

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4303475号
(P4303475)

(45) 発行日 平成21年7月29日 (2009. 7. 29)

(24) 登録日 平成21年5月1日 (2009. 5. 1)

(51) Int. Cl.

F 1

C 0 7 K 16/28 (2006. 01)
C 1 2 N 15/09 (2006. 01)
A 6 1 K 39/395 (2006. 01)
A 6 1 P 29/00 (2006. 01)
C 1 2 N 5/10 (2006. 01)

C 0 7 K 16/28
C 1 2 N 15/00 Z N A A
A 6 1 K 39/395 D
A 6 1 K 39/395 N
A 6 1 P 29/00

請求項の数 25 (全 113 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-582193 (P2002-582193)
(86) (22) 出願日 平成14年4月12日 (2002. 4. 12)
(65) 公表番号 特表2004-536580 (P2004-536580A)
(43) 公表日 平成16年12月9日 (2004. 12. 9)
(86) 国際出願番号 PCT/US2002/011521
(87) 国際公開番号 W02002/083854
(87) 国際公開日 平成14年10月24日 (2002. 10. 24)
審査請求日 平成17年3月29日 (2005. 3. 29)
(31) 優先権主張番号 60/283, 794
(32) 優先日 平成13年4月13日 (2001. 4. 13)
(33) 優先権主張国 米国 (US)
(31) 優先権主張番号 60/303, 689
(32) 優先日 平成13年7月6日 (2001. 7. 6)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 592221528
バイオジェン・アイデック・エムエイ・インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ケンブリッジ センター 14
(74) 代理人 100078282
弁理士 山本 秀策
(74) 代理人 100062409
弁理士 安村 高明
(74) 代理人 100113413
弁理士 森下 夏樹

微生物の受託番号 ATCC PTA-3273

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 V L A - 1 に対する抗体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

抗 V L A - 1 抗体であって、該 V L A - 1 抗体の軽鎖相補性決定領域は、配列番号 1 のアミノ酸残基 2 4 ~ 3 3、4 9 ~ 5 5 および 8 8 ~ 9 6 によって規定され、そして該 V L A - 1 抗体の重鎖相補性決定領域は、配列番号 2 のアミノ酸残基 3 1 ~ 3 5、5 0 ~ 6 5 および 9 8 ~ 1 0 7 によって規定される、抗 V L A - 1 抗体。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の抗体であって、該抗体は、配列番号 1 の軽鎖可変ドメイン配列および配列番号 2 の重鎖可変ドメイン配列を含む、抗体。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の抗体であって、該抗体は、ハイブリドーマ m A Q C 2 (A T C C 受託番号 P T A 3 2 7 3) によって産生される抗体と同一の重鎖ポリペプチド配列および軽鎖ポリペプチド配列を含む、抗体。

【請求項 4】

ヒト化抗体である、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 5】

請求項 4 に記載の抗体であって、該抗体は、その軽鎖内に以下の残基：Q 1、L 4、P 4 6、W 4 7 および Y 7 1 の少なくとも 1 つを含むか；またはその重鎖内に以下の残基：D 1、V 1 2、S 2 8、F 2 9、A 4 9、T 9 3、R 9 4 (K a b a t 番号付け規約) の少なくとも 1 つを含む、抗体。

【請求項 6】

請求項 4 に記載の抗体であって、該抗体は、

配列番号 3 のアミノ酸残基 1 ～ 1 0 6 によって規定される軽鎖可変ドメイン配列、および

配列番号 4 のアミノ酸残基 1 ～ 1 1 8 によって規定される重鎖可変ドメイン配列を含む、抗体。

【請求項 7】

請求項 4 に記載の抗体であって、該抗体は、細胞株 h A Q C 2 (A T C C 受託番号 P T A 3 2 7 5) によって産生される抗体と同一の重鎖ポリペプチド配列および軽鎖ポリペプチド配列を含む、抗体。

10

【請求項 8】

請求項 4 に記載の抗体であって、前記重鎖は、残基 2 3 4、2 3 5、2 3 6、2 3 7、2 9 7、3 1 8、3 2 0 および 3 2 2 (E U 番号付け系) からなる群より選択されるアミノ酸残基の 1 つ以上で変異されており、これにより、改変されていない抗体と比較してエフェクター機能に変更を生じるが V L A - 1 に結合し続ける、抗体。

【請求項 9】

請求項 8 に記載の抗体であって、該抗体は、改変されていない抗体と比較してその重鎖内に変異 L 2 3 4 A および L 2 3 5 A (E U 番号付け系) を含む、抗体。

【請求項 10】

請求項 4 に記載の抗体であって、該抗体は、細胞株 h s A Q C 2 (A T C C 受託番号 P T A 3 3 5 6) によって産生される抗体と同一の重鎖ポリペプチド配列および軽鎖ポリペプチド配列を含む、抗体。

20

【請求項 11】

請求項 4 に記載の抗体であって、該抗体は、グリコシル化部位であるアミノ酸残基で変異されており、これによりグリコシル化部位を排除する、抗体。

【請求項 12】

請求項 1 1 に記載の抗体であって、該抗体は、その重鎖内に変異 N 2 9 7 Q (E U 番号付け系) を含む、抗体。

【請求項 13】

請求項 4 に記載の抗体であって、該抗体は、細胞株 h a A Q C 2 (A T C C 受託番号 P T A 3 2 7 4) によって産生される抗体と同一の重鎖ポリペプチド配列および軽鎖ポリペプチド配列を含む、抗体。

30

【請求項 14】

請求項 4 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の抗体および薬学的に受容可能なキャリア

を含む、被験体において関節炎を処置するための組成物。

【請求項 15】

抗体重鎖と抗体軽鎖とを含む抗体であって、

該抗体重鎖は、請求項 1 に記載の抗体重鎖のコード配列を含む単離された核酸によりコードされ、

40

該抗体軽鎖は、請求項 1 に記載の抗体軽鎖のコード配列を含む単離された核酸によりコードされる、

抗体。

【請求項 16】

抗体重鎖と抗体軽鎖とを含む抗体であって、

該抗体軽鎖は、配列番号 1 のコード配列を含む単離された核酸によりコードされ、

該抗体重鎖は、配列番号 2 のコード配列を含む単離された核酸によりコードされる、
抗体。

【請求項 17】

抗体重鎖と抗体軽鎖とを含む抗体であって、

50

該抗体軽鎖は、ハイブリドーマmAQC2（ATCC受託番号PTA3273）によって產生される抗体の軽鎖のコード配列を含む単離された核酸によりコードされ、

該抗体重鎖は、ハイブリドーマmAQC2（ATCC受託番号PTA3273）によって產生される抗体の重鎖のコード配列を含む単離された核酸によりコードされる、
抗体。

【請求項18】

抗体重鎖と抗体軽鎖とを含む抗体であって、

該抗体軽鎖は、細胞株hAQC2（ATCC受託番号PTA3275）によって產生される抗体の軽鎖のコード配列を含む単離された核酸によりコードされ、

該抗体重鎖は、

細胞株hAQC2（ATCC受託番号PTA3275）によって產生される抗体の重鎖のコード配列、

細胞株haAQC2（ATCC受託番号PTA3274）によって產生される抗体の重鎖のコード配列、および

細胞株hsAQC2（ATCC受託番号PTA3356）によって產生される抗体の重鎖のコード配列

からなる群より選択されるコード配列を含む、単離された核酸によりコードされる、
抗体。

【請求項19】

抗体重鎖と抗体軽鎖とを含む抗体であって、

該抗体軽鎖は、配列番号3の残基1～106のコード配列を含む単離された核酸によりコードされ、

該抗体重鎖は、配列番号4の残基1～118のコード配列を含む単離された核酸によりコードされる、

抗体。

【請求項20】

請求項16に記載の単離された核酸を含む、ベクター。

【請求項21】

組織中のVLA-1レベルを決定する方法であって、

該組織を請求項1に記載の抗体と接触させる工程、および

該抗体の該組織に対する結合を決定し、これにより該組織中のVLA-1レベルを決定する工程、

を包含する、方法。

【請求項22】

ハイブリドーマmAQC2（ATCC受託番号PTA3273）の細胞。

【請求項23】

細胞株hAQC2（ATCC受託番号PTA3275）の細胞。

【請求項24】

細胞株haAQC2（ATCC受託番号PTA3274）の細胞。

【請求項25】

細胞株hsAQC2（ATCC受託番号PTA3356）の細胞。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、VLA-1インテグリンに対する抗体、ならびに炎症性疾患および他の免疫学的障害を処置におけるこれらの抗体の使用に関する。

【0002】

本発明はまた、1つのこのような抗体とVLA-1の $\alpha 1$ -Iドメインとの間の複合体の結晶構造、ならびにコンピューターを利用した薬物設計についてのこの構造情報の使用に関する。

10

20

30

40

50

【背景技術】

【0003】

インテグリンは、細胞－細胞接着および細胞－マトリクス接着を媒介する細胞表面レセプターのスーパーファミリーである。これらのタンパク質は、発生および組織修復の間の、細胞の増殖、移動、および分化のための足場ならびにシグナルを提供することが公知である。これらは、免疫プロセスおよび炎症プロセスに関与している。

【0004】

インテグリンは、2つの非共有的に連結したポリペプチド鎖 (α および β) から構成されるヘテロ二量体タンパク質である。各々の鎖のアミノ末端は、鎖間連結およびリガンド結合に寄与する球状ヘッド (head) を形成する。この球状ヘッドは、ストーク (stalk) により膜貫通セグメントに連結される。細胞質テール (tail) は、通常、50 アミノ酸残基長未満である。インテグリンスーパーファミリーは、本来、 β サブユニットがヘテロ二量体を形成させるために用いられたことに基づいて規定された。 β 1 含有インテグリンはまた、「非常に遅い活性化 (very late activation)」抗原のことをいう、VLA 分子と呼ばれる。VLA-1～VLA-6 は、それぞれ、 α 1～ α 6 (すなわち、CD49a～CD49f) を含む β 1 スーパーファミリーのメンバーをいう。一般的な総説については、Cellular and Molecular Immunology, Abul K. Abbasら編、W. B. Saunders Company, Philadelphia, PA, 2000を参照のこと。

【0005】

コラーゲン (I 型および IV 型の両方) およびラミニンは、 α 1 β 1 インテグリン (すなわち、VLA-1) のリガンドとして公知である。VLA-1 は、コラーゲンに対する細胞接着および細胞移動 (Keelyら、1995、J. Cell Sci. 108: 595-607; および Gotwalsら、1996、J. Clin. Invest. 97: 2469-2477); コラーゲンマトリクス (創傷治癒の重要な成分) の収縮および再構築を容易にすること (Gotwalsら、前出; および Chiro, 1991, Cell 67: 403-410); ならびに細胞外マトリクス再モデリングに関与する遺伝子の発現を調節すること (Riikonenら、1995、J. Biol. Chem. 270: 1-5; および Langholzら、1995、J. Cell Biol. 131: 1903-1915) に関与している。従って、VLA-1 の不適切な調節は、線維症のような特定の病理学的状態を生じ得る。

【0006】

さらに、VLA-1 は、T 細胞／単球誘導疾患において役割を果たし得ることが示唆されている。抗 VLA-1 抗体は、T 細胞依存サイトカイン発現をブロックする (Miyakeら、1993、J. Exp. Med. 177: 863-868)。VLA-1 の発現は、持続的に活性化した、2～4 週齢の培養した T 細胞において増加される (Hemlerら、1985、Eur. J. Immunol. 15: 502-508)。VLA-1 はまた、慢性関節リウマチを有する患者の滑膜から単離された T 細胞の高い割合において発現される (Hemlerら、1986、J. Clin. Invest. 78: 692-702)。

【0007】

インテグリン α サブユニットのいくつかの結晶構造が決定されており、これらとしては、 α 2 β 1 の α 2-I ドメインの構造 (PDB アクセッションコード 1aox; Emsleyら、1997、J. Biol. Chem. 272: 28512-28517); ラット α 1 β 1 の α 1-I ドメイン (PDB アクセッション番号 1ck4; Nolteら、1999、FEBS Lett. 452: 379-385; WO00/20459); ヒト α 1 β 1 の α 1 サブユニット (PDB アクセッションコード 1qc5; Richら、1999、J. Biol. Chem. 274: 24906-24913); α L-I ドメインおよび α M-I ドメイン; ならびに vWF-A3 (Leeら、1995、Cell 80: 631-635; Leeら、1995、Structure 3: 1333-1340

10

20

30

40

50

；Quら、1995, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92:10277-10281；Quら、1996, Structure 4:931-942)が挙げられる。 $\alpha 2\beta 1$ 構造は、金属イオン結合部位でタンパク質の1つの表面上にトレンチ (trench) または溝を作製した螺旋 (すなわち、C-螺旋) を示した (Emsleyら、前出)。短いコラーゲンベースの3重螺旋ペプチドに複合体化した $\alpha 2$ -Iドメインの結晶構造は、このコラーゲンベースのペプチドがトレンチに結合したことを示し、ここで、分子間接触または金属接触を起こす $\alpha 2$ -Iアミノ酸は、Asp151、Asn154、Tyr157、Gln215、Asp219、Leu220、Thr221、Asp254、Glu256、His258、Tyr285、Leu286、Asn289、Leu291、Asn295、およびLys298 (PDBアクセッションコード1d zi ; Emsleyら、2000, Cell 101:47-56 ; WO01/73444) を含んでいた。直ぐ上のアミノ酸番号付けは、PDBアクセッションコード1d ziに基づき、そして本明細書中では、「結晶番号付け」と呼ぶ。ラットおよびヒトの $\alpha 1$ -Iドメインの結晶構造は、類似のトレンチを示した。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0008】

(発明の要旨)

本発明は、抗VLA-1抗体、ならびに種々の炎症障害および免疫学的障害を処置するためにこれらの抗体を使用する方法を提供する。

【0009】

詳細には、本発明は、VLA-1 (例えば、ヒトVLA-1) に特異的に結合する抗体を包含する。この抗体は、配列番号1のアミノ酸残基24~33、49~55、および88~96により規定される軽鎖相補性決定領域 (「CDR」)、ならびに／または配列番号2のアミノ酸残基31~35、50~65、および98~107により規定される重鎖相補性決定領域を含む。これらのCDRは、抗体のVLA-1結合活性に影響することなく、本明細書中に開示される結晶構造から決定した場合、非抗原接触部分において変異 (例えば、欠失、挿入、および／または置換) を含み得る。例示的変異は、軽鎖CDR中のS24N、G92SおよびD101A、ならびに重鎖CDR2中のG55Sである。1つの実施形態では、本発明の抗体は、配列番号1の軽鎖可変ドメイン配列、および／または配列番号2の重鎖可変ドメイン配列を含む。

【0010】

関連する実施形態では、本発明の抗体は、ハイブリドーマAQC2 (American Type Culture Collection (「ATCC」)、10801 University Boulevard, Manassas, VA 20110-2209に、2001年4月18日に寄託され、そしてATCCアクセッション番号PTA3273を有する) により生成される抗体と、同じ重鎖ポリペプチド配列および軽鎖ポリペプチド配列を含む。(本明細書中で引用される全てのATCC寄託は、ブタペスト条約の下になされた)。この抗体は、例えば、ハイブリドーマmAQC2、またはmAQC2モノクローナル抗体の重鎖および軽鎖をコードするハイブリドーマから単離された核酸配列を含む細胞により産生され得る。

【0011】

別の実施形態では、抗体は、軽鎖中の以下の残基の少なくとも1個 (例えば、2個、3個、4個、または5個) : Q1、L4、P46、W47およびY71 ; または重鎖中の以下の残基の少なくとも1個 (例えば、2個、3個、4個、5個、6個または7個) : D1、V12、S28、F29、A49、T93、R94 (Kabab番号付け変換) を含むヒト化抗体である。例えば、軽鎖中にQ1、L4およびY71 ; および／または重鎖中に (i) F29、A49、T93およびR94、または (ii) A49およびT93を含む。

【0012】

本発明のヒト化抗体は、配列番号3のアミノ酸残基1～106により規定される軽鎖可変ドメイン配列、および／または配列番号4のアミノ酸残基1～118により規定される重鎖可変ドメイン配列を含み得る。ヒト化抗体は、細胞株hAQC2（ATCCアクセッション番号PTA3275；2001年4月18日寄託）により産生される抗体と同じ重鎖ポリペプチド配列および／または軽鎖ポリペプチド配列を含み得る。

【0013】

別の実施形態では、本発明のヒト化抗体は、重鎖の特定の位置の1個以上（例えば、2個、3個、4個、5個、6個、7個または8個）に変異（例えば、欠失、置換または付加）を含み得、その結果、抗体のエフェクター機能（例えば、Fcレセプターまたは補体因子に結合する抗体の能力）は、VLA-1に結合する抗体の能力に影響することなく、変10
化される（米国特許第5,648,260号）。これらの重鎖位置としては、残基234、235、237、297、318、320および322（EU番号付けシステム）が挙げられるが、これらに限定されない。このヒト化抗体は、例えば、重鎖中に変異L234A（すなわち、未改変抗体の234位のロイシンをアラニンと交換する）および変異L235A（EU番号付けシステム）を含む。1つの関連する実施形態では、この抗体は、細胞株hsAQC2（ATCCアクセッション番号PTA3356；2001年5月4日に寄託）により産生される抗体と、同じ重鎖ポリペプチド配列を含む。

【0014】

さらに別の実施形態では、本発明のヒト化抗体は、グリコシル化のための部位であるアミノ酸残基の変異（例えば、欠失または置換）を含み得、その結果、グリコシル化部位が20
排除される。このような抗体は、VLA-1結合アフィニティーを保持しながら、低下したエフェクター機能または他の望ましくない機能を有することに対して臨床的に有益であり得る。グリコシル化部位の変異はまた、プロセスの開発（例えば、タンパク質発現およびタンパク質精製）に対して有益であり得る。例えば、抗体の重鎖は、この重鎖がこの部位でもはやグリコシル化され得ないような、変異N297Q（EU番号付けシステム）を含み得る。1つの関連する実施形態では、ヒト化抗体は、細胞株haAQC2（ATCCアクセッション番号PTA3274；2001年4月18日に寄託）により産生される抗体と同じ重鎖ポリペプチド配列を含み得る。

【0015】

さらに他の実施形態では、本発明の抗体の重鎖および／または軽鎖は、VLA-1に対30
する結合のアフィニティーを増大させ、それにより、VLA-1媒介障害を処置する効力を増大させる変異を含む。

【0016】

本発明の抗体および薬学的に受容可能なキャリア；配列番号1についてのコード配列を含む単離された核酸；配列番号2についてのコード配列を含む単離された核酸；ハイブリドーマmAQC2により産生された抗体の軽鎖についてのコード配列を含む単離された核酸；ハイブリドーマmAQC2により産生された抗体の重鎖についてのコード配列を含む単離された核酸；細胞株hAQC2により産生される抗体の軽鎖についてのコード配列を含む単離された核酸；細胞株hAQC2により産生される抗体の重鎖についてのコード配列を含む単離された核酸；細胞株haAQC2により産生される抗体の重鎖についてのコード配列を含む単離された核酸；細胞株hsAQC2により産生される抗体の重鎖について40
のコード配列を含む単離された核酸；配列番号3の残基1～106についてのコード配列を含む単離された核酸；配列番号4の残基1～118についてのコード配列を含む単離された核酸；ハイブリドーマmAQC2の細胞；細胞株hAQC2由来の細胞；細胞株haAQC2由来の細胞；ならびに細胞株hsAQC2由来の細胞を含む組成物もまた本発明に包含される。

【0017】

本発明はまた、有効量の本発明の抗体を被験体に投与する工程を包含する、VLA-1により媒介される免疫学的障害を有する被験体を処置する方法を提供する。例えば、この方法を用いて、ヒト被験体を処置して、障害の進行を緩和するか、寛解させるか、静止さ50

せるか、逆転させるか、予防するか、遅くするか、または遅延させる。あるいは、この方法は、予防的に用いられて、この免疫学的障害を発症する危険のあるヒト被験体を処置して、障害の発症を予防または遅延させる。「有効量」の組成物は、1回以上の投薬で投与され得る。

【0018】

VLA-1 媒介免疫学的障害としては、VLA-1 活性レベルが、正常な被験体と比較して、1つ以上の組織において上昇される障害が挙げられるが、これに限定されない。このような障害の例は、皮膚関連状態（例えば、乾癬、湿疹、熱傷、皮膚炎、および毛包細胞の異常な増殖）、線維症（例えば、腎臓線維症または肺線維症）、アレルギー性鼻炎、呼吸窮迫症候群、喘息、気管支炎、腱炎、滑液包炎、熱、片頭痛、胃腸状態（例えば、炎症性腸疾患、クローン病、胃炎、過敏性腸症候群（*irritable bowel syndrome*）、腸炎および結腸直腸の癌）、血管疾患（例えば、アテローム性動脈硬化症）、結節性動脈周囲炎、甲状腺炎、再生不良性貧血、ホジキン病、リウマチ熱、変形性関節症、自己免疫疾患（例えば、I型糖尿病、重症筋無力症、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、および多発性硬化症）、サルコイドーシス、ネフローゼ症候群、腎不全、*Bechet* 症候群、多発性筋炎、歯肉炎、過敏症（例えば、遅発型過敏症または即時型過敏症）、移植片および移植組織の拒絶、対宿主性移植片病（GVHD）、結膜炎、損傷後に生じる腫脹、心筋虚血、および内毒素性ショック症候群である。

【0019】

本発明はまた、組織を本発明の抗体と（例えば、インビボまたはインビトロで）接触させ、次いで、組織への抗体の結合を検出し、それにより、組織におけるVLA-1のレベルを決定する工程を包含する、組織（例えば、組織標本および体液）におけるVLA-1のレベルを決定する方法を提供する。

【0020】

本明細書中で用いられる場合、本発明の抗体は、例えば、マウス抗体、ヒト化抗体、またはキメラ抗体であり得る。これは、任意のイソタイプおよびサブタイプ（例えば、 κ 軽鎖または λ 軽鎖のいずれかを有する、IgM、IgD、IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgE、IgA₁ および IgA₂）の抗体全体（すなわち、2つの全長軽鎖および2つの全長重鎖を有する）であり得る。あるいは、本発明の抗体とは、抗体全体の抗原結合フラグメント（例えば、Fab、F(ab')₂、および単鎖Fv）をいう。

【0021】

本発明はさらに、結晶化可能組成物およびラット-ヒトキメラ $\alpha 1$ -Iドメイン（変異体R Δ H）およびhAQC2 Fabフラグメントにより形成される複合体の結晶、ならびにこのような組成物および結晶を用いるための方法を提供する。本発明はまた、キメラドメインおよびhAQC2 Fabフラグメントの構造座標ならびに結合部位を提供する。本明細書中に記載される結晶構造に由来する原子座標は、hAQC2の生物学的活性についての構造的基礎および予想される生物学的活性を有するVLA-1のアゴニストまたはアンタゴニスト（例えば、hAQC2 改変体のような低分子化合物または抗体）の合理的設計のための基礎を提供する。

【0022】

本明細書中に開示される結晶構造は、 $\alpha 1\beta 1$ インテグリン/Fab複合体の $\alpha 1$ -Iドメインの第1の結晶構造である。この構造は、 $\alpha 1$ -IドメインによるFab結合に重要である残基を示す。さらに、Fabは、推定のコラーゲン結合部位に結合し、そしてコラーゲン結合を阻害する。 $\alpha 1$ -Iドメイン上の結合部位において見出されるアミノ酸残基としては、Asp154、Ser156、Asn157、Ser158、Tyr160、Glu192、Glu218、Arg219、Gly220、Gly221、Arg222、Gln223、Thr224、Asp257、His261、Asn263、Arg291、およびLeu294（結晶番号付け）が挙げられる。 $\alpha 1$ -Iドメインに結合することが見出されたFabフラグメント上の残基としては、軽鎖残基、Asn30、Tyr48、Trp90、Ser91、Asn93およびTrp95、ならびに重鎖残基S

10

20

30

40

50

er 30、Arg 31、Trp 47、Ser 52、Gly 53、His 56、Tyr 58、Phe 99、Gly 100およびAsp 101（結晶番号付け）が挙げられる。

【0023】

本発明はまた、分子複合体（ここで、この分子複合体は、図19に従う、 $\alpha 1\beta 1$ インテグリンR Δ Hおよびヒト化抗体hAQC2のキメラドメインの複合体の構造座標のセットにより規定される）；またはこの分子複合体のホモログ（このホモログは、0.65 Åを超えないアミノ酸の骨格原子からの根平均二乗偏差を有する）の三次元構造表示を作成するためのコンピューターを提供する。このコンピューターは、機械読み取り可能なデータをエンコードしたデータ記憶材料を備える機械読み取り可能なデータ記憶媒体（ここで、データは、図19に従う複合体の構造座標の少なくとも一部を含む）；機械読み取り可能なデータを処理するための記憶装置のための作業メモリ；機械読み取り可能なデータを三次元表示へと処理するための、作業メモリおよび機械読み取り可能な記憶媒体に接続された中央演算処理ユニット；ならびに三次元表示を表示するための中央演算処理ユニットに接続されたディスプレイを備える。

【0024】

本発明はさらに、図19に従う軽鎖残基Asn 30、Tyr 48、Trp 90、Ser 91、Asn 93およびTrp 95、ならびに重鎖残基Ser 30、Arg 31、Trp 47、Ser 52、Gly 53、His 56、Tyr 58、Phe 99、Gly 100およびAsp 101（結晶番号付け）の少なくとも7個（例えば、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、または16個）を含むhAQC2アミノ酸の構造座標により規定される結合部位を含む分子または分子複合体；あるいは分子または分子複合体のホモログ（ここで、このホモログは、1.10 Åを超えないhAQC2アミノ酸の骨格原子からの根平均二乗偏差を有する結合部位を含む）の三次元表示を作成するためのコンピューターを提供する。本発明はまた、以下の三次元表示を作成するコンピューターを提供する：図19に従う軽鎖残基Asn 30、Tyr 48、Trp 90、Ser 91、Asn 93およびTrp 95、ならびに重鎖残基Ser 30、Arg 31、Trp 47、Ser 52、Gly 53、His 56、Tyr 58、Phe 99、Gly 100およびAsp 101（結晶番号付け）の少なくとも7個（例えば、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、または16個）を含むhAQC2アミノ酸の構造座標により規定される結合部位；1.10 Åを超えないhAQC2アミノ酸の骨格原子からの根平均二乗偏差を有するホモログの結合部位。

【0025】

本発明はまた、インテグリンのドメインのインヒビターを同定するための方法を提供し、この方法は、図19に従う軽鎖残基Asn 30、Tyr 48、Trp 90、Ser 91、Asn 93およびTrp 95、ならびに重鎖残基Ser 30、Arg 31、Trp 47、Ser 52、Gly 53、His 56、Tyr 58、Phe 99、Gly 100およびAsp 101（結晶番号付け）の少なくとも7個（例えば、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、または16個）を含むhAQC2アミノ酸の構造座標、あるいは1.10 Åを超えないhAQC2アミノ酸の骨格原子からの土根平均二乗偏差を用いて、結合部位の三次元構造を作成する工程；この三次元構造を用いて潜在的アンタゴニストを設計または選択する工程；この潜在的アンタゴニストを合成する工程；ならびに、この潜在的アンタゴニストをhAQC2と接触させて、hAQC2と相互作用する潜在的アンタゴニストの能力を決定する工程を包含し、ここで、hAQC2と相互作用する潜在的アンタゴニストの能力は、この潜在的アンタゴニストが、ドメインのインヒビターであることを示す。本発明はさらに、この方法により同定されたインテグリンのドメインのインヒビターを提供する。

【0026】

本発明はまた、図19に従うドメインアミノ酸残基Asp 154、Ser 156、Asn 157、Ser 158、Tyr 160、Glu 192、Gln 218、Arg 219、Gly 220、Gly 221、Arg 222、Gln 223、Thr 224、Asp 2

57、His261、Asn263、Arg291、およびLeu294（結晶番号付け）の構造座標により規定される結合部位を含む分子または分子複合体；あるいは、この分子または分子複合体のホモログ（このホモログは、0.65 Åを超えないイドメインアミノ酸の骨格原子からの根平均二乗偏差を有する第2の結合部位を含む）の三次元表示を作成するためのコンピューターを提供する。本発明はまた、図19に従うイドメインアミノ酸残基Asp154、Ser156、Asn157、Ser158、Tyr160、Glu192、Gln218、Arg219、Gly220、Gly221、Arg222、Gln223、Thr224、Asp257、His261、Asn263、Arg291、およびLeu294（結晶番号付け）の構造座標により規定される第1の結合部位；または0.65 Åを超えないイドメインアミノ酸の骨格原子からの根平均二乗偏差を有するホモログの結合部位の三次元表示を作成するコンピューターを提供する。

10

【0027】

本発明はまた、図19に従う、残基Glu192、Gln218、Arg219、Gly220、およびGly221（結晶番号付け）の少なくとも3個を含むイドメインアミノ酸の構造座標により規定される結合部位を含む分子または分子複合体；あるいは、この分子または分子複合体のホモログ（このホモログは、1.0 Åを超えないイドメインアミノ酸の骨格原子からの根平均二乗偏差を有する第2の結合部位を含む）の三次元表示を作成するためのコンピューターを提供する。本発明はさらに、図19に従う、残基Glu192、Gln218、Arg219、Gly220、およびGly221（結晶番号付け）の少なくとも3個を含むイドメインアミノ酸の構造座標により規定される結合部位；または1.0 Åを超えないイドメインアミノ酸の骨格原子からの根平均二乗偏差を有するホモログの結合部位の三次元表示を作成するコンピューターを提供する。

20

【0028】

本発明はさらに、キメラドメインもしくはhAQC2 Fabフラグメント、またはその一部と会合する化学実体を設計し；キメラドメインもしくはhAQC2 Fabフラグメント、またはその一部の潜在的インヒビターとして作用させるために、これらの三次元表示を用いる方法を提供する。本発明はまた、キメラドメインのインヒビターおよび改変体、またはhAQC2 Fabフラグメントの改変体のような化学実体を含む組成物に関し、ここで、このような化学実体および改変体は、キメラドメインもしくはhAQC2 Fabフラグメント、または結合部位の構造座標により、合理的に設計される。本発明はさらに、被験体における不適切なまたは異常な $\alpha 1 \beta 1$ 活性に関係した状態を処置または予防するための、上記の化学実体の使用に関する。

30

【0029】

本発明はさらに、インテグリンのイドメインのインヒビターを同定する方法を提供し、この方法は、図19に従うイドメインアミノ酸残基Asp154、Ser156、Asn157、Ser158、Tyr160、Glu192、Gln218、Arg219、Gly220、Gly221、Arg222、Gln223、Thr224、Asp257、His261、Asn263、Arg291、およびLeu294（結晶番号付け）の構造座標を用いて、結合部位の三次元構造を作成する工程；この三次元構造を用いて潜在的アンタゴニストを設計または選択する工程；この潜在的アンタゴニストを合成する工程；ならびに、この潜在的アンタゴニストをイドメインと接触させて、イドメインと相互作用する潜在的アンタゴニストの能力を決定する工程を包含し、ここで、イドメインと相互作用する潜在的アンタゴニストの能力は、この潜在的アンタゴニストが、イドメインのインヒビターであることを示す。

40

【0030】

本発明はまた、インテグリンのイドメインのインヒビターを同定する方法を提供し、この方法は、図19に従う、残基Glu192、Gln218、Arg219、Gly220、およびGly221（結晶番号付け）を含む少なくとも3個のイドメインアミノ酸の構造座標、または0.65 Åを超えないイドメインアミノ酸の骨格原子からの土根平均二乗偏差を用いて、結合部位の三次元構造を作成する工程；この三次元構造を用いて潜在的

50

アンタゴニストを設計または選択する工程；この潜在的アンタゴニストを合成する工程；ならびに、この潜在的アンタゴニストをIドメインと接触させて、インテグリンのIドメインと相互作用する潜在的アンタゴニストの能力を決定する工程を包含し、ここで、Iドメインと相互作用する潜在的アンタゴニストの能力は、この潜在的アンタゴニストが、Iドメインのインヒビターであることを示す。本発明はまた、この方法により同定されたインテグリンのIドメインのインヒビターを提供する。

【0031】

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明、および添付の特許請求の範囲から明らかである。

【0032】

10

(発明の詳細な説明)

インテグリン（例えば、VLA-1）およびそのフラグメント（特に、 $\alpha 1$ -インテグリンサブユニット）に対する抗体が、炎症誘発性（*pro-inflammatory*）白血球と、細胞外マトリックスの構成成分（コラーゲン、ラミニン、およびフィブロネクチンが挙げられるが、これらに限定されない）との相互作用をブロックし得ることが、本発明の発見である。この発見は、このインテグリンファミリー（特に、 $\alpha 1\beta 1$ ）の接着分子が、炎症に関連する状態の間の末梢組織環境において重要であることを示す。この発見はまた、炎症におけるインテグリンファミリーおよびそのフラグメントの役割を、免疫応答に対するマトリックスが豊富な末梢組織環境の重要性を強調することによって、内皮界面での白血球の接着および管外遊出を越えて拡張する。この発見は、接着に基づく治療のための新規な介入点としての末梢組織を明らかにする。

20

【0033】

(I. 抗インテグリン抗体)

本発明の方法は、インテグリンに対する抗体の使用を企図し、この企図されるインテグリンは、 α 鎖（ $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ 、 $\alpha 7$ 、 $\alpha 8$ 、 $\alpha 9$ 、 $\alpha 10$ 、 αV 、 αL 、 αM 、 αX 、 αD 、 αE 、 $\alpha I I b$ が挙げられるが、これらに限定されない）に非共有結合した β 鎖（ $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\beta 3$ 、 $\beta 4$ 、 $\beta 5$ 、 $\beta 6$ 、 $\beta 7$ 、 $\beta 8$ が挙げられるが、これらに限定されない）を含む分子を包含する。本発明における使用のために企図される種々のインテグリンの例としては、

【0034】

30

【化1】

$\alpha 1\beta 1, \alpha 2\beta 1, \alpha 3\beta 1, \alpha 4\beta 1, \alpha 5\beta 1, \alpha 6\beta 1, \alpha 7\beta 1, \alpha 8\beta 1, \alpha 9\beta 1, \alpha 10\beta 1,$
 $\alpha V\beta 1, \alpha L\beta 1, \alpha M\beta 1, \alpha X\beta 1, \alpha D\beta 1, \alpha I Ib\beta 1, \alpha E\beta 1;$

$\alpha 1\beta 2, \alpha 2\beta 2, \alpha 3\beta 2, \alpha 4\beta 2, \alpha 5\beta 2, \alpha 6\beta 2, \alpha 7\beta 2, \alpha 8\beta 2, \alpha 9\beta 2, \alpha 10\beta 2,$
 $\alpha V\beta 2, \alpha L\beta 2, \alpha M\beta 2, \alpha X\beta 2, \alpha D\beta 2, \alpha I Ib\beta 2, \alpha E\beta 2;$

10

$\alpha 1\beta 3, \alpha 2\beta 3, \alpha 3\beta 3, \alpha 4\beta 3, \alpha 5\beta 3, \alpha 6\beta 3, \alpha 7\beta 3, \alpha 8\beta 3, \alpha 9\beta 3, \alpha 10\beta 3,$
 $\alpha V\beta 3, \alpha L\beta 3, \alpha M\beta 3, \alpha X\beta 3, \alpha D\beta 3, \alpha I Ib\beta 3, \alpha E\beta 3;$

$\alpha 1\beta 4, \alpha 2\beta 4, \alpha 3\beta 4, \alpha 4\beta 4, \alpha 5\beta 4, \alpha 6\beta 4, \alpha 7\beta 4, \alpha 8\beta 4, \alpha 9\beta 4, \alpha 10\beta 4,$
 $\alpha V\beta 4, \alpha L\beta 4, \alpha M\beta 4, \alpha X\beta 4, \alpha D\beta 4, \alpha I Ib\beta 4, \alpha E\beta 4;$

$\alpha 1\beta 5, \alpha 2\beta 5, \alpha 3\beta 5, \alpha 4\beta 5, \alpha 5\beta 5, \alpha 6\beta 5, \alpha 7\beta 5, \alpha 8\beta 5, \alpha 9\beta 5, \alpha 10\beta 5,$
 $\alpha V\beta 5, \alpha L\beta 5, \alpha M\beta 5, \alpha X\beta 5, \alpha D\beta 5, \alpha I Ib\beta 5, \alpha E\beta 5;$

20

$\alpha 1\beta 6, \alpha 2\beta 6, \alpha 3\beta 6, \alpha 4\beta 6, \alpha 5\beta 6, \alpha 6\beta 6, \alpha 7\beta 6, \alpha 8\beta 6, \alpha 9\beta 6, \alpha 10\beta 6,$
 $\alpha V\beta 6, \alpha L\beta 6, \alpha M\beta 6, \alpha X\beta 6, \alpha D\beta 6, \alpha I Ib\beta 6, \alpha E\beta 6;$

$\alpha 1\beta 7, \alpha 2\beta 7, \alpha 3\beta 7, \alpha 4\beta 7, \alpha 5\beta 7, \alpha 6\beta 7, \alpha 7\beta 7, \alpha 8\beta 7, \alpha 9\beta 7, \alpha 10\beta 7,$
 $\alpha V\beta 7, \alpha L\beta 7, \alpha M\beta 7, \alpha X\beta 7, \alpha D\beta 7, \alpha I Ib\beta 7, \alpha E\beta 7;$

30

$\alpha 1\beta 8, \alpha 2\beta 8, \alpha 3\beta 8, \alpha 4\beta 8, \alpha 5\beta 8, \alpha 6\beta 8, \alpha 7\beta 8, \alpha 8\beta 8, \alpha 9\beta 8, \alpha 10\beta 8,$
 $\alpha V\beta 8, \alpha L\beta 8, \alpha M\beta 8, \alpha X\beta 8, \alpha D\beta 8, \alpha I Ib\beta 8, \alpha E\beta 8;$

が挙げられるが、これらに限定されない。

【0035】

本発明の方法はまた、インテグリンフラグメントに対する抗体（例えば、 β 鎖（ $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\beta 3$ 、 $\beta 4$ 、 $\beta 5$ 、 $\beta 6$ 、 $\beta 7$ 、 $\beta 8$ が挙げられるが、これらに限定されない）単独に対する抗体、ならびに α 鎖（ $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ 、 $\alpha 7$ 、 $\alpha 8$ 、 $\alpha 9$ 、 $\alpha 10$ 、 αV 、 αL 、 αM 、 αX 、 αD 、 αE 、 $\alpha I Ib$ が挙げられるが、これらに限定されない）単独に対する抗体が挙げられる）の使用を企図する。さらに、本発明の方法は、インテグリンフラグメントに対する抗体（例えば、 α 鎖のイドメインに対する抗体が挙げられる）の使用をさらに企図し、この α 鎖のイドメインとしては、 $\alpha 1\beta 1$ （Br iesewitzら、1993、J. Biol. Chem. 268:2989）由来のイドメイン； $\alpha 2\beta 1$ （TakadaおよびHemler, 1989, J Cell Biol 109:397）由来のイドメイン、 $\alpha L\beta 2$ （Larsonら、1989、J Cell Biol 108:703）由来のイドメイン、 $\alpha M\beta 2$ （Corbiら、1

40

50

988、J Biol Chem 263:12403) 由来の I ドメイン、 $\alpha X \beta 2$ (Corbi ら、1987、EMBO J 6:4023) 由来の I ドメイン、 $\alpha D \beta 2$ (Grayson ら、1988、J Exp Med 188:2187) 由来の I ドメイン、 $\alpha E \beta 7$ (Shaw ら、1994、J Biol Chem 269:6016) 由来の I ドメインが挙げられるが、これらに限定されない。1つの実施形態において、 $\alpha 1$ - I ドメイン抗原決定基は、少なくとも6個連続するアミノ酸のアミノ酸配列を含み、この連続する配列は、図12の配列内で見出される。関連する実施形態において、この連続する配列は、Val-Gln-Arg-Gly-Gly-Arg (配列番号64の残基91~96) である。

【0036】

本発明における使用のためのインテグリンを生成するための方法は、当業者に公知である (例えば、Springer ら、1990、Nature 346:425-434 を参照のこと)。

【0037】

本発明の実施形態は、抗インテグリンポリクローナル抗体および抗インテグリンモノクローナル抗体をさらに包含する。本発明の実施形態は、モノクローナル抗体 (例えば、抗 $\alpha 1$ モノクローナル抗体) を包含する。処置 (特に、ヒト処置) のための抗体としては、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、および抗体全体の抗原結合フラグメント (例えば、Fab 抗体フラグメント、Fab' 抗体フラグメント、F(ab')₂ 抗体フラグメント、および F(v) 抗体フラグメント) が挙げられる。本発明のいくつかの抗体はまた、1つ以上の免疫グロブリン軽鎖および／または重鎖 (例えば、これらの鎖のモノマーおよびホモマルチマーまたはヘテロマルチマー (例えば、ダイマーまたはトリマー)) を含むタンパク質を包含し得、これらの鎖は、必要に応じてジスルフィド結合しているか、または他の方法で架橋している。これらの抗体は、1つ以上の抗原 (例えば、 $\alpha 1$ 含有インテグリンサブユニット、 $\alpha 2$ 含有インテグリンサブユニット、 $\alpha 6$ 含有インテグリンサブユニット、または α - I ドメイン含有インテグリンサブユニット) に結合可能であり得る。

【0038】

本明細書中で使用される $\alpha 1 \beta 1$ 機能ブロック抗体とは、 $\alpha 1$ - I ドメイン (例えば、図12の残基91~97) に結合し、かつ (例えば、コラーゲン IV への K562- $\alpha 1$ 依存性接着をその抗体が阻害する能力によって) 試験した場合に $\alpha 1 \beta 1$ 機能をブロックする抗体を指す (実施例15を参照)。

【0039】

以下は、本発明の抗体を生成する種々の方法を記載する。当該分野で公知であるが本明細書中に特には記載されない方法もまた、本発明の範囲内にある。例えば、本発明の抗体はまた、ファージディスプレイ抗体ライブラリー (例えば、Smith、1985、Science 228:1315-7; 米国特許第5,565,332号、同第5,733,743号、同第6,291,650号、および同第6,303,313号に記載されるファージディスプレイ抗体ライブラリー) を使用して同定され得る。本発明のさらなる抗体は、本明細書中で同定される重鎖を、非同族軽鎖 (例えば、ファージディスプレイ技術により同定される軽鎖) と結合することによって生成され得る。

【0040】

(II. 非ヒトハイブリドーマ抗体)

本発明のモノクローナル抗体は、周知のハイブリドーマ技術によって生成され得る。例えば、 $\beta 1$ - / - 動物 (例えば、マウス、ラット、またはウサギ) が、精製 $\alpha 1 \beta 1$ 調製物または粗 $\alpha 1 \beta 1$ 調製物; $\alpha 1$ 抗原をコードする cDNA 構築物でトランスフェクトされた細胞、 $\beta 1$ 抗原をコードする cDNA 構築物でトランスフェクトされた細胞、またはその両方の抗原をコードする cDNA 構築物でトランスフェクトされた細胞; $\alpha 1 \beta 1$ などを構成的に発現する細胞など; を用いて免疫され得る。この抗原は、精製タンパク質としてか、細胞上で発現されたタンパク質としてか、タンパク質フラグメントもしくはそのペプチドとしてか、またはそのタンパク質、タンパク質フラグメントもしくはそのペプチ

10

20

30

40

50

ドをコードする、裸のDNAベクターもしくはウイルスベクターとして、送達され得る。その後、免疫動物の血清は、抗 $\alpha 1 \beta 1$ 抗体の存在について試験される。B細胞が、ポジティブであると試験される動物から単離され、そしてハイブリドーマが、これらのB細胞内で生成される。

【0041】

このハイブリドーマにより分泌される抗体は、それらの抗体がVLA-1に特異的に結合する能力（例えば、 α_1 でトランスフェクトされた細胞へ結合し、非トランスフェクト親細胞へ結合しないこと）について、そして他の任意の望ましい特徴（例えば、所望のCDRコンセンサス配列を有すること、コラーゲンとVLA-1との間の結合を阻害すること（または非ブロッカーの場合には阻害しないこと））について、スクリーニングされる。

10

【0042】

スクリーニングアッセイにおいてポジティブであると試験されたハイブリドーマ細胞が、その細胞が培養培地中にモノクローナル抗体を分泌するのを可能にする条件下で、栄養培地中で培養される。その後、馴化されたハイブリドーマ培養上清が、収集され、そしてその上清中に含まれる抗体が、精製される。あるいは、免疫されていない動物（例えば、マウス）の腹腔中にハイブリドーマ細胞を注入することによって、所望の抗体が生成され得る。ハイブリドーマ細胞が、その腹腔中で増殖し、抗体を分泌し、その抗体が、腹水として蓄積する。その後、シリンジを用いてその腹腔から腹水を回収することによって、その抗体が採取され得る。

20

【0043】

そのモノクローナル抗体はまた、抗体をコードするcDNAを所望のハイブリドーマから単離すること、そのcDNAを用いて哺乳動物宿主細胞（例えば、CHO細胞またはNSO細胞）をトランスフェクトすること、そのトランスフェクトされた宿主細胞を培養すること、およびその培養培地からその抗体を回収することによって、生成され得る。

【0044】

（III. キメラ抗体）

本発明のモノクローナル抗体はまた、同族ハイブリドーマ（例えば、マウス、ラット、またはウサギ）抗体を操作することによって、生成され得る。例えば、同族抗体が、重鎖ならびに／または軽鎖のヒンジ領域および／もしくは定常領域の一部またはすべてが、別の種（例えば、ヒト）由来の抗体の対応成分で置換されるような組換えDNA技術によって変化され得る。一般的に、操作された抗体の可変ドメインは、その同族抗体の可変ドメインと同一または実質的に同一のままである。そのような操作された抗体は、キメラ抗体と呼ばれ、そしてその抗体は、そのヒンジ領域および／または定常領域が由来する種（例えば、ヒト）の個体に投与された場合に、その同族抗体よりも抗原性が低い。キメラ抗体を生成する方法が、当該分野で周知である。ヒト定常領域は、IgG1に由来するヒト定常領域およびIgG4に由来するヒト定常領域を包含する。

30

【0045】

（IV. 完全ヒト抗体）

本発明のモノクローナル抗体はまた、完全ヒト抗体を包含する。これらは、Boernerら、1991、J. Immunol. 147: 86-95により記載されるように、インビトロでプライムされたヒト脾細胞を使用してか、または例えば、米国特許第6,300,064号に記載されるように、ファージディスプレイ抗体ライブラリーを使用して、調製され得る。

40

【0046】

あるいは、完全ヒト抗体は、Perssonら、1991、Proc. Nat. Acad. Sci. USA 88: 2432-2436；ならびにHuangおよびStollar, 1991, J. Immunol. Methods 141: 227-236により記載される、レパートリークローニングにより調製され得る。さらに、米国特許第5,798,230号（1998年8月25日）は、ヒトB細胞からのヒトモノクローナル抗体

50

の調製を記載し、この調製において、ヒト抗体産生B細胞が、エプスタインバーウイルスまたはその誘導体での感染によって不死化され、このエプスタインバーウイルスまたはその誘導体は、不死化のために必要なタンパク質であるエプスタインバーウイルス核抗原2 (EBNA2) を発現する。このEBNA2機能は、その後止まり、抗体産生を増加を生じる。

【0047】

完全ヒト抗体を産生するための他のいくつかの方法は、不活化された内因性Ig遺伝子座を有しかつ再配列されていないヒト抗体重鎖遺伝子および軽鎖遺伝子についてトランスジェニックである、非ヒト動物の使用を包含する。そのようなトランスジェニック動物が、 $\alpha 1 \beta 1$ で免疫され得、その後、ハイブリドーマが、その動物由来のB細胞から作製され得る。これらの方法は、例えば、ヒトIgミニ遺伝子座を含むトランスジェニックマウスに関する種々のGenPharm/Medarex (Palo Alto, CA) の刊行物/特許(例えば、Lonbergの米国特許第5,789,650号); XENOMIC Eに関する種々のAbgenix (Fremont, CA) の刊行物/特許(例えば、Kucherlapatiの米国特許第6,075,181号、同第6,150,584号および同第6,162,963号; Greenら、1994、Nature Genetics 7:13-21; およびMendezら、1997、Nature Genetics 15(2):146-56); ならびに「トランスニック(transomic)」マウスに関する種々のKirin (Japan) の刊行物/特許(例えば、EP 843 961、およびTomizukaら、1997、Nature Genetics 16:133-1443) に記載される。

【0048】

(V. ヒト化抗体)

本発明のモノクローナル抗体はまた、他の種由来の同族抗 $\alpha 1 \beta 1$ 抗体のヒト化バージョンを包含する。ヒト化抗体は、組換えDNA技術により生成された抗体であり、この抗体は、抗原結合のために必要ではないヒト免疫グロブリン軽鎖または重鎖(例えば、可変ドメインの定常領域およびフレームワーク領域)のアミノ酸のいくつかまたはすべてが、同族の非ヒト抗体の軽鎖または重鎖に由来する対応アミノ酸に置換するために使用される。例として、所定の抗原に対するマウス抗体のヒト化バージョンは、その重鎖および軽鎖の両方上に、(1) ヒト抗体の定常領域; (2) ヒト抗体の可変ドメイン由来のフレームワーク領域; および(3) マウス抗体由来のCDRを有する。必要な場合、ヒトフレームワーク領域中の1つ以上の残基が、その抗原に対するヒト化抗体の結合親和性を保存するように、マウス抗体中の対応する位置の残基へと変化され得る。この変化は、時には、「戻し変異」と呼ばれる。ヒト化抗体は、一般的に、ヒトにおいて免疫応答を惹起する可能性がキメラヒト抗体と比較して低い。なぜなら、前者は、後者よりもかなり少ない非ヒト成分しか含まないからである。

【0049】

ヒト化抗体を生成するための方法は、例えば、WinterのEP 239 400; Jonesら、1986、Nature 321:522-525; Riechmannら、1988、Nature 332:323-327(1988); Verhoevenら、1988、Science 239:1534-1536; Queenら、1989、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:10029; 米国特許第6,180,370号; ならびにOrlandiら、1989、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:3833に記載される。一般的に、ヒト抗体上へのマウス(または他の非ヒト)CDRの移植は、以下のように達成される。重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインをコードするcDNAが、ハイブリドーマから単離される。可変ドメイン(CDRを含む)のDNA配列が、配列決定法により決定される。このCDRをコードするDNAが、部位特異的変異誘発により、ヒト抗体重鎖可変ドメインコード配列もしくは軽鎖可変ドメインコード配列の対応する領域へと移される。次いで、所望のアイソタイプのヒト定常領域遺伝子セグメント(例えば、CHについての $\gamma 1$ およびCLについ

てのκ)が、付加される。このヒト化重鎖遺伝子およびヒト化軽鎖遺伝子が、可溶性ヒト化抗体を生成するために哺乳動物宿主細胞(例えば、CHO細胞またはNSO細胞)中で同時発現される。抗体の大規模産生を容易にするために、そのようなヒト化抗体を、その抗体を発現する細胞を含むバイオリアクター中で産生すること、または乳汁中にその抗体を発現するトランスジェニック哺乳動物(例えば、ヤギ、ウシ、またはヒツジ)を作製すること(例えば、米国特許第5,827,690号を参照のこと)が、しばしば望ましい。

【0050】

時々、ヒトフレームワークにCDRを直接移すことは、生じる抗体の抗原結合親和性の損失を生じる。これは、いくつかの同族抗体において、そのフレームワーク領域内の特定の10 アミノ酸がそのCDRと相互作用し、従って、その抗体の全体的抗原結合親和性に影響するからである。このような場合、同族抗体の抗原結合活性を保持するために、アクセプター抗体のフレームワーク領域中に「戻し変異(上記)」を導入することが重要である。

【0051】

戻し変異を作製する一般的アプローチは、当該分野で公知である。例えば、Queenら(上記)、Coら、1991、Proc. Nat. Acad. Sci. USA 88: 2869~2873、およびWO90/07861(Protein Design Labs Inc.)は、2つの重要な工程を包含するアプローチを記載する。まず、ヒトVフレームワーク領域が、同族マウス抗体のV領域フレームワークとの最適なタンパク質配列ホモロジーについてのコンピューター分析によって選択される。その後、マウスV領域の3次構造は、マウスCDRと相互作用する可能性があるフレームワークアミノ酸残基を可視化するためにコンピューターによってモデル化され、その後、これらのマウスアミノ酸残基が、相同なヒトフレームワーク上に重ね合わされる。20

【0052】

この2工程アプローチの下で、ヒト化抗体を設計するためのいくつかの基準が存在する。第1の基準は、通常は非ヒトドナー免疫グロブリンと相同である特定のヒト免疫グロブリン由来のフレームワークを、ヒトアクセプターとして使用すること、または多くのヒト抗体由来のコンセンサスフレームワークを使用することである。第2の基準は、そのヒトアクセプター残基が独特である場合にそのアクセプターではなくドナーのアミノ酸を使用することであり、そのドナー残基は、そのフレームワークの特定の残基でヒト配列を代表30 する。第3の基準は、CDRとすぐに隣接する位置でアクセプターではなくドナーのフレームワークアミノ酸残基を使用することである。

【0053】

例えば、Tempest, 1991, Biotechnology 9: 266-271に記載される、異なるアプローチもまた使用し得る。このアプローチの下で、NEWMおよびREIの重鎖および軽鎖由来のV領域フレームワークが、それぞれ、マウス残基を根本的に導入することなく、CDRグラフティングのために使用される。このアプローチを使用することの利点は、NEWM可変領域およびREI可変領域の3次元構造がX線結晶学から知られ、従って、CDRとV領域フレームワーク残基との間の特異的相互作用が、容易にモデル化され得ることである。40

【0054】

(VI. 他の部分)

本発明のモノクローナル抗体は、他の部分をさらに含んで、所望の機能をもたらし得る。例えば、この抗体は、この抗体により標的化された細胞を殺傷するための毒素部分(例えば、破傷風毒素またはリシン)または放射性核種(例えば、¹¹¹Inまたは⁹⁰Y)を含み得る(例えば、米国特許第6,307,026号を参照のこと)。この抗体は、単離または検出を容易にするための部分(例えば、ビオチン、蛍光部分、放射活性部分、ヒスチジンタグまたは他のペプチドタグ)を含み得る。これらの抗体はまた、それらの血清半減期を長期化させ得る部分(例えば、ポリエチレングリコール(PEG)部分)、および免疫グロブリンスーパーファミリーのメンバーもしくはそれらのフラグメント(例えば50

、ヒト IgG1 重鎖定常領域の一部（例えば、ヒンジ領域、CH2 領域および CH3 領域））を含み得る。

【0055】

（V I I . 結晶化可能な組成物および結晶）

本発明はまた、以下の複合体を含む結晶化可能な組成物を提供する：（1）ラットーヒトキメラ $\alpha 1-I$ ドメイン（例えば、変異 RAH）、またはその一部（例えば、ラットーヒトキメラ $\alpha 1-I$ ドメインの 135～336 アミノ酸を含むポリペプチド）；および（2）hAQC2 の Fab フラグメント、またはその一部（例えば、軽鎖の 3～213 アミノ酸を含むポリペプチドおよび／または重鎖の 3～219 アミノ酸を含むポリペプチド）。例示的な複合体は、図 20 に示される。その RAH $\alpha 1-I$ ドメインは、例えば、ラット $\alpha 1$ サブユニットのアミノ酸残基 145～336（結晶番号付け）（配列番号 59、下記）を含み得る。hAQC2 Fab フラグメントは、配列番号 3 の軽鎖アミノ酸残基 1～106（例えば、1～213）および配列番号 4 の重鎖アミノ酸残基 1～118（例えば、1～219）を含み得る。hAQC2 Fab フラグメントは、完全抗体のパパイン消化により得られるか、または組換え法により作製され得る。Fab フラグメントは、hAQC2 の軽鎖および／または重鎖の可変ドメインの少なくとも抗原結合部分を含み得る。

10

【0056】

【化 2】

```

145  TQLDIV
151  IVLDGSNSIY PWESVIAFLN DLLKRMDIGP KQTQVGIVQY
191  GENVTHEFNL NKYSSTEEVL VAANKIVQRG GRQTMTALGI
231  DTARKEAFTE ARGARRGVKK VMVIVTDGES HDNYRLKQVI
271  QDCEDENIQR FSIAILGHYN RGNLSTEKFEV EEIKSIASEP
311  TEKHFFNVSD ELALVTIVKA LGERIF

```

20

（配列番号 59）

本発明のいくつかの結晶可能な組成物および結晶は、アミノ酸配列もしくは三次元構造が $\alpha 1-I$ ドメインおよび／または hAQC2 Fab フラグメントに相同な分子または分子複合体を含み得る。ホモログの例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：変異（例えば、保存的置換、付加、欠失またはそれらの組み合わせ）を有する $\alpha 1-I$ ドメインおよび／または hAQC2 Fab フラグメント。「保存的置換」とは、サイズ、形状、疎水性、電荷、および／または化学的特性が対応する参照残基に物理的に類似する置換残基をいう。「対応する」アミノ酸を同定するための方法は、当該分野で公知であり、本発明において解明される結晶構造と比較した、配列、構造的整列、その機能的位位置またはこれらの組み合わせに基づく。例えば、対応するアミノ酸は、周知のソフトウェアアプリケーション（例えば、QUANTA（Molecular Simulations, Inc., San Diego, CA（（著作権）1998, 2000））を使用して、 $\alpha 1-I$ ドメイン／hAQC2 複合体中のアミノ酸の骨格原子と $\alpha 1-I$ ドメインおよび／または hAQC2 ホモログ中のアミノ酸の骨格原子を重ね合わせることで同定され得る。対応するアミノ酸はまた、配列整列プログラム（例えば、Adv. Appl. Math. 2: 482（1981）において Smith および Waterman により記載される局所的相同性アルゴリズムを使用する、Genetics Computer Group から入手可能な「best fit」プログラム）を使用して同定され得る。

30

40

【0057】

本発明の結晶化可能な組成物は、結晶化を促進するか、そして／または結晶化条件と適合する 1 以上の成分をさらに含み得る。このような成分としては、緩衝液、塩、沈殿剤、および他の試薬が挙げられるが、これらに限定されない。1 つの成分は、30% 重量／

50

容量のポリエチレングリコール1500 (PEG1500) であり得る。

【0058】

本発明はまた、 $\alpha 1-I$ ドメインとhAQC2の抗原結合部分（例えば、Fab、Fab' または他のフラグメント（前出））の複合体を含む結晶化可能な組成物から結晶を作製する方法を提供する。種々の結晶化技術は、本願発明において使用され得、これらの方法としては、拡散蒸着、透析、マイクロバッチ (microbatch)、バッチ、および液体-液体拡散が挙げられるが、これらに限定されない。拡散蒸着法としては、シッティングドロップ (sitting-drop)、ハンギングドロップ (hanging-drop) およびサンドイッチドロップ (sandwich-drop) 技術が挙げられるが、これらに限定されない。拡散蒸着法は、結晶化の速度を制御するための技術（例えば、ドロップまたはレザバ溶液に対する油の添加）を使用し得る。結晶化法は、沈殿剤を含むレザバ溶液を、 $\alpha 1-I$ ドメインとhAQC2の抗原結合部分の複合体の水溶液と混合して、結晶化可能な組成物を生成する工程を包含し得る。次いで、この混合物または結晶化可能な組成物は、種々の上記の技術を使用して結晶化され得る。本発明の結晶化可能な組成物は、 $\alpha 1-I$ ドメインとhAQC2の抗原結合部分の複合体の水溶液であり得、この水溶液は、約1~50mg/mLの濃度（例えば、約5~15mg/mL（例えば、11mg/mL）の濃度）にてこの複合体を含有する。

【0059】

(VII. 結晶構造および構造座標)

本発明は、2.8 Å解像度にて、変異RAHとhAQC2 Fabフラグメントの複合体を含む結晶の三次元構造をさらに提供する（以下の実施例24）。他の関連する結晶の三次元構造もまた、本明細書中に記載の技術および当該分野で公知の技術を使用して決定され得る。この複合体の三次元構造は、図19に示される1セットの構造座標により規定される。これらの構造座標は、 $\alpha 1-I$ ドメインとhAQC2 Fabフラグメントの結晶複合体の原子または散乱中心により、X線の単色ビームの回折から得られたパターンに関連した数式から導出されるデカルト原子座標 (Cartesian atomic coordinate) である。回折データが最初に使用されて、結晶の反復ユニットの電子密度マップが計算される。次いで、電子密度マップは、その複合体の個々の原子の位置を確立するために使用される。

【0060】

本発明は、図19に示される全てのアミノ酸の構造座標の全てまたは一部により規定される分子または分子複合体、ならびにその分子または分子複合体のホモログを提供する。ここで、そのホモログは、0.00 Åと0.65 Åとの間（例えば、0.00 Åと0.60 Å（例えば、0.00 Åと0.50 Åとの間））の、これらアミノ酸の骨格原子に由来する二乗平均平方根偏差を有する。用語「二乗平均平方根偏差」または「r. m. s. 偏差」とは、平均からの偏差の平方の算術平均の平方根を意味する。これは、傾向または物体 (object) の偏差または変化 (variation) を表す方法である。本発明の目的については、「二乗平均平方根偏差」または「r. m. s. 位置偏差」は、本明細書中に記載の構造座標により規定されるポリペプチドの骨格の関連部分からの、タンパク質の骨格における偏差を規定する。

【0061】

本発明の分子または分子複合体はまた、図19に従って、軽鎖残基Asn30、Tyr48、Trp90、Ser91、Asn93およびTrp95、ならびに重鎖残基Ser30、Arg31、Trp47、Ser52、Gly53、His56、Tyr58、Phe99、Gly100およびAsp101（結晶番号付け）；またはその分子もしくは分子複合体のホモログを含む群より選択されるhAQC2 Fabフラグメントの少なくとも7つのアミノ酸の構造座標により規定される結合部位を含み得る。ここで、このホモログは、0.00 Åと1.10 Åとの間（例えば、0.00 Åと1.00 Åとの間（例えば、0.00 Åと0.50 Åとの間））の、1以上のこれらアミノ酸の骨格原子からの平方二乗偏差を有する結合部位を含む。本明細書中で使用される場合、用語「結合部位」と

は、その形状および電荷の結果として、別の化学物質と有利に関連する分子または分子複合体の領域をいう。用語「部位」は、溝、くぼみ(cleft)、チャンネルまたはポケットを含むが、これらに限定されない。例えば、 $\alpha 1$ -Iドメイン上の結合部位は、コラーゲン結合部位(Emsleyら, 1997, 前出)、抗体結合部位、およびアロステリック部位(またはIDAS)結合部位(Huthら, 2000, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 97:5231-5236)を含み得る。用語「化学物質」は、任意の分子、分子複合体、化合物またはそれらのフラグメントを含むが、これらに限定されない。用語「〜と会合する」とは、化学物質またはその一部と、タンパク質上の結合ポケットまたは結合部位との間が接近した状態での会合または結合をいう。会合は、非共有結合(このその並置は、水素結合またはファンデルワールス相互作用もしくは静電相互作用によってエネルギー的に都合がよい)であってもよいし、共有結合であってもよい。

10

【0062】

本発明の分子または分子複合体は、図19に従う残基Asp154、Ser156、Asn157、Ser158、Tyr160、Glu192、Glu218、Arg219、Gly220、Gly221、Arg222、Gln223、Thr224、Asp257、His261、Asn263、Arg291、およびLeu294(結晶番号付け)、またはその分子もしくは分子複合体のホモログからなる群より選択される $\alpha 1$ -Iドメインアミノ酸の構造座標により規定される結合部位を含み得る。ここでそのホモログは、 $\alpha 1$ -Iドメインアミノ酸の骨格原子からの、0.00 Åと0.92 Åとの間の二乗平均平方根偏差を有する結合部位を含む。

20

【0063】

本発明の分子または分子複合体はまた、図19に従う残基Glu192、Gln218、Arg219、Gly220、およびGly221(結晶番号付け)；または分子または分子複合体のホモログからなる群より選択される $\alpha 1$ -Iドメインアミノ酸の構造座標により規定される結合部位を含み得る。ここで、このホモログは、 $\alpha 1$ -Iドメインアミノ酸の骨格原子からの、0.00 Åと0.30 Åとの間の二乗平均平方根偏差を有する結合部位を含む。

【0064】

当業者は、ポリペプチドについての1セットの構造座標が、三次元にて形状を規定する1つの比較セットの点であることを理解する。従って、類似または同一の形状を規定する全体的に異なるセットの座標は、図19における構造座標の数学的操作を使用して生成されることがあり得る。例えば、構造座標は、構造座標の結晶学的置換、構造座標の分割(fractionalization)、構造座標のセットの整数加算または整数減算、構造座標の反転、またはこれらの任意の組み合わせにより操作され得る。さらに、個々の座標におけるわずかな変動が、形状全体に対するわずかな効果を有する。

30

【0065】

あるいは、結晶を作製するポリペプチド成分(例えば、hAQC2 Fabフラグメントまたは $\alpha 1$ -Iドメイン)のいずれかにおける変異(例えば、アミノ酸の付加、置換、および/または欠失)または他の変更起因する、結晶構造における改変はまた、構造座標における変動を説明し得る。このような変動が、元来の座標と比較して、許容可能な標準誤差内である場合、得られた三次元形状は、非改変結晶の三次元形状と同じであるとみなされる。

40

【0066】

従って、実体が、同じとみなされるためには、本明細書中に記載された構造の全てまたは一部に十分に類似するか否かを決定することが必要である。このような分析は、流通しているソフトウェアアプリケーション(例えば、QUANTA (Accelrys, Inc. およびMolecular Simulations, Inc., San Diego, CA(著作権)1998, 2000)およびO(Jonesら, 1991, Acta Cryst. A47:110-119)、ならびに付随のユーザーガイドを使用して

50

行われ得る。QUANTAのMolecular Similarityアプリケーション、およびOのLSQアプリケーションにより、異なる構造間、同じ構造の異なるコンホメーション間、および同じ構造の異なる部分の間の比較が可能になる。両方のアプリケーションにおいて使用される一般の手順は、比較する構造を入力すること、これらの構造における等価な原子位置を規定すること、フィッティング操作を行うこと、および結果を分析することである。

【0067】

各構造が、アプリケーションに入力されると、名称が与えられ、固定構造または移動性構造(moving structure)として同定される。原子当量は、通常、比較される2つの構造間で保存された全ての残基についての等価原子(例えば、タンパク質骨格原子(N、C α 、CおよびO)により規定される。移動性構造は、平行移動および回転されて、固定構造との最適フィットまたは最小二乗フィットが得られる。等価な原子の特定の対に対するフィットの平方二乗平均差は、両方のプログラムによりÅ単位で報告される。

10

【0068】

本発明の目的に関して、図19に列挙された構造座標に記載される関連する骨格原子に対して重ね合わせた場合、0.00Åと1.50Åとの間(例えば、0.00Åと1.00Åとの間(例えば、0.00Åと0.50Åとの間)の、保存された残基の骨格原子(N、C α 、C、O)の二乗平均平方根偏差を有する任意の分子複合体は、同一であるとみなされる。

20

【0069】

(IX. 他の結晶構造の決定)

図19に示される構造座標はまた、別の結晶化分子実体(例えば、そのCDRの1つにおけるアミノ酸置換を含む別のhAQC2)についての構造情報を得る際の助けとするために使用され得る。このことは、任意の周知の技術により達成され得る。これらの技術としては、分子置換(α 1-Iドメイン/Fabの変異体およびホモログの構造を決定するために特に有用な方法)が挙げられる。

【0070】

図19に示される構造座標はまた、 α 1-IドメインまたはhAQC2 Fabの少なくとも一部に類似した少なくともいくつかの構造的特徴を含む分子実体の三次元構造の少なくとも一部を決定するために使用され得る。従って、本発明の別の実施形態は、分子置換を利用して、未知の構造を有する結晶化分子または分子複合体についての構造情報を得る方法を提供し、この方法は、以下の工程を包含する：(a)結晶化分子または分子複合体からX線回折パターンを生成する工程；および(b)図19に示される構造座標の少なくとも一部を、このX線回折パターンに適用して、未知の構造を有する分子または分子複合体三次元電子密度マップを生成する工程。

30

【0071】

分子置換を使用することにより、図19に記載される構造座標の全てまたは一部は、結晶化分子実体の未知の構造を、初めからこのような情報を決定しようとするよりも、より迅速かつ効率的に決定するために使用され得る。分子置換は、未知の構造についての位相(phase)の正確な見積を提供する。位相は、直接決定することができない結晶構造を解明するために使用される数式における要素である。分子置換以外の方法により位相についての正確な値を得ることは、しばしば、推定および細分の反復サイクルを含み、結晶構造の解明を大きく遅らせる、時間がかかるプロセスであり得る。しかし、少なくとも相同な部分を含むタンパク質の結晶構造が解明された場合、既知の構造からの位相は、しばしば、未知の構造についての位相の満足のいく見積を提供し得る。

40

【0072】

従って、分子置換は、構造が未知の分子または分子複合体の結晶の観察されたX線回折パターンを最もよく説明するために、未知の分子または分子複合体の結晶単位セル内の、図19に従う複合体の関連部分を配向し、位置づけることにより、構造座標が未知の分子

50

または分子複合体予備モデルを生成することを包含する。次いで、位相は、このモデルから計算され得、観察されたX線回折パターンの触れ幅と組み合わせられて、座標が未知の構造の電子密度マップが生成され得る。続いて、これは、任意の周知のモデル構築技術および構造細分技術に供されて、未知の結晶化分子または分子複合体の最終的な正確な構造が提供され得る (Latman, 1985, Meth. Enzymol. 115: 55-77; Rossmann編, 「The Molecular Replacement Method」, Int. Sci. Rev. Ser., No. 13, Gordon & Breach, New York, 1972)。 $\alpha 1$ -Iドメインおよび/またはhAQC2 Fabフラグメント (図19に従う) の任意の部分に実質的に相同な任意の結晶化分子または分子複合体の任意の部分の構造は、この方法により解明され得る。

10

【0073】

(X. コンピューターおよび格納媒体)

本発明の構造座標 (例えば、図19に示される構造座標) を使用するために、通常は、座標を三次元提示または形状へと変換することが必要である。市販のグラフ作成ソフトウェアプログラム (O (Jonesら, 1991, Acta Cryst. A47: 110-119) およびINSIGHT II ((著作権) Accelrys, Inc. およびMolecular Simulations, Inc., San Diego, CA) が挙げられるが、これらに限定されない) は、1セットの構造座標から分子もしくは分子複合体、またはその一部の三次元提示を生成することが可能である。

20

【0074】

本発明に従って、本発明の分子実体の構造座標は、機械 (例えば、コンピューター) により読み取り可能な格納媒体に格納される。コンピューターおよび適切なソフトウェアを使用すると、このようなデータは、種々の目的 (例えば、薬物発見および他のタンパク質結晶のX線結晶学的分析) のために使用され得る。

【0075】

従って、機械読み取り可能なデータ格納媒体は、図19に示される構造座標の少なくとも一部を含む機械読み取り可能なデータによりコードされたデータ格納材料を含み得る。コンピューターは、本発明の機械読み取り可能なデータを処理することにより、 $\alpha 1$ -IドメインとhAQC2 Fabフラグメントの分子複合体の三次元提示を生成するための指示をさらに含み得る。本発明のコンピューターはまた、ディスプレイ、提示するためのグラフィックインターフェース、または構造座標の三次元グラフィック提示を移動および操作するための入力デバイスを含み得る。

30

【0076】

本発明はまた、 $\alpha 1 \beta 1$ インテグリンとhAQC2抗体のFabフラグメントとの分子複合体から得られたX線回折データに対応する構造座標の少なくとも一部を決定するためにコンピューターを提供する。ここで、このコンピューターは、機械読み取り可能なデータによりコードされたデータ格納材料を含む機械読み取り可能なデータ格納媒体を含む。ここで、このデータは、図19に従う、 $\alpha 1$ -IドメインとhAQC2 Fabフラグメントとの分子複合体の構造座標の少なくとも一部または結晶分子複合体から得られたX線回折データを含む。このコンピューターは、機械読み取り可能な座標データのフーリエ変換を行うための指示、この機械読み取り可能な回折データを構造座標に処理するための指示をさらに含み得る。このコンピューターは、さらに以下を含み得る：機械読み取り可能なデータを処理するための指示を格納する作業メモリ；作業メモリおよび機械読み取り可能なデータと組み合わせられた中央処理装置；ならびに必要なに応じて、分子または分子複合体の構造座標の三次元グラフィック提示を提示するための中央処理装置に組み合わせられたグラフィックインターフェースまたはディスプレイ。

40

【0077】

本発明はさらに、以下の三次元提示を生成するためのコンピューターを提供する：図19に示される $\alpha 1$ -IドメインおよびhAQC2 Fabフラグメントアミノ酸の全ての構造座標の少なくとも一部または全てにより規定される分子または分子複合体、あるいは

50

その分子または分子複合体のホモログ。ここで、そのホモログは、そのアミノ酸の骨格原子からの、 $0.00 \text{ \AA}$ と $1.50 \text{ \AA}$ との間（例えば、 $0.00 \text{ \AA}$ と $1.00 \text{ \AA}$ との間（例えば、 $0.00 \text{ \AA}$ と $0.50 \text{ \AA}$ との間））の二乗平均平方根偏差を有する。さらに、本発明において、コンピューターは、以下を含む：機械読み取り可能なデータによりコードされたデータ格納材料を含む機械読み取り可能なデータ格納媒体（ここで、このデータは、図19に示される $\alpha 1$ -IドメインおよびFab hAQC2フラグメントのアミノ酸の全ての構造座標の少なくとも一部または全てを含む）。

【0078】

本発明のコンピューターはまた、結合部位を含む分子または分子複合体の三次元提示を生成し得る。結合部位は、以下の少なくとも7つのアミノ酸の構造座標により規定され得る：図19に従う、軽鎖残基Asn30、Tyr48、Trp90、Ser91、Asn93およびTrp95、ならびに重鎖残基Ser30、Arg31、Trp47、Ser52、Gly53、His56、Tyr58、Phe99、Gly100およびAsp101（結晶番号付け）を含む群より選択されるhAQC2 Fabフラグメント；あるいはその分子または分子複合体のホモログ（ここでこのホモログは、hAQC2 Fabフラグメントの少なくとも1つのアミノ酸の骨格原子からの、 $0.00 \text{ \AA}$ と $1.10 \text{ \AA}$ との間（例えば、 $0.00 \text{ \AA}$ と $1.00 \text{ \AA}$ との間（例えば、 $0.00 \text{ \AA}$ と $0.50 \text{ \AA}$ との間））の二乗平均平方根偏差を有する結合部位を含む）。さらに、本発明のコンピューターは、以下を含む：機械読み取り可能なデータによりコードされたデータ格納材料を含む機械読み取り可能なデータ格納媒体（ここで、このデータは、図19に従う、軽鎖残基Asn30、Tyr48、Trp90、Ser91、Asn93およびTrp95、ならびに重鎖残基Ser30、Arg31、Trp47、Ser52、Gly53、His56、Tyr58、Phe99、Gly100およびAsp101（結晶番号付け）からなる群より選択される、hAQC2 Fabフラグメントの少なくとも7つのアミノ酸の構造座標を含む）。

【0079】

本発明はまた、以下の三次元提示を生成するためのコンピューターを提供する：図19に従う、残基Asp154、Ser156、Asn157、Ser158、Tyr160、Glu192、Gln218、Arg219、Gly220、Gly221、Arg222、Gln223、Thr224、Asp257、His261、Asn263、Arg291、およびLeu294（結晶番号付け）からなる群より選択される構造座標Iドメインアミノ酸により規定される結合部位を含む分子もしくは分子複合体；またはその分子もしくは分子複合体のホモログ（ここで、このホモログは、Iドメインアミノ酸の骨格原子からの、 $0.00 \text{ \AA}$ と $0.92 \text{ \AA}$ との間の二乗平均平方根偏差を有する結合部位を含む）。さらに本発明において、このコンピューターは、以下を含む：機械読み取り可能なデータによりコードされたデータ格納材料を含む機械読み取り可能なデータ格納媒体（ここで、このデータは、図19に従う、残基Asp154、Ser156、Asn157、Ser158、Tyr160、Glu192、Gln218、Arg219、Gly220、Gly221、Arg222、Gln223、Thr224、Asp257、His261、Asn263、Arg291、およびLeu294（結晶番号付け）からなる群より選択されるIドメイン アミノ酸の構造座標を含む）。

【0080】

本発明はまた、図19に従う、残基Glu192、Gln218、Arg219、Gly220、およびGly221（結晶番号付け）からなる群より選択されるIドメインアミノ酸の構造座標により規定される結合部位を含む分子もしくは分子複合体；または分子もしくは分子複合体のホモログ（ここで、このホモログは、Iドメインアミノ酸の骨格原子からの、 $0.00 \text{ \AA}$ と $0.30 \text{ \AA}$ との間の二乗平均平方根偏差を有する結合部位を含む）の三次元提示を生成するためのコンピューターを提供する。さらに、本発明において、このコンピューターは、以下を含む：機械読み取り可能なデータによりコードされたデータ格納材料を含む機械読み取り可能なデータ格納媒体（ここで、このデータは、図19に

従う、残基G l u 1 9 2、G l n 2 1 8、A r g 2 1 9、G l y 2 2 0、およびG l y 2 2 1（結晶番号付け）からなる群より選択される構造座標Iドメインアミノ酸を含む）。

【0081】

図21は、1つのこのような実施形態を示す。システム10は、中央処理装置（「CPU」）20、例えば、RAM（ランダムアクセスメモリ）または「コア」メモリであり得る作業メモリ22、大容量メモリ24（例えば、1以上のディスクもしくはテープデバイスまたはCD-ROMまたはDVD-ROMドライブ）、1以上のカソード陰極線管（「CRT」）ディスプレイ端末26、1以上のキーボード28、1以上の入力ライン30、および1以上の出力ライン40を含むコンピューター11を備える。これらの全ては、従来の双方向システムバス50により一体化される。

10

【0082】

入力ライン30によりコンピューター11に組み合わされた入力ハードウェア36は、種々の方法にて実行され得る。本発明の機械読み取り可能なデータは、電話線または専用データ線34により接続されたモデム32の使用を介して入力され得る。あるいはまたはさらに、この入力ハードウェア36は、CD-ROMもしくはDVD-ROMデバイスまたはテープもしくはディスクドライブ24を含み得る。ディスプレイ端末26とともに、キーボード28はまた、入力デバイスとして使用され得る。

【0083】

出力ライン40によりコンピューター11に組み合わされた出力ハードウェア46は、従来のデバイスにより同様に実行され得る。例示により、出力ハードウェア46は、プログラム（例えば、本明細書中に記載のQUANTA）を使用して、本発明の結合部位のグラフィック提示を提示するためのCRTディスプレイ端末26を含み得る。出力ハードウェアはまた、ハードコピー出力が生成され得るようにプリンタ42、または後の使用のためのシステム出力を格納するディスクドライブ24を含み得る。

20

【0084】

操作の際に、CPU 20は、種々の入力デバイス36および出力デバイス46の使用を協働して働かせ、大容量記憶装置24からのデータアクセスおよび作業メモリ22への、および作業メモリ22からのアクセスを協働して働かせ、データ処理工程の順番を決定する。多くのプログラムが、本発明の機械読み取り可能なデータを処理するために使用され得る。このようなプログラムは、本明細書中に記載の薬物発見のコンピューターによる方法を参照して議論される。ハードウェアシステム10の要素に対する特定の参考文献が、適切な場合に、データ格納媒体の以下の記載全体を通して含められる。

30

【0085】

図22は、図21のシステム10のようなシステムにより行われ得る機械読み取り可能なデータによりコードされ得る磁性式データ格納媒体100の断面を示す。媒体100は、適切な基材101を有する従来のフロッピー（登録商標）ディスクまたはハードディスクであり得る。この基材は、従来のかつ適切なコーティング102（これは、極性または配向が、磁性により変化され得る磁性ドメイン（眼に見えない）を含む、従来の片側または両側にあり得る）であり得る。媒体100はまた、ディスクドライブまたは他のデータ格納デバイス24のスピンダルを受容するための開口部（示さず）有し得る。

40

【0086】

媒体100のコーティング102の磁性ドメインは、従来の機械読み取り可能なデータ（例えば、図21のシステム10のようなシステムによる実行のための本明細書中に記載されるデータ）であり得る様式にて、コードされるように、極性化または配向している。

【0087】

図23は、光学読取可能データ記憶媒体110の断面図を示し、この媒体は、このような機械読取可能データまたは1セットの命令で符号化され得、これらの機械読取可能データまたは1セットの命令は図21のシステム10のようなシステムによって実行され得る。媒体110は、従来のコンパクトディスクまたはDVDディスクの読取り専用記憶装置（CD-ROMまたはDVD-ROM）または、再書込み可能媒体（例えば、光学的に

50

読取り可能でありかつ光磁氣的に書込み可能である、光磁気ディスク）であり得る。媒体 100 は、（従来型であり得る）適切な基材 111 および、通常は基材 111 の一方の側に（従来型であり得る）適切なコーティング 112 を有する。

【0088】

CD-ROM の場合、周知であるように、コーティング 112 は、反射性であって、機械読取り可能データを符号化するために複数のピット 113 で刻印されている。このピットの配置は、コーティング 112 の表面にレーザー光を反射させることによって読取られる。保護コーティング 114（これは、実質的に透明である）が、コーティング 112 の上面に提供される。

【0089】

10

光磁気ディスクの場合、周知のように、コーティング 112 は、ピット 113 を有さないが、例えば、レーザーで特定の温度を超えるように加熱されたときに極性と指向性が磁氣的に変化され得る複数の磁気領域を有する（図示せず）。この領域の指向性は、コーティング 112 から反射したレーザー光の分極を測定することにより読取られ得る。この領域の配置が上記のようなデータを符号化する。

【0090】

（XI. 合理的薬物設計）

本発明は、 $\alpha 1$ -I ドメインのインヒビターのような化学的実体を設計、選択、および合成または単離するため、そして、このドメインの既知のインヒビターを改善するための、構造に基づき、かつ合理的である薬物設計技術の使用を可能にする。これらのインヒビターは、VLA-1 のコラーゲン結合部位をブロック（遮蔽）することが可能であり得る。本発明はまた、コラーゲン結合のインヒビターとして作用し得る改変体を設計するための、構造に基づき、かつ合理的な薬物設計技術の使用を可能にする。

20

【0091】

本発明の 3 次元表示は、潜在的なインヒビター、他の化学的実体、Fab フラグメントの改変体または化学的実体の組み合わせを、実験的または計算的に設計するために使用し得、ここで、この化学的実体は、本発明の hAQC2 Fab フラグメントまたはキメラ $\alpha 1$ -I ドメインに結合し得、そしてそれらの生物学的機能に影響を与え得る。

【0092】

当業者は、本発明の、hAQC2 Fab フラグメントまたはキメラ $\alpha 1$ -I ドメインの複合体と、そして、より具体的には、I ドメインまたは Fab フラグメントのいずれかの結合部位と結合する化学的実体の能力について、化学的実体をスクリーニングするためのいくつかの方法を使用し得る。このプロセスは、図 19 の複合体の座標に基づいて、コンピュータスクリーン上で、例えば、I ドメインまたは Fab フラグメントのいずれかの結合部位を視覚的に調べることによって開始され得る。次いで、選択された化学的実体は、I ドメインまたは Fab フラグメントのいずれかの結合部位の中で、種々の方向に位置付けられるか、またはドッキングされる得る。ドッキングは、QUANTA のようなソフトウェアを使用して達成され得、その後、標準的な分子力学の力場（例えば、CHARM M (Molecular Simulations, Inc. Burlington, MA (c) 1994) および AMBER (P. A. Kollman, University of California at San Francisco, (c) 1994)）を用いる、エネルギー極小化および分子動力学法が続く。

30

40

【0093】

専門化したコンピュータプログラムがまた、化学的実体を選択するプロセスにおいて助けとなり得る。これらとしては、特に、以下が挙げられる：

【0094】

【化 3】

1. GRID (Goodford, P.J., 1985, *J. Med. Chem.* 28:849-857). GRID is available from Oxford University, Oxford, UK.
2. MCSS (Miranker, A. and M. Karplus, 1991, *Proteins: Structure, Function and Genetics* 11:29-34). MCSS is available from Molecular Simulations, Burlington, MA.
3. AUTODOCK (Goodsell, D.S. and A.J. Olsen, 1990, *Proteins: Structure, Function, and Genetics* 8:195-202). AUTODOCK is available from Scripps Research Institute, La Jolla, CA.
4. DOCK (Kuntz, I.D. et al., 1982, *J. Mol. Biol.* 161:269-288). DOCK is available from University of California, San Francisco, CA.

10

【0095】

一旦、適切な化学的実体が選択されると、それらを組み合わせて単一の化合物に作製され得る。アセンブリは、hAQC2 Fabフラグメントおよびキメラ $\alpha 1$ -Iドメインの複合体の構造座標に関して、コンピュータスクリーン上に表示された3次元画像において互いに対する実体の関係を視覚的に調べることに先行し得る。この後に、QuantaまたはSybylのようなソフトウェアを使用して手動によるモデル構築が続く。

20

【0096】

化学的実体についての上述した評価プロセスは、化合物にとって、または $\alpha 1$ -Iドメインに結合し得る改変体にとって、類似の様式で実行され得る。

【0097】

別個の化学的実体を結合する際に、当業者を支援するために有用なプログラムとしては、以下が挙げられる：

【0098】

【化4】

1. CAVEAT (Bartlett, P.A. et al, "CAVEAT: A Program to Facilitate the Structure-Derived Design of Biologically Active Molecules". In "Molecular Recognition in Chemical and Biological Problems", Special Pub., 1989, Royal Chem. Soc., 78:182-196). CAVEAT is available from the University of California, Berkeley, CA.
2. 3D Database systems such as MACCS-3D (MDL Information Systems, San Leandro, CA). This area is reviewed in Martin, Y.C., 1992, *J. Med. Chem.* 35:2145-2154.
3. HOOK (available from Molecular Simulations, Burlington, MA).

30

40

【0099】

段階的な様式でインヒビターまたは結合化合物を構築することを推し進める代わりに、上記のように、化合物に結合するときの化学的部分は、空の結合部位（例えば、 $\alpha 1$ -IドメインまたはhAQC2 Fabフラグメントの結合部位）、または既知の $\alpha 1$ -IドメインもしくはhAQC2 Fabフラグメント結合化合物のいくつかの部分が必要に応じて含む結合部位のいずれかを使用する、全体または「デノボ」として示され得る。これらの方法としては、以下が挙げられる：

【0100】

50

【化5】

1. LUDI (Bohm, H.-J., 1992, *J. Comp. Aid. Molec. Design* 6:61-78). LUDI is available from Biosym Technologies, San Diego, CA.
2. LEGEND (Nishibata, Y. and A. Itai, 1991, *Tetrahedron* 47:8985). LEGEND is available from Molecular Simulations, Burlington, MA.
3. LeapFrog (available from Tripos Associates, St. Louis, MO).

10

【0101】

他の分子モデリング技術はまた、本発明に適合するように使用され得る。例えば、Cohen, N. C. ら、1990, *J. Med. Chem.* 33:883~894を参照のこと。また、Navia, M. A. およびM. A. Murcko, 1992, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2:202~210を参照のこと。

【0102】

一旦、実体が上記の方法によって、設計されるか、または選択されると、その実体が $\alpha 1$ -IドメインまたはhAQC2 Fabフラグメントと結合し得る効率は、計算的評価法によって、試験されるか、または最適化され得る。例えば、 $\alpha 1$ -Iドメイン結合化合物として機能するために、設計されるか、または選択された化合物は、この化合物がキメラ $\alpha 1$ -Iドメインに結合するときに、結合部位によって占められている重なり合わない空間に交差する。有効な $\alpha 1$ -Iドメイン結合化合物は、その結合状態と遊離状態との間のエネルギーにおける比較的小さい差異（すなわち、結合による小さな変形エネルギー）を実証する。従って、最も効率的な $\alpha 1$ -Iドメイン結合化合物は、約10 kcal/molを超えない（例えば、7 kcal/molを超えない）結合による変形エネルギー設計されるべきである。 $\alpha 1$ -Iドメイン結合化合物は、全体の結合エネルギーが類似である1を超えるコンフォメーションで $\alpha 1$ -Iドメインと相互作用し得る。これらの場合、結合による変形エネルギーは、遊離した化合物のエネルギーと化合物がこのタンパク質に結合したときに観察されるコンフォメーションの平均エネルギーとの間の差となる。

20

【0103】

$\alpha 1$ -Iドメインに結合するとして設計されたか、または選択された化合物は、さらに、計算的に最適化され、その結果、その結合状態において、これは、標的タンパク質との反発性の静電相互作用を欠き得る。このような非補完的な（例えば、静電的）相互作用としては、反発性の電荷-電荷相互作用、反発性の双極子-双極子相互作用および反発性の電荷-双極子相互作用が挙げられる。具体的には、この化合物が $\alpha 1$ -Iドメインに結合したときのこの化合物とタンパク質との間の全ての静電相互作用の総和は、中性なるか、または結合エンタルピーに対して好適な寄与をなし得る。

30

【0104】

化合物変形エネルギーおよび静電相互作用を評価するための特定のコンピュータソフトウェアが、当該分野で利用可能である。このような用途のために設計されたプログラムの例としては、以下が挙げられる：

40

【0105】

【化6】

Gaussian 92, revision C (M.J. Frisch, Gaussian, Inc.,
Pittsburgh, PA ©1992); AMBER, version 4.0 (P.A. Kollman, University of California
at San Francisco, ©1994); QUANTA/CHARMM (Molecular Simulations, Inc.,
Burlington, MA ©1994); および Insight II/Discover (Biosym Technologies Inc.,
San Diego, CA ©1994).

。これらのプログラムは、例えば、Silicon Graphicsワークステーションを使用して実装され得る。他のハードウェアシステムおよびソフトウェアパッケージが当業者に公知である。

10

【0106】

本発明によって実行可能となる1つの他の有用な薬物設計技術は、反復薬物設計である。反復薬物設計は、タンパク質／化合物複合体の連続的なセットの3次元構造を決定および評価することによって、タンパク質と化合物（その化合物は抗体を含む）との間の結合を最適化するための方法である。反復薬物設計において、タンパク質と結合する実体と複合体化したタンパク質の一連の結晶が得られ、次いで、各々の分子複合体の3次元構造が解かれている。このようなアプローチは、各複合体の、タンパク質と他の実体との間の結合に対しての洞察を与える。これは、阻害活性を有する化学的実体を選択し、これらの新規の結晶を取得し、これらの複合体の3次元構造を解き、そして新規の複合体と以前に解かれた複合体との間の結合を比較することによって達成される。複合体の結合は、複合体の構成要素の変化が結合にどのように影響を与えるかを観察することにより最適化される、

20

いくつかの場合、反復薬物設計が、連続的な複合体を形成し、次いで、新規の複合体の各々を結晶化することによって実行され得る。あるいは、事前に形成されたタンパク質結晶を別の化学的実体の存在下にて浸漬し、それによって、複合体を形成して、そして、各々の個々の複合体を結晶化する必要性を取り除く。

【0107】

(XII. 薬学的組成物)

本発明の薬学的組成物は、本発明の1以上のVLA-1アンタゴニスト（例えば、上記の合理的薬物設計法によって同定された抗VLA-1抗体および低分子VLA-1アンタゴニスト）、またはそれらの薬学的に受容可能な誘導体を含む。この組成物は、薬学的に受容可能なキャリア（例えば、アジュバント、ビヒクル、緩衝液、および安定剤）さらに含み得る。

30

【0108】

本発明の薬学的組成物は、所望される場合、経口的、局所的、静脈内、皮下、腹腔内、筋内、髄内、動脈内、関節内、滑膜内、胸骨内、くも膜下腔内、肝臓内、脊髄内、頭蓋内、または炎症または腫瘍増殖の部位に単に局所的に投与される。本発明の薬学的組成物は、例えば、ネブライザー、乾燥散剤吸入器もしくは定量噴霧式吸入器の使用を介する吸入、または被験体に対する注入ポンプまたは生分解徐放性移植物を移植することによって、投与され得る。

40

【0109】

薬学的組成物は、滅菌注射可能調製物（例えば、滅菌注射可能水性懸濁物または滅菌油注射可能油性懸濁物）の形態であり得る。この懸濁物が、適切な分散剤、湿潤剤、および懸濁剤を使用して、当該分野で公知の技術に従って処方され得る。経口で与えられた場合、この薬学的組成物は、カプセル剤、錠剤、水性懸濁剤、または水溶液の形態で投与されえる。局所的適用として、これらの薬学的組成物は、適切な軟膏として投与され得る。

【0110】

所望の効果を与えるために効果的な本発明のVLA-1アンタゴニストの投薬量および投与速度は、種々の要因（例えば、処置されるべき疾患の性質、被験体のサイズ、処置の

50

目的、使用される具体的な薬学的組成物、および処置する内科医の判断）に依存する。活性成分化合物の、約0.001mg/kg体重/日と約100mg/kg体重/日との間の投薬レベル、例えば、約0.1mg/kg体重/日と約50mg/kg体重/日との間の投薬レベルが、有用である。例えば、本発明の抗体は、約0.01mg/kg体重/日と約20mg/kg体重/日との間の範囲で、例えば、約0.1mg/kg体重/日と約10mg/kg体重/日との間の範囲で、かつ、1～14日ごとの間隔で投与される。別の実施形態において、投与される場合、この抗体は、約0.3mg/kg体重～約1mg/kg体重の用量で、腹腔内に投与される。なお別の実施形態において、この抗体は、静脈内に投与される場合、約5mg/kg体重～約12.5mg/kg体重の用量で投与される。1つの実施形態において、抗体組成物は、少なくとも1mg/mlの抗体の血漿レベルで提供されるのに十分な量で投与される。

10

【0111】

(XIII. 疾患状態および動物モデル)

本発明のVLA-1アンタゴニストは、上記に列举されるような、 $\alpha_1\beta_1$ 媒介疾患の予防を含む処置に有用である。本発明の処置は、これらの状態に罹患したヒト被験体および動物被験体の両方に対して有効である。本発明が適用可能である動物被験体は、家畜(domestic)動物および家畜(livestock)動物の両方にわたり、ペットとしてか、または市販目的のいずれかで飼育される。例は、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタおよびヤギである。

【0112】

20

本発明のVLA-1アンタゴニストの効力は、種々の動物モデルにおいて試験され得る。例えば、有用な乾癬および関節炎モデルとしては、WO00/72881に記載されるものが挙げられる。腎線維症モデルとしては、WO99/61040に記載されるもの、Cosgroveら、2000, Am. J. Path. 157:1649-1659に記載される、アルポート症候群腎臓モデル、およびKalliedら、2001, Lupus 10:9-22に記載されるループス腎炎のSNF1マウスモデルが挙げられる。再狭窄についての血管線維症モデルとしては、Smithら、1999, Circ. Res. 84:1212-1222に記載されるラット頸動脈バルーン損傷モデルが挙げられる。特発性肺線維症および強皮症関連肺線維症についての肺線維症モデルとしては、Wangら、1999, Thorax 54:805-812に記載されるブレオマイシン誘導肺線維症モデルが挙げられる。C型肝炎誘導肝硬変またはアルコール誘導肝硬変についての肝硬変モデルとしては、Georgeら、1999, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96:12719-12724に記載される胆管結紮モデル、およびShiら、1997, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:10663-10668に記載されるCCL-4誘導肝線維症モデルが挙げられる。

30

【0113】

本発明の処置の効力は、理学的検査、血液試験、蛋白尿測定、クレアチニンレベルおよびクレアチニークリアランス、肺機能試験、胸部X線、気管支鏡検査、気管支肺胞洗浄、肺生検、血漿血液尿素窒素(BUN)レベル、瘢痕または線維症の病変の観察およびスコアリング、コラーゲン、平滑筋アクチンおよびフィブロネクチンのような細胞外マトリクスの沈着、腎機能試験、超音波、磁気共鳴画像法(MRI)、およびCTスキャンを含む、多数の利用可能な診断ツールにより、測定さえ得る。

40

【0114】

(XIV. 診断方法)

本発明の抗体は、変化した $\alpha_1\beta_1$ 発現レベルと関連する疾患状態を診断するために用いられ得る。被験体由来の組織サンプル(例えば、組織生検、体液サンプルまたは洗浄(例えば、肺胞洗浄))は、抗体を用いる、抗原捕捉アッセイ、ELISA、免疫組織化学的アッセイなどにおいて試験され得る。正常な個体由来の組織サンプルは、コントロールとして用いられる。

【0115】

50

本発明の実施は、他に示されない限り、当該分野の範囲内である、細胞生物学、細胞培養、分子生物学、微生物学、組換えDNA、タンパク質化学、および免疫学の従来技術を用いる。このような技術は文献に記載されている。例えば、Molecular Cloning: A Laboratory Manual、第二版 (Sambrookら編)、1989; Oligonucleotide Synthesis, (M. J. Gait編)、1984; Mullisらに対する米国特許第4,683,195号; Nucleic Acid Hybridization, (B. D. HamesおよびS. J. Higgins), 1984; Transcription and Translation, B. D. HamesおよびS. J. Higgins), 1984; Culture of Animal Cells (R. I. Freshney編), 1987; Immobilized Cells and Enzymes, IRL Press, 1986; A Practical Guide to Molecular Cloning (B. Perbal), 1984; Methods in Enzymology、第154巻および第155巻 (Wuら編)、Academic Press, New York; Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J. H. MillerおよびM. P. Calos編)、1987; Immunochemical Methods in Cell and Molecular Biology (MayerおよびWalker編)、1987; Handbook of Experimental Immunology、第I~IV巻 (D. M. WeirおよびC. C. Blackwell編)、1986; Manipulating the Mouse Embryo、1986を参照のこと。

10

20

【0116】

他で定義されない限り、本明細書中で用いられる全ての技術用語および科学用語は、発明が属する分野の当業者に一般に理解されるのと同じ意味を有する。例示的な方法および材料を、以下に記載するが、本明細書中に記載されるものに類似するかまたは等価な方法および材料もまた、本発明の実施または試験において使用され得る。本明細書中で言及した全ての刊行物および他の参考文献は、その全体が参考として援用される。矛盾がある場合、定義を含む本明細書に従う。材料、方法、および例は、例示するのみであり、限定されることを意図しない。本明細書および特許請求の範囲の全体を通じて、語「含む (comprise)」または語尾変化、例えば、「含む (comprises)」または「含んでいる (comprising)」は、規定された整数または整数の群の包含を意図するが、それ以外の整数または整数の群の除外ではないことが理解される。

30

【0117】

以下の実施例は、本明細書中を例示するために提供され、そしてその限定として解釈されるべきではない。

【実施例】

【0118】

(化学薬品)

フルオレセインイソチオシアネート (FITC) を、Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO) から購入した。ハズ油を、ICN Biochemicals (Aurora, OH) から購入した。アルゼバー液中のヒツジ全血を、East Acres Biologicals (Southbridge, MA) から入手した。ラット尾のI型コラーゲンおよびマウスのIV型コラーゲンを、それぞれ、Collaborative Research Inc. (Bedford, MA) およびGibco (Gaithersburg, MD) から購入した。

40

【0119】

6~8週齢のBalb/c雌性マウスを、Taconic (Germantown, NY) から購入し、そしてBalb/cバックグラウンドに対する $\alpha 1 \beta 1$ インテグリン欠損マウスは、以前に(3)に記載される通りであった。

【0120】

50

(実施例1)

モノクローナル抗体。マウス抗原に対する機能ブロックmAbを、アジドを含まずかつ低内毒素形式で調製した：Ha 31/8 (ハムスター抗CD49a; インテグリン α 1) (Mendrickら、1995, Lab. Invest. 72:367-375)、Ha 1/29 (ハムスター抗CD49b; インテグリン α 2) (β 1) (Mendrickら、1995, Lab. Invest. 72:367-375; Mendrick, D. L. およびD. M. Kelly 1993 Lab. Invest. 69:690-702)、ハムスター群IIコントロールmAb Ha 4/8 (ハムスター抗KLH) (Mendrick, D. L. およびD. M. Kelly 1993 Lab. Invest. 69:690-702)、ならびにPS/2 (ラット抗CD49d; インテグリン α 4 β 1鎖) (Miyakeら、1991 J. Exp. Med. 173:599-607)。さらに、マウス抗原に対する以下の機能的ブロックmAbを、Pharmingen (San Diego, CA) からアジドを含まない/低内毒素調製物として購入した：HM β 1-1 (ハムスター抗CD-29; インテグリン β 1鎖) (Notoら、1995 Int. Immunol. 7:835-842)、Ha 2/5 (ハムスター抗CD29; インテグリン β 1鎖) (Mendrick, D. L. およびD. M. Kelly 1993 Lab. Invest. 69:690-702)、3E2 (ハムスター抗CD54、ICAM-1) (Scheyniusら、1993 J. Immunol. 150:655-663)、5H10-27 (ラット抗CD49e; インテグリン α 5) (Kinashi, T., およびT. A. Springer. 1994. Blood Cells. 20:25-44)、GoH3 (ラット抗CD49f; インテグリン α 6) (Sonnenbergら、1987 J. Biol. Chem. 262:10376-10383)、ならびにラットイソタイプコントロールmAb R35-95 (ラットIgG2a) およびR35-38 (ラットIgG2b)。

【0121】

接着アッセイ。Balb/cマウス由来の脾細胞を、20 ng/ml IL-2で7~12日間培養した。I型コラーゲンおよびIV型コラーゲンに対する細胞の接着は、以前に(Gotwalsら、1996 J. Clin. Invest. 97:2469-2477)に記載される通りであった。簡単には、96ウェルMaxisorpプレート(Nunc, Napierville, IL)を、10 μ g/mlのIV型コラーゲンまたは5 μ g/mlのI型コラーゲンのいずれかでコートし、そして非特異的部位を1%BSAでブロックした。IL-2で活性化した脾細胞を、2 μ MのBCECF [2', 7'-ビス(カルボキシエチル)-5(6)カルボキシフルオレセインペンタアセトキシメチルエステル](Molecular Probes, Eugene, OR)で標識し、そして10 μ g/mlの示したmAbと共に15分間インキュベートした。次いで、RPMI中の0.25%BSA中の 10^5 細胞を、コートしたウェルに添加し、そして37℃にて60分間インキュベートした。未結合細胞を、RPMI中の0.25%BSAで3回洗浄することにより除去した。接着をCytofluor 2350蛍光プレートリーダー(Millipore, Bedford, MA)を用いて定量した。投入した細胞に対する結合細胞の割合を、測定し、そしてコントロールmAb処理細胞(100%に基準化される)に対する接着の百分率を計算した。BSA単独でコーティングしたウェル上の細胞接着に起因するバックグラウンドの値を減算した。

【0122】

活性化白血球に対する α 1 β 1および α 2 β 1の発現および機能的妨害物。白血球が炎症において重要な役割を果たすので、本発明者らは、抗 α 1mAbおよび抗 α 2mAbが、コラーゲンに対する白血球結合をブロックし得るかを試験して決定した。高レベルの α 1および α 2を発現する白血球を得るために、マウスT細胞を、7~12日間、IL-2と共にインビトロで刺激した。これらの細胞は、高レベルの α 1および α 2の両方を発現し(図1A)、そしてIV型コラーゲンをコーティングした表面およびコラーゲンI型をコーティングした表面の両方に十分に結合した(図1B)。IV型コラーゲンに対す

る接着は、抗 $\alpha 1$ mAbのみによって部分的に阻害され、そして抗 $\alpha 2$ mAbのみによって阻害されない。対照的に、I型コラーゲンに対する接着は、抗 $\alpha 2$ mAbにより、完全に阻害され、そして抗 $\alpha 1$ mAbのみでは、部分的な阻害のみを示した。抗 $\beta 1$ mAbならびに抗 $\alpha 1$ mAbおよび抗 $\alpha 2$ mAbの組み合わせの両方は、I型コラーゲンおよびIV型コラーゲンに対する接着を完全に阻害した。 $\alpha 1\beta 1$ インテグリンおよび $\alpha 2\beta 1$ インテグリンは、活性化T細胞上で発現され、そして抗 $\alpha 1$ mAbおよび $\alpha 2$ mAbは、コラーゲンに対する白血球の接着を機能的にブロックし得ることを実証したので、本発明者らは、これらのmAbを用いて、炎症障害の動物モデルにおけるこれらのインテグリンのインビボでの役割を調査した。

【0123】

10

(実施例2)

抗インテグリンmAbによるDTH応答の阻害。SRBC誘導遅発型過敏症(DTH)応答に、以前に公開されたプロトコル(Hurtrelら、1992, Cell. Immunol. 142: 252-263)を適用した。簡単には、マウスに、0日目に、 $100\mu\text{l}$ PBS中の 2×10^7 SRBCを背中にs.c. 免疫した。このマウスを、5日目に、 $25\mu\text{l}$ PBS中の 1×10^8 SRBCを、右後の足蹠へとs.c. 注射することにより、チャレンジした。足蹠の厚さを、抗原チャレンジの20時間後に、技術者用カリパス(Mitutoyo/MTI, Paramus, NJ)を用いて測定し、そして足蹠の腫脹の程度を計算した。結果を、足蹠の厚さ $\pm$ SEMの平均の増加%として報告し、そして増加% = $[1 - (\text{抗原チャレンジの20時間後の右足蹠の厚さ} / \text{抗原チャレンジの20時間後の非注射左足蹠の厚さ})] \times 100$ として計算した。SRBC誘導DTH応答のエフェクターフェーズをブロックするために、治療用mAbまたはコントロールmAb ($100\mu\text{g}$) (これらは、実施例1に記載される方法に従って調製された)を、5日目の抗原チャレンジの1時間前にi.p. に投与した。

20

【0124】

SRBC-誘導DTHは、炎症(特に乾癬)の十分に特徴付けられたモデルであり、炎症における種々のサイトカインおよび接着分子の重要性を実証するために用いられている(Tedderら、1995, J. Exp. Med. 181: 2259-2264, Terashitaら、1996, J. Immunol. 156: 4638-4643)。SRBC-感作マウスは、足蹠抗原チャレンジの1時間前に抗インテグリンmAbを受け、そして炎症を、20時間後に、増加した足蹠の厚さを測定して評価した。PBSおよびコントロールハムスターIg処置マウスは、抗原チャレンジの20時間後に足蹠の厚さにおいて60~70%の増加を示した(図2)。コントロールハムスターIg処置と比較して、抗 $\alpha 1$ mAbまたは抗 $\alpha 2$ mAbは、足蹠の厚さにおいて、それぞれ、68%および60%の阻害を生じた。抗 $\alpha 1$ mAbおよび抗 $\alpha 2$ mAbの組み合わせは、71%の阻害を生じ、これは、抗 $\alpha 1$ mAbのみまたは抗 $\alpha 2$ mAbのみをわずかに超える相加作用を実証する。他の抗インテグリンmAbでの処置もまた、DTHエフェクター応答の阻害に効果的であった。種々のmAb処置で見られる阻害の程度は、49%(抗 $\alpha 4$)、23%(抗 $\alpha 5$)、および57%(抗 $\alpha 6$)であった。最後に、一般的な $\beta 1$ インテグリンサブユニット(mAb HMB1-1)のmAb妨害物は、エフェクターDTH応答を67%ま

30

40

【0125】

(実施例3)

抗インテグリンmAbによるCHSエフェクター応答の阻害。FITCに対する接触型過敏症(CHS)を、以前に記載されるようにアッセイした(Gaspariら、1991, Current Protocols in Immunology, J. E. Coligan, A. M. Kruisbeek, D. H. Margulies, E. M. Shevach, およびW. Strober編, John Wiley & Sons, New York, 第4:2:1節)。簡単には、マウスを、0日目に剃毛した背中に1:1アセトン/ジブチルフタレート中0.5% FITC ($100\mu\text{l}$)を塗布することにより感作

50

した。10日後に、動物を、各耳の両方の側面に0.5%FITC (5 μ l)を塗布することによりチャレンジした。耳の腫脹応答を、抗原チャレンジ(10日目)および24時間後の時点で、技術者用のカリパス(Mitutoyo/MTI, Paramus, NJ)を用いて測定した耳の厚さにより決定し、そしてその結果を、ベースラインの耳の厚さ $\pm$ SEMの増加%の平均として報告した。耳の厚さの増加を、増加% = $[1 - (\text{抗原チャレンジの24時間後の耳の厚さ} / \text{抗原チャレンジ時の耳の厚さ})] \times 100$ として計算した。CHS応答のエフェクターフェーズをブロックするために、治療用mAbまたはコントロールmAb (250 μ g)を、10日目の抗原チャレンジの4時間前にi.p.投与した。ビヒクルのみで抗原感作および耳チャレンジしたマウス(ビヒクルコントロール)、または事前の感作なしで耳チャレンジしたマウス(刺激コントロール)は、ネガティブコントロール(耳の厚さにおいて2%の増加を決して超えない)として働く。

10

【0126】

CHSが機械的にDTHと離れており、そして、異なるエフェクター細胞に関連する場合、本発明者らは、何がCHS応答のエフェクター期を有する抗インテグリンmAbに影響するかを解析した。マウスを、FITC(マウスの剃毛した背部に塗布した)を使用してハプテン感受性にし、10日後、耳へのFITCチャレンジを用いて、翌日炎症性応答を生じた。FITC感受性マウスは、抗原チャレンジの24時間後、60~70%の厚さの増加を示した(図3)。公表された結果(Scheyniusら、J. Immunol. 150:655~663)と一致して、抗ICAM-1 mAb処置は、耳腫脹の51%の阻害を生じた。コントロールハムスターmAbと比較して、抗原チャレンジの4時間前の抗 α 1 mAbまたは抗 α 2 mAbを用いたマウスの処置は、各々、耳腫脹において37%および57%の阻害を生じた(図3)。抗 α 1 mAbおよび抗 α 2 mAbの組合せは、わずかに高い耳腫脹の阻害(65%)を生じた。 β 1インテグリンに対する他のmAbを用いた処置は、抗 α 4 mAbおよび抗 α 5 mAbが、コントロールラットmAbと比較した場合に、FITC誘導CHSエフェクター応答の阻害を生じなかった一方、抗 α 6 mAbを用いた処置は、86%のエフェクター阻害を生じた。最後に、共通の β 1インテグリンサブユニットのmAb遮断は、74%までCHSエフェクター応答を阻害した。類似のCHS結果が、マウスの異なる株(C57/BL6、129/Sv)および異なる感受性薬剤(オキサゾロン)から得られた(データは示さず)。SRBC誘導DTHモデルで見られる結果と類似して、炎症した耳の組織学的分析は、水腫形成および白血球湿潤の両方が、抗 α 1 mAb処置および抗 α 2 mAb処置によって阻害されたことを示した。

20

30

【0127】

α 1 β 1および α 2 β 1が、IL-2活性化脾細胞で発現され得るという事実と一致して、抗原感受性マウス由来のリンパ節の分析(FITCまたはオキサゾロン)は、CD44^{hi}ILFA-1^{hi}活性化CD4+およびCD44^{hi}ILFA-1^{hi}活性化CD8+T細胞で、 α 1 β 1および α 2 β 1が排他的に発現されることを示した(データは示さず)。抗 α 1 mAbおよび抗 α 2 mAbの処置は、これらの細胞の欠失を生じなかった。なぜならば、CHSモデル中の抗原感作に反応して見られる、脾臓およびリンパ節の両方における活性化T細胞の数が、影響を受けなかったからである。さらに、抗 α 1 mAbおよび抗 α 2 mAbを用いた抗原感作化マウスの長期処置(10日~16日)が、20日で抗原を用いてチャレンジされたマウスの炎症性応答に影響しなかった(データは示さず)ので、エフェクター細胞は機能的に欠失されなかった。

40

【0128】

(実施例4、CHSエフェクター応答は、 α 1 β 1欠損マウスで減少した)

FITC媒介CHSのエフェクター応答における α 1 β 1の阻害的役割が、mAb媒介である可能性を除外するために、野生型および α 1 β 1-インテグリン欠損マウスで、実験を実行した(図4)。野生型マウスにおけるエフェクター期のmAb阻害は、以前の結果と一致し、抗 α 1では56%、抗 α 2では56%、ならびに、抗 α 1および抗 α 2の組合せでは62%の耳厚の阻害が見られた。CHSのエフェクター期は、未処置の野生型マ

50

ウスと比較すると、未処置 $\alpha 1 \beta 1$ 欠損マウスにおいて有意に減少した（それぞれ、耳厚の30% 対 71%の増加）。予想されたとおり、未処置 $\alpha 1 \beta 1$ 欠損マウスにおける耳腫脹のレベルは、抗 $\alpha 1$ mAb処置野生型マウスで見られた耳腫脹のレベルと同じであった。最後に、 $\alpha 1 \beta 1$ 欠損マウスにおける $\alpha 2 \beta 1$ のmAb遮断は、耳腫脹の僅かに増加した阻害のみを生じ、抗 $\alpha 1$ mAbおよび抗 $\alpha 2$ mAbの組合せで処置した野生型マウスにおいて見られる結果と一致した。

【0129】

（実施例5）

炎症のDTHモデルおよびCHSモデルの両方で見られる抗インテグリンmAbの阻害効果が、抗 $\alpha 1$ mAbおよび抗 $\alpha 2$ mAbによって媒介される一般的な抗炎症性効果によって引き起こされる可能性をさらに除外するために、刺激性皮膚炎に対するこれらのmAbの効果を研究した。

10

【0130】

刺激性皮膚炎を評価するために、マウスを、各耳の両側に、アセトン中の0.8%のハズ油、5 μ lを塗布した。治療的抗体またはコントロール抗体を、刺激塗布の4時間前に与えた。耳腫脹を、上記の24時間語に測定し、そして、ハズ油塗布の前の耳厚と比較した。結果を、上記のとおり、ベースライン耳厚 $\pm$ SEMにおける平均パーセント増加として報告した。アセトンのみを塗布したマウス（ビヒクルコントロール）は、ネガティブコントロールとした。

【0131】

20

24時間後、ハズ油で処置したマウスの耳は、ビヒクルのみ（アセトン）を受けたマウスと比較して、有意な耳厚の増加（48%）を示した。抗 $\alpha 1$ または抗 $\alpha 2$ で予備処置したマウスにおいて、ハズ油により引き起こした毒性耳腫脹は、PBS処置動物またはコントロールmAb処置動物のいずれかと比較した場合、有意に影響されなかった（図5）。ハズ油処置耳の組織学的試験は、コントロールmAb処置マウスまたはPBS処置マウスと比較した場合、抗 $\alpha 1$ mAbまたは抗 $\alpha 2$ mAbで処置したマウス中の炎症細胞の数もしくは型、または水腫形成において、差異は示さなかった（データは示さず）。

【0132】

（実施例6、 $\alpha 1 \beta 1$ および $\alpha 2 \beta 1$ による関節炎の阻害）

$\alpha 1 \beta 1$ が、関節炎患者の滑膜における炎症細胞で非常に発現したので、本発明者らは、抗 $\alpha 1$ mAbまたは抗 $\alpha 2$ mAbが、以前に記載された関節炎の促進したモデル（Teratoら、1992、J. Immunol. 148:2103-2108; Teratoら、1995、Autoimmunity 22:137-147）において阻害性であるか否かを試験することを決定した。

30

【0133】

Arthrogen-CIA Antibodyキットを、Stratagene (La Jolla, CA) から購入し、そして、良く確立されたプロトコルを使用して関節炎を誘導した（Teratoら、1992、J. Immunol. 148:2103-2108; Teratoら、1995、Autoimmunity 22:137-147）。簡単に言えば、関節炎を、0日目に4回の抗コラーゲンII型mAbのカクテル（各々1mg）を腹腔内注射し、続いて、3日目に、50 μ gのLPSを腹腔内注射することを介して、誘導した。続く3~4日の経過の間、マウスは、腫大した手根、足首および指を発症した。治療的mAbまたはコントロールmAb（250 μ g）を、0日目で抗コラーゲン mAbの注射の4時間前に、そして、再び、3日目のLPS投与の4時間前に、次いで、実験の期間中3日目ごとに続けて、腹腔内投与した。3日目の始め、マウスを関節炎の発症について評価した。各肢における関節炎の重篤度を、4つのポイントシステムを使用してスコアリングした。0 = 正常；1 = 軽い赤み、足首または手根の僅かな腫脹；2 = 足首または手根の中程度の腫脹；3 = いくつかの指、足首および足を含む重篤な腫脹；4 = 最大の炎症。

40

【0134】

50

B a l b / c マウスにおける重篤な関節炎は、L P S 注射後 7 2 時間以内に発症し、そして、3 週間より長い間持続した。抗コラーゲン m A b 単独の注射でも、L P S 単独の注射でも、関節炎を誘導しなかった。コントロール m A b 処置をうけたマウスは、P B S 処置マウスで見られるのと等しい重篤度の関節炎を示した（図 6）。対照的に、抗 $\alpha 1$ m A b 単独の処置は、関節炎において顕著な減少（7 8 %）を生じ、実験の期間中続いた。抗 $\alpha 2$ m A b 単独での処置はまた、有利な効果を有し、コントロール m A b 処置したマウスと比較して、関節炎スコアを 3 2 % 減少した。抗 $\alpha 1$ m A b および抗 $\alpha 2$ m A b の組合せは、抗 $\alpha 1$ m A b 単独で見られたのと類似の程度の障害を生じた。

【0135】

（実施例 7、炎症性細胞湿潤に対する抗 $\alpha 1$ m A b および抗 $\alpha 2$ m A b 処置の効果の組織学的分析）

S R B C 誘導 D T H 応答のさらなる組織学的分析は、抗 $\alpha 1$ m A b 処置および抗 $\alpha 2$ m A b 処置の誘発された炎症性応答を調節する能力を確認した。S R B C 感受性マウスからのチャレンジされていない足蹠は、同じマウスの S R B C チャレンジ化細胞と比較した場合、実質的に炎症性細胞湿潤を示さなかった。抗 $\alpha 1$ m A b および抗 $\alpha 2$ m A b を単独でかまたは組合せて化のいずれかで用いた S R B C 感作したマウスは、コントロール m A b 処置マウスと比較した場合、S R B C チャレンジ化足蹠で見られるこれらの湿潤細胞の数を、減少した。湿潤細胞の類似の実験は、大多数の細胞が好中球からなり、いくつかの単球およびリンパ球が存在し、そして、抗 $\alpha 1$ m A b 処置および抗 $\alpha 2$ m A b 処置が、これらの細胞の数を大いに減少させたことを示した。

【0136】

（実施例 8、炎症性細胞湿潤における $\alpha 1$ 発現細胞の免疫組織化学的証明）

免疫組織化学を、湿潤細胞の性質およびこの湿潤細胞がコラーゲン結合インテグリンを発現するか否かをより正確に決定するために、実施した。未処置マウスの炎症化足蹠由来の湿潤細胞を、 $\alpha 1 \beta 1$ インテグリンおよび細胞系統マーカーの発現について試験した。 $\alpha 1 \beta 1$ インテグリンは、多くの湿潤白血球上で発現されていることが見出された。二重免疫組織化学を利用して、湿潤細胞の性質および $\alpha 1 \beta 1$ 発現の分布を同定した。細胞系統マーカーを利用して、湿潤物が、少数の T 白血球（C D 3 +）と共に、大半が顆粒球／単球（M a c - 1 +）からなることを見出し、これらの細胞の多くは、好中球（G r 1 +）であった。 $\alpha 1 \beta 1$ インテグリンの発現を、細胞の 3 つのサブセット全てで見出し、 $\alpha 1$ は、M a c - 1 + 顆粒球／単球のサブセット、G r 1 + 好中球のサブセットおよび、湿潤 C D 3 + T 白血球の大部分上で発現した。詳細な免疫組織化学分析は、抗 $\alpha 1$ m A b 処置および抗 $\alpha 2$ m A b 処置が湿潤細胞の数を減少させるが、湿潤物の細胞組成において、いかなる変化も見られなかったことを示した（データは示さず）。F I T C 抗ハムスター m A b を用いた免疫組織化学染色は、抗 $\alpha 1$ m A b および抗 $\alpha 2$ m A b の炎症化足蹠を局在化する能力を確認した（データは示さず）。

【0137】

（実施例 9、 $\alpha 1 \beta 1$ および $\alpha 2 \beta 1$ に対する、および $\alpha 1$ 欠損マウスにおける m A b による関節炎の障害）

$\alpha 1 \beta 1$ が、関節炎患者の滑膜中の湿潤細胞で非常に発現したので、本発明者らは、抗 $\alpha 1$ m A b または抗 $\alpha 2$ m A b が、以前記載した関節炎の促進されたモデル（T e r a t o ら、1 9 9 2、J. I m m u n o l 1 4 8 : 2 1 0 3 - 2 1 0 8 ; T e r a t o ら、1 9 9 5、A u t o i m m u n i t y 2 2 : 1 3 7 - 1 4 7）において阻害性であるか否かを試験することを決定した。このモデルは、抗コラーゲン I I 型 m A b のカクテルのマウスへの注射、その後の L P S 投与に関連し、3 ~ 7 日の間に関節炎の発症を生じる。マウスに、0 日から開始し、3 日ごとに m A b を与え、そして、3 日ごとに関節炎の発症についてスコアリングした。L P S 投与の 7 2 時間後に、全てのマウスにおいて重篤な関節炎が発症し、そして、3 週間よりも長く続いた。抗コラーゲン単独または L P S 単独の注射のいずれも、関節炎を誘導しなかった。コントロール m A b 処置を受けたマウスは、P B S 処置マウスで見られるのと等しい重篤度の関節炎を示した（図 7）。対照的に

、抗 $\alpha 1$ mAb単独での処置により、関節炎における顕著な減少（79%以上）を生じ、実験の期間中続いた。抗 $\alpha 2$ mAb単独での処置はまた、有利な効果を有し、コントロールmAb処置マウスと比較して、関節炎スコアの37%の減少を生じた。抗 $\alpha 1$ mAbおよび抗 $\alpha 2$ mAbの組み合わせは、抗 $\alpha 1$ mAb単独で見られるのと同様の程度の障害を生じた。抗 $\alpha 1$ mAb処置を用いた関節炎スコアの減少が全てのマウスで見られ、そして、以下のような関節炎についての様々な他のmAbベースの処置と都合良く比較する：可溶性TNFレセプターIg融合タンパク質（Morira、1996、J. Immunol. 157:3178-3182）、抗Mac-1（Taylorら、1996、Immunology. 88:315-321）、抗 $\alpha 4$ （Seiffge、1996、J. Rheumatol. 23:2086-2091）、および抗ICAM-1（Kakimotoら、1992、Cell Immunol. 142:326-337）。関節炎における $\alpha 1\beta 1$ について重要な役割を示すmAbベースのデータと一致して、非処置の $\alpha 1$ 欠損マウスは、野生型マウスと比較した場合、関節炎スコアの有意な減少を示した。

【0138】

（実施例10、関節炎性関節の免疫病理学に対する抗 $\alpha 1$ mAb処置の効果）

コントロールmAb処置または抗 $\alpha 1$ mAb処置のいずれかを受けた野生型関節炎マウス（8日齢）由来の関節を、正常な未処置マウス由来の関節と可視的に、そして組織学的に比較した。可視的に、コントロールmAb処置マウス由来の関節は、指を含む足全体の赤みおよび腫脹を証明した一方、抗 $\alpha 1$ mAb処置マウスは、関節または指のいずれかにおいて任意の炎症のサインがあったとしても、ほとんど示さなかった。組織学的試験は、プロテオグリカン損失によって証明されたとおり、mAb処置関節炎性関節において、炎症性細胞を有する滑膜下（subsynovial）組織の広範な浸潤、細胞の関節表面への接着、および顕著な軟骨破壊を伴う重篤度の変化を示し（Teratoら、1992、J. Immunol. 148:2103-2108；Teratoら、1995、Autoimmunity 22:137-147）、このモデルにおける湿潤細胞の大半が、好中球である。マウスの抗 $\alpha 1$ mAb処置は、炎症性湿潤の量および軟骨破壊の程度を劇的に減少した。

【0139】

（実施例11、関節炎の発症は、リンパ球の非存在下で遅延し、そして、抗 $\alpha 1$ mAbによる関節炎の障害が、リンパ球非存在下で生じる）

どの細胞がコラーゲンmAb誘導関節炎モデルにおいて重要であるかを決定するために、本発明者らは、野生型B6-129マウスとRAG-1欠損B6-129マウスの関節炎を発症する能力を比較した（図8）。RAG-1（組換え活性化遺伝子-1）遺伝子の遺伝的欠損は、成熟T白血球および成熟B白血球の完全な損失を生じる（Mombaertsら、1992、Cell 68:869-877）。野生型マウスおよびRAG-1欠損マウスの両方は、RAG-1欠損マウスにおける誘導速度論が有意に遅くなったが、関節炎を発症した（図8）。これらの結果は、リンパ球がこの関節炎モデルにおいて関係する一方で、これらリンパ球は、疾患の発症および進行には必要ではない示唆する。関節炎の他のモデルにおけるRAG-1欠損マウスの効果を試験した公表された報告はまた、T白血球およびB白血球の損失が、関節炎の開始を遅延することを見出した（Plowsら、1999、J. Immunol. 162:1018-1023）。抗 $\alpha 1$ mAbを用いた野生型マウスまたはRAG-1欠損マウスのいずれかの処置は、関節炎を完全に障害した（図8）。これらの結果は、このモデルにおける抗 $\alpha 1$ mAbの有効性が、リンパ球の存在に依存しておらず、そして、以前の実験で示唆されるように（図7）、疾患を予防する際の抗 $\alpha 1$ mAbの効力は、他の $\alpha 1$ 発現細胞（例えば、マクロファージおよび好中球）に対するこの抗 $\alpha 1$ mAbの作用を介し得るということを証明した。

【0140】

（実施例12、関節炎の抗 $\alpha 1$ mAb障害の用量応答）

関節炎の防止に対する抗 $\alpha 1$ mAb処置の顕著な効果を考えると、本発明者らは、こ

これらの研究を、用量応答分析にまで及ばせた（図9）。異なる用量のmAbを、0日での開始から3日ごとに腹腔内投与した。先のデータと一致して、250 μ gの抗 $\alpha 1$ mAbの用量は、関節炎のほぼ完全な防止を生じた。100 μ gよりも低い用量の抗 $\alpha 1$ mAbは、このモデルにおける関節炎の予防では部分的に有効である一方、より低い用量は、関節炎スコアに対して、いかなる識別可能な効果も有さなかった（図9）。

【0141】

（実施例13、抗 $\alpha 1$ mAbを用いた治療的処置は、関節炎スコアを減少し得る）

関節炎の防止における抗 $\alpha 1$ mAbの有効性を考えると、本発明者らは、疾患を発症する過程にあるマウスの処置を試みた。マウスにおいて、0日目で抗コラーゲンII型mAbのカクテルを注入し、その後、3日目にLPS投与することによって、関節炎を誘導した。次いで、マウスを、開始から4日間、抗 $\alpha 1$ mAbか、または、可溶性TNFレセプターIg融合タンパク質のいずれかを用いて処置した。関節炎の進行は、4日目のコントロールハムスターmAbを受けるマウスと比較して、開始から4日目で抗 $\alpha 1$ mAbを受けるマウスにおいて完全にブロックされた（図10）。抗 $\alpha 1$ mAbの治療的投与で見られた阻害の程度は完全であり、そして、抗 $\alpha 1$ mAbの予防的処置（0日目で始められた）で見られたものと等しかった（図10）。比較して、4日目以降のTNFレセプターIg融合タンパク質での処置は、コントロールIg融合タンパク質と比較した場合、関節炎スコアにおいて60～70%の阻害しか生じなかった（図10）。抗 $\alpha 1$ mAbおよびTNFレセプターIg融合の一緒になった合わせた処置は、完全な関節炎スコアの阻害に有効であり、これは、関節炎の抑制の際の、抗 $\alpha 1$ mAb処置の驚くべき所定の完全な有効性ではない。要約すると、これらの結果は、抗 $\alpha 1$ mAbを用いた治療的処置が、関節炎スコアの阻害に有効であり、そして、TNFアンタゴニストを用いた治療的処置と都合良く比較することを示す。

【0142】

（実施例14、 $\alpha 1$ -Iドメインのクローニングおよび突然変異誘発）

ヒト $\alpha 1\beta 1$ インテグリンIドメイン配列およびラット $\alpha 1\beta 1$ インテグリンIドメイン配列を、以下のプライマーを使用して、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）（PCR CORE Kit; Boehringer Mannheim, GmbH Germany）によって全長cDNAから増幅した（Kernら、1994、J. Biol. Chem. 269、22811-22816; Ignatiusら、1990、J. Cell. Biol. 111、709-720）：以下のいずれかのヒト特異的プライマー、

【0143】

【化7】

5'-CAGGATCCGTCAGCCCCACATTTCAA-3' [順方向] (配列番号7), および

5'-TCCTCGAGGGCTTGCAGGGCAAATAT-3' [逆方向] (配列番号8),

またはラット特異的プライマー

【0144】

【化8】

5'-CAGGATCCGTCAGTCCTACATTTCAA-3' [順方向] (配列番号9), および

5'-TCCTCGAGCGCTTCCAAAGCGAATAT-3' [逆方向] (配列番号10).

。

【0145】

得られたPCR増幅産物を精製し、pGEX4t-i (Pharmacia) に連結し、コンピテントDH5 α 細胞 (Life Technologies) に形質転換した。アンピシリン耐性コロニーを、約45kDaのグルタチオンSトランスフェラーゼIドメイン融合タンパク質の発現についてスクリーニングした。さらなる特徴づけのために選択

したクローンのプラスミドDNAのインサートからの配列を、DNA配列決定によって確認した。

【0146】

ラット／ヒトキメラ $\alpha 1$ -Iドメイン(R Δ H)を生成し(MORPH Mutagenesisキット; 5プライム-3プライム)、ラットのG91残基、R92残基、Q93残基およびL96残基を、対応するヒトのV残基、Q残基、R残基およびR残基に各々変換した。R Δ H-Iドメインを有するクローンを、診断的なStu I制限酵素部位の欠失により同定して、インサートを、DNA配列決定によって確認した。ヒト $\alpha 1$ -Iドメインのアミノ酸配列を、図12に示す。

【0147】

(実施例15、 $\alpha 1$ -Iドメインに対して特異的なmAbの生成)

モノクローナル抗体は、インテグリンサブユニットの構造と機能の間の関係を研究する際に非常に有用なプローブであることが証明されている。例えば、mAbを広範に使用して、活性化高次構造に関連する $\beta 1$ サブユニットの領域を研究した(Qu, AおよびLeahy, D. J. (1996) Structure 4, 931-942)。従って、 $\alpha 1$ -Iドメインの高次構造変化についての可能なプローブを同定するために、本発明者らは、ヒト $\alpha 1$ -IドメインについてのmAbのパネルを生成した。

【0148】

(抗 $\alpha 1$ -Iドメインモノクローナル抗体の生成) 雌性Robertsonianマウス(Jackson Labs)を、完全Fruendアジュバンド(Lifetechnologies)で乳化された、25 μ gの精製したヒト $\alpha 1 \beta 1$ を用いて腹腔的に免疫化した(Edwardsら、1995、J. Biol. Chem. 270, 12635-12640; Gotwalsら、1999, Biochemistry 38:8280-8)。最高の抗 $\alpha 1$ -Iドメイン力価を有するマウスを、融合の3日前に100 μ gの $\alpha 1 \beta 1$ で腹腔内に、そして、融合の1日前に50 μ gの $\alpha 1 \beta 1$ で静脈内にブーストした。脾臓細胞を、1:6の比率でFL653骨髓腫細胞と融合し、そして、96ウェルの組織培養プレートに、レスあたり100,000および33,000をプレーティングした。

【0149】

上清を、単色FACSにより、 $\alpha 1 \beta 1$ インテグリンへの結合について評価した、FACS分析の前に、上清を、非トランスフェクトK562細胞と共にインキュベートして、 β サブユニットにだけ結合するIgGを除外した。引き続いて、FACS緩衝液(0.5%のNaN₃を含むPBS中の1%のウシ胎仔血清(FCS))中に懸濁した $\alpha 1$ インテグリンサブユニットでトランスフェクトした3~5 $\times 10^4$ のK562細胞(K562- $\alpha 1$)を、4℃にて45分間上清とインキュベートして、洗浄して、フィコエリトリンに結合体化された抗マウスIgGとインキュベートした。FACS緩衝液での2回の洗浄後、細胞を、Becton Dickinson Flow Cytometerで分析した。

【0150】

得られたハイブリドーマからの上清を、 $\alpha 1$ -Iドメインへの結合についてスクリーニングした。簡単に言えば、PSB中の50 μ lの30 μ g/mlヒト $\alpha 1$ -Iドメイン-GST融合を、4℃で一晩、96ウェルプレート(Nunc)のウェルをコーティングした。このプレートをPBSで洗浄し、PBS中の1% BSAでブロックして、そして、ハイブリドーマ上清を、室温にて1時間、Iドメインとインキュベートした。0.03%のTween 20を含むPBSで全面的に洗浄した後、アルカリホスファターゼ連結抗マウスIgG(Jackson ImmunoResearch)をさらに1時間添加した。最後の洗浄後、0.1Mグリシン中の1mg/mlのp-ニトロフェニルホスフェート(pNPP)、1mMのZnCl₂および1mMのMgCl₂を室温にて30分間添加し、そして、このプレートを、O.D. 405で読み取った。

【0151】

選択された上清を、コラーゲン I V への K 5 6 2 - α 1 依存接着を阻害する能力について試験した。K 5 6 2 - α 1 細胞を、0. 2 5 % の B S A を含む D M E M 中の 2 m M の 2 ' , 7 ' (ビス-2-カルボキシエチル-5 および 6) カルボキシフルオレセインペンタ汗と岸メチルエステル (B C E C F ; M o l e c u l a r P r o b e s) を用いて、3 7 ° C にて 3 0 分間標識した。標識した細胞を、結合緩衝液 (1 0 m M の H e p e s (p H 7 . 4) ; 0 . 9 % の N a C l ; および 2 % のグルコース) で洗浄し、そして、結合緩衝液 + 5 m M の M g C l ₂ 中に、 1×10^6 細胞 / m l の最終濃度にて再懸濁した。5 0 μ l の上清を、9 6 ウェルプレートのウェル中で、等容量の 2×10^5 の K 5 6 2 - α 1 細胞でインキュベートした。次いで、このプレートを遠心分離して、そして、上清を除去した。細胞を結合緩衝液中に債権諾して、そして、コラーゲンコート化プレートのウェルに移して、3 7 ° C にて 1 時間インキュベートした。インキュベーション後、非接着細胞を結合緩衝液を用いて 3 回洗浄することで除去した。結合細胞を、C y t o f l u o r (M i l l i p o r e) 上で分析した。

10

【0152】

本発明者らは最初に、1 9 のハイブリドーマを同定し、それぞれの上清は、 α 1 β 1 インテグリンを発現するヒト白血球 K 5 6 2 (K 5 6 2 - α 1) および α 1 - I ドメインに結合した。免疫グロブリンを、これらのハイブリドーマのそれぞれから精製して、そして、K 5 6 2 - α 1 または α 1 - I ドメインのいずれかのコラーゲン I V への結合をブロックする能力について試験した。m A b は、以下の 2 つのクラスに分類される： α 1 β 1 機能をブロックする m A b および α 1 β 1 機能をブロックしない m A b。例えば、クローン A E F 3、B G C 5、A Q C 2 および A J H 1 0 によって生成される m A b は、 α 1 - I ドメインに結合し (図 1 3 A、B G C 5 についてのデータは示さず)、m A b A J H 1 0 および m A b A Q C 2 のみが、 α 1 - I ドメイン依存か (図 1 3 B ; 図 1 6 B)、または K 5 6 2 - α 1 (図 1 3 C ; 図 1 6 C) のコラーゲン I V への接着を阻害する。

20

【0153】

(相補性決定領域の配列決定)

このパネルの m A b のクローン起源を確立するために、本発明者らは、P C R により増幅し、1 9 個の抗体のうち 1 2 個の C D R を配列決定した (データは示さず)。

【0154】

10^7 のハイブリドーマから単離された 2 μ g の m R N A (F a s t T r a c k m R N A i s o l a t i o n k i t , I n v i t r o g e n) を、それぞれ 2 5 p M の以下のプライマーを使用して、逆転写させた (R e a d y - T o - G o Y o u P r i m e F i r s t S t r a n d K i t , P h a r m a c i a B i o t e c h) ; 重鎖 V H 1 F O R - 2 (M i c h i s h i t a ら、1 9 9 3、C e l l 7 2 ; 8 5 2 - 8 6 7) ; 軽鎖、V K 4 F O R (これは、4 つの別々のオリゴを規定する) (K e r n ら、1 9 9 4、J . B i o l . C h e m . 2 6 9 : 2 2 8 1 1 - 2 2 8 1 6)。各ハイブリドーマについて、重鎖および軽鎖を、以下のオリゴの様々な組合せを使用して、4 つの別々の P C R 反応で増幅した：1) 重鎖：V H 1 F R 1 K (K a m a t a ら、1 9 9 5、J . o f B i o l . C h e m . 2 7 0 : 1 2 5 3 1 - 1 2 5 3 5)、V H 1 B A C K、V H 1 B A C K (B a l d w i n ら (1 9 9 8) S t r u c t u r e 6、9 2 3 - 9 3 5)、V_H f r 1 a、V_H f r 1 b、V_H f r 1 e、V_H f r 1 f、V_H f r 1 g (I g n a t i u s ら、(1 9 9 0) J . C e l l B i o l . 1 1 1、7 0 9 - 7 2 0)、または V H 1 F O R - 2 (M i c h i s h i t a、M .、V i d e m、V .、および A r n a o u t、M . A . (1 9 9 3) C e l l 7 2、8 5 7 - 8 6 7) ; 2) 軽鎖：V K 1 B A C K (B a l d w i n ら、(1 9 9 8) S t r u c t u r e 6、9 2 3 - 9 3 5)、V K 4 F O R、V K 2 B A C K オリゴ (K e r n ら、(1 9 9 4) J . B i o l . C h e m . 2 6 9、2 2 8 1 1 - 2 2 8 1 6) または V_k f r 1 a、V_H f r 1 c、V_H f r 1 e、V_H f r 1 f (I g n a t i u s ら、(1 9 9 0) J . C e l l B i o l . 1 1 1、7 0 9 - 7 2 0)。産物を増幅し (9 5 ° C で 5 分間、9 4 ° C で 1 分間、5 5 ° C で 2 分間、7 2 ° C で 2 分間を 5 0 サイクル、および 7 2 ° C で 1 0 分間の最終サイクル)、ゲル精製し (

30

40

50

Q I A q u i c k、Q i a g e n)、そして、A B I 3 7 7 シーケンサーで、列挙された様々なオリゴを使用して直接配列決定した。

【0155】

機能ブロッキングmAbを生成するクローンからの配列は、相補性決定領域(CDR)の全てにわたってほぼ同一であり、そして、この干渉フレームワーク(intervening framework)領域は、これらのハイブリドーマ学ロンの関連していることを示唆する。

【0156】

(実施例16、イムノブロットングおよびFACS分析)

非ブロッキング抗体の可変領域の配列は、ブロッキング抗体で見出されたクローン的に関連するファミリーの配列とは顕著に異なった。ブロッキング抗体が単一のクローンに由来しそうなので、本発明者らは、さらなる特徴付けのために、2つ(AJH10およびAQC2)を選択した。

【0157】

(イムノブロットング)

ヒツジ大動脈から解剖した平滑筋細胞層およびK562- α 1細胞を、50mMのHepes(pH7.5)中の1%のTriton X-100、150mMのNaCl、10mMのフェニルメチルスルホニルフルオリド(PMSF)、20 μ g/mlのアプロチニン、10 μ g/mlのロイペプチン、10mMのエチレンジアミンテトラ酢酸(EDTA)を用いて抽出した。サンプルを、4~20%の勾配SDS-PAGEに供し、そして、ニトロセルロース膜にエレクトロブロットングした。ブロットを、TBS中の5%のドライミルクを用いてブロックし; 0.03%のTween-20を含むTBS中で洗浄し、そして、0.05%NaN₃を含むブロッキング緩衝液中で2時間、抗体とインキュベートした。次いで、ブロットを以前のように洗浄し、西洋ワサビペルオキシダーゼ結合体化抗マウスIgGで1時間インキュベートし、再び洗浄し、次いで、ECL試薬(Amersham)で処置した。次いで、ブロットを30~60秒間フィルム(Kodak)に曝露し、そして現像した。

【0158】

イムノブロットングおよびFACS分析(図14)は、AJH10が、ヒト、ウサギ、およびヒツジと反応するが、ラット α 1 β 1インテグリンと反応しないことを示し、このことは、ブロック性mAbが、進化的に保存された線状エピトープに結合することを示唆する。非ブロック性mAbは、イムノブロットングにおいて効率的ではなく、ヒト以外の種とも反応しなかった。

【0159】

(実施例17)

α 1-Iドメインのコラーゲンへの結合は2価カチオン依存性である。

【0160】

A. α 1-Iドメインの精製

α 1-Iドメインは、配列の接続部にトロンピン切断部位を含むGST(グルタチオン-S-トランスフェラーゼ)融合タンパク質としてE. coli中で発現された。PBS中で溶解された細胞からの清澄化上清液を、PBSで十分に洗浄されたグルタチオンSepharose 4Bカラム(Pharmacia)上に付与した。 α 1-Iドメイン-GST融合タンパク質は、50mM Tris-HCl、pH8.0、5mMグルタチオン(還元型)で溶出した。変性研究には、このIドメインを、50mM Tris、pH7.5中トロンピンで切断し、そしてGST融合パートナーから精製した。DTTを2mMまで添加し、そしてサンプルを、グルタチオンSepharose 4Bカラム上に付与した。通過フラクションおよび洗浄フラクションをプールし、そしてQ Sepharose FFカラム(Pharmacia)上に付与した。 α 1-Iドメインは、50mM Tris HCl、pH7.5、10mM 2-メルカプトエタノール、75mM NaClで溶出した。精製されたIドメインは、エレクトロスプレーイオン化質量スペクトル

分析法 (ESI-MS) により、SDS-PAGEによる単一バンドとして、そしてSuperose 6 FPLCカラム (Pharmacia) 上のサイズ排除クロマトグラフィーによる適切なサイズの単一ピークとして溶出するタンパク質として移動する、その予想された質量を提示した (Leeら、(1995) Structure 3、1333-1340、871Da)。

【0161】

B. 機能的分析

96ウェルプレートを、 $1\mu\text{g}/\text{ml}$ のコラーゲンIV (Sigma) またはコラーゲンType I (Collaborative Biomedical) を用い、 4°C で一晩コートし、Triton緩衝液 (0.1% Triton X-100; 1mM MnCl_2 ; 25mM Tris-HCl; 150mM NaCl) で洗浄し、そして 25mM Tris-HCl; 150mM NaCl (TBS) 中の 3% ウシ血清アルブミン (BSA) でブロックした。 1mM MnCl_2 および 3% BSAを含むTBS中の $\alpha 1$ -Iドメイン-GST融合タンパク質の系列希釈を、室温で1時間、コートされたプレート上でインキュベートし、そしてTriton緩衝液中で洗浄した。結合した $\alpha 1$ -Iドメインを、 1mM MnCl_2 および 3% BSA、および1-Step ABTS (2, 2'-アジンジ [3-エチルベンズチアゾリンスルホネート]; Pierce) を含むTBS中で $1:3000$ に希釈される、 $10\mu\text{g}/\text{ml}$ ビオチン化抗GSTポリクローナル抗体 (Pharmacia); Extravidin-西洋ワサビペルオキシダーゼ (Sigma) の系列添加により検出した。

【0162】

(結果)

ヒトおよびラット (ヒトに対して 95% 同一) $\alpha 1$ -Iドメインを、GST-融合タンパク質としてE. coli中で発現し、そしてグルタチオンセファロース上で精製した。両方のタンパク質を、先に記載のELISAを基礎にしたアッセイの変法 (Qu, A.、およびLeahy, D. J. (1995) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92、10277-10281) を用い、コラーゲンIおよびIVへの結合について調べた。ヒト $\alpha 1$ -Iドメインは、コラーゲンIよりも良好な効率でコラーゲンIVに結合する (図15A)。 $\alpha 2$ -Iドメインに特異的な抗体ではなく、 $\alpha 1$ -Iドメインに特異的である抗体が (図15B)、両方のリガンドへの結合をなくした (コラーゲンIに対するデータは示さず)。 Mn^{2+} および Mg^{2+} の両方は、結合を刺激し、そしてEDTAは、結合をバックグラウンドレベルまで低減させた (図15C)。ヒト $\alpha 1$ -Iドメインとラット $\alpha 1$ -Iドメイン間では、リガンド結合における測定可能な差異は検出されず、種間の配列の差異は、機能的に関係がないことを示唆した (データは示さず)。従って、 $\alpha 1$ -Iドメインは、特異的に、効率的なリガンド結合のためにカチオンを必要とする。

【0163】

(実施例18)

MIDASモチーフ近傍のカチオン依存性エピトープ残基。

【0164】

本発明者らは、 $\alpha 1\beta 1$ 機能ブロック性mAbに対するエピトープをマップするために、AJH10が、ラット $\alpha 1$ -Iドメイン配列ではなく、ヒト $\alpha 1$ -Iドメイン配列を認識するという観察を利用した。ヒトおよびラット配列は、12アミノ酸のみが異なり、そのうち4つは、MIDASモチーフ内の重要なスレオニン (図11A、aa98) に隣接する6アミノ酸 (aa91-96、図11A) のストレッチ中にある。6アミノ酸残基Val-Gln-Arg-Gly-Gly-Arg (配列番号64の残基91~96) がこのブロックmAbに対するエピトープを含むという仮説を試験するために、本発明者らは、ラット残基G91、R92、Q93およびL96で、対応するヒト残基V、Q、R、およびRをそれぞれ交換するキメラIドメイン (RΔH) を構築した。AJH10は、すべての機能ブロック性mAbとともに、キメラIドメインを認識する (RΔH; 図11B

）。

【0165】

これらの残基を、 $\alpha 1$ -Iドメインの三次構造中のMIDASドメインに対して配置するために、本発明者らは、 $\alpha 2$ Iドメインの結晶構造の座標を用いて $\alpha 1$ -Iドメインをモデリングした。

【0166】

ヒト $\alpha 1$ -Iドメインの相同性モデルを、ヒト $\alpha 2$ IドメインのX線結晶構造(Wardら(1989) Nature 341、544-546)を用いて構築した。このモデルは、Insight II(version 2.3.5; Biosym Technologies)の相同性モデリングモジュールを用いて構築した。プログラムCHARMM(Clacksonら(1991) Nature 352、624-628)を、原子分離距離の2倍の距離依存性誘電定数を用い、すべての水素パラメーターセット22とともに用いた。本発明者らは、最初、 $\alpha 1$ -Iドメインのすべての原子に対し、 $1 \text{ kcal} / (\text{mol } \text{\AA}^2)$ の質量重み付け調和位置制約で、最も急勾配の下降最小化の1000ステップを行った。この最小化の後に、 $\alpha 1$ -IドメインのC- α 原子に対し、最も急勾配の下降の別の1000ステップおよび $0.1 \text{ kcal} / (\text{mol } \text{\AA}^2)$ 制約でのAdopted-Basis Newton Raphsonの5000ステップを行い、 $\alpha 2$ -IドメインX線結晶構造からの有意な偏差を避けた。

【0167】

$\alpha 1 \beta 1$ および $\alpha 2 \beta 1$ インテグリン配列は、挿入も欠失も無く51%の同一性を示し、このことは、2つのIドメインの全体構造が、類似していることを示唆する。金属配位部位は、 $\alpha 1$ -Iドメインにおいて $\alpha 2$ -Iドメインと同じであると推測され、そしてブロックmAbについてのエピトープを含む残基は、らせん $\alpha 3$ とらせん $\alpha 4$ との間のループ上にあり、このループは、カチオン結合に重要なMIDASモチーフ内にスレオニンを含有する。この $\alpha 1$ -Iドメインモデルにより、Q92のアミド窒素(図11A)がI33のカルボニル基(S32と隣接した残基)と水素結合することが推測される。従って、このエピトープを含むループは、MIDAS領域を安定化する際に機能的役割を果たし得る。

【0168】

(実施例19)

モノクローナル抗体AQC2(すなわち、mAQC2; マウスについては「m」)(実施例15、前出)は、IgG₁κ抗体である。この抗体の重鎖および軽鎖をコードするヌクレオチド配列を同定するために、AQC2マウスハイブリドーマ細胞由来の全細胞RNAを、製造者の指示に従って、QIAGEN RNEASY midiキットを使用することにより得た。次いで、重鎖および軽鎖の可変領域をコードするcDNAを、製造者の推奨プロトコールに従って、First Strand cDNA SynthesisのためのGIBCO BRL SUPERSCRIPT Preamplification Systemを使用して、全細胞RNAからRT-PCRによりクローン化した。ランダムヘキサマーを、プライミングのために使用した。

【0169】

mAQC2の重鎖可変ドメインを、プライマー: 5' TGA GGA GAC GGT GAC CGT GGC CCT TGG CCC C 3' (配列番号11)および5' AGG TSM ARC TGC AGS AGT CWG G 3' (S=C/G、M=A/C、R=A/G、およびW=A/T) (配列番号12)を用いる第1鎖cDNAからPCRにより増幅した。このPCRを、ClontechのAdvantage Taqポリメラーゼを使用する30サイクルに供した: 94℃で30秒変性、50℃で1分アニール、そして68℃で1.5分伸長。そのシグナル配列を有するmAQC2軽鎖を、プライマー: 5' ACT AGT CGA CAT GGA TTT WCA GGT GCA GAT TWT CAG CTT C 3' (W=A/T) (配列番号13)および5' ACT GGA TGG TGG GAA GAT GGA 3' (配列番号

14) を使用するPCRにより増幅した。このPCRを、Stratageneのcloned Pfuポリメラーゼを使用して30サイクルに供した：94℃で1分変性、50℃で1分アニール、そして72℃で2分伸長。重鎖および軽鎖についてのPCR産物を、製造者の推奨プロトコルに従って、QIAGEN QIAQUICKゲル抽出キットを使用してゲル精製した。

【0170】

精製した重鎖産物を、TOPO TAクローニングキットを使用して、InvitrogenのpCR2.1-TOPO TAベクターにサブクローン化した。精製した軽鎖を、製造者の推奨プロトコルに従ってそのZero blunt TOPOクローニングキットを使用して、InvitrogenのpCRblunt II TOPOベクターにサブクローン化した。複数の独立したサブクローンからのインサートを、配列決定した。PCRプライマー内の縮重位置を除いて、独立したクロンのインサート配列は同一であった。

10

【0171】

mAQC2のポリペプチド配列を、そのコード配列から推定した。シグナル配列を用いて増幅されたPCR産物由来のcDNA配列により推定される成熟軽鎖についてのN末端アミノ酸配列は、Edman分解由来の精製されたmAQC2軽鎖のN末端配列と正確に一致した(DVKVVESSG; 配列番号15)。この可変ドメイン配列のBLAST分析は、それらの免疫グロブリン同一性を確認した。

【0172】

20

mAQC2の軽鎖可変ドメインのポリペプチド配列を以下に示す：

【0173】

【化9】

```

1      QIVLTQFPAL  MSASPGEKVT  MTCSASSSVN  HMFYQQQKP
41     SSPKPWIYLT  SNLASGVPAR  FSGSGSGTSY  SLTISSMEAE
81     DAATYYCQQW  SGNPWTFGGG  TKLEIK      106

```

(配列番号 1)

30

CDRを、太字で示す。このCDRは、Kabatら、Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版、The United States Department of Health and Human Services、The United States Government Printing Office、1991にしたがって規定される。Kabat番号付けシステムを使用して、配列番号1は、以下のように表され、ここでダッシュは、アミノ酸が存在しないことを示す：

【0174】

【化10】

```

1      QIVLTQFPAL  MSASPGEKVT  MTCSASS-SV  NHMFYQQQKP
41     KSSPKWIYLT  TSNLASGVPA  RFSGSGSGTS  YSLTISSMEA
81     EDAATYYCQQ  WSGNPWTFGG  GTKLEIK      107

```

40

mAQC2の重鎖可変ドメインのポリペプチド配列は、以下である：

【0175】

【化11】

1 DVKVVESGGG LVKPGGSLKL ACAASGFSFS RYTMSWVRQI
 41 PEKRLEWVAT ISGGGHTYYL DSVKGRFTIS RDNAKNTLYL
 81 QM
 82a-c SSL
 83 RSED TAMY YCTRGFGDGG
 100a-b YF
 101 DVWGQGT TTVT VSS 113

10

C D Rを、太字で示す。K a b a tの番号付けシステムを使用して、配列番号2は、以下のように表され、ここでタンパク質の番号は、他に示されなければ連続した数字である：

【0176】

【化12】

1 DVKVVESGGG LVKPGGSLKL ACAASGFSFS RYTMSWVRQI
 41 PEKRLEWVAT ISGGGHTYYL DSVKGRFTIS RDNAKNTLYL
 81 QMSSLRSED T AMYYCTRGFG DGGYFDVWGQ GTTVTVSS

(配列番号 2)

20

本明細書中で使用される場合、可変ドメインの残基位置番号は、他に示されなければK a b a t番号付けシステムに従って指定される。

【0177】

(実施例20)

この実施例は、マウスーヒトキメラ抗体c h A Q C 2の生成を記載する。

【0178】

m A Q C 2の重鎖および軽鎖の可変領域をコードするc D N Aを、c h A Q C 2発現ベクターを構築するために使用した。ここでm A Q C 2可変領域は、ヒトI g G₁領域およびκ定常領域に連結された。

【0179】

30

重鎖キメラを、以下のように構築した。マウス重鎖シグナルコード配列およびマウスプライスドナー部位を、m A Q C 2重鎖可変領域のc D N Aに付加させるように、m A Q C 2重鎖プラスミドp A N D 0 8 3由来の0.33 kbのP s t I-B s t E I Iフラグメントを、5 a 8重鎖プラスミドp L C B 7由来のホスファターゼ処理した(p h o s p h a t a s e d) 2.82 kbのP s t I-B s t E I Iベクターフラグメント中にサブクローン化した。5 a 8は、分子クローン化されたC D 4特異的m A bである(例えば、Boonら、2002, T o x i c o l o g y 172:191-203を参照のこと)。得られたプラスミド(p A N D 0 9 2)によりコードされる成熟重鎖において、N末端は、同種のm A Q C 2重鎖のN末端(D V K V V E; 配列番号16)と5残基だけ異なっていた。

40

【0180】

この重鎖N末端を修正するために、p A N D 0 9 2を、製造者の推奨プロトコルに従って固有部位削除(U S E)変異誘発キット(A m e r s h a m P h a r m a c i a B i o t e c h)を使用するU S E変異誘発に供した。Q1D置換、Q3K置換、L4V置換、Q5V置換、Q6E置換は、変異誘発プライマー5' G C A C C A G G T G C C C A C T C C G A C G T C A A G G T G G T G G A G T C A G G G G G A G G C T T A G T G 3' (配列番号17)によりコードされていた。変異したプラスミドクローンを、それらの新しいA a t I I部位およびH i n f I部位ならびに削除されたP s t I部位により同定した。次いで、重鎖コード配列を、DNA配列決定により確認した。正確に変異したプラスミドを、p A N D 0 9 4と称した。p A N D

50

094由来の0.43kbのNotI-HindIIIフラグメントおよびプラスミドpEAG964由来の1.21kbのHindIII-NotIフラグメント（ヒトIgG₁定常領域のコード配列を含む）を、pCH269（pCEP4 EBV発現ベクター（Invitrogen）由来のプラスミド）のNotI部位にサブクローン化した。得られたプラスミドを、pAND099と名付けた。

【0181】

軽鎖キメラを、以下のように作製した。mAQC2軽鎖可変性ドメインプラスミドpAND081由来の0.46kbのEcoRIフラグメントを、pUC由来pNN09クローニングベクターのリン酸化された2.7kbのベクターフラグメントにサブクローニングして、5'NotI部位を付加した。この得られたプラスミドであるpAND091を、Amersham USEキット（前出）を使用して変異誘発に供し、コード配列の3'末端にBglIIを導入した。この変異誘発性プライマーは、配列5'GGA GGC ACC AAG CTG GAG ATC TAA CGG GCT GAT GCT GC3'（配列番号18）を有した。この正確に変異されたプラスミドを、そのBglII部位の変化およびBstYI部位の変化により同定した。得られたプラスミドpAND093の軽鎖コード配列を、DNA配列決定によって確認した。次いで、pAND093由来の0.44kbのNotI-BglII軽鎖可変ドメインフラグメントおよびプラスミドpEAG963由来の0.68kbのBclI-NotIフラグメント（ヒトκ軽鎖定常ドメインのコード配列を含む）を、pCH269のNotI部位（前出）にサブクローニングして、プラスミドpAND102を生成した。ブロックされていないκ軽鎖（Q1E）を作製するために、pAND093を、変異プライマー5'CAT AAT GTC CAG GGG AGA AAT TGT TCT CAC CCA G3'（配列番号19）を用いてUSE突然変異に供し、XmnI部位を導入した。この変異したプラスミドを、XmnI部位の変化についてスクリーニングすることによって同定した。得られたプラスミドpAND097中の軽鎖配列を、DNA配列決定によって確認した。pAND097由来の0.44kbのNotI-BglII軽鎖可変性ドメインフラグメントおよびプラスミドpEAG963由来の0.68kbのBclI-NotIフラグメント（ヒトκ軽鎖定常ドメインを含む）を、pCH269のNotI部位にサブクローニングして、プラスミドpAND098を生成した。

【0182】

chAQC2抗体を作製するために、発現ベクター（chAQC2重鎖ベクターpAND099+chAQC2軽鎖ベクターpAND102、およびchAQC2重鎖ベクターpAND099+chAQC2非ブロック軽鎖ベクターpAND098）を、293EBNA細胞に同時トランスフェクトした。このトランスフェクト体を、抗体分泌および特異性について試験した。コントロールは、挿入物を有さない対応するベクター、またはch5c8（分子クローニングされたCD154特異的mAb（例えば、Elsterら、2001, Transplantation 72:1473-1478に記載））もしくはchCBE11（分子クローニングされたLTβR特異的mAb（例えば、Brown ingら、1996, J. Biol. Chem. 271:24934-24938に記載））をコードするDNA構築物でトランスフェクトされた細胞であった。

【0183】

次いで、所望の抗体分泌を有するトランスフェクト体を溶解し、そしてプロテインA免疫沈降を、この溶解物および馴化培地について行った。抗ヒト重鎖抗体および抗ヒト軽鎖抗体を用いて実施した沈降のウェスタンブロット分析は、chAQC2でトランスフェクトされた細胞が、ch5c8でトランスフェクトされた細胞およびchCBE11でトランスフェクトされた細胞と類似のレベルで、重鎖および軽鎖を合成し、そして効率的に分泌することを示した。さらにhuVLA-1を発現するK562α1細胞を、このトランスフェクトされた細胞由来の馴化培地で染色し、そしてFACS分析を、この染色した細胞について行った。その結果は、chAQC2抗体が、mAQC2と類似の染色パターンを生じ、一方、モックトランスフェクトした細胞およびch5c8でトランスフェクトし

た細胞由来の馴化培地は、K 5 6 2 α 1 細胞を染色しないことを示した。大規模の一過性トランスフェクションにより生成したキメラAQC2を精製し、そしてFACS滴定によって、VLA-1に結合することを示した。野生形軽鎖または遺伝的にブロックされていない軽鎖のいずれかを有するキメラAQC2は、VLA-1に結合した。図16A～Dもまた参照のこと（以下で考察される）。

【0184】

（実施例21）

この実施例は、mAQC2モノクローナル抗体をヒト化する方法を記載する。

【0185】

（mAQC2可変性ドメインの分析）mAQC2の軽鎖および重鎖中の可変性ドメインを、ソフトウェアプログラムFASTAを使用して、マウス亜群およびヒト亜群（Kabatra、前出）のコンセンサス配列と比較した。この軽鎖可変性領域は、109アミノ酸重複において89%の同一性を有するマウス亜群VIのメンバーであることが見出された。このドメインはまた、113アミノ酸重複において72%の同一性を有するヒト亜群Iに対応した。重鎖可変性ドメインは、129アミノ酸重複において86%の同一性を有するマウス亜群IIIdのメンバーであることが見出された。この重鎖可変性ドメインもまた、130アミノ酸重複において79%の同一性を有するヒト亜群IIIに対応した。

【0186】

CDRを、Chothiaら、Nature 342, pp. 877-883 (1989)に従って、正準クラスに分類した。各正準クラスを規定する重要な残基は、CDRループの構造コンフォメーションを大部分決定し、従って、再成形された抗体に保持されるはずである。mAQC2のL1ループは、正準クラス1（10残基ループ）に含まれ、L2ループはクラス1（7残基ループ）に含まれ、そしてL3ループはクラス1（9残基ループ）に含まれた。H1ループは、クラス1（5残基ループ）に含まれ、そしてH2ループは、クラス1（16残基ループ）残基に含まれた。H3ループは、どの正準クラスにも属さないようであった。これらのクラスに重要な正準残基の全ては、ヒト化抗体に含まれた。

【0187】

mAQC2中の異常なフレームワーク残基を、Kabataデータベースの1999年9月のバージョンにおいて、マウス可変性鎖配列およびヒト可変性鎖配列の全てを分析することによって、決定した。mAQC2特異的な差異は、これらの差異が結合部位に近い場合、結合親和性を増大する体性変異を示し得ると考えられた。この結合部位からさらに離れた異常なmAQC2残基および異常なヒトフレームワーク残基を、これらがヒト化抗体中の免疫原性エпитープを生成する場合に、除去した。mAQC2中に見出される異常なフレームワーク残基は、軽鎖中の7（F）、10（L）および41（K）；ならびに重鎖中の4（V）、21（A）および40（I）であった。これらの異常なマウスフレームワーク残基のいずれも、ヒト化抗体に保持されなかった。

【0188】

（可変領域の構造のモデル化）mAQC2の軽鎖および重鎖を、どの構造フレームを使用してmAQC2の軽鎖および重鎖の三次元モデルを構築するかを決定するために、非余剰データベースに対して整列させた。FASTAを使用して、この軽鎖は、マウスのモノクローナル抗体ab57（1CLOL）に対して82%の配列同一性を有することが見出され、一方で重鎖はマウス6d9Fabフラグメント（1HYY）と76%の配列同一性を有することが見出された。分子モデル化ソフトウェアパッケージSYBYL（Tripos Inc.）を使用して、mAQC2の軽鎖および重鎖のおおよその三次元構造を、それぞれ、ab57の軽鎖および6d9の重鎖を使用して構築した。これらモデルの構造完全性を、コンソールで評価し、そして妥当であることを見出した。

【0189】

（新形態の可変領域の設計）2つのアプローチを使用して、mAQC2のCDRを「受容する」ヒトのアクセプターのフレームワークを選択した。第1のアプローチは、相同性

10

20

30

40

50

マッチングであり、そして他のアプローチは、コンセンサスなヒト Ig の配列を使用することである。相同性のアプローチの下で、Kabat データベース、NCBI、ENTREZ (The National Institutes of Health) 由来の非余剰データベース、および Incyte データベースを、ソフトウェアプログラムの FASTA および BLAST を使用して検索した。mAQC2 フレームワークとヒトのフレームワークとの間の配列同一性（これまでにヒト化された抗体由来のフレームワークを除く）および抗体の供給源に基づいて、ヒトのアクセプターのフレームワークを選択した。

【0190】

GENBANK 登録番号 gi : 587330 (ヒト κ サブグループ IV κ - 1 c 1 4 7) を有する免疫グロブリン可変領域遺伝子由来のフレームワークを、ヒト化された抗体の軽鎖 (Welschof ら、J. Immunol. Meth. 179 : 203 - 14 (1995)) について、その都度選択した。Amulc11 (Kabat ID044469 ; ヒトサブグループ III) 由来のフレームワークを、ヒト化された抗体の重鎖 (Huang ら、J. Immunol. 151 : 5290 - 300 (1993)) について選択した。

10

【0191】

(ヒトフレームワークの復帰変異) ミラーされる url : <http://mathbio.nimr.mrc.ac.uk/jsaldan> および <http://www.cryst.bb.k.ac.uk/~ubcg07s> の下で、どの復帰変異変異を作製するかを決定するための戦略は、Humanization by Design のウェブサイト上で利用可能である。以前の実験は、正準残基、インターフェースパッケージング残基および結合部位に隣接した、異常なマウス残基を保持することが、重要であることを示している。さらに、CDR が休止する (Foot e ら、J. Mol. Biol. 224, 487 頁 (1992)) プラットフォームを形成する「Vernier Zone」CDR H3 に近い CDR が検討されるべきである。

20

【0192】

4 つの新形態のバージョンを、表 1 に示すように、各々の可変軽鎖および可変重鎖について設計した。4 つの各々の鎖のバージョンのうちの 2 つを、ホモロジーマッチングによって設計し (huAQC2-h1 および huAQC2-h2 と称する)、そして他の 2 つのバージョンをコンセンサスマッチングによって設計した (huAQC2-c1 および huAQC2-c2)。huAQC-h1 重鎖の配列および huAQC-c1 重鎖の配列が同一であることに注意するべきである。

30

【0193】

(表 1. mAQC2、huAQC2 およびヒトのフレームワークの配列)

【0194】

【表 1-1】

軽鎖			
<u>FR1</u>			
Vk-1c147	D--M--S-SSL---V-DR--I--*		
huAQC2-h2	-----S-SSL---V-DR--I--		
huAQC2-h1	-----S-SSL---V-DR--I--		
mAQC2	QIVLTQFPALMSASPGEKVTMTC		
huAQC2-c1	--Q---S-SSL---V-DR--I--		10
huAQC2-c2	--Q---S-SSL---V-DR--I--		
	<u>CDR1</u>	<u>FR2</u>	
Vk-1c147	R--Q-ISYLN	-----GKA--LL--	
huAQC2-h2	-----	-----GKA--LL--	
huAQC2-h1	-----	-----GKA-----	
mAQC2	SASSSVNHMF	WYQQKPKSSPKPWIY	
huAQC2-c1	-----	-----GKA-----	20
huAQC2-c2	-----	-----GKA--LL--	
	<u>CDR2</u>	<u>FR3</u>	
Vk-1c147	AA-S-Q-	---S-----DFT----LQP--F-----	
huAQC2-h2	-----	---S-----D-T----LQP--F-----	
huAQC2-h1	-----	---S-----D-T----LQP--F-----	
mAQC2	LTSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC	
huAQC2-c1	-----	---S-----D-T----LQP--F-----	30
huAQC2-c2	-----	---S-----D-T----LQP--F-----	
	<u>CDR3</u>	<u>FR4</u>	フレームワーク の変更
Vk-1c147	--SYST-L-	-----V---	25
huAQC2-h2	-----	-----V---	21
huAQC2-h1	-----	-----V---	19
mAQC2	QQWSGNPWT	FGGGTKLEIK**	0
huAQC2-c1	-----	--Q---V---	21
huAQC2-c2	-----	--Q---V---	23
それぞれ順番に、配列番号 65, 51, 49, 1, 66 および 54 である。			

重鎖 :			
	<u>FR1</u>	<u>CDR1</u>	
AMU1C11	E-QL-----IQ-----R-S-----TV-	SNY--	
huAQC2-h2	E-QL-----IQ-----R-S-----T--	-----	
huAQC2-h1	--QL-----Q-----R-S-----	-----	
mAQC2	DVKVVESGGGLVKPGGSLKLACAASGFSFS	RYTMS	
huAQC2-c1	--QL-----Q-----R-S-----	-----	10
huAQC2-c2	E-QL-----Q-----R-S-----T--	-----	
	<u>FR2</u>	<u>CDR2</u>	
AMU1C11	----A-G-G----S	V-YS--S---A-----	
huAQC2-h2	----A-G-G-----	-----	
huAQC2-h1	----A-G-G-----	-----	
mAQC2	WVRQIPEKRLEWVA	TISGGGHTYYLDSVKG	
huAQC2-c1	----A-G-G-----	-----	20
huAQC2-c2	----A-G-G-----	-----	
	<u>FR3</u>	<u>CDR3</u>	
AMU1C11	-----S-----N---A---V---AS	IRFLEWS--Y	
huAQC2-h2	-----S-----N---A---V-----	-----	
huAQC2-h1	-----S-----N---A---V-----	-----	
mAQC2	RFTISRDNKNTLYLQMSSLRSEDAMYYCTR	GFGDGGYFDV	
huAQC2-c1	-----S-----N---A---V-----	-----	30
huAQC2-c2	-----S-----N---A---V-----	-----	
	<u>FR4</u>	<u>フレームワークの変更</u>	
AMU1C11	-----L-----	20	
huAQC2-h2	-----L-----	16	
huAQC2-h1	-----L-----	13	
mAQC2	WGQGTTVTVSS***	0	
huAQC2-c1	-----L-----	13	
huAQC2-c2	-----L-----	15	40
* ダッシュ記号は mAQC2 のアミノ酸配列との同一性を示す			
** 配列番号 1 の部分			
*** 配列番号 2 の部分			
それぞれ順番に、配列番号 67, 44, 42, 2, 42 および 68 である。			

いくつかの復帰変異を、以下に説明する。

【0196】

(1) 軽鎖：

1 D→Q この変異は、これまでの新形態を作る実験（例えば、K o l b i n g e r ら、P r o t e i n E n g . 6 , 9 7 1 頁（1 9 9 3））が抗原結合に対するその重要性を示唆したので、全てのバージョンにおいて作製された。

【0 1 9 7】

4 M→L これは、バーニア（v e r n i e r）残基であって、全てのバージョンにおいて保持された。

【0 1 9 8】

4 6 L→P この残基は、界面残基かつバーニア残基の両方であり、そしてh 1 およびc 1 においてのみ保持された。

【0 1 9 9】

4 7 L→W これは、バーニア残基であり、そしてh 1 およびc 1 においてのみ保持された。

【0 2 0 0】

7 1 F→Y この残基は、重要な基準位置にあり、そして全てのバージョンにおいて保持された。

【0 2 0 1】

（2）重鎖：

1 E→D この復帰変異は、h 1 （すなわち、c 1 ）においてのみ作製された。

【0 2 0 2】

1 2 I→V この残基 I は、ヒトにおいては異常であり、そしてh 2 においてのみ保持された。

【0 2 0 3】

2 8 T→S これは、バーニア残基であり、そしてh 1 においてのみ保持された。

【0 2 0 4】

2 9 V→F これは、正準残基であり、そして全てのバージョンにおいて保持された。

【0 2 0 5】

4 9 S→A これは、バーニア残基であり、そして全てのバージョンにおいて保持された。

【0 2 0 6】

9 3 A→T これは、バーニア残基および界面残基のであり、そして全てのバージョンにおいて保持された。

【0 2 0 7】

9 4 S→R これは、正準残基であり、そして両方のバージョンにおいて保持された。

【0 2 0 8】

h u A Q C 2 可変領域を、開始テンプレートとしてc h A Q C 2 可変ドメインプラスミドを用いて、上記のようにU S E 変異誘発によって作製した。ヒト受容体フレームワーク（「F R」）c D N A 配列は、軽鎖についてK a b a t # Z 3 7 3 3 4、および重鎖についてK a b a t # U 0 0 4 9 0であった。変異プラスミドの同定を容易にするために、非表現突然変異を、制限部位を変更するように導入した。変異プラスミドを、この制限部位変化によって同定した。得られたプラスミドにおける可変領域c D N A 配列を、D N A 配列決定によって確認した。

【0 2 0 9】

重鎖のh 1 バージョンおよびc 1 バージョン（これらは、同一である）を、テンプレートとしてプラスミドp A N D 0 9 4 を使用することによって作製した。変異原性プライマーは、以下であった：F R 1 プライマー5 ' G G T G C C C A C T C C G A C G T C C A G C T G G T C G A G T C A G G G G G A G G C T T A G T C C A G C C T G G A G G G T C C C T G A G A C T C T C C T G T G C A G C C T C T G G A T T C 3 ' （配列番号2 0）（これは、T a

10

20

30

40

50

q I 部位および P v u I I 部位を導入され、そして D d e I 部位を除去されている) ; F R 2 プライマー 5 ' A T G T C T T G G G T T C G C C A G G C T C C G G G G A A G G G G C T G G A G T G G G T C G C A A C C 3 ' (配列番号 21) (これは、N c i I 部位を導入され、そして B s p E I 部位および E a r I 部位を除去されている) ; F R 3 プライマー 5 ' T T C A C C A T C T C C A G A G A C A A T T C C A A G A A C A C C C T G T A C C T G C A G A T G A A C A G T C T G A G G G C C G A G G A C A C A G C C G T G T A T T A C T G T A C A A G A 3 ' (配列番号 22) (これは、P s t I 部位および D d e I 部位を導入される) ; および F R 4 プライマー 5 ' T G G G G C C A A G G T A C C C T G G T C A C C G T C T C C T C A G G T G A G 3 ' (配列番号 23) (これは、K p n I 部位および E c o O 1 0 9 I 部位を導入される)。得られた h 1 (すなわち、c 1) 重鎖プラスミドを、p A N D 1 0 4 と命名した。

【0210】

重鎖の c 2 バージョンを、以下の変異原性プライマーとともにテンプレートとして p A N D 1 0 4 を使用することによって作製した: F R 1 プライマー 5 ' T C C T G T G C A G C C T C T G G A T T C A C C T T C A G T A G G T A T A C T A T G T C T T G G G T T 3 ' (配列番号 24) (これは、A c c I 部位を導入される) ; および F R 1 プライマー 5 ' G C A C C A G G T G C G C A C T C C G A G G T C C A G C T G G T C G A G T C A 3 ' (配列番号 25) (これは、F s p I 部位を導入され、そして A a t I I 部位を除去されている)。得られた c 2 重鎖プラスミドを、p A N D 1 1 5 と命名した。

【0211】

重鎖の h 2 バージョンを、以下のプライマーとともにテンプレートとして p A N D 1 1 5 を使用することによって作製した: F R 1 プライマー 5 ' G A G T C A G G G G G A G G C T T A A T C C A G C C T G G A G G G T C C C T G 3 ' (配列番号 26) (これは、D d e I 部位を除去されている)。得られた h 2 重鎖プラスミドを、p A N D 1 1 3 と命名した。

【0212】

h u A Q C 2 重鎖についての発現ベクターを作製するために、p A N D 1 0 4、p A N D 1 1 5、または p A N D 1 1 3 由来の 0.43 kb の N o t I - H i n d I I I 重鎖可変ドメインフラグメント、および p E A G 9 6 4 (前出) 由来の 1.21 kb の H i n d I I I - N o t I フラグメントを、p C H 2 6 9 (前出) の N o t I 部位にサブクローン化した。得られた重鎖発現プラスミドを、それぞれ、p A N D 1 1 4 (h 1)、p A N D 1 2 1 (c 2) および p A N D 1 2 4 (h 2) と命名した。

【0213】

軽鎖の h 1 バージョンを、テンプレートとしてプラスミド p A N D 0 9 3 を使用することによって作製した。変異原性プライマーは、以下であった: F R 1 プライマー 5 ' C A A A T T G T T C T C A C C C A G T C T C C A T C C T C C C T G T C T G C G T C T G T A G G G G A C A G A G T C A C C A T C A C A T G C A G T G C C A G C T C A 3 ' (配列番号 27) (これは、B s t E I I 部位および P s t I 部位を除去されている) ; F R 2 プライマー 5 ' T T C T G G T A T C A G C A G A A G C C C G G G A A A G C C C C C A A A C C C T G G A T T 3 ' (配列番号 28) (これは、N c i I 部位を導入されている) ; F R 3 プライマー 5 ' G C T T C T G G A G T C C C T T C A C G C T T C A G T G G C A G T G G G T C T G G G A C A G A T T A C A C T C T C A C A A T C A G C A G C C T G C A A C C T G A A G A T T T T G C C A C T T A T T A C T G C C A G 3 ' (配列番号 29) (これは、D d e I 部位を導入され、そして E c o O 1 0 9 1 部位および A v a I I 部位を除去されている) および ; F R 4 プライマー 5 ' G G T G G A G G C

ACT AAG GTG GAG ATC TAA CGG GCT 3' (配列番号 30) (これは、DdeI 部位および StyI 部位を導入されている)。得られた h1 軽鎖プラスミドを、pAND103 と命名した。

【0214】

軽鎖の h2 バージョンを、以下のプライマーとともにテンプレートとして pAND103 を使用することによって作製した：FR2 プライマー 5' CCC GGG AAA GCG CCC AAA CTC CTG ATT TAT CTC ACA TCC 3' (配列番号 31) (これは、HhaI 部位および HaeIII 部位を導入されている)。得られた h2 軽鎖プラスミドを、pAND116 と命名した。

【0215】

軽鎖の c1 バージョンは、以下のプライマーとともにプラスミド pAND103 テンプレートを使用した：FR1 プライマー 5' GCC TCA GTC ATA ATG TCC CGG GGA CAA ATT CAG CTC ACC CAG TCT CCA TCC 3' (配列番号 32) (これは、SmaI 部位、NciI 部位、および HpaI 部位を導入されている)；FR4 プライマー 5' GGT AAC CCG TGG ACG TTC GGT CAG GGC ACT AAG GTG GAG ATC TAA CGG GCT 3' (配列番号 33) (これは、Bsp1286I 部位を導入されている)。得られた c1 軽鎖プラスミドを、pAND118 と命名した。

【0216】

軽鎖の c2 バージョンを、以下のプライマーとともにプラスミド pAND116 テンプレートを使用することによって作製した：FR1 プライマー 5' GCC TCA GTC ATA ATG TCC CGG GGA CAA ATT CAG CTC ACC CAG TCT CCA TCC 3' (配列番号 34) (これは、SmaI 部位、NciI 部位、および HpaI 部位を導入されている)；FR4 プライマー 5' GGT AAC CCG TGG ACG TTC GGT CAG GGC ACT AAG GTG GAG ATC TAA CGG GCT 3' (配列番号 35) (これは、Bsp1286I 部位を導入されている)。得られた c2 軽鎖プラスミドを、pAND119 と命名した。

【0217】

huAQC2 軽鎖についての発現ベクターを作製するために、pAND103、pAND116、pAND118、または pAND119 由来の 0.44 kb の NotI-BglII 軽鎖可変ドメインフラグメント、および pEAG963 (前出) 由来の 0.68 kb の BclI-NotI フラグメントを、pCH269 (前出) の NotI 部位にサブクローン化した。得られた軽鎖発現ベクターを、それぞれ、pAND117 (h1)、pAND120 (h2)、pAND122 (c1)、および pAND123 (c2) と命名した。

【0218】

発現ベクターを、293-EbNA 細胞に同時トランスフェクトし、そしてトランスフェクトした細胞を、抗体の分泌および特異性について試験した。空のベクターでトランスフェクトした細胞は、ネガティブコントロールとして役立った。細胞全体の溶解物および馴化培地を、プロテイン A で免疫沈降させた。沈澱物のウェスタンブロット分析 (抗ヒト重鎖抗体および軽鎖抗体で展開した) は、huAQC2 でトランスフェクトされた細胞が、chAQC2 でトランスフェクトされた細胞と同様なレベルで、重鎖および軽鎖を合成し、そしてこれらを効率的に分泌したことを示唆した。

【0219】

次いで、トランスフェクトした細胞からの馴化培地で染色した VLA-1 を発現する K562α1 細胞の FACS 分析を、実施した。実施するために、K562α1 細胞を、氷上で馴化培地とともに 120 分間インキュベートした。次いで、この細胞を、FACS 緩衝液 (5% FBS および 0.05% アジ化ナトリウムを含む PBS) で 3 回洗浄した。洗浄した細胞を、緩衝液に再懸濁し、そして PE 結合体化抗ヒト IgG (H+L) (Ja

10

20

30

40

50

ckson ImmunoResearch Laboratories, Inc.) とともに氷上で30分間インキュベートした。インキュベーション後、細胞を、FACS緩衝液で3回洗浄し、そして分析のためにFACS緩衝液に再懸濁した。データを、表2に示す。ここで、HuAQC2-h1とは、huAQC2重鎖(HC)のh1バージョンおよびhuAQC2軽鎖(LC)のh1バージョンから構成されるmAbをいう(表1を参照のこと)。同様に、huAQC-h2は、重鎖および軽鎖のh2バージョンから構成されるmAbであり、huAQC-c1は、c1バージョンであり、そしてhuAQC-c2は、c2バージョンである。表において、相対MFIとは、ブロックされたchAQC2について観察されたMFIに対して規格化した平均MFIをいう。示されるデータは、2つの独立したトランスフェクションからの平均を表す。これらのデータは、huAQC2-h2 mAbおよびhuAQC2-c2 mAbが、chAQC2と比較して、huAQC2-h1およびhuAQC2-c1よりも、あまりよく結合しないことを示した。

【0220】

(表2. chAQC2およびhuAQC2によるK562α1細胞のFACS染色)

【0221】

【表2】

	軽鎖	重鎖	相対MFI
chAQC2	pAND102	pAND099	1.00
huAQC2-h1	pAND117	pAND114	1.50
huAQC2-h2	pAND120	pAND124	0.64
huAQC2-c1	pAND122	pAND114	1.50
huAQC2-c2	pAND123	pAND121	0.68
huAQC2 LC c1/HC c2	pAND122	pAND121	2.21
huAQC2 LC c2/HC c1	pAND123	pAND114	0.76
huAQC2 LC ブロックされていないc1/HC c2	pAND150*	pAND121	0.75
huAQC2 LC L46P c2/HC c2	pAND133**	pAND121	1.50
huAQC2 LC L47W c2/HC c2	pAND132***	pAND121	1.00

* これは、ブロックされていないN-末端Q1Dを有するhuAQC2 LC c1をコードする。
 ** これは、L46Pを有するhuAQC2 LC c2をコードする。
 ***これは、L47Wを有するhuAQC2 LC c2をコードする。

chAQC2ならびにhuAQC2のh1、h2、c1およびc2を用いる293-E BNA細胞の同時トランスフェクションを、スケールアップした。馴化培地中の抗体を、プロテインA-セファロースで精製した。精製したmAbを、活性についてFACSによってアッセイした。このプロトコルは、以下の通りである。

1. アッセイの前に当日に1:4に分割したフラスコから細胞を計数する。
2. 細胞をペレット化し、そしてFACS緩衝液(0.02% Naアジドを含むPBS中の5% FBS)中2.5e5細胞/mlで再懸濁する。
3. 100μlの細胞を、96ウェルV底面プレートのウェルにピペッティングする。
4. FACS緩衝液中3μg/mlで開始するAQC2の1:3の段階希釈物を調製する。
5. 細胞を、800×gで5分間ペレット化し、そして緩衝液を除去するためにプレートを弾く(flick)。
6. 細胞を、100μlの希釈した抗体系列中に再懸濁する。
7. 氷上で2時間インキュベートする。
8. プレートを洗浄する。細胞を、800×gで3分間ペレット化し、そして緩衝液を除去するためにプレートを弾く。
9. 細胞を、100μlの二次抗体(FACS緩衝液中に1:100に希釈されている)に再懸濁する。

10. 氷上で30分間インキュベートする。
11. プレートを洗浄する（上記を参照のこと）。
12. 細胞を、25 μ lのFACS緩衝液に再懸濁する。
13. FACSチューブを短時間遠心分離して、50 μ lが、このチューブの底面にあることを確実にする。
14. 各々のチューブを激しくボルテックスし、5000の事象（event）を収集する。

【0222】

データを図17に示す。これらのデータは、huAQC2-h2およびhuAQC2-c2が、chAQC2と比較して、huAQC2-h1およびhuAQC2-c1よりも、あまりよく結合しないことを確実にした。

10

【0223】

huAQC2のコンセンサスバージョンを、さらに研究した。なぜなら、これらは、長期の適用で患者を処置するために使用される場合、低い免疫原性であるからである。混合して組み合わせた（mix-and-match）同時トランスフェクションを実施して、単鎖が、huAQC-c2で観察される結合の明らかな減少の原因であるか否かを同定した。この同時トランスフェクションは、この減少が、c2軽鎖（pAND123によってコードされ、c2軽鎖は、FR2領域における2残基（P46LおよびW47L）のみがc1軽鎖（pAND122によってコードされる）と異なる）に起因し得ることを示唆した。

20

【0224】

これらの2つの変化のそれぞれの個々の寄与を試験するために、新たなc2軽鎖発現ベクターを構築した。プラスミドpAND125（c2軽鎖のL47W改変体）を、以下の変異原性プライマーとともにテンプレートとしてpAND119を使用して作製した：FR2プライマー5' GGG AAA GCA CCC AAA CTC TGG ATC TAT CTC ACA TCC AAC 3'（配列番号36）（これは、HhaI部位およびHaeIII部位を導入されている）。プラスミドpAND126（c2軽鎖のL46P改変体）を、以下の変異原性プライマーとともにテンプレートとしてpAND119を使用することによって作製した：FR2プライマー5' AAG CCC GGG AAG GCG CCC AAA CCC CTG ATT TAT CTC ACA TCC AAC 3'（配列番号37）（これは、BsaHI部位、BamI部位、およびNarI部位を導入されている）。これらの新しいhuAQC2軽鎖についての発現ベクターを、pAND125またはpAND126由来の0.44kbのNotI-BglII軽鎖可変ドメインフラグメント、およびpEAG963（前出）由来の0.68kbのBclI-NotIフラグメントを、pCH269（前出）のNotI部位にサブクローン化することによって作製した。得られたプラスミドを、それぞれ、pAND132（L47Wを有するc2）、およびpAND133（L46Pを有するc2）と命名した。

30

【0225】

各々のhuAQC2重鎖プラスミドと新たな軽鎖プラスミドとの同時トランスフェクションを実施した。VLA-1結合を、FACSによって試験した。このデータは、L47Wの復帰変異が、結合の改善に失敗することを実証した。L46Pの変異は、結合曲線のピークを改善したが、EC50は、huAQC2バージョン1の挙動と比較して、なお右にシフトしたままであった（表2、前出）。これらの結果は、両方の復帰変異が、完全な結合活性に対して必要とされることを示唆した。

40

【0226】

遺伝的にブロックされていないc1軽鎖もまた作製した。なぜなら、Q1D改変体は、より「ヒト化」した残基の1つであるからである。このQ1D変異体（pAND148と命名する）を、以下の変異原性プライマーとともにテンプレートpAND118を用いて作製した：FR1プライマー5' GTC ATA ATG TCC CGG GGA GAT ATC CAG CTC ACC CAG TCT 3'（配列番号38）（これは

50

、新たなE c o R I 部位を導入され、そしてA p o I 部位を除去されている)。このh u A Q C 2 軽鎖の最後の改変体についての発現ベクターを、p A N D 1 4 8 由来の0.44 kbのN o t I - B g l I I 軽鎖可変ドメインフラグメント、およびp E A G 9 6 3 由来の0.68 kbのB c l I - N o t I フラグメントを、p C H 2 6 9 のN o t I 部位にサブクローン化することによって作製した(これは、軽鎖発現ベクターp A N D 1 5 0 (ブロックしていないN末端Q 1 Dを有するc 1)を産生する)。遺伝的にブロックされていない軽鎖とc 2 重鎖との同時発現(すなわち、「ブロックされていないh u A Q C 2 L C c 1 / H C c 2」; h u A Q C 2 - c 4と命名する)は、「h u A Q C 2 L C c 1 / H C c 2」(h u A Q C 2 - c 3として命名される)の同時発現と等価であった。V L A - 1 結合を、V L A 1 を発現するK 5 6 2 α 1 細胞に対してF A C S により確認した(表2)。

10

【0227】

c h A Q C 2 ならびにh u A Q C 2 - h 1、h u A Q C 2 - h 2、h u A Q C 2 - c 1、h u A Q C 2 - c 2、h u A Q C 2 - c 3、およびh u A Q C 2 - c 4を用いる293-E B N A 細胞の同時トランスフェクション。馴化培地中の抗体を、プロテインA-セファロース上で精製した。精製したm A b を、活性についてアッセイした(図17および図18)。H u A Q C 2 - c 3 を、薬物候補として選択した。なぜなら、H u A Q C 2 - c 3 の特性が、c h A Q C 2 により似ていたからである。次いで、C H O 細胞におけるh u A Q C 2 - c 3 の安定な発現のためにベクターを設計した。このベクターは、産物の均一性を確実にするために、5' U T R および3' U T R を除去し、そして重鎖C末端リジン

20

【0228】

h A Q C 2 の完全なポリペプチド配列は、以下の通りである。
軽鎖(プラスミド:p A N D 1 6 2)

【0229】

【化13】

1 QIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCSASSSVN HMFYQQKPG
KAPKPWIYLT
51 SNLASGVPSR FSGSGSGTDY TLTISSLQPE DFATYYCQQW
SGNPWTFGQG
101 TKVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP
REAKVQWKVD
151 NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSTLT TL SKADY EKHKV
YACEVTHQGL
201 SSPVTKSFNR GEC

30

(配列番号3)

重鎖(プラスミド:p A N D 1 6 0)

【0230】

【化14】

40

1 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS RYTMSWVRQA
PGKGLEWVAT

51 ISGGGHTYYL DSVKGRFTIS RDNSKNTLYL QMNSLRAEDT
AVYYCTRGFG

101 DGGYFDVWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT
AALGCLVKDY

151 FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP
SSSLGTQTYI

10

【0 2 3 1】

【化 1 5】

201 CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS
VFLFPPKPKD

251 TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT
KPREEQYNST

301 YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA
KGQPREPQVY

20

351 TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN
NYKTTTPVLD

401 SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPG

(配列番号4)

他の重鎖ならびに軽鎖のポリペプチド配列およびヌクレオチド配列を、以下に示す。

A. chAQC2重鎖(Pand099)(配列番号39および40)(前者の番号は、ヌクレオチド配列について言及し、そして後者は、ポリペプチド配列について言及する。同様の順序を、以下の番号付けで使用する)。

30

【0 2 3 2】

【化 1 6】

1

GACGTCAAGGTGGTGGAGTCAGGGGGAGGCTTAGTGAAGCCTGGAGGGTCCCTGAAA
CTC

D V K V V E S G G G L V K P G G S L
K L

61

GCCTGTGCAGCCTCTGGATTTCAGTTTCAGTAGATATACTATGTCTTGGGTTCGCCAG
ATT

A C A A S G F S F S R Y T M S W V R
Q I

10

121

CCGGAGAAGAGGCTGGAGTGGGTCGCAACCATTAGTGGTGGTGGTCACACCTACTAT
CTA

20

【0 2 3 3】

【化17】

P E K R L E W V A T I S G G G H T Y
Y L

181

GACAGTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACACCCTGTAC
CTG

30

D S V K G R F T I S R D N A K N T L
Y L

241

CAAATGAGCAGTCTGAGGTCTGAGGACACAGCCATGTATTACTGTACAAGAGGTTTT
GGA

Q M S S L R S E D T A M Y Y C T R G
F G

40

301

GACGGGGGGTACTTCGATGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

D G G Y F D V W G Q G T T V T V S S

B. hAQC2 HC h1およびc1 (pAND114) (配列番号41および42)
【0 2 3 4】

50

【化18】

1

GACGTCCAGCTGGTCGAGTCAGGGGGAGGCTTAGTCCAGCCTGGAGGGTCCCTGAGA
CTC

D V Q L V E S G G G L V Q P G G S L
R L

61

TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTTCAGTAGATATACTATGTCTTGGGTTCGCCAG
GCT

S C A A S G F S F S R Y T M S W V R
Q A

【0235】

【化19】

121

CCGGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGCAACCATTAGTGGTGGTGGTCACACCTACTAT
CTA

P G K G L E W V A T I S G G G H T Y
Y L

181

GACAGTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTAC
CTG

D S V K G R F T I S R D N S K N T L
Y L

241

CAGATGAACAGTCTGAGGGCCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTACAAGAGGTTTT
GGA

Q M N S L R A E D T A V Y Y C T R G
F G

301

GACGGGGGGTACTTCGATGTCTGGGGCCAAGGTACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

D G G Y F D V W G Q G T L V T V S S

C. hAQC2 h2重鎖 (pAND124) (配列番号43および44)

【0236】

【化20】

10

20

30

40

50

1

GAGGTCCAGCTGGTCGAGTCAGGGGGAGGCTTAATCCAGCCTGGAGGGTCCCTGAGA
CTC

E V Q L V E S G G G L I Q P G G S L
R L

61

TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGGTATACTATGTCTTGGGTTCGCCAG
GCT

【0 2 3 7】

【化 2 1】

S C A A S G F T F S R Y T M S W V R
Q A

121

CCGGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGCAACCATTAGTGGTGGTGGTCACACCTACTAT
CTA

P G K G L E W V A T I S G G G H T Y
Y L

181

GACAGTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTAC
CTG

D S V K G R F T I S R D N S K N T L
Y L

241

CAGATGAACAGTCTGAGGGCCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTACAAGAGGTTTT
GGA

Q M N S L R A E D T A V Y Y C T R G
F G

301

GACGGGGGGTACTTCGATGTCTGGGGCCAAGGTACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGG

D G G Y F D V W G Q G T L V T V S S

【0 2 3 8】

【化 2 2】

1

GAGGTCCAGCTGGTCGAGTCAGGGGGAGGCTTAGTCCAGCCTGGAGGGTCCCTGAGA
CTC

E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L
R L

10

【0 2 3 9】

【化 2 3】

61

TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGGTATACTATGTCTTGGGTTCGCCAG
GCT

S C A A S G F T F S R Y T M S W V R
Q A

20

121

CCGGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGCAACCATTAGTGGTGGTGGTCACACCTACTAT
CTA

P G K G L E W V A T I S G G G H T Y
Y L

181

GACAGTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTAC
CTG

D S V K G R F T I S R D N S K N T L
Y L

30

241

CAGATGAACAGTCTGAGGGCCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTACAAGAGGTTTT
GGA

Q M N S L R A E D T A V Y Y C T R G
F G

40

301

GACGGGGGGTACTTCGATGTCTGGGGCCAAGGTACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGG

D G G Y F D V W G Q G T L V T V S S

50

E. chAQC2 ブロックされた軽鎖 (P a n d 1 0 2) (配列番号 4 6 および 4 7)
【0 2 4 0】
【化 2 4】

1 CAAATTGTTCTCACCCAGTTTCCAGCACTCATGTCTGCGTCTCCAGGGGAGAAGGTCACC
Q I V L T Q F P A L M S A S P G E K
V T

61
ATGACCTGCAGTGCCAGCTCAAGTGTAATCACATGTTCTGGTATCAGCAGAAGCCA
AAA
M T C S A S S S V N H M F W Y Q Q K
P K

10

121
TCCTCCCCCAAACCCTGGATTTATCTCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGCT
CGC
S S P K P W I Y L T S N L A S G V P
A R

20

181
TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCTCACAATCAGCAGCATGGAGGCT
GAA
F S G S G S G T S Y S L T I S S M E
A E

30

241
GATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTGGTAACCCGTGGACGTTTCGGTGGA
GGC
D A A T Y Y C Q Q W S G N P W T F G
G G

301 ACCAAGCTGGAGATCAAA
T K L E I K

40

F. hAQC2 h1 軽鎖 (p A N D 1 1 7) (配列番号 4 8 および 4 9)
【0 2 4 1】
【化 2 5】

1 CAAATTGTTCTCACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCGTCTGTAGGGGACAGAGTCACC
Q I V L T Q S P S S L S A S V G D R
V T

61
ATCACATGCAGTGCCAGCTCAAGTGTAATCACATGTTCTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGG
I T C S A S S S V N H M F W Y Q Q K
P G

10

121
AAAGCCCCCAAACCCTGGATTTATCTCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTTCA
CGC
K A P K P W I Y L T S N L A S G V P
S R

20

181
TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTACACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAACCT
GAA
F S G S G S G T D Y T L T I S S L Q
P E

241
GATTTTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTGGTAACCCGTGGACGTTTCGGTGGA
GGC
D F A T Y Y C Q Q W S G N P W T F G
G G

30

301 ACTAAGGTGGAGATCAAA
T K V E I K

G. hAQC2 h2 軽鎖 (pAND120) (配列番号50および51)
【0242】
【化26】

40

1

CAAATTGTTCTCACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCGTCTGTAGGGGACAGAGTC
ACC

Q I V L T Q S P S S L S A S V G D R
V T

61

ATCACATGCAGTGCCAGCTCAAGTGTAATCACATGTTCTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGG

I T C S A S S S V N H M F W Y Q Q K
P G

121

AAAGCGCCCAAACTCCTGATTTATCTCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTTCA
CGC

K A P K L L I Y L T S N L A S G V P
S R

181

TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTACACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAACCT
GAA

F S G S G S G T D Y T L T I S S L Q
P E

241

GATTTTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTGGTAACCCGTGGACGTTTCGGTGGA
GGC

D F A T Y Y C Q Q W S G N P W T F G
G G

301 ACTAAGGTGGAGATCAAA

T K V E I K

H. hAQC2 c1 軽鎖 (pAND122) (配列番号52および70)

【0243】

【化27】

10

20

30

40

1

CAAATTCAGCTCACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCGTCTGTAGGGGACAGAGTC
ACC

Q I Q L T Q S P S S L S A S V G D R
V T

61

ATCACATGCAGTGCCAGCTCAAGTGTAATCACATGTTCTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGG

I T C S A S S S V N H M F W Y Q Q K
P G

121

AAAGCCCCCAAACCCTGGATTTATCTCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTTCA
CGC

K A P K P W I Y L T S N L A S G V P
S R

181

TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTACACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAACCT
GAA

F S G S G S G T D Y T L T I S S L Q
P E

241

GATTTTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTGGTAACCCGTGGACGTTTCGGTCAG
GGC

D F A T Y Y C Q Q W S G N P W T F G
Q G

301 ACTAAGGTGGAGATCAAA

T K V E I K

I. hAQC2 c2 軽鎖 (pAND123) (配列番号53および54)

【0244】

【化28】

10

20

30

40

1

CAAATTCAGCTCACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCGTCTGTAGGGGACAGAGTC
ACC

Q I Q L T Q S P S S L S A S V G D R
V T .

61

ATCACATGCAGTGCCAGCTCAAGTGTAATCACATGTTCTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGG

I T C S A S S S V N H M F W Y Q Q K
P G

10

121

AAAGCGCCCAAACCTCCTGATTTATCTCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTTCA
CGC

K A P K L L I Y L T S N L A S G V P
S R

20

181

TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTACACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAACCT
GAA

F S G S G S G T D Y T L T I S S L Q
P E

30

241

GATTTTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTGGTAACCCGTGGACGTTCCGGTCAG
GGC

D F A T Y Y C Q Q W S G N P W T F G
Q G

40

301 ACTAAGGTGGAGATCAAA

T K V E I K

J. c h A Q C 2 ブロックされていない軽鎖 (p A N D 0 9 8) (配列番号 5 5 および 5 6)

【0 2 4 5】

【化 2 9】

1

GAAATTGTTCTCACCCAGTTTCCAGCACTCATGTCTGCGTCTCCAGGGGAGAAGGTC
ACC

E I V L T Q F P A L M S A S P G E K
V T

61

ATGACCTGCAGTGCCAGCTCAAGTGTAATCACATGTTCTGGTATCAGCAGAAGCCA
AAA

M T C S A S S S V N H M F W Y Q Q K
P K

121

TCCTCCCCCAAACCCTGGATTTATCTCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGCT
CGC

S S P K P W I Y T S N L A S G V P
A R

181

TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCTCACAATCAGCAGCATGGAGGCT
GAA

F S G S G S G T S Y S L T I S S M E
A E

241

GATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTGGTAACCCGTGGACGTTTCGGTGGA
GGC

D A A T Y Y C Q Q W S G N P W T F G
G G

301 ACCAAGCTGGAGATCAAA

T K L E I K

K. huAQC2ブロックされていないc1軽鎖 (pAND150) (配列番号57および58)

【0246】

【化30】

10

20

30

40

1

GATATCCAGCTCACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCGTCTGTAGGGGACAGAGTC
ACC

D I Q L T Q S P S S L S A S V G D R
V T

61

10

ATCACATGCAGTGCCAGCTCAAGTGTAATCACATGTTCTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGG

I T C S A S S S V N H M F W Y Q Q K
P G

121

AAAGCCCCCAAACCCTGGATTTATCTCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTTCA
CGC

20

K A P K P W I Y L T S N L A S G V P
S R

181

TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTACACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAACCT
GAA

F S G S G S G T D Y T L T I S S L Q
P E

30

241

GATTTTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTGGTAACCCGTGGACGTTTCGGTCAG
GGC

D F A T Y Y C Q Q W S G N P W T F G
Q G

40

301 ACTAAGGTGGAGATCAAA

【0247】

【化31】

T K V E I K

(実施例22)

この実施例は、本発明の種々のAQC2抗体の特徴付けを記載する。

【0248】

50

($\alpha 1$ Iドメイン結合についての固相アッセイ)

10 mg/mlの $\alpha 1$ Iドメイン-GST融合タンパク質 (50 μ l) を、CORNING COSTAR EASY WASHポリスチレン96ウェルプレート (Gotwalsら、Biochemistry, 38, 8280-8 (1999)) に加えた。4℃での16時間のインキュベーションに続いて、このプレートを、プレート洗浄機中で、PBS中0.1% Tween-20 (350 μ l) で4回洗浄した。このプレートをTBS中の3% BSA (180 μ l) の添加によって、25℃で60分間ブロッキングし、次いで上記のように洗浄した。1 mg/mlのBSAを含むTBS (アッセイ緩衝液) への抗体の希釈 (50 μ l/ウェル) によって、96ウェルの円型底プレート中に調製し、 $\alpha 1$ Iドメインコーティングプレートに移し、そして25℃で60分間インキュベーションした。最終の洗浄に続いて、100 μ l/ウェルのTMB試薬 (Pierce) を添加した。10分後、100 μ lの1M硫酸を添加し、そして450 nmでの吸光度を、UV-Vis 96ウェル分光光度計で読み取った。

【0249】

($\alpha 1$ $\beta 1$ インテグリンまたは $\alpha 1$ Iドメインのコラーゲンへの結合についての電気化学的発光アッセイ)

Tosyl 活性化DYNABEADS M-280 (Dynal, Inc.) を、製造業者の指示書に従って、100 μ g/mlのIV型コラーゲン (Sigma) を用いてコーティングした。 $\alpha 1$ トランスフェクトK562細胞由来の細胞溶解物を、以下のように調製した。細胞を、遠心分離によって回収し、25 mM Tris、pH 7.4、1% NP-40、1 mM CaCl_2 、1 mM MnCl_2 、1 mM MgCl_2 、2% BSA、および1 mM PMSFを含む溶解緩衝液中に 10^8 細胞/mlになるように再懸濁し、そして4℃で60分間インキュベーションした。細胞の破片を、12,000 rpmで30分間の遠心分離によって除去し、得られた上清を、以下の実験で使用した、抗 $\beta 1$ 活性化抗体TS2/16およびポリクローナル抗GST抗体 (Pharmacia) を、製造業者の指示書に従って、TAG-NHSエステル (IGEN International, Inc., Gaithersburg, MD) を使用して標識した。標識された抗体を、SEPHADEX G25M (Pharmacia) でのゲル濾過クロマトグラフィーによって精製した。

【0250】

結合アッセイを実施するために、コラーゲンコーティングビーズ (1 mg/ml) を、50 mM HEPES、pH 7.5、150 mM NaCl、および0.1% Triton X-100を含むアッセイ緩衝液中、8% Lewisラット血漿を用いて、5分間ブロッキングした。 $\alpha 1$ $\beta 1$ 結合アッセイのために、抗体の連続希釈液を、1 mM MnCl_2 を含むアッセイ緩衝液中、10 μ gのビーズ、 10^5 個の $\alpha 1$ でトランスフェクトしたK562細胞 (上述) から調製した細胞溶解物、および0.1 μ g/mlのTAG-TS2/16と共にインキュベートした。 $\alpha 1$ Iドメイン結合アッセイのために、この抗体を、1 mM MnCl_2 を含むアッセイ緩衝液中、10 μ gのビーズ、0.1 μ g/mlの $\alpha 1$ IドメインGST融合タンパク質、および1 μ g/mlのTAG抗GSTと共にインキュベートした。室温で1~2時間攪拌した後、200 μ lのアッセイ緩衝液を添加し、そしてこのサンプルをORIGEN 1.5電気化学発光検出器 (IGEN) 上で読み取った、プロットを、縦軸上に任意の電気化学発光単位 (ECL) を用いて示す。

【0251】

(ビオチン化されたmAQC2競合アッセイ)

96ウェルプレートを、上に記載のとおり、5 μ g/mlの $\alpha 1$ IドメインGST融合タンパク質 (50 μ l) を用いてコーティングし、そしてTBS中、3% BSAでブロッキングした。アッセイ緩衝液による抗体の希釈 (60 μ l/ウェル) を、96ウェル円型底プレートにおいて調製し、そしてアッセイ緩衝液中、0.1 μ g/mlのビオチン化マウスAQC2 (60 μ l) に添加した。各ウェルからの50 μ lを、コードされたプレートに移し、25℃で3時間インキュベートした。次いで、このプレートを上記のよう

に洗浄し、 $50\mu\text{l}$ の $1\mu\text{g}/\text{ml}$ ペルオキシダーゼ結合EXTRAVIDIN (Sigma) を添加し、そしてこのプレートを 25°C でさらに2時間インキュベートした。最終の洗浄後、1ウェル当たり $100\mu\text{l}$ のTMB試薬 (Pierce) を添加した。10分後、 $100\mu\text{l}$ の1M硫酸を添加し、そして 450nm の吸光度を、UV-Vis 96ウェル分光光度計で読み取った。

【0252】

(実験結果)

実験結果を、図16A～16Dおよび表3に示す。(1) ヒト $\alpha 1$ でトランスフェクトしたK562細胞に結合するため (FACSによる) ; (2) 固定化された $\alpha 1$ -Iドメインに結合するため (ELISAによる) ; (3) $\alpha 1$ -Iドメインへの結合についてmAQC2と競合するため (ELISA) ; (4) $\alpha 1$ -Iドメインのコラーゲンへの結合をブロッキングするため (電気化学発光アッセイ) ; (5) または $\alpha 1\beta 1$ インテグリンのコラーゲンへの結合をブロッキングするため (電気化学発光アッセイ) のmAQC2、chAQC2、hAQC2、およびhAQC2' (すなわち、hAQC2-c4; hAQC2' 軽鎖の残基1がQの代わりにDであったという点のみでhAQC2と異なる) の能力を決定した。この結果を、図16A～16Dに示し、そして計算された (阻害に対する) IC50値または (結合に対する) EC50値を、表3に示す。各アッセイにおいて、各ヒト化されたAQC2の形態は、VLA1 (または $\alpha 1$ ドメイン) を結合するか、またはコラーゲンへの結合をブロックするかのいずれかに類似する能力を示した (パネルCにおいて、mAQC2とヒト化された形態との間での観測された強度の違いは、抗ヒトIgGの代わりに抗マウスIgG二次抗体を使用したことに由来することに留意されたい) 。

【0253】

【表3】

表3. アッセイ結果の要約 (全ての値はnM)

抗体	FACS (EC50)	VLA1 阻害 (IC50)	$\alpha 1$ I 阻害 (IC50)	ELISA (EC50)	ビオチン- AQC2 との競合 (IC50)
mAQC2	n.d.	0.0726 (± 0.014)	0.029 (± 0.011)	0.061 (± 0.015)	38 (± 8.7)
キメラ	0.25	0.071 (± 0.002)	0.027 (± 0.007)	0.176 (± 0.058)	30 (± 6.9)
hAQC2	0.29	0.129 (± 0.005)	0.035 (± 0.005)	0.190 (± 0.010)	65 (± 2.2)
hAQC2'	0.43	0.125 (± 0.018)	0.037 (± 0.001)	0.313 (± 0.072)	69 (± 25.7)

本発明者らは、次にCDR中の特定の保存された残基での変化が、hAQC2のVLA-1結合活性を保存し得るかどうかを試験した。以下の変異を有するhAQC2の改変体をコードするDNA構築物を、部位特異的突然変異誘発によって作製した: (1) 重鎖CDR2中のG55S; (2) 軽鎖CDR1中のS24N (これは、占有されたN結合グリ

コシル化部位を導入する) ; (3) 軽鎖 C D R 3 中の G 9 2 S ; (4) (1) と (2) との組合せ ; および (5) (1) と (3) との組合せ。次いで、重鎖および軽鎖の両方をコードする DNA 構築物を、2 9 3 - E B N A 細胞に同時トランスフェクトし、そしてトランスフェクト体の条件培地を、ウエスタンブロットおよび E L I S A によって、抗体発現について、アッセイした。この結果は、h A Q C 2 改変体が、同源の h A Q C 2 と同程度に効率的に発現されたことを示した。V L A - 1 を発現する K 5 6 2 細胞を使用する F A C S アッセイは、これらの改変体の V L A - 1 結合活性が h A Q C 2 それ自身に類似したことをさらに示した。要するに、このアミノ酸置換は、h A Q C 2 の V L A - 1 結合活性を変更しなかった。実際に、R Δ H / h A Q C 2 F a b 複合体の X 線結晶構造 (下記) は、軽鎖の S 2 4 および G 9 2 ならびに重鎖の G 5 5 が、α 1 - I ドメインと接触する結合ポケット中に存在しないことを示す。

10

【0254】

(実施例 23)

免疫グロブリンのエフェクター機能は、免疫系の炎症性アーム、細胞傷害性アームおよび刺激性アームへの、免疫グロブリンの抗原結合活性と共役する。エフェクター機能は、免疫グロブリン治療生成物の安全性および効力を損ない得る。h A Q C 2 の潜在的なエフェクター機能を減少させるために、h A Q C 2 の重鎖の L 2 3 4 A および L 2 3 5 A の変異させ、h s A Q C 2 を作製する。同じ理由のために、N 2 9 7 Q の単一の変異を、h A Q C 2 の重鎖に導入し、h A Q C 2 のグリコシル化されない形態を作製し、h a A Q C 2 と名づけた。研究は、効力、残存エフェクター機能、安定性および同源の h A Q C 2 に対する免疫原性を比較するために実施され得る。他に示さない限り、本明細書で使用される場合、定常領域の残基位置番号は、E U 番号規約に従って番号付けされる。

20

【0255】

h a A Q C 2 の重鎖ポリペプチド配列は、以下のとおりである (プラスミド : p A N D 1 6 1) :

【0256】

【化32】

```
1      EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS RYTMSWVRQA
      PGKGLEWVAT
51      ISGGGHITYYL DSVKGRFTIS RDNSKNTLYL QMNSLRAEDT
      AVYYCTRGGF
101     DGGYFDVWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT
      AALGCLVKDY
151     FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP
      SSSLGTQTYI
201     CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS
      VFLFPPKPKD
251     TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT
      KPREEQYQST
```

30

40

【0257】

【化33】

301 YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA
 KGQPREPQVY
 351 TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN
 NYKTTTPVLD
 401 SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPG
 (SEQ ID NO:5)

h s A Q C 2 の重鎖ポリペプチド配列は、以下のとおりである（プラスミド：p A N D 1 7 1）：

【 0 2 5 8 】
 【 化 3 4 】

1 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS RYTMSWVRQA
 PGKGLEWVAT
 51 ISGGGHTYYL DSVKGRFTIS RDNSKNTLYL QMNSLRAEDT
 AVYYCTRGFG
 101 DGGYFDVWQ GTLTVVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT
 AALGCLVKDY
 151 FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP
 SSSLGTQTYI
 201 CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPEAAGGPS
 VFLFPPKPKD
 251 TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT
 KPREEQYNST
 301 YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA
 KGQPREPQVY
 351 TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN
 NYKTTTPVLD
 401 SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPG
 (SEQ ID NO:6)

（実施例 2 4）

この実施例は、ラット／ヒトキメラの $\alpha 1 \beta 1$ インテグリンの $\alpha 1$ - I ドメインと h A Q C 2 F a b フラグメントとの複合体の結晶構造を決定するための方法を記載する。

【 0 2 5 9 】

（タンパク質複合体の調製）

h A Q C 2 F a b フラグメントを、IMMUNOPURE O（登録商標）F a b 調製キット（カタログ番号 4 4 8 8 5, P i e r c e, R o c k f o r d, I L）の手順のバリエーションを使用して、h A Q C 2 抗体から調製した。インタクトな h A Q C 2 抗体を、2 0 m M ホスフェート、1 0 m M E D T A および 2 5 m M シス테인（p H 7. 0）を含む緩衝液中で、1 2 m g / m l まで濃縮した。固定化パピンを、1 : 5 0 の酵素対基質比で添加し、そして 3 7 ° C で一晩消化した。この固定化パピンを除去し、そして粗消化物を、2 0 m M 酢酸ナトリウム緩衝液（p H 4. 5）に対して透析した。F a b フラグメントを、低い塩濃度勾配で S カラム（P o r o s H S / M, P E R S E P T I V E B i o s y s t e m s 番号 P O 4 2 M 2 6）を使用したカチオン交換クロマトグラフィーによって、残存するインタクトな抗体、残存するダイマー F a b フラグメント、および

10

20

30

40

50

残存するFcフラグメントから分離した。次いで、このFabフラグメントを、0.1M HEPES緩衝液(pH8.0)中に交換した。

【0260】

本発明において使用されるキメラのα1-Iドメインは、ラットα1インテグリン鎖の残基Thr145-Phe336を含むラット/ヒトキメラIドメイン構築物(変異体RΔH)であり、ここで、残基Gly217、Arg218、Gln219およびLeu222(結晶での番号づけ)は、抗体結合を回復するために、それぞれ等価なヒトの残基Val, Gln, ArgおよびArgで置換される。キメラのRΔHα1-Iドメイン、ラットα1-Iドメインおよびヒトα1-Iドメインのアミノ酸配列を、それぞれ以下の配列番号59、60および61に示す。組換えα1-Iドメインを、GST融合タンパク質としてE. coli内で発現させた。このRΔHα1-Iドメインを、トロンピンで切断し、そして以前に記載されるようにPichia Pastorisクローンから精製した(Gotwalsら、1999, Biochemistry 38:8280-8288)。

【0261】

【化35】

```
145  TQLDIV
151  IVLDGSNSIY PWESVIAFLN DLLKRMDIGP KQTQVGIVQY
191  GENVTHEFNL NKYSSTEEVL VAANKIVQRG GRQTMTALGI
231  DTARKEAFTE ARGARRGVKK VMVIVTDGES HDNYRLKQVI
271  QDCEDENIQR FSIAILGHYN RGNLSTEKQV EEIKSIASEP
311  TEKHFFNVSD ELALVTIVKA LGERIF
```

(SEQ ID NO:59)

```
145  TQLDIV
151  IVLDGSNSIY PWESVIAFLN DLLKRMDIGP KQTQVGIVQY
```

【0262】

【化36】

```
191  GENVTHEFNL NKYSSTEEVL VAANKIGRQG GLQTMTALGI
231  DTARKEAFTE ARGARRGVKK VMVIVTDGES HDNYRLKQVI
271  QDCEDENIQR FSIAILGHYN RGNLSTEKQV EEIKSIASEP
311  TEKHFFNVSD ELALVTIVKA LGERIF
```

(SEQ ID NO:60)

```
145  TQLDIV
151  IVLDGSNSIY PWDSVTAFNL DLLKRMDIGP KQTQVGIVQY
191  GENVTHEFNL NKYSSTEEVL VAAKKIVQRG GRQTMTALGI
231  DTARKEAFTE ARGARRGVKK VMVIVTDGES HDNHRLLKQVI
271  QDCEDENIQR FSIAILGSYN RGNLSTEKQV EEIKSIASEP
311  TEKHFFNVSD EIALVTIVKT LGERIF
```

(SEQ ID NO:61)

hAQC2 Fabフラグメントを、過剰のキメラのα1-Iドメインと混合し、37

10

20

30

40

50

℃で15分間インキュベートした。飽和した $\alpha 1 / \text{Fab}$ 複合体を、S200 Sephacrylカラム (Pharmacia, Gibco) を使用したサイズ排除クロマトグラフィーによって、複合体化していない $\alpha 1$ -Iドメインから分離した。この複合体をさらに、20mM Tris (pH 7.4)、150mM NaCl、1mM MnCl_2 、5mM β -メルカプトエタノール中で、11mg/mlまで濃縮した。

【0263】

(結晶の調製)

結晶化条件を、Hampton Research (Laguna Niguel, CA) 製のCRYSTAL SCREENTM KITを使用して見出した。上記に記載される複合体の結晶は、20℃で、等量のタンパク質複合体溶液と20~30%のPEG1500レザバ溶液とを使用した蒸気拡散法によって成長した。代表的には、2 μ Lのタンパク質複合体を、2 μ Lのウェル溶液に添加し、4 μ Lのドロップを得た。結晶は、 $0.8 \times 0.05 \times 0.05 \text{ mm}^3$ の寸法を有する六角柱のロッドとして、2~7日間で成長した。 $\alpha 1$ -IドメインおよびhAQC2 Fabフラグメントの存在を、溶解した結晶のSDS-PAGE分析によって確認した。データ収集の間の固有の放射損傷を減少するために、X線回折データを、約100Kで収集した。この低い温度でのデータ収集のための結晶を調製するために、結晶を、25%PEG400および30%PEG1500を含む凍結保護物質(cryoprotectant)溶液に、徐々に平衡化し、液体窒素中で瞬間冷却(flash cool)した。

【0264】

(構造決定)

2.8 Å分解能までのネイティブのX線回折データを、Brookhaven National Laboratory (BNL) National Synchrotron Light Source (NSLS) のビームラインX4AでADSC Quantum 4電荷結合素子検出器を使用して、約100Kで単一の結晶から収集した。データを、ソフトウェアプログラムDENZUおよびSCALEPACK (Otwinowski & Minor, 1997, Methods in Enzymol. 276:307-326) を使用して処理した。結晶は、空間群 $P6_1$ またはその鏡像異性である $P6_5$ に属し、単位格子定数(unit cell dimension) $a=b=255.09 \text{ Å}$ 、 $c=38.64 \text{ Å}$ を有した。このデータセットは、96.6%完全であり、そして8.3%のRマージを有した。Matthews係数(Matthews, 1968, J. Mol. Biol. 33:491-497) は、 $2.59 \text{ Å}^3 \text{ Da}^{-1}$ であり、52.1%の溶媒含量を有し、このことは、非対称単位中に2つの複合体が存在したことを示した。非対称単位中の2つの複合体は、非結晶学的2回対称によって関係付けられる。データ統計(data statistics)を、表4に示す。

【0265】

分子置換の検索を、CCP4プログラムパッケージ(Collaborative Computational Project No. 4. The CCP4 Suite: programs for protein crystallography. 1994, Acta Cryst. D50:760-763)からのプログラムAMoRe (Navaza, 1994, Acta Cryst. A50:157-163)を使用して実施し、そして分子グラフィック操作を、プログラムQUANTAを使用して実施した。ラットの $\alpha 1 \beta 1$ インテグリンの $\alpha 1$ -Iドメインの構造(Protein Data Bank (PDB) 登録番号1ck4; Nolteら、1999, FEBS Lett. 452:379-385)からの単一の $\alpha 1$ -Iドメインを、回転検索および並進検索のためのモデルまたはプローブとして使用した。並進関数検索は、非対称単位中の2つの $\alpha 1$ -Iドメインに対する正しい解に対応する、回転関数における最大のピークの1番目および9番目を示し(相関係数(cc) = 21.1%, $R=53.1\%$)、そして空間群が $P6_5$ であることを示した。次に、hAQC2 Fabフラグメントについての検索を実行し、Iドメインの解を固定して、そして検索プローブとしてhAQC2 FabのFv

ドメインのモデルを使用した。明瞭な解を、2つのFvドメインのうち1つについて見出した($c c = 22.1\%$ 、 $R = 52.6\%$)が、第2のFvを局在化できなかった。第2のFvの位置は、非結晶学的2回対称を使用して導出された。2つのIドメインおよび2つのFvドメインの剛体精密化によって、R因子が 43.6% まで減少した($R_{\text{フリー}} = 42.7\%$)。2Fo-Fc電子密度図は、第1のFabフラグメントの定常ドメイン(F_{const})について明瞭な電子密度を示したが、第2のFabフラグメントの F_{const} ドメインについては、電子密度を示さなかった。第1のFabの F_{const} ドメインのモデルを、手動で観測された電子密度に合わせた。続くソフトウェアプログラムCNX(Accelrys Inc., San Diego, CA(著作権)2000; Brunger, 1998, Acta Cryst. D54:905-921)を使用した剛体精密化は、 $500 \sim 2.8 \text{ \AA}$ 範囲のデータを使用して、全てのドメインの位置を最適化し、R因子を 39.7% にまで減少させた($R_{\text{フリー}} = 38.9\%$)。

【0266】

続く全ての精密化工程を、CNXプログラムを用いて実施した。モデルのバイアスを減少するために、部分モデルを、2Fo-Fc図の計算およびモデル精密化に対して使用した。初期部分モデルを、非結晶学的対称拘束を使用して、シミュレーテッドアニーリングおよびグループ化された温度因子の精密化に供した。Rウォーキング(R_{working})因子およびRフリー因子は、それぞれ 28.3% および 32.9% にまで減少した。繰り返しのモデル構築、最尤位置精密化および温度因子精密化からなるいくつかの周期が続いた。Rフリー因子を減少するモデル調整のみが許容された。バスク溶媒補正を、完全なモデルを構築した後に実施した。最終モデルのRウォーキング因子およびRフリー因子は、 $500 \sim 2.8 \text{ \AA}$ の分解能範囲内のデータ($F > 2\sigma$)について、それぞれ 21.3% および 27.2% である。

【0267】

最終の2Fo-Fc電子密度図は、弱い電子密度に関連し、そしてモデルに含まれていない、1つのIドメインのフラグメント(図19における分子A)のアミノ酸残基288~295を除いて、複合体のほとんどについて良質である。さらに、1つのFabフラグメントの定常ドメイン全体は、可視の電子密度を有さず、このことは、この定常ドメイン全体が、ディスオーダーしていることを示す。これは、大きな溶媒チャンネル内に位置することに起因して、Fabフラグメントの定常ドメインに対して結晶接触がないことの結果であるように見える。このドメインはまた、6のポリペプチド鎖を含む1030アミノ酸残基および2のマンガンイオンからなる第1のモデルに含まれない。非対称単位内の2つの複合体由来の等価な残基間の $r.m.s.$ 位置変位は小さい(1660 の等価な主鎖原子について $0.37 \text{ \AA}$)。立体化学的な統計を、ソフトウェアプログラムPROCHECK(Laskowskiら、1993, J. Appl. Cryst. 26:283-291; Morrisら、1992, Proteins 12:345-364)およびCNXを使用して計算した。水素結合($< 3.6 \text{ \AA}$)を、プログラムCONTACT(Tadeusz Skarzynski, Imperial College, London, 1.12.88; Collaborative Computational Project No. 4. The CCP4 Suite: programs for protein crystallography. 1994, Acta Cryst. D50, 760-763)を使用して見出した。全ての非グリシン残基(以下に考察されるL鎖の残基Thr50を除く)は、Ramachandran図の許容領域にあり、 86% の残基は、最も好ましい領域にある。主鎖原子の平均温度因子は、 $38.5 \text{ \AA}^2$ である。結晶学的分析データを、表4に示す。

【0268】

【表4】

表 4: データ統計および結晶学的分析の要約

データ収集

格子定数 a, b, c (Å)	255.09, 255.09, 38.64
空間群	P6 ₃
分解能 (Å)	500-2.8 (2.9-2.8) [†]
単一の反射	35275
完全性(%)	96.6 (87.7) [†]
平均 I/s	11.92 (2.29) [†]
R マージ*(%)	8.3 (30.9) [†]

10

モデル

非水素原子の数	7950
タンパク質残基の数	1030
非対称単位の内容	2 IDメイン, 1 Fabフラグメント, 1 Fvドメイン
平均温度因子 (Å ²)	38.5

精密化

使用した分解能範囲 (F>2σ)	500-2.8
R 因子 (R ウォーキング) (%)	21.3
R フリー ^{††} (%)	27.2

20

立体化学

RMS 変位	
結合長 (Å)	0.007
角度 (°)	1.43

$$* R \text{ マージ} = \sum_i \sum_j |I_{hi} - I_{hj}| / \sum_i I_{hi}$$

[†] 最大分解能域の値は、括弧の中に与えられる。

^{††} データの 8% が、R フリー 因子の計算のために割り当てられる。

(実施例 25)

本実施例は、ラット／ヒトキメラの α 1 β 1 インテグリンの α 1 - I ドメインと h A Q C 2 Fab フラグメントとの複合体の結晶構造を記載する。

30

【0269】

(結晶構造の構成)

ラット／ヒトキメラの α 1 β 1 インテグリンの α 1 - I ドメインと h A Q C 2 Fab フラグメントとの複合体の結晶構造は、細長い形態を有する (図 20)。この複合体の寸法は、100 Å × 50 Å × 35 Å である。

【0270】

Fab フラグメントは、代表的な免疫グロブリンフォールドを示す。Fab フラグメントの軽鎖および重鎖は、2つの広いシートの逆平行の β ストランドをそれぞれ形成し、この β ストランドは、共に強くパッキングされ、相補性決定領域 (CDR) ループに対する骨組みを形成し、このループは、パッキングされたシートから伸長する。軽鎖および重鎖の両方が3つの CDR ループを含む。軽鎖ループが L 1、L 2 および L 3 と呼ばれるのに対して、重鎖ループは、H 1、H 2 および H 3 といわれる。相補性決定領域 (CDR) ループは、軽鎖 L 1 ループ、軽鎖 L 2 ループおよび軽鎖 L 3 ループに対する標準構造 1 ならびに重鎖 H 1 ループおよび重鎖 H 2 ループに対する、標準構造 1 に対応する (Chothia ら、1989、Nature 342: 877-883)。重鎖 H 3 ループは、強い β ヘアピン様コンフォメーションを有し、内部水素結合および軽鎖に対してパッキングされる2つの芳香族残基 (Tyr 104 および Phe 105) によって安定化される。L 2 の残基 Thr 50 は、Ramachandran 図の非許容領域に入る主鎖二面角をとる。対応する残基についての同じ観察が、他の抗体に対してなされ (Muller ら、19

40

50

98, Structure 6, pp. 1153-11567)、この観察が、L2ループの天然の特徴であることを示す。

【0271】

本発明の $\alpha 1$ -Iドメインは、複合体化していない $\alpha 1$ -Iドメインと非常に類似した構造を有する(PDB登録コード1ck4;Nolteら、1999, FEBS Lett. 452:379-385;PDB登録番号1qc5;Richら、1999, J. Biol. Chem. 274:24906-24913)。Iドメインの構造は、「二ヌクレオチド結合」または「Rossman」フォールド(Rao&Rossman, 1973, J. Mol. Biol. 76:241-256)を示し、このIドメインは、5の平行 β ストランドおよび1つの小さい逆平行ストランドは、両側を7の α ヘリックス全てによって囲まれている。本発明の構造の6の β ストランドは、 βA 、 βB 、 βC 、 βD 、 βE 、および βF といわれ、7の α ヘリックスは、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ および $\alpha 7$ と呼ばれる。

10

【0272】

3つの特徴的な構造的特徴が、Iドメインに存在する。第1の特徴的な性質は、Cヘリックスと称される βE - $\alpha 6$ ループ間に挿入された小さなヘリックスの存在である。本発明における分子AのCヘリックスループ(図19)のほとんどは、弱い電子密度に関連し、このことはディスオーダーを示唆する。このことは、結晶接触またはループを安定化するFabとの接触が存在しない結果であるように見える。しかし、本発明の分子Bの同じループ(図19)は、良好に規定された電子密度を有し、そしてモデル中に含まれる。 $\alpha 1$ -Iドメインの第2の特徴的な性質は、MIDASすなわちMetal-Ion-Dependent-Adhesion-Siteであり、そこでは、金属イオンおよびリガンドが、ドメインへの結合に関与する。MIDASの一部を形成する5つの主要な残基は、「DxSxS-T-D」モチーフといわれる。これらの残基は、Iドメインの間で完全に保存されており、金属イオンを配位する(Gotwalsら、1999, Biochemistry 38:8280-8288)。本発明の結晶は、マンガンの存在下で成長し、この構造のIドメインのMIDAS部位が、 Mn^{+2} 金属イオンを包含することが観察された。このマンガンイオンは、残基Ser156、Ser158およびThr224の側鎖によって、直接配位される。2Fo-Fc電子密度図は、MIDAS残基であるAsp154およびAsp257が金属イオンの水媒介性間接配位を形成する証拠がないことを示す(図20)。しかし、水分子が明らかに存在しないことは、電子密度図の限定された分解能(2.8Å)の結果であり得る。Iドメインの第3の特徴は、Iドメインの決定された構造全てが、「オープン(open)」および「クローズド(closed)」と呼ばれる2つのコンフォメーションの1つに属するというものである。オープンコンフォメーションとクローズドコンフォメーションとの違いは、金属イオン配位の異なる様式およびIドメインのC末端ヘリックスの有意な位置シフト(約10Å)を含む。本発明の複合体中のIドメインは、クローズドコンフォメーションである。

20

30

【0273】

本発明の複合体の構造において、Fabフラグメントは、フットプリント35Åを有するIドメインの前上面のエピトープに、30Åまでに結合する。抗体-抗原界面における全埋没表面積は、1534Å²であり、他の抗体-抗原複合体の中で代表である(Daviesら、1996, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:7-12;Jones&Thornton, 1996, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:13-20)。この表面は、特徴として25%疎水性であり、75%親水性である。重鎖は、複合体の埋没表面積の65%に寄与する一方、残りの35%は、軽鎖が寄与する。この抗体エピトープは、Iドメインの4のループに位置する残基からなる(Emsleyら、2000, Cell 101:47-56)。3のループが、MIDAS部位を形成する：保存されたDXSXS配列を含むループ1(βA - $\alpha 1$)、MIDAS Thr224を含むループ2($\alpha 3$ - $\alpha 4$)およびMIDAS残基Asp257を含むループ3(βD - $\alpha 5$)。第4のループは、Cヘリックスループであり、マイナーな接触

40

50

にのみ関与する。

【0274】

抗原-抗体相互作用の重要な特徴は、抗体のCDR H3からのAsp101によるMIDAS部位金属イオンの配位である(図20)。イオンとAsp101のOδ1との間の距離は、2.4 Åである。さらに、Asp101のOδ2原子は、ドメインのHis261と相互作用する。興味深いことに、CDR H3は、Asp101に近接するいくつかのグリシン残基を含み(配列GFGDGGY)(配列番号62)、おそらく、金属イオンの適切な配位を許容するために十分なCDRループの可撓性を可能にする。CDR H3配列は、モノクローナル抗体中で本質的に不変であり、このモノクローナル抗体は、同じ抗原に対して惹起され、同じクラスに属することが見出された。抗体-抗原接触に関与するほとんどの抗体残基は、L3、H1、H2およびH3 CDRループに位置する。L1(Asn30)ループおよびL2(Tyr48)ループからのいくつかの残基は、マイナーなVan Der Waals接触を形成するように見える。L3は、第1に2つの大きな疎水性残基(Trp90およびTrp95)を介して接触に寄与する。さらに、L3からのAsn93は、ドメインのGln223と水素結合を形成する。H2ループからのHis56およびTyr58の側鎖は、ドメインのループ2の主鎖原子と水素結合を形成する。H1のArg31は、ドメインのループ4のArg291と接触する。ドメインのループ2からのArg222は、Tyr58、Trp95およびAsn93を含むいくつかの抗体残基の間にはさまれる。このArg222は、RHドメイン中で変異された4つのうち唯一の残基であり、これは、Fabとの接触に関与する。従って、変異後の抗体の結合を回復するために働く唯一の残基である可能性がある。

【0275】

(ラット/ヒトキメラのα1-ドメインとhAQC2 Fabフラグメントとの複合体の結晶構造と他のドメインの構造との比較)

キメラのRH α1-ドメインは、ラットα1-ドメインと異なる4の配列を有し(ラット残基:217G、218R、219Qおよび222L)、ヒトα1-ドメイン異なる8の配列を有し(ヒト残基:163D、166T、214K、264H、268K、288S、322Iおよび380T)、そしてヒトα1-ドメインの結晶構造の研究において使用したクローンと異なる10の配列を有する(クローン残基:163D、166T、174E、214K、230I、264H、268K、288S、322Iおよび380T)。ラットα1β1 α1-ドメインのリガンド結合していない結晶構造(PDB登録コード1ck4;Nolteら、1999、FEBS Lett. 452:379-385)では、α1-ドメインは、結合した金属イオンを含まず、「クローズド」コンフォメーションをとる。ヒトα1-ドメインのリガンド結合していない結晶構造(登録コード1qc5;Richら、1999、J. Biol. Chem. 274:24906-24913)では、α1-ドメインは、結合したMg²⁺を含み、同様にクローズドコンフォメーションをとる。これら2つの構造と複合体化したキメラのα1-ドメインとの重ね合わせによって、hAQC2抗体結合の際にマイナーなコンフォメーション変化のみが生じることを示す。ラットα1-ドメインとキメラのα1-ドメインとの間のr.m.s.位置偏位は、768の主鎖原子全てについて1.04 Åである。ヒトα1-ドメインとキメラのα1-ドメインとの間のr.m.s.位置偏位は、764の主鎖原子全てについて0.69 Åである。最大の違い(ヒトα1-ドメインおよびキメラのα1-ドメイン対)は、α1-ドメインのループ1(残基154-161の主鎖原子についてr.m.s.偏位、1.24 Å)およびループ4(Cヘリックスループ)(残基288-296の主鎖原子についてr.m.s.偏位、1.55 Å)に見られる。しかし、これらの違いは、複合体のコンフォメーション変化よりむしろ二次構造エレメント全体のシフトとしてより正確に記載され得る。これらは、タンパク質の通常の範囲のコンフォメーション可撓性内に存在し得る。アミノ酸残基Glu192、Gln218、Arg219、Gly220、およびGly221(結晶での番号付け)の骨格原子についてのヒトα1-ドメインとキメラのα1-ドメインとの間のr.m.s.位置偏位は

、0.33 Åである。アミノ酸残基Asp154、Ser156、Asn157、Ser158、Tyr160、Glu192、Gln218、Arg219、Gly220、Gly221、Arg222、Gln223、Thr224、Asp257、His261、Asn263、Arg291、およびLeu294（結晶での番号付け）の骨格原子についてのラットα1-Iドメインとキメラのα1-Iドメインとの間のr. m. s. 位置偏位は、0.97 Åである。

【0276】

Iドメインは、MIDAS部位に結合するリガンドまたは偽リガンドの非存在下で、結晶化されたりリガンド結合していないIドメインについてのみ観察される、「クローズド」Iドメインコンフォメーションを維持する。ヒトIドメインおよびキメラのIドメインのC末端ヘリックス（残基321～335の主鎖残基について計算された）のr. m. s. 位置偏位は、0.64 Åである。最終精密化モデルについて計算されたシミュレーテッドアニーリングオミットマップ（omit map）によって、C末端ヘリックスおよび近接する構造エレメントの位置が、クローズドコンフォメーションと一致することが明確に確認される。

【0277】

金属イオン配位の様式へのリガンド結合の影響を調査するために、本発明の構造をリガンド結合されないα2-Iドメインの構造（PDB登録コード1aox；Emsleyら、1997, J. Biol. Chem. 272:28512-28517）およびコラーゲンペプチドと複合体化したα2-Iドメインの構造（PDB登録コードldzi；Emsleyら、2000, Cell 101:47-56）と重ね合わせた。抗体からのAsp101による金属イオンの配位は、コラーゲンペプチドからのグルタミン酸によるα2-Iドメインの金属イオンの配位に顕著に類似する。保存される別の性質は、酸性官能基とHis261（α2-IドメインではHis258）との同時相互作用である。Ser156およびSer158を除くIドメイン-Fab複合体の全てのMIDAS残基は、リガンド結合されないIドメインで観察されるコンフォメーションに非常に類似するコンフォメーションをとる。対照的に、Ser156およびSer158の側鎖、ならびに金属は、リガンド結合したIドメインの、コンフォメーションに類似するコンフォメーションをとる。Asp101による金属イオンの配位によって、イオンが、リガンド結合されていない状態で観察される位置および配位距離を維持し得ないことは明らかである。従って、金属イオンは、Asp257によって直接は配位されず、事実、イオンが高い電子親和性を維持することを可能にする。

【0278】

（生物学的推測）

本発明において、Asp257による金属の直接の配位はなく、このことは、クローズドコンフォメーション（リガンド結合なし）とオープンコンフォメーション（リガンド結合あり）との間のエネルギー障壁を下げることによって、高い親和性の結合を可能にし得る。しかし、抗体からのアスパラギン酸による金属の配位は、本発明におけるIドメインに、オープンコンフォメーションを誘導するのに十分ではない。Iドメイン-Fab複合体構造は、クローズドコンフォメーションをとるIドメインへの強い結合を有することが可能であること、およびリガンドからの酸性残基による金属イオンの配位が、必要であり得るが、オープン状態へのコンフォメーション変化を誘導するのに十分ではあり得ないことを示す。抗体の結合は、インテグリンの低親和性状態を安定化し、そしてコラーゲンに結合するインテグリンを伴ってアウトサイドインシグナル伝達を防ぐことが期待される。

【0279】

前述の発明は、理解を明瞭にする目的のための例示および実施例によっていくらか詳細に記載されるが、いくらかの変更および改変が実施されることは当業者に明らかである。従って、説明および実施例は、本発明の範囲を限定するように解釈されるべきではない。

【図面の簡単な説明】

【0280】

【図1A】図1は、活性化白血球におけるコラーゲン結合性インテグリン $\alpha 1 \beta 1$ およびコラーゲン結合性インテグリン $\alpha 2 \beta 1$ を示す。(A)。IL-2 活性化脾細胞(d11)における $\alpha 1$ インテグリンおよび $\alpha 2 \beta 1$ インテグリンの発現のフローサイトメトリー分析。細胞を、抗 $\alpha 1$ mAb、抗 $\alpha 2$ mAb、または非結合コントロールmAb(グレイの線)のいずれか、次いで、FITC-抗ハムスター免疫グロブリンで標識した。

【図1B】図1は、活性化白血球におけるコラーゲン結合性インテグリン $\alpha 1 \beta 1$ およびコラーゲン結合性インテグリン $\alpha 2 \beta 1$ を示す。(B)コラーゲンへの白血球の接着に対する抗 $\alpha 1$ mAbおよび抗 $\alpha 2$ mAbの効果。 10^5 IL-2 活性化脾細胞を、15分間、示したmAbで処理し、その後、IV型またはI型のいずれかのコラーゲンをコーティングしたウェル上に37℃にて1時間プレートした。接着を実施例1に例示するように計算し、そしてコントロールmAb処理細胞に対する接着の%として表した。接着アッセイを三連で行い、そして、少なくとも3つの独立した実験を行った。1つの例示的な実験を示す。

【図2】図2は、遅発型過敏症のエフェクターフェーズ(effector phase)に対する抗インテグリンmAbの効果を示す。SRBC感作マウスに、SRBCチャレンジの1時間前に、示したmAbをi.p.注射した。足蹠の厚さを、抗原チャレンジの20時間後に測定し、そして結果を、実施例2に示すように足蹠の厚さ $\pm$ SEMの増加%として示した。これらのデータは、 $n=79$ (PBS)、68(コントロールハムスターIg)、68(抗 $\alpha 1$)、29(抗 $\alpha 2$)、18(抗 $\alpha 1$ +抗 $\alpha 2$)、45(抗 $\alpha 4$)、18(抗 $\alpha 5$)、20(抗 $\alpha 6$)、および10(抗 $\beta 1$)を用いた、8つの実験の概要を表す。用いたmAbは、以下であった：Ha4/8(コントロールハムスターIgグループ2)、Ha31/8(抗 $\alpha 1$)、Ha1/29(抗 $\alpha 2$)、PS/2(抗 $\alpha 4$)、5H10-27(抗 $\alpha 5$)、GoH3(抗 $\alpha 6$)、およびHM $\beta 1-1$ (抗 $\beta 1$)。

【図3】図3は、接触型過敏症のエフェクターフェーズに対する抗インテグリンmAbの効果を示す。FITC感作マウスに、FITCチャレンジの4時間前に、示したmAbをi.p.注射した。耳の厚さを、ベースラインおよび24時間後に測定し、そして結果を、実施例3に示すように、耳の厚さ $\pm$ SEMの増加%として示した。これらのデータは、 $n=74$ (PBS)、60(コントロールハムスターIg)、26(抗ICAM-1)、44(抗 $\alpha 1$)、44(抗 $\alpha 2$)、38(抗 $\alpha 1$ +抗 $\alpha 2$)、36(抗 $\alpha 4$)、16(抗 $\alpha 5$)、26(抗 $\alpha 4$ +抗 $\alpha 5$)、24(抗 $\alpha 6$)、および22(抗 $\beta 1$)を用いた、9つの実験の概要を表す。用いたハムスターmAbは、以下であった：Ha4/8(コントロールハムスターIgグループ2)、Ha31/8(抗 $\alpha 1$)、Ha1/29(抗 $\alpha 2$)、HM $\beta 1-1$ (抗 $\beta 1$)、3E2(抗ICAM-1)。用いたラットmAbは、以下であった：R35-95およびR35-38(それぞれ、コントロールラットIgG2aおよびコントロールラットIgG2b)、PS/2(抗 $\alpha 4$)、5H10-27(抗 $\alpha 5$)、GoH3(抗 $\alpha 6$)。

【図4】図4は、野生型マウスと比較した $\alpha 1$ 欠損マウスにおける接触過敏性応答を示す。FITC感作マウスに、FITCチャレンジの4時間前に、示されるmAbをi.p.注射した。耳の厚さを、ベースラインおよび24時間後で測定した。結果が、実施例4において示されるような耳の厚さの増加% $\pm$ SEMとして示される。1条件当たり4~5匹のマウスのグループを使用した。すべての実験は、最低限3回実施した。1つの代表的実験が示される。

【図5】図5は、ハズ油誘導性非特異的炎症に対する抗 $\alpha 1$ mAbおよび抗 $\alpha 2$ mAbの効果を示す。マウスに、ハズ油を耳に塗布する4時間前に、示されるmAbをi.p.注射した。耳の厚さを、ベースラインおよび24時間後で測定した。結果が、実施例5において示されるような耳の厚さの増加% $\pm$ SEMとして示される。1条件当たり4~5匹のマウスのグループを使用した。すべての実験は、最低限3回実施した。1つの代表的実験が示される。

【図6】図6は、コラーゲンmAb誘導性関節炎における抗 $\alpha 1$ mAbおよび $\alpha 2$ mAbの効果を示す。マウスに、0日目に抗コラーゲンmAbをi.p.注射し、その後、

10

20

30

40

50

3日目にLPSをi. p. 注射した。マウスに、0日目から開始して3日目ごとに、示されるmAbをi. p. 注射した。臨床的関節炎が、LPS注射の2～3日後に明白であり、数週間継続した。各肢を、実施例6に示されるように3日目ごとに0～4スケールに対して評価した。結果を、4肢すべての9日目と15日目との間の平均関節炎スコア(±SEM)として表す。これらのデータは、4つの実験の要約を示し、各実験は、1条件あたり3～4匹のマウスのグループからなる。

【図7】図7は、コラーゲンmAb誘導性関節炎における抗α1 mAbおよび抗α2 mAbの効果を示す。A. 抗α1 mAbまたは抗α2 mAbのいずれかでマウスを予防処置すると、関節炎スコアを減少させる。マウスを、0日目に抗コラーゲンmAbで処理し、そして3日目にLPSで処理した。関節炎が、6日目までに明白であり、数週間継続した。マウスを、0日目に開始して3日目ごとに、示されたmAbで処理した。各肢を評価して、3日目ごとに0～4スケール上でスコア付けした。結果を、4肢すべての9日目と15日目との間の平均関節炎スコア(±SEM)として表す(最大スコア16)。1条件あたり4匹のマウスのグループを使用した；平均12回の実験を示す。B. α1欠損マウスは、抗α1 mAbで処理した野生型マウスと匹敵する、減少した関節炎スコアを有する。実験の詳細およびスコア付けは、上記に概略した通りである。1条件あたり4匹のマウスのグループを使用した。平均2回の実験を示す。

【図8】図8は、関節炎の発症が、リンパ球の非存在下で遅延され、そして抗α1 mAbによる関節炎の障害が、リンパ球の非存在下で生じることを示す。野生型B6, 129マウスまたはRAG-1欠損B6, 129マウスを、0日目に抗コラーゲンmAbで処理し、そして3日目にLPSで処理した。関節炎が、6日目までに明白であり、数週間継続した。マウスを、0日目に開始して3日目ごとに、示されたmAbで処理した。各肢を評価して、3日目ごとに0～4スケール上でスコア付けした。結果を、1肢あたりの平均関節炎スコアとして表す(最大スコア4)。1条件あたり4匹のマウスのグループを使用した。

【図9】図9は、関節炎の抗α1 mAb障害の用量応答を示す。野生型Balb/cマウスを、0日目に抗コラーゲンmAbで処理し、そして3日目にLPSで処理した。関節炎が、6日目までに明白であり、数週間継続した。マウスを、0日目に開始して3日目ごとに、示された用量のHa4/8(アイソタイプコントロール)mAbまたはHa31/8(抗α1)mAbのいずれかをを用いてi. p. 処理した。各肢を評価して、3日目ごとに0～4スケール上でスコア付けした。結果を、1肢あたりの平均関節炎スコアとして表す(最大スコア4)。1条件あたり4匹のマウスのグループを使用した。

【図10】図10は、抗α1 mAbでの治療処置が、関節炎スコアを減少し得ることを示す。野生型Balb/cマウスを、0日目に抗コラーゲンmAbで処理し、そして3日目にLPSで処理した。関節炎が、6日目までに明白であり、数週間継続した。マウスを、4日目に開始して3日目ごとに、mAb(250 μg)またはIg融合タンパク質(200 μg)を用いてi. p. 処理した。マウスに、mAb(Ha4/8アイソタイプコントロールまたはHa31/8抗α1)、Ig融合タンパク質(アイソタイプコントロールIgまたはTNF-R55-Ig)、または両方(250 μg Ha31/8および200 μg TNF-R55-Ig)の組み合わせのいずれかを与えた。各肢を評価して、3日目ごとに0～4スケール上でスコア付けした。結果を、1肢あたりの平均関節炎スコアとして表す(最大スコア4)。1条件あたり4匹のマウスのグループを使用した。

【図11】図11は、抗α1 IドメインブロックmAbについてのエピトープの位置を示す。A. ラットα1-Iドメインのアミノ酸配列(上段；配列番号63)およびヒトα1-Iドメインのアミノ酸配列(下段；配列番号64の残基91～96)を示す。MIDAS(金属イオン依存性接着部位)モチーフを含む残基が、太字で示される。対応するラット残基(RΔH)を置換したヒトアミノ酸が、ラット配列の下に四角で囲んだ領域中に示される。明確にするために、本文中での残基の番号付けは、(例えば、結晶番号付けとして)他のように示されない限り、この図を参照する。B. 漸増濃度のmAb AJH10(ATCC番号PTA-3580; American Type Culture

10

20

30

40

50

Collection, Manassas, VA, USAに、2001年8月2日付けで、ブダペスト条約の下で寄託された)を、 $30\mu\text{g}/\text{ml}$ のヒト $\alpha 1$ -Iドメイン(円形)、ラット $\alpha 1$ -Iドメイン(三角形)またはR Δ H $\alpha 1$ -Iドメイン(四角形)でコートしたプレートに結合させた。示されるデータは、3つの実験の代表である。

【図12】図12は、ヒト $\alpha 1$ -Iドメインのアミノ酸配列(配列番号64)を示す。

【図13】図13は、 $\alpha 1$ -Iドメインに対するブロックmAbの同定を示す。A. 漸増濃度のmAb AEF3(三角形)またはmAb AJH10(円形)を、 $30\mu\text{g}/\text{ml}$ の $\alpha 1$ -Iドメインでコートしたプレートに結合させた。B. この $\alpha 1$ -Iドメインを、漸増濃度のmAb AJH10(菱形)またはmAb BGC5(四角形)で処理し、コラーゲンIV($2\mu\text{g}/\text{ml}$)でコートしたプレートに結合させた。C. K562- $\alpha 1$ 細胞を、漸増濃度のmAb AEF3(三角形)またはmAb AJH10(円形)で処理し、コラーゲンIV($5\mu\text{g}/\text{ml}$)でコートしたプレートに結合させた。各ウェルに添加した細胞の45~50%が、コラーゲンIVに接着した。示されるデータは、3つの独立した実験の代表である。

10

【図14】図14は、蛍光活性化細胞分離装置(FACS)により分析したブロックmAbの種交差反応性を示す。ウサギ血管平滑筋細胞を、mAb AJH10(下図)またはマウスIgGコントロール(上図)のいずれかとともにインキュベートし、そして蛍光活性化細胞分離装置(FACS)により分析した。

【図15】図15は、 $\alpha 1$ -Iドメインがコラーゲンに結合することを示す。A. 漸増濃度のヒト $\alpha 1$ -Iドメインを、 $1\mu\text{g}/\text{ml}$ のコラーゲンI(四角形)またはコラーゲンIV(円形)で以前にコートしたプレートに結合させた。示される値は、BSAへのバックグラウンド結合について補正してある。B. $2\mu\text{g}/\text{ml}$ のヒト $\alpha 1$ -Iドメインを、漸増濃度の抗ヒト $\alpha 1$ インテグリン抗体5E8D9(四角形)または抗ヒト $\alpha 2$ インテグリン抗体A2IIE10(円形)と混合し、その後、 $1\mu\text{g}/\text{ml}$ のコラーゲンIVで以前にコートしたプレートに結合させた。C. プレートを、 $1\mu\text{g}/\text{ml}$ のコラーゲンIVまたは3%BSAでコートした。その後、 $\alpha 1$ -Iドメイン($2\mu\text{g}/\text{ml}$)を、 1mM Mn^{2+} 、 1mM Mg^{2+} 、または 5mM EDTAの存在下で、コートしたプレートに結合させた。示されるデータは、3つの独立した実験を代表する。

20

【図16】図16は、ヒト化AQC2形態の特徴付けを示す。mAQC2(三角形)、chAQC2(円形)、hAQC2(逆三角形)およびhAQC2'(四角形)を評価した。

30

【0281】

A. IV型コラーゲンへのVLA-1結合の阻害。

【0282】

B. IV型コラーゲンへの $\alpha 1$ -Iドメイン結合の阻害。

【0283】

C. 固定した $\alpha 1$ -Iドメインへの結合。

【0284】

D. 固定した $\alpha 1$ -Iドメインへの結合についてのビオチン化mAQC2との競合。

【図17】図17は、FACSによるヒト化AQC2形態の特徴付けを示す。

40

【図18】図18は、FACSによるヒト化AQC2形態の特徴付けを示す。

【図19】図19は、 $\alpha 1$ -Iドメイン/Fab複合体についての原子構造座標を示し、これは、その複合体の結晶からのX線結晶学によってProtein Data Bank(PDB)形式で誘導される。非対称性単位での2つの複合体の座標が、以下のように列挙される。

【0285】

複合体1: 分子A=インテグリンのIドメイン
分子H=hAQC2 Fabの重鎖
分子L=hAQC2 Fabの軽鎖
分子M= Mn^{2+}

50

複合体 2：分子B＝インテグリンのIドメイン
 分子X＝hAQC2 Fabの重鎖
 分子Y＝hAQC2 Fabの軽鎖
 分子M＝ Mn^{2+} 。

【図20】図20は、Iドメイン－Fab複合体を示す。A. Iドメイン－Fab複合体のリボン・ダイアグラム。Iドメイン、ならびに抗体重鎖および抗体軽鎖を、標識している。 Mn^{2+} イオンは、白色の球である。B. Asp101（結晶番号付け）による金属イオン（白色球）の配位を示すMIDAS（金属イオン依存性接着部位）部位のクローズアップ。タンパク質骨格がリボンとして示され、そして側鎖が、球棒表示で示される。円柱は、金属イオンとタンパク質原子との間の相互作用を示す。細い線は、H結合を示す。図20は、ソフトウェアプログラムRIBBONS（Carson, 1991, J. Appl. Cryst. 24:958-961）を用いて作成した。

【図21】図21は、図22および図23の記憶媒体によりコードされる指示を実行するために使用されるシステムのダイアグラムを示す。

【図22】図22は、磁気記憶媒体の断面を示す。

【図23】図23は、光学式読み取り可能なデータ記憶媒体の断面を示す。

【図1A】

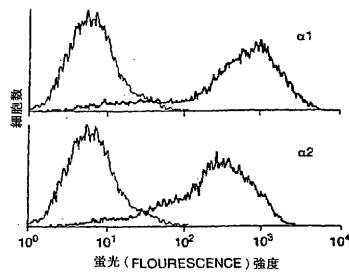


FIG. 1A

【図1B】

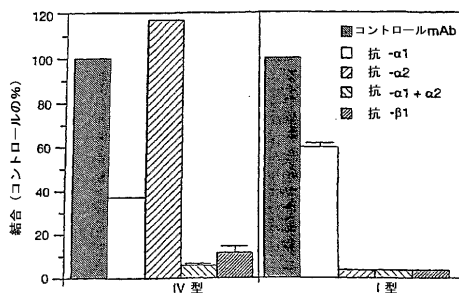


FIG. 1B

【図2】

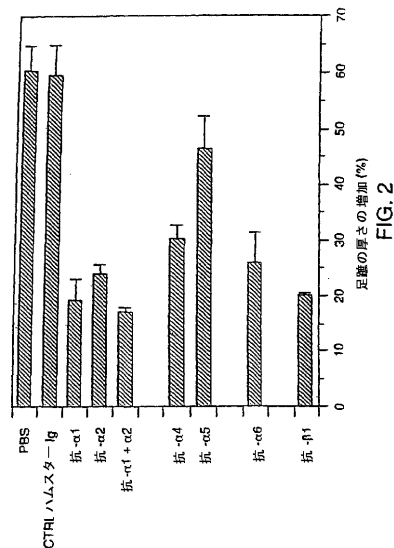
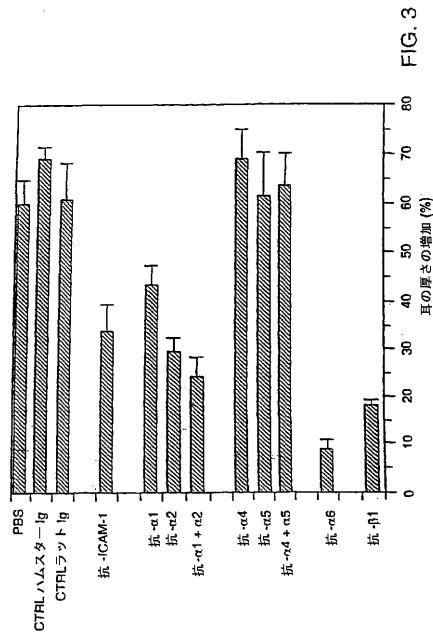
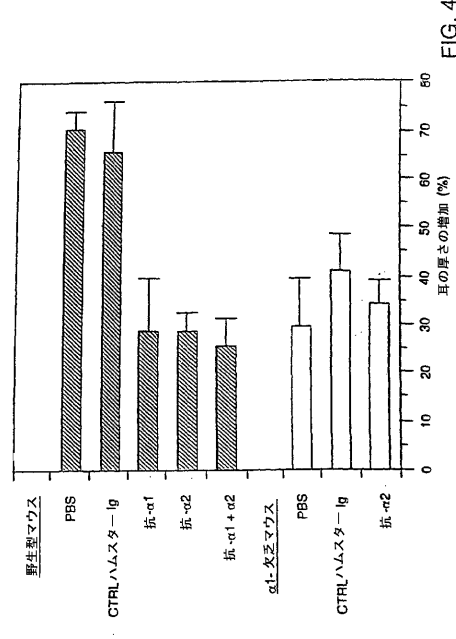


FIG. 2

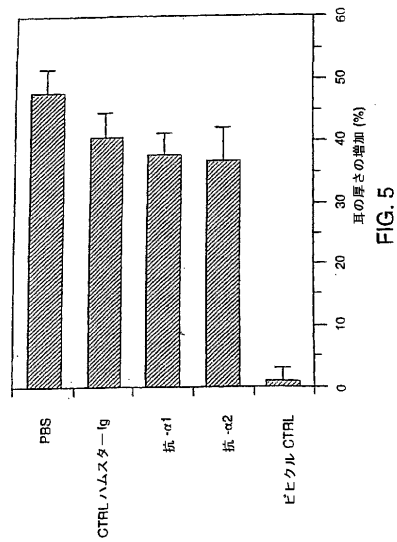
【図 3】



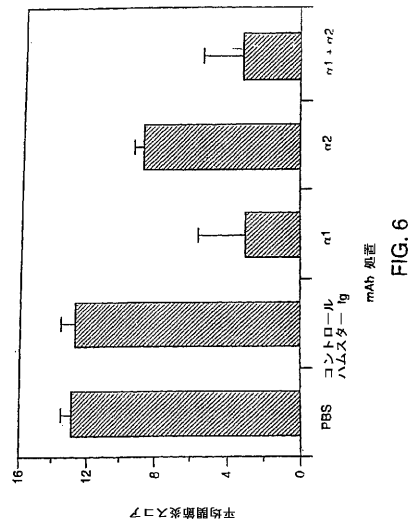
【図 4】



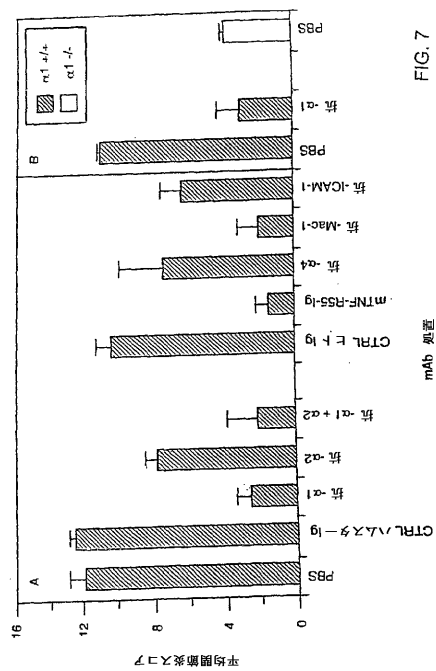
【図 5】



【図 6】



【図 7】



【図 8】

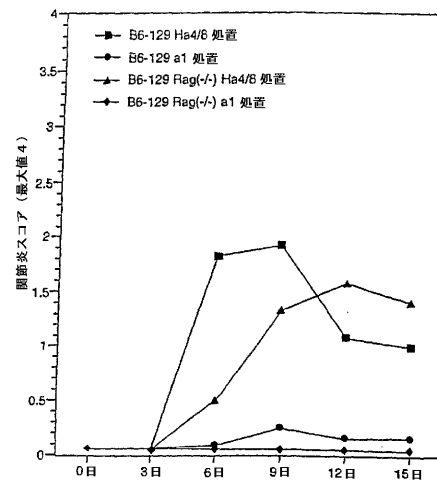


FIG. 8

【図 9】

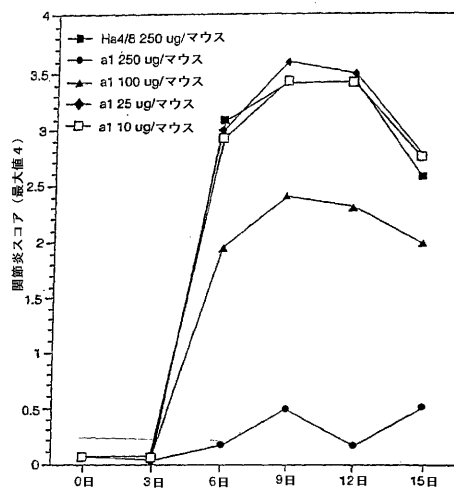


FIG. 9

【図 10】

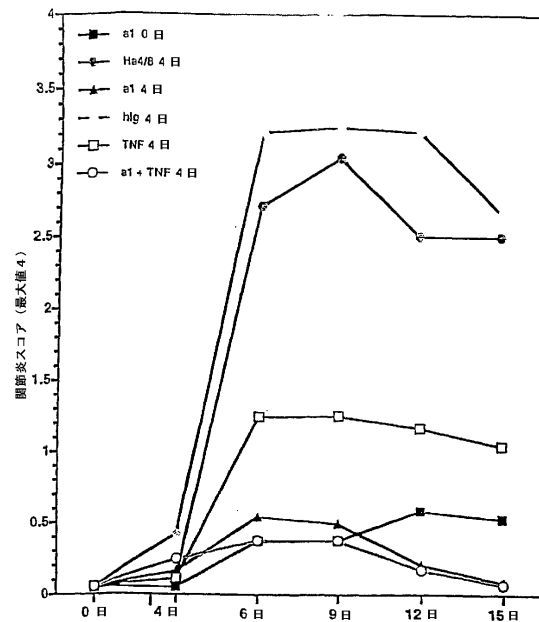


FIG. 10

【図 1 1】

```

1  V S P T F Q V V N S I A P V Q E C S T C
21 L D I V I V L D G S N S I Y P W E S V I
41 A F L N D L L K R M D I G P K C T C V G
61 I V Q Y G E N V T H E F N L N K Y S S T
81 E E V L V A A K K I G R O G G L C T M T
101 A L G I D T A R K E A F T E A K G A R R
121 G V K K V M V I V T D G E S H D N Y R L
141 K Q V I Q D C E D E N I Q R F S I A I L
161 G K Y N R G N L S T E K F V E E I K S I
181 A S E P T E K H F F N V S D E L A L V T
201 I V K A L G E R I F A L E A

```

FIG. 11A

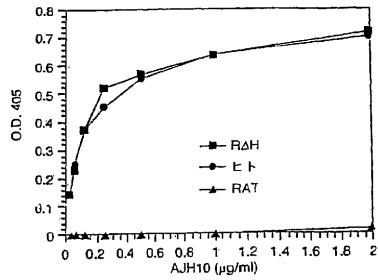


FIG. 11B

【図 1 2】

```

1  V S P T F Q V V N S I A P V Q E C S T C
21 L D I V I V L D G S N S I Y P W D S V T
41 A F L N D L L K R M D I G P K Q T Q V G
61 I V Q Y G E N V T H E F N L N K Y S S T
81 E E V L V A A K K I V Q R G G R Q T M T
101 A L G T D T A R K E A F T E A R G A R R
121 G V K K V M V I V T D G E S H D N H R L
141 K K V I Q D C E D E N I Q R F S I A I L
161 G S Y N R G N L S T E K F V E E I K S I
181 A S E P T E K H F F N V S D E L A L V T
201 I V K T L G E R I F A L E A

```

FIG. 12

【図 1 3】

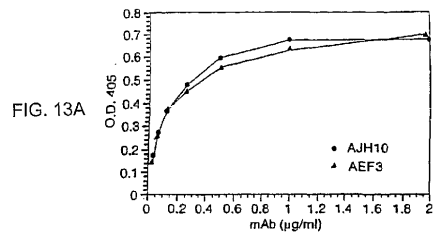


FIG. 13A

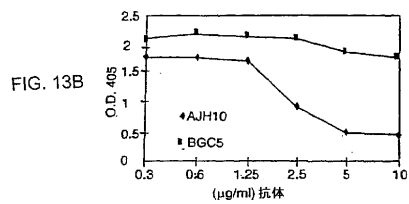


FIG. 13B

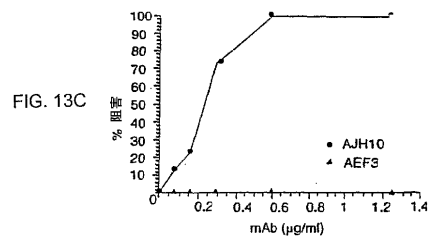


FIG. 13C

【図 1 4】

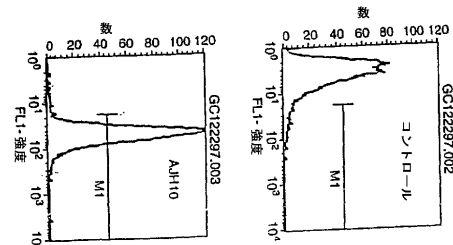
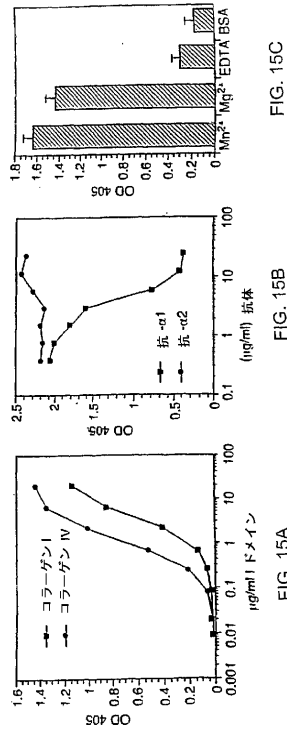
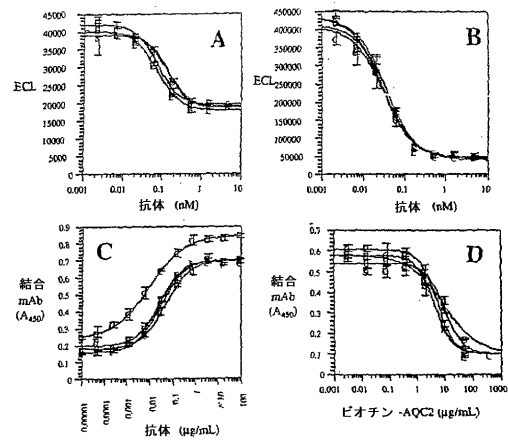


FIG. 14

【図 15】



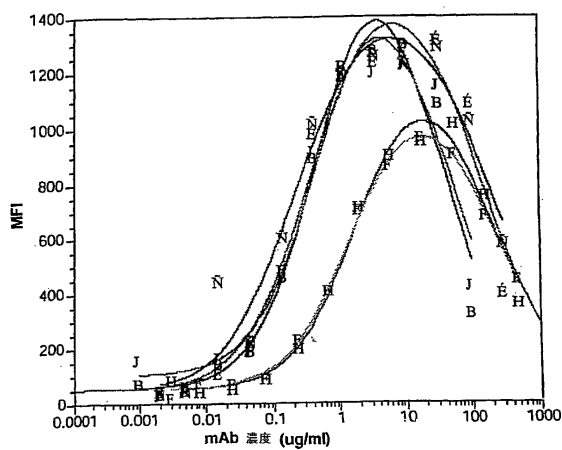
【図 16】



FIGS. 16 A, B, C, D

【図 17】

K562 α1 細胞上での FACS によって試験された
ヒト化 AQC2 抗体

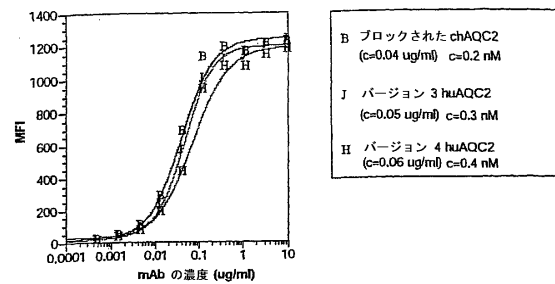


B コンセンサス 1
J 相同性 1
H コンセンサス 2
F 相同性 2
N ブロックされた キメラ AQC2
E ブロックされていない キメラ AQC2

FIG. 17

【図 18】

K562 α1 細胞 での
ANC 11/3/00 精製された AQC2 mAb の FACS



B ブロックされた chAQC2
(c=0.04 μg/ml) c=0.2 nM
J バージョン 3 huAQC2
(c=0.05 μg/ml) c=0.3 nM
H バージョン 4 huAQC2
(c=0.06 μg/ml) c=0.4 nM

FIG. 18

【図 19】

Fig. 19: A-1

ATOM	1	CB	THR	145	131.250	52.244	-9.297	1.00	82.68	A	C
ATOM	2	COI	THR	145	131.373	51.127	-10.191	1.00	82.68	A	O
ATOM	3	COI	THR	145	132.401	52.938	-9.145	1.00	82.68	A	O
ATOM	4	C	THR	145	129.280	51.301	-8.080	1.00	146.54	A	C
ATOM	5	O	THR	145	128.489	51.352	-7.234	1.00	146.94	A	O
ATOM	6	N	THR	145	131.576	50.662	-7.260	1.00	131.92	A	N
ATOM	7	C	THR	145	130.716	51.757	-7.915	1.00	144.52	A	C
ATOM	8	N	THR	145	128.941	50.858	-9.288	1.00	18.14	A	N
ATOM	9	CA	THR	146	127.852	50.397	-9.559	1.00	34.20	A	C
ATOM	10	CB	THR	146	127.046	51.086	-10.823	1.00	99.89	A	C
ATOM	11	COI	THR	146	127.887	50.902	-12.568	1.00	99.89	A	O
ATOM	12	COI	THR	146	127.274	51.575	-13.279	1.00	99.89	A	O
ATOM	13	DEL	THR	146	127.787	51.454	-14.392	1.00	99.89	A	O
ATOM	14	NEZ	THR	146	126.170	52.000	-13.070	1.00	99.89	A	N
ATOM	15	C	THR	146	127.535	48.883	-9.721	1.00	34.71	A	C
ATOM	16	O	THR	146	128.054	48.314	-10.657	1.00	36.57	A	O
ATOM	17	N	THR	147	126.876	48.500	-8.762	1.00	31.54	A	N
ATOM	18	CA	THR	147	126.718	46.754	-8.767	1.00	32.67	A	C
ATOM	19	CB	THR	147	127.491	46.143	-7.609	1.00	35.25	A	C
ATOM	20	COI	THR	147	128.963	46.398	-7.501	1.00	35.44	A	C
ATOM	21	COI	THR	147	129.205	47.877	-7.087	1.00	35.45	A	C
ATOM	22	COI	THR	147	129.325	45.637	-6.037	1.00	35.25	A	C
ATOM	23	C	THR	147	125.247	46.453	-8.575	1.00	31.65	A	C
ATOM	24	O	THR	147	124.506	47.194	-7.939	1.00	32.95	A	O
ATOM	25	N	THR	148	124.832	45.335	-9.142	1.00	25.19	A	N
ATOM	26	CA	THR	148	123.477	44.817	-8.976	1.00	22.65	A	C
ATOM	27	CB	THR	148	122.907	44.329	-10.202	1.00	27.95	A	C
ATOM	28	COI	THR	148	122.330	45.446	-11.125	1.00	27.17	A	C
ATOM	29	COI	THR	148	121.787	45.158	-12.208	1.00	26.28	A	O
ATOM	30	COI	THR	148	121.433	46.612	-10.856	1.00	25.19	A	O
ATOM	31	C	THR	148	123.664	43.638	-8.025	1.00	19.03	A	C
ATOM	32	O	THR	148	124.119	42.567	-8.422	1.00	18.33	A	O
ATOM	33	N	THR	149	123.343	43.848	-8.762	1.00	14.75	A	N
ATOM	34	CA	THR	149	121.502	42.809	-9.761	1.00	15.49	A	C
ATOM	35	CB	THR	149	124.041	43.291	-8.442	1.00	18.53	A	C
ATOM	36	COI	THR	149	124.402	42.269	-9.485	1.00	33.54	A	C
ATOM	37	COI	THR	149	125.271	44.251	-4.718	1.00	14.25	A	C
ATOM	38	C	THR	149	125.819	44.932	-4.977	1.00	17.00	A	C
ATOM	39	C	THR	149	127.185	42.129	-5.456	1.00	17.34	A	C
ATOM	40	O	THR	149	121.191	42.794	-5.181	1.00	17.74	A	O
ATOM	41	N	THR	150	121.175	40.805	-5.526	1.00	11.00	A	N
ATOM	42	CA	THR	150	120.987	40.036	-5.193	1.00	12.56	A	C
ATOM	43	CB	THR	150	120.571	39.088	-6.136	1.00	16.18	A	C
ATOM	44	COI	THR	150	119.409	38.210	-5.885	1.00	19.04	A	C
ATOM	45	COI	THR	150	120.164	39.896	-7.555	1.00	18.66	A	C
ATOM	46	C	THR	150	121.367	38.213	-3.970	1.00	10.47	A	C
ATOM	47	O	THR	150	122.387	38.526	-2.973	1.00	8.27	A	O
ATOM	48	N	THR	151	120.573	39.303	-2.912	1.00	26.50	A	N
ATOM	49	CA	THR	151	121.856	38.717	-1.599	1.00	19.30	A	C
ATOM	50	CB	THR	151	120.653	39.392	-0.489	1.00	14.22	A	C
ATOM	51	COI	THR	151	121.019	38.601	-0.785	1.00	10.58	A	C
ATOM	52	COI	THR	151	121.515	40.659	-0.932	1.00	12.64	A	C
ATOM	53	COI	THR	151	121.283	41.650	-0.995	1.00	14.62	A	C
ATOM	54	C	THR	151	119.933	37.328	-1.446	1.00	21.02	A	C
ATOM	55	O	THR	151	118.715	37.459	-1.777	1.00	17.66	A	O
ATOM	56	N	THR	152	120.511	36.582	-1.470	1.00	17.66	A	N
ATOM	57	CA	THR	152	119.741	34.915	-1.428	1.00	18.41	A	C
ATOM	58	CB	THR	152	120.395	33.849	-2.309	1.00	11.45	A	C
ATOM	59	COI	THR	152	119.470	32.654	-2.460	1.00	10.12	A	C
ATOM	60	COI	THR	152	120.755	34.458	-3.667	1.00	7.89	A	C
ATOM	61	C	THR	152	119.675	34.404	-0.003	1.00	16.31	A	C
ATOM	62	O	THR	152	120.602	33.755	-0.458	1.00	8.42	A	O
ATOM	63	N	THR	153	118.568	34.692	-0.672	1.00	19.79	A	N
ATOM	64	CA	THR	153	118.367	34.297	-2.021	1.00	19.90	A	C
ATOM	65	CB	THR	153	117.510	35.361	-2.764	1.00	21.42	A	C
ATOM	66	COI	THR	153	118.750	36.403	-3.623	1.00	23.22	A	C
ATOM	67	COI	THR	153	119.699	36.561	-3.148	1.00	23.73	A	C
ATOM	68	C	THR	153	117.494	37.721	-3.530	1.00	25.76	A	C
ATOM	69	C	THR	153	117.732	39.292	-3.200	1.00	20.94	A	C
ATOM	70	O	THR	153	116.724	32.574	-1.490	1.00	39.94	A	O
ATOM	71	N	THR	154	118.336	32.165	-3.200	1.00	19.89	A	N
ATOM	72	CA	THR	154	117.820	30.854	-3.554	1.00	19.37	A	C
ATOM	73	CB	THR	154	118.952	29.983	-4.129	1.00	21.72	A	C

Fig. 19: A-3

ATOM	147	CO	GLU	163	115.906	38.145	16.248	1.00	112.26	A	C
ATOM	148	CO	GLU	163	115.816	38.893	17.603	1.00	114.40	A	C
ATOM	149	CO	GLU	163	116.410	39.972	17.712	1.00	116.11	A	C
ATOM	150	COI	GLU	163	115.253	38.232	18.541	1.00	113.36	A	C
ATOM	151	C	GLU	163	117.008	38.723	13.557	1.00	26.66	A	C
ATOM	152	O	GLU	163	117.488	39.789	13.137	1.00	21.02	A	O
ATOM	153	N	SER	164	117.800	37.709	13.865	1.00	20.71	A	N
ATOM	154	CA	GLU	164	119.241	37.850	13.715	1.00	17.89	A	C
ATOM	155	CB	GLU	164	119.955	36.647	14.235	1.00	27.61	A	C
ATOM	156	COI	SER	164	119.746	36.582	15.713	1.00	33.50	A	O
ATOM	157	C	SER	164	119.421	37.988	12.215	1.00	18.46	A	C
ATOM	158	O	SER	164	120.436	38.813	11.861	1.00	21.66	A	O
ATOM	159	N	VAL	165	118.936	37.179	11.398	1.00	9.63	A	N
ATOM	160	CA	VAL	165	119.189	37.233	9.860	1.00	8.42	A	C
ATOM	161	CB	VAL	165	118.303	36.166	9.226	1.00	21.53	A	C
ATOM	162	COI	VAL	165	118.296	36.430	7.751	1.00	22.45	A	C
ATOM	163	COI	VAL	165	118.826	34.760	9.505	1.00	24.93	A	C
ATOM	164	C	VAL	165	118.672	36.595	9.413	1.00	9.88	A	C
ATOM	165	O	VAL	165	119.139	35.138	10.140	1.00	11.40	A	O
ATOM	166	N	LEU	166	117.772	39.169	9.887	1.00	17.73	A	N
ATOM	167	CA	LEU	166	117.951	40.482	9.427	1.00	17.05	A	C
ATOM	168	CB	LEU	166	115.903	40.763	8.460	1.00	21.02	A	C
ATOM	169	COI	LEU	166	115.489	42.162	9.413	1.00	20.23	A	C
ATOM	170	COI	LEU	166	114.997	39.737	9.154	1.00	20.81	A	C
ATOM	171	C	LEU	166	113.538	39.913	9.499	1.00	17.08	A	C
ATOM	172	O	LEU	166	118.281	41.564	9.929	1.00	16.50	A	O
ATOM	173	N	LEU	166	118.560	42.520	9.206	1.00	18.25	A	N
ATOM	174	N	ALA	167	118.774	41.413	11.157	1.00	25.46	A	N
ATOM	175	CA	ALA	167	119.731	42.391	11.710	1.00	26.06	A	C
ATOM	176	CB	ALA	167	120.626	42.093	13.100	1.00	7.73	A	C
ATOM	177	C	ALA	167	120.941	42.371	10.823	1.00	27.27	A	C
ATOM	178	O	ALA	167	121.546	43.414	10.944	1.00	23.87	A	O
ATOM	179	N	PHE	168	121.303	41.167	10.303	1.00	18.13	A	N
ATOM	180	CA	PHE	168	122.442	40.989	9.598	1.00	16.65	A	C
ATOM	181	CB	PHE	168	122.626	39.513	9.158	1.00	22.61	A	C
ATOM	182	COI	PHE	168	123.534	39.273	7.970	1.00	31.01	A	C
ATOM	183	COI	PHE	168	122.968	39.066	6.701	1.00	32.61	A	C
ATOM	184	C	PHE	168	124.494	39.257	9.106	1.00	29.32	A	C
ATOM	185	CB	PHE	168	123.792	38.882	5.585	1.00	31.09	A	C
ATOM	186	COI	PHE	168	125.724	39.109	7.009	1.00	33.14	A	C
ATOM	187	C	PHE	168	125.173	38.905	5.738	1.00	33.63	A	C
ATOM	188	O	PHE	168	122.222	41.796	8.227	1.00	17.81	A	O
ATOM	189	N	PHE	168	123.139	42.478	7.750	1.00	13.95	A	N
ATOM	190	N	LEU	169	121.007	41.719	7.680	1.00	16.88	A	N
ATOM	191	CA	LEU	169	120.677	42.467	6.471	1.00	19.47	A	C
ATOM	192	CB	LEU	169	119.262	42.140	6.000	1.00	14.12	A	C
ATOM	193	COI	LEU	169	119.041	40.860	5.213	1.00	13.28	A	C
ATOM	194	N	LEU	169	117.402	40.763	8.460	1.00	9.74	A	N
ATOM	195	CA	LEU	169	117.262	40.984	4.127	1.00	10.14	A	C
ATOM	196	C	LEU	169	120.777	43.966	6.731	1.00	21.77	A	C
ATOM	197	O	LEU	169	121.222	43.966	6.731	1.00	21.77	A	O
ATOM	198	N	ASN	170	120.150	46.415	7.815	1.00	20.45	A	N
ATOM	199	CA	ASN	170	120.159	45.832	8.175	1.00	17.98	A	C
ATOM	200	CB	ASN	170	120.159	45.832	8.175	1.00	17.98	A	C
ATOM	201	CO	ASN	170	119.617	47.426	9.174	1.00	14.95	A	C
ATOM	202	O	ASN	170	119.740	48.282	10.284	1.00	14.95	A	O
ATOM	203	N	ASN	170	119.740	48.282	10.284	1.00	32.86	A	N
ATOM	204	C	ASN	170	121.587	46.341	8.151	1.00	17.59	A	C
ATOM	205	O	ASN	170	121.587	46.341	8.151	1.00	17.59	A	O
ATOM	206	N	ASP	171	122.412	45.812	9.040	1.00	11.82	A	N
ATOM	207	CA	ASP	171	122.816	46.218	9.120	1.00	13.94	A	C
ATOM	208	CB	ASP	171	122.816	46.218	9.120	1.00	13.94	A	C
ATOM	209	AS	ASP	171	124.405	45.627	11.508	1.00	63.92	A	C
ATOM	210	O	ASP	171	121.248	45.689	11.971	1.00	65.78	A	O
ATOM	211	N	ASP	171	121.248	45.689	11.971	1.00	65.78	A	N
ATOM	212	C	ASP	171	124.509	46.244	7.760	1.00	15.43	A	C
ATOM	213	O	ASP	171	124.509	46.244	7.760	1.00	15.43	A	O
ATOM	214	N	LEU	172	124.289	45.200	6.966	1.00	15.45	A	N
ATOM	215	CA	LEU	172	124.910	45.099	5.690	1.00	16.13	A	C
ATOM	216	CB	LEU	172	124.910	45.099	5.690	1.00	16.13	A	C
ATOM	217	CO	LEU	172	125.667	43.058	4.123	1.00	10.16	A	C
ATOM	218	COI	LEU	172	124.905	42.979	2.979	1.00	7.76	A	C

Fig. 19: A-5

ATOM	292	O	LVS	181	124.854	84.742	-9.875	1.00	23.94	A	O
ATOM	294	N	GLN	182	123.303	51.876	-9.858	1.00	34.35	A	N
ATOM	295	CA	GLN	182	124.246	53.513	-7.548	1.00	33.61	A	C
ATOM	296	CB	GLN	182	123.787	56.096	-6.207	1.00	89.64	A	C
ATOM	297	CG	GLN	182	124.772	58.528	-6.281	1.00	90.94	A	C
ATOM	298	CD	GLN	182	124.443	56.478	-6.597	1.00	92.56	A	C
ATOM	299	OE1	GLN	182	125.007	56.418	-7.686	1.00	91.40	A	C
ATOM	300	OE2	GLN	182	124.772	57.364	-5.667	1.00	91.97	A	N
ATOM	301	C	GLN	182	124.258	51.991	-7.439	1.00	35.52	A	C
ATOM	302	O	GLN	182	124.398	51.278	-8.002	1.00	36.47	A	C
ATOM	303	N	THR	183	124.096	51.507	-6.216	1.00	26.87	A	N
ATOM	304	CA	THR	183	124.052	50.583	-5.993	1.00	23.79	A	N
ATOM	305	CB	THR	183	124.642	54.767	-5.884	1.00	30.55	A	N
ATOM	306	CG1	THR	183	125.983	50.262	-4.826	1.00	27.00	A	O
ATOM	307	CG2	THR	183	124.638	48.274	-4.331	1.00	28.23	A	C
ATOM	308	C	THR	183	122.890	49.687	-5.846	1.00	23.45	A	C
ATOM	309	O	THR	183	121.752	50.380	-5.368	1.00	21.98	A	C
ATOM	310	N	GLN	184	122.259	48.592	-6.408	1.00	25.73	A	N
ATOM	311	CA	GLN	184	120.887	48.127	-6.612	1.00	23.38	A	C
ATOM	312	CB	GLN	184	120.359	47.898	-6.842	1.00	35.06	A	C
ATOM	313	CG	GLN	184	120.616	49.181	-7.700	1.00	34.83	A	C
ATOM	314	CD	GLN	184	118.982	48.942	-9.856	1.00	34.28	A	C
ATOM	315	OE1	GLN	184	119.215	48.164	-10.781	1.00	29.98	A	C
ATOM	316	OE2	GLN	184	117.834	49.604	-9.748	1.00	32.59	A	N
ATOM	317	C	GLN	184	120.862	46.839	-5.800	1.00	21.76	A	C
ATOM	318	O	GLN	184	121.832	46.087	-5.780	1.00	19.15	A	C
ATOM	319	N	VAL	185	119.753	46.599	-5.112	1.00	33.20	A	N
ATOM	320	CA	VAL	185	119.634	45.408	-4.298	1.00	31.63	A	C
ATOM	321	CB	VAL	185	119.668	46.742	-2.815	1.00	20.42	A	C
ATOM	322	CG1	VAL	185	119.572	44.535	-1.938	1.00	20.41	A	C
ATOM	323	CG2	VAL	185	101.294	46.148	-2.614	1.00	6.28	A	C
ATOM	324	C	VAL	185	118.287	44.703	-4.482	1.00	32.19	A	C
ATOM	325	O	VAL	185	117.237	45.322	-4.469	1.00	29.34	A	C
ATOM	326	N	GLU	186	118.533	43.382	-2.564	1.00	34.18	A	N
ATOM	327	CA	GLU	186	117.177	42.573	-4.672	1.00	19.39	A	C
ATOM	328	C	GLU	186	117.355	41.424	-3.711	1.00	17.37	A	C
ATOM	329	CB	GLU	186	118.470	40.923	-3.843	1.00	42.38	A	C
ATOM	330	N	ILE	187	116.278	40.995	-3.073	1.00	18.41	A	N
ATOM	331	CA	ILE	187	116.395	39.906	-2.132	1.00	14.00	A	C
ATOM	332	CB	ILE	187	116.137	40.403	-0.478	1.00	19.12	A	C
ATOM	333	CG1	ILE	187	116.053	39.225	-0.299	1.00	7.45	A	C
ATOM	334	CG2	ILE	187	117.232	41.364	-0.957	1.00	24.60	A	C
ATOM	335	CD1	ILE	187	117.356	41.827	-1.176	1.00	11.69	A	C
ATOM	336	C	ILE	187	115.486	38.731	-2.489	1.00	13.29	A	C
ATOM	337	O	ILE	187	114.321	40.896	-2.768	1.00	12.19	A	C
ATOM	338	N	VAL	188	116.097	37.546	-2.473	1.00	16.67	A	N
ATOM	339	CA	VAL	188	115.403	36.303	-2.769	1.00	16.34	A	C
ATOM	340	CB	VAL	188	116.092	35.867	-3.951	1.00	11.96	A	C
ATOM	341	CG1	VAL	188	115.642	34.122	-3.993	1.00	7.23	A	C
ATOM	342	CG2	VAL	188	115.742	36.251	-5.131	1.00	11.38	A	C
ATOM	343	C	VAL	188	115.464	35.404	-1.536	1.00	14.88	A	C
ATOM	344	O	VAL	188	116.809	35.286	-0.895	1.00	14.29	A	C
ATOM	345	N	GLN	189	114.248	34.194	-1.594	1.00	20.91	A	N
ATOM	346	CA	GLN	189	114.335	33.873	-0.049	1.00	29.91	A	C
ATOM	347	CB	GLN	189	113.374	34.363	-1.039	1.00	26.02	A	C
ATOM	348	CG	GLN	189	113.277	33.889	-2.210	1.00	21.51	A	C
ATOM	349	CD	GLN	189	112.257	33.807	-3.267	1.00	24.24	A	C
ATOM	350	OE1	GLN	189	111.891	32.998	-4.125	1.00	25.45	A	C
ATOM	351	OE2	GLN	189	111.800	35.058	-5.215	1.00	25.28	A	N
ATOM	352	C	GLN	189	113.911	32.490	-0.520	1.00	26.90	A	C
ATOM	353	O	GLN	189	115.062	32.366	-0.549	1.00	25.22	A	C
ATOM	354	N	THR	190	114.516	31.455	-0.063	1.00	12.87	A	N
ATOM	355	CA	THR	190	114.136	30.604	-0.310	1.00	16.39	A	C
ATOM	356	CB	THR	190	115.267	30.539	-1.257	1.00	17.06	A	C
ATOM	357	CG	THR	190	116.599	29.241	-0.590	1.00	13.63	A	C
ATOM	358	CD1	THR	190	115.887	27.963	-0.092	1.00	13.63	A	C
ATOM	359	CD2	THR	190	116.104	27.687	-0.513	1.00	12.73	A	C
ATOM	360	OE1	THR	190	117.569	30.233	-0.453	1.00	13.63	A	C
ATOM	361	OE2	THR	190	116.197	29.588	-0.630	1.00	12.63	A	C
ATOM	362	C	THR	190	119.053	28.698	-0.640	1.00	13.63	A	C
ATOM	363	OE1	THR	190	120.278	28.442	-1.228	1.00	13.63	A	C
ATOM	364	C	THR	190	119.035	29.135	-0.876	1.00	13.63	A	C
ATOM	365	O	THR	190	114.456	29.424	-2.063	1.00	18.32	A	O

Fig. 19: A-7

ATOM	439	N	LEU	200	115.445	44.107	-8.044	1.00	18.99	A	N
ATOM	440	CA	LEU	200	116.619	44.958	-8.078	1.00	20.95	A	C
ATOM	441	CB	LEU	200	117.556	45.524	-7.212	1.00	24.87	A	C
ATOM	442	CG	LEU	200	118.631	43.490	-8.869	1.00	22.72	A	C
ATOM	443	CD1	LEU	200	115.348	43.048	-10.130	1.00	27.84	A	C
ATOM	444	CD2	LEU	200	115.617	44.089	-7.969	1.00	23.89	A	C
ATOM	445	C	LEU	200	116.282	46.415	-8.246	1.00	21.35	A	C
ATOM	446	O	LEU	200	115.960	47.274	-7.688	1.00	22.37	A	C
ATOM	447	N	ASN	201	115.211	46.691	-9.011	1.00	18.94	A	N
ATOM	448	CA	ASN	201	114.816	48.061	-9.284	1.00	20.79	A	C
ATOM	449	CB	ASN	201	115.646	46.208	-8.773	1.00	23.69	A	C
ATOM	450	CG	ASN	201	113.401	47.336	-11.236	1.00	23.97	A	C
ATOM	451	OE1	ASN	201	113.119	47.246	-12.424	1.00	24.11	A	C
ATOM	452	OE2	ASN	201	112.727	46.684	-10.292	1.00	21.81	A	C
ATOM	453	C	ASN	201	113.572	48.510	-8.599	1.00	20.84	A	C
ATOM	454	O	ASN	201	112.969	49.522	-8.951	1.00	16.74	A	C
ATOM	455	N	GLY	202	113.182	50.790	-7.477	1.00	23.30	A	N
ATOM	456	CA	GLY	202	111.998	48.137	-6.710	1.00	23.42	A	C
ATOM	457	CB	GLY	202	111.923	47.022	-7.641	1.00	34.18	A	C
ATOM	458	CG	GLY	202	110.337	47.265	-4.944	1.00	35.72	A	C
ATOM	459	CD	GLY	202	109.099	47.092	-5.803	1.00	37.63	A	C
ATOM	460	C	GLY	202	109.162	48.813	-4.978	1.00	41.38	A	C
ATOM	461	OE1	GLY	202	109.316	44.491	-5.962	1.00	42.40	A	C
ATOM	462	C	GLY	202	112.188	49.498	-5.936	1.00	22.29	A	C
ATOM	463	O	GLY	202	111.318	50.713	-5.884	1.00	19.57	A	O
ATOM	464	N	TYR	203	113.292	49.538	-5.203	1.00	24.72	A	N
ATOM	465	CA	TYR	203	113.538	50.721	-4.407	1.00	24.40	A	C
ATOM	466	CB	TYR	203	113.769	50.348	-2.942	1.00	32.57	A	C
ATOM	467	CG	TYR	203	112.679	49.461	-2.396	1.00	31.24	A	C
ATOM	468	CD	TYR	203	112.869	48.986	-2.082	1.00	31.85	A	C
ATOM	469	OE1	TYR	203	111.842	47.251	-1.844	1.00	28.32	A	C
ATOM	470	OE2	TYR	203	111.427	49.386	-2.050	1.00	34.13	A	C
ATOM	471	C	TYR	203	110.393	49.161	-1.611	1.00	36.88	A	C
ATOM	472	CG	TYR	203	110.607	47.794	-1.512	1.00	36.50	A	C
ATOM	473	CD	TYR	203	109.590	46.962	-2.055	1.00	41.50	A	C
ATOM	474	C	TYR	203	114.713	51.541	-4.938	1.00	28.04	A	C
ATOM	475	O	TYR	203	115.755	50.986	-5.280	1.00	23.21	A	O
ATOM	476	N	SER	204	114.536	52.861	-4.968	1.00	28.94	A	N
ATOM	477	CA	SER	204	115.557	52.764	-5.513	1.00	30.79	A	C
ATOM	478	CB	SER	204	114.892	54.863	-6.338	1.00	29.83	A	C
ATOM	479	CG	SER	204	115.945	50.577	-5.858	1.00	31.83	A	C
ATOM	480	C	SER	204	116.372	54.402	-4.412	1.00	33.37	A	C
ATOM	481	O	SER	204	117.247	55.214	-4.680	1.00	31.88	A	C
ATOM	482	N	SER	205	116.089	54.027	-3.173	1.00	27.33	A	N
ATOM	483	CA	SER	205	116.787	54.615	-2.048	1.00	26.99	A	C
ATOM	484	CB	SER	205	118.874	55.628	-1.378	1.00	50.70	A	C
ATOM	485	CG	SER	205	116.409	56.032	-0.137	1.00	56.19	A	O</

Fig. 19: A-9

ATOM	585	O	GLN	218	108.235	33.103	7.728	1.00	19.60	A	O
ATOM	586	N	ARG	218	109.622	32.444	5.404	1.00	27.48	A	N
ATOM	587	CA	ARG	219	108.599	31.602	5.005	1.00	15.69	A	C
ATOM	588	CB	ARG	219	108.595	31.786	3.489	1.00	43.49	A	C
ATOM	589	CG	ARG	219	109.053	33.163	3.054	1.00	43.49	A	C
ATOM	590	CD	ARG	219	108.719	33.421	1.606	1.00	43.49	A	C
ATOM	591	HE	ARG	219	107.365	33.952	1.454	1.00	43.49	A	C
ATOM	592	CE	ARG	219	107.042	33.232	1.406	1.00	43.49	A	C
ATOM	593	NH1	ARG	219	107.978	36.122	1.915	1.00	43.49	A	N
ATOM	594	NH2	ARG	219	105.766	35.621	1.442	1.00	43.49	A	N
ATOM	595	C	ARG	219	108.814	30.127	5.350	1.00	16.90	A	C
ATOM	596	A	ARG	219	108.073	29.253	4.886	1.00	16.93	A	O
ATOM	597	N	GLY	220	109.818	32.867	6.150	1.00	9.88	A	N
ATOM	598	CA	GLY	220	110.148	28.513	6.567	1.00	9.19	A	C
ATOM	599	C	GLY	220	110.442	27.562	5.422	1.00	8.86	A	C
ATOM	600	O	GLY	220	110.682	27.993	4.988	1.00	7.20	A	C
ATOM	601	N	GLY	221	110.435	26.266	5.730	1.00	16.50	A	N
ATOM	602	CA	GLY	221	110.692	25.265	4.718	1.00	15.07	A	C
ATOM	603	C	GLY	221	111.117	23.954	5.314	1.00	18.49	A	C
ATOM	604	O	GLY	221	112.038	23.928	6.124	1.00	12.29	A	O
ATOM	605	N	ARG	222	110.459	22.665	4.927	1.00	38.34	A	N
ATOM	606	CA	ARG	222	110.815	21.543	5.433	1.00	36.05	A	C
ATOM	607	CB	ARG	222	109.652	20.567	5.238	1.00	22.30	A	C
ATOM	608	CG	ARG	222	108.903	20.791	6.201	1.00	20.30	A	C
ATOM	609	CD	ARG	222	107.252	20.047	9.779	1.00	22.30	A	C
ATOM	610	NH	ARG	222	106.621	20.647	4.624	1.00	22.30	A	C
ATOM	611	CE	ARG	222	105.459	20.247	4.103	1.00	22.30	A	C
ATOM	612	NH1	ARG	222	104.795	19.241	4.654	1.00	22.30	A	N
ATOM	613	NH2	ARG	222	104.951	19.457	3.942	1.00	22.30	A	N
ATOM	614	C	ARG	222	112.062	21.036	4.723	1.00	36.10	A	C
ATOM	615	O	ARG	222	112.626	20.017	5.107	1.00	36.87	A	O
ATOM	616	N	GLN	223	112.473	21.750	3.478	1.00	27.48	A	N
ATOM	617	CA	GLN	223	113.672	21.428	2.912	1.00	25.77	A	C
ATOM	618	CB	GLN	223	113.328	20.858	2.535	1.00	25.77	A	C
ATOM	619	CG	GLN	223	112.430	19.417	1.508	1.00	14.61	A	C
ATOM	620	CD	GLN	223	111.246	19.312	1.780	1.00	15.02	A	C
ATOM	621	CE	GLN	223	115.533	20.016	1.900	1.00	15.92	A	C
ATOM	622	NH2	GLN	223	110.981	18.417	2.698	1.00	15.46	A	C
ATOM	623	C	GLN	223	114.498	22.706	2.724	1.00	26.51	A	C
ATOM	624	O	GLN	223	114.057	23.799	3.085	1.00	27.48	A	O
ATOM	625	N	THR	224	115.696	23.567	2.172	1.00	24.40	A	N
ATOM	626	CA	THR	224	116.581	23.704	2.948	1.00	21.77	A	C
ATOM	627	CB	THR	224	117.795	23.633	2.697	1.00	14.98	A	C
ATOM	628	CG1	THR	224	117.328	23.565	4.246	1.00	14.97	A	C
ATOM	629	CG2	THR	224	118.683	24.949	1.647	1.00	8.85	A	C
ATOM	630	C	THR	224	117.061	23.662	0.500	1.00	19.29	A	C
ATOM	631	O	THR	224	118.122	23.129	0.702	1.00	15.78	A	O
ATOM	632	N	MET	225	116.272	24.234	-0.385	1.00	14.15	A	N
ATOM	633	CA	MET	225	116.607	24.236	-1.810	1.00	15.04	A	C
ATOM	634	CB	MET	225	115.346	24.481	-2.636	1.00	22.98	A	C
ATOM	635	CG	MET	225	114.183	23.602	-2.267	1.00	20.41	A	C
ATOM	636	SD	MET	225	114.421	21.883	-2.704	1.00	28.15	A	S
ATOM	637	CE	MET	225	112.675	23.302	-2.554	1.00	24.77	A	C
ATOM	638	C	MET	225	117.653	25.275	-2.204	1.00	16.07	A	C
ATOM	639	O	MET	225	117.426	26.054	-3.136	1.00	17.53	A	O
ATOM	640	N	THR	226	118.791	25.287	-0.513	1.00	15.78	A	N
ATOM	641	CA	THR	226	119.841	26.259	-1.840	1.00	15.66	A	C
ATOM	642	CB	THR	226	121.159	25.905	-1.129	1.00	25.30	A	C
ATOM	643	CG	THR	226	120.893	25.825	-0.284	1.00	27.32	A	C
ATOM	644	CD	THR	226	122.216	26.959	-1.414	1.00	23.02	A	C
ATOM	645	CE	THR	226	120.100	26.317	-1.414	1.00	23.02	A	C
ATOM	646	O	THR	226	122.229	27.418	-3.917	1.00	8.95	A	O
ATOM	647	H	ALA	227	120.358	25.499	-0.479	1.00	9.41	A	H
ATOM	648	CA	ALA	227	120.408	25.162	-0.448	1.00	8.35	A	C
ATOM	649	CB	ALA	227	120.423	23.738	-0.939	1.00	23.80	A	C
ATOM	650	C	ALA	227	115.342	24.951	-0.188	1.00	9.01	A	C
ATOM	651	O	ALA	227	119.644	26.759	-0.064	1.00	7.81	A	O
ATOM	652	N	LEU	228	118.085	25.711	-0.842	1.00	28.18	A	N
ATOM	653	CA	LEU	228	116.985	26.410	-0.565	1.00	28.18	A	C
ATOM	654	CB	LEU	228	115.649	25.860	-0.968	1.00	14.81	A	C
ATOM	655	CG	LEU	228	114.372	26.485	-0.547	1.00	22.70	A	C
ATOM	656	CD	LEU	228	114.356	26.363	-0.800	1.00	19.29	A	C
ATOM	657	CE	LEU	228	113.163	25.801	-0.957	1.00	19.75	A	C

Fig. 19: A-11

ATOM	731	CD2	PHE	238	123.931	39.970	-11.208	1.00	44.20	A	C
ATOM	732	CE1	PHE	238	122.476	38.023	-9.298	1.00	45.63	A	C
ATOM	733	CE2	PHE	238	122.719	40.282	-10.026	1.00	45.63	A	C
ATOM	734	CE3	PHE	238	122.993	39.305	-9.137	1.00	51.93	A	C
ATOM	735	C	PHE	238	118.661	39.252	-14.116	1.00	43.09	A	C
ATOM	736	O	PHE	238	119.696	39.129	-15.011	1.00	41.11	A	O
ATOM	737	N	THR	239	117.586	39.520	-14.362	1.00	28.84	A	N
ATOM	738	CA	THR	239	117.117	39.144	-15.724	1.00	28.84	A	C
ATOM	739	CB	THR	239	115.952	38.821	-16.086	1.00	22.29	A	C
ATOM	740	CG1	THR	239	114.866	39.059	-15.191	1.00	20.25	A	C
ATOM	741	CG2	THR	239	116.163	39.182	-15.281	1.00	20.25	A	C
ATOM	742	C	THR	239	116.655	41.202	-15.798	1.00	33.04	A	C
ATOM	743	O	THR	239	115.955	41.695	-14.902	1.00	33.54	A	O
ATOM	744	N	GLU	240	117.067	40.881	-16.868	1.00	31.12	A	N
ATOM	745	CA	GLU	240	116.755	43.291	-17.085	1.00	31.36	A	C
ATOM	746	CB	GLU	240	116.995	43.654	-18.549	1.00	31.36	A	C
ATOM	747	CG	GLU	240	117.147	43.141	-18.793	1.00	102.13	A	C
ATOM	748	CD	GLU	240	117.738	43.441	-20.152	1.00	105.04	A	C
ATOM	749	CE	GLU	240	118.794	43.658	-20.153	1.00	105.04	A	C
ATOM	750	CE2	GLU	240	117.151	46.263	-20.885	1.00	105.11	A	C
ATOM	751	C	GLU	240	116.336	43.665	-16.689	1.00	74.71	A	C
ATOM	752	O	GLU	240	115.083	43.772	-16.210	1.00	74.71	A	O
ATOM	753	N	ALA	241	114.417	42.730	-16.885	1.00	32.59	A	N
ATOM	754	CA	ALA	241	113.618	42.950	-16.552	1.00	32.14	A	C
ATOM	755	CB	ALA	241	112.170	42.769	-17.051	1.00	4.05	A	C
ATOM	756	C	ALA	241	112.802	43.165	-15.044	1.00	32.91	A	C
ATOM	757	O	ALA	241	111.809	43.759	-14.622	1.00	34.17	A	O
ATOM	758	N	ARG	242	113.725	42.678	-14.223	1.00	31.60	A	N
ATOM	759	CA	ARG	242	113.585	42.851	-12.786	1.00	31.34	A	C
ATOM	760	CB	ARG	242	113.757	41.500	-12.079	1.00	27.81	A	C
ATOM	761	CG	ARG	242	112.489	40.658	-12.052	1.00	26.01	A	C
ATOM	762	CD	ARG	242	112.669	39.440	-11.160	1.00	26.01	A	C
ATOM	763	CE	ARG	242	111.475	39.010	-10.515	1.00	10.07	A	C
ATOM	764	C	ARG	242	110.582	38.106	-11.011	1.00	25.27	A	C
ATOM	765	NH1	ARG	242	110.846	37.525	-12.176	1.00	28.32	A	N
ATOM	766	NH2	ARG	242	109.485	37.769	-10.334	1.00	31.29	A	N
ATOM	767	C	ARG	242	114.557	43.898	-12.231	1.00	32.54	A	C
ATOM	768	O	ARG	242	114.924	43.894	-11.926	1.00	35.55	A	O
ATOM	769	N	GLY	243	115.080	44.733	-13.122	1.00	38.70	A	N
ATOM	770	CA	GLY	243	115.996	45.775	-12.796	1.00	36.85	A	C
ATOM	771	CB	GLY	243	117.468	46.462	-14.850	1.00	35.13	A	C
ATOM	772	O	GLY	243	118.318	46.139	-12.308	1.00	34.75	A	O
ATOM	773	N	ALA	244	117.792	44.447	-13.683	1.00	32.35	A	N
ATOM	774	CA	ALA	244	118.190	44.119	-13.896	1.00	30.25	A	C
ATOM	775	CB	ALA	244	119.326	42.709	-14.442	1.00	67.28	A	C
ATOM	776	C	ALA	244	119.780	45.130	-14.886	1.00	12.13	A	C
ATOM	777	O	ALA	244	119.437	45.088	-16.068	1.00	31.59	A	O

Fig. 19: A-13

ATOM	871	001	ASP	257	120.089	26.573	8.191	1.00	27.72	A	O
ATOM	878	002	ASP	257	120.119	27.006	10.162	1.00	32.92	A	C
ATOM	879	C	ASP	257	122.599	25.896	7.693	1.00	43.55	A	C
ATOM	880	C	ASP	257	122.525	24.893	6.695	1.00	42.79	A	O
ATOM	881	N	GLU	258	122.515	25.106	6.451	1.00	42.38	A	N
ATOM	882	CA	GLY	258	122.330	23.159	6.283	1.00	44.80	A	C
ATOM	883	C	GLY	258	122.618	23.159	4.896	1.00	48.42	A	C
ATOM	884	C	GLY	258	122.523	23.871	7.903	1.00	44.34	A	C
ATOM	885	N	GLU	259	122.984	21.876	6.822	1.00	88.78	A	N
ATOM	886	CA	GLY	259	123.245	21.230	6.005	1.00	90.65	A	C
ATOM	887	CB	GLU	259	123.650	19.770	3.782	1.00	87.02	A	C
ATOM	888	CG	GLU	259	124.983	19.588	4.461	1.00	94.80	A	C
ATOM	889	CD	GLU	259	125.130	19.214	4.070	1.00	98.61	A	C
ATOM	890	OE1	GLU	259	126.256	17.861	5.481	1.00	105.36	A	O
ATOM	891	OE2	GLU	259	124.115	17.490	5.147	1.00	98.63	A	O
ATOM	892	C	GLY	259	122.004	21.298	2.727	1.00	89.50	A	C
ATOM	893	O	GLU	259	120.927	20.904	3.174	1.00	86.69	A	O
ATOM	894	N	SER	260	121.815	19.257	1.000	1.00	31.72	A	N
ATOM	895	CA	SER	260	121.007	17.922	0.625	1.00	34.88	A	C
ATOM	896	CB	SER	260	121.435	22.606	-0.685	1.00	104.64	A	C
ATOM	897	CD	SER	260	122.447	21.872	-1.325	1.00	105.15	A	C
ATOM	898	C	SER	260	120.489	20.526	0.394	1.00	34.78	A	C
ATOM	899	O	SER	260	121.287	18.571	0.315	1.00	30.81	A	O
ATOM	900	N	HS	261	119.192	20.400	0.039	1.00	119.42	A	N
ATOM	901	CA	HS	261	118.609	19.114	-0.284	1.00	123.77	A	C
ATOM	902	CB	HS	261	117.120	19.116	0.000	1.00	89.56	A	C
ATOM	903	CD	HS	261	116.789	19.030	1.482	1.00	92.76	A	C
ATOM	904	CE1	HS	261	116.610	19.597	2.413	1.00	91.87	A	C
ATOM	905	NE1	HS	261	116.648	17.830	2.147	1.00	94.24	A	N
ATOM	906	CE2	HS	261	116.393	18.065	3.422	1.00	94.31	A	C
ATOM	907	NE2	HS	261	116.365	19.372	3.610	1.00	91.58	A	C
ATOM	908	C	HS	261	118.862	18.815	-1.754	1.00	124.83	A	C
ATOM	909	O	HS	261	118.732	17.676	-2.203	1.00	122.05	A	O
ATOM	910	N	ASP	262	119.257	19.815	-0.001	1.00	94.25	A	N
ATOM	911	CA	ASP	262	119.556	19.709	-3.913	1.00	59.17	A	C
ATOM	912	CB	ASP	262	118.838	20.796	-4.732	1.00	77.35	A	C
ATOM	913	CD	ASP	262	118.516	22.065	-5.928	1.00	77.35	A	C
ATOM	914	OE1	ASP	262	119.382	22.429	-3.067	1.00	77.35	A	O
ATOM	915	OE2	ASP	262	117.515	22.708	-4.179	1.00	77.35	A	O
ATOM	916	C	ASP	262	121.065	19.758	-4.191	1.00	59.22	A	C
ATOM	917	O	ASP	262	121.510	20.455	-5.104	1.00	59.58	A	O
ATOM	918	N	ASN	263	121.842	19.009	-3.767	1.00	48.11	A	N
ATOM	919	CA	ASN	263	123.300	18.956	-3.558	1.00	49.50	A	C
ATOM	920	CB	ASN	263	122.896	17.820	-2.719	1.00	78.20	A	C
ATOM	921	CD	ASN	263	122.359	17.781	-3.023	1.00	77.07	A	C
ATOM	922	OE1	ASN	263	123.578	18.763	-0.531	1.00	84.07	A	O
ATOM	923	OE2	ASN	263	122.651	16.762	-0.974	1.00	77.07	A	O
ATOM	924	C	ASN	263	123.657	18.684	-0.012	1.00	50.14	A	C
ATOM	925	O	ASN	263	124.574	19.286	-0.572	1.00	49.04	A	O
ATOM	926	N	TYR	264	122.515	17.754	-6.621	1.00	85.62	A	N
ATOM	927	CA	TYR	264	123.122	17.330	-6.976	1.00	80.90	A	C
ATOM	928	CB	TYR	264	121.905	16.512	-7.423	1.00	165.37	A	C
ATOM	929	CD	TYR	264	121.684	15.287	-7.954	1.00	165.37	A	C
ATOM	930	CE1	TYR	264	121.294	15.427	-5.234	1.00	165.37	A	C
ATOM	931	CE2	TYR	264	121.137	14.312	-4.423	1.00	165.37	A	C
ATOM	932	OE1	TYR	264	121.809	14.016	-6.067	1.00	165.37	A	O
ATOM	933	OE2	TYR	264	121.753	12.892	-6.262	1.00	165.37	A	O
ATOM	934	CE	TYR	264	121.269	13.048	-4.939	1.00	165.37	A	C
ATOM	935	CB	TYR	264	121.294	11.940	-4.139	1.00	165.37	A	C
ATOM	936	C	TYR	264	123.396	18.439	-7.977	1.00	79.55	A	C
ATOM	937	O	TYR	264	124.509	19.538	-7.059	1.00	75.62	A	O
ATOM	938	N	ARG	265	122.406	19.283	-8.245	1.00	83.26	A	N
ATOM	939	CA	ARG	265	122.605	20.340	-9.224	1.00	82.16	A	C
ATOM	940	CB	ARG	265	121.287	18.616	-8.957	1.00	82.16	A	C
ATOM	941	CD	ARG	265	120.182	17.225	-9.142	1.00	37.07	A	C
ATOM	942	CE	ARG	265	119.267	16.953	-10.110	1.00	37.07	A	C
ATOM	943	NE	ARG	265	118.140	16.620	-9.465	1.00	40.49	A	N
ATOM	944	CE	ARG	265	117.562	15.714	-9.947	1.00	44.46	A	C
ATOM	945	NE2	ARG	265	118.016	15.217	-8.621	1.00	40.49	A	N
ATOM	946	CA	ARG	265	116.828	24.258	-9.321	1.00	48.43	A	C
ATOM	947	CB	ARG	265	123.211	21.644	-8.720	1.00	81.41	A	C
ATOM	948	O	ARG	265	123.137	21.668	-8.394	1.00	82.72	A	O
ATOM	949	N	LEU	266	123.819	21.614	-7.543	1.00	27.19	A	N

Fig. 19: A-15

ATOM	1023	CA	ASP	275	129.421	31.625	-17.119	1.00	39.77	A	C
ATOM	1024	CB	ASP	275	126.538	30.594	-17.822	1.00	69.42	A	C
ATOM	1025	CD	ASP	275	129.104	29.203	-17.516	1.00	69.42	A	C
ATOM	1026	OE1	ASP	275	129.987	28.959	-16.906	1.00	68.39	A	O
ATOM	1027	OE2	ASP	275	128.657	28.952	-18.551	1.00	66.35	A	O
ATOM	1028	C	ASP	275	126.789	32.896	-18.297	1.00	28.36	A	C
ATOM	1029	O	ASP	275	128.883	33.595	-18.367	1.00	34.31	A	O
ATOM	1030	N	GLU	276	126.127	33.445	-16.241	1.00	28.36	A	N
ATOM	1031	CA	GLU	276	127.479	34.773	-16.128	1.00	28.01	A	C
ATOM	1032	CB	GLU	276	126.019	34.117	-15.913	1.00	53.33	A	C
ATOM	1033	CD	GLU	276	125.210	33.493	-15.700	1.00	53.33	A	C
ATOM	1034	CE	GLU	276	123.807	33.493	-16.487	1.00	54.30	A	C
ATOM	1035	OE1	GLU	276	123.250	32.679	-17.102	1.00	55.01	A	O
ATOM	1036	OE2	GLU	276	123.020	30.800	-15.713	1.00	55.01	A	O
ATOM	1037	C	GLU	276	128.172	35.841	-15.504	1.00	26.84	A	C
ATOM	1038	O	GLU	276	127.621	36.919	-15.288	1.00	27.95	A	O
ATOM	1039	N	ILE	277	128.926	35.815	-15.990	1.00	28.50	A	N
ATOM	1040	CA	ASN	277	130.185	36.472	-14.268	1.00	28.47	A	C
ATOM	1041	CB	ASN	277	130.207	35.815	-15.145	1.00	28.47	A	C
ATOM	1042	CD	ASN	277	131.235	37.218	-16.439	1.00	91.27	A	C
ATOM	1043	OE1	ASN	277	132.263	36.548	-16.451	1.00	91.09	A	O
ATOM	1044	OE2	ASN	277	130.403	35.859	-17.580	1.00	91.09	A	O
ATOM	1045	C	ASN	277	129.429	37.014	-13.018	1.00	24.82	A	C
ATOM	1046	O	ASN	277	129.476	38.224	-12.790	1.00	25.00	A	O
ATOM	1047	N	ILE	277	128.926	36.127	-12.207	1.00	35.37	A	N
ATOM	1048	CA	ILE	278	128.261	36.580	-10.989	1.00	15.82	A	C
ATOM	1049	CB	ILE	278	126.963	35.773	-10.747	1.00	17.43	A	C
ATOM	1050	CD	ILE	278	126.304	36.243	-9.454	1.00	18.82	A	C
ATOM	1051	OE1	ILE	278	126.016	35.949	-11.932	1.00	14.88	A	O
ATOM	1052	OE2	ILE	278	126.762	35.153	-13.796	1.00	17.16	A	O
ATOM	1053	C	ILE	278	129.168	36.345	-9.780	1.00	16.42	A	C
ATOM	1054	O	ILE	278	129.262	35.212	-9.354	1.00	16.76	A	O
ATOM	1055	N	GLY	279	129.737	37.426	-9.244	1.00	26.25	A	N
ATOM	1056	CA	GLY	279	130.578	37.335	-8.053	1.00	25.85	A	C
ATOM	1057	CB	GLY	279	131.035	37.716	-7.405	1.00	45.76	A	C
ATOM	1058	CD	GLY	279	131.959	39.382	-8.574	1.00	47.54	A	C
ATOM	1059	OE1	GLY	279	133.158	38.524	-8.894	1.00	51.46	A	O
ATOM	1060	OE2	GLY	279	131.952	38.255	-8.023	1.00	45.70	A	O
ATOM	1061	NE2	GLY	279	133.252	38.078	-10.146	1.00	51.05	A	N
ATOM	1062	C	GLY	279	129.716	36.736	-6.958	1.00	73.72	A	C
ATOM	1063	O	GLY	279	128.609	37.216	-6.652	1.00	26.64	A	O
ATOM	1064	N	ARG	280	130.214	35.697	-6.310	1.00	16.96	A	N
ATOM	1065	CA	ARG	280	129.440	35.054	-5.258	1.00	17.58	A	C
ATOM	1066	CB	ARG	280	129.107	33.620	-6.661	1.00	19.51	A	C
ATOM	1067	CD	ARG	280	128.433	33.488	-6.997	1.00	18.14	A	C
ATOM	1068	CE	ARG	280	128.274	32.021	-7.371	1.00	17.81	A	C
ATOM	1069	NE	ARG	280	129.613	31.365	-7.441	1.00	14.86	A	N
ATOM	1070	C	ARG	280	130.131	32.241	-6.933	1.00	21.69	A	C
ATOM	1071	O	ARG	280	130.131	32.241	-6.933	1.00	21.69	A	O
ATOM	1072	NH2	ARG	280	130.131	30.846	-4.422	1.00	17.71	A	N
ATOM	1073	CA	ARG	280	129.440	35.054	-5.258	1.00	17.58	A	C
ATOM	1074	O	ARG	280	131.269	34.592	-3.780	1.00	16.97	A	O
ATOM	1075	N	PRO	281	129.426	35.539	-2.954	1.00	21.31	A	N
ATOM	1076	CA	PRO	281	129.426	35.539	-2.954	1.00	21.31	A	C
ATOM	1077	CB	PRO	281	129.440	36.923	-0.924	1.00	12.67	A	C
ATOM	1078	C	PRO	281	131.754	36.923	-0.924	1.00	15.55	A	C
ATOM	1079	O	PRO	281	131.754	36.923	-0.924	1.00	15.55	A	O
ATOM	1080	CD	PRO	281	131.968	38.250	-1.024	1.00	27.43	A	C
ATOM	1081	OE1	PRO	281	131.968	38.250	-1.024	1.00	27.43	A	O
ATOM	1082	C	PRO	281	132.842	39.120	-1.655	1.00	15.16	A	C
ATOM	1083	C	PRO	281	132.498	39.650	-2.850	1.00	16.59	A	C
ATOM	1084	O	PRO	281	132.498	39.650	-2.850	1.00	16.59	A	O
ATOM	1085	O	PRO	281	127.710	34.867	-0.921	1.00	26.40	A	O
ATOM	1086	N	SER	282	129.449	33.417	-2.462	1.00	15.32	A	N
ATOM	1087	CA	SER	282	129.449	33.417	-2.462	1.00	15.32	A	C
ATOM	1088	CB	SER	282	128.745	31.272	-0.604	1.00	13.30	A	C
ATOM	1089	CD	SER	282	128.745	31.272	-0.604	1.00	13.30	A	C
ATOM	1090	C	SER	282	128.947	32.782	2.069	1.00	21.20	A	C
ATOM	1091	O	SER	282	130.066	33.135	2.358	1.00	17.06	A	O
ATOM	1092	N	SER	282	128.947	32.782	2.069	1.00	21.20	A	N
ATOM	1093	CA	ILE	283	128.164	32.504	4.343	1.00	22.00	A	C
ATOM	1094	CB	ILE	283	127.479	31.625	4.343	1.00	22.00	A	C
ATOM	1095	CD	ILE	283	126.538	30.594	4.343	1.00	22.00	A	C
ATOM	1096	OE1	ILE	283	129.443	33.791	4.462	1.00	18.72	A	O

Fig. 19: A-17

ATOM	1169	CA	GLU	301	132.066	22.513	1.808	1.00	18.96	A	C
ATOM	1170	CB	GLU	301	132.407	21.605	1.808	1.00	18.96	A	C
ATOM	1171	CO	GLU	301	134.058	20.854	2.243	1.00	42.43	A	C
ATOM	1172	CD	GLU	301	135.049	21.943	0.535	1.00	48.24	A	C
ATOM	1173	CE	GLU	301	135.856	22.267	0.448	1.00	47.79	A	C
ATOM	1174	OE1	GLU	301	134.918	22.469	1.282	1.00	50.51	A	O
ATOM	1175	C	GLU	301	131.770	22.832	0.791	1.00	51.37	A	O
ATOM	1176	O	GLU	301	132.034	23.457	0.242	1.00	15.41	A	O
ATOM	1177	H	GLU	302	130.541	22.420	1.097	1.00	32.12	A	N
ATOM	1178	O	GLU	302	129.412	22.667	0.210	1.00	21.93	A	N
ATOM	1179	CB	GLU	302	128.127	22.084	0.801	1.00	76.04	A	C
ATOM	1180	CO	GLU	302	126.894	22.274	0.071	1.00	76.79	A	C
ATOM	1181	CD	GLU	302	125.658	21.596	0.503	1.00	72.72	A	C
ATOM	1182	CE	GLU	302	125.651	20.349	0.584	1.00	72.70	A	C
ATOM	1183	OE1	GLU	302	124.698	22.302	0.872	1.00	77.14	A	C
ATOM	1184	C	GLU	302	125.237	21.558	0.433	1.00	75.00	A	C
ATOM	1185	O	GLU	302	129.040	24.580	-1.170	1.00	34.26	A	O
ATOM	1186	H	GLU	303	129.334	24.953	1.021	1.00	22.69	A	N
ATOM	1187	CA	ILE	303	129.171	26.405	0.936	1.00	23.74	A	C
ATOM	1188	CB	ILE	303	128.933	27.019	2.326	1.00	28.42	A	C
ATOM	1189	CD	ILE	303	128.556	28.480	2.189	1.00	23.60	A	C
ATOM	1190	OE1	ILE	303	127.823	26.245	3.046	1.00	26.02	A	C
ATOM	1191	CD1	ILE	303	126.599	28.926	2.182	1.00	22.48	A	C
ATOM	1192	C	ILE	303	132.940	27.129	0.367	1.00	22.77	A	C
ATOM	1193	O	ILE	303	130.133	28.036	-0.593	1.00	28.26	A	O
ATOM	1194	H	ILE	304	131.564	26.740	0.612	1.00	28.18	A	N
ATOM	1195	CA	LYS	304	132.733	27.363	0.003	1.00	28.98	A	C
ATOM	1196	CB	LYS	304	134.018	26.713	0.501	1.00	31.11	A	C
ATOM	1197	CD	LYS	304	134.415	27.051	1.915	1.00	31.78	A	C
ATOM	1198	CE	LYS	304	135.810	26.802	2.150	1.00	39.31	A	C
ATOM	1199	OE1	LYS	304	136.298	26.802	3.599	1.00	42.04	A	C
ATOM	1200	H	LYS	304	137.673	26.262	3.857	1.00	44.22	A	N
ATOM	1201	C	LYS	304	132.665	27.210	-1.512	1.00	25.07	A	O
ATOM	1202	O	LYS	304	133.633	28.118	-0.292	1.00	27.25	A	O
ATOM	1203	H	SER	305	132.195	26.054	-1.965	1.00	30.32	A	N
ATOM	1204	CA	SER	305	132.100	25.785	-3.386	1.00	27.48	A	C
ATOM	1205	CB	SER	305	131.702	24.329	-1.635	1.00	18.09	A	C
ATOM	1206	CO	SER	305	130.252	24.088	-3.293	1.00	14.77	A	C
ATOM	1207	C	SER	305	131.094	26.709	-4.044	1.00	28.00	A	C
ATOM	1208	O	SER	305	131.137	26.817	-5.263	1.00	30.57	A	O
ATOM	1209	H	LEU	306	130.181	27.258	-3.247	1.00	37.08	A	N
ATOM	1210	CA	LEU	306	129.180	28.176	-7.060	1.00	49.05	A	C
ATOM	1211	CB	LEU	306	127.990	28.319	-3.871	1.00	15.00	A	C
ATOM	1212	CD1	LEU	306	127.130	29.565	-1.167	1.00	15.73	A	C
ATOM	1213	CO1	LEU	306	127.118	28.063	0.928	1.00	21.63	A	C
ATOM	1214	CD2	LEU	306	128.993	27.029	-1.916	1.00	15.34	A	C
ATOM	1215	C	LEU	306	128.812	29.944	-4.008	1.00	31.59	A	C
ATOM	1216	O	LEU	306	129.461	30.313	-4.851	1.00	32.73	A	O
ATOM	1217	H	ALA	307	130.874	29.805	-3.253	1.00	20.26	A	N
ATOM	1218	CA	ALA	307	132.554	31.052	-3.249	1.00	22.45	A	C
ATOM	1219	CB	ALA	307	132.444	31.260	-2.118	1.00	5.65	A	C
ATOM	1220	C	ALA	307	132.441	31.113	-4.611	1.00	22.11	A	C
ATOM	1221	O	ALA	307	132.622	30.103	-4.881	1.00	22.12	A	O
ATOM	1222	H	SER	308	132.953	32.307	-4.906	1.00	24.29	A	N
ATOM	1223	CA	SER	308	133.796	32.533	-6.072	1.00	27.24	A	C
ATOM	1224	CB	SER	308	133.489	31.899	-6.700	1.00	20.57	A	C
ATOM	1225	CO	SER	308	132.299	33.860	-7.460	1.00	15.00	A	C
ATOM	1226	C	SER	308	133.564	32.482	-5.690	1.00	20.87	A	C
ATOM	1227	O	SER	308	135.625	31.797	-4.555	1.00	28.21	A	O
ATOM	1228	H	GLU	309	136.103	32.069	-6.640	1.00	26.43	A	N
ATOM	1229	CA	GLU	309	137.542	30.088	-7.988	1.00	29.52	A	C
ATOM	1230	CB	GLU	309	138.224	31.266	-7.569	1.00	73.14	A	C
ATOM	1231	CO	GLU	309	137.811	29.809	-7.737	1.00	78.51	A	C
ATOM	1232	CD	GLU	309	138.181	29.958	-6.541	1.00	85.41	A	C
ATOM	1233	CE	GLU	309	138.103	27.708	-6.651	1.00	83.60	A	C
ATOM	1234	OE1	GLU	309	138.544	29.514	-5.487	1.00	85.41	A	C
ATOM	1235	C	GLU	309	138.009	30.460	-6.986	1.00	30.67	A	C
ATOM	1236	O	GLU	309	137.580	34.257	-7.239	1.00	32.32	A	O
ATOM	1237	H	PRO	310	138.882	31.813	-6.921	1.00	32.37	A	N
ATOM	1238	CA	PRO	310	139.395	35.217	-5.381	1.00	49.07	A	C
ATOM	1239	CB	PRO	310	139.483	33.029	-4.377	1.00	19.70	A	C
ATOM	1240	CD	PRO	310	140.703	31.851	-4.982	1.00	80.80	A	C
ATOM	1241	CO	PRO	310	140.182	33.271	-4.065	1.00	50.46	A	C

Fig. 19: A-19

ATOM	1315	O	VAL	318	128.872	29.744	12.053	1.00	25.09	A	O
ATOM	1316	H	SER	319	129.482	31.045	13.779	1.00	32.47	A	N
ATOM	1317	CA	SER	319	129.108	30.035	14.762	1.00	31.73	A	C
ATOM	1318	CB	SER	319	129.669	30.384	16.134	1.00	29.19	A	C
ATOM	1319	CD	SER	319	129.289	31.687	16.538	1.00	41.14	A	C
ATOM	1320	C	SER	319	127.600	30.840	14.831	1.00	33.19	A	C
ATOM	1321	O	SER	319	127.132	28.716	14.963	1.00	28.40	A	O
ATOM	1322	H	ASP	320	126.839	30.926	14.741	1.00	32.37	A	N
ATOM	1323	CA	ASP	320	126.812	30.840	14.816	1.00	32.31	A	C
ATOM	1324	CB	ASP	320	124.934	30.633	16.275	1.00	63.91	A	C
ATOM	1325	CD	ASP	320	127.659	31.760	17.269	1.00	62.36	A	C
ATOM	1326	OE1	ASP	320	126.986	31.993	17.364	1.00	61.04	A	C
ATOM	1327	OE2	ASP	320	124.486	32.412	17.801	1.00	62.21	A	C
ATOM	1328	C	ASP	320	126.698	30.080	16.437	1.00	35.68	A	C
ATOM	1329	O	ASP	320	125.367	33.072	13.905	1.00	30.46	A	O
ATOM	1330	H	GLU	321	123.371	32.042	14.110	1.00	35.58	A	N
ATOM	1331	CA	GLU	321	122.614	31.717	13.569	1.00	36.58	A	C
ATOM	1332	CB	GLU	321	123.126	33.029	13.889	1.00	84.00	A	C
ATOM	1333	CD	GLU	321	123.005	32.399	10.786	1.00	77.84	A	C
ATOM	1334	CE	GLU	321	126.602	30.938	12.569	1.00	71.59	A	C
ATOM	1335	OE1	GLU	321	126.595	30.104	13.649	1.00	79.02	A	C
ATOM	1336	OE2	GLU	321	126.849	30.565	11.454	1.00	81.43	A	C
ATOM	1337	C	GLU	321	123.101	34.500	14.134	1.00	40.55	A	C
ATOM	1338	O	GLU	321	123.278	35.475	13.257	1.00	37.31	A	O
ATOM	1339	H	LEU	322	123.373	35.519	13.447	1.00	25.97	A	N
ATOM	1340	CA	LEU	322	123.769	35.717	14.255	1.00	28.66	A	C
ATOM	1341	CB	LEU	322	123.925	35.407	17.668	1.00	49.06	A	C
ATOM	1342	CO	LEU	322	122.646	35.281	18.477	1.00	47.69	A	C
ATOM	1343	CD1	LEU	322	121.935	36.625	18.486	1.00	49.43	A	C
ATOM	1344	CD2	LEU	322	121.745	34.394	17.937	1.00	52.74	A	C
ATOM	1345	C	LEU	322	125.052	36.368	15.644	1.00	30.25	A	C
ATOM	1346	O	LEU	322	125.106	37.580	15.459	1.00	33.60	A	O
ATOM	1347	H	ALA	323	125.080	35.958	15.424	1.00	27.12	A	N
ATOM	1348	CA	ALA	323	127.358	36.071	14.965	1.00	27.55	A	C
ATOM	1349	CB	ALA	323	128.420	34.994	15.112	1.00	20.92	A	C
ATOM	1350	C	ALA	323	127.368	36.632	13.539	1.00	27.96	A	C
ATOM	1351	O	ALA	323	128.363	37.227	13.120	1.00	27.98	A	O
ATOM	1352	H	LEU	324	124.280	36.451	12.784	1.00	44.60	A	N
ATOM	1353	CA	LEU	324	124.231	36.961	11.427	1.00	43.08	A	C
ATOM	1354	CB	LEU	324	124.867	36.876	10.867	1.00	22.96	A	C
ATOM	1355	CD	LEU	324	124.398	35.543	10.215	1.00	31.69	A	C
ATOM	1356	CD1	LEU	324	121.900	35.547	9.935	1.00	10.83	A	C
ATOM	1357	CD2	LEU	324	121.137	35.231	9.938	1.00	9.62	A	C
ATOM	1358	C	LEU	324	126.734	38.400	11.346	1.00	46.61	A	C
ATOM	1359	O	LEU	324	127.545	38.735	10.484	1.00	43.15	A	O
ATOM	1360	H	VAL	325	126.057	38.735	10.484	1.00	43.15	A	O
ATOM	1361	CA	VAL	325	126.057	40.445	12.297	1.00	40.67	A	C
ATOM	1362	CB	VAL	325	126.111	41.326	13.120	1.00	44.60	A	C
ATOM	1363	CD	VAL	325	126.111	41.326	13.120	1.00	44.60	A	C
ATOM	1364	OE2	VAL	325	126.453	40.091	10.773	1.00	18.41	A	C
ATOM	1365	C	VAL	325	126.453	40.091	10.773	1.00	18.41	A	C
ATOM	1366	H	VAL	325	128.706	41.663	11.560	1.00	45.55	A	N
ATOM	1367	N	THR	326	128.884	40.088	13.561	1.00	37.74	A	N
ATOM	1368	CA	THR	326	128.884	40.088	13.561	1.00	37.74	A	C
ATOM	1369	CB	THR	326	130.768	39.218	14.913	1.00	28.62	A	C
ATOM	1370	OG1	THR	326	130.648	37.862	13.984	1.00	30.43	A	C
ATOM	1371	OG2	THR	326	130.648	37.862	13.984	1.00	30.43	A	C
ATOM	1372	C	THR	326	130.396	39.799	11.985	1.00	39.16	A	C
ATOM	1373	O	THR	326	130.396	39.799	11.985	1.00	39.16	A	O
ATOM	1374	H	THR	327	130.898	40.065	10.854	1.00	29.50	A	N
ATOM	1375	CA	THR	327	130.822	39.739	9.552	1.00	29.69	A	C
ATOM	1376	CB	THR	327	130.822	39.739	9.552	1.00	29.69	A	C
ATOM	1377	OG2	LEU	327	129.867	38.372	7.679	1.00	37.54	A	C
ATOM	1378	OG1	LEU	327	131.539	37.335	9.599	1.00	37.54	A	C
ATOM	1379	C	LEU	327	131.539	37.335	9.599	1.00	37.54	A	C
ATOM	1380	C	ILE	327	130.572	40.816	8.250	1.00	30.20	A	C
ATOM	1381	O	ILE	327	131.288	41.663	8.250	1.00	25.26	A	O
ATOM	1382	H	THR	328	129.040	42.527	8.756	1.00	25.26	A	N
ATOM	1383	CA	THR	328	129.040	42.527	8.756	1.00	25.26	A	C
ATOM	1384	CB	THR	328	129.040	42.527	8.756	1.00	25.26	A	C
ATOM	1385	CG1	VAL	328	126.752	42.408	8.838	1.00	58.32	A	C
ATOM	1386	CG2	VAL	328	126.752	42.408	8.838	1.00	58.32	A	C
ATOM	1387	C	VAL	328	126.752	42.408	8.838	1.00	58.32	A	C
ATOM	1388	O	VAL	328	126.752	42.408	8.838	1.00	58.32	A	O

Fig. 19: A-21

ATOM	1461	O	GLU	1	117.763	15.033	29.012	1.00	62.78	H	O
ATOM	1462	N	GLU	1	119.487	17.262	30.214	1.00	61.78	H	O
ATOM	1463	CA	GLU	1	119.580	15.513	28.553	1.00	62.78	H	O
ATOM	1464	H	VAL	2	118.019	14.312	26.896	1.00	44.26	H	M
ATOM	1465	CA	VAL	2	116.896	15.064	26.359	1.00	44.26	H	C
ATOM	1466	CB	VAL	2	117.154	15.440	24.909	1.00	15.14	H	C
ATOM	1467	CG1	VAL	2	118.610	15.840	24.732	1.00	15.14	H	C
ATOM	1468	CG2	VAL	2	116.807	14.309	23.997	1.00	44.26	H	C
ATOM	1469	C	VAL	2	115.677	14.174	26.353	1.00	44.26	H	C
ATOM	1470	N	GLU	3	115.803	12.953	26.247	1.00	44.26	H	C
ATOM	1471	H	GLU	3	114.497	14.780	26.340	1.00	25.45	H	M
ATOM	1472	CA	GLN	3	113.280	13.984	26.288	1.00	25.45	H	C
ATOM	1473	CB	GLN	3	113.192	12.045	27.494	1.00	105.15	H	C
ATOM	1474	CG	GLN	3	113.107	13.707	28.841	1.00	105.15	H	C
ATOM	1475	CD	GLN	3	113.015	12.733	29.961	1.00	105.15	H	C
ATOM	1476	OE1	GLN	3	113.556	11.603	29.792	1.00	105.15	H	O
ATOM	1477	NE2	GLN	3	112.157	13.139	30.892	1.00	105.15	H	N
ATOM	1478	C	GLN	3	113.962	14.708	26.219	1.00	25.45	H	C
ATOM	1479	O	GLN	3	113.809	15.887	26.438	1.00	25.45	H	O
ATOM	1480	H	LEU	4	113.009	13.959	25.888	1.00	27.88	H	M
ATOM	1481	CA	LEU	4	109.668	14.446	25.329	1.00	27.88	H	C
ATOM	1482	CB	LEU	4	109.347	14.249	23.842	1.00	33.14	H	C
ATOM	1483	CG	LEU	4	110.367	14.924	22.847	1.00	33.14	H	C
ATOM	1484	CD1	LEU	4	109.821	14.772	21.438	1.00	33.14	H	C
ATOM	1485	CD2	LEU	4	110.646	16.385	23.155	1.00	33.14	H	C
ATOM	1486	C	LEU	4	108.755	13.507	26.095	1.00	27.88	H	C
ATOM	1487	O	LEU	4	108.871	12.282	25.960	1.00	27.88	H	O
ATOM	1488	N	VAL	5	107.858	14.061	26.901	1.00	26.47	H	M
ATOM	1489	CA	VAL	5	106.942	13.313	27.656	1.00	26.47	H	C
ATOM	1490	CB	VAL	5	107.176	13.329	29.197	1.00	25.39	H	C
ATOM	1491	CG1	VAL	5	107.281	14.772	29.604	1.00	25.39	H	C
ATOM	1492	CG2	VAL	5	106.946	12.484	29.947	1.00	25.39	H	C
ATOM	1493	C	VAL	5	105.520	13.578	27.297	1.00	26.47	H	C
ATOM	1494	O	VAL	5	118.033	14.664	27.629	1.00	10.17	H	O
ATOM	1495	H	GLU	6	104.868	12.450	26.601	1.00	23.78	H	M
ATOM	1496	CA	GLU	6	103.495	12.835	26.133	1.00	23.78	H	C
ATOM	1497	CB	GLU	6	104.431	9.401	25.485	1.00	16.53	H	C
ATOM	1498	CG	GLU	6	104.409	12.017	31.933	1.00	29.58	H	C
ATOM	1499	CD	GLU	6	104.188	11.109	32.756	1.00	29.58	H	C
ATOM	1500	OE1	GLU	6	103.194	10.644	32.168	1.00	29.58	H	O
ATOM	1501	OE2	GLU	6	103.033	10.846	32.413	1.00	29.58	H	O
ATOM	1502	C	GLU	6	102.429	12.445	27.155	1.00	16.53	H	C
ATOM	1503	O	GLU	6	102.680	11.740	28.101	1.00	23.78	H	O
ATOM	1504	H	SER	7	101.242	13.047	26.937	1.00	26.30	H	M
ATOM	1505	CA	SER	7	100.003	12.823	27.766	1.00	26.30	H	C
ATOM	1506	CB	SER	7	100.177	13.535	29.192	1.00	32.36	H	C
ATOM	1507	CG	SER	7	100.574	14.871	28.966	1.00	32.36	H	C
ATOM	1508	C	SER	7	98.886	13.381	26.989	1.00	26.30	H	C
ATOM	1509	O	SER	7	99.060	14.248	26.136	1.00	26.30	H	O
ATOM	1510	H	GLY	8	97.693	12.872	27.287	1.00	41.74	H	M
ATOM	1511	CA	GLY	8	96.514	13.360	26.598	1.00	41.74	H	C
ATOM	1512	C	GLY	8	95.807	12.221	25.752	1.00	41.74	H	C
ATOM	1513	O	GLY	8	94.745	10.603	26.261	1.00	41.74	H	O
ATOM	1514	N	GLY	8	96.383	11.127	25.637	1.00	47.50	H	M
ATOM	1515	CA	GLY	8	95.751	10.079	24.851	1.00	47.50	H	C
ATOM	1516	C	GLY	8	94.431	9.401	25.446	1.00	47.50	H	C
ATOM	1517	O	GLY	8	94.038	10.020	26.936	1.00	47.50	H	O
ATOM	1518	H	GLY	10	93.732	8.723	24.725	1.00	16.50	H	M
ATOM	1519	CA	GLY	10	92.469	8.225	25.244	1.00	16.50	H	C
ATOM	1520	C	GLY	10	91.485	7.806	24.169	1.00	16.50	H	C
ATOM	1521	O	GLY	10	91.630	7.701	24.980	1.00	16.50	H	O
ATOM	1522	N	LEU	13	90.251	7.559	24.595	1.00	37.61	H	M
ATOM	1523	CA	LEU	13	89.175	7.137	23.710	1.00	37.61	H	C
ATOM	1524	CB	LEU	13	88.386	6.003	24.365	1.00	18.32	H	C
ATOM	1525	CG	LEU	13	86.959	5.715	23.885	1.00	18.32	H	C
ATOM	1526	CD1	LEU	13	86.965	5.148	22.463	1.00	18.32	H	C
ATOM	1527	CD2	LEU	13	86.133	4.729	24.856	1.00	18.32	H	C
ATOM	1528	C	LEU	13	88.235	8.292	23.436	1.00	37.61	H	C
ATOM	1529	O	LEU	13	87.845	8.443	24.265	1.00	37.61	H	O
ATOM	1530	H	VAL	12	87.961	8.550	22.165	1.00	31.23	H	M
ATOM	1531	CA	VAL	12	87.048	7.424	22.792	1.00	31.23	H	C
ATOM	1532	CB	VAL	12	87.784	10.400	21.144	1.00	52.64	H	C
ATOM	1533	CG1	VAL	12	88.609	11.532	22.192	1.00	52.64	H	C

Fig. 19: A-23

ATOM	1607	CA	ALA	23	106.669	18.191	27.654	1.00	26.87	H	C
ATOM	1608	CB	ALA	23	106.470	17.937	29.741	1.00	9.84	H	C
ATOM	1609	C	ALA	23	106.115	18.993	27.204	1.00	26.87	H	C
ATOM	1610	O	ALA	23	108.683	16.899	27.437	1.00	26.87	H	O
ATOM	1611	H	ALA	24	106.738	19.058	26.800	1.00	13.29	H	M
ATOM	1612	CA	ALA	24	112.124	18.988	26.495	1.00	13.29	H	C
ATOM	1613	CB	ALA	24	110.357	19.851	25.183	1.00	45.62	H	C
ATOM	1614	C	ALA	24	112.023	19.432	27.552	1.00	13.29	H	C
ATOM	1615	O	ALA	24	120.664	20.304	26.796	1.00	13.29	H	O
ATOM	1616	H	SER	25	112.194	18.819	27.617	1.00	22.11	H	M
ATOM	1617	CA	SER	25	112.168	19.152	25.624	1.00	22.11	H	C
ATOM	1618	CB	SER	25	112.731	18.582	29.862	1.00	51.20	H	C
ATOM	1619	CG	SER	25	112.401	17.214	29.462	1.00	51.20	H	C
ATOM	1620	C	SER	25	110.824	18.591	28.232	1.00	22.11	H	C
ATOM	1621	O	SER	25	114.614	17.539	27.590	1.00	22.11	H	O
ATOM	1622	H	GLY	26	115.592	19.306	28.591	1.00	10.76	H	M
ATOM	1623	CA	GLY	26	114.914	18.844	26.831	1.00	10.76	H	C
ATOM	1624	C	GLY	26	117.553	19.585	27.107	1.00	10.76	H	C
ATOM	1625	O	GLY	26	117.367	18.609	28.177	1.00	10.76	H	O
ATOM	1626	H	PIE	27	116.794	20.458	26.448	1.00	14.08	H	M
ATOM	1627	CA	PIE	27	117.323	21.207	25.318	1.00	14.08	H	C
ATOM	1628	CB	PIE	27	117.241	20.373	25.031	1.00	16.53	H	C
ATOM	1629	CG	PIE	27	115.842	19.974	23.651	1.00	16.53	H	C
ATOM	1630	CD	PIE	27	115.089	19.140	24.476	1.00	16.53	H	C
ATOM	1631	OE1	PIE	27	115.269	18.440	24.476	1.00	16.53	H	O
ATOM	1632	OE2	PIE	27	113.770	18.782	24.137	1.00	16.53	H	O
ATOM	1633	C	PIE	27	113.918	20.101	22.125	1.00	16.53	H	C
ATOM	1634	C	PIE	27	113.203	19.268	22.954	1.00	16.53	H	C
ATOM	1635	O	PIE	27	116.592	22.528	25.135	1.00	18.08	H	O
ATOM	1636	O	PIE	27	115.346	22.780	25.763	1.00	18.08	H	O
ATOM	1637	H	THR	28	117.139	23.377	24.276	1.00	42.88	H	M
ATOM	1638	CA	THR	28	115.546	24.672	24.017	1.00	42.88	H	C
ATOM	1639	CB	THR	28	117.575	25.604	23.381	1.00	53.65	H	C
ATOM	1640	CG1	THR	28	118.841	25.399	24.004	1.00	53.65	H	C
ATOM	1641	CG2	THR	28	117.168	27.056	23.561	1.00	53.65	H	C
ATOM	1642	C	THR	28	115.359	24.463	23.074	1.00	42.88	H	C
ATOM	1643	O	THR	28	118.484	24.666	21.868	1.00	42.88	H	O
ATOM	1644	H	PIE	29	114.238	24.021	23.644	1.00	29.92	H	M
ATOM	1645	CA	PIE	29	113.024	23.772	23.901	1.00	29.92	H	C
ATOM	1646	CB	PIE	29	111.859	23.614	23.906	1.00	7.95	H	C
ATOM	1647	CG	PIE	29	110.503	23.347	23.776	1.00	3.95	H	C
ATOM	1648	CD1	PIE	29	110.208	22.102	22.696	1.00	3.95	H	C
ATOM	1649	CD2	PIE	29	109.504	24.336	23.283	1.00	7.95	H	C
ATOM	1650	C	PIE	29	108.939	21.852	22.139	1.00	3.95	H	C
ATOM	1651	OE1	PIE	29	108.234	24.092	22.727	1.00	3.95	H	O
ATOM	1652	OE2	PIE	29	107.953	22.860	22.169	1.00	7.95	H	O
ATOM	1653	O	PIE	29	112.611	24.777	23.797	1.00	29.92	H	O
ATOM	1654	O	PIE	29	112.339	25.058	22.144	1.00	32.50	H	O
ATOM	1655	CA	THR	30	112.139	27.015	21.199	1.00	32.50	H	C
ATOM	1656	CB	THR	30	112.644	28.591	22.372	1.00	32.50	H	C
ATOM	1657	CG	THR	30	112.799	27.107	19.612	1.00	37.50	H	C
ATOM	1658	CD	THR	30	112.344	26.724	32.372	1.00	37.50	H	O
ATOM	1659	H	ARG	31	114.445	26.649	19.761	1.00	18.49	H	M
ATOM	1660	CA	ARG	31	116.292	26.604	18.886	1.00	48.17	H	C
ATOM	1661	CB	ARG	31	117.215	25.955	17.487	1.00	48.17	H	C
ATOM	1662	CG	ARG	31	117.215	25.955	17.487	1.00	48.17	H	C
ATOM	1663	CD	ARG	31	119.135	26.203	19.476	1.00	48.17	H	C
ATOM	1664	OE1	ARG	31	120.228	26.717	19.980	1.00	48.17	H	O
ATOM	1665	OE2	ARG	31	120.604	26.524	23.226	1.00	48.17	H	O
ATOM	1666	C	ARG	31	114.445	26.649	19.761	1.00	18.49	H	C
ATOM	1667	H	ARG	31	114.445	26.649	19.761	1.00	18.49	H	M
ATOM	1668	CA	ARG	31	114.445	26.649	19.761	1.00	18.49	H	C
ATOM	1669	CB	ARG	31	114.445	26.649	19.761	1.00	18.49	H	C
ATOM	1670	CG	ARG	31	114.445	26.649	19.761	1.00	18.49	H	C
ATOM	1671	CD	ARG	31	114.445	26.649	19.761	1.00	18.49	H	C
ATOM	1672	H	TYR	32	114.095	24.353	16.027	1.00	15.69	H	M
ATOM	1673	CA	TYR	32	114.095	24.353	16.027	1.00	15.69	H	C
ATOM	1674	CB	TYR	32	113.949	23.122	27.956	1.00	6.03	H	C
ATOM	1675	CG	TYR	32	115.367	21.453	18.426	1.00	6.03	H	C
ATOM	1676	CD	TYR	32	115.367	21.453	18.426	1.00	6.03	H	C
ATOM	1677	OE1	TYR	32	117.249	22.097	19.869	1.00	6.03	H	O
ATOM	1678	OE2	TYR	32	116.125	22.097	17.812	1.00	6.03	H	O
ATOM	1679	C	TYR	32	117.249	22.097	17.812	1.00	6.03	H	C

Fig. 19: A-25

ATOM	1753	CA	PRO	41	97.400	-0.712	14.969	1.00	55.83	H	C
ATOM	1754	CB	PRO	41	96.149	-1.009	15.400	1.00	56.02	H	C
ATOM	1755	CD	PRO	41	95.681	0.315	15.839	1.00	56.02	H	C
ATOM	1756	C	PRO	41	94.057	-1.424	13.838	1.00	55.93	H	O
ATOM	1757	O	PRO	41	97.423	-1.476	12.781	1.00	55.83	H	C
ATOM	1758	N	GLY	42	99.160	-2.335	14.661	1.00	43.01	N	H
ATOM	1759	CA	GLY	42	99.684	-3.227	13.642	1.00	43.01	N	H
ATOM	1760	C	GLY	42	100.227	-1.529	13.800	1.00	43.01	N	H
ATOM	1761	O	GLY	42	100.480	-3.173	10.795	1.00	43.01	N	H
ATOM	1762	N	GLY	43	102.435	-1.212	11.882	1.00	46.16	H	C
ATOM	1763	CA	LVE	43	100.922	-0.446	10.750	1.00	46.16	H	C
ATOM	1764	CB	LVE	43	99.696	0.612	10.334	1.00	59.60	H	C
ATOM	1765	CD	LVE	43	98.480	-0.083	9.423	1.00	59.60	H	C
ATOM	1766	C	LVE	43	98.003	-1.023	10.079	1.00	59.60	H	C
ATOM	1767	CS	LVE	43	97.220	-1.851	9.847	1.00	59.60	H	C
ATOM	1768	NS	LVE	43	98.125	-0.950	8.124	1.00	59.60	H	C
ATOM	1769	C	LVE	43	102.278	0.215	10.394	1.00	46.16	H	C
ATOM	1770	O	LVE	43	102.889	0.060	12.063	1.00	46.16	H	C
ATOM	1771	N	GLY	44	102.742	0.942	9.976	1.00	50.42	H	C
ATOM	1772	CA	GLY	44	104.016	1.631	10.054	1.00	50.42	H	C
ATOM	1773	C	GLY	44	103.916	3.004	10.553	1.00	50.42	H	C
ATOM	1774	O	GLY	44	103.001	3.281	11.462	1.00	50.42	H	C
ATOM	1775	N	LEU	45	104.862	3.870	10.247	1.00	25.59	H	C
ATOM	1776	CA	LEU	45	104.933	5.279	10.883	1.00	25.59	H	C
ATOM	1777	CB	LEU	45	106.387	5.544	13.224	1.00	8.94	N	H
ATOM	1778	CD	LEU	45	107.012	4.480	12.118	1.00	8.94	N	H
ATOM	1779	C	LEU	45	108.520	4.578	12.054	1.00	8.94	N	H
ATOM	1780	CE	LEU	45	108.481	4.638	13.042	1.00	8.94	N	H
ATOM	1781	C	LEU	45	104.354	1.239	9.893	1.00	25.59	H	C
ATOM	1782	O	LEU	45	104.613	6.142	8.684	1.00	25.59	H	C
ATOM	1783	N	GLU	46	101.698	7.268	10.411	1.00	28.67	H	C
ATOM	1784	CA	GLU	46	101.511	13.308	9.569	1.00	28.67	H	C
ATOM	1785	CB	GLU	46	101.617	8.045	9.370	1.00	21.38	H	C
ATOM	1786	CD	GLU	46	100.977	11.902	8.204	1.00	21.38	H	C
ATOM	1787	C	GLU	46	99.555	8.711	7.972	1.00	21.38	H	C
ATOM	1788	CE	GLU	46	98.711	8.399	8.903	1.00	21.38	H	C
ATOM	1789	CH	GLU	46	99.263	17.214	8.776	1.00	21.38	H	C
ATOM	1790	C	GLU	46	103.304	9.698	10.152	1.00	28.67	H	C
ATOM	1791	O	GLU	46	102.942	9.962	11.301	1.00	28.67	H	C
ATOM	1792	N	TRP	47	101.887	10.579	9.147	1.00	2.61	N	H
ATOM	1793	CA	TRP	47	104.122	11.944	9.758	1.00	2.61	N	H
ATOM	1794	CB	TRP	47	105.655	22.618	8.797	1.00	14.19	H	C
ATOM	1795	C	TRP	47	105.068	14.095	8.904	1.00	14.19	H	C
ATOM	1796	CD	TRP	47	104.446	15.035	8.036	1.00	14.19	H	C
ATOM	1797	CE	TRP	47	104.661	16.321	8.798	1.00	14.19	H	C
ATOM	1798	CH	TRP	47	103.709	14.919	6.852	1.00	14.19	H	C
ATOM	1799	C	TRP	47	105.644	14.824	9.934	1.00	14.19	H	C
ATOM	1800	NE	TRP	47	105.418	16.161	9.753	1.00	14.19	H	C
ATOM	1801	CE	TRP	47	104.201	17.490	9.769	1.00	14.19	H	C
ATOM	1802	CH	TRP	47	103.233	16.074	6.248	1.00	14.19	H	C
ATOM	1803	C	TRP	47	103.480	17.344	6.808	1.00	14.19	H	C
ATOM	1804	C	TRP	47	102.791	12.673	8.802	1.00	2.61	N	H
ATOM	1805	O	TRP	47	102.063	12.742	7.796	1.00	2.61	N	H
ATOM	1806	N	VAL	48	102.443	13.215	10.762	1.00	34.26	H	C
ATOM	1807	CA	VAL	48	101.185	13.895	11.114	1.00	34.26	H	C
ATOM	1808	CB	VAL	48	100.576	13.629	12.532	1.00	34.26	H	C
ATOM	1809	CD	VAL	48	99.317	14.148	12.623	1.00	16.29	N	H
ATOM	1810	CE	VAL	48	100.624	12.187	12.612	1.00	16.29	N	H
ATOM	1811	C	VAL	48	101.246	15.383	10.884	1.00	34.26	H	C
ATOM	1812	O	VAL	48	100.563	15.912	10.015	1.00	34.26	H	C
ATOM	1813	N	ALA	49	102.078	16.481	6.055	1.00	29.76	H	C
ATOM	1814	CA	ALA	49	102.198	17.505	11.533	1.00	19.79	N	H
ATOM	1815	CB	ALA	49	101.052	18.193	12.288	1.00	1.87	N	H
ATOM	1816	C	ALA	49	103.842	17.898	12.041	1.00	29.76	H	C
ATOM	1817	O	ALA	49	104.295	17.244	12.645	1.00	19.79	N	H
ATOM	1818	N	THR	50	103.816	19.711	11.795	1.00	29.76	H	C
ATOM	1819	CA	THR	50	105.067	19.806	11.847	1.00	29.76	H	C
ATOM	1820	CB	THR	50	106.142	19.617	11.127	1.00	20.69	N	H
ATOM	1821	CD	THR	50	106.190	18.212	10.610	1.00	20.69	N	H
ATOM	1822	C	THR	50	107.422	20.357	11.460	1.00	20.69	N	H
ATOM	1823	C	THR	50	104.897	21.416	12.327	1.00	29.76	H	C
ATOM	1824	O	THR	50	104.113	22.035	11.636	1.00	29.76	H	C
ATOM	1825	H	ILE	51	105.449	21.994	13.258	1.00	20.54	H	N

Fig. 19: A-27

ATOM	1899	O	LEU	60	97.329	16.255	6.659	1.00	33.81	H	O
ATOM	1900	N	ASP	61	97.962	15.710	4.873	1.00	24.56	H	N
ATOM	1901	CA	ASP	61	96.659	16.079	3.993	1.00	24.56	H	N
ATOM	1902	CB	ASP	61	96.639	15.579	2.830	1.00	55.35	H	C
ATOM	1903	CD	ASP	61	97.713	16.260	1.708	1.00	55.35	H	C
ATOM	1904	CE	ASP	61	96.943	15.083	2.023	1.00	55.35	H	C
ATOM	1905	CH	ASP	61	97.374	16.981	0.754	1.00	55.35	H	C
ATOM	1906	C	ASP	61	95.436	15.495		1.00	24.56	H	N
ATOM	1907	O	ASP	61	94.815	16.264	5.043	1.00	24.56	H	N
ATOM	1908	N	SER	62	95.432	14.198	5.024	1.00	20.78	H	C
ATOM	1909	CA	SER	62	94.641	14.717	2.000	1.00	20.78	H	C
ATOM	1910	CB	SER	62	94.630	12.065	5.955	1.00	31.68	H	C
ATOM	1911	CD	SER	62	95.820	11.902	6.708	1.00	31.68	H	C
ATOM	1912	C	SER	62	95.862	12.210	7.044	1.00	20.78	H	C
ATOM	1913	O	SER	62	92.732	14.053	7.475	1.00	20.78	H	C
ATOM	1914	N	VAL	63	94.779	14.949	7.695	1.00	24.27	H	C
ATOM	1915	CA	VAL	63	94.439	15.567	8.568	1.00	24.27	H	C
ATOM	1916	CB	VAL	63	95.478	15.202	10.048	1.00	45.54	H	C
ATOM	1917	CD	VAL	63	96.477	16.029	11.010	1.00	45.54	H	C
ATOM	1918	CE	VAL	63	96.812	15.873	9.752	1.00	45.54	H	C
ATOM	1919	C	VAL	63	94.374	17.083	8.839	1.00	24.27	H	C
ATOM	1920	O	VAL	63	94.112	17.812	8.823	1.00	38.99	H	C
ATOM	1921	N	LYS	64	94.611	17.556	7.418	1.00	38.99	H	C
ATOM	1922	CA	LYS	64	94.611	18.985	7.248	1.00	38.99	H	C
ATOM	1923	CB	LYS	64	95.982	19.235	5.889	1.00	39.16	H	C
ATOM	1924	CD	LYS	64	96.736	20.328	5.671	1.00	39.16	H	C
ATOM	1925	C	LYS	64	96.477	20.521	4.309	1.00	39.16	H	C
ATOM	1926	CE	LYS	64	97.432	19.380	4.176	1.00	39.16	H	C
ATOM	1927	CH	LYS	64	96.611	19.296	2.803	1.00	39.16	H	C
ATOM	1928	C	LYS	64	93.262	18.607	7.667	1.00	38.99	H	C
ATOM	1929	O	LYS	64	92.240	19.212	7.121	1.00	39.95	H	C
ATOM	1930	N	GLY	65	93.263	20.577	8.567	1.00	28.42	H	C
ATOM	1931	CA	GLY	65	92.018	21.219	8.016	1.00	28.42	H	C
ATOM	1932	C	GLY	65	91.277	20.501	10.021	1.00	28.42	H	C
ATOM	1933	O	GLY	65	90.271	21.005	10.509	1.00	28.42	H	C
ATOM	1934	N	ARG	66	91.753	19.324	10.414	1.00	48.07	H	C
ATOM	1935	CA	ARG	66	91.098	18.588	11.498	1.00	48.07	H	C
ATOM	1936	CB	ARG	66	90.783	17.154	11.064	1.00	36.61	H	C
ATOM	1937	CD	ARG	66	89.845	17.052	9.887	1.00	36.61	H	C
ATOM	1938	CE	ARG	66	89.484	15.008	9.573	1.00	36.61	H	C
ATOM	1939	CH	ARG	66	90.654	14.753	9.346	1.00	36.61	H	C
ATOM	1940	C	ARG	66	91.133	13.877	10.236	1.00	36.61	H	C
ATOM	1941	CD	ARG	66	90.545	13.739	11.421	1.00	36.61	H	C
ATOM	1942	CE	ARG	66	92.203	13.144	9.944	1.00	36.61	H	C
ATOM	1943	C	ARG	66	92.018	18.568	12.607	1.00	48.07	H	C
ATOM	1944	O	ARG	66	91.584	18.312	13.808	1.00	48.07	H	C
ATOM	1945	N	PRO	67	93.295	18.839	12.438	1.00	31.81	H	C
ATOM	1946	CA	PRO	67	94.104	18.054	13.490	1.00	31.81	H	C

Fig. 19: A-29

ATOM	2045	CO	TYR	79	99.809	22.008	23.119	1.00	47.95	H	C
ATOM	2046	CH	TYR	82	99.166	21.432	23.205	1.00	47.95	H	C
ATOM	2047	CH	TYR	79	99.357	21.916	25.491	1.00	47.95	H	C
ATOM	2048	CH	TYR	79	100.655	22.085	23.349	1.00	47.95	H	C
ATOM	2049	CH	TYR	79	100.657	21.579	24.628	1.00	47.95	H	C
ATOM	2050	CF	TYR	79	109.204	22.591	25.695	1.00	47.95	H	C
ATOM	2051	OH	TYR	79	109.404	23.493	26.956	1.00	47.95	H	C
ATOM	2052	C	TYR	79	99.966	19.863	19.950	1.00	30.75	H	O
ATOM	2053	O	TYR	79	100.418	20.316	18.898	1.00	30.75	H	O
ATOM	2054	N	LEU	80	98.381	18.769	20.003	1.00	19.83	H	N
ATOM	2055	CA	LEU	80	98.308	18.472	18.811	1.00	19.83	H	C
ATOM	2056	CB	LEU	80	98.776	17.070	18.397	1.00	5.08	H	C
ATOM	2057	CO	LEU	80	98.132	16.598	17.076	1.00	5.08	H	C
ATOM	2058	CD	LEU	80	98.706	17.386	15.914	1.00	5.08	H	C
ATOM	2059	CE	LEU	80	98.352	15.111	16.874	1.00	5.08	H	C
ATOM	2060	C	LEU	80	96.638	15.411	15.882	1.00	19.83	H	C
ATOM	2061	O	LEU	80	96.398	17.503	19.879	1.00	19.83	H	C
ATOM	2062	N	GLN	81	96.091	19.412	18.742	1.00	24.43	H	N
ATOM	2063	CA	GLN	81	94.671	15.463	19.004	1.00	24.43	H	C
ATOM	2064	CB	GLN	81	94.169	20.911	18.966	1.00	60.73	H	C
ATOM	2065	CO	GLN	81	92.710	21.083	19.389	1.00	60.73	H	C
ATOM	2066	CD	GLN	81	92.505	20.974	20.911	1.00	60.73	H	C
ATOM	2067	CE	GLN	81	92.981	21.810	21.093	1.00	60.73	H	C
ATOM	2068	NE	GLN	81	91.787	19.825	21.328	1.00	60.73	H	C
ATOM	2069	C	GLN	81	94.064	16.672	17.867	1.00	24.43	H	C
ATOM	2070	O	GLN	81	94.276	16.724	16.698	1.00	24.43	H	C
ATOM	2071	H	MET	82	93.205	17.718	18.210	1.00	35.69	H	C
ATOM	2072	CA	MET	82	92.559	16.878	17.211	1.00	35.69	H	C
ATOM	2073	CB	MET	82	92.968	16.424	17.383	1.00	24.95	H	C
ATOM	2074	CD	MET	82	94.481	15.209	17.363	1.00	24.95	H	C
ATOM	2075	SD	MET	82	94.896	12.491	17.609	1.00	24.95	H	C
ATOM	2076	CE	MET	82	94.895	12.427	19.369	1.00	24.95	H	C
ATOM	2077	C	MET	82	91.051	16.957	17.316	1.00	35.69	H	C
ATOM	2078	O	MET	82	92.549	17.079	18.279	1.00	35.69	H	C
ATOM	2079	H	ARG	83	90.414	17.416	16.247	1.00	28.29	H	M
ATOM	2080	CA	ARG	83	88.968	17.536	16.204	1.00	28.29	H	C
ATOM	2081	CB	ARG	83	88.580	16.989	15.985	1.00	28.29	H	C
ATOM	2082	CO	ARG	83	89.274	19.943	16.899	1.00	66.28	H	C
ATOM	2083	CD	ARG	83	89.213	19.819	18.121	1.00	66.28	H	C
ATOM	2084	NE	ARG	83	89.470	20.910	18.309	1.00	66.28	H	C
ATOM	2085	C	ARG	83	88.502	16.728	15.025	1.00	28.29	H	C
ATOM	2086	O	ARG	83	89.306	16.248	14.845	1.00	28.29	H	C
ATOM	2087	H	SER	84	87.159	16.486	14.954	1.00	57.41	H	M
ATOM	2088	CA	SER	84	86.618	15.739	13.877	1.00	57.41	H	C
ATOM	2089	CB	SER	84	86.648	15.584	12.574	1.00	29.12	H	C
ATOM	2090	CO	SER	84	86.037	17.836	12.766	1.00	29.12	H	C
ATOM	2091	C	SER	84	87.374	14.450	13.603	1.00	57.41	H	C
ATOM	2092	O	SER	84	87.442	14.095	12.456	1.00	57.41	H	C
ATOM	2093	N	LEU	85	87.725	13.769	14.697	1.00	32.34	H	M
ATOM	2094	CA	LEU	85	88.452	12.513	14.595	1.00	32.34	H	M
ATOM	2095	CB	LEU	85	88.838	12.009	15.990	1.00	15.22	H	C
ATOM	2096	CO	LEU	85	89.913	12.880	16.600	1.00	15.22	H	C
ATOM	2097	CD	LEU	85	90.082	12.594	17.078	1.00	15.22	H	C
ATOM	2098	CE	LEU	85	91.204	12.636	15.828	1.00	15.22	H	C
ATOM	2099	C	LEU	85	87.642	11.466	13.877	1.00	32.34	H	C
ATOM	2100	O	LEU	85	86.434	11.369	14.054	1.00	32.34	H	C
ATOM	2101	N	ARG	86	88.319	10.680	13.049	1.00	24.27	H	M
ATOM	2102	CA	ARG	86	87.686	9.604	12.316	1.00	24.27	H	M
ATOM	2103	CB	ARG	86	87.858	8.801	10.615	1.00	51.87	H	C
ATOM	2104	CO	ARG	86	87.146	11.028	10.286	1.00	51.87	H	C
ATOM	2105	CD	ARG	86	86.864	10.897	9.608	1.00	51.87	H	C
ATOM	2106	NE	ARG	86	87.237	12.088	8.076	1.00	51.87	H	C
ATOM	2107	CE	ARG	86	86.470	12.581	8.043	1.00	51.87	H	C
ATOM	2108	NH	ARG	86	89.444	14.967	7.707	1.00	51.87	H	C
ATOM	2109	NH2	ARG	86	88.733	13.676	7.334	1.00	51.87	H	C
ATOM	2110	C	ARG	86	88.387	8.343	22.769	1.00	24.27	H	C
ATOM	2111	O	ARG	86	86.367	8.416	11.514	1.00	24.27	H	C
ATOM	2112	N	ALA	87	87.894	7.191	12.325	1.00	40.98	H	M
ATOM	2113	CA	ALA	87	88.499	5.928	12.733	1.00	40.98	H	M
ATOM	2114	CB	ALA	87	87.678	4.763	12.196	1.00	28.01	H	C
ATOM	2115	C	ALA	87	89.937	5.833	12.242	1.00	40.98	H	M
ATOM	2116	O	ALA	87	90.824	5.425	12.389	1.00	40.98	H	M
ATOM	2117	N	GLU	88	90.169	4.222	10.993	1.00	32.24	H	C

Fig. 19: A-31

ATOM	2191	CA	ARG	97	112.135	16.759	17.996	1.00	26.02	H	C
ATOM	2192	CB	ARG	97	113.220	16.959	19.033	1.00	22.53	H	C
ATOM	2193	CO	ARG	97	114.076	16.161	18.768	1.00	22.53	H	C
ATOM	2194	CD	ARG	97	115.204	18.345	19.764	1.00	22.53	H	C
ATOM	2195	NE	ARG	97	116.357	17.532	19.411	1.00	22.53	H	C
ATOM	2196	CE	ARG	97	117.494	17.509	20.098	1.00	22.53	H	C
ATOM	2197	NH	ARG	97	117.635	18.257	23.183	1.00	22.53	H	C
ATOM	2198	NH2	ARG	97	118.494	16.739	19.704	1.00	22.53	H	C
ATOM	2199	C	ARG	97	117.779	16.473	16.665	1.00	26.02	H	C
ATOM	2200	O	ARG	97	113.145	15.322	16.357	1.00	26.02	H	C
ATOM	2201	N	GLN	98	113.586	16.604	16.889	1.00	13.43	H	C
ATOM	2202	CA	GLN	98	113.586	17.367	14.582	1.00	13.43	H	C
ATOM	2203	C	GLN	98	114.947	17.995	14.496	1.00	13.43	H	C
ATOM	2204	O	GLN	98	115.308	18.850	15.281	1.00	13.43	H	C
ATOM	2205	N	PRO	99	115.719	17.537	13.534	1.00	20.13	H	M
ATOM	2206	CA	PRO	99	117.038	18.065	13.315	1.00	20.13	H	M
ATOM	2207	CB	PRO	99	118.018	16.902	13.211	1.00	25.23	H	C
ATOM	2208	CO	PRO	99	119.338	17.271	12.628	1.00	25.23	H	C
ATOM	2209	CD	PRO	99	119.347	16.979	12.279	1.00	25.23	H	C
ATOM	2210	CE	PRO	99	120.326	17.828	13.420	1.00	25.23	H	C
ATOM	2211	CH	PRO	99	120.604	17.437	10.721	1.00	25.23	H	C
ATOM	2212	CH	PRO	99	121.542	18.191	12.875	1.00	25.23	H	C
ATOM	2213	C	PRO	99	121.784	17.994	11.517	1.00	25.23	H	C
ATOM	2214	O	PRO	99	116.867	18.819	11.996	1.00	20.13	H	C
ATOM	2215	N	PRO	99	115.950	18.551	11.241	1.00	20.13	H	C
ATOM	2216	N	GLY	100	117.769	19.774	11.719	1.00	15.08	H	M
ATOM	2217	CA	GLY	100	117.655	20.513	10.469	1.00	15.08	H	M
ATOM	2218	C	GLY	100	116.285	21.339	10.274	1.00	15.08	H	M
ATOM	2219	O	GLY	100	116.682	21.626	11.216	1.00	15.08	H	M
ATOM	2220	H	ASP	101	115.778	21.228	9.050	1.00	7.89	H	M
ATOM	2221	CA	ASP	101	114.462	21.692	8.812	1.00	7.89	H	M
ATOM	2222	CB	ASP	101	114.159	21.844	7.302	1.00	13.13	H	C
ATOM	2223	CO	ASP	101	115.328	22.587	6.564	1.00	13.13	H	C
ATOM	2224	OD	ASP	101	116.921	23.558	7.105	1.00	13.13	H	C
ATOM	2225	OD	ASP	101	116.616	22.350	5.437	1.00	13.13	H	C
ATOM	2226	C	ASP	101	113.406	20.785	9.460	1.00	7.89	H	M
ATOM	2227	O	ASP	101	113.222	20.844	9.104	1.00	7.89	H	M
ATOM	2228	N	GLY	102	113.854	19.924	10.374	1.00	22.31	H	C
ATOM	2229	CA	GLY	102	112.952	19.043	11.100	1.00	22.31	H	C
ATOM	2230	C	GLY	102	112.588	17.674	10.562	1.00	22.31	H	C
ATOM	2231	CD	GLY	102	111.927	16.915	11.053	1.00	22.31	H	C
ATOM	2232	N	GLY	103	113.001	17.347	9.343	1.00	25.09	H	M
ATOM	2233	CA	GLY	103	112.662	16.054	8.722	1.00	25.09	H	M
ATOM	2234	C	GLY	103	113.342	14.844	5.403	1.00	25.09	H	M
ATOM	2235	O	GLY	103	112.948	13.703	9.156	1.00	25.09	H	M
ATOM	2236	H	TYR	104	114.376	15.074	10.002	1.00	22.52	H	C
ATOM	2237	CA	TYR	104	115.070	13.961	10.844	1.00	22.52	H	C</

Fig. 19: A-33

ATOM	2337	CD VAL	116	89.861	8.088	16.922	1.00	10.28	H	C
ATOM	2338	CD VAL	116	87.575	7.415	15.751	1.00	10.28	H	C
ATOM	2339	C VAL	116	87.103	5.656	17.996	1.00	38.29	H	C
ATOM	2340	O VAL	116	87.545	4.888	17.063	1.00	38.29	H	C
ATOM	2341	H VAL	117	86.037	5.279	18.748	1.00	41.53	H	C
ATOM	2342	CA SER	117	85.193	4.965	18.517	1.00	41.53	H	C
ATOM	2343	CH SER	117	85.768	3.162	18.853	1.00	61.62	H	C
ATOM	2344	CD SER	117	84.788	5.165	18.751	1.00	61.62	H	C
ATOM	2345	C SER	117	83.959	4.815	19.366	1.00	41.53	H	C
ATOM	2346	O SER	117	84.049	5.316	20.467	1.00	41.53	H	C
ATOM	2347	H SER	118	82.808	4.431	18.828	1.00	36.79	H	C
ATOM	2348	CA SER	118	81.538	4.581	19.525	1.00	36.79	H	C
ATOM	2349	CH SER	118	80.426	4.236	18.579	1.00	49.30	H	C
ATOM	2350	CD SER	118	80.598	2.919	18.069	1.00	49.30	H	C
ATOM	2351	C SER	118	81.510	3.649	20.740	1.00	36.79	H	C
ATOM	2352	O SER	118	80.753	3.853	21.065	1.00	35.84	H	C
ATOM	2353	N ALA	119	82.339	2.616	20.707	1.00	26.31	H	M
ATOM	2354	CA ALA	119	82.412	2.679	21.815	1.00	26.31	H	C
ATOM	2355	CH ALA	119	82.558	0.707	21.617	1.00	20.55	H	C
ATOM	2356	C ALA	119	82.611	2.461	23.100	1.00	26.31	H	C
ATOM	2357	O ALA	119	83.315	3.477	23.324	1.00	26.31	H	C
ATOM	2358	N SER	120	81.980	1.975	24.166	1.00	39.08	H	C
ATOM	2359	CA SER	120	82.074	2.621	25.465	1.00	39.08	H	C
ATOM	2360	CH SER	120	80.711	2.597	24.151	1.00	57.76	H	C
ATOM	2361	OG SER	120	79.720	3.179	25.329	1.00	57.76	H	C
ATOM	2362	C SER	120	83.066	3.938	26.253	1.00	59.68	H	C
ATOM	2363	O SER	120	83.134	0.715	26.362	1.00	39.08	H	C
ATOM	2364	H THR	121	83.837	2.734	27.102	1.00	26.62	H	C
ATOM	2365	CA THR	121	84.612	2.188	28.023	1.00	25.43	H	C
ATOM	2366	CH THR	121	85.274	2.267	29.002	1.00	27.79	H	C
ATOM	2367	OG THR	121	85.050	4.353	28.268	1.00	22.58	H	C
ATOM	2368	C THR	121	86.272	2.691	30.057	1.00	25.52	H	C
ATOM	2369	O THR	121	84.108	1.078	28.851	1.00	26.35	H	C
ATOM	2370	H LYS	122	82.919	1.189	29.098	1.00	39.95	H	C
ATOM	2371	N LYS	122	84.928	0.007	29.116	1.00	53.26	H	C
ATOM	2372	CA LYS	122	84.242	-1.102	29.864	1.00	50.64	H	C
ATOM	2373	CH LYS	122	83.321	2.920	28.941	1.00	47.74	H	C
ATOM	2374	OG LYS	122	83.209	-3.347	29.437	1.00	44.07	H	C
ATOM	2375	CD LYS	122	82.469	-1.373	30.864	1.00	47.74	H	C
ATOM	2376	C LYS	122	82.245	-1.808	31.327	1.00	51.36	H	C
ATOM	2377	H LYS	123	81.986	-4.880	32.809	1.00	50.27	H	C
ATOM	2378	C LYS	122	85.301	-2.951	30.496	1.00	32.42	H	C
ATOM	2379	O LYS	122	86.154	-2.548	29.809	1.00	54.02	H	C
ATOM	2380	N GLY	123	85.240	-2.114	31.817	1.00	42.56	H	C
ATOM	2381	CA GLY	123	86.188	2.952	32.530	1.00	42.89	H	C
ATOM	2382	C GLY	123	86.213	-4.194	32.035	1.00	44.35	H	C
ATOM	2383	O GLY	123	85.222	-4.507	31.561	1.00	42.56	H	C
ATOM	2384	H PRO	124	87.146	5.090	31.190	1.00	44.81	H	C
ATOM	2385	CD PRO	124	88.680	-4.632	32.633	1.00	21.78	H	C
ATOM	2386	CH PRO	124	87.197	4.472	31.721	1.00	46.19	H	C
ATOM	2387	C PRO	124	88.668	-6.668	31.439	1.00	22.93	H	C
ATOM	2388	OG PRO	124	89.504	-8.905	32.561	1.00	22.69	H	C
ATOM	2389	O PRO	124	86.686	-7.462	31.761	1.00	45.45	H	C
ATOM	2390	O PRO	124	86.854	-7.170	31.961	1.00	46.94	H	C
ATOM	2391	N SER	125	86.507	-8.631	32.267	1.00	43.49	H	C
ATOM	2392	CA SER	125	86.951	8.678	31.176	1.00	38.23	H	C
ATOM	2393	CH SER	125	84.858	-10.416	31.575	1.00	23.34	H	C
ATOM	2394	OG SER	125	83.756	-9.544	31.402	1.00	25.34	H	C
ATOM	2395	C SER	125	87.262	-10.576	31.200	1.00	33.52	H	C
ATOM	2396	O SER	125	87.738	-10.972	32.139	1.00	32.91	H	C
ATOM	2397	H VAL	126	87.882	-10.151	32.366	1.00	21.26	H	C
ATOM	2398	CA VAL	126	88.962	-11.727	34.172	1.00	20.86	H	C
ATOM	2399	CH VAL	126	89.357	-11.003	35.154	1.00	22.19	H	C
ATOM	2400	OG VAL	126	89.894	-9.554	35.115	1.00	22.19	H	C
ATOM	2401	C VAL	126	90.331	-11.507	36.597	1.00	22.90	H	C
ATOM	2402	O VAL	126	88.665	-10.675	35.065	1.00	20.51	H	C
ATOM	2403	H THR	127	88.182	-13.227	36.256	1.00	24.79	H	C
ATOM	2404	N THR	127	88.723	-14.105	34.213	1.00	29.25	H	C
ATOM	2405	CA THR	127	88.441	-14.675	34.325	1.00	28.56	H	C
ATOM	2406	CH THR	127	87.628	-16.167	33.544	1.00	16.06	H	C
ATOM	2407	OG THR	127	86.395	-15.419	33.141	1.00	12.41	H	C
ATOM	2408	C THR	127	85.165	-15.167	34.072	1.00	11.21	H	C
ATOM	2409	CD THR	127	86.255	-14.922	33.040	1.00	10.06	H	C

Fig. 19: A-35

ATOM	2483	CA	GLY	138	106.361	-32.941	32.438	1.00	62.79	H	C
ATOM	2484	C	GLY	138	106.394	-32.371	33.840	1.00	65.01	H	C
ATOM	2485	O	GLY	138	105.392	-32.410	34.555	1.00	65.52	H	C
ATOM	2486	H	THR	139	107.537	-31.827	34.237	1.00	45.62	H	C
ATOM	2487	CA	THR	139	107.645	-31.267	35.570	1.00	45.97	H	C
ATOM	2488	CH	THR	139	107.037	-31.601	35.100	1.00	46.32	H	C
ATOM	2489	OG	THR	139	107.020	-29.297	36.762	1.00	50.66	H	C
ATOM	2490	N	THR	140	106.527	-28.365	34.568	1.00	41.37	H	C
ATOM	2491	CA	THR	140	105.941	-28.030	34.521	1.00	35.80	H	C
ATOM	2492	CH	THR	140	106.626	-27.108	33.533	1.00	32.97	H	C
ATOM	2493	OG	THR	140	105.086	-27.138	32.311	1.00	30.61	H	C
ATOM	2494	C	THR	140	108.052	-27.574	31.250	1.00	31.92	H	C
ATOM	2495	O	THR	140	104.434	-27.992	34.299	1.00	32.68	H	C
ATOM	2496	H	ALA	141	103.884	-27.003	34.914	1.00	23.19	H	C
ATOM	2497	N	ALA	141	103.777	-27.013	34.914	1.00	23.19	H	C
ATOM	2498	CA	ALA	141	102.350	-26.817	34.752	1.00	23.90	H	C
ATOM	2499	CH	ALA	141	102.647	-26.818	34.206	1.00	24.06	H	C
ATOM	2500	C	ALA	141	102.121	-25.408	34.206	1.00	24.06	H	C
ATOM	2501	O	ALA	141	102.930	-24.498	34.415	1.00	28.24	H	C
ATOM	2502	N	ALA	142	101.023	-25.239	33.487	1.00	26.28	H	C
ATOM	2503	CA	ALA	142	100.685	-23.948	32.924	1.00	31.12	H	C
ATOM	2504	CH	ALA	142	100.507	-24.000	33.101	1.00	29.11	H	C
ATOM	2505	C	ALA	142	99.189	-23.519	33.588	1.00	29.11	H	C
ATOM	2506	O	ALA	142	98.965	-24.359	33.961	1.00	33.50	H	C
ATOM	2507	H	LEU	143	99.023	-22.211	33.751	1.00	27.04	H	C
ATOM	2508	CA	LEU	143	98.054	-21.611	34.372	1.00	31.22	H	C
ATOM	2509	CH	LEU	143	98.154	-21.670	35.990	1.00	28.24	H	C
ATOM	2510	OG	LEU	143	98.269	-20.865	36.587	1.00	30.55	H	C
ATOM	2511	C	LEU	143	98.702	-19.526	36.991	1.00	23.14	H	C
ATOM	2512	O	LEU	143	99.617	-22.596	37.809	1.00	27.29	H	C
ATOM	2513	H	LEU	143	98.068	-16.069	39.913	1.00	34.46	H	C
ATOM	2514	O	LEU	143	99.069	-19.700	33.364	1.00	32.14	H	C
ATOM	2515	N	LEU	144	96.976	-19.498	34.128	1.00	35.78	H	C
ATOM	2516	CA	LEU	144	96.922	-18.074	33.694	1.00	28.57	H	C
ATOM	2517	C	LEU	144	95.578	-17.425	33.896	1.00	31.61	H	C
ATOM	2518	O	LEU	144	94.682	-17.885	34.543	1.00	35.57	H	C
ATOM	2519	N	VAL	145	95.420	-16.335	33.335	1.00	24.76	H	C
ATOM	2520	C	VAL	145	93.665	-15.071	32.122	1.00	21.65	H	C
ATOM	2521	O	VAL	145	94.437	-14.868	31.188	1.00	22.23	H	C
ATOM	2522	H	VAL	145	94.385	-14.275	34.363	1.00	28.67	H	C
ATOM	2523	CA	VAL	145	94.354	-14.658	36.141	1.00	26.96	H	C
ATOM	2524	CH	VAL	145	92.351	-14.940	32.024	1.00	43.52	H	C
ATOM	2525	OG	VAL	145	91.715	-14.512	30.792	1.00	43.76	H	C
ATOM	2526	C	VAL	146	90.715	-15.580	30.314	1.00	38.89	H	C
ATOM	2527	O	VAL	146	89.754	-15.245	29.164	1.00	28.77	H	C
ATOM	2528	H	LEU	146	90.511	-14.469	27.992	1.00	25.69	H	C
ATOM	2529	CA	LEU	146	88.999	-16.489	28.755	1.00	35.84	H	C
ATOM	2530	CH	LEU	146	90.997	-12.188	31.055	1.00	43.41	H	C
ATOM	2531	OG	LEU	146	89.943	-13.160	31.690	1.00	45.79	H	C
ATOM	2532	C	LEU	146	91.609	-12.098	30.593	1.00	42.91	H	C
ATOM	2533	O	LEU	147	91.065	-10.732	30.716	1.00	32.94	H	C
ATOM	2534	N	VAL	147	92.231	-9.696	30.638	1.00	24.21	H	C
ATOM	2535	CA	VAL	147	91.703	-8.291	30.722	1.00	13.52	H	
ATOM	2536	CH	VAL	147	90.101	-9.967	29.522	1.00	18.31	H	
ATOM	2537	OG	VAL	147	89.097	-9.000	28.311	1.00	18.59	H	
ATOM	2538	C	VAL	147	88.778	-10.319	28.806	1.00	25.16	H	
ATOM	2539	O	VAL	147	87.835	-10.487	28.709	1.00	29.22	H	
ATOM	2540	H	LEU	148	87.835	-10.487	28.709	1.00	29.22	H	
ATOM	2541	CA	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2542	CH	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2543	OG	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2544	C	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2545	O	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2546	H	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2547	CA	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2548	CH	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2549	OG	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2550	C	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2551	O	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2552	H	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2553	CA	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2554	CH	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2555	OG	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2556	C	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2557	O	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2558	H	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2559	CA	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2560	CH	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2561	OG	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2562	C	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2563	O	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2564	H	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2565	CA	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2566	CH	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2567	OG	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2568	C	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2569	O	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2570	H	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2571	CA	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2572	CH	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2573	OG	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2574	C	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2575	O	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2576	H	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2577	CA	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2578	CH	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2579	OG	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2580	C	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2581	O	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2582	H	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2583	CA	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2584	CH	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2585	OG	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2586	C	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2587	O	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2588	H	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2589	CA	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2590	CH	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2591	OG	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2592	C	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2593	O	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2594	H	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2595	CA	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2596	CH	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2597	OG	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2598	C	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2599	O	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2600	H	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2601	CA	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2602	CH	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2603	OG	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2604	C	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	
ATOM	2605	O	LEU	148	85.731	-12.032	27.348	1.00	22.92	H	

Fig. 19: A-37

ATOM	2629	O	SER	158	99.745	-10.346	37.583	1.00	35.45	N	O
ATOM	2630	N	TRP	159	101.926	-10.703	41.985	1.00	38.96	N	M
ATOM	2631	CA	TRP	159	101.604	-11.945	38.790	1.00	38.96	N	M
ATOM	2632	CB	TRP	159	102.040	-13.224	38.074	1.00	33.06	N	C
ATOM	2633	CG	TRP	159	101.197	-13.555	36.899	1.00	30.40	N	C
ATOM	2634	CD2	TRP	159	100.089	-14.443	36.879	1.00	31.04	N	C
ATOM	2635	CE2	TRP	159	99.546	-14.423	35.577	1.00	29.92	N	C
ATOM	2636	CE3	TRP	159	99.507	-13.907	37.832	1.00	31.84	N	C
ATOM	2637	CD1	TRP	159	101.273	-13.015	35.649	1.00	26.46	N	C
ATOM	2638	HE1	TRP	159	100.240	-13.531	34.127	1.00	26.17	N	M
ATOM	2639	CD2	TRP	159	98.439	-15.196	35.204	1.00	33.73	N	C
ATOM	2640	CD3	TRP	159	98.407	-16.079	37.462	1.00	33.56	N	C
ATOM	2641	CD2	TRP	158	97.407	-16.014	36.158	1.00	34.95	N	C
ATOM	2642	C	TRP	159	102.166	-11.908	40.203	1.00	41.53	N	C
ATOM	2643	O	TRP	159	103.355	-11.670	40.452	1.00	40.45	N	C
ATOM	2644	N	ASN	160	101.295	-12.183	41.170	1.00	40.63	N	C
ATOM	2645	CA	ASN	160	101.659	-12.153	42.557	1.00	51.18	N	C
ATOM	2646	CB	ASN	160	102.753	-13.230	42.814	1.00	31.23	N	C
ATOM	2647	CD	ASN	160	102.145	-14.619	42.946	1.00	28.65	N	C
ATOM	2648	OD1	ASN	160	100.924	-14.784	42.921	1.00	22.55	N	O
ATOM	2649	OD2	ASN	160	103.000	-15.630	43.107	1.00	28.71	N	M
ATOM	2650	C	ASN	160	102.245	-10.777	42.851	1.00	53.56	N	C
ATOM	2651	O	ASN	160	103.277	-10.637	43.554	1.00	51.84	N	C
ATOM	2652	N	SER	161	101.548	-9.758	42.397	1.00	37.36	N	C
ATOM	2653	CA	SER	161	101.915	-8.372	42.651	1.00	58.07	N	C
ATOM	2654	CB	SER	161	101.833	-8.106	44.161	1.00	44.49	N	C
ATOM	2655	OD	SER	161	100.611	-8.886	44.713	1.00	48.26	N	C
ATOM	2656	C	SER	161	103.105	-7.997	42.128	1.00	57.98	N	C
ATOM	2657	O	SER	161	103.778	-6.882	42.329	1.00	58.91	N	C
ATOM	2658	N	GLY	162	103.957	-8.927	41.431	1.00	43.40	N	C
ATOM	2659	CA	GLY	162	103.271	-8.641	40.886	1.00	41.41	N	C
ATOM	2660	C	GLY	162	105.143	-9.670	41.185	1.00	31.13	N	C
ATOM	2661	O	GLY	162	107.140	-9.796	40.475	1.00	41.89	N	C
ATOM	2662	N	ALA	163	106.144	-9.456	40.545	1.00	32.79	N	C
ATOM	2663	CA	ALA	163	107.135	-11.462	42.444	1.00	33.15	N	C
ATOM	2664	CB	ALA	163	106.845	-11.956	44.065	1.00	7.75	N	C
ATOM	2665	C	ALA	163	107.265	-12.653	43.784	1.00	33.69	N	C
ATOM	2666	O	ALA	163	108.154	-13.473	41.868	1.00	36.52	N	C
ATOM	2667	N	LEU	164	106.378	-12.750	40.722	1.00	33.04	N	C
ATOM	2668	CA	LEU	164	106.432	-13.847	38.785	1.00	28.09	N	C
ATOM	2669	CB	LEU	164	105.146	-14.701	39.865	1.00	29.67	N	C
ATOM	2670	CD	LEU	164	105.008	-14.951	39.171	1.00	27.43	N	C
ATOM	2671	CD1	LEU	164	105.976	-16.963	39.215	1.00	24.01	N	C
ATOM	2672	CD2	LEU	164	103.605	-16.370	38.903	1.00	22.28	N	C
ATOM	2673	C	LEU	164	106.483	-13.227	38.310	1.00	36.00	N	C
ATOM	2674	O	LEU	164	105.492	-12.663	37.893	1.00	20.06	N	C
ATOM	2675	N	THR	165	107.456	-12.326	37.740	1.00	24.06	N	C
ATOM	2676	CA	THR	165	107.893	-12.758	36.413	1.00	22.54	N	C
ATOM	2677	CB	THR	165	108.927	-11.613	36.402	1.00	18.33	N	C
ATOM	2678	OD1	THR	165	110.114	-12.057	37.129	1.00	21.15	N	C
ATOM	2679	OD2	THR	165	108.348	-10.419	37.184	1.00	20.86	N	C
ATOM	2680	C	THR	165	108.394	-13.770	35.397	1.00	33.42	N	C
ATOM	2681	O	THR	165	107.511	-13.717	34.222	1.00	34.44	N	C
ATOM	2682	N	SER	166	109.244	-14.663	35.849	1.00	63.46	N	C
ATOM	2683	CA	SER	166	109.804	-15.702	34.973	1.00	62.93	N	C
ATOM	2684	CB	SER	166	110.901	-16.472	35.710	1.00	37.10	N	C
ATOM	2685	OD	SER	166	111.503	-17.442	34.870	1.00	42.11	N	C
ATOM	2686	C	SER	166	108.748	-16.678	34.458	1.00	60.35	N	C
ATOM	2687	O	SER	166	107.955	-17.226	35.227	1.00	60.33	N	C
ATOM	2688	N	GLY	167	108.744	-16.895	33.148	1.00	58.61	N	C
ATOM	2689	CA	GLY	167	107.781	-17.262	32.545	1.00	55.44	N	C
ATOM	2690	C	GLY	167	106.425	-17.181	32.332	1.00	49.55	N	C
ATOM	2691	O	GLY	167	105.462	-17.878	32.310	1.00	51.52	N	C
ATOM	2692	N	VAL	168	106.140	-15.866	32.454	1.00	37.40	N	C
ATOM	2693	CA	VAL	168	105.081	-15.183	32.280	1.00	12.04	N	C
ATOM	2694	CB	VAL	168	104.933	-15.370	33.150	1.00	2.74	N	C
ATOM	2695	CD	VAL	168	102.590	-15.273	32.966	1.00	2.74	N	C
ATOM	2696	CD2	VAL	168	105.070	-14.398	34.630	1.00	2.63	N	C
ATOM	2697	C	VAL	168	104.965	-14.914	33.422	1.00	11.82	N	C
ATOM	2698	O	VAL	168	105.894	-14.087	30.219	1.00	11.28	N	C
ATOM	2699	N	ILE	169	103.807	-14.931	30.293	1.00	28.24	N	C
ATOM	2700	CA	ILE	169	103.518	-14.573	28.882	1.00	24.86	N	C
ATOM	2701	CB	ILE	169	103.566	-15.695	27.954	1.00	1.87	N	C

Fig. 19: A-39

ATOM	2775	N	GLY	179	83.738	-6.382	19.135	1.00	43.45	N	C
ATOM	2776	CA	GLY	179	84.357	-5.072	19.191	1.00	46.81	N	C
ATOM	2777	C	GLY	179	84.972	-4.621	20.352	1.00	50.21	N	C
ATOM	2778	O	GLY	179	85.380	-3.707	20.869	1.00	50.30	N	C
ATOM	2779	N	LEU	180	85.020	-5.862	21.169	1.00	30.24	N	C
ATOM	2780	CA	LEU	180	85.620	-4.682	21.486	1.00	32.27	N	C
ATOM	2781	CB	LEU	180	84.706	-6.380	21.730	1.00	33.41	N	C
ATOM	2782	CD	LEU	180	83.485	-5.524	24.054	1.00	32.78	N	C
ATOM	2783	CD1	LEU	180	82.513	-3.295	24.902	1.00	27.00	N	C
ATOM	2784	CD2	LEU	180	83.943	-4.278	24.781	1.00	32.58	N	C
ATOM	2785	C	LEU	180	86.974	-6.442	22.472	1.00	32.86	N	C
ATOM	2786	O	LEU	180	87.135	-7.408	22.054	1.00	36.18	N	C
ATOM	2787	N	THR	181	87.952	-5.843	23.236	1.00	31.41	N	C
ATOM	2788	CA	THR	181	88.293	-4.099	23.187	1.00	32.68	N	C
ATOM	2789	CB	THR	181	90.297	-5.323	23.792	1.00	57.58	N	C
ATOM	2790	CD	THR	181	90.778	-4.445	23.651	1.00	56.39	N	C
ATOM	2791	CD1	THR	181	91.591	-3.961	23.647	1.00	57.08	N	C
ATOM	2792	CD2	THR	181	92.063	-4.155	20.605	1.00	57.08	N	C
ATOM	2793	C	THR	181	92.004	-3.992	22.585	1.00	56.47	N	C
ATOM	2794	OD	THR	181	90.899	-2.273	23.543	1.00	57.48	N	C
ATOM	2795	CD	THR	181	91.717	-2.810	20.559	1.00	58.33	N	C
ATOM	2796	OD	THR	181	92.202	-2.033	19.133	1.00	62.35	N	C
ATOM	2797	C	THR	181	89.361	-7.573	24.375	1.00	31.73	N	C
ATOM	2798	O	THR	181	88.581	-7.693	25.324	1.00	31.08	N	C
ATOM	2799	N	SER	182	90.287	-4.699	24.149	1.00	35.13	N	C
ATOM	2800	CA	SER	182	90.446	-9.542	25.045	1.00	32.04	N	C
ATOM	2801	CB	SER	182	89.439	-10.741	24.700	1.00	65.40	N	C
ATOM	2802	OD	SER	182	89.612	-11.868	25.543	1.00	59.43	N	C
ATOM	2803	C	SER	182	91.860	-10.209	24.970	1.00	33.85	N	C
ATOM	2804	O	SER	182	92.494	-10.187	23.906	1.00	37.13	N	C
ATOM	2805	N	LEU	183	92.351	-10.711	26.101	1.00	28.98	N	C
ATOM	2806	CA	LEU	183	93.689	-11.290	26.152	1.00	24.91	N	C
ATOM	2807	CB	LEU	183	94.755	-10.179	26.189	1.00	31.36	N	C
ATOM	2808	CD	LEU	183	94.933	-9.263	27.414	1.00	22.12	N	C
ATOM	2809	CD1	LEU	183	95.475	-10.014	28.625	1.00	27.02	N	C
ATOM	2810	CD2	LEU	183	95.849	-8.148	27.036	1.00	19.84	N	C
ATOM	2811	C	LEU	183	93.898	-12.209	27.342	1.00	24.58	N	C
ATOM	2812	O	LEU	183	93.178	-12.135	28.326	1.00	18.76	N	C
ATOM	2813	N	SER	184	94.894	-13.077	27.250	1.00	24.13	N	C
ATOM	2814	CA	SER	184	95.205	-13.967	28.357	1.00	26.65	N	C
ATOM	2815	CB	SER	184	95.020	-15.445	27.968	1.00	16.60	N	C
ATOM	2816	OD	SER	184	93.638	-15.750	27.710	1.00	22.49	N	C
ATOM	2817	C	SER	184	94.650	-13.752	28.784	1.00	22.47	N	C
ATOM	2818	O	SER	184	97.546	-13.511	27.953	1.00	21.27	N	C
ATOM	2819	N	SER	185	96.896	-13.786	30.087	1.00	27.49	N	C
ATOM	2820	CA	SER	185	98.251	-13.670	30.575	1.00	29.74	N	C
ATOM	2821	CB	SER	185	98.389	-12.634	31.678	1.00	27.24	N	C
ATOM	2822	OD	SER	185	99.760	-12.524	33.031	1.00	23.97	N	C
ATOM	2823	C	SER	185	98.905	-12.507	32.031	1.00	23.97	N	C
ATOM	2824	O	SER	185	97.612	-15.551	33.912	1.00	25.20	N	C
ATOM	2825	N	VAL	186	99.187	-12.777	32.440	1.00	29.28	N	C
ATOM	2826	CA	VAL	186	99.830	-17.060	33.064	1.00	29.28	N	C
ATOM	2827	CB	VAL	186	99.717	-17.966	29.831	1.00	20.54	N	C
ATOM	2828	OD	VAL	186	99.800	-17.966	29.831	1.00	20.54	N	C
ATOM	2829	CD	VAL	186	96.253	-18.321	29.446	1.00	19.74	N	C
ATOM	2830	C	VAL	186	101.204	-17.133	33.664	1.00	21.74	N	C
ATOM	2831	O	VAL	186	99.800	-17.966	29.831	1.00	20.54	N	C
ATOM	2832	N	VAL	187	101.359	-18.139	32.140	1.00	29.47	N	C
ATOM	2833	CA	VAL	187	102.007	-17.966	33.064	1.00	31.20	N	C
ATOM	2834	CB	VAL	187	102.733	-17.797	34.586	1.00	27.93	N	C
ATOM	2835	CD	VAL	187	101.691	-18.385	35.507	1.00	26.86	N	C
ATOM	2836	OD	VAL	187	102.007	-17.966	29.831	1.00	20.54	N	C
ATOM	2837	C	VAL	187	102.842	-19.975	33.305	1.00	20.75	N	C
ATOM	2838	O	VAL	187	101.882	-20.743	33.316	1.00	20.75	N	C
ATOM	2839	N	THR	188	102.842	-19.975	33.305	1.00	20.75	N	C
ATOM	2840	CA	THR	188	104.441	-21.807	33.539	1.00	7.86	N	C
ATOM	2841	CB	THR	188	105.288	-21.807	33.539	1.00	7.86	N	C
ATOM	2842	OD	THR	188	105.288	-21.807	33.539	1.00	7.86	N	C
ATOM	2843	CD	THR	188	104.453	-22.327	33.078	1.00	39.96	N	C
ATOM	2844	CD1	THR	188	104.453	-22.327	33.078	1.00	39.96	N	C
ATOM	2845	O	THR	188	105.134	-21.077	34.975	1.00	18.45	N	C
ATOM	2846	N	VAL	189	104.921	-22.799	35.688	1.00	28.03	N	C

Fig. 19: A-41

ATOM	2921	CE	TWR	199	103.069	-20.972	41.118	1.00	33.40	H	C
ATOM	2922	CA	TWR	199	104.244	-21.685	41.223	1.00	32.28	H	O
ATOM	2923	C	TWR	199	98.029	-16.897	42.034	1.00	31.50	M	C
ATOM	2924	O	TWR	199	96.876	-17.362	41.932	1.00	32.18	H	O
ATOM	2925	N	ILE	200	96.162	-15.658	42.026	1.00	30.61	H	N
ATOM	2926	CA	ILE	200	97.229	-14.566	41.858	1.00	39.11	H	C
ATOM	2927	CB	ILE	200	97.285	-13.574	43.051	1.00	37.16	H	C
ATOM	2928	CD	ILE	200	96.185	-12.840	43.793	1.00	26.36	H	C
ATOM	2929	CE	ILE	200	96.978	-14.301	44.363	1.00	30.59	H	C
ATOM	2930	CD	ILE	200	96.119	-15.144	44.942	1.00	36.35	H	C
ATOM	2931	C	ILE	200	97.730	-13.736	44.649	1.00	45.59	H	C
ATOM	2932	O	ILE	200	98.916	-13.517	40.435	1.00	49.01	H	O
ATOM	2933	N	CYS	201	96.146	-11.283	39.867	1.00	36.03	H	N
ATOM	2934	CA	CYS	201	97.092	-12.434	38.735	1.00	27.23	H	C
ATOM	2935	C	CYS	201	96.476	-11.079	39.011	1.00	26.60	H	C
ATOM	2936	O	CYS	201	95.397	-10.967	39.587	1.00	25.36	H	O
ATOM	2937	CB	CYS	201	96.577	-12.997	37.394	1.00	42.80	H	C
ATOM	2938	CD	CYS	201	94.784	-12.909	37.090	1.00	33.16	H	C
ATOM	2939	N	ASN	202	97.282	-10.025	38.849	1.00	26.40	H	N
ATOM	2940	CA	ASN	202	96.819	-8.683	39.080	1.00	32.39	H	C
ATOM	2941	CB	ASN	202	97.884	-7.902	38.866	1.00	36.85	H	C
ATOM	2942	CD	ASN	202	98.507	-8.720	40.954	1.00	39.60	H	C
ATOM	2943	CE	ASN	202	99.570	-9.314	40.779	1.00	38.11	H	C
ATOM	2944	CD	ASN	202	97.837	-8.716	42.597	1.00	41.02	H	C
ATOM	2945	C	ASN	202	96.530	-8.025	37.743	1.00	36.09	H	C
ATOM	2946	O	ASN	202	97.419	-7.867	36.921	1.00	40.34	H	O
ATOM	2947	N	VAL	203	95.273	-7.668	37.533	1.00	28.99	H	N
ATOM	2948	CA	VAL	203	94.868	-7.017	36.295	1.00	29.18	H	C
ATOM	2949	CB	VAL	203	93.621	-7.812	35.624	1.00	21.70	H	C
ATOM	2950	CD	VAL	203	93.321	-7.134	34.274	1.00	17.35	H	C
ATOM	2951	CE	VAL	203	94.067	-6.238	35.450	1.00	21.16	H	C
ATOM	2952	C	VAL	203	94.643	-5.580	36.635	1.00	22.31	H	C
ATOM	2953	O	VAL	203	93.808	-5.320	37.643	1.00	27.84	H	O
ATOM	2954	N	VAL	204	94.799	-4.846	35.741	1.00	31.85	H	N
ATOM	2955	CA	ASN	204	94.442	-3.266	35.979	1.00	50.50	H	C
ATOM	2956	CB	ASN	204	95.565	-2.570	36.739	1.00	59.79	H	C
ATOM	2957	CD	ASN	204	95.186	-1.370	37.042	1.00	51.34	H	C
ATOM	2958	CE	ASN	204	94.801	-0.347	36.338	1.00	69.10	H	C
ATOM	2959	CD	ASN	204	95.287	-0.960	36.459	1.00	65.59	H	C
ATOM	2960	C	ASN	204	94.195	-2.486	34.709	1.00	51.54	H	C
ATOM	2961	O	ASN	204	94.885	-2.144	33.905	1.00	51.77	H	O
ATOM	2962	N	ILE	205	92.828	-4.117	34.084	1.00	38.40	H	N
ATOM	2963	CA	HIS	205	92.318	-1.431	33.396	1.00	29.10	H	C
ATOM	2964	CB	HIS	205	90.994	-1.998	32.957	1.00	26.87	H	C
ATOM	2965	CD	HIS	205	90.445	-1.311	31.718	1.00	25.68	H	C
ATOM	2966	CE	HIS	205	89.209	-0.889	31.437	1.00	28.69	H	C
ATOM	2967	CD	HIS	205	91.165	-1.282	30.548	1.00	23.44	H	C
ATOM	2968	CE	HIS	205	90.196	-0.780	29.597	1.00	29.19	H	C
ATOM	2969	CE	HIS	205	89.203	-0.534	30.110	1.00	28.16	H	C
ATOM	2970	C	HIS	205	92.157	-0.004	32.793	1.00	32.42	H	C
ATOM	2971	O	HIS	205	91.057	0.429	34.173	1.00	28.02	H	O
ATOM	2972	N	LYS	206	93.228	0.805	33.754	1.00	59.34	H	N
ATOM	2973	CA	LYS	206	93.125	0.204	34.084	1.00	59.33	H	C
ATOM	2974	CB	LYS	206	94.486	2.905	33.867	1.00	50.82	H	C
ATOM	2975	CD	LYS	206	95.536	2.476	34.895	1.00	57.82	H	C
ATOM	2976	CE	LYS	206	96.809	3.329	34.857	1.00	64.54	H	C
ATOM	2977	C	LYS	206	97.793	2.906	35.959	1.00	60.00	H	C
ATOM	2978	CD	LYS	206	99.649	4.715	35.960	1.00	64.12	H	C
ATOM	2979	C	LYS	206	92.037	2.949	33.353	1.00	47.68	H	C
ATOM	2980	O	LYS	206	91.318	3.765	33.955	1.00	46.73	H	O
ATOM	2981	N	PRO	207	91.810	2.654	32.057	1.00	42.10	H	N
ATOM	2982	CA	PRO	207	92.633	1.722	31.239	1.00	21.52	H	C
ATOM	2983	CB	PRO	207	90.770	3.285	31.241	1.00	34.06	H	C
ATOM	2984	CD	PRO	207	90.831	2.501	29.916	1.00	21.18	H	C
ATOM	2985	C	PRO	207	92.286	2.156	29.831	1.00	24.69	H	C
ATOM	2986	O	PRO	207	89.346	3.280	31.046	1.00	34.84	H	O
ATOM	2987	N	ILE	207	88.492	1.827	31.311	1.00	32.21	H	N
ATOM	2988	N	SER	208	89.190	2.545	32.944	1.00	25.18	H	N
ATOM	2989	CA	SER	208	87.993	2.402	31.620	1.00	21.08	H	C
ATOM	2990	CB	SER	208	87.055	1.320	33.094	1.00	29.27	H	C
ATOM	2991	CD	SER	208	87.724	0.096	33.815	1.00	27.48	H	C
ATOM	2992	C	SER	208	88.120	2.314	35.126	1.00	31.98	H	C
ATOM	2993	O	SER	208	87.266	1.789	35.816	1.00	34.74	H	O

Fig. 19: A-43

ATOM	3067	N	PRO	218	94.078	-24.870	41.265	1.00	42.53	H	N
ATOM	3068	CA	PRO	218	95.339	-25.074	41.893	1.00	40.02	H	C
ATOM	3069	CB	PRO	218	92.111	-26.019	40.508	1.00	31.61	H	C
ATOM	3070	CD	PRO	218	94.962	-26.924	40.608	1.00	42.70	H	C
ATOM	3071	CE	PRO	218	95.482	-26.557	41.957	1.00	41.19	H	C
ATOM	3072	C	PRO	218	92.948	-26.782	41.851	1.00	41.85	H	C
ATOM	3073	O	PRO	218	92.513	-26.844	42.403	1.00	45.36	H	O
ATOM	3074	N	LYS	219	91.638	-27.351	42.403	1.00	41.85	H	N
ATOM	3075	CA	LYS	219	90.475	-28.645	40.934	1.00	31.92	H	C
ATOM	3076	CB	LYS	219	89.635	-28.618	39.794	1.00	52.93	H	C
ATOM	3077	CD	LYS	219	89.522	-28.599	38.645	1.00	39.84	H	C
ATOM	3078	CE	LYS	219	88.205	-27.801	37.948	1.00	43.71	H	C
ATOM	3079	CE	LYS	219	88.174	-26.793	36.845	1.00	39.84	H	C
ATOM	3080	CE	LYS	219	86.867	-25.969	41.892	1.00	136.73	H	C
ATOM	3081	C	LYS	219	90.330	-29.223	43.021	1.00	31.54	H	C
ATOM	3082	O	LYS	219	91.105	-30.097	41.503	1.00	36.39	H	O
ATOM	3083	CD	LYS	219	109.298	-30.547	-1.257	1.00	34.85	L	C
ATOM	3084	CB	ILE	2	109.803	-31.664	-0.669	1.00	31.85	L	C
ATOM	3085	CD	ILE	2	111.143	-32.240	-2.094	1.00	31.85	L	C
ATOM	3086	CE	ILE	2	107.518	-31.858	-0.718	1.00	31.85	L	C
ATOM	3087	CD	ILE	2	107.155	-31.019	-0.613	1.00	41.66	L	C
ATOM	3088	C	ILE	2	106.898	-31.123	-2.446	1.00	41.66	L	C
ATOM	3089	O	ILE	2	107.920	-30.043	-2.648	1.00	41.66	L	C
ATOM	3090	CA	ILE	2	106.898	-31.123	-2.446	1.00	41.66	L	C
ATOM	3091	C	ILE	2	107.920	-30.043	-2.648	1.00	41.66	L	C
ATOM	3092	N	GLN	3	107.597	-7.665	-2.361	1.00	28.81	L	H
ATOM	3093	CA	GLN	3	107.244	-6.433	-1.669	1.00	28.81	L	H
ATOM	3094	CB	GLN	3	106.206	-5.677	-2.484	1.00	56.92	L	C
ATOM	3095	CD	GLN	3	105.708	-4.432	-1.897	1.00	56.92	L	C
ATOM	3096	CE	GLN	3	104.579	-3.778	-2.622	1.00	56.92	L	C
ATOM	3097	CD	GLN	3	104.124	-2.682	-2.298	1.00	56.92	L	C
ATOM	3098	CE	GLN	3	104.124	-2.682	-2.298	1.00	56.92	L	C
ATOM	3099	N	GLN	3	104.124	-2.682	-2.298	1.00	56.92	L	C
ATOM	3100	O	GLN	3	103.297	-5.322	-3.327	1.00	28.81	L	C
ATOM	3101	N	LEU	4	108.635	-0.088	-0.195	1.00	39.62	L	C
ATOM	3102	CA	LEU	4	105.744	4.260	0.198	1.00	39.62	L	C
ATOM	3103	CB	LEU	4	110.377	4.820	1.469	1.00	19.64	L	C
ATOM	3104	CD	LEU	4	111.546	5.792	1.348	1.00	19.64	L	C
ATOM	3105	CE	LEU	4	111.407	6.643	0.092	1.00	19.64	L	C
ATOM	3106	CD	LEU	4	111.634	6.640	0.217	1.00	19.64	L	C
ATOM	3107	C	LEU	4	109.323	2.823	0.445	1.00	39.62	L	C
ATOM	3108	O	LEU	4	108.470	2.548	1.289	1.00	39.62	L	C
ATOM	3109	N	THR	5	109.935	3.903	-0.289	1.00	16.92	L	C
ATOM	3110	CA	THR	5	109.634	0.485	-0.152	1.00	16.92	L	C
ATOM	3111	CB	THR	5	108.945	-0.038	-1.437	1.00	21.45	L	C
ATOM	3112	CD	THR	5	109.307	1.402	-1.651	1.00	21.45	L	C
ATOM	3113	CE	THR	5	109.324	0.802	-2.641	1.00	21.45	L	C
ATOM	3114	C	THR	5	110.908	0.212	1.				

Fig. 19: A-45

ATOM	3213	CA	THR	20	121.408	-5.990	4.519	1.00	42.24	L	C
ATOM	3214	CA	THR	20	122.310	-6.097	3.289	1.00	29.90	L	C
ATOM	3215	CA	THR	20	123.080	-6.107	3.734	1.00	90.90	L	C
ATOM	3216	CA	THR	20	122.059	-4.944	3.326	1.00	29.90	L	C
ATOM	3217	C	THR	20	120.068	-5.022	2.950	1.00	24.11	L	C
ATOM	3218	O	THR	20	119.477	-6.202	3.127	1.00	42.24	L	C
ATOM	3219	N	ILE	21	119.418	-4.568	4.682	1.00	13.95	L	N
ATOM	3220	CA	ILE	21	118.077	-4.457	4.326	1.00	13.95	L	C
ATOM	3221	CB	ILE	21	117.349	-3.486	5.541	1.00	24.11	L	C
ATOM	3222	CD	ILE	21	115.892	-3.176	5.186	1.00	24.11	L	C
ATOM	3223	CD1	ILE	21	117.180	-4.007	6.750	1.00	24.11	L	C
ATOM	3224	CD1	ILE	21	116.709	-3.936	7.960	1.00	24.11	L	C
ATOM	3225	C	ILE	21	116.180	-3.061	3.217	1.00	13.95	L	C
ATOM	3226	O	THR	22	119.038	-1.202	3.216	1.00	24.11	L	C
ATOM	3227	N	THR	22	117.305	-3.190	2.220	1.00	27.07	L	N
ATOM	3228	CA	THR	22	117.304	-2.066	1.107	1.00	27.07	L	C
ATOM	3229	CB	THR	22	117.335	-3.022	-0.239	1.00	29.03	L	C
ATOM	3230	CD1	THR	22	118.613	-3.642	-0.404	1.00	29.03	L	C
ATOM	3231	CD2	THR	22	117.084	-2.084	1.333	1.00	29.03	L	C
ATOM	3232	C	THR	22	116.607	-1.385	1.123	1.00	27.07	L	C
ATOM	3233	O	THR	22	114.951	-1.871	1.112	1.00	27.07	L	C
ATOM	3234	N	CYS	23	116.281	-0.089	0.916	1.00	32.83	L	N
ATOM	3235	CA	CYS	23	115.203	0.896	0.882	1.00	32.83	L	C
ATOM	3236	C	CYS	23	115.259	1.946	-0.497	1.00	32.83	L	C
ATOM	3237	O	CYS	23	115.250	2.187	-0.837	1.00	32.83	L	C
ATOM	3238	CB	CYS	23	115.424	1.947	1.973	1.00	18.66	L	C
ATOM	3239	CD	CYS	23	114.216	3.310	2.142	1.00	18.66	L	C
ATOM	3240	N	SER	24	114.199	1.355	-1.268	1.00	11.34	L	N
ATOM	3241	CA	SER	24	114.110	1.924	-2.612	1.00	11.34	L	C
ATOM	3242	CB	SER	24	113.696	0.853	-1.834	1.00	18.67	L	C
ATOM	3243	CD	SER	24	114.642	-0.190	-0.632	1.00	18.67	L	C
ATOM	3244	N	SER	24	113.056	0.058	-0.617	1.00	11.34	L	C
ATOM	3245	O	SER	24	111.971	2.910	-2.154	1.00	11.34	L	C
ATOM	3246	N	ALA	25	113.496	4.186	-1.217	1.00	32.05	L	N
ATOM	3247	CA	ALA	25	112.617	5.343	-1.286	1.00	32.05	L	C
ATOM	3248	CB	ALA	25	113.312	6.567	-2.707	1.00	44.86	L	C
ATOM	3249	C	ALA	25	112.119	5.813	-4.699	1.00	32.05	L	C
ATOM	3250	O	ALA	25	112.918	5.619	-5.658	1.00	42.45	L	C
ATOM	3251	N	SER	26	110.839	5.901	-4.801	1.00	26.80	L	N
ATOM	3252	CA	SER	26	110.179	5.204	-5.696	1.00	26.80	L	C
ATOM	3253	CB	SER	26	108.717	6.572	-5.814	1.00	23.33	L	C
ATOM	3254	CD	SER	26	108.617	7.713	-4.984	1.00	23.33	L	C
ATOM	3255	C	SER	26	110.866	7.138	-6.831	1.00	26.80	L	C
ATOM	3256	O	SER	26	110.814	7.404	-8.032	1.00	26.80	L	C
ATOM	3257	N	SER	27	111.496	8.234	-6.066	1.00	22.71	L	C
ATOM	3258	CA	SER	27	112.030	7.163	-6.644	1.00	22.71	L	C
ATOM	3259	CB	SER	27	111.439	10.661	-6.408	1.00	47.74	L	C
ATOM	3260	CD	SER	27	110.105	10.062	-6.408	1.00	47.74	L	C
ATOM	3261	C	SER	27	111.547	9.438	-5.934	1.00	22.71	L	C
ATOM	3262	O	SER	27	113.666	8.982	-8.905	1.00	22.71	L	C
ATOM	3263	N	SER	28	114.555	10.004	-5.564	1.00	31.73	L	C
ATOM	3264	CA	SER	28	115.874	10.121	-5.972	1.00	31.73	L	C
ATOM	3265	CB	SER	28	116.890	10.583	-7.010	1.00	36.75	L	C
ATOM	3266	CD	SER	28	116.486	11.818	-7.573	1.00	36.75	L	C
ATOM	3267	C	SER	28	115.846	11.106	-4.804	1.00	31.73	L	C
ATOM	3268	O	SER	28	115.043	12.038	-4.775	1.00	31.73	L	C
ATOM	3269	N	VAL	29	116.796	10.850	-3.839	1.00	35.34	L	N
ATOM	3270	CA	VAL	29	116.807	11.753	-2.669	1.00	35.34	L	C
ATOM	3271	CB	VAL	29	116.002	11.004	-3.484	1.00	35.34	L	C
ATOM	3272	CD	VAL	29	114.521	11.097	-1.842	1.00	39.96	L	C
ATOM	3273	CD	VAL	29	116.506	9.705	-1.147	1.00	39.96	L	C
ATOM	3274	C	VAL	29	119.077	11.895	-2.289	1.00	35.34	L	C
ATOM	3275	O	VAL	29	129.076	11.001	-2.571	1.00	35.34	L	C
ATOM	3276	N	ASN	30	116.641	12.007	-1.638	1.00	55.44	L	C
ATOM	3277	CA	ASN	30	120.033	11.216	-2.711	1.00	55.44	L	C
ATOM	3278	CB	ASN	30	120.252	14.722	-0.974	1.00	66.75	L	C
ATOM	3279	CD	ASN	30	119.176	15.405	-2.846	1.00	66.75	L	C
ATOM	3280	CD1	ASN	30	118.006	15.359	-0.453	1.00	66.75	L	C
ATOM	3281	CD2	ASN	30	118.561	15.694	-1.138	1.00	66.75	L	C
ATOM	3282	C	ASN	30	120.510	12.466	-0.095	1.00	66.75	L	C
ATOM	3283	O	ASN	30	121.705	12.099	0.033	1.00	55.44	L	C
ATOM	3284	N	GLN	31	119.586	11.985	0.770	1.00	34.66	L	C
ATOM	3285	CA	GLN	31	119.947	11.172	1.323	1.00	34.66	L	C

Fig. 19: A-47

ATOM	3359	CB	LYS	38	112.784	-2.618	20.519	1.00	38.31	L	C
ATOM	3360	CD	LYS	38	114.209	-2.306	20.094	1.00	38.31	L	C
ATOM	3361	CD	LYS	38	115.224	-2.952	12.007	1.00	38.31	L	C
ATOM	3362	CE	LYS	38	115.494	-4.034	21.102	1.00	38.31	L	C
ATOM	3363	HE	LYS	38	115.954	-4.720	10.134	1.00	38.31	L	C
ATOM	3364	C	LYS	38	110.346	-2.471	19.839	1.00	26.78	L	C
ATOM	3365	O	LYS	38	109.770	-1.650	20.354	1.00	31.78	L	C
ATOM	3366	N	PRO	39	109.757	-1.873	19.818	1.00	31.78	L	C
ATOM	3367	CA	PRO	39	110.419	-3.128	18.422	1.00	56.09	L	C
ATOM	3368	CB	PRO	39	108.389	-4.139	20.271	1.00	36.51	L	C
ATOM	3369	CD	PRO	39	108.376	-5.652	20.409	1.00	56.09	L	C
ATOM	3370	CD	PRO	39	109.254	-6.072	19.283	1.00	56.09	L	C
ATOM	3371	C	PRO	39	107.976	-3.474	21.559	1.00	36.51	L	C
ATOM	3372	O	PRO	39	108.464	-1.523	22.578	1.00	36.51	L	C
ATOM	3373	N	GLY	40	106.844	-2.735	21.503	1.00	29.94	L	C
ATOM	3374	CA	GLY	40	106.330	-2.036	22.667	1.00	29.94	L	C
ATOM	3375	C	GLY	40	107.038	-0.739	23.054	1.00	29.94	L	C
ATOM	3376	O	GLY	40	106.669	-0.119	24.037	1.00	29.94	L	C
ATOM	3377	N	GLN	41	108.019	-0.332	23.943	1.00	32.57	L	C
ATOM	3378	CA	GLN	41	108.754	0.903	22.503	1.00	32.57	L	C
ATOM	3379	CB	GLN	41	110.221	0.611	22.804	1.00	82.45	L	C
ATOM	3380	CD	GLN	41	110.466	-0.251	24.045	1.00	82.45	L	C
ATOM	3381	C	GLN	41	111.905	-0.157	24.579	1.00	82.45	L	C
ATOM	3382	CE	GLN	41	112.977	-0.603	23.575	1.00	82.45	L	C
ATOM	3383	HE	GLN	41	112.557	-0.396	22.496	1.00	82.45	L	C
ATOM	3384	C	LYS	42	108.656	1.860	21.319	1.00	32.57	L	C
ATOM	3385	O	LYS	42	108.243	1.480	20.207	1.00	32.57	L	C
ATOM	3386	N	ALA	42	109.023	3.112	21.547	1.00	30.66	L	C
ATOM	3387	CA	ALA	42	108.990	4.126	20.505	1.00	30.66	L	C
ATOM	3388	CB	ALA	42	108.980	5.513	21.129	1.00	32.87	L	C
ATOM	3389	C	ALA	42	110.203	3.793	19.606	1.00	30.66	L	C
ATOM	3390	O	ALA	42	111.235	3.456	20.028	1.00	30.66	L	C
ATOM	3391	N	PRO	42	110.512	4.435	18.261	1.00	23.79	L	C
ATOM	3392	CA	PRO	42	108.939	4.976	17.647	1.00	7.10	L	C
ATOM	3393	CB	PRO	42	111.248	4.222	17.440	1.00	23.79	L	C
ATOM	3394	CD	PRO	42	110.727	4.980	16.170	1.00	7.10	L	C
ATOM	3395	CD	PRO	42	109.275	4.477	16.212	1.00	7.10	L	C
ATOM	3396	C	PRO	42	112.476	0.042	18.007	1.00	23.79	L	C
ATOM	3397	O	PRO	42	112.359	5.903	18.877	1.00	23.79	L	C
ATOM	3398	N	LYE	44	113.652	4.678	17.514	1.00	26.42	L	C
ATOM	3399	CA	LYE	44	114.888	5.283	17.972	1.00	26.42	L	C
ATOM	3400	CB	LYS	44	115.656	4.289	18.843	1.00	45.11	L	C
ATOM	3401	CD	LYE	44	115.840	4.724	20.288	1.00	45.11	L	C
ATOM	3402	CD	LYE	44	116.535	3.651	21.133	1.00	45.11	L	C
ATOM	3403	CE	LYE	44	115.656	2.400	21.338	1.00	45.11	L	C
ATOM	3404	HE	LYE	44	115.358	1.613	20.087	1.00	45.11	L	C
ATOM	3405	C	LYE	44	115.741	5.763	16.767	1.00	26.42	L	C
ATOM	3406	O	LYE	44	115.898	4.888	15.829	1.00	26.42	L	C
ATOM	3407	N	PRO	44	116.535	3.651	21.133	1.00	45.11	L	C
ATOM	3408	CD	PRO	44	116.146	7.943	17.794	1.00	7.61	L	C
ATOM	3409	CD	PRO	44	115.387	7.387	16.420	1.00	7.61	L	C
ATOM	3410	CH	PRO	44	117.638	8.720	16.120	1.00	7.61	L	C
ATOM	3411	CG	PRO	45	116.947	9.180	17.041	1.00	7.61	L	C
ATOM	3412	CG	PRO	45	116.947	9.180	17.041	1.00	7.61	L	C
ATOM	3413	O	PRO	45	118.525	6.082	16.549	1.00	19.50	L	C
ATOM	3414	N	TRP	46	118.521	5.848	14.144	1.00	19.50	L	C
ATOM	3415	CA	TRP	46	118.521	5.848	14.144	1.00	23.41	L	C
ATOM	3416	CB	TRP	46	118.580	2.359	13.643	1.00	20.77	L	C
ATOM	3417	CD	TRP	46	118.580	2.359	13.643	1.00	20.77	L	C
ATOM	3418	CD2	TRP	46	119.738	2.007	15.454	1.00	20.77	L	C
ATOM	3419	CE2	TRP	46	120.509	0.839	15.624	1.00	20.77	L	C
ATOM	3420	CE	TRP	46	120.509	0.839	15.624	1.00	20.77	L	C
ATOM	3421	CD1	TRP	46	120.165	4.446	18.181	1.00	20.77	L	C
ATOM	3422	HE1	TRP	46	120.379	0.505	14.345	1.00	20.77	L	C
ATOM	3423	TRP	TRP	46	120.379	0.505	14.345	1.00	20.77	L	C
ATOM	3424	CE1	TRP	46	119.505	3.918	17.938	1.00	20.77	L	C
ATOM	3425	CE	TRP	46	119.505	3.918	17.938	1.00	20.77	L	C
ATOM	3426	C	TRP	46	120.691	5.302	13.209	1.00	23.41	L	C
ATOM	3427	O	TRP	46	121.871	5.174	12.507	1.00	23.41	L	C
ATOM	3428	N	TRP	46	121.871	5.174	12.507	1.00	23.41	L	C
ATOM	3429	CA	TRP	47	121.275	6.248	11.973	1.00	21.62	L	C
ATOM	3430	CB	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3431	CD	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3432	CE	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3433	HE	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3434	C	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3435	O	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3436	N	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3437	CA	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3438	CB	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3439	CD	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3440	CE	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3441	HE	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3442	C	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3443	O	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3444	N	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3445	CA	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3446	CB	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3447	CD	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3448	CE	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3449	HE	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3450	C	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3451	O	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3452	N	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3453	CA	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3454	CB	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3455	CD	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3456	CE	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3457	HE	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3458	C	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3459	O	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3460	N	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3461	CA	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3462	CB	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3463	CD	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3464	CE	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3465	HE	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3466	C	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3467	O	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3468	N	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3469	CA	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3470	CB	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3471	CD	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3472	CE	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3473	HE	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3474	C	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3475	O	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3476	N	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3477	CA	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3478	CB	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3479	CD	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3480	CE	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3481	HE	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62	L	C
ATOM	3482	C	TLE	47	121.215	5.198	10.003	1.00	21.62		

Fig. 19: A-49

ATOM 3505 C VAL	57	125.544	1.929	17.513	1.00	69.56	L	C
ATOM 3506 O VAL	57	126.515	2.637	17.244	1.00	69.56	L	C
ATOM 3507 N	58	126.674	0.618	17.799	1.00	24.22	L	N
ATOM 3508 CO PRO	58	124.609	-0.342	18.141	1.00	44.23	L	C
ATOM 3509 CA PRO	58	126.978	-0.044	17.802	1.00	24.22	L	C
ATOM 3510 CB PRO	58	126.638	-1.472	18.237	1.00	44.23	L	C
ATOM 3511 CO PRO	58	125.244	-1.650	17.702	1.00	44.23	L	C
ATOM 3512 C PRO	58	127.608	0.017	16.415	1.00	24.22	L	C
ATOM 3513 O PRO	58	126.903	-0.083	15.400	1.00	24.22	L	C
ATOM 3514 N SER	59	128.935	0.295	15.134	1.00	54.17	L	N
ATOM 3515 CA SER	59	129.621	0.288	15.134	1.00	54.17	L	N
ATOM 3516 CB SER	59	131.194	0.489	15.438	1.00	118.99	L	N
ATOM 3517 O SER	59	131.729	-0.615	15.138	1.00	54.17	L	N
ATOM 3518 C SER	59	129.528	-0.815	14.096	1.00	54.17	L	N
ATOM 3519 O SER	59	130.015	-0.672	12.975	1.00	54.17	L	N
ATOM 3520 N ARG	60	128.861	-1.244	14.449	1.00	62.94	L	N
ATOM 3521 CA ARG	60	128.659	-2.983	13.473	1.00	62.94	L	N
ATOM 3522 CB ARG	60	127.137	-4.291	14.159	1.00	67.90	L	N
ATOM 3523 CO ARG	60	127.131	-4.365	15.136	1.00	67.90	L	N
ATOM 3524 CD ARG	60	126.572	-5.533	15.506	1.00	67.90	L	N
ATOM 3525 HE ARG	60	125.638	-5.453	16.621	1.00	67.90	L	N
ATOM 3526 CA ARG	60	125.978	-5.050	17.840	1.00	67.90	L	N
ATOM 3527 NE1 ARG	60	127.230	-4.696	18.093	1.00	67.90	L	N
ATOM 3528 NE2 ARG	60	125.075	-5.002	18.807	1.00	62.94	L	N
ATOM 3529 C ARG	60	127.586	-2.555	15.459	1.00	62.94	L	N
ATOM 3530 O ARG	60	127.471	-3.146	11.392	1.00	65.80	L	N
ATOM 3531 N PHE	61	126.839	-1.517	12.752	1.00	20.54	L	N
ATOM 3532 CA PHE	61	125.799	-0.979	11.943	1.00	65.80	L	N
ATOM 3533 CB PHE	61	124.718	-0.270	12.752	1.00	20.54	L	N
ATOM 3534 CO PHE	61	123.650	-1.177	13.278	1.00	20.54	L	N
ATOM 3535 CD1 PHE	61	122.615	-1.510	14.429	1.00	20.54	L	N
ATOM 3536 CD2 PHE	61	122.056	-1.682	12.428	1.00	20.54	L	N
ATOM 3537 CE1 PHE	61	122.953	-2.330	15.133	1.00	20.54	L	N
ATOM 3538 CE2 PHE	61	121.627	-2.476	12.924	1.00	20.54	L	N
ATOM 3539 CE3 PHE	61	121.594	-2.409	14.270	1.00	20.54	L	N
ATOM 3540 C PHE	61	126.389	0.019	10.964	1.00	65.80	L	N
ATOM 3541 O PHE	61	127.000	-0.713	10.964	1.00	65.80	L	N
ATOM 3542 N SER	62	125.851	0.030	9.754	1.00	31.43	L	N
ATOM 3543 CA SER	62	126.317	0.941	8.722	1.00	31.43	L	N
ATOM 3544 CB SER	62	127.530	-0.355	8.001	1.00	48.51	L	N
ATOM 3545 CO SER	62	127.212	-0.890	7.412	1.00	48.51	L	N
ATOM 3546 C SER	62	126.211	1.216	7.114	1.00	31.43	L	N
ATOM 3547 O SER	62	124.402	-0.340	7.395	1.00	31.43	L	N
ATOM 3548 N GLY	63	125.177	2.443	7.216	1.00	26.27	L	N
ATOM 3549 CA GLY	63	124.568	0.802	6.244	1.00	26.27	L	N
ATOM 3550 CB GLY	63	124.870	3.245	4.988	1.00	26.27	L	N
ATOM 3551 O GLY	63	126.032	3.634	5.044	1.00	26.27	L	N
ATOM 3552 N SER	64	124.177	3.203	8.601	1.00	35.81	L	N
ATOM 3553 CA SER	64	124.789	3.605	2.610	1.00	35.81	L	N
ATOM 3554 CB SER	64	125.424	2.565	2.193	1.00	33.46	L	N
ATOM 3555 CO SER	64	126.422	2.920	0.864	1.00	33.46	L	N
ATOM 3556 C SER	64	123.772	3.793	1.495	1.00	35.51	L	N
ATOM 3557 O SER	64	123.624	3.770	0.621	1.00	35.51	L	N
ATOM 3558 N SER	65	124.209	4.401	0.401	1.00	25.14	L	N
ATOM 3559 CA GLY	65	123.218	4.594	-0.727	1.00	29.14	L	N
ATOM 3560 CB GLY	65	123.224	4.562	-3.370	1.00	29.14	L	N
ATOM 3561 O GLY	65	124.127	6.837	-1.024	1.00	29.14	L	N
ATOM 3562 N SER	66	122.439	6.137	-1.339	1.00	15.93	L	N
ATOM 3563 CB SER	66	122.303	6.088	0.052	1.00	15.93	L	N
ATOM 3564 CO SER	66	123.623	7.750	-1.741	1.00	32.28	L	N
ATOM 3565 C SER	66	124.127	6.857	-4.476	1.00	15.93	L	N
ATOM 3566 O SER	66	123.127	7.284	-0.076	1.00	15.93	L	N
ATOM 3567 N SER	66	120.609	6.184	-2.884	1.00	15.93	L	N
ATOM 3568 CA GLY	67	120.621	6.184	-2.884	1.00	15.93	L	N
ATOM 3569 CB GLY	67	119.751	5.359	-5.673	1.00	33.97	L	N
ATOM 3570 O GLY	67	118.469	7.706	-5.184	1.00	33.97	L	N
ATOM 3571 N THR	68	117.757	8.739	-1.370	1.00	33.97	L	N
ATOM 3572 CA THR	68	118.182	6.521	-5.715	1.00	25.46	L	N
ATOM 3573 CB THR	68	116.954	5.828	-5.366	1.00	47.05	L	N
ATOM 3574 CO THR	68	116.174	6.855	-6.433	1.00	47.05	L	N
ATOM 3575 C THR	68	117.003	6.436	-7.471	1.00	47.05	L	N
ATOM 3576 O THR	68	115.772	6.704	-7.396	1.00	47.05	L	N
ATOM 3577 THR	68	127.132	1.559	-4.539	1.00	20.54	L	N

Fig. 19: A-51

ATOM	3651	CB	GLN	78	124.201	-8.408	18.290	1.00	82.93	L	C
ATOM	3652	CO	GLN	78	125.653	-8.159	17.938	1.00	82.93	L	C
ATOM	3653	CB	GLN	78	126.525	-9.385	18.137	1.00	82.93	L	C
ATOM	3654	OE1	GLN	78	126.509	-10.007	19.200	1.00	82.93	L	C
ATOM	3655	NE2	GLN	78	127.299	-9.736	17.109	1.00	82.93	L	C
ATOM	3656	C	GLN	78	122.192	-9.860	18.954	1.00	50.91	L	C
ATOM	3657	O	GLN	78	121.197	-9.411	17.519	1.00	50.91	L	C
ATOM	3658	N	PRO	79	122.104	-10.660	19.125	1.00	43.98	L	C
ATOM	3659	CB	PRO	79	123.258	-11.171	19.952	1.00	43.98	L	C
ATOM	3660	CA	PRO	79	120.821	-11.049	19.743	1.00	74.65	L	C
ATOM	3661	CB	PRO	79	121.243	-11.963	20.027	1.00	43.98	L	C
ATOM	3662	CO	PRO	79	122.577	-11.373	21.284	1.00	43.98	L	C
ATOM	3663	C	PRO	79	120.033	-9.830	20.224	1.00	74.65	L	C
ATOM	3664	O	PRO	79	118.855	-9.222	20.577	1.00	43.98	L	C
ATOM	3665	N	GLY	80	120.697	-8.605	20.221	1.00	42.25	L	N
ATOM	3666	CA	GLY	80	120.080	-7.451	20.650	1.00	40.93	L	N
ATOM	3667	CB	GLY	80	121.085	-6.997	21.527	1.00	40.93	L	N
ATOM	3668	CO	GLY	80	122.485	-6.700	20.958	1.00	40.93	L	N
ATOM	3669	C	GLY	80	123.424	-7.066	22.009	1.00	40.93	L	N
ATOM	3670	OE1	GLY	80	123.013	-6.448	22.033	1.00	40.93	L	N
ATOM	3671	OE2	GLY	80	124.572	-6.197	22.009	1.00	40.93	L	N
ATOM	3672	N	GLY	80	119.602	-5.575	19.483	1.00	40.93	L	N
ATOM	3673	O	GLY	80	118.723	-5.726	19.566	1.00	42.25	L	N
ATOM	3674	N	ASP	81	120.189	-6.787	18.312	1.00	42.48	L	N
ATOM	3675	CA	ASP	81	119.435	-6.037	17.108	1.00	42.48	L	N
ATOM	3676	CB	ASP	81	120.867	-6.254	16.905	1.00	43.12	L	N
ATOM	3677	CO	ASP	81	122.262	-5.914	16.441	1.00	43.12	L	N
ATOM	3678	OE1	ASP	81	122.422	-5.003	17.281	1.00	43.12	L	N
ATOM	3679	OE2	ASP	81	123.205	-6.549	15.924	1.00	43.12	L	N
ATOM	3680	C	ASP	81	118.495	-6.488	16.561	1.00	42.48	L	N
ATOM	3681	N	ASP	81	118.086	-6.063	15.498	1.00	42.48	L	N
ATOM	3682	N	PHE	82	117.616	-7.353	17.299	1.00	48.53	L	N
ATOM	3683	CA	PHE	82	116.544	-7.856	16.822	1.00	48.53	L	N
ATOM	3684	CB	PHE	82	116.337	-9.265	17.368	1.00	189.91	L	N
ATOM	3685	CO	PHE	82	117.300	-10.260	16.610	1.00	189.91	L	N
ATOM	3686	CD1	PHE	82	117.227	-10.676	15.483	1.00	189.91	L	N
ATOM	3687	CD2	PHE	82	118.369	-10.741	15.587	1.00	189.91	L	N
ATOM	3688	CE1	PHE	82	118.164	-11.584	14.940	1.00	189.91	L	N
ATOM	3689	CE2	PHE	82	119.311	-11.622	17.048	1.00	189.91	L	N
ATOM	3690	CE3	PHE	82	119.607	-12.027	15.725	1.00	189.91	L	N
ATOM	3691	C	PHE	82	115.559	-14.953	17.094	1.00	48.53	L	N
ATOM	3692	O	PHE	82	114.857	-16.863	18.216	1.00	48.53	L	N
ATOM	3693	N	ALA	83	114.939	-6.271	16.022	1.00	31.52	L	N
ATOM	3694	CA	ALA	83	113.823	-5.350	16.052	1.00	31.52	L	N
ATOM	3695	CB	ALA	83	114.227	-4.051	16.723	1.00	63.17	L	N
ATOM	3696	C	ALA	83	113.816	-5.090	14.606	1.00	31.52	L	N
ATOM	3697	O	ALA	83	113.816	-5.090	13.693	1.00	31.52	L	N
ATOM	3698	N	THR	84	112.565	-4.078	14.395	1.00	28.09	L	N
ATOM	3699	CB	THR	84	112.125	-3.733	13.045	1.00	28.09	L	N
ATOM	3700	CO	THR	84	110.572	-3.799	12.928	1.00	35.50	L	N
ATOM	3701	CD1	THR	84	110.127	-3.002	11.822	1.00	15.50	L	N
ATOM	3702	CD2	THR	84	109.922	-3.332	14.267	1.00	15.50	L	N
ATOM	3703	C	THR	84	112.664	-2.144	12.659	1.00	28.09	L	N
ATOM	3704	O	THR	84	112.605	-1.373	13.400	1.00	28.09	L	N
ATOM	3705	N	TYR	85	113.316	-2.282	11.496	1.00	21.31	L	N
ATOM	3706	CA	TYR	85	113.935	-1.055	11.000	1.00	21.31	L	N
ATOM	3707	CB	TYR	85	115.367	-1.338	10.517	1.00	19.63	L	N
ATOM	3708	CO	TYR	85	116.240	-1.976	11.566	1.00	19.63	L	N
ATOM	3709	CD1	TYR	85	115.898	-1.079	10.218	1.00	19.63	L	N
ATOM	3710	CD2	TYR	85	116.718	-0.834	13.061	1.00	19.63	L	N
ATOM	3711	CE1	TYR	85	117.225	-1.259	12.174	1.00	19.63	L	N
ATOM	3712	CE2	TYR	85	117.990	-0.807	11.217	1.00	19.63	L	N
ATOM	3713	CE3	TYR	85	117.711	-0.387	13.655	1.00	19.63	L	N
ATOM	3714	O	TYR	85	118.405	-0.592	14.722	1.00	19.63	L	N
ATOM	3715	C	TYR	85	113.173	-0.365	9.802	1.00	21.31	L	N
ATOM	3716	N	THR	86	112.768	-0.996	8.900	1.00	21.31	L	N
ATOM	3717	CA	THR	86	112.125	-0.996	8.900	1.00	21.31	L	N
ATOM	3718	CB	THR	86	112.121	-1.806	9.090	1.00	16.01	L	N
ATOM	3719	C	THR	86	111.242	-2.632	9.790	1.00	24.73	L	N
ATOM	3720	CO	THR	86	110.572	-2.846	8.666	1.00	24.73	L	N
ATOM	3721	CD1	THR	86	109.620	-2.459	9.779	1.00	24.73	L	N
ATOM	3722	CD2	THR	86	109.620	-2.459	9.779	1.00	24.73	L	N
ATOM	3723	CE1	THR	86	110.177	-1.508	11.773	1.00	24.73	L	N

Fig. 19: A-53

ATOM	3797	CE2 TRP	95	110.104	16.960	6.422	1.00	13.37	L	C	C
ATOM	3798	CE2 TRP	95	108.743	16.232	8.239	1.00	13.37	L	C	C
ATOM	3799	CE2 TRP	95	109.963	15.312	4.917	1.00	13.37	L	C	C
ATOM	3800	HE1 TRP	95	110.504	16.543	5.148	1.00	13.37	L	C	C
ATOM	3801	CE2 TRP	95	110.394	18.144	7.107	1.00	13.37	L	C	C
ATOM	3802	CE2 TRP	95	109.030	17.305	8.919	1.00	13.37	L	C	C
ATOM	3803	CH2 TRP	95	109.845	19.297	9.356	1.00	13.37	L	C	C
ATOM	3804	C TRP	95	107.226	11.751	4.942	1.00	16.41	L	C	C
ATOM	3805	O TRP	95	106.136	11.575	5.484	1.00	16.41	L	C	C
ATOM	3806	H TRP	95	107.956	10.748	4.481	1.00	6.71	L	C	C
ATOM	3807	C TRP	96	107.463	9.388	4.563	1.00	6.71	L	C	C
ATOM	3808	CH TRP	96	106.963	8.922	3.172	1.00	11.59	L	C	C
ATOM	3809	CO2 TRP	96	108.045	8.381	1.235	1.00	11.59	L	C	C
ATOM	3810	CO2 TRP	96	105.859	9.852	2.674	1.00	11.59	L	C	C
ATOM	3811	C TRP	96	108.489	8.369	5.087	1.00	6.71	L	C	C
ATOM	3812	O TRP	96	109.703	11.621	5.121	1.00	6.71	L	C	C
ATOM	3813	N TRP	97	107.966	7.222	5.512	1.00	24.36	L	C	C
ATOM	3814	C TRP	97	109.777	6.119	6.023	1.00	24.36	L	C	C
ATOM	3815	CH TRP	97	108.327	5.689	7.418	1.00	11.10	L	C	C
ATOM	3816	CO TRP	97	108.422	6.762	8.463	1.00	11.10	L	C	C
ATOM	3817	CO2 TRP	97	107.541	7.831	8.660	1.00	11.10	L	C	C
ATOM	3818	CO2 TRP	97	109.291	6.685	9.470	1.00	11.10	L	C	C
ATOM	3819	CE1 TRP	97	107.612	8.821	9.451	1.00	11.10	L	C	C
ATOM	3820	CE2 TRP	97	109.475	7.463	10.465	1.00	11.10	L	C	C
ATOM	3821	CE2 TRP	97	108.577	8.738	10.456	1.00	11.10	L	C	C
ATOM	3822	C TRP	97	107.613	4.990	4.243	1.00	24.36	L	C	C
ATOM	3823	O TRP	97	109.262	3.919	5.168	1.00	21.54	L	C	C
ATOM	3824	N GLY	98	109.163	3.017	4.350	1.00	21.54	L	C	C
ATOM	3825	C GLY	98	108.266	1.849	5.184	1.00	21.54	L	C	C
ATOM	3826	O GLY	98	107.577	2.198	6.039	1.00	21.54	L	C	C
ATOM	3827	H GLY	98	107.796	26.758	4.045	1.00	11.59	L	C	C
ATOM	3828	CA GLY	99	106.894	-0.114	5.442	1.00	11.59	L	C	C
ATOM	3829	CB GLY	99	106.225	-28.037	4.593	1.00	17.88	L	C	C
ATOM	3830	CD GLY	99	106.810	-1.403	3.238	1.00	17.88	L	C	C
ATOM	3831	CE GLY	99	108.266	-1.748	3.319	1.00	17.88	L	C	C
ATOM	3832	CH GLY	99	108.002	-25.821	7.964	1.00	17.88	L	C	C
ATOM	3833	CH2 GLY	99	109.110	-0.812	2.864	1.00	17.88	L	C	C
ATOM	3834	HE1 GLY	99	107.586	-0.758	6.534	1.00	11.59	L	C	C
ATOM	3835	C GLY	99	108.942	-0.317	7.508	1.00	11.59	L	C	C
ATOM	3836	N GLY	100	108.902	-0.640	6.684	1.00	24.72	L	C	C
ATOM	3837	O GLY	100	109.633	-1.225	7.765	1.00	24.72	L	C	C
ATOM	3838	C GLY	100	110.055	-2.610	7.425	1.00	24.72	L	C	C
ATOM	3839	O GLY	100	109.402	-2.278	6.606	1.00	24.72	L	C	C
ATOM	3840	N GLY	100	111.157	-4.084	8.017	1.00	24.72	L	C	C
ATOM	3841	H TRP	101	111.685	-4.424	7.780	1.00	24.72	L	C	C
ATOM	3842	CA TRP	101	113.019	-4.382	7.040	1.00	24.72	L	C	C
ATOM	3843	CB TRP	101	112.790	-4.076	6.539	1.00	10.18	L	C	C
ATOM	3844	CD TRP	101	113.735	-5.716	7.173	1.00	10.18	L	C	C
ATOM	3845	CE TRP	101	113.908	-5.076	12.101	1.00	10.18	L	C	C
ATOM	3846	CH TRP	101	112.689	-4.582	9.942	1.00	23.77	L	C	C
ATOM	3847	O TRP	102	113.233	-6.188	9.365	1.00	19.34	L	C	C
ATOM	3848	N LYS	102	108.464	-6.244	12.876	1.00	16.70	L	C	C
ATOM	3849	C LYS	102	108.332	-8.467	14.372	1.00	16.70	L	C	C
ATOM	3850	CE LYS	102	108.632	-7.718	12.010	1.00	16.70	L	C	C
ATOM	3851	CH LYS	102	112.449	-7.907	10.668	1.00	19.34	L	C	C
ATOM	3852	HE1 LYS	102	112.530	-8.703	9.661	1.00	19.34	L	C	C
ATOM	3853	C LYS	102	113.204	-7.094	11.734	1.00	20.01	L	C	C
ATOM	3854	N LYS	103	114.378	-8.668	11.714	1.00	20.01	L	C	C
ATOM	3855	CE LYS	103	115.792	-8.188	11.567	1.00	24.69	L	C	C
ATOM	3856	CH LYS	103	115.696	-6.991	10.616	1.00	24.69	L	C	C
ATOM	3857	HE1 LYS	103	116.361	-7.780	11.908	1.00	24.69	L	C	C
ATOM	3858	C VAL	103	116.058	-6.954	11.021	1.00	20.01	L	C	C
ATOM	3859	N VAL	103	114.880	-5.075	14.117	1.00	20.01	L	C	C
ATOM	3860	CE VAL	103	114.047	-10.968	12.927	1.00	25.78	L	C	C
ATOM	3861	CH VAL	103	113.948	-11.833	13.106	1.00	25.78	L	C	C
ATOM	3862	O VAL	103	112.662	-12.466	14.098	1.00	117.28	L	C	C
ATOM	3863	N GLU	104	112.589	-11.728	13.022	1.00	117.28	L	C	C
ATOM	3864	C GLU	104	112.095	-13.176	11.705	1.00	117.28	L	C	C
ATOM	3865	CE GLU	104	112.047	-13.942	10.717	1.00	117.28	L	C	C

Fig. 19: A-55

ATOM	3943	C VAL	114	99.992	-27.558	25.899	1.00	9.84	L	C	C
ATOM	3944	O VAL	114	100.318	-28.494	26.628	1.00	12.49	L	C	C
ATOM	3945	H VAL	114	99.981	-26.724	26.153	1.00	26.11	L	C	C
ATOM	3946	CA TRP	115	98.109	-26.840	27.318	1.00	30.12	L	C	C
ATOM	3947	CB TRP	115	98.581	-25.896	28.416	1.00	30.06	L	C	C
ATOM	3948	CD TRP	115	100.030	-26.015	28.704	1.00	24.45	L	C	C
ATOM	3949	CE TRP	115	100.505	-27.040	29.513	1.00	38.16	L	C	C
ATOM	3950	CH TRP	115	100.935	-25.146	28.128	1.00	41.30	L	C	C
ATOM	3951	HE1 TRP	115	101.854	-27.023	29.723	1.00	30.16	L	C	C
ATOM	3952	CE2 TRP	115	102.287	-25.302	28.149	1.00	38.54	L	C	C
ATOM	3953	CH TRP	115	102.749	-26.335	29.264	1.00	38.82	L	C	C
ATOM	3954	C TRP	115	96.727	-26.410	26.873	1.00	32.06	L	C	C
ATOM	3955	O TRP	115	96.590	-25.543	26.027	1.00	32.54	L	C	C
ATOM	3956	H TRP	115	95.694	-27.018	27.430	1.00	24.34	L	C	C
ATOM	3957	CA TRP	116	94.354	-26.608	27.069	1.00	18.54	L	C	C
ATOM	3958	CB TRP	116	93.606	-27.735	26.309	1.00	21.54	L	C	C
ATOM	3959	CD TRP	116	93.238	-28.855	27.249	1.00	4.34	L	C	C
ATOM	3960	CE TRP	116	92.377	-27.145	25.615	1.00	12.45	L	C	C
ATOM	3961	CH TRP	116	91.618	-26.085	24.646	1.00	19.34	L	C	C
ATOM	3962	C TRP	116	93.651	-26.233	28.273	1.00	19.64	L	C	C
ATOM	3963	O TRP	116	93.351	-26.834	29.412	1.00	19.05	L	C	C
ATOM	3964	H TRP	116	92.802	-25.217	28.108	1.00	24.45	L	C	C
ATOM	3965	CA TRP	117	92.066	-24.715	29.475	1.00	21.17	L	C	C
ATOM	3966	CB TRP	117	92.501	-23.285	29.826	1.00	22.98	L	C	C
ATOM	3967	CD TRP	117	92.222	-23.177	30.280	1.00	26.62	L	C	C
ATOM	3968	CE TRP	117	94.293	-23.562	31.559	1.00	29.31	L	C	C
ATOM	3969	CH TRP	117	94.082	-22.683	29.633	1.00	28.01	L	C	C
ATOM	3970	CE1 TRP	117	95.599	-22.421	31.988	1.00	28.27	L	C	C
ATOM	3971	CE2 TRP	117	96.186	-22.511	29.894	1.00	26.58	L	C	C
ATOM	3972	C TRP	117	96.150	-22.895	31.134	1.00	20.51	L	C	C
ATOM	3973	C TRP	117	90.185	-24.642	29.194	1.00	24.71	L	C	C
ATOM	3974	O TRP	117	90.167	-23.964	28.261	1.00	29.18	L	C	C
ATOM	3975	H TRP	118	89.768	-25.323	30.007	1.00	23.78	L	C	C
ATOM	3976	CA TRP	118	86.235	-26.376	30.926	1.00	9.40	L	C	C
ATOM	3977	CB TRP	118	89.100	-25.354	29.883	1.00	26.56	L	C	C
ATOM	3978	CD TRP	118	87.907	-26.568	30.718	1.00	9.92	L	C	C
ATOM	3979	CE TRP	118	89.129	-27.404	30.763	1.00	12.26	L	C	C
ATOM	3980	C TRP	118	87.600	-24.081	30.455	1.00	29.72	L	C	C
ATOM	3981	O TRP	118	88.221	-23.440	31.338	1.00	31.15	L	C	C
ATOM	3982	H TRP	119	86.464	-23.659	29.966	1.00	9.50	L	C	C
ATOM	3983	CA TRP	119	85.678	-24.330	28.892	1.00	26.21	L	C	C
ATOM	3984	CB TRP	119	85.787	-22.493	30.479	1.00	9.62	L	C	C
ATOM	3985	CD TRP	119	84.413	-22.555	29.826	1.00	24.20	L	C	C
ATOM	3986	CE TRP	119	84.703	-23.219	28.519	1.00	27.52	L	C	C
ATOM	3987	C TRP	119	83.482	-22.566	32.001	1.00	15.21	L	C	C
ATOM	3988	O TRP	119	83.163	-21.630	32.561	1.00	17.89	L	C	C
ATOM	3989	H TRP	120	83.843	-21.435	32.665	1.00	31.09	L	C	C
ATOM	3990	CA TRP	120	85.768	-21.878	34.118	1.00	15.08	L	C	C
ATOM	3991	CB TRP	120	86.299	-22.227	34.586	1.00	17.54	L	C	C
ATOM	3992	CD TRP	120	85.709	-18.983	33.832	1.00	27.66	L	C	C
ATOM	3993	C TRP	120	87.600	-24.081	30.455	1.00	29.72	L	C	C
ATOM	3994	O TRP	120	88.221	-23.440	31.338	1.00	31.15	L	C	C
ATOM	3995	H TRP	120	86.464	-23.659	29.966	1.00	9.50	L	C	C
ATOM	3996	CA TRP	121	85.678	-24.330	28.892	1.00	26.21	L	C	C
ATOM	3997	CB TRP	121	85.787	-22.493	30.479	1.00	9.62	L	C	C
ATOM	3998	CD TRP	121	84.413	-22.555	29.826	1.00	24.20	L	C	C
ATOM	3999	CE TRP	121	84.703	-23.219	28.519	1.00	27.52	L	C	C
ATOM	4000	CH TRP	121	83.482	-22.566	32.001	1.00	15.21	L	C	C
ATOM	4001	C TRP	121	85.768	-21.878	34.118	1.00	15.08	L	C	C
ATOM	4002	O TRP	121	86.299	-22.227	34.586	1.00	17.54	L	C	C
ATOM	4003	H TRP	122	83.843	-21.435	32.665	1.00	31.09	L	C	C
ATOM	4004	CA TRP	122	85.768	-21.878	34.118	1.00	15.08	L	C	C
ATOM	4005	CB TRP	122	86.299	-22.227	34.586	1.00	17.54	L	C	C
ATOM	4006	CD TRP	122	85.709	-18.983	33.832	1.00	27.66	L	C	C
ATOM	4007	CE TRP	122	84.413	-22.555	29.826	1.00	24.20	L	C	C
ATOM	4008	CH TRP	122	83.163	-21.630	32.561	1.00	17.89	L	C	C
ATOM	4009	CE2 TRP	122	84.703	-23.219	28.519	1.00	27.52	L	C	C
ATOM	4010	C TRP	122	82.018	-17.703	35.404	1.00	47.22	L	C	C
ATOM	4011	O TRP	122	80.884	-17.232	35.223	1.00	45.96	L	C	C
ATOM	4012	H TRP	122	80.884	-17.232	35.223	1.00	45.96	L	C	C
ATOM	4013	CA TRP	123	82.523	-17.273	33.092	1.00	32.32	L	C	C
ATOM	4014	CB TRP	123	83.643	-17.531	32.027	1.00	24.85	L	C	C

Fig. 19: A-57

ATOM	4089	CU	LEU	134	100.079	-21.843	26.376	1.00	12.92	L	C
ATOM	4090	CU	LEU	134	100.297	-20.468	25.729	1.00	9.26	L	C
ATOM	4091	CU	LEU	134	100.275	-21.746	27.892	1.00	9.75	L	C
ATOM	4092	C	LEU	134	99.532	-23.457	24.001	1.00	33.88	L	C
ATOM	4093	O	LEU	134	99.820	-24.595	24.378	1.00	33.96	L	C
ATOM	4094	N	LEU	133	100.206	-22.802	23.040	1.00	23.69	L	C
ATOM	4095	CA	LEU	135	101.406	-23.037	23.037	1.00	1.87	L	C
ATOM	4096	CB	LEU	135	100.353	-23.150	20.926	1.00	4.32	L	C
ATOM	4097	CD	LEU	135	100.337	-24.016	20.168	1.00	4.32	L	C
ATOM	4098	CE1	LEU	135	98.362	-22.751	20.672	1.00	1.12	L	C
ATOM	4099	CE2	LEU	135	100.392	-22.713	18.681	1.00	20.93	L	C
ATOM	4100	C	LEU	135	102.454	-22.437	22.097	1.00	29.83	L	C
ATOM	4101	O	LEU	135	100.401	-22.216	22.977	1.00	30.81	L	C
ATOM	4102	N	ASN	136	103.394	-23.047	23.810	1.00	17.75	L	C
ATOM	4103	CA	ASN	136	104.392	-22.299	24.555	1.00	15.03	L	C
ATOM	4104	CB	ASN	136	104.179	-22.576	24.016	1.00	20.93	L	C
ATOM	4105	CD	ASN	136	104.905	-21.615	26.885	1.00	19.57	L	C
ATOM	4106	CE1	ASN	136	105.947	-22.017	27.666	1.00	26.01	L	C
ATOM	4107	CE2	ASN	136	104.569	-20.327	26.769	1.00	19.54	L	C
ATOM	4108	C	ASN	136	105.856	-22.526	24.232	1.00	16.78	L	C
ATOM	4109	O	ASN	136	105.865	-21.864	25.173	1.00	27.19	L	C
ATOM	4110	N	ASN	137	106.619	-21.437	24.240	1.00	28.11	L	C
ATOM	4111	CA	ASN	137	108.053	-21.425	23.250	1.00	18.82	L	C
ATOM	4112	CB	ASN	137	108.065	-21.864	25.173	1.00	27.19	L	C
ATOM	4113	CD	ASN	137	108.594	-20.986	26.287	1.00	24.17	L	C
ATOM	4114	CE1	ASN	137	108.057	-21.951	26.281	1.00	19.30	L	C
ATOM	4115	CE2	ASN	137	109.009	-23.468	27.558	1.00	29.25	L	C
ATOM	4116	C	ASN	137	108.486	-22.792	27.783	1.00	29.44	L	C
ATOM	4117	O	ASN	137	109.125	-23.324	28.977	1.00	28.31	L	C
ATOM	4118	N	PRO	138	108.152	-21.880	21.571	1.00	45.01	L	C
ATOM	4119	CA	PRO	138	108.557	-22.652	20.432	1.00	41.21	L	C
ATOM	4120	CB	PRO	138	107.362	-21.861	19.777	1.00	33.11	L	C
ATOM	4121	CD	PRO	138	106.230	-22.452	19.442	1.00	20.89	L	C
ATOM	4122	CE1	PRO	138	105.142	-22.703	20.493	1.00	19.63	L	C
ATOM	4123	CE2	PRO	138	106.056	-21.993	18.137	1.00	19.93	L	C
ATOM	4124	CE1	PRO	138	104.289	-21.189	20.334	1.00	11.54	L	C
ATOM	4125	CE2	PRO	138	105.010	-20.118	17.818	1.00	16.52	L	C
ATOM	4126	C	PRO	138	104.118	-20.710	18.818	1.00	14.07	L	C
ATOM	4127	C	PRO	138	109.248	-21.754	19.369	1.00	11.91	L	C
ATOM	4128	O	PRO	138	109.456	-20.594	19.559	1.00	35.37	L	C
ATOM	4129	N	TYR	139	109.606	-22.437	18.267	1.00	17.70	L	C
ATOM	4130	CA	TYR	139	110.283	-21.757	17.159	1.00	28.43	L	C
ATOM	4131	CB	TYR	139	111.660	-21.300	17.579	1.00	31.56	L	C
ATOM	4132	CD	TYR	139	112.317	-20.472	16.902	1.00	34.46	L	C
ATOM	4133	CE1	TYR	139	112.407	-20.083	16.902	1.00	26.49	L	C
ATOM	4134	CE2	TYR	139	112.725	-18.327	15.442	1.00	25.20	L	C
ATOM	4135	CE3	TYR	139	112.974	-21.083	15.428	1.00	25.20	L	C
ATOM	4136	CE4	TYR	139	113.490	-20.336	14.386	1.00	25.20	L	C
ATOM	4137	CE5	TYR	139	113.358	-18.960	14.407	1.00	25.20	L	C
ATOM	4138	CE6	TYR	139	113.420	-18.216	13.353	1.00	18.42	L	C
ATOM	4139	C	TYR	139	110.447	-22.917	16.166	1.00	20.32	L	C
ATOM	4140	O	TYR	139	110.798	-24.022	16.250	1.00	25.35	L	C
ATOM	4141	N	LEU	140	110.223	-22.462	14.876	1.00	34.32	L	C
ATOM	4142	CA	PRO	140	104.342	-23.783	13.937	1.00	6.42	L	C
ATOM	4143	CB	PRO	140	109.631	-22.444	14.171	1.00	30.42	L	C
ATOM	4144	CD	PRO	140	109.631	-22.444	14.171	1.00	30.42	L	C
ATOM	4145	CE1	PRO	140	109.631	-22.444	14.171	1.00	30.42	L	C
ATOM	4146	CE2	PRO	140	109.631	-22.444	14.171	1.00	30.42	L	C
ATOM	4147	O	PRO	140	107.810	-21.612	15.466	1.00	29.36	L	C
ATOM	4148	N	ARG	141	108.113	-19.756	14.203	1.00	22.85	L	C
ATOM	4149	CA	ARG	141	106.971	-18.315	15.588	1.00	27.78	L	C
ATOM	4150	CB	ARG	141	106.931	-17.657	14.148	1.00	21.70	L	C
ATOM	4151	CD	ARG	141	106.753	-16.753	14.473	1.00	37.20	L	C
ATOM	4152	CE1	ARG	141	106.157	-15.358	14.129	1.00	43.00	L	C
ATOM	4153	CE2	ARG	141	105.187	-14.146	14.864	1.00	43.10	L	C
ATOM	4154	CE3	ARG	141	104.021	-12.188	13.995	1.00	43.00	L	C
ATOM	4155	CE4	ARG	141	103.642	-14.941	12.960	1.00	19.57	L	C
ATOM	4156	CE5	ARG	141	103.173	-13.262	14.464	1.00	42.44	L	C
ATOM	4157	C	ARG	141	105.648	-19.780	14.860	1.00	26.82	L	C
ATOM	4158	O	ARG	141	104.585	-18.815	14.537	1.00	24.71	L	C
ATOM	4159	N	GLU	142	102.860	-20.445	12.774	1.00	24.33	L	C
ATOM	4160	CA	GLU	142	104.756	-21.912	13.091	1.00	7.98	L	C
ATOM	4161	CB	GLU	142	105.175	-21.550	10.725	1.00	24.33	L	C

Fig. 19: A-59

ATOM	4235	O	ASP	150	82.737	-34.603	17.268	1.00	23.76	L	O
ATOM	4236	H	ASP	151	84.800	-34.161	18.007	1.00	36.75	L	C
ATOM	4237	CA	ASP	151	85.493	-34.524	16.789	1.00	39.42	L	C
ATOM	4238	CB	ASP	151	85.425	-35.041	16.614	1.00	29.22	L	C
ATOM	4239	CD	ASP	151	86.220	-36.776	17.683	1.00	38.58	L	C
ATOM	4240	CE1	ASP	151	87.450	-36.726	17.486	1.00	42.16	L	C
ATOM	4241	CE2	ASP	151	85.522	-37.430	18.608	1.00	39.63	L	C
ATOM	4242	C	ASP	151	84.985	-33.778	15.557	1.00	39.90	L	C
ATOM	4243	O	ASP	151	85.224	-35.183	14.425	1.00	41.98	L	C
ATOM	4244	N	ALA	152	84.293	-32.672	15.793	1.00	26.76	L	C
ATOM	4245	CA	ALA	152	83.802	-31.836	14.703	1.00	28.42	L	C
ATOM	4246	CB	ALA	152	82.421	-31.261	13.034	1.00	1.87	L	C
ATOM	4247	CD	ALA	152	84.801	-30.698	14.301	1.00	30.47	L	C
ATOM	4248	CE1	ALA	152	84.940	-29.813	13.975	1.00	32.16	L	C
ATOM	4249	CE2	ALA	152	85.502	-30.724	13.375	1.00	37.66	L	C
ATOM	4250	C	LEU	153	86.470	-29.886	11.656	1.00	33.69	L	C
ATOM	4251	CB	LEU	153	87.944	-28.864	11.005	1.00	36.74	L	C
ATOM	4252	CD	LEU	153	87.944	-28.864	11.005	1.00	36.74	L	C
ATOM	4253	CE1	LEU	153	88.599	-28.394	12.004	1.00	35.80	L	C
ATOM	4254	CE2	LEU	153	85.796	-28.315	13.206	1.00	37.53	L	C
ATOM	4255	C	LEU	153	86.432	-28.150	12.870	1.00	37.53	L	C
ATOM	4256	N	GLN	154	86.524	-27.342	13.732	1.00	42.87	L	C
ATOM	4257	CA	GLN	154	85.984	-26.005	13.881	1.00	40.81	L	C
ATOM	4258	CB	GLN	154	86.146	-25.438	15.255	1.00	24.84	L	C
ATOM	4259	CD	GLN	154	85.493	-26.133	16.403	1.00	25.94	L	C
ATOM	4260	CE1	GLN	154	84.146	-26.162	16.233	1.00	27.76	L	C
ATOM	4261	CE2	GLN	154	83.435	-25.115	16.127	1.00	30.96	L	C
ATOM	4262	CE3	GLN	154	83.584	-27.365	16.176	1.00	40.20	L	C
ATOM	4263	CE4	GLN	154	86.574	-25.119	17.791	1.00	40.20	L	C
ATOM	4264	C	GLN	154	86.568	-23.257	13.306	1.00	44.34	L	C
ATOM	4265	N	SER	155	85.833	-24.146	12.259	1.00	42.27	L	C
ATOM	4266	N	SER	155	85.833	-24.146	12.259	1.00	42.27	L	C
ATOM	4267	CB	SER	155	85.770	-23.768	9.952	1.00	47.84	L	C
ATOM	4268	CD	SER	155	86.218	-23.035	8.872	1.00	49.58	L	C
ATOM	4269	CE1	SER	155	85.693	-21.888	11.600	1.00	40.94	L	C
ATOM	4270	CE2	SER	155	86.208	-20.864	11.160	1.00	40.94	L	C
ATOM	4271	O	SER	155	84.523	-21.877	12.274	1.00	21.85	L	C
ATOM	4272	N	GLY	156	83.986	-20.610	12.702	1.00	22.33	L	C
ATOM	4273	CA	GLY	156	84.733	-19.585	13.544	1.00	22.18	L	C
ATOM	4274	CB	GLY	156	85.518	-18.793	13.032	1.00	19.16	L	C
ATOM	4275	CD	GLY	156	84.484	-18.595	14.850	1.00	39.68	L	C
ATOM	4276	CE1	GLY	156	85.088	-18.595	15.857	1.00	48.00	L	C
ATOM	4277	CE2	GLY	156	83.992	-17.700	16.281	1.00	106.22	L	C
ATOM	4278	CE3	GLY	156	83.201	-16.977	15.200	1.00	109.54	L	C
ATOM	4279	CE4	GLY	156	81.874	-16.999	15.313	1.00	114.95	L	C
ATOM	4280	N	ASP	157	86.059	-16.997	16.790	1.00	43.01	L	C
ATOM	4281	N	ASP	157	86.059	-16.997	16.790	1.00	43.01	L	C
ATOM	4282	N	ASP	157	86.059	-16.997	16.790	1.00	43.01	L	C
ATOM	4283	N	ASP	157	86.059	-16.997	16.790	1.00	43.01	L	C
ATOM	4284	N	SER	158	87.299	-18.635	16.520	1.00	40.44	L	C
ATOM	4285	CA	SER	158	86.978	-18.635	16.520	1.00	40.44	L	C
ATOM	4286	CB	SER	158	86.978	-18.635	16.520	1.00	40.44	L	C
ATOM	4287	CD	SER	158	86.978	-18.635	16.520	1.00	40.44	L	C
ATOM	4288	CE1	SER	158	89.463	-20.069	15.757	1.00	34.25	L	C
ATOM	4289	CE2	SER	158	89.463	-20.069	15.757	1.00	34.25	L	C
ATOM	4290	C	SER	158	89.157	-19.092	15.992	1.00	32.27	L	C
ATOM	4291	N	GLN	159	90.238	-17.700	16.281	1.00	106.22	L	C
ATOM	4292	CB	GLN	159	90.238	-17.700	16.281	1.00	106.22	L	C
ATOM	4293	CD	GLN	159	90.238	-17.700	16.281	1.00	106.22	L	C
ATOM	4294	CE1	GLN	159	90.238	-17.700	16.281	1.00	106.22	L	C
ATOM	4295	CE2	GLN	159	90.238	-17.700	16.281	1.00	106.22	L	C
ATOM	4296	CE3	GLN	159	90.238	-17.700	16.281	1.00	106.22	L	C
ATOM	4297	C	GLN	159	90.238	-17.700	16.281	1.00	106.22	L	C
ATOM	4298	O	GLN	159	90.238	-17.700	16.281	1.00	106.22	L	C
ATOM	4299	N	GLN	159	90.238	-17.700	16.281	1.00	106.22	L	C
ATOM	4300	CA	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4301	CB	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4302	CD	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4303	CE1	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4304	CE2	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4305	CE3	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4306	C	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4307	N	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4308	CA	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4309	CB	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4310	CD	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4311	CE1	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4312	CE2	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4313	CE3	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4314	C	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4315	N	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4316	CA	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4317	CB	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4318	CD	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4319	CE1	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4320	CE2	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4321	CE3	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4322	C	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4323	N	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4324	CA	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4325	CB	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4326	CD	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4327	CE1	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4328	CE2	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4329	CE3	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4330	C	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4331	N	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4332	CA	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4333	CB	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4334	CD	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4335	CE1	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4336	CE2	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4337	CE3	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4338	C	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4339	N	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4340	CA	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4341	CB	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4342	CD	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4343	CE1	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4344	CE2	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4345	CE3	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4346	C	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4347	N	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4348	CA	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4349	CB	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4350	CD	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4351	CE1	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4352	CE2	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4353	CE3	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4354	C	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4355	N	GLN	160	94.872	-16.510	17.865	1.00	24.49	L	C
ATOM	4356	CA	GLN	160	94.872	-16.510					

Fig. 19: A-61

ATOM	4381	C	SER	170	112.995	-17.042	20.825	1.00	25.42	L	C
ATOM	4382	O	SER	170	112.916	-17.345	19.672	1.00	28.18	L	C
ATOM	4383	M	THR	171	112.071	-17.411	21.702	1.00	22.07	L	M
ATOM	4384	CA	THR	171	110.946	-18.222	21.247	1.00	22.14	L	C
ATOM	4385	CB	THR	171	110.458	-19.405	22.032	1.00	16.83	L	C
ATOM	4386	OG1	THR	171	110.127	-18.911	23.452	1.00	18.93	L	C
ATOM	4387	CD2	THR	171	111.939	-20.191	22.474	1.00	18.13	L	C
ATOM	4388	C	THR	171	109.657	-17.427	21.064	1.00	26.83	L	C
ATOM	4389	O	THR	171	109.601	-16.235	21.327	1.00	31.48	L	C
ATOM	4390	N	THR	172	108.633	-18.147	20.606	1.00	22.97	L	C
ATOM	4391	CA	THR	172	107.297	-17.600	20.373	1.00	6.45	L	C
ATOM	4392	CB	THR	172	106.934	-17.706	18.894	1.00	43.65	L	C
ATOM	4393	CD	THR	172	107.803	-18.894	17.874	1.00	37.18	L	C
ATOM	4394	CD1	THR	172	107.652	-15.507	17.865	1.00	32.97	L	C
ATOM	4395	CE1	THR	172	108.438	-14.759	16.977	1.00	32.97	L	C
ATOM	4396	CD2	THR	172	108.776	-15.508	17.182	1.00	37.87	L	C
ATOM	4397	CE2	THR	172	109.565	-16.774	16.296	1.00	34.76	L	C
ATOM	4398	O	THR	172	109.354	-15.405	16.194	1.00	32.97	L	C
ATOM	4399	OG	THR	172	110.163	-14.703	15.294	1.00	32.97	L	C
ATOM	4400	C	THR	172	106.255	-18.364	21.232	1.00	6.45	L	C
ATOM	4401	O	THR	172	106.431	-19.539	21.528	1.00	5.78	L	C
ATOM	4402	N	SER	173	105.183	-17.687	21.600	1.00	23.67	L	M
ATOM	4403	CA	SER	173	104.123	-18.323	22.770	1.00	25.48	L	C
ATOM	4404	CB	SER	173	103.165	-19.802	23.834	1.00	31.18	L	C
ATOM	4405	OG	SER	173	105.281	-18.492	24.468	1.00	25.15	L	C
ATOM	4406	C	SER	173	102.836	-17.486	21.735	1.00	26.94	L	C
ATOM	4407	O	SER	173	102.611	-16.699	21.473	1.00	27.36	L	C
ATOM	4408	N	LEU	174	101.580	-18.857	21.474	1.00	22.39	L	C
ATOM	4409	CA	LEU	174	100.734	-18.593	20.781	1.00	25.45	L	C
ATOM	4410	CB	LEU	174	100.836	-19.238	19.359	1.00	22.33	L	C
ATOM	4411	CD	LEU	174	99.682	-19.165	18.425	1.00	13.39	L	C
ATOM	4412	CD2	LEU	174	100.257	-18.296	17.013	1.00	17.21	L	C
ATOM	4413	CD3	LEU	174	98.663	-20.257	18.769	1.00	10.23	L	C
ATOM	4414	C	LEU	174	99.510	-19.075	21.362	1.00	27.64	L	C
ATOM	4415	O	LEU	174	99.542	-20.121	22.229	1.00	30.82	L	C
ATOM	4416	N	SER	175	98.433	-18.306	22.470	1.00	22.56	L	M
ATOM	4417	CA	SER	175	97.208	-19.451	18.251	1.00	27.64	L	C
ATOM	4418	CB	SER	175	96.913	-17.744	23.292	1.00	28.99	L	C
ATOM	4419	OG	SER	175	96.487	-16.378	22.734	1.00	32.45	L	C
ATOM	4420	C	SER	175	95.039	-18.693	21.234	1.00	28.40	L	C
ATOM	4421	O	SER	175	95.733	-17.718	20.531	1.00	30.81	L	C
ATOM	4422	N	SER	175	95.316	-19.829	21.181	1.00	27.64	L	C
ATOM	4423	CA	SER	176	94.125	-19.957	20.346	1.00	32.77	L	C
ATOM	4424	CB	SER	176	94.154	-21.247	19.514	1.00	30.71	L	C
ATOM	4425	OG	SER	176	93.247	-20.176	18.421	1.00	30.34	L	C
ATOM	4426	C	SER	176	92.985	-19.991	21.352	1.00	29.41	L	C
ATOM	4427	O	SER	176	93.042	-20.712	22.350	1.00	29.36	L	C
ATOM	4428	N	THR	177	91.963	-19.183	21.118	1.00	38.41	L	C
ATOM	4429	CA	THR	177	90.846	-19.136	22.042	1.00	37.60	L	C
ATOM	4430	CB	THR	177	90.742	-17.741	22.704	1.00	37.60	L	C
ATOM	4431	OG1	THR	177	92.000	-17.359	23.318	1.00	10.13	L	C
ATOM	4432	OG2	THR	177	89.631	-17.728	23.773	1.00	3.94	L	C
ATOM	4433	C	THR	177	89.551	-18.454	23.321	1.00	37.60	L	C
ATOM	4434	O	THR	177	89.133	-18.709	20.428	1.00	37.03	L	C
ATOM	4435	N	LEU	178	88.941	-20.584	21.669	1.00	33.89	L	M
ATOM	4436	CA	LEU	178	87.692	-21.015	21.972	1.00	25.44	L	C
ATOM	4437	CB	LEU	178	87.587	-22.542	21.059	1.00	26.21	L	C
ATOM	4438	OG	LEU	178	86.281	-23.170	20.539	1.00	27.64	L	C
ATOM	4439	CD	LEU	178	86.077	-20.824	19.070	1.00	27.77	L	C
ATOM	4440	CD2	LEU	178	86.367	-24.693	20.730	1.00	13.35	L	C
ATOM	4441	C	LEU	178	86.552	-25.412	20.901	1.00	32.77	L	C
ATOM	4442	O	LEU	178	86.476	-20.589	23.120	1.00	29.14	L	C
ATOM	4443	N	THR	179	85.669	-19.683	21.244	1.00	21.74	L	M
ATOM	4444	CA	THR	179	84.598	-19.053	21.981	1.00	25.45	L	C
ATOM	4445	CB	THR	179	84.804	-17.547	22.031	1.00	33.66	L	C
ATOM	4446	OG1	THR	179	83.651	-16.729	22.884	1.00	34.44	L	C
ATOM	4447	OG2	THR	179	83.056	-17.005	23.017	1.00	35.17	L	C
ATOM	4448	C	THR	179	83.223	-19.377	21.430	1.00	32.00	L	C
ATOM	4449	O	THR	179	82.938	-19.104	21.751	1.00	32.77	L	C
ATOM	4450	N	LEU	180	82.598	-19.981	22.798	1.00	32.07	L	M
ATOM	4451	CA	LEU	180	81.035	-20.349	21.922	1.00	33.71	L	C
ATOM	4452	CB	LEU	180	80.816	-21.811	21.528	1.00	30.85	L	C
ATOM	4453	OG	LEU	180	82.059	-22.804	21.881	1.00	33.56	L	C

Fig. 19: A-63

ATOM	4527	CA	LVS	189	81.334	-23.445	25.281	1.00	33.86	L	C
ATOM	4528	CB	LVS	189	81.136	-24.957	25.252	1.00	45.10	L	C
ATOM	4529	CD	LVS	189	79.898	-25.534	25.815	1.00	47.03	L	C
ATOM	4530	CE	LVS	189	79.974	-27.041	25.887	1.00	53.76	L	C
ATOM	4531	CE	LVS	189	79.597	-27.680	24.685	1.00	59.30	L	C
ATOM	4532	NZ	LVS	189	78.694	-24.545	23.784	1.00	59.64	L	C
ATOM	4533	C	LVS	189	82.831	-33.135	25.201	1.00	33.18	L	C
ATOM	4534	O	LVS	189	82.435	-32.487	26.155	1.00	36.45	L	C
ATOM	4535	N	VAL	190	83.435	-38.482	24.065	1.00	39.67	L	C
ATOM	4536	CA	VAL	190	84.860	-33.260	23.916	1.00	35.33	L	C
ATOM	4537	CB	VAL	190	85.146	-34.439	23.314	1.00	33.71	L	C
ATOM	4538	OG1	VAL	190	85.356	-35.648	24.655	1.00	26.86	L	C
ATOM	4539	OG2	VAL	190	84.480	-34.657	23.855	1.00	36.79	L	C
ATOM	4540	C	VAL	190	82.249	-31.957	23.170	1.00	35.17	L	C
ATOM	4541	O	VAL	190	84.656	-31.643	23.141	1.00	36.62	L	C
ATOM	4542	N	THR	191	86.256	-33.334	23.192	1.00	27.65	L	M
ATOM	4543	CA	THR	191	86.802	-38.403	23.105	1.00	27.65	L	M
ATOM	4544	CB	THR	191	86.954	-28.929	23.052	1.00	16.61	L	C
ATOM	4545	OG	THR	191	85.169	-28.475	24.056	1.00	23.44	L	C
ATOM	4546	OG1	THR	191	84.694	-27.650	23.030	1.00	27.57	L	C
ATOM	4547	OG2	THR	191	83.322	-27.700	22.929	1.00	29.04	L	C
ATOM	4548	CD	THR	191	84.178	-28.937	24.091	1.00	24.37	L	C
ATOM	4549	CE1	THR	191	82.838	-28.592	24.894	1.00	25.88	L	C
ATOM	4550	CE2	THR	191	82.419	-27.773	23.859	1.00	28.22	L	C
ATOM	4551	C	THR	191	81.097	-27.419	23.745	1.00	30.92	L	C
ATOM	4552	O	THR	191	88.295	-30.381	23.010	1.00	28.07	L	C
ATOM	4553	C	THR	191	88.946	-30.821	21.940	1.00	29.13	L	C
ATOM	4554	N	ALA	192	88.837	-30.159	21.822	1.00	17.93	L	M
ATOM	4555	CA	ALA	192	90.246	-30.425	21.221	1.00	13.94	L	C
ATOM	4556	CB	ALA	192	90.424	-31.850	21.160	1.00	12.34	L	C
ATOM	4557	C	ALA	192	90.931	-29.489	20.640	1.00	14.27	L	C
ATOM	4558	O	ALA	192	90.271	-28.085	19.883	1.00	14.89	L	C
ATOM	4559	N	CYS	193	92.234	-29.162	20.787	1.00	20.91	L	C
ATOM	4560	CA	CYS	193	93.025	-28.544	19.883	1.00	19.50	L	C
ATOM	4561	CB	CYS	193	94.268	-29.301	19.502	1.00	17.29	L	C
ATOM	4562	O	CYS	193	95.057	-29.723	20.252	1.00	15.43	L	C
ATOM	4563	OG	CYS	193	93.261	-27.803	20.490	1.00	44.89	L	C
ATOM	4564	OG1	CYS	193	94.412	-27.194	21.962	1.00	52.58	L	C
ATOM	4565	N	GLU	194	94.411	-29.480	18.195	1.00	24.90	L	M
ATOM	4566	CA	GLU	194	95.522	-30.193	17.600	1.00	29.90	L	C
ATOM	4567	CB	GLU	194	95.004	-30.956	16.384	1.00	66.26	L	C
ATOM	4568	OG	GLU	194	95.979	-31.887	15.718	1.00	77.97	L	C
ATOM	4569	CD	GLU	194	95.392	-32.479	14.651	1.00	83.25	L	C
ATOM	4570	OG1	GLU	194	95.276	-31.738	13.462	1.00	80.00	L	C
ATOM	4571	OG2	GLU	194	95.028	-33.674	14.477	1.00	89.05	L	C
ATOM	4572	C	GLU	194	96.646	-30.138	17.175	1.00	75.27	L	C
ATOM	4573	O	GLU	194	96.204	-28.171	16.539	1.00	23.30	L	C
ATOM	4574	N	VAL	195	97.738	-29.373	17.537	1.00	28.07	L	C
ATOM	4575	CA	VAL	195	98.941	-30.193	16.483	1.00	34.83	L	C
ATOM	4576	CB	VAL	195	99.715	-28.048	18.403	1.00	15.18	L	C
ATOM	4577	OG	VAL	195	98.969	-27.268	19.399	1.00	16.15	L	C
ATOM	4578	OG1	VAL	195	99.715	-28.048	18.403	1.00	15.18	L	C
ATOM	4579	OG2	VAL	195	98.969	-27.268	19.399	1.00	16.15	L	C
ATOM	4580	C	VAL	195	99.715	-28.048	18.403	1.00	15.18	L	C
ATOM	4581	N	THR	196	100.190	-30.340	15.157	1.00	43.12	L	C
ATOM	4582	CA	THR	196	101.063	-28.876	14.333	1.00	46.45	L	C
ATOM	4583	CB	THR	196	101.063	-28.876	14.333	1.00	46.45	L	C
ATOM	4584	OG1	THR	196	99.001	-28.673	12.909	1.00	36.35	L	C
ATOM	4585	OG2	THR	196	99.001	-28.673	12.909	1.00	36.35	L	C
ATOM	4586	C	THR	196	102.233	-27.927	14.121	1.00	42.04	L	C
ATOM	4587	O	THR	196	102.049	-26.710	14.003	1.00	37.77	L	C
ATOM	4588	N	THR	196	101.063	-28.876	14.333	1.00	46.45	L	C
ATOM	4589	CA	THR	196	104.623	-27.653	14.217	1.00	29.77	L	C
ATOM	4590	CB	THR	196	104.623	-27.653	14.217	1.00	29.77	L	C
ATOM	4591	OG	THR	196	105.867	-27.172	13.554	1.00	21.27	L	C
ATOM	4592	OG1	THR	196	105.867	-27.172	13.554	1.00	21.27	L	C
ATOM	4593	OG2	THR	196	104.623	-24.761	13.953	1.00	17.44	L	C
ATOM	4594	CD	THR	196	104.623	-24.761	13.953	1.00	17.44	L	C
ATOM	4595	CE1	THR	196	107.944	-25.274	15.923	1.00	22.47	L	C
ATOM	4596	CE2	THR	196	107.944	-25.274	15.923	1.00	22.47	L	C
ATOM	4597	NZ	THR	196	107.093	-24.264	15.854	1.00	24.76	L	M
ATOM	4598	C	THR	196	107.093	-24.264	15.854	1.00	24.76	L	M
ATOM	4599	O	THR	196	105.952	-25.629	13.875	1.00	28.24	L	C
ATOM	4600	N	THR	196	105.952	-25.629	13.875	1.00	28.24	L	C
ATOM	4601	C	THR	196	106.728	-27.687	13.000	1.00	26.46	L	C
ATOM	4602	O	THR	196	106.728	-27.687	13.000	1.00	26.46	L	C

Fig. 19: A-65

ATOM	4673	CEI	PIHE	208	88.879	-28.298	26.990	1.00	15.93	L	C
ATOM	4674	CEI	PIHE	208	88.846	-28.729	28.182	1.00	14.24	L	C
ATOM	4675	CEI	PIHE	208	87.602	-27.925	27.330	1.00	20.99	L	C
ATOM	4676	C	PIHE	208	87.536	-32.873	27.472	1.00	45.59	L	C
ATOM	4677	O	PIHE	208	87.168	-32.576	28.335	1.00	47.78	L	C
ATOM	4678	M	ASN	209	86.703	-33.293	28.420	1.00	24.67	L	M
ATOM	4679	CA	ASN	209	85.257	-33.298	28.420	1.00	27.05	L	C
ATOM	4680	CB	ASN	209	84.751	-34.765	28.623	1.00	34.15	L	C
ATOM	4681	CD	ASN	209	85.664	-35.913	28.172	1.00	33.97	L	C
ATOM	4682	CE	ASN	209	85.777	-36.941	28.172	1.00	31.01	L	C
ATOM	4683	CEI	ASN	209	86.304	-35.732	27.031	1.00	27.05	L	C
ATOM	4684	C	ASN	209	84.630	-32.370	29.160	1.00	29.95	L	C
ATOM	4685	O	ASN	209	85.203	-32.108	29.160	1.00	31.18	L	C
ATOM	4686	M	ARG	210	83.473	-31.800	28.805	1.00	15.88	L	M
ATOM	4687	CA	ARG	210	82.810	-30.829	29.687	1.00	21.05	L	C
ATOM	4688	CB	ARG	210	81.327	-30.751	29.687	1.00	31.19	L	C
ATOM	4689	CD	ARG	210	81.027	-29.666	28.361	1.00	32.77	L	C
ATOM	4690	CE	ARG	210	79.656	-29.104	26.627	1.00	36.35	L	C
ATOM	4691	CEI	ARG	210	76.656	-30.166	26.627	1.00	41.72	L	C
ATOM	4692	C	ARG	210	77.502	-30.095	29.282	1.00	45.49	L	C
ATOM	4693	M	ARG	210	77.204	-29.008	28.981	1.00	46.04	L	M
ATOM	4694	CA	ARG	210	76.655	-31.112	29.232	1.00	47.73	L	C
ATOM	4695	C	ARG	210	82.864	-31.252	31.137	1.00	22.05	L	C
ATOM	4696	O	ARG	210	82.952	-32.440	31.408	1.00	23.93	L	C
ATOM	4697	M	GLV	211	83.095	-30.291	32.048	1.00	53.59	L	M
ATOM	4698	CA	GLV	211	83.257	-30.678	33.447	1.00	53.99	L	C
ATOM	4699	C	GLV	211	84.740	-31.088	33.630	1.00	53.99	L	C
ATOM	4700	O	GLV	211	85.665	-30.312	33.387	1.00	53.99	L	C
ATOM	4701	M	GLV	211	84.842	-32.346	34.046	1.00	80.85	L	M
ATOM	4702	CA	GLV	212	86.287	-32.890	34.236	1.00	80.85	L	C
ATOM	4703	CB	GLV	212	86.995	-31.004	32.971	1.00	34.97	L	C
ATOM	4704	CD	GLV	212	86.956	-31.888	36.849	1.00	34.97	L	C
ATOM	4705	CE	GLV	212	88.691	-34.311	31.435	1.00	34.07	L	C
ATOM	4706	CEI	GLV	212	89.603	-34.593	31.095	1.00	34.07	L	C
ATOM	4707	O	GLV	212	87.923	-34.123	30.468	1.00	34.07	L	C
ATOM	4708	C	GLV	212	87.134	-32.080	33.227	1.00	80.95	L	C
ATOM	4709	O	PRO	212	86.690	-31.241	31.037	1.00	26.95	L	C
ATOM	4710	M	CYS	213	88.341	-32.566	35.516	1.00	81.74	L	M
ATOM	4711	CA	CYS	213	89.243	-31.893	35.516	1.00	81.74	L	C
ATOM	4712	CB	CYS	213	88.990	-31.374	37.883	1.00	54.42	L	C
ATOM	4713	CD	CYS	213	87.479	-31.701	38.456	1.00	54.42	L	C
ATOM	4714	C	CYS	213	90.715	-32.123	36.095	1.00	21.74	L	C
ATOM	4715	O	CYS	213	90.996	-32.758	35.051	1.00	81.74	L	C
ATOM	4716	OXY	CYS	213	91.581	-31.647	36.863	1.00	72.88	L	C
ATOM	4717	M	THR	145	117.831	-61.482	6.345	1.00	34.74	M	C
ATOM	4718	CB	THR	145	114.226	-73.843	15.327	1.00	72.71	M	C
ATOM	4719	CDI	THR	145	113.673	-74.174	16.146	1.00	72.71	M	C
ATOM	4720	CEI	THR	145	115.408	-66.069	14.426	1.00	72.71	M	C
ATOM	4721	C	THR	145	113.665	-71.399	15.485	1.00	109.74	M	C
ATOM	4722	O	THR	145	113.590	-74.294	14.943	1.00	110.10	M	C
ATOM	4723	M	THR	145	113.957	-72.996	14.632	1.00	108.12	M	C
ATOM	4724	CA	THR	145	113.414	-72.677	14.686	1.00	107.72	M	C
ATOM	4725	CB	THR	146	113.963	-71.561	16.769	1.00	19.22	M	C
ATOM	4726	CD	THR	146	114.224	-70.425	17.693	1.00	77.37	M	C
ATOM	4727	CE	THR	146	115.554	-70.620	18.377	1.00	80.28	M	C
ATOM	4728	CEI	THR	146	115.640	-71.886	18.208	1.00	80.28	M	C
ATOM	4729	C	THR	146	115.952	-72.001	19.955	1.00	80.28	M	C
ATOM	4730	O	THR	146	117.150	-72.929	17.412	1.00	80.28	M	C
ATOM	4731	OXY	THR	146	117.858	-71.059	19.712	1.00	80.28	M	C
ATOM	4732	C	THR	146	113.077	-70.200	18.620	1.00	77.79	M	C
ATOM	4733	O	THR	146	112.818	-68.018	15.511	1.00	42.40	M	C
ATOM	4734	M	LEU	147	112.383	-69.081	18.432	1.00	43.47	M	C
ATOM	4735	CA	LEU	147	111.265	-68.710	19.268	1.00	43.47	M	C
ATOM	4736	CB	LEU	147	109.936	-68.785	18.525	1.00	51.95	M	C
ATOM	4737	CD	LEU	147	109.450	-69.852	17.707	1.00	52.14	M	C
ATOM	4738	CEI	LEU	147	110.464	-70.196	17.407	1.00	47.35	M	C
ATOM	4739	C	LEU	147	108.114	-69.607	17.060	1.00	53.99	M	C
ATOM	4740	O	LEU	147	111.461	-67.281	19.756	1.00	41.89	M	C
ATOM	4741	O	LEU	148	112.077	-66.170	20.058	1.00	28.74	M	C
ATOM	4742	M	ASP	148	110.944	-66.988	20.945	1.00	31.29	M	C
ATOM	4743	CA	ASP	148	110.774	-65.440	21.447	1.00	32.78	M	C
ATOM	4744	CB	ASP	148	111.394	-65.442	19.850	1.00	22.40	M	C
ATOM	4745	CD	ASP	148	112.897	-65.718	23.133	1.00	32.40	M	C

Fig. 19: A-67

ATOM	4819	O	SER	158	89.527	-47.602	16.984	1.00	16.16	B	O
ATOM	4820	M	ILE	159	91.245	-48.269	18.257	1.00	19.55	B	M
ATOM	4821	CA	ILE	159	92.013	-48.722	17.120	1.00	24.15	B	C
ATOM	4822	CB	ILE	159	93.423	-49.203	17.541	1.00	21.45	B	C
ATOM	4823	CDI	ILE	159	94.256	-49.546	16.307	1.00	21.36	B	C
ATOM	4824	CEI	ILE	159	91.293	-50.411	18.471	1.00	26.23	B	C
ATOM	4825	CEI	ILE	159	92.779	-51.664	17.787	1.00	31.39	B	C
ATOM	4826	C	ILE	159	92.204	-47.597	16.089	1.00	28.46	B	C
ATOM	4827	O	ILE	159	92.638	-50.622	16.434	1.00	27.87	B	C
ATOM	4828	M	TYR	160	91.653	-47.876	14.832	1.00	56.09	B	M
ATOM	4829	CA	TYR	160	91.259	-46.886	13.786	1.00	58.99	B	C
ATOM	4830	CB	TYR	160	90.931	-45.768	13.980	1.00	40.50	B	C
ATOM	4831	CD	TYR	160	90.932	-44.654	12.939	1.00	37.26	B	C
ATOM	4832	CEI	TYR	160	91.603	-44.448	13.375	1.00	38.45	B	C
ATOM	4833	CEI	TYR	160	91.602	-42.423	12.225	1.00	37.28	B	C
ATOM	4834	CDI	TYR	160	90.254	-44.803	11.702	1.00	36.62	B	C
ATOM	4835	CE	TYR	160	90.251	-45.987	10.770	1.00	37.97	B	C
ATOM	4836	C	TYR	160	90.926	-42.599	11.030	1.00	34.91	B	C
ATOM	4837	GH	TYR	160	91.696	-47.533	12.400	1.00	59.94	B	C
ATOM	4838	C	TYR	160	90.430	-47.126	12.232	1.00	65.96	B	C
ATOM	4839	O	TYR	160	92.548	-48.241	11.407	1.00	26.87	B	C
ATOM	4840	M	PRO	161	92.182	-47.499	10.002	1.00	24.03	B	C
ATOM	4841	CA	PRO	161	90.721	-46.362	11.479	1.00	26.41	B	C
ATOM	4842	CB	PRO	161	91.784	-48.785	10.075	1.00	28.41	B	C
ATOM	4843	CD	PRO	161	93.364	-45.960	9.239	1.00	31.57	B	C
ATOM	4844	C	PRO	161	95.008	-47.109	11.857	1.00	23.10	B	C
ATOM	4845	O	PRO	161	95.234	-48.238	11.413	1.00	23.09	B	C
ATOM	4846	M	TRP	162	95.856	-46.463	11.554	1.00	23.22	B	C
ATOM	4847	CA	TRP	162	97.068	-47.062	13.131	1.00	24.29	B	C
ATOM	4848	CB	TRP	162	97.922	-46.022	13.878	1.00	29.42	B	C
ATOM	4849	CD	TRP	162	99.067	-46.586	14.670	1.00	29.94	B	C
ATOM	4850	CE	TRP	162	99.004	-47.603	15.676	1.00	24.78	B	C
ATOM	4851	CEI	TRP	162	100.308	-47.769	16.185	1.00	38.33	B	C
ATOM	4852	CEI	TRP	162	97.913	-48.389	16.201	1.00	24.19	B	C
ATOM	4853	CDI	TRP	162	100.269	-46.192	14.611	1.00	29.13	B	C
ATOM	4854	CEI	TRP	162	101.123	-46.998	15.516	1.00	31.00	B	C
ATOM	4855	M	TRP	162	100.607	-48.697	17.355	1.00	26.87	B	C
ATOM	4856	CA	TRP	162	98.274	-49.303	17.208	1.00	22.52	B	C
ATOM	4857	CB	TRP	162	99.580	-49.441	17.691	1.00	27.43	B	C
ATOM	4858	C	TRP	162	97.963	-47.663	11.989	1.00	26.07	B	C
ATOM	4859	O	TRP	162	98.554	-48.734	12.161	1.00	25.22	B	C
ATOM	4860	M	GLU	163	98.010	-46.979	10.943	1.00	39.64	B	C
ATOM	4861	CA	GLU	163	98.797	-47.432	9.893	1.00	41.42	B	C
ATOM	4862	CB	GLU	163	98.585	-46.509	8.485	1.00	121.99	B	C
ATOM	4863	CD	GLU	163	97.219	-46.612	9.824	1.00	128.29	B	C
ATOM	4864	C	GLU	163	97.206	-46.043	8.418	1.00	130.43	B	C
ATOM	4865	GH	GLU	163	97.894	-46.463	9.220	1.00	129.14	B	C
ATOM	4866	CEI	GLU	163	98.512	-46.929	6.187	1.00	129.29	B	C
ATOM	4867	CEI	GLU	163	98.491	-48.867	9.080	1.00	41.08	B	C
ATOM	4868	CDI	GLU	163	97.913	-48.389	9.220	1.00	37.25	B	C
ATOM	4869	M	SER	164	97.225	-49.262	9.364	1.00	24.78	B	C
ATOM	4870	CA	SER	164	96.850	-50.620	8.989	1.00	22.51	B	C
ATOM	4871	CB	SER	164	97.219	-49.303	8.343	1.00	24.78	B	C
ATOM	4872	CD	SER	164	94.722	-49.950	7.992	1.00	25.23	B	C
ATOM	4873	CE	SER	164	97.993	-52.661	9.526	1.00	59.73	B	C
ATOM	4874	C	SER	164	97.451	-51.286	11.247	1.00	21.07	B	C
ATOM	4875	O	SER	164	97.451	-51.286	11.247	1.00	21.07	B	C
ATOM	4876	M	VAL	165	97.841	-51.525	11.680	1.00	28.41	B	C
ATOM	4877	CA	VAL	165	98.722	-52.245	14.697	1.00	34.91	B	C
ATOM	4878	CB	VAL	165	97.993	-52.661	9.526	1.00	25.23	B	C
ATOM	4879	CD	VAL	165	95.509	-52.334	12.028	1.00	49.01	B	C
ATOM	4880	C	VAL	165	95.509	-52.334	12.028	1.00	49.01	B	C
ATOM	4881	GH	VAL	165	100.184	-51.248	11.678	1.00	20.94	B	C
ATOM	4882	O	VAL	165	100.613	-51.305	11.400	1.00	20.26	B	C
ATOM	4883	M	ILE	166	95.856	-46.463	11.554	1.00	23.22	B	C
ATOM	4884	CA	ILE	166	100.308	-47.769	16.185	1.00	38.33	B	C
ATOM	4885	CB	ILE	166	100.269	-46.192	14.611	1.00	29.13	B	C
ATOM	4886	CDI	ILE	166	101.123	-46.998	15.516	1.00	40.13	B	C
ATOM	4887	CEI	ILE	166	100.607	-48.697	17.355	1.00	26.87	B	C
ATOM	4888	CEI	ILE	166	100.308	-47.769	16.185	1.00	38.33	B	C
ATOM	4889	C	ILE	166	101.920	-52.073	10.123	1.00	31.71	B	C
ATOM	4890	O	ILE	166	101.920	-52.073	10.123	1.00	31.71	B	C
ATOM	4891	M	ALA	167	101.076	-51.927	9.266	1.00	22.08	B	C

Fig. 19: A-69

ATOM	4965	C	ARG	176	109.471	63.798	7.631	1.00	41.18	B	C
ATOM	4966	O	ARG	176	109.486	64.394	8.102	1.00	41.02	B	C
ATOM	4967	N	MET	176	109.970	63.195	8.660	1.00	47.15	B	M
ATOM	4968	CA	MET	176	110.777	63.821	9.678	1.00	43.63	B	C
ATOM	4969	CB	MET	176	110.320	63.183	11.065	1.00	33.29	B	C
ATOM	4970	CG	MET	176	108.969	63.920	11.456	1.00	30.19	B	C
ATOM	4971	SD	MET	176	108.444	63.366	13.073	1.00	34.33	B	C
ATOM	4972	CE	MET	176	107.601	62.739	12.619	1.00	27.84	B	C
ATOM	4973	C	MET	176	112.284	63.463	9.611	1.00	47.14	B	C
ATOM	4974	O	MET	176	112.795	62.707	9.037	1.00	47.21	B	C
ATOM	4975	N	ASP	177	112.991	64.637	10.213	1.00	51.06	B	M
ATOM	4976	CA	ASP	177	114.451	64.590	10.276	1.00	53.55	B	C
ATOM	4977	CB	ASP	177	115.047	64.744	9.883	1.00	51.95	B	C
ATOM	4978	CG	ASP	177	115.065	66.158	8.381	1.00	104.90	B	C
ATOM	4979	OD1	ASP	177	115.635	67.174	7.934	1.00	104.57	B	C
ATOM	4980	OD2	ASP	177	114.911	65.310	7.847	1.00	106.55	B	C
ATOM	4981	C	ASP	177	114.851	64.249	11.708	1.00	53.47	B	C
ATOM	4982	O	ASP	177	115.107	65.123	12.539	1.00	53.19	B	C
ATOM	4983	N	LLE	178	114.888	62.954	12.003	1.00	55.92	B	M
ATOM	4984	CA	LLE	178	115.236	62.465	13.331	1.00	56.05	B	C
ATOM	4985	CB	LLE	178	114.719	61.094	13.543	1.00	33.37	B	C
ATOM	4986	OD1	LLE	178	115.223	62.410	14.790	1.00	31.65	B	C
ATOM	4987	OD2	LLE	178	113.191	60.989	13.685	1.00	34.63	B	C
ATOM	4988	CD1	LLE	178	112.464	60.871	12.376	1.00	36.27	B	C
ATOM	4989	C	LLE	178	116.743	62.502	13.983	1.00	55.19	B	C
ATOM	4990	O	LLE	178	117.543	62.224	12.684	1.00	57.18	B	C
ATOM	4991	N	GLY	179	117.317	62.846	14.812	1.00	23.09	B	M
ATOM	4992	CA	GLY	179	118.521	62.932	15.178	1.00	22.81	B	C
ATOM	4993	CB	GLY	179	118.736	63.008	16.503	1.00	23.57	B	C
ATOM	4994	O	GLY	179	117.931	64.323	17.032	1.00	21.72	B	C
ATOM	4995	N	PRO	180	119.815	63.113	17.265	1.00	39.73	B	M
ATOM	4996	CD	PRO	180	120.782	62.068	16.873	1.00	37.81	B	C
ATOM	4997	CA	PRO	180	120.124	63.620	18.406	1.00	40.79	B	C
ATOM	4998	CB	PRO	180	121.542	63.123	18.454	1.00	72.05	B	C
ATOM	4999	CD	PRO	180	121.502	61.776	18.184	1.00	74.74	B	C
ATOM	5000	C	PRO	180	120.619	65.135	18.697	1.00	42.57	B	C
ATOM	5001	O	PRO	180	119.718	64.480	19.761	1.00	41.31	B	C
ATOM	5002	N	LYS	181	120.268	65.810	17.978	1.00	56.97	B	M
ATOM	5003	CA	LYS	181	120.186	67.265	17.534	1.00	67.38	B	C
ATOM	5004	CB	LYS	181	121.822	67.867	17.095	1.00	81.43	B	C
ATOM	5005	CD	LYS	181	122.477	67.413	18.052	1.00	84.03	B	C
ATOM	5006	N	LYS	181	122.436	68.265	20.302	1.00	92.49	B	C
ATOM	5007	CE	LYS	181	123.580	67.868	20.394	1.00	89.41	B	C
ATOM	5008	NE	LYS	181	123.351	68.348	21.790	1.00	84.98	B	M
ATOM	5009	C	LYS	181	119.070	67.731	16.597	1.00	76.74	B	C
ATOM	5010	O	LYS	181	118.973	68.917	16.274	1.00	55.66	B	C
ATOM	5011	N	GLN	182	118.225	66.804	16.167	1.00	70.36	B	M
ATOM	5012	CA	GLN	182	117.112	67.117	15.279	1.00	33.02	B	C
ATOM	5013	CB	GLN	182	117.152	66.219	14.044	1.00	74.94	B	C
ATOM	5014	CD	GLN	182	118.512	66.050	15.010	1.00	76.22	B	C
ATOM	5015	CE	GLN	182	119.037	67.334	12.850	1.00	77.84	B	C
ATOM	5016	OE1	GLN	182	119.266	68.305	13.873	1.00	78.68	B	C
ATOM	5017	OE2	GLN	182	119.210	66.364	14.871	1.00	79.29	B	C
ATOM	5018	C	GLN	182	115.831	66.826	16.046	1.00	30.93	B	C
ATOM	5019	O	GLN	182	115.638	67.278	17.173	1.00	35.26	B	C
ATOM	5020	N	THR	183	114.951	65.046	15.433	1.00	31.45	B	C
ATOM	5021	CA	THR	183	113.706	65.648	16.025	1.00	26.79	B	C
ATOM	5022	CB	THR	183	112.612	65.493	14.962	1.00	21.40	B	C
ATOM	5023	CD	THR	183	112.484	66.721	14.231	1.00	27.85	B	C
ATOM	5024	OE1	THR	183	111.285	65.127	15.610	1.00	29.08	B	C
ATOM	5025	C	THR	183	113.967	66.048	16.041	1.00	26.45	B	C
ATOM	5026	O	THR	183	114.624	63.428	16.077	1.00	24.98	B	C
ATOM	5027	N	GLN	184	115.464	64.102	17.893	1.00	44.27	B	M
ATOM	5028	CA	GLN	184	113.619	62.822	18.565	1.00	29.92	B	C
ATOM	5029	CB	GLN	184	114.234	62.981	19.920	1.00	31.99	B	C
ATOM	5030	CD	GLN	184	115.752	63.127	19.878	1.00	31.74	B	C
ATOM	5031	CE	GLN	184	116.427	63.366	15.163	1.00	33.21	B	C
ATOM	5032	OE1	GLN	184	116.097	63.298	22.244	1.00	28.91	B	C
ATOM	5033	OE2	GLN	184	117.175	63.161	22.244	1.00	28.91	B	C
ATOM	5034	C	GLN	184	112.227	62.240	18.670	1.00	40.30	B	C
ATOM	5035	O	GLN	184	113.249	60.978	18.834	1.00	37.49	B	C
ATOM	5036	N	VAL	185	112.111	60.918	18.574	1.00	44.11	B	M
ATOM	5037	CA	VAL	185	110.837	60.255	18.649	1.00	22.34	B	C

Fig. 19: A-71

ATOM	5111	N	THR	195	103.397	49.986	27.444	1.00	25.03	B	M
ATOM	5112	CA	THR	195	104.758	49.852	27.197	1.00	26.21	B	C
ATOM	5113	CB	THR	195	104.797	49.802	26.450	1.00	38.43	B	C
ATOM	5114	OD1	THR	195	104.420	48.360	25.081	1.00	42.62	B	C
ATOM	5115	OD2	THR	195	103.828	47.195	27.087	1.00	40.24	B	C
ATOM	5116	C	THR	195	103.511	50.599	26.394	1.00	27.05	B	C
ATOM	5117	O	THR	195	104.944	51.254	25.514	1.00	29.64	B	C
ATOM	5118	N	HIS	196	106.791	50.785	26.734	1.00	33.64	B	M
ATOM	5119	CA	HIS	196	107.656	51.713	26.029	1.00	33.74	B	C
ATOM	5120	CB	HIS	196	108.815	52.119	26.942	1.00	34.91	B	C
ATOM	5121	CD	HIS	196	109.417	52.021	26.078	1.00	31.43	B	C
ATOM	5122	CE	HIS	196	108.084	52.725	29.360	1.00	32.04	B	C
ATOM	5123	NE1	HIS	196	108.322	54.382	27.955	1.00	30.06	B	M
ATOM	5124	CD1	HIS	196	107.949	54.901	29.111	1.00	26.78	B	C
ATOM	5125	NE2	HIS	196	107.797	53.918	29.979	1.00	24.99	B	C
ATOM	5126	C	HIS	196	108.219	53.043	24.896	1.00	33.60	B	C
ATOM	5127	O	HIS	196	109.203	50.289	24.932	1.00	32.26	B	C
ATOM	5128	N	GLU	197	107.609	53.216	23.636	1.00	34.73	B	M
ATOM	5129	CA	GLU	197	109.209	53.253	24.437	1.00	31.03	B	C
ATOM	5130	CB	GLU	197	107.313	50.999	22.193	1.00	45.57	B	C
ATOM	5131	CD	GLU	197	106.913	50.386	21.130	1.00	48.91	B	C
ATOM	5132	CE	GLU	197	108.911	48.806	21.303	1.00	46.98	B	C
ATOM	5133	OE1	GLU	197	106.869	48.228	20.834	1.00	43.56	B	C
ATOM	5134	OE2	GLU	197	104.949	48.331	21.892	1.00	46.64	B	C
ATOM	5135	C	GLU	197	109.955	50.994	22.245	1.00	29.53	B	C
ATOM	5136	O	GLU	197	110.447	50.081	22.151	1.00	34.73	B	C
ATOM	5137	N	PRO	198	109.898	52.254	27.203	1.00	32.40	B	C
ATOM	5138	CA	PRO	198	111.293	52.691	22.126	1.00	34.20	B	C
ATOM	5139	CB	PRO	198	111.861	52.301	20.714	1.00	23.77	B	C
ATOM	5140	CD	PRO	198	111.239	53.331	19.636	1.00	22.02	B	C
ATOM	5141	CE	PRO	198	111.379	54.711	19.614	1.00	28.16	B	C
ATOM	5142	OE1	PRO	198	110.539	52.715	18.597	1.00	26.76	B	C
ATOM	5143	OE2	PRO	198	112.822	54.668	18.571	1.00	24.19	B	C
ATOM	5144	CA2	PRO	198	109.990	53.460	17.548	1.00	22.67	B	C
ATOM	5145	CB	PRO	198	110.140	54.810	17.536	1.00	26.47	B	C
ATOM	5146	C	PRO	198	111.471	54.320	22.642	1.00	36.88	B	C
ATOM	5147	O	PRO	198	110.631	54.973	22.398	1.00	38.17	B	C
ATOM	5148	N	ASN	199	112.552	54.365	23.386	1.00	21.75	B	C
ATOM	5149	CA	ASN	199	112.810	55.686	23.971	1.00	22.04	B	C
ATOM	5150	CB	ASN	199	113.924	55.613	23.007	1.00	33.57	B	C
ATOM	5151	CD	ASN	199	113.636	54.633	26.105	1.00	34.83	B	C
ATOM	5152	OE1	ASN	199	112.614	54.717	26.785	1.00	36.36	B	C
ATOM	5153	OE2	ASN	199	114.549	53.688	26.295	1.00	33.72	B	C
ATOM	5154	C	ASN	199	113.159	56.752	22.896	1.00	24.50	B	C
ATOM	5155	O	ASN	199	113.569	56.544	21.862	1.00	22.31	B	C
ATOM	5156	N	LEU	200	112.552	54.365	23.386	1.00	21.75	B	C
ATOM	5157	CA	LEU	200	112.866	55.215	22.665	1.00	22.37	B	C
ATOM	5158	CB	LEU	200	113.094	56.407	23.542	1.00	22.93	B	C
ATOM	5159	CD	LEU	200	113.617	56.288	23.078	1.00	33.40	B	C
ATOM	5160	CE	LEU	200	113.613	60.208	24.758	1.00	25.90	B	C
ATOM	5161	CD1	LEU	200	113.613	60.208	24.758	1.00	25.90	B	C
ATOM	5162	OE1	LEU	200	114.485	59.223	22.104	1.00	29.77	B	C
ATOM	5163	O	LEU	200	114.899	59.698	20.992	1.00	30.79	B	C
ATOM	5164	N	LEU	200	114.899	59.698	20.992	1.00	30.79	B	C
ATOM	5165	CA	ASN	201	117.027	58.660	22.426	1.00	33.31	B	C
ATOM	5166	CB	ASN	201	117.920	59.165	23.576	1.00	34.75	B	C
ATOM	5167	CD	ASN	201	118.000	59.165	23.576	1.00	34.75	B	C
ATOM	5168	OD1	ASN	201	118.189	58.443	25.837	1.00	37.17	B	C
ATOM	5169	OD2	ASN	201	118.189	58.443	25.837	1.00	37.17	B	C
ATOM	5170	N	ARG	202	117.517	57.309	23.936	1.00	33.96	B	C
ATOM	5171	O	ASN	201	118.723	57.111	21.825	1.00	29.86	B	C
ATOM	5172	CA	ARG	202	118.723	57.111	21.825	1.00	29.86	B	C
ATOM	5173	CA	LYS	202	116.940	55.051	21.183	1.00	35.92	B	C
ATOM	5174	CB	LYS	202	115.786	54.107	21.860	1.00	34.30	B	C
ATOM	5175	CD	LYS	202	116.940	55.051	21.183	1.00	35.92	B	C
ATOM	5176	CD	LYS	202	116.841	51.529	21.998	1.00	37.75	B	C
ATOM	5177	CE	LYS	202	116.841	51.529	21.998	1.00	37.75	B	C
ATOM	5178	N	ARG	202	117.517	57.309	23.936	1.00	33.96	B	C
ATOM	5179	CA	LYS	202	116.940	55.051	21.183	1.00	35.92	B	C
ATOM	5180	CB	LYS	202	115.786	54.107	21.860	1.00	34.30	B	C
ATOM	5181	N	TYR	203	116.977	55.071	19.808	1.00	34.79	B	C
ATOM	5182	CA	TYR	203	117.509	55.815	19.479	1.00	23.83	B	C
ATOM	5183	CB	TYR	203	117.509	55.815	19.479	1.00	23.83	B	C

Fig. 19: A-73

ATOM	5257	N	ALA	213	109.759	51.408	14.069	1.00	31.97	B	N
ATOM	5258	CA	ALA	213	108.124	51.658	14.132	1.00	31.12	B	N
ATOM	5259	CB	ALA	213	107.959	51.998	13.459	1.00	19.93	B	C
ATOM	5260	C	ALA	213	107.530	50.535	13.458	1.00	31.94	B	C
ATOM	5261	O	ALA	213	106.156	50.028	14.025	1.00	29.57	B	C
ATOM	5262	N	ASN	214	107.954	50.142	12.258	1.00	35.89	B	M
ATOM	5263	CA	ASN	214	107.264	49.021	11.524	1.00	39.76	B	M
ATOM	5264	CB	ASN	214	107.804	48.970	10.100	1.00	37.48	B	M
ATOM	5265	CG	ASN	214	107.278	50.049	9.190	1.00	81.19	B	C
ATOM	5266	OD1	ASN	214	107.668	51.221	10.100	1.00	39.58	B	M
ATOM	5267	HD2	ASN	214	106.379	49.676	6.289	1.00	61.61	B	M
ATOM	5268	C	ASN	214	107.348	47.728	12.257	1.00	42.15	B	C
ATOM	5269	O	ASN	214	106.583	46.808	11.881	1.00	42.87	B	C
ATOM	5270	N	LYS	215	108.271	47.596	13.148	1.00	30.37	B	M
ATOM	5271	CA	LYS	215	108.438	46.326	13.856	1.00	30.81	B	M
ATOM	5272	CB	LYS	215	109.892	46.038	14.249	1.00	46.54	B	M
ATOM	5273	CG	LYS	215	110.791	45.922	12.978	1.00	54.12	B	C
ATOM	5274	CD	LYS	215	112.405	45.124	12.296	1.00	57.66	B	C
ATOM	5275	CE	LYS	215	112.950	45.778	14.311	1.00	61.12	B	C
ATOM	5276	NE	LYS	215	114.249	45.057	14.483	1.00	62.11	B	M
ATOM	5277	C	LYS	215	107.600	46.204	15.113	1.00	28.94	B	C
ATOM	5278	O	LYS	215	107.568	45.277	15.812	1.00	30.16	B	C
ATOM	5279	N	ILE	216	106.809	47.341	15.377	1.00	44.12	B	M
ATOM	5280	CA	ILE	216	105.965	47.362	16.553	1.00	41.14	B	M
ATOM	5281	CB	ILE	216	105.443	48.776	16.874	1.00	15.33	B	C
ATOM	5282	CDI	ILE	216	104.492	48.750	18.008	1.00	12.11	B	C
ATOM	5283	CDL	ILE	216	106.636	49.674	17.243	1.00	12.01	B	C
ATOM	5284	CDL	ILE	216	106.191	51.073	17.602	1.00	10.70	B	C
ATOM	5285	C	ILE	216	104.740	46.400	16.169	1.00	30.58	B	C
ATOM	5286	O	ILE	216	104.035	46.498	15.361	1.00	40.28	B	C
ATOM	5287	N	VAL	217	104.524	45.613	17.372	1.00	38.13	B	M
ATOM	5288	CA	VAL	217	103.436	44.647	17.102	1.00	37.90	B	M
ATOM	5289	CB	VAL	217	103.949	43.284	17.807	1.00	59.95	B	C
ATOM	5290	CDI	VAL	217	102.793	42.247	18.217	1.00	59.95	B	C
ATOM	5291	CDL	VAL	217	104.837	42.666	16.829	1.00	59.95	B	C
ATOM	5292	C	VAL	217	102.316	45.111	18.113	1.00	39.06	B	C
ATOM	5293	O	VAL	217	102.965	45.703	19.062	1.00	48.52	B	C
ATOM	5294	N	GLN	218	101.086	44.803	17.914	1.00	32.14	B	M
ATOM	5295	CA	GLN	218	99.907	45.181	18.687	1.00	32.80	B	M
ATOM	5296	CB	GLN	218	98.644	44.976	17.850	1.00	28.44	B	M
ATOM	5297	CG	GLN	218	97.378	45.433	19.528	1.00	28.44	B	M
ATOM	5298	CDI	GLN	218	96.153	45.273	21.204	1.00	28.44	B	M
ATOM	5299	CDL	GLN	218	95.096	45.843	17.908	1.00	28.44	B	M
ATOM	5300	NE2	GLN	218	96.283	44.495	16.571	1.00	28.44	B	M
ATOM	5301	C	GLN	218	99.856	44.288	19.913	1.00	32.25	B	C
ATOM	5302	O	GLN	218	99.948	43.079	19.792	1.00	36.00	B	C
ATOM	5303	N	ARG	219	99.705	43.683	21.051	1.00	14.17	B	M
ATOM	5304	CA	ARG	219	99.664	44.116	20.310	1.00	21.3	B	M
ATOM	5305	CB	ARG	219	100.490	44.828	21.394	1.00	43.11	B	C
ATOM	5306	CD	ARG	219	103.627	45.640	22.823	1.00	43.11	B	C
ATOM	5307	CE	ARG	219	102.594	46.038	23.901	1.00	43.11	B	C
ATOM	5308	NE	ARG	219	103.597	45.007	24.124	1.00	43.11	B	C
ATOM	5309	CZ	ARG	219	104.694	44.808	23.884	1.00	43.11	B	C
ATOM	5310	NH1	ARG	219	104.923	45.705	22.369	1.00	43.11	B	M
ATOM	5311	NH2	ARG	219	105.566	43.900	22.663	1.00	43.11	B	M
ATOM	5312	C	ARG	219	98.223	43.019	22.821	1.00	15.03	B	C
ATOM	5313	O	ARG	219	97.976	43.709	23.871	1.00	15.04	B	C
ATOM	5314	N	GLY	220	97.269	44.423	22.048	1.00	15.03	B	C
ATOM	5315	CA	GLY	220	99.688	44.283	22.402	1.00	30.52	B	C
ATOM	5316	C	GLY	220	95.495	44.884	22.742	1.00	10.19	B	C
ATOM	5317	O	GLY	220	96.246	45.074	23.627	1.00	28.63	B	C
ATOM	5318	N	GLY	221	94.316	44.511	24.223	1.00	22.15	B	M
ATOM	5319	CA	GLY	221	93.852	45.059	25.500	1.00	20.72	B	M
ATOM	5320	C	GLY	221	92.348	44.002	25.652	1.00	22.14	B	C
ATOM	5321	O	GLY	221	91.938	45.328	24.776	1.00	17.94	B	M
ATOM	5322	N	ARG	222	91.937	44.327	26.760	1.00	20.72	B	M
ATOM	5323	CA	ARG	222	90.467	44.199	27.011	1.00	20.87	B	M
ATOM	5324	CB	ARG	222	90.204	43.114	28.053	1.00	26.86	B	C
ATOM	5325	CD	ARG	222	90.365	43.713	27.493	1.00	26.86	B	C
ATOM	5326	CE	ARG	222	90.427	40.663	28.578	1.00	26.86	B	C
ATOM	5327	NE	ARG	222	91.679	40.734	29.316	1.00	26.86	B	M
ATOM	5328	CZ	ARG	222	92.021	39.085	30.274	1.00	26.86	B	M
ATOM	5329	NH1	ARG	222	91.251	38.895	30.612	1.00	26.86	B	M

Fig. 19: A-75

ATOM	5403	O	THR	232	105.153	58.050	30.509	1.00	42.96	B	C
ATOM	5404	N	ALA	233	103.383	58.427	29.161	1.00	22.02	B	M
ATOM	5405	CA	ALA	233	104.202	59.116	28.176	1.00	24.67	B	M
ATOM	5406	CB	ALA	233	103.773	59.472	26.961	1.00	49.88	B	C
ATOM	5407	C	ALA	233	104.752	60.385	28.836	1.00	26.98	B	C
ATOM	5408	O	ALA	233	105.862	60.834	28.535	1.00	28.13	B	C
ATOM	5409	N	ARG	234	103.967	60.847	29.751	1.00	50.27	B	M
ATOM	5410	CA	ARG	234	104.361	62.165	30.431	1.00	50.27	B	M
ATOM	5411	CB	ARG	234	103.146	62.842	31.077	1.00	50.29	B	M
ATOM	5412	CD	ARG	234	103.777	64.312	31.390	1.00	50.29	B	M
ATOM	5413	CE	ARG	234	102.526	63.616	32.561	1.00	50.29	B	M
ATOM	5414	NE	ARG	234	103.103	64.232	33.852	1.00	50.29	B	M
ATOM	5415	CZ	ARG	234	102.668	63.458	34.592	1.00	50.29	B	M
ATOM	5416	NH1	ARG	234	101.650	62.682	35.129	1.00	50.29	B	M
ATOM	5417	NH2	ARG	234	103.258	61.335	35.744	1.00	50.29	B	M
ATOM	5418	C	ARG	234	104.046	60.944	33.496	1.00	50.29	B	M
ATOM	5419	O	ARG	234	106.556	61.316	32.168	1.00	55.55	B	C
ATOM	5420	N	LYS	235	105.009	61.196	32.547	1.00	27.28	B	M
ATOM	5421	CA	LYS	235	107.149	61.919	32.807	1.00	41.98	B	M
ATOM	5422	CB	LYS	235	105.129	60.356	34.848	1.00	39.45	B	M
ATOM	5423	CG	LYS	235	104.888	59.857	34.811	1.00	40.40	B	M
ATOM	5424	CD	LYS	235	104.027	58.450	33.045	1.00	40.40	B	M
ATOM	5425	CE	LYS	235	104.119	56.955	35.346	1.00	41.27	B	M
ATOM	5426	NE	LYS	235	101.715	56.073	33.205	1.00	41.98	B	M
ATOM	5427	C	LYS	235	107.149	61.919	32.807	1.00	27.28	B	M
ATOM	5428	O	LYS	235	106.112	60.118	34.130	1.00	27.71	B	M
ATOM	5429	N	GLY	236	107.123	59.313	32.290	1.00	28.33	B	M
ATOM	5430	CA	GLY	236	108.264	58.454	31.964	1.00	29.35	B	M
ATOM	5431	CB	GLY	236	107.603	56.392	31.884	1.00	47.54	B	M
ATOM	5432	CD	GLY	236	107.861	56.249	31.214	1.00	50.31	B	M
ATOM	5433	CE	GLY	236	107.031	54.965	33.245	1.00	52.79	B	M
ATOM	5434	OD1	GLY	236	107.194	54.118	32.342	1.00	52.80	B	M
ATOM	5435	OD2	GLY	236	106.419	54.707	24.164	1.00	52.63	B	C
ATOM	5436	C	GLY	236	108.566	58.840	30.670	1.00	28.50	B	C
ATOM	5437	O	GLY	236	110.092	59.316	30.684	1.00	29.93	B	C
ATOM	5438	N	ALA	237	108.287	58.617	29.553	1.00	22.73	B	M
ATOM	5439	CA	ALA	237	108.860	58.903	28.248	1.00	20.20	B	M
ATOM	5440	CB	ALA	237	107.783	58.833	27.160	1.00	43.37	B	M
ATOM	5441	C	ALA	237	109.162	60.233	28.187	1.00	19.04	B	C
ATOM	5442	O	ALA	237	110.636	60.744	27.589	1.00	17.46	B	C
ATOM	5443	N	PRO	238	108.962	61.242	28.010	1.00	29.57	B	M
ATOM	5444	CA	PRO	238	109.830	62.580	28.795	1.00	25.00	B	C
ATOM	5445	CB	PRO	238	108.419	61.620	28.752	1.00	35.30	B	C
ATOM	5446	CD	PRO	238	107.856	63.854	27.381	1.00	34.33	B	C
ATOM	5447	CE	PRO	238	106.531	63.537	27.101	1.00	35.59	B	C
ATOM	5448	OD1	PRO	238	106.419	62.429	26.280	1.00	33.36	B	C
ATOM	5449	OD2	PRO	238	105.983	63.760	25.841	1.00	31.93	B	C
ATOM	5450	C	PRO	238	107.856	63.854	27.381	1.00	34.33	B	C
ATOM	5451	O	PRO	238	106.778	62.959	24.855	1.00	39.66	B	C
ATOM	5452	N	THR	239	108.468	62.408	29.943	1.00	30.85	B	M
ATOM	5453	CA	THR	239	110.017	63.177	29.778	1.00	29.57	B	M
ATOM	5454	N	THR	239	113.303	61.951	30.325	1.00	23.55	B	M
ATOM	5455	CB	THR	239	112.265	62.182	31.370	1.00	29.21	B	M
ATOM	5456	CD	THR	239	112.276	62.182	31.370	1.00	29.21	B	M
ATOM	5457	CE	THR	239	112.276	62.182	31.370	1.00	29.21	B	M
ATOM	5458	OD1	THR	239	112.276	62.182	31.370	1.00	29.21	B	M
ATOM	5459	OD2	THR	239	113.660	62.004	30.779	1.00	33.47	B	M
ATOM	5460	C	THR	239	113.660	62.004	30.779	1.00	33.47	B	M
ATOM	5461	O	THR	239	113.930	61.777	29.980	1.00	33.97	B	M
ATOM	5462	N	GLY	240	113.890	61.777	29.980	1.00	37.49	B	M
ATOM	5463	CA	GLY	240	113.890	61.777	29.980	1.00	37.49	B	M
ATOM	5464	CB	GLY	240	116.748	64.003	31.444	1.00	78.76	B	C
ATOM	5465	CD	GLY	240	116.748	64.003	31.444	1.00	78.76	B	C
ATOM	5466	CE	GLY	240	116.748	64.003	31.444	1.00	78.76	B	C
ATOM	5467	NE	GLY	240	116.748	64.003	31.444	1.00	78.76	B	C
ATOM	5468	OD1	GLY	240	116.748	64.003	31.444	1.00	78.76	B	C
ATOM	5469	OD2	GLY	240	116.748	64.003	31.444	1.00	78.76	B	C
ATOM	5470	N	ALA	241	116.224	60.839	31.415	1.00	56.75	B	M
ATOM	5471	CA	ALA	241	116.784	61.299	31.446	1.00	50.00	B	M
ATOM	5472	CB	ALA	241	116.784	61.299	31.446	1.00	50.00	B	M
ATOM	5473	C	ALA	241	116.387	58.978	30.232	1.00	57.07	B	C
ATOM	5474	O	ALA	241	116.387	58.978	30.232	1.00	57.07	B	C
ATOM	5475	N	ARG	242	115.259	59.420	29.598	1.00	25.17	B	M

Fig. 19: A-77

ATOM	5549	CG1	VAL	251	104.180	67.017	19.410	1.00	26.84	B	C
ATOM	5550	CG2	VAL	251	105.819	68.822	20.057	1.00	28.92	B	C
ATOM	5551	C	VAL	251	104.591	65.689	21.866	1.00	36.22	B	C
ATOM	5552	O	VAL	251	105.339	64.715	21.714	1.00	32.42	B	C
ATOM	5553	N	VAL	252	103.288	65.872	22.122	1.00	42.57	B	C
ATOM	5554	CA	VAL	252	102.651	64.269	22.275	1.00	43.55	B	C
ATOM	5555	CG	HEB	252	103.413	64.160	22.600	1.00	47.12	B	C
ATOM	5556	CG	HEB	252	100.740	62.725	25.075	1.00	30.08	B	C
ATOM	5557	SD	HEB	252	102.222	63.011	26.651	1.00	41.17	B	C
ATOM	5558	CE	HEB	252	103.583	64.060	21.217	1.00	42.57	B	C
ATOM	5559	C	HEB	252	100.761	64.937	20.982	1.00	44.24	B	C
ATOM	5560	O	HEB	252	101.604	62.900	20.573	1.00	41.89	B	C
ATOM	5561	N	HEB	253	100.607	62.580	19.558	1.00	23.04	B	C
ATOM	5562	CA	VAL	253	101.287	62.867	20.167	1.00	28.16	B	C
ATOM	5563	CB	VAL	253	100.123	61.900	17.166	1.00	11.21	B	C
ATOM	5564	CG1	VAL	253	102.044	63.490	17.701	1.00	9.43	B	C
ATOM	5565	CG2	VAL	253	99.829	61.353	20.015	1.00	22.61	B	C
ATOM	5566	C	VAL	253	100.383	60.276	20.161	1.00	21.05	B	C
ATOM	5567	O	VAL	253	98.522	61.816	20.252	1.00	29.50	B	C
ATOM	5568	CA	HEB	254	97.628	60.403	20.701	1.00	26.40	B	C
ATOM	5569	CB	HEB	254	96.820	60.777	21.925	1.00	25.01	B	C
ATOM	5570	CG	HEB	254	96.017	58.654	22.359	1.00	21.48	B	C
ATOM	5571	CG2	HEB	254	97.697	61.256	23.089	1.00	23.59	B	C
ATOM	5572	CG1	HEB	254	98.235	62.661	22.951	1.00	23.22	B	C
ATOM	5573	CG1	HEB	254	96.757	59.905	19.611	1.00	24.45	B	C
ATOM	5574	C	HEB	254	95.163	60.492	18.876	1.00	26.36	B	C
ATOM	5575	O	HEB	255	96.628	58.587	19.516	1.00	26.67	B	C
ATOM	5576	N	VAL	255	95.768	57.981	18.523	1.00	15.37	B	C
ATOM	5577	CA	VAL	255	96.553	57.259	17.428	1.00	15.78	B	C
ATOM	5578	CB	VAL	255	95.877	57.054	16.138	1.00	14.23	B	C
ATOM	5579	CG1	VAL	255	97.805	58.036	17.089	1.00	16.42	B	C
ATOM	5580	CG2	VAL	255	94.907	56.947	19.221	1.00	23.12	B	C
ATOM	5581	C	VAL	255	94.444	56.089	19.916	1.00	25.12	B	C
ATOM	5582	O	VAL	255	93.591	57.012	19.036	1.00	16.41	B	C
ATOM	5583	N	THR	256	92.709	56.032	19.689	1.00	19.33	B	C
ATOM	5584	CA	THR	256	92.529	56.436	14.849	1.00	15.37	B	C
ATOM	5585	CB	THR	256	91.459	55.645	21.755	1.00	15.37	B	C
ATOM	5586	CG1	THR	256	92.255	57.908	21.244	1.00	10.18	B	C
ATOM	5587	CG2	THR	256	91.353	55.955	18.992	1.00	12.31	B	C
ATOM	5588	C	THR	256	90.941	56.881	18.108	1.00	8.47	B	C
ATOM	5589	O	THR	256	90.673	54.824	19.362	1.00	17.26	B	C
ATOM	5590	N	ASP	257	89.375	54.601	18.530	1.00	17.64	B	C
ATOM	5591	CA	ASP	257	89.491	53.474	17.491	1.00	29.20	B	C
ATOM	5592	CB	ASP	257	89.534	52.974	18.122	1.00	34.56	B	C
ATOM	5593	CG	ASP	257	89.894	51.957	19.313	1.00	35.03	B	C
ATOM	5594	CG1	ASP	257	89.220	51.084	17.421	1.00	19.83	B	C
ATOM	5595	CG2	ASP	257	88.267	54.259	19.535	1.00	14.23	B	C
ATOM	5596	C	ASP	257	87.243	53.640	19.169	1.00	13.87	B	C
ATOM	5597	O	ASP	257	88.615	52.974	18.122	1.00	27.23	B	C
ATOM	5598	N	GLY	258	88.462	54.634	20.798	1.00	26.33	B	C
ATOM	5599	CA	GLY	258	87.450	54.331	21.793	1.00	28.75	B	C
ATOM	5600	CB	GLY	258	87.546	55.109	23.088	1.00	28.39	B	C
ATOM	5601	CG	GLY	258	88.615	55.691	23.476	1.00	41.40	B	C
ATOM	5602	N	GLY	259	86.404	55.231	23.755	1.00	39.52	B	C
ATOM	5603	CA	GLY	259	86.335	55.915	23.025	1.00	41.40	B	C
ATOM	5604	CB	GLY	259	84.205	55.925	23.555	1.00	36.52	B	C
ATOM	5605	CG	GLY	259	83.950	56.173	24.749	1.00	44.38	B	C
ATOM	5606	CG1	GLY	259	82.569	56.426	24.984	1.00	48.11	B	C
ATOM	5607	CG2	GLY	259	81.625	57.175	24.646	1.00	54.86	B	C
ATOM	5608	CG1	GLY	259	82.262	55.360	25.626	1.00	48.11	B	C
ATOM	5609	CG2	GLY	259	87.243	56.216	26.053	1.00	40.26	B	C
ATOM	5610	O	GLY	259	87.125	53.999	26.194	1.00	37.43	B	C
ATOM	5611	N	SER	260	86.151	55.953	26.410	1.00	37.22	B	C
ATOM	5612	CA	SER	260	89.067	56.369	27.576	1.00	50.00	B	C
ATOM	5613	CB	SER	260	90.041	56.432	28.083	1.00	50.00	B	C
ATOM	5614	CG	SER	260	89.341	57.516	28.666	1.00	50.51	B	C
ATOM	5615	C	SER	260	88.261	54.814	28.740	1.00	37.12	B	C
ATOM	5616	O	SER	260	87.177	55.300	29.043	1.00	40.13	B	C
ATOM	5617	N	THR	261	88.783	53.787	29.392	1.00	36.47	B	C
ATOM	5618	CA	THR	261	88.084	53.212	30.527	1.00	40.62	B	C
ATOM	5619	CB	THR	261	88.304	53.765	30.728	1.00	41.11	B	C
ATOM	5620	CG	THR	261	87.808	50.409	29.732	1.00	24.33	B	C
ATOM	5621	CG1	THR	261	88.345	50.398	28.519	1.00	23.44	B	C

Fig. 19: A-79

ATOM	5695	CG1	VAL	269	97.553	62.235	31.663	1.00	21.75	B	C
ATOM	5696	CG2	VAL	269	96.161	61.338	33.520	1.00	23.96	B	C
ATOM	5697	C	VAL	269	96.603	64.954	32.748	1.00	27.23	B	C
ATOM	5698	O	VAL	269	97.784	65.502	32.174	1.00	30.07	B	C
ATOM	5699	N	ILE	270	95.658	65.306	31.471	1.00	16.50	B	C
ATOM	5700	CA	ILE	270	96.797	66.379	30.487	1.00	17.12	B	C
ATOM	5701	CB	ILE	270	94.459	66.696	29.777	1.00	35.19	B	C
ATOM	5702	CG	ILE	270	94.594	67.971	28.937	1.00	29.81	B	C
ATOM	5703	CG1	ILE	270	94.060	65.820	28.885	1.00	32.75	B	C
ATOM	5704	CG2	ILE	270	95.062	65.231	27.778	1.00	33.47	B	C
ATOM	5705	C	ILE	270	95.275	67.631	27.210	1.00	20.39	B	C
ATOM	5706	O	ILE	270	97.060	68.413	30.670	1.00	19.77	B	C
ATOM	5707	N	GLN	271	96.802	67.796	32.444	1.00	97.05	B	C
ATOM	5708	CA	GLN	271	96.148	68.935	31.269	1.00	59.11	B	C
ATOM	5709	CB	GLN	271	98.440	68.865	34.610	1.00	85.78	B	C
ATOM	5710	CG	GLN	271	98.525	70.135	33.439	1.00	93.21	B	C
ATOM	5711	CG1	GLN	271	94.967	71.318	34.708	1.00	90.18	B	C
ATOM	5712	CG2	GLN	271	95.614	71.898	33.822	1.00	90.51	B	C
ATOM	5713	CG1	GLN	271	97.742	71.715	36.565	1.00	91.78	B	C
ATOM	5714	C	GLN	271	97.673	68.932	33.495	1.00	61.57	B	C
ATOM	5715	O	GLN	271	98.359	69.896	33.172	1.00	64.26	B	C
ATOM	5716	N	ASP	272	97.184	67.817	32.042	1.00	59.03	B	C
ATOM	5717	CA	ASP	272	99.612	67.716	34.304	1.00	40.31	B	C
ATOM	5718	CB	ASP	272	99.922	68.338	34.690	1.00	54.12	B	C
ATOM	5719	CG	ASP	272	97.275	68.122	36.295	1.00	55.74	B	C
ATOM	5720	CG1	ASP	272	99.087	64.949	36.647	1.00	57.81	B	C
ATOM	5721	CG2	ASP	272	98.961	67.123	36.939	1.00	62.00	B	C
ATOM	5722	C	ASP	272	100.420	67.937	33.033	1.00	41.11	B	C
ATOM	5723	O	ASP	272	101.550	68.418	33.083	1.00	38.56	B	C
ATOM	5724	N	THR	273	99.843	67.587	31.921	1.00	49.56	B	C
ATOM	5725	CA	THR	273	100.538	67.776	30.629	1.00	47.99	B	C
ATOM	5726	CB	THR	273	99.824	67.028	29.603	1.00	39.97	B	C
ATOM	5727	CG	THR	273	100.650	65.215	29.588	1.00	37.17	B	C
ATOM	5728	C	THR	273	100.628	69.257	30.291	1.00	48.36	B	C
ATOM	5729	O	THR	273	101.602	69.695	30.686	1.00	42.67	B	C
ATOM	5730	N	GLY	274	99.609	70.022	30.682	1.00	40.12	B	C
ATOM	5731	CA	GLY	274	99.584	71.967	30.428	1.00	42.92	B	C
ATOM	5732	CB	GLY	274	98.187	72.055	30.703	1.00	40.77	B	C
ATOM	5733	CG	GLY	274	97.285	72.151	29.470	1.00	45.89	B	C
ATOM	5734	CG1	GLY	274	97.830	73.108	28.405	1.00	51.00	B	C
ATOM	5735	CG2	GLY	274	97.269	73.185	27.884	1.00	50.87	B	C
ATOM	5736	CG1	GLY	274	96.816	73.818	28.691	1.00	35.56	B	C
ATOM	5737	C	GLY	274	100.618	72.172	32.293	1.00	45.34	B	C
ATOM	5738	O	GLY	274	101.309	73.081	30.842	1.00	47.54	B	C
ATOM	5739	N	ASP	275	100.711	71.735	32.542	1.00	77.40	B	C
ATOM	5740	CA	ASP	275	101.436	72.302	31.817	1.00	72.08	B	C
ATOM	5741	CB	ASP	275	101.456	71.648	34.941	1.00	72.98	B	C
ATOM	5742	CG	ASP	275	100.070	71.900	33.432	1.00	74.25	B	C
ATOM	5743	CG1	ASP	275	100.711	72.302	31.817	1.00	72.08	B	C
ATOM	5744	CG2	ASP	275	99.887	71.172	36.652	1.00	78.51	B	C
ATOM	5745	C	ASP	275	100.070	71.900	33.432	1.00	74.25	B	C
ATOM	5746	O	ASP	275	102.021	72.901	33.512	1.00	70.48	B	C
ATOM	5747	N	ILE	276	103.275	72.097	32.146	1.00	46.65	B	C
ATOM	5748	CA	ILE	276	103.275	72.097	32.146	1.00	46.65	B	C
ATOM	5749	CB	ILE	276	104.846	69.258	31.847	1.00	54.19	B	C
ATOM	5750	CG	ILE	276	104.556	68.789	33.266	1.00	54.86	B	C
ATOM	5751	CG1	ILE	276	104.556	68.789	33.266	1.00	54.86	B	C
ATOM	5752	CG2	ILE	276	104.861	69.334	34.705	1.00	52.67	B	C
ATOM	5753	C	ILE	276	104.861	69.334	34.705	1.00	52.67	B	C
ATOM	5754	O	ILE	276	104.861	71.175	30.222	1.00	46.94	B	C
ATOM	5755	O	GLN	276	105.923	70.759	29.937	1.00	44.08	B	C
ATOM	5756	N	ASP	277	105.923	70.759	29.937	1.00	44.08	B	C
ATOM	5757	CA	ASN	277	104.943	72.625	28.338	1.00	43.78	B	C
ATOM	5758	CB	ASN	277	105.229	73.414	28.233	1.00	55.27	B	C
ATOM	5759	CG	ASN	277	105.229	73.414	28.233	1.00	55.27	B	C
ATOM	5760	CG1	ASN	277	104.288	75.355	29.403	1.00	60.01	B	C
ATOM	5761	CG2	ASN	277	104.288	75.355	29.403	1.00	60.01	B	C
ATOM	5762	C	ASN	277	104.189	74.428	27.261	1.00	41.13	B	C
ATOM	5763	O	ASN	277	105.083	75.815	26.416	1.00	40.13	B	C
ATOM	5764	N	THR	278	105.083	75.815	26.416	1.00	40.13	B	C
ATOM	5765	CA	ILE	278	103.366	69.946	26.289	1.00	18.22	B	C
ATOM	5766	CB	ILE	278	103.310	67.975	26.938	1.00	12.86	B	C
ATOM	5767	CG	ILE	278	103.310	67.975	26.938	1.00	12.86	B	C

Fig. 19: A-81

ATOM	5841	O	GLY	287	82.899	52.601	13.367	1.00	37.83	B	O
ATOM	5842	N	HIS	288	84.464	52.162	15.878	1.00	34.79	B	O
ATOM	5843	CA	HIS	288	85.563	51.376	15.700	1.00	32.75	B	O
ATOM	5844	CB	HIS	288	84.272	51.016	16.996	1.00	38.63	B	O
ATOM	5845	CD	HIS	288	85.486	50.181	16.763	1.00	30.34	B	O
ATOM	5846	CE	HIS	288	85.781	48.912	17.123	1.00	26.91	B	O
ATOM	5847	NE2	HIS	288	86.520	50.600	15.995	1.00	30.13	B	O
ATOM	5848	CE1	HIS	288	87.397	49.623	15.821	1.00	27.59	B	O
ATOM	5849	ND1	HIS	288	86.972	48.586	16.519	1.00	24.05	B	O
ATOM	5850	C	HIS	288	82.214	52.006	15.256	1.00	32.83	B	O
ATOM	5851	O	HIS	288	81.180	51.398	15.721	1.00	29.80	B	O
ATOM	5852	N	TYR	289	82.219	53.233	16.461	1.00	28.68	B	O
ATOM	5853	CA	TYR	289	80.982	55.193	16.754	1.00	27.59	B	O
ATOM	5854	CB	TYR	289	81.287	55.288	17.309	1.00	20.21	B	O
ATOM	5855	CD	TYR	289	81.605	55.203	16.717	1.00	20.21	B	O
ATOM	5856	CE	TYR	289	81.563	55.193	16.997	1.00	24.30	B	O
ATOM	5857	CE1	TYR	289	83.633	55.127	20.281	1.00	27.49	B	O
ATOM	5858	CE2	TYR	289	80.925	54.947	19.764	1.00	26.60	B	O
ATOM	5859	CE3	TYR	289	81.381	54.776	21.047	1.00	21.41	B	O
ATOM	5860	CE4	TYR	289	82.733	54.686	21.303	1.00	23.14	B	O
ATOM	5861	CE5	TYR	289	82.166	54.686	21.597	1.00	27.79	B	O
ATOM	5862	C	TYR	289	80.039	54.015	15.572	1.00	29.36	B	O
ATOM	5863	O	TYR	289	78.849	53.720	15.692	1.00	28.55	B	O
ATOM	5864	N	ASN	290	80.551	54.416	15.419	1.00	30.33	B	O
ATOM	5865	CA	ASN	290	79.681	54.538	13.284	1.00	29.82	B	O
ATOM	5866	CB	ASN	290	80.250	55.290	12.141	1.00	18.88	B	O
ATOM	5867	CD	ASN	290	80.582	55.750	12.466	1.00	13.09	B	O
ATOM	5868	OD1	ASN	290	79.681	57.395	13.005	1.00	24.91	B	O
ATOM	5869	OD2	ASN	290	81.748	57.286	12.133	1.00	26.63	B	O
ATOM	5870	C	ASN	290	78.142	57.214	12.746	1.00	28.65	B	O
ATOM	5871	O	ASN	290	78.008	57.153	12.264	1.00	35.20	B	O
ATOM	5872	N	ARG	291	79.944	57.150	12.842	1.00	46.80	B	O
ATOM	5873	CA	ARG	291	79.513	50.850	12.362	1.00	46.11	B	O
ATOM	5874	CB	ARG	291	82.694	49.867	12.337	1.00	48.84	B	O
ATOM	5875	CD	ARG	291	81.661	50.063	11.152	1.00	50.80	B	O
ATOM	5876	CE	ARG	291	82.722	48.943	11.054	1.00	54.88	B	O
ATOM	5877	NE	ARG	291	81.914	40.157	11.883	1.00	47.04	B	O
ATOM	5878	C	ARG	291	84.884	50.030	11.603	1.00	56.55	B	O
ATOM	5879	OD1	ARG	291	84.813	50.787	10.925	1.00	50.39	B	O
ATOM	5880	OD2	ARG	291	85.365	50.131	12.401	1.00	53.31	B	O
ATOM	5881	C	ARG	291	78.357	50.296	11.207	1.00	43.91	B	O
ATOM	5882	O	ARG	291	81.318	49.876	12.676	1.00	47.17	B	O
ATOM	5883	N	GLY	292	78.531	50.106	14.523	1.00	18.83	B	O
ATOM	5884	CA	GLY	292	77.476	49.795	15.374	1.00	19.08	B	O
ATOM	5885	CB	GLY	292	76.467	50.857	15.638	1.00	32.56	B	O
ATOM	5886	O	GLY	292	75.874	50.947	16.722	1.00	32.58	B	O
ATOM	5887	N	ASN	293	76.351	51.664	16.021	1.00	34.56	B	O
ATOM	5888	CA	ASN	293	75.177	52.740	14.724	1.00	34.69	B	O
ATOM	5889	CB	ASN	293	73.785	52.239	14.339	1.00	18.98	B	O
ATOM	5890	CD	ASN	293	72.623	52.066	12.846	1.00	25.56	B	O
ATOM	5891	OD1	ASN	293	74.249	52.776	12.063	1.00	27.19	B	O
ATOM	5892	OD2	ASN	293	72.767	51.132	12.440	1.00	26.33	B	O
ATOM	5893	C	ASN	293	75.116	52.389	15.111	1.00	49.53	B	O
ATOM	5894	O	ASN	293	74.054	53.449	16.722	1.00	31.70	B	O
ATOM	5895	N	LEU	294	76.247	53.859	15.613	1.00	40.17	B	O
ATOM	5896	CA	LEU	294	75.260	54.525	15.923	1.00	39.32	B	O
ATOM	5897	CB	LEU	294	77.141	53.737	18.901	1.00	27.66	B	O
ATOM	5898	CD	LEU	294	81.633	52.343	18.283	1.00	26.48	B	O
ATOM	5899	CE	LEU	294	77.463	51.781	20.440	1.00	27.02	B	O
ATOM	5900	OD1	LEU	294	76.175	52.437	19.714	1.00	27.39	B	O
ATOM	5901	OD2	LEU	294	75.730	52.589	17.823	1.00	21.78	B	O
ATOM	5902	O	LEU	294	77.579	52.334	16.984	1.00	40.35	B	O
ATOM	5903	N	SER	295	76.158	56.860	18.656	1.00	29.37	B	O
ATOM	5904	CA	SER	295	75.914	58.272	18.644	1.00	29.31	B	O
ATOM	5905	CB	SER	295	75.802	59.063	19.740	1.00	35.11	B	O
ATOM	5906	CD	SER	295	76.216	60.371	19.894	1.00	41.75	B	O
ATOM	5907	CE	SER	295	78.022	58.329	18.890	1.00	25.45	B	O
ATOM	5908	O	SER	295	76.583	57.444	19.533	1.00	22.32	B	O
ATOM	5909	N	THR	296	78.461	57.289	18.401	1.00	21.05	B	O
ATOM	5910	CA	THR	296	80.096	59.500	18.559	1.00	28.09	B	O
ATOM	5911	CB	THR	296	80.786	59.452	17.193	1.00	44.94	B	O
ATOM	5912	CD	THR	296	80.309	60.534	16.383	1.00	50.60	B	O
ATOM	5913	CE	THR	296	80.485	58.150	16.487	1.00	44.81	B	O

Fig. 19: A-83

ATOM 5987	N	SER	305	89.322	67.066	24.043	1.00	21.53	B	N
ATOM 5988	CA	SER	305	89.788	67.571	25.335	1.00	18.69	B	N
ATOM 5989	CB	SER	305	89.872	67.096	26.460	1.00	39.18	B	N
ATOM 5990	CD	SER	305	89.039	65.715	26.696	1.00	35.86	B	N
ATOM 5991	CE	SER	305	91.223	67.134	25.622	1.00	19.22	B	N
ATOM 5992	O	SER	305	91.935	67.754	26.418	1.00	21.78	B	N
ATOM 5993	N	ILE	306	91.652	66.061	24.969	1.00	47.39	B	N
ATOM 5994	CA	ILE	306	91.005	65.582	25.158	1.00	44.14	B	N
ATOM 5995	CB	ILE	306	91.329	64.331	24.682	1.00	20.56	B	N
ATOM 5996	CD	ILE	306	94.584	63.769	24.454	1.00	21.29	B	N
ATOM 5997	CE	ILE	306	97.478	62.210	25.713	1.00	23.19	B	N
ATOM 5998	OD1	ILE	306	92.459	61.763	25.302	1.00	20.90	B	N
ATOM 5999	O	ILE	306	93.566	66.469	24.378	1.00	41.30	B	N
ATOM 6000	O	ILE	306	93.146	65.583	24.717	1.00	42.43	B	N
ATOM 6001	N	ALA	307	93.445	67.103	23.334	1.00	47.34	B	N
ATOM 6002	CA	ALA	307	94.247	67.979	22.674	1.00	49.53	B	N
ATOM 6003	CB	ALA	307	91.558	68.236	21.181	1.00	34.34	B	N
ATOM 6004	CD	ALA	307	94.526	69.296	23.200	1.00	49.19	B	N
ATOM 6005	O	ALA	307	91.952	69.595	24.253	1.00	48.18	B	N
ATOM 6006	N	SER	308	95.415	70.078	22.604	1.00	31.36	B	N
ATOM 6007	CA	SER	308	95.801	71.367	23.141	1.00	34.29	B	N
ATOM 6008	CB	SER	308	97.289	71.580	22.943	1.00	9.08	B	N
ATOM 6009	CD	SER	308	98.040	70.819	23.867	1.00	12.47	B	N
ATOM 6010	CE	SER	308	95.054	72.489	22.446	1.00	37.89	B	N
ATOM 6011	O	SER	308	94.703	72.373	21.472	1.00	35.28	B	N
ATOM 6012	N	GLU	309	94.813	73.575	21.178	1.00	21.30	B	N
ATOM 6013	CA	GLU	309	94.137	74.735	22.614	1.00	34.79	B	N
ATOM 6014	CB	GLU	309	93.786	75.734	23.722	1.00	74.37	B	N
ATOM 6015	CD	GLU	309	95.834	75.203	24.787	1.00	79.74	B	N
ATOM 6016	CE	GLU	309	91.461	74.845	24.234	1.00	82.50	B	N
ATOM 6017	OD1	GLU	309	90.533	74.101	25.043	1.00	84.83	B	N
ATOM 6018	OD2	GLU	309	91.387	74.784	22.995	1.00	86.65	B	N
ATOM 6019	C	GLU	309	95.336	75.259	21.642	1.00	35.54	B	N
ATOM 6020	O	GLU	309	96.321	76.080	21.971	1.00	37.19	B	N
ATOM 6021	N	PRO	310	94.685	75.762	20.435	1.00	19.46	B	N
ATOM 6022	CA	PRO	310	95.588	76.399	19.457	1.00	19.32	B	N
ATOM 6023	CB	PRO	310	93.324	75.694	19.890	1.00	19.65	B	N
ATOM 6024	CD	PRO	310	93.562	76.729	18.700	1.00	21.15	B	N
ATOM 6025	CE	PRO	310	94.715	76.518	18.203	1.00	20.71	B	N
ATOM 6026	C	PRO	310	92.884	74.312	19.384	1.00	20.14	B	N
ATOM 6027	O	PRO	310	93.388	73.816	18.374	1.00	16.93	B	N
ATOM 6028	N	THR	311	91.945	73.714	20.101	1.00	34.98	B	N
ATOM 6029	CA	THR	311	92.410	72.410	19.764	1.00	35.85	B	N
ATOM 6030	CB	THR	311	89.989	72.276	20.321	1.00	54.06	B	N
ATOM 6031	OD1	THR	311	89.327	71.159	19.711	1.00	58.22	B	N
ATOM 6032	OD2	THR	311	89.185	73.556	20.082	1.00	57.14	B	N
ATOM 6033	C	THR	311	91.380	72.103	18.265	1.00	37.72	B	N
ATOM 6034	O	THR	311	91.801	71.022	17.847	1.00	38.89	B	N
ATOM 6035	N	GLY	312	90.828	71.849	17.453	1.00	45.13	B	N
ATOM 6036	CA	GLY	312	90.842	72.825	16.004	1.00	43.75	B	N
ATOM 6037	CB	GLY	312	90.160	74.008	15.309	1.00	44.11	B	N</

Fig. 19: A-85

ATOM	6133	CB	ALA	323	90.420	57.600	6.897	1.00	1.87	B	C
ATOM	6134	C	ALA	323	92.659	57.644	6.897	1.00	20.00	B	C
ATOM	6135	O	ALA	323	93.171	58.854	7.181	1.00	35.08	B	C
ATOM	6136	N	LEU	324	93.447	56.995	8.476	1.00	26.80	B	M
ATOM	6137	CA	LEU	324	94.492	60.512	9.356	1.00	35.28	B	C
ATOM	6138	CB	LEU	324	95.221	56.640	10.146	1.00	29.36	B	C
ATOM	6139	CD	LEU	324	94.590	56.344	11.516	1.00	28.09	B	C
ATOM	6140	CO1	LEU	324	95.288	55.158	12.179	1.00	27.20	B	C
ATOM	6141	CO2	LEU	324	94.676	57.580	12.406	1.00	26.62	B	C
ATOM	6142	C	LEU	324	95.495	55.366	8.254	1.00	26.61	B	C
ATOM	6143	O	LEU	324	95.822	59.521	8.588	1.00	25.35	B	C
ATOM	6144	N	VAL	325	95.966	57.679	7.317	1.00	52.77	B	M
ATOM	6145	CA	VAL	325	96.634	60.246	8.278	1.00	56.30	B	C
ATOM	6146	CB	VAL	325	97.153	57.321	9.185	1.00	36.74	B	C
ATOM	6147	CO1	VAL	325	97.936	56.059	9.614	1.00	36.68	B	C
ATOM	6148	CO2	VAL	325	95.430	56.903	4.999	1.00	40.33	B	C
ATOM	6149	C	VAL	325	96.524	59.598	9.818	1.00	59.12	B	C
ATOM	6150	O	VAL	325	97.324	60.529	9.761	1.00	61.18	B	C
ATOM	6151	N	THR	326	95.277	59.694	5.384	1.00	40.24	B	M
ATOM	6152	CA	THR	326	94.743	60.925	4.818	1.00	41.75	B	C
ATOM	6153	CB	THR	326	93.298	60.706	4.344	1.00	81.84	B	C
ATOM	6154	CO1	THR	326	92.430	60.600	5.481	1.00	83.85	B	C
ATOM	6155	CO2	THR	326	93.206	59.417	3.534	1.00	84.31	B	C
ATOM	6156	C	THR	326	94.744	62.070	5.836	1.00	41.76	B	C
ATOM	6157	O	THR	326	93.885	62.952	5.785	1.00	40.58	B	C
ATOM	6158	N	LEU	327	95.705	62.052	6.755	1.00	36.65	B	C
ATOM	6159	CA	LEU	327	95.832	63.075	7.792	1.00	36.84	B	C
ATOM	6160	CB	LEU	327	95.078	62.604	9.085	1.00	16.25	B	C
ATOM	6161	CO2	LEU	327	95.924	62.757	10.318	1.00	17.62	B	C
ATOM	6162	CO1	LEU	327	93.807	63.408	9.260	1.00	16.41	B	C
ATOM	6163	CO1	LEU	327	92.943	62.878	10.372	1.00	16.25	B	C
ATOM	6164	C	LEU	327	97.272	63.402	7.093	1.00	37.35	B	C
ATOM	6165	O	LEU	327	97.590	64.494	8.559	1.00	37.46	B	C
ATOM	6166	N	VAL	328	98.159	62.456	7.806	1.00	31.89	B	M
ATOM	6167	CA	VAL	328	99.575	62.643	8.060	1.00	46.03	B	C
ATOM	6168	CB	VAL	328	100.407	61.469	7.510	1.00	54.81	B	C
ATOM	6169	CO1	VAL	328	99.873	60.187	6.061	1.00	56.76	B	C
ATOM	6170	CO2	VAL	328	100.381	61.480	5.997	1.00	56.08	B	C
ATOM	6171	C	VAL	328	100.121	61.943	7.481	1.00	45.95	B	C
ATOM	6172	O	VAL	328	100.918	60.963	8.073	1.00	45.23	B	C
ATOM	6173	N	LYE	329	99.631	64.366	6.331	1.00	44.51	B	M
ATOM	6174	CA	LYE	329	100.097	61.609	5.730	1.00	33.12	B	C
ATOM	6175	CB	LYE	329	99.471	65.824	4.356	1.00	45.34	B	C
ATOM	6176	CG	LYE	329	100.374	66.880	3.520	1.00	46.89	B	C
ATOM	6177	CD	LYE	329	99.423	67.328	4.220	1.00	49.32	B	C
ATOM	6178	CE	LYE	329	100.179	68.074	1.298	1.00	52.25	B	C
ATOM	6179	NE	LYE	329	101.450	67.446	0.831	1.00	55.93	B	C
ATOM	6180	C	LYE	329	99.762	67.797	6.460	1.00	41.89	B	C
ATOM	6181	O	LYE	329	100.640	67.552	7.056	1.00	43.10	B	C
ATOM	6182	N	ALA	330	98.483	66.957	6.912	1.00	34.46	B	C
ATOM	6183	CA	ALA	330	98.053	68.043	7.814	1.00	14.49	B	C
ATOM	6184	CB	ALA	330	96.638	68.052	7.906	1.00	26.19	B	C
ATOM	6185	C	ALA	330	98.657	67.810	8.216	1.00	46.23	B	C
ATOM	6186	O	ALA	330	99.090	68.896	9.796	1.00	15.54	B	C
ATOM	6187	N	LEU	331	98.666	66.688	9.745	1.00	29.61	B	C
ATOM	6188	CA	LEU	331	98.200	66.447	11.078	1.00	39.85	B	C
ATOM	6189	CB	LEU	331	99.108	64.969	11.454	1.00	20.84	B	C
ATOM	6190	CD	LEU	331	99.086	64.642	12.956	1.00	17.26	B	C
ATOM	6191	CO1	LEU	331	99.332	63.152	13.131	1.00	18.89	B	C
ATOM	6192	CO2	LEU	331	100.130	65.416	13.722	1.00	12.95	B	C
ATOM	6193	C	LEU	331	98.647	66.660	10.070	1.00	27.28	B	C
ATOM	6194	O	LEU	331	101.090	67.613	11.931	1.00	26.63	B	C
ATOM	6195	N	GLY	332	101.374	66.558	10.079	1.00	36.12	B	M
ATOM	6196	CA	GLY	332	102.784	66.666	9.949	1.00	37.22	B	C
ATOM	6197	C	GLY	332	103.089	68.150	9.917	1.00	37.48	B	C
ATOM	6198	O	GLY	332	103.940	68.828	10.610	1.00	41.25	B	C
ATOM	6199	N	GLY	332	102.396	68.892	10.058	1.00	41.72	B	M
ATOM	6200	CA	GLY	333	102.681	70.317	9.987	1.00	39.78	B	C
ATOM	6201	CB	GLY	333	102.874	69.693	10.885	1.00	38.69	B	C
ATOM	6202	CG	GLY	333	100.546	70.988	7.678	1.00	37.26	B	C
ATOM	6203	CD	GLY	333	100.018	71.598	6.400	1.00	37.28	B	C
ATOM	6204	CO1	GLY	333	98.785	71.845	7.312	1.00	39.31	B	C
ATOM	6205	CO2	GLY	333	100.824	71.823	5.472	1.00	92.40	B	C

Fig. 19: A-87

ATOM	6279	N	GLU	6	75.519	28.517	17.555	1.00	44.32	X
ATOM	6280	CA	GLU	6	76.499	27.550	18.020	1.00	44.32	X
ATOM	6281	CB	GLU	6	76.524	27.884	19.243	1.00	44.16	X
ATOM	6282	CG	GLU	6	75.844	28.531	20.292	1.00	53.96	X
ATOM	6283	CD	GLU	6	76.340	28.943	21.659	1.00	55.96	X
ATOM	6284	CO1	GLU	6	75.190	29.646	22.161	1.00	66.91	X
ATOM	6285	CO2	GLU	6	77.472	28.561	22.028	1.00	51.96	X
ATOM	6286	C	GLU	6	76.029	26.095	17.980	1.00	44.32	X
ATOM	6287	O	GLU	6	74.856	25.813	17.669	1.00	44.32	X
ATOM	6288	N	SER	7	76.980	25.185	18.135	1.00	42.31	X
ATOM	6289	CA	SER	7	76.758	25.745	18.669	1.00	44.32	X
ATOM	6290	CB	SER	7	76.762	23.261	16.642	1.00	44.31	X
ATOM	6291	CO	SER	7	77.632	23.645	15.922	1.00	44.31	X
ATOM	6292	C	SER	7	77.519	23.165	15.844	1.00	44.31	X
ATOM	6293	O	SER	7	78.888	23.813	19.138	1.00	42.31	X
ATOM	6294	N	GLY	8	77.822	21.818	19.171	1.00	39.85	X
ATOM	6295	CA	GLY	8	78.086	21.179	19.893	1.00	39.85	X
ATOM	6296	C	GLY	8	78.569	20.747	21.131	1.00	39.85	X
ATOM	6297	O	GLY	8	79.210	20.016	21.963	1.00	39.85	X
ATOM	6298	N	GLY	9	77.417	21.199	21.795	1.00	54.13	X
ATOM	6299	CA	GLY	9	76.998	20.852	23.138	1.00	54.13	X
ATOM	6300	CB	GLY	9	76.467	20.439	23.981	1.00	54.13	X
ATOM	6301	O	GLY	9	76.190	19.102	22.793	1.00	54.13	X
ATOM	6302	N	GLY	10	77.235	18.468	23.972	1.00	54.55	X
ATOM	6303	CA	GLY	10	76.828	17.276	24.195	1.00	54.55	X
ATOM	6304	C	GLY	10	77.359	16.807	25.944	1.00	54.55	X
ATOM	6305	O	GLY	10	77.723	17.621	26.370	1.00	54.55	X
ATOM	6306	N	LEU	11	77.409	15.500	25.776	1.00	54.73	X
ATOM	6307	CA	LEU	11	77.930	14.981	27.032	1.00	54.73	X
ATOM	6308	CB	LEU	11	76.994	13.803	27.583	1.00	40.69	X
ATOM	6309	CG	LEU	11	77.583	13.088	28.735	1.00	40.69	X
ATOM	6310	CD	LEU	11	76.170	14.011	29.795	1.00	40.69	X
ATOM	6311	CO1	LEU	11	76.508	12.198	29.317	1.00	40.69	X
ATOM	6312	C	LEU	11	79.341	14.412	26.852	1.00	54.73	X
ATOM	6313	O	LEU	11	79.664	13.853	25.406	1.00	54.73	X
ATOM	6314	N	VAL	12	80.177	14.576	27.872	1.00	41.40	X
ATOM	6315	CA	VAL	12	81.597	14.079	27.648	1.00	41.40	X
ATOM	6316	CB	VAL	12	80.338	13.118	27.273	1.00	21.73	X
ATOM	6317	CO1	VAL	12	82.232	13.388	25.812	1.00	57.73	X
ATOM	6318	CO2	VAL	12	82.473	16.404	26.088	1.00	57.73	X
ATOM	6319	C	VAL	12	81.991	17.753	28.469	1.00	43.40	X
ATOM	6320	N	GLY	13	81.490	14.344	30.230	1.00	43.40	X
ATOM	6321	CA	GLY	13	82.911	12.821	29.401	1.00	46.11	X
ATOM	6322	CB	GLY	13	83.404	12.420	30.720	1.00	46.11	X
ATOM	6323	CG	GLY	13	83.873	10.965	30.676	1.00	148.60	X
ATOM	6324	CD	GLY	13	83.843	10.015	30.994	1.00	148.60	X
ATOM	6325	CO1	GLY	13	83.232	8.560	30.263	1.00	148.60	X
ATOM	6326	CO2	GLY	13	84.322	8.145	29.868	1.00	148.60	X
ATOM	6327	C	GLY	13	84.044	7.274	30.444	1.00	148.60	X
ATOM	6328	C	GLY	13	84.532	5.311	31.234	1.00	46.11	X
ATOM	6329	O	GLY	13	85.186	14.052	30.454	1.00	46.11	X
ATOM	6330	N	PRO	14	85.139	12.657	31.461	1.00	99.23	X
ATOM	6331	CD	PRO	14	81.989	12.697	33.100	1.00	56.62	X
ATOM	6332	CB	PRO	14	81.989	12.697	33.100	1.00	56.62	X
ATOM	6333	CG	PRO	14	85.902	13.648	34.581	1.00	56.62	X
ATOM	6334	CD	PRO	14	84.474	13.748	34.987	1.00	56.62	X
ATOM	6335	C	PRO	14	85.902	13.648	34.581	1.00	56.62	X
ATOM	6336	O	PRO	14	87.357	12.810	31.885	1.00	39.23	X
ATOM	6337	N	GLY	15	87.994	14.926	32.320	1.00	28.04	X
ATOM	6338	CA	GLY	15	86.420	14.616	32.950	1.00	28.04	X
ATOM	6339	C	GLY	15	89.037	14.807	30.109	1.00	28.04	X
ATOM	6340	O	GLY	15	89.037	14.807	30.109	1.00	28.04	X
ATOM	6341	N	GLY	16	86.801	16.323	29.672	1.00	22.75	X
ATOM	6342	CA	GLY	16	87.529	14.983	28.250	1.00	22.75	X
ATOM	6343	CB	GLY	16	87.529	14.983	28.250	1.00	22.75	X
ATOM	6344	O	GLY	16	87.887	16.569	28.155	1.00	22.75	X
ATOM	6345	H	SER	17	87.623	15.845	26.221	1.00	36.95	X
ATOM	6346	CA	SER	17	88.242	15.272	27.375	1.00	36.95	X
ATOM	6347	CB	SER	17	88.963	15.795	25.421	1.00	47.78	X
ATOM	6348	CO	SER	17	88.203	15.272	26.221	1.00	36.95	X
ATOM	6349	C	SER	17	87.623	15.845	26.221	1.00	36.95	X
ATOM	6350	O	SER	17	88.817	16.462	24.206	1.00	36.95	X

Fig. 19: A-89

ATOM	6425	C02 THR	28	84.212	42.474	8.454	1.00	48.89	X	C
ATOM	6426	C THR	28	82.744	40.381	10.515	1.00	31.51	X	M
ATOM	6427	O THR	28	83.431	41.640	11.286	1.00	31.93	X	O
ATOM	6428	N HIEU	29	82.576	39.671	10.436	1.00	37.68	X	N
ATOM	6429	CA HIEU	29	83.156	38.876	11.712	1.00	37.68	X	C
ATOM	6430	CB HIEU	29	83.068	37.386	11.552	1.00	38.41	X	C
ATOM	6431	CO HIEU	29	83.484	36.454	11.462	1.00	38.41	X	C
ATOM	6432	C02 HIEU	29	82.795	36.440	11.476	1.00	38.41	X	C
ATOM	6433	C02 HIEU	29	84.570	35.587	12.286	1.00	38.41	X	C
ATOM	6434	C02 HIEU	29	82.183	35.577	14.709	1.00	38.41	X	C
ATOM	6435	CE2 HIEU	29	84.967	34.718	13.324	1.00	38.41	X	C
ATOM	6436	CE2 HIEU	29	84.272	34.715	14.530	1.00	38.41	X	C
ATOM	6437	C HIEU	29	84.616	33.205	12.923	1.00	37.68	X	C
ATOM	6438	O HIEU	29	84.958	33.552	13.160	1.00	37.68	X	O
ATOM	6439	N HIEU	30	85.462	33.160	10.998	1.00	22.05	X	N
ATOM	6440	CA HIEU	30	86.890	33.421	11.157	1.00	22.05	X	C
ATOM	6441	CB HIEU	30	87.553	33.545	9.783	1.00	37.79	X	C
ATOM	6442	CO HIEU	30	86.486	40.481	8.959	1.00	37.79	X	C
ATOM	6443	C HIEU	30	87.270	40.522	12.014	1.00	22.05	X	C
ATOM	6444	O HIEU	30	86.326	40.634	12.639	1.00	22.05	X	O
ATOM	6445	N HIEU	31	86.195	41.615	12.963	1.00	29.69	X	N
ATOM	6446	CA HIEU	31	86.651	42.846	12.801	1.00	29.69	X	C
ATOM	6447	CB HIEU	31	85.819	43.956	12.162	1.00	51.15	X	C
ATOM	6448	CO HIEU	31	86.068	43.223	12.739	1.00	51.15	X	C
ATOM	6449	C HIEU	31	84.999	46.281	12.231	1.00	51.15	X	C
ATOM	6450	N HIEU	31	84.954	46.383	10.772	1.00	51.15	X	N
ATOM	6451	CA HIEU	31	85.899	46.974	10.038	1.00	51.15	X	C
ATOM	6452	CB HIEU	31	86.959	47.523	10.621	1.00	51.15	X	C
ATOM	6453	CO HIEU	31	85.964	47.027	8.722	1.00	51.15	X	C
ATOM	6454	C HIEU	31	86.425	42.833	14.329	1.00	29.69	X	C
ATOM	6455	O HIEU	31	87.226	43.399	13.880	1.00	29.69	X	O
ATOM	6456	N HIEU	32	85.352	42.385	14.785	1.00	35.46	X	N
ATOM	6457	CA HIEU	32	85.009	42.144	16.217	1.00	35.46	X	C
ATOM	6458	CB HIEU	32	83.556	41.865	16.408	1.00	35.46	X	C
ATOM	6459	CO HIEU	32	82.601	42.689	15.516	1.00	51.56	X	C
ATOM	6460	C HIEU	32	82.540	42.437	14.148	1.00	51.56	X	C
ATOM	6461	O HIEU	32	81.721	43.181	13.316	1.00	51.56	X	O
ATOM	6462	CB HIEU	32	81.811	43.714	16.034	1.00	51.56	X	C
ATOM	6463	CO HIEU	32	80.985	44.467	15.209	1.00	51.56	X	C
ATOM	6464	C HIEU	32	80.946	44.593	13.851	1.00	51.56	X	C
ATOM	6465	O HIEU	32	80.135	44.929	13.035	1.00	51.56	X	O
ATOM	6466	N HIEU	32	85.462	41.260	17.029	1.00	35.46	X	N
ATOM	6467	O HIEU	32	86.159	40.072	16.515	1.00	35.46	X	O
ATOM	6468	N HIEU	33	85.943	41.386	18.328	1.00	29.44	X	N
ATOM	6469	CA HIEU	33	86.611	40.421	13.191	1.00	29.44	X	C
ATOM	6470	CB HIEU	33	87.510	41.080	10.315	1.00	20.65	X	C
ATOM	6471	CO HIEU	33	86.749	41.242	21.514	1.00	20.65	X	C
ATOM	6472	C HIEU	33	86.072	42.417	19.866	1.00	20.65	X	C
ATOM	6473	O HIEU	33	85.483	39.614	19.835	1.00	29.44	X	O
ATOM	6474	N HIEU	33	86.532	40.167	17.526	1.00	29.44	X	N
ATOM	6475	N HIEU	34	85.484	38.307	10.958	1.00	30.35	X	N
ATOM	6476	CA HIEU	34	84.474	37.351	20.084	1.00	30.35	X	C
ATOM	6477	CB HIEU	34	82.255	36.285	19.199	1.00	30.35	X	C
ATOM	6478	CO HIEU	34	84.070	36.798	17.552	1.00	43.39	X	C
ATOM	6479	BD HIEU	34	82.775	36.029	17.525	1.00	43.39	X	C
ATOM	6480	CE HIEU	34	81.376	37.024	17.158	1.00	30.35	X	C
ATOM	6481	N HIEU	34	84.867	36.785	21.430	1.00	30.35	X	C
ATOM	6482	O HIEU	34	86.049	36.761	21.790	1.00	30.35	X	O
ATOM	6483	N HIEU	35	83.846	36.253	22.164	1.00	35.95	X	N
ATOM	6484	CA HIEU	35	84.073	35.701	23.487	1.00	35.95	X	C
ATOM	6485	CB HIEU	35	82.875	36.745	20.881	1.00	35.95	X	C
ATOM	6486	CO HIEU	35	84.740	37.878	24.420	1.00	34.42	X	C
ATOM	6487	C HIEU	35	83.105	34.548	23.761	1.00	35.95	X	C
ATOM	6488	O HIEU	35	82.191	34.290	22.978	1.00	35.95	X	O
ATOM	6489	N HIEU	36	83.223	33.656	24.875	1.00	43.17	X	N
ATOM	6490	CA HIEU	36	82.457	32.758	25.305	1.00	43.17	X	C
ATOM	6491	CB HIEU	36	81.315	31.383	25.902	1.00	43.17	X	C
ATOM	6492	CO HIEU	36	83.355	30.875	23.782	1.00	33.84	X	C
ATOM	6493	C HIEU	36	82.419	30.462	25.998	1.00	33.84	X	C
ATOM	6494	CE2 HIEU	36	82.982	30.957	21.711	1.00	33.84	X	C
ATOM	6495	CE2 HIEU	36	81.153	29.564	23.257	1.00	33.84	X	C
ATOM	6496	CE2 HIEU	36	84.419	31.124	22.965	1.00	33.84	X	C
ATOM	6497	NE1 HIEU	36	84.201	30.599	21.716	1.00	33.84	X	N

Fig. 19: A-91

ATOM	6571	CO GLU	46	82.953	31.066	35.438	1.00	46.99	X	O
ATOM	6572	OGL HIEU	46	82.642	29.952	34.970	1.00	46.99	X	C
ATOM	6573	OGL HIEU	46	82.594	31.201	34.970	1.00	46.99	X	C
ATOM	6574	C GLU	46	81.272	33.904	32.439	1.00	56.59	X	C
ATOM	6575	O GLU	46	80.821	33.433	33.193	1.00	56.59	X	C
ATOM	6576	N GLU	47	82.385	32.637	32.189	1.00	30.60	X	N
ATOM	6577	CA TRP	47	83.188	34.910	31.390	1.00	30.60	X	C
ATOM	6578	CB TRP	47	83.889	36.273	31.426	1.00	23.41	X	C
ATOM	6579	CO TRP	47	84.944	34.881	30.385	1.00	23.41	X	C
ATOM	6580	C TRP	47	86.358	36.500	30.601	1.00	23.41	X	C
ATOM	6581	CE2 TRP	47	86.971	36.591	29.328	1.00	23.41	X	C
ATOM	6582	CE2 TRP	47	87.170	36.441	31.746	1.00	23.41	X	C
ATOM	6583	CO TRP	47	84.759	36.970	29.031	1.00	23.41	X	C
ATOM	6584	N TRP	47	85.969	36.633	28.392	1.00	23.41	X	N
ATOM	6585	CE1 TRP	47	86.365	36.622	29.165	1.00	23.41	X	C
ATOM	6586	CE2 TRP	47	85.853	36.470	31.587	1.00	23.41	X	C
ATOM	6587	C TRP	47	84.231	33.810	30.153	1.00	30.60	X	C
ATOM	6588	O TRP	47	85.965	35.716	30.950	1.00	23.41	X	O
ATOM	6589	N VAL	48	84.317	33.219	29.967	1.00	24.17	X	N
ATOM	6590	CA VAL	48	85.270	32.928	29.755	1.00	24.17	X	C
ATOM	6591	CB VAL	48	83.948	30.924	29.011	1.00	22.03	X	C
ATOM	6592	CO VAL	48	85.589	29.786	28.790	1.00	22.03	X	C
ATOM	6593	C VAL	48	83.468	30.436	29.805	1.00	22.03	X	C
ATOM	6594	CE2 VAL	48	86.550	30.490	29.006	1.00	24.17	X	C
ATOM	6595	O VAL	48	87.640	32.477	29.579	1.00	24.17	X	O
ATOM	6596	N ALA	49	85.407	32.800	27.724	1.00	23.43	X	N
ATOM	6597	CA ALA	49	87.550	33.118	26.885	1.00	23.43	X	C
ATOM	6598	CB ALA	49	87.953	33.894	26.094	1.00	38.49	X	C
ATOM	6599	CO ALA	49	87.228	34.257	25.934	1.00	23.43	X	C
ATOM	6600	C ALA	49	86.066	34.661	25.825	1.00	23.43	X	C
ATOM	6601	O ALA	49	86.115	34.856	24.286	1.00	24.70	X	O
ATOM	6602	N THR	50	86.557	37.745	25.235	1.00	24.70	X	N
ATOM	6603	CA THR	50	87.952	37.202	25.648	1.00	38.80	X	C
ATOM	6604	CB THR	50	86.712	37.215	25.763	1.00	38.80	X	C
ATOM	6605	CO THR	50	87.981	38.369	24.087	1.00	38.80	X	C
ATOM	6606	C THR	50	89.258	36.019	23.234	1.00	24.70	X	C
ATOM	6607	O THR	50	90.456	35.035	23.738	1.00	24.70	X	O
ATOM	6608	N ILE	51	89.010	36.300	22.047	1.00	32.54	X	N
ATOM	6609	CA ILE	51	90.076	36.599	21.074	1.00	32.54	X	C
ATOM	6610	CB ILE	51	90.333	35.495	19.998	1.00	54.98	X	C
ATOM	6611	CO ILE	51	90.567	34.178	20.661	1.00	54.98	X	C
ATOM	6612	C ILE	51	89.180	35.415	19.997	1.00	54.98	X	C
ATOM	6613	O ILE	51	87.893	34.921	19.582	1.00	54.98	X	O
ATOM	6614	N SER	52	89.674	37.865	20.235	1.00	32.54	X	N
ATOM	6615	CA SER	52	88.516	38.024	19.937	1.00	32.54	X	C
ATOM	6616	CB SER	52	90.628	38.774	20.167	1.00	43.61	X	C
ATOM	6617	CO SER	52	91.374	41.081	19.910	1.00	24.33	X	C
ATOM	6618	C SER	52	90.361	40.024	19.477	1.00	24.33	X	C
ATOM	6619	O SER	52	90.450	39.789	19.973	1.00	43.61	X	O
ATOM	6620	N SER	52	90.477	38.663	17.533	1.00	43.61	X	N
ATOM	6621	CA SER	52	90.243	40.003	17.187	1.00	34.59	X	C
ATOM	6622	CB SER	52	90.318	40.707	17.767	1.00	34.59	X	C
ATOM	6623	CO SER	52	90.677	38.663	17.533	1.00	43.61	X	C
ATOM	6624	C SER	52	90.243	40.003	17.187	1.00	34.59	X	C
ATOM	6625	O SER	52	91.800	40.559	19.381	1.00	34.59	X	O
ATOM	6626	O GLY	53	92.152	40.030	18.332	1.00	29.30	X	O
ATOM	6627	C GLY	53	91.417	41.047	18.117	1.00	29.30	X	C
ATOM	6628	CA GLY	54	94.079	40.949	16.933	1.00	29.30	X	C
ATOM	6629	CB GLY	54	94.079	39.600	15.933	1.00	29.30	X	C
ATOM	6630	CO GLY	54	94.440	39.135	15.004	1.00	29.30	X	C
ATOM	6631	N GLY	55	93.747	36.811	17.203	1.00	15.27	X	N
ATOM	6632	CA GLY	55	93.747	37.255	16.803	1.00	15.27	X	C
ATOM	6633	C GLY	55	94.596	37.254	18.867	1.00	15.27	X	C
ATOM	6634	O GLY	55	94.878	36.105	19.231	1.00	15.27	X	O
ATOM	6635	N HIS	56	95.101	38.181	19.276	1.00	13.76	X	N
ATOM	6636	CA HIS	56	95.101	38.181	19.276	1.00	13.76	X	C
ATOM	6637	CB HIS	56	95.267	40.490	20.957	1.00	10.98	X	C
ATOM	6638	CO HIS	56	95.267	40.490	20.957	1.00	10.98	X	C
ATOM	6639	C HIS	56	97.417	40.838	22.007	1.00	60.58	X	C
ATOM	6640	O HIS	56	97.417	40.838	22.007	1.00	60.58	X	O
ATOM	6641	CE1 HIS	56	96.411	41.933	19.351	1.00	60.58	X	C
ATOM	6642	CE2 HIS	56	97.601	41.724	20.075	1.00	60.58	X	C
ATOM	6643	N HIS	56	97.601	41.724	20.075	1.00	13.76	X	N

Fig. 19: A-93

ATOM	6717	O	GLY	65	95.547	23.945	29.195	1.00	35.35	X	O
ATOM	6718	N	ARG	66	93.674	24.956	29.178	1.00	31.32	X	N
ATOM	6719	CA	ARG	66	92.791	23.893	29.450	1.00	33.32	X	C
ATOM	6720	CB	ARG	66	91.881	23.470	30.616	1.00	43.17	X	C
ATOM	6721	CG	ARG	66	92.584	23.986	31.758	1.00	43.17	X	C
ATOM	6722	CD	ARG	66	91.684	22.813	33.050	1.00	43.17	X	C
ATOM	6723	NE	ARG	66	90.548	23.679	33.367	1.00	43.17	X	C
ATOM	6724	CE	ARG	66	89.277	23.296	33.105	1.00	43.17	X	C
ATOM	6725	NI	ARG	66	88.973	22.061	32.932	1.00	43.17	X	C
ATOM	6726	NI2	ARG	66	88.509	21.144	33.181	1.00	43.17	X	C
ATOM	6727	C	ARG	66	91.945	24.169	28.239	1.00	33.32	X	C
ATOM	6728	O	ARG	66	91.775	23.336	27.346	1.00	33.32	X	C
ATOM	6729	H	ARG	67	93.413	24.989	28.197	1.00	31.60	X	C
ATOM	6730	CA	ARG	67	90.867	25.834	27.074	1.00	33.69	X	C
ATOM	6731	CB	ARG	67	89.446	26.750	27.587	1.00	42.44	X	C
ATOM	6732	CG	ARG	67	88.346	26.000	28.330	1.00	42.44	X	C
ATOM	6733	CD	ARG	67	88.573	24.802	28.943	1.00	42.44	X	C
ATOM	6734	CE	ARG	67	87.074	24.594	28.425	1.00	42.44	X	C
ATOM	6735	CG	ARG	67	87.547	24.145	29.637	1.00	42.44	X	C
ATOM	6736	CH	ARG	67	86.038	23.940	29.227	1.00	42.44	X	C
ATOM	6737	CI	ARG	67	85.278	24.717	29.754	1.00	42.44	X	C
ATOM	6738	C	ARG	67	81.393	26.578	26.027	1.00	33.69	X	C
ATOM	6739	O	ARG	67	92.405	27.194	26.344	1.00	33.69	X	C
ATOM	6740	H	ARG	68	90.949	26.526	24.779	1.00	56.59	X	C
ATOM	6741	CA	ARG	68	91.646	27.201	23.689	1.00	56.59	X	C
ATOM	6742	CB	ARG	68	92.454	26.053	22.846	1.00	46.98	X	C
ATOM	6743	CG	ARG	68	93.631	25.781	23.578	1.00	46.98	X	C
ATOM	6744	CH	ARG	68	92.870	26.808	21.522	1.00	46.98	X	C
ATOM	6745	C	ARG	68	90.651	26.713	22.761	1.00	56.59	X	C
ATOM	6746	O	ARG	68	89.899	27.270	22.047	1.00	56.59	X	C
ATOM	6747	N	ARG	69	90.672	29.239	22.741	1.00	56.59	X	C
ATOM	6748	CA	ARG	69	89.760	29.975	21.918	1.00	20.15	X	C
ATOM	6749	CB	ARG	69	89.287	31.289	22.607	1.00	31.46	X	C
ATOM	6750	CG	ARG	69	89.480	32.153	22.953	1.00	31.46	X	C
ATOM	6751	CH	ARG	69	88.283	32.028	21.722	1.00	31.46	X	C
ATOM	6752	CI	ARG	69	87.574	33.159	22.446	1.00	31.46	X	C
ATOM	6753	C	ARG	69	90.464	30.262	20.591	1.00	20.15	X	C
ATOM	6754	O	ARG	69	91.672	30.481	20.559	1.00	20.15	X	C
ATOM	6755	N	ARG	70	89.724	30.223	19.489	1.00	31.46	X	C
ATOM	6756	CA	ARG	70	90.339	30.482	18.182	1.00	21.14	X	C
ATOM	6757	CB	ARG	70	90.105	29.263	17.693	1.00	37.41	X	C
ATOM	6758	CG	ARG	70	90.238	32.236	17.251	1.00	21.14	X	C
ATOM	6759	C	ARG	70	89.242	30.824	17.163	1.00	21.14	X	C
ATOM	6760	O	ARG	70	88.045	36.437	17.413	1.00	21.14	X	C
ATOM	6761	H	ARG	71	89.573	31.322	16.009	1.00	10.73	X	C
ATOM	6762	CA	ARG	71	88.734	31.687	14.966	1.00	30.73	X	C
ATOM	6763	CB	ARG	71	88.369	33.178	15.073	1.00	34.53	X	C
ATOM	6764	CG	ARG	71	89.546	34.339	14.901	1.00	24.51	X	C
ATOM	6765	CH	ARG	71	89.071	35.503	14.453	1.00	24.51	X	C
ATOM	6766	CI	ARG	71	88.465	36.278	15.531	1.00	24.51	X	C
ATOM	6767	C	ARG	71	87.604	37.283	15.351	1.00	24.51	X	C
ATOM	6768	CA	ARG	71	87.229	37.643	14.331	1.00	24.51	X	C
ATOM	6769	CB	ARG	71	87.478	38.942	15.351	1.00	30.73	X	C
ATOM	6770	C	ARG	71	89.259	31.393	13.550	1.00	30.73	X	C
ATOM	6771	O	ARG	71	90.484	31.415	13.391	1.00	55.72	X	C
ATOM	6772	N	ARG	72	88.325	31.306	12.663	1.00	55.72	X	C
ATOM	6773	CA	ARG	72	88.619	30.836	13.268	1.00	55.72	X	C
ATOM	6774	CB	ARG	72	88.235	29.409	10.902	1.00	83.09	X	C
ATOM	6775	CG	ARG	72	88.255	29.153	9.409	1.00	83.09	X	C
ATOM	6776	CH	ARG	72	89.282	29.466	8.793	1.00	83.09	X	C
ATOM	6777	CI	ARG	72	87.254	28.637	10.450	1.00	83.09	X	C
ATOM	6778	C	ARG	72	87.749	31.837	10.528	1.00	55.72	X	C
ATOM	6779	O	ARG	72	86.613	31.539	10.162	1.00	55.72	X	C
ATOM	6780	H	ARG	73	88.284	33.032	10.340	1.00	57.89	X	C
ATOM	6781	CA	ARG	73	87.552	34.098	9.973	1.00	57.89	X	C
ATOM	6782	CB	ARG	73	88.426	35.345	9.583	1.00	43.96	X	C
ATOM	6783	CG	ARG	73	88.777	36.189	9.632	1.00	43.96	X	C
ATOM	6784	CH	ARG	73	88.021	35.794	11.879	1.00	43.96	X	C
ATOM	6785	CI	ARG	73	89.913	36.189	10.500	1.00	43.96	X	C
ATOM	6786	C	ARG	73	87.020	33.715	8.306	1.00	57.89	X	C
ATOM	6787	O	ARG	73	85.949	34.173	7.903	1.00	57.89	X	C
ATOM	6788	H	ARG	74	87.743	32.470	7.574	1.00	50.09	X	C
ATOM	6789	CA	ARG	74	87.124	32.451	6.248	1.00	50.09	X	C

Fig. 19: A-95

ATOM	6863	N	ASN	83	89.369	21.224	27.160	1.00	43.69	X	C
ATOM	6864	CA	ASN	83	90.155	20.927	27.459	1.00	43.69	X	C
ATOM	6865	CB	ASN	83	91.574	20.157	28.983	1.00	34.50	X	C
ATOM	6866	CG	ASN	83	91.574	20.391	25.383	1.00	34.50	X	C
ATOM	6867	CH	ASN	83	90.920	19.670	24.636	1.00	34.50	X	C
ATOM	6868	NI	ASN	83	92.313	21.401	27.937	1.00	34.50	X	C
ATOM	6869	C	ASN	83	90.225	19.855	28.967	1.00	43.69	X	C
ATOM	6870	O	ASN	83	90.084	20.822	29.765	1.00	43.69	X	C
ATOM	6871	H	ASN	84	90.480	21.625	28.416	1.00	47.01	X	C
ATOM	6872	CA	ASN	84	90.540	18.322	30.843	1.00	47.01	X	C
ATOM	6873	CB	ASN	84	91.748	19.045	31.558	1.00	36.94	X	C
ATOM	6874	CG	ASN	84	92.963	16.623	30.892	1.00	36.94	X	C
ATOM	6875	CH	ASN	84	89.270	18.757	31.516	1.00	47.01	X	C
ATOM	6876	O	ASN	84	89.272	20.263	31.644	1.00	36.94	X	C
ATOM	6877	N	LEU	85	88.176	18.548	30.804	1.00	35.88	X	C
ATOM	6878	CA	LEU	85	86.842	18.920	31.273	1.00	45.16	X	C
ATOM	6879	CB	LEU	85	85.600	18.406	32.550	1.00	45.16	X	C
ATOM	6880	CG	LEU	85	85.536	20.672	29.121	1.00	45.16	X	C
ATOM	6881	CH	LEU	85	86.450	16.396	32.652	1.00	35.88	X	C
ATOM	6882	CI	LEU	85	86.376	17.208	33.816	1.00	35.88	X	C
ATOM	6883	C	LEU	85	86.536	20.672	29.178	1.00	45.16	X	C
ATOM	6884	O	LEU	85	86.450	16.396	32.652	1.00	35.88	X	C
ATOM	6885	N	ARG	86	86.406	19.864	36.023	1.00	55.90	X	C
ATOM	6886	CA	ARG	86	88.108	20.015	35.994	1.00	50.18	X	C
ATOM	6887	CB	ARG	86	88.620	20.357	37.385	1.00	50.18	X	C
ATOM	6888	CG	ARG	86	89.970	20.904	37.355	1.00	50.18	X	C
ATOM	6889	CH	ARG	86	90.256	22.185	37.133	1.00	50.18	X	C
ATOM	6890	NI	ARG	86	89.280	22.066	36.924	1.00	50.18	X	C
ATOM	6891	C	ARG	86	91.524	22.587	37.109	1.00	50.18	X	C
ATOM	6892	CA	ARG	86	84.501	16.954	35.069	1.00	55.90	X	C
ATOM	6893	CB	ARG	86	83.618	15.036	34.955	1.00	55.90	X	C
ATOM	6894	CG	ARG	86	83.574	18.856	36.252	1.00	38.09	X	C
ATOM	6895	CH	ARG	86	82.532	18.853	36.455	1.00	38.09	X	C
ATOM	6896	N	ALA	87	83.974	18.856	36.252	1.00	59.90	X	C
ATOM	6897	CA	ALA	87	82.532	18.853	36.455	1.00	38.09	X	C
ATOM	6898	CB	ALA	87	82.164	18.133	37.750	1.00	38.09	X	C
ATOM	6899	C	ALA	87	82.028	20.325	36.278	1.00	38.09	X	C
ATOM	6900	O	ALA	87	80.885	20.607	36.219	1.00	38.09	X	C
ATOM	6901	N	GLU	88	82.876	21.228	37.066	1.00	49.44	X	C
ATOM	6902	CA	GLU	88	82.832	22.698	34.803	1.00	49.44	X	C
ATOM	6903	CB	GLU	88	83.186	21.415	37.899	1.00	57.40	X	C
ATOM	6904	CG	GLU	88	84.189	22.765	39.107	1.00	57.40	X	C
ATOM	6905	CH	GLU	88	85.178	21.691	38.724	1.00	57.40	X	C
ATOM	6906	C	GLU	88	86.227	22.035	38.146	1.00	57.40	X	C
ATOM	6907	O	GLU	88	84.506	20.504	38.993	1.00	57.40	X	C
ATOM	6908	N	GLU	88	82.542	21.242	38.824	1.00	49.44	X	C
ATOM	6909	CA	GLU	88	81.474	24.195	35.687	1.00	49.44	X	C
ATOM	6910	H	ASP	89	82.892	22.698	34.803	1.00	49.44	X	C
ATOM	6911	CB	ASP	89	82.720	21.229	37.464	1.00	49.44	X	C
ATOM	6912	C	ASP	89	83.183	22.698	35.543	1.00	52.75	X	C
ATOM	6913	O	ASP	89	82.892	22.698	34.803	1.00	49.44	X	C
ATOM	6914	N	ASP	89	85.430	23.960	36.752	1.00	52.75	X	C
ATOM	6915	CA	ASP	89	86.043	22.011	32.936	1.00	52.75	X	C
ATOM	6916	CB	ASP	89	86.043	22.011	32.936	1.00	52.75	X	C
ATOM	6917	O	ASP	89	80.981	23.459	31.834	1.00	49.44	X	C
ATOM	6918	N	THR	90	80.590	20.234	34.222	1.00	33.14	X	C
ATOM	6919	CA	THR	90	80.590	20.234	34.222	1.00	33.14	X	C
ATOM	6920	CB	THR	90	78.652	20.490	32.765	1.00	40.77	X	C
ATOM	6921	CG	THR	90	78.652	20.490	32.765	1.00	40.77	X	C
ATOM	6922	CH	THR	90	79.498	19.257	33.590	1.00	33.14	X	C
ATOM	6923	C	THR	90	78.361	22.899	33.174	1.00	33.14	X	C
ATOM	6924	O	THR	90	78.361	22.899	33.174	1.00	33.14	X	C
ATOM	6925	N	ALA	91	77.718	23.762	32.076	1.00	55.37	X	C
ATOM	6926	CA	ALA	91	76.832	24.824	32.558	1.00	55.37	X	C
ATOM	6927	CB	ALA	91	76.832	24.824	32.558	1.00	55.37	X	C
ATOM	6928	C	ALA	91	76.504	24.732	30.609	1.00	55.37	X	C
ATOM	6929	O	ALA	91	76.504	24.732	30.609	1.00	55.37	X	C
ATOM	6930	N	VAL	92	75.759	25.655	30.387	1.00	44.83	X	C
ATOM	6931	CA	VAL	92	75.243	26.011	29.621	1.00	44.83	X	C
ATOM	6932	CB	VAL	92	75.243	26.011	29.621	1.00	44.83	X	C
ATOM	6933	CI	VAL	92	73.210	26.967	30.198	1.00	41.51	X	C
ATOM	6934	CG	VAL	92	73.596	27.480	27.769	1.00	44.83	X	C
ATOM	6935	CH	VAL	92	76.187	24.624	30.387	1.00	44.83	X	C

Fig. 19: A-97

ATOM	7059	002	ASP	101	89.483	48.274	24.920	1.00	32.17	X	C
ATOM	7010	C	ASP	101	86.773	44.418	23.596	1.00	31.79	X	C
ATOM	7011	C	ASP	101	87.549	43.518	23.929	1.00	27.39	X	C
ATOM	7012	N	GLY	102	85.449	44.250	23.578	1.00	16.22	X	C
ATOM	7013	CA	GLY	102	84.822	42.973	23.163	1.00	18.22	X	C
ATOM	7014	C	GLY	102	83.925	42.948	25.100	1.00	18.22	X	C
ATOM	7015	O	GLY	102	83.031	42.113	25.100	1.00	34.16	X	C
ATOM	7016	N	GLY	103	84.147	41.870	26.034	1.00	34.16	X	C
ATOM	7017	CA	GLY	103	83.370	41.925	27.268	1.00	34.16	X	C
ATOM	7018	C	GLY	103	81.850	43.964	27.214	1.00	34.16	X	C
ATOM	7019	O	GLY	103	81.280	43.416	28.087	1.00	34.16	X	C
ATOM	7020	N	TYR	104	81.290	44.649	26.230	1.00	25.31	X	C
ATOM	7021	CA	TYR	104	79.830	43.734	26.096	1.00	25.31	X	C
ATOM	7022	CB	TYR	104	79.433	46.331	26.639	1.00	26.21	X	C
ATOM	7023	CD	TYR	104	77.989	46.260	25.234	1.00	26.21	X	C
ATOM	7024	CE1	TYR	104	77.635	46.980	24.087	1.00	26.21	X	C
ATOM	7025	CE2	TYR	104	76.309	47.079	23.677	1.00	26.21	X	C
ATOM	7026	CD2	TYR	104	76.972	45.646	25.972	1.00	26.21	X	C
ATOM	7027	CE1	TYR	104	75.639	45.742	25.573	1.00	26.21	X	C
ATOM	7028	CE2	TYR	104	75.323	46.456	24.422	1.00	26.21	X	C
ATOM	7029	CD	TYR	104	74.025	46.523	23.995	1.00	26.21	X	C
ATOM	7030	C	TYR	104	73.484	43.700	25.037	1.00	25.31	X	C
ATOM	7031	O	TYR	104	79.905	43.810	23.896	1.00	17.54	X	C
ATOM	7032	N	PRO	105	78.728	42.686	25.492	1.00	17.54	X	C
ATOM	7033	CA	PRO	105	78.354	41.616	24.518	1.00	17.54	X	C
ATOM	7034	CB	PRO	105	78.088	40.237	25.309	1.00	20.12	X	C
ATOM	7035	CD	PRO	105	75.154	40.010	26.312	1.00	20.12	X	C
ATOM	7036	CE1	PRO	105	80.478	39.817	25.908	1.00	20.12	X	C
ATOM	7037	CE2	PRO	105	78.832	42.821	27.661	1.00	20.12	X	C
ATOM	7038	CE3	PRO	105	81.472	39.511	26.836	1.00	20.12	X	C
ATOM	7039	CE4	PRO	105	79.808	39.959	28.594	1.00	20.12	X	C
ATOM	7040	C	PRO	105	81.136	39.199	26.183	1.00	20.12	X	C
ATOM	7041	C	PRO	105	77.127	41.938	23.665	1.00	17.54	X	C
ATOM	7042	O	PRO	105	79.989	44.149	24.080	1.00	37.54	X	C
ATOM	7043	N	ASP	106	77.376	42.488	22.482	1.00	46.21	X	C
ATOM	7044	CA	ASP	106	76.327	42.840	21.532	1.00	46.21	X	C
ATOM	7045	CB	ASP	106	74.854	42.674	20.140	1.00	54.80	X	C
ATOM	7046	CD	ASP	106	77.456	44.442	19.976	1.00	54.80	X	C
ATOM	7047	CE1	ASP	106	76.774	45.184	19.387	1.00	46.21	X	C
ATOM	7048	CE2	ASP	106	74.854	44.576	19.387	1.00	54.80	X	C
ATOM	7049	C	ASP	106	75.355	41.705	21.399	1.00	46.21	X	C
ATOM	7050	O	ASP	106	74.281	41.507	21.974	1.00	46.21	X	C
ATOM	7051	N	VAL	107	73.769	40.732	20.603	1.00	33.04	X	C
ATOM	7052	CA	VAL	107	74.979	39.559	20.312	1.00	33.04	X	C
ATOM	7053	CB	VAL	107	76.159	39.126	18.858	1.00	33.04	X	C
ATOM	7054	CD	VAL	107	74.156	38.100	18.457	1.00	33.04	X	C
ATOM	7055	CE1	VAL	107	75.095	37.900	17.900	1.00	33.04	X	C
ATOM	7056	CE2	VAL	107	75.322	38.379	17.197	1.00	33.04	X	C
ATOM	7057	O	VAL	107	74.413	38.296	21.763	1.00	33.04	X	C
ATOM	7058	N	TRP	108	74.359	37.474	21.305	1.00	37.95	X	C
ATOM	7059	CA	TRP	108	74.501	36.266	22.092	1.00	17.95	X	C
ATOM	7060	CB	TRP	108	73.674	36.551	23.372	1.00	32.89	X	C
ATOM	7061	CD	TRP	108	74.217	37.138	24.348	1.00	32.89	X	C
ATOM	7062	CE1	TRP	108	74.712	37.004	25.668	1.00	32.89	X	C
ATOM	7063	CE2	TRP	108	73.114	36.616	26.390	1.00	32.89	X	C
ATOM	7064	CE3	TRP	108	74.854	36.216	25.348	1.00	32.89	X	C
ATOM	7065	CE4	TRP	108	74.327	38.464	24.225	1.00	32.89	X	C
ATOM	7066	CE5	TRP	108	74.867	39.216	25.348	1.00	32.89	X	C
ATOM	7067	CE6	TRP	108	75.695	38.278	27.543	1.00	32.89	X	C
ATOM	7068	CE7	TRP	108	75.402	35.878	27.670	1.00	32.89	X	C
ATOM	7069	CE8	TRP	108	75.792	37.102	28.231	1.00	32.89	X	C
ATOM	7070	C	TRP	108	73.984	35.139	21.260	1.00	37.95	X	C
ATOM	7071	O	TRP	108	73.067	35.296	23.411	1.00	37.95	X	C
ATOM	7072	N	TRP	108	74.568	33.942	21.460	1.00	75.91	X	C
ATOM	7073	CA	GLY	109	74.324	32.770	20.732	1.00	75.91	X	C
ATOM	7074	C	GLY	109	72.791	32.307	21.248	1.00	75.91	X	C
ATOM	7075	O	GLY	109	71.997	33.134	21.780	1.00	75.91	X	C
ATOM	7076	N	GLY	110	72.537	31.007	21.207	1.00	35.37	X	C
ATOM	7077	CA	GLY	110	71.291	30.457	21.724	1.00	35.37	X	C
ATOM	7078	CB	GLY	110	70.652	29.498	20.714	1.00	98.79	X	C
ATOM	7079	CD	GLY	110	71.443	28.228	20.442	1.00	98.79	X	C
ATOM	7080	CE1	GLY	110	72.597	28.451	19.446	1.00	98.79	X	C
ATOM	7081	CE2	GLY	110	73.318	27.502	19.152	1.00	98.79	X	C

Fig. 19: A-99

ATOM	7155	N	LEU	4	80.666	42.426	41.380	1.00	33.35	Y	N
ATOM	7156	CA	LEU	4	79.378	43.098	41.269	1.00	33.35	Y	N
ATOM	7157	CB	LEU	4	79.954	43.160	39.600	1.00	47.12	Y	N
ATOM	7158	CD	LEU	4	79.344	44.389	38.979	1.00	47.12	Y	N
ATOM	7159	CE1	LEU	4	80.683	44.945	39.443	1.00	47.12	Y	N
ATOM	7160	CE2	LEU	4	79.378	44.008	37.512	1.00	47.12	Y	N
ATOM	7161	C	LEU	4	78.296	42.395	42.071	1.00	33.35	Y	N
ATOM	7162	O	LEU	4	78.032	41.215	43.892	1.00	33.35	Y	N
ATOM	7163	N	TRP	5	77.492	43.129	43.001	1.00	42.53	Y	N
ATOM	7164	CA	TRP	5	76.428	42.586	43.833	1.00	42.53	Y	N
ATOM	7165	CB	TRP	5	77.100	42.482	45.315	1.00	42.53	Y	N
ATOM	7166	CD	TRP	5	75.992	42.697	46.136	1.00	37.95	Y	N
ATOM	7167	CE1	TRP	5	76.209	43.479	45.404	1.00	37.95	Y	N
ATOM	7168	CE2	TRP	5	75.438	43.426	41.639	1.00	42.53	Y	N
ATOM	7169	O	TRP	5	75.306	44.593	44.089	1.00	42.53	Y	N
ATOM	7170	N	GLN	6	74.318	42.895	43.119	1.00	44.79	Y	N
ATOM	7171	CA	GLN	6	71.057	43.423	42.677	1.00	44.79	Y	N
ATOM	7172	CB	GLN	6	72.340	42.791	41.641	1.00	23.30	Y	N
ATOM	7173	CD	GLN	6	72.520	42.055	39.195	1.00	23.30	Y	N
ATOM	7174	CE1	GLN	6	73.163	41.628	38.231	1.00	23.30	Y	N
ATOM	7175	CE2	GLN	6	71.393	42.046	39.226	1.00	23.30	Y	N
ATOM	7176	CE3	GLN	6	72.050	43.274	44.061	1.00	44.79	Y	N
ATOM	7177	C	GLN	6	72.135	42.470	44.862	1.00	44.79	Y	N
ATOM	7178	N	GLY	7	71.057	44.156	44.128	1.00	78.31	Y	N
ATOM	7179	CA	GLY	7	70.569	44.113	45.201	1.00	78.31	Y	N
ATOM	7180	CB	GLY	7	70.640	44.715	46.480	1.00	85.46	Y	N
ATOM	7181	CD	GLY	7	71.028	46.058	46.262	1.00	85.46	Y	N
ATOM	7182	CE1	GLY	7	68.797	44.855	44.824	1.00	78.31	Y	N
ATOM	7183	CE2	GLY	7	68.847	46.923	44.200	1.00	78.31	Y	N
ATOM	7184	O	GLY	7	67.633	44.283	45.165	1.00	83.70	Y	N
ATOM	7185	N	PRO	8	67.571	42.777	44.851	1.00	83.70	Y	N
ATOM	7186	CA	PRO	8	66.277	44.945	45.865	1.00	83.70	Y	N
ATOM	7187	CB	PRO	8	66.097	45.890	46.266	1.00	54.81	Y	N
ATOM	7188	CD	PRO	8	65.427	43.514	45.054	1.00	54.81	Y	N
ATOM	7189	CE1	PRO	8	68.015	41.895	44.925	1.00	83.70	Y	N
ATOM	7190	CE2	PRO	8	68.274	42.136	43.745	1.00	83.70	Y	N
ATOM	7191	O	PRO	8	68.111	40.685	45.455	1.00	71.38	Y	N
ATOM	7192	N	TRP	9	68.504	39.541	44.651	1.00	47.38	Y	N
ATOM	7193	CA	TRP	9	68.145	38.461	45.543	1.00	74.93	Y	N
ATOM	7194	CB	TRP	9	72.314	39.045	46.283	1.00	74.93	Y	N
ATOM	7195	CD	TRP	9	67.332	39.002	44.025	1.00	47.38	Y	N
ATOM	7196	CE1	TRP	9	67.337	38.434	42.936	1.00	47.38	Y	N
ATOM	7197	CE2	TRP	9	66.134	39.214	44.736	1.00	60.45	Y	N
ATOM	7198	O	TRP	9	64.819	38.770	44.305	1.00	60.45	Y	N
ATOM	7199	CA	TRP	10	64.476	37.449	44.991	1.00	51.82	Y	N
ATOM	7200	CB	TRP	10	63.252	36.935	44.504	1.00	51.82	Y	N
ATOM	7201	CD	TRP	10	63.797	39.840	44.691	1.00	60.45	Y	N
ATOM	7202	CE1	TRP	10	63.676	39.806	44.656	1.00	60.45	Y	N
ATOM	7203	CE2	TRP	10	62.736	39.964	43.910	1.00	60.45	Y	N
ATOM	7204	N	ALA	11	61.724	40.676	40.648	1.00	51.28	Y	N
ATOM	7205	CA	ALA	11	61.724	40.676	40.648	1.00	51.28	Y	N
ATOM	7206	CB	ALA	11	62.310	42.297	42.142	1.00	51.28	Y	N
ATOM	7207	CD	ALA	11	62.310	42.297	42.142	1.00	51.28	Y	N
ATOM	7208	CE1	ALA	11	61.293	43.877	42.168	1.00	51.28	Y	N
ATOM	7209	CE2	ALA	11	61.293	43.877	42.168	1.00	51.28	Y	N
ATOM	7210	C	LEU	11	60.494	40.800	43.478	1.00	65.46	Y	N
ATOM	7211	N	LEU	11	60.494	40.800	43.478	1.00	65.46	Y	N
ATOM	7212	N	LEU	11	60.494	40.800	43.478	1.00	65.46	Y	N
ATOM	7213	N	LEU	11	60.494	40.800	43.478	1.00	65.46	Y	N
ATOM	7214	N	LEU	11	60.494	40.800	43.478	1.00	65.46	Y	N
ATOM	7215	N	LEU	11	60.494	40.800	43.478	1.00	65.46	Y	N
ATOM	7216	N	LEU	11	60.494	40.800	43.478	1.00	65.46	Y	N
ATOM	7217	N	LEU	11	60.494	40.800	43.478	1.00	65.46	Y	N
ATOM	7218	N	LEU	11	60.494	40.800	43.478	1.00	65.46	Y	N
ATOM	7219	N	LEU	11	60.494	40.800	43.478	1.00	65.46	Y	N
ATOM	7220	N	ALA	13	56.947	44.509	43.632	1.00	108.41	Y	N
ATOM	7221	N	ALA	13	56.947	44.509	43.632	1.00	108.41	Y	N
ATOM	7222	N	ALA	13	56.947	44.509	43.632	1.00	108.41	Y	N
ATOM	7223	N	ALA	13	56.947	44.509	43.632	1.00	108.41	Y	N
ATOM	7224	N	ALA	13	56.947	44.509	43.632	1.00	108.41	Y	N
ATOM	7225	N	ALA	13	56.947	44.509	43.632	1.00	108.41	Y	N
ATOM	7226	N	ALA	13	56.947	44.509	43.632	1.00	108.41	Y	N

Fig. 19: A-101

ATOM	7301	CA	ALA	25	80.796	47.373	42.427	1.00	35.63	Y	C
ATOM	7302	CH	ALA	25	81.214	47.926	41.968	1.00	35.63	Y	C
ATOM	7303	C	ALA	25	81.894	47.635	43.454	1.00	35.63	Y	C
ATOM	7304	O	ALA	25	82.050	48.754	43.959	1.00	35.63	Y	C
ATOM	7305	H	SER	26	82.650	46.579	43.745	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7306	CA	SER	26	83.746	46.616	44.697	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7307	CH	SER	26	84.492	45.260	44.672	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7308	O	SER	26	85.018	45.005	43.381	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7309	C	SER	26	84.718	47.745	44.393	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7310	H	SER	27	85.558	48.286	45.097	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7311	N	SER	27	86.495	48.088	43.116	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7312	CA	SER	27	85.726	49.157	42.687	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7313	CH	SER	27	86.941	48.581	43.954	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7314	O	SER	27	87.574	47.567	42.716	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7315	C	SER	27	84.922	50.023	41.736	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7316	O	SER	27	83.962	49.545	41.135	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7317	N	SER	28	85.306	51.290	41.595	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7318	CA	SER	28	84.598	52.194	40.695	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7319	CH	SER	28	85.060	53.628	40.920	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7320	O	SER	28	86.448	51.723	40.688	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7321	C	SER	28	85.873	51.287	38.863	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7322	O	SER	28	83.222	52.092	38.396	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7323	CA	SER	28	83.009	53.780	36.981	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7324	CH	SER	28	83.173	50.443	36.682	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7325	O	SER	28	83.691	49.706	37.882	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7326	C	SER	28	81.717	50.518	37.153	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7327	O	SER	28	83.267	52.929	36.208	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7328	C	SER	28	82.397	51.601	37.738	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7329	O	SER	28	83.689	51.134	34.963	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7330	CA	SER	28	83.152	54.225	34.145	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7331	CH	SER	28	84.086	54.517	32.963	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7332	O	SER	28	84.524	53.261	32.254	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7333	CA	SER	28	82.438	52.311	32.892	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7334	CH	SER	28	84.097	51.099	31.001	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7335	O	SER	28	81.740	53.976	33.434	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7336	C	SER	28	80.988	54.956	31.381	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7337	O	SER	28	81.367	52.708	33.475	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7338	CA	SER	28	80.031	52.373	32.991	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7339	CH	SER	28	80.061	53.972	30.737	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7340	O	SER	28	79.124	54.033	30.016	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7341	C	SER	28	81.196	54.351	30.692	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7342	CH	SER	28	80.958	55.435	29.973	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7343	O	SER	28	79.708	54.387	29.351	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7344	C	SER	28	79.548	51.058	33.567	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7345	O	SER	28	80.274	50.392	34.305	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7346	H	SER	28	78.132	50.698	33.227	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7347	CA	SER	28	77.719	49.440	33.664	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7348	CH	SER	28	76.944	49.424	34.973	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7349	O	SER	28	76.808	48.310	35.684	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7350	C	SER	28	78.097	47.369	36.143	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7351	CH	SER	28	78.455	48.463	37.337	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7352	O	SER	28	76.779	48.941	32.863	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7353	C	SER	28	76.128	49.734	31.871	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7354	O	SER	28	76.706	47.629	32.383	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7355	CA	SER	28	75.830	47.089	33.358	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7356	CH	SER	28	76.639	46.329	30.315	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7357	O	SER	28	77.695	47.161	29.657	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7358	C	SER	28	78.484	46.328	29.763	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7359	CH	SER	28	78.484	46.328	29.763	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7360	O	SER	28	78.484	46.328	29.763	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7361	C	SER	28	78.484	46.328	29.763	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7362	CH	SER	28	78.484	46.328	29.763	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7363	O	SER	28	78.484	46.328	29.763	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7364	C	SER	28	78.484	46.328	29.763	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7365	CH	SER	28	78.484	46.328	29.763	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7366	O	SER	28	78.484	46.328	29.763	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7367	C	SER	28	78.484	46.328	29.763	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7368	CH	SER	28	78.484	46.328	29.763	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7369	O	SER	28	78.484	46.328	29.763	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7370	C	SER	28	78.484	46.328	29.763	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7371	CH	SER	28	78.484	46.328	29.763	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7372	O	SER	28	78.484	46.328	29.763	1.00	37.44	Y	C
ATOM	7373	C	SER	28	78.484	46.328	29.763	1.00	37.44	Y	C

Fig. 19: A-103

ATOM	7447	CA	PRO	43	70.537	36.656	27.889	1.00	54.22	Y	C
ATOM	7448	CH	PRO	43	71.875	36.890	28.894	1.00	54.22	Y	C
ATOM	7449	O	PRO	43	72.202	35.544	28.148	1.00	54.22	Y	C
ATOM	7450	C	PRO	43	70.349	37.581	26.489	1.00	54.22	Y	C
ATOM	7451	O	PRO	43	70.660	37.219	25.855	1.00	54.22	Y	C
ATOM	7452	H	PRO	44	69.837	38.782	26.946	1.00	55.44	Y	C
ATOM	7453	CA	LYS	44	69.618	39.764	25.892	1.00	55.44	Y	C
ATOM	7454	CH	LYS	44	68.120	39.894	25.601	1.00	55.44	Y	C
ATOM	7455	O	LYS	44	67.705	39.473	24.199	1.00	56.11	Y	C
ATOM	7456	C	LYS	44	66.189	39.520	24.018	1.00	56.11	Y	C
ATOM	7457	CH	LYS	44	65.167	38.464	24.865	1.00	56.11	Y	C
ATOM	7458	CH	LYS	44	65.564	38.665	26.354	1.00	56.11	Y	C
ATOM	7459	C	LYS	44	70.172	41.137	26.128	1.00	55.44	Y	C
ATOM	7460	O	LYS	44	69.030	41.584	27.484	1.00	55.44	Y	C
ATOM	7461	N	PRO	45	70.946	41.785	25.451	1.00	21.39	Y	C
ATOM	7462	CA	PRO	45	71.303	41.343	24.085	1.00	21.39	Y	C
ATOM	7463	CH	PRO	45	71.523	42.103	25.772	1.00	21.39	Y	C
ATOM	7464	O	PRO	45	72.159	42.539	24.487	1.00	21.39	Y	C
ATOM	7465	C	PRO	45	72.466	42.234	23.958	1.00	21.39	Y	C
ATOM	7466	C	PRO	45	70.361	44.010	26.138	1.00	21.39	Y	C
ATOM	7467	O	PRO	45	69.407	44.103	26.138	1.00	21.39	Y	C
ATOM	7468	H	PRO	46	69.416	44.616	27.351	1.00	48.64	Y	C
ATOM	7469	CA	TRP	46	69.333	45.532	27.704	1.00	48.64	Y	C
ATOM	7470	CH	TRP	46	68.763	45.028	29.043	1.00	23.18	Y	C
ATOM	7471	O	TRP	46	67.316	45.220	29.143	1.00	23.18	Y	C
ATOM	7472	C	TRP	46	66.330	44.620	28.299	1.00	23.18	Y	C
ATOM	7473	CH	TRP	46	65.078	45.075	26.759	1.00	23.18	Y	C
ATOM	7474	O	TRP	46	66.392	43.736	27.206	1.00	23.18	Y	C
ATOM	7475	CH	TRP	46	66.637	45.997	26.018	1.00	23.18	Y	C
ATOM	7476	O	TRP	46	65.282	45.914	25.803	1.00	23.18	Y	C
ATOM	7477	C	TRP	46	63.881	44.679	28.126	1.00	23.18	Y	C
ATOM	7478	CH	TRP	46	65.212	43.340	26.599	1.00	23.18	Y	C
ATOM	7479	O	TRP	46	63.973	43.014	27.959	1.00	23.18	Y	C
ATOM	7480	N	TRP	46	69.694	47.007	27.826	1.00	48.64	Y	C
ATOM	7481	O	TRP	46	68.966	47.077	27.324	1.00	48.64	Y	C
ATOM	7482	N	ILE	47	70.795	47.283	28.523	1.00	42.06	Y	C
ATOM	7483	CA	ILE	47	71.238	48.644	28.717	1.00	42.06	Y	C
ATOM	7484	CH	ILE	47	70.801	48.172	30.089	1.00	37.03	Y	C
ATOM	7485	O	ILE	47	71.345	50.980	30.325	1.00	37.03	Y	C
ATOM	7486	CH	ILE	47	69.276	49.168	30.196	1.00	37.03	Y	C
ATOM	7487	O	ILE	47	68.748	49.670	31.538	1.00	37.03	Y	C
ATOM	7488	C	ILE	47	72.758	48.641	28.638	1.00	42.06	Y	C
ATOM	7489	O	ILE	47	72.417	47.951	29.414	1.00	42.06	Y	C
ATOM	7490	N	TRP	48	73.210	49.387	27.684	1.00	17.47	Y	C
ATOM	7491	CA	TRP	48	74.753	49.467	27.532	1.00	17.47	Y	C
ATOM	7492	CH	TRP	48	75.189	49.145	26.105	1.00	20.64	Y	C
ATOM	7493	O	TRP	48	74.613	50.048	25.046	1.00	20.64	Y	C
ATOM	7494	C	TRP	48	74.046	50.120	26.105	1.00	20.64	Y	C
ATOM	7495	CH	TRP	48	72.743	50.792	23.704	1.00	20.64	Y	C
ATOM	7496	O	TRP	48	75.425	50.940	24.353	1.00	20.64	Y	C
ATOM	7497	C	TRP	48	75.120	51.262	24.353	1.00	20.64	Y	C
ATOM	7498	CH	TRP	48	73.571	51.671	23.028	1.00	20.64	Y	C
ATOM	7499	O	TRP	48	73.261	51.671	23.028	1.00	20.64	Y	C
ATOM	7500	N	TRP	48	75.193	50.861	27.892	1.00	17.47	Y	C
ATOM	7501	O	TRP	48	74.365	51.754	26.023	1.00	17.47	Y	C
ATOM	7502	CA	LEU	49	74.744	51.243	26.023	1.00	17.47	Y	C
ATOM	7503	CH	LEU	49	77.042	52.337	28.420	1.00	35.07	Y	C
ATOM	7504	CH	LEU	49	77.200	52.847	27.205	1.00	20.44	Y	C
ATOM	7505	O	LEU	49	75.944	53.064	26.616	1.00	20.44	Y	C
ATOM	7506	C	LEU	49	79.662	52.270	23.019	1.00	20.44	Y	C
ATOM	7507	C	LEU	49	77.613	52.216	26.616	1.00	20.44	Y	C
ATOM	7508	CH	LEU	49	76.173	53.037	29.475	1.00	35.07	Y	C
ATOM	7509	O	LEU	49	76.769	54.178	29.293	1.00	35.07	Y	C
ATOM	7510	N	TRP	50	75.083	52.820	27.616	1.00	28.24	Y	C
ATOM	7511	CA	THR	50	75.794	54.128	31.230	1.00	41.62	Y	C
ATOM	7512	CH	THR	50	76.077	53.327	32.242	1.00	41.62	Y	C
ATOM	7513	CA	THR	50	75.066	54.568	33.522	1.00	41.62	Y	C
ATOM	7514	CH	THR	50	75.761	54.568	33.522	1.00	41.62	Y	C
ATOM	7515	C	THR	50	77.461	52.403	32.158	1.00	28.24	Y	C
ATOM	7516	O	THR	50	77.461	52.403	32.158	1.00	28.24	Y	C
ATOM	7517	N	SER	51	75.283	54.114	30.595	1.00	28.23	Y	C
ATOM	7518	CA	SER	51	75.283	54.114	30.595	1.00	28.23	Y	C
ATOM	7519	CH	SER	51	77.729	55.981	31.714	1.00	81.44	Y	C

Fig. 19: A-105

ATOM	7593	C	PHE	61	62.410	46.096	31.634	1.00	38.42	Y	C
ATOM	7594	C	PHE	61	61.399	52.209	31.097	1.00	40.60	Y	C
ATOM	7595	O	PHE	61	61.470	52.989	30.144	1.00	40.60	Y	C
ATOM	7596	N	SER	62	65.202	52.284	32.122	1.00	26.58	Y	C
ATOM	7597	CA	SER	62	65.218	53.306	32.147	1.00	26.58	Y	C
ATOM	7598	CB	SER	62	65.658	54.604	32.802	1.00	47.08	Y	C
ATOM	7599	CD	SER	62	65.071	54.395	32.802	1.00	47.08	Y	C
ATOM	7600	C	SER	62	67.376	52.828	33.145	1.00	26.58	Y	C
ATOM	7601	N	SER	62	67.160	52.123	34.125	1.00	26.58	Y	C
ATOM	7602	CA	SER	62	67.160	52.123	34.125	1.00	26.58	Y	C
ATOM	7603	CB	SER	62	67.160	52.123	34.125	1.00	26.58	Y	C
ATOM	7604	C	GLY	63	69.730	52.810	33.591	1.00	30.78	Y	C
ATOM	7605	CA	GLY	63	70.426	54.067	34.056	1.00	30.78	Y	C
ATOM	7606	CB	GLY	63	70.266	53.132	34.427	1.00	30.78	Y	C
ATOM	7607	N	SER	64	71.195	53.964	35.130	1.00	54.48	Y	C
ATOM	7608	CA	SER	64	71.684	55.150	35.652	1.00	54.48	Y	C
ATOM	7609	CB	SER	64	70.869	54.075	36.290	1.00	25.06	Y	C
ATOM	7610	CD	SER	64	71.519	57.204	36.839	1.00	25.06	Y	C
ATOM	7611	O	SER	64	72.947	54.762	36.475	1.00	54.48	Y	C
ATOM	7612	N	SER	64	73.000	53.632	37.154	1.00	54.48	Y	C
ATOM	7613	CA	GLY	65	73.793	55.732	37.007	1.00	43.76	Y	C
ATOM	7614	CB	GLY	65	74.836	55.454	37.984	1.00	43.76	Y	C
ATOM	7615	C	GLY	65	76.218	56.023	37.637	1.00	43.76	Y	C
ATOM	7616	O	GLY	65	76.431	56.698	36.622	1.00	43.76	Y	C
ATOM	7617	N	SER	66	77.167	58.703	38.508	1.00	27.01	Y	C
ATOM	7618	CA	SER	66	78.544	56.110	38.339	1.00	27.01	Y	C
ATOM	7619	CB	SER	66	78.441	57.625	38.285	1.00	58.01	Y	C
ATOM	7620	CD	SER	66	77.927	58.229	39.355	1.00	27.01	Y	C
ATOM	7621	O	SER	66	78.817	55.563	39.498	1.00	27.01	Y	C
ATOM	7622	N	GLY	67	80.685	55.668	39.385	1.00	73.15	Y	C
ATOM	7623	CA	GLY	67	81.555	55.179	40.436	1.00	73.15	Y	C
ATOM	7624	CB	GLY	67	81.518	57.733	39.822	1.00	73.15	Y	C
ATOM	7625	C	GLY	67	81.409	52.814	40.056	1.00	73.15	Y	C
ATOM	7626	N	THR	68	87.598	53.920	42.051	1.00	44.05	Y	C
ATOM	7627	CA	THR	68	80.506	52.186	42.506	1.00	44.05	Y	C
ATOM	7628	CB	THR	68	81.118	52.003	43.894	1.00	42.81	Y	C
ATOM	7629	CD	THR	68	80.524	51.946	45.797	1.00	42.81	Y	C
ATOM	7630	C	THR	68	82.627	51.225	43.845	1.00	42.81	Y	C
ATOM	7631	C	THR	68	79.042	51.786	42.879	1.00	44.05	Y	C
ATOM	7632	O	THR	68	78.128	52.730	42.352	1.00	35.15	Y	C
ATOM	7633	N	ASP	69	76.708	52.390	42.474	1.00	35.05	Y	C
ATOM	7634	CA	ASP	69	76.066	53.103	43.617	1.00	108.02	Y	C
ATOM	7635	CB	ASP	69	76.592	52.591	44.946	1.00	108.02	Y	C
ATOM	7636	CD	ASP	69	76.357	52.405	45.268	1.00	108.02	Y	C
ATOM	7637	O	ASP	69	77.249	53.370	45.687	1.00	108.02	Y	C
ATOM	7638	C	ASP	69	75.942	52.555	46.129	1.00	35.15	Y	C
ATOM	7639	N	THR	70	75.484	53.850	40.693	1.00	35.15	Y	C
ATOM	7640	CA	THR	70	75.359	51.664	40.551	1.00	27.95	Y	C
ATOM	7641	CB	THR	70	74.599	51.787	39.213	1.00	27.95	Y	C
ATOM	7642	C	THR	70	75.315	51.016	38.191	1.00	25.09	Y	C
ATOM	7643	C	THR	70	76.543	51.737	37.662	1.00	25.09	Y	C
ATOM	7644	CD	THR	70	76.447	51.637	38.596	1.00	25.09	Y	C
ATOM	7645	CD	THR	70	77.787	51.577	38.276	1.00	25.09	Y	C
ATOM	7646	CD	THR	70	78.096	52.299	37.848	1.00	25.09	Y	C
ATOM	7647	CD	THR	70	78.785	53.194	36.790	1.00	25.09	Y	C
ATOM	7648	CD	THR	70	78.953	53.933	36.263	1.00	25.09	Y	C
ATOM	7649	CD	THR	70	73.184	51.267	39.523	1.00	27.95	Y	C
ATOM	7650	C	THR	70	72.920	50.545	40.488	1.00	27.95	Y	C
ATOM	7651	N	THR	71	72.710	51.635	38.627	1.00	35.15	Y	C
ATOM	7652	O	THR	71	70.893	51.184	38.767	1.00	38.36	Y	C
ATOM	7653	C	THR	71	70.074	52.397	39.657	1.00	38.36	Y	C
ATOM	7654	CA	THR	71	69.921	52.003	39.918	1.00	44.65	Y	C
ATOM	7655	CB	THR	71	70.770	52.394	40.989	1.00	44.65	Y	C
ATOM	7656	CD	THR	71	70.059	50.291	37.473	1.00	38.36	Y	C
ATOM	7657	CD	THR	71	70.281	51.707	36.485	1.00	38.36	Y	C
ATOM	7658	C	THR	71	69.216	50.001	37.499	1.00	32.67	Y	C
ATOM	7659	CA	LEU	72	68.344	49.718	38.285	1.00	32.67	Y	C
ATOM	7660	N	LEU	72	68.392	48.218	35.499	1.00	53.11	Y	C
ATOM	7661	CA	LEU	72	67.283	47.694	35.073	1.00	53.11	Y	C
ATOM	7662	CB	LEU	72	66.971	48.711	34.059	1.00	53.11	Y	C
ATOM	7663	CD	LEU	72	67.679	46.444	34.372	1.00	53.11	Y	C

Fig. 19: A-107

ATOM	7739	C	PHE	82	57.024	40.004	35.382	1.00	168.46	Y	C
ATOM	7740	CA	PHE	82	57.371	40.454	36.650	1.00	168.46	Y	C
ATOM	7741	CB	PHE	82	57.466	40.498	34.781	1.00	168.46	Y	C
ATOM	7742	CD	PHE	82	56.579	41.384	37.321	1.00	168.46	Y	C
ATOM	7743	CE2	PHE	82	55.067	41.430	35.498	1.00	168.46	Y	C
ATOM	7744	CE1	PHE	82	55.425	41.872	36.784	1.00	168.46	Y	C
ATOM	7745	C	PHE	82	60.238	38.657	33.742	1.00	63.15	Y	C
ATOM	7746	O	PHE	82	59.940	37.723	32.978	1.00	63.15	Y	C
ATOM	7747	N	ALA	83	61.447	38.867	34.256	1.00	34.42	Y	C
ATOM	7748	CA	ALA	83	62.601	38.015	34.000	1.00	34.42	Y	C
ATOM	7749	CB	ALA	83	62.138	38.260	35.985	1.00	34.42	Y	C
ATOM	7750	C	ALA	83	63.649	38.353	35.036	1.00	34.42	Y	C
ATOM	7751	O	ALA	83	63.389	39.033	36.025	1.00	34.42	Y	C
ATOM	7752	N	THR	84	64.800	37.877	38.231	1.00	50.51	Y	C
ATOM	7753	CA	THR	84	65.968	38.161	35.758	1.00	50.51	Y	C
ATOM	7754	CB	THR	84	66.568	38.849	36.323	1.00	63.35	Y	C
ATOM	7755	CD	THR	84	67.088	37.086	36.918	1.00	63.35	Y	C
ATOM	7756	CD	THR	84	66.584	35.766	35.260	1.00	63.35	Y	C
ATOM	7757	C	THR	84	67.088	37.086	36.918	1.00	63.35	Y	C
ATOM	7758	O	THR	84	67.474	38.708	33.959	1.00	50.51	Y	C
ATOM	7759	N	THR	85	67.400	40.119	35.723	1.00	40.66	Y	C
ATOM	7760	CA	THR	85	68.344	41.076	35.187	1.00	40.66	Y	C
ATOM	7761	CB	THR	85	67.819	42.503	35.330	1.00	42.00	Y	C
ATOM	7762	CD	THR	85	66.476	42.693	36.688	1.00	42.00	Y	C
ATOM	7763	C	THR	85	65.320	42.084	35.185	1.00	42.00	Y	C
ATOM	7764	CA	THR	85	64.110	42.163	34.521	1.00	42.00	Y	C
ATOM	7765	CB	THR	85	64.263	43.401	33.472	1.00	42.00	Y	C
ATOM	7766	CD	THR	85	65.148	43.486	32.800	1.00	42.00	Y	C
ATOM	7767	C	THR	85	64.028	42.860	33.327	1.00	42.00	Y	C
ATOM	7768	C	THR	85	62.842	41.889	32.631	1.00	42.00	Y	C
ATOM	7769	C	THR	85	69.746	41.012	35.816	1.00	40.66	Y	C
ATOM	7770	N	THR	86	65.951	40.982	37.042	1.00	40.66	Y	C
ATOM	7771	N	THR	86	70.756	42.016	34.949	1.00	43.34	Y	C
ATOM	7772	CA	THR	86	72.159	40.970	35.349	1.00	43.34	Y	C
ATOM	7773	CB	THR	86	72.190	39.833	34.633	1.00	34.52	Y	C
ATOM	7774	CD	THR	86	72.406	38.441	34.941	1.00	34.52	Y	C
ATOM	7775	CD	THR	86	72.962	37.751	36.040	1.00	34.52	Y	C
ATOM	7776	CD	THR	86	72.172	36.433	36.303	1.00	34.52	Y	C
ATOM	7777	CD	THR	86	71.466	37.820	34.118	1.00	34.52	Y	C
ATOM	7778	CD	THR	86	71.031	36.940	34.375	1.00	34.52	Y	C
ATOM	7779	C	THR	86	71.031	36.940	34.375	1.00	34.52	Y	C
ATOM	7780	CA	THR	86	71.124	34.549	35.683	1.00	34.52	Y	C
ATOM	7781	CB	THR	86	72.873	42.258	34.957	1.00	43.34	Y	C
ATOM	7782	O	THR	86	72.662	42.780	33.851	1.00	43.34	Y	C
ATOM	7783	N	CYS	87	73.706	42.773	35.862	1.00	33.05	Y	C
ATOM	7784	CA	CYS	87	74.498	43.945	35.548	1.00	33.05	Y	C
ATOM	7785	CB	CYS	87	75.857	43.346	35.237	1.00	33.05	Y	C
ATOM	7786	O	CYS	87	76.171	42.248	35.757	1.00	33.05	Y	C
ATOM	7787	N	THR	88	78.58	42.248	35.757	1.00	33.05	Y	C
ATOM	7788	CA	GLN	88	75.193	41.318	35.854	1.00	63.19	Y	C
ATOM	7789	N	THR	89	77.984	41.012	35.816	1.00	40.66	Y	C
ATOM	7790	CA	GLN	88	77.984	41.012	35.816	1.00	40.66	Y	C
ATOM	7791	CB	GLN	88	77.834	42.732	32.769	1.00	42.46	Y	C
ATOM	7792	CD	GLN	88	77.834	42.732	32.769	1.00	42.46	Y	C
ATOM	7793	CD	GLN	88	79.594	42.783	30.983	1.00	42.46	Y	C
ATOM	7794	CE1	GLN	88	78.834	42.928	30.015	1.00	42.46	Y	C
ATOM	7795	CE2	GLN	88	78.834	42.928	30.015	1.00	42.46	Y	C
ATOM	7796	C	GLN	88	78.930	44.691	33.872	1.00	35.54	Y	C
ATOM	7797	O	GLN	88	78.930	44.691	33.872	1.00	35.54	Y	C
ATOM	7798	N	THR	89	80.198	44.465	34.215	1.00	24.85	Y	C
ATOM	7799	CA	GLN	89	81.208	45.502	34.082	1.00	24.85	Y	C
ATOM	7800	CB	GLN	89	81.208	45.502	34.082	1.00	24.85	Y	C
ATOM	7801	CD	GLN	89	82.481	44.722	36.182	1.00	29.69	Y	C
ATOM	7802	CD	GLN	89	81.993	44.436	35.496	1.00	29.69	Y	C
ATOM	7803	CD	GLN	89	81.993	44.436	35.496	1.00	29.69	Y	C
ATOM	7804	CE2	GLN	89	84.261	43.218	35.476	1.00	29.69	Y	C
ATOM	7805	C	GLN	89	84.261	43.218	35.476	1.00	29.69	Y	C
ATOM	7806	O	GLN	89	82.527	43.953	32.960	1.00	24.85	Y	C
ATOM	7807	N	THR	90	82.943	45.953	32.450	1.00	35.13	Y	C
ATOM	7808	CA	THR	90	82.943	45.953	32.450	1.00	35.13	Y	C
ATOM	7809	CB	THR	90	83.529	45.955	30.669	1.00	30.35	Y	C
ATOM	7810	CD	THR	90	83.422	47.432	29.678	1.00	30.35	Y	C

Fig. 19: A-109

ATOM	7885	CG	GLN	99	74.599	38.274	43.209	1.00	60.71	Y	C
ATOM	7886	CD	GLN	99	73.728	39.464	42.945	1.00	60.71	Y	C
ATOM	7887	OEL	GLN	99	72.510	39.411	43.133	1.00	60.71	Y	O
ATOM	7888	NE1	GLN	99	74.346	40.551	42.515	1.00	60.71	Y	N
ATOM	7889	C	GLN	99	73.189	37.807	40.043	1.00	24.51	Y	C
ATOM	7890	O	GLN	99	72.587	36.443	39.894	1.00	24.51	Y	O
ATOM	7891	N	GLY	100	72.730	38.666	39.856	1.00	42.40	Y	N
ATOM	7892	CA	GLY	100	71.455	38.725	39.900	1.00	42.40	Y	C
ATOM	7893	C	GLY	100	70.355	39.043	39.886	1.00	42.40	Y	C
ATOM	7894	O	GLY	100	70.483	38.749	41.074	1.00	42.40	Y	O
ATOM	7895	N	THR	101	69.283	39.662	39.399	1.00	27.30	Y	N
ATOM	7896	CA	THR	101	68.144	40.021	40.236	1.00	27.30	Y	C
ATOM	7897	CB	THR	101	68.024	41.538	40.403	1.00	28.79	Y	C
ATOM	7898	OG1	THR	101	69.008	41.995	41.336	1.00	28.79	Y	O
ATOM	7899	OG2	THR	101	66.646	41.307	40.892	1.00	28.79	Y	O
ATOM	7900	C	THR	101	66.903	39.492	39.551	1.00	27.30	Y	C
ATOM	7901	O	THR	101	66.619	39.845	38.408	1.00	27.30	Y	O
ATOM	7902	N	LYS	102	66.356	38.635	40.240	1.00	67.88	Y	N
ATOM	7903	CA	LYS	102	64.978	38.064	39.642	1.00	67.88	Y	C
ATOM	7904	CB	LYS	102	64.806	36.618	40.105	1.00	117.75	Y	C
ATOM	7905	CD	LYS	102	63.920	39.785	38.138	1.00	117.75	Y	C
ATOM	7906	CE	LYS	102	63.935	34.321	39.608	1.00	117.75	Y	C
ATOM	7907	CE	LYS	102	63.094	33.455	38.694	1.00	117.75	Y	C
ATOM	7908	NE	LYS	102	63.586	33.623	37.230	1.00	117.75	Y	N
ATOM	7909	C	LYS	102	63.749	38.885	39.596	1.00	67.88	Y	C
ATOM	7910	O	LYS	102	63.560	39.262	41.155	1.00	67.88	Y	O
ATOM	7911	N	VAL	103	62.926	39.176	38.989	1.00	55.50	Y	N
ATOM	7912	CA	VAL	103	61.706	39.941	39.208	1.00	55.50	Y	C
ATOM	7913	CB	VAL	103	61.778	41.249	38.510	1.00	68.46	Y	C
ATOM	7914	CG1	VAL	103	63.207	41.865	38.530	1.00	68.46	Y	C
ATOM	7915	CG2	VAL	103	61.258	45.290	37.084	1.00	68.46	Y	C
ATOM	7916	C	VAL	103	60.489	39.141	38.709	1.00	55.50	Y	C
ATOM	7917	O	VAL	103	60.378	38.828	37.527	1.00	55.50	Y	O
ATOM	7918	N	GLU	104	59.597	38.779	39.633	1.00	70.95	Y	N
ATOM	7919	CA	GLU	104	58.395	38.025	39.281	1.00	70.95	Y	C
ATOM	7920	CB	GLU	104	58.243	36.764	40.145	1.00	145.77	Y	C
ATOM	7921	CG	GLU	104	57.987	37.039	41.636	1.00	145.77	Y	C
ATOM	7922	CD	GLU	104	59.215	37.263	42.438	1.00	145.77	Y	C
ATOM	7923	OE1	GLU	104	59.106	37.542	43.633	1.00	145.77	Y	O
ATOM	7924	OE2	GLU	104	60.315	37.167	41.835	1.00	145.77	Y	O
ATOM	7925	C	GLU	104	57.157	38.897	39.443	1.00	70.95	Y	C
ATOM	7926	O	GLU	104	57.197	39.939	40.100	1.00	70.95	Y	O
ATOM	7927	N	ILE	105	56.058	38.459	38.834	1.00	139.77	Y	N
ATOM	7928	CA	ILE	105	54.791	39.184	38.876	1.00	139.77	Y	C
ATOM	7929	CB	ILE	105	53.838	38.730	37.757	1.00	105.35	Y	C
ATOM	7930	CG2	ILE	105	52.923	39.875	37.373	1.00	105.35	Y	C
ATOM	7931	CG1	ILE	105	54.633	38.232	36.553	1.00	105.35	Y	C
ATOM	7932	CD1	ILE	105	53.775	37.746	35.297	1.00	105.35	Y	C
ATOM	7933	C	ILE	105	54.047	38.952	40.180	1.00	139.77	Y	C
ATOM	7934	O	ILE	105	53.763	37.810	40.533	1.00	139.77	Y	O
ATOM	7935	N	LYS	106	53.706	40.031	40.880	1.00	101.75	Y	N
ATOM	7936	CA	LYS	106	52.969	39.916	42.135	1.00	101.75	Y	C
ATOM	7937	CB	LYS	106	52.545	40.870	42.189	1.00	95.13	Y	C
ATOM	7938	CD	LYS	106	52.954	40.690	44.584	1.00	95.13	Y	C
ATOM	7939	CE	LYS	106	52.556	41.665	45.586	1.00	95.13	Y	C
ATOM	7940	CE	LYS	106	52.935	41.462	46.965	1.00	95.13	Y	C
ATOM	7941	NZ	LYS	106	53.445	42.478	47.948	1.00	95.13	Y	N
ATOM	7942	C	LYS	106	51.492	40.235	43.997	1.00	101.75	Y	C
ATOM	7943	O	LYS	106	52.148	40.637	40.765	1.00	100.80	Y	O
ATOM	7944	OG1	LYS	106	50.694	40.080	42.644	1.00	94.18	Y	O
ATOM	7945	NH1	LYS	106	49.864	40.249	22.625	1.00	34.24	Y	N

END

【図 20】

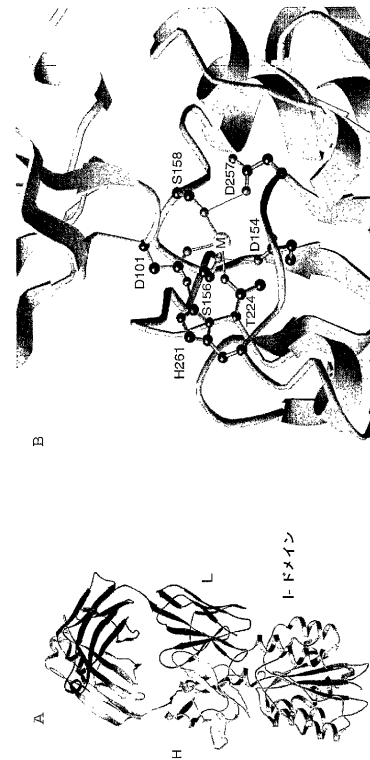


Fig. 20

【図 21】

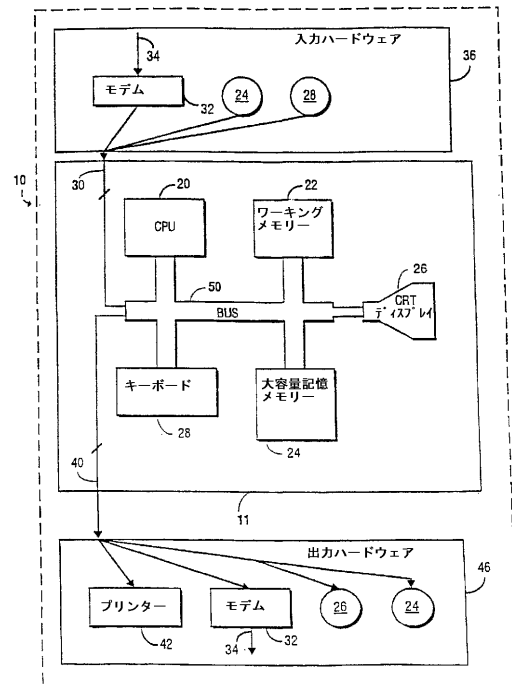


Fig. 21

【図 22】

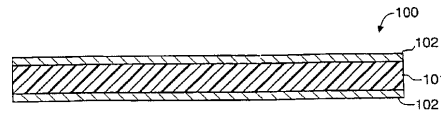


Fig. 22

【図 23】



Fig. 23

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 1 2 N 5/00 B

微生物の受託番号 ATCC PTA-3274

微生物の受託番号 ATCC PTA-3275

微生物の受託番号 ATCC PTA-3356

(72)発明者 ライン, ポウル ディー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, アルストン, アルストン ストリート 7
2 ナンバー 3

(72)発明者 ガーバー, エレン エイ.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 8, ケンブリッジ, ドンネル ストリート 1
4

(72)発明者 サルダンハ, ホセ ダブリュー.
イギリス国 ミドルセックス イーエヌ1 3 ビーディー, エンフィールド, フィレブルック
アベニュー 2 1

(72)発明者 カープサス, マイケル
ギリシャ国 パトラ 2 6 5 0 0, アギオス バシリオス, プラトノス 7

審査官 伊達 利奈

(56)参考文献 米国特許第0 5 3 9 1 4 8 1 (U S, A)
特開平0 8 - 1 3 1 1 8 5 (J P, A)
Journal of Clinical Investigation, 2000, Vol.105, No.6, pp.721-729
Tissue Antigens, 1996, Vol.48, pp.47-51
Laboratory Investigation, 1995, Vol.72, No.3, pp.367-375

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)
C12N 15/00
C07K 16/00
PubMed
SwissProt/PIR/GeneSeq
GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq

专利名称(译)	针对VLA-1的抗体		
公开(公告)号	JP4303475B2	公开(公告)日	2009-07-29
申请号	JP2002582193	申请日	2002-04-12
申请(专利权)人(译)	Biogen Idec公司 , Emuei公司		
当前申请(专利权)人(译)	Biogen Idec公司 , Emuei公司		
[标]发明人	ラインボウルディー ガーバーエレンエイ サルダンハホセダブリュー カープサスマイケル		
发明人	ライン, ボウル ディー. ガーバー, エレン エイ. サルダンハ, ホセ ダブリュー. カープサス, マイケル		
IPC分类号	C07K16/28 C12N15/09 A61K39/395 A61P29/00 C12N5/10 G01N33/50 A61K49/16 A61P37/00 C07H21/04 C07K16/18 C07K16/24 C07K16/46 C12N C12N1/00 C12N5/12 C12N5/20 C12N5/22 C12N9/00 C12N15/07 C12N15/11 C12N15/13 G01N33/15 G01N33/53 G01N33/543 G01N33/567 G01N33/577 G06F17/00 G06F17/30 H04N9/64 H04N13/02 H04N15/00		
CPC分类号	A61K2039/505 A61P1/00 A61P1/02 A61P1/04 A61P3/10 A61P7/00 A61P7/06 A61P9/10 A61P11/00 A61P11/02 A61P11/06 A61P13/12 A61P17/00 A61P17/02 A61P17/06 A61P19/02 A61P19/04 A61P21/00 A61P25/00 A61P25/06 A61P27/02 A61P29/00 A61P35/00 A61P37/00 A61P37/06 C07K16/2842 C07K2299/00 C07K2317/24 C07K2317/34 C07K2317/565 Y02A90/26 C07K2317/51 C07K2317/515 C07K2317/56		
FI分类号	C07K16/28 C12N15/00.ZNA.A A61K39/395.D A61K39/395.N A61P29/00 C12N5/00.B		
代理人(译)	夏木森下		
优先权	60/283794 2001-04-13 US 60/303689 2001-07-06 US		
其他公开文献	JP2004536580A5 JP2004536580A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

特异性结合VLA-1整联蛋白的抗体和使用这些抗体治疗受试者免疫疾病的方法。还包括由VLA-1抗体及其配体形成的复合物的晶体结构，以及通过使用这些结构的结构坐标鉴定的VLA-1拮抗剂和激动剂。

詳細				
EB1				
Vk-1c147	D--M--S--SSL--V-DR--I--*			
huAQC2-h2	-----S--SSL--V-DR--I--			
huAQC2-h1	-----S--SSL--V-DR--I--			
mAQC2	QIVLTQFFALMSASPGEKVTMTTC			
huAQC2-c1	--Q--S--SSL--V-DR--I--			
huAQC2-c2	--Q--S--SSL--V-DR--I--			
CDR1				
Vk-1c147	R--Q-ISYLN	EB2		
huAQC2-h2	-----	-----GKA--LL--		
huAQC2-h1	-----	-----GKA--LL--		
mAQC2	SASSSVNHMF	WYQOKPKSSPKPIY		
huAQC2-c1	-----	-----GKA--LL--		
huAQC2-c2	-----	-----GKA--LL--		
CDR2				
Vk-1c147	AA-S-Q-	FR3		
huAQC2-h2	-----	---S-----DFT---LQP--F----		
huAQC2-h1	-----	---S-----D-T---LQP--F----		
mAQC2	LTSNLAS	GVFARFSGSGSGTSYSLTISMEAEADAATYYC		
huAQC2-c1	-----	---S-----D-T---LQP--F----		
huAQC2-c2	-----	---S-----D-T---LQP--F----		
CDR3				
Vk-1c147	--SYST-L-	FR4	フレームワーク	25
huAQC2-h2	-----	-----V--		21
huAQC2-h1	-----	-----V--		19
mAQC2	QQWNGNPWT	FGCGTKLEIK**		0
huAQC2-c1	-----	--Q--V--		21
huAQC2-c2	-----	--Q--V--		23
それぞれ順番に、配列番号 65, 51, 49, 1, 66 および 54 である。				