-14.016	12.555	0.508	1.00 33.94	C
ATOM	114	CD	GLU H	16	-15.461	12.105	0.551	1.00 38.29	C
ATOM	115	OE1	GLU H	16	-16.122	12.222	-0.505	1.00 40.04	O
ATOM	116	OE2	GLU H	16	-15.944	11.622	1.609	1.00 37.08	O

[0689]

ATOM	117	C	GLU H	16	-11.831	14.406	3.127	1.00 32.13	C
ATOM	118	O	GLU H	16	-10.989	13.864	3.841	1.00 32.05	O
ATOM	119	N	SER H	17	-12.485	15.502	3.490	1.00 31.67	N
ATOM	120	CA	SER H	17	-12.224	16.136	4.783	1.00 31.67	C
ATOM	121	CB	SER H	17	-12.124	17.662	4.644	1.00 31.54	C
ATOM	122	OG	SER H	17	-13.409	18.231	4.467	1.00 34.51	O
ATOM	123	C	SER H	17	-13.321	15.751	5.748	1.00 30.76	C
ATOM	124	O	SER H	17	-14.395	15.287	5.333	1.00 31.35	O
ATOM	125	N	LEU H	18	-13.066	15.922	7.042	1.00 29.23	N
ATOM	126	CA	LEU H	18	-14.022	15.491	8.052	1.00 27.95	C
ATOM	127	CB	LEU H	18	-13.929	13.957	8.252	1.00 27.91	C
ATOM	128	CG	LEU H	18	-14.707	13.332	9.427	1.00 26.77	C
ATOM	129	CD1	LEU H	18	-16.197	13.438	9.192	1.00 26.43	C
ATOM	130	CD2	LEU H	18	-14.293	11.862	9.651	1.00 27.87	C
ATOM	131	C	LEU H	18	-13.780	16.198	9.379	1.00 27.37	C
ATOM	132	O	LEU H	18	-12.641	16.346	9.802	1.00 27.23	O
ATOM	133	N	LYS H	19	-14.862	16.607	10.026	1.00 27.05	N
ATOM	134	CA	LYS H	19	-14.812	17.161	11.347	1.00 27.65	C
ATOM	135	CB	LYS H	19	-15.040	18.687	11.325	1.00 28.06	C
ATOM	136	CG	LYS H	19	-15.181	19.333	12.724	1.00 30.76	C
ATOM	137	CD	LYS H	19	-14.609	20.766	12.772	1.00 34.77	C
ATOM	138	CE	LYS H	19	-15.520	21.786	12.160	1.00 37.70	C
ATOM	139	NZ	LYS H	19	-15.028	23.170	12.446	1.00 39.11	N
ATOM	140	C	LYS H	19	-15.848	16.443	12.198	1.00 27.22	C
ATOM	141	O	LYS H	19	-17.048	16.398	11.866	1.00 27.13	O
ATOM	142	N	ILE H	20	-15.370	15.834	13.279	1.00 25.36	N
ATOM	143	CA	ILE H	20	-16.260	15.212	14.240	1.00 24.49	C
ATOM	144	CB	ILE H	20	-15.888	13.701	14.495	1.00 24.49	C
ATOM	145	CG1	ILE H	20	-14.527	13.554	15.189	1.00 23.69	C
ATOM	146	CD1	ILE H	20	-14.163	12.053	15.516	1.00 24.14	C
ATOM	147	CG2	ILE H	20	-15.912	12.911	13.182	1.00 22.81	C
ATOM	148	C	ILE H	20	-16.245	16.036	15.522	1.00 24.86	C
ATOM	149	O	ILE H	20	-15.338	16.858	15.724	1.00 24.16	O
ATOM	150	N	SER H	21	-17.228	15.815	16.386	1.00 24.93	N
ATOM	151	CA	SER H	21	-17.410	16.659	17.549	1.00 25.93	C
ATOM	152	CB	SER H	21	-18.507	17.703	17.277	1.00 25.57	C
ATOM	153	OG	SER H	21	-19.782	17.087	17.197	1.00 27.68	O
ATOM	154	C	SER H	21	-17.751	15.892	18.822	1.00 25.98	C
ATOM	155	O	SER H	21	-18.177	14.739	18.782	1.00 26.02	O
ATOM	156	N	CYS H	22	-17.567	16.574	19.946	1.00 26.41	N
ATOM	157	CA	CYS H	22	-17.794	16.061	21.280	1.00 25.98	C
ATOM	158	CB	CYS H	22	-16.462	15.549	21.873	1.00 25.90	C
ATOM	159	SG	CYS H	22	-16.480	15.066	23.619	1.00 29.58	S
ATOM	160	C	CYS H	22	-18.338	17.216	22.117	1.00 26.37	C
ATOM	161	O	CYS H	22	-17.628	18.202	22.383	1.00 25.92	O

[0690]

ATOM	162	N	GLN H	23	-19.588	17.094	22.539	1.00 26.72	N
ATOM	163	CA	GLN H	23	-20.224	18.139	23.328	1.00 27.85	C
ATOM	164	CB	GLN H	23	-21.585	18.522	22.722	1.00 27.62	C
ATOM	165	CG	GLN H	23	-22.251	19.716	23.433	1.00 28.84	C
ATOM	166	CD	GLN H	23	-23.440	20.260	22.654	1.00 29.75	C
ATOM	167	OE1	GLN H	23	-24.180	19.505	22.014	1.00 31.53	O
ATOM	168	NE2	GLN H	23	-23.638	21.566	22.721	1.00 29.67	N
ATOM	169	C	GLN H	23	-20.387	17.741	24.787	1.00 27.91	C
ATOM	170	O	GLN H	23	-20.912	16.669	25.090	1.00 27.65	O
ATOM	171	N	SER H	24	-19.940	18.623	25.686	1.00 28.29	N
ATOM	172	CA	SER H	24	-19.937	18.362	27.121	1.00 29.03	C
ATOM	173	CB	SER H	24	-18.694	18.964	27.770	1.00 28.96	C
ATOM	174	OG	SER H	24	-17.536	18.268	27.352	1.00 30.05	O
ATOM	175	C	SER H	24	-21.159	18.936	27.807	1.00 29.93	C
ATOM	176	O	SER H	24	-21.588	20.046	27.484	1.00 30.30	O
ATOM	177	N	PHE H	25	-21.700	18.171	28.754	1.00 30.53	N
ATOM	178	CA	PHE H	25	-22.838	18.578	29.581	1.00 30.91	C
ATOM	179	CB	PHE H	25	-24.113	17.822	29.175	1.00 31.55	C
ATOM	180	CG	PHE H	25	-24.494	17.988	27.722	1.00 32.15	C
ATOM	181	CD1	PHE H	25	-23.952	17.156	26.742	1.00 33.62	C
ATOM	182	CE1	PHE H	25	-24.299	17.303	25.390	1.00 33.50	C
ATOM	183	CZ	PHE H	25	-25.216	18.290	25.006	1.00 34.10	C
ATOM	184	CE2	PHE H	25	-25.769	19.128	25.976	1.00 33.96	C
ATOM	185	CD2	PHE H	25	-25.408	18.973	27.330	1.00 34.42	C
ATOM	186	C	PHE H	25	-22.516	18.265	31.035	1.00 31.14	C
ATOM	187	O	PHE H	25	-21.734	17.339	31.319	1.00 31.16	O
ATOM	188	N	GLY H	26	-23.096	19.051	31.946	1.00 30.56	N
ATOM	189	CA	GLY H	26	-23.089	18.739	33.375	1.00 30.56	C
ATOM	190	C	GLY H	26	-21.873	19.188	34.170	1.00 30.54	C
ATOM	191	O	GLY H	26	-21.704	18.798	35.317	1.00 30.59	O
ATOM	192	N	TYR H	27	-21.028	20.018	33.567	1.00 30.77	N
ATOM	193	CA	TYR H	27	-19.856	20.561	34.260	1.00 30.70	C
ATOM	194	CB	TYR H	27	-18.720	19.510	34.351	1.00 30.09	C
ATOM	195	CG	TYR H	27	-17.959	19.253	33.046	1.00 29.59	C
ATOM	196	CD1	TYR H	27	-16.778	19.952	32.761	1.00 29.68	C
ATOM	197	CE1	TYR H	27	-16.082	19.744	31.579	1.00 27.94	C
ATOM	198	CZ	TYR H	27	-16.559	18.807	30.659	1.00 27.90	C
ATOM	199	OH	TYR H	27	-15.860	18.600	29.488	1.00 27.86	O
ATOM	200	CE2	TYR H	27	-17.724	18.095	30.913	1.00 27.86	C
ATOM	201	CD2	TYR H	27	-18.429	18.331	32.100	1.00 29.32	C
ATOM	202	C	TYR H	27	-19.402	21.823	33.517	1.00 31.13	C
ATOM	203	O	TYR H	27	-19.917	22.127	32.439	1.00 31.42	O
ATOM	204	N	ILE H	28	-18.431	22.538	34.081	1.00 31.17	N
ATOM	205	CA	ILE H	28	-17.920	23.753	33.466	1.00 31.31	C
ATOM	206	CB	ILE H	28	-17.407	24.768	34.549	1.00 31.56	C

[0691]

ATOM	207	CG1 ILE H	28	-18.533	25.109	35.540	1.00 32.47	C
ATOM	208	CD1 ILE H	28	-18.049	25.662	36.901	1.00 33.38	C
ATOM	209	CG2 ILE H	28	-16.885	26.046	33.887	1.00 32.01	C
ATOM	210	C ILE H	28	-16.816	23.374	32.486	1.00 29.91	C
ATOM	211	O ILE H	28	-15.756	22.892	32.894	1.00 29.97	O
ATOM	212	N PHE H	29	-17.091	23.581	31.201	1.00 29.12	N
ATOM	213	CA PHE H	29	-16.219	23.185	30.077	1.00 28.42	C
ATOM	214	CB PHE H	29	-16.855	23.708	28.787	1.00 28.86	C
ATOM	215	CG PHE H	29	-16.195	23.253	27.519	1.00 28.68	C
ATOM	216	CD1 PHE H	29	-15.932	21.901	27.282	1.00 27.96	C
ATOM	217	CE1 PHE H	29	-15.359	21.490	26.077	1.00 27.89	C
ATOM	218	CZ PHE H	29	-15.061	22.425	25.091	1.00 28.95	C
ATOM	219	CE2 PHE H	29	-15.349	23.799	25.316	1.00 27.14	C
ATOM	220	CD2 PHE H	29	-15.906	24.187	26.513	1.00 24.67	C
ATOM	221	C PHE H	29	-14.783	23.720	30.220	1.00 28.33	C
ATOM	222	O PHE H	29	-13.808	22.975	30.051	1.00 26.93	O
ATOM	223	N ILE H	30	-14.661	25.008	30.561	1.00 27.01	N
ATOM	224	CA ILE H	30	-13.352	25.652	30.684	1.00 26.37	C
ATOM	225	CB ILE H	30	-13.465	27.204	30.574	1.00 26.33	C
ATOM	226	CG1 ILE H	30	-14.304	27.782	31.718	1.00 27.61	C
ATOM	227	CD1 ILE H	30	-14.087	29.319	31.894	1.00 27.16	C
ATOM	228	CG2 ILE H	30	-14.037	27.586	29.216	1.00 25.65	C
ATOM	229	C ILE H	30	-12.535	25.231	31.924	1.00 25.33	C
ATOM	230	O ILE H	30	-11.359	25.579	32.051	1.00 25.01	O
ATOM	231	N ASP H	31	-13.149	24.466	32.823	1.00 25.20	N
ATOM	232	CA ASP H	31	-12.429	23.912	33.983	1.00 24.86	C
ATOM	233	CB ASP H	31	-13.377	23.664	35.155	1.00 25.23	C
ATOM	234	CG ASP H	31	-13.737	24.946	35.901	1.00 29.57	C
ATOM	235	OD1 ASP H	31	-13.174	26.014	35.582	1.00 30.60	O
ATOM	236	OD2 ASP H	31	-14.576	24.873	36.809	1.00 32.57	O
ATOM	237	C ASP H	31	-11.606	22.646	33.698	1.00 23.97	C
ATOM	238	O ASP H	31	-10.888	22.173	34.574	1.00 23.45	O
ATOM	239	N HIS H	32	-11.694	22.120	32.483	1.00 23.34	N
ATOM	240	CA HIS H	32	-10.995	20.870	32.119	1.00 22.80	C
ATOM	241	CB HIS H	32	-11.970	19.684	32.245	1.00 22.13	C
ATOM	242	CG HIS H	32	-12.519	19.518	33.627	1.00 24.88	C
ATOM	243	ND1 HIS H	32	-11.863	18.806	34.609	1.00 27.98	N
ATOM	244	CE1 HIS H	32	-12.562	18.856	35.728	1.00 27.73	C
ATOM	245	NE2 HIS H	32	-13.654	19.566	35.506	1.00 26.42	N
ATOM	246	CD2 HIS H	32	-13.649	19.994	34.202	1.00 25.80	C
ATOM	247	C HIS H	32	-10.355	20.913	30.737	1.00 21.79	C
ATOM	248	O HIS H	32	-10.504	21.897	29.993	1.00 22.35	O
ATOM	249	N THR H	33	-9.627	19.850	30.379	1.00 20.36	N
ATOM	250	CA THR H	33	-9.121	19.696	29.014	1.00 19.25	C
ATOM	251	CB THR H	33	-7.609	19.437	28.977	1.00 19.51	C

[0692]

ATOM	252	OG1 THR H	33	-7.297	18.362	29.880	1.00	18.58	O
ATOM	253	CG2 THR H	33	-6.786	20.731	29.336	1.00	18.51	C
ATOM	254	C THR H	33	-9.873	18.534	28.313	1.00	18.79	C
ATOM	255	O THR H	33	-10.449	17.679	28.975	1.00	18.97	O
ATOM	256	N ILE H	34	-9.924	18.555	26.987	1.00	18.85	N
ATOM	257	CA ILE H	34	-10.583	17.480	26.228	1.00	19.29	C
ATOM	258	CB ILE H	34	-11.761	17.988	25.347	1.00	19.49	C
ATOM	259	CG1 ILE H	34	-12.913	18.528	26.203	1.00	19.49	C
ATOM	260	CD1 ILE H	34	-13.678	17.504	27.074	1.00	23.13	C
ATOM	261	CG2 ILE H	34	-12.286	16.879	24.386	1.00	20.74	C
ATOM	262	C ILE H	34	-9.527	16.836	25.363	1.00	19.11	C
ATOM	263	O ILE H	34	-8.775	17.521	24.692	1.00	18.91	O
ATOM	264	N HIS H	35	-9.495	15.498	25.368	1.00	18.46	N
ATOM	265	CA HIS H	35	-8.428	14.756	24.727	1.00	17.90	C
ATOM	266	CB HIS H	35	-7.716	13.907	25.785	1.00	17.38	C
ATOM	267	CG HIS H	35	-7.101	14.713	26.881	1.00	17.80	C
ATOM	268	ND1 HIS H	35	-5.740	14.798	27.056	1.00	17.25	N
ATOM	269	CE1 HIS H	35	-5.483	15.581	28.092	1.00	18.91	C
ATOM	270	NE2 HIS H	35	-6.633	16.018	28.581	1.00	17.02	N
ATOM	271	CD2 HIS H	35	-7.661	15.469	27.855	1.00	16.01	C
ATOM	272	C HIS H	35	-9.075	13.842	23.703	1.00	17.93	C
ATOM	273	O HIS H	35	-10.204	13.457	23.895	1.00	18.34	O
ATOM	274	N TRP H	36	-8.364	13.520	22.625	1.00	18.68	N
ATOM	275	CA TRP H	36	-8.895	12.627	21.603	1.00	19.05	C
ATOM	276	CB TRP H	36	-8.920	13.299	20.215	1.00	19.08	C
ATOM	277	CG TRP H	36	-10.011	14.321	20.081	1.00	19.92	C
ATOM	278	CD1 TRP H	36	-9.896	15.687	20.278	1.00	22.72	C
ATOM	279	NE1 TRP H	36	-11.114	16.291	20.091	1.00	23.04	N
ATOM	280	CE2 TRP H	36	-12.048	15.331	19.769	1.00	22.42	C
ATOM	281	CD2 TRP H	36	-11.391	14.076	19.770	1.00	22.13	C
ATOM	282	CE3 TRP H	36	-12.137	12.918	19.473	1.00	22.63	C
ATOM	283	CZ3 TRP H	36	-13.505	13.050	19.181	1.00	22.29	C
ATOM	284	CH2 TRP H	36	-14.127	14.324	19.189	1.00	21.94	C
ATOM	285	CZ2 TRP H	36	-13.417	15.462	19.486	1.00	21.57	C
ATOM	286	C TRP H	36	-8.048	11.366	21.541	1.00	18.64	C
ATOM	287	O TRP H	36	-6.835	11.452	21.434	1.00	18.10	O
ATOM	288	N METH	37	-8.724	10.215	21.563	1.00	19.06	N
ATOM	289	CA METH	37	-8.100	8.889	21.479	1.00	19.29	C
ATOM	290	CB METH	37	-8.577	8.012	22.657	1.00	19.69	C
ATOM	291	CG METH	37	-7.510	7.697	23.732	1.00	20.61	C
ATOM	292	SD METH	37	-6.920	9.209	24.563	1.00	23.44	S
ATOM	293	CE METH	37	-8.380	9.748	25.420	1.00	22.21	C
ATOM	294	C METH	37	-8.524	8.204	20.180	1.00	19.55	C
ATOM	295	O METH	37	-9.672	8.366	19.758	1.00	20.05	O
ATOM	296	N ARG H	38	-7.589	7.471	19.557	1.00	19.27	N

[0693]

ATOM	297	CA	ARG H	38	-7.890	6.628	18.389	1.00	19.91	C
ATOM	298	CB	ARG H	38	-6.843	6.822	17.288	1.00	19.47	C
ATOM	299	CG	ARG H	38	-7.186	6.105	15.992	1.00	20.48	C
ATOM	300	CD	ARG H	38	-6.249	6.428	14.848	1.00	21.31	C
ATOM	301	NE	ARG H	38	-4.920	5.858	15.042	1.00	24.22	N
ATOM	302	CZ	ARG H	38	-3.952	5.896	14.137	1.00	25.20	C
ATOM	303	NH1	ARG H	38	-4.156	6.502	12.972	1.00	27.06	N
ATOM	304	NH2	ARG H	38	-2.766	5.359	14.411	1.00	25.31	N
ATOM	305	C	ARG H	38	-7.855	5.176	18.845	1.00	20.28	C
ATOM	306	O	ARG H	38	-6.990	4.815	19.633	1.00	19.65	O
ATOM	307	N	GLN H	39	-8.787	4.356	18.347	1.00	20.70	N
ATOM	308	CA	GLN H	39	-8.700	2.909	18.537	1.00	20.82	C
ATOM	309	CB	GLN H	39	-9.681	2.440	19.609	1.00	20.48	C
ATOM	310	CG	GLN H	39	-9.599	0.926	19.913	1.00	20.32	C
ATOM	311	CD	GLN H	39	-10.284	0.568	21.201	1.00	20.03	C
ATOM	312	OE1	GLN H	39	-11.397	1.003	21.455	1.00	22.57	O
ATOM	313	NE2	GLN H	39	-9.616	-0.215	22.039	1.00	21.68	N
ATOM	314	C	GLN H	39	-8.990	2.252	17.189	1.00	21.74	C
ATOM	315	O	GLN H	39	-10.146	2.175	16.763	1.00	21.34	O
ATOM	316	N	MET H	40	-7.925	1.842	16.508	1.00	22.94	N
ATOM	317	CA	MET H	40	-8.058	1.143	15.231	1.00	26.12	C
ATOM	318	CB	MET H	40	-6.714	1.071	14.510	1.00	25.56	C
ATOM	319	CG	MET H	40	-6.274	2.448	13.955	1.00	27.70	C
ATOM	320	SD	MET H	40	-4.707	2.341	13.123	1.00	32.83	S
ATOM	321	CE	MET H	40	-3.597	1.865	14.455	1.00	30.11	C
ATOM	322	C	MET H	40	-8.697	-0.224	15.446	1.00	26.15	C
ATOM	323	O	MET H	40	-8.629	-0.771	16.570	1.00	25.78	O
ATOM	324	N	PRO H	41	-9.411	-0.736	14.414	1.00	27.21	N
ATOM	325	CA	PRO H	41	-10.146	-1.995	14.578	1.00	27.56	C
ATOM	326	CB	PRO H	41	-10.642	-2.298	13.156	1.00	27.98	C
ATOM	327	CG	PRO H	41	-10.834	-0.921	12.557	1.00	28.03	C
ATOM	328	CD	PRO H	41	-9.619	-0.165	13.063	1.00	26.90	C
ATOM	329	C	PRO H	41	-9.267	-3.122	15.132	1.00	27.39	C
ATOM	330	O	PRO H	41	-8.196	-3.407	14.589	1.00	26.96	O
ATOM	331	N	GLY H	42	-9.722	-3.701	16.240	1.00	27.74	N
ATOM	332	CA	GLY H	42	-9.014	-4.790	16.903	1.00	28.12	C
ATOM	333	C	GLY H	42	-7.757	-4.385	17.664	1.00	27.88	C
ATOM	334	O	GLY H	42	-7.051	-5.259	18.178	1.00	27.93	O
ATOM	335	N	GLN H	43	-7.471	-3.079	17.740	1.00	26.29	N
ATOM	336	CA	GLN H	43	-6.238	-2.600	18.384	1.00	26.35	C
ATOM	337	CB	GLN H	43	-5.460	-1.656	17.476	1.00	27.00	C
ATOM	338	CG	GLN H	43	-5.502	-2.008	16.031	1.00	32.32	C
ATOM	339	CD	GLN H	43	-4.221	-2.577	15.569	1.00	38.12	C
ATOM	340	OE1	GLN H	43	-3.507	-1.948	14.779	1.00	41.64	O
ATOM	341	NE2	GLN H	43	-3.887	-3.767	16.062	1.00	39.21	N

[0694]

ATOM	342	C	GLN H	43	-6.526	-1.878	19.685	1.00	24.36	C
ATOM	343	O	GLN H	43	-7.683	-1.791	20.115	1.00	23.60	O
ATOM	344	N	GLY H	44	-5.457	-1.383	20.302	1.00	23.49	N
ATOM	345	CA	GLY H	44	-5.534	-0.683	21.584	1.00	22.70	C
ATOM	346	C	GLY H	44	-5.786	0.804	21.390	1.00	22.77	C
ATOM	347	O	GLY H	44	-6.223	1.229	20.315	1.00	22.66	O
ATOM	348	N	LEU H	45	-5.467	1.581	22.420	1.00	21.61	N
ATOM	349	CA	LEU H	45	-5.763	3.023	22.464	1.00	21.24	C
ATOM	350	CB	LEU H	45	-6.370	3.353	23.820	1.00	20.85	C
ATOM	351	CG	LEU H	45	-7.746	2.728	24.090	1.00	21.38	C
ATOM	352	CD1	LEU H	45	-7.980	2.585	25.584	1.00	21.24	C
ATOM	353	CD2	LEU H	45	-8.885	3.556	23.463	1.00	21.32	C
ATOM	354	C	LEU H	45	-4.520	3.873	22.215	1.00	21.14	C
ATOM	355	O	LEU H	45	-3.434	3.521	22.644	1.00	20.40	O
ATOM	356	N	GLU H	46	-4.692	4.972	21.482	1.00	21.10	N
ATOM	357	CA	GLU H	46	-3.620	5.924	21.205	1.00	21.00	C
ATOM	358	CB	GLU H	46	-3.268	5.919	19.730	1.00	21.08	C
ATOM	359	CG	GLU H	46	-2.715	4.610	19.204	1.00	23.69	C
ATOM	360	CD	GLU H	46	-2.851	4.518	17.711	1.00	26.08	C
ATOM	361	OE1	GLU H	46	-1.839	4.723	17.025	1.00	26.27	O
ATOM	362	OE2	GLU H	46	-3.972	4.254	17.232	1.00	27.93	O
ATOM	363	C	GLU H	46	-4.095	7.333	21.529	1.00	20.37	C
ATOM	364	O	GLU H	46	-5.160	7.734	21.064	1.00	19.66	O
ATOM	365	N	TRP H	47	-3.304	8.076	22.303	1.00	19.97	N
ATOM	366	CA	TRP H	47	-3.628	9.473	22.599	1.00	19.08	C
ATOM	367	CB	TRP H	47	-2.934	9.886	23.899	1.00	19.31	C
ATOM	368	CG	TRP H	47	-3.146	11.339	24.306	1.00	18.27	C
ATOM	369	CD1	TRP H	47	-4.204	11.862	24.999	1.00	18.96	C
ATOM	370	NE1	TRP H	47	-4.014	13.227	25.190	1.00	18.10	N
ATOM	371	CE2	TRP H	47	-2.824	13.589	24.617	1.00	18.50	C
ATOM	372	CD2	TRP H	47	-2.250	12.423	24.051	1.00	18.26	C
ATOM	373	CE3	TRP H	47	-1.008	12.520	23.411	1.00	16.45	C
ATOM	374	CZ3	TRP H	47	-0.373	13.772	23.352	1.00	20.21	C
ATOM	375	CH2	TRP H	47	-0.975	14.912	23.912	1.00	18.14	C
ATOM	376	CZ2	TRP H	47	-2.190	14.842	24.559	1.00	18.88	C
ATOM	377	C	TRP H	47	-3.184	10.371	21.417	1.00	19.51	C
ATOM	378	O	TRP H	47	-2.014	10.365	21.013	1.00	19.44	O
ATOM	379	N	MET H	48	-4.130	11.112	20.840	1.00	19.18	N
ATOM	380	CA	MET H	48	-3.830	11.916	19.662	1.00	20.22	C
ATOM	381	CB	MET H	48	-5.046	11.980	18.727	1.00	19.65	C
ATOM	382	CG	MET H	48	-5.526	10.613	18.191	1.00	20.25	C
ATOM	383	SD	MET H	48	-7.103	10.767	17.325	1.00	21.59	S
ATOM	384	CE	MET H	48	-6.496	11.433	15.792	1.00	22.51	C
ATOM	385	C	MET H	48	-3.422	13.352	20.020	1.00	19.82	C
ATOM	386	O	MET H	48	-2.567	13.932	19.364	1.00	20.50	O

[0695]

ATOM	387	N	GLY H	49	-4.069	13.921	21.030	1.00	19.62	N
ATOM	388	CA	GLY H	49	-3.839	15.335	21.379	1.00	19.20	C
ATOM	389	C	GLY H	49	-4.916	15.829	22.303	1.00	18.84	C
ATOM	390	O	GLY H	49	-5.830	15.094	22.635	1.00	18.62	O
ATOM	391	N	ALA H	50	-4.821	17.095	22.718	1.00	18.40	N
ATOM	392	CA	ALA H	50	-5.733	17.657	23.686	1.00	18.14	C
ATOM	393	CB	ALA H	50	-5.247	17.391	25.142	1.00	17.40	C
ATOM	394	C	ALA H	50	-5.851	19.160	23.466	1.00	17.98	C
ATOM	395	O	ALA H	50	-5.010	19.753	22.802	1.00	18.59	O
ATOM	396	N	ILE H	51	-6.901	19.728	24.034	1.00	18.98	N
ATOM	397	CA	ILE H	51	-7.151	21.188	23.995	1.00	19.51	C
ATOM	398	CB	ILE H	51	-8.209	21.591	22.902	1.00	19.52	C
ATOM	399	CG1	ILE H	51	-8.291	23.133	22.772	1.00	20.57	C
ATOM	400	CD1	ILE H	51	-8.726	23.604	21.416	1.00	21.15	C
ATOM	401	CG2	ILE H	51	-9.619	20.977	23.204	1.00	19.78	C
ATOM	402	C	ILE H	51	-7.635	21.660	25.345	1.00	19.52	C
ATOM	403	O	ILE H	51	-8.419	20.975	26.003	1.00	19.63	O
ATOM	404	N	SER H	52	-7.153	22.845	25.756	1.00	19.90	N
ATOM	405	CA	SER H	52	-7.757	23.605	26.844	1.00	20.20	C
ATOM	406	CB	SER H	52	-6.671	24.272	27.721	1.00	19.83	C
ATOM	407	OG	SER H	52	-7.265	25.104	28.725	1.00	21.34	O
ATOM	408	C	SER H	52	-8.633	24.692	26.212	1.00	20.90	C
ATOM	409	O	SER H	52	-8.097	25.660	25.654	1.00	20.66	O
ATOM	410	N	PRO H	52A	-9.967	24.525	26.266	1.00	21.94	N
ATOM	411	CA	PRO H	52A	-10.844	25.599	25.768	1.00	22.43	C
ATOM	412	CB	PRO H	52A	-12.258	25.053	25.986	1.00	22.92	C
ATOM	413	CG	PRO H	52A	-12.120	23.841	26.882	1.00	22.95	C
ATOM	414	CD	PRO H	52A	-10.716	23.349	26.757	1.00	21.85	C
ATOM	415	C	PRO H	52A	-10.650	26.953	26.498	1.00	23.25	C
ATOM	416	O	PRO H	52A	-10.780	27.995	25.863	1.00	22.08	O
ATOM	417	N	ARG H	53	-10.340	26.922	27.799	1.00	23.83	N
ATOM	418	CA	ARG H	53	-10.078	28.143	28.585	1.00	25.36	C
ATOM	419	CB	ARG H	53	-9.788	27.798	30.055	1.00	24.39	C
ATOM	420	CG	ARG H	53	-9.525	29.012	30.954	1.00	25.38	C
ATOM	421	CD	ARG H	53	-9.151	28.618	32.369	1.00	26.50	C
ATOM	422	NE	ARG H	53	-10.290	28.140	33.155	1.00	29.56	N
ATOM	423	CZ	ARG H	53	-11.072	28.915	33.904	1.00	31.94	C
ATOM	424	NH1	ARG H	53	-10.871	30.229	33.965	1.00	32.57	N
ATOM	425	NH2	ARG H	53	-12.069	28.374	34.596	1.00	31.70	N
ATOM	426	C	ARG H	53	-8.917	28.955	28.000	1.00	25.47	C
ATOM	427	O	ARG H	53	-9.023	30.172	27.855	1.00	26.34	O
ATOM	428	N	HIS H	54	-7.814	28.284	27.668	1.00	25.20	N
ATOM	429	CA	HIS H	54	-6.591	28.956	27.221	1.00	25.28	C
ATOM	430	CB	HIS H	54	-5.377	28.375	27.955	1.00	25.10	C
ATOM	431	CG	HIS H	54	-5.506	28.431	29.443	1.00	26.18	C

[0696]

ATOM	432	ND1 HIS H	54	-5.359	29.605	30.154	1.00	24.75	N
ATOM	433	CE1 HIS H	54	-5.539	29.363	31.442	1.00	25.53	C
ATOM	434	NE2 HIS H	54	-5.796	28.076	31.591	1.00	27.14	N
ATOM	435	CD2 HIS H	54	-5.776	27.468	30.355	1.00	25.07	C
ATOM	436	C HIS H	54	-6.329	28.945	25.722	1.00	25.76	C
ATOM	437	O HIS H	54	-5.335	29.533	25.265	1.00	25.49	O
ATOM	438	N ASP H	55	-7.199	28.259	24.973	1.00	25.84	N
ATOM	439	CA ASP H	55	-7.044	28.022	23.541	1.00	27.14	C
ATOM	440	CB ASP H	55	-7.384	29.275	22.700	1.00	28.37	C
ATOM	441	CG ASP H	55	-7.526	28.968	21.202	1.00	33.43	C
ATOM	442	OD1 ASP H	55	-7.271	29.882	20.387	1.00	40.89	O
ATOM	443	OD2 ASP H	55	-7.885	27.826	20.829	1.00	38.48	O
ATOM	444	C ASP H	55	-5.668	27.475	23.210	1.00	26.39	C
ATOM	445	O ASP H	55	-5.001	27.940	22.279	1.00	26.74	O
ATOM	446	N ILE H	56	-5.246	26.483	23.993	1.00	25.14	N
ATOM	447	CA ILE H	56	-3.962	25.833	23.799	1.00	24.78	C
ATOM	448	CB ILE H	56	-3.087	25.971	25.071	1.00	24.55	C
ATOM	449	CG1 ILE H	56	-2.476	27.385	25.119	1.00	24.60	C
ATOM	450	CD1 ILE H	56	-1.727	27.697	26.396	1.00	25.61	C
ATOM	451	CG2 ILE H	56	-1.987	24.921	25.110	1.00	24.01	C
ATOM	452	C ILE H	56	-4.185	24.351	23.437	1.00	23.99	C
ATOM	453	O ILE H	56	-4.974	23.684	24.074	1.00	23.30	O
ATOM	454	N THR H	57	-3.482	23.881	22.418	1.00	23.55	N
ATOM	455	CA THR H	57	-3.577	22.492	21.969	1.00	23.91	C
ATOM	456	CB THR H	57	-3.972	22.384	20.497	1.00	23.75	C
ATOM	457	OG1 THR H	57	-3.122	23.237	19.727	1.00	26.43	O
ATOM	458	CG2 THR H	57	-5.383	22.808	20.285	1.00	20.62	C
ATOM	459	C THR H	57	-2.226	21.824	22.126	1.00	24.19	C
ATOM	460	O THR H	57	-1.171	22.466	22.013	1.00	24.02	O
ATOM	461	N LYS H	58	-2.260	20.526	22.400	1.00	23.98	N
ATOM	462	CA LYS H	58	-1.057	19.717	22.429	1.00	24.31	C
ATOM	463	CB LYS H	58	-0.759	19.312	23.880	1.00	25.72	C
ATOM	464	CG LYS H	58	-0.289	20.498	24.785	1.00	27.05	C
ATOM	465	CD LYS H	58	1.240	20.599	24.767	1.00	33.87	C
ATOM	466	CE LYS H	58	1.747	22.003	24.462	1.00	39.38	C
ATOM	467	NZ LYS H	58	1.499	23.077	25.486	1.00	42.38	N
ATOM	468	C LYS H	58	-1.326	18.506	21.536	1.00	24.26	C
ATOM	469	O LYS H	58	-2.452	17.993	21.519	1.00	23.62	O
ATOM	470	N TYR H	59	-0.330	18.088	20.758	1.00	23.87	N
ATOM	471	CA TYR H	59	-0.495	16.924	19.883	1.00	24.59	C
ATOM	472	CB TYR H	59	-0.445	17.326	18.413	1.00	24.48	C
ATOM	473	CG TYR H	59	-1.539	18.267	17.967	1.00	22.65	C
ATOM	474	CD1 TYR H	59	-1.370	19.659	18.048	1.00	24.35	C
ATOM	475	CE1 TYR H	59	-2.387	20.539	17.630	1.00	22.93	C
ATOM	476	CZ TYR H	59	-3.569	20.023	17.114	1.00	24.21	C

[0697]

ATOM	477	OH	TYR H	59	-4.568	20.862	16.700	1.00	23.71	O
ATOM	478	CE2	TYR H	59	-3.764	18.636	17.019	1.00	23.44	C
ATOM	479	CD2	TYR H	59	-2.743	17.771	17.430	1.00	22.27	C
ATOM	480	C	TYR H	59	0.582	15.878	20.123	1.00	25.43	C
ATOM	481	O	TYR H	59	1.727	16.201	20.449	1.00	25.60	O
ATOM	482	N	ASN H	60	0.206	14.618	19.951	1.00	25.86	N
ATOM	483	CA	ASN H	60	1.170	13.544	19.830	1.00	26.42	C
ATOM	484	CB	ASN H	60	0.404	12.218	19.823	1.00	25.58	C
ATOM	485	CG	ASN H	60	1.303	10.992	19.856	1.00	25.68	C
ATOM	486	OD1	ASN H	60	2.436	11.005	19.371	1.00	26.23	O
ATOM	487	ND2	ASN H	60	0.772	9.902	20.411	1.00	23.21	N
ATOM	488	C	ASN H	60	1.911	13.771	18.510	1.00	28.01	C
ATOM	489	O	ASN H	60	1.282	13.996	17.474	1.00	26.72	O
ATOM	490	N	GLU H	61	3.241	13.720	18.556	1.00	30.75	N
ATOM	491	CA	GLU H	61	4.100	13.916	17.376	1.00	34.52	C
ATOM	492	CB	GLU H	61	5.566	13.610	17.733	1.00	34.43	C
ATOM	493	CG	GLU H	61	6.576	13.753	16.584	1.00	38.56	C
ATOM	494	CD	GLU H	61	8.013	13.309	16.965	1.00	39.74	C
ATOM	495	OE1	GLU H	61	8.233	12.872	18.132	1.00	46.54	O
ATOM	496	OE2	GLU H	61	8.921	13.394	16.093	1.00	46.38	O
ATOM	497	C	GLU H	61	3.644	13.071	16.184	1.00	35.00	C
ATOM	498	O	GLU H	61	3.698	13.524	15.032	1.00	34.51	O
ATOM	499	N	MET H	62	3.168	11.853	16.443	1.00	36.28	N
ATOM	500	CA	MET H	62	2.731	11.007	15.323	1.00	38.37	C
ATOM	501	CB	MET H	62	2.710	9.505	15.680	1.00	38.91	C
ATOM	502	CG	MET H	62	1.509	8.958	16.440	1.00	40.52	C
ATOM	503	SD	MET H	62	1.330	7.150	16.117	1.00	44.64	S
ATOM	504	CE	MET H	62	0.603	6.541	17.654	1.00	43.64	C
ATOM	505	C	MET H	62	1.448	11.506	14.637	1.00	36.77	C
ATOM	506	O	MET H	62	1.172	11.125	13.509	1.00	36.60	O
ATOM	507	N	PHE H	63	0.696	12.387	15.297	1.00	35.74	N
ATOM	508	CA	PHE H	63	-0.534	12.942	14.702	1.00	35.04	C
ATOM	509	CB	PHE H	63	-1.742	12.750	15.630	1.00	34.49	C
ATOM	510	CG	PHE H	63	-2.121	11.315	15.823	1.00	33.12	C
ATOM	511	CD1	PHE H	63	-1.637	10.608	16.910	1.00	31.83	C
ATOM	512	CE1	PHE H	63	-1.964	9.261	17.100	1.00	32.15	C
ATOM	513	CZ	PHE H	63	-2.779	8.612	16.181	1.00	32.86	C
ATOM	514	CE2	PHE H	63	-3.272	9.314	15.060	1.00	32.78	C
ATOM	515	CD2	PHE H	63	-2.934	10.663	14.888	1.00	33.26	C
ATOM	516	C	PHE H	63	-0.433	14.408	14.297	1.00	35.24	C
ATOM	517	O	PHE H	63	-1.314	14.917	13.618	1.00	34.45	O
ATOM	518	N	ARG H	64	0.621	15.090	14.731	1.00	35.62	N
ATOM	519	CA	ARG H	64	0.770	16.509	14.399	1.00	36.77	C
ATOM	520	CB	ARG H	64	1.971	17.107	15.130	1.00	37.06	C
ATOM	521	CG	ARG H	64	1.979	18.637	15.182	1.00	40.15	C

[0698]

ATOM	522	CD	ARG H	64	2.893	19.166	16.294	1.00	45.47	C
ATOM	523	NE	ARG H	64	4.102	18.351	16.448	1.00	49.47	N
ATOM	524	CZ	ARG H	64	4.454	17.691	17.557	1.00	50.64	C
ATOM	525	NH1	ARG H	64	3.707	17.746	18.659	1.00	49.02	N
ATOM	526	NH2	ARG H	64	5.577	16.979	17.561	1.00	51.00	N
ATOM	527	C	ARG H	64	0.879	16.687	12.877	1.00	36.31	C
ATOM	528	O	ARG H	64	1.615	15.964	12.217	1.00	36.49	O
ATOM	529	N	GLY H	65	0.119	17.627	12.328	1.00	36.56	N
ATOM	530	CA	GLY H	65	0.085	17.833	10.876	1.00	36.53	C
ATOM	531	C	GLY H	65	-0.944	17.002	10.125	1.00	36.27	C
ATOM	532	O	GLY H	65	-1.191	17.242	8.938	1.00	36.71	O
ATOM	533	N	GLN H	66	-1.547	16.028	10.811	1.00	35.35	N
ATOM	534	CA	GLN H	66	-2.563	15.149	10.222	1.00	34.31	C
ATOM	535	CB	GLN H	66	-2.360	13.706	10.691	1.00	35.43	C
ATOM	536	CG	GLN H	66	-0.928	13.224	10.682	1.00	39.28	C
ATOM	537	CD	GLN H	66	-0.407	13.007	9.291	1.00	45.86	C
ATOM	538	OE1	GLN H	66	-1.034	12.315	8.478	1.00	48.61	O
ATOM	539	NE2	GLN H	66	0.749	13.599	8.996	1.00	48.43	N
ATOM	540	C	GLN H	66	-3.953	15.568	10.639	1.00	32.49	C
ATOM	541	O	GLN H	66	-4.919	15.377	9.898	1.00	31.84	O
ATOM	542	N	VAL H	67	-4.051	16.125	11.846	1.00	30.26	N
ATOM	543	CA	VAL H	67	-5.330	16.507	12.432	1.00	28.34	C
ATOM	544	CB	VAL H	67	-5.835	15.451	13.483	1.00	28.58	C
ATOM	545	CG1	VAL H	67	-6.095	14.090	12.822	1.00	26.58	C
ATOM	546	CG2	VAL H	67	-4.857	15.313	14.643	1.00	25.70	C
ATOM	547	C	VAL H	67	-5.259	17.876	13.117	1.00	27.39	C
ATOM	548	O	VAL H	67	-4.183	18.344	13.469	1.00	27.12	O
ATOM	549	N	THR H	68	-6.421	18.484	13.307	1.00	26.62	N
ATOM	550	CA	THR H	68	-6.552	19.694	14.093	1.00	25.79	C
ATOM	551	CB	THR H	68	-6.890	20.927	13.196	1.00	26.17	C
ATOM	552	OG1	THR H	68	-5.866	21.070	12.219	1.00	27.51	O
ATOM	553	CG2	THR H	68	-6.956	22.200	14.010	1.00	25.71	C
ATOM	554	C	THR H	68	-7.625	19.517	15.130	1.00	24.83	C
ATOM	555	O	THR H	68	-8.741	19.069	14.835	1.00	24.40	O
ATOM	556	N	ILE H	69	-7.287	19.907	16.353	1.00	23.61	N
ATOM	557	CA	ILE H	69	-8.213	19.878	17.455	1.00	23.03	C
ATOM	558	CB	ILE H	69	-7.566	19.203	18.705	1.00	22.67	C
ATOM	559	CG1	ILE H	69	-7.236	17.730	18.369	1.00	22.16	C
ATOM	560	CD1	ILE H	69	-6.231	17.042	19.348	1.00	21.67	C
ATOM	561	CG2	ILE H	69	-8.498	19.278	19.893	1.00	22.81	C
ATOM	562	C	ILE H	69	-8.592	21.327	17.731	1.00	23.85	C
ATOM	563	O	ILE H	69	-7.728	22.203	17.695	1.00	23.84	O
ATOM	564	N	SER H	70	-9.873	21.564	17.976	1.00	23.98	N
ATOM	565	CA	SER H	70	-10.371	22.906	18.235	1.00	25.09	C
ATOM	566	CB	SER H	70	-10.766	23.566	16.904	1.00	25.50	C

[0699]

ATOM	567	OG	SER H	70	-11.852	22.870	16.315	1.00	25.49	O
ATOM	568	C	SER H	70	-11.546	22.810	19.202	1.00	25.59	C
ATOM	569	O	SER H	70	-11.982	21.704	19.533	1.00	24.80	O
ATOM	570	N	ALA H	71	-12.058	23.953	19.668	1.00	25.99	N
ATOM	571	CA	ALA H	71	-13.178	23.992	20.616	1.00	27.17	C
ATOM	572	CB	ALA H	71	-12.676	23.979	22.050	1.00	26.99	C
ATOM	573	C	ALA H	71	-14.034	25.232	20.401	1.00	28.64	C
ATOM	574	O	ALA H	71	-13.547	26.243	19.916	1.00	28.68	O
ATOM	575	N	ASP H	72	-15.302	25.140	20.775	1.00	29.78	N
ATOM	576	CA	ASP H	72	-16.198	26.281	20.774	1.00	31.70	C
ATOM	577	CB	ASP H	72	-17.315	26.066	19.738	1.00	32.28	C
ATOM	578	CG	ASP H	72	-18.367	27.191	19.733	1.00	36.32	C
ATOM	579	OD1	ASP H	72	-19.538	26.910	19.394	1.00	40.31	O
ATOM	580	OD2	ASP H	72	-18.038	28.346	20.051	1.00	39.31	O
ATOM	581	C	ASP H	72	-16.748	26.385	22.192	1.00	31.78	C
ATOM	582	O	ASP H	72	-17.543	25.540	22.623	1.00	31.34	O
ATOM	583	N	LYS H	73	-16.305	27.413	22.919	1.00	32.21	N
ATOM	584	CA	LYS H	73	-16.736	27.644	24.297	1.00	32.98	C
ATOM	585	CB	LYS H	73	-15.997	28.847	24.911	1.00	33.75	C
ATOM	586	CG	LYS H	73	-14.515	28.628	25.175	1.00	35.44	C
ATOM	587	CD	LYS H	73	-13.962	29.671	26.140	1.00	39.58	C
ATOM	588	CE	LYS H	73	-13.656	31.014	25.479	1.00	41.99	C
ATOM	589	NZ	LYS H	73	-12.319	31.023	24.818	1.00	46.35	N
ATOM	590	C	LYS H	73	-18.229	27.874	24.423	1.00	33.30	C
ATOM	591	O	LYS H	73	-18.834	27.466	25.418	1.00	33.09	O
ATOM	592	N	SER H	74	-18.828	28.531	23.426	1.00	33.94	N
ATOM	593	CA	SER H	74	-20.250	28.895	23.500	1.00	34.69	C
ATOM	594	CB	SER H	74	-20.663	29.844	22.361	1.00	35.24	C
ATOM	595	OG	SER H	74	-20.528	29.242	21.079	1.00	37.48	O
ATOM	596	C	SER H	74	-21.176	27.678	23.579	1.00	34.41	C
ATOM	597	O	SER H	74	-22.167	27.698	24.320	1.00	34.61	O
ATOM	598	N	SER H	75	-20.832	26.614	22.847	1.00	33.51	N
ATOM	599	CA	SER H	75	-21.626	25.373	22.852	1.00	32.85	C
ATOM	600	CB	SER H	75	-21.825	24.897	21.424	1.00	33.09	C
ATOM	601	OG	SER H	75	-20.566	24.769	20.794	1.00	34.11	O
ATOM	602	C	SER H	75	-21.001	24.229	23.666	1.00	32.29	C
ATOM	603	O	SER H	75	-21.533	23.112	23.666	1.00	32.16	O
ATOM	604	N	SER H	76	-19.895	24.516	24.358	1.00	31.01	N
ATOM	605	CA	SER H	76	-19.108	23.512	25.094	1.00	30.01	C
ATOM	606	CB	SER H	76	-19.837	23.051	26.352	1.00	30.17	C
ATOM	607	OG	SER H	76	-20.098	24.143	27.195	1.00	30.59	O
ATOM	608	C	SER H	76	-18.756	22.306	24.219	1.00	29.30	C
ATOM	609	O	SER H	76	-18.927	21.164	24.636	1.00	28.66	O
ATOM	610	N	THR H	77	-18.258	22.571	23.013	1.00	28.30	N
ATOM	611	CA	THR H	77	-17.980	21.501	22.046	1.00	28.11	C

[0700]

ATOM	612	CB	THR H	77	-18.857	21.643	20.758	1.00	28.16	C
ATOM	613	OG1	THR H	77	-20.242	21.663	21.119	1.00	27.56	O
ATOM	614	CG2	THR H	77	-18.639	20.478	19.808	1.00	27.91	C
ATOM	615	C	THR H	77	-16.501	21.494	21.671	1.00	27.52	C
ATOM	616	O	THR H	77	-15.923	22.549	21.422	1.00	27.43	O
ATOM	617	N	ALAH	78	-15.901	20.304	21.651	1.00	26.15	N
ATOM	618	CA	ALAH	78	-14.560	20.090	21.106	1.00	25.60	C
ATOM	619	CB	ALAH	78	-13.730	19.240	22.092	1.00	25.33	C
ATOM	620	C	ALAH	78	-14.665	19.368	19.764	1.00	24.99	C
ATOM	621	O	ALAH	78	-15.617	18.620	19.559	1.00	25.17	O
ATOM	622	N	TYR H	79	-13.682	19.561	18.884	1.00	24.68	N
ATOM	623	CA	TYR H	79	-13.717	19.024	17.522	1.00	25.32	C
ATOM	624	CB	TYR H	79	-14.007	20.126	16.474	1.00	26.65	C
ATOM	625	CG	TYR H	79	-15.297	20.880	16.698	1.00	28.05	C
ATOM	626	CD1	TYR H	79	-16.515	20.423	16.174	1.00	28.19	C
ATOM	627	CE1	TYR H	79	-17.707	21.117	16.408	1.00	29.27	C
ATOM	628	CZ	TYR H	79	-17.672	22.302	17.154	1.00	31.24	C
ATOM	629	OH	TYR H	79	-18.812	23.025	17.425	1.00	30.75	O
ATOM	630	CE2	TYR H	79	-16.476	22.768	17.674	1.00	31.16	C
ATOM	631	CD2	TYR H	79	-15.300	22.061	17.437	1.00	29.27	C
ATOM	632	C	TYR H	79	-12.387	18.381	17.179	1.00	24.83	C
ATOM	633	O	TYR H	79	-11.345	18.785	17.682	1.00	23.84	O
ATOM	634	N	LEU H	80	-12.441	17.387	16.300	1.00	24.37	N
ATOM	635	CA	LEU H	80	-11.264	16.768	15.727	1.00	24.57	C
ATOM	636	CB	LEU H	80	-11.087	15.321	16.244	1.00	24.32	C
ATOM	637	CG	LEU H	80	-9.958	14.446	15.682	1.00	23.62	C
ATOM	638	CD1	LEU H	80	-8.576	15.003	15.989	1.00	22.28	C
ATOM	639	CD2	LEU H	80	-10.081	12.999	16.239	1.00	23.71	C
ATOM	640	C	LEU H	80	-11.472	16.759	14.224	1.00	25.52	C
ATOM	641	O	LEU H	80	-12.514	16.305	13.744	1.00	25.36	O
ATOM	642	N	GLN H	81	-10.489	17.241	13.473	1.00	26.70	N
ATOM	643	CA	GLN H	81	-10.675	17.336	12.032	1.00	27.87	C
ATOM	644	CB	GLN H	81	-11.206	18.721	11.597	1.00	28.22	C
ATOM	645	CG	GLN H	81	-10.238	19.862	11.703	1.00	30.77	C
ATOM	646	CD	GLN H	81	-10.907	21.212	11.412	1.00	31.42	C
ATOM	647	OE1	GLN H	81	-11.422	21.433	10.314	1.00	37.62	O
ATOM	648	NE2	GLN H	81	-10.907	22.102	12.395	1.00	33.52	N
ATOM	649	C	GLN H	81	-9.483	16.922	11.213	1.00	27.02	C
ATOM	650	O	GLN H	81	-8.337	17.121	11.609	1.00	27.62	O
ATOM	651	N	TRP H	82	-9.790	16.344	10.053	1.00	26.86	N
ATOM	652	CA	TRP H	82	-8.814	15.973	9.048	1.00	26.74	C
ATOM	653	CB	TRP H	82	-8.977	14.510	8.672	1.00	25.81	C
ATOM	654	CG	TRP H	82	-8.683	13.502	9.751	1.00	24.27	C
ATOM	655	CD1	TRP H	82	-7.538	12.778	9.896	1.00	24.74	C
ATOM	656	NE1	TRP H	82	-7.654	11.926	10.979	1.00	24.05	N

[0701]

ATOM	657	CE2 TRP H	82	-8.893	12.082	11.540	1.00 23.91	C
ATOM	658	CD2 TRP H	82	-9.579	13.056	10.785	1.00 23.94	C
ATOM	659	CE3 TRP H	82	-10.890	13.388	11.149	1.00 24.81	C
ATOM	660	CZ3 TRP H	82	-11.467	12.736	12.248	1.00 24.47	C
ATOM	661	CH2 TRP H	82	-10.755	11.787	12.967	1.00 24.28	C
ATOM	662	CZ2 TRP H	82	-9.474	11.435	12.624	1.00 24.65	C
ATOM	663	C TRP H	82	-9.136	16.772	7.797	1.00 28.23	C
ATOM	664	O TRP H	82	-10.318	16.959	7.456	1.00 27.86	O
ATOM	665	N SER H	82A	-8.113	17.201	7.074	1.00 29.58	N
ATOM	666	CA SER H	82A	-8.393	17.887	5.815	1.00 31.68	C
ATOM	667	CB SER H	82A	-7.438	19.063	5.584	1.00 31.62	C
ATOM	668	OG SER H	82A	-6.117	18.594	5.416	1.00 33.95	O
ATOM	669	C SER H	82A	-8.352	16.901	4.655	1.00 32.04	C
ATOM	670	O SER H	82A	-8.986	17.130	3.641	1.00 32.80	O
ATOM	671	N SER H	82B	-7.642	15.787	4.831	1.00 32.68	N
ATOM	672	CA SER H	82B	-7.540	14.761	3.797	1.00 33.19	C
ATOM	673	CB SER H	82B	-6.352	15.064	2.889	1.00 33.52	C
ATOM	674	OG SER H	82B	-6.265	14.130	1.841	1.00 35.84	O
ATOM	675	C SER H	82B	-7.409	13.349	4.383	1.00 32.57	C
ATOM	676	O SER H	82B	-6.304	12.898	4.706	1.00 32.57	O
ATOM	677	N LEU H	82C	-8.543	12.656	4.486	1.00 32.02	N
ATOM	678	CA LEU H	82C	-8.606	11.323	5.092	1.00 31.67	C
ATOM	679	CB LEU H	82C	-10.061	10.904	5.295	1.00 30.73	C
ATOM	680	CG LEU H	82C	-10.871	11.625	6.358	1.00 30.44	C
ATOM	681	CD1 LEU H	82C	-12.331	11.356	6.103	1.00 27.28	C
ATOM	682	CD2 LEU H	82C	-10.456	11.174	7.763	1.00 29.03	C
ATOM	683	C LEU H	82C	-7.892	10.250	4.285	1.00 32.21	C
ATOM	684	O LEU H	82C	-7.807	10.321	3.055	1.00 32.92	O
ATOM	685	N LYS H	83	-7.380	9.249	4.991	1.00 32.79	N
ATOM	686	CA LYS H	83	-6.767	8.084	4.376	1.00 33.09	C
ATOM	687	CB LYS H	83	-5.290	8.009	4.767	1.00 33.66	C
ATOM	688	CG LYS H	83	-4.369	8.913	3.948	1.00 37.58	C
ATOM	689	CD LYS H	83	-3.372	9.656	4.837	1.00 43.21	C
ATOM	690	CE LYS H	83	-2.239	8.766	5.344	1.00 46.43	C
ATOM	691	NZ LYS H	83	-1.539	9.373	6.540	1.00 47.70	N
ATOM	692	C LYS H	83	-7.517	6.834	4.859	1.00 32.46	C
ATOM	693	O LYS H	83	-8.169	6.877	5.908	1.00 31.45	O
ATOM	694	N ALA H	84	-7.423	5.731	4.106	1.00 32.09	N
ATOM	695	CA ALA H	84	-8.094	4.470	4.493	1.00 31.70	C
ATOM	696	CB ALA H	84	-7.794	3.350	3.466	1.00 31.55	C
ATOM	697	C ALA H	84	-7.657	4.045	5.899	1.00 31.04	C
ATOM	698	O ALA H	84	-8.452	3.521	6.691	1.00 31.31	O
ATOM	699	N SER H	85	-6.396	4.307	6.210	1.00 30.94	N
ATOM	700	CA SER H	85	-5.813	3.918	7.488	1.00 31.17	C
ATOM	701	CB SER H	85	-4.281	3.969	7.404	1.00 31.91	C

[0702]

ATOM	702	OG	SER H	85	-3.847	5.269	7.054	1.00 34.04	O
ATOM	703	C	SER H	85	-6.317	4.745	8.682	1.00 29.89	C
ATOM	704	O	SER H	85	-5.980	4.435	9.822	1.00 30.07	O
ATOM	705	N	ASP H	86	-7.103	5.793	8.410	1.00 28.95	N
ATOM	706	CA	ASP H	86	-7.806	6.566	9.446	1.00 27.90	C
ATOM	707	CB	ASP H	86	-8.141	7.978	8.948	1.00 28.08	C
ATOM	708	CG	ASP H	86	-6.905	8.831	8.756	1.00 29.88	C
ATOM	709	OD1	ASP H	86	-6.869	9.630	7.792	1.00 31.11	O
ATOM	710	OD2	ASP H	86	-5.953	8.692	9.554	1.00 30.83	O
ATOM	711	C	ASP H	86	-9.074	5.876	9.937	1.00 26.85	C
ATOM	712	O	ASP H	86	-9.720	6.347	10.872	1.00 25.17	O
ATOM	713	N	THR H	87	-9.428	4.753	9.302	1.00 25.73	N
ATOM	714	CA	THR H	87	-10.552	3.944	9.752	1.00 24.79	C
ATOM	715	CB	THR H	87	-10.786	2.729	8.817	1.00 24.62	C
ATOM	716	OG1	THR H	87	-11.123	3.212	7.512	1.00 24.59	O
ATOM	717	CG2	THR H	87	-11.933	1.836	9.342	1.00 24.65	C
ATOM	718	C	THR H	87	-10.296	3.471	11.188	1.00 24.56	C
ATOM	719	O	THR H	87	-9.323	2.760	11.450	1.00 24.89	O
ATOM	720	N	ALA H	88	-11.163	3.902	12.098	1.00 23.72	N
ATOM	721	CA	ALA H	88	-11.004	3.645	13.526	1.00 23.95	C
ATOM	722	CB	ALA H	88	-9.712	4.300	14.056	1.00 23.27	C
ATOM	723	C	ALA H	88	-12.203	4.172	14.290	1.00 23.32	C
ATOM	724	O	ALA H	88	-13.050	4.896	13.737	1.00 24.31	O
ATOM	725	N	MET H	89	-12.282	3.805	15.563	1.00 22.27	N
ATOM	726	CA	MET H	89	-13.170	4.444	16.510	1.00 21.63	C
ATOM	727	CB	MET H	89	-13.566	3.470	17.624	1.00 21.36	C
ATOM	728	CG	MET H	89	-14.638	4.031	18.581	1.00 24.67	C
ATOM	729	SD	MET H	89	-16.300	4.186	17.875	1.00 31.34	S
ATOM	730	CE	MET H	89	-16.745	2.473	17.607	1.00 29.47	C
ATOM	731	C	MET H	89	-12.408	5.611	17.130	1.00 21.29	C
ATOM	732	O	MET H	89	-11.233	5.466	17.476	1.00 21.53	O
ATOM	733	N	TYR H	90	-13.091	6.739	17.298	1.00 20.67	N
ATOM	734	CA	TYR H	90	-12.489	7.931	17.922	1.00 20.55	C
ATOM	735	CB	TYR H	90	-12.431	9.104	16.928	1.00 20.48	C
ATOM	736	CG	TYR H	90	-11.474	8.805	15.817	1.00 19.73	C
ATOM	737	CD1	TYR H	90	-11.908	8.166	14.647	1.00 20.39	C
ATOM	738	CE1	TYR H	90	-11.013	7.850	13.632	1.00 20.43	C
ATOM	739	CZ	TYR H	90	-9.685	8.153	13.791	1.00 21.46	C
ATOM	740	OH	TYR H	90	-8.770	7.840	12.819	1.00 19.76	O
ATOM	741	CE2	TYR H	90	-9.234	8.782	14.949	1.00 21.51	C
ATOM	742	CD2	TYR H	90	-10.133	9.087	15.949	1.00 19.44	C
ATOM	743	C	TYR H	90	-13.252	8.279	19.173	1.00 20.31	C
ATOM	744	O	TYR H	90	-14.483	8.346	19.173	1.00 20.79	O
ATOM	745	N	PHE H	91	-12.510	8.457	20.268	1.00 20.49	N
ATOM	746	CA	PHE H	91	-13.106	8.809	21.545	1.00 19.39	C

[0703]

ATOM	747	CB	PHE H	91	-12.697	7.804	22.613	1.00	19.61	C
ATOM	748	CG	PHE H	91	-13.276	6.427	22.421	1.00	19.67	C
ATOM	749	CD1	PHE H	91	-14.601	6.164	22.768	1.00	21.37	C
ATOM	750	CE1	PHE H	91	-15.143	4.884	22.610	1.00	22.01	C
ATOM	751	CZ	PHE H	91	-14.341	3.860	22.110	1.00	19.12	C
ATOM	752	CE2	PHE H	91	-13.015	4.108	21.761	1.00	19.65	C
ATOM	753	CD2	PHE H	91	-12.486	5.399	21.918	1.00	21.93	C
ATOM	754	C	PHE H	91	-12.607	10.169	22.017	1.00	19.75	C
ATOM	755	O	PHE H	91	-11.446	10.459	21.870	1.00	19.38	O
ATOM	756	N	CYS H	92	-13.491	10.959	22.619	1.00	20.54	N
ATOM	757	CA	CYS H	92	-13.067	12.111	23.416	1.00	21.81	C
ATOM	758	CB	CYS H	92	-13.952	13.351	23.126	1.00	22.19	C
ATOM	759	SG	CYS H	92	-15.684	13.126	23.574	1.00	27.12	S
ATOM	760	C	CYS H	92	-13.124	11.703	24.898	1.00	21.09	C
ATOM	761	O	CYS H	92	-13.922	10.826	25.288	1.00	21.10	O
ATOM	762	N	ALA H	93	-12.271	12.315	25.727	1.00	20.26	N
ATOM	763	CA	ALA H	93	-12.276	12.056	27.158	1.00	19.21	C
ATOM	764	CB	ALA H	93	-11.305	10.882	27.479	1.00	19.04	C
ATOM	765	C	ALA H	93	-11.833	13.312	27.921	1.00	19.60	C
ATOM	766	O	ALA H	93	-11.046	14.095	27.395	1.00	18.50	O
ATOM	767	N	ARG H	94	-12.300	13.471	29.154	1.00	18.93	N
ATOM	768	CA	ARG H	94	-11.955	14.664	29.967	1.00	19.56	C
ATOM	769	CB	ARG H	94	-13.138	15.024	30.878	1.00	19.56	C
ATOM	770	CG	ARG H	94	-13.121	16.441	31.427	1.00	20.98	C
ATOM	771	CD	ARG H	94	-14.304	16.669	32.373	1.00	21.44	C
ATOM	772	NE	ARG H	94	-14.153	15.986	33.654	1.00	24.69	N
ATOM	773	CZ	ARG H	94	-14.933	16.197	34.709	1.00	28.00	C
ATOM	774	NH1	ARG H	94	-14.710	15.540	35.837	1.00	28.57	N
ATOM	775	NH2	ARG H	94	-15.940	17.067	34.641	1.00	28.31	N
ATOM	776	C	ARG H	94	-10.665	14.481	30.784	1.00	19.16	C
ATOM	777	O	ARG H	94	-10.364	13.383	31.274	1.00	18.67	O
ATOM	778	N	GLY H	95	-9.871	15.553	30.894	1.00	18.36	N
ATOM	779	CA	GLY H	95	-8.692	15.558	31.758	1.00	19.06	C
ATOM	780	C	GLY H	95	-8.437	16.913	32.422	1.00	19.30	C
ATOM	781	O	GLY H	95	-9.297	17.812	32.417	1.00	18.33	O
ATOM	782	N	GLY H	96	-7.237	17.058	32.975	1.00	19.80	N
ATOM	783	CA	GLY H	96	-6.851	18.288	33.677	1.00	19.40	C
ATOM	784	C	GLY H	96	-5.694	18.994	32.983	1.00	19.08	C
ATOM	785	O	GLY H	96	-5.578	18.971	31.745	1.00	18.73	O
ATOM	786	N	PHE H	97	-4.830	19.604	33.794	1.00	18.91	N
ATOM	787	CA	PHE H	97	-3.744	20.447	33.310	1.00	20.23	C
ATOM	788	CB	PHE H	97	-4.012	21.915	33.742	1.00	20.27	C
ATOM	789	CG	PHE H	97	-5.352	22.437	33.290	1.00	20.73	C
ATOM	790	CD1	PHE H	97	-6.496	22.181	34.028	1.00	21.65	C
ATOM	791	CE1	PHE H	97	-7.742	22.646	33.590	1.00	23.51	C

[0704]

ATOM	792	CZ	PHE H	97	-7.841	23.376	32.421	1.00	20.05	C
ATOM	793	CE2	PHE H	97	-6.724	23.633	31.675	1.00	22.58	C
ATOM	794	CD2	PHE H	97	-5.469	23.168	32.114	1.00	22.91	C
ATOM	795	C	PHE H	97	-2.404	19.962	33.866	1.00	20.81	C
ATOM	796	O	PHE H	97	-2.347	18.892	34.484	1.00	21.28	O
ATOM	797	N	TYR H	98	-1.322	20.723	33.668	1.00	20.56	N
ATOM	798	CA	TYR H	98	-0.038	20.362	34.311	1.00	20.77	C
ATOM	799	CB	TYR H	98	1.112	21.262	33.831	1.00	20.27	C
ATOM	800	CG	TYR H	98	1.516	21.025	32.397	1.00	21.12	C
ATOM	801	CD1	TYR H	98	2.607	20.212	32.089	1.00	20.22	C
ATOM	802	CE1	TYR H	98	2.981	19.976	30.775	1.00	19.05	C
ATOM	803	CZ	TYR H	98	2.251	20.550	29.731	1.00	19.82	C
ATOM	804	OH	TYR H	98	2.638	20.311	28.424	1.00	20.79	O
ATOM	805	CE2	TYR H	98	1.154	21.350	30.003	1.00	20.25	C
ATOM	806	CD2	TYR H	98	0.783	21.583	31.336	1.00	19.94	C
ATOM	807	C	TYR H	98	-0.201	20.418	35.823	1.00	21.37	C
ATOM	808	O	TYR H	98	-0.651	21.429	36.368	1.00	21.85	O
ATOM	809	N	GLY H	99	0.081	19.303	36.502	1.00	20.56	N
ATOM	810	CA	GLY H	99	-0.216	19.179	37.914	1.00	19.82	C
ATOM	811	C	GLY H	99	-1.441	18.372	38.311	1.00	18.93	C
ATOM	812	O	GLY H	99	-1.549	17.964	39.457	1.00	20.35	O
ATOM	813	N	SER H	100	-2.366	18.138	37.386	1.00	18.70	N
ATOM	814	CA	SER H	100	-3.575	17.355	37.670	1.00	18.54	C
ATOM	815	CB	SER H	100	-4.612	17.574	36.574	1.00	18.95	C
ATOM	816	OG	SER H	100	-4.993	18.935	36.564	1.00	20.38	O
ATOM	817	C	SER H	100	-3.263	15.846	37.742	1.00	18.25	C
ATOM	818	O	SER H	100	-2.323	15.378	37.101	1.00	17.20	O
ATOM	819	N	THR H	100A	-4.078	15.117	38.489	1.00	19.15	N
ATOM	820	CA	THR H	100A	-3.743	13.722	38.831	1.00	19.94	C
ATOM	821	CB	THR H	100A	-3.451	13.565	40.341	1.00	20.49	C
ATOM	822	OG1	THR H	100A	-4.590	13.970	41.100	1.00	21.87	O
ATOM	823	CG2	THR H	100A	-2.230	14.406	40.770	1.00	19.59	C
ATOM	824	C	THR H	100A	-4.814	12.727	38.376	1.00	20.37	C
ATOM	825	O	THR H	100A	-4.717	11.533	38.661	1.00	20.82	O
ATOM	826	N	ILE H	100B	-5.858	13.228	37.713	1.00	20.20	N
ATOM	827	CA	ILE H	100B	-6.967	12.375	37.253	1.00	20.92	C
ATOM	828	CB	ILE H	100B	-8.320	12.656	37.969	1.00	21.22	C
ATOM	829	CG1	ILE H	100B	-8.207	12.473	39.484	1.00	21.37	C
ATOM	830	CD1	ILE H	100B	-9.414	12.953	40.252	1.00	22.49	C
ATOM	831	CG2	ILE H	100B	-9.454	11.786	37.417	1.00	20.48	C
ATOM	832	C	ILE H	100B	-7.115	12.593	35.764	1.00	21.04	C
ATOM	833	O	ILE H	100B	-7.264	13.746	35.315	1.00	21.10	O
ATOM	834	N	TRP H	100C	-7.083	11.494	34.996	1.00	19.74	N
ATOM	835	CA	TRP H	100C	-7.073	11.549	33.530	1.00	19.44	C
ATOM	836	CB	TRP H	100C	-5.676	11.228	32.961	1.00	18.83	C

[0705]

ATOM	837	CG	TRP H 100C	-4.687	12.205	33.489	1.00 19.56	C
ATOM	838	CD1	TRP H 100C	-3.885	12.058	34.584	1.00 19.01	C
ATOM	839	NE1	TRP H 100C	-3.168	13.214	34.809	1.00 20.07	N
ATOM	840	CE2	TRP H 100C	-3.517	14.143	33.857	1.00 19.91	C
ATOM	841	CD2	TRP H 100C	-4.495	13.541	33.018	1.00 18.56	C
ATOM	842	CE3	TRP H 100C	-5.049	14.289	31.963	1.00 18.55	C
ATOM	843	CZ3	TRP H 100C	-4.581	15.614	31.757	1.00 18.91	C
ATOM	844	CH2	TRP H 100C	-3.605	16.182	32.612	1.00 18.30	C
ATOM	845	CZ2	TRP H 100C	-3.069	15.474	33.672	1.00 17.75	C
ATOM	846	C	TRP H 100C	-8.106	10.597	32.948	1.00 20.31	C
ATOM	847	O	TRP H 100C	-8.112	9.399	33.274	1.00 19.85	O
ATOM	848	N	PHE H 100D	-8.980	11.154	32.109	1.00 20.09	N
ATOM	849	CA	PHE H 100D	-9.959	10.392	31.307	1.00 20.47	C
ATOM	850	CB	PHE H 100D	-9.270	9.411	30.317	1.00 19.92	C
ATOM	851	CG	PHE H 100D	-8.035	9.956	29.657	1.00 20.69	C
ATOM	852	CD1	PHE H 100D	-6.963	9.112	29.368	1.00 18.73	C
ATOM	853	CE1	PHE H 100D	-5.800	9.600	28.743	1.00 21.25	C
ATOM	854	CZ	PHE H 100D	-5.697	10.966	28.438	1.00 20.72	C
ATOM	855	CE2	PHE H 100D	-6.766	11.817	28.740	1.00 17.41	C
ATOM	856	CD2	PHE H 100D	-7.917	11.323	29.336	1.00 19.27	C
ATOM	857	C	PHE H 100D	-10.955	9.698	32.241	1.00 21.17	C
ATOM	858	O	PHE H 100D	-11.239	8.483	32.151	1.00 20.42	O
ATOM	859	N	ASP H 101	-11.495	10.487	33.163	1.00 21.62	N
ATOM	860	CA	ASP H 101	-12.515	9.983	34.059	1.00 22.26	C
ATOM	861	CB	ASP H 101	-12.570	10.757	35.389	1.00 22.69	C
ATOM	862	CG	ASP H 101	-12.701	12.270	35.221	1.00 23.79	C
ATOM	863	OD1	ASP H 101	-12.966	12.930	36.258	1.00 25.89	O
ATOM	864	OD2	ASP H 101	-12.550	12.791	34.105	1.00 23.90	O
ATOM	865	C	ASP H 101	-13.886	9.859	33.392	1.00 22.80	C
ATOM	866	O	ASP H 101	-14.648	8.970	33.742	1.00 22.68	O
ATOM	867	N	PHE H 102	-14.197	10.752	32.447	1.00 22.56	N
ATOM	868	CA	PHE H 102	-15.399	10.629	31.611	1.00 22.88	C
ATOM	869	CB	PHE H 102	-16.405	11.762	31.893	1.00 23.70	C
ATOM	870	CG	PHE H 102	-16.864	11.798	33.320	1.00 25.81	C
ATOM	871	CD1	PHE H 102	-16.164	12.550	34.273	1.00 26.95	C
ATOM	872	CE1	PHE H 102	-16.575	12.579	35.612	1.00 28.40	C
ATOM	873	CZ	PHE H 102	-17.693	11.835	36.003	1.00 28.10	C
ATOM	874	CE2	PHE H 102	-18.395	11.079	35.054	1.00 29.27	C
ATOM	875	CD2	PHE H 102	-17.973	11.060	33.722	1.00 28.21	C
ATOM	876	C	PHE H 102	-15.019	10.596	30.154	1.00 22.43	C
ATOM	877	O	PHE H 102	-14.091	11.312	29.728	1.00 22.22	O
ATOM	878	N	TRP H 103	-15.715	9.739	29.401	1.00 21.58	N
ATOM	879	CA	TRP H 103	-15.459	9.507	27.982	1.00 21.43	C
ATOM	880	CB	TRP H 103	-15.033	8.056	27.759	1.00 21.24	C
ATOM	881	CG	TRP H 103	-13.707	7.677	28.313	1.00 20.04	C

[0706]

ATOM	882	CD1 TRP H 103	-13.351	7.569	29.642	1.00 20.11	C
ATOM	883	NE1 TRP H 103	-12.039	7.183	29.741	1.00 18.15	N
ATOM	884	CE2 TRP H 103	-11.523	7.035	28.483	1.00 15.71	C
ATOM	885	CD2 TRP H 103	-12.555	7.333	27.558	1.00 18.44	C
ATOM	886	CE3 TRP H 103	-12.292	7.225	26.181	1.00 17.68	C
ATOM	887	CZ3 TRP H 103	-11.014	6.838	25.777	1.00 19.23	C
ATOM	888	CH2 TRP H 103	-10.005	6.543	26.732	1.00 19.56	C
ATOM	889	CZ2 TRP H 103	-10.247	6.635	28.083	1.00 19.53	C
ATOM	890	C TRP H 103	-16.738	9.694	27.196	1.00 21.67	C
ATOM	891	O TRP H 103	-17.826	9.398	27.705	1.00 21.52	O
ATOM	892	N GLY H 104	-16.618	10.177	25.957	1.00 22.19	N
ATOM	893	CA GLY H 104	-17.738	10.121	25.019	1.00 22.32	C
ATOM	894	C GLY H 104	-17.950	8.669	24.588	1.00 23.75	C
ATOM	895	O GLY H 104	-17.154	7.779	24.921	1.00 22.16	O
ATOM	896	N GLN H 105	-18.990	8.423	23.806	1.00 23.82	N
ATOM	897	CA GLN H 105	-19.347	7.046	23.472	1.00 25.56	C
ATOM	898	CB GLN H 105	-20.883	6.979	23.368	1.00 25.05	C
ATOM	899	CG GLN H 105	-21.485	7.424	21.980	1.00 25.43	C
ATOM	900	CD GLN H 105	-21.552	8.960	21.748	1.00 25.95	C
ATOM	901	OE1 GLN H 105	-21.002	9.756	22.516	1.00 22.95	O
ATOM	902	NE2 GLN H 105	-22.225	9.361	20.662	1.00 23.46	N
ATOM	903	C GLN H 105	-18.822	6.339	22.211	1.00 25.66	C
ATOM	904	O GLN H 105	-18.844	5.135	22.133	1.00 26.16	O
ATOM	905	N GLY H 106	-18.405	6.995	21.151	1.00 26.76	N
ATOM	906	CA GLY H 106	-17.143	7.443	20.731	1.00 24.57	C
ATOM	907	C GLY H 106	-17.733	7.484	19.289	1.00 24.36	C
ATOM	908	O GLY H 106	-18.957	7.344	19.129	1.00 24.17	O
ATOM	909	N THR H 107	-16.926	7.705	18.257	1.00 24.35	N
ATOM	910	CA THR H 107	-17.423	7.932	16.881	1.00 23.67	C
ATOM	911	CB THR H 107	-17.213	9.428	16.453	1.00 23.39	C
ATOM	912	OG1 THR H 107	-18.047	10.264	17.259	1.00 22.54	O
ATOM	913	CG2 THR H 107	-17.547	9.646	14.977	1.00 22.82	C
ATOM	914	C THR H 107	-16.684	7.044	15.897	1.00 23.79	C
ATOM	915	O THR H 107	-15.465	7.154	15.750	1.00 23.39	O
ATOM	916	N MET H 108	-17.419	6.178	15.193	1.00 24.11	N
ATOM	917	CA MET H 108	-16.785	5.312	14.216	1.00 24.68	C
ATOM	918	CB MET H 108	-17.620	4.034	13.982	1.00 25.31	C
ATOM	919	CG MET H 108	-16.957	3.074	13.013	1.00 25.67	C
ATOM	920	SD MET H 108	-15.480	2.352	13.765	1.00 31.04	S
ATOM	921	CE MET H 108	-14.576	1.930	12.285	1.00 26.79	C
ATOM	922	C MET H 108	-16.582	6.064	12.892	1.00 24.93	C
ATOM	923	O MET H 108	-17.521	6.644	12.355	1.00 25.08	O
ATOM	924	N VAL H 109	-15.361	6.017	12.372	1.00 24.94	N
ATOM	925	CA VAL H 109	-15.031	6.603	11.082	1.00 24.92	C
ATOM	926	CB VAL H 109	-13.972	7.754	11.226	1.00 24.82	C

[0707]

ATOM	927	CG1 VAL H 109	-13.561	8.305	9.851	1.00 24.84	C
ATOM	928	CG2 VAL H 109	-14.527	8.887	12.152	1.00 23.50	C
ATOM	929	C VAL H 109	-14.521	5.513	10.149	1.00 25.01	C
ATOM	930	O VAL H 109	-13.536	4.852	10.435	1.00 25.29	O
ATOM	931	N THR H 110	-15.204	5.333	9.024	1.00 25.18	N
ATOM	932	CA THR H 110	-14.780	4.392	8.006	1.00 25.22	C
ATOM	933	CB THR H 110	-15.946	3.451	7.607	1.00 25.30	C
ATOM	934	OG1 THR H 110	-16.431	2.796	8.784	1.00 26.93	O
ATOM	935	CG2 THR H 110	-15.478	2.401	6.590	1.00 26.14	C
ATOM	936	C THR H 110	-14.347	5.180	6.787	1.00 25.26	C
ATOM	937	O THR H 110	-15.093	6.030	6.298	1.00 25.33	O
ATOM	938	N VAL H 111	-13.150	4.890	6.306	1.00 25.59	N
ATOM	939	CA VAL H 111	-12.637	5.521	5.108	1.00 26.34	C
ATOM	940	CB VAL H 111	-11.347	6.337	5.354	1.00 26.10	C
ATOM	941	CG1 VAL H 111	-10.950	7.063	4.077	1.00 26.10	C
ATOM	942	CG2 VAL H 111	-11.534	7.333	6.511	1.00 26.25	C
ATOM	943	C VAL H 111	-12.363	4.450	4.067	1.00 26.72	C
ATOM	944	O VAL H 111	-11.513	3.577	4.257	1.00 26.43	O
ATOM	945	N SER H 112	-13.092	4.531	2.959	1.00 27.44	N
ATOM	946	CA SER H 112	-12.956	3.533	1.899	1.00 28.07	C
ATOM	947	CB SER H 112	-13.873	2.342	2.210	1.00 27.61	C
ATOM	948	OG SER H 112	-13.890	1.410	1.151	1.00 27.46	O
ATOM	949	C SER H 112	-13.298	4.119	0.531	1.00 28.87	C
ATOM	950	O SER H 112	-14.120	5.028	0.441	1.00 28.96	O
ATOM	951	N SER H 113	-12.682	3.565	-0.515	1.00 30.38	N
ATOM	952	CA SER H 113	-13.043	3.862	-1.916	1.00 32.37	C
ATOM	953	CB SER H 113	-12.031	3.230	-2.866	1.00 32.26	C
ATOM	954	OG SER H 113	-10.758	3.822	-2.700	1.00 37.30	O
ATOM	955	C SER H 113	-14.406	3.311	-2.293	1.00 32.51	C
ATOM	956	O SER H 113	-14.996	3.755	-3.274	1.00 33.02	O
ATOM	957	N ALA H 114	-14.902	2.341	-1.527	1.00 32.59	N
ATOM	958	CA ALA H 114	-16.164	1.677	-1.843	1.00 32.67	C
ATOM	959	CB ALA H 114	-16.388	0.473	-0.922	1.00 31.96	C
ATOM	960	C ALA H 114	-17.343	2.625	-1.768	1.00 32.93	C
ATOM	961	O ALA H 114	-17.279	3.651	-1.096	1.00 33.11	O
ATOM	962	N SER H 115	-18.410	2.283	-2.484	1.00 33.22	N
ATOM	963	CA SER H 115	-19.659	3.036	-2.441	1.00 33.87	C
ATOM	964	CB SER H 115	-20.079	3.488	-3.855	1.00 34.54	C
ATOM	965	OG SER H 115	-19.090	4.331	-4.451	1.00 37.30	O
ATOM	966	C SER H 115	-20.761	2.199	-1.819	1.00 33.28	C
ATOM	967	O SER H 115	-20.668	0.971	-1.785	1.00 33.30	O
ATOM	968	N THR H 116	-21.803	2.876	-1.343	1.00 33.15	N
ATOM	969	CA THR H 116	-22.969	2.241	-0.735	1.00 32.83	C
ATOM	970	CB THR H 116	-24.034	3.269	-0.391	1.00 33.36	C
ATOM	971	OG1 THR H 116	-23.449	4.287	0.432	1.00 34.31	O

[0708]

ATOM	972	CG2 THR H 116	-25.226	2.623	0.347	1.00 33.36	C
ATOM	973	C THR H 116	-23.562	1.168	-1.641	1.00 32.82	C
ATOM	974	O THR H 116	-23.754	1.385	-2.841	1.00 32.60	O
ATOM	975	N LYS H 117	-23.812	0.000	-1.053	1.00 31.88	N
ATOM	976	CA LYS H 117	-24.313	-1.152	-1.788	1.00 31.29	C
ATOM	977	CB LYS H 117	-23.160	-1.879	-2.471	1.00 31.25	C
ATOM	978	CG LYS H 117	-23.628	-3.047	-3.326	1.00 34.57	C
ATOM	979	CD LYS H 117	-22.496	-3.714	-4.053	1.00 36.80	C
ATOM	980	CE LYS H 117	-22.988	-5.038	-4.614	1.00 41.23	C
ATOM	981	NZ LYS H 117	-22.609	-5.216	-6.050	1.00 45.90	N
ATOM	982	C LYS H 117	-25.063	-2.070	-0.820	1.00 30.69	C
ATOM	983	O LYS H 117	-24.535	-2.413	0.244	1.00 30.16	O
ATOM	984	N GLY H 118	-26.306	-2.415	-1.162	1.00 29.56	N
ATOM	985	CA GLY H 118	-27.098	-3.367	-0.380	1.00 28.50	C
ATOM	986	C GLY H 118	-26.624	-4.811	-0.545	1.00 28.00	C
ATOM	987	O GLY H 118	-26.021	-5.157	-1.557	1.00 27.57	O
ATOM	988	N PRO H 119	-26.888	-5.676	0.454	1.00 27.79	N
ATOM	989	CA PRO H 119	-26.423	-7.051	0.295	1.00 27.73	C
ATOM	990	CB PRO H 119	-26.459	-7.583	1.728	1.00 27.35	C
ATOM	991	CG PRO H 119	-27.572	-6.837	2.362	1.00 27.58	C
ATOM	992	CD PRO H 119	-27.580	-5.471	1.735	1.00 27.46	C
ATOM	993	C PRO H 119	-27.333	-7.916	-0.577	1.00 27.79	C
ATOM	994	O PRO H 119	-28.502	-7.593	-0.764	1.00 28.10	O
ATOM	995	N SER H 120	-26.774	-8.998	-1.106	1.00 28.21	N
ATOM	996	CA SER H 120	-27.550	-10.141	-1.573	1.00 27.55	C
ATOM	997	CB SER H 120	-26.804	-10.846	-2.688	1.00 28.20	C
ATOM	998	OG SER H 120	-26.735	-10.014	-3.830	1.00 30.35	O
ATOM	999	C SER H 120	-27.666	-11.077	-0.389	1.00 26.87	C
ATOM	1000	O SER H 120	-26.720	-11.198	0.395	1.00 26.59	O
ATOM	1001	N VAL H 121	-28.821	-11.716	-0.227	1.00 25.47	N
ATOM	1002	CA VAL H 121	-29.026	-12.635	0.895	1.00 23.54	C
ATOM	1003	CB VAL H 121	-30.213	-12.212	1.808	1.00 23.53	C
ATOM	1004	CG1 VAL H 121	-30.308	-13.118	3.029	1.00 21.62	C
ATOM	1005	CG2 VAL H 121	-30.063	-10.746	2.256	1.00 22.73	C
ATOM	1006	C VAL H 121	-29.225	-14.032	0.302	1.00 24.51	C
ATOM	1007	O VAL H 121	-30.157	-14.241	-0.496	1.00 23.74	O
ATOM	1008	N PHE H 122	-28.329	-14.964	0.650	1.00 23.39	N
ATOM	1009	CA PHE H 122	-28.404	-16.344	0.148	1.00 23.23	C
ATOM	1010	CB PHE H 122	-27.089	-16.719	-0.539	1.00 23.67	C
ATOM	1011	CG PHE H 122	-26.736	-15.819	-1.693	1.00 24.08	C
ATOM	1012	CD1 PHE H 122	-25.559	-15.081	-1.678	1.00 25.45	C
ATOM	1013	CE1 PHE H 122	-25.229	-14.234	-2.756	1.00 27.82	C
ATOM	1014	CZ PHE H 122	-26.099	-14.138	-3.851	1.00 25.47	C
ATOM	1015	CE2 PHE H 122	-27.289	-14.861	-3.856	1.00 24.66	C
ATOM	1016	CD2 PHE H 122	-27.600	-15.699	-2.792	1.00 24.63	C

[0709]

ATOM	1017	C	PHE H 122	-28.714 -17.329	1.280	1.00 23.57	C
ATOM	1018	O	PHE H 122	-28.275 -17.107	2.400	1.00 23.32	O
ATOM	1019	N	PRO H 123	-29.475 -18.419	0.995	1.00 23.83	N
ATOM	1020	CA	PRO H 123	-29.785 -19.372	2.076	1.00 23.97	C
ATOM	1021	CB	PRO H 123	-30.986 -20.160	1.527	1.00 24.41	C
ATOM	1022	CG	PRO H 123	-30.773 -20.163	0.010	1.00 24.21	C
ATOM	1023	CD	PRO H 123	-30.058 -18.832	-0.308	1.00 23.34	C
ATOM	1024	C	PRO H 123	-28.608 -20.303	2.325	1.00 24.91	C
ATOM	1025	O	PRO H 123	-27.863 -20.618	1.402	1.00 24.63	O
ATOM	1026	N	LEU H 124	-28.423 -20.682	3.582	1.00 25.76	N
ATOM	1027	CA	LEU H 124	-27.495 -21.727	3.975	1.00 26.78	C
ATOM	1028	CB	LEU H 124	-26.572 -21.240	5.108	1.00 26.61	C
ATOM	1029	CG	LEU H 124	-25.548 -20.138	4.765	1.00 25.91	C
ATOM	1030	CD1	LEU H 124	-24.905 -19.550	6.025	1.00 25.76	C
ATOM	1031	CD2	LEU H 124	-24.466 -20.656	3.839	1.00 24.98	C
ATOM	1032	C	LEU H 124	-28.446 -22.828	4.426	1.00 27.92	C
ATOM	1033	O	LEU H 124	-28.929 -22.832	5.546	1.00 26.89	O
ATOM	1034	N	ALA H 125	-28.752 -23.742	3.509	1.00 30.27	N
ATOM	1035	CA	ALA H 125	-29.903 -24.634	3.690	1.00 32.38	C
ATOM	1036	CB	ALA H 125	-30.486 -25.048	2.316	1.00 32.30	C
ATOM	1037	C	ALA H 125	-29.536 -25.855	4.526	1.00 33.90	C
ATOM	1038	O	ALA H 125	-28.438 -26.398	4.374	1.00 34.04	O
ATOM	1039	N	PRO H 126	-30.447 -26.291	5.417	1.00 35.72	N
ATOM	1040	CA	PRO H 126	-30.135 -27.487	6.189	1.00 38.01	C
ATOM	1041	CB	PRO H 126	-31.188 -27.481	7.306	1.00 37.37	C
ATOM	1042	CG	PRO H 126	-32.342 -26.737	6.743	1.00 36.75	C
ATOM	1043	CD	PRO H 126	-31.778 -25.743	5.747	1.00 35.68	C
ATOM	1044	C	PRO H 126	-30.252 -28.749	5.316	1.00 40.39	C
ATOM	1045	O	PRO H 126	-31.063 -28.805	4.384	1.00 40.40	O
ATOM	1046	N	SER H 127	-29.407 -29.727	5.604	1.00 43.54	N
ATOM	1047	CA	SER H 127	-29.399 -31.003	4.887	1.00 46.65	C
ATOM	1048	CB	SER H 127	-28.566 -30.913	3.586	1.00 46.79	C
ATOM	1049	OG	SER H 127	-27.160 -30.904	3.832	1.00 47.72	O
ATOM	1050	C	SER H 127	-28.842 -32.041	5.854	1.00 48.58	C
ATOM	1051	O	SER H 127	-28.900 -31.835	7.079	1.00 49.22	O
ATOM	1052	N	SER H 128	-28.326 -33.153	5.321	1.00 50.65	N
ATOM	1053	CA	SER H 128	-27.627 -34.161	6.146	1.00 52.23	C
ATOM	1054	CB	SER H 128	-27.617 -35.533	5.451	1.00 52.16	C
ATOM	1055	OG	SER H 128	-27.435 -35.400	4.049	1.00 53.02	O
ATOM	1056	C	SER H 128	-26.202 -33.715	6.537	1.00 52.97	C
ATOM	1057	O	SER H 128	-25.747 -33.979	7.661	1.00 53.12	O
ATOM	1058	N	LYS H 129	-25.528 -33.027	5.608	1.00 53.97	N
ATOM	1059	CA	LYS H 129	-24.178 -32.460	5.809	1.00 54.80	C
ATOM	1060	CB	LYS H 129	-23.629 -31.908	4.480	1.00 54.91	C
ATOM	1061	CG	LYS H 129	-22.903 -32.931	3.600	1.00 55.44	C

[0710]

ATOM	1062	CD	LYS H 129	-23.859 -33.880	2.847	1.00 56.96	C
ATOM	1063	CE	LYS H 129	-23.106 -34.844	1.922	1.00 56.54	C
ATOM	1064	NZ	LYS H 129	-22.134 -35.739	2.636	1.00 56.65	N
ATOM	1065	C	LYS H 129	-24.169 -31.362	6.892	1.00 55.40	C
ATOM	1066	O	LYS H 129	-23.096 -30.889	7.338	1.00 54.26	O
ATOM	1067	N	SER H 130	-25.382 -30.967	7.291	1.00 56.23	N
ATOM	1068	CA	SER H 130	-25.597 -30.001	8.363	1.00 57.08	C
ATOM	1069	CB	SER H 130	-25.859 -28.585	7.797	1.00 56.98	C
ATOM	1070	OG	SER H 130	-27.207 -28.396	7.405	1.00 57.41	O
ATOM	1071	C	SER H 130	-26.698 -30.477	9.337	1.00 57.51	C
ATOM	1072	O	SER H 130	-27.629 -29.732	9.660	1.00 57.43	O
ATOM	1073	N	THR H 131	-26.565 -31.731	9.787	1.00 58.11	N
ATOM	1074	CA	THR H 131	-27.422 -32.325	10.829	1.00 58.78	C
ATOM	1075	CB	THR H 131	-28.639 -33.135	10.232	1.00 58.97	C
ATOM	1076	OG1	THR H 131	-29.546 -32.248	9.560	1.00 59.44	O
ATOM	1077	CG2	THR H 131	-29.407 -33.906	11.328	1.00 58.69	C
ATOM	1078	C	THR H 131	-26.571 -33.215	11.754	1.00 58.96	C
ATOM	1079	O	THR H 131	-26.413 -34.414	11.507	1.00 59.33	O
ATOM	1080	N	SER H 132	-26.026 -32.614	12.814	1.00 59.12	N
ATOM	1081	CA	SER H 132	-25.125 -33.309	13.753	1.00 58.99	C
ATOM	1082	CB	SER H 132	-24.565 -32.327	14.801	1.00 59.18	C
ATOM	1083	OG	SER H 132	-23.524 -32.917	15.575	1.00 59.96	O
ATOM	1084	C	SER H 132	-25.787 -34.533	14.419	1.00 58.41	C
ATOM	1085	O	SER H 132	-25.517 -35.679	14.031	1.00 58.99	O
ATOM	1086	N	GLY H 133	-26.645 -34.302	15.412	1.00 57.26	N
ATOM	1087	CA	GLY H 133	-27.368 -35.404	16.051	1.00 55.37	C
ATOM	1088	C	GLY H 133	-28.810 -35.332	15.601	1.00 53.80	C
ATOM	1089	O	GLY H 133	-29.123 -35.561	14.415	1.00 54.40	O
ATOM	1090	N	GLY H 134	-29.688 -35.004	16.547	1.00 51.66	N
ATOM	1091	CA	GLY H 134	-31.030 -34.536	16.211	1.00 48.65	C
ATOM	1092	C	GLY H 134	-31.014 -33.016	16.069	1.00 46.25	C
ATOM	1093	O	GLY H 134	-32.036 -32.360	16.270	1.00 45.87	O
ATOM	1094	N	THR H 135	-29.839 -32.465	15.742	1.00 43.80	N
ATOM	1095	CA	THR H 135	-29.645 -31.014	15.568	1.00 41.05	C
ATOM	1096	CB	THR H 135	-28.542 -30.461	16.509	1.00 41.28	C
ATOM	1097	OG1	THR H 135	-29.012 -30.492	17.859	1.00 42.36	O
ATOM	1098	CG2	THR H 135	-28.182 -29.015	16.164	1.00 40.80	C
ATOM	1099	C	THR H 135	-29.283 -30.682	14.136	1.00 38.89	C
ATOM	1100	O	THR H 135	-28.346 -31.251	13.573	1.00 39.04	O
ATOM	1101	N	ALA H 136	-30.035 -29.759	13.551	1.00 35.97	N
ATOM	1102	CA	ALA H 136	-29.757 -29.264	12.212	1.00 33.42	C
ATOM	1103	CB	ALA H 136	-31.023 -29.310	11.374	1.00 33.23	C
ATOM	1104	C	ALA H 136	-29.241 -27.817	12.317	1.00 31.47	C
ATOM	1105	O	ALA H 136	-29.617 -27.106	13.236	1.00 31.03	O
ATOM	1106	N	ALA H 137	-28.382 -27.407	11.386	1.00 29.29	N

[0711]

ATOM	1107	CA	ALA H 137	-28.006	-25.994	11.247	1.00	27.40	C
ATOM	1108	CB	ALA H 137	-26.491	-25.788	11.382	1.00	26.67	C
ATOM	1109	C	ALA H 137	-28.509	-25.409	9.943	1.00	26.14	C
ATOM	1110	O	ALA H 137	-28.531	-26.064	8.903	1.00	25.00	O
ATOM	1111	N	LEU H 138	-28.907	-24.147	10.013	1.00	25.43	N
ATOM	1112	CA	LEU H 138	-29.295	-23.402	8.823	1.00	25.36	C
ATOM	1113	CB	LEU H 138	-30.802	-23.554	8.555	1.00	25.53	C
ATOM	1114	CG	LEU H 138	-31.771	-23.383	9.724	1.00	28.73	C
ATOM	1115	CD1	LEU H 138	-32.461	-22.045	9.629	1.00	31.80	C
ATOM	1116	CD2	LEU H 138	-32.800	-24.500	9.700	1.00	32.31	C
ATOM	1117	C	LEU H 138	-28.888	-21.930	8.996	1.00	24.48	C
ATOM	1118	O	LEU H 138	-28.525	-21.511	10.090	1.00	23.70	O
ATOM	1119	N	GLY H 139	-28.924	-21.163	7.915	1.00	23.93	N
ATOM	1120	CA	GLY H 139	-28.555	-19.752	8.020	1.00	23.64	C
ATOM	1121	C	GLY H 139	-28.786	-18.956	6.756	1.00	23.58	C
ATOM	1122	O	GLY H 139	-29.409	-19.438	5.807	1.00	23.16	O
ATOM	1123	N	CYS H 140	-28.290	-17.722	6.777	1.00	22.59	N
ATOM	1124	CA	CYS H 140	-28.300	-16.839	5.641	1.00	23.05	C
ATOM	1125	CB	CYS H 140	-29.312	-15.702	5.878	1.00	23.73	C
ATOM	1126	SG	CYS H 140	-31.061	-16.224	5.597	1.00	29.99	S
ATOM	1127	C	CYS H 140	-26.914	-16.268	5.483	1.00	22.44	C
ATOM	1128	O	CYS H 140	-26.285	-15.891	6.475	1.00	21.56	O
ATOM	1129	N	LEU H 141	-26.443	-16.230	4.246	1.00	21.47	N
ATOM	1130	CA	LEU H 141	-25.220	-15.529	3.878	1.00	21.78	C
ATOM	1131	CB	LEU H 141	-24.445	-16.343	2.831	1.00	20.93	C
ATOM	1132	CG	LEU H 141	-23.193	-15.744	2.173	1.00	21.83	C
ATOM	1133	CD1	LEU H 141	-22.117	-15.397	3.195	1.00	20.96	C
ATOM	1134	CD2	LEU H 141	-22.655	-16.701	1.114	1.00	22.94	C
ATOM	1135	C	LEU H 141	-25.591	-14.126	3.355	1.00	22.20	C
ATOM	1136	O	LEU H 141	-26.324	-13.977	2.374	1.00	22.36	O
ATOM	1137	N	VAL H 142	-25.115	-13.094	4.035	1.00	22.88	N
ATOM	1138	CA	VAL H 142	-25.456	-11.722	3.689	1.00	23.58	C
ATOM	1139	CB	VAL H 142	-25.869	-10.903	4.950	1.00	23.67	C
ATOM	1140	CG1	VAL H 142	-26.188	-9.455	4.593	1.00	22.88	C
ATOM	1141	CG2	VAL H 142	-27.070	-11.565	5.668	1.00	23.57	C
ATOM	1142	C	VAL H 142	-24.201	-11.188	3.008	1.00	24.52	C
ATOM	1143	O	VAL H 142	-23.223	-10.823	3.675	1.00	24.73	O
ATOM	1144	N	LYS H 143	-24.204	-11.167	1.681	1.00	25.01	N
ATOM	1145	CA	LYS H 143	-22.940	-10.982	0.969	1.00	26.70	C
ATOM	1146	CB	LYS H 143	-22.698	-12.167	0.012	1.00	27.16	C
ATOM	1147	CG	LYS H 143	-21.213	-12.371	-0.325	1.00	28.83	C
ATOM	1148	CD	LYS H 143	-20.982	-13.419	-1.382	1.00	29.13	C
ATOM	1149	CE	LYS H 143	-19.504	-13.414	-1.799	1.00	32.32	C
ATOM	1150	NZ	LYS H 143	-19.220	-12.338	-2.761	1.00	34.54	N
ATOM	1151	C	LYS H 143	-22.857	-9.631	0.238	1.00	26.53	C

[0712]

ATOM	1152	O	LYS H 143	-23.856	-9.152	-0.289	1.00 26.26	O
ATOM	1153	N	ASP H 144	-21.660	-9.031	0.230	1.00 26.61	N
ATOM	1154	CA	ASP H 144	-21.342	-7.871	-0.630	1.00 26.77	C
ATOM	1155	CB	ASP H 144	-21.441	-8.250	-2.118	1.00 26.82	C
ATOM	1156	CG	ASP H 144	-20.407	-9.271	-2.531	1.00 27.55	C
ATOM	1157	OD1	ASP H 144	-19.395	-9.477	-1.815	1.00 28.59	O
ATOM	1158	OD2	ASP H 144	-20.611	-9.891	-3.591	1.00 30.09	O
ATOM	1159	C	ASP H 144	-22.125	-6.584	-0.357	1.00 26.60	C
ATOM	1160	O	ASP H 144	-22.850	-6.073	-1.223	1.00 26.70	O
ATOM	1161	N	TYR H 145	-21.978	-6.052	0.848	1.00 25.29	N
ATOM	1162	CA	TYR H 145	-22.623	-4.796	1.198	1.00 24.21	C
ATOM	1163	CB	TYR H 145	-23.741	-5.013	2.239	1.00 23.46	C
ATOM	1164	CG	TYR H 145	-23.240	-5.473	3.604	1.00 23.37	C
ATOM	1165	CD1	TYR H 145	-23.099	-6.840	3.893	1.00 22.28	C
ATOM	1166	CE1	TYR H 145	-22.616	-7.266	5.118	1.00 22.34	C
ATOM	1167	CZ	TYR H 145	-22.286	-6.333	6.093	1.00 22.18	C
ATOM	1168	OH	TYR H 145	-21.821	-6.795	7.288	1.00 22.39	O
ATOM	1169	CE2	TYR H 145	-22.392	-4.972	5.852	1.00 21.10	C
ATOM	1170	CD2	TYR H 145	-22.884	-4.541	4.602	1.00 22.24	C
ATOM	1171	C	TYR H 145	-21.562	-3.801	1.691	1.00 24.46	C
ATOM	1172	O	TYR H 145	-20.449	-4.187	2.097	1.00 24.17	O
ATOM	1173	N	PHE H 146	-21.919	-2.521	1.648	1.00 25.18	N
ATOM	1174	CA	PHE H 146	-21.084	-1.450	2.169	1.00 24.65	C
ATOM	1175	CB	PHE H 146	-19.966	-1.055	1.183	1.00 25.03	C
ATOM	1176	CG	PHE H 146	-19.088	0.060	1.698	1.00 25.06	C
ATOM	1177	CD1	PHE H 146	-19.443	1.398	1.486	1.00 24.96	C
ATOM	1178	CE1	PHE H 146	-18.655	2.451	1.999	1.00 24.91	C
ATOM	1179	CZ	PHE H 146	-17.511	2.164	2.708	1.00 25.23	C
ATOM	1180	CE2	PHE H 146	-17.151	0.820	2.951	1.00 26.49	C
ATOM	1181	CD2	PHE H 146	-17.945	-0.224	2.441	1.00 24.62	C
ATOM	1182	C	PHE H 146	-21.998	-0.264	2.455	1.00 24.74	C
ATOM	1183	O	PHE H 146	-22.878	0.037	1.672	1.00 24.97	O
ATOM	1184	N	PRO H 147	-21.812	0.413	3.596	1.00 25.06	N
ATOM	1185	CA	PRO H 147	-20.865	0.129	4.669	1.00 24.93	C
ATOM	1186	CB	PRO H 147	-20.602	1.528	5.238	1.00 24.58	C
ATOM	1187	CG	PRO H 147	-21.964	2.187	5.139	1.00 25.08	C
ATOM	1188	CD	PRO H 147	-22.594	1.640	3.875	1.00 25.14	C
ATOM	1189	C	PRO H 147	-21.520	-0.744	5.733	1.00 24.94	C
ATOM	1190	O	PRO H 147	-22.688	-1.138	5.594	1.00 24.43	O
ATOM	1191	N	GLU H 148	-20.798	-1.000	6.814	1.00 24.72	N
ATOM	1192	CA	GLU H 148	-21.415	-1.546	8.018	1.00 25.52	C
ATOM	1193	CB	GLU H 148	-20.318	-1.837	9.052	1.00 25.67	C
ATOM	1194	CG	GLU H 148	-19.460	-3.043	8.719	1.00 27.14	C
ATOM	1195	CD	GLU H 148	-20.036	-4.306	9.335	1.00 31.59	C
ATOM	1196	OE1	GLU H 148	-21.166	-4.737	8.946	1.00 31.31	O

[0713]

ATOM	1197	OE2	GLU H 148	-19.368	-4.857	10.235	1.00 27.87	O
ATOM	1198	C	GLU H 148	-22.440	-0.547	8.576	1.00 25.79	C
ATOM	1199	O	GLU H 148	-22.347	0.637	8.286	1.00 25.98	O
ATOM	1200	N	PRO H 149	-23.409	-1.011	9.393	1.00 26.18	N
ATOM	1201	CA	PRO H 149	-23.732	-2.373	9.777	1.00 26.60	C
ATOM	1202	CB	PRO H 149	-24.129	-2.196	11.239	1.00 26.52	C
ATOM	1203	CG	PRO H 149	-24.914	-0.911	11.206	1.00 26.38	C
ATOM	1204	CD	PRO H 149	-24.242	-0.055	10.144	1.00 26.37	C
ATOM	1205	C	PRO H 149	-24.940	-2.945	9.042	1.00 27.43	C
ATOM	1206	O	PRO H 149	-25.697	-2.200	8.398	1.00 27.58	O
ATOM	1207	N	VAL H 150	-25.123	-4.258	9.169	1.00 27.96	N
ATOM	1208	CA	VAL H 150	-26.402	-4.905	8.857	1.00 29.00	C
ATOM	1209	CB	VAL H 150	-26.312	-6.004	7.742	1.00 29.30	C
ATOM	1210	CG1	VAL H 150	-25.951	-5.400	6.412	1.00 29.80	C
ATOM	1211	CG2	VAL H 150	-25.342	-7.098	8.107	1.00 30.66	C
ATOM	1212	C	VAL H 150	-26.947	-5.524	10.136	1.00 29.02	C
ATOM	1213	O	VAL H 150	-26.176	-5.891	11.025	1.00 29.11	O
ATOM	1214	N	THR H 151	-28.269	-5.618	10.246	1.00 29.10	N
ATOM	1215	CA	THR H 151	-28.865	-6.393	11.329	1.00 29.20	C
ATOM	1216	CB	THR H 151	-29.813	-5.554	12.230	1.00 29.53	C
ATOM	1217	OG1	THR H 151	-30.879	-5.017	11.449	1.00 31.39	O
ATOM	1218	CG2	THR H 151	-29.048	-4.408	12.915	1.00 30.40	C
ATOM	1219	C	THR H 151	-29.611	-7.594	10.758	1.00 28.59	C
ATOM	1220	O	THR H 151	-30.147	-7.531	9.643	1.00 28.31	O
ATOM	1221	N	VAL H 152	-29.613	-8.677	11.530	1.00 27.93	N
ATOM	1222	CA	VAL H 152	-30.303	-9.914	11.196	1.00 27.73	C
ATOM	1223	CB	VAL H 152	-29.322	-11.059	10.789	1.00 27.98	C
ATOM	1224	CG1	VAL H 152	-30.112	-12.271	10.220	1.00 28.34	C
ATOM	1225	CG2	VAL H 152	-28.319	-10.579	9.758	1.00 27.70	C
ATOM	1226	C	VAL H 152	-31.124	-10.380	12.393	1.00 27.92	C
ATOM	1227	O	VAL H 152	-30.614	-10.470	13.510	1.00 27.83	O
ATOM	1228	N	SER H 153	-32.398	-10.674	12.160	1.00 26.86	N
ATOM	1229	CA	SER H 153	-33.173	-11.429	13.118	1.00 27.23	C
ATOM	1230	CB	SER H 153	-34.299	-10.572	13.710	1.00 27.54	C
ATOM	1231	OG	SER H 153	-35.178	-10.128	12.695	1.00 29.43	O
ATOM	1232	C	SER H 153	-33.703	-12.677	12.411	1.00 26.62	C
ATOM	1233	O	SER H 153	-33.549	-12.827	11.185	1.00 25.68	O
ATOM	1234	N	TRP H 154	-34.287	-13.579	13.192	1.00 26.51	N
ATOM	1235	CA	TRP H 154	-34.900	-14.794	12.675	1.00 27.06	C
ATOM	1236	CB	TRP H 154	-34.152	-16.032	13.179	1.00 25.80	C
ATOM	1237	CG	TRP H 154	-32.849	-16.207	12.455	1.00 24.10	C
ATOM	1238	CD1	TRP H 154	-31.636	-15.636	12.779	1.00 24.00	C
ATOM	1239	NE1	TRP H 154	-30.676	-16.008	11.854	1.00 22.56	N
ATOM	1240	CE2	TRP H 154	-31.260	-16.813	10.911	1.00 22.86	C
ATOM	1241	CD2	TRP H 154	-32.631	-16.960	11.261	1.00 22.95	C

[0714]

ATOM	1242	CE3 TRP H 154	-33.458 -17.756	10.445	1.00 23.01	C
ATOM	1243	CZ3 TRP H 154	-32.904 -18.371	9.331	1.00 22.96	C
ATOM	1244	CH2 TRP H 154	-31.541 -18.206	9.006	1.00 24.04	C
ATOM	1245	CZ2 TRP H 154	-30.701 -17.442	9.786	1.00 22.72	C
ATOM	1246	C TRP H 154	-36.374 -14.838	13.057	1.00 28.56	C
ATOM	1247	O TRP H 154	-36.730 -14.607	14.215	1.00 28.46	O
ATOM	1248	N ASN H 155	-37.221 -15.142	12.075	1.00 30.38	N
ATOM	1249	CA ASN H 155	-38.669 -15.218	12.284	1.00 32.42	C
ATOM	1250	CB ASN H 155	-39.046 -16.516	13.015	1.00 32.19	C
ATOM	1251	CG ASN H 155	-38.751 -17.764	12.199	1.00 32.74	C
ATOM	1252	OD1 ASN H 155	-38.377 -17.689	11.039	1.00 33.50	O
ATOM	1253	ND2 ASN H 155	-38.916 -18.928	12.820	1.00 31.79	N
ATOM	1254	C ASN H 155	-39.203 -13.982	13.028	1.00 33.72	C
ATOM	1255	O ASN H 155	-39.903 -14.101	14.052	1.00 34.03	O
ATOM	1256	N SER H 156	-38.834 -12.801	12.518	1.00 34.89	N
ATOM	1257	CA SER H 156	-39.251 -11.502	13.074	1.00 36.49	C
ATOM	1258	CB SER H 156	-40.740 -11.235	12.774	1.00 36.85	C
ATOM	1259	OG SER H 156	-40.950 -11.197	11.374	1.00 38.09	O
ATOM	1260	C SER H 156	-38.956 -11.334	14.563	1.00 36.85	C
ATOM	1261	O SER H 156	-39.666 -10.611	15.269	1.00 37.32	O
ATOM	1262	N GLY H 157	-37.905 -11.998	15.038	1.00 37.07	N
ATOM	1263	CA GLY H 157	-37.482 -11.875	16.434	1.00 36.78	C
ATOM	1264	C GLY H 157	-38.020 -12.954	17.358	1.00 37.00	C
ATOM	1265	O GLY H 157	-37.614 -13.039	18.521	1.00 36.44	O
ATOM	1266	N ALA H 158	-38.925 -13.780	16.845	1.00 36.81	N
ATOM	1267	CA ALA H 158	-39.451 -14.919	17.606	1.00 37.33	C
ATOM	1268	CB ALA H 158	-40.712 -15.480	16.928	1.00 37.16	C
ATOM	1269	C ALA H 158	-38.424 -16.042	17.842	1.00 37.33	C
ATOM	1270	O ALA H 158	-38.555 -16.802	18.801	1.00 37.67	O
ATOM	1271	N LEU H 159	-37.430 -16.165	16.957	1.00 36.62	N
ATOM	1272	CA LEU H 159	-36.380 -17.187	17.094	1.00 35.76	C
ATOM	1273	CB LEU H 159	-36.163 -17.909	15.764	1.00 35.56	C
ATOM	1274	CG LEU H 159	-35.727 -19.374	15.688	1.00 35.63	C
ATOM	1275	CD1 LEU H 159	-35.003 -19.629	14.370	1.00 33.48	C
ATOM	1276	CD2 LEU H 159	-34.902 -19.861	16.875	1.00 35.23	C
ATOM	1277	C LEU H 159	-35.069 -16.540	17.551	1.00 35.53	C
ATOM	1278	O LEU H 159	-34.440 -15.792	16.796	1.00 35.00	O
ATOM	1279	N THR H 160	-34.665 -16.825	18.788	1.00 35.10	N
ATOM	1280	CA THR H 160	-33.458 -16.239	19.359	1.00 34.87	C
ATOM	1281	CB THR H 160	-33.771 -15.249	20.518	1.00 35.28	C
ATOM	1282	OG1 THR H 160	-34.591 -15.902	21.498	1.00 36.53	O
ATOM	1283	CG2 THR H 160	-34.474 -13.988	20.009	1.00 35.84	C
ATOM	1284	C THR H 160	-32.493 -17.302	19.876	1.00 34.30	C
ATOM	1285	O THR H 160	-31.289 -17.105	19.837	1.00 33.96	O
ATOM	1286	N SER H 161	-33.021 -18.428	20.349	1.00 33.97	N

[0715]

ATOM	1287	CA	SER H 161	-32.183	-19.510	20.872	1.00	33.69	C
ATOM	1288	CB	SER H 161	-33.029	-20.586	21.546	1.00	34.09	C
ATOM	1289	OG	SER H 161	-33.140	-20.321	22.929	1.00	37.94	O
ATOM	1290	C	SER H 161	-31.358	-20.158	19.780	1.00	32.36	C
ATOM	1291	O	SER H 161	-31.888	-20.495	18.715	1.00	32.47	O
ATOM	1292	N	GLY H 162	-30.068	-20.329	20.054	1.00	31.17	N
ATOM	1293	CA	GLY H 162	-29.159	-21.010	19.136	1.00	29.93	C
ATOM	1294	C	GLY H 162	-28.750	-20.186	17.930	1.00	28.48	C
ATOM	1295	O	GLY H 162	-28.099	-20.702	17.020	1.00	28.64	O
ATOM	1296	N	VAL H 163	-29.128	-18.907	17.915	1.00	27.49	N
ATOM	1297	CA	VAL H 163	-28.711	-17.989	16.848	1.00	25.70	C
ATOM	1298	CB	VAL H 163	-29.685	-16.770	16.677	1.00	25.45	C
ATOM	1299	CG1	VAL H 163	-29.173	-15.821	15.600	1.00	25.34	C
ATOM	1300	CG2	VAL H 163	-31.055	-17.231	16.316	1.00	23.76	C
ATOM	1301	C	VAL H 163	-27.271	-17.484	17.053	1.00	25.30	C
ATOM	1302	O	VAL H 163	-26.908	-17.064	18.141	1.00	25.63	O
ATOM	1303	N	HIS H 164	-26.464	-17.543	15.999	1.00	24.50	N
ATOM	1304	CA	HIS H 164	-25.150	-16.898	15.970	1.00	24.02	C
ATOM	1305	CB	HIS H 164	-23.989	-17.917	15.961	1.00	24.13	C
ATOM	1306	CG	HIS H 164	-23.879	-18.736	17.215	1.00	26.21	C
ATOM	1307	ND1	HIS H 164	-23.709	-18.175	18.464	1.00	28.31	N
ATOM	1308	CE1	HIS H 164	-23.646	-19.133	19.372	1.00	28.81	C
ATOM	1309	NE2	HIS H 164	-23.741	-20.298	18.756	1.00	29.74	N
ATOM	1310	CD2	HIS H 164	-23.873	-20.078	17.405	1.00	28.23	C
ATOM	1311	C	HIS H 164	-25.055	-16.040	14.730	1.00	23.43	C
ATOM	1312	O	HIS H 164	-24.983	-16.554	13.609	1.00	23.11	O
ATOM	1313	N	THR H 165	-25.027	-14.728	14.930	1.00	22.98	N
ATOM	1314	CA	THR H 165	-24.730	-13.823	13.834	1.00	23.01	C
ATOM	1315	CB	THR H 165	-25.696	-12.621	13.803	1.00	23.29	C
ATOM	1316	OG1	THR H 165	-27.029	-13.121	13.614	1.00	23.59	O
ATOM	1317	CG2	THR H 165	-25.376	-11.690	12.638	1.00	23.34	C
ATOM	1318	C	THR H 165	-23.263	-13.429	13.946	1.00	23.12	C
ATOM	1319	O	THR H 165	-22.825	-12.862	14.952	1.00	23.09	O
ATOM	1320	N	PHE H 166	-22.501	-13.754	12.912	1.00	22.38	N
ATOM	1321	CA	PHE H 166	-21.051	-13.541	12.946	1.00	22.68	C
ATOM	1322	CB	PHE H 166	-20.345	-14.523	11.997	1.00	22.38	C
ATOM	1323	CG	PHE H 166	-20.430	-15.933	12.476	1.00	22.94	C
ATOM	1324	CD1	PHE H 166	-21.489	-16.763	12.074	1.00	23.27	C
ATOM	1325	CE1	PHE H 166	-21.591	-18.088	12.566	1.00	22.41	C
ATOM	1326	CZ	PHE H 166	-20.630	-18.552	13.465	1.00	23.84	C
ATOM	1327	CE2	PHE H 166	-19.577	-17.712	13.874	1.00	24.19	C
ATOM	1328	CD2	PHE H 166	-19.487	-16.423	13.378	1.00	24.13	C
ATOM	1329	C	PHE H 166	-20.663	-12.096	12.658	1.00	23.11	C
ATOM	1330	O	PHE H 166	-21.378	-11.400	11.927	1.00	22.52	O
ATOM	1331	N	PRO H 167	-19.556	-11.625	13.272	1.00	23.52	N

[0716]

ATOM	1332	CA	PRO H 167	-18.975	-10.361	12.832	1.00	23.45	C
ATOM	1333	CB	PRO H 167	-17.666	-10.277	13.636	1.00	23.99	C
ATOM	1334	CG	PRO H 167	-17.913	-11.084	14.864	1.00	24.08	C
ATOM	1335	CD	PRO H 167	-18.798	-12.228	14.384	1.00	23.52	C
ATOM	1336	C	PRO H 167	-18.658	-10.438	11.327	1.00	23.28	C
ATOM	1337	O	PRO H 167	-18.160	-11.475	10.843	1.00	22.33	O
ATOM	1338	N	ALA H 168	-18.944	-9.356	10.603	1.00	22.81	N
ATOM	1339	CA	ALA H 168	-18.684	-9.295	9.176	1.00	23.55	C
ATOM	1340	CB	ALA H 168	-19.268	-8.013	8.575	1.00	23.33	C
ATOM	1341	C	ALA H 168	-17.206	-9.353	8.882	1.00	23.60	C
ATOM	1342	O	ALA H 168	-16.396	-8.915	9.701	1.00	23.54	O
ATOM	1343	N	VAL H 169	-16.856	-9.908	7.725	1.00	23.65	N
ATOM	1344	CA	VAL H 169	-15.475	-9.824	7.211	1.00	24.63	C
ATOM	1345	CB	VAL H 169	-14.886	-11.192	6.771	1.00	24.34	C
ATOM	1346	CG1	VAL H 169	-14.740	-12.130	7.977	1.00	25.01	C
ATOM	1347	CG2	VAL H 169	-15.738	-11.850	5.653	1.00	26.18	C
ATOM	1348	C	VAL H 169	-15.407	-8.842	6.041	1.00	25.60	C
ATOM	1349	O	VAL H 169	-16.384	-8.677	5.307	1.00	24.83	O
ATOM	1350	N	LEU H 170	-14.251	-8.196	5.886	1.00	26.00	N
ATOM	1351	CA	LEU H 170	-14.042	-7.246	4.810	1.00	27.19	C
ATOM	1352	CB	LEU H 170	-13.209	-6.050	5.288	1.00	27.10	C
ATOM	1353	CG	LEU H 170	-12.898	-4.955	4.260	1.00	27.23	C
ATOM	1354	CD1	LEU H 170	-14.179	-4.444	3.669	1.00	25.96	C
ATOM	1355	CD2	LEU H 170	-12.150	-3.807	4.951	1.00	27.54	C
ATOM	1356	C	LEU H 170	-13.320	-8.006	3.734	1.00	27.45	C
ATOM	1357	O	LEU H 170	-12.226	-8.514	3.966	1.00	27.65	O
ATOM	1358	N	GLN H 171	-13.957	-8.129	2.577	1.00	28.52	N
ATOM	1359	CA	GLN H 171	-13.425	-8.929	1.482	1.00	30.60	C
ATOM	1360	CB	GLN H 171	-14.574	-9.405	0.585	1.00	30.11	C
ATOM	1361	CG	GLN H 171	-15.636	-10.214	1.335	1.00	30.75	C
ATOM	1362	CD	GLN H 171	-16.910	-10.441	0.505	1.00	31.57	C
ATOM	1363	OE1	GLN H 171	-17.238	-11.570	0.138	1.00	34.21	O
ATOM	1364	NE2	GLN H 171	-17.625	-9.372	0.219	1.00	32.56	N
ATOM	1365	C	GLN H 171	-12.431	-8.079	0.698	1.00	31.73	C
ATOM	1366	O	GLN H 171	-12.404	-6.849	0.865	1.00	31.62	O
ATOM	1367	N	SER H 172	-11.618	-8.709	-0.152	1.00	33.24	N
ATOM	1368	CA	SER H 172	-10.647	-7.950	-0.951	1.00	34.93	C
ATOM	1369	CB	SER H 172	-9.672	-8.858	-1.699	1.00	35.41	C
ATOM	1370	OG	SER H 172	-10.356	-9.735	-2.561	1.00	37.40	O
ATOM	1371	C	SER H 172	-11.303	-6.938	-1.890	1.00	34.85	C
ATOM	1372	O	SER H 172	-10.656	-5.978	-2.289	1.00	35.77	O
ATOM	1373	N	SER H 173	-12.588	-7.140	-2.195	1.00	35.02	N
ATOM	1374	CA	SER H 173	-13.414	-6.158	-2.936	1.00	34.53	C
ATOM	1375	CB	SER H 173	-14.791	-6.723	-3.297	1.00	34.58	C
ATOM	1376	OG	SER H 173	-15.469	-7.191	-2.155	1.00	34.22	O

[0717]

ATOM	1377	C	SER H 173	-13.545	-4.738	-2.323	1.00 34.51	C
ATOM	1378	O	SER H 173	-13.851	-3.815	-3.071	1.00 34.55	O
ATOM	1379	N	GLY H 174	-13.508	-4.522	-1.001	1.00 34.27	N
ATOM	1380	CA	GLY H 174	-14.368	-5.153	-0.009	1.00 34.47	C
ATOM	1381	C	GLY H 174	-15.377	-4.032	0.218	1.00 32.34	C
ATOM	1382	O	GLY H 174	-15.061	-2.960	0.716	1.00 32.92	O
ATOM	1383	N	LEU H 175	-16.641	-4.228	-0.068	1.00 31.28	N
ATOM	1384	CA	LEU H 175	-17.554	-5.237	0.375	1.00 28.56	C
ATOM	1385	CB	LEU H 175	-18.235	-5.869	-0.834	1.00 28.36	C
ATOM	1386	CG	LEU H 175	-18.378	-4.855	-2.004	1.00 28.86	C
ATOM	1387	CD1	LEU H 175	-19.296	-5.425	-3.075	1.00 28.60	C
ATOM	1388	CD2	LEU H 175	-18.841	-3.442	-1.603	1.00 27.38	C
ATOM	1389	C	LEU H 175	-17.336	-6.160	1.578	1.00 27.01	C
ATOM	1390	O	LEU H 175	-16.459	-7.018	1.610	1.00 26.58	O
ATOM	1391	N	TYR H 176	-18.215	-5.947	2.549	1.00 25.66	N
ATOM	1392	CA	TYR H 176	-18.375	-6.814	3.707	1.00 24.79	C
ATOM	1393	CB	TYR H 176	-19.039	-6.039	4.830	1.00 24.80	C
ATOM	1394	CG	TYR H 176	-18.178	-4.932	5.358	1.00 25.13	C
ATOM	1395	CD1	TYR H 176	-18.285	-3.637	4.842	1.00 25.33	C
ATOM	1396	CE1	TYR H 176	-17.480	-2.599	5.326	1.00 24.56	C
ATOM	1397	CZ	TYR H 176	-16.559	-2.875	6.316	1.00 25.61	C
ATOM	1398	OH	TYR H 176	-15.761	-1.869	6.795	1.00 26.81	O
ATOM	1399	CE2	TYR H 176	-16.421	-4.167	6.835	1.00 25.47	C
ATOM	1400	CD2	TYR H 176	-17.240	-5.185	6.345	1.00 24.82	C
ATOM	1401	C	TYR H 176	-19.276	-7.981	3.386	1.00 24.37	C
ATOM	1402	O	TYR H 176	-20.117	-7.911	2.486	1.00 24.36	O
ATOM	1403	N	SER H 177	-19.148	-9.025	4.193	1.00 24.26	N
ATOM	1404	CA	SER H 177	-19.999	-10.176	4.089	1.00 24.06	C
ATOM	1405	CB	SER H 177	-19.394	-11.124	3.066	1.00 24.17	C
ATOM	1406	OG	SER H 177	-20.007	-12.388	3.099	1.00 27.52	O
ATOM	1407	C	SER H 177	-20.094	-10.797	5.475	1.00 24.01	C
ATOM	1408	O	SER H 177	-19.109	-10.823	6.217	1.00 23.61	O
ATOM	1409	N	LEU H 178	-21.295	-11.225	5.855	1.00 23.33	N
ATOM	1410	CA	LEU H 178	-21.464	-12.000	7.082	1.00 22.78	C
ATOM	1411	CB	LEU H 178	-21.914	-11.124	8.268	1.00 22.71	C
ATOM	1412	CG	LEU H 178	-23.272	-10.436	8.386	1.00 22.99	C
ATOM	1413	CD1	LEU H 178	-24.447	-11.398	8.670	1.00 20.96	C
ATOM	1414	CD2	LEU H 178	-23.150	-9.469	9.542	1.00 23.86	C
ATOM	1415	C	LEU H 178	-22.453	-13.126	6.886	1.00 22.24	C
ATOM	1416	O	LEU H 178	-23.203	-13.145	5.902	1.00 21.47	O
ATOM	1417	N	SER H 179	-22.451	-14.043	7.851	1.00 22.00	N
ATOM	1418	CA	SER H 179	-23.411	-15.131	7.925	1.00 22.90	C
ATOM	1419	CB	SER H 179	-22.692	-16.466	7.860	1.00 23.69	C
ATOM	1420	OG	SER H 179	-22.340	-16.732	6.511	1.00 28.09	O
ATOM	1421	C	SER H 179	-24.122	-15.065	9.242	1.00 21.75	C

[0718]

ATOM	1422	O	SER H 179	-23.540	-14.659	10.244	1.00	21.26	O
ATOM	1423	N	SER H 180	-25.382	-15.474	9.243	1.00	21.46	N
ATOM	1424	CA	SER H 180	-26.119	-15.669	10.476	1.00	21.23	C
ATOM	1425	CB	SER H 180	-27.262	-14.662	10.589	1.00	21.34	C
ATOM	1426	OG	SER H 180	-27.965	-14.844	11.814	1.00	21.68	O
ATOM	1427	C	SER H 180	-26.655	-17.098	10.446	1.00	21.87	C
ATOM	1428	O	SER H 180	-27.256	-17.507	9.448	1.00	21.98	O
ATOM	1429	N	VAL H 181	-26.405	-17.849	11.515	1.00	21.95	N
ATOM	1430	CA	VAL H 181	-26.792	-19.255	11.583	1.00	22.58	C
ATOM	1431	CB	VAL H 181	-25.586	-20.217	11.577	1.00	22.14	C
ATOM	1432	CG1	VAL H 181	-24.727	-20.029	10.316	1.00	22.00	C
ATOM	1433	CG2	VAL H 181	-24.760	-20.079	12.898	1.00	22.75	C
ATOM	1434	C	VAL H 181	-27.649	-19.532	12.819	1.00	23.10	C
ATOM	1435	O	VAL H 181	-27.616	-18.785	13.801	1.00	22.90	O
ATOM	1436	N	VAL H 182	-28.441	-20.596	12.744	1.00	23.77	N
ATOM	1437	CA	VAL H 182	-29.178	-21.064	13.901	1.00	25.42	C
ATOM	1438	CB	VAL H 182	-30.605	-20.414	13.998	1.00	25.27	C
ATOM	1439	CG1	VAL H 182	-31.437	-20.676	12.765	1.00	26.02	C
ATOM	1440	CG2	VAL H 182	-31.346	-20.885	15.229	1.00	25.86	C
ATOM	1441	C	VAL H 182	-29.179	-22.594	13.910	1.00	26.26	C
ATOM	1442	O	VAL H 182	-29.241	-23.222	12.857	1.00	26.30	O
ATOM	1443	N	THR H 183	-29.026	-23.190	15.089	1.00	27.87	N
ATOM	1444	CA	THR H 183	-29.200	-24.638	15.222	1.00	28.84	C
ATOM	1445	CB	THR H 183	-28.126	-25.305	16.112	1.00	29.13	C
ATOM	1446	OG1	THR H 183	-28.050	-24.620	17.366	1.00	28.39	O
ATOM	1447	CG2	THR H 183	-26.773	-25.281	15.449	1.00	28.25	C
ATOM	1448	C	THR H 183	-30.590	-24.906	15.782	1.00	30.38	C
ATOM	1449	O	THR H 183	-31.053	-24.218	16.701	1.00	30.73	O
ATOM	1450	N	VAL H 184	-31.254	-25.894	15.197	1.00	32.38	N
ATOM	1451	CA	VAL H 184	-32.648	-26.227	15.513	1.00	34.13	C
ATOM	1452	CB	VAL H 184	-33.635	-25.649	14.450	1.00	33.81	C
ATOM	1453	CG1	VAL H 184	-33.512	-24.113	14.353	1.00	34.01	C
ATOM	1454	CG2	VAL H 184	-33.420	-26.290	13.079	1.00	33.12	C
ATOM	1455	C	VAL H 184	-32.784	-27.754	15.571	1.00	36.08	C
ATOM	1456	O	VAL H 184	-31.926	-28.477	15.033	1.00	36.49	O
ATOM	1457	N	PRO H 185	-33.852	-28.257	16.226	1.00	37.79	N
ATOM	1458	CA	PRO H 185	-34.101	-29.704	16.173	1.00	39.05	C
ATOM	1459	CB	PRO H 185	-35.397	-29.874	16.986	1.00	38.63	C
ATOM	1460	CG	PRO H 185	-35.430	-28.702	17.894	1.00	38.98	C
ATOM	1461	CD	PRO H 185	-34.845	-27.563	17.072	1.00	37.92	C
ATOM	1462	C	PRO H 185	-34.298	-30.182	14.735	1.00	40.06	C
ATOM	1463	O	PRO H 185	-35.041	-29.565	13.970	1.00	40.30	O
ATOM	1464	N	SER H 186	-33.623	-31.267	14.373	1.00	41.68	N
ATOM	1465	CA	SER H 186	-33.769	-31.868	13.055	1.00	43.78	C
ATOM	1466	CB	SER H 186	-32.915	-33.118	12.953	1.00	44.04	C

[0719]

ATOM	1467	OG	SER H 186	-32.673	-33.425	11.597	1.00	46.55	O
ATOM	1468	C	SER H 186	-35.227	-32.200	12.737	1.00	44.80	C
ATOM	1469	O	SER H 186	-35.658	-32.091	11.594	1.00	44.87	O
ATOM	1470	N	SER H 187	-35.988	-32.591	13.753	1.00	46.21	N
ATOM	1471	CA	SER H 187	-37.417	-32.839	13.584	1.00	47.74	C
ATOM	1472	CB	SER H 187	-37.983	-33.545	14.826	1.00	47.71	C
ATOM	1473	OG	SER H 187	-37.929	-32.720	15.982	1.00	47.83	O
ATOM	1474	C	SER H 187	-38.214	-31.559	13.249	1.00	48.84	C
ATOM	1475	O	SER H 187	-39.450	-31.589	13.219	1.00	49.25	O
ATOM	1476	N	SER H 188	-37.496	-30.461	12.968	1.00	49.89	N
ATOM	1477	CA	SER H 188	-38.081	-29.116	12.750	1.00	50.75	C
ATOM	1478	CB	SER H 188	-37.040	-27.996	12.840	1.00	50.68	C
ATOM	1479	OG	SER H 188	-37.068	-27.422	14.130	1.00	51.37	O
ATOM	1480	C	SER H 188	-38.981	-28.920	11.532	1.00	50.95	C
ATOM	1481	O	SER H 188	-40.007	-28.297	11.696	1.00	51.41	O
ATOM	1482	N	LEU H 189	-38.593	-29.254	10.301	1.00	51.40	N
ATOM	1483	CA	LEU H 189	-37.377	-28.834	9.624	1.00	51.55	C
ATOM	1484	CB	LEU H 189	-36.297	-29.912	9.523	1.00	51.29	C
ATOM	1485	CG	LEU H 189	-34.834	-29.462	9.752	1.00	50.01	C
ATOM	1486	CD1	LEU H 189	-33.884	-30.148	8.780	1.00	48.53	C
ATOM	1487	CD2	LEU H 189	-34.621	-27.943	9.704	1.00	48.60	C
ATOM	1488	C	LEU H 189	-37.809	-28.379	8.210	1.00	52.29	C
ATOM	1489	O	LEU H 189	-37.139	-27.516	7.621	1.00	53.20	O
ATOM	1490	N	GLY H 190	-38.912	-28.897	7.648	1.00	51.91	N
ATOM	1491	CA	GLY H 190	-39.791	-29.914	8.237	1.00	51.50	C
ATOM	1492	C	GLY H 190	-41.220	-29.405	8.394	1.00	51.16	C
ATOM	1493	O	GLY H 190	-42.037	-29.488	7.469	1.00	51.69	O
ATOM	1494	N	THR H 191	-41.507	-28.856	9.569	1.00	50.10	N
ATOM	1495	CA	THR H 191	-42.825	-28.339	9.906	1.00	48.99	C
ATOM	1496	CB	THR H 191	-43.522	-29.236	10.966	1.00	49.54	C
ATOM	1497	OG1	THR H 191	-44.908	-28.876	11.060	1.00	51.93	O
ATOM	1498	CG2	THR H 191	-42.864	-29.118	12.357	1.00	49.24	C
ATOM	1499	C	THR H 191	-42.785	-26.883	10.389	1.00	47.47	C
ATOM	1500	O	THR H 191	-43.821	-26.212	10.433	1.00	47.72	O
ATOM	1501	N	GLN H 192	-41.595	-26.402	10.755	1.00	45.31	N
ATOM	1502	CA	GLN H 192	-41.404	-25.017	11.200	1.00	43.36	C
ATOM	1503	CB	GLN H 192	-40.595	-24.971	12.507	1.00	44.02	C
ATOM	1504	CG	GLN H 192	-40.151	-23.578	12.977	1.00	45.57	C
ATOM	1505	CD	GLN H 192	-41.293	-22.671	13.420	1.00	47.90	C
ATOM	1506	OE1	GLN H 192	-41.986	-22.948	14.401	1.00	49.12	O
ATOM	1507	NE2	GLN H 192	-41.475	-21.566	12.708	1.00	48.35	N
ATOM	1508	C	GLN H 192	-40.743	-24.176	10.102	1.00	41.32	C
ATOM	1509	O	GLN H 192	-39.785	-24.606	9.466	1.00	40.65	O
ATOM	1510	N	THR H 193	-41.290	-22.988	9.877	1.00	39.22	N
ATOM	1511	CA	THR H 193	-40.782	-22.065	8.870	1.00	37.26	C

[0720]

ATOM	1512	CB	THR H 193	-41.926	-21.205	8.287	1.00	37.67	C
ATOM	1513	OG1	THR H 193	-42.755	-22.042	7.468	1.00	37.42	O
ATOM	1514	CG2	THR H 193	-41.391	-20.040	7.436	1.00	37.11	C
ATOM	1515	C	THR H 193	-39.645	-21.219	9.454	1.00	35.67	C
ATOM	1516	O	THR H 193	-39.759	-20.704	10.573	1.00	35.71	O
ATOM	1517	N	TYR H 194	-38.547	-21.114	8.700	1.00	33.96	N
ATOM	1518	CA	TYR H 194	-37.375	-20.329	9.110	1.00	31.82	C
ATOM	1519	CB	TYR H 194	-36.143	-21.233	9.262	1.00	31.97	C
ATOM	1520	CG	TYR H 194	-36.322	-22.237	10.376	1.00	30.73	C
ATOM	1521	CD1	TYR H 194	-36.583	-23.581	10.101	1.00	31.27	C
ATOM	1522	CE1	TYR H 194	-36.777	-24.501	11.143	1.00	32.22	C
ATOM	1523	CZ	TYR H 194	-36.737	-24.061	12.461	1.00	32.29	C
ATOM	1524	OH	TYR H 194	-36.931	-24.943	13.511	1.00	33.59	O
ATOM	1525	CE2	TYR H 194	-36.502	-22.725	12.746	1.00	32.05	C
ATOM	1526	CD2	TYR H 194	-36.294	-21.827	11.704	1.00	29.34	C
ATOM	1527	C	TYR H 194	-37.098	-19.205	8.123	1.00	30.84	C
ATOM	1528	O	TYR H 194	-36.844	-19.454	6.947	1.00	30.77	O
ATOM	1529	N	ILE H 195	-37.172	-17.974	8.615	1.00	29.22	N
ATOM	1530	CA	ILE H 195	-36.957	-16.779	7.803	1.00	28.56	C
ATOM	1531	CB	ILE H 195	-38.281	-15.985	7.601	1.00	27.86	C
ATOM	1532	CG1	ILE H 195	-39.284	-16.814	6.788	1.00	29.42	C
ATOM	1533	CD1	ILE H 195	-40.731	-16.295	6.878	1.00	29.78	C
ATOM	1534	CG2	ILE H 195	-38.026	-14.656	6.864	1.00	27.86	C
ATOM	1535	C	ILE H 195	-35.924	-15.868	8.472	1.00	27.51	C
ATOM	1536	O	ILE H 195	-36.069	-15.521	9.644	1.00	26.80	O
ATOM	1537	N	CYS H 196	-34.891	-15.471	7.730	1.00	27.43	N
ATOM	1538	CA	CYS H 196	-33.969	-14.445	8.246	1.00	27.17	C
ATOM	1539	CB	CYS H 196	-32.501	-14.750	7.896	1.00	27.16	C
ATOM	1540	SG	CYS H 196	-32.137	-14.555	6.176	1.00	30.36	S
ATOM	1541	C	CYS H 196	-34.405	-13.063	7.749	1.00	26.68	C
ATOM	1542	O	CYS H 196	-34.697	-12.878	6.562	1.00	27.52	O
ATOM	1543	N	ASN H 197	-34.472	-12.110	8.670	1.00	26.00	N
ATOM	1544	CA	ASN H 197	-34.842	-10.734	8.362	1.00	26.11	C
ATOM	1545	CB	ASN H 197	-35.850	-10.206	9.391	1.00	26.22	C
ATOM	1546	CG	ASN H 197	-36.861	-11.268	9.815	1.00	27.02	C
ATOM	1547	OD1	ASN H 197	-36.835	-11.755	10.956	1.00	27.64	O
ATOM	1548	ND2	ASN H 197	-37.749	-11.638	8.896	1.00	26.54	N
ATOM	1549	C	ASN H 197	-33.590	-9.882	8.382	1.00	25.77	C
ATOM	1550	O	ASN H 197	-32.966	-9.715	9.425	1.00	25.48	O
ATOM	1551	N	VAL H 198	-33.226	-9.359	7.217	1.00	25.74	N
ATOM	1552	CA	VAL H 198	-31.972	-8.644	7.027	1.00	26.22	C
ATOM	1553	CB	VAL H 198	-31.156	-9.251	5.842	1.00	25.83	C
ATOM	1554	CG1	VAL H 198	-29.874	-8.441	5.561	1.00	26.31	C
ATOM	1555	CG2	VAL H 198	-30.818	-10.739	6.104	1.00	25.53	C
ATOM	1556	C	VAL H 198	-32.285	-7.167	6.772	1.00	26.99	C

[0721]

ATOM	1557	O	VAL H 198	-33.129	-6.855	5.934	1.00 26.38	O
ATOM	1558	N	ASN H 199	-31.613	-6.275	7.505	1.00 27.84	N
ATOM	1559	CA	ASN H 199	-31.777	-4.825	7.333	1.00 28.76	C
ATOM	1560	CB	ASN H 199	-32.523	-4.235	8.529	1.00 29.42	C
ATOM	1561	CG	ASN H 199	-33.097	-2.828	8.264	1.00 31.43	C
ATOM	1562	OD1	ASN H 199	-32.934	-2.233	7.191	1.00 33.84	O
ATOM	1563	ND2	ASN H 199	-33.789	-2.304	9.262	1.00 34.83	N
ATOM	1564	C	ASN H 199	-30.416	-4.141	7.154	1.00 29.04	C
ATOM	1565	O	ASN H 199	-29.559	-4.185	8.050	1.00 29.05	O
ATOM	1566	N	HIS H 200	-30.212	-3.545	5.984	1.00 28.83	N
ATOM	1567	CA	HIS H 200	-29.051	-2.709	5.726	1.00 29.91	C
ATOM	1568	CB	HIS H 200	-28.297	-3.189	4.484	1.00 29.32	C
ATOM	1569	CG	HIS H 200	-27.005	-2.473	4.238	1.00 28.76	C
ATOM	1570	ND1	HIS H 200	-26.734	-1.813	3.059	1.00 29.38	N
ATOM	1571	CE1	HIS H 200	-25.524	-1.284	3.119	1.00 30.12	C
ATOM	1572	NE2	HIS H 200	-25.000	-1.579	4.296	1.00 27.90	N
ATOM	1573	CD2	HIS H 200	-25.904	-2.322	5.014	1.00 27.09	C
ATOM	1574	C	HIS H 200	-29.558	-1.284	5.527	1.00 30.90	C
ATOM	1575	O	HIS H 200	-29.920	-0.897	4.416	1.00 30.89	O
ATOM	1576	N	LYS H 201	-29.587	-0.518	6.614	1.00 32.56	N
ATOM	1577	CA	LYS H 201	-30.141	0.847	6.601	1.00 34.28	C
ATOM	1578	CB	LYS H 201	-30.252	1.408	8.016	1.00 34.79	C
ATOM	1579	CG	LYS H 201	-31.217	0.625	8.891	1.00 37.62	C
ATOM	1580	CD	LYS H 201	-31.823	1.505	9.965	1.00 42.65	C
ATOM	1581	CE	LYS H 201	-32.820	0.732	10.832	1.00 44.13	C
ATOM	1582	NZ	LYS H 201	-32.228	0.341	12.151	1.00 45.56	N
ATOM	1583	C	LYS H 201	-29.418	1.831	5.667	1.00 34.72	C
ATOM	1584	O	LYS H 201	-30.081	2.639	5.005	1.00 35.59	O
ATOM	1585	N	PRO H 202	-28.070	1.777	5.597	1.00 35.03	N
ATOM	1586	CA	PRO H 202	-27.364	2.644	4.647	1.00 35.19	C
ATOM	1587	CB	PRO H 202	-25.918	2.168	4.774	1.00 35.02	C
ATOM	1588	CG	PRO H 202	-25.817	1.698	6.162	1.00 34.64	C
ATOM	1589	CD	PRO H 202	-27.116	0.998	6.413	1.00 34.59	C
ATOM	1590	C	PRO H 202	-27.832	2.602	3.172	1.00 35.98	C
ATOM	1591	O	PRO H 202	-27.798	3.624	2.477	1.00 36.11	O
ATOM	1592	N	SER H 203	-28.255	1.439	2.682	1.00 35.85	N
ATOM	1593	CA	SER H 203	-28.749	1.342	1.301	1.00 35.70	C
ATOM	1594	CB	SER H 203	-28.119	0.143	0.592	1.00 35.66	C
ATOM	1595	OG	SER H 203	-28.561	-1.066	1.215	1.00 33.45	O
ATOM	1596	C	SER H 203	-30.265	1.182	1.279	1.00 36.22	C
ATOM	1597	O	SER H 203	-30.847	0.932	0.223	1.00 36.35	O
ATOM	1598	N	ASN H 204	-30.887	1.315	2.446	1.00 36.69	N
ATOM	1599	CA	ASN H 204	-32.310	1.026	2.639	1.00 37.81	C
ATOM	1600	CB	ASN H 204	-33.188	2.174	2.102	1.00 39.13	C
ATOM	1601	CG	ASN H 204	-33.033	3.452	2.912	1.00 41.72	C

[0722]

ATOM	1602	OD1 ASN H 204	-33.357	3.496	4.108	1.00	45.33	O
ATOM	1603	ND2 ASN H 204	-32.542	4.505	2.261	1.00	45.42	N
ATOM	1604	C ASN H 204	-32.749	-0.324	2.056	1.00	37.46	C
ATOM	1605	O ASN H 204	-33.819	-0.433	1.435	1.00	37.90	O
ATOM	1606	N THR H 205	-31.912	-1.344	2.255	1.00	35.89	N
ATOM	1607	CA THR H 205	-32.201	-2.700	1.798	1.00	34.41	C
ATOM	1608	CB THR H 205	-30.939	-3.369	1.222	1.00	34.53	C
ATOM	1609	OG1 THR H 205	-30.427	-2.555	0.165	1.00	33.48	O
ATOM	1610	CG2 THR H 205	-31.240	-4.765	0.673	1.00	34.29	C
ATOM	1611	C THR H 205	-32.756	-3.522	2.954	1.00	33.72	C
ATOM	1612	O THR H 205	-32.111	-3.654	4.000	1.00	32.92	O
ATOM	1613	N LYS H 206	-33.965	-4.046	2.761	1.00	32.67	N
ATOM	1614	CA LYS H 206	-34.629	-4.931	3.724	1.00	32.11	C
ATOM	1615	CB LYS H 206	-35.831	-4.256	4.380	1.00	32.79	C
ATOM	1616	CG LYS H 206	-35.527	-3.315	5.517	1.00	35.73	C
ATOM	1617	CD LYS H 206	-36.670	-3.306	6.533	1.00	39.56	C
ATOM	1618	CE LYS H 206	-37.933	-2.654	5.968	1.00	42.60	C
ATOM	1619	NZ LYS H 206	-39.093	-2.802	6.928	1.00	43.56	N
ATOM	1620	C LYS H 206	-35.114	-6.171	2.974	1.00	30.93	C
ATOM	1621	O LYS H 206	-35.785	-6.046	1.951	1.00	30.29	O
ATOM	1622	N VAL H 207	-34.754	-7.352	3.480	1.00	29.36	N
ATOM	1623	CA VAL H 207	-35.021	-8.628	2.815	1.00	27.90	C
ATOM	1624	CB VAL H 207	-33.753	-9.200	2.109	1.00	27.96	C
ATOM	1625	CG1 VAL H 207	-33.992	-10.662	1.614	1.00	27.56	C
ATOM	1626	CG2 VAL H 207	-33.303	-8.315	0.950	1.00	27.15	C
ATOM	1627	C VAL H 207	-35.477	-9.639	3.850	1.00	27.74	C
ATOM	1628	O VAL H 207	-34.873	-9.754	4.928	1.00	26.70	O
ATOM	1629	N ASP H 208	-36.557	-10.358	3.532	1.00	27.30	N
ATOM	1630	CA ASP H 208	-36.992	-11.496	4.336	1.00	27.46	C
ATOM	1631	CB ASP H 208	-38.460	-11.374	4.748	1.00	27.50	C
ATOM	1632	CG ASP H 208	-38.715	-10.220	5.708	1.00	29.18	C
ATOM	1633	OD1 ASP H 208	-37.883	-9.968	6.611	1.00	31.64	O
ATOM	1634	OD2 ASP H 208	-39.773	-9.559	5.583	1.00	30.26	O
ATOM	1635	C ASP H 208	-36.747	-12.746	3.495	1.00	27.25	C
ATOM	1636	O ASP H 208	-37.361	-12.923	2.447	1.00	27.66	O
ATOM	1637	N LYS H 209	-35.812	-13.585	3.934	1.00	27.14	N
ATOM	1638	CA LYS H 209	-35.406	-14.755	3.178	1.00	27.94	C
ATOM	1639	CB LYS H 209	-33.887	-14.731	2.923	1.00	28.16	C
ATOM	1640	CG LYS H 209	-33.294	-16.000	2.281	1.00	29.27	C
ATOM	1641	CD LYS H 209	-33.922	-16.322	0.937	1.00	30.53	C
ATOM	1642	CE LYS H 209	-32.956	-16.176	-0.188	1.00	33.59	C
ATOM	1643	NZ LYS H 209	-33.549	-16.855	-1.380	1.00	33.42	N
ATOM	1644	C LYS H 209	-35.843	-16.025	3.920	1.00	28.87	C
ATOM	1645	O LYS H 209	-35.387	-16.305	5.025	1.00	27.96	O
ATOM	1646	N ARG H 210	-36.765	-16.759	3.301	1.00	29.84	N

[0723]

ATOM	1647	CA	ARG H 210	-37.165	-18.085	3.754	1.00	31.09	C
ATOM	1648	CB	ARG H 210	-38.425	-18.512	2.992	1.00	32.15	C
ATOM	1649	CG	ARG H 210	-38.770	-19.977	3.127	1.00	35.45	C
ATOM	1650	CD	ARG H 210	-39.997	-20.138	3.956	1.00	42.75	C
ATOM	1651	NE	ARG H 210	-40.618	-21.427	3.675	1.00	47.70	N
ATOM	1652	CZ	ARG H 210	-41.929	-21.640	3.659	1.00	50.55	C
ATOM	1653	NH1	ARG H 210	-42.785	-20.645	3.902	1.00	52.48	N
ATOM	1654	NH2	ARG H 210	-42.380	-22.853	3.384	1.00	52.35	N
ATOM	1655	C	ARG H 210	-36.048	-19.088	3.468	1.00	30.67	C
ATOM	1656	O	ARG H 210	-35.538	-19.152	2.357	1.00	30.42	O
ATOM	1657	N	VAL H 211	-35.674	-19.867	4.474	1.00	31.05	N
ATOM	1658	CA	VAL H 211	-34.626	-20.882	4.319	1.00	31.81	C
ATOM	1659	CB	VAL H 211	-33.464	-20.703	5.353	1.00	30.81	C
ATOM	1660	CG1	VAL H 211	-32.404	-21.798	5.182	1.00	30.96	C
ATOM	1661	CG2	VAL H 211	-32.831	-19.320	5.222	1.00	29.65	C
ATOM	1662	C	VAL H 211	-35.260	-22.279	4.463	1.00	33.24	C
ATOM	1663	O	VAL H 211	-35.775	-22.624	5.516	1.00	32.57	O
ATOM	1664	N	GLU H 212	-35.211	-23.051	3.386	1.00	35.77	N
ATOM	1665	CA	GLU H 212	-35.830	-24.373	3.322	1.00	38.55	C
ATOM	1666	CB	GLU H 212	-36.797	-24.429	2.143	1.00	39.17	C
ATOM	1667	CG	GLU H 212	-37.985	-23.514	2.328	1.00	42.95	C
ATOM	1668	CD	GLU H 212	-39.132	-23.873	1.434	1.00	47.77	C
ATOM	1669	OE1	GLU H 212	-38.988	-23.728	0.200	1.00	48.74	O
ATOM	1670	OE2	GLU H 212	-40.178	-24.302	1.974	1.00	51.82	O
ATOM	1671	C	GLU H 212	-34.781	-25.469	3.164	1.00	39.73	C
ATOM	1672	O	GLU H 212	-33.757	-25.242	2.522	1.00	39.19	O
ATOM	1673	N	PRO H 213	-35.043	-26.662	3.747	1.00	41.42	N
ATOM	1674	CA	PRO H 213	-34.185	-27.846	3.655	1.00	42.98	C
ATOM	1675	CB	PRO H 213	-35.027	-28.937	4.316	1.00	42.91	C
ATOM	1676	CG	PRO H 213	-35.894	-28.227	5.245	1.00	42.25	C
ATOM	1677	CD	PRO H 213	-36.223	-26.922	4.593	1.00	41.53	C
ATOM	1678	C	PRO H 213	-33.827	-28.274	2.234	1.00	44.79	C
ATOM	1679	O	PRO H 213	-34.559	-27.972	1.284	1.00	45.13	O
ATOM	1680	N	LYS H 214	-32.702	-28.984	2.121	1.00	46.74	N
ATOM	1681	CA	LYS H 214	-32.151	-29.490	0.850	1.00	48.38	C
ATOM	1682	CB	LYS H 214	-32.860	-30.790	0.388	1.00	48.81	C
ATOM	1683	CG	LYS H 214	-34.216	-30.622	-0.328	1.00	50.48	C
ATOM	1684	CD	LYS H 214	-34.077	-30.595	-1.854	1.00	53.36	C
ATOM	1685	CE	LYS H 214	-34.040	-32.004	-2.438	1.00	54.86	C
ATOM	1686	NZ	LYS H 214	-33.445	-32.008	-3.803	1.00	55.56	N
ATOM	1687	C	LYS H 214	-32.100	-28.423	-0.252	1.00	48.81	C
ATOM	1688	O	LYS H 214	-31.126	-27.675	-0.350	1.00	49.46	O
ATOM	1689	N	GLU L 1	8.876	8.780	23.421	1.00	27.08	N
ATOM	1690	CA	GLU L 1	7.742	8.546	24.354	1.00	27.71	C
ATOM	1691	CB	GLU L 1	6.462	8.207	23.574	1.00	27.12	C

[0724]

ATOM	1692	CG	GLU L	1	6.486	6.892	22.796	1.00 29.33	C
ATOM	1693	CD	GLU L	1	5.153	6.555	22.128	1.00 30.55	C
ATOM	1694	OE1	GLU L	1	4.429	7.470	21.675	1.00 32.02	O
ATOM	1695	OE2	GLU L	1	4.816	5.351	22.054	1.00 34.53	O
ATOM	1696	C	GLU L	1	8.089	7.429	25.343	1.00 26.22	C
ATOM	1697	O	GLU L	1	8.988	6.612	25.089	1.00 26.80	O
ATOM	1698	N	THR L	2	7.378	7.395	26.461	1.00 25.01	N
ATOM	1699	CA	THR L	2	7.512	6.304	27.426	1.00 23.33	C
ATOM	1700	CB	THR L	2	6.922	6.712	28.768	1.00 23.52	C
ATOM	1701	OG1	THR L	2	7.706	7.790	29.299	1.00 21.93	O
ATOM	1702	CG2	THR L	2	6.940	5.547	29.767	1.00 23.00	C
ATOM	1703	C	THR L	2	6.743	5.126	26.843	1.00 23.38	C
ATOM	1704	O	THR L	2	5.575	5.273	26.467	1.00 22.88	O
ATOM	1705	N	THR L	3	7.407	3.978	26.727	1.00 22.46	N
ATOM	1706	CA	THR L	3	6.739	2.780	26.206	1.00 22.28	C
ATOM	1707	CB	THR L	3	7.719	1.903	25.400	1.00 21.89	C
ATOM	1708	OG1	THR L	3	8.106	2.604	24.229	1.00 24.94	O
ATOM	1709	CG2	THR L	3	7.101	0.540	25.004	1.00 24.71	C
ATOM	1710	C	THR L	3	6.186	2.030	27.398	1.00 20.96	C
ATOM	1711	O	THR L	3	6.833	1.956	28.446	1.00 20.94	O
ATOM	1712	N	VAL L	4	4.972	1.509	27.247	1.00 20.65	N
ATOM	1713	CA	VAL L	4	4.292	0.774	28.314	1.00 20.40	C
ATOM	1714	CB	VAL L	4	2.919	1.400	28.642	1.00 20.59	C
ATOM	1715	CG1	VAL L	4	2.276	0.662	29.789	1.00 20.06	C
ATOM	1716	CG2	VAL L	4	3.033	2.939	28.990	1.00 20.26	C
ATOM	1717	C	VAL L	4	4.096	-0.681	27.816	1.00 20.94	C
ATOM	1718	O	VAL L	4	3.478	-0.885	26.770	1.00 21.08	O
ATOM	1719	N	THR L	5	4.650	-1.651	28.548	1.00 20.75	N
ATOM	1720	CA	THR L	5	4.548	-3.078	28.212	1.00 20.66	C
ATOM	1721	CB	THR L	5	5.940	-3.768	28.212	1.00 21.68	C
ATOM	1722	OG1	THR L	5	6.804	-3.084	27.296	1.00 23.52	O
ATOM	1723	CG2	THR L	5	5.829	-5.244	27.767	1.00 22.68	C
ATOM	1724	C	THR L	5	3.620	-3.781	29.196	1.00 18.96	C
ATOM	1725	O	THR L	5	3.944	-3.941	30.376	1.00 18.57	O
ATOM	1726	N	GLN L	6	2.465	-4.203	28.694	1.00 18.67	N
ATOM	1727	CA	GLN L	6	1.432	-4.827	29.498	1.00 17.97	C
ATOM	1728	CB	GLN L	6	0.059	-4.284	29.093	1.00 17.74	C
ATOM	1729	CG	GLN L	6	-1.063	-4.767	29.978	1.00 19.63	C
ATOM	1730	CD	GLN L	6	-2.356	-4.002	29.803	1.00 21.45	C
ATOM	1731	OE1	GLN L	6	-2.410	-2.960	29.126	1.00 20.03	O
ATOM	1732	NE2	GLN L	6	-3.413	-4.505	30.425	1.00 19.37	N
ATOM	1733	C	GLN L	6	1.467	-6.342	29.268	1.00 18.81	C
ATOM	1734	O	GLN L	6	1.557	-6.785	28.121	1.00 18.70	O
ATOM	1735	N	SER L	7	1.376	-7.120	30.347	1.00 19.47	N
ATOM	1736	CA	SER L	7	1.285	-8.578	30.199	1.00 20.51	C

[0725]

ATOM	1737	CB	SER L	7	2.656	-9.249	30.010	1.00	21.92	C
ATOM	1738	OG	SER L	7	3.597	-8.799	30.929	1.00	28.65	O
ATOM	1739	C	SER L	7	0.451	-9.253	31.280	1.00	19.99	C
ATOM	1740	O	SER L	7	0.306	-8.723	32.382	1.00	19.25	O
ATOM	1741	N	PRO L	8	-0.167	-10.411	30.942	1.00	19.92	N
ATOM	1742	CA	PRO L	8	-0.159	-11.036	29.620	1.00	20.04	C
ATOM	1743	CB	PRO L	8	-0.632	-12.471	29.927	1.00	19.38	C
ATOM	1744	CG	PRO L	8	-1.637	-12.245	31.045	1.00	19.90	C
ATOM	1745	CD	PRO L	8	-0.987	-11.168	31.908	1.00	19.90	C
ATOM	1746	C	PRO L	8	-1.168	-10.360	28.686	1.00	20.14	C
ATOM	1747	O	PRO L	8	-2.029	-9.627	29.146	1.00	21.71	O
ATOM	1748	N	SER L	9	-1.097	-10.621	27.390	1.00	20.48	N
ATOM	1749	CA	SER L	9	-2.093	-10.062	26.460	1.00	21.45	C
ATOM	1750	CB	SER L	9	-1.590	-10.200	25.029	1.00	21.99	C
ATOM	1751	OG	SER L	9	-0.329	-9.553	24.927	1.00	27.19	O
ATOM	1752	C	SER L	9	-3.459	-10.725	26.595	1.00	20.76	C
ATOM	1753	O	SER L	9	-4.492	-10.141	26.271	1.00	18.97	O
ATOM	1754	N	PHE L	10	-3.458	-11.975	27.050	1.00	20.80	N
ATOM	1755	CA	PHE L	10	-4.682	-12.772	27.105	1.00	21.21	C
ATOM	1756	CB BPHE L	10	-4.812	-13.680	25.866	0.35	21.35	C	
ATOM	1757	CB APHE L	10	-4.839	-13.601	25.823	0.65	21.85	C	
ATOM	1758	CG BPHE L	10	-4.797	-12.949	24.550	0.35	21.60	C	
ATOM	1759	CG APHE L	10	-6.138	-14.366	25.731	0.65	22.87	C	
ATOM	1760	CD1BPHE L	10	-3.622	-12.838	23.815	0.35	21.89	C	
ATOM	1761	CD1APHE L	10	-7.283	-13.769	25.204	0.65	24.22	C	
ATOM	1762	CE1BPHE L	10	-3.600	-12.168	22.597	0.35	21.49	C	
ATOM	1763	CE1APHE L	10	-8.480	-14.485	25.091	0.65	25.65	C	
ATOM	1764	CZ BPHE L	10	-4.772	-11.614	22.093	0.35	22.42	C	
ATOM	1765	CZ APHE L	10	-8.526	-15.810	25.495	0.65	24.88	C	
ATOM	1766	CE2BPHE L	10	-5.954	-11.727	22.811	0.35	22.42	C	
ATOM	1767	CE2APHE L	10	-7.393	-16.415	26.028	0.65	25.21	C	
ATOM	1768	CD2BPHE L	10	-5.965	-12.396	24.030	0.35	21.84	C	
ATOM	1769	CD2APHE L	10	-6.203	-15.696	26.137	0.65	24.67	C	
ATOM	1770	C	PHE L	10	-4.576	-13.651	28.332	1.00	21.08	C
ATOM	1771	O	PHE L	10	-3.499	-14.195	28.615	1.00	20.83	O
ATOM	1772	N	LEU L	11	-5.671	-13.783	29.069	1.00	21.19	N
ATOM	1773	CA	LEU L	11	-5.665	-14.609	30.272	1.00	21.96	C
ATOM	1774	CB	LEU L	11	-5.279	-13.761	31.507	1.00	22.05	C
ATOM	1775	CG	LEU L	11	-5.044	-14.418	32.868	1.00	22.21	C
ATOM	1776	CD1	LEU L	11	-3.890	-15.412	32.806	1.00	24.75	C
ATOM	1777	CD2	LEU L	11	-4.756	-13.295	33.857	1.00	23.72	C
ATOM	1778	C	LEU L	11	-7.024	-15.256	30.481	1.00	21.79	C
ATOM	1779	O	LEU L	11	-8.060	-14.580	30.439	1.00	21.15	O
ATOM	1780	N	SER L	12	-7.021	-16.575	30.708	1.00	21.32	N
ATOM	1781	CA	SER L	12	-8.254	-17.288	31.081	1.00	21.02	C

[0726]

ATOM	1782	CB	SER L	12	-8.357	-18.628	30.337	1.00	20.95	C
ATOM	1783	OG	SER L	12	-8.120	-18.431	28.948	1.00	21.75	O
ATOM	1784	C	SER L	12	-8.288	-17.512	32.574	1.00	20.92	C
ATOM	1785	O	SER L	12	-7.271	-17.838	33.190	1.00	21.26	O
ATOM	1786	N	ALA L	13	-9.452	-17.306	33.156	1.00	21.02	N
ATOM	1787	CA	ALA L	13	-9.653	-17.527	34.561	1.00	21.50	C
ATOM	1788	CB	ALA L	13	-9.293	-16.246	35.376	1.00	21.43	C
ATOM	1789	C	ALA L	13	-11.087	-17.920	34.806	1.00	21.78	C
ATOM	1790	O	ALA L	13	-11.989	-17.636	34.002	1.00	21.20	O
ATOM	1791	N	SER L	14	-11.318	-18.573	35.936	1.00	22.43	N
ATOM	1792	CA	SER L	14	-12.670	-18.952	36.300	1.00	23.23	C
ATOM	1793	CB	SER L	14	-12.670	-20.250	37.130	1.00	23.08	C
ATOM	1794	OG	SER L	14	-12.042	-21.288	36.381	1.00	24.09	O
ATOM	1795	C	SER L	14	-13.327	-17.826	37.062	1.00	23.67	C
ATOM	1796	O	SER L	14	-12.645	-17.055	37.747	1.00	23.18	O
ATOM	1797	N	VAL L	15	-14.650	-17.727	36.946	1.00	23.78	N
ATOM	1798	CA	VAL L	15	-15.417	-16.868	37.840	1.00	25.03	C
ATOM	1799	CB	VAL L	15	-16.947	-17.029	37.652	1.00	25.36	C
ATOM	1800	CG1	VAL L	15	-17.714	-16.289	38.744	1.00	27.37	C
ATOM	1801	CG2	VAL L	15	-17.380	-16.530	36.281	1.00	27.27	C
ATOM	1802	C	VAL L	15	-15.011	-17.206	39.276	1.00	25.06	C
ATOM	1803	O	VAL L	15	-14.900	-18.387	39.633	1.00	24.98	O
ATOM	1804	N	GLY L	16	-14.748	-16.172	40.079	1.00	24.59	N
ATOM	1805	CA	GLY L	16	-14.293	-16.350	41.457	1.00	24.25	C
ATOM	1806	C	GLY L	16	-12.789	-16.362	41.676	1.00	23.83	C
ATOM	1807	O	GLY L	16	-12.352	-16.242	42.805	1.00	24.48	O
ATOM	1808	N	ASPL	17	-12.000	-16.513	40.610	1.00	23.46	N
ATOM	1809	CA	ASPL	17	-10.527	-16.547	40.693	1.00	23.35	C
ATOM	1810	CB	ASPL	17	-9.919	-16.978	39.367	1.00	23.63	C
ATOM	1811	CG	ASPL	17	-9.922	-18.475	39.173	1.00	25.79	C
ATOM	1812	OD1	ASPL	17	-9.485	-18.931	38.083	1.00	27.09	O
ATOM	1813	OD2	ASPL	17	-10.379	-19.180	40.094	1.00	26.70	O
ATOM	1814	C	ASPL	17	-9.956	-15.160	40.975	1.00	23.97	C
ATOM	1815	O	ASPL	17	-10.646	-14.161	40.809	1.00	23.45	O
ATOM	1816	N	ARG L	18	-8.680	-15.122	41.341	1.00	23.32	N
ATOM	1817	CA	ARG L	18	-7.949	-13.873	41.475	1.00	24.25	C
ATOM	1818	CB	ARG L	18	-7.345	-13.753	42.878	1.00	24.17	C
ATOM	1819	CG	ARG L	18	-6.256	-12.655	43.011	1.00	27.71	C
ATOM	1820	CD	ARG L	18	-5.772	-12.508	44.452	1.00	28.35	C
ATOM	1821	NE	ARG L	18	-6.929	-12.343	45.326	1.00	38.39	N
ATOM	1822	CZ	ARG L	18	-6.961	-12.671	46.611	1.00	42.62	C
ATOM	1823	NH1	ARG L	18	-5.873	-13.163	47.202	1.00	44.40	N
ATOM	1824	NH2	ARG L	18	-8.087	-12.503	47.305	1.00	43.69	N
ATOM	1825	C	ARG L	18	-6.871	-13.899	40.415	1.00	22.95	C
ATOM	1826	O	ARG L	18	-6.256	-14.944	40.190	1.00	22.28	O

[0727]

ATOM	1827	N	VAL L	19	-6.652	-12.763	39.747	1.00	21.44	N
ATOM	1828	CA	VAL L	19	-5.608	-12.635	38.741	1.00	20.28	C
ATOM	1829	CB	VAL L	19	-6.159	-12.638	37.277	1.00	21.25	C
ATOM	1830	CG1	VAL L	19	-7.223	-11.531	37.072	1.00	20.25	C
ATOM	1831	CG2	VAL L	19	-6.721	-14.052	36.852	1.00	19.58	C
ATOM	1832	C	VAL L	19	-4.797	-11.346	38.963	1.00	20.28	C
ATOM	1833	O	VAL L	19	-5.309	-10.392	39.532	1.00	19.64	O
ATOM	1834	N	THR L	20	-3.559	-11.338	38.485	1.00	20.33	N
ATOM	1835	CA	THR L	20	-2.690	-10.137	38.525	1.00	20.70	C
ATOM	1836	CB	THR L	20	-1.590	-10.215	39.606	1.00	20.07	C
ATOM	1837	OG1	THR L	20	-2.202	-10.391	40.885	1.00	19.52	O
ATOM	1838	CG2	THR L	20	-0.757	-8.912	39.626	1.00	21.16	C
ATOM	1839	C	THR L	20	-2.085	-9.910	37.154	1.00	21.02	C
ATOM	1840	O	THR L	20	-1.488	-10.830	36.560	1.00	20.99	O
ATOM	1841	N	ILE L	21	-2.260	-8.675	36.665	1.00	20.03	N
ATOM	1842	CA	ILE L	21	-1.775	-8.200	35.374	1.00	21.34	C
ATOM	1843	CB	ILE L	21	-2.871	-7.368	34.634	1.00	21.76	C
ATOM	1844	CG1	ILE L	21	-4.128	-8.167	34.342	1.00	25.48	C
ATOM	1845	CD1	ILE L	21	-5.215	-7.256	33.708	1.00	23.52	C
ATOM	1846	CG2	ILE L	21	-2.320	-6.727	33.334	1.00	25.60	C
ATOM	1847	C	ILE L	21	-0.690	-7.179	35.681	1.00	20.49	C
ATOM	1848	O	ILE L	21	-0.771	-6.487	36.699	1.00	19.49	O
ATOM	1849	N	THR L	22	0.304	-7.074	34.810	1.00	20.33	N
ATOM	1850	CA	THR L	22	1.459	-6.207	35.061	1.00	21.79	C
ATOM	1851	CB	THR L	22	2.770	-7.024	35.312	1.00	21.81	C
ATOM	1852	OG1	THR L	22	3.132	-7.755	34.132	1.00	22.26	O
ATOM	1853	CG2	THR L	22	2.603	-8.009	36.472	1.00	23.05	C
ATOM	1854	C	THR L	22	1.656	-5.221	33.910	1.00	22.18	C
ATOM	1855	O	THR L	22	1.248	-5.491	32.785	1.00	21.29	O
ATOM	1856	N	CYS L	23	2.252	-4.064	34.214	1.00	23.53	N
ATOM	1857	CA	CYS L	23	2.715	-3.095	33.213	1.00	23.89	C
ATOM	1858	CB	CYS L	23	1.737	-1.891	33.053	1.00	25.47	C
ATOM	1859	SG	CYS L	23	0.303	-2.344	32.026	1.00	32.49	S
ATOM	1860	C	CYS L	23	4.100	-2.598	33.619	1.00	23.22	C
ATOM	1861	O	CYS L	23	4.327	-2.285	34.788	1.00	23.22	O
ATOM	1862	N	ILE L	24	5.008	-2.541	32.651	1.00	22.42	N
ATOM	1863	CA	ILE L	24	6.370	-2.090	32.862	1.00	22.72	C
ATOM	1864	CB	ILE L	24	7.413	-3.218	32.527	1.00	22.83	C
ATOM	1865	CG1	ILE L	24	7.178	-4.528	33.331	1.00	24.94	C
ATOM	1866	CD1	ILE L	24	6.710	-4.403	34.760	1.00	26.97	C
ATOM	1867	CG2	ILE L	24	8.856	-2.735	32.688	1.00	24.27	C
ATOM	1868	C	ILE L	24	6.594	-0.890	31.933	1.00	22.12	C
ATOM	1869	O	ILE L	24	6.271	-0.947	30.744	1.00	22.40	O
ATOM	1870	N	THR L	25	7.158	0.189	32.466	1.00	21.29	N
ATOM	1871	CA	THR L	25	7.422	1.365	31.641	1.00	20.80	C

[0728]

ATOM	1872	CB	THR L	25	6.862	2.629	32.312	1.00	20.74	C
ATQM	1873	OG1	THR L	25	7.514	2.790	33.571	1.00	19.13	O
ATOM	1874	CG2	THR L	25	5.359	2.455	32.563	1.00	20.69	C
ATOM	1875	C	THR L	25	8.912	1.531	31.369	1.00	20.80	C
ATOM	1876	O	THR L	25	9.735	1.115	32.186	1.00	20.68	O
ATOM	1877	N	THR L	26	9.256	2.131	30.223	1.00	20.61	N
ATOM	1878	CA	THR L	26	10.655	2.350	29.858	1.00	20.88	C
ATOM	1879	CB	THR L	26	10.850	2.554	28.345	1.00	21.29	C
ATOM	1880	OG1	THR L	26	9.974	3.604	27.891	1.00	21.39	O
ATOM	1881	CG2	THR L	26	10.584	1.260	27.574	1.00	22.20	C
ATOM	1882	C	THR L	26	11.283	3.560	30.563	1.00	21.17	C
ATOM	1883	O	THR L	26	12.494	3.752	30.488	1.00	21.66	O
ATOM	1884	N	THR L	27	10.473	4.376	31.232	1.00	20.85	N
ATOM	1885	CA	THR L	27	11.017	5.473	32.033	1.00	20.99	C
ATOM	1886	CB	THR L	27	10.839	6.860	31.346	1.00	20.61	C
ATOM	1887	OG1	THR L	27	9.454	7.173	31.272	1.00	22.68	O
ATOM	1888	CG2	THR L	27	11.402	6.846	29.922	1.00	21.16	C
ATOM	1889	C	THR L	27	10.332	5.438	33.384	1.00	20.10	C
ATOM	1890	O	THR L	27	9.264	4.837	33.529	1.00	19.06	O
ATOM	1891	N	ASPL	28	10.967	6.057	34.385	1.00	20.01	N
ATOM	1892	CA	ASPL	28	10.407	6.112	35.716	1.00	20.13	C
ATOM	1893	CB	ASPL	28	11.478	6.565	36.715	1.00	20.17	C
ATOM	1894	CG	ASPL	28	11.023	6.484	38.166	1.00	19.36	C
ATOM	1895	OD1	ASPL	28	9.907	6.911	38.499	1.00	22.39	O
ATOM	1896	OD2	ASPL	28	11.808	6.008	39.005	1.00	20.42	O
ATOM	1897	C	ASPL	28	9.253	7.108	35.660	1.00	20.48	C
ATOM	1898	O	ASPL	28	9.470	8.327	35.449	1.00	20.73	O
ATOM	1899	N	ILE L	29	8.042	6.598	35.861	1.00	19.02	N
ATOM	1900	CA	ILE L	29	6.831	7.414	35.845	1.00	18.34	C
ATOM	1901	CB	ILE L	29	5.729	6.790	34.931	1.00	18.13	C
ATOM	1902	CG1	ILE L	29	5.297	5.398	35.454	1.00	17.25	C
ATOM	1903	CD1	ILE L	29	3.869	5.027	35.027	1.00	17.99	C
ATOM	1904	CG2	ILE L	29	6.196	6.737	33.506	1.00	17.51	C
ATOM	1905	C	ILE L	29	6.250	7.665	37.230	1.00	17.91	C
ATOM	1906	O	ILE L	29	5.075	8.000	37.368	1.00	17.09	O
ATOM	1907	N	ASPL	30	7.080	7.506	38.259	1.00	18.12	N
ATOM	1908	CA	ASPL	30	6.654	7.628	39.645	1.00	17.89	C
ATOM	1909	CB	ASPL	30	6.690	9.113	40.164	1.00	17.52	C
ATOM	1910	CG	ASPL	30	5.756	10.049	39.404	1.00	15.64	C
ATOM	1911	OD1	ASPL	30	4.615	10.203	39.823	1.00	15.15	O
ATOM	1912	OD2	ASPL	30	6.200	10.662	38.422	1.00	17.54	O
ATOM	1913	C	ASPL	30	5.380	6.822	39.949	1.00	19.49	C
ATOM	1914	O	ASPL	30	5.385	5.587	39.726	1.00	19.56	O
ATOM	1915	N	ASPL	31	4.311	7.447	40.449	1.00	18.32	N
ATOM	1916	CA	ASPL	31	3.046	6.750	40.663	1.00	18.41	C

[0729]

ATOM	1917	CB	ASPL	31	2.451	7.110	42.040	1.00	18.82	C
ATOM	1918	CG	ASPL	31	2.090	8.593	42.158	1.00	22.01	C
ATOM	1919	OD1	ASPL	31	2.222	9.328	41.154	1.00	21.36	O
ATOM	1920	OD2	ASPL	31	1.657	9.030	43.235	1.00	22.69	O
ATOM	1921	C	ASPL	31	1.985	7.007	39.577	1.00	18.02	C
ATOM	1922	O	ASPL	31	0.813	6.798	39.822	1.00	18.49	O
ATOM	1923	N	ASPL	32	2.376	7.484	38.394	1.00	17.60	N
ATOM	1924	CA	ASPL	32	1.373	7.943	37.417	1.00	15.50	C
ATOM	1925	CB	ASPL	32	1.978	8.980	36.493	1.00	15.07	C
ATOM	1926	CG	ASPL	32	2.466	10.208	37.255	1.00	15.08	C
ATOM	1927	OD1	ASPL	32	1.914	10.486	38.330	1.00	15.52	O
ATOM	1928	OD2	ASPL	32	3.402	10.831	36.773	1.00	16.22	O
ATOM	1929	C	ASPL	32	0.830	6.806	36.541	1.00	16.08	C
ATOM	1930	O	ASPL	32	0.826	6.917	35.326	1.00	15.37	O
ATOM	1931	N	METL	33	0.383	5.730	37.173	1.00	16.24	N
ATOM	1932	CA	METL	33	-0.199	4.626	36.425	1.00	16.98	C
ATOM	1933	CB	METL	33	0.439	3.302	36.896	1.00	17.04	C
ATOM	1934	CG	METL	33	-0.114	2.040	36.232	1.00	19.44	C
ATOM	1935	SD	METL	33	-0.045	2.093	34.463	1.00	23.58	S
ATOM	1936	CE	METL	33	1.668	2.229	34.036	1.00	22.42	C
ATOM	1937	C	METL	33	-1.704	4.663	36.636	1.00	16.02	C
ATOM	1938	O	METL	33	-2.182	4.938	37.729	1.00	17.68	O
ATOM	1939	N	ASN L	34	-2.449	4.399	35.570	1.00	15.94	N
ATOM	1940	CA	ASN L	34	-3.894	4.457	35.585	1.00	15.86	C
ATOM	1941	CB	ASN L	34	-4.396	5.675	34.778	1.00	14.74	C
ATOM	1942	CG	ASN L	34	-3.754	6.997	35.237	1.00	14.84	C
ATOM	1943	OD1	ASN L	34	-4.308	7.701	36.074	1.00	15.00	O
ATOM	1944	ND2	ASN L	34	-2.572	7.316	34.685	1.00	14.94	N
ATOM	1945	C	ASN L	34	-4.413	3.180	34.916	1.00	15.88	C
ATOM	1946	O	ASN L	34	-3.774	2.682	33.996	1.00	16.56	O
ATOM	1947	N	TRPL	35	-5.550	2.687	35.371	1.00	16.04	N
ATOM	1948	CA	TRPL	35	-6.116	1.436	34.825	1.00	16.65	C
ATOM	1949	CB	TRPL	35	-6.058	0.306	35.868	1.00	16.50	C
ATOM	1950	CG	TRPL	35	-4.659	-0.088	36.260	1.00	17.69	C
ATOM	1951	CD1	TRPL	35	-3.913	0.429	37.299	1.00	19.42	C
ATOM	1952	NE1	TRPL	35	-2.682	-0.180	37.351	1.00	17.50	N
ATOM	1953	CE2	TRPL	35	-2.598	-1.099	36.332	1.00	19.15	C
ATOM	1954	CD2	TRPL	35	-3.833	-1.074	35.628	1.00	18.86	C
ATOM	1955	CE3	TRPL	35	-4.019	-1.952	34.539	1.00	18.41	C
ATOM	1956	CZ3	TRPL	35	-2.968	-2.826	34.194	1.00	18.31	C
ATOM	1957	CH2	TRPL	35	-1.757	-2.827	34.928	1.00	17.50	C
ATOM	1958	CZ2	TRPL	35	-1.545	-1.963	35.978	1.00	18.60	C
ATOM	1959	C	TRPL	35	-7.538	1.633	34.338	1.00	16.02	C
ATOM	1960	O	TRPL	35	-8.358	2.270	35.015	1.00	16.74	O
ATOM	1961	N	PHEL	36	-7.823	1.060	33.164	1.00	16.78	N

[0730]

ATOM	1962	CA	PHE L	36	-9.125	1.163	32.493	1.00 16.46	C
ATOM	1963	CB	PHE L	36	-8.960	1.913	31.156	1.00 16.50	C
ATOM	1964	CG	PHE L	36	-8.540	3.360	31.330	1.00 16.76	C
ATOM	1965	CD1	PHE L	36	-7.190	3.700	31.430	1.00 16.05	C
ATOM	1966	CE1	PHE L	36	-6.804	5.055	31.640	1.00 17.36	C
ATOM	1967	CZ	PHE L	36	-7.788	6.048	31.737	1.00 16.63	C
ATOM	1968	CE2	PHE L	36	-9.148	5.713	31.631	1.00 16.21	C
ATOM	1969	CD2	PHE L	36	-9.513	4.360	31.424	1.00 17.83	C
ATOM	1970	C	PHE L	36	-9.664	-0.223	32.161	1.00 17.14	C
ATOM	1971	O	PHE L	36	-8.875	-1.125	31.902	1.00 16.40	O
ATOM	1972	N	GLN L	37	-10.991	-0.334	32.127	1.00 17.23	N
ATOM	1973	CA	GLN L	37	-11.691	-1.529	31.640	1.00 18.66	C
ATOM	1974	CB	GLN L	37	-12.673	-1.983	32.697	1.00 17.96	C
ATOM	1975	CG	GLN L	37	-13.460	-3.246	32.394	1.00 20.47	C
ATOM	1976	CD	GLN L	37	-14.555	-3.413	33.420	1.00 25.35	C
ATOM	1977	OE1	GLN L	37	-15.521	-2.643	33.439	1.00 26.60	O
ATOM	1978	NE2	GLN L	37	-14.391	-4.383	34.319	1.00 24.91	N
ATOM	1979	C	GLN L	37	-12.467	-1.122	30.410	1.00 20.01	C
ATOM	1980	O	GLN L	37	-13.081	-0.033	30.398	1.00 19.85	O
ATOM	1981	N	GLN L	38	-12.453	-1.970	29.377	1.00 20.10	N
ATOM	1982	CA	GLN L	38	-13.237	-1.707	28.198	1.00 21.15	C
ATOM	1983	CB	GLN L	38	-12.361	-1.210	27.044	1.00 20.42	C
ATOM	1984	CG	GLN L	38	-13.196	-0.699	25.866	1.00 21.30	C
ATOM	1985	CD	GLN L	38	-12.358	-0.288	24.655	1.00 20.60	C
ATOM	1986	OE1	GLN L	38	-11.258	-0.805	24.425	1.00 22.27	O
ATOM	1987	NE2	GLN L	38	-12.877	0.651	23.878	1.00 22.43	N
ATOM	1988	C	GLN L	38	-13.966	-2.962	27.738	1.00 22.95	C
ATOM	1989	O	GLN L	38	-13.334	-3.998	27.488	1.00 21.53	O
ATOM	1990	N	GLU L	39	-15.285	-2.848	27.615	1.00 25.02	N
ATOM	1991	CA	GLU L	39	-16.104	-3.914	27.015	1.00 28.73	C
ATOM	1992	CB	GLU L	39	-17.452	-3.983	27.714	1.00 29.15	C
ATOM	1993	CG	GLU L	39	-17.334	-4.042	29.222	1.00 35.04	C
ATOM	1994	CD	GLU L	39	-18.677	-4.183	29.899	1.00 43.08	C
ATOM	1995	OE1	GLU L	39	-19.709	-4.009	29.206	1.00 45.79	O
ATOM	1996	OE2	GLU L	39	-18.705	-4.468	31.124	1.00 48.21	O
ATOM	1997	C	GLU L	39	-16.283	-3.669	25.521	1.00 29.81	C
ATOM	1998	O	GLU L	39	-16.154	-2.519	25.067	1.00 29.85	O
ATOM	1999	N	PRO L	40	-16.565	-4.744	24.733	1.00 31.26	N
ATOM	2000	CA	PRO L	40	-16.678	-4.571	23.280	1.00 31.55	C
ATOM	2001	CB	PRO L	40	-16.986	-5.995	22.789	1.00 31.89	C
ATOM	2002	CG	PRO L	40	-16.411	-6.886	23.854	1.00 31.69	C
ATOM	2003	CD	PRO L	40	-16.739	-6.160	25.119	1.00 31.35	C
ATOM	2004	C	PRO L	40	-17.785	-3.561	22.896	1.00 31.44	C
ATOM	2005	O	PRO L	40	-18.873	-3.565	23.474	1.00 31.30	O
ATOM	2006	N	GLY L	41	-17.468	-2.657	21.982	1.00 31.84	N

[0731]

ATOM	2007	CA	GLY L	41	-18.422	-1.630	21.564	1.00 31.95	C
ATOM	2008	C	GLY L	41	-18.635	-0.464	22.514	1.00 32.06	C
ATOM	2009	O	GLY L	41	-19.452	0.414	22.233	1.00 32.62	O
ATOM	2010	N	LYS L	42	-17.907	-0.434	23.636	1.00 30.95	N
ATOM	2011	CA	LYS L	42	-18.063	0.640	24.616	1.00 29.82	C
ATOM	2012	CB	LYS L	42	-18.487	0.075	25.975	1.00 29.52	C
ATOM	2013	CG	LYS L	42	-19.867	-0.619	26.017	1.00 31.69	C
ATOM	2014	CD	LYS L	42	-20.129	-1.093	27.448	1.00 33.02	C
ATOM	2015	CE	LYS L	42	-21.550	-1.635	27.679	1.00 38.79	C
ATOM	2016	NZ	LYS L	42	-21.745	-1.893	29.160	1.00 39.88	N
ATOM	2017	C	LYS L	42	-16.794	1.485	24.782	1.00 27.72	C
ATOM	2018	O	LYS L	42	-15.698	1.071	24.408	1.00 26.74	O
ATOM	2019	N	ALA L	43	-16.954	2.673	25.356	1.00 25.53	N
ATOM	2020	CA	ALA L	43	-15.806	3.489	25.751	1.00 24.41	C
ATOM	2021	CB	ALA L	43	-16.267	4.891	26.126	1.00 24.05	C
ATOM	2022	C	ALA L	43	-15.097	2.835	26.947	1.00 23.21	C
ATOM	2023	O	ALA L	43	-15.742	2.150	27.753	1.00 23.80	O
ATOM	2024	N	PRO L	44	-13.779	3.045	27.074	1.00 22.34	N
ATOM	2025	CA	PRO L	44	-13.117	2.630	28.314	1.00 22.53	C
ATOM	2026	CB	PRO L	44	-11.644	3.010	28.076	1.00 21.83	C
ATOM	2027	CG	PRO L	44	-11.491	3.037	26.579	1.00 22.43	C
ATOM	2028	CD	PRO L	44	-12.815	3.585	26.090	1.00 22.09	C
ATOM	2029	C	PRO L	44	-13.680	3.298	29.571	1.00 22.53	C
ATOM	2030	O	PRO L	44	-14.322	4.368	29.516	1.00 22.45	O
ATOM	2031	N	LYS L	45	-13.484	2.631	30.696	1.00 21.67	N
ATOM	2032	CA	LYS L	45	-13.952	3.108	31.971	1.00 21.39	C
ATOM	2033	CB	LYS L	45	-14.988	2.110	32.510	1.00 22.55	C
ATOM	2034	CG	LYS L	45	-15.409	2.299	33.952	1.00 26.71	C
ATOM	2035	CD	LYS L	45	-16.303	1.125	34.329	1.00 31.95	C
ATOM	2036	CE	LYS L	45	-17.238	1.437	35.478	1.00 36.74	C
ATOM	2037	NZ	LYS L	45	-16.473	1.551	36.738	1.00 40.13	N
ATOM	2038	C	LYS L	45	-12.769	3.201	32.922	1.00 20.31	C
ATOM	2039	O	LYS L	45	-12.039	2.226	33.100	1.00 19.19	O
ATOM	2040	N	LEU L	46	-12.595	4.346	33.578	1.00 19.16	N
ATOM	2041	CA	LEU L	46	-11.477	4.505	34.501	1.00 18.87	C
ATOM	2042	CB	LEU L	46	-11.225	5.994	34.790	1.00 18.78	C
ATOM	2043	CG	LEU L	46	-10.118	6.372	35.779	1.00 19.15	C
ATOM	2044	CD1	LEU L	46	-8.739	5.959	35.264	1.00 17.38	C
ATOM	2045	CD2	LEU L	46	-10.157	7.903	36.086	1.00 17.89	C
ATOM	2046	C	LEU L	46	-11.735	3.757	35.818	1.00 18.84	C
ATOM	2047	O	LEU L	46	-12.763	3.969	36.477	1.00 20.15	O
ATOM	2048	N	LEU L	47	-10.802	2.893	36.199	1.00 18.71	N
ATOM	2049	CA	LEU L	47	-10.927	2.124	37.425	1.00 18.42	C
ATOM	2050	CB	LEU L	47	-10.455	0.677	37.214	1.00 18.71	C
ATOM	2051	CG	LEU L	47	-11.191	-0.124	36.127	1.00 19.97	C

[0732]

ATOM	2052	CD1 LEU L	47	-10.426	-1.412	35.872	1.00 22.84	C
ATOM	2053	CD2 LEU L	47	-12.647	-0.410	36.501	1.00 22.27	C
ATOM	2054	C LEU L	47	-10.102	2.747	38.541	1.00 17.85	C
ATOM	2055	O LEU L	47	-10.582	2.883	39.657	1.00 17.07	O
ATOM	2056	N ILE L	48	-8.849	3.062	38.222	1.00 17.42	N
ATOM	2057	CA ILE L	48	-7.843	3.493	39.198	1.00 18.01	C
ATOM	2058	CB ILE L	48	-6.912	2.297	39.601	1.00 18.44	C
ATOM	2059	CG1 ILE L	48	-7.695	1.242	40.411	1.00 17.84	C
ATOM	2060	CD1 ILE L	48	-6.945	-0.086	40.550	1.00 19.90	C
ATOM	2061	CG2 ILE L	48	-5.676	2.799	40.395	1.00 17.71	C
ATOM	2062	C ILE L	48	-6.994	4.604	38.590	1.00 17.80	C
ATOM	2063	O ILE L	48	-6.509	4.454	37.482	1.00 17.32	O
ATOM	2064	N SER L	49	-6.815	5.709	39.317	1.00 18.59	N
ATOM	2065	CA SER L	49	-6.024	6.850	38.828	1.00 18.36	C
ATOM	2066	CB SER L	49	-6.822	8.161	38.992	1.00 17.90	C
ATOM	2067	OG SER L	49	-7.138	8.389	40.349	1.00 17.81	O
ATOM	2068	C SER L	49	-4.665	6.940	39.552	1.00 18.56	C
ATOM	2069	O SER L	49	-4.401	6.165	40.483	1.00 18.55	O
ATOM	2070	N GLU L	50	-3.796	7.851	39.106	1.00 18.18	N
ATOM	2071	CA GLU L	50	-2.453	8.027	39.693	1.00 18.71	C
ATOM	2072	CB GLU L	50	-1.845	9.406	39.342	1.00 18.24	C
ATOM	2073	CG GLU L	50	-1.919	9.817	37.887	1.00 16.78	C
ATOM	2074	CD GLU L	50	-1.319	11.224	37.650	1.00 18.34	C
ATOM	2075	OE1 GLU L	50	-1.140	11.600	36.474	1.00 17.75	O
ATOM	2076	OE2 GLU L	50	-0.992	11.920	38.645	1.00 18.88	O
ATOM	2077	C GLU L	50	-2.425	7.888	41.213	1.00 19.24	C
ATOM	2078	O GLU L	50	-3.271	8.451	41.916	1.00 18.42	O
ATOM	2079	N GLY L	51	-1.449	7.125	41.702	1.00 19.64	N
ATOM	2080	CA GLY L	51	-1.279	6.900	43.144	1.00 20.27	C
ATOM	2081	C GLY L	51	-2.168	5.794	43.683	1.00 21.29	C
ATOM	2082	O GLY L	51	-2.504	5.772	44.875	1.00 20.74	O
ATOM	2083	N ASN L	52	-2.526	4.850	42.806	1.00 22.05	N
ATOM	2084	CA ASN L	52	-3.385	3.713	43.167	1.00 22.95	C
ATOM	2085	CB ASN L	52	-2.642	2.760	44.125	1.00 23.85	C
ATOM	2086	CG ASN L	52	-1.323	2.349	43.574	1.00 24.82	C
ATOM	2087	OD1 ASN L	52	-1.257	1.728	42.519	1.00 25.35	O
ATOM	2088	ND2 ASN L	52	-0.245	2.740	44.250	1.00 28.10	N
ATOM	2089	C ASN L	52	-4.707	4.108	43.765	1.00 23.54	C
ATOM	2090	O ASN L	52	-5.185	3.452	44.700	1.00 24.81	O
ATOM	2091	N ILE L	53	-5.337	5.145	43.218	1.00 22.73	N
ATOM	2092	CA ILE L	53	-6.580	5.616	43.801	1.00 23.29	C
ATOM	2093	CB ILE L	53	-6.665	7.168	43.819	1.00 23.41	C
ATOM	2094	CG1 ILE L	53	-5.526	7.747	44.682	1.00 23.24	C
ATOM	2095	CD1 ILE L	53	-5.427	9.273	44.629	1.00 25.04	C
ATOM	2096	CG2 ILE L	53	-8.040	7.619	44.309	1.00 24.68	C

[0733]

ATOM	2097	C	ILE L	53	-7.756	4.996	43.060	1.00 22.93	C
ATOM	2098	O	ILE L	53	-7.931	5.200	41.867	1.00 22.21	O
ATOM	2099	N	LEU L	54	-8.535	4.196	43.778	1.00 23.67	N
ATOM	2100	CA	LEU L	54	-9.710	3.566	43.211	1.00 24.31	C
ATOM	2101	CB	LEU L	54	-10.238	2.510	44.184	1.00 24.58	C
ATOM	2102	CG	LEU L	54	-11.303	1.512	43.747	1.00 25.63	C
ATOM	2103	CD1	LEU L	54	-10.802	0.696	42.590	1.00 26.10	C
ATOM	2104	CD2	LEU L	54	-11.668	0.586	44.930	1.00 26.03	C
ATOM	2105	C	LEU L	54	-10.758	4.644	42.973	1.00 24.73	C
ATOM	2106	O	LEU L	54	-11.052	5.418	43.871	1.00 24.75	O
ATOM	2107	N	ARG L	55	-11.343	4.691	41.786	1.00 24.95	N
ATOM	2108	CA	ARG L	55	-12.362	5.715	41.511	1.00 26.09	C
ATOM	2109	CB	ARG L	55	-12.618	5.876	40.004	1.00 26.02	C
ATOM	2110	CG	ARG L	55	-11.373	6.171	39.152	1.00 24.85	C
ATOM	2111	CD	ARG L	55	-10.477	7.317	39.695	1.00 26.09	C
ATOM	2112	NE	ARG L	55	-11.258	8.499	40.082	1.00 26.24	N
ATOM	2113	CZ	ARG L	55	-10.854	9.408	40.966	1.00 26.22	C
ATOM	2114	NH1	ARG L	55	-9.650	9.314	41.542	1.00 25.54	N
ATOM	2115	NH2	ARG L	55	-11.657	10.429	41.257	1.00 27.29	N
ATOM	2116	C	ARG L	55	-13.671	5.428	42.263	1.00 27.35	C
ATOM	2117	O	ARG L	55	-13.997	4.258	42.527	1.00 26.75	O
ATOM	2118	N	PRO L	56	-14.435	6.490	42.612	1.00 28.76	N
ATOM	2119	CA	PRO L	56	-15.701	6.284	43.332	1.00 29.63	C
ATOM	2120	CB	PRO L	56	-16.305	7.702	43.390	1.00 30.26	C
ATOM	2121	CG	PRO L	56	-15.131	8.603	43.340	1.00 30.06	C
ATOM	2122	CD	PRO L	56	-14.194	7.925	42.352	1.00 29.53	C
ATOM	2123	C	PRO L	56	-16.622	5.331	42.566	1.00 29.80	C
ATOM	2124	O	PRO L	56	-16.701	5.411	41.337	1.00 30.16	O
ATOM	2125	N	GLY L	57	-17.253	4.396	43.278	1.00 29.78	N
ATOM	2126	CA	GLY L	57	-18.151	3.420	42.646	1.00 29.98	C
ATOM	2127	C	GLY L	57	-17.494	2.177	42.041	1.00 30.42	C
ATOM	2128	O	GLY L	57	-18.190	1.246	41.613	1.00 31.07	O
ATOM	2129	N	VAL L	58	-16.164	2.156	41.979	1.00 29.04	N
ATOM	2130	CA	VAL L	58	-15.460	0.979	41.459	1.00 28.45	C
ATOM	2131	CB	VAL L	58	-14.090	1.354	40.810	1.00 28.13	C
ATOM	2132	CG1	VAL L	58	-13.420	0.112	40.189	1.00 28.19	C
ATOM	2133	CG2	VAL L	58	-14.296	2.405	39.736	1.00 26.29	C
ATOM	2134	C	VAL L	58	-15.314	-0.039	42.597	1.00 28.16	C
ATOM	2135	O	VAL L	58	-14.876	0.333	43.691	1.00 27.62	O
ATOM	2136	N	PRO L	59	-15.696	-1.322	42.352	1.00 27.80	N
ATOM	2137	CA	PRO L	59	-15.601	-2.357	43.395	1.00 27.99	C
ATOM	2138	CB	PRO L	59	-16.009	-3.646	42.649	1.00 27.88	C
ATOM	2139	CG	PRO L	59	-16.868	-3.189	41.560	1.00 28.13	C
ATOM	2140	CD	PRO L	59	-16.249	-1.877	41.101	1.00 27.66	C
ATOM	2141	C	PRO L	59	-14.197	-2.506	44.005	1.00 27.89	C

[0734]

ATOM	2142	O	PRO L	59	-13.196	-2.386	43.302	1.00 27.28	O
ATOM	2143	N	SER L	60	-14.131	-2.783	45.305	1.00 28.03	N
ATOM	2144	CA	SER L	60	-12.848	-2.904	45.989	1.00 28.35	C
ATOM	2145	CB	SER L	60	-13.032	-2.740	47.500	1.00 28.93	C
ATOM	2146	OG	SER L	60	-14.115	-3.542	47.921	1.00 32.55	O
ATOM	2147	C	SER L	60	-12.118	-4.210	45.667	1.00 27.57	C
ATOM	2148	O	SER L	60	-11.005	-4.433	46.149	1.00 27.42	O
ATOM	2149	N	ARG L	61	-12.728	-5.068	44.840	1.00 26.41	N
ATOM	2150	CA	ARG L	61	-12.007	-6.237	44.325	1.00 24.85	C
ATOM	2151	CB	ARG L	61	-12.972	-7.301	43.768	1.00 24.62	C
ATOM	2152	CG	ARG L	61	-13.795	-6.897	42.557	1.00 25.03	C
ATOM	2153	CD	ARG L	61	-14.641	-8.087	42.057	1.00 24.66	C
ATOM	2154	NE	ARG L	61	-15.414	-7.752	40.864	1.00 24.65	N
ATOM	2155	CZ	ARG L	61	-16.573	-7.095	40.875	1.00 24.74	C
ATOM	2156	NH1	ARG L	61	-17.121	-6.724	42.023	1.00 28.72	N
ATOM	2157	NH2	ARG L	61	-17.197	-6.816	39.736	1.00 26.65	N
ATOM	2158	C	ARG L	61	-10.905	-5.840	43.321	1.00 24.22	C
ATOM	2159	O	ARG L	61	-10.035	-6.642	43.010	1.00 22.43	O
ATOM	2160	N	PHE L	62	-10.949	-4.591	42.833	1.00 23.38	N
ATOM	2161	CA	PHE L	62	-9.875	-4.045	41.994	1.00 22.83	C
ATOM	2162	CB	PHE L	62	-10.454	-3.035	40.987	1.00 22.43	C
ATOM	2163	CG	PHE L	62	-11.340	-3.654	39.974	1.00 21.87	C
ATOM	2164	CD1	PHE L	62	-10.811	-4.128	38.785	1.00 20.70	C
ATOM	2165	CE1	PHE L	62	-11.631	-4.746	37.839	1.00 20.27	C
ATOM	2166	CZ	PHE L	62	-12.997	-4.901	38.091	1.00 20.37	C
ATOM	2167	CE2	PHE L	62	-13.531	-4.447	39.285	1.00 21.98	C
ATOM	2168	CD2	PHE L	62	-12.699	-3.828	40.228	1.00 21.98	C
ATOM	2169	C	PHE L	62	-8.876	-3.333	42.898	1.00 23.18	C
ATOM	2170	O	PHE L	62	-9.285	-2.490	43.681	1.00 23.24	O
ATOM	2171	N	SER L	63	-7.596	-3.692	42.818	1.00 23.05	N
ATOM	2172	CA	SER L	63	-6.538	-2.977	43.543	1.00 24.41	C
ATOM	2173	CB	SER L	63	-6.194	-3.660	44.875	1.00 24.76	C
ATOM	2174	OG	SER L	63	-5.739	-4.974	44.633	1.00 27.73	O
ATOM	2175	C	SER L	63	-5.304	-2.926	42.666	1.00 23.98	C
ATOM	2176	O	SER L	63	-5.154	-3.747	41.761	1.00 24.23	O
ATOM	2177	N	SER L	64	-4.416	-1.971	42.930	1.00 23.63	N
ATOM	2178	CA	SER L	64	-3.188	-1.859	42.157	1.00 22.90	C
ATOM	2179	CB	SER L	64	-3.351	-0.758	41.086	1.00 23.14	C
ATOM	2180	OG	SER L	64	-3.493	0.522	41.688	1.00 24.38	O
ATOM	2181	C	SER L	64	-1.987	-1.582	43.052	1.00 23.03	C
ATOM	2182	O	SER L	64	-2.136	-1.221	44.220	1.00 22.98	O
ATOM	2183	N	SER L	65	-0.795	-1.757	42.510	1.00 22.60	N
ATOM	2184	CA	SER L	65	0.411	-1.400	43.230	1.00 23.12	C
ATOM	2185	CB	SER L	65	0.893	-2.587	44.087	1.00 22.93	C
ATOM	2186	OG	SER L	65	1.359	-3.616	43.228	1.00 25.96	O

[0735]

ATOM	2187	C	SER L	65	1.477	-1.011	42.245	1.00	22.36	C
ATOM	2188	O	SER L	65	1.360	-1.284	41.024	1.00	22.65	O
ATOM	2189	N	GLY L	66	2.537	-0.389	42.761	1.00	22.22	N
ATOM	2190	CA	GLY L	66	3.715	-0.122	41.963	1.00	21.69	C
ATOM	2191	C	GLY L	66	4.132	1.330	41.979	1.00	22.54	C
ATOM	2192	O	GLY L	66	3.287	2.221	42.138	1.00	22.79	O
ATOM	2193	N	TYR L	67	5.431	1.555	41.812	1.00	22.87	N
ATOM	2194	CA	TYR L	67	6.016	2.896	41.787	1.00	23.02	C
ATOM	2195	CB	TYR L	67	6.347	3.382	43.210	1.00	23.92	C
ATOM	2196	CG	TYR L	67	6.711	4.849	43.250	1.00	23.40	C
ATOM	2197	CD1	TYR L	67	5.741	5.796	43.537	1.00	24.77	C
ATOM	2198	CE1	TYR L	67	6.043	7.163	43.562	1.00	25.31	C
ATOM	2199	CZ	TYR L	67	7.315	7.590	43.273	1.00	26.13	C
ATOM	2200	OH	TYR L	67	7.535	8.962	43.313	1.00	28.95	O
ATOM	2201	CE2	TYR L	67	8.317	6.683	42.970	1.00	24.96	C
ATOM	2202	CD2	TYR L	67	8.010	5.295	42.961	1.00	24.61	C
ATOM	2203	C	TYR L	67	7.284	2.838	40.965	1.00	23.46	C
ATOM	2204	O	TYR L	67	8.136	1.982	41.204	1.00	24.90	O
ATOM	2205	N	GLY L	68	7.428	3.733	39.996	1.00	21.87	N
ATOM	2206	CA	GLY L	68	8.671	3.843	39.276	1.00	20.81	C
ATOM	2207	C	GLY L	68	8.502	3.302	37.874	1.00	20.95	C
ATOM	2208	O	GLY L	68	8.026	4.013	36.988	1.00	20.05	O
ATOM	2209	N	THR L	69	8.887	2.037	37.675	1.00	19.38	N
ATOM	2210	CA	THR L	69	8.755	1.381	36.365	1.00	19.90	C
ATOM	2211	CB	THR L	69	10.128	1.035	35.757	1.00	20.15	C
ATOM	2212	OG1	THR L	69	10.840	0.162	36.659	1.00	21.15	O
ATOM	2213	CG2	THR L	69	10.949	2.318	35.525	1.00	18.64	C
ATOM	2214	C	THR L	69	7.907	0.091	36.364	1.00	20.22	C
ATOM	2215	O	THR L	69	7.593	-0.423	35.299	1.00	21.12	O
ATOM	2216	N	ASP L	70	7.560	-0.439	37.533	1.00	20.53	N
ATOM	2217	CA	ASP L	70	6.853	-1.747	37.598	1.00	20.13	C
ATOM	2218	CB	ASP L	70	7.692	-2.815	38.321	1.00	19.79	C
ATOM	2219	CG	ASP L	70	9.088	-2.966	37.744	1.00	23.13	C
ATOM	2220	OD1	ASP L	70	9.218	-3.266	36.551	1.00	29.38	O
ATOM	2221	OD2	ASP L	70	10.074	-2.789	38.493	1.00	29.24	O
ATOM	2222	C	ASP L	70	5.534	-1.598	38.312	1.00	19.08	C
ATOM	2223	O	ASP L	70	5.495	-1.114	39.438	1.00	18.82	O
ATOM	2224	N	PHE L	71	4.461	-2.063	37.674	1.00	17.66	N
ATOM	2225	CA	PHE L	71	3.101	-1.857	38.159	1.00	17.61	C
ATOM	2226	CB	PHE L	71	2.452	-0.677	37.399	1.00	17.22	C
ATOM	2227	CG	PHE L	71	3.246	0.605	37.522	1.00	16.65	C
ATOM	2228	CD1	PHE L	71	4.264	0.887	36.625	1.00	15.00	C
ATOM	2229	CE1	PHE L	71	5.039	2.070	36.763	1.00	16.19	C
ATOM	2230	CZ	PHE L	71	4.760	2.939	37.825	1.00	14.90	C
ATOM	2231	CE2	PHE L	71	3.736	2.675	38.714	1.00	16.55	C

[0736]

ATOM	2232	CD2 PHE L	71	2.983	1.498	38.567	1.00 17.41	C
ATOM	2233	C PHE L	71	2.225	-3.097	38.000	1.00 17.97	C
ATOM	2234	O PHE L	71	2.418	-3.881	37.070	1.00 18.64	O
ATOM	2235	N THR L	72	1.240	-3.242	38.879	1.00 17.97	N
ATOM	2236	CA THR L	72	0.291	-4.365	38.782	1.00 18.22	C
ATOM	2237	CB THR L	72	0.605	-5.478	39.838	1.00 18.49	C
ATOM	2238	OG1 THR L	72	0.297	-4.999	41.157	1.00 19.60	O
ATOM	2239	CG2 THR L	72	2.058	-5.907	39.782	1.00 17.17	C
ATOM	2240	C THR L	72	-1.128	-3.925	39.044	1.00 17.86	C
ATOM	2241	O THR L	72	-1.368	-2.914	39.732	1.00 17.44	O
ATOM	2242	N LEU L	73	-2.060	-4.693	38.502	1.00 16.35	N
ATOM	2243	CA LEU L	73	-3.459	-4.627	38.846	1.00 17.12	C
ATOM	2244	CB LEU L	73	-4.299	-4.216	37.620	1.00 16.00	C
ATOM	2245	CG LEU L	73	-5.831	-4.190	37.716	1.00 19.07	C
ATOM	2246	CD1 LEU L	73	-6.435	-4.145	36.285	1.00 18.15	C
ATOM	2247	CD2 LEU L	73	-6.379	-3.039	38.601	1.00 18.19	C
ATOM	2248	C LEU L	73	-3.870	-6.035	39.241	1.00 17.83	C
ATOM	2249	O LEU L	73	-3.629	-6.978	38.482	1.00 17.67	O
ATOM	2250	N THR L	74	-4.521	-6.146	40.386	1.00 19.15	N
ATOM	2251	CA THR L	74	-5.079	-7.406	40.850	1.00 20.68	C
ATOM	2252	CB THR L	74	-4.493	-7.775	42.250	1.00 19.81	C
ATOM	2253	OG1 THR L	74	-3.074	-7.962	42.114	1.00 19.75	O
ATOM	2254	CG2 THR L	74	-5.156	-9.058	42.837	1.00 21.02	C
ATOM	2255	C THR L	74	-6.592	-7.279	40.879	1.00 21.38	C
ATOM	2256	O THR L	74	-7.131	-6.310	41.404	1.00 22.39	O
ATOM	2257	N ILE L	75	-7.283	-8.254	40.294	1.00 22.17	N
ATOM	2258	CA ILE L	75	-8.721	-8.384	40.472	1.00 23.46	C
ATOM	2259	CB ILE L	75	-9.472	-8.464	39.118	1.00 22.97	C
ATOM	2260	CG1 ILE L	75	-8.967	-7.372	38.159	1.00 22.33	C
ATOM	2261	CD1 ILE L	75	-9.284	-7.610	36.685	1.00 23.37	C
ATOM	2262	CG2 ILE L	75	-11.025	-8.421	39.335	1.00 23.12	C
ATOM	2263	C ILE L	75	-8.990	-9.654	41.282	1.00 25.21	C
ATOM	2264	O ILE L	75	-8.612	-10.743	40.870	1.00 25.50	O
ATOM	2265	N SER L	76	-9.633	-9.500	42.430	1.00 27.09	N
ATOM	2266	CA SER L	76	-9.982	-10.639	43.277	1.00 29.49	C
ATOM	2267	CB SER L	76	-9.858	-10.257	44.737	1.00 29.18	C
ATOM	2268	OG SER L	76	-8.538	-9.829	44.967	1.00 33.93	O
ATOM	2269	C SER L	76	-11.398	-11.060	42.996	1.00 29.71	C
ATOM	2270	O SER L	76	-12.202	-10.270	42.484	1.00 30.82	O
ATOM	2271	N LYS L	77	-11.699	-12.320	43.284	1.00 30.01	N
ATOM	2272	CA LYS L	77	-13.053	-12.808	43.187	1.00 30.21	C
ATOM	2273	CB LYS L	77	-13.837	-12.461	44.457	1.00 31.27	C
ATOM	2274	CG LYS L	77	-13.525	-13.407	45.621	1.00 35.66	C
ATOM	2275	CD LYS L	77	-14.729	-13.608	46.577	1.00 42.78	C
ATOM	2276	CE LYS L	77	-16.086	-13.843	45.851	1.00 45.82	C

[0737]

ATOM	2277	NZ	LYS L	77	-16.145	-15.052	44.954	1.00	46.66	N
ATOM	2278	C	LYS L	77	-13.747	-12.305	41.916	1.00	28.75	C
ATOM	2279	O	LYS L	77	-14.796	-11.671	41.968	1.00	29.45	O
ATOM	2280	N	LEU L	78	-13.154	-12.645	40.776	1.00	27.18	N
ATOM	2281	CA	LEU L	78	-13.663	-12.282	39.454	1.00	25.61	C
ATOM	2282	CB	LEU L	78	-12.896	-13.045	38.375	1.00	24.54	C
ATOM	2283	CG	LEU L	78	-11.552	-12.467	37.958	1.00	24.62	C
ATOM	2284	CD1	LEU L	78	-10.740	-13.520	37.201	1.00	20.19	C
ATOM	2285	CD2	LEU L	78	-11.785	-11.175	37.101	1.00	22.38	C
ATOM	2286	C	LEU L	78	-15.148	-12.548	39.305	1.00	25.90	C
ATOM	2287	O	LEU L	78	-15.619	-13.659	39.609	1.00	25.00	O
ATOM	2288	N	GLN L	79	-15.892	-11.527	38.869	1.00	25.29	N
ATOM	2289	CA	GLN L	79	-17.327	-11.669	38.584	1.00	25.75	C
ATOM	2290	CB	GLN L	79	-18.134	-10.511	39.201	1.00	26.42	C
ATOM	2291	CG	BGLN L	79	-18.098	-10.543	40.748	0.35	25.94	C
ATOM	2292	CG	AGLN L	79	-18.007	-10.362	40.695	0.65	28.63	C
ATOM	2293	CD	BGLN L	79	-19.127	-9.654	41.453	0.35	25.72	C
ATOM	2294	CD	AGLN L	79	-18.639	-11.512	41.427	0.65	31.43	C
ATOM	2295	OE1	BGLN L	79	-19.973	-9.022	40.830	0.35	25.51	O
ATOM	2296	OE1	AGLN L	79	-19.778	-11.889	41.145	0.65	34.39	O
ATOM	2297	NE2	BGLN L	79	-19.046	-9.617	42.778	0.35	25.40	N
ATOM	2298	NE2	AGLN L	79	-17.904	-12.088	42.371	0.65	33.43	N
ATOM	2299	C	GLN L	79	-17.507	-11.729	37.068	1.00	25.60	C
ATOM	2300	O	GLN L	79	-16.628	-11.259	36.345	1.00	25.41	O
ATOM	2301	N	PRO L	80	-18.632	-12.306	36.565	1.00	25.66	N
ATOM	2302	CA	PRO L	80	-18.791	-12.392	35.107	1.00	25.63	C
ATOM	2303	CB	PRO L	80	-20.230	-12.920	34.942	1.00	26.02	C
ATOM	2304	CG	PRO L	80	-20.444	-13.743	36.176	1.00	26.40	C
ATOM	2305	CD	PRO L	80	-19.779	-12.920	37.267	1.00	26.19	C
ATOM	2306	C	PRO L	80	-18.606	-11.059	34.349	1.00	25.47	C
ATOM	2307	O	PRO L	80	-18.025	-11.049	33.262	1.00	24.76	O
ATOM	2308	N	GLU L	81	-19.077	-9.953	34.924	1.00	25.14	N
ATOM	2309	CA	GLU L	81	-18.932	-8.634	34.289	1.00	25.55	C
ATOM	2310	CB	GLU L	81	-19.855	-7.596	34.962	1.00	26.22	C
ATOM	2311	CG	GLU L	81	-19.606	-7.384	36.468	1.00	29.13	C
ATOM	2312	CD	GLU L	81	-20.380	-8.347	37.367	1.00	34.46	C
ATOM	2313	OE1	GLU L	81	-20.665	-7.933	38.521	1.00	36.81	O
ATOM	2314	OE2	GLU L	81	-20.693	-9.506	36.944	1.00	33.00	O
ATOM	2315	C	GLU L	81	-17.471	-8.142	34.244	1.00	24.50	C
ATOM	2316	O	GLU L	81	-17.161	-7.181	33.524	1.00	24.82	O
ATOM	2317	N	ASPL	82	-16.572	-8.802	34.990	1.00	22.57	N
ATOM	2318	CA	ASPL	82	-15.147	-8.442	34.986	1.00	21.79	C
ATOM	2319	CB	ASPL	82	-14.442	-8.925	36.265	1.00	21.58	C
ATOM	2320	CG	ASPL	82	-15.033	-8.331	37.522	1.00	22.64	C
ATOM	2321	OD1	ASPL	82	-15.699	-7.264	37.444	1.00	23.05	O

[0738]

ATOM	2322	OD2	ASPL	82	-14.846	-8.944	38.600	1.00	23.81	O
ATOM	2323	C	ASPL	82	-14.381	-8.937	33.764	1.00	20.90	C
ATOM	2324	O	ASPL	82	-13.229	-8.539	33.535	1.00	19.72	O
ATOM	2325	N	PHE L	83	-14.997	-9.825	32.979	1.00	20.38	N
ATOM	2326	CA	PHE L	83	-14.269	-10.430	31.868	1.00	20.97	C
ATOM	2327	CB	PHE L	83	-14.750	-11.870	31.584	1.00	19.85	C
ATOM	2328	CG	PHE L	83	-14.362	-12.828	32.665	1.00	18.63	C
ATOM	2329	CD1	PHE L	83	-13.179	-13.566	32.572	1.00	17.92	C
ATOM	2330	CE1	PHE L	83	-12.795	-14.444	33.623	1.00	17.93	C
ATOM	2331	CZ	PHE L	83	-13.590	-14.554	34.749	1.00	19.25	C
ATOM	2332	CE2	PHE L	83	-14.777	-13.798	34.864	1.00	19.98	C
ATOM	2333	CD2	PHE L	83	-15.138	-12.925	33.812	1.00	18.75	C
ATOM	2334	C	PHE L	83	-14.347	-9.522	30.652	1.00	21.87	C
ATOM	2335	O	PHE L	83	-15.308	-9.584	29.884	1.00	24.46	O
ATOM	2336	N	ALA L	84	-13.332	-8.675	30.503	1.00	22.54	N
ATOM	2337	CA	ALA L	84	-13.314	-7.584	29.516	1.00	22.16	C
ATOM	2338	CB	ALA L	84	-13.929	-6.312	30.140	1.00	22.71	C
ATOM	2339	C	ALA L	84	-11.852	-7.356	29.162	1.00	22.12	C
ATOM	2340	O	ALA L	84	-11.001	-8.205	29.471	1.00	22.07	O
ATOM	2341	N	THR L	85	-11.529	-6.229	28.524	1.00	20.20	N
ATOM	2342	CA	THR L	85	-10.140	-5.926	28.218	1.00	19.52	C
ATOM	2343	CB	THR L	85	-9.963	-5.509	26.749	1.00	19.95	C
ATOM	2344	OG1	THR L	85	-10.379	-6.589	25.906	1.00	20.14	O
ATOM	2345	CG2	THR L	85	-8.508	-5.171	26.406	1.00	19.02	C
ATOM	2346	C	THR L	85	-9.685	-4.818	29.171	1.00	19.80	C
ATOM	2347	O	THR L	85	-10.442	-3.880	29.413	1.00	20.61	O
ATOM	2348	N	TYR L	86	-8.484	-4.962	29.718	1.00	19.00	N
ATOM	2349	CA	TYR L	86	-7.907	-3.967	30.646	1.00	18.46	C
ATOM	2350	CB	TYR L	86	-7.484	-4.658	31.962	1.00	17.71	C
ATOM	2351	CG	TYR L	86	-8.704	-5.122	32.710	1.00	17.62	C
ATOM	2352	CD1	TYR L	86	-9.271	-6.386	32.448	1.00	18.11	C
ATOM	2353	CE1	TYR L	86	-10.444	-6.789	33.073	1.00	17.58	C
ATOM	2354	CZ	TYR L	86	-11.057	-5.937	33.978	1.00	18.35	C
ATOM	2355	OH	TYR L	86	-12.211	-6.326	34.605	1.00	18.91	O
ATOM	2356	CE2	TYR L	86	-10.544	-4.656	34.220	1.00	16.44	C
ATOM	2357	CD2	TYR L	86	-9.370	-4.265	33.583	1.00	17.42	C
ATOM	2358	C	TYR L	86	-6.738	-3.266	29.983	1.00	18.94	C
ATOM	2359	O	TYR L	86	-5.955	-3.901	29.270	1.00	19.50	O
ATOM	2360	N	TYR L	87	-6.616	-1.949	30.207	1.00	18.80	N
ATOM	2361	CA	TYR L	87	-5.514	-1.165	29.644	1.00	18.44	C
ATOM	2362	CB	TYR L	87	-6.028	-0.144	28.597	1.00	18.80	C
ATOM	2363	CG	TYR L	87	-6.527	-0.759	27.324	1.00	19.61	C
ATOM	2364	CD1	TYR L	87	-5.632	-1.179	26.344	1.00	18.37	C
ATOM	2365	CE1	TYR L	87	-6.070	-1.734	25.157	1.00	18.72	C
ATOM	2366	CZ	TYR L	87	-7.431	-1.867	24.936	1.00	17.38	C

[0739]

ATOM	2367	OH	TYR L	87	-7.819	-2.426	23.758	1.00	20.42	O
ATOM	2368	CE2	TYR L	87	-8.359	-1.479	25.883	1.00	18.25	C
ATOM	2369	CD2	TYR L	87	-7.908	-0.905	27.083	1.00	18.72	C
ATOM	2370	C	TYR L	87	-4.870	-0.373	30.779	1.00	18.65	C
ATOM	2371	O	TYR L	87	-5.578	0.181	31.614	1.00	18.32	O
ATOM	2372	N	CYS L	88	-3.539	-0.344	30.820	1.00	18.87	N
ATOM	2373	CA	CYS L	88	-2.851	0.605	31.694	1.00	19.40	C
ATOM	2374	CB	CYS L	88	-1.601	-0.032	32.348	1.00	21.18	C
ATOM	2375	SG	CYS L	88	-0.446	-0.635	31.157	1.00	25.43	S
ATOM	2376	C	CYS L	88	-2.532	1.875	30.902	1.00	18.65	C
ATOM	2377	O	CYS L	88	-2.578	1.890	29.686	1.00	17.56	O
ATOM	2378	N	LEU L	89	-2.242	2.965	31.610	1.00	18.11	N
ATOM	2379	CA	LEU L	89	-1.963	4.234	30.962	1.00	17.42	C
ATOM	2380	CB	LEU L	89	-3.256	5.066	30.869	1.00	17.84	C
ATOM	2381	CG	LEU L	89	-2.992	6.587	30.641	1.00	19.53	C
ATOM	2382	CD1	LEU L	89	-2.638	6.842	29.180	1.00	19.40	C
ATOM	2383	CD2	LEU L	89	-4.136	7.460	31.142	1.00	19.28	C
ATOM	2384	C	LEU L	89	-0.970	4.964	31.865	1.00	16.60	C
ATOM	2385	O	LEU L	89	-1.223	5.071	33.058	1.00	17.07	O
ATOM	2386	N	GLN L	90	0.154	5.401	31.307	1.00	16.69	N
ATOM	2387	CA	GLN L	90	1.050	6.332	32.006	1.00	16.66	C
ATOM	2388	CB	GLN L	90	2.539	6.075	31.671	1.00	15.44	C
ATOM	2389	CG	GLN L	90	3.018	6.542	30.255	1.00	17.44	C
ATOM	2390	CD	GLN L	90	3.326	8.062	30.141	1.00	19.63	C
ATOM	2391	OE1	GLN L	90	3.546	8.763	31.155	1.00	19.07	O
ATOM	2392	NE2	GLN L	90	3.365	8.562	28.898	1.00	16.42	N
ATOM	2393	C	GLN L	90	0.607	7.794	31.736	1.00	16.20	C
ATOM	2394	O	GLN L	90	0.341	8.191	30.585	1.00	17.09	O
ATOM	2395	N	SER L	91	0.513	8.566	32.817	1.00	17.31	N
ATOM	2396	CA	SER L	91	0.183	9.987	32.748	1.00	17.49	C
ATOM	2397	CB	SER L	91	-1.177	10.235	33.374	1.00	16.54	C
ATOM	2398	OG	SER L	91	-1.215	9.722	34.691	1.00	18.45	O
ATOM	2399	C	SER L	91	1.265	10.794	33.451	1.00	18.11	C
ATOM	2400	O	SER L	91	0.964	11.758	34.151	1.00	19.57	O
ATOM	2401	N	ASPL	92	2.515	10.391	33.245	1.00	18.29	N
ATOM	2402	CA	ASPL	92	3.667	11.110	33.735	1.00	19.55	C
ATOM	2403	CB	ASPL	92	4.862	10.175	33.928	1.00	18.06	C
ATOM	2404	CG	ASPL	92	6.123	10.920	34.336	1.00	17.32	C
ATOM	2405	OD1	ASPL	92	7.087	10.973	33.528	1.00	16.35	O
ATOM	2406	OD2	ASPL	92	6.145	11.461	35.465	1.00	17.82	O
ATOM	2407	C	ASPL	92	4.100	12.228	32.789	1.00	19.47	C
ATOM	2408	O	ASPL	92	4.561	13.272	33.236	1.00	20.64	O
ATOM	2409	N	ASN L	93	4.045	11.965	31.492	1.00	20.11	N
ATOM	2410	CA	ASN L	93	4.639	12.871	30.523	1.00	20.10	C
ATOM	2411	CB	ASN L	93	6.165	12.698	30.476	1.00	19.89	C

[0740]

ATOM	2412	CG	ASN L	93	6.598	11.390	29.829	1.00	20.90	C
ATOM	2413	OD1	ASN L	93	6.756	11.308	28.602	1.00	21.42	O
ATOM	2414	ND2	ASN L	93	6.806	10.365	30.657	1.00	19.08	N
ATOM	2415	C	ASN L	93	4.010	12.714	29.155	1.00	20.68	C
ATOM	2416	O	ASN L	93	3.462	11.654	28.839	1.00	19.82	O
ATOM	2417	N	LEU L	94	4.087	13.768	28.339	1.00	20.43	N
ATOM	2418	CA	LEU L	94	3.526	13.708	26.974	1.00	20.22	C
ATOM	2419	CB	LEU L	94	3.108	15.120	26.470	1.00	20.02	C
ATOM	2420	CG	LEU L	94	1.980	15.844	27.212	1.00	19.15	C
ATOM	2421	CD1	LEU L	94	1.596	17.153	26.449	1.00	17.92	C
ATOM	2422	CD2	LEU L	94	0.744	14.956	27.433	1.00	17.16	C
ATOM	2423	C	LEU L	94	4.489	13.061	25.997	1.00	20.14	C
ATOM	2424	O	LEU L	94	5.710	13.290	26.083	1.00	20.31	O
ATOM	2425	N	PRO L	95	3.961	12.243	25.053	1.00	19.65	N
ATOM	2426	CA	PRO L	95	2.538	11.890	24.893	1.00	19.50	C
ATOM	2427	CB	PRO L	95	2.475	11.352	23.458	1.00	19.45	C
ATOM	2428	CG	PRO L	95	3.824	10.771	23.200	1.00	19.35	C
ATOM	2429	CD	PRO L	95	4.812	11.619	24.017	1.00	19.50	C
ATOM	2430	C	PRO L	95	2.073	10.818	25.901	1.00	19.43	C
ATOM	2431	O	PRO L	95	2.877	9.964	26.271	1.00	19.93	O
ATOM	2432	N	PHE L	96	0.819	10.905	26.350	1.00	18.63	N
ATOM	2433	CA	PHE L	96	0.161	9.825	27.110	1.00	18.11	C
ATOM	2434	CB	PHE L	96	-1.329	10.094	27.303	1.00	17.84	C
ATOM	2435	CG	PHE L	96	-1.631	11.240	28.266	1.00	20.04	C
ATOM	2436	CD1	PHE L	96	-1.695	11.029	29.630	1.00	21.59	C
ATOM	2437	CE1	PHE L	96	-1.982	12.096	30.526	1.00	23.75	C
ATOM	2438	CZ	PHE L	96	-2.193	13.376	30.029	1.00	20.58	C
ATOM	2439	CE2	PHE L	96	-2.156	13.597	28.686	1.00	21.07	C
ATOM	2440	CD2	PHE L	96	-1.882	12.525	27.788	1.00	21.43	C
ATOM	2441	C	PHE L	96	0.319	8.550	26.288	1.00	17.87	C
ATOM	2442	O	PHE L	96	0.176	8.580	25.057	1.00	16.11	O
ATOM	2443	N	THR L	97	0.636	7.442	26.959	1.00	17.19	N
ATOM	2444	CA	THR L	97	0.823	6.185	26.235	1.00	17.72	C
ATOM	2445	CB	THR L	97	2.318	5.850	25.958	1.00	17.26	C
ATOM	2446	OG1	THR L	97	3.091	6.029	27.144	1.00	19.75	O
ATOM	2447	CG2	THR L	97	2.896	6.711	24.823	1.00	18.85	C
ATOM	2448	C	THR L	97	0.166	5.081	27.021	1.00	17.29	C
ATOM	2449	O	THR L	97	0.171	5.102	28.250	1.00	16.17	O
ATOM	2450	N	PHE L	98	-0.440	4.143	26.290	1.00	18.46	N
ATOM	2451	CA	PHE L	98	-1.224	3.060	26.868	1.00	18.45	C
ATOM	2452	CB	PHE L	98	-2.588	2.934	26.163	1.00	19.06	C
ATOM	2453	CG	PHE L	98	-3.571	4.062	26.434	1.00	19.04	C
ATOM	2454	CD1	PHE L	98	-3.573	5.223	25.641	1.00	19.54	C
ATOM	2455	CE1	PHE L	98	-4.525	6.254	25.868	1.00	18.85	C
ATOM	2456	CZ	PHE L	98	-5.476	6.117	26.869	1.00	19.62	C

[0741]

ATOM	2457	CE2 PHE L 98	-5.495	4.942	27.658	1.00	20.56	C
ATOM	2458	CD2 PHE L 98	-4.543	3.925	27.418	1.00	19.01	C
ATOM	2459	C PHE L 98	-0.491	1.727	26.628	1.00	18.37	C
ATOM	2460	O PHE L 98	0.205	1.575	25.631	1.00	18.13	O
ATOM	2461	N GLY L 99	-0.657	0.786	27.553	1.00	18.97	N
ATOM	2462	CA GLY L 99	-0.297	-0.616	27.326	1.00	19.34	C
ATOM	2463	C GLY L 99	-1.190	-1.213	26.253	1.00	20.02	C
ATOM	2464	O GLY L 99	-2.249	-0.654	25.914	1.00	18.81	O
ATOM	2465	N GLN L 100	-0.750	-2.341	25.696	1.00	20.93	N
ATOM	2466	CA GLN L 100	-1.448	-2.956	24.562	1.00	22.35	C
ATOM	2467	CB GLN L 100	-0.488	-3.851	23.763	1.00	23.80	C
ATOM	2468	CG GLN L 100	-0.705	-5.377	23.946	1.00	31.56	C
ATOM	2469	CD GLN L 100	0.095	-6.036	25.085	1.00	38.44	C
ATOM	2470	OE1 GLN L 100	1.328	-6.135	25.019	1.00	44.12	O
ATOM	2471	NE2 GLN L 100	-0.611	-6.544	26.096	1.00	36.58	N
ATOM	2472	C GLN L 100	-2.717	-3.710	24.962	1.00	21.83	C
ATOM	2473	O GLN L 100	-3.462	-4.155	24.097	1.00	21.94	O
ATOM	2474	N GLY L 101	-2.970	-3.849	26.259	1.00	20.20	N
ATOM	2475	CA GLY L 101	-4.202	-4.449	26.715	1.00	20.28	C
ATOM	2476	C GLY L 101	-4.077	-5.895	27.186	1.00	19.66	C
ATOM	2477	O GLY L 101	-3.176	-6.631	26.755	1.00	19.71	O
ATOM	2478	N THR L 102	-4.974	-6.270	28.091	1.00	19.91	N
ATOM	2479	CA THR L 102	-5.118	-7.657	28.553	1.00	20.05	C
ATOM	2480	CB THR L 102	-4.672	-7.829	30.027	1.00	19.53	C
ATOM	2481	OG1 THR L 102	-3.289	-7.475	30.157	1.00	18.74	O
ATOM	2482	CG2 THR L 102	-4.871	-9.300	30.466	1.00	19.61	C
ATOM	2483	C THR L 102	-6.576	-8.067	28.429	1.00	20.31	C
ATOM	2484	O THR L 102	-7.435	-7.509	29.108	1.00	20.34	O
ATOM	2485	N LYS L 103	-6.862	-9.060	27.583	1.00	20.65	N
ATOM	2486	CA LYS L 103	-8.209	-9.564	27.467	1.00	21.50	C
ATOM	2487	CB LYS L 103	-8.512	-9.933	26.000	1.00	22.54	C
ATOM	2488	CG LYS L 103	-9.802	-10.765	25.732	1.00	26.83	C
ATOM	2489	CD LYS L 103	-11.058	-10.254	26.426	1.00	28.72	C
ATOM	2490	CE LYS L 103	-12.279	-11.177	26.175	1.00	29.90	C
ATOM	2491	NZ LYS L 103	-13.350	-11.081	27.246	1.00	26.67	N
ATOM	2492	C LYS L 103	-8.391	-10.764	28.423	1.00	21.55	C
ATOM	2493	O LYS L 103	-7.651	-11.761	28.326	1.00	20.54	O
ATOM	2494	N LEU L 104	-9.367	-10.649	29.319	1.00	21.15	N
ATOM	2495	CA LEU L 104	-9.706	-11.725	30.262	1.00	22.74	C
ATOM	2496	CB LEU L 104	-10.128	-11.180	31.616	1.00	22.06	C
ATOM	2497	CG LEU L 104	-9.152	-10.459	32.521	1.00	25.59	C
ATOM	2498	CD1 LEU L 104	-9.761	-10.523	33.893	1.00	26.70	C
ATOM	2499	CD2 LEU L 104	-7.742	-11.075	32.515	1.00	28.39	C
ATOM	2500	C LEU L 104	-10.888	-12.512	29.731	1.00	22.63	C
ATOM	2501	O LEU L 104	-11.938	-11.935	29.437	1.00	22.42	O

[0742]

ATOM	2502	N	GLU L 105	-10.714	-13.825	29.643	1.00	22.55	N
ATOM	2503	CA	GLU L 105	-11.702	-14.722	29.090	1.00	22.33	C
ATOM	2504	CB	GLU L 105	-11.042	-15.540	27.961	1.00	23.24	C
ATOM	2505	CG	GLU L 105	-11.918	-16.659	27.525	1.00	26.51	C
ATOM	2506	CD	GLU L 105	-11.208	-17.874	27.028	1.00	26.94	C
ATOM	2507	OE1	GLU L 105	-11.357	-18.139	25.825	1.00	27.79	O
ATOM	2508	OE2	GLU L 105	-10.551	-18.584	27.829	1.00	26.69	O
ATOM	2509	C	GLU L 105	-12.182	-15.690	30.197	1.00	22.04	C
ATOM	2510	O	GLU L 105	-11.392	-16.056	31.069	1.00	21.35	O
ATOM	2511	N	ILE L 106	-13.452	-16.101	30.162	1.00	21.49	N
ATOM	2512	CA	ILE L 106	-13.980	-17.050	31.152	1.00	22.66	C
ATOM	2513	CB	ILE L 106	-15.531	-17.001	31.268	1.00	22.90	C
ATOM	2514	CG1	ILE L 106	-15.994	-15.615	31.743	1.00	24.68	C
ATOM	2515	CD1	ILE L 106	-17.514	-15.370	31.703	1.00	24.18	C
ATOM	2516	CG2	ILE L 106	-16.058	-18.081	32.243	1.00	23.54	C
ATOM	2517	C	ILE L 106	-13.505	-18.461	30.794	1.00	22.30	C
ATOM	2518	O	ILE L 106	-13.728	-18.959	29.684	1.00	21.43	O
ATOM	2519	N	LYS L 107	-12.841	-19.091	31.748	1.00	22.40	N
ATOM	2520	CA	LYS L 107	-12.394	-20.471	31.596	1.00	22.77	C
ATOM	2521	CB	LYS L 107	-11.230	-20.750	32.568	1.00	23.17	C
ATOM	2522	CG	LYS L 107	-10.814	-22.210	32.643	1.00	24.37	C
ATOM	2523	CD	LYS L 107	-9.481	-22.494	33.338	1.00	25.57	C
ATOM	2524	CE	LYS L 107	-8.838	-21.378	34.174	1.00	27.57	C
ATOM	2525	NZ	LYS L 107	-7.948	-22.032	35.229	1.00	25.71	N
ATOM	2526	C	LYS L 107	-13.571	-21.432	31.834	1.00	21.76	C
ATOM	2527	O	LYS L 107	-14.327	-21.283	32.782	1.00	21.01	O
ATOM	2528	N	ARG L 108	-13.721	-22.418	30.961	1.00	20.77	N
ATOM	2529	CA	ARG L 108	-14.719	-23.465	31.170	1.00	20.09	C
ATOM	2530	CB	ARG L 108	-16.005	-23.142	30.394	1.00	20.55	C
ATOM	2531	CG	ARG L 108	-15.802	-22.904	28.895	1.00	19.59	C
ATOM	2532	CD	ARG L 108	-17.013	-23.350	28.035	1.00	21.22	C
ATOM	2533	NE	ARG L 108	-17.198	-24.805	28.109	1.00	24.50	N
ATOM	2534	CZ	ARG L 108	-18.367	-25.450	28.135	1.00	25.15	C
ATOM	2535	NH1	ARG L 108	-18.371	-26.788	28.234	1.00	23.76	N
ATOM	2536	NH2	ARG L 108	-19.528	-24.787	28.082	1.00	22.95	N
ATOM	2537	C	ARG L 108	-14.138	-24.798	30.713	1.00	20.25	C
ATOM	2538	O	ARG L 108	-12.969	-24.868	30.329	1.00	19.46	O
ATOM	2539	N	THR L 109	-14.952	-25.857	30.739	1.00	20.12	N
ATOM	2540	CA	THR L 109	-14.470	-27.175	30.290	1.00	20.72	C
ATOM	2541	CB	THR L 109	-15.377	-28.325	30.812	1.00	20.85	C
ATOM	2542	OG1	THR L 109	-16.730	-28.075	30.424	1.00	20.32	O
ATOM	2543	CG2	THR L 109	-15.320	-28.389	32.317	1.00	20.82	C
ATOM	2544	C	THR L 109	-14.335	-27.288	28.761	1.00	20.71	C
ATOM	2545	O	THR L 109	-14.996	-26.583	27.978	1.00	20.60	O
ATOM	2546	N	VAL L 110	-13.471	-28.186	28.320	1.00	20.70	N

[0743]

ATOM	2547	CA	VAL L 110	-13.335	-28.392	26.890	1.00	21.26	C
ATOM	2548	CB	VAL L 110	-12.164	-29.362	26.560	1.00	21.56	C
ATOM	2549	CG1	VAL L 110	-12.406	-30.753	27.139	1.00	22.47	C
ATOM	2550	CG2	VAL L 110	-11.932	-29.431	25.053	1.00	22.20	C
ATOM	2551	C	VAL L 110	-14.699	-28.820	26.283	1.00	21.86	C
ATOM	2552	O	VAL L 110	-15.455	-29.596	26.897	1.00	20.95	O
ATOM	2553	N	ALA L 111	-15.042	-28.237	25.134	1.00	21.33	N
ATOM	2554	CA	ALA L 111	-16.225	-28.606	24.360	1.00	22.14	C
ATOM	2555	CB	ALA L 111	-17.357	-27.603	24.547	1.00	22.56	C
ATOM	2556	C	ALA L 111	-15.841	-28.681	22.896	1.00	22.25	C
ATOM	2557	O	ALA L 111	-15.446	-27.679	22.308	1.00	22.17	O
ATOM	2558	N	ALA L 112	-15.973	-29.865	22.302	1.00	21.89	N
ATOM	2559	CA	ALA L 112	-15.734	-30.038	20.864	1.00	21.96	C
ATOM	2560	CB	ALA L 112	-15.753	-31.547	20.509	1.00	22.19	C
ATOM	2561	C	ALA L 112	-16.786	-29.292	20.036	1.00	21.42	C
ATOM	2562	O	ALA L 112	-17.919	-29.204	20.456	1.00	22.07	O
ATOM	2563	N	PRO L 113	-16.411	-28.735	18.866	1.00	21.24	N
ATOM	2564	CA	PRO L 113	-17.431	-28.107	18.010	1.00	22.05	C
ATOM	2565	CB	PRO L 113	-16.602	-27.387	16.941	1.00	21.89	C
ATOM	2566	CG	PRO L 113	-15.304	-28.147	16.877	1.00	21.57	C
ATOM	2567	CD	PRO L 113	-15.065	-28.666	18.272	1.00	21.31	C
ATOM	2568	C	PRO L 113	-18.320	-29.139	17.306	1.00	22.70	C
ATOM	2569	O	PRO L 113	-17.855	-30.245	17.023	1.00	22.79	O
ATOM	2570	N	SER L 114	-19.585	-28.792	17.069	1.00	23.78	N
ATOM	2571	CA	SER L 114	-20.383	-29.470	16.049	1.00	23.90	C
ATOM	2572	CB	SER L 114	-21.864	-29.336	16.332	1.00	24.70	C
ATOM	2573	OG	SER L 114	-22.136	-29.770	17.643	1.00	28.55	O
ATOM	2574	C	SER L 114	-20.053	-28.761	14.752	1.00	23.86	C
ATOM	2575	O	SER L 114	-20.015	-27.527	14.691	1.00	23.00	O
ATOM	2576	N	VAL L 115	-19.800	-29.545	13.714	1.00	23.19	N
ATOM	2577	CA	VAL L 115	-19.328	-29.010	12.452	1.00	22.82	C
ATOM	2578	CB	VAL L 115	-17.938	-29.613	12.056	1.00	22.35	C
ATOM	2579	CG1	VAL L 115	-17.409	-28.983	10.771	1.00	21.20	C
ATOM	2580	CG2	VAL L 115	-16.918	-29.422	13.195	1.00	22.74	C
ATOM	2581	C	VAL L 115	-20.370	-29.239	11.367	1.00	23.29	C
ATOM	2582	O	VAL L 115	-20.937	-30.343	11.256	1.00	22.15	O
ATOM	2583	N	PHE L 116	-20.623	-28.198	10.576	1.00	22.29	N
ATOM	2584	CA	PHE L 116	-21.595	-28.257	9.489	1.00	23.04	C
ATOM	2585	CB	PHE L 116	-22.874	-27.481	9.842	1.00	23.27	C
ATOM	2586	CG	PHE L 116	-23.482	-27.875	11.157	1.00	24.06	C
ATOM	2587	CD1	PHE L 116	-24.484	-28.837	11.214	1.00	26.12	C
ATOM	2588	CE1	PHE L 116	-25.064	-29.207	12.436	1.00	26.52	C
ATOM	2589	CZ	PHE L 116	-24.629	-28.622	13.599	1.00	26.50	C
ATOM	2590	CE2	PHE L 116	-23.619	-27.655	13.557	1.00	26.75	C
ATOM	2591	CD2	PHE L 116	-23.050	-27.293	12.341	1.00	24.59	C

[0744]

ATOM	2592	C	PHE L 116	-20.994 -27.625	8.264	1.00 23.12	C
ATOM	2593	O	PHE L 116	-20.236 -26.661	8.374	1.00 22.63	O
ATOM	2594	N	ILE L 117	-21.328 -28.163	7.094	1.00 22.30	N
ATOM	2595	CA	ILE L 117	-20.859 -27.576	5.831	1.00 23.13	C
ATOM	2596	CB	ILE L 117	-19.797 -28.488	5.088	1.00 22.45	C
ATOM	2597	CG1	ILE L 117	-19.147 -27.751	3.902	1.00 22.47	C
ATOM	2598	CD1	ILE L 117	-17.880 -28.460	3.342	1.00 24.39	C
ATOM	2599	CG2	ILE L 117	-20.397 -29.869	4.672	1.00 22.05	C
ATOM	2600	C	ILE L 117	-22.077 -27.221	4.957	1.00 23.87	C
ATOM	2601	O	ILE L 117	-23.073 -27.974	4.918	1.00 24.10	O
ATOM	2602	N	PHE L 118	-22.000 -26.067	4.296	1.00 23.61	N
ATOM	2603	CA	PHE L 118	-23.055 -25.579	3.420	1.00 24.06	C
ATOM	2604	CB	PHE L 118	-23.635 -24.255	3.936	1.00 24.30	C
ATOM	2605	CG	PHE L 118	-24.214 -24.337	5.322	1.00 25.05	C
ATOM	2606	CD1	PHE L 118	-25.514 -24.819	5.524	1.00 26.42	C
ATOM	2607	CE1	PHE L 118	-26.061 -24.890	6.802	1.00 25.99	C
ATOM	2608	CZ	PHE L 118	-25.321 -24.467	7.893	1.00 26.35	C
ATOM	2609	CE2	PHE L 118	-24.030 -23.979	7.711	1.00 27.55	C
ATOM	2610	CD2	PHE L 118	-23.484 -23.916	6.420	1.00 26.30	C
ATOM	2611	C	PHE L 118	-22.512 -25.374	2.012	1.00 24.93	C
ATOM	2612	O	PHE L 118	-21.614 -24.526	1.794	1.00 24.11	O
ATOM	2613	N	PRO L 119	-23.060 -26.128	1.030	1.00 25.52	N
ATOM	2614	CA	PRO L 119	-22.677 -25.868	-0.363	1.00 25.94	C
ATOM	2615	CB	PRO L 119	-23.425 -26.962	-1.159	1.00 25.76	C
ATOM	2616	CG	PRO L 119	-23.841 -27.965	-0.174	1.00 26.94	C
ATOM	2617	CD	PRO L 119	-24.041 -27.224	1.133	1.00 25.38	C
ATOM	2618	C	PRO L 119	-23.190 -24.502	-0.789	1.00 26.50	C
ATOM	2619	O	PRO L 119	-24.079 -23.947	-0.131	1.00 26.05	O
ATOM	2620	N	PRO L 120	-22.630 -23.942	-1.873	1.00 26.69	N
ATOM	2621	CA	PRO L 120	-23.206 -22.696	-2.365	1.00 27.49	C
ATOM	2622	CB	PRO L 120	-22.308 -22.310	-3.550	1.00 27.24	C
ATOM	2623	CG	PRO L 120	-21.480 -23.495	-3.840	1.00 27.50	C
ATOM	2624	CD	PRO L 120	-21.476 -24.403	-2.665	1.00 27.38	C
ATOM	2625	C	PRO L 120	-24.637 -22.922	-2.829	1.00 28.36	C
ATOM	2626	O	PRO L 120	-24.973 -24.013	-3.341	1.00 28.05	O
ATOM	2627	N	SER L 121	-25.478 -21.916	-2.638	1.00 28.83	N
ATOM	2628	CA	SER L 121	-26.858 -21.963	-3.144	1.00 29.93	C
ATOM	2629	CB	SER L 121	-27.704 -20.895	-2.443	1.00 29.83	C
ATOM	2630	OG	SER L 121	-27.347 -19.602	-2.898	1.00 29.22	O
ATOM	2631	C	SER L 121	-26.946 -21.776	-4.674	1.00 30.86	C
ATOM	2632	O	SER L 121	-26.083 -21.138	-5.303	1.00 30.69	O
ATOM	2633	N	ASP L 122	-28.009 -22.310	-5.271	1.00 32.08	N
ATOM	2634	CA	ASP L 122	-28.214 -22.168	-6.715	1.00 33.72	C
ATOM	2635	CB	ASP L 122	-29.399 -23.024	-7.190	1.00 34.76	C
ATOM	2636	CG	ASP L 122	-29.114 -24.521	-7.097	1.00 37.92	C

[0745]

ATOM	2637	OD1 ASP L 122	-30.028	-25.283	-6.696	1.00	41.61	O
ATOM	2638	OD2 ASP L 122	-27.971	-24.935	-7.403	1.00	42.08	O
ATOM	2639	C ASP L 122	-28.400	-20.707	-7.114	1.00	33.38	C
ATOM	2640	O ASP L 122	-27.908	-20.272	-8.157	1.00	32.72	O
ATOM	2641	N GLU L 123	-29.081	-19.949	-6.256	1.00	33.79	N
ATOM	2642	CA GLU L 123	-29.265	-18.510	-6.478	1.00	33.78	C
ATOM	2643	CB BGLU L 123	-30.133	-17.912	-5.370	0.35	33.73	C
ATOM	2644	CB AGLU L 123	-30.218	-17.888	-5.451	0.65	34.30	C
ATOM	2645	CG BGLU L 123	-30.710	-16.533	-5.690	0.35	33.71	C
ATOM	2646	CG AGLU L 123	-30.206	-18.510	-4.061	0.65	36.42	C
ATOM	2647	CD BGLU L 123	-31.178	-15.777	-4.455	0.35	33.62	C
ATOM	2648	CD AGLU L 123	-31.223	-19.634	-3.881	0.65	38.00	C
ATOM	2649	OE1BGLU L 123	-31.297	-14.538	-4.546	0.35	33.38	O
ATOM	2650	OE1AGLU L 123	-30.926	-20.791	-4.267	0.65	38.11	O
ATOM	2651	OE2BGLU L 123	-31.422	-16.405	-3.396	0.35	33.54	O
ATOM	2652	OE2AGLU L 123	-32.305	-19.354	-3.320	0.65	38.28	O
ATOM	2653	C GLU L 123	-27.928	-17.765	-6.557	1.00	33.46	C
ATOM	2654	O GLU L 123	-27.739	-16.927	-7.437	1.00	33.40	O
ATOM	2655	N GLN L 124	-26.983	-18.091	-5.672	1.00	33.06	N
ATOM	2656	CA GLN L 124	-25.670	-17.459	-5.736	1.00	32.67	C
ATOM	2657	CB GLN L 124	-24.831	-17.741	-4.481	1.00	31.91	C
ATOM	2658	CG GLN L 124	-23.532	-16.953	-4.509	1.00	30.33	C
ATOM	2659	CD GLN L 124	-22.550	-17.306	-3.425	1.00	26.60	C
ATOM	2660	OE1 GLN L 124	-22.586	-18.397	-2.838	1.00	24.14	O
ATOM	2661	NE2 GLN L 124	-21.629	-16.380	-3.169	1.00	26.85	N
ATOM	2662	C GLN L 124	-24.901	-17.892	-6.988	1.00	33.66	C
ATOM	2663	O GLN L 124	-24.252	-17.068	-7.641	1.00	33.15	O
ATOM	2664	N LEU L 125	-24.959	-19.186	-7.304	1.00	34.80	N
ATOM	2665	CA LEU L 125	-24.291	-19.706	-8.502	1.00	36.98	C
ATOM	2666	CB LEU L 125	-24.476	-21.227	-8.626	1.00	36.73	C
ATOM	2667	CG LEU L 125	-23.673	-22.079	-7.624	1.00	36.84	C
ATOM	2668	CD1 LEU L 125	-23.987	-23.581	-7.727	1.00	36.94	C
ATOM	2669	CD2 LEU L 125	-22.178	-21.823	-7.786	1.00	37.70	C
ATOM	2670	C LEU L 125	-24.733	-18.963	-9.775	1.00	38.12	C
ATOM	2671	O LEU L 125	-23.923	-18.716	-10.666	1.00	38.53	O
ATOM	2672	N LYS L 126	-26.002	-18.562	-9.821	1.00	39.88	N
ATOM	2673	CA LYS L 126	-26.536	-17.782	-10.945	1.00	41.95	C
ATOM	2674	CB LYS L 126	-28.029	-17.489	-10.757	1.00	41.95	C
ATOM	2675	CG LYS L 126	-28.953	-18.683	-10.996	1.00	43.66	C
ATOM	2676	CD LYS L 126	-30.404	-18.333	-10.634	1.00	43.80	C
ATOM	2677	CE LYS L 126	-31.195	-19.596	-10.250	1.00	47.81	C
ATOM	2678	NZ LYS L 126	-32.381	-19.288	-9.398	1.00	49.05	N
ATOM	2679	C LYS L 126	-25.800	-16.467	-11.182	1.00	42.22	C
ATOM	2680	O LYS L 126	-25.812	-15.947	-12.300	1.00	42.59	O
ATOM	2681	N SER L 127	-25.167	-15.929	-10.138	1.00	42.21	N

[0746]

ATOM	2682	CA	SER L 127	-24.519	-14.623	-10.232	1.00	42.14	C
ATOM	2683	CB	SER L 127	-24.770	-13.800	-8.965	1.00	42.53	C
ATOM	2684	OG	SER L 127	-24.309	-14.483	-7.802	1.00	44.06	O
ATOM	2685	C	SER L 127	-23.025	-14.707	-10.537	1.00	41.75	C
ATOM	2686	O	SER L 127	-22.369	-13.670	-10.687	1.00	42.36	O
ATOM	2687	N	GLY L 128	-22.487	-15.924	-10.635	1.00	40.45	N
ATOM	2688	CA	GLY L 128	-21.096	-16.119	-11.063	1.00	39.09	C
ATOM	2689	C	GLY L 128	-20.068	-16.411	-9.978	1.00	37.99	C
ATOM	2690	O	GLY L 128	-18.871	-16.560	-10.268	1.00	37.88	O
ATOM	2691	N	THR L 129	-20.528	-16.502	-8.732	1.00	36.92	N
ATOM	2692	CA	THR L 129	-19.647	-16.780	-7.588	1.00	35.62	C
ATOM	2693	CB	THR L 129	-19.430	-15.497	-6.732	1.00	36.15	C
ATOM	2694	OG1	THR L 129	-18.860	-14.484	-7.559	1.00	37.35	O
ATOM	2695	CG2	THR L 129	-18.478	-15.740	-5.543	1.00	35.54	C
ATOM	2696	C	THR L 129	-20.185	-17.928	-6.733	1.00	34.08	C
ATOM	2697	O	THR L 129	-21.394	-18.170	-6.693	1.00	33.70	O
ATOM	2698	N	ALA L 130	-19.273	-18.643	-6.078	1.00	32.60	N
ATOM	2699	CA	ALA L 130	-19.627	-19.737	-5.174	1.00	31.58	C
ATOM	2700	CB	ALA L 130	-19.173	-21.041	-5.754	1.00	31.72	C
ATOM	2701	C	ALA L 130	-18.995	-19.542	-3.787	1.00	30.97	C
ATOM	2702	O	ALA L 130	-17.762	-19.493	-3.657	1.00	31.59	O
ATOM	2703	N	SER L 131	-19.829	-19.437	-2.755	1.00	28.80	N
ATOM	2704	CA	SER L 131	-19.316	-19.382	-1.393	1.00	27.33	C
ATOM	2705	CB	SER L 131	-19.955	-18.231	-0.613	1.00	26.83	C
ATOM	2706	OG	SER L 131	-19.756	-17.002	-1.275	1.00	25.85	O
ATOM	2707	C	SER L 131	-19.633	-20.681	-0.694	1.00	26.24	C
ATOM	2708	O	SER L 131	-20.806	-21.074	-0.631	1.00	26.15	O
ATOM	2709	N	VAL L 132	-18.604	-21.344	-0.168	1.00	25.09	N
ATOM	2710	CA	VAL L 132	-18.803	-22.554	0.637	1.00	24.54	C
ATOM	2711	CB	VAL L 132	-17.881	-23.721	0.195	1.00	24.90	C
ATOM	2712	CG1	VAL L 132	-18.381	-25.050	0.781	1.00	24.94	C
ATOM	2713	CG2	VAL L 132	-17.797	-23.792	-1.341	1.00	25.49	C
ATOM	2714	C	VAL L 132	-18.544	-22.209	2.106	1.00	24.89	C
ATOM	2715	O	VAL L 132	-17.516	-21.607	2.429	1.00	24.41	O
ATOM	2716	N	VAL L 133	-19.483	-22.571	2.983	1.00	23.98	N
ATOM	2717	CA	VAL L 133	-19.395	-22.185	4.388	1.00	23.55	C
ATOM	2718	CB	VAL L 133	-20.605	-21.319	4.824	1.00	23.05	C
ATOM	2719	CG1	VAL L 133	-20.512	-20.957	6.346	1.00	23.64	C
ATOM	2720	CG2	VAL L 133	-20.718	-20.062	3.935	1.00	23.79	C
ATOM	2721	C	VAL L 133	-19.264	-23.401	5.304	1.00	23.72	C
ATOM	2722	O	VAL L 133	-19.984	-24.389	5.161	1.00	23.80	O
ATOM	2723	N	CYS L 134	-18.342	-23.310	6.245	1.00	24.14	N
ATOM	2724	CA	CYS L 134	-18.186	-24.309	7.277	1.00	23.96	C
ATOM	2725	CB	CYS L 134	-16.789	-24.911	7.181	1.00	24.69	C
ATOM	2726	SG	CYS L 134	-16.411	-26.240	8.326	1.00	27.59	S

[0747]

ATOM	2727	C	CYS L 134	-18.404	-23.631	8.618	1.00	23.61	C
ATOM	2728	O	CYS L 134	-17.810	-22.573	8.892	1.00	23.50	O
ATOM	2729	N	LEU L 135	-19.281	-24.224	9.428	1.00	22.01	N
ATOM	2730	CA	LEU L 135	-19.646	-23.707	10.734	1.00	21.09	C
ATOM	2731	CB	LEU L 135	-21.172	-23.606	10.849	1.00	20.96	C
ATOM	2732	CG	LEU L 135	-21.779	-23.342	12.226	1.00	22.14	C
ATOM	2733	CD1	LEU L 135	-21.416	-21.911	12.722	1.00	22.27	C
ATOM	2734	CD2	LEU L 135	-23.292	-23.567	12.206	1.00	21.66	C
ATOM	2735	C	LEU L 135	-19.121	-24.643	11.828	1.00	21.34	C
ATOM	2736	O	LEU L 135	-19.356	-25.860	11.787	1.00	20.12	O
ATOM	2737	N	LEU L 136	-18.404	-24.072	12.791	1.00	20.33	N
ATOM	2738	CA	LEU L 136	-18.020	-24.791	14.018	1.00	20.91	C
ATOM	2739	CB	LEU L 136	-16.542	-24.581	14.337	1.00	20.66	C
ATOM	2740	CG	LEU L 136	-15.487	-25.322	13.499	1.00	21.16	C
ATOM	2741	CD1	LEU L 136	-15.578	-25.001	12.006	1.00	20.51	C
ATOM	2742	CD2	LEU L 136	-14.088	-24.968	14.046	1.00	21.49	C
ATOM	2743	C	LEU L 136	-18.831	-24.176	15.126	1.00	21.70	C
ATOM	2744	O	LEU L 136	-18.698	-22.970	15.425	1.00	21.62	O
ATOM	2745	N	ASN L 137	-19.679	-24.979	15.741	1.00	21.40	N
ATOM	2746	CA	ASN L 137	-20.637	-24.434	16.673	1.00	22.97	C
ATOM	2747	CB	ASN L 137	-22.049	-24.913	16.321	1.00	23.60	C
ATOM	2748	CG	ASN L 137	-23.104	-24.003	16.867	1.00	27.83	C
ATOM	2749	OD1	ASN L 137	-23.132	-22.817	16.539	1.00	34.20	O
ATOM	2750	ND2	ASN L 137	-23.957	-24.527	17.741	1.00	30.09	N
ATOM	2751	C	ASN L 137	-20.315	-24.804	18.118	1.00	22.77	C
ATOM	2752	O	ASN L 137	-20.059	-25.977	18.419	1.00	23.33	O
ATOM	2753	N	ASN L 138	-20.327	-23.786	18.987	1.00	22.81	N
ATOM	2754	CA	ASN L 138	-20.305	-23.937	20.455	1.00	22.41	C
ATOM	2755	CB	ASN L 138	-21.626	-24.510	20.999	1.00	23.47	C
ATOM	2756	CG	ASN L 138	-22.850	-23.631	20.708	1.00	26.82	C
ATOM	2757	OD1	ASN L 138	-22.758	-22.479	20.277	1.00	27.15	O
ATOM	2758	ND2	ASN L 138	-24.019	-24.205	20.937	1.00	32.67	N
ATOM	2759	C	ASN L 138	-19.115	-24.743	21.003	1.00	21.76	C
ATOM	2760	O	ASN L 138	-19.289	-25.799	21.623	1.00	21.36	O
ATOM	2761	N	PHE L 139	-17.914	-24.230	20.783	1.00	20.42	N
ATOM	2762	CA	PHE L 139	-16.700	-24.935	21.181	1.00	19.93	C
ATOM	2763	CB	PHE L 139	-15.889	-25.331	19.943	1.00	19.63	C
ATOM	2764	CG	PHE L 139	-15.388	-24.166	19.114	1.00	19.05	C
ATOM	2765	CD1	PHE L 139	-16.111	-23.702	18.025	1.00	18.43	C
ATOM	2766	CE1	PHE L 139	-15.646	-22.636	17.232	1.00	16.08	C
ATOM	2767	CZ	PHE L 139	-14.427	-22.031	17.538	1.00	19.19	C
ATOM	2768	CE2	PHE L 139	-13.681	-22.496	18.627	1.00	17.61	C
ATOM	2769	CD2	PHE L 139	-14.162	-23.556	19.413	1.00	18.36	C
ATOM	2770	C	PHE L 139	-15.852	-24.133	22.180	1.00	20.58	C
ATOM	2771	O	PHE L 139	-16.031	-22.907	22.336	1.00	19.55	O

[0748]

ATOM	2772	N	TYR L 140	-14.940	-24.841	22.850	1.00	19.48	N
ATOM	2773	CA	TYR L 140	-14.026	-24.241	23.813	1.00	18.82	C
ATOM	2774	CB	TYR L 140	-14.719	-23.967	25.168	1.00	19.04	C
ATOM	2775	CG	TYR L 140	-13.783	-23.200	26.081	1.00	19.03	C
ATOM	2776	CD1	TYR L 140	-12.827	-23.873	26.855	1.00	19.31	C
ATOM	2777	CE1	TYR L 140	-11.909	-23.175	27.645	1.00	19.23	C
ATOM	2778	CZ	TYR L 140	-11.953	-21.771	27.655	1.00	19.12	C
ATOM	2779	OH	TYR L 140	-11.065	-21.085	28.435	1.00	20.17	O
ATOM	2780	CE2	TYR L 140	-12.890	-21.069	26.886	1.00	19.20	C
ATOM	2781	CD2	TYR L 140	-13.788	-21.797	26.084	1.00	17.94	C
ATOM	2782	C	TYR L 140	-12.853	-25.222	23.980	1.00	19.36	C
ATOM	2783	O	TYR L 140	-13.102	-26.438	24.136	1.00	19.41	O
ATOM	2784	N	PRO L 141	-11.589	-24.728	23.952	1.00	19.60	N
ATOM	2785	CA	PRO L 141	-11.145	-23.330	23.896	1.00	19.50	C
ATOM	2786	CB	PRO L 141	-9.667	-23.414	24.300	1.00	19.78	C
ATOM	2787	CG	PRO L 141	-9.218	-24.778	23.715	1.00	19.50	C
ATOM	2788	CD	PRO L 141	-10.435	-25.664	23.961	1.00	19.79	C
ATOM	2789	C	PRO L 141	-11.304	-22.723	22.492	1.00	20.63	C
ATOM	2790	O	PRO L 141	-11.763	-23.390	21.556	1.00	19.61	O
ATOM	2791	N	ARG L 142	-10.942	-21.450	22.375	1.00	20.97	N
ATOM	2792	CA	ARG L 142	-11.153	-20.670	21.159	1.00	21.99	C
ATOM	2793	CB	ARG L 142	-10.885	-19.185	21.483	1.00	21.82	C
ATOM	2794	CG	ARG L 142	-11.302	-18.196	20.395	1.00	22.19	C
ATOM	2795	CD	ARG L 142	-10.963	-16.773	20.855	1.00	25.11	C
ATOM	2796	NE	ARG L 142	-11.437	-15.759	19.905	1.00	30.07	N
ATOM	2797	CZ	ARG L 142	-10.819	-15.449	18.767	1.00	32.56	C
ATOM	2798	NH1	ARG L 142	-9.703	-16.076	18.414	1.00	30.59	N
ATOM	2799	NH2	ARG L 142	-11.327	-14.509	17.969	1.00	33.48	N
ATOM	2800	C	ARG L 142	-10.285	-21.150	19.988	1.00	22.33	C
ATOM	2801	O	ARG L 142	-10.692	-21.039	18.827	1.00	21.74	O
ATOM	2802	N	GLU L 143	-9.098	-21.696	20.289	1.00	22.92	N
ATOM	2803	CA	GLU L 143	-8.161	-22.165	19.260	1.00	24.07	C
ATOM	2804	CB	BGLU L 143	-6.831	-22.555	19.928	0.35	23.44	C
ATOM	2805	CB	AGLU L 143	-6.796	-22.605	19.840	0.65	23.86	C
ATOM	2806	CG	BGLU L 143	-6.300	-21.505	20.951	0.35	22.55	C
ATOM	2807	CG	AGLU L 143	-5.745	-23.003	18.765	0.65	25.27	C
ATOM	2808	CD	BGLU L 143	-6.801	-21.719	22.388	0.35	20.74	C
ATOM	2809	CD	AGLU L 143	-4.485	-23.709	19.327	0.65	27.91	C
ATOM	2810	OE1B	GLU L 143	-6.384	-22.718	23.023	0.35	22.80	O
ATOM	2811	OE1A	GLU L 143	-4.294	-23.761	20.567	0.65	33.84	O
ATOM	2812	OE2B	GLU L 143	-7.568	-20.874	22.899	0.35	16.18	O
ATOM	2813	OE2A	GLU L 143	-3.673	-24.221	18.522	0.65	32.44	O
ATOM	2814	C	GLU L 143	-8.767	-23.339	18.460	1.00	24.18	C
ATOM	2815	O	GLU L 143	-9.191	-24.342	19.036	1.00	22.92	O
ATOM	2816	N	ALA L 144	-8.801	-23.182	17.144	1.00	24.59	N

[0749]

ATOM	2817	CA	ALA L 144	-9.375	-24.180	16.231	1.00	26.27	C
ATOM	2818	CB	ALA L 144	-10.896	-24.009	16.114	1.00	25.73	C
ATOM	2819	C	ALA L 144	-8.693	-23.991	14.880	1.00	27.19	C
ATOM	2820	O	ALA L 144	-8.425	-22.857	14.479	1.00	27.17	O
ATOM	2821	N	LYS L 145	-8.370	-25.091	14.208	1.00	27.34	N
ATOM	2822	CA	LYS L 145	-7.778	-25.031	12.874	1.00	29.29	C
ATOM	2823	CB	LYS L 145	-6.510	-25.894	12.823	1.00	29.17	C
ATOM	2824	CG	LYS L 145	-5.887	-26.075	11.438	1.00	31.91	C
ATOM	2825	CD	LYS L 145	-4.879	-27.229	11.459	1.00	32.92	C
ATOM	2826	CE	LYS L 145	-3.999	-27.220	10.213	1.00	39.49	C
ATOM	2827	NZ	LYS L 145	-2.867	-28.217	10.294	1.00	42.65	N
ATOM	2828	C	LYS L 145	-8.799	-25.543	11.861	1.00	28.38	C
ATOM	2829	O	LYS L 145	-9.305	-26.648	12.002	1.00	27.75	O
ATOM	2830	N	VAL L 146	-9.077	-24.745	10.836	1.00	28.25	N
ATOM	2831	CA	VAL L 146	-10.005	-25.144	9.766	1.00	28.60	C
ATOM	2832	CB	VAL L 146	-11.218	-24.164	9.679	1.00	29.16	C
ATOM	2833	CG1	VAL L 146	-12.122	-24.477	8.472	1.00	28.60	C
ATOM	2834	CG2	VAL L 146	-12.013	-24.196	10.977	1.00	29.61	C
ATOM	2835	C	VAL L 146	-9.250	-25.205	8.440	1.00	28.97	C
ATOM	2836	O	VAL L 146	-8.659	-24.207	8.010	1.00	29.29	O
ATOM	2837	N	GLN L 147	-9.232	-26.373	7.808	1.00	28.34	N
ATOM	2838	CA	GLN L 147	-8.615	-26.497	6.488	1.00	29.09	C
ATOM	2839	CB	GLN L 147	-7.434	-27.475	6.505	1.00	29.70	C
ATOM	2840	CG	GLN L 147	-6.272	-27.006	7.378	1.00	34.13	C
ATOM	2841	CD	GLN L 147	-4.935	-27.614	6.965	1.00	39.58	C
ATOM	2842	OE1	GLN L 147	-3.925	-26.910	6.887	1.00	42.82	O
ATOM	2843	NE2	GLN L 147	-4.925	-28.920	6.688	1.00	41.24	N
ATOM	2844	C	GLN L 147	-9.614	-26.883	5.389	1.00	28.49	C
ATOM	2845	O	GLN L 147	-10.399	-27.831	5.545	1.00	28.45	O
ATOM	2846	N	TRP L 148	-9.564	-26.138	4.284	1.00	27.00	N
ATOM	2847	CA	TRP L 148	-10.397	-26.403	3.129	1.00	26.51	C
ATOM	2848	CB	TRP L 148	-10.803	-25.095	2.457	1.00	26.15	C
ATOM	2849	CG	TRP L 148	-11.894	-24.353	3.171	1.00	26.57	C
ATOM	2850	CD1	TRP L 148	-11.766	-23.211	3.930	1.00	25.46	C
ATOM	2851	NE1	TRP L 148	-13.009	-22.830	4.412	1.00	25.63	N
ATOM	2852	CE2	TRP L 148	-13.951	-23.726	3.966	1.00	24.89	C
ATOM	2853	CD2	TRP L 148	-13.283	-24.703	3.192	1.00	24.60	C
ATOM	2854	CE3	TRP L 148	-14.032	-25.738	2.605	1.00	25.27	C
ATOM	2855	CZ3	TRP L 148	-15.389	-25.777	2.813	1.00	24.65	C
ATOM	2856	CH2	TRP L 148	-16.032	-24.792	3.604	1.00	25.90	C
ATOM	2857	CZ2	TRP L 148	-15.330	-23.765	4.186	1.00	25.47	C
ATOM	2858	C	TRP L 148	-9.615	-27.252	2.145	1.00	26.90	C
ATOM	2859	O	TRP L 148	-8.425	-26.998	1.892	1.00	25.41	O
ATOM	2860	N	LYS L 149	-10.290	-28.261	1.599	1.00	27.06	N
ATOM	2861	CA	LYS L 149	-9.724	-29.112	0.562	1.00	29.06	C

[0750]

ATOM	2862	CB	LYS L 149	-9.318 -30.480	1.120	1.00 28.83	C
ATOM	2863	CG	LYS L 149	-7.949 -30.469	1.808	1.00 31.53	C
ATOM	2864	CD	LYS L 149	-7.680 -31.760	2.578	1.00 33.56	C
ATOM	2865	CE	LYS L 149	-7.742 -31.521	4.103	1.00 41.96	C
ATOM	2866	NZ	LYS L 149	-8.069 -32.769	4.899	1.00 45.19	N
ATOM	2867	C	LYS L 149	-10.736 -29.245	-0.565	1.00 28.83	C
ATOM	2868	O	LYS L 149	-11.928 -29.492	-0.327	1.00 28.33	O
ATOM	2869	N	VAL L 150	-10.263 -29.013	-1.786	1.00 28.53	N
ATOM	2870	CA	VAL L 150	-11.090 -29.136	-2.976	1.00 29.43	C
ATOM	2871	CB	VAL L 150	-11.187 -27.787	-3.714	1.00 29.25	C
ATOM	2872	CG1	VAL L 150	-11.993 -27.917	-4.998	1.00 30.38	C
ATOM	2873	CG2	VAL L 150	-11.794 -26.714	-2.802	1.00 28.89	C
ATOM	2874	C	VAL L 150	-10.418 -30.195	-3.844	1.00 30.11	C
ATOM	2875	O	VAL L 150	-9.288 -29.993	-4.303	1.00 29.56	O
ATOM	2876	N	ASP L 151	-11.097 -31.329	-4.043	1.00 31.20	N
ATOM	2877	CA	ASP L 151	-10.485 -32.490	-4.695	1.00 32.15	C
ATOM	2878	CB	ASP L 151	-10.457 -32.312	-6.230	1.00 32.16	C
ATOM	2879	CG	ASP L 151	-11.826 -32.526	-6.881	1.00 32.91	C
ATOM	2880	OD1	ASP L 151	-12.698 -33.185	-6.273	1.00 35.01	O
ATOM	2881	OD2	ASP L 151	-12.027 -32.052	-8.018	1.00 32.85	O
ATOM	2882	C	ASP L 151	-9.078 -32.762	-4.139	1.00 32.88	C
ATOM	2883	O	ASP L 151	-8.117 -32.938	-4.904	1.00 33.53	O
ATOM	2884	N	ASN L 152	-8.967 -32.769	-2.807	1.00 33.13	N
ATOM	2885	CA	ASN L 152	-7.708 -33.021	-2.070	1.00 34.01	C
ATOM	2886	CB	ASN L 152	-7.085 -34.365	-2.461	1.00 35.33	C
ATOM	2887	CG	ASN L 152	-8.043 -35.507	-2.303	1.00 39.37	C
ATOM	2888	OD1	ASN L 152	-8.594 -35.721	-1.216	1.00 43.68	O
ATOM	2889	ND2	ASN L 152	-8.256 -36.263	-3.391	1.00 43.06	N
ATOM	2890	C	ASN L 152	-6.639 -31.928	-2.133	1.00 32.77	C
ATOM	2891	O	ASN L 152	-5.551 -32.092	-1.589	1.00 33.09	O
ATOM	2892	N	ALA L 153	-6.941 -30.823	-2.796	1.00 31.31	N
ATOM	2893	CA	ALA L 153	-5.995 -29.724	-2.875	1.00 30.43	C
ATOM	2894	CB	ALA L 153	-6.118 -28.994	-4.224	1.00 30.03	C
ATOM	2895	C	ALA L 153	-6.271 -28.777	-1.724	1.00 29.70	C
ATOM	2896	O	ALA L 153	-7.379 -28.256	-1.605	1.00 29.20	O
ATOM	2897	N	LEU L 154	-5.265 -28.556	-0.882	1.00 29.33	N
ATOM	2898	CA	LEU L 154	-5.381 -27.627	0.237	1.00 29.29	C
ATOM	2899	CB	LEU L 154	-4.154 -27.740	1.153	1.00 29.60	C
ATOM	2900	CG	LEU L 154	-4.084 -26.718	2.296	1.00 30.79	C
ATOM	2901	CD1	LEU L 154	-5.134 -27.003	3.413	1.00 31.48	C
ATOM	2902	CD2	LEU L 154	-2.657 -26.635	2.868	1.00 30.52	C
ATOM	2903	C	LEU L 154	-5.532 -26.187	-0.251	1.00 29.07	C
ATOM	2904	O	LEU L 154	-4.694 -25.692	-1.013	1.00 28.17	O
ATOM	2905	N	GLN L 155	-6.579 -25.504	0.208	1.00 28.15	N
ATOM	2906	CA	GLN L 155	-6.831 -24.125	-0.228	1.00 28.02	C

[0751]

ATOM	2907	CB	GLN L 155	-8.328	-23.826	-0.292	1.00	27.75	C
ATOM	2908	CG	GLN L 155	-9.121	-24.811	-1.134	1.00	27.58	C
ATOM	2909	CD	GLN L 155	-8.681	-24.807	-2.587	1.00	28.17	C
ATOM	2910	OE1	GLN L 155	-8.170	-25.806	-3.102	1.00	29.00	O
ATOM	2911	NE2	GLN L 155	-8.880	-23.689	-3.250	1.00	25.79	N
ATOM	2912	C	GLN L 155	-6.157	-23.166	0.735	1.00	28.21	C
ATOM	2913	O	GLN L 155	-6.357	-23.251	1.947	1.00	28.29	O
ATOM	2914	N	SER L 156	-5.363	-22.251	0.196	1.00	27.99	N
ATOM	2915	CA	SER L 156	-4.612	-21.311	1.031	1.00	28.54	C
ATOM	2916	CB	SER L 156	-3.128	-21.705	1.031	1.00	28.68	C
ATOM	2917	OG	SER L 156	-2.402	-21.001	2.023	1.00	29.28	O
ATOM	2918	C	SER L 156	-4.797	-19.888	0.504	1.00	28.49	C
ATOM	2919	O	SER L 156	-4.511	-19.640	-0.661	1.00	28.93	O
ATOM	2920	N	GLY L 157	-5.304	-18.978	1.344	1.00	28.21	N
ATOM	2921	CA	GLY L 157	-5.523	-17.570	0.965	1.00	28.30	C
ATOM	2922	C	GLY L 157	-6.861	-17.292	0.297	1.00	28.96	C
ATOM	2923	O	GLY L 157	-7.124	-16.186	-0.168	1.00	28.46	O
ATOM	2924	N	ASN L 158	-7.697	-18.326	0.301	1.00	28.71	N
ATOM	2925	CA	ASN L 158	-8.932	-18.470	-0.433	1.00	29.31	C
ATOM	2926	CB	ASN L 158	-8.945	-19.928	-0.930	1.00	29.71	C
ATOM	2927	CG	ASN L 158	-8.907	-20.033	-2.398	1.00	34.57	C
ATOM	2928	OD1	ASN L 158	-9.470	-20.972	-2.969	1.00	38.68	O
ATOM	2929	ND2	ASN L 158	-8.256	-19.061	-3.057	1.00	38.94	N
ATOM	2930	C	ASN L 158	-10.168	-18.311	0.455	1.00	27.91	C
ATOM	2931	O	ASN L 158	-11.309	-18.360	-0.036	1.00	27.25	O
ATOM	2932	N	SER L 159	-9.932	-18.177	1.761	1.00	27.11	N
ATOM	2933	CA	SER L 159	-10.998	-18.241	2.751	1.00	26.33	C
ATOM	2934	CB	SER L 159	-11.043	-19.620	3.416	1.00	26.30	C
ATOM	2935	OG	SER L 159	-9.800	-19.964	4.011	1.00	26.52	O
ATOM	2936	C	SER L 159	-10.851	-17.151	3.794	1.00	26.14	C
ATOM	2937	O	SER L 159	-9.757	-16.588	3.977	1.00	25.94	O
ATOM	2938	N	GLN L 160	-11.959	-16.845	4.459	1.00	25.42	N
ATOM	2939	CA	GLN L 160	-11.984	-15.883	5.553	1.00	25.49	C
ATOM	2940	CB	GLN L 160	-12.589	-14.568	5.080	1.00	25.52	C
ATOM	2941	CG	GLN L 160	-11.655	-13.803	4.155	1.00	27.30	C
ATOM	2942	CD	GLN L 160	-12.153	-12.415	3.881	1.00	28.83	C
ATOM	2943	OE1	GLN L 160	-13.082	-12.234	3.107	1.00	29.83	O
ATOM	2944	NE2	GLN L 160	-11.548	-11.424	4.518	1.00	29.23	N
ATOM	2945	C	GLN L 160	-12.801	-16.464	6.697	1.00	25.85	C
ATOM	2946	O	GLN L 160	-13.811	-17.134	6.458	1.00	25.87	O
ATOM	2947	N	GLU L 161	-12.345	-16.224	7.923	1.00	25.41	N
ATOM	2948	CA	GLU L 161	-12.976	-16.745	9.142	1.00	25.97	C
ATOM	2949	CB	GLU L 161	-11.968	-17.459	10.055	1.00	26.37	C
ATOM	2950	CG	GLU L 161	-11.485	-18.799	9.628	1.00	28.84	C
ATOM	2951	CD	GLU L 161	-10.599	-19.443	10.674	1.00	28.32	C

[0752]

ATOM	2952	OE1	GLU L 161	-10.351	-20.655	10.547	1.00	36.41	O
ATOM	2953	OE2	GLU L 161	-10.143	-18.757	11.628	1.00	31.01	O
ATOM	2954	C	GLU L 161	-13.511	-15.599	9.962	1.00	25.01	C
ATOM	2955	O	GLU L 161	-12.946	-14.489	9.966	1.00	24.52	O
ATOM	2956	N	SER L 162	-14.558	-15.894	10.717	1.00	23.90	N
ATOM	2957	CA	SER L 162	-15.080	-14.965	11.686	1.00	23.34	C
ATOM	2958	CB	SER L 162	-16.302	-14.264	11.087	1.00	23.46	C
ATOM	2959	OG	SER L 162	-16.910	-13.454	12.051	1.00	25.24	O
ATOM	2960	C	SER L 162	-15.457	-15.753	12.945	1.00	22.84	C
ATOM	2961	O	SER L 162	-15.977	-16.870	12.843	1.00	21.62	O
ATOM	2962	N	VAL L 163	-15.215	-15.164	14.122	1.00	21.34	N
ATOM	2963	CA	VAL L 163	-15.460	-15.842	15.398	1.00	21.39	C
ATOM	2964	CB	VAL L 163	-14.106	-16.193	16.125	1.00	20.89	C
ATOM	2965	CG1	VAL L 163	-14.326	-17.027	17.386	1.00	20.69	C
ATOM	2966	CG2	VAL L 163	-13.161	-16.930	15.183	1.00	22.08	C
ATOM	2967	C	VAL L 163	-16.338	-14.956	16.268	1.00	21.41	C
ATOM	2968	O	VAL L 163	-16.121	-13.747	16.347	1.00	21.54	O
ATOM	2969	N	THR L 164	-17.340	-15.539	16.902	1.00	21.57	N
ATOM	2970	CA	THR L 164	-18.186	-14.801	17.835	1.00	22.33	C
ATOM	2971	CB	THR L 164	-19.481	-15.579	18.207	1.00	23.01	C
ATOM	2972	OG1	THR L 164	-19.130	-16.867	18.727	1.00	23.86	O
ATOM	2973	CG2	THR L 164	-20.428	-15.750	16.990	1.00	21.95	C
ATOM	2974	C	THR L 164	-17.454	-14.491	19.141	1.00	22.98	C
ATOM	2975	O	THR L 164	-16.451	-15.139	19.489	1.00	23.56	O
ATOM	2976	N	GLU L 165	-17.971	-13.509	19.881	1.00	23.44	N
ATOM	2977	CA	GLU L 165	-17.548	-13.302	21.252	1.00	24.34	C
ATOM	2978	CB	GLU L 165	-18.116	-12.007	21.841	1.00	25.72	C
ATOM	2979	CG	GLU L 165	-17.645	-10.714	21.125	1.00	30.45	C
ATOM	2980	CD	GLU L 165	-16.210	-10.261	21.476	1.00	37.95	C
ATOM	2981	OE1	GLU L 165	-15.789	-9.190	20.968	1.00	40.37	O
ATOM	2982	OE2	GLU L 165	-15.503	-10.942	22.260	1.00	41.28	O
ATOM	2983	C	GLU L 165	-18.017	-14.487	22.081	1.00	23.73	C
ATOM	2984	O	GLU L 165	-18.991	-15.179	21.732	1.00	22.11	O
ATOM	2985	N	GLN L 166	-17.314	-14.721	23.183	1.00	22.99	N
ATOM	2986	CA	GLN L 166	-17.640	-15.817	24.090	1.00	23.46	C
ATOM	2987	CB	GLN L 166	-16.666	-15.736	25.269	1.00	23.14	C
ATOM	2988	CG	GLN L 166	-16.755	-16.830	26.215	1.00	23.53	C
ATOM	2989	CD	GLN L 166	-15.549	-16.926	27.115	1.00	22.84	C
ATOM	2990	OE1	GLN L 166	-15.012	-15.905	27.602	1.00	20.06	O
ATOM	2991	NE2	GLN L 166	-15.136	-18.167	27.393	1.00	20.24	N
ATOM	2992	C	GLN L 166	-19.104	-15.728	24.531	1.00	24.41	C
ATOM	2993	O	GLN L 166	-19.557	-14.670	24.979	1.00	24.42	O
ATOM	2994	N	ASP L 167	-19.856	-16.821	24.400	1.00	25.11	N
ATOM	2995	CA	ASP L 167	-21.286	-16.820	24.719	1.00	27.28	C
ATOM	2996	CB	ASP L 167	-21.926	-18.178	24.412	1.00	26.92	C

[0753]

ATOM	2997	CG	ASPL 167	-23.449	-18.151	24.520	1.00	30.45	C
ATOM	2998	OD1	ASPL 167	-23.976	-18.608	25.547	1.00	33.41	O
ATOM	2999	OD2	ASPL 167	-24.123	-17.642	23.596	1.00	30.83	O
ATOM	3000	C	ASPL 167	-21.540	-16.447	26.178	1.00	28.49	C
ATOM	3001	O	ASPL 167	-20.897	-16.985	27.083	1.00	27.86	O
ATOM	3002	N	SER L 168	-22.485	-15.533	26.408	1.00	29.98	N
ATOM	3003	CA	SER L 168	-22.772	-15.075	27.773	1.00	31.83	C
ATOM	3004	CB	SER L 168	-23.712	-13.874	27.756	1.00	32.34	C
ATOM	3005	OG	SER L 168	-24.979	-14.291	27.275	1.00	34.96	O
ATOM	3006	C	SER L 168	-23.389	-16.176	28.640	1.00	32.45	C
ATOM	3007	O	SER L 168	-23.329	-16.104	29.865	1.00	33.37	O
ATOM	3008	N	LYS L 169	-24.000	-17.182	28.019	1.00	32.79	N
ATOM	3009	CA	LYS L 169	-24.595	-18.268	28.793	1.00	33.43	C
ATOM	3010	CB	LYS L 169	-25.961	-18.678	28.221	1.00	34.08	C
ATOM	3011	CG	LYS L 169	-27.052	-17.608	28.428	1.00	36.65	C
ATOM	3012	CD	LYS L 169	-28.368	-17.974	27.713	1.00	36.89	C
ATOM	3013	CE	LYS L 169	-29.535	-17.026	28.095	1.00	40.13	C
ATOM	3014	NZ	LYS L 169	-29.880	-17.083	29.562	1.00	44.24	N
ATOM	3015	C	LYS L 169	-23.673	-19.481	28.996	1.00	31.60	C
ATOM	3016	O	LYS L 169	-23.514	-19.940	30.120	1.00	31.53	O
ATOM	3017	N	ASPL 170	-23.060	-19.999	27.931	1.00	29.59	N
ATOM	3018	CA	ASPL 170	-22.254	-21.216	28.091	1.00	28.40	C
ATOM	3019	CB	ASPL 170	-22.789	-22.356	27.203	1.00	28.85	C
ATOM	3020	CG	ASPL 170	-22.572	-22.115	25.720	1.00	30.98	C
ATOM	3021	OD1	ASPL 170	-21.851	-21.166	25.330	1.00	30.86	O
ATOM	3022	OD2	ASPL 170	-23.114	-22.907	24.913	1.00	34.32	O
ATOM	3023	C	ASPL 170	-20.735	-21.013	27.910	1.00	26.33	C
ATOM	3024	O	ASPL 170	-19.971	-21.972	27.988	1.00	26.05	O
ATOM	3025	N	SER L 171	-20.323	-19.764	27.676	1.00	24.41	N
ATOM	3026	CA	SER L 171	-18.912	-19.386	27.547	1.00	22.90	C
ATOM	3027	CB	SER L 171	-18.170	-19.594	28.884	1.00	23.85	C
ATOM	3028	OG	SER L 171	-18.784	-18.857	29.940	1.00	25.39	O
ATOM	3029	C	SER L 171	-18.177	-20.067	26.364	1.00	21.58	C
ATOM	3030	O	SER L 171	-16.950	-20.172	26.355	1.00	21.73	O
ATOM	3031	N	THR L 172	-18.924	-20.527	25.362	1.00	19.82	N
ATOM	3032	CA	THR L 172	-18.302	-21.127	24.176	1.00	19.46	C
ATOM	3033	CB	THR L 172	-19.121	-22.335	23.619	1.00	19.47	C
ATOM	3034	OG1	THR L 172	-20.403	-21.877	23.152	1.00	18.98	O
ATOM	3035	CG2	THR L 172	-19.288	-23.456	24.684	1.00	19.85	C
ATOM	3036	C	THR L 172	-18.161	-20.078	23.062	1.00	19.85	C
ATOM	3037	O	THR L 172	-18.654	-18.955	23.202	1.00	19.88	O
ATOM	3038	N	TYR L 173	-17.500	-20.482	21.975	1.00	19.71	N
ATOM	3039	CA	TYR L 173	-17.280	-19.693	20.782	1.00	20.14	C
ATOM	3040	CB	TYR L 173	-15.775	-19.610	20.496	1.00	20.26	C
ATOM	3041	CG	TYR L 173	-14.999	-18.850	21.546	1.00	21.14	C

[0754]

ATOM	3042	CD1 TYR L 173	-14.395	-19.515	22.629	1.00	19.67	C
ATOM	3043	CE1 TYR L 173	-13.683	-18.805	23.610	1.00	21.70	C
ATOM	3044	CZ TYR L 173	-13.573	-17.414	23.488	1.00	21.40	C
ATOM	3045	OH TYR L 173	-12.894	-16.681	24.424	1.00	22.53	O
ATOM	3046	CE2 TYR L 173	-14.165	-16.741	22.414	1.00	21.71	C
ATOM	3047	CD2 TYR L 173	-14.869	-17.460	21.456	1.00	20.32	C
ATOM	3048	C TYR L 173	-17.922	-20.450	19.630	1.00	20.29	C
ATOM	3049	O TYR L 173	-18.117	-21.688	19.705	1.00	19.17	O
ATOM	3050	N SER L 174	-18.257	-19.713	18.573	1.00	20.09	N
ATOM	3051	CA SER L 174	-18.590	-20.319	17.296	1.00	20.51	C
ATOM	3052	CB SER L 174	-20.096	-20.264	17.018	1.00	20.44	C
ATOM	3053	OG SER L 174	-20.811	-20.942	18.055	1.00	20.85	O
ATOM	3054	C SER L 174	-17.769	-19.618	16.226	1.00	20.67	C
ATOM	3055	O SER L 174	-17.303	-18.487	16.441	1.00	20.88	O
ATOM	3056	N LEU L 175	-17.550	-20.301	15.111	1.00	19.89	N
ATOM	3057	CA LEU L 175	-16.679	-19.830	14.058	1.00	20.97	C
ATOM	3058	CB LEU L 175	-15.260	-20.431	14.216	1.00	20.77	C
ATOM	3059	CG LEU L 175	-14.163	-20.174	13.153	1.00	20.94	C
ATOM	3060	CD1 LEU L 175	-12.782	-20.282	13.761	1.00	22.60	C
ATOM	3061	CD2 LEU L 175	-14.258	-21.123	11.953	1.00	21.72	C
ATOM	3062	C LEU L 175	-17.268	-20.211	12.711	1.00	22.46	C
ATOM	3063	O LEU L 175	-17.769	-21.335	12.530	1.00	22.42	O
ATOM	3064	N SER L 176	-17.221	-19.278	11.765	1.00	22.98	N
ATOM	3065	CA SER L 176	-17.539	-19.617	10.404	1.00	24.31	C
ATOM	3066	CB SER L 176	-18.752	-18.833	9.900	1.00	24.93	C
ATOM	3067	OG SER L 176	-18.348	-17.523	9.616	1.00	28.67	O
ATOM	3068	C SER L 176	-16.313	-19.379	9.514	1.00	24.68	C
ATOM	3069	O SER L 176	-15.503	-18.448	9.746	1.00	24.63	O
ATOM	3070	N SER L 177	-16.151	-20.255	8.532	1.00	23.12	N
ATOM	3071	CA SER L 177	-15.112	-20.116	7.544	1.00	23.22	C
ATOM	3072	CB SER L 177	-14.088	-21.243	7.674	1.00	23.40	C
ATOM	3073	OG SER L 177	-13.073	-21.121	6.676	1.00	22.81	O
ATOM	3074	C SER L 177	-15.791	-20.172	6.179	1.00	23.55	C
ATOM	3075	O SER L 177	-16.546	-21.100	5.896	1.00	23.97	O
ATOM	3076	N THR L 178	-15.526	-19.170	5.352	1.00	23.53	N
ATOM	3077	CA THR L 178	-16.115	-19.085	4.038	1.00	23.66	C
ATOM	3078	CB THR L 178	-16.883	-17.769	3.864	1.00	24.17	C
ATOM	3079	OG1 THR L 178	-17.922	-17.709	4.848	1.00	24.46	O
ATOM	3080	CG2 THR L 178	-17.500	-17.681	2.477	1.00	24.14	C
ATOM	3081	C THR L 178	-15.043	-19.207	2.971	1.00	24.08	C
ATOM	3082	O THR L 178	-14.110	-18.408	2.939	1.00	23.83	O
ATOM	3083	N LEU L 179	-15.191	-20.208	2.108	1.00	24.06	N
ATOM	3084	CA LEU L 179	-14.307	-20.418	0.963	1.00	25.23	C
ATOM	3085	CB LEU L 179	-14.070	-21.918	0.755	1.00	24.42	C
ATOM	3086	CG LEU L 179	-13.273	-22.343	-0.484	1.00	25.12	C

[0755]

ATOM	3087	CD1 LEU L 179	-11.787	-22.041	-0.283	1.00	25.30	C
ATOM	3088	CD2 LEU L 179	-13.484	-23.816	-0.773	1.00	24.69	C
ATOM	3089	C LEU L 179	-14.978	-19.831	-0.275	1.00	26.28	C
ATOM	3090	O LEU L 179	-16.117	-20.195	-0.594	1.00	25.88	O
ATOM	3091	N THR L 180	-14.303	-18.908	-0.953	1.00	27.54	N
ATOM	3092	CA THR L 180	-14.893	-18.257	-2.133	1.00	30.50	C
ATOM	3093	CB THR L 180	-14.918	-16.698	-2.003	1.00	31.23	C
ATOM	3094	OG1 THR L 180	-15.640	-16.332	-0.817	1.00	33.71	O
ATOM	3095	CG2 THR L 180	-15.614	-16.058	-3.204	1.00	33.01	C
ATOM	3096	C THR L 180	-14.157	-18.664	-3.403	1.00	30.72	C
ATOM	3097	O THR L 180	-12.928	-18.534	-3.469	1.00	30.94	O
ATOM	3098	N LEU L 181	-14.912	-19.188	-4.372	1.00	31.24	N
ATOM	3099	CA LEU L 181	-14.403	-19.523	-5.713	1.00	32.23	C
ATOM	3100	CB LEU L 181	-14.430	-21.044	-5.961	1.00	32.36	C
ATOM	3101	CG LEU L 181	-13.904	-22.149	-5.046	1.00	34.23	C
ATOM	3102	CD1 LEU L 181	-14.934	-22.436	-3.986	1.00	36.95	C
ATOM	3103	CD2 LEU L 181	-13.671	-23.424	-5.851	1.00	32.77	C
ATOM	3104	C LEU L 181	-15.301	-18.900	-6.784	1.00	32.18	C
ATOM	3105	O LEU L 181	-16.469	-18.602	-6.524	1.00	31.69	O
ATOM	3106	N SER L 182	-14.773	-18.750	-8.004	1.00	32.75	N
ATOM	3107	CA SER L 182	-15.612	-18.433	-9.167	1.00	33.05	C
ATOM	3108	CB SER L 182	-14.758	-18.126	-10.415	1.00	33.21	C
ATOM	3109	OG SER L 182	-13.994	-19.261	-10.837	1.00	32.93	O
ATOM	3110	C SER L 182	-16.567	-19.600	-9.447	1.00	33.75	C
ATOM	3111	O SER L 182	-16.258	-20.750	-9.107	1.00	33.11	O
ATOM	3112	N LYS L 183	-17.722	-19.304	-10.055	1.00	34.47	N
ATOM	3113	CA LYS L 183	-18.632	-20.361	-10.516	1.00	35.91	C
ATOM	3114	CB LYS L 183	-19.846	-19.778	-11.244	1.00	35.76	C
ATOM	3115	CG LYS L 183	-20.854	-20.821	-11.788	1.00	37.36	C
ATOM	3116	CD LYS L 183	-21.819	-20.148	-12.775	1.00	38.16	C
ATOM	3117	CE LYS L 183	-23.106	-20.944	-12.998	1.00	43.87	C
ATOM	3118	NZ LYS L 183	-23.033	-21.891	-14.158	1.00	46.94	N
ATOM	3119	C LYS L 183	-17.882	-21.356	-11.414	1.00	35.43	C
ATOM	3120	O LYS L 183	-18.033	-22.568	-11.253	1.00	35.32	O
ATOM	3121	N ALA L 184	-17.061	-20.825	-12.325	1.00	35.48	N
ATOM	3122	CA ALA L 184	-16.240	-21.624	-13.222	1.00	35.69	C
ATOM	3123	CB ALA L 184	-15.418	-20.730	-14.161	1.00	35.96	C
ATOM	3124	C ALA L 184	-15.345	-22.601	-12.473	1.00	35.66	C
ATOM	3125	O ALA L 184	-15.355	-23.794	-12.789	1.00	35.59	O
ATOM	3126	N ASP L 185	-14.593	-22.117	-11.474	1.00	35.48	N
ATOM	3127	CA ASP L 185	-13.737	-23.007	-10.676	1.00	35.66	C
ATOM	3128	CB ASP L 185	-12.787	-22.236	-9.746	1.00	36.33	C
ATOM	3129	CG ASP L 185	-11.511	-21.775	-10.446	1.00	39.58	C
ATOM	3130	OD1 ASP L 185	-11.065	-22.429	-11.424	1.00	41.74	O
ATOM	3131	OD2 ASP L 185	-10.952	-20.740	-10.010	1.00	42.57	O

[0756]

ATOM	3132	C	ASP L 185	-14.543	-24.016	-9.861	1.00	34.76	C
ATOM	3133	O	ASP L 185	-14.172	-25.190	-9.789	1.00	34.58	O
ATOM	3134	N	TYR L 186	-15.635	-23.552	-9.249	1.00	33.92	N
ATOM	3135	CA	TYR L 186	-16.500	-24.423	-8.450	1.00	33.62	C
ATOM	3136	CB	TYR L 186	-17.692	-23.635	-7.881	1.00	32.18	C
ATOM	3137	CG	TYR L 186	-18.666	-24.493	-7.103	1.00	30.92	C
ATOM	3138	CD1	TYR L 186	-18.297	-25.069	-5.887	1.00	28.61	C
ATOM	3139	CE1	TYR L 186	-19.165	-25.872	-5.182	1.00	29.15	C
ATOM	3140	CZ	TYR L 186	-20.444	-26.097	-5.663	1.00	29.73	C
ATOM	3141	OH	TYR L 186	-21.296	-26.884	-4.925	1.00	29.28	O
ATOM	3142	CE2	TYR L 186	-20.855	-25.534	-6.866	1.00	29.69	C
ATOM	3143	CD2	TYR L 186	-19.959	-24.735	-7.584	1.00	30.68	C
ATOM	3144	C	TYR L 186	-17.001	-25.631	-9.255	1.00	34.55	C
ATOM	3145	O	TYR L 186	-17.013	-26.765	-8.769	1.00	33.88	O
ATOM	3146	N	GLU L 187	-17.412	-25.367	-10.489	1.00	36.04	N
ATOM	3147	CA	GLU L 187	-17.991	-26.401	-11.345	1.00	37.76	C
ATOM	3148	CB	GLU L 187	-18.950	-25.757	-12.346	1.00	38.15	C
ATOM	3149	CG	GLU L 187	-20.063	-25.051	-11.593	1.00	40.93	C
ATOM	3150	CD	GLU L 187	-21.248	-24.684	-12.432	1.00	45.06	C
ATOM	3151	OE1	GLU L 187	-22.385	-24.767	-11.895	1.00	46.94	O
ATOM	3152	OE2	GLU L 187	-21.043	-24.304	-13.608	1.00	46.70	O
ATOM	3153	C	GLU L 187	-16.996	-27.379	-11.996	1.00	38.14	C
ATOM	3154	O	GLU L 187	-17.400	-28.397	-12.553	1.00	38.44	O
ATOM	3155	N	LYS L 188	-15.701	-27.100	-11.885	1.00	38.77	N
ATOM	3156	CA	LYS L 188	-14.704	-28.036	-12.398	1.00	39.42	C
ATOM	3157	CB	LYS L 188	-13.588	-27.311	-13.164	1.00	39.73	C
ATOM	3158	CG	LYS L 188	-12.595	-26.549	-12.314	1.00	41.75	C
ATOM	3159	CD	LYS L 188	-11.265	-26.291	-13.051	1.00	42.10	C
ATOM	3160	CE	LYS L 188	-10.467	-27.594	-13.267	1.00	45.93	C
ATOM	3161	NZ	LYS L 188	-8.987	-27.427	-13.075	1.00	47.19	N
ATOM	3162	C	LYS L 188	-14.160	-28.986	-11.319	1.00	38.50	C
ATOM	3163	O	LYS L 188	-13.240	-29.764	-11.572	1.00	38.20	O
ATOM	3164	N	HIS L 189	-14.759	-28.946	-10.128	1.00	37.01	N
ATOM	3165	CA	HIS L 189	-14.329	-29.809	-9.041	1.00	35.78	C
ATOM	3166	CB	HIS L 189	-13.535	-29.006	-8.016	1.00	36.11	C
ATOM	3167	CG	HIS L 189	-12.237	-28.487	-8.544	1.00	36.79	C
ATOM	3168	ND1	HIS L 189	-12.065	-27.179	-8.941	1.00	38.51	N
ATOM	3169	CE1	HIS L 189	-10.827	-27.012	-9.374	1.00	38.99	C
ATOM	3170	NE2	HIS L 189	-10.194	-28.167	-9.281	1.00	39.06	N
ATOM	3171	CD2	HIS L 189	-11.055	-29.109	-8.773	1.00	37.42	C
ATOM	3172	C	HIS L 189	-15.502	-30.511	-8.392	1.00	35.27	C
ATOM	3173	O	HIS L 189	-16.634	-30.065	-8.509	1.00	34.62	O
ATOM	3174	N	LYS L 190	-15.217	-31.615	-7.711	1.00	34.96	N
ATOM	3175	CA	LYS L 190	-16.258	-32.471	-7.150	1.00	34.68	C
ATOM	3176	CB	LYS L 190	-16.108	-33.914	-7.658	1.00	35.49	C

[0757]

ATOM	3177	CG	LYS L 190	-17.239	-34.857	-7.188	1.00	38.15	C
ATOM	3178	CD	LYS L 190	-17.374	-36.079	-8.099	1.00	43.36	C
ATOM	3179	CE	LYS L 190	-18.119	-37.238	-7.422	1.00	45.94	C
ATOM	3180	NZ	LYS L 190	-17.190	-38.203	-6.749	1.00	46.63	N
ATOM	3181	C	LYS L 190	-16.328	-32.468	-5.625	1.00	33.43	C
ATOM	3182	O	LYS L 190	-17.383	-32.172	-5.066	1.00	33.31	O
ATOM	3183	N	VAL L 191	-15.228	-32.818	-4.961	1.00	32.24	N
ATOM	3184	CA	VAL L 191	-15.243	-32.983	-3.502	1.00	31.62	C
ATOM	3185	CB	VAL L 191	-14.379	-34.173	-3.027	1.00	31.68	C
ATOM	3186	CG1	VAL L 191	-14.483	-34.348	-1.508	1.00	31.10	C
ATOM	3187	CG2	VAL L 191	-14.802	-35.452	-3.745	1.00	32.55	C
ATOM	3188	C	VAL L 191	-14.818	-31.709	-2.768	1.00	30.64	C
ATOM	3189	O	VAL L 191	-13.691	-31.236	-2.928	1.00	30.33	O
ATOM	3190	N	TYR L 192	-15.741	-31.175	-1.969	1.00	29.80	N
ATOM	3191	CA	TYR L 192	-15.488	-30.004	-1.098	1.00	28.19	C
ATOM	3192	CB	TYR L 192	-16.534	-28.921	-1.368	1.00	28.22	C
ATOM	3193	CG	TYR L 192	-16.341	-28.344	-2.737	1.00	27.90	C
ATOM	3194	CD1	TYR L 192	-16.814	-29.011	-3.877	1.00	26.64	C
ATOM	3195	CE1	TYR L 192	-16.596	-28.494	-5.148	1.00	26.72	C
ATOM	3196	CZ	TYR L 192	-15.885	-27.319	-5.287	1.00	28.00	C
ATOM	3197	OH	TYR L 192	-15.653	-26.792	-6.529	1.00	28.70	O
ATOM	3198	CE2	TYR L 192	-15.394	-26.644	-4.178	1.00	27.75	C
ATOM	3199	CD2	TYR L 192	-15.617	-27.162	-2.913	1.00	27.48	C
ATOM	3200	C	TYR L 192	-15.509	-30.435	0.349	1.00	27.63	C
ATOM	3201	O	TYR L 192	-16.527	-30.944	0.819	1.00	26.78	O
ATOM	3202	N	ALA L 193	-14.380	-30.251	1.039	1.00	26.50	N
ATOM	3203	CA	ALA L 193	-14.200	-30.711	2.416	1.00	26.99	C
ATOM	3204	CB	ALA L 193	-13.257	-31.916	2.472	1.00	26.82	C
ATOM	3205	C	ALA L 193	-13.689	-29.608	3.346	1.00	27.17	C
ATOM	3206	O	ALA L 193	-12.814	-28.826	2.964	1.00	26.56	O
ATOM	3207	N	CYS L 194	-14.252	-29.561	4.549	1.00	27.30	N
ATOM	3208	CA	CYS L 194	-13.793	-28.701	5.627	1.00	27.24	C
ATOM	3209	CB	CYS L 194	-14.988	-27.892	6.173	1.00	27.54	C
ATOM	3210	SG	CYS L 194	-14.599	-26.894	7.601	1.00	32.30	S
ATOM	3211	C	CYS L 194	-13.254	-29.647	6.697	1.00	26.65	C
ATOM	3212	O	CYS L 194	-14.009	-30.476	7.206	1.00	26.06	O
ATOM	3213	N	GLU L 195	-11.962	-29.537	7.020	1.00	26.33	N
ATOM	3214	CA	GLU L 195	-11.332	-30.334	8.080	1.00	27.36	C
ATOM	3215	CB	GLU L 195	-10.061	-31.060	7.580	1.00	26.96	C
ATOM	3216	CG	GLU L 195	-9.535	-32.078	8.640	1.00	29.95	C
ATOM	3217	CD	GLU L 195	-8.227	-32.768	8.258	1.00	33.25	C
ATOM	3218	OE1	GLU L 195	-8.108	-34.002	8.500	1.00	39.87	O
ATOM	3219	OE2	GLU L 195	-7.321	-32.078	7.726	1.00	39.79	O
ATOM	3220	C	GLU L 195	-11.000	-29.508	9.339	1.00	26.21	C
ATOM	3221	O	GLU L 195	-10.289	-28.500	9.257	1.00	26.12	O

[0758]

ATOM	3222	N	VAL L 196	-11.492	-29.960	10.491	1.00	24.96	N
ATOM	3223	CA	VAL L 196	-11.416	-29.213	11.745	1.00	24.53	C
ATOM	3224	CB	VAL L 196	-12.831	-28.969	12.328	1.00	24.30	C
ATOM	3225	CG1	VAL L 196	-12.775	-28.313	13.738	1.00	23.51	C
ATOM	3226	CG2	VAL L 196	-13.657	-28.139	11.353	1.00	23.54	C
ATOM	3227	C	VAL L 196	-10.576	-29.950	12.774	1.00	24.95	C
ATOM	3228	O	VAL L 196	-10.830	-31.121	13.078	1.00	24.81	O
ATOM	3229	N	THR L 197	-9.596	-29.237	13.308	1.00	25.03	N
ATOM	3230	CA	THR L 197	-8.743	-29.717	14.387	1.00	25.61	C
ATOM	3231	CB	THR L 197	-7.256	-29.617	13.965	1.00	25.91	C
ATOM	3232	OG1	THR L 197	-7.078	-30.331	12.742	1.00	27.13	O
ATOM	3233	CG2	THR L 197	-6.324	-30.193	15.048	1.00	27.09	C
ATOM	3234	C	THR L 197	-9.006	-28.851	15.621	1.00	25.53	C
ATOM	3235	O	THR L 197	-9.003	-27.613	15.547	1.00	25.03	O
ATOM	3236	N	HIS L 198	-9.233	-29.511	16.755	1.00	25.16	N
ATOM	3237	CA	HIS L 198	-9.585	-28.833	17.988	1.00	24.90	C
ATOM	3238	CB	HIS L 198	-11.070	-28.513	17.979	1.00	24.07	C
ATOM	3239	CG	HIS L 198	-11.503	-27.674	19.135	1.00	22.88	C
ATOM	3240	ND1	HIS L 198	-12.056	-28.210	20.277	1.00	20.71	N
ATOM	3241	CE1	HIS L 198	-12.329	-27.236	21.127	1.00	20.71	C
ATOM	3242	NE2	HIS L 198	-11.969	-26.088	20.578	1.00	19.69	N
ATOM	3243	CD2	HIS L 198	-11.444	-26.335	19.333	1.00	20.93	C
ATOM	3244	C	HIS L 198	-9.271	-29.757	19.160	1.00	25.81	C
ATOM	3245	O	HIS L 198	-9.382	-30.969	19.031	1.00	26.26	O
ATOM	3246	N	GLN L 199	-8.905	-29.178	20.301	1.00	26.36	N
ATOM	3247	CA	GLN L 199	-8.419	-29.949	21.463	1.00	27.04	C
ATOM	3248	CB	GLN L 199	-7.668	-29.033	22.475	1.00	26.71	C
ATOM	3249	CG	BGLN L 199	-6.280	-28.577	22.009	0.35	26.30	C
ATOM	3250	CG	AGLN L 199	-6.264	-28.598	21.936	0.65	26.26	C
ATOM	3251	CD	BGLN L 199	-5.167	-29.573	22.314	0.35	26.46	C
ATOM	3252	CD	AGLN L 199	-5.722	-27.246	22.460	0.65	27.86	C
ATOM	3253	OE1	BGLN L 199	-5.407	-30.769	22.494	0.35	26.15	O
ATOM	3254	OE1	AGLN L 199	-6.338	-26.181	22.289	0.65	26.63	O
ATOM	3255	NE2	BGLN L 199	-3.934	-29.076	22.368	0.35	26.85	N
ATOM	3256	NE2	AGLN L 199	-4.535	-27.293	23.067	0.65	27.07	N
ATOM	3257	C	GLN L 199	-9.512	-30.800	22.106	1.00	27.56	C
ATOM	3258	O	GLN L 199	-9.209	-31.726	22.870	1.00	28.27	O
ATOM	3259	N	GLY L 200	-10.770	-30.508	21.770	1.00	27.20	N
ATOM	3260	CA	GLY L 200	-11.909	-31.302	22.219	1.00	28.09	C
ATOM	3261	C	GLY L 200	-12.204	-32.531	21.363	1.00	28.90	C
ATOM	3262	O	GLY L 200	-13.085	-33.325	21.703	1.00	28.94	O
ATOM	3263	N	LEU L 201	-11.473	-32.667	20.257	1.00	29.50	N
ATOM	3264	CA	LEU L 201	-11.586	-33.803	19.328	1.00	30.26	C
ATOM	3265	CB	LEU L 201	-11.779	-33.281	17.893	1.00	29.52	C
ATOM	3266	CG	LEU L 201	-12.961	-32.365	17.541	1.00	28.35	C

[0759]

ATOM	3267	CD1 LEU L 201	-12.746 -31.648	16.179	1.00 26.71	C
ATOM	3268	CD2 LEU L 201	-14.293 -33.111	17.548	1.00 26.81	C
ATOM	3269	C LEU L 201	-10.321 -34.688	19.396	1.00 31.44	C
ATOM	3270	O LEU L 201	-9.183 -34.182	19.326	1.00 30.91	O
ATOM	3271	N SER L 202	-10.514 -36.005	19.535	1.00 33.15	N
ATOM	3272	CA SER L 202	-9.369 -36.941	19.577	1.00 34.45	C
ATOM	3273	CB SER L 202	-9.786 -38.337	20.054	1.00 34.80	C
ATOM	3274	OG SER L 202	-10.962 -38.780	19.399	1.00 37.15	O
ATOM	3275	C SER L 202	-8.632 -37.026	18.246	1.00 34.82	C
ATOM	3276	O SER L 202	-7.399 -37.186	18.210	1.00 35.35	O
ATOM	3277	N SER L 203	-9.379 -36.899	17.151	1.00 34.66	N
ATOM	3278	CA SER L 203	-8.772 -36.670	15.840	1.00 34.62	C
ATOM	3279	CB SER L 203	-8.627 -38.000	15.078	1.00 34.64	C
ATOM	3280	OG SER L 203	-9.907 -38.546	14.825	1.00 36.77	O
ATOM	3281	C SER L 203	-9.593 -35.639	15.025	1.00 34.09	C
ATOM	3282	O SER L 203	-10.763 -35.379	15.348	1.00 33.57	O
ATOM	3283	N PRO L 204	-8.983 -35.051	13.975	1.00 33.65	N
ATOM	3284	CA PRO L 204	-9.688 -34.095	13.114	1.00 33.17	C
ATOM	3285	CB PRO L 204	-8.713 -33.885	11.960	1.00 33.38	C
ATOM	3286	CG PRO L 204	-7.367 -34.127	12.564	1.00 33.79	C
ATOM	3287	CD PRO L 204	-7.581 -35.235	13.549	1.00 33.78	C
ATOM	3288	C PRO L 204	-11.018 -34.616	12.560	1.00 32.86	C
ATOM	3289	O PRO L 204	-11.147 -35.799	12.231	1.00 32.89	O
ATOM	3290	N VAL L 205	-11.992 -33.721	12.459	1.00 31.83	N
ATOM	3291	CA VAL L 205	-13.298 -34.025	11.894	1.00 31.12	C
ATOM	3292	CB VAL L 205	-14.445 -33.557	12.832	1.00 31.12	C
ATOM	3293	CG1 VAL L 205	-15.757 -33.414	12.088	1.00 31.97	C
ATOM	3294	CG2 VAL L 205	-14.605 -34.539	13.988	1.00 31.94	C
ATOM	3295	C VAL L 205	-13.398 -33.388	10.512	1.00 30.52	C
ATOM	3296	O VAL L 205	-13.047 -32.219	10.335	1.00 29.60	O
ATOM	3297	N THR L 206	-13.843 -34.179	9.535	1.00 29.77	N
ATOM	3298	CA THR L 206	-14.026 -33.705	8.166	1.00 29.75	C
ATOM	3299	CB THR L 206	-13.208 -34.528	7.122	1.00 29.74	C
ATOM	3300	OG1 THR L 206	-11.805 -34.375	7.377	1.00 30.25	O
ATOM	3301	CG2 THR L 206	-13.461 -34.023	5.714	1.00 28.67	C
ATOM	3302	C THR L 206	-15.508 -33.733	7.832	1.00 30.13	C
ATOM	3303	O THR L 206	-16.198 -34.747	8.047	1.00 30.02	O
ATOM	3304	N LYS L 207	-15.997 -32.605	7.336	1.00 29.68	N
ATOM	3305	CA LYS L 207	-17.314 -32.519	6.729	1.00 30.21	C
ATOM	3306	CB LYS L 207	-18.105 -31.388	7.370	1.00 30.49	C
ATOM	3307	CG LYS L 207	-19.242 -31.824	8.234	1.00 33.26	C
ATOM	3308	CD LYS L 207	-18.779 -32.640	9.384	1.00 36.76	C
ATOM	3309	CE LYS L 207	-19.846 -33.625	9.777	1.00 38.45	C
ATOM	3310	NZ LYS L 207	-19.558 -34.208	11.117	1.00 40.08	N
ATOM	3311	C LYS L 207	-17.140 -32.231	5.252	1.00 30.17	C

[0760]

ATOM	3312	O	LYS L 207	-16.412	-31.304	4.885	1.00	29.53	O
ATOM	3313	N	SER L 208	-17.802	-33.009	4.399	1.00	30.22	N
ATOM	3314	CA	SER L 208	-17.666	-32.811	2.964	1.00	30.66	C
ATOM	3315	CB	SER L 208	-16.543	-33.681	2.403	1.00	31.17	C
ATOM	3316	OG	SER L 208	-16.820	-35.050	2.599	1.00	31.75	O
ATOM	3317	C	SER L 208	-18.950	-33.035	2.183	1.00	31.13	C
ATOM	3318	O	SER L 208	-19.921	-33.567	2.710	1.00	31.35	O
ATOM	3319	N	PHE L 209	-18.941	-32.617	0.922	1.00	31.74	N
ATOM	3320	CA	PHE L 209	-20.014	-32.926	-0.027	1.00	31.70	C
ATOM	3321	CB	PHE L 209	-21.133	-31.867	0.018	1.00	30.83	C
ATOM	3322	CG	PHE L 209	-20.712	-30.485	-0.445	1.00	29.65	C
ATOM	3323	CD1	PHE L 209	-20.839	-30.112	-1.782	1.00	26.17	C
ATOM	3324	CE1	PHE L 209	-20.449	-28.833	-2.224	1.00	27.96	C
ATOM	3325	CZ	PHE L 209	-19.957	-27.904	-1.305	1.00	28.37	C
ATOM	3326	CE2	PHE L 209	-19.833	-28.266	0.045	1.00	27.10	C
ATOM	3327	CD2	PHE L 209	-20.218	-29.549	0.468	1.00	28.25	C
ATOM	3328	C	PHE L 209	-19.407	-33.063	-1.420	1.00	32.95	C
ATOM	3329	O	PHE L 209	-18.310	-32.566	-1.670	1.00	31.62	O
ATOM	3330	N	ASN L 210	-20.101	-33.778	-2.314	1.00	34.95	N
ATOM	3331	CA	ASN L 210	-19.754	-33.749	-3.739	1.00	36.94	C
ATOM	3332	CB	ASN L 210	-19.838	-35.133	-4.378	1.00	37.48	C
ATOM	3333	CG	ASN L 210	-19.135	-36.188	-3.560	1.00	39.50	C
ATOM	3334	OD1	ASN L 210	-17.962	-36.046	-3.206	1.00	41.41	O
ATOM	3335	ND2	ASN L 210	-19.855	-37.251	-3.234	1.00	42.09	N
ATOM	3336	C	ASN L 210	-20.688	-32.808	-4.441	1.00	37.62	C
ATOM	3337	O	ASN L 210	-21.896	-32.854	-4.215	1.00	38.08	O
ATOM	3338	N	ARG L 211	-20.132	-31.940	-5.278	1.00	39.23	N
ATOM	3339	CA	ARG L 211	-20.932	-31.006	-6.037	1.00	41.18	C
ATOM	3340	CB	ARG L 211	-20.051	-30.112	-6.904	1.00	40.66	C
ATOM	3341	CG	ARG L 211	-20.826	-29.105	-7.721	1.00	39.54	C
ATOM	3342	CD	ARG L 211	-19.930	-28.393	-8.710	1.00	40.28	C
ATOM	3343	NE	ARG L 211	-19.116	-29.341	-9.468	1.00	41.53	N
ATOM	3344	CZ	ARG L 211	-19.511	-29.952	-10.583	1.00	42.42	C
ATOM	3345	NH1	ARG L 211	-20.709	-29.711	-11.100	1.00	42.22	N
ATOM	3346	NH2	ARG L 211	-18.698	-30.803	-11.184	1.00	42.61	N
ATOM	3347	C	ARG L 211	-21.927	-31.785	-6.895	1.00	43.42	C
ATOM	3348	O	ARG L 211	-21.576	-32.817	-7.486	1.00	43.21	O
ATOM	3349	N	GLY L 212	-23.162	-31.288	-6.944	1.00	45.79	N
ATOM	3350	CA	GLY L 212	-24.246	-31.957	-7.653	1.00	49.09	C
ATOM	3351	C	GLY L 212	-25.109	-32.735	-6.681	1.00	51.14	C
ATOM	3352	O	GLY L 212	-26.285	-32.410	-6.489	1.00	51.91	O
ATOM	3353	N	GLU L 213	-24.509	-33.751	-6.058	1.00	52.80	N
ATOM	3354	CA	GLU L 213	-25.175	-34.604	-5.066	1.00	54.32	C
ATOM	3355	CB	GLU L 213	-24.240	-35.749	-4.659	1.00	54.45	C
ATOM	3356	CG	GLU L 213	-23.579	-36.464	-5.849	1.00	55.42	C

[0761]

ATOM	3357	CD	GLU L 213	-22.446	-37.401	-5.440	1.00	55.62	C
ATOM	3358	OE1	GLU L 213	-21.577	-37.686	-6.302	1.00	57.08	O
ATOM	3359	OE2	GLU L 213	-22.417	-37.847	-4.264	1.00	56.94	O
ATOM	3360	C	GLU L 213	-25.617	-33.827	-3.818	1.00	54.71	C
ATOM	3361	O	GLU L 213	-26.800	-33.828	-3.450	1.00	55.34	O
ATOM	3362	CAA	CAM 301	2.809	11.227	40.181	1.00	30.07	CA
ATOM	3363	CAA	CAM 302	5.052	12.087	37.218	1.00	31.38	CA
ATOM	3364	MG	MG M 303	-6.126	-19.192	35.780	1.00	54.37	MG
ATOM	3365	MG	MG M 304	-4.969	-16.621	44.481	1.00	49.90	MG
ATOM	3366	MG	MG M 305	-1.899	-14.872	49.621	1.00	49.83	MG
ATOM	3367	MG	MG M 306	-20.983	-17.017	33.275	1.00	62.74	MG
ATOM	3368	MG	MG M 307	-9.444	-23.948	-7.001	1.00	66.32	MG
ATOM	3369	O25	S1P S 401	3.775	12.880	38.888	1.00	20.25	O
ATOM	3370	P22	S1P S 401	3.627	14.289	39.455	1.00	20.86	P
ATOM	3371	O23	S1P S 401	3.053	14.337	40.809	1.00	19.18	O
ATOM	3372	O24	S1P S 401	4.897	15.019	39.186	1.00	18.76	O
ATOM	3373	O1	S1P S 401	2.576	15.024	38.468	1.00	18.31	O
ATOM	3374	C1	S1P S 401	1.176	14.756	38.557	1.00	17.79	C
ATOM	3375	C2	S1P S 401	0.688	14.320	37.182	1.00	19.53	C
ATOM	3376	N2	S1P S 401	1.387	13.099	36.758	1.00	20.13	N
ATOM	3377	C3	S1P S 401	0.926	15.438	36.154	1.00	21.30	C
ATOM	3378	O3	S1P S 401	0.042	16.520	36.452	1.00	21.66	O
ATOM	3379	C4	S1P S 401	0.619	14.958	34.749	1.00	21.02	C
ATOM	3380	C5	S1P S 401	1.576	15.002	33.828	1.00	23.12	C
ATOM	3381	C6	S1P S 401	1.297	14.528	32.422	1.00	23.95	C
ATOM	3382	C7	S1P S 401	1.727	15.648	31.470	1.00	28.61	C
ATOM	3383	C8	S1P S 401	0.517	16.100	30.691	1.00	32.59	C
ATOM	3384	C9	S1P S 401	-0.211	17.316	31.203	1.00	30.96	C
ATOM	3385	C10	S1P S 401	-0.685	18.029	29.949	1.00	30.95	C
ATOM	3386	C11	S1P S 401	-2.190	17.987	29.693	1.00	32.47	C
ATOM	3387	C12	S1P S 401	-2.461	18.528	28.287	1.00	34.85	C
ATOM	3388	C13	S1P S 401	-3.474	19.662	28.391	1.00	36.76	C
ATOM	3389	C14	S1P S 401	-3.533	20.629	27.190	1.00	38.45	C
ATOM	3390	C15	S1P S 401	-2.735	21.920	27.414	1.00	37.32	C
ATOM	3391	C16	S1P S 401	-3.160	22.741	28.632	1.00	37.31	C
ATOM	3392	C17	S1P S 401	-2.258	23.951	28.796	1.00	35.54	C
ATOM	3393	C18	S1P S 401	-2.816	24.962	29.780	1.00	36.84	C
ATOM	3394	O	HOH W 501	0.824	11.943	40.612	1.00	19.98	O
ATOM	3395	O	HOH W 502	4.276	13.744	36.006	1.00	17.28	O
ATOM	3396	O	HOH W 503	6.607	13.568	38.001	1.00	17.68	O
ATOM	3397	O	HOH W 504	3.756	11.938	42.195	1.00	23.46	O
ATOM	3398	O	HOH W 505	4.574	17.517	38.814	1.00	29.12	O
ATOM	3399	O	HOH W 506	1.020	15.426	42.199	1.00	35.02	O
ATOM	3400	O	HOH W 507	-9.825	24.571	29.761	1.00	22.69	O
ATOM	3401	O	HOH W 508	-6.828	8.879	35.739	1.00	16.34	O

[0762]

ATOM	3402	O	HOH W 509	-5.205	10.170	41.045	1.00	18.48	O
ATOM	3403	O	HOH W 510	-5.387	1.967	17.917	1.00	25.09	O
ATOM	3404	O	HOH W 511	-12.291	0.183	17.113	1.00	28.82	O
ATOM	3405	O	HOH W 512	-0.471	4.572	23.400	1.00	21.49	O
ATOM	3406	O	HOH W 513	-0.545	7.168	22.885	1.00	20.71	O
ATOM	3407	O	HOH W 514	5.571	9.590	26.750	1.00	19.94	O
ATOM	3408	O	HOH W 515	3.193	2.037	24.991	1.00	28.25	O
ATOM	3409	O	HOH W 516	3.017	-0.609	24.036	1.00	40.97	O
ATOM	3410	O	HOH W 517	8.253	-1.176	28.438	1.00	26.15	O
ATOM	3411	O	HOH W 518	-18.258	0.166	7.283	1.00	30.32	O
ATOM	3412	O	HOH W 519	-18.316	4.293	10.146	1.00	27.68	O
ATOM	3413	O	HOH W 520	-20.244	5.981	15.650	1.00	24.44	O
ATOM	3414	O	HOH W 521	-20.993	8.014	17.362	1.00	22.96	O
ATOM	3415	O	HOH W 522	-20.756	10.161	6.876	1.00	32.93	O
ATOM	3416	O	HOH W 523	-19.354	12.496	13.382	1.00	27.56	O
ATOM	3417	O	HOH W 524	2.460	-10.578	34.042	1.00	30.01	O
ATOM	3418	O	HOH W 525	4.462	-6.240	31.647	1.00	27.29	O
ATOM	3419	O	HOH W 526	-2.599	-16.724	29.170	1.00	27.65	O
ATOM	3420	O	HOH W 527	13.354	3.893	38.562	1.00	22.17	O
ATOM	3421	O	HOH W 528	-1.272	4.316	40.264	1.00	18.91	O
ATOM	3422	O	HOH W 529	0.467	2.310	40.847	1.00	35.93	O
ATOM	3423	O	HOH W 530	-0.466	0.297	39.306	1.00	20.31	O
ATOM	3424	O	HOH W 531	-14.744	6.267	33.346	1.00	20.98	O
ATOM	3425	O	HOH W 532	-16.352	-0.367	28.680	1.00	24.47	O
ATOM	3426	O	HOH W 533	-13.595	9.174	38.721	1.00	28.77	O
ATOM	3427	O	HOH W 534	9.092	9.341	32.872	1.00	24.35	O
ATOM	3428	O	HOH W 535	5.268	16.241	29.120	1.00	22.45	O
ATOM	3429	O	HOH W 536	4.748	18.694	28.001	1.00	19.24	O
ATOM	3430	O	HOH W 537	-24.818	-19.204	-1.634	1.00	29.30	O
ATOM	3431	O	HOH W 538	-25.007	-19.612	0.792	1.00	34.66	O
ATOM	3432	O	HOH W 539	-22.858	-21.381	1.033	1.00	27.49	O
ATOM	3433	O	HOH W 540	-20.275	-28.261	20.948	1.00	39.95	O
ATOM	3434	O	HOH W 541	-17.948	-15.353	-0.198	1.00	41.26	O
ATOM	3435	O	HOH W 542	-17.456	-13.708	1.762	1.00	41.05	O
ATOM	3436	O	HOH W 543	-20.860	-20.138	20.977	1.00	24.33	O
ATOM	3437	O	HOH W 544	-20.528	-17.362	20.937	1.00	27.11	O
ATOM	3438	O	HOH W 545	-26.282	-22.684	17.905	1.00	32.97	O
ATOM	3439	O	HOH W 546	-13.832	-14.132	20.099	1.00	25.48	O
ATOM	3440	O	HOH W 547	-9.977	-20.125	24.696	1.00	25.93	O
ATOM	3441	O	HOH W 548	-8.297	-26.459	20.521	1.00	23.39	O
ATOM	3442	O	HOH W 549	-7.631	-23.918	4.194	1.00	29.20	O
ATOM	3443	O	HOH W 550	-8.198	-21.011	2.169	1.00	27.95	O
ATOM	3444	O	HOH W 551	-19.140	-13.334	8.959	1.00	27.09	O
ATOM	3445	O	HOH W 552	-19.410	-16.353	29.047	1.00	31.43	O
ATOM	3446	O	HOH W 553	-16.792	-16.600	7.315	1.00	31.10	O

[0763]

ATOM	3447	O	HOH W 554	-13.859	-16.124	1.240	1.00	35.96	O
ATOM	3448	O	HOH W 555	-16.994	-18.094	-13.080	1.00	40.00	O
ATOM	3449	O	HOH W 556	-11.331	-32.574	-1.047	1.00	31.45	O
ATOM	3450	O	HOH W 557	-19.026	6.675	0.750	1.00	43.84	O
ATOM	3451	O	HOH W 558	-3.228	0.342	23.623	1.00	25.25	O
ATOM	3452	O	HOH W 559	-7.873	16.179	36.237	1.00	33.99	O
ATOM	3453	O	HOH W 560	-6.301	8.483	12.206	1.00	29.35	O
ATOM	3454	O	HOH W 561	1.231	-11.726	36.069	1.00	23.25	O
ATOM	3455	O	HOH W 562	-28.446	-5.885	-4.728	1.00	49.36	O
ATOM	3456	O	HOH W 563	-7.799	-17.674	42.640	1.00	28.44	O
ATOM	3457	O	HOH W 564	7.378	14.971	27.581	1.00	33.35	O
ATOM	3458	O	HOH W 565	-4.536	-19.044	33.036	1.00	24.34	O
ATOM	3459	O	HOH W 566	-40.151	-8.655	10.415	1.00	38.88	O
ATOM	3460	O	HOH W 567	-38.280	-22.624	6.174	1.00	31.53	O
ATOM	3461	O	HOH W 568	-33.750	-22.096	1.050	1.00	43.85	O
ATOM	3462	O	HOH W 569	-28.207	-1.296	9.210	1.00	32.67	O
ATOM	3463	O	HOH W 570	-33.819	-0.072	5.884	1.00	40.20	O
ATOM	3464	O	HOH W 571	-38.113	-25.517	7.865	1.00	42.85	O
ATOM	3465	O	HOH W 572	-39.835	-19.298	15.903	1.00	35.56	O
ATOM	3466	O	HOH W 573	-44.311	-22.483	10.239	1.00	46.07	O
ATOM	3467	O	HOH W 574	-32.828	-22.855	18.112	1.00	32.73	O
ATOM	3468	O	HOH W 575	-13.971	-1.059	2.058	1.00	24.89	O
ATOM	3469	O	HOH W 576	-14.364	-0.525	4.876	1.00	26.88	O
ATOM	3470	O	HOH W 577	-28.920	-11.799	15.040	1.00	34.67	O
ATOM	3471	O	HOH W 578	-35.957	-18.794	20.455	1.00	34.68	O
ATOM	3472	O	HOH W 579	-34.023	-13.306	15.964	1.00	32.81	O
ATOM	3473	O	HOH W 580	-9.769	-12.387	6.634	1.00	50.80	O
ATOM	3474	O	HOH W 581	-19.543	-15.571	5.702	1.00	41.67	O
ATOM	3475	O	HOH W 582	-9.812	-14.909	8.065	1.00	34.14	O
ATOM	3476	O	HOH W 583	-8.192	-22.074	10.960	1.00	31.57	O
ATOM	3477	O	HOH W 584	-11.724	-15.239	0.211	1.00	48.80	O
ATOM	3478	O	HOH W 585	-20.055	-6.988	11.780	1.00	33.34	O
ATOM	3479	O	HOH W 586	-22.910	-5.728	10.984	1.00	38.73	O
ATOM	3480	O	HOH W 587	-27.847	-8.424	14.011	1.00	32.64	O
ATOM	3481	O	HOH W 588	-25.526	-13.352	17.553	1.00	32.04	O
ATOM	3482	O	HOH W 589	-33.108	-7.029	10.784	1.00	42.66	O
ATOM	3483	O	HOH W 590	-24.544	-8.862	-4.697	1.00	46.11	O
ATOM	3484	O	HOH W 591	-27.644	-1.480	-3.674	1.00	37.77	O
ATOM	3485	O	HOH W 592	-16.854	5.112	1.280	1.00	31.89	O
ATOM	3486	O	HOH W 593	-19.280	6.717	27.118	1.00	37.56	O
ATOM	3487	O	HOH W 594	-20.471	4.238	19.223	1.00	40.76	O
ATOM	3488	O	HOH W 595	-19.645	10.773	29.084	1.00	32.87	O
ATOM	3489	O	HOH W 596	-15.020	5.372	36.660	1.00	32.03	O
ATOM	3490	O	HOH W 597	-17.561	5.304	34.813	1.00	59.51	O
ATOM	3491	O	HOH W 598	-23.216	-11.554	-4.085	1.00	41.82	O

[0764]

ATOM	3492	O	HOH W 599	-23.414	7.532	18.732	1.00 31.24	O
ATOM	3493	O	HOH W 600	-17.999	2.943	29.181	1.00 35.33	O
ATOM	3494	O	HOH W 601	-19.561	3.698	25.916	1.00 36.44	O
ATOM	3495	O	HOH W 602	-10.961	15.521	34.703	1.00 40.08	O
ATOM	3496	O	HOH W 603	-5.861	12.210	42.585	1.00 24.72	O
ATOM	3497	O	HOH W 604	-8.955	11.465	43.451	1.00 34.28	O
ATOM	3498	O	HOH W 605	3.221	22.746	27.353	1.00 27.64	O
ATOM	3499	O	HOH W 606	-16.226	5.757	30.752	1.00 34.40	O
ATOM	3500	O	HOH W 607	-6.721	19.447	38.399	1.00 43.41	O
ATOM	3501	O	HOH W 608	-11.898	0.766	5.528	1.00 41.85	O
ATOM	3502	O	HOH W 609	-5.066	11.504	7.144	1.00 37.24	O
ATOM	3503	O	HOH W 610	-22.369	25.575	26.590	1.00 44.69	O
ATOM	3504	O	HOH W 611	-10.219	26.177	19.149	1.00 29.52	O
ATOM	3505	O	HOH W 612	-1.609	19.413	14.017	1.00 33.56	O
ATOM	3506	O	HOH W 613	4.700	13.529	20.901	1.00 30.87	O
ATOM	3507	O	HOH W 614	3.107	15.182	22.806	1.00 36.91	O
ATOM	3508	O	HOH W 615	-3.991	23.412	16.797	1.00 33.21	O
ATOM	3509	O	HOH W 616	4.807	-3.394	40.896	1.00 26.91	O
ATOM	3510	O	HOH W 617	1.697	7.155	20.800	1.00 30.08	O
ATOM	3511	O	HOH W 618	-11.564	-2.380	18.140	1.00 39.20	O
ATOM	3512	O	HOH W 619	-13.459	0.701	19.759	1.00 32.30	O
ATOM	3513	O	HOH W 620	-21.929	16.425	19.619	1.00 43.86	O
ATOM	3514	O	HOH W 621	-18.995	18.796	13.183	1.00 38.42	O
ATOM	3515	O	HOH W 622	-17.500	16.957	8.479	1.00 39.20	O
ATOM	3516	O	HOH W 623	-18.584	10.462	0.984	1.00 49.75	O
ATOM	3517	O	HOH W 624	-1.689	7.637	46.558	1.00 44.24	O
ATOM	3518	O	HOH W 625	-5.544	0.360	44.496	1.00 26.11	O
ATOM	3519	O	HOH W 626	-1.845	-5.706	42.625	1.00 28.22	O
ATOM	3520	O	HOH W 627	-7.810	-7.058	44.426	1.00 26.36	O
ATOM	3521	O	HOH W 628	-9.091	-1.938	46.371	1.00 32.33	O
ATOM	3522	O	HOH W 629	-8.079	3.917	46.830	1.00 32.07	O
ATOM	3523	O	HOH W 630	-8.978	-24.957	32.160	1.00 25.73	O
ATOM	3524	O	HOH W 631	1.918	-3.343	25.978	1.00 23.98	O
ATOM	3525	O	HOH W 632	-6.787	16.620	39.445	1.00 25.33	O
ATOM	3526	O	HOH W 633	0.099	11.308	42.995	1.00 23.18	O
ATOM	3527	O	HOH W 634	-16.388	-4.863	36.397	1.00 25.88	O
ATOM	3528	O	HOH W 635	10.290	8.659	40.738	1.00 23.30	O
ATOM	3529	O	HOH W 636	-7.725	-29.211	10.406	1.00 26.70	O
ATOM	3530	O	HOH W 637	-17.712	-25.639	32.105	1.00 29.88	O
ATOM	3531	O	HOH W 638	2.701	0.440	45.518	1.00 29.53	O
ATOM	3532	O	HOH W 639	-15.151	-12.957	23.893	1.00 29.76	O
ATOM	3533	O	HOH W 640	-35.626	-20.012	0.086	1.00 45.54	O
ATOM	3534	O	HOH W 641	-9.469	-19.060	6.461	1.00 45.91	O
ATOM	3535	O	HOH W 642	-17.551	-14.320	6.704	1.00 42.38	O
ATOM	3536	O	HOH W 643	-2.631	22.940	37.209	1.00 30.23	O

[0765]

ATOM	3537	O	HOH W 644	-20.337	-12.020	18.768	1.00	30.14	O
ATOM	3538	O	HOH W 645	-23.313	-15.294	18.757	1.00	37.24	O
ATOM	3539	O	HOH W 646	-10.698	-21.036	7.766	1.00	38.06	O
ATOM	3540	O	HOH W 647	-2.682	-5.162	44.835	1.00	39.66	O
ATOM	3541	O	HOH W 648	-19.591	-35.121	5.603	1.00	32.03	O
ATOM	3542	O	HOH W 649	9.307	9.691	27.931	1.00	28.31	O
ATOM	3543	O	HOH W 650	-1.605	25.746	21.137	1.00	29.95	O
ATOM	3544	O	HOH W 651	-17.148	-9.099	-3.068	1.00	36.38	O
ATOM	3545	O	HOH W 652	-17.242	17.832	37.024	1.00	32.96	O
ATOM	3546	O	HOH W 653	-6.518	-2.554	12.665	1.00	41.45	O
ATOM	3547	O	HOH W 654	-16.701	12.587	17.808	1.00	28.83	O
ATOM	3548	O	HOH W 655	-5.608	-19.638	4.184	1.00	39.47	O
ATOM	3549	O	HOH W 656	11.330	5.299	26.474	1.00	32.36	O
ATOM	3550	O	HOH W 657	-16.439	-2.000	36.299	1.00	38.09	O
ATOM	3551	O	HOH W 658	-6.485	-18.160	37.598	1.00	39.80	O
ATOM	3552	O	HOH W 659	3.939	-3.916	43.300	1.00	31.13	O
ATOM	3553	O	HOH W 660	-15.384	-31.429	28.890	1.00	27.37	O
ATOM	3554	O	HOH W 661	-40.328	-13.398	9.658	1.00	36.21	O
ATOM	3555	O	HOH W 662	-9.574	-21.769	37.452	1.00	38.86	O
ATOM	3556	O	HOH W 663	-4.216	10.859	9.937	1.00	45.15	O
ATOM	3557	O	HOH W 664	-6.764	-32.872	22.648	1.00	39.27	O
ATOM	3558	O	HOH W 665	4.766	9.437	19.966	1.00	35.94	O
ATOM	3559	O	HOH W 666	7.455	-0.935	41.916	1.00	41.42	O
ATOM	3560	O	HOH W 667	11.790	-0.488	32.706	1.00	39.38	O
ATOM	3561	O	HOH W 668	-17.547	7.966	31.049	1.00	30.71	O
ATOM	3562	O	HOH W 669	-22.145	9.870	26.121	1.00	38.43	O
ATOM	3563	O	HOH W 670	-20.898	9.657	31.006	1.00	45.35	O
ATOM	3564	O	HOH W 671	-24.162	6.650	14.644	1.00	37.63	O
ATOM	3565	O	HOH W 672	-19.626	14.215	7.115	1.00	43.28	O
ATOM	3566	O	HOH W 673	-19.184	15.532	10.260	1.00	43.63	O
ATOM	3567	O	HOH W 674	-24.099	13.420	14.560	1.00	35.98	O
ATOM	3568	O	HOH W 675	-24.487	9.116	23.719	1.00	42.28	O
ATOM	3569	O	HOH W 676	-7.220	1.614	10.311	1.00	39.24	O
ATOM	3570	O	HOH W 677	-13.735	11.957	38.568	1.00	37.02	O
ATOM	3571	O	HOH W 678	-24.709	-6.787	-3.065	1.00	44.50	O
ATOM	3572	O	HOH W 679	-30.963	-8.326	-1.786	1.00	38.52	O
ATOM	3573	O	HOH W 680	-28.011	-23.355	0.538	1.00	46.03	O
ATOM	3574	O	HOH W 681	6.256	3.141	22.428	1.00	34.50	O
ATOM	3575	O	HOH W 682	8.269	11.757	25.666	1.00	35.57	O
ATOM	3576	O	HOH W 683	1.533	7.650	45.463	1.00	36.83	O
ATOM	3577	O	HOH W 684	-10.929	20.884	14.703	1.00	27.30	O
ATOM	3578	O	HOH W 685	-16.687	-1.227	31.322	1.00	34.49	O
ATOM	3579	O	HOH W 686	-10.594	-3.458	23.819	1.00	34.73	O
ATOM	3580	O	HOH W 687	-10.076	-3.266	20.053	1.00	31.57	O
ATOM	3581	O	HOH W 688	-6.341	-4.252	22.649	1.00	38.67	O

[0766]

ATOM	3582	O	HOH W 689	-14.206	-2.269	8.985	1.00 39.01	O
ATOM	3583	O	HOH W 690	-17.017	-3.292	46.868	1.00 45.86	O
ATOM	3584	O	HOH W 691	-9.047	-6.104	46.557	1.00 39.86	O
ATOM	3585	O	HOH W 692	-12.587	-14.066	24.333	1.00 35.27	O
ATOM	3586	O	HOH W 693	-15.903	-20.078	35.287	1.00 34.71	O
ATOM	3587	O	HOH W 694	-17.853	-30.531	30.440	1.00 38.13	O
ATOM	3588	O	HOH W 695	-16.901	-32.067	23.836	1.00 36.27	O
ATOM	3589	O	HOH W 696	-14.639	-33.038	24.369	1.00 42.76	O
ATOM	3590	O	HOH W 697	-17.861	-32.991	15.916	1.00 43.00	O
ATOM	3591	O	HOH W 698	-19.710	-32.451	14.184	1.00 36.07	O
ATOM	3592	O	HOH W 699	-1.805	10.726	43.920	1.00 37.85	O
ATOM	3593	O	HOH W 700	0.245	17.607	41.383	1.00 40.42	O
ATOM	3594	O	HOH W 701	-24.478	15.410	15.865	1.00 51.66	O
ATOM	3595	O	HOH W 702	-23.107	3.151	8.887	1.00 41.69	O
ATOM	3596	O	HOH W 703	-13.372	20.361	29.208	1.00 36.79	O
ATOM	3597	O	HOH W 704	-20.277	2.830	10.049	1.00 41.79	O
ATOM	3598	O	HOH W 705	-26.251	-4.626	-4.755	1.00 44.59	O
ATOM	3599	O	HOH W 706	-23.181	-16.517	21.345	1.00 34.78	O
ATOM	3600	O	HOH W 707	-15.088	-14.195	2.651	1.00 37.47	O
ATOM	3601	O	HOH W 708	9.096	10.280	42.002	1.00 38.22	O
ATOM	3602	O	HOH W 709	-31.375	-10.882	-1.954	1.00 39.23	O
ATOM	3603	O	HOH W 710	-22.875	-34.970	-1.453	1.00 38.62	O
ATOM	3604	O	HOH W 711	12.023	1.583	39.188	1.00 35.24	O
ATOM	3605	O	HOH W 712	-8.539	-19.832	-10.528	1.00 43.05	O
ATOM	3606	O	HOH W 713	-14.847	29.667	21.417	1.00 38.57	O
ATOM	3607	O	HOH W 714	-17.487	26.781	30.405	1.00 35.07	O
ATOM	3608	O	HOH W 715	9.817	0.134	39.814	1.00 33.47	O
ATOM	3609	O	HOH W 716	-3.304	21.603	39.371	1.00 56.99	O
ATOM	3610	O	HOH W 717	-13.510	-12.755	14.071	1.00 33.66	O
ATOM	3611	O	HOH W 718	-14.555	-8.812	26.160	1.00 32.65	O
ATOM	3612	O	HOH W 719	-26.444	-22.733	20.513	1.00 41.61	O
ATOM	3613	O	HOH W 720	-21.920	-13.798	-4.676	1.00 42.42	O
ATOM	3614	O	HOH W 721	-10.602	-14.788	44.542	1.00 39.52	O
ATOM	3615	O	HOH W 722	-12.133	-8.492	8.067	1.00 38.14	O
ATOM	3616	O	HOH W 723	-14.469	-31.919	33.144	1.00 33.64	O
ATOM	3617	O	HOH W 724	-36.342	-7.658	6.870	1.00 36.83	O
ATOM	3618	O	HOH W 725	-0.639	23.471	19.643	1.00 38.79	O
ATOM	3619	O	HOH W 726	-8.338	-22.755	28.821	1.00 37.08	O
ATOM	3620	O	HOH W 727	-11.025	-36.039	9.326	1.00 46.76	O
ATOM	3621	O	HOH W 728	-11.744	-19.152	-7.938	1.00 38.97	O
ATOM	3622	O	HOH W 729	-15.402	-13.197	27.634	1.00 38.55	O
ATOM	3623	O	HOH W 730	-10.296	-24.819	30.039	1.00 41.80	O
ATOM	3624	O	HOH W 731	-12.921	-19.822	41.188	1.00 33.00	O
ATOM	3625	O	HOH W 732	13.393	7.336	33.798	1.00 35.87	O
ATOM	3626	O	HOH W 733	-27.293	-18.355	20.786	1.00 41.24	O

[0767]

ATOM	3627	O	HOH W 734	-6.448	19.350	9.844	1.00	44.49	O
ATOM	3628	O	HOH W 735	-19.860	-5.245	42.361	1.00	41.62	O
ATOM	3629	O	HOH W 736	-30.306	-14.500	19.382	1.00	41.32	O
ATOM	3630	O	HOH W 737	-16.918	30.827	21.795	1.00	50.39	O
ATOM	3631	O	HOH W 738	-13.221	-25.401	34.257	1.00	38.89	O
ATOM	3632	O	HOH W 739	-27.161	-26.802	2.573	1.00	33.63	O
ATOM	3633	O	HOH W 740	-11.449	12.710	42.956	1.00	36.60	O
ATOM	3634	O	HOH W 741	-10.838	27.330	22.536	1.00	47.83	O
ATOM	3635	O	HOH W 742	-9.659	-19.612	16.326	1.00	46.80	O
ATOM	3636	O	HOH W 743	-21.049	5.899	-1.234	1.00	45.30	O
ATOM	3637	O	HOH W 744	-6.418	26.814	34.285	1.00	39.41	O
ATOM	3638	O	HOH W 745	-36.117	-6.079	8.649	1.00	47.81	O
ATOM	3639	O	HOH W 746	-18.235	0.901	38.751	1.00	39.64	O
ATOM	3640	O	HOH W 747	-10.474	1.692	0.133	1.00	40.40	O
ATOM	3641	O	HOH W 748	-11.850	-11.777	-0.062	1.00	44.61	O
ATOM	3642	O	HOH W 749	-14.284	16.866	1.353	1.00	40.34	O
ATOM	3643	O	HOH W 750	-0.652	-13.819	26.307	1.00	37.72	O
ATOM	3644	O	HOH W 751	-16.718	18.776	24.986	1.00	35.76	O
ATOM	3645	O	HOH W 752	1.865	25.663	24.649	1.00	47.61	O
ATOM	3646	O	HOH W 753	-13.737	24.546	15.075	1.00	37.78	O
ATOM	3647	O	HOH W 754	-9.395	-6.980	23.658	1.00	37.95	O
ATOM	3648	O	HOH W 755	-7.242	-17.338	3.484	1.00	35.71	O
ATOM	3649	O	HOH W 756	-14.551	7.995	36.684	1.00	42.33	O
ATOM	3650	O	HOH W 757	6.004	-10.173	33.271	1.00	43.20	O
ATOM	3651	O	HOH W 758	-22.433	-25.916	24.612	1.00	44.28	O
ATOM	3652	O	HOH W 759	-11.987	33.018	34.560	1.00	45.59	O
ATOM	3653	O	HOH W 760	-34.763	-33.480	16.275	1.00	41.73	O
ATOM	3654	O	HOH W 761	-19.578	24.676	30.283	1.00	41.97	O
ATOM	3655	O	HOH W 762	-11.338	15.011	37.069	1.00	44.56	O
ATOM	3656	O	HOH W 763	-24.696	21.287	30.967	1.00	42.14	O
ATOM	3657	O	HOH W 764	-16.602	15.421	38.319	1.00	45.73	O
ATOM	3658	O	HOH W 765	-19.820	-5.270	39.671	1.00	45.41	O
ATOM	3659	O	HOH W 766	-15.889	-6.150	45.231	1.00	40.67	O
ATOM	3660	O	HOH W 767	10.088	4.184	24.167	1.00	37.00	O
ATOM	3661	O	HOH W 768	5.869	-2.731	24.759	1.00	44.55	O
ATOM	3662	O	HOH W 769	-13.598	-13.136	-1.207	1.00	43.50	O
ATOM	3663	O	HOH W 770	-16.943	-12.615	-4.052	1.00	42.67	O
ATOM	3664	O	HOH W 771	-19.506	-15.461	8.721	1.00	34.82	O
ATOM	3665	O	HOH W 772	-6.812	24.654	17.245	1.00	38.59	O
ATOM	3666	O	HOH W 773	-6.135	26.262	19.363	1.00	43.16	O
ATOM	3667	O	HOH W 774	-3.497	26.708	19.343	1.00	42.73	O
ATOM	3668	O	HOH W 775	6.433	11.419	20.694	1.00	38.53	O
ATOM	3669	O	HOH W 776	8.201	11.377	22.722	1.00	44.78	O
ATOM	3670	O	HOH W 777	-22.217	20.942	19.327	1.00	45.24	O
ATOM	3671	O	HOH W 778	-4.105	12.384	2.883	1.00	47.83	O

[0768]

ATOM	3672	O	HOH W 779	-11.571	-1.576	1.513	1.00	40.69	O
ATOM	3673	O	HOH W 780	-36.583	-21.486	19.922	1.00	47.00	O
ATOM	3674	O	HOH W 781	-3.029	-33.084	-1.044	1.00	42.25	O
ATOM	3675	O	HOH W 782	7.916	-2.787	43.504	1.00	52.20	O
ATOM	3676	O	HOH W 783	-20.356	3.411	23.314	1.00	39.22	O

[0769] 3. 整个复合体结构：

[0770] LT1009 的 Fab 片段结构展示标准免疫球蛋白域折叠。抗体的结构新颖性源于其高亲和力的生物活性脂质结合 ($K_D = 10^{-5}$ nM) 并直接参与一对钙离子在 S1P 中结合,如图 3a 所示。这被认为是第一个金属离子架桥抗体及其抗原表位的晶体结构的知名例子。

[0771] 在其复杂的结合状态中 S1P 的配体构采用微卷构造,由于其完美地符合其精确接近理想的立体化学结构、键长和角度的电子密度。除了两个架桥的金属离子,对 S1P 的最突出的特点:LT1009 的 Fab 复合结构是该范围(约 70%)达到该配体几乎完全被其抗体吞没。当制备衍生的 S1P 半抗原用于免疫接种时,暴露的部分包括大部分的磷酸盐头部和烃类尾的最末端碳原子,这是连接点。因此,LT1009 的 Fab 密切接触几乎所有的 S1P 原子。

[0772] 为了努力确定在我们的精致结构中原始的金属离子,我们进行了对溶液中复合物的电感耦合等离子体(ICP)光谱研究。这些研究揭示了在结晶之前存在的 Ca^{2+} 对蛋白质中的复合物大致为 2 : 1 的化学计量比。无 Mg^{2+} 或 Mn^{2+} 的离子存在于这些复合物。这结果表明,这两个离子或钙离子,我们观察到的,抗体 / 配体复合物在 X- 射线结构中是固有的,而镁离子与乙二醇分子的电子密度观测显示作为结论几乎肯定在该条件下该晶体是生长的。

[0773] 引人注目的是,似乎这两个钙原子进行调解抗体轻链的侧链和脂质磷酸基团之间相互作用。这种金属桥型是非常不寻常的在抗体抗原相互作用中。值得注意的是,在整个完整的 TgG 的纯化、蛋白质的消化、Fab 纯化和广泛的透析中,钙原子保持结合力,并且所有这些缓冲液没有进行补充钙。这种 LT1009 对钙的明显的强亲和力与晶体结构一致;在 LT1009 中所有钙原子和并列的氧原子之间的距离小于 $2.3\text{\AA}$,并具有良好的几何结构。在结构上,通过四个天门冬氨酸残基侧链,其中包括两个二价的相互作用的来自 CDR 的 L1 的天冬氨酸 D30 和 D32 来协调金属原子。(图 3a)。有趣的是,当用 ICP 分析任一未结合是整个 LT1009 的 IgG 或 Fab 片段时,检测到的钙离子数量相当于不到每个结合位点 1 个金属离子。

[0774] LT1009-S1P 的互相作用中的钙的角色已被确定用金属螯合剂。用 EDTA 滴定 LT1009,其非特异性螯合二价金属,或 EGTA,其特异性螯合钙离子,显示约 100 倍于任意螯合剂消除 S1P 的结合(图 3b)。虽然不希望被理论束缚,这可能是由于 EDTA/EGTA 的处理与 S1P 的争夺钙离子,而不是替换结合的金属,由于 LT1009 广泛透析后,带有高浓度 EDTA 的尖峰抗体不会呈现抗体无活性。当整个 LT1009 的 IgG 先用 $50\text{ }\mu\text{m}$ 的 EDTA 或 EGTA,预孵育,通过增加任一 Mg^{2+} 或 Ca^{2+} 可以救出结合的 S1P。这些结果表明,这两个镁离子和钙离子是能架桥 LT1009 抗体及其 S1P 的抗原,并说明在复合物中结合的 Ca^{2+} 极其稳定。

[0775] 该协调领域是由来自 LT1009 轻链和 S1P 的磷酸基的两个氨基酸的侧链组成。通过一个终端 syn^{-1} 键,这两个钙离子是八面式地协调无论从任一抗体轻链中的天冬氨酸 D31 到钙(指定 Ca1)和从抗体轻链中的天门冬氨酸 D92 到其他钙(指定 Ca2)。架在轻链的 30 和 32 的位置天门冬氨酸的侧链之间两个桥提供一对键给每一个金属离子。分别两对水分子占据第四和第五离子配体的对称类似位点。最后,来自 S1P 磷酸头基团的氧原子通过

桥完成两个离子的协调。这个配体安排使两个钙离子在相互的 $3.81\text{\AA}$ 之内没有任何直接连接的原子。

[0776] 除了在 2 个结合的钙原子和磷酸头基团氧原子两者之间的静电作用,也有在 LT1009 和 S1P 的氨基醇区两者之间的氢键。无论是 S1P 的 C2-氨基酸和 C3-羟基都参与了两个氢键。只有 LT1009 轻链的谷氨酸 E50 羧酸和 S1P 的氨基两者之间的氢键涉及氨基酸侧链。这种相互作用被认为是关键的特异性。C3-羟基部分和两个来自 CDR-H3 的甘氨酸 99 和丝氨酸 100 的主链氨基化合物形成氢键。

[0777] S1P 与 LT1009Fab 之间保持的联系是其疏水性的本性。这些包括来自轻链和苏氨酸 T33 的氨基酸残基亮氨酸 L94 和苯丙氨酸 F96、组氨酸 H35、丙氨酸 A50、丝氨酸 S52、组氨酸 H54、异亮氨酸 I56、赖氨酸 K58、苯丙氨酸 F97、酪氨酸 Y98、苏氨酸 T100A 和来自抗体重链的色氨酸 W100C (Kabat 编号)。虽然其中有些含有极性 or 带电侧链,每个有助于建立碳原子密集网络,并创建周围的脂类脂肪族尾巴的疏水通道。重链的 CDR-H3 的环似乎折叠越过结合到抗体的 S1P 上面的脂质的顶部,与酪氨酸 Y98 认为起了一“门”或“锁定”的作用,其通过范德华 (van der Waals) 力,越过结合的 S1P 分子并紧扣到在轻链位置 94 的亮氨酸侧链和在重链位置 58 的赖氨酸的侧链。

[0778] 为了证明二价金属在 Fab-S1P 相互作用中的作用,结合到固定的 S1P 衍生物的 LT1009Fab 通过使用表面等离子体共振 (Surface Plasmon Resonance) (SPR) 和 / 或钙元素测量。采用磺胺基 MBS 耦合将 C18 巯基 S1P (S1P-SH) 涂在 ProteOn GLM 传感器芯片上忽略 LT1009 的 Fab。结果表明,通过降低平衡解离结合常数 (KD), $50\text{ }\mu\text{M}$ 的氯化钙存在显著促进复合物的形成,超过 100 倍 (表 12)。这些数据是完全与晶体结构,诱变,以及证明二价金属,包括钙,在 LT1009Fab-S1P 的复合物的形成中起主要作用的现有螯合剂的结合研究是一致的。

[0779] 表 12 结合到 S1P 的 LT1009 和 / 或钙元素

[0780]

缓冲液 10mM HEPES, pH7.4, 150mM NaCl, 0.005% tween-20, 0.1mg /ml BSA	S1P-SH 密度 (RU)	k_a ($\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$)	k_d (s^{-1})	KD (nM)
无 CaCl_2	600	$5.5\text{E}+4$	$7.03\text{E}-3$	131
+ $50\text{ }\mu\text{M}$ CaCl_2	900	$3.03\text{E}+5$	$3.00\text{E}-4$	0.99

[0781] 例子 18: 抗体 - 脂类复合物的突变和生物化学特性

[0782] Lpath 公司的免疫 Y2 技术为快速分析多个抗体变异体的脂质结合特性提供了一个功能强大、灵敏、可靠的方法。这个平台披露于 Lpath 公司的专利申请 US20070281320 (律师案卷编号 LPT-3100-UT1), US20080138334 (律师案卷编号 LPT-3100-UT2) 和 US20080090303A1 (律师案卷编号 LPT-3100-UT3), 所有这些内容合并于此用于各种用途。

[0783] 免疫 Y2 平台依赖于用于免疫原制备衍生的生物活性脂质以及检测和表征的方法。高活性的巯基共价连接到脂肪的脂质链末端碳使巯基 S1P 和 LPA (包括 C12 和 C18 的异构体等) 直接耦合到表面等离子体共振 (SPR) 芯片或共轭与蛋白质 (如, 白蛋白) 作为对酶联免疫检测法 (ELISA) 的涂层材料。有了这项技术, 抗体 - 脂类相互作用的研究可以

直接或通过涂在板上的脂类和溶液中其他脂质之间竞争。这种竞争 ELISA 措施检测野生型 (WT) 或对多种结构相关的脂类的突变抗体的交叉反应。例子 1 和 2, 和下文说明 ELISA 试剂盒。ELISA 结果证实, 抗 S1P 和抗 LPA 抗体的 LT1009 和 LT3015 对他们的脂类目标具有高特异性。直接结合 ELISA、竞争 ELISA 和 SPR 方法被用来确定能识别那些变异的并结合脂类的抗 S1P 和抗 LPA 抗体的可变区变异中的氨基酸的作用。

[0784] 1. 抗体变异的生成

[0785] 这些技术有几个实践优势, 如有关少量的所需材料进行实验。SPR 要求仅仅微克的量在直接结合时并且竞争 ELISA 使用特定的抗体仅毫微克。因此, 基本上任何所需的突变的抗体拥有可通过瞬时转染 HEK293 细胞产生。这些培养通常会产生 10-50 微克 / 毫升的抗体, 因此需要少量的试剂, 并提供一个符合成本效益, 有效的方法来产生足够的材料, 来充分体现每个抗体的变异体。这些实验的另一个优点是可以使用澄清上清进行结合研究, 从而消除了纯化步骤。然而, 分泌进入上清的抗体使用蛋白 A 亲和层析容易被纯化, 如果需要的话。使用这种生产方式, 几个抗体变异体可以同时进行研究。全面的在晶体结构中接触脂类的氨基酸的分析, 可以进行评估, 以确定对脂类结合和特异性的影响。

[0786] a. 突变。使用 QuikChange 定点突变试剂盒 (Stratagene 公司, 加州圣地亚哥, Cat 号 200524), 创建在重链和轻链的可变区内的含有突变的质粒构造。进行个别反应与 50ng 的双链 DNA 模板, 2.5U 的 PFU Ultra HF DNA 聚合酶和相应的缓冲液 (Stratagene 公司, Cat 号码 200524), 10mM 的 dNTP 混合并且每 125ng 悬浮在 5mM 的 Tris-HCl (pH 值 8.0) 中的突变寡核苷酸 (提供在试剂盒中) 和 0.1mM 的 EDTA。最初的变性在 95°C 下进行 30 秒, 随后 16 个循环扩增: 95°C 下 30 秒, 55°C 下 1 分钟并且, 68°C 下 8 分钟。随后温度循环, 然后最终反应应用 DpnI 消化在 37°C 下消化 1h, 以除去甲基化的亲本 DNA。由此产生的突变转化进入为能胜任的 XL1- 蓝大肠杆菌并种植在含有 50 μ g/ml 氨苄青霉素的 LB- 琼脂中。筛选出的菌落经 DNA 测序证实突变存在。每个突变培养在 1 升培养摇瓶中并利用 Qiagen 公司瓦伦西亚的 CA (Cat 号 12362) 的 EndoFree 质粒纯化试剂盒来纯化。

[0787] b. 哺乳动物细胞中的突变抗体的表达和生成。含有突变纯化的质粒利用 293fectin 进入人体胚胎肾脏细胞系 293F 并利用 293F-FreeStyle 媒介 (Invitrogen 公司) 进行培养。依照制造商的说明, 转染轻, 重链质粒均在 0.5 微克 / 毫升。用 SDS-PAGE 分析判断纯度和结构的完整性。在还原条件下, 重链和轻链预期的质量为 25kDa 和 50kDa, 而在非还原条件下, 观察单一链, 预期的质量约 150kDa。

[0788] c. 突变抗体的纯化。表达自瞬时转染的突变抗体用作为描述野生型抗体的蛋白 A 亲和层析进行纯化。抗体浓度测定采用定量 ELISA。

[0789] d. 定量 ELISA。羊抗人 IgG-Fc 抗体 (Bethyl 公司, 蒙哥马利得克萨斯州, 猫编号 A80-104A 条, 1 毫克 / 毫升) 用碳酸盐缓冲液 (100mM 碳酸氢钠, 33.6mM 碳酸钠, pH 值 9.5) 稀释 1 : 100。板涂有 100 微升 / 井涂层溶液, 并在 37°C 下孵化 1 小时。然后板洗净用 4 倍的 TBS-T (50mM Tris, 0.14M 氯化钠, 0.05% 吐温 20, pH 值 8.0), 并用 200 μ L/well 的 TBS/BSA (50mM Tris, 0.14M 氯化钠, +1% 牛血清白蛋白 (BSA), pH 值 8.0) 在 37°C 下封锁 1 小时。用足够数量的重复运行在无结合力的板上制备样品和标准。

[0790] 制备该标准通过稀释人参考血清 (Bethyl 公司, RS10-1104 毫克 / 毫升) 在 TBS-T/BSA (50mM 的 Tris, 0.14 氯化钠, 1% 牛血清白蛋白, 0.05% 吐温 20, pH 值 8.0) 中, 随后稀

释:500ng/ml,250ng/ml,125ng/ml,62.5ng/ml,31.25ng/ml,15.625ng/ml,7.8125ng/ml 和 0.0ng/ml。制备样品通过在 TBS-T/BSA 适当稀释,使样品进入这个标准曲线的范围,绝大多数线性范围从 125ng/ml 到 15.625ng/ml。之后板洗涤 4 次用 TBS-T,100 μ L 的标准 / 样品制剂添加到每个井,在 37℃ 下孵化 1 小时。接下来,板洗涤 4 次用 TBS-T,然后在 37℃ 下孵化 1 小时与 100 微升 / 井的 HRP- 羊抗人 IgG 抗体 (Bethyl 公司 A80-104P,1 毫克 / 毫升) 在 TBS-T/BSA 中稀释 1 : 150000。板洗涤额外 4 次用 TBS-T 的额外时间并且利用 100 微升 / 井 TMB 底物在 4℃ 下扩增。7 分钟后,通过加入 100 μ L/well 的 1M 硫酸停止反应。在 450 纳米下检测 OD。数据分析软件使用 GraphpadPrizm。

[0791] e. 直接结合 ELISA。微孔 ELISA 板 (Costar, Corning Inc. 公司, Lowell MA, Cat No. 3361), 涂有任意结合到稀释在 0.1M 碳酸盐缓冲液 (pH9.5) 的去脂牛血清白蛋白的 S1P 或 LPA, 在 37℃ 下 1 小时。板洗涤用 PBS (137mM 氯化钠, 2.68mM 氯化钾, 10.1mM 磷酸氢二钠, 1.76mM 磷酸二氢钾, pH 值 7.4), 并且用 PBS/BSA/Tween-20 封锁, 在室温下 1 小时或在 4℃ 下隔夜。对于初步孵化 (室温 1 小时) 稀释曲线的 (0.4 微克 / 毫升, 0.2 微克 / 毫升, 0.1 微克 / 毫升, 0.05 微克 / 毫升, 0.0125 微克 / 毫升和 0 微克 / 毫升) 的野生型或突变型抗体得以建立 (100 微升 / 井)。板洗涤并用 100 μ L/well 的 HRP 标记的羊抗鼠 (1 : 20,000 稀释) (Jackson ImmunoResearch 公司, West Grove PA, Cat. No. 115-035-003) 或 HRP 标记的羊抗人 (H+L) (1 : 50,000 稀释) (Jackson 公司, Cat. No. 109-035-003) 在室温下孵化 1 小时。洗涤后, 用四甲基联苯胺底物 (Sigma 公司, Cat No T0440) 扩增过氧化物酶并且通过增加 1M 硫酸来淬灭。在 450nm 下使用 Thermo Multiskan EX 测量光密度 (OD 值)。原始数据传送到 GraphPad 软件并且产生半最大效应 (EC50 值) 和最大结合吸光度 (Vmax 值) 的脂类浓度使用符合饱和结合曲线的 4- 参数非线性最小二乘来计算。

[0792] f. 脂质竞争检测。在溶液中的各种脂质通过 WT/ 突变抗体能够抑制直接的 S1P 或直接的 LPA 结合可使用 ELISA 检测方式测试。微孔 ELISA 板 (Costar 公司, Cat No 3361) 涂有稀释在 0.1M 碳酸盐缓冲液 (pH9.5) 的 S1P 在 37℃ 下 1 小时。板用 PBS (137mM 氯化钠, 2.68mM 氯化钾, 10.1mM 的磷酸氢二钠, 1.76mM 磷酸二氢钾, pH 值 7.4) 洗涤并用 PBS/BSA/Tween-20 封锁, 在室温下 1 小时或在 4℃ 隔夜。对于初步孵化, 0.4 微克 / 毫升的抗体和指定数量的脂类加入 ELISA 板的井中, 在室温下孵化 1 小时。板洗涤并用 100 μ /well 的结合羊抗鼠 (1 : 20,000 稀释) 的 HRP (Jackson 公司, Cat No 115-035-003) 或结合羊抗人 (H+L) (稀释 1 : 50,000) 的 HRP (Jackson 公司, Cat No 109-035-003) 在室温下孵化 1 小时。洗涤后, 用四甲基底物强化过氧化反应并且通过添加 1M 硫酸来停止。使用一 Thermo Multiskan EX 在 450nm 下测量光密度 (OD 值)。抑制的最大结合吸光度 (Vmax 值) 和百分比利用 Excel 软件绘制的 Lineweaver-Burke 线性回归图计算。

[0793] g. 表面等离子体共振。在 ProteOn 光学传感器 (BioRad 公司, Hercules CA) 上收集所有结合力的数据。疏脂类结合到马来酰亚胺改良的 GLC 传感器芯片 (Cat No 176-5011)。首先, 用等量的 sulfo-NHS/EDC 混合物激活 GLC 芯片 7 分钟之后, 经过 7 分钟的乙二胺阻断步骤。下一步 sulfo-MBS (Pierce Co Rockford 公司, IL, Cat No 22312) 经过表面以 0.5mM 的浓度在 HBS 缓冲液 (10mM HEPES, 150mM 氯化钠, 0.005% 吐温 20, pH 值 7.4) 中。该疏脂类被稀释进入 HBS 缓冲液至浓度 10 μ M, 1 μ M 和 0.1 μ M 并 7 分钟注射产生不同的脂类密度表面 (约 100RU, 约 300RU, 约 1400RU)。接下来, 对野生型和突变抗体的结合

数据收集使用 3 倍稀释系列从 25nM 作为最高浓度开始。表面再生用 10 秒脉冲的 100mM 盐酸。在 25℃ 下收集所有数据。使用引用表面以及空白注射进行控制。为了提取结合参数，使用 1- 位点 2- 位点模型，该数据是全局适合的。

[0794] 2. 消除脂类结合的突变设计

[0795] 最初，在抗 S1P 和抗 LPA 抗体中的突变被设计用生化技术测试 X- 射线结构。在可变区的氨基酸，其在化合物中直接接触脂类，被旨在减少在 SRP 中的结合并直接结合 ELISA 的氨基酸替换。因此，研究氨基酸的静电电荷、极性和疏水性的重要性。以初步数据为基础，目前认为，氨基酸采用静电和氢键的相互作用识别 S1P 的头基团，然而疏水残基使 S1P 的脂肪碳链保持稳定。因此，可以相信，结合脂类头基团到丙氨酸或带有相反电荷的残基的突变残基将消除脂质结合。此外，这种形式的疏水口袋里残基的替换选择与带电，极性氨基酸（如谷氨酸），目的是极大地改变了可变区静电表面，并且隔离水进入疏水结合口袋，大大简化复杂的稳定。

[0796] 这些实验还确定在可变区影响脂质结合和特异性的位点。这是目前认为，在可变区中数量有限的位点为脂质识别提供了决定因素。在这些位点的微妙氨基酸替换（如谷氨酰胺对天冬酰胺）被认为是对脂质结合力或特异性产生戏剧性的效果。在这里，调查的目的是探讨侧链的大小，以及该框架中的残基支持残基直接接触脂质的位点和导向作用。通过‘微调’抗体脂质相互作用，经保守突变，它被认为有可能提高其同源脂质抗体的整体亲和力，或改善复合体的有效期。据称，这是通过提高其能力来隔离和中和生物活性脂类目标来增强抗体的治疗潜力。

[0797] 在人类化单克隆抗 S1P 抗体 LT1009S1P 的发展中，大量的生化研究，提出了表征 S1P 的结合，交叉反应，热稳定性和溶解性，如上所述。用位于重链和轻链中的抗原结合面内的点突变设计多个抗体的变异体。这些变异体的生产，纯化及其 S1P 的结合亲和力均采用直接结合 ELISA 法检测，如上所述。变异数个溶剂暴露精氨酸残基（在 CDRL2 中的 R55，在 CDRH2 中的 R54 和在 CDRH2 中的 R56，使用顺序编号）不影响 S1P 的亲和力（图 2a）。然而，CDR H1 中的组氨酸 H35 的突变，导致了显著改变 S1P 的结合力，与野生型相比。这个残基突变对丙氨酸并不显著改变 S1P 的结合，而包含谷氨酰胺的变异体在这个位置上的替换表现出在 EC50（从约 80ng/ml 的野生型到约 160ng/ml 的 H35Q）中增加两倍，说明降低 S1P 的约束力，并对在此位置（H35E）的谷氨酸突变完全消除了可衡量的 S1P 的结合力（图 2a）。同时不希望被理论界，这些数据表明，在 CDR H1 中位置 35 可能形成与复合物中的 S1P 疏水性接触。事实上，当这些位置上的突变映射到初始 X 射线结构上，在重链中的组氨酸 H35 显出对 S1P 的疏水尾巴紧紧包裹，并替换到谷氨酸急剧改变静电环境，以创造一个不利结合袋（图 2b）。这是与观测相一致，即丙氨酸的变异体，形成积极有利的疏水相互作用，保留 S1P 的结合力。在重链中的酪氨酸 98 突变为丙氨酸也导致了结合力的显著下降。其他的 LT1009 变异体含有精氨酸突变（CDR L2 中的 R55，CDR H2 中的 R54 和 CDR H2 中的 R65），其不显示在 S1P 结合中的明显差异，与野生型相比，是远离在 LT1009Fab/S1P 复合物中的结合 S1P。这些数据表明，结构性和生化的数据具有良好的一致性，并建议对 LT1009Fab/S1P 和 LT3015Fab/LPA 复合物的晶体结构提供可靠的结构基础用于理解和操作抗体中特定的作为脂质识别的主要决定性因素氨基酸残基。

[0798] 在 LT1009Fab/S1P 结构检测中，一个有趣的特点是 CDR H3 中的 Y102 位点。在 S1P

结合确认中,该酪氨酸残基侧链显出折叠越过的 S1P 的烃类尾,向下夹紧该脂类。在此构象中,脂质不能自由脱离抗体。基于这个结构,相信在 CDR H3 或该 Y102 侧链 rotamer 位置的构象变化是发生的,其允许脂类解离。虽然不希望被理论界,这被认为在 LT1009-S1P 的复合物的有效期中发挥了重要作用。

[0799] 为了进一步探讨这个‘酪氨酸门’机制,在 CDRH3 中位置 102 突变为丙氨酸并且对 S1P 结合的突变异体进行了测量。该平衡 S1P 结合力的 Y102A 突变的常数高出野生型约 4 倍,表明该突变亲和力对脂质显著降低。然而,结合力的损失不是绝对的正如在钙结合位点中的突变(图 3c)。将来利用表面等离子体共振 (SPR) 的实验已被计划,以确定是否发生变异 Y102 的动力学影响比平衡的更大。虽然不希望再被理论束缚,预期突变解离率大大高于野生型抗体。

[0800] 最后,在 LT1009CDR L2 中的变异谷氨酸 E50 的作用进行了研究;这种氨基酸进行了预测,以形成与 S1P 的特异性相互作用。计算研究表明,在 S1P 中的铵基团在“自由”脂类中可能包含一 +1 价。这与观察到的结构是一致的,这说明形成铵离子与在 CDR L2 中的 E50 的带负电荷的侧链的形成静电相互作用。我们猜测,这种相互作用可能是 S1P 专一性的主要决定因素,并且变异该位点将大大降低 S1P 的结合力。正如预期的那样,对丙氨酸变异这个位点将消除 S1P 的结合(图 3c)。总之,这些研究验证 LT1009Fab/S1P 晶体结构并澄清 LT1009 的立场,即对脂质结合是重要的。

[0801] 3. 对调节脂类特异性的突变设计

[0802] 一旦支配脂类识别的主要决定因素已经确定,产生抗体变异和与其他脂类的交叉反应使用竞争 ELISA 测定。利用分子建模软件演变 S1P 和 LPA 成结构相关的脂肪,在可变区的被替换位点是确定的。最终,变异体库将被建立,提供了多种脂类的快速分析。由于脂类,包括生物活性脂质,的结构空间是小的,调节抗体的脂类的特异性的任务是易于管理的一个,对蛋白抗原的抗体的情况是不一样的,其在二级和三级结构中有更大更多变量。

[0803] 在 S1P₁ 前模拟研究中确定了单一的谷氨酸残基,当突变谷氨酰胺导致受体被激活并被 LPA 内在化。[见, Wang, D. A., et al. (2001) J Biol Chem, 2001. 276 :49213-20]。该同样的研究基团也指出在 LPA 受体, LPA1-3, 中的单一位点,其中单个谷氨酰胺到谷氨酸替换使受体对 S1P 的反应更敏感。[见, Valentine, W. J., et al. (2008) J Biol Chem. 283 : 12175-87.]。该模型研究预测谷氨酸/谷氨酰胺残基与 S1P 一级氨基基团相互反应。有趣的是,在 LT1009Fab/S1P 复合物中,这部分与 CDR L2 轻链中的谷氨酸 E50 形成类似的静电作用。因此,相信在变异的 CDR L2 中的谷氨酸 E50 对谷氨酰胺将导致 LT1009 获得 LPA 结合的活性。另外,我们可以从抗 LPA 的单克隆抗体中替换整个 CDR L2,因为谷氨酸 E50 是直接接触脂类的 CDR L2 上唯一的位置。我们认为,无论来自 LT1009 或 LT3015,或两者兼而有之的 CDRs,其连接磷脂基团,可用于设计对其他生物活性脂类,特别是血溶性脂类的抗体。

[0804] 也认为,目前的 VH 框架可能有利的,对血溶性脂类的通用的结合口袋。LT1009 和 LT3015 的重链可变区序列在 CDR 以外有 93% 一致的(正如所料,在这种情况下,CDR 只有更低的一致性 46%)。该 VK 序列在 CDR 以外有 59% 的一致性(在 CDR 内 19% 一致性)。在 LT1009Fab/S1P 结构中,较少保守的 Vk 区专有地与 S1P 头部接触,其与 LPA 是不同,然而高度保守的重链可变区主要接触烃链,这是 S1P 与 LPA 之间的化学性保守。事实上,可变区

之间的同源性直接关系到脂类区之间的化学相似性,表明在抗体-脂类相互作用的共同机制,我们可能能够利用它们生产 CDR 库,特异性识别各种区别生物活性脂类的结构和功能基团。通过使用 CDR 的不同组合,它被认为是可能要开发新的抗体,在硅片中,针对广泛的治疗靶点。在此披露的对 S1P-LT1009 的晶体结构将作为一个为在硅片建模方向上的模板。不同的生物活性脂类停靠在 S1P 的结合袋中,并且该抗体将在硅片演变,使得新的抗体形成稳定的相互作用可用于或类似于在此对 LT1009 和 S1P 的描述。一旦其他共结晶可被利用(如,人类化的抗溶血磷脂酸(LPA)抗体和 LPA),可以预见,从多个共结晶,特别是生物活性脂类抗体的共结晶,可能一起被用于设计新型抗脂类抗体的。

[0805] 现在已经证明,对谷氨酰胺,轻链上位点 50 的谷氨酸的突变改变抗体的特异性。虽然不希望被理论界,在复合体中鞘氨醇-1 磷酸盐(S1P)的晶体结构与 LT1009 的 Fab 片段表明抗体的 S1P 的特异性可以通过与位于脂类的 C2 位置的铵基团的相互作用的来管理。在生理条件下,这部分无论在 S1P 还是二氢 S1P 中都可能是带正电荷的,这表明对 Fab 的高亲和力,并且中利于对 Fab 有相对较小的亲和力的鞘氨醇和鞘氨醇磷脂酰胆碱(sphingosylphosphorylcholine)。在 S1P 结构中,铵形式单一,与谷氨酸位置 50 的侧链静电相互作用,从抗体轻链突出。这些意见引起了猜测,改变在这个位置的氨基酸可以调节抗体对其他脂类目标,如溶血磷脂酸(LPA),的特异性。

[0806] 为了验证这个想法,这谷氨酸(GluL50)突变为谷氨酰胺(GlnL50)并且这些抗体结合到任意 S1P 或 LPA 使用直接 ELISA 检测。正如所料,野生型(WT)的 LT1009 显示了对 S1P 的牛血清白蛋白(BSA)涂层材料的高亲和力,而对涂在板上的 C12LPA 的牛血清白蛋白没有观察到结合活性。与此相反,LT1009GlnL50 突变抗体显示显著较高的对 C12LPA 的牛血清白蛋白的结合亲和力对比与 S1P 的牛血清白蛋白(图 4),这表明这种氨基酸在 S1P 的特异性和在这个位置改变目标特异性的变化上发挥重要作用

[0807] 虽然不希望被理论束缚,这些结果与氨基酸侧链的化学性质和脂质目标的功能团是一致的。在 Fab-S1P 的晶体结构中,S1P 的正电荷铵基团与带负电荷的 GluL50 的侧链形成静电作用。在 LPA 中,铵基团被一种不带电荷的羟基取代,因此对结合到 WT 抗体的有利的静电作用是无效的。该 GlnL50 突变引入了中立者,形成带有 LPA 的羟基基团的氢键的极性侧链。这种相互作用的存在显然使突变 LT1009 稳定结合到 LPA 以及不稳定结合到 S1P。因此,在硅片抗体设计中的抗体已被用在这里得以转换抗 S1P 抗体到结合 LPA 胜于结合 S1P 的抗体。

[0808] 4. 破坏钙结合位点的突变:

[0809] 限制钙在 S1P 中结合的作用采用定点突变进一步调查。在 CDR L1 中的天门冬氨酸 D30 和 D32 被改变为丙氨酸以干扰钙结合位点。抗体生存的这些任意一突变没有结合任何 S1P(图 3c)。电感耦合等离子体(ICP)的光谱仪将用于比较野生型 LT1009 抗体的金属物质,其用 D30A 和 D32A 突变,测量 2 : 1 的金属钙离子:LT1009 的化学计量,以确认钙缺乏。

[0810] 例子 19:抗溶血磷脂酸抗体的纯化和产生

[0811] 申请人最近开发出一种哺乳动物的细胞系(CHO 细胞 CK1sv),其表达 > 0.5 毫克/毫升的人类化,抗溶血磷脂酸单克隆抗体,LT3015。这种稳定的细胞系,利用 50 升生物反应器运行以生产大量的非 GMP 材料。来自生物反应器上清的 LT3015 的纯化导致 > 10 克的抗体材料。LT3015 被制定为在 24mPBS,148mM 氯化钠,pH 值 6.5 中 18 毫克/毫升中,并且该

制剂符合纯化、聚合和 LPA 结合特性的严格规范。因此,合适的材料是适合于木瓜蛋白酶消化、Fab 片段隔离,与 LPA 形成复合物以及 LT3015Fab/LPA 复合物的结晶化。

[0812] 例子 20 :从抗 S1P 的和抗 LPA 人类化抗体的比较获得的信息

[0813] 基于主要结构(氨基酸序列)和三维(晶体)结构,LT1009 和 LT3015 进行了比较。在抗体高变区的氨基酸序列的相对较小差异的功能以区别 LPA 和 S1P 之间的,两生物活性的脂类具有如此高的结构和化学的一致性。抗 LPA 与抗 S1P 的重链可变区序列(重链可变区)在 CDR 以外有 93%的一致性(正如所料,,CDR 有较低的一致性,在这种情况下是 46%)。该 VK 序列(轻链可变区)在 CDR 以外有 59%的一致性(在 CDR 内,有 19%)。关于位置和(如大小和/或氨基酸侧链的电荷)两者之间的抗体序列差异的属性的信息将被用于帮助设计用于 SAR 测试的变异体。

[0814] 更多关于这种区别的信息是基于 LT1009Fab/S1P 复合物在精确度 2.7Å 的分辨率下的晶体结构。类似的方法来确定 LT3015Fab/LPA 复合物晶体结构,如上面介绍的例子。Ch1-3 区的氨基酸组成在 LT1009 和 LT3015 之间是相同的,因此它被认为是用于 LT1009Fab 共结晶的方法和 S1P 也将生成 LT3015Fab 和 LPA 的共结晶。

[0815] *****

[0816] 所有的成分和方法都说明并声明根据本公开可被制造并生效于不过分的试验。虽然本发明的配方和方法已经在首选的实施例中描述,其变化可能被应用到配方和技术,对本技术领域技术人员来说将是显而易见的。对那些在本领域技术人员,所有类似的替代产品和修饰显然在精神和发明的内将被视为作为索赔的附加定义。

[0817] 所有的专利、专利申请和出版物中提到的规格是那些属于本发明技术领域的普通技能的提示性的水平。所有的专利,专利申请和出版物,包括那些优先权或其他声明的利益,此处是通过引用作为参考,对于同样程度每个出版具体和个别说明将被引用作为参考。

[0818] 本发明适当的举例性描述可能实施在缺乏并非在此披露的指定的任何元素情况中。因此,例如,在每一个实例所组成之任何条款”包含”、“包含基本”、“由”可能被替换成其他任何两个术语。术语和短语已采用的描述作为条件而不限,而且没有意向,在使用这样的条款与表达中不含任何所显示的特征描述,或部分,但它是认识到各种各样的修饰都在发明宣称的可能的内。因此,应该要理解的是,虽然本发明优先选择和功能体现进行具体披露、那些熟练的技术人员可以采用概念的修饰和变化来披露,而这种修饰和变化被认为是本发明的内所定义的附加索赔。

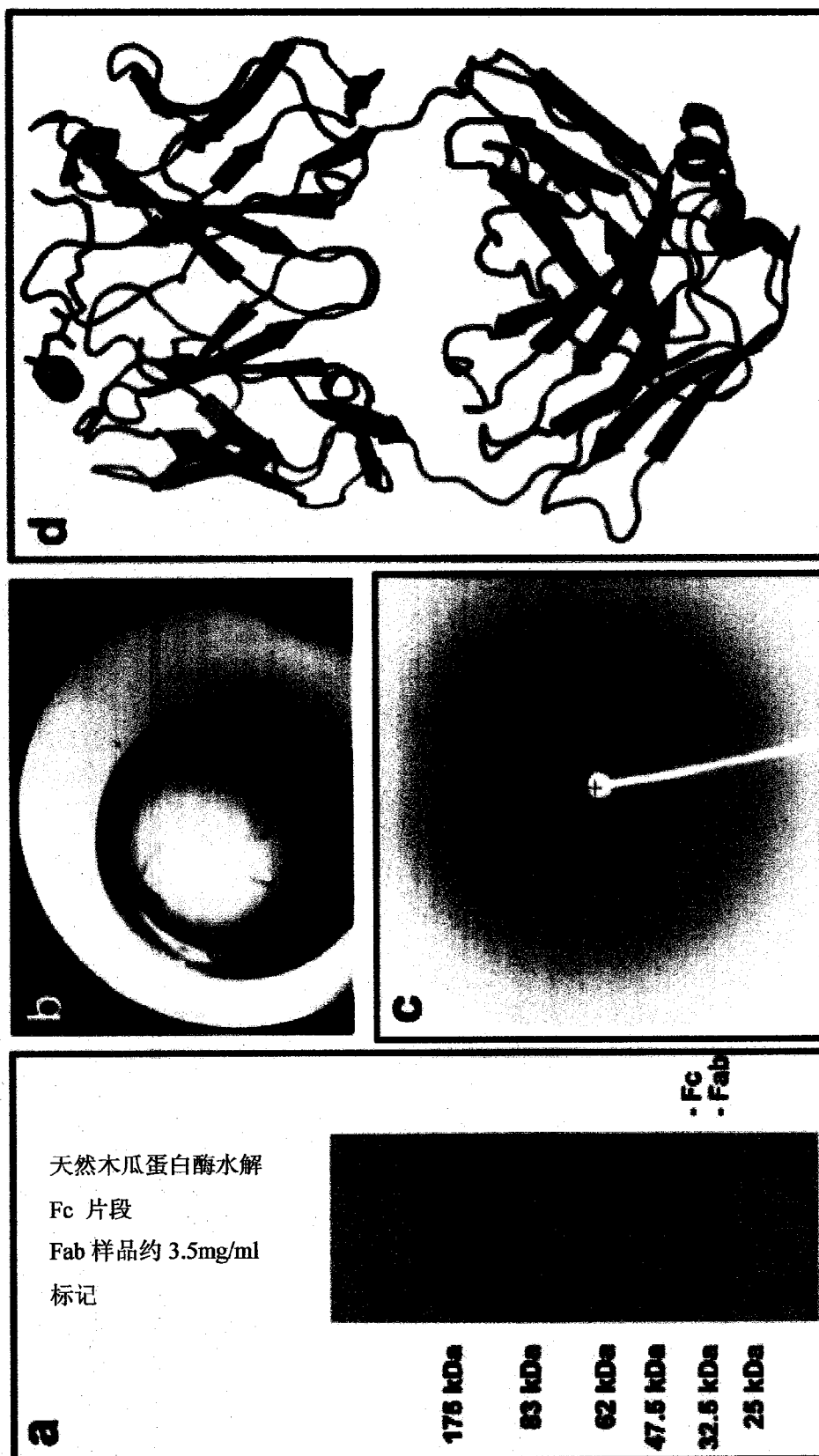


图 1

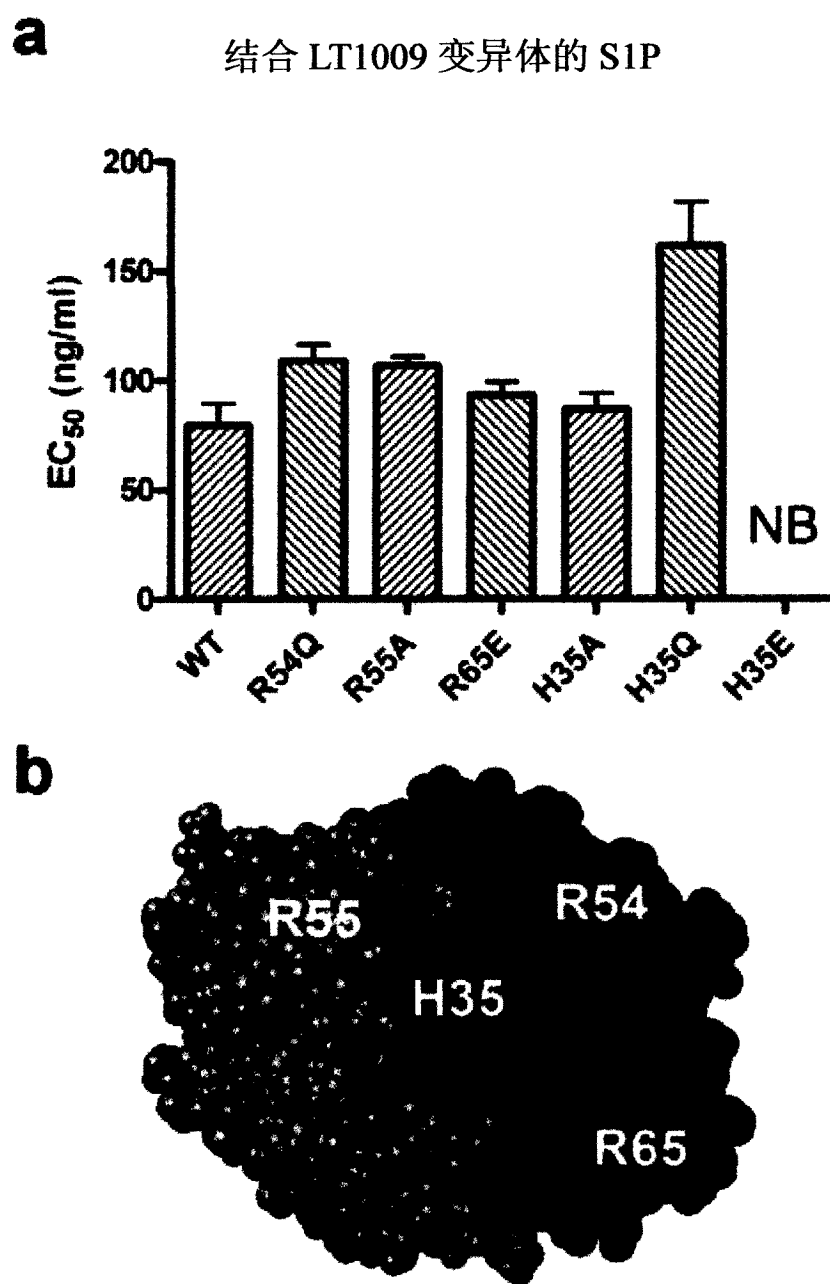


图 2

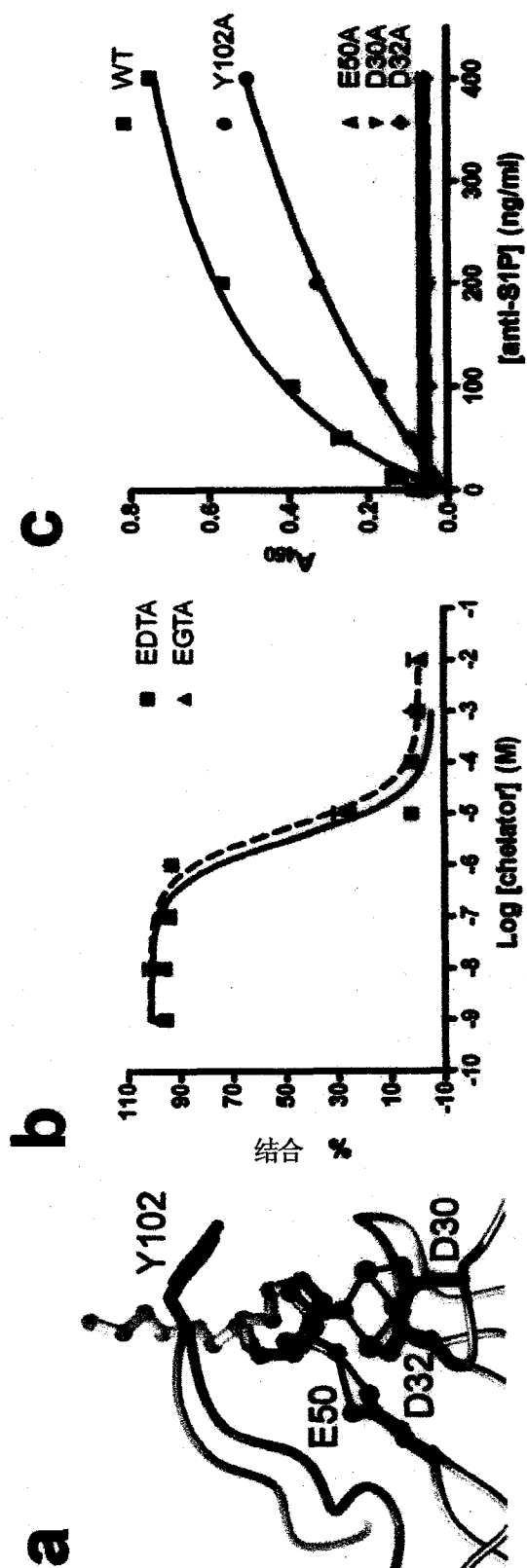


图 3

结合 LT1009 的脂类的突
变 (GlnL50)

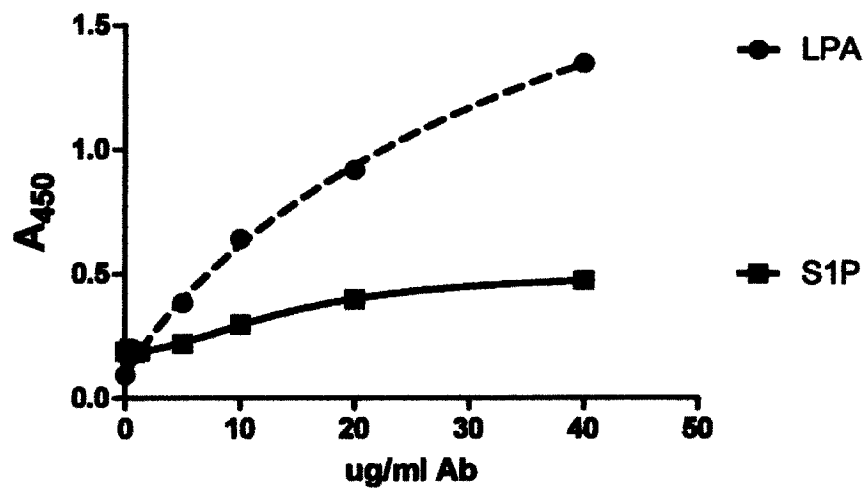


图 4