

空间构象改变的重组干扰素的晶体、其三维结构及应用

技术领域

本发明主要涉及空间构象改变的重组干扰素的晶体、其结晶方法、其三维结构、所述晶体和三维结构的应用以及所述重组干扰素的模拟物。

背景技术

干扰素 (IFN) 是一种由多种细胞产生的可溶性蛋白质, 其具有多种重要的生物功能, 包括抗病毒、抗肿瘤和免疫调节功能。根据产生细胞类型、受体、生物活性等的不同, 干扰素可分为 I 型、II 型和 III 型干扰素。I 型干扰素主要由病毒及合成的双链 RNA 所诱导, 因此也称为抗病毒干扰素。现有三种类型的 I 型干扰素: IFN α 、IFN β 和 IFN ω 。II 型干扰素也称为免疫干扰素或 IFN γ , 由 T 细胞产生, 并且在体内是一种重要的免疫调节因子。III 型干扰素则由 IFN- λ 分子构成。

如大量的相关专利和公开文献所显示的, 近年来, 世界上许多公司都在参与干扰素的研究。举例来说, 美国专利第 4,695,623 号和第 4,897,471 号公开了新型人干扰素多肽, 其氨基酸序列包含存在于天然 α -干扰素多肽中的共同或占优势的氨基酸。该新型干扰素多肽被命名为 IFN-con (共有干扰素 α)。所公开的氨基酸序列被命名为 IFN-con1、IFN-con2 和 IFN-con3。还公开了编码 IFN-cons 的基因以及在大肠杆菌中的基因表达。研究表明与白细胞干扰素或其它 I 型干扰素相比, 该重组 IFN-con 具有更高的体外抗病毒、抗增殖及天然杀伤细胞活性。

美国专利第 5,372,808 号公开了人 IFN-con 在疾病治疗中的用途。与之前临床审批通过的 α -干扰素如先灵葆雅公司生产的干扰能® (IFN- α 2b, SGP) 相比, 重组人共有干扰素显示具有更低的副作用。1997 年底, 美国食品与药品管理局 (FDA) 批准了美国安进 (Amgen) 公司生产的人共有干扰素作为丙型肝炎临床治疗用药, 商品名为干复津 (INFERGEN®, interferon alfacon-1)。

美国专利第 7,364,724 号和中国专利公开号 CN1740197A (其全文在此并入作为参考) 均公开了同一种功效增强、副作用更小且能够大剂量使用的重组干扰素 (在下文中也称为 “rSIFN-co”)。所述重组干扰素具有与干复津相同的氨基

酸序列,但其空间构象和生物效力发生了变化。此外,虽然上述中国专利公开号 CN1740197A 中还公开了所述重组干扰素的晶体及其制备方法,但所得到的晶体质量不好,晶体内部结构疏松,X-射线衍射分辨率低,仅达到 5 Å,无法适用于进一步的蛋白质空间结构解析,以获得有用的结构信息。因此,获得质量良好的、X-射线衍射分辨率高的所述具有改变的结构和功能的重组干扰素的晶体,测定其三维结构、建立模型并通过利用所述结构和模型来开展药物设计以及改良已有干扰素的效力是非常有意义的。

发明概述

本发明涉及上述美国专利第 7,364,724 号和中国专利公开号 CN1740197A 所公开的重组干扰素的晶体,这样的重组干扰素包含 SEQ ID NO:1 所示的氨基酸序列。进一步地,本发明提供了上述重组干扰素的结晶方法、包含所述晶体的组合物。此外,本发明提供了所述重组干扰素不同于现有技术已公布的 IFN- α 2b 等干扰素的三维结构、也不同于美国安进公司干复津的计算模型结构的三维结构、所述三维结构在基于计算机的鉴定能与干扰素相互作用的候选化合物、设计干扰素模拟物、进行合理药物设计中的应用。更进一步地,本发明提供了所述重组干扰素的模拟物、包含所述模拟物的组合物以及所述晶体、模拟物或组合物在制备用于治疗病毒性疾病和/或肿瘤的药物中的应用。

附图简述

图 1 显示了用于晶体结构分析的本发明的重组干扰素 (rSIFN-co) 的单晶。

图 2 显示了 rSIFN-co 晶体的 X-射线衍射图 (分辨率为 2.6 Å)。

图 3 显示了 rSIFN-co 分子晶体结构中局部 2Fo-Fc 的 1.0 σ 电子密度图。

图 4 显示了 rSIFN-co 的所有原子的平均温度因子随残基的分布图;其中图 4a 为 A 链的图;图 4b 为 B 链的图。

图 5 显示了 rSIFN-co 蛋白质分子结构模型中所有氨基酸残基的 (ϕ , ψ) 值在拉氏构象图上的分布,此图参考了分辨率至少 2.0 埃、R 因子低于 20% 的 118 个结构,在最佳区域内有 90% 以上是高质量的模型,其统计数据如下:

统计数据		
在最适区域内的残基 [A、B、L]	240	90.6%
在附加允许区域内的残基 [a、b、l、p]	24	9.1%
在一般允许区域的残基 [~a、~b、~l、~p]	1	0.4%
在不允许区域内的残基	0	0.0%

除甘氨酸和脯氨酸以外的残基数	265	100.0%
末端残基数 (甘氨酸和脯氨酸除外)	127	
甘氨酸残基数	18	
脯氨酸残基数	6	

总残基数	416	

图 6 显示了 rSIFN-co 晶胞堆积图。

图 7 显示了 rSIFN-co 二聚体结构的组装结构对。

图 8 显示了 rSIFN-co 晶体学二聚体的组织 (图 8a, 图 8b) 及 α 碳原子的均方根偏差 (RMSD, 方框代表缺失残基) (图 8c)。

图 9 显示了 rSIFN-co 单分子的结构 (仅示出主肽链); 其中图 9a 为侧视图; 图 9b 为俯视图; 图 9c 为拓扑示意图; 图 9d 为二级结构的拓扑组织方式。

图 10 显示了 rSIFN-co 二级结构与氨基酸序列匹配图; 其中灰线方框代表在结构中未搭建的氨基酸残基, 蓝线方框代表在结构中构建为 Ala 或 Gly 的氨基酸残基, 连线为两对二硫键, 下标绿色为结构中已构建的 1 对二硫键。

图 11 显示了 rSIFN-co 蛋白与同源 IFN 多肽的序列对比图。

图 12 显示了 rSIFN-co 与 IFN- α 2b 的结构比较差异图。

图 13 显示了 rSIFN-co (红色) 与 IFN- α 2b (黄色) 二聚体叠合图。

图 14 显示了 rSIFN-co 三维结构与美国安进公司 Infergen 的计算模型结构的比较差异图。

图 15 显示了 (a) IFN- α 类蛋白与受体的结合模型; (b) IFN- α 类功能区示意图 (蓝圈区为重要功能区)。

图 16 显示了 18 名受试者皮下注射 rSIFN-co 9 μ g 和 INFERGEN® 9 μ g 后的均值血中酶浓度-时间曲线。

发明详述

以下所提供的是帮助本领域技术人员实施本发明的本发明详细描述。

重组干扰素 (rSIFN-co)

本发明的重组干扰素在结晶之前的纯化产物是根据美国专利第 7,364,724 号说明书实施例 1 和 2 和/或中国专利公开号 CN1740197A 说明书中第 11-17 页记载的方法制得的。关于本发明的重组干扰素的限定,可具体参见美国专利第 7,364,724 号和/或中国专利公开号 CN1740197A。在一个实施方案中,本发明的重组干扰素的氨基酸序列以及编码所述氨基酸的核苷酸序列分别如下所示:

M C D L P Q T H S L G N R R A L I L L A

1 ATGTGCGACC TGCCGCAGAC CCACTCCCTG GGTAACCGTC GTGCTCTGAT CCTGCTGGCT

TACACGCTGG ACGGCGTCTG GGTGAGGGAC CCATTGGCAG CACGAGACTA GGACGACCGA

Q M R R I S P F S C L K D R H D F G F P

61 CAGATGCGTC GTATCTCCCC GTTCTCCTGC CTGAAAGACC GTCACGACTT CGGTTTCCCG

GTCTACGCAG CATAGAGGGG CAAGAGGACG GACTTTCTGG CAGTGCTGAA GCCAAAGGGC

Q E E F D G N Q F Q K A Q A I S V L H E

121 CAGGAAGAAT TCGACGGTAA CCAGTTCCAG AAAGCTCAGG CTATCTCCGT TCTGCACGAA

GTCCTTCTTA AGCTGCCATT GGTCAAGGTC TTTGAGTCC GATAGAGGCA AGACGTGCTT

M I Q Q T F N L F S T K D S S A A W D E

181 ATGATCCAGC AGACCTTCAA CCTGTTCTCC ACCAAAGACT CCTCCGCTGC TTGGGACGAA

TACTAGGTCTG TCTGGAAGTT GGACAAGAGG TGGTTTCTGA GGAGGCGACG AACCTGCTT

S L L E K F Y T E L Y Q Q L N D L E A C

241 TCCCTGCTGG AAAAATTCTA CACCGAAGT TACCAGCAGC TGAACGACCT GGAAGCTTGC

AGGGACGACC TTTTAAAGAT GTGGCTTGAC ATGGTCGTCG ACTTGCTGGA CCTTCGAACG

V I Q E V G V E E T P L M N V D S I L A

301 GTTATCCAGG AAGTTGGTGT TGAAGAAACC CCGCTGATGA ACGTTGACTC CATCCTGGCT

CAATAGGTCC TTCAACCACA ACTTCTTTGG GCGACTACT TGCAACTGAG GTAGGACCGA

V K K Y F Q R I T L Y L T E K K Y S P C

361 GTTAAAAAAT ACTTCCAGCG TATCACCTTG TACCTGACCG AAAAAAATA CTCCCCGTGC

CAATTTTTTA TGAAGGTCGC ATAGTGGGAC ATGGAAGTGGC TTTTTTTTAT GAGGGGCACG

A W E V V R A E I M R S F S L S T N L Q

421 GCTTGGAAG TTGTTCTGTC TGAAATCATG CGTTCCTTCT CCCTGTCCAC CAACCTGCAG

CGAACCCTTC AACAAGCACG ACTTTAGTAC GCAAGGAAGA GGGACAGGTG GTTGGACGTC

E R L R R K E (SEQ ID NO:1)

481 GAACGTCTGC GTCGTAAAGA ATAA (SEQ ID NO:2)

CTTGCAGACG CAGCATTTCT TATT (SEQ ID NO:3)

此外，本发明的重组干扰素在 190-250nm 范围内的圆二色谱显著不同于在同样条件下测得的干复津的圆二色谱，在 250-320nm 范围内的圆二色谱与干复津的圆二色谱也显著不同（参见中国专利公开号 CN1740197A 说明书第 3 页第 22-25 行、实施例三和图 6A-D）。

并且，本发明的重组干扰素的三维结构既不同于现有技术已公布的 IFN- α 2b 的三维结构（参见图 12），也不同于干复津的计算模型结构（参见 KORN, AP 等, Journal of Interferon Research 1994, 14:1-9），由两者比较结果尤其可见二者的 AB 环有着明显的区别，其 BC 环也无法完全重合（参见图 14）。

另外，本发明的重组干扰素在肌肉注射给体重指数（BMI）为 18-23 范围内的人体后，以采血时间对受试人体血清中的 2-5A 寡聚核苷酸酶（也称为“2',5'-OAS”）浓度作图，所得曲线一般表现为双峰，其曲线下面积显著大于在同一条件下注射干复津所获得的曲线下面积。此外，本发明的重组干扰素在注射给人体后其在人体内的半衰期比干复津在人体内的半

衰期更长。

已进行的实验的结果还证实，本发明的重组干扰素具有比目前投入临床使用的其它任何干扰素（包括干复津）更强的效力。例如，对于乙型肝炎病毒而言，本发明的重组干扰素不仅能抑制乙型肝炎病毒的 DNA 复制而且还能抑制乙肝病毒表面抗原（HBsAg）和 e 抗原（HBeAg）的分泌，抑制乙肝病毒核心抗原（HBcAg）DNA 复制的效力与干复津相比提高约一倍。本发明的重组干扰素的体外药效学显示它不仅能抑制乙型肝炎病毒的 DNA 复制，而且能抑制表面抗原和 e 抗原的分泌，其细胞学毒性仅为临床现用干扰素的 1/8，但抗病毒活性却是临床现用干扰素的 5-20 倍，同时在人体内具有更高更广谱更长时间的生物学应答反应。

此外，无论是就病毒性疾病的预防还是就肿瘤的治疗而言，所述干扰素都具有与其它干扰素（包括干复津）相比，更高的抗病毒活性和更低的副作用。例如，本发明的重组干扰素不但具有强于临床现用干扰素 20 倍的抗病毒活性，以及明显强于重组人 α 型干扰素（包括干复津）的抗肿瘤如抗乳腺癌和宫颈癌作用；还极大地降低了毒副作用并可安全的大剂量使用（每剂用量可 > 1000 万 IU），使需要大剂量用药干扰素的部分病毒性疾病或肿瘤的成功治疗成为可能。

由此可见，本发明所使用的重组干扰素具有与干复津不同的空间构象、增强的生物学活性以及不同的药代动力学特性。

当在本文中使用时，术语“空间构象”、“空间结构”、“三维结构”和“三维构象”可互相交换使用。

因此，在一个实施方案中，本发明所使用的重组干扰素包含 SEQ ID NO:1 所示的氨基酸序列，并由包含 SEQ ID NO: 2 的核苷酸序列编码。进一步地，本发明所使用的重组干扰素的氨基酸序列如 SEQ ID NO:1 所示，并由如 SEQ ID NO: 2 所示的核苷酸序列编码。进一步地，所述重组干扰素与具有如 SEQ ID NO:1 所示的氨基酸序列（或与具有相同的氨基酸序列）但不为如 SEQ ID NO: 2 所示的核苷酸序列编码的干扰素例如干复津相比，具有改变的空间构象和/或增强的生物学活性和/或不同的药代动力学特性，举例来说，所述重组干扰素具有改变的空间构象和增强的生物学活性、具有改变的空间构象

和不同的药代动力学特性、或具有增强的生物学活性和不同的药代动力学特性。更进一步地，所述改变的空间构象包括：所述重组干扰素在 190-250nm 范围内的原二色谱显著不同于在同样条件下测定的干复津的圆二色谱和/或在 250-320nm 范围内的圆二色谱与干复津的圆二色谱也显著不同；所述增强的生物学活性包括：增强的抗病毒活性、增强的抗肿瘤活性、更低的副作用和/或能大剂量使用，例如每剂用量可 > 1000 万 IU，举例来说，所述增强的生物学活性可以是增强的抗病毒活性和增强的抗肿瘤活性等等，进一步地所述肿瘤可以是乳腺癌和宫颈癌；所述不同的药代动力学特性包括：在肌肉注射给体重指数为 18-23 范围内的人体后，以采血时间对受试人体血清中的 2-5A 寡聚核苷酸酶浓度作图，所得曲线的曲线下面积显著大于在同一条件下注射干复津所获得的曲线下面积和/或与干复津相比更长的半衰期。

在另一个实施方案中，本发明中使用的重组干扰素可由如下方法所产生，所述方法包括：将编码重组干扰素的包含 SEQ ID NO: 2 的核苷酸序列导入分离的宿主细胞中，在适合于表达所述重组干扰素的条件下培养所述宿主细胞，和收获所述重组干扰素，其中所述重组干扰素具有 SEQ ID NO:1 的氨基酸序列，并且所述重组干扰素抑制乙型肝炎病毒的乙肝病毒表面抗原（HBsAg）和 e 抗原（HBeAg）的分泌。进一步地，所述宿主是大肠杆菌，如。大肠杆菌 LGM 194。进一步地，其中包含 SEQ ID NO: 2 的核苷酸序列处于启动子 P_{BAD} 的控制下。进一步地，其中收获步骤包括从培养发酵液中提取干扰素，收集包涵体，所收获干扰素的变性和复性。更进一步地，所述收获步骤进一步包括分离纯化所述重组干扰素（参见美国专利第 7,364,724 号权利要求）。

重组干扰素晶体及结晶方法

重组干扰素晶体

本发明提供了一种本发明重组干扰素的晶体。

在一个实施方案中，本发明提供了一种包含 SEQ ID NO:1 所示的氨基酸序列的重组干扰素的晶体。进一步地，所述晶体具有三方晶型。在一个实施方案中，所述晶体的空间群为 $P3_121$ 。在某些实施方案中，所述晶体的单胞参数为：

$a=b=77.92$ 埃, $c=125.935$ 埃, $\alpha=\beta=90^\circ$, $\gamma=120^\circ$, 所有晶胞参数的可变性不超过 5%。在某些实施方案中, 所述晶体在一个不对称单位中包含 2 个分子。在某些实施方案中, 所述晶体包含共价或非共价结合的金属离子。进一步地, 所述金属离子可以是镁离子、锌离子等, 这些金属离子可介导晶体中干扰素二聚体的形成。在某些实施方案中, 所述重组干扰素由包含 SEQ ID NO: 2 的核苷酸序列所编码。

在更进一步的实施方案中, 本发明提供了一种包含 SEQ ID NO:1 所示的氨基酸序列 (优选其氨基酸序列如 SEQ ID NO:1 所示) 的重组干扰素的晶体, 其中该晶体的空间群为 $P3_121$, 在一个不对称单位中包含 2 个分子, 以及单晶胞参数为: $a=b=77.92$ 埃, $c=125.935$ 埃, $\alpha=\beta=90^\circ$, $\gamma=120^\circ$, 所有晶胞参数的可变性不超过 5%。进一步地, 这样的重组干扰素由包含 SEQ ID NO: 2 的核苷酸序列所编码, 优选由如 SEQ ID NO: 2 所示的核苷酸序列所编码。

结晶方法

本发明提供了制备 (培养) 本发明重组干扰素晶体的方法。

在一个实施方案中, 本发明提供了一种制备 (培养) 本发明重组干扰素晶体的方法, 包括步骤: 将重组干扰素浓缩至约 3-3.5mg/ml, 置于包含 Li_2SO_4 、CAPS (3-(环己氨基)-1-丙磺酸) 和 MgCl_2 的结晶溶液条件下合适的一段时间, 获得所述晶体。进一步地, 所述晶体培养方法是在室温如 293K 下进行的。在某些实施方案中, 所述晶体培养采用悬滴法或坐滴法进行的, 优选采用悬滴法 (也称为悬滴汽相扩散法) 进行。在某些实施方案中, 所述结晶溶液条件包含约 1.0-约 1.5M Li_2SO_4 、约 0.05-约 0.15M CAPS (3-(环己氨基)-1-丙磺酸) 和约 0.01-约 0.03 M MgCl_2 。在某些实施方案中, 所述结晶溶液条件的 pH 值在约 10.5-约 12.0 范围内, 优选约 11.1。在某些实施方案中, 所述结晶溶液条件为 1.2M Li_2SO_4 、0.1M CAPS (3-(环己氨基)-1-丙磺酸), pH 11.1, 0.02 M MgCl_2 。在某些实施方案中, 所述晶体培养包括将上述含重组干扰素的结晶溶液静置约 1 天-约 2 周, 优选约 2 天-约 10 天, 更优选约 3 天到约 1 周, 例如 3 天-1 周。

X-射线结晶学分析

在此公开的干扰素的每一个组成氨基酸都通过一组结构坐标（也称为“原子坐标”）得到定义。术语“结构坐标”指由数学方程式导出的笛卡儿坐标，该数学方程式与 X-射线单色光通过以晶体形式存在的本发明的干扰素的原子（散射中心）衍射获得的图样相关。衍射数据用于计算晶体重复单元的电子密度图。然后，电子密度图用于建立干扰素蛋白或蛋白/配体复合物的单个原子的位置。

通过数学方式操作所述干扰素或者干扰素/配体结构坐标，还可产生轻微的结构坐标改变。举例来说，在此公开的结构坐标可通过如下手段进行操作：结构坐标的结晶学置换、结构坐标的分段、结构坐标集合的整体加减、结构坐标的翻转，或上述手段的任意组合。而由于氨基酸突变、添加、取代和/或缺失或在任何组成部分中的其他改变而导致的晶体结构的改变，也可引起结构坐标的变化。在个体坐标中这样的轻微变化对总体形状影响不大。如果与原始坐标相比这样的改变处于可接受的标准误差之内，则所得到的三维形状被认为是结构等价的。

应当指出本发明干扰素的个体结构坐标中的轻微变化预计不会明显改变上述实体如可与干扰素或其部分（如其 AB 或 BC 环）结合的配体的特性。当在本发明中使用时，本发明重组干扰素的“AB 环”指本发明重组干扰素（其氨基酸序列如 SEQ ID NO:1 所示）第 25-33 位氨基酸残基，即该 AB 环的序列为 SEQ ID NO:4 所示的氨基酸序列 SPFSCLKDR；本发明重组干扰素的“BC 环”指本发明重组干扰素（其氨基酸序列如 SEQ ID NO:1 所示）第 44-52 位氨基酸残基，即该 BC 环的序列为 SEQ ID NO:5 所示的氨基酸序列 DGNQFQKAQ。在上下文中，短语“与……结合”指配体或其部分与干扰素分子或其部分之间相邻近的情况。这样的结合可以是非共价的，其中这样的相邻近在能量上受益于氢键、范德华力或静电相互作用；所述结合也可以是共价的。因此，作为实例，与干扰素的结合口袋或结合区结合的配体也应预期能结合结构等价的结合口袋或结合区，或与之相互作用。

对于本发明而言，对于任何分子或分子复合物或其任意部分，当叠合到在此描述的相关骨架原子上，具有小于约 0.65 埃的保守残基骨架原子（如 N、Ca、C、O，优选 Ca）均方根偏差时，被认为是“结构等价的”。换言之，这两个分子的这些部位的晶体结构在可接受的误差范围内是基本上相同的。特别优选的结构等价的分子或者分子复合物为具有如下限定的分子或者分子复合物：在此公开的结构

坐标的完整集合 $\pm$ 小于约 0.65 埃的来自于那些氨基酸的保守骨架原子的均方根偏差。更优选地，所述均方根偏差最多约 0.5 埃，还更优选最多约 0.35 埃。本发明的其他实施方案包括具有如下限定的分子复合物：在此公开的 AB 或 BC 环的结构坐标 $\pm$ 小于约 0.65 埃的均方根偏差，所述均方根偏差优选最多约 0.5 埃，还更优选最多约 0.35 埃。

术语“均方根偏差”指偏差的平方的算术平均值的方根，其用于表示与趋势或对象的偏差或变化。在一个实施方案中，所述“均方根偏差”规定了一种蛋白质骨架相对于如在此描述的结构坐标所限定的干扰素骨架或其部分的变化。

X-射线结构坐标定义了空间中点的独特构象。本领域技术人员应当理解蛋白、或蛋白/配体复合物、或它们的一部分的结构坐标定义了一系列相应的点；而这些点又继而定义了三维构象。如果坐标之间的距离和角度保持基本上相同，则相似或相同的构象可为一组完全不同的坐标所定义。此外，只要保持角度基本上相同，可伸缩的点构象就可通过在坐标之间增加或减少距离来定义。

各种计算分析可用于确定分子或其部分与在此公开的干扰素或其部分是否是根据三维结构定义的“结构等价的”。举例来说，可通过各种计算分析进行不同结构、相同结构的不同构象、或相同结构的不同部分之间的比较。在一个实施方案中，所述分析可包括以下四个步骤：（1）加载需要比较的结构；（2）在这些结构中定义原子等价性；（3）执行拟合操作；和（4）分析结果。

重组干扰素 (rSIFN-co) 的三维结构

本发明提供了本发明重组干扰素的三维结构。

这种三维结构既不同于现有技术已公布的 IFN- α 2b 的三维结构(参见图 12)、也不同于美国安进公司干复津的计算模型结构(参见图 14)，尤其在 AB 环和 BC 环上与 IFN- α 2b 及干复津存在着结构上的差异。

在一个实施方案中，所述重组干扰素的三维结构包含如表 7 所示的重组干扰素的原子坐标，所述原子坐标任选地在小于约 0.65 埃，优选约 0.5 埃以及更优选约 0.35 埃的保守残基骨架原子优选 Ca 原子（也称为“ α 碳原子”）的均方根偏差内变化。

在一个实施方案中，在上述重组干扰素的三维结构中，所述重组干扰素的每

个单体都由 6 段 α 螺旋、1 段 3_{10} 螺旋及其间的连接肽段构成。所述 6 段 α 螺旋对应的氨基酸残基位置分别为 13-20、50-68、70-76、79-100、114-133 和 138-160；所述的 1 段 3_{10} 螺旋对应的氨基酸残基位置为 40-43。单体结构的折叠方式属于螺旋状细胞因子型 (helical cytokine)，特征在于：在将所述重组干扰素的 α 碳原子骨架与 IFN- α 2b 蛋白的 α 碳原子骨架以最小二乘法方式进行叠合后，该重组干扰素在第 25-33 位残基 (AB 环) 上的各 α 碳原子与所述 IFN- α 2b 蛋白在对应位残基上的各 α 碳原子的位置均方根偏差 (location root-mean-square deviation) 为 3.63 埃 $\pm$ 5%。

优选的是，所述重组干扰素与所述 IFN- α 2b 蛋白在第 25 位残基上的 α 碳原子的位置均方根偏差为 3.291 埃 $\pm$ 5%；在第 26 位残基上的 α 碳原子的位置均方根偏差为 4.779 埃 $\pm$ 5%；在第 27 位残基上的 α 碳原子的位置均方根偏差为 5.090 埃 $\pm$ 5%；在第 28 位残基上的 α 碳原子的位置均方根偏差为 3.588 埃 $\pm$ 5%；在第 29 位残基上的 α 碳原子的位置均方根偏差为 2.567 埃 $\pm$ 5%；在第 30 位残基上的 α 碳原子的位置均方根偏差为 2.437 埃 $\pm$ 5%；在第 31 位残基上的 α 碳原子的位置均方根偏差为 3.526 埃 $\pm$ 5%；在第 32 位残基上的 α 碳原子的位置均方根偏差为 4.820 埃 $\pm$ 5%；在第 33 位残基上的 α 碳原子的位置均方根偏差为 2.756 埃 $\pm$ 5%。

还优选的是，所述重组干扰素在第 44-52 位残基 (BC 环) 上的各 α 碳原子与所述 IFN- α 2b 蛋白在对应位残基上的各 α 碳原子的位置均方根偏差为 2.90 埃 $\pm$ 5%。其中，所述重组干扰素与所述 IFN- α 2b 蛋白在第 44 位残基上的 α 碳原子的位置均方根偏差为 1.614 埃 $\pm$ 5%，在第 45 位残基上的 α 碳原子的位置均方根偏差为 1.383 埃 $\pm$ 5%，在第 46 位残基上的 α 碳原子的位置均方根偏差为 2.735 埃 $\pm$ 5%，在第 47 位残基上的 α 碳原子的位置均方根偏差为 2.709 埃 $\pm$ 5%，在第 48 位残基上的 α 碳原子的位置均方根偏差为 5.018 埃 $\pm$ 5%，在第 49 位残基上的 α 碳原子的位置均方根偏差为 4.140 埃 $\pm$ 5%，在第 50 位残基上的 α 碳原子的位置均方根偏差为 3.809 埃 $\pm$ 5%，在第 51 位残基上的 α 碳原子的位置均方根偏差为 2.970 埃 $\pm$ 5%，在第 52 位残基上的 α 碳原子的位置均方根偏差为 0.881 埃 $\pm$ 5% (上述所列的“位置均方根偏差”均为坐标位置的均方根偏差)。

在另一方面，本发明提供了经选择的本发明重组干扰素的三维结构的一部分，其中所述三维结构经选择的部分包含表 7 中所包含的来自第 25-33 位氨基酸

残基和/或第 44-52 位氨基酸残基的一个或更多个氨基酸残基的原子坐标。在某些实施方案中，本文所述的“一个或更多个氨基酸残基”包括 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18 个氨基酸残基。在某些实施方案中，“所述三维结构经选择的部分”包含表 7 中所包含的来自第 25-33 位氨基酸残基和/或第 44-52 位氨基酸残基的原子坐标。在某些实施方案中，“所述三维结构经选择的部分”包含表 7 中所包含的来自至少 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100 个氨基酸残基的原子坐标。在某些实施方案中，上述原子坐标任选地在小于约 0.65 埃，优选约 0.5 埃以及更优选约 0.35 埃的保守残基骨架原子优选 Ca 原子的均方根偏差内变化。

在又一方面，本发明提供了一种包含本发明的重组干扰素的三维结构的蛋白质空间结构模型。在一个实施方案中，所述蛋白质空间结构模型可以是电子密度图、线框模型、网状模型、空间填充模型、棍状模型、带状模型、分子表面模型等等。

在再一方面，本发明提供了一种可伸缩（scalable）的由点组成的三维构象，所述点的至少一部分来源于在此披露的结构坐标，或来源于包含本发明的重组干扰素的 AB 环或 BC 环的肽。在一个实施方案中，所述可伸缩的由点组成的三维构象展示为全息图、立体图、模型或者计算机显示图片。

三维结构的应用

筛选/设计与重组干扰素相互作用的候选物质

在一方面，本发明提供了一种筛选/设计与本发明重组干扰素相互作用的候选化合物的方法。进一步地，所述方法利用到本发明重组干扰素的三维结构，更进一步地，所述方法是基于计算机的。在一个实施方案中，本发明提供了一种基于计算机的鉴定能与重组干扰素相互作用的候选化合物的方法，所述方法包括步

骤: (a) 提供包含表 7 所示的重组干扰素的原子坐标的三维结构, 所述原子坐标任选地在小于约 0.65 埃, 优选约 0.5 埃以及更优选约 0.35 埃的保守残基骨架原子优选 C α 原子的均方根偏差内变化; 和 (b) 选择具有能与上述三维结构或该三维结构经选择的部分相互作用的特征特征的候选化合物, 从而鉴定能与所述重组干扰素相互作用的候选化合物。在某些实施方案中, 所述结构特征选自抗原性位点、亲水特性、表面可接近性和结构基序。在某些实施方案中, 步骤 (b) 中的候选化合物的选择和鉴定包括: (i) 对多个候选化合物生成三维结构; 和 (ii) 将步骤 (i) 的三维结构各自与上述步骤 (a) 中的三维结构或该三维结构经选择的部分进行拟合, 以发现在能量上最有利的相互作用, 从而鉴定能与所述重组干扰素相互作用的候选化合物。在某些实施方案中, 所述方法进一步包括步骤: (c) 获取或合成候选化合物; 和 (d) 使所述候选化合物与所述重组干扰素接触以确定该候选化合物与所述重组干扰素相互作用的能力。进一步地, 所述确定候选化合物与重组干扰素相互作用的能力的步骤还可包括进一步包括测定所述重组干扰素与候选化合物接触时的活性。举例来说, 要被测试的干扰素活性包括: 抗病毒活性、抗肿瘤活性、抗增殖活性、天然杀伤细胞活性和免疫调节活性。在某些实施方案中, 所述候选化合物是与所述重组干扰素或其经选择的部分结合的配体。举例来说, 所述配体选自: 受体、改性剂、激动剂和拮抗剂, 举例来说, 这样的受体可以是 IFNAR1、IFNAR2 或它们的复合物; 以及其中所述经选择的部分包含所述重组干扰素的第 25-33 位氨基酸残基 (AB 环的序列) 和/或第 44-52 位氨基酸残基 (BC 环的序列) 的一个或更多个氨基酸残基。进一步地, 其中所述经选择的部分包含来自所述重组干扰素的第 25-33 位氨基酸残基和/或第 44-52 位氨基酸残基。

在另一方面, 本发明提供了一种鉴定能与本发明重组干扰素相结合的潜在配体的方法。在一个实施方案中, 所述方法包括以下步骤: 将在此公开的晶体暴露于一种或多种包含潜在配体的样品, 并确定是否形成配体-干扰素分子复合物。

在另一方面, 本发明提供了一种获取用于设计能与干扰素形成分子复合物的潜在配体的结构信息的方法。在一个实施方案中, 所述方法包括以下步骤: 将在此公开的晶体暴露于潜在配体库, 并确定是否形成配体-干扰素分子复合物。

在另一方面, 本发明提供了一种计算机辅助的用于鉴定、设计或制备潜在干

扰素活性调节剂的方法。在一个实施方案中，所述方法包括筛选化学或者生物实体库。

本领域技术人员可应用结晶学手段来筛选并鉴定可能成为干扰素配体的化学或生物实体（见美国专利第 6,297,021 号）。举例来说，一种优选的方法可包括以下步骤：获得非配体化的干扰素晶体；将所述非配体化的干扰素晶体暴露于一种或多种包含潜在干扰素配体的测试样品；和确定是否形成配体-干扰素分子复合物。可通过多种方法将所述干扰素暴露于潜在配体，所述方法包括但不限于，将干扰素晶体浸泡于含有一种或多种潜在配体的溶液中，或者，在一种或多种潜在配体的存在下共结晶干扰素。

来自所述配体-干扰素复合物的结构信息可优选地用于设计新配体，该新配体较已知配体结合得更紧密、结合得更特异，具有期望的生物活性特性，具有更高的安全性，甚至具有以上优点的结合。举例来说，计算出的电子密度图直接揭示了结合事件，鉴定了结合的化学或者生物实体，并且提供了配体-干扰素复合物的详细三维结构。一旦命中（hit），就可通过传统的筛选方法找出该命中的一系列具有更紧密结合或期望的生物活性的类似物或衍生物。任选地，可将配体-干扰素迭代暴露于额外的潜在配体，使得两次或更多次命中能优选地结合在一起以鉴定或设计更具效力的配体。

结构同源分子的获得/设计干扰素的模拟物

在此公开的结构坐标可用于帮助获得关于其他结晶分子或分子复合物的结构信息。本发明的方法可以用于确定与在此公开的干扰素具有一个或多个相似结构特征的分子或者分子复合物的三维结构的至少一部分。所述的分子在此称为“结构同源的”。相似的结构特征可包括例如氨基酸同一性区域、保守的活性位点或结合位点基序、以及相似排列的二级结构元件（例如， α 螺旋和 β 折叠）。在另一个实施方案中，通过比对两条氨基酸序列的残基以优化其序列长度上相同氨基酸的个数来确定结构同源性；在进行比对过程中，允许再这两条序列中的一条或两条中存在空位，以优化相同氨基酸的个数，但是，这些氨基酸必须在其各自序列中保持固有顺序。优选地，结构同源的分子是一种具有与 SEQ ID NO:1 至少 65% 同一性的氨基酸序列的蛋白质。更优选地，与本发明的干扰素结构同源的蛋白质包含与 SEQ ID NO:1 的类似部分具有至少 80% 氨基酸序列同一性的至

少 50 个氨基酸残基的连续区段。用于生成结构同源分子或分子复合物的结构信息的方法在本领域中是公知的。

在此公开的结构坐标系还可用于解析相关干扰素、干扰素突变体或与各种配体共复合的干扰素同系物的晶体结构。该应用使确定配体和干扰素（如候选的干扰素改性剂和干扰素）之间相互作用的最佳位点得以可能。本方法还适用于鉴定分子的多个结合位点中用于修饰的潜在位点。这一信息的获得为确定最有效的结合相互作用（如在干扰素及其配体之间增强的疏水相互作用）提供了额外的途径。

此外，在一个实施方案中，本发明还提供了一种基于计算机设计重组干扰素模拟物的方法，包括步骤：（a）对多个模拟物生成三维结构；和（b）将步骤（a）的多个模拟物的三维结构各自与包含表 7 所示的重组干扰素的原子坐标的三维结构或该三维结构经选择的部分进行拟合，以发现所述重组干扰素的最佳拟合模拟物，所述原子坐标任选地在小于约 0.65 埃，优选约 0.5 埃以及更优选约 0.35 埃的保守残基骨架原子优选 C α 原子的均方根偏差内变化。

合理药物设计

计算机技术可用于筛选、鉴定、选择和/或设计能与干扰素或结构同源的分子结合的化学实体或配体。在此公开的干扰素的结构坐标的信息使得具有与在此公开的干扰素的构象互补形状的合成化合物和/或其他分子的设计和/或鉴定得以可能。具体而言，计算机技术可用于鉴定或设计与干扰素或其部分（如 AB 或 BC 环）结合的化学实体或配体，例如受体、改性剂、激动剂和拮抗剂等。潜在的改性剂可结合干扰素的活性位点或其部分，或干扰之，并可以是竞争性、非竞争性或无竞争性的抑制剂；或通过结合两个单体之间的界面，从而干扰二聚化。一旦针对生物活性进行鉴定或筛选，这些抑制剂/激动剂/拮抗剂就可在治疗上或预防上用于阻断或增强干扰素活性。还可通过计算机技术获得干扰素结合与干扰之的配体类似物的结构-活性数据。

当在本文中使用时，术语“化学实体”指化合物、两种或更多种化合物的复合物、及所述化合物或复合物的片段。被确定能与本发明的干扰素相结合的化学实体就是潜在的药物候选物。因此，如在此所鉴定的本发明的干扰素或结构同源分子或其部分的结果的三维结构图示可有利地用于药物研发。通过本领域可获得的多种计算机方法和技术中某一种，所述化学实体的结构坐标系可用于生成三维

图像,该三维图像又可通过计算机与所述干扰素或结构同源分子的三维图像进行拟合。

本发明的药物设计方法的一个实施方案包括评估已知化学实体或配体与所述干扰素或其结构同源分子的潜在结合。因此,所述药物设计方法还包括通过计算机来评估所选择的化学实体或配体与本文所列的任何一种分子或分子复合物的潜在结合。在另一个实施方案中,所述药物设计方法包括与本发明干扰素、其同系物或它们的部分结合的化学实体或配体的计算机辅助设计。化学实体或配体可以步进方式进行设计,一次一条片段,或可作为整体进行设计或“从头 (de novo)”设计。

因此,在一个实施方案中,本发明提供了一种基于计算机的合理药物设计方法,包括步骤:(a)提供包含表7所示的重组干扰素的原子坐标的三维结构,所述原子坐标任选地在小于约0.65埃,优选约0.5埃以及更优选约0.35埃的保守残基骨架原子优选Ca原子的均方根偏差内变化;(b)提供多个分子片段,并对其生成三维结构;(c)将所述多个分子片段的三维结构各自与步骤(a)的三维结构或该三维结构经选择的部分进行拟合;和(d)将经选择的所述分子片段组装到一个分子中以产生候选药物。在一个实施方案中,所述方法进一步包括步骤:(e)获得或合成候选药物;和(f)令所述候选药物与所述重组干扰素接触,从而确定候选药物与所述重组干扰素相互作用的能力。

在本发明的某些实施方案中,所述三维结构经选择的部分包含表7中来自第25-33位氨基酸残基(SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列)和/或第44-52位氨基酸残基(SEQ ID NO:5所示的氨基酸序列)的一个或更多个氨基酸残基的原子坐标,进一步地,所述三维结构经选择的部分包含表7中来自第25-33位氨基酸残基(SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列)和/或第44-52位氨基酸残基(SEQ ID NO:5所示的氨基酸序列)的原子坐标,上述原子坐标任选地在小于约0.65埃,优选约0.5埃以及更优选约0.35埃的保守残基骨架原子优选Ca原子的均方根偏差内变化。

同源模建

在一方面,通过同源模建,可构建或优化未被结晶的干扰素同系物的计算机模型。首先,通过序列比对、二级结构预测、结构库筛选或这些技术的任意组合,

创建出干扰素同系物的初级模型。计算软件可用于实施所述的序列比对和二级结构预测。诸如在插入或缺少周围形成的结构碎片之类的结构不连贯可通过筛选具有期望长度和合适构象的肽结构库从而模建获得。若所述干扰素同系物已经结晶，则可通过本领域已知技术使用最终的同源模型来解析该同系物的晶体结构。其次，让所述初级模型能量最小化以生成能量最小化模型。该能量最小化模型可包含违背立体化学约束的区域，在这种情况下，可使用本领域已知技术对这些区域重新模建以获得最终的同源模型。

在另一方面，本发明提供了一种获取关于未知结构分子或分子复合物的结构信息的方法。在一个实施方案中，所述方法包括以下步骤：结晶所述分子或分子复合物；由所述结晶的分子或分子复合物产生 X 射线衍射图；以及将所述的 X 射线衍射图应用于在此公开的干扰素的至少一部分的结构坐标，从而产生所述未知结构分子或分子复合物的至少一部分的三维电子密度图。

在另一方面，本发明提供了一种干扰素同系物的模建方法。在一个实施方案中，所述方法包括以下步骤：将推定的干扰素同系物的氨基酸序列与本发明的重组干扰素的氨基酸序列进行比对并将推定的干扰素同系物的氨基酸序列掺入由在此披露的结构坐标形成的干扰素模型中，从而生成干扰素同系物的初级模型；对所述初级模型进行能量最小化以生成能量最小化模型；重建所述能量最小化模型中违背立体化学约束的区域，从而生成干扰素同系物的最终模型。

干扰素模拟物

本发明提供了干扰素模拟物。

在一方面，本发明提供了包含在此公开的序列的肽，或其衍生物、活性部分、类似物、变体或模拟物，及其用途。因此，在一个实施方案中，本发明提供了一种干扰素模拟物，其包含如 SEQ ID NO:4 和/或 SEQ ID NO:5 所示的氨基酸序列。在一个实施方案中，将所述干扰素模拟物三维结构中的 α 碳原子骨架与 IFN- α 2b 三维结构中的 α 碳原子骨架以最小二乘法方式进行叠合后，该干扰素模拟物在对应于 IFN α 2b 蛋白质分子中第 25-33 位残基上的各 α 碳原子与 IFN α 2b 蛋白质分子在对应位残基上的 α 碳原子均方根偏差为 3.63 埃 $\pm$ 5%。在某些实施方案中，与 IFN α 2b 对应位残基相比，所述干扰素模拟物在第 25-33 位残基上的 α 碳原子

偏差分别是 3.291 埃 $\pm$ 5%、4.779 埃 $\pm$ 5%、5.090 埃 $\pm$ 5%、3.588 埃 $\pm$ 5%、2.567 埃 $\pm$ 5%、2.437 埃 $\pm$ 5%、3.526 埃 $\pm$ 5%、4.820 埃 $\pm$ 5%和 2.756 埃 $\pm$ 5%。在某些实施方案中，将所述干扰素模拟物三维结构中的 α 碳原子骨架与 IFN- α 2b 三维结构中的 α 碳原子骨架以最小二乘法方式进行叠合后，该干扰素模拟物在对应于 IFN α 2b 蛋白质分子中第 44-52 位残基上的各 α 碳原子与 IFN α 2b 蛋白质分子在对应位残基上的 α 碳原子均方根偏差为 2.90 埃 $\pm$ 5%。在某些实施方案中，与 IFN α 2b 对应位残基相比，所述干扰素模拟物在第 44-52 位残基上的 α 碳原子偏差分别是 1.614 埃 $\pm$ 5%、1.383 埃 $\pm$ 5%、2.735 埃 $\pm$ 5%、2.709 埃 $\pm$ 5%、5.018 埃 $\pm$ 5%、4.140 埃 $\pm$ 5%、3.809 埃 $\pm$ 5%、2.970 埃 $\pm$ 5%和 0.881 埃 $\pm$ 5%。在某些实施方案中，所述干扰素模拟物是功能性模拟物或结构性模拟物。在某些实施方案中，所述干扰素模拟物是本发明重组干扰素（rSIFN-co）的模拟物，进一步地，所述干扰素模拟物不包含干复津。在某些实施方案中，所述干扰素模拟物的三维结构类似于本发明重组干扰素（rSIFN-co）的三维结构，尤其在相应于本发明重组干扰素的 AB 环和 BC 环位置处，两者的三维结构可以是基本上相同或完全相同的。进一步地，所述干扰素模拟物的三维结构包含表 7 中来自第 25-33 位氨基酸残基（AB 环）和/或第 44-52 位氨基酸残基（BC 环）的原子坐标，所述原子坐标任选地在小于约 0.65 埃，优选约 0.5 埃以及更优选约 0.35 埃的保守残基骨架原子优选 C α 原子的均方根偏差内变化。

本发明包含其中个体氨基酸可被在本领域中被认为密切相关的其他氨基酸所取代的变体肽。举例来说，所述个体氨基酸可由以下方式进行取代：可用任何疏水性脂肪族氨基酸取代其他疏水性脂肪族氨基酸；可用任何疏水性芳香族氨基酸取代其他疏水性芳香族氨基酸；可用任何带有极性侧链的中性氨基酸取代其他带有极性侧链的中性氨基酸；可用任何酸性氨基酸取代其他酸性氨基酸；可用任何碱性氨基酸取代其他碱性氨基酸。当在本文中使用时，“模拟物”、“功能性/结构性模拟物”均指具有与在此公开的多肽相同的功能/结构活性的肽变体或有机化合物。这样的模拟物或者类似物的实例包括：被模建以比拟在此公开的干扰素的三维结构（该三维结构包含表 7 所示的重组干扰素的原子坐标），特别是如上所述的氨基酸残基的排列的化合物或肽。因此，当在本文中使用时，“本发明重组干扰素的模拟物”指与具有与本发明重组干扰素（rSIFN-co）相同的功能/

结构活性但不同于本发明重组干扰素的肽变体或有机化合物,尤其是具有与本发明重组干扰素的AB环和/或BC环相同的空间结构但不同于本发明重组干扰素的肽变体或有机化合物。当作为肽变体时,这样的“模拟物”的氨基酸序列一般具有与本发明重组干扰素的氨基酸序列类似的长度,例如可包含约120-200个氨基酸残基,优选约140-180个氨基酸残基,更优选约150-175个氨基酸残基,还更优选约160-170个氨基酸残基,例如约164、165、166或167个氨基酸残基;或者,这样的“模拟物”可以是包含本发明重组干扰素的AB环和/或BC环的具有较短氨基酸序列长度的肽变体,例如其可包含约10-100个氨基酸残基,优选约15-80个氨基酸残基。

可通过本领域通常所知的模建技术生成适合的模拟物或者类似物。包括设计涉及研究功能相互作用的“模拟物”以及设计包含以使之能产生上述相互作用的方式排列的官能团的化合物。

对已知药学活性化合物设计模拟物是一种基于“前导”化合物用于开发药物的已知方法。这一方法可用于获得不易合成或需高价合成的活性化合物,也可用于改良不宜于常规给药的活性化合物;所述不宜于常规给药的活性化合物包括:会在消化道中被蛋白酶快速分解,从而不宜于口服的活性化合物多肽。模拟物设计、合成和测试可用于避免针对目标性质随机筛选大量分子。

在根据具有给定目标特性的化合物/肽设计模拟物的过程中,通常包括以下几步:首先,确定对于决定目标性质起关键和/或重要作用的化合物/肽的特定部分。就肽而言,可通过系统性地改变肽中的氨基酸残基从而实现这样的确定,例如将每个残基依次取代。构成化合物活性区的这些部分或残基被称为其“药效团”。

一旦发现所述药效团,就可根据其物理性质对其结构进行模建;所述物理性质例如立体化学性、键合、大小和/或电荷、该模建使用了来自多种来源例如光谱技术、X-射线衍射和NMR的数据。计算分析、相似性制图(其模拟了药效团的电荷和/或体积,而非原子间键合)以及其他技术可用于该模建过程中。在该方法的变型中,模建配体及其结合伴侣的三维结构。这一方法特别适用于配体和/或结合伴侣在结合中产生构象变化的情况,从而容许在模拟物设计中对该模型作进一步考虑。

然后,选择可将模拟药效团的化学基团移植到其上的模板分子。可便利地选择所述模板分子及移植到其上的化学基团,从而容易地合成所述模拟物;而所合成的模拟物除了保持前导化合物的生物活性外,还可能是药理学可接受的,并且不会在体内降解。通过这一手段获取的模拟物经筛选后,即可得知其是否具有目标性质或者在什么程度上显示了目标性质。然后,可进行进一步的优化和改性,以获得用于体内或临床测试的一种或多种最终的模拟物。

在另一方面,本发明还提供了一种非配体化的分子;所述分子具有在此公开的干扰素的至少一部分。例如,所述非配体化结合的分子可包含 SEQ ID NO: 4 或 SEQ ID NO: 5 所示序列(分别为在此公开的干扰素的 AB 环和 BC 环的序列),进一步地所述非配体化的分子具有如 SEQ ID NO: 4 或 SEQ ID NO: 5 所示序列。

组合物及治疗应用

本发明提供了包含本发明的重组干扰素晶体或本发明的重组干扰素模拟物的组合物。在一个实施方案中,所述组合物是药物组合物。在一个实施方案中,所述药物组合物进一步包含有药学上可接受的载体。

无论是就本发明而言用于人体给药的多肽、抗体、肽、核酸分子、小分子、模拟物还是其他药学上有用的化合物,优选的给药剂量都是“预防有效剂量”或“治疗有效剂量”(当然预防也可被认为是治疗的一个方面),这样的剂量足以显示对个体的有益效果。本发明的实际给药剂量、给药频率以及给药时间随受治疗疾病的性质和严重程度而定。治疗处方,如剂量确定等问题,由医生或其他医务工作者按情况而定。药物组合物可依据情况单独给药或联合给药。

根据本发明并供本发明所用的药物组合物,除活性成分外,可包括:药学上可接受的赋形剂、载体、缓冲剂、稳定剂或其它本领域公知的物质。这类物质应当是无毒且不会影响活性成分效力的物质。载体或其他物质的确切性质依据给药方式而定;所述给药方式包括口服和注射;而注射则进一步包括皮下注射、肌肉注射以及静脉注射等。上述技术和给药方案的实例可见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 16 版, Osol, A. (编), 1980。

在某些实施方案中,所述药物组合物可配制成如下剂型,包括:片剂、胶囊、

口服液、贴剂、注射剂、喷雾剂、栓剂、溶液制剂，推荐的剂型为注射剂。可皮下或静脉注射给药，药物组合物中的载体可使用任何一种适宜的可接受的药物载体，包括粘合剂、崩解剂、润滑剂、填充剂、增溶剂、缓冲剂、防腐剂、增稠剂、配合剂和其他佐剂。

根据本发明的不同目的，“药学上可接受的载体”是指任何标准的药用载体。例如公知的适当载体包括但不限于任何标准药用的载体如：磷酸盐缓冲液及各种润湿剂。其它载体可能包括用于片剂、颗粒剂及胶囊等的添加剂。典型的载体常含有如：淀粉、乳液、糖、纤维素、某种类型的粘土、明胶、硬脂酸或其盐类、硬脂酸镁或硬脂酸钙、滑石、植物油脂、树胶、乙二醇或其它已知的赋形剂。这些载体中也可能还含有调味剂及增色剂及其它成分。这些载体中的成分可用公知的传统方法调制。

进一步地，由于本发明重组干扰素的模拟物具有本发明重组干扰素的 AB 环和/或 BC 环结构（如上述特定的 AB 环和/或 BC 环空间结构），因此预计其能与本发明的重组干扰素一样，用于治疗病毒性疾病和/或肿瘤。

因此，在另一方面，本发明提供了本发明的重组干扰素晶体、干扰素模拟物或包含上述晶体或模拟物的组合物在制备用于治疗病毒性疾病和/或肿瘤的药物中的应用。

在另一方面，本发明提供了一种治疗病毒性疾病和/或肿瘤的方法，所述方法包括向受试者施用有效量的本发明的重组干扰素晶体、干扰素模拟物或包含上述晶体或模拟物的组合物。

在另一方面，本发明还提供了一种用于治疗病毒性疾病和/或肿瘤的药物组合物，所述药物组合物包含有效量的本发明的重组干扰素晶体、干扰素模拟物或包含上述晶体或模拟物的组合物。

在某些实施方案中，所述病毒性疾病可包括：甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、其它类型的肝炎、由 Epstein-Barr 病毒、人体免疫缺陷病毒（HIV）、埃博拉病毒、严重急性呼吸道综合征病毒（SARS）、流感病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、或其它类型的疱疹病毒、乳头多瘤空泡病毒、痘病毒、小核糖核酸病毒、腺病毒、鼻病毒、I 型人类 T 细胞白血病病毒、或者 II 型人类 T 细胞白血病病毒，或者 III 型人类 T 细胞白血病病毒引起的病毒感染。

在某些实施方案中，所述肿瘤是癌症、实体瘤，所述肿瘤可包括：皮肤癌、

基底细胞癌及恶性黑色素瘤、肾细胞癌、肝癌、甲状腺癌、鼻咽癌、实体肿瘤、前列腺癌、胃/腹癌、食道癌、直肠癌、胰癌、乳腺癌、卵巢癌、浅表膀胱癌、血管瘤、表皮样癌、子宫颈癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、神经胶质瘤、血癌、急性血癌、慢性血癌、慢性骨髓性白血病、毛细胞白血病、淋巴腺瘤、多发性骨髓瘤、红血球过多病、卡波济氏肉瘤。

本发明将通过下列实施例得以详细描述，所述实施例仅作为解释说明目的，并不意在限制本发明的范围。可对本发明进行修改而不背离的本发明的范围。

所有出版物、专利和专利申请在此以其整体并入作为参考，如同每篇独立出版物、专利或专利申请被明确且单独地指出以其整体并入作为参考一样。

具体实施方式

实施例 1

重组干扰素 rSIFN-co 的制备

本实施例为重组干扰素 rSIFN-co (原液) 的制备方法 (具体参见美国专利第 7,364,724 号说明书实施例 1 和 2 以及中国专利公开号 CN1740197A 说明书中第 11-17 页记载的方法)。

一、基因克隆:

根据已发表的干复津的编码 DNA 序列及推断的氨基酸序列资料 (Klein ML 等, Structural characterization of recombinant consensus interferon-alpha. Journal of Chromatography, 1988, 454: 205- 215), 利用大肠杆菌优先表达密码子 (The Wisconsin Package, by Genetics Computer Group, Inc. Copyright 1992, Medison, Wisconsin, USA), 在保证氨基酸序列不变的情况下, 对其 DNA 编码序列进行分子设计, 然后人工合成 rSIFN-co 全长 cDNA 编码基因。

合成 rSIFN-co cDNA 序列

rSIFN-co cDNA 5'-端和 3'-端半分子的合成

用 PCR 方法直接合成 rSIFN-co cDNA 5'-端 280bp (I 片段) 和 3'-端 268bp (II 片段) 两个 cDNA 半分子。片段 I 的 3'-端与片段 II 的 5'-端有 41bp 的核苷酸序列重叠互补。

化学合成如下寡聚脱氧核苷酸片段

Oligomer A:

5'ATGTGCGACCTGCCGCAGACCCACTCCCTGGGTAACCGTCGTGCTCTGATCCTGCTG
GCTCAGATGCGTCGTATCTCCCCGTTCTCCTGCCTGAAAGACCGTCACGAC3'

Oligomer B:

5'CTGAAAGACCGTCACGACTTCGGTTTCCCGCAGGAGAGGTTCGACGGTAACCAAGTT
CCAGAAAGCTCAGGCTATCTCCGTTCTGCACGAAATGATCCAGCAGACCTTC3'

Oligomer C:

5'GCTGCTGGTACAGTTCGGTGTAGAATTTTCCAGCAGGGATTCGTCCCAAGCAGCGG
AGGAGTCTTTGGTGGAGAACAGGTTGAAGGTCTGCTGGATCATTTTC3'

Oligomer D:

5'ATCCCTGCTGGAAAAATTCTACACCGAACTGTACCAGCAGCTGAACGACCTGGAAGC
TTGCGTTATCCAGGAAGTTGGTGTGAAGAAACCCCGCTGATGAAC3'

Oligomer E:

5'GAAGAAACCCCGCTGATGAACGTTGACTCCATCCTGGCTGTTAAAAAATACTTCCAG
CGTATCACCTGTACCTGACCGAAAAAAAATACTCCCCGTGCGCTTGGG3'

Oligomer F:

5'TTATTCTTTACGACGCAGACGTTCTCCTGCAGGTTGGTGGACAGGGAGAAGGAACGCAT
GATTCAGCACGAACAACCTCCCAAGCGCACGGGGAGTATTTTTTTTCGGTCAGG3'

(2) PCR 反应

PCR 反应 I 合成 rSIFN-co 5'-端半分子: 用寡聚脱氧核苷酸片段 B 作为模板, A 和 C 两个寡聚脱氧核苷酸片段作为引物, 进行 PCR 反应合成长度为 280bp 的 rSIFN-co 5'-端半分子产物。

PCR I 反应混合物如下: (单位: μl) (总体积: 50 μl)

无核酸酶消毒蒸馏水	39
10 × Pfu 反应缓冲液 (美国 Stratagen 公司生产)	5
dNTP 混合物 (每一 dNTP 浓度为 2.5mmol/L)	2
A 片段引物 (25 $\mu\text{mol/L}$)	1
C 片段引物 (25 $\mu\text{mol/L}$)	1

B 片段模板 (1 μ mol/L)	1
Pfu DNA 聚合酶 (美国 Stratagen 公司生产) (25U/ μ l)	1

PCR I 反应周期为:

95°C 2' → (95°C 45" → 65°C 1' → 72°C 1') × 25 周期 → 72°C 10' → 4°C

PCR 反应 II 合成 rSIFN-co 3'-端半分子: 用寡聚脱氧核苷酸片段 E 作为模板, D 和 F 两个寡聚脱氧核苷酸片段作为引物, 进行 PCR 反应合成长度为 268bp 的 rSIFN-co 3'-端半分子产物。

PCR II 反应混合物如下: (单位: μ l) (总体积: 50 μ l)

无核酸酶消毒蒸馏水	39
10 × Pfu 反应缓冲液 (美国 Stratagen 公司生产)	5
dNTP 混合物 (每一 dNTP 浓度为 2.5mmol/L)	2
D 片段引物 (25 μ mol/L)	1
E 片段引物 (25 μ mol/L)	1
F 片段模板 (1 μ mol/L)	1
Pfu DNA 聚合酶 (美国 Stratagen 公司生产) (25U/ μ l)	1

PCR II 反应条件和周期同 PCR I。

rSIFN-co 全长 cDNA 分子的组装

采用“重叠-延伸 PCR”方法将上述 PCR 合成的 I 和 II 片段组装在一起从而得到完整的 rSIFN-co cDNA 全长分子序列。并且在其 5'-端和 3'-端分别引入 Nde I 和 Pst I 限制性酶切位点, 以便于将 rSIFN-co cDNA 序列克隆到质粒载体中去。

(1) 化学合成引物

Oligomer G: 5'ATCGGCCATATGTGCGACCTGCCGCAGACCC3'

Oligomer H: 5'ACTGCCAGGCTGCAGTTATTCTTTACGACGCAGACGTTCC3'

(2) “重叠-延伸 PCR”反应

PCR 反应混合物: (单位: μ l) (总体积: 50 μ l)

无核酸酶消毒蒸馏水	38
10 × Pfu 反应缓冲液 (美国 Stratagen 公司生产)	5
dNTP 混合物 (每一 dNTP 浓度为 2.5mmol/L)	2

引物 G (25 μ mol/L)	1
引物 H (25 μ mol/L)	1
*片段 I PCR 产物 (1 μ mol/L)	1
*片段 II PCR 产物 (1 μ mol/L)	1
Pfu DNA 聚合酶 (美国 Stratagen 公司生产) (25U/ μ l)	1

注: 用美国 Stratagen 公司生产的 StrataPrep PCR 纯化试剂盒将 PCR 产物先进行分离纯化, 然后溶于消毒蒸馏水中。

PCR 反应条件及周期同前述 PCR I。

rSIFN-co 基因的克隆及序列分析

选用 pLac T7 质粒作为 rSIFN-co cDNA 基因克隆的载体。pLac T7 质粒是经 pBluescript II KS (+) 质粒 (美国 Stratagen 公司生产) 改造而成。

用 StrataPrep PCR 纯化试剂盒(美国 Stratagen 公司生产)将含 rSIFN-co 全长 cDNA PCR 产物进行纯化, 然后用 NdeI 和 PstI 进行酶切; 同时将 pLac T7 质粒进行 NdeI 和 PstI 双重酶切。将这二种酶切 DNA 片段在 1% 琼脂糖胶上进行电泳分离, 然后用美国 Promega 公司的 Winzard DNA 纯化试剂盒从胶中回收, 纯化 507bp 长的 rSIFN-co DNA 片段和 2.9kb 的质粒酶切 DNA 片段。将二者经 T4 DNA 连接酶催化连接成重组质粒。将连接反应混合物转化 DH5 α 感受态细胞 (美国 Gibco 公司生产)。经 37 $^{\circ}$ C 过夜培养后, 挑选阳性重组菌落, 命名为 pHY-1。

按 DNA 序列分析试剂盒 (SequiThermTM Cycle Sequencing Kit, 购自美国 Epicentre Technologies 公司) 说明书进行 DNA 序列测定反应, 其中引物为通用 T7 和 T3 引物, DNA 测序结果显示其与理论设计相符。

纯化的重组 rSIFN-co 蛋白进行 N-末端 16 个氨基酸及 C-末端 4 个氨基酸序列测定。其结果为:

N 端:

Cys-Asp-Leu-Pro-Gln-Thr-His-Ser-Leu-Gly-Asn-Arg-Arg-Ala-Leu-

其 N-末端的甲硫氨酸 (Met) 在成熟蛋白中被切除。

C 端:

Arg-Arg-Lys-Glu-COOH。

rSIFN-co 全长核苷酸序列如 SEQ ID NO:2 所示, 氨基酸序列如 SEQ ID NO:1 所示。

表达载体的构建、转化、酶切鉴定及其遗传稳定性

表达载体的构建、转化

将大肠杆菌表达载体 pBAD18 质粒先经 Nde I 酶解, 使质粒线性化 (Linearized), 然后用 Xba I 进行充分酶解。经 1% 琼脂糖凝胶电泳, 再用德国 QIAGEN 公司生产的 QIAEX II 试剂盒纯化, 得到 pBAD18 经 Nde I 和 Xba I 消化的 4.8kb 片段。

与此同时将 pHY-1 质粒进行 Nde I 和 Xba I 双酶切, 同样经 1% 琼脂糖凝胶电泳分离后, 纯化出 715bp 大小的序列片段。将上述 4.8kb 的 pBAD18 片段与 715bp 的 rSIFN-co 和 pBAD18 酶切片段在 T4 DNA 连接酶催化下连接成重组质粒。将连接反应物转化 DH5 α 感受态细胞, 然后将转化细胞涂于 LB-Amp 琼脂平板, 置 37°C 培养过夜。

阳性克隆菌株的筛选

随机从上述 LB 平板中挑起单个细菌菌落, 用核酸内切酶酶解, PCR 分析的方法筛选含 rSIFN-co 全长编码序列的重组质粒菌株。将其中一个 PCR 阳性重组质粒命名为 pHY-5。将含有 pHY-5 质粒的菌株命名为 PVIII, 扩增后加入甘油冻存液冻存于 -80°C 备用。

rSIFN-co 基因在 E.coli LMG194 中的高效表达

在 pHY-5 质粒中, rSIFN-co 基因处于强启动子 P_{BAD} 的调控之中, 而 P_{BAD} 又受 Ara C 蛋白的调控。Ara C 是由位于同一质粒中的 ara C 基因编码的蛋白质。在没有阿拉伯糖存在的情况下, Ara C 二聚体与 O₂ 及 I₂ 结合形成一个 210bp 的环。这一结构导致转录的完全抑制。当加入阿拉伯糖时, Ara C 二聚体与 O₂ 脱离, 并转而与 I₁ 和 I₂ 结合, 解除对转录的抑制。阿拉伯糖结合失活、抑制、及激活 P_{BAD} 启动子的转录, 从而刺激 P_{BAD} 介导高水平的 rSIFN-co 表达。rSIFN-co 表达量可达菌体总蛋白的 50%。

二、分离纯化:

(1)、制备生产菌种: 将含有表达载体 pHY-5 的 E. coli LMG194 工程菌种

接种在 LB 培养基中, 37℃, 摇瓶振荡 (200 rpm) 培养过夜 (约 18 小时), 细菌培养液中加入 50 % 浓度为 30 % 的甘油, 混匀分装成 1 ml 每支, -20℃ 保存, 作为生产菌种;

(2)、制备 I 级种子菌: 将生产菌种按 1 % 的比例接入 LB 培养基 (1 L 中含有胰蛋白胨 10 g, 酵母膏 5 g, 氯化钠 10 g), 37℃, 200rpm 培养过夜, 作为 I 级种子菌;

(3)、发酵、收菌: 将 I 级种子菌再按 10 % 的比例加入 RM 培养基 (1 L 中含有酪蛋白 20 g, 氯化镁 1 mmol/L (0.203 g), 磷酸氢二钠 4 g, 磷酸二氢钾 3 g, 氯化钠 0.5 g, 氯化铵 1 g) 中, 37℃, pH 7.0, 发酵至 OD₆₀₀ 值 2.0 左右加入阿拉伯糖 (20 %) 至终浓度 0.02% 诱导, 4 小时后收菌, 离心, 得到菌体沉淀;

(4)、制备包涵体: 将离心后的菌体沉淀用适量缓冲液 A (100 mmol/L Tris 盐酸 pH 7.5, 10 mmol/L EDTA, 100 mmol/L 氯化钠) 重混悬, 置 -20℃ 冷冻过夜, 取出融化后, 匀浆机破菌, 离心, 再用缓冲液 B (50 mmol/L Tris 盐酸 pH 7.5, 1 mol/L 尿素, 10 mmol/L EDTA, 0.5% Triton X-100)、缓冲液 C (50 mmol/L Tris 盐酸、pH 7.5, 2 mol/L 尿素, 10 mmol/L EDTA, 0.5% Triton X-100) 分别洗涤沉淀两次, 再用蒸馏水洗涤一次, 得到包涵体;

(5)、复性处理: 用 6 mol/L 盐酸胍 (或尿素) 溶解包涵体得到稍浑浊的变性液, 10000 rpm 高速离心, 取上清液测定变性液的蛋白浓度; 按终蛋白浓度 0.3 mg/ml, 分三次将变性液加入已配制好的复性液 (0.5 mol/L 精氨酸, 150 mmol/L Tris 盐酸 pH 7.5, 0.2 mmol/L EDTA) 中, 并在 4℃ 连续搅拌过夜 (约 18 小时); 然后, 依次用 10 倍体积的 10 mmol/L 磷酸盐缓冲液 (PB)、和 5 mmol/L 的磷酸盐缓冲液及蒸馏水透析; 透析完毕, 用 2 mol/L 的醋酸 - 醋酸钠 (pH 5.0) 调 pH, 静置, 过滤;

(6)、HS 阳离子柱层析: 柱体先用 20 mmol/L 的醋酸 - 醋酸钠 (pH 5.0) 平衡, 将步骤 (5) 得到的复性产物以 30 ml/min 的速度上样, 用 20 个柱体积的 20 mmol/L 醋酸 - 醋酸钠 (pH 5.0), 洗脱杂蛋白; 接着, 用 5 个柱体积含 0.15 mol/L 氯化钠的 20 mmol/L 醋酸 - 醋酸钠 (pH 5.0), 洗脱杂蛋白。然后, 再用 3 个柱体积含 0.18 mol/L 氯化钠的 20 mmol/L 醋酸 - 醋酸钠 (pH 5.0), 洗脱杂蛋白; 最后, 用含 0.25 mol/L 氯化钠的 20mmol/L 醋酸 - 醋酸钠 (pH 5.0) 解离目标蛋

白, 得到 HS 解离蛋白液;

(7)、铜离子亲和层析 (chelating sepharoseTM fast flow): 将 HS 解离蛋白液加入 0.2 mol/L、pH 6.6 的 PB 缓冲液中, 用 4 mol/L 的氯化钠调到含 1 mol/L 氯化钠, pH 6.0, 备上样; 柱体用含 1 mol/L 氯化钠的 50 mmol/L 磷酸氢二钠缓冲液 (pH 5.5) 平衡, 以 1 ml/min 的速度上样; 接着, 用 50 mmol/L 磷酸氢二钠缓冲液 (pH 5.0), 洗脱杂蛋白; 再用 50 mmol/L 磷酸氢二钠缓冲液 (pH 4.0), 洗脱杂蛋白; 然后, 再用 50 mmol/L 磷酸氢二钠缓冲液 (pH 3.6), 解离目标蛋白, 得到螯合柱解离目标蛋白液;

(8)、HS 柱层析: 将螯合柱解离目标蛋白液稀释 30 倍, 并将 pH 调至 5.0, 上 HS 柱, 以含 0.5 mol/L 氯化钠的 PB 缓冲液 (pH 7.0) 解离, 收集, 即得所述的重组干扰素 (原液)。

实施例 2

重组干扰素制剂

冻干注射剂 (冻干粉) 的配方

本发明 rSIFN-co 原液	34.5 μ g/ml
pH 7.0 的磷酸盐缓冲液	10mmol/L
甘氨酸	0.4mol/L

制备工艺: 按配方称料, 无菌无热原注射水溶解, 0.22 μ m 孔径滤膜过滤除菌, 于 6-10 $^{\circ}$ C 保存, 取样作无菌和热原检查合格后分装西林瓶中, 每瓶 0.3-0.5 的单次剂量, 分装后放置至冻干机中冷冻干燥。

水溶液注射剂的配方

本发明 rSIFN-co 原液	34.5 μ g/ml
pH 7.0 的磷酸盐缓冲液	25mmol/L
氯化钠	0.4mol/L

制备工艺: 按配方称料, 无菌无热原注射水溶解, 0.22 μ m 孔径滤膜过

滤除菌，于 6-10℃保存，取样作无菌和热原检查合格后分装于密闭容器中，每瓶 0.3-0.5 的单次剂量，分装后成品置 2-10℃暗处保存。

实施例 3

rSIFN-co 与干复津抗人乳腺癌细胞的体外实验研究

本实施例为重组干扰素 rSIFN-co 及干复津抗人乳腺癌细胞的体外实验研究。

分别以本发明所述重组干扰素 rSIFN-co 和美国安进公司生产的干复津为试验药物，考察其对乳腺癌 MCF-7 细胞及耐药株 MCF-7/ADR 细胞增殖、凋亡及癌基因表达的影响。

一、实验方法

1. 细胞培养

将人乳腺癌细胞株 MCF-7 细胞及人乳腺癌阿霉素耐药株 MCF-7/ADR 细胞分别培养于 25cm² 或 75cm² 培养瓶中，细胞长满瓶底后，以 0.25%胰酶消化传代，取对数生长期细胞进行实验。

2. MTT 比色法检测不同浓度的 rSIFN-co 对细胞增殖的影响

实验分组：每株细胞分 3 大组共 11 小组：rSIFNco 组（0.02、0.078、0.313、1.25、5.0μg/ml）、干复津组（0.02、0.078、0.313、1.25、5.0μg/ml）、空白对照组（含 10%小牛血清的 RPMI1640 培养液（美国 Sigma 公司），也称为 RPMI1640 完全培养基），其中用 RPMI1640 完全培养基将 rSIFNco 和干复津稀释成所需浓度（使乙醇浓度<1%），4℃保存。

取对数生长期的 MCF-7 细胞、MCF27/ADR 细胞，用含 10%小牛血清的 RPMI1640 培养液，配制成 1.25×10^5 /mL 的细胞悬液，台盼蓝法测细胞活率 > 95%，将细胞接种于 96 孔培养板上，每孔 100μL。按上述分组加入药物后 24h、48h、72h，常规 MTT 法检测细胞的增殖（在酶标仪上于波长 490nm 处检测吸光度）。每组设 2 个复孔作为平行样。以上实验重复 3 次，按照以下公式计算不同药物浓度及作用时间对细胞株的生长抑制率：

增殖抑制率（%）=（对照组 A 值-实验组 A 值）/对照组 A 值×100%。

3. 流式细胞仪（FCM）检测细胞凋亡

实验分组: 每株细胞分 3 组, 分别为 rSIFN-co (5 μ g/mL) 组、干复津 (5 μ g/mL) 组、及空白对照组 (含 10% 小牛血清的 RPMI1640 培养液)。

FCM 检测: 分别收集加入药物作用 48h 后各组细胞, 制成单细胞悬液, 采用碘化丙啶 (PI) 染料, 用 Elite Esp 型流式细胞仪 (美国 Coulter 公司) 测定凋亡率, 用随机所附软件对测量值进行分析。以上实验重复 3 次。

4. 免疫组化检测各组细胞癌基因的蛋白表达

实验分组: 每株细胞分 3 组。向 MCF-7 细胞培养液中加入 rSIFN-co (5 μ g/mL)、干复津 (5 μ g/mL)、及含 10% 小牛血清的 RPMI1640。MCF-7/ADR 细胞培养液中加入 rSIFN-co (5 μ g/mL)、干复津 (5 μ g/mL)、及含 10% 小牛血清的 RPMI1640。

免疫组化检测 P53、Bcl-2、CerbB-2 蛋白的表达: 将细胞爬片所用的盖玻片先经酸处理后洗涤干净、高压灭菌, 放入 6 孔培养板中。取对数期生长的 MCF27 细胞、MCF27/ADR 细胞, 用 0.25% 胰酶消化成单细胞悬液, 接种至 6 孔板中, 每孔 1×10^5 , 37 $^{\circ}$ C、CO₂ 孵箱培养 24h, 待细胞贴壁后, 分别加入各组药物, 处理 48 h 后, 取出盖玻片, 采用常规免疫组化 SABC 法染色, 一抗浓度均为 1:100。

结果判定标准: 染色结果判定参照 Volm 的方法 (Volm M 等, European Journal of Cancer, 1997, 33(3):691-693), 以细胞胞核 (P53)、胞浆 (Bcl-2) 或胞膜 (CerbB-2) 内出现黄色或棕黄色颗粒者为阳性。高倍镜下 (400 $\times$) 对每张玻片随机选取 5 个视野, 每个视野计数 200 个细胞。每组细胞的表达由两方面共同决定。阳性染色深度: 按每个细胞着色深浅计分, 无着色计 0 分, 浅黄色计 1 分, 棕黄色计 2 分, 棕褐色计 3 分, 其平均值即为该组细胞的平均染色深度; 阳性细胞百分比: 未见染色为 0 分, 染色细胞 < 25% 为 1 分, 25% ~ 50% 为 2 分, > 50% 为 3 分。两项的总和, 得分 0 ~ 分判为表达阴性, 2 ~ 分判为阳性, 4 ~ 6 分判为强阳性。使用双盲法进行 (染色者及结果观察者均不知玻片的分组情况)。

二、统计学方法

对试验数据进行统计学处理: 所有试验数据, 经 SPSS 11.5 统计软件包处理, 采用 t 检验、方差分析和秩相关分析; $P < 0.05$, 认为差异有统计学意义。

三、实验结果

1. 对 MCF-7 细胞、MCF-7/ADR 细胞增殖的影响

(1) MCF-7 细胞: rSIFN-co 能抑制 MCF-7 细胞的增殖。浓度分别为 0.02、0.078、0.313、1.25、5.0 $\mu\text{g/mL}$ 的 rSIFN-co 和干复津作用的各细胞组的吸光度 OA, 与空白对照组比较均显著降低, 经方差分析, 早期 (24h、48h) rSIFN-co 与干复津对 MCF-7 细胞抑制作用的差异无统计学意义 ($P>0.05$), 但作用 72h 后, 除最低浓度 0.02 $\mu\text{g/mL}$ 外, rSIFN-co 的抑制率均较相同浓度干复津的抑制率更高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1-1。

表 1-1 对 MCF-7 细胞体外生长的抑制率 (% , n=6)

剂量 ($\mu\text{g/mL}$)		24h	48h	72h
干复津	0.02	8.59 $\pm$ 2.26	8.28 $\pm$ 2.27	10.43 $\pm$ 3.59
	0.078	13.84 $\pm$ 1.96	7.80 $\pm$ 2.01	9.47 $\pm$ 2.48
	0.312	15.53 $\pm$ 1.51	9.30 $\pm$ 3.28	13.39 $\pm$ 4.37
	1.25	17.58 $\pm$ 0.62	12.76 $\pm$ 1.63	14.41 $\pm$ 0.83
	5.0	19.98 $\pm$ 5.22	26.69 $\pm$ 3.47	24.93 $\pm$ 2.53
rSIFN-co	0.02	7.78 $\pm$ 4.32	11.60 $\pm$ 0.77	12.53 $\pm$ 0.70
	0.078	15.71 $\pm$ 3.68	13.03 $\pm$ 3.27	16.77 $\pm$ 2.22*
	0.312	17.49 $\pm$ 1.34	14.80 $\pm$ 2.40	22.73 $\pm$ 6.06*
	1.25	20.07 $\pm$ 1.01	24.65 $\pm$ 2.18	27.62 $\pm$ 1.81*
	5.0	24.79 $\pm$ 4.01	30.77 $\pm$ 3.09	44.75 $\pm$ 2.32*

* $P<0.05$, vs 干复津

(2) MCF-7/ADR 细胞: rSIFN-co 能抑制 MCF-7/ADR 细胞的增殖。浓度分别为 0.02、0.078、0.313、1.25、5.0 $\mu\text{g/mL}$ 的 rSIFN-co 和干复津作用的各细胞组的吸光度 OA, 与空白对照组比较均显著降低, 经方差分析, 除最低浓度 0.02 $\mu\text{g/mL}$ 外, rSIFN-co 的抑制率均较相同浓度干复津的抑制率更高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1-2。

表 1-2 对 MCF-7/ADR 细胞体外生长的抑制率 (% , n=6)

剂量 ($\mu\text{g/mL}$)		24h	48h	72h
干复津	0.02	16.36 $\pm$ 0.96	24.97 $\pm$ 0.33	28.87 $\pm$ 6.20
	0.078	23.01 $\pm$ 2.11	28.04 $\pm$ 0.85	30.90 $\pm$ 3.34
	0.312	26.69 $\pm$ 2.49	29.64 $\pm$ 2.78	43.02 $\pm$ 2.11
	1.25	31.64 $\pm$ 1.17	49.87 $\pm$ 1.74	46.68 $\pm$ 2.42
	5.0	37.61 $\pm$ 0.96	57.24 $\pm$ 0.80	62.52 $\pm$ 4.01
rSIFN-co	0.02	16.24 $\pm$ 2.30	34.20 $\pm$ 1.80	34.80 $\pm$ 1.38
	0.078	29.70 $\pm$ 1.40*	33.92 $\pm$ 1.35*	48.71 $\pm$ 1.04*
	0.312	33.46 $\pm$ 1.04*	41.52 $\pm$ 5.27*	47.71 $\pm$ 0.40*
	1.25	38.80 $\pm$ 2.16*	52.50 $\pm$ 0.73*	52.70 $\pm$ 1.01*
	5.0	48.36 $\pm$ 6.52*	67.65 $\pm$ 4.40*	69.44 $\pm$ 0.95*

* $P < 0.05$, vs 干复津

2. 对 MCF-7 细胞、MCF-7/ADR 细胞凋亡的影响

与空白对照组相比, 作用 48h 后, $5\mu\text{g/mL}$ 的 rSIFN-co 和干复津均能诱导 MCF-7 细胞凋亡, 与对照组相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), $5\mu\text{g/mL}$ 的 rSIFN-co 和干复津均能诱导 MCF-7/ADR 细胞凋亡, 与对照组相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。相同浓度的 rSIFN-co 较干复津对 MCF-7 细胞、MCF-7/ADR 细胞的诱导凋亡作用更显著, 两者差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 1-3。

表 1-3 作用 48h 时乳腺癌细胞凋亡率的变化 (% , $n=6$)

	空白对照	干复津	rSIFN-co
MCF-7	7.27 ± 1.19	$19.67 \pm 0.95^*$	$23.10 \pm 0.80^* \blacktriangle$
MCF-7/ADR	8.40 ± 0.70	$34.80 \pm 3.20^*$	$65.63 \pm 4.60^* \blacktriangle$

* $P < 0.01$, vs 对照; $\blacktriangle P < 0.01$, vs 干复津

3. 对各组细胞 P53、CerbB-2 和 Bcl-2 蛋白表达的影响

在 MCF-7 细胞中, rSIFN-co 处理后能下调 P53 表达, 与对照组相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但干复津处理后, 虽然 P53 表达有一定程度下降, 但与对照组相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 在 MCF-7/ADR 细胞中, rSIFN-co 和干复津均能下调 P53 表达, 与对照组相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但相同浓度的 rSIFN-co 与干复津相比, 两者间无明显差异 ($P > 0.05$)。

在 MCF-7 和 MCF-7/ADR 细胞中, rSIFN-co 处理后均能下调 CerbB-2 表达, 与对照组相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 干复津处理后, 虽然 CerbB-2 表达均有一定程度下降, 但与对照组相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

在 MCF-7 细胞中, rSIFN-co 和干复津处理均能上调 Bcl-2 表达, 与对照组相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 且 rSIFN-co 上调 Bcl-2 表达的作用较干复津更显著, 两者差异有统计学意义 ($P = 0.001$); 在 MCF-7/ADR 细胞中, rSIFN-co 和干复津处理均能上调 Bcl-2 表达, 与对照组相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

结果详见表 1-4。

表 1-4 作用 48h 后对乳腺癌细胞 P53、CerbB-2、Bcl-2 表达的影响 ($n=5$)

组别		空白对照组	干复津	rSIFN-co
P53	MCF-7	4.17 ± 0.0120	3.78 ± 0.0851	$2.62 \pm 0.0208 \star$
	MCF-7/ADR	4.09 ± 0.0361	$2.68 \pm 0.0100 \star$	$2.60 \pm 0.0089 \star$
CerbB-2	MCF-7	4.08 ± 0.0322	3.15 ± 0.3469	$2.61 \pm 0.0120^*$
	MCF-7/ADR	4.06 ± 0.0030	3.82 ± 0.0404	$3.70 \pm 0.0291^*$

Bcl-2	MCF-7	2.59±0.0153	3.93±0.0306*	4.02±0.0252*
	MCF-7/ADR	3.64±0.0252	3.93±0.0176*	4.02±0.0145*

★ $P < 0.05$, * $P < 0.01$, vs 对照

实施例 4

rSIFN-co 与干复津抗宫颈癌细胞的体外实验研究

本实施例为重组干扰素 rSIFN-co 及干复津对宫颈癌细胞的生长抑制及促凋亡作用的体外实验研究。

分别以本发明所述重组干扰素 rSIFN-co 和美国安进公司生产的干复津为试验药物, 观察其对宫颈癌 Caski 细胞 (HPV16+) 细胞的生长抑制以及促凋亡作用。

一、实验方法

1、Caski 细胞生长抑制试验

1.1 细胞培养与分组

用含 10 %小牛血清的 RPMI-1640 培养液稀释药品, 在 96 孔培养板中培养宫颈癌 Caski 细胞。以培养液调定细胞数为 $1 \times 10^5/\text{ml}$ 制成单细胞悬液, 在培养板各孔中加入 100 μl 细胞悬液。向培养板中分别加入 rSIFN-co 和干复津, 每种药物的浓度梯度为 0.156 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、0.625 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 和 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 并设置对照组 (含 10 %小牛血清的 RPMI-1640 培养液), 每个浓度设 3 个复孔。放置于 37℃、5% CO_2 孵箱培养 72 小时。

1.2 MTT 法检测细胞生长抑制率

配制 MTT 试剂 (美国 Sigma 公司), 使其浓度为 5mg/ml。培养板各孔分别加入 10 μl MTT 液, 轻微震荡使其混匀, 放置于 37℃, 5% CO_2 孵箱中反应 4 小时后, 见培养板孔底部出现蓝色结晶。弃去培养板中上清液, 每孔加入 100 μl 二甲基亚砜, 室温下待结晶溶解, 在 570nm 波长酶标仪读取 OD 值。

1.3 计算细胞生长抑制率

细胞生长抑制率 = $(1 - \text{样品孔 OD 值} / \text{对照孔 OD 值}) \times 100\%$ 。

2、Caski 细胞凋亡试验

2.1 细胞培养与分组

分7组在含10%灭活小牛血清的RPMI-1640培养液中培养宫颈癌Caski细胞,第1组直接用培养液培养72小时,作为对照组;第2-4组rSIFN-co浓度分别为0.156 μ g/ml、0.625 μ g/ml、2.5 μ g/ml;第5-7组干复津浓度分别为0.156 μ g/ml、0.625 μ g/ml、2.5 μ g/ml。

2.2 流式细胞仪检测Caski细胞凋亡率

收集每组细胞至离心管中以1000r/min离心5分钟,弃去上清液,采用AnnexinV/PI双染色法检测细胞凋亡。每样本细胞数约为 1×10^6 个,用孵育缓冲液洗1次,1000r/min离心5分钟,用100 μ l的标记液重悬细胞,室温下避光孵育15分钟,以1000r/min离心5分钟沉淀细胞,孵育缓冲液洗1次,加入荧光溶液在4℃下孵育20分钟,避光并不时震动,以流式细胞仪检测。

二、统计学处理

所有定量分析数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析不同药物、不同浓度组之间的差异,应用SPSS 14.0软件包进行统计学分析。

三、实验结果

1、对Caski细胞生长抑制的作用

rSIFN-co和干复津对Caski细胞的生长有抑制作用,这种作用随干扰素作用浓度的增加而升高。rSIFN-co与干复津相比,在0.625、2.5、10 μ g/ml浓度时对Caski细胞生长的抑制作用高于干复津,两者差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表2-1。

表2-1 对宫颈癌细胞的抑制作用($\bar{x} \pm s$)

药物浓度(μ g/ml)	细胞生长抑制率	
	rSIFN-co	干复津
0.156	8.6 ± 2.1	7.3 ± 2.2
0.625	17.6 ± 3.3 ①	7.4 ± 4.0
2.5	42.7 ± 1.5 ①	9.7 ± 1.6
10	67.3 ± 4.4 ①	53.0 ± 5.8

①与同浓度干复津组比较, $P < 0.01$ 。

2、促进Caski细胞凋亡的作用

rSIFN-co和干复津都有促进宫颈癌细胞凋亡的作用,这种作用随药物浓度的增加而明显;rSIFN-co在低浓度(0.156 μ g/ml)时对宫颈癌细胞的促凋亡作用强于干复津的作用,两者差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表2-2。

表 2-2 促进宫颈癌细胞凋亡的作用 ($\bar{x} \pm s$)

药物浓度 ($\mu\text{g/ml}$)	细胞生长抑制率	
	rSIFN-co	干复津
0	21.3 ± 3.9	21.3 ± 3.9
0.156	53.5 ± 4.6 ①②	47.6 ± 3.1 ①
0.625	64.9 ± 3.3 ①	67.1 ± 3.6 ①
2.5	74.4 ± 1.3 ①	72.0 ± 2.6 ①

①与对照比较, $P < 0.01$;②与同浓度干复津组比较, $P < 0.01$ 。

实施例 5

rSIFN-co 与干复津的人体药动力学及生物等效性研究

本实施例为重组干扰素 rSIFN-co 及干复津人体药动力学及生物等效性的研究。分别以本发明所述重组干扰素 rSIFN-co 和美国安进公司生产的干复津为试验药物, 对其人体药动力学和生物等效性进行比较研究。

干扰素在健康人体内的药物代谢动力学研究是干扰素研究的难点。由于药用干扰素注射后在血浆中的干扰素水平均系微量, 用酶联免疫吸附测定 (ELISA) 或病毒细胞病变抑制法都难以直接在健康成人血清中将其测出。目前, 干扰素的药物代谢动力学研究所采用的检测指标一般是 2',5'-OAS (2-5A 寡聚核苷酸酶), 它既是干扰素的诱生产物, 又是其药效活力的代表。

一、对象与方法

1. 对象

纳入健康男性志愿者 18 名, 年龄 (22.8 ± 1.4) 岁, 身高 (170 ± 5.0) cm, 体重指数 20.5 ± 2.4 [体重 (59.4 ± 7.2) kg]。受试者经全面体格检查、实验室检查 (包括血液学、尿常规、肝肾功) 及心电图检查均正常。自受试前 4 周起未使用过任何药物; 试验前 3 个月内未用过已知对脏器有损害的药物; 对试验药物无过敏史; 自愿受试并签署知情同意书。

2. 方法

本试验获得四川大学华西医院医学伦理委员会批准, 根据中华人民共和国 GCP 相关指导原则进行。

2.1 材料

试验制剂:

冻干重组高效复合干扰素粉针剂（实验制剂，即本明所述重组干扰素 rSIFN-co，9 μ g/支）。参比制剂：干复津注射液（参比制剂，9 μ g/支），美国安进公司生产。

2-5A 试剂盒:

Eiken' Radioimmunoassay 试剂盒由日本荣研化学株式会社提供，试剂盒含：

（1）I₁₂₅-标记 2',5'-OAS；（2）抗 2',5'-OAS 血清；（3）2',5'-OAS 标准瓶（每瓶含 0、10、30、90、270 或 810 pmol/dL 的 2',5'-OAS；（4）缓冲液；（5）空白血清；（6）聚（I）聚（C）琼脂；（7）ATP；（8）巯基乙醇；（9）随行质控血清。

2.2 试验设计与给药方法

采用随机自身交叉对照试验设计，18 名受试者随机均分为 A、B 两组，每组 9 人，分别于两个周期内交叉皮下注射试验制剂 rSIFN-co 9 μ g 和干复津 9 μ g，清洗期 1 周。

每次试验前日晚 8 时后禁食至次日晨用药后 2h，试验当日晨 7:00 于上臂三角肌部作皮下注射。试验当日统一用标准餐（不含高脂肪食物），禁止吸烟、饮酒及饮茶、咖啡类饮料，试验期间禁用一切药物，禁止剧烈活动。

2.3 血样采集与检测

给药前抽取血样 4ml，给药后 2、6、12、18、22、24、26、30、34、38、42 及 48h 于对侧肘静脉取血约 3.5 ml，立即离心分离血清置于 -20℃ 保存直至检测。

检测各血样中血清 2',5'-OAS 浓度。

3 统计学方法

使用 DAS ver1.0 统计软件，试验制剂和参比制剂的比较采用配对 t 检验。

二、结果

根据测得的各血样中血清 2',5'-OAS 浓度，绘制均值酶浓度-时间曲线，见图 16。

由图 16 可以看出，分别皮下注射 rSIFN-co 9 μ g、干复津 9 μ g 后，二者的酶浓度-时间曲线变化趋势基本一致，但皮下注射 rSIFN-co 血中酶浓度-时间曲线峰浓度显著高于干复津。

试验制剂 (rSIFN-co) 对参比制剂 (干复津) 的相对生物利用度 (F) 按下式进行计算:

$$F = [AUC_{\text{试验制剂}} / AUC_{\text{参比制剂}}] \times [\text{参比制剂剂量} / \text{试验制剂剂量}] \times 100\%$$

计算结果显示 rSIFN-co 相对生物利用度 (F_{0~48}) 为 125.4%。试验制剂和参比制剂的 T_{max} 差异无统计学意义 (t=1.458, P=0.163), AUC₀₋₄₈ 和 C_{max} 差异有统计学意义 (t=2.730, P=0.014; t=2.347, P=0.031), 试验制剂高于参比制剂。

此外, 比较两组的不良反应: 干复津组的不良反应在发生率、发生程度和持续时间三个方面均重于 rSIFN-co 组。

三、结论

(1) 注射 rSIFN-co 与干复津后均能诱生 2',5'-OAS, 二者的药代动力学曲线变化趋势一致, 主要药代动力学参数比较无统计学差异。

(2) 注射 rSIFN-co 诱生的 2',5'-OAS 的 C_{max} 和 AUC₀₋₄₈ 大于干复津诱生的 2',5'-OAS 的 C_{max} 和 AUC₀₋₄₈, 提示 rSIFN-co 在相同剂量治疗时, 其疗效可能优于干复津。

(3) 干复津组的不良反应在发生率、发生程度和持续时间三个方面均重于 rSIFN-co 组。

(4) 以不同采血时间测定的受试者血清中 2',5''寡腺苷酸合成酶 (2',5'-OAS) 的含量作图 (即均值酶浓度-时间曲线) 后发现: 注射 rSIFN-co 诱生的 2',5'-OAS 浓度一般出现双峰现象, 其曲线下面积显著大于在同一条件下注射干复津所获得的曲线下面积, 且并未由于曲线下面积的增加而增加不良反应发生率和/或加重发生程度。

实施例 6

重组干扰素的结晶

制备优质 rSIFN-co 蛋白质单晶是测定其晶体结构的前提条件。用于晶体生长的 rSIFN-co 样品得自如上所述的本发明 rSIFN-co。rSIFN-co 的单晶制备的方法、技术流程和结晶条件, 及其晶体学参数如下:

将上述本发明的 rSIFN-co 冻干粉溶解于纯水中并在低温 (-20°C) 下保存,

初始蛋白质浓度为 0.42mg/ml。结晶前将 rSIFN-co 蛋白质样品浓缩至 3-3.5mg/ml 后立即用于晶体生长实验。晶体培养均在室温下 (293K) 采用悬滴汽相扩散法进行。

在结晶研究初期, rSIFN-co 的微晶可以在多个系列条件中出现, 但获得可用于 X-射线衍射分析并有足够分辨率的优质单晶十分困难。经过大量结晶条件优化研究, 得出所获晶体质量最好的结晶溶液条件为 1.2M (mol/L, 下同) Li_2SO_4 、0.1M CAPS (3- (环己氨基) -1-丙磺酸), pH 11.1, 0.02 M MgCl_2 。按此条件配制的结晶溶液静置三天至一周后, 获得 rSIFN-co 蛋白质的优良单晶, 晶体为三方晶型, 晶体大小为 $0.42 \times 0.08 \times 0.08$ mm。用于 X-射线衍射晶体结构分析的 rSIFN-co 蛋白质晶体见图 1。

实施例 7

晶体 X-射线衍射数据的分析

晶体衍射数据收集:

数据收集在日本筑波光子工厂同步辐射站线 BL5A, 低温条件下 (100K) 完成。具体操作步骤如下:

(1) 在显微镜下仔细小心用安置晶体工具将晶体从母液捞到工具顶部的线圈中;

(2) 采用快速冷冻技术 (Flash-Cooling) 迅速将含有晶体的线圈在防冻试剂 paraffin oil (购自 hampton Research 公司) 浸泡几秒后, 快速将安置晶体工具放置在衍射仪器测角头上, 这时晶体也瞬间处于低温氮气流 (100K) 中, 使数据收集在 100K 低温下进行;

(3) 设定参数后开始进行数据收集, 光源波长为 $1.0\text{\AA}$, 探测器为 ADSC Quantum 315 CCD (电荷耦合器件探测器), 晶体到探测器的距离为 310mm; 采用回摆法收集数据, 每幅画面所用回摆角度为 1° , 每幅曝光时间为 12 秒, 总共收集了 110 幅画面 (见图 2)。

衍射数据处理和分析:

衍射实验首先收集得到一套直观的衍射画面(图2),这些画面必须经过收集到的全套衍射数据用 CCP4 程序包进行处理和分析,以应用于衍射数据质量评估和结构解析。这个过程包括:1)指标化:将衍射数据转换为晶体学指标(h, k, l),并计算出晶胞参数和空间群;2)参数修正:对晶胞参数、晶体和探测器间距离与角度和晶体镶嵌度等参数进行精化;3)积分:从衍射斑点得到强度信息;4)数据合并:将所有对称相关和重复的衍射点合并,产生一套由独立衍射点构成的完整数据;5)将强度数据转化为结构振幅。rSIFN-co 晶体衍射数据收集和处理分析的结果详见表3。

表 3

rSIFN-co 晶体衍射数据收集和处理分析结果

数据采集条件			
X 射线源	PF,BL-5A		
波长 (Å)	1.0		
检测器	ADSC	Quantum	315
	CCD		
距离 (mm)	310		
温度 (K)	100		
数据采集统计			
空间群 (分子数/不对称单位)	P3 ₁ 21 (2)		
晶胞参数			
a=b (Å)	77.920,		
c (Å)	125.935		
$\alpha=\beta=90^{\circ}$, $\gamma=120^{\circ}$			
溶剂含量 (%)	56.7		
分辨率范围 (Å)	67.58-2.60		
衍射点 ($I/\sigma(I) > 0$)	86556		
独特衍射点 ($I/\sigma(I) > 0$)	14052		
最外壳层 (Å)	2.74-2.60		
对称相关衍射点质量因子 R (%) : 全部, (最外壳层)	7.1 (25.8)		
信噪比:	21.1 (4.5)		
完整度 (%) :全部, (最外壳层)	99.5 (100.0)		
冗余度:全部, (最外壳层)	6.2 (6.5)		

实施例 8

晶体结构解析

晶体衍射相位的测定和 rSIFN-co 分子初始结构模型的建立

rSIFN-co 晶体结构采用分子置换法进行相位解析, 选择绵羊 IFN- τ (其与 rSIFN-co 序列同源性 54%) 的晶体结构 (PDB 编号 1B5L) 作为分子置换的同源结构模型, 用软件程序 Phaser, 进行旋转函数和平移函数的计算分析, 推定 rSIFN-co 分子在晶胞中的位置和取向。根据劳厄群和系统消光规律, 测定空间群为 P3121, 同时将模型分子进行一些修改 (即保留了 1B5L 结构中的 13-25, 37-69, 79-101, 114-151 位残基), 计算结果是: Z-score 为 15.71, IL-gain 为 307.79, Clash 为 0。晶胞中分子堆积合理, 且在分子置换过程中 IL-gain 逐步上升, 表明获得了正确解, 测定了各衍射点的初始相位。进而用 Phaser 生成的带有初始相位的 mtz 通过 FFT 生成电子密度图, 获得的 rSIFN-co 分子的初始结构模型与生成的电子密度图匹配良好, 表明已获得 rSIFN-co 所有衍射点的正确相位解。以所述结果为基础, 构建了 rSIFN-co 分子的初始结构模型。

rSIFN-co 结构模型的精化

运用分子模建技术和计算机优化程序, 对 rSIFN-co 分子初始模型中的所有非氢原子的坐标参数和温度因子进行叠代式修正 (refinement), 以获得精确的 rSIFN-co 分子结构模型。

结构修正采用程序 CNS 1.1, 数据为没有相位的母体数据, 从其中随机提取 10% 作为测试集 (testing set), 且至始至终保持同一套随机选取的测试集。结构模型中的所有原子均参与修正, 且每个原子的修正参数均为 4 个, 包括坐标 (x, y, z) 和各向同性温度因子 B。整个修正过程中, 结构的计算机自动修正与模型的人工调整、搭建 (用软件 O) 交替进行, 在修正起始时使用了限制性的 NCS, 当在结构调整基本完成时, 修正中不再使用 NCS。当 R_{work} 因子 (低于 0.30) 和 R_{free} 因子基本不再继续下降时, 开始在结构中加入水和溶剂分子, 最终完成结构

的精化,其主要精化指标为, R_{work} 为0.250, R_{free} 为0.286。最终获得的精化rSIFN-co分子结构的主要指标列于表4。所得到的rSIFN-co的原子坐标如表7所示。

表4

rSIFN-co 分子精化结构模型的主要参数指标和质量统计结果

分辨率范围 (最外壳层) ($\text{\AA}$)	20.0-2.6
信噪比截止点	0.0
晶体学不符合指数 (最外壳层) (%)	25.0 (36.3)
自由不符合指数 (最外壳层) (%)	28.6 (40.5)
不对称单位中的组分	
所有的残基数	293
A 链的残基数 (未构建的残基数)	146 (20)
B 链的残基数 (未构建的残基数)	147 (19)
水和溶剂分子数	123
均方根偏差	
键长 ($\text{\AA}$)	0.007
键角 ($^{\circ}$)	1.379
二面角 ($^{\circ}$)	19.234
不合适角度 ($^{\circ}$)	0.844
威尔逊温度因子 ($\text{\AA}^2$)	70.7
平均温度因子 ($\text{\AA}^2$)	
总的原子数 (2403)	61.76
蛋白质的原子数 (2254)	61.11
蛋白质 A 链 (1120)	58.39
蛋白质 B 链 (1134)	63.79
水和溶剂 (149)	68.21
拉氏构象图统计 (%) ³	
最适区	90.6
附加允许区	9.1

一般允许区	0.4
不允许区	0.0

- 1 自由不符合指数 R_{free} 取不参与修正的 10% 总衍射点数计算;
- 2 相对标准键长/键角计算的均方根偏差
- 3 拉氏构象图 (Ramachandran plot) 统计所用软件为 PROCHECK.

实施例 9

rSIFN-co 分子结构模型的质量表征

rSIFN-co 分子结构模型的质量表征

(1) 模型的电子密度图: 可以直观、清晰、准确地显示 rSIFN-co。图 3 为一代表性电子密度图与 rSIFN-co 分子中氨基酸残基结构的配合情况, 可清晰辨识不同氨基酸残基的空间位置和取向。

(2) 平均温度因子随残基的分布图 (见图 4)。

(3) 分子的立体化学指标——拉氏构象图: rSIFN-co 分子的立体化学合理性由拉氏构象图 (图 5) 表征, 其结构位于最适允许区的氨基酸残基数占 90.6%, 位于允许区的 9.1%, 位于一般允许区的 0.4%。表明 rSIFN-co 分子结构模型具有合理的立体化学。

实施例 10

rSIFN-co 分子的晶体结构特征

rSIFN-co 分子在晶体中的堆积及总体排列

rSIFN-co 分子在晶胞中的堆积方式见图 6 所示。rSIFN-co 晶体结构的一个不对称单位中包含 2 个蛋白质分子 (称为晶体学二聚体) (见图 7 所示)。二聚体间的包埋面积为 $1033.3 \text{ \AA}^2$, 即每个晶体所贡献的面积为 $516.6 \text{ \AA}^2$, 仅占单体总面积的约 6.4%。二聚体中 A 链的 A、B、F 面与 B 链的 C、D、E 面对应 (见图

9 所示); 用 VADAR 软件计算单体, 二聚体折叠自由能分别为-126.9 和-257.1, 即二聚体折叠自由能与两个孤立单体自由能分别 (-126.9×2) 很接近。这表明二聚体间相互作用里较弱。同时两者间仅存在两个弱氢键 A12 (ARG) NH2...NH2 B71 (Arg), 3.05 埃; A145 (Arg) NH1...OH B90 (Tyr), 3.14 埃。

在纯化过程中证明 rSIFN-co 蛋白质溶液态下为单体, 现有生化功能实验表明 IFN- α 类功能单位应是单体, 因此这个二聚体可能是由于晶体堆积而形成的。

二聚体结构

一个不对称单位中的两个 rSIFN-co 单分子形成了一个二聚体。图 8 显示出了 rSIFN-co 晶体学二聚体的组织方式。A 链由 11-103 和 111-163 位残基构成 (1-10, 104-110 和 164-166 由于在电子密度图上没有表现而没有构建); B 链由 11-103 和 110-163 位残基构成 (1-10, 104-109 和 164-166 由于在电子密度图上没有表现而没有构建)。在晶体结构中可见到每个单体的第 29 位和第 139 位的 Cys 形成了分子内二硫键, 而第 1 位和第 99 位的 Cys 间的分子内二硫键由于第 1 位 Cys 在晶体结构中未构建所以没有体现。另外, A 链的 30-33、47-49 位及 B 链的 30-33、48-50 位残基由于侧链的密度没有表现, 故这些残基主要构建为 Ala 或 Gly。另外, A 链的 30-33、47-49 位及 B 链的 30-33、48-50 位残基由于侧链的密度没有表现, 故这些残基主要构建为 Ala 或 Gly。两个单体的结构基本相同, 由非晶体学对称性所联系 (从 B 到 A, 极角 Omega、Phi、Kappa 分别为 170.64、94.56、118.35; 平移分数 tx、ty、tz 分别为-1.061、-0.225、0.155)。对两个单体进行叠合比较 (见图 8), 除了少数几段分子表面的环 (loop) 区域柔性比较大以外, 绝大部分残基能够很好地叠合 (所有 α 碳原子 RMSD 随氨基酸的分布如图 8c), 其中 127 个残基 (13-30、34-44、53-101、115-163) α 碳原子的均方根偏差为 0.64 埃。局部结构的差异是可能由于蛋白质的较大柔性以及晶体堆积环境的不同而造成的。

单分子结构

每个单体由 6 段 α 螺旋 (A、C、C'、D、E、F)、一段 310 螺旋 (B) 以及它们之间的连接肽段所构成, 整个单体结构的折叠方式属于螺旋状细胞因子型

(见图 9 所示)。6 段 α 螺旋 (A、C、C'、D、E、F) 所对应的氨基酸残基位置分别是: 13-20、50-68、70-76、79-100、114-133、138-160。一段 3_{10} 螺旋 (B) 所对应的氨基酸残基位置是 40-43。图 9 清楚地显示了这些二级结构的分布和组织方式。图 10 示出了二级结构与氨基酸序列的对应关系。

实施例 11

rSIFN-co 和 IFN- α 2b 的三维结构

干扰素根据受体的不同, 首先可分为两类: I 型和 II 型。I 型类群又可分为 α 、 β 、 ω 等, 其中 IFN α 又包括近 15 种不同的亚型, 不同 α 类蛋白质间的蛋白质序列同源性都在 80% 以上, 但是它们的功能却显示了多样性。rSIFN-co 蛋白质属于 IFN α 类中非天然的人工设计蛋白质, 至今 I 型 IFNs 只有 6 个三维结构(表 5), 它们的氨基酸序列同源性可见序列对比(如图 11 所示)。

从表 5 和图 11 对比分析可以知道, 与 rSIFN-co 的晶体结构最相近的是 IFN- α 2b (如图 12 所示), 在序列上, rSIFN-co 主要在 45 位比 IFN- α 2b 多一个天冬氨酸 (D); 在三维结构上, 它们主要区别在 AB 环 (25-33 位残基) 和 BC 环 (44-52 位残基) 的空间构象有显著不同。IFN- α 2b 的晶体结构已在 2.9 埃分辨率解析, 但在蛋白质数据库 (Protein Data Bank, PDB) 中仅有 α 碳原子的坐标, 所有其它原子的坐标数缺失 (PDB Code 1RH2)。故 rSIFN-co 与 IFN- α 2b 的结构比较只能在 α 碳原子的水平上进行。这两个分子所有 α 碳原子之间的均方根偏差 (RMSD) 为 1.577 埃, 但它们在 AB 环区和 BC 环区的均方根偏差为 3.6 埃和 2.9 埃, 分别是其总平均值的 2.5 倍和 2 倍。此外, rSIFN-co 的晶体结构中不对称单位中含有 2 个分子, 而 IFN- α 2b 的晶体学不对称单位中有 6 个蛋白质分子, 由 3 个二聚体构成。显然, rSIFN-co 的二聚体组织方式与 IFN- α 2b 明显不同 (如图 13 所示)。

表 5
已测定结构的干扰素分子

蛋白质名称	来源	测定方法	分辨率 (Å)	PDB 编码	与 rSIFN-co 的 同一性
rSIFN-co	合成	X-ray	2.6	本发明	
IFN- α 2b	人	X-ray	2.9	1RH2 (仅有 α 碳原子编码)	89%
IFN- α 2a	人	NMR		1ITF	88%
IFN- τ	人	X-ray	2.1	1B5L	54%
IFN- β	人	X-ray	2.2	1AU1	30%
IFN- β	鼠	X-ray	2.2	1RMI	23%

现有技术已知,作为细胞因子的干扰素首先与细胞膜上的特异受体结合,以激活多种信号传导途径,使机体产生抗病毒、抗肿瘤等生物学效应。rSIFN-co 属于 IFN- α 类干扰素,其在细胞膜上的受体已知由 IFNAR1 和 IFNAR2 共同组成,并由此构建了受体与 IFN- α 分子结合的三维结构模型(如图 15a 所示)。以此为基础,一系列分子生物学实验研究显示,IFN- α 类蛋白质与受体 IFNAR1、IFNAR2 相互作用时形成夹层式结构(如图 15a 所示),即 IFN- α 类的 A、B、F 面与 IFNAR2 相互作用,而其相对的 C、D、E 面与 IFNAR1 相作用。同时,深入的分子生物学定位突变试验揭示 IFN- α 类功能重要区(如图 15 所示),其中 AB 环尤其重要,它是与 IFNAR2 相互作用的主要分子部位。结构比较显示(如图 12、表 6 所示),这一重要部位在 rSIFN-co 和 IFN- α 2b 中明显不同。这一活性重要部位的结构差异,可能通过影响其与受体结合特征的改变,产生不同的生理/药理效应。

显然, rSIFN-co 干扰素虽然与 IFN- α 2b 有类似的分子骨架,但却在其功能活性重要区具有显著不同的结构。因此,从药理活性密切相关的分子局部结构看, rSIFN-co 是不同于 IFN- α 2b 的新类型分子,从而导致了两者间具有显著不同的生物学和药物学特征。以特殊的关键部位的特征三维结构为基础,干扰素 rSIFN-co 可能产生独特的生理和药理效应。

表 6

rSIFN-co 与 IFN- α 2b 的 AB 环和 BC 环中碳原子的位置均方根偏差 (单位: 埃)

AB 环残基序号	位置偏差 (Å)	BC 环残基序号	位置偏差 (Å)
25	3.291	44	1.164
26	4.779	45	1.383
27	5.090	46	2.735
28	3.588	47	2.709
29	2.567	48	5.018
30	2.437	49	4.140
31	3.526	50	3.809
32	4.820	51	2.970
33	2.756	52	0.881
AB 环平均方根偏差	3.63	BC 环平均方根偏差	2.90
全分子 α 碳原子位置的均方根差		1.60	

表 7

rSIFN-co 的原子坐标

CRYST1	77.920	77.920	125.935	90.00	90.00	120.00	P 31 2 1	
ATOM	1	CB	ASN A 11	-36.673	14.399	-31.951	1.00 79.36	A
ATOM	2	CG	ASN A 11	-37.660	14.647	-33.090	1.00 81.91	A
ATOM	3	OD1	ASN A 11	-37.274	14.829	-34.245	1.00 85.24	A
ATOM	4	ND2	ASN A 11	-38.947	14.622	-32.764	1.00 82.54	A
ATOM	5	C	ASN A 11	-34.980	16.273	-31.802	1.00 76.68	A
ATOM	6	O	ASN A 11	-34.061	16.507	-31.007	1.00 76.57	A
ATOM	7	N	ASN A 11	-34.283	13.985	-31.533	1.00 78.32	A
ATOM	8	CA	ASN A 11	-35.239	14.843	-32.283	1.00 77.86	A
ATOM	9	N	ARG A 12	-35.760	17.226	-32.307	1.00 74.41	A
ATOM	10	CA	ARG A 12	-35.635	18.622	-31.899	1.00 69.90	A
ATOM	11	CB	ARG A 12	-35.404	19.525	-33.115	1.00 72.01	A
ATOM	12	CG	ARG A 12	-34.052	19.300	-33.792	1.00 77.29	A
ATOM	13	CD	ARG A 12	-33.757	20.318	-34.894	1.00 79.77	A
ATOM	14	NE	ARG A 12	-32.967	21.461	-34.430	1.00 83.05	A

ATOM	15	CZ	ARG	A	12	-31.669	21.635	-34.679	1.00	84.53	A
ATOM	16	NH1	ARG	A	12	-30.994	20.740	-35.390	1.00	85.41	A
ATOM	17	NH2	ARG	A	12	-31.049	22.721	-34.235	1.00	84.48	A
ATOM	18	C	ARG	A	12	-36.917	19.021	-31.174	1.00	65.99	A
ATOM	19	O	ARG	A	12	-37.334	20.177	-31.210	1.00	65.41	A
ATOM	20	N	ARG	A	13	-37.530	18.037	-30.521	1.00	61.78	A
ATOM	21	CA	ARG	A	13	-38.757	18.209	-29.750	1.00	58.49	A
ATOM	22	CB	ARG	A	13	-39.049	16.937	-28.963	1.00	61.57	A
ATOM	23	CG	ARG	A	13	-40.120	16.061	-29.535	1.00	66.89	A
ATOM	24	CD	ARG	A	13	-40.996	15.577	-28.414	1.00	69.61	A
ATOM	25	NE	ARG	A	13	-42.336	16.134	-28.518	1.00	72.80	A
ATOM	26	CZ	ARG	A	13	-43.253	16.035	-27.562	1.00	75.39	A
ATOM	27	NH1	ARG	A	13	-42.964	15.403	-26.425	1.00	74.38	A
ATOM	28	NH2	ARG	A	13	-44.462	16.555	-27.748	1.00	76.67	A
ATOM	29	C	ARG	A	13	-38.720	19.378	-28.767	1.00	54.28	A
ATOM	30	O	ARG	A	13	-39.709	20.098	-28.625	1.00	54.11	A
ATOM	31	N	ALA	A	14	-37.597	19.555	-28.075	1.00	48.77	A
ATOM	32	CA	ALA	A	14	-37.481	20.645	-27.116	1.00	45.39	A
ATOM	33	CB	ALA	A	14	-36.082	20.689	-26.526	1.00	44.44	A
ATOM	34	C	ALA	A	14	-37.816	21.984	-27.762	1.00	43.36	A
ATOM	35	O	ALA	A	14	-38.656	22.723	-27.262	1.00	42.76	A
ATOM	36	N	LEU	A	15	-37.169	22.287	-28.879	1.00	40.93	A
ATOM	37	CA	LEU	A	15	-37.402	23.542	-29.568	1.00	39.71	A
ATOM	38	CB	LEU	A	15	-36.364	23.730	-30.669	1.00	39.82	A
ATOM	39	CG	LEU	A	15	-34.952	23.714	-30.072	1.00	40.23	A
ATOM	40	CD1	LEU	A	15	-33.913	23.928	-31.151	1.00	39.64	A
ATOM	41	CD2	LEU	A	15	-34.850	24.800	-29.005	1.00	40.94	A
ATOM	42	C	LEU	A	15	-38.802	23.667	-30.130	1.00	40.00	A
ATOM	43	O	LEU	A	15	-39.372	24.751	-30.100	1.00	39.95	A
ATOM	44	N	ILE	A	16	-39.364	22.572	-30.638	1.00	40.32	A
ATOM	45	CA	ILE	A	16	-40.730	22.601	-31.179	1.00	40.64	A
ATOM	46	CB	ILE	A	16	-41.213	21.189	-31.637	1.00	43.33	A
ATOM	47	CG2	ILE	A	16	-42.605	21.283	-32.231	1.00	41.37	A
ATOM	48	CG1	ILE	A	16	-40.257	20.590	-32.673	1.00	44.72	A
ATOM	49	CD1	ILE	A	16	-40.190	21.342	-33.941	1.00	46.03	A
ATOM	50	C	ILE	A	16	-41.682	23.087	-30.080	1.00	41.12	A
ATOM	51	O	ILE	A	16	-42.425	24.051	-30.271	1.00	41.43	A
ATOM	52	N	LEU	A	17	-41.662	22.411	-28.930	1.00	40.37	A
ATOM	53	CA	LEU	A	17	-42.516	22.794	-27.812	1.00	41.00	A
ATOM	54	CB	LEU	A	17	-42.303	21.837	-26.640	1.00	42.66	A
ATOM	55	CG	LEU	A	17	-42.835	20.411	-26.850	1.00	43.03	A
ATOM	56	CD1	LEU	A	17	-42.045	19.434	-25.983	1.00	39.82	A
ATOM	57	CD2	LEU	A	17	-44.328	20.368	-26.526	1.00	40.26	A
ATOM	58	C	LEU	A	17	-42.257	24.233	-27.359	1.00	40.48	A

ATOM	59	O	LEU	A	17	-43.187	25.022	-27.212	1.00	39.35	A
ATOM	60	N	LEU	A	18	-40.986	24.574	-27.161	1.00	40.86	A
ATOM	61	CA	LEU	A	18	-40.594	25.909	-26.718	1.00	40.17	A
ATOM	62	CB	LEU	A	18	-39.073	25.973	-26.597	1.00	40.05	A
ATOM	63	CG	LEU	A	18	-38.378	26.953	-25.641	1.00	42.40	A
ATOM	64	CD1	LEU	A	18	-37.548	27.948	-26.430	1.00	42.15	A
ATOM	65	CD2	LEU	A	18	-39.393	27.657	-24.767	1.00	43.03	A
ATOM	66	C	LEU	A	18	-41.094	26.966	-27.698	1.00	40.88	A
ATOM	67	O	LEU	A	18	-41.230	28.137	-27.345	1.00	39.41	A
ATOM	68	N	ALA	A	19	-41.373	26.539	-28.929	1.00	41.87	A
ATOM	69	CA	ALA	A	19	-41.861	27.432	-29.975	1.00	44.08	A
ATOM	70	CB	ALA	A	19	-41.536	26.866	-31.358	1.00	42.64	A
ATOM	71	C	ALA	A	19	-43.359	27.594	-29.830	1.00	46.35	A
ATOM	72	O	ALA	A	19	-43.905	28.665	-30.090	1.00	47.47	A
ATOM	73	N	GLN	A	20	-44.017	26.517	-29.417	1.00	48.12	A
ATOM	74	CA	GLN	A	20	-45.462	26.519	-29.224	1.00	50.49	A
ATOM	75	CB	GLN	A	20	-45.986	25.075	-29.111	1.00	51.83	A
ATOM	76	CG	GLN	A	20	-45.540	24.097	-30.195	1.00	53.52	A
ATOM	77	CD	GLN	A	20	-46.151	22.712	-29.999	1.00	55.01	A
ATOM	78	OE1	GLN	A	20	-45.806	21.745	-30.693	1.00	52.54	A
ATOM	79	NE2	GLN	A	20	-47.069	22.614	-29.046	1.00	56.71	A
ATOM	80	C	GLN	A	20	-45.855	27.284	-27.941	1.00	51.19	A
ATOM	81	O	GLN	A	20	-47.024	27.634	-27.745	1.00	51.17	A
ATOM	82	N	MET	A	21	-44.874	27.541	-27.080	1.00	49.97	A
ATOM	83	CA	MET	A	21	-45.110	28.204	-25.802	1.00	48.63	A
ATOM	84	CB	MET	A	21	-44.002	27.808	-24.822	1.00	46.02	A
ATOM	85	CG	MET	A	21	-44.097	26.374	-24.330	1.00	43.96	A
ATOM	86	SD	MET	A	21	-42.595	25.764	-23.516	1.00	47.28	A
ATOM	87	CE	MET	A	21	-42.353	27.001	-22.206	1.00	42.84	A
ATOM	88	C	MET	A	21	-45.272	29.723	-25.809	1.00	49.74	A
ATOM	89	O	MET	A	21	-45.696	30.303	-24.807	1.00	49.63	A
ATOM	90	N	ALA	A	22	-44.950	30.375	-26.922	1.00	51.41	A
ATOM	91	CA	ALA	A	22	-45.075	31.828	-26.978	1.00	53.11	A
ATOM	92	CB	ALA	A	22	-44.641	32.362	-28.341	1.00	52.27	A
ATOM	93	C	ALA	A	22	-46.517	32.196	-26.716	1.00	53.84	A
ATOM	94	O	ALA	A	22	-47.428	31.552	-27.227	1.00	52.97	A
ATOM	95	N	ARG	A	23	-46.719	33.225	-25.904	1.00	56.56	A
ATOM	96	CA	ARG	A	23	-48.064	33.683	-25.581	1.00	59.73	A
ATOM	97	CB	ARG	A	23	-48.367	33.484	-24.094	1.00	60.59	A
ATOM	98	CG	ARG	A	23	-48.309	32.059	-23.604	1.00	62.22	A
ATOM	99	CD	ARG	A	23	-48.845	31.998	-22.183	1.00	66.26	A
ATOM	100	NE	ARG	A	23	-50.250	32.397	-22.143	1.00	70.17	A
ATOM	101	CZ	ARG	A	23	-50.744	33.339	-21.345	1.00	71.62	A
ATOM	102	NH1	ARG	A	23	-49.946	33.985	-20.504	1.00	71.69	A

ATOM	103	NH2	ARG	A	23	-52.035	33.652	-21.405	1.00	72.49	A
ATOM	104	C	ARG	A	23	-48.242	35.158	-25.921	1.00	61.02	A
ATOM	105	O	ARG	A	23	-49.334	35.584	-26.284	1.00	62.43	A
ATOM	106	N	ALA	A	24	-47.171	35.937	-25.799	1.00	61.98	A
ATOM	107	CA	ALA	A	24	-47.236	37.366	-26.080	1.00	63.61	A
ATOM	108	CB	ALA	A	24	-46.139	38.093	-25.319	1.00	62.75	A
ATOM	109	C	ALA	A	24	-47.139	37.676	-27.570	1.00	65.56	A
ATOM	110	O	ALA	A	24	-46.450	36.983	-28.322	1.00	65.76	A
ATOM	111	N	SER	A	25	-47.848	38.724	-27.984	1.00	67.91	A
ATOM	112	CA	SER	A	25	-47.865	39.157	-29.373	1.00	69.93	A
ATOM	113	CB	SER	A	25	-49.175	39.887	-29.698	1.00	71.12	A
ATOM	114	OG	SER	A	25	-50.227	38.952	-29.909	1.00	72.49	A
ATOM	115	C	SER	A	25	-46.663	40.064	-29.610	1.00	71.13	A
ATOM	116	O	SER	A	25	-46.236	40.806	-28.726	1.00	71.22	A
ATOM	117	N	PRO	A	26	-46.109	40.027	-30.825	1.00	71.97	A
ATOM	118	CD	PRO	A	26	-46.787	39.560	-32.046	1.00	72.50	A
ATOM	119	CA	PRO	A	26	-44.938	40.842	-31.165	1.00	73.26	A
ATOM	120	CB	PRO	A	26	-44.887	40.767	-32.702	1.00	73.01	A
ATOM	121	CG	PRO	A	26	-45.664	39.526	-33.023	1.00	72.89	A
ATOM	122	C	PRO	A	26	-45.008	42.284	-30.673	1.00	74.39	A
ATOM	123	O	PRO	A	26	-43.979	42.872	-30.322	1.00	74.28	A
ATOM	124	N	PHE	A	27	-46.212	42.856	-30.653	1.00	75.25	A
ATOM	125	CA	PHE	A	27	-46.375	44.245	-30.222	1.00	75.22	A
ATOM	126	CB	PHE	A	27	-47.502	44.910	-30.995	1.00	75.78	A
ATOM	127	CG	PHE	A	27	-47.305	44.909	-32.463	1.00	77.48	A
ATOM	128	CD1	PHE	A	27	-47.573	43.765	-33.204	1.00	79.44	A
ATOM	129	CD2	PHE	A	27	-46.788	46.029	-33.106	1.00	77.96	A
ATOM	130	CE1	PHE	A	27	-47.347	43.738	-34.579	1.00	80.53	A
ATOM	131	CE2	PHE	A	27	-46.557	46.022	-34.472	1.00	79.57	A
ATOM	132	CZ	PHE	A	27	-46.826	44.870	-35.215	1.00	80.89	A
ATOM	133	C	PHE	A	27	-46.635	44.449	-28.737	1.00	74.52	A
ATOM	134	O	PHE	A	27	-46.415	45.540	-28.218	1.00	74.03	A
ATOM	135	N	ALA	A	28	-47.097	43.411	-28.052	1.00	74.01	A
ATOM	136	CA	ALA	A	28	-47.394	43.532	-26.637	1.00	73.15	A
ATOM	137	CB	ALA	A	28	-47.812	42.175	-26.080	1.00	73.48	A
ATOM	138	C	ALA	A	28	-46.241	44.112	-25.822	1.00	73.09	A
ATOM	139	O	ALA	A	28	-46.460	44.586	-24.707	1.00	74.58	A
ATOM	140	N	CYS	A	29	-45.030	44.090	-26.383	1.00	72.82	A
ATOM	141	CA	CYS	A	29	-43.820	44.598	-25.713	1.00	73.33	A
ATOM	142	C	CYS	A	29	-42.968	45.450	-26.659	1.00	74.96	A
ATOM	143	O	CYS	A	29	-43.340	45.648	-27.812	1.00	75.82	A
ATOM	144	CB	CYS	A	29	-42.967	43.432	-25.217	1.00	71.43	A
ATOM	145	SG	CYS	A	29	-43.896	42.126	-24.366	1.00	69.57	A
ATOM	146	N	GLY	A	30	-41.814	45.931	-26.192	1.00	76.71	A

ATOM	147	CA	GLY	A	30	-40.990	46.756	-27.065	1.00	79.56	A
ATOM	148	C	GLY	A	30	-39.496	46.977	-26.848	1.00	81.04	A
ATOM	149	O	GLY	A	30	-38.987	47.036	-25.725	1.00	80.04	A
ATOM	150	N	GLY	A	31	-38.800	47.111	-27.976	1.00	83.09	A
ATOM	151	CA	GLY	A	31	-37.365	47.369	-27.994	1.00	86.03	A
ATOM	152	C	GLY	A	31	-36.448	46.384	-27.283	1.00	86.91	A
ATOM	153	O	GLY	A	31	-36.097	45.330	-27.822	1.00	87.85	A
ATOM	154	N	GLY	A	32	-36.030	46.767	-26.078	1.00	86.34	A
ATOM	155	CA	GLY	A	32	-35.161	45.949	-25.244	1.00	85.69	A
ATOM	156	C	GLY	A	32	-34.216	44.887	-25.810	1.00	84.42	A
ATOM	157	O	GLY	A	32	-34.386	43.694	-25.541	1.00	84.88	A
ATOM	158	N	GLY	A	33	-33.200	45.298	-26.562	1.00	82.49	A
ATOM	159	CA	GLY	A	33	-32.247	44.327	-27.076	1.00	81.23	A
ATOM	160	C	GLY	A	33	-31.315	43.958	-25.929	1.00	80.18	A
ATOM	161	O	GLY	A	33	-30.199	44.473	-25.846	1.00	79.67	A
ATOM	162	N	HIS	A	34	-31.768	43.066	-25.048	1.00	79.01	A
ATOM	163	CA	HIS	A	34	-30.984	42.654	-23.881	1.00	76.91	A
ATOM	164	CB	HIS	A	34	-31.932	42.245	-22.742	1.00	76.85	A
ATOM	165	CG	HIS	A	34	-31.313	42.323	-21.381	1.00	76.31	A
ATOM	166	CD2	HIS	A	34	-31.596	43.113	-20.319	1.00	76.73	A
ATOM	167	ND1	HIS	A	34	-30.249	41.534	-20.995	1.00	76.92	A
ATOM	168	CE1	HIS	A	34	-29.905	41.835	-19.756	1.00	76.89	A
ATOM	169	NE2	HIS	A	34	-30.707	42.791	-19.322	1.00	77.36	A
ATOM	170	C	HIS	A	34	-29.992	41.525	-24.168	1.00	74.89	A
ATOM	171	O	HIS	A	34	-30.383	40.450	-24.635	1.00	75.01	A
ATOM	172	N	ASP	A	35	-28.716	41.783	-23.869	1.00	71.97	A
ATOM	173	CA	ASP	A	35	-27.631	40.823	-24.089	1.00	69.11	A
ATOM	174	CB	ASP	A	35	-26.366	41.561	-24.542	1.00	71.02	A
ATOM	175	CG	ASP	A	35	-25.270	40.617	-25.018	1.00	73.48	A
ATOM	176	OD1	ASP	A	35	-25.490	39.904	-26.022	1.00	76.44	A
ATOM	177	OD2	ASP	A	35	-24.183	40.591	-24.398	1.00	74.76	A
ATOM	178	C	ASP	A	35	-27.318	40.010	-22.837	1.00	66.06	A
ATOM	179	O	ASP	A	35	-26.862	40.554	-21.830	1.00	66.03	A
ATOM	180	N	PHE	A	36	-27.558	38.705	-22.900	1.00	61.83	A
ATOM	181	CA	PHE	A	36	-27.282	37.853	-21.757	1.00	57.75	A
ATOM	182	CB	PHE	A	36	-28.283	36.698	-21.674	1.00	57.18	A
ATOM	183	CG	PHE	A	36	-29.696	37.146	-21.442	1.00	56.02	A
ATOM	184	CD1	PHE	A	36	-30.556	37.357	-22.505	1.00	55.11	A
ATOM	185	CD2	PHE	A	36	-30.148	37.415	-20.159	1.00	56.96	A
ATOM	186	CE1	PHE	A	36	-31.847	37.827	-22.296	1.00	56.30	A
ATOM	187	CE2	PHE	A	36	-31.441	37.889	-19.939	1.00	56.70	A
ATOM	188	CZ	PHE	A	36	-32.289	38.097	-21.010	1.00	56.38	A
ATOM	189	C	PHE	A	36	-25.870	37.326	-21.835	1.00	55.62	A
ATOM	190	O	PHE	A	36	-25.367	36.747	-20.882	1.00	55.22	A

ATOM	191	N	GLY	A	37	-25.233	37.534	-22.982	1.00	53.97	A
ATOM	192	CA	GLY	A	37	-23.859	37.103	-23.163	1.00	52.66	A
ATOM	193	C	GLY	A	37	-23.589	35.614	-23.171	1.00	52.31	A
ATOM	194	O	GLY	A	37	-22.627	35.140	-22.572	1.00	52.88	A
ATOM	195	N	PHE	A	38	-24.439	34.868	-23.856	1.00	52.34	A
ATOM	196	CA	PHE	A	38	-24.272	33.428	-23.960	1.00	53.26	A
ATOM	197	CB	PHE	A	38	-25.329	32.873	-24.925	1.00	50.67	A
ATOM	198	CG	PHE	A	38	-25.161	31.424	-25.244	1.00	48.53	A
ATOM	199	CD1	PHE	A	38	-25.352	30.457	-24.264	1.00	47.04	A
ATOM	200	CD2	PHE	A	38	-24.793	31.023	-26.529	1.00	47.77	A
ATOM	201	CE1	PHE	A	38	-25.177	29.110	-24.559	1.00	47.91	A
ATOM	202	CE2	PHE	A	38	-24.615	29.676	-26.834	1.00	46.88	A
ATOM	203	CZ	PHE	A	38	-24.806	28.719	-25.850	1.00	48.21	A
ATOM	204	C	PHE	A	38	-22.863	33.114	-24.478	1.00	54.82	A
ATOM	205	O	PHE	A	38	-22.481	33.579	-25.547	1.00	55.48	A
ATOM	206	N	PRO	A	39	-22.071	32.327	-23.724	1.00	56.41	A
ATOM	207	CD	PRO	A	39	-22.373	31.704	-22.422	1.00	56.33	A
ATOM	208	CA	PRO	A	39	-20.711	31.982	-24.158	1.00	57.36	A
ATOM	209	CB	PRO	A	39	-20.084	31.414	-22.889	1.00	55.84	A
ATOM	210	CG	PRO	A	39	-21.234	30.702	-22.266	1.00	56.06	A
ATOM	211	C	PRO	A	39	-20.705	30.974	-25.318	1.00	59.32	A
ATOM	212	O	PRO	A	39	-20.292	29.824	-25.153	1.00	59.38	A
ATOM	213	N	GLN	A	40	-21.159	31.428	-26.487	1.00	61.42	A
ATOM	214	CA	GLN	A	40	-21.235	30.616	-27.710	1.00	63.86	A
ATOM	215	CB	GLN	A	40	-21.539	31.520	-28.911	1.00	65.01	A
ATOM	216	CG	GLN	A	40	-21.996	30.776	-30.148	1.00	67.78	A
ATOM	217	CD	GLN	A	40	-22.372	31.713	-31.297	1.00	70.50	A
ATOM	218	OE1	GLN	A	40	-22.885	32.818	-31.079	1.00	70.05	A
ATOM	219	NE2	GLN	A	40	-22.135	31.262	-32.528	1.00	69.96	A
ATOM	220	C	GLN	A	40	-19.979	29.797	-28.011	1.00	64.05	A
ATOM	221	O	GLN	A	40	-20.064	28.709	-28.577	1.00	62.19	A
ATOM	222	N	GLU	A	41	-18.821	30.329	-27.630	1.00	66.08	A
ATOM	223	CA	GLU	A	41	-17.537	29.667	-27.854	1.00	68.16	A
ATOM	224	CB	GLU	A	41	-16.405	30.478	-27.216	1.00	68.78	A
ATOM	225	CG	GLU	A	41	-16.575	31.993	-27.302	1.00	71.65	A
ATOM	226	CD	GLU	A	41	-17.599	32.538	-26.309	1.00	71.91	A
ATOM	227	OE1	GLU	A	41	-17.436	32.289	-25.095	1.00	70.55	A
ATOM	228	OE2	GLU	A	41	-18.558	33.220	-26.742	1.00	72.43	A
ATOM	229	C	GLU	A	41	-17.514	28.249	-27.276	1.00	69.40	A
ATOM	230	O	GLU	A	41	-16.971	27.327	-27.884	1.00	70.02	A
ATOM	231	N	GLU	A	42	-18.107	28.081	-26.098	1.00	70.37	A
ATOM	232	CA	GLU	A	42	-18.134	26.784	-25.437	1.00	70.92	A
ATOM	233	CB	GLU	A	42	-18.816	26.907	-24.073	1.00	70.33	A
ATOM	234	CG	GLU	A	42	-18.096	27.839	-23.108	1.00	70.66	A

ATOM	235	CD	GLU	A	42	-16.674	27.387	-22.810	1.00	71.66	A
ATOM	236	OE1	GLU	A	42	-15.901	28.192	-22.245	1.00	71.99	A
ATOM	237	OE2	GLU	A	42	-16.329	26.228	-23.134	1.00	70.35	A
ATOM	238	C	GLU	A	42	-18.817	25.703	-26.263	1.00	72.31	A
ATOM	239	O	GLU	A	42	-18.658	24.515	-25.982	1.00	71.27	A
ATOM	240	N	PHE	A	43	-19.565	26.115	-27.285	1.00	74.43	A
ATOM	241	CA	PHE	A	43	-20.279	25.169	-28.142	1.00	77.01	A
ATOM	242	CB	PHE	A	43	-21.801	25.343	-27.982	1.00	73.77	A
ATOM	243	CG	PHE	A	43	-22.266	25.393	-26.551	1.00	70.14	A
ATOM	244	CD1	PHE	A	43	-22.212	26.580	-25.829	1.00	69.12	A
ATOM	245	CD2	PHE	A	43	-22.728	24.249	-25.916	1.00	69.47	A
ATOM	246	CE1	PHE	A	43	-22.608	26.627	-24.498	1.00	66.90	A
ATOM	247	CE2	PHE	A	43	-23.126	24.287	-24.579	1.00	68.62	A
ATOM	248	CZ	PHE	A	43	-23.065	25.480	-23.873	1.00	67.55	A
ATOM	249	C	PHE	A	43	-19.904	25.329	-29.620	1.00	80.52	A
ATOM	250	O	PHE	A	43	-19.615	24.350	-30.312	1.00	80.71	A
ATOM	251	N	GLY	A	44	-19.917	26.571	-30.093	1.00	84.43	A
ATOM	252	CA	GLY	A	44	-19.594	26.849	-31.483	1.00	87.53	A
ATOM	253	C	GLY	A	44	-18.109	26.912	-31.796	1.00	89.96	A
ATOM	254	O	GLY	A	44	-17.397	27.829	-31.367	1.00	89.88	A
ATOM	255	N	GLY	A	45	-17.642	25.933	-32.564	1.00	91.49	A
ATOM	256	CA	GLY	A	45	-16.243	25.889	-32.936	1.00	93.11	A
ATOM	257	C	GLY	A	45	-15.734	24.468	-33.038	1.00	94.05	A
ATOM	258	O	GLY	A	45	-16.213	23.577	-32.333	1.00	93.98	A
ATOM	259	N	GLY	A	46	-14.767	24.255	-33.925	1.00	94.77	A
ATOM	260	CA	GLY	A	46	-14.195	22.935	-34.098	1.00	95.42	A
ATOM	261	C	GLY	A	46	-13.231	22.606	-32.972	1.00	95.90	A
ATOM	262	O	GLY	A	46	-12.194	21.976	-33.199	1.00	96.10	A
ATOM	263	N	GLY	A	47	-13.570	23.040	-31.759	1.00	95.61	A
ATOM	264	CA	GLY	A	47	-12.726	22.778	-30.606	1.00	95.48	A
ATOM	265	C	GLY	A	47	-12.428	21.298	-30.455	1.00	95.42	A
ATOM	266	O	GLY	A	47	-11.319	20.921	-30.073	1.00	95.45	A
ATOM	267	N	GLY	A	48	-13.425	20.466	-30.760	1.00	94.95	A
ATOM	268	CA	GLY	A	48	-13.272	19.023	-30.674	1.00	93.55	A
ATOM	269	C	GLY	A	48	-12.943	18.541	-29.279	1.00	93.16	A
ATOM	270	O	GLY	A	48	-12.016	19.041	-28.649	1.00	94.44	A
ATOM	271	N	ALA	A	49	-13.705	17.566	-28.796	1.00	91.77	A
ATOM	272	CA	ALA	A	49	-13.507	17.000	-27.463	1.00	90.57	A
ATOM	273	CB	ALA	A	49	-13.219	18.103	-26.449	1.00	90.50	A
ATOM	274	C	ALA	A	49	-14.771	16.245	-27.069	1.00	89.91	A
ATOM	275	O	ALA	A	49	-15.801	16.855	-26.774	1.00	90.84	A
ATOM	276	N	GLY	A	50	-14.690	14.919	-27.068	1.00	88.13	A
ATOM	277	CA	GLY	A	50	-15.844	14.113	-26.727	1.00	86.16	A
ATOM	278	C	GLY	A	50	-16.495	14.504	-25.416	1.00	85.07	A

ATOM	279	O	GLY	A	50	-17.671	14.870	-25.387	1.00	84.82	A
ATOM	280	N	ALA	A	51	-15.721	14.442	-24.335	1.00	83.62	A
ATOM	281	CA	ALA	A	51	-16.211	14.753	-22.992	1.00	81.83	A
ATOM	282	CB	ALA	A	51	-15.276	14.138	-21.955	1.00	82.10	A
ATOM	283	C	ALA	A	51	-16.424	16.235	-22.685	1.00	79.92	A
ATOM	284	O	ALA	A	51	-17.409	16.602	-22.049	1.00	79.80	A
ATOM	285	N	ALA	A	52	-15.504	17.088	-23.115	1.00	77.79	A
ATOM	286	CA	ALA	A	52	-15.655	18.511	-22.852	1.00	76.55	A
ATOM	287	CB	ALA	A	52	-14.469	19.286	-23.424	1.00	76.24	A
ATOM	288	C	ALA	A	52	-16.965	19.027	-23.450	1.00	75.56	A
ATOM	289	O	ALA	A	52	-17.473	20.072	-23.037	1.00	76.89	A
ATOM	290	N	ALA	A	53	-17.510	18.288	-24.416	1.00	72.47	A
ATOM	291	CA	ALA	A	53	-18.756	18.677	-25.080	1.00	68.45	A
ATOM	292	CB	ALA	A	53	-18.737	18.220	-26.532	1.00	69.53	A
ATOM	293	C	ALA	A	53	-19.980	18.108	-24.374	1.00	64.99	A
ATOM	294	O	ALA	A	53	-21.033	18.738	-24.329	1.00	63.06	A
ATOM	295	N	ILE	A	54	-19.838	16.903	-23.841	1.00	62.13	A
ATOM	296	CA	ILE	A	54	-20.926	16.269	-23.119	1.00	59.68	A
ATOM	297	CB	ILE	A	54	-20.601	14.793	-22.815	1.00	59.54	A
ATOM	298	CG2	ILE	A	54	-21.606	14.224	-21.820	1.00	60.50	A
ATOM	299	CG1	ILE	A	54	-20.611	13.993	-24.117	1.00	59.64	A
ATOM	300	CD1	ILE	A	54	-20.368	12.518	-23.930	1.00	59.00	A
ATOM	301	C	ILE	A	54	-21.164	17.028	-21.813	1.00	57.90	A
ATOM	302	O	ILE	A	54	-22.290	17.095	-21.327	1.00	57.31	A
ATOM	303	N	SER	A	55	-20.097	17.601	-21.259	1.00	55.70	A
ATOM	304	CA	SER	A	55	-20.184	18.370	-20.023	1.00	54.92	A
ATOM	305	CB	SER	A	55	-18.793	18.751	-19.519	1.00	55.15	A
ATOM	306	OG	SER	A	55	-18.065	17.604	-19.145	1.00	57.20	A
ATOM	307	C	SER	A	55	-20.984	19.640	-20.247	1.00	53.44	A
ATOM	308	O	SER	A	55	-22.026	19.837	-19.627	1.00	55.68	A
ATOM	309	N	VAL	A	56	-20.494	20.502	-21.127	1.00	50.22	A
ATOM	310	CA	VAL	A	56	-21.178	21.752	-21.415	1.00	50.34	A
ATOM	311	CB	VAL	A	56	-20.418	22.574	-22.478	1.00	50.53	A
ATOM	312	CG1	VAL	A	56	-19.161	23.152	-21.878	1.00	50.53	A
ATOM	313	CG2	VAL	A	56	-20.078	21.697	-23.668	1.00	51.00	A
ATOM	314	C	VAL	A	56	-22.610	21.528	-21.894	1.00	49.62	A
ATOM	315	O	VAL	A	56	-23.516	22.293	-21.567	1.00	49.30	A
ATOM	316	N	LEU	A	57	-22.812	20.475	-22.673	1.00	49.64	A
ATOM	317	CA	LEU	A	57	-24.136	20.154	-23.190	1.00	49.65	A
ATOM	318	CB	LEU	A	57	-24.032	18.974	-24.152	1.00	51.00	A
ATOM	319	CG	LEU	A	57	-25.034	18.931	-25.301	1.00	52.21	A
ATOM	320	CD1	LEU	A	57	-25.250	20.322	-25.881	1.00	52.24	A
ATOM	321	CD2	LEU	A	57	-24.488	17.992	-26.361	1.00	54.20	A
ATOM	322	C	LEU	A	57	-25.054	19.800	-22.027	1.00	47.55	A

ATOM	323	O	LEU	A	57	-26.140	20.356	-21.870	1.00	46.60	A
ATOM	324	N	HIS	A	58	-24.592	18.862	-21.216	1.00	46.31	A
ATOM	325	CA	HIS	A	58	-25.319	18.415	-20.043	1.00	45.33	A
ATOM	326	CB	HIS	A	58	-24.482	17.375	-19.301	1.00	46.40	A
ATOM	327	CG	HIS	A	58	-25.242	16.619	-18.263	1.00	46.64	A
ATOM	328	CD2	HIS	A	58	-25.757	15.368	-18.275	1.00	46.79	A
ATOM	329	ND1	HIS	A	58	-25.582	17.164	-17.044	1.00	46.24	A
ATOM	330	CE1	HIS	A	58	-26.275	16.280	-16.352	1.00	48.22	A
ATOM	331	NE2	HIS	A	58	-26.397	15.180	-17.076	1.00	46.23	A
ATOM	332	C	HIS	A	58	-25.649	19.590	-19.118	1.00	43.94	A
ATOM	333	O	HIS	A	58	-26.783	19.724	-18.663	1.00	42.85	A
ATOM	334	N	GLU	A	59	-24.664	20.442	-18.847	1.00	41.52	A
ATOM	335	CA	GLU	A	59	-24.896	21.585	-17.979	1.00	41.77	A
ATOM	336	CB	GLU	A	59	-23.600	22.326	-17.702	1.00	43.24	A
ATOM	337	CG	GLU	A	59	-23.694	23.232	-16.489	1.00	47.79	A
ATOM	338	CD	GLU	A	59	-24.197	22.493	-15.249	1.00	49.54	A
ATOM	339	OE1	GLU	A	59	-23.853	21.304	-15.074	1.00	49.34	A
ATOM	340	OE2	GLU	A	59	-24.928	23.107	-14.442	1.00	52.72	A
ATOM	341	C	GLU	A	59	-25.882	22.536	-18.619	1.00	41.87	A
ATOM	342	O	GLU	A	59	-26.719	23.135	-17.942	1.00	41.28	A
ATOM	343	N	MET	A	60	-25.770	22.677	-19.935	1.00	42.94	A
ATOM	344	CA	MET	A	60	-26.662	23.542	-20.692	1.00	42.22	A
ATOM	345	CB	MET	A	60	-26.290	23.512	-22.165	1.00	43.31	A
ATOM	346	CG	MET	A	60	-27.230	24.305	-23.017	1.00	45.06	A
ATOM	347	SD	MET	A	60	-27.202	26.008	-22.511	1.00	51.70	A
ATOM	348	CE	MET	A	60	-27.674	26.784	-24.033	1.00	51.65	A
ATOM	349	C	MET	A	60	-28.096	23.052	-20.545	1.00	42.26	A
ATOM	350	O	MET	A	60	-29.039	23.839	-20.450	1.00	40.80	A
ATOM	351	N	ILE	A	61	-28.245	21.733	-20.534	1.00	40.98	A
ATOM	352	CA	ILE	A	61	-29.548	21.123	-20.418	1.00	40.78	A
ATOM	353	CB	ILE	A	61	-29.504	19.681	-20.995	1.00	42.85	A
ATOM	354	CG2	ILE	A	61	-30.790	18.936	-20.694	1.00	41.14	A
ATOM	355	CG1	ILE	A	61	-29.312	19.763	-22.518	1.00	42.64	A
ATOM	356	CD1	ILE	A	61	-29.143	18.421	-23.214	1.00	43.13	A
ATOM	357	C	ILE	A	61	-30.060	21.159	-18.984	1.00	39.56	A
ATOM	358	O	ILE	A	61	-31.195	21.558	-18.744	1.00	39.81	A
ATOM	359	N	GLN	A	62	-29.224	20.781	-18.026	1.00	39.29	A
ATOM	360	CA	GLN	A	62	-29.639	20.793	-16.627	1.00	38.51	A
ATOM	361	CB	GLN	A	62	-28.488	20.338	-15.726	1.00	39.26	A
ATOM	362	CG	GLN	A	62	-28.827	20.246	-14.242	1.00	39.53	A
ATOM	363	CD	GLN	A	62	-30.002	19.321	-13.941	1.00	40.52	A
ATOM	364	OE1	GLN	A	62	-31.042	19.758	-13.438	1.00	39.54	A
ATOM	365	NE2	GLN	A	62	-29.840	18.040	-14.248	1.00	39.51	A
ATOM	366	C	GLN	A	62	-30.102	22.189	-16.221	1.00	38.93	A

ATOM	367	O	GLN	A	62	-31.106	22.348	-15.522	1.00	37.04	A
ATOM	368	N	GLN	A	63	-29.383	23.204	-16.683	1.00	39.52	A
ATOM	369	CA	GLN	A	63	-29.741	24.578	-16.353	1.00	40.38	A
ATOM	370	CB	GLN	A	63	-28.644	25.543	-16.797	1.00	41.37	A
ATOM	371	CG	GLN	A	63	-27.350	25.361	-16.049	1.00	42.32	A
ATOM	372	CD	GLN	A	63	-27.523	25.576	-14.563	1.00	46.04	A
ATOM	373	OE1	GLN	A	63	-26.881	24.907	-13.753	1.00	47.35	A
ATOM	374	NE2	GLN	A	63	-28.386	26.526	-14.192	1.00	46.16	A
ATOM	375	C	GLN	A	63	-31.062	25.006	-16.957	1.00	40.51	A
ATOM	376	O	GLN	A	63	-31.837	25.685	-16.286	1.00	43.32	A
ATOM	377	N	THR	A	64	-31.313	24.625	-18.215	1.00	39.04	A
ATOM	378	CA	THR	A	64	-32.564	24.972	-18.904	1.00	37.15	A
ATOM	379	CB	THR	A	64	-32.539	24.536	-20.398	1.00	36.84	A
ATOM	380	OG1	THR	A	64	-31.493	25.233	-21.084	1.00	35.39	A
ATOM	381	CG2	THR	A	64	-33.872	24.834	-21.077	1.00	32.91	A
ATOM	382	C	THR	A	64	-33.714	24.265	-18.181	1.00	37.88	A
ATOM	383	O	THR	A	64	-34.827	24.791	-18.061	1.00	37.95	A
ATOM	384	N	PHE	A	65	-33.438	23.061	-17.700	1.00	37.24	A
ATOM	385	CA	PHE	A	65	-34.435	22.326	-16.951	1.00	37.39	A
ATOM	386	CB	PHE	A	65	-33.934	20.930	-16.625	1.00	37.39	A
ATOM	387	CG	PHE	A	65	-34.874	20.159	-15.749	1.00	40.42	A
ATOM	388	CD1	PHE	A	65	-35.967	19.503	-16.292	1.00	39.82	A
ATOM	389	CD2	PHE	A	65	-34.706	20.155	-14.370	1.00	40.52	A
ATOM	390	CE1	PHE	A	65	-36.871	18.861	-15.485	1.00	40.75	A
ATOM	391	CE2	PHE	A	65	-35.611	19.511	-13.556	1.00	40.34	A
ATOM	392	CZ	PHE	A	65	-36.697	18.867	-14.115	1.00	40.24	A
ATOM	393	C	PHE	A	65	-34.756	23.070	-15.639	1.00	36.83	A
ATOM	394	O	PHE	A	65	-35.918	23.289	-15.317	1.00	37.76	A
ATOM	395	N	ASN	A	66	-33.730	23.450	-14.880	1.00	35.91	A
ATOM	396	CA	ASN	A	66	-33.950	24.177	-13.633	1.00	34.39	A
ATOM	397	CB	ASN	A	66	-32.631	24.485	-12.935	1.00	32.13	A
ATOM	398	CG	ASN	A	66	-31.851	23.238	-12.606	1.00	34.28	A
ATOM	399	OD1	ASN	A	66	-32.418	22.153	-12.512	1.00	37.35	A
ATOM	400	ND2	ASN	A	66	-30.545	23.380	-12.424	1.00	33.10	A
ATOM	401	C	ASN	A	66	-34.678	25.481	-13.900	1.00	34.39	A
ATOM	402	O	ASN	A	66	-35.582	25.851	-13.163	1.00	35.59	A
ATOM	403	N	LEU	A	67	-34.299	26.172	-14.963	1.00	34.07	A
ATOM	404	CA	LEU	A	67	-34.937	27.440	-15.292	1.00	34.52	A
ATOM	405	CB	LEU	A	67	-34.189	28.135	-16.434	1.00	31.74	A
ATOM	406	CG	LEU	A	67	-34.902	29.382	-16.972	1.00	32.77	A
ATOM	407	CD1	LEU	A	67	-34.922	30.487	-15.907	1.00	29.39	A
ATOM	408	CD2	LEU	A	67	-34.216	29.848	-18.259	1.00	31.96	A
ATOM	409	C	LEU	A	67	-36.417	27.335	-15.655	1.00	34.13	A
ATOM	410	O	LEU	A	67	-37.185	28.238	-15.362	1.00	35.27	A

ATOM	411	N	PHE	A	68	-36.824	26.236	-16.280	1.00	36.35	A
ATOM	412	CA	PHE	A	68	-38.218	26.081	-16.690	1.00	37.11	A
ATOM	413	CB	PHE	A	68	-38.284	25.620	-18.150	1.00	33.91	A
ATOM	414	CG	PHE	A	68	-38.023	26.708	-19.133	1.00	31.92	A
ATOM	415	CD1	PHE	A	68	-36.724	26.985	-19.563	1.00	33.37	A
ATOM	416	CD2	PHE	A	68	-39.071	27.494	-19.607	1.00	30.01	A
ATOM	417	CE1	PHE	A	68	-36.469	28.045	-20.466	1.00	31.57	A
ATOM	418	CE2	PHE	A	68	-38.835	28.553	-20.504	1.00	30.12	A
ATOM	419	CZ	PHE	A	68	-37.534	28.830	-20.932	1.00	28.79	A
ATOM	420	C	PHE	A	68	-39.128	25.186	-15.845	1.00	39.17	A
ATOM	421	O	PHE	A	68	-40.318	25.067	-16.131	1.00	39.72	A
ATOM	422	N	SER	A	69	-38.592	24.558	-14.806	1.00	41.24	A
ATOM	423	CA	SER	A	69	-39.424	23.709	-13.969	1.00	41.35	A
ATOM	424	CB	SER	A	69	-38.721	22.398	-13.704	1.00	39.74	A
ATOM	425	OG	SER	A	69	-37.509	22.664	-13.042	1.00	40.54	A
ATOM	426	C	SER	A	69	-39.790	24.355	-12.635	1.00	42.76	A
ATOM	427	O	SER	A	69	-40.328	23.687	-11.772	1.00	45.46	A
ATOM	428	N	THR	A	70	-39.508	25.642	-12.459	1.00	44.33	A
ATOM	429	CA	THR	A	70	-39.839	26.316	-11.201	1.00	47.21	A
ATOM	430	CB	THR	A	70	-39.038	27.630	-10.990	1.00	47.32	A
ATOM	431	OG1	THR	A	70	-39.366	28.565	-12.031	1.00	49.98	A
ATOM	432	CG2	THR	A	70	-37.547	27.364	-10.977	1.00	45.16	A
ATOM	433	C	THR	A	70	-41.307	26.709	-11.179	1.00	50.70	A
ATOM	434	O	THR	A	70	-42.001	26.617	-12.195	1.00	50.43	A
ATOM	435	N	ARG	A	71	-41.777	27.164	-10.018	1.00	53.44	A
ATOM	436	CA	ARG	A	71	-43.164	27.594	-9.908	1.00	55.27	A
ATOM	437	CB	ARG	A	71	-43.576	27.847	-8.449	1.00	57.92	A
ATOM	438	CG	ARG	A	71	-43.186	26.760	-7.454	1.00	61.59	A
ATOM	439	CD	ARG	A	71	-41.834	27.104	-6.805	1.00	64.19	A
ATOM	440	NE	ARG	A	71	-40.663	26.474	-7.420	1.00	58.72	A
ATOM	441	CZ	ARG	A	71	-39.469	27.046	-7.453	1.00	55.24	A
ATOM	442	NH1	ARG	A	71	-39.304	28.250	-6.929	1.00	52.89	A
ATOM	443	NH2	ARG	A	71	-38.435	26.399	-7.964	1.00	55.93	A
ATOM	444	C	ARG	A	71	-43.298	28.891	-10.697	1.00	53.94	A
ATOM	445	O	ARG	A	71	-44.382	29.232	-11.171	1.00	53.96	A
ATOM	446	N	ASP	A	72	-42.196	29.619	-10.832	1.00	52.47	A
ATOM	447	CA	ASP	A	72	-42.232	30.857	-11.588	1.00	53.16	A
ATOM	448	CB	ASP	A	72	-40.896	31.592	-11.491	1.00	55.60	A
ATOM	449	CG	ASP	A	72	-40.517	31.929	-10.069	1.00	56.39	A
ATOM	450	OD1	ASP	A	72	-39.627	31.244	-9.517	1.00	57.77	A
ATOM	451	OD2	ASP	A	72	-41.114	32.874	-9.510	1.00	56.32	A
ATOM	452	C	ASP	A	72	-42.524	30.523	-13.050	1.00	52.84	A
ATOM	453	O	ASP	A	72	-43.402	31.114	-13.672	1.00	51.84	A
ATOM	454	N	SER	A	73	-41.780	29.569	-13.592	1.00	51.97	A

ATOM	455	CA	SER	A	73	-41.980	29.169	-14.971	1.00	52.26	A
ATOM	456	CB	SER	A	73	-40.981	28.062	-15.347	1.00	51.52	A
ATOM	457	OG	SER	A	73	-41.246	27.525	-16.629	1.00	48.35	A
ATOM	458	C	SER	A	73	-43.416	28.674	-15.134	1.00	53.10	A
ATOM	459	O	SER	A	73	-44.097	29.008	-16.107	1.00	54.40	A
ATOM	460	N	SER	A	74	-43.882	27.893	-14.165	1.00	53.63	A
ATOM	461	CA	SER	A	74	-45.231	27.342	-14.222	1.00	53.33	A
ATOM	462	CB	SER	A	74	-45.484	26.414	-13.041	1.00	51.87	A
ATOM	463	OG	SER	A	74	-45.620	25.076	-13.494	1.00	53.40	A
ATOM	464	C	SER	A	74	-46.320	28.389	-14.274	1.00	52.78	A
ATOM	465	O	SER	A	74	-47.411	28.125	-14.771	1.00	54.19	A
ATOM	466	N	ALA	A	75	-46.021	29.579	-13.770	1.00	51.42	A
ATOM	467	CA	ALA	A	75	-46.990	30.662	-13.755	1.00	50.95	A
ATOM	468	CB	ALA	A	75	-46.727	31.573	-12.556	1.00	48.85	A
ATOM	469	C	ALA	A	75	-46.927	31.473	-15.041	1.00	50.90	A
ATOM	470	O	ALA	A	75	-47.774	32.319	-15.292	1.00	52.54	A
ATOM	471	N	ALA	A	76	-45.923	31.213	-15.860	1.00	49.86	A
ATOM	472	CA	ALA	A	76	-45.769	31.969	-17.080	1.00	49.41	A
ATOM	473	CB	ALA	A	76	-44.334	32.491	-17.168	1.00	50.92	A
ATOM	474	C	ALA	A	76	-46.122	31.192	-18.341	1.00	49.59	A
ATOM	475	O	ALA	A	76	-46.417	31.794	-19.378	1.00	50.18	A
ATOM	476	N	TRP	A	77	-46.111	29.866	-18.259	1.00	47.56	A
ATOM	477	CA	TRP	A	77	-46.387	29.063	-19.438	1.00	46.48	A
ATOM	478	CB	TRP	A	77	-45.110	28.355	-19.877	1.00	44.34	A
ATOM	479	CG	TRP	A	77	-43.913	29.259	-19.895	1.00	42.62	A
ATOM	480	CD2	TRP	A	77	-43.655	30.325	-20.813	1.00	40.67	A
ATOM	481	CE2	TRP	A	77	-42.422	30.902	-20.448	1.00	40.13	A
ATOM	482	CE3	TRP	A	77	-44.344	30.847	-21.914	1.00	42.24	A
ATOM	483	CD1	TRP	A	77	-42.860	29.232	-19.036	1.00	40.98	A
ATOM	484	NE1	TRP	A	77	-41.958	30.213	-19.360	1.00	41.31	A
ATOM	485	CZ2	TRP	A	77	-41.857	31.981	-21.140	1.00	41.93	A
ATOM	486	CZ3	TRP	A	77	-43.780	31.927	-22.612	1.00	42.72	A
ATOM	487	CH2	TRP	A	77	-42.548	32.479	-22.218	1.00	40.65	A
ATOM	488	C	TRP	A	77	-47.499	28.044	-19.317	1.00	47.54	A
ATOM	489	O	TRP	A	77	-47.927	27.687	-18.228	1.00	47.95	A
ATOM	490	N	ASP	A	78	-47.964	27.578	-20.467	1.00	50.28	A
ATOM	491	CA	ASP	A	78	-49.024	26.590	-20.526	1.00	52.24	A
ATOM	492	CB	ASP	A	78	-49.376	26.310	-21.986	1.00	53.78	A
ATOM	493	CG	ASP	A	78	-50.539	25.368	-22.128	1.00	55.91	A
ATOM	494	OD1	ASP	A	78	-50.307	24.144	-22.238	1.00	57.57	A
ATOM	495	OD2	ASP	A	78	-51.689	25.857	-22.115	1.00	57.70	A
ATOM	496	C	ASP	A	78	-48.591	25.309	-19.815	1.00	53.52	A
ATOM	497	O	ASP	A	78	-47.633	24.638	-20.217	1.00	53.27	A
ATOM	498	N	ALA	A	79	-49.304	24.978	-18.746	1.00	54.38	A

ATOM	499	CA	ALA	A	79	-48.983	23.797	-17.961	1.00	54.80	A
ATOM	500	CB	ALA	A	79	-50.123	23.488	-16.991	1.00	54.45	A
ATOM	501	C	ALA	A	79	-48.692	22.594	-18.843	1.00	54.31	A
ATOM	502	O	ALA	A	79	-47.633	21.994	-18.747	1.00	55.97	A
ATOM	503	N	SER	A	80	-49.619	22.255	-19.722	1.00	54.29	A
ATOM	504	CA	SER	A	80	-49.438	21.096	-20.588	1.00	54.78	A
ATOM	505	CB	SER	A	80	-50.677	20.900	-21.471	1.00	56.80	A
ATOM	506	OG	SER	A	80	-50.573	19.708	-22.235	1.00	60.99	A
ATOM	507	C	SER	A	80	-48.184	21.198	-21.453	1.00	53.08	A
ATOM	508	O	SER	A	80	-47.441	20.225	-21.602	1.00	52.66	A
ATOM	509	N	LEU	A	81	-47.956	22.372	-22.030	1.00	51.48	A
ATOM	510	CA	LEU	A	81	-46.781	22.579	-22.858	1.00	50.28	A
ATOM	511	CB	LEU	A	81	-46.848	23.939	-23.567	1.00	50.13	A
ATOM	512	CG	LEU	A	81	-47.794	24.078	-24.770	1.00	52.07	A
ATOM	513	CD1	LEU	A	81	-47.823	25.523	-25.274	1.00	50.96	A
ATOM	514	CD2	LEU	A	81	-47.338	23.143	-25.881	1.00	51.96	A
ATOM	515	C	LEU	A	81	-45.533	22.495	-21.981	1.00	49.31	A
ATOM	516	O	LEU	A	81	-44.655	21.673	-22.231	1.00	49.33	A
ATOM	517	N	LEU	A	82	-45.473	23.319	-20.936	1.00	47.57	A
ATOM	518	CA	LEU	A	82	-44.323	23.330	-20.033	1.00	45.33	A
ATOM	519	CB	LEU	A	82	-44.636	24.117	-18.770	1.00	46.40	A
ATOM	520	CG	LEU	A	82	-43.611	25.158	-18.335	1.00	45.80	A
ATOM	521	CD1	LEU	A	82	-43.773	25.372	-16.834	1.00	43.68	A
ATOM	522	CD2	LEU	A	82	-42.207	24.705	-18.670	1.00	43.36	A
ATOM	523	C	LEU	A	82	-43.864	21.945	-19.618	1.00	43.50	A
ATOM	524	O	LEU	A	82	-42.689	21.626	-19.728	1.00	43.15	A
ATOM	525	N	ALA	A	83	-44.785	21.114	-19.146	1.00	43.10	A
ATOM	526	CA	ALA	A	83	-44.405	19.775	-18.706	1.00	43.00	A
ATOM	527	CB	ALA	A	83	-45.606	19.052	-18.090	1.00	43.77	A
ATOM	528	C	ALA	A	83	-43.791	18.937	-19.826	1.00	42.10	A
ATOM	529	O	ALA	A	83	-42.857	18.179	-19.591	1.00	41.05	A
ATOM	530	N	LYS	A	84	-44.295	19.052	-21.049	1.00	42.19	A
ATOM	531	CA	LYS	A	84	-43.688	18.251	-22.101	1.00	42.91	A
ATOM	532	CB	LYS	A	84	-44.509	18.300	-23.373	1.00	44.87	A
ATOM	533	CG	LYS	A	84	-45.866	17.660	-23.231	1.00	48.00	A
ATOM	534	CD	LYS	A	84	-46.263	16.952	-24.500	1.00	49.01	A
ATOM	535	CE	LYS	A	84	-47.734	17.105	-24.720	1.00	51.13	A
ATOM	536	NZ	LYS	A	84	-48.023	18.541	-24.942	1.00	52.74	A
ATOM	537	C	LYS	A	84	-42.285	18.763	-22.359	1.00	43.12	A
ATOM	538	O	LYS	A	84	-41.347	17.987	-22.527	1.00	44.29	A
ATOM	539	N	PHE	A	85	-42.144	20.081	-22.363	1.00	42.32	A
ATOM	540	CA	PHE	A	85	-40.852	20.704	-22.571	1.00	42.58	A
ATOM	541	CB	PHE	A	85	-40.964	22.222	-22.450	1.00	43.25	A
ATOM	542	CG	PHE	A	85	-39.681	22.944	-22.734	1.00	42.84	A

ATOM	543	CD1	PHE	A	85	-39.076	22.847	-23.982	1.00	43.39	A
ATOM	544	CD2	PHE	A	85	-39.084	23.734	-21.768	1.00	42.83	A
ATOM	545	CE1	PHE	A	85	-37.897	23.528	-24.265	1.00	42.40	A
ATOM	546	CE2	PHE	A	85	-37.904	24.417	-22.043	1.00	43.37	A
ATOM	547	CZ	PHE	A	85	-37.312	24.313	-23.295	1.00	42.70	A
ATOM	548	C	PHE	A	85	-39.813	20.206	-21.572	1.00	44.30	A
ATOM	549	O	PHE	A	85	-38.835	19.562	-21.964	1.00	45.07	A
ATOM	550	N	TYR	A	86	-40.014	20.482	-20.282	1.00	43.21	A
ATOM	551	CA	TYR	A	86	-39.018	20.055	-19.319	1.00	44.18	A
ATOM	552	CB	TYR	A	86	-39.208	20.748	-17.948	1.00	45.30	A
ATOM	553	CG	TYR	A	86	-40.455	20.448	-17.144	1.00	44.10	A
ATOM	554	CD1	TYR	A	86	-41.328	21.474	-16.797	1.00	43.43	A
ATOM	555	CE1	TYR	A	86	-42.432	21.239	-15.988	1.00	45.72	A
ATOM	556	CD2	TYR	A	86	-40.720	19.163	-16.662	1.00	43.84	A
ATOM	557	CE2	TYR	A	86	-41.828	18.915	-15.846	1.00	46.21	A
ATOM	558	CZ	TYR	A	86	-42.678	19.963	-15.513	1.00	47.37	A
ATOM	559	OH	TYR	A	86	-43.764	19.756	-14.691	1.00	49.38	A
ATOM	560	C	TYR	A	86	-38.862	18.549	-19.164	1.00	44.37	A
ATOM	561	O	TYR	A	86	-37.848	18.080	-18.656	1.00	44.46	A
ATOM	562	N	THR	A	87	-39.846	17.785	-19.621	1.00	44.44	A
ATOM	563	CA	THR	A	87	-39.752	16.330	-19.537	1.00	43.78	A
ATOM	564	CB	THR	A	87	-41.129	15.644	-19.751	1.00	43.93	A
ATOM	565	OG1	THR	A	87	-42.035	16.055	-18.722	1.00	42.91	A
ATOM	566	CG2	THR	A	87	-40.986	14.130	-19.712	1.00	40.48	A
ATOM	567	C	THR	A	87	-38.813	15.905	-20.654	1.00	43.41	A
ATOM	568	O	THR	A	87	-38.040	14.962	-20.509	1.00	42.95	A
ATOM	569	N	GLU	A	88	-38.898	16.620	-21.774	1.00	43.70	A
ATOM	570	CA	GLU	A	88	-38.057	16.359	-22.932	1.00	42.33	A
ATOM	571	CB	GLU	A	88	-38.503	17.245	-24.098	1.00	43.68	A
ATOM	572	CG	GLU	A	88	-37.754	17.014	-25.394	1.00	48.37	A
ATOM	573	CD	GLU	A	88	-37.718	15.546	-25.822	1.00	51.49	A
ATOM	574	OE1	GLU	A	88	-38.767	14.864	-25.751	1.00	51.50	A
ATOM	575	OE2	GLU	A	88	-36.634	15.083	-26.242	1.00	52.60	A
ATOM	576	C	GLU	A	88	-36.616	16.664	-22.541	1.00	40.76	A
ATOM	577	O	GLU	A	88	-35.695	15.921	-22.878	1.00	40.05	A
ATOM	578	N	LEU	A	89	-36.428	17.756	-21.809	1.00	39.65	A
ATOM	579	CA	LEU	A	89	-35.096	18.127	-21.373	1.00	40.05	A
ATOM	580	CB	LEU	A	89	-35.128	19.464	-20.619	1.00	39.26	A
ATOM	581	CG	LEU	A	89	-35.580	20.688	-21.432	1.00	39.90	A
ATOM	582	CD1	LEU	A	89	-35.594	21.916	-20.546	1.00	41.45	A
ATOM	583	CD2	LEU	A	89	-34.647	20.917	-22.599	1.00	37.56	A
ATOM	584	C	LEU	A	89	-34.555	17.030	-20.481	1.00	40.50	A
ATOM	585	O	LEU	A	89	-33.394	16.638	-20.598	1.00	39.83	A
ATOM	586	N	TYR	A	90	-35.412	16.520	-19.598	1.00	42.46	A

ATOM	587	CA	TYR	A	90	-35.020	15.465	-18.674	1.00	43.11	A
ATOM	588	CB	TYR	A	90	-36.154	15.134	-17.711	1.00	45.71	A
ATOM	589	CG	TYR	A	90	-35.682	14.361	-16.502	1.00	49.69	A
ATOM	590	CD1	TYR	A	90	-35.034	15.013	-15.447	1.00	50.12	A
ATOM	591	CE1	TYR	A	90	-34.535	14.307	-14.365	1.00	52.01	A
ATOM	592	CD2	TYR	A	90	-35.820	12.974	-16.435	1.00	50.69	A
ATOM	593	CE2	TYR	A	90	-35.326	12.256	-15.349	1.00	53.04	A
ATOM	594	CZ	TYR	A	90	-34.680	12.929	-14.321	1.00	53.92	A
ATOM	595	OH	TYR	A	90	-34.161	12.227	-13.256	1.00	56.71	A
ATOM	596	C	TYR	A	90	-34.643	14.217	-19.446	1.00	43.97	A
ATOM	597	O	TYR	A	90	-33.682	13.534	-19.106	1.00	44.98	A
ATOM	598	N	GLN	A	91	-35.406	13.915	-20.489	1.00	45.76	A
ATOM	599	CA	GLN	A	91	-35.116	12.748	-21.300	1.00	48.45	A
ATOM	600	CB	GLN	A	91	-36.126	12.616	-22.440	1.00	51.91	A
ATOM	601	CG	GLN	A	91	-36.964	11.363	-22.371	1.00	56.69	A
ATOM	602	CD	GLN	A	91	-36.141	10.178	-21.917	1.00	61.59	A
ATOM	603	OE1	GLN	A	91	-36.223	9.756	-20.760	1.00	63.01	A
ATOM	604	NE2	GLN	A	91	-35.322	9.648	-22.816	1.00	61.97	A
ATOM	605	C	GLN	A	91	-33.719	12.909	-21.880	1.00	48.95	A
ATOM	606	O	GLN	A	91	-32.906	11.984	-21.826	1.00	48.74	A
ATOM	607	N	GLN	A	92	-33.451	14.098	-22.419	1.00	48.30	A
ATOM	608	CA	GLN	A	92	-32.166	14.403	-23.030	1.00	49.20	A
ATOM	609	CB	GLN	A	92	-32.204	15.800	-23.666	1.00	49.21	A
ATOM	610	CG	GLN	A	92	-32.906	15.825	-25.020	1.00	50.13	A
ATOM	611	CD	GLN	A	92	-33.021	17.215	-25.621	1.00	51.05	A
ATOM	612	OE1	GLN	A	92	-32.087	18.010	-25.566	1.00	53.57	A
ATOM	613	NE2	GLN	A	92	-34.166	17.505	-26.214	1.00	52.77	A
ATOM	614	C	GLN	A	92	-30.998	14.279	-22.061	1.00	49.71	A
ATOM	615	O	GLN	A	92	-29.895	13.902	-22.462	1.00	50.06	A
ATOM	616	N	LEU	A	93	-31.223	14.602	-20.790	1.00	48.85	A
ATOM	617	CA	LEU	A	93	-30.148	14.463	-19.820	1.00	49.45	A
ATOM	618	CB	LEU	A	93	-30.545	15.025	-18.454	1.00	47.86	A
ATOM	619	CG	LEU	A	93	-30.469	16.530	-18.237	1.00	45.97	A
ATOM	620	CD1	LEU	A	93	-30.980	16.854	-16.851	1.00	45.24	A
ATOM	621	CD2	LEU	A	93	-29.042	16.997	-18.410	1.00	45.80	A
ATOM	622	C	LEU	A	93	-29.883	12.974	-19.679	1.00	51.53	A
ATOM	623	O	LEU	A	93	-28.730	12.531	-19.661	1.00	49.61	A
ATOM	624	N	ALA	A	94	-30.974	12.212	-19.585	1.00	54.03	A
ATOM	625	CA	ALA	A	94	-30.902	10.766	-19.439	1.00	56.50	A
ATOM	626	CB	ALA	A	94	-32.306	10.177	-19.305	1.00	55.64	A
ATOM	627	C	ALA	A	94	-30.161	10.139	-20.618	1.00	58.27	A
ATOM	628	O	ALA	A	94	-29.383	9.208	-20.431	1.00	60.16	A
ATOM	629	N	ASP	A	95	-30.382	10.654	-21.826	1.00	59.89	A
ATOM	630	CA	ASP	A	95	-29.696	10.115	-22.998	1.00	60.86	A

ATOM	631	CB	ASP	A	95	-30.293	10.665	-24.295	1.00	61.06	A
ATOM	632	CG	ASP	A	95	-31.745	10.259	-24.489	1.00	64.37	A
ATOM	633	OD1	ASP	A	95	-32.123	9.156	-24.038	1.00	65.54	A
ATOM	634	OD2	ASP	A	95	-32.513	11.034	-25.101	1.00	65.80	A
ATOM	635	C	ASP	A	95	-28.208	10.424	-22.960	1.00	62.01	A
ATOM	636	O	ASP	A	95	-27.396	9.594	-23.349	1.00	62.85	A
ATOM	637	N	LEU	A	96	-27.840	11.612	-22.492	1.00	63.44	A
ATOM	638	CA	LEU	A	96	-26.429	11.968	-22.434	1.00	65.26	A
ATOM	639	CB	LEU	A	96	-26.250	13.437	-22.063	1.00	64.67	A
ATOM	640	CG	LEU	A	96	-26.228	14.431	-23.223	1.00	64.38	A
ATOM	641	CD1	LEU	A	96	-25.876	15.815	-22.699	1.00	63.39	A
ATOM	642	CD2	LEU	A	96	-25.213	13.978	-24.256	1.00	62.74	A
ATOM	643	C	LEU	A	96	-25.665	11.115	-21.444	1.00	67.97	A
ATOM	644	O	LEU	A	96	-24.520	10.735	-21.693	1.00	68.62	A
ATOM	645	N	GLU	A	97	-26.300	10.811	-20.321	1.00	70.13	A
ATOM	646	CA	GLU	A	97	-25.657	10.017	-19.291	1.00	72.55	A
ATOM	647	CB	GLU	A	97	-26.488	10.075	-18.019	1.00	71.72	A
ATOM	648	CG	GLU	A	97	-26.985	11.485	-17.769	1.00	74.81	A
ATOM	649	CD	GLU	A	97	-27.241	11.799	-16.314	1.00	75.51	A
ATOM	650	OE1	GLU	A	97	-27.747	12.905	-16.036	1.00	74.77	A
ATOM	651	OE2	GLU	A	97	-26.931	10.953	-15.451	1.00	77.73	A
ATOM	652	C	GLU	A	97	-25.450	8.588	-19.762	1.00	74.96	A
ATOM	653	O	GLU	A	97	-24.468	7.943	-19.390	1.00	76.46	A
ATOM	654	N	ALA	A	98	-26.366	8.089	-20.586	1.00	76.86	A
ATOM	655	CA	ALA	A	98	-26.223	6.737	-21.115	1.00	78.82	A
ATOM	656	CB	ALA	A	98	-27.433	6.366	-21.954	1.00	77.13	A
ATOM	657	C	ALA	A	98	-24.965	6.775	-21.980	1.00	81.25	A
ATOM	658	O	ALA	A	98	-24.070	5.941	-21.838	1.00	81.55	A
ATOM	659	N	CYS	A	99	-24.907	7.778	-22.854	1.00	83.47	A
ATOM	660	CA	CYS	A	99	-23.786	7.987	-23.759	1.00	85.46	A
ATOM	661	CB	CYS	A	99	-23.981	9.310	-24.517	1.00	86.41	A
ATOM	662	SG	CYS	A	99	-22.959	9.545	-26.007	1.00	89.76	A
ATOM	663	C	CYS	A	99	-22.462	8.000	-22.988	1.00	86.47	A
ATOM	664	O	CYS	A	99	-21.478	7.415	-23.436	1.00	87.19	A
ATOM	665	N	VAL	A	100	-22.438	8.659	-21.832	1.00	87.06	A
ATOM	666	CA	VAL	A	100	-21.221	8.718	-21.018	1.00	88.28	A
ATOM	667	CB	VAL	A	100	-21.364	9.721	-19.840	1.00	87.74	A
ATOM	668	CG1	VAL	A	100	-20.109	9.704	-18.980	1.00	87.01	A
ATOM	669	CG2	VAL	A	100	-21.603	11.118	-20.371	1.00	87.68	A
ATOM	670	C	VAL	A	100	-20.878	7.339	-20.442	1.00	89.50	A
ATOM	671	O	VAL	A	100	-19.728	6.899	-20.506	1.00	89.46	A
ATOM	672	N	ALA	A	101	-21.881	6.666	-19.880	1.00	90.52	A
ATOM	673	CA	ALA	A	101	-21.696	5.340	-19.294	1.00	91.37	A
ATOM	674	CB	ALA	A	101	-22.924	4.958	-18.477	1.00	90.68	A

ATOM	675	C	ALA A 101	-21.448	4.305	-20.390	1.00	92.11	A
ATOM	676	O	ALA A 101	-22.144	3.290	-20.483	1.00	92.02	A
ATOM	677	N	GLY A 102	-20.445	4.572	-21.218	1.00	92.66	A
ATOM	678	CA	GLY A 102	-20.117	3.672	-22.303	1.00	93.77	A
ATOM	679	C	GLY A 102	-19.599	4.456	-23.490	1.00	94.37	A
ATOM	680	O	GLY A 102	-20.320	4.666	-24.467	1.00	94.30	A
ATOM	681	N	GLY A 103	-18.345	4.893	-23.399	1.00	94.78	A
ATOM	682	CA	GLY A 103	-17.741	5.662	-24.472	1.00	94.59	A
ATOM	683	C	GLY A 103	-17.097	6.930	-23.948	1.00	94.45	A
ATOM	684	O	GLY A 103	-17.324	7.326	-22.804	1.00	94.32	A
ATOM	685	N	ALA A 111	-11.108	13.549	-17.360	1.00	90.11	A
ATOM	686	CA	ALA A 111	-11.032	14.851	-16.699	1.00	90.12	A
ATOM	687	CB	ALA A 111	-9.569	15.220	-16.438	1.00	89.81	A
ATOM	688	C	ALA A 111	-11.713	15.942	-17.530	1.00	89.66	A
ATOM	689	O	ALA A 111	-12.411	15.650	-18.506	1.00	90.16	A
ATOM	690	N	GLY A 112	-11.509	17.197	-17.136	1.00	88.41	A
ATOM	691	CA	GLY A 112	-12.108	18.312	-17.853	1.00	86.60	A
ATOM	692	C	GLY A 112	-11.712	19.656	-17.267	1.00	85.50	A
ATOM	693	O	GLY A 112	-10.617	19.797	-16.709	1.00	86.67	A
ATOM	694	N	ASN A 113	-12.590	20.650	-17.400	1.00	82.82	A
ATOM	695	CA	ASN A 113	-12.309	21.975	-16.860	1.00	79.24	A
ATOM	696	CB	ASN A 113	-11.567	22.843	-17.893	1.00	81.82	A
ATOM	697	CG	ASN A 113	-12.359	23.059	-19.177	1.00	83.86	A
ATOM	698	OD1	ASN A 113	-12.808	22.103	-19.818	1.00	85.28	A
ATOM	699	ND2	ASN A 113	-12.518	24.324	-19.569	1.00	83.13	A
ATOM	700	C	ASN A 113	-13.551	22.693	-16.339	1.00	75.65	A
ATOM	701	O	ASN A 113	-14.603	22.722	-16.985	1.00	74.61	A
ATOM	702	N	ALA A 114	-13.397	23.272	-15.152	1.00	71.33	A
ATOM	703	CA	ALA A 114	-14.456	23.986	-14.447	1.00	66.25	A
ATOM	704	CB	ALA A 114	-14.016	24.237	-13.002	1.00	65.33	A
ATOM	705	C	ALA A 114	-14.901	25.299	-15.078	1.00	61.91	A
ATOM	706	O	ALA A 114	-16.020	25.746	-14.859	1.00	60.64	A
ATOM	707	N	ASP A 115	-14.037	25.924	-15.858	1.00	58.78	A
ATOM	708	CA	ASP A 115	-14.404	27.197	-16.444	1.00	57.63	A
ATOM	709	CB	ASP A 115	-13.170	27.864	-17.050	1.00	58.76	A
ATOM	710	CG	ASP A 115	-12.240	28.440	-15.977	1.00	60.80	A
ATOM	711	OD1	ASP A 115	-12.644	29.410	-15.283	1.00	58.59	A
ATOM	712	OD2	ASP A 115	-11.114	27.911	-15.822	1.00	60.92	A
ATOM	713	C	ASP A 115	-15.553	27.143	-17.441	1.00	56.69	A
ATOM	714	O	ASP A 115	-16.446	27.994	-17.395	1.00	55.98	A
ATOM	715	N	SER A 116	-15.547	26.154	-18.332	1.00	54.36	A
ATOM	716	CA	SER A 116	-16.629	26.025	-19.305	1.00	51.56	A
ATOM	717	CB	SER A 116	-16.464	24.749	-20.132	1.00	51.85	A
ATOM	718	OG	SER A 116	-15.262	24.765	-20.875	1.00	52.43	A

ATOM	719	C	SER A 116	-17.957	25.964	-18.549	1.00	50.12	A
ATOM	720	O	SER A 116	-18.876	26.747	-18.798	1.00	48.52	A
ATOM	721	N	ILE A 117	-18.035	25.028	-17.612	1.00	48.20	A
ATOM	722	CA	ILE A 117	-19.234	24.839	-16.809	1.00	47.04	A
ATOM	723	CB	ILE A 117	-19.056	23.654	-15.843	1.00	45.89	A
ATOM	724	CG2	ILE A 117	-20.128	23.680	-14.771	1.00	41.04	A
ATOM	725	CG1	ILE A 117	-19.086	22.351	-16.645	1.00	44.74	A
ATOM	726	CD1	ILE A 117	-18.727	21.139	-15.847	1.00	47.83	A
ATOM	727	C	ILE A 117	-19.577	26.093	-16.029	1.00	47.34	A
ATOM	728	O	ILE A 117	-20.747	26.363	-15.755	1.00	47.25	A
ATOM	729	N	LEU A 118	-18.549	26.857	-15.676	1.00	47.11	A
ATOM	730	CA	LEU A 118	-18.743	28.095	-14.941	1.00	46.33	A
ATOM	731	CB	LEU A 118	-17.391	28.640	-14.481	1.00	46.21	A
ATOM	732	CG	LEU A 118	-17.207	29.082	-13.023	1.00	47.56	A
ATOM	733	CD1	LEU A 118	-17.864	28.110	-12.045	1.00	45.29	A
ATOM	734	CD2	LEU A 118	-15.717	29.169	-12.742	1.00	46.63	A
ATOM	735	C	LEU A 118	-19.419	29.071	-15.894	1.00	45.37	A
ATOM	736	O	LEU A 118	-20.361	29.770	-15.522	1.00	45.75	A
ATOM	737	N	ALA A 119	-18.947	29.095	-17.135	1.00	43.53	A
ATOM	738	CA	ALA A 119	-19.515	29.980	-18.145	1.00	44.02	A
ATOM	739	CB	ALA A 119	-18.835	29.746	-19.483	1.00	43.57	A
ATOM	740	C	ALA A 119	-21.022	29.760	-18.282	1.00	44.16	A
ATOM	741	O	ALA A 119	-21.802	30.707	-18.185	1.00	43.43	A
ATOM	742	N	VAL A 120	-21.420	28.506	-18.504	1.00	43.64	A
ATOM	743	CA	VAL A 120	-22.826	28.157	-18.653	1.00	41.82	A
ATOM	744	CB	VAL A 120	-23.023	26.629	-18.940	1.00	41.05	A
ATOM	745	CG1	VAL A 120	-24.488	26.335	-19.229	1.00	38.92	A
ATOM	746	CG2	VAL A 120	-22.176	26.185	-20.109	1.00	35.59	A
ATOM	747	C	VAL A 120	-23.582	28.530	-17.378	1.00	42.89	A
ATOM	748	O	VAL A 120	-24.632	29.168	-17.443	1.00	43.59	A
ATOM	749	N	LYS A 121	-23.050	28.148	-16.218	1.00	43.62	A
ATOM	750	CA	LYS A 121	-23.713	28.470	-14.950	1.00	43.47	A
ATOM	751	CB	LYS A 121	-22.938	27.909	-13.757	1.00	42.82	A
ATOM	752	CG	LYS A 121	-23.098	26.405	-13.565	1.00	42.66	A
ATOM	753	CD	LYS A 121	-22.183	25.886	-12.463	1.00	44.00	A
ATOM	754	CE	LYS A 121	-22.464	24.418	-12.136	1.00	45.31	A
ATOM	755	NZ	LYS A 121	-23.826	24.200	-11.551	1.00	43.66	A
ATOM	756	C	LYS A 121	-23.892	29.963	-14.773	1.00	43.91	A
ATOM	757	O	LYS A 121	-24.932	30.404	-14.305	1.00	45.66	A
ATOM	758	N	LYS A 122	-22.889	30.746	-15.156	1.00	45.29	A
ATOM	759	CA	LYS A 122	-22.979	32.200	-15.028	1.00	45.49	A
ATOM	760	CB	LYS A 122	-21.584	32.824	-15.117	1.00	46.13	A
ATOM	761	CG	LYS A 122	-20.822	32.741	-13.784	1.00	49.15	A
ATOM	762	CD	LYS A 122	-19.309	32.760	-13.945	1.00	52.08	A

ATOM	763	CE	LYS	A	122	-18.822	33.994	-14.692	1.00	54.97	A
ATOM	764	NZ	LYS	A	122	-17.332	33.997	-14.825	1.00	58.31	A
ATOM	765	C	LYS	A	122	-23.930	32.815	-16.051	1.00	44.74	A
ATOM	766	O	LYS	A	122	-24.576	33.819	-15.774	1.00	44.79	A
ATOM	767	N	TYR	A	123	-24.035	32.201	-17.226	1.00	43.85	A
ATOM	768	CA	TYR	A	123	-24.959	32.687	-18.249	1.00	41.73	A
ATOM	769	CB	TYR	A	123	-24.823	31.864	-19.534	1.00	43.00	A
ATOM	770	CG	TYR	A	123	-26.012	31.914	-20.483	1.00	43.26	A
ATOM	771	CD1	TYR	A	123	-26.334	33.079	-21.181	1.00	42.96	A
ATOM	772	CE1	TYR	A	123	-27.375	33.096	-22.120	1.00	43.17	A
ATOM	773	CD2	TYR	A	123	-26.768	30.761	-20.739	1.00	44.34	A
ATOM	774	CE2	TYR	A	123	-27.808	30.764	-21.676	1.00	43.97	A
ATOM	775	CZ	TYR	A	123	-28.100	31.934	-22.361	1.00	43.84	A
ATOM	776	OH	TYR	A	123	-29.106	31.942	-23.289	1.00	43.65	A
ATOM	777	C	TYR	A	123	-26.374	32.558	-17.718	1.00	40.54	A
ATOM	778	O	TYR	A	123	-27.180	33.464	-17.886	1.00	40.80	A
ATOM	779	N	PHE	A	124	-26.667	31.429	-17.076	1.00	40.17	A
ATOM	780	CA	PHE	A	124	-27.993	31.187	-16.520	1.00	42.42	A
ATOM	781	CB	PHE	A	124	-28.188	29.688	-16.247	1.00	41.69	A
ATOM	782	CG	PHE	A	124	-28.617	28.909	-17.462	1.00	42.10	A
ATOM	783	CD1	PHE	A	124	-29.922	29.007	-17.939	1.00	42.51	A
ATOM	784	CD2	PHE	A	124	-27.708	28.120	-18.165	1.00	40.74	A
ATOM	785	CE1	PHE	A	124	-30.317	28.332	-19.106	1.00	41.41	A
ATOM	786	CE2	PHE	A	124	-28.095	27.445	-19.329	1.00	41.37	A
ATOM	787	CZ	PHE	A	124	-29.400	27.554	-19.797	1.00	39.97	A
ATOM	788	C	PHE	A	124	-28.242	32.023	-15.264	1.00	43.39	A
ATOM	789	O	PHE	A	124	-29.378	32.322	-14.922	1.00	42.59	A
ATOM	790	N	GLN	A	125	-27.179	32.421	-14.587	1.00	45.23	A
ATOM	791	CA	GLN	A	125	-27.343	33.251	-13.415	1.00	48.87	A
ATOM	792	CB	GLN	A	125	-25.980	33.479	-12.749	1.00	52.70	A
ATOM	793	CG	GLN	A	125	-26.006	34.131	-11.371	1.00	53.89	A
ATOM	794	CD	GLN	A	125	-26.959	33.442	-10.402	1.00	58.25	A
ATOM	795	OE1	GLN	A	125	-27.117	32.216	-10.422	1.00	58.23	A
ATOM	796	NE2	GLN	A	125	-27.590	34.233	-9.534	1.00	58.44	A
ATOM	797	C	GLN	A	125	-27.942	34.565	-13.920	1.00	49.60	A
ATOM	798	O	GLN	A	125	-28.921	35.070	-13.366	1.00	50.24	A
ATOM	799	N	ARG	A	126	-27.361	35.119	-14.979	1.00	50.02	A
ATOM	800	CA	ARG	A	126	-27.883	36.362	-15.537	1.00	51.12	A
ATOM	801	CB	ARG	A	126	-27.070	36.766	-16.753	1.00	50.74	A
ATOM	802	CG	ARG	A	126	-25.703	37.248	-16.397	1.00	51.91	A
ATOM	803	CD	ARG	A	126	-24.873	37.578	-17.655	1.00	53.15	A
ATOM	804	NE	ARG	A	126	-23.567	36.942	-17.591	1.00	56.26	A
ATOM	805	CZ	ARG	A	126	-23.143	36.070	-18.500	1.00	56.88	A
ATOM	806	NH1	ARG	A	126	-21.926	35.525	-18.418	1.00	61.63	A

ATOM	807	NH2	ARG	A	126	-23.950	35.718	-19.488	1.00	57.30	A
ATOM	808	C	ARG	A	126	-29.365	36.270	-15.891	1.00	51.99	A
ATOM	809	O	ARG	A	126	-30.141	37.168	-15.542	1.00	53.15	A
ATOM	810	N	ILE	A	127	-29.758	35.181	-16.554	1.00	51.87	A
ATOM	811	CA	ILE	A	127	-31.152	34.972	-16.914	1.00	50.67	A
ATOM	812	CB	ILE	A	127	-31.403	33.556	-17.498	1.00	49.15	A
ATOM	813	CG2	ILE	A	127	-32.888	33.373	-17.759	1.00	45.24	A
ATOM	814	CG1	ILE	A	127	-30.611	33.343	-18.790	1.00	49.62	A
ATOM	815	CD1	ILE	A	127	-31.121	34.119	-19.945	1.00	50.32	A
ATOM	816	C	ILE	A	127	-31.992	35.089	-15.644	1.00	51.30	A
ATOM	817	O	ILE	A	127	-32.917	35.891	-15.579	1.00	50.89	A
ATOM	818	N	THR	A	128	-31.669	34.274	-14.644	1.00	52.07	A
ATOM	819	CA	THR	A	128	-32.412	34.277	-13.391	1.00	55.06	A
ATOM	820	CB	THR	A	128	-31.762	33.325	-12.358	1.00	54.18	A
ATOM	821	OG1	THR	A	128	-32.194	31.987	-12.618	1.00	55.56	A
ATOM	822	CG2	THR	A	128	-32.163	33.691	-10.943	1.00	56.16	A
ATOM	823	C	THR	A	128	-32.517	35.679	-12.811	1.00	56.81	A
ATOM	824	O	THR	A	128	-33.602	36.128	-12.445	1.00	56.02	A
ATOM	825	N	LEU	A	129	-31.383	36.370	-12.754	1.00	59.30	A
ATOM	826	CA	LEU	A	129	-31.321	37.718	-12.212	1.00	60.85	A
ATOM	827	CB	LEU	A	129	-29.863	38.176	-12.166	1.00	63.37	A
ATOM	828	CG	LEU	A	129	-29.428	39.036	-10.972	1.00	67.01	A
ATOM	829	CD1	LEU	A	129	-27.937	38.819	-10.757	1.00	67.40	A
ATOM	830	CD2	LEU	A	129	-29.758	40.522	-11.184	1.00	65.11	A
ATOM	831	C	LEU	A	129	-32.158	38.693	-13.037	1.00	61.24	A
ATOM	832	O	LEU	A	129	-32.768	39.610	-12.491	1.00	62.01	A
ATOM	833	N	TYR	A	130	-32.181	38.497	-14.351	1.00	60.00	A
ATOM	834	CA	TYR	A	130	-32.953	39.357	-15.243	1.00	58.99	A
ATOM	835	CB	TYR	A	130	-32.663	38.993	-16.701	1.00	58.50	A
ATOM	836	CG	TYR	A	130	-33.584	39.637	-17.715	1.00	57.74	A
ATOM	837	CD1	TYR	A	130	-33.439	40.974	-18.074	1.00	58.05	A
ATOM	838	CE1	TYR	A	130	-34.279	41.560	-19.020	1.00	58.22	A
ATOM	839	CD2	TYR	A	130	-34.594	38.901	-18.327	1.00	58.06	A
ATOM	840	CE2	TYR	A	130	-35.437	39.478	-19.272	1.00	57.76	A
ATOM	841	CZ	TYR	A	130	-35.274	40.805	-19.613	1.00	58.23	A
ATOM	842	OH	TYR	A	130	-36.113	41.378	-20.540	1.00	58.83	A
ATOM	843	C	TYR	A	130	-34.434	39.166	-14.957	1.00	59.31	A
ATOM	844	O	TYR	A	130	-35.183	40.134	-14.814	1.00	59.29	A
ATOM	845	N	LEU	A	131	-34.844	37.904	-14.875	1.00	58.83	A
ATOM	846	CA	LEU	A	131	-36.233	37.558	-14.617	1.00	58.58	A
ATOM	847	CB	LEU	A	131	-36.390	36.037	-14.555	1.00	55.68	A
ATOM	848	CG	LEU	A	131	-36.422	35.361	-15.922	1.00	53.74	A
ATOM	849	CD1	LEU	A	131	-36.318	33.863	-15.755	1.00	54.07	A
ATOM	850	CD2	LEU	A	131	-37.699	35.742	-16.649	1.00	52.53	A

ATOM	851	C	LEU A 131	-36.740	38.193	-13.330	1.00	59.15	A
ATOM	852	O	LEU A 131	-37.811	38.807	-13.304	1.00	57.39	A
ATOM	853	N	THR A 132	-35.966	38.041	-12.262	1.00	60.31	A
ATOM	854	CA	THR A 132	-36.342	38.608	-10.982	1.00	61.04	A
ATOM	855	CB	THR A 132	-35.474	38.034	-9.826	1.00	61.40	A
ATOM	856	OG1	THR A 132	-35.587	38.887	-8.680	1.00	64.65	A
ATOM	857	CG2	THR A 132	-34.026	37.929	-10.227	1.00	59.77	A
ATOM	858	C	THR A 132	-36.212	40.125	-11.044	1.00	61.41	A
ATOM	859	O	THR A 132	-37.112	40.853	-10.624	1.00	61.07	A
ATOM	860	N	GLY A 133	-35.102	40.598	-11.597	1.00	62.03	A
ATOM	861	CA	GLY A 133	-34.891	42.029	-11.705	1.00	62.46	A
ATOM	862	C	GLY A 133	-35.929	42.684	-12.592	1.00	62.83	A
ATOM	863	O	GLY A 133	-36.032	43.905	-12.634	1.00	63.96	A
ATOM	864	N	LYS A 134	-36.708	41.869	-13.295	1.00	62.98	A
ATOM	865	CA	LYS A 134	-37.729	42.375	-14.205	1.00	62.76	A
ATOM	866	CB	LYS A 134	-37.523	41.775	-15.595	1.00	63.31	A
ATOM	867	CG	LYS A 134	-37.830	42.712	-16.742	1.00	63.91	A
ATOM	868	CD	LYS A 134	-36.734	43.744	-16.932	1.00	64.03	A
ATOM	869	CE	LYS A 134	-37.008	44.589	-18.172	1.00	65.71	A
ATOM	870	NZ	LYS A 134	-35.986	45.656	-18.394	1.00	66.60	A
ATOM	871	C	LYS A 134	-39.122	42.026	-13.694	1.00	62.52	A
ATOM	872	O	LYS A 134	-40.118	42.159	-14.408	1.00	61.64	A
ATOM	873	N	ALA A 135	-39.175	41.558	-12.454	1.00	62.91	A
ATOM	874	CA	ALA A 135	-40.433	41.207	-11.809	1.00	62.68	A
ATOM	875	CB	ALA A 135	-41.307	42.469	-11.671	1.00	63.48	A
ATOM	876	C	ALA A 135	-41.221	40.096	-12.501	1.00	61.65	A
ATOM	877	O	ALA A 135	-42.444	40.041	-12.385	1.00	61.18	A
ATOM	878	N	TYR A 136	-40.525	39.215	-13.213	1.00	60.39	A
ATOM	879	CA	TYR A 136	-41.166	38.091	-13.908	1.00	60.51	A
ATOM	880	CB	TYR A 136	-41.622	37.024	-12.899	1.00	60.08	A
ATOM	881	CG	TYR A 136	-40.547	36.596	-11.924	1.00	62.10	A
ATOM	882	CD1	TYR A 136	-40.241	37.378	-10.807	1.00	62.66	A
ATOM	883	CE1	TYR A 136	-39.227	37.007	-9.919	1.00	63.23	A
ATOM	884	CD2	TYR A 136	-39.811	35.424	-12.131	1.00	62.49	A
ATOM	885	CE2	TYR A 136	-38.792	35.044	-11.249	1.00	64.05	A
ATOM	886	CZ	TYR A 136	-38.507	35.844	-10.146	1.00	63.71	A
ATOM	887	OH	TYR A 136	-37.495	35.495	-9.280	1.00	63.34	A
ATOM	888	C	TYR A 136	-42.359	38.479	-14.785	1.00	60.49	A
ATOM	889	O	TYR A 136	-43.334	37.731	-14.882	1.00	60.06	A
ATOM	890	N	SER A 137	-42.289	39.641	-15.425	1.00	61.06	A
ATOM	891	CA	SER A 137	-43.383	40.088	-16.284	1.00	61.14	A
ATOM	892	CB	SER A 137	-43.205	41.557	-16.650	1.00	60.90	A
ATOM	893	OG	SER A 137	-42.133	41.713	-17.559	1.00	63.48	A
ATOM	894	C	SER A 137	-43.432	39.257	-17.563	1.00	61.21	A

ATOM	895	O	SER	A	137	-42.414	38.718	-18.004	1.00	59.84	A
ATOM	896	N	PRO	A	138	-44.624	39.150	-18.178	1.00	61.71	A
ATOM	897	CD	PRO	A	138	-45.906	39.727	-17.725	1.00	60.80	A
ATOM	898	CA	PRO	A	138	-44.819	38.384	-19.414	1.00	60.13	A
ATOM	899	CB	PRO	A	138	-46.238	38.773	-19.831	1.00	59.80	A
ATOM	900	CG	PRO	A	138	-46.929	38.932	-18.523	1.00	58.23	A
ATOM	901	C	PRO	A	138	-43.783	38.661	-20.506	1.00	59.03	A
ATOM	902	O	PRO	A	138	-43.361	37.737	-21.199	1.00	59.70	A
ATOM	903	N	CYS	A	139	-43.382	39.922	-20.659	1.00	57.95	A
ATOM	904	CA	CYS	A	139	-42.392	40.296	-21.666	1.00	58.35	A
ATOM	905	C	CYS	A	139	-41.024	39.758	-21.311	1.00	57.19	A
ATOM	906	O	CYS	A	139	-40.267	39.329	-22.185	1.00	57.07	A
ATOM	907	CB	CYS	A	139	-42.280	41.813	-21.798	1.00	60.88	A
ATOM	908	SG	CYS	A	139	-43.778	42.639	-22.404	1.00	68.54	A
ATOM	909	N	ALA	A	140	-40.701	39.807	-20.022	1.00	55.95	A
ATOM	910	CA	ALA	A	140	-39.420	39.318	-19.537	1.00	53.50	A
ATOM	911	CB	ALA	A	140	-39.307	39.547	-18.039	1.00	51.95	A
ATOM	912	C	ALA	A	140	-39.311	37.831	-19.857	1.00	52.02	A
ATOM	913	O	ALA	A	140	-38.249	37.350	-20.237	1.00	52.56	A
ATOM	914	N	TRP	A	141	-40.418	37.111	-19.714	1.00	50.19	A
ATOM	915	CA	TRP	A	141	-40.429	35.685	-19.990	1.00	49.75	A
ATOM	916	CB	TRP	A	141	-41.662	35.034	-19.365	1.00	48.78	A
ATOM	917	CG	TRP	A	141	-41.411	34.516	-17.981	1.00	49.84	A
ATOM	918	CD2	TRP	A	141	-40.564	33.415	-17.616	1.00	48.87	A
ATOM	919	CE2	TRP	A	141	-40.649	33.274	-16.212	1.00	48.13	A
ATOM	920	CE3	TRP	A	141	-39.744	32.534	-18.340	1.00	46.28	A
ATOM	921	CD1	TRP	A	141	-41.953	34.984	-16.814	1.00	47.90	A
ATOM	922	NE1	TRP	A	141	-41.501	34.243	-15.754	1.00	47.02	A
ATOM	923	CZ2	TRP	A	141	-39.944	32.281	-15.514	1.00	46.41	A
ATOM	924	CZ3	TRP	A	141	-39.042	31.544	-17.644	1.00	44.50	A
ATOM	925	CH2	TRP	A	141	-39.150	31.428	-16.246	1.00	46.31	A
ATOM	926	C	TRP	A	141	-40.373	35.394	-21.487	1.00	49.99	A
ATOM	927	O	TRP	A	141	-39.865	34.356	-21.908	1.00	49.91	A
ATOM	928	N	GLU	A	142	-40.902	36.314	-22.285	1.00	49.68	A
ATOM	929	CA	GLU	A	142	-40.885	36.176	-23.734	1.00	49.54	A
ATOM	930	CB	GLU	A	142	-41.879	37.161	-24.359	1.00	51.93	A
ATOM	931	CG	GLU	A	142	-42.054	37.014	-25.862	1.00	55.37	A
ATOM	932	CD	GLU	A	142	-42.079	35.566	-26.315	1.00	58.44	A
ATOM	933	OE1	GLU	A	142	-42.804	34.747	-25.698	1.00	59.65	A
ATOM	934	OE2	GLU	A	142	-41.371	35.252	-27.296	1.00	58.89	A
ATOM	935	C	GLU	A	142	-39.457	36.445	-24.235	1.00	48.12	A
ATOM	936	O	GLU	A	142	-38.990	35.830	-25.195	1.00	46.88	A
ATOM	937	N	VAL	A	143	-38.766	37.363	-23.569	1.00	46.47	A
ATOM	938	CA	VAL	A	143	-37.387	37.685	-23.918	1.00	46.26	A

ATOM	939	CB	VAL	A	143	-36.925	38.990	-23.219	1.00	46.29	A
ATOM	940	CG1	VAL	A	143	-35.505	39.327	-23.605	1.00	43.99	A
ATOM	941	CG2	VAL	A	143	-37.855	40.124	-23.594	1.00	48.07	A
ATOM	942	C	VAL	A	143	-36.471	36.532	-23.490	1.00	45.08	A
ATOM	943	O	VAL	A	143	-35.421	36.312	-24.087	1.00	46.32	A
ATOM	944	N	VAL	A	144	-36.861	35.800	-22.451	1.00	42.03	A
ATOM	945	CA	VAL	A	144	-36.051	34.680	-22.010	1.00	40.59	A
ATOM	946	CB	VAL	A	144	-36.331	34.343	-20.517	1.00	39.36	A
ATOM	947	CG1	VAL	A	144	-35.716	32.999	-20.144	1.00	38.27	A
ATOM	948	CG2	VAL	A	144	-35.722	35.421	-19.626	1.00	37.69	A
ATOM	949	C	VAL	A	144	-36.328	33.472	-22.916	1.00	41.36	A
ATOM	950	O	VAL	A	144	-35.419	32.715	-23.262	1.00	39.87	A
ATOM	951	N	ARG	A	145	-37.584	33.304	-23.311	1.00	42.03	A
ATOM	952	CA	ARG	A	145	-37.954	32.200	-24.178	1.00	43.63	A
ATOM	953	CB	ARG	A	145	-39.458	32.238	-24.485	1.00	43.53	A
ATOM	954	CG	ARG	A	145	-40.010	30.975	-25.172	1.00	44.12	A
ATOM	955	CD	ARG	A	145	-41.466	31.179	-25.671	1.00	47.31	A
ATOM	956	NE	ARG	A	145	-41.546	32.147	-26.772	1.00	49.05	A
ATOM	957	CZ	ARG	A	145	-41.087	31.924	-28.005	1.00	47.86	A
ATOM	958	NH1	ARG	A	145	-40.526	30.765	-28.323	1.00	47.20	A
ATOM	959	NH2	ARG	A	145	-41.141	32.882	-28.910	1.00	48.43	A
ATOM	960	C	ARG	A	145	-37.144	32.333	-25.474	1.00	44.89	A
ATOM	961	O	ARG	A	145	-36.551	31.367	-25.952	1.00	44.68	A
ATOM	962	N	ALA	A	146	-37.098	33.542	-26.024	1.00	45.26	A
ATOM	963	CA	ALA	A	146	-36.366	33.786	-27.267	1.00	44.68	A
ATOM	964	CB	ALA	A	146	-36.639	35.199	-27.766	1.00	41.89	A
ATOM	965	C	ALA	A	146	-34.865	33.564	-27.115	1.00	44.62	A
ATOM	966	O	ALA	A	146	-34.214	33.063	-28.028	1.00	45.73	A
ATOM	967	N	GLU	A	147	-34.319	33.940	-25.963	1.00	43.92	A
ATOM	968	CA	GLU	A	147	-32.894	33.772	-25.697	1.00	42.58	A
ATOM	969	CB	GLU	A	147	-32.512	34.500	-24.403	1.00	40.40	A
ATOM	970	CG	GLU	A	147	-31.124	34.186	-23.878	1.00	40.78	A
ATOM	971	CD	GLU	A	147	-30.021	34.667	-24.802	1.00	44.78	A
ATOM	972	OE1	GLU	A	147	-30.039	35.853	-25.201	1.00	46.12	A
ATOM	973	OE2	GLU	A	147	-29.125	33.862	-25.128	1.00	46.08	A
ATOM	974	C	GLU	A	147	-32.526	32.288	-25.600	1.00	42.73	A
ATOM	975	O	GLU	A	147	-31.490	31.871	-26.130	1.00	41.47	A
ATOM	976	N	ILE	A	148	-33.367	31.497	-24.929	1.00	41.27	A
ATOM	977	CA	ILE	A	148	-33.103	30.066	-24.794	1.00	42.00	A
ATOM	978	CB	ILE	A	148	-34.031	29.409	-23.715	1.00	42.87	A
ATOM	979	CG2	ILE	A	148	-34.159	27.894	-23.939	1.00	41.81	A
ATOM	980	CG1	ILE	A	148	-33.423	29.613	-22.331	1.00	42.77	A
ATOM	981	CD1	ILE	A	148	-33.158	31.046	-21.993	1.00	47.88	A
ATOM	982	C	ILE	A	148	-33.284	29.382	-26.148	1.00	42.52	A

ATOM	983	O	ILE A 148	-32.521	28.489	-26.510	1.00	40.95	A
ATOM	984	N	MET A 149	-34.297	29.820	-26.890	1.00	43.15	A
ATOM	985	CA	MET A 149	-34.594	29.288	-28.210	1.00	43.66	A
ATOM	986	CB	MET A 149	-35.738	30.082	-28.840	1.00	45.34	A
ATOM	987	CG	MET A 149	-36.136	29.660	-30.241	1.00	47.78	A
ATOM	988	SD	MET A 149	-37.331	28.311	-30.248	1.00	53.42	A
ATOM	989	CE	MET A 149	-36.351	27.036	-30.894	1.00	52.10	A
ATOM	990	C	MET A 149	-33.342	29.456	-29.052	1.00	45.41	A
ATOM	991	O	MET A 149	-32.924	28.543	-29.776	1.00	46.37	A
ATOM	992	N	ARG A 150	-32.733	30.629	-28.945	1.00	45.61	A
ATOM	993	CA	ARG A 150	-31.540	30.895	-29.709	1.00	47.17	A
ATOM	994	CB	ARG A 150	-31.254	32.389	-29.720	1.00	48.49	A
ATOM	995	CG	ARG A 150	-30.191	32.777	-30.712	1.00	53.95	A
ATOM	996	CD	ARG A 150	-29.717	34.199	-30.516	1.00	59.85	A
ATOM	997	NE	ARG A 150	-28.745	34.560	-31.546	1.00	66.19	A
ATOM	998	CZ	ARG A 150	-27.975	35.644	-31.513	1.00	69.41	A
ATOM	999	NH1	ARG A 150	-28.053	36.493	-30.488	1.00	70.95	A
ATOM	1000	NH2	ARG A 150	-27.129	35.882	-32.510	1.00	69.33	A
ATOM	1001	C	ARG A 150	-30.334	30.126	-29.161	1.00	48.23	A
ATOM	1002	O	ARG A 150	-29.612	29.473	-29.923	1.00	48.56	A
ATOM	1003	N	SER A 151	-30.122	30.177	-27.847	1.00	47.72	A
ATOM	1004	CA	SER A 151	-28.973	29.492	-27.258	1.00	48.57	A
ATOM	1005	CB	SER A 151	-28.714	29.993	-25.837	1.00	48.92	A
ATOM	1006	OG	SER A 151	-29.880	29.900	-25.045	1.00	54.27	A
ATOM	1007	C	SER A 151	-29.090	27.979	-27.253	1.00	48.50	A
ATOM	1008	O	SER A 151	-28.113	27.278	-27.517	1.00	46.55	A
ATOM	1009	N	PHE A 152	-30.277	27.468	-26.953	1.00	49.05	A
ATOM	1010	CA	PHE A 152	-30.463	26.024	-26.938	1.00	50.72	A
ATOM	1011	CB	PHE A 152	-31.808	25.667	-26.301	1.00	48.90	A
ATOM	1012	CG	PHE A 152	-31.872	24.270	-25.772	1.00	47.92	A
ATOM	1013	CD1	PHE A 152	-31.364	23.970	-24.514	1.00	48.09	A
ATOM	1014	CD2	PHE A 152	-32.430	23.246	-26.535	1.00	48.59	A
ATOM	1015	CE1	PHE A 152	-31.406	22.667	-24.010	1.00	47.02	A
ATOM	1016	CE2	PHE A 152	-32.480	21.938	-26.047	1.00	49.53	A
ATOM	1017	CZ	PHE A 152	-31.964	21.649	-24.775	1.00	48.38	A
ATOM	1018	C	PHE A 152	-30.376	25.492	-28.387	1.00	52.04	A
ATOM	1019	O	PHE A 152	-30.086	24.319	-28.612	1.00	51.28	A
ATOM	1020	N	ALA A 153	-30.628	26.359	-29.366	1.00	53.53	A
ATOM	1021	CA	ALA A 153	-30.521	25.960	-30.771	1.00	55.59	A
ATOM	1022	CB	ALA A 153	-31.077	27.049	-31.698	1.00	53.76	A
ATOM	1023	C	ALA A 153	-29.040	25.729	-31.060	1.00	55.66	A
ATOM	1024	O	ALA A 153	-28.665	24.692	-31.599	1.00	55.80	A
ATOM	1025	N	LEU A 154	-28.205	26.699	-30.696	1.00	57.44	A
ATOM	1026	CA	LEU A 154	-26.756	26.584	-30.891	1.00	60.09	A

ATOM	1027	CB	LEU	A	154	-26.045	27.854	-30.407	1.00	57.36	A
ATOM	1028	CG	LEU	A	154	-26.306	29.106	-31.239	1.00	56.81	A
ATOM	1029	CD1	LEU	A	154	-25.681	30.305	-30.566	1.00	54.66	A
ATOM	1030	CD2	LEU	A	154	-25.746	28.915	-32.642	1.00	54.86	A
ATOM	1031	C	LEU	A	154	-26.212	25.376	-30.122	1.00	61.78	A
ATOM	1032	O	LEU	A	154	-25.251	24.730	-30.550	1.00	62.63	A
ATOM	1033	N	SER	A	155	-26.840	25.084	-28.986	1.00	62.76	A
ATOM	1034	CA	SER	A	155	-26.446	23.966	-28.146	1.00	63.82	A
ATOM	1035	CB	SER	A	155	-27.144	24.065	-26.797	1.00	63.60	A
ATOM	1036	OG	SER	A	155	-26.966	22.869	-26.066	1.00	65.69	A
ATOM	1037	C	SER	A	155	-26.779	22.627	-28.798	1.00	65.21	A
ATOM	1038	O	SER	A	155	-25.974	21.697	-28.767	1.00	65.58	A
ATOM	1039	N	THR	A	156	-27.976	22.531	-29.371	1.00	66.30	A
ATOM	1040	CA	THR	A	156	-28.422	21.319	-30.050	1.00	67.72	A
ATOM	1041	CB	THR	A	156	-29.893	21.452	-30.519	1.00	67.52	A
ATOM	1042	OG1	THR	A	156	-30.765	21.393	-29.386	1.00	69.40	A
ATOM	1043	CG2	THR	A	156	-30.262	20.339	-31.479	1.00	68.25	A
ATOM	1044	C	THR	A	156	-27.535	21.032	-31.267	1.00	69.26	A
ATOM	1045	O	THR	A	156	-27.422	19.885	-31.693	1.00	69.59	A
ATOM	1046	N	ASN	A	157	-26.915	22.076	-31.822	1.00	70.20	A
ATOM	1047	CA	ASN	A	157	-26.031	21.928	-32.979	1.00	70.93	A
ATOM	1048	CB	ASN	A	157	-25.561	23.295	-33.490	1.00	71.29	A
ATOM	1049	CG	ASN	A	157	-26.661	24.082	-34.186	1.00	71.77	A
ATOM	1050	OD1	ASN	A	157	-27.846	23.776	-34.054	1.00	71.35	A
ATOM	1051	ND2	ASN	A	157	-26.268	25.116	-34.924	1.00	72.68	A
ATOM	1052	C	ASN	A	157	-24.818	21.117	-32.560	1.00	72.23	A
ATOM	1053	O	ASN	A	157	-24.347	20.254	-33.302	1.00	73.06	A
ATOM	1054	N	LEU	A	158	-24.309	21.409	-31.367	1.00	73.17	A
ATOM	1055	CA	LEU	A	158	-23.152	20.701	-30.836	1.00	73.49	A
ATOM	1056	CB	LEU	A	158	-22.680	21.363	-29.539	1.00	73.26	A
ATOM	1057	CG	LEU	A	158	-21.264	21.080	-29.018	1.00	74.00	A
ATOM	1058	CD1	LEU	A	158	-21.085	21.764	-27.673	1.00	73.67	A
ATOM	1059	CD2	LEU	A	158	-21.025	19.591	-28.866	1.00	74.47	A
ATOM	1060	C	LEU	A	158	-23.601	19.270	-30.561	1.00	73.89	A
ATOM	1061	O	LEU	A	158	-22.823	18.328	-30.663	1.00	72.76	A
ATOM	1062	N	GLN	A	159	-24.875	19.120	-30.220	1.00	75.65	A
ATOM	1063	CA	GLN	A	159	-25.439	17.811	-29.926	1.00	78.32	A
ATOM	1064	CB	GLN	A	159	-26.861	17.972	-29.374	1.00	79.21	A
ATOM	1065	CG	GLN	A	159	-27.392	16.753	-28.635	1.00	80.98	A
ATOM	1066	CD	GLN	A	159	-28.629	17.063	-27.811	1.00	81.67	A
ATOM	1067	OE1	GLN	A	159	-29.666	17.463	-28.347	1.00	82.31	A
ATOM	1068	NE2	GLN	A	159	-28.522	16.883	-26.499	1.00	80.98	A
ATOM	1069	C	GLN	A	159	-25.446	16.967	-31.198	1.00	79.66	A
ATOM	1070	O	GLN	A	159	-25.157	15.769	-31.165	1.00	79.48	A

ATOM	1071	N	GLY	A	160	-25.776	17.605	-32.320	1.00	81.34	A
ATOM	1072	CA	GLY	A	160	-25.793	16.909	-33.592	1.00	81.32	A
ATOM	1073	C	GLY	A	160	-24.383	16.471	-33.944	1.00	82.28	A
ATOM	1074	O	GLY	A	160	-24.160	15.338	-34.363	1.00	82.91	A
ATOM	1075	N	ALA	A	161	-23.420	17.369	-33.756	1.00	82.27	A
ATOM	1076	CA	ALA	A	161	-22.023	17.071	-34.057	1.00	82.68	A
ATOM	1077	CB	ALA	A	161	-21.197	18.371	-34.048	1.00	82.24	A
ATOM	1078	C	ALA	A	161	-21.435	16.061	-33.067	1.00	82.41	A
ATOM	1079	O	ALA	A	161	-20.248	15.738	-33.117	1.00	82.19	A
ATOM	1080	N	LEU	A	162	-22.274	15.560	-32.171	1.00	82.59	A
ATOM	1081	CA	LEU	A	162	-21.833	14.600	-31.169	1.00	82.81	A
ATOM	1082	CB	LEU	A	162	-22.266	15.075	-29.776	1.00	81.71	A
ATOM	1083	CG	LEU	A	162	-22.133	14.141	-28.573	1.00	80.63	A
ATOM	1084	CD1	LEU	A	162	-21.690	14.939	-27.359	1.00	80.31	A
ATOM	1085	CD2	LEU	A	162	-23.463	13.447	-28.309	1.00	79.59	A
ATOM	1086	C	LEU	A	162	-22.379	13.206	-31.450	1.00	83.84	A
ATOM	1087	O	LEU	A	162	-21.694	12.207	-31.222	1.00	83.86	A
ATOM	1088	N	GLY	A	163	-23.606	13.142	-31.958	1.00	84.78	A
ATOM	1089	CA	GLY	A	163	-24.212	11.855	-32.255	1.00	85.12	A
ATOM	1090	C	GLY	A	163	-23.963	11.378	-33.671	1.00	85.32	A
ATOM	1091	O	GLY	A	163	-24.939	10.958	-34.330	1.00	85.87	A
ATOM	1092	OXT	GLY	A	163	-22.795	11.408	-34.121	1.00	84.75	A
ATOM	1093	CB	ASN	B	11	-36.003	31.054	-49.710	1.00	85.15	B
ATOM	1094	CG	ASN	B	11	-35.553	29.922	-50.640	1.00	85.60	B
ATOM	1095	OD1	ASN	B	11	-34.661	29.139	-50.297	1.00	84.41	B
ATOM	1096	ND2	ASN	B	11	-36.172	29.834	-51.818	1.00	84.86	B
ATOM	1097	C	ASN	B	11	-38.419	31.748	-49.975	1.00	83.40	B
ATOM	1098	O	ASN	B	11	-38.848	32.106	-48.869	1.00	83.24	B
ATOM	1099	N	ASN	B	11	-36.612	33.443	-50.017	1.00	85.25	B
ATOM	1100	CA	ASN	B	11	-36.970	32.041	-50.393	1.00	84.75	B
ATOM	1101	N	ARG	B	12	-39.176	31.116	-50.871	1.00	80.64	B
ATOM	1102	CA	ARG	B	12	-40.566	30.781	-50.583	1.00	75.89	B
ATOM	1103	CB	ARG	B	12	-41.494	31.295	-51.681	1.00	76.32	B
ATOM	1104	CG	ARG	B	12	-42.957	31.189	-51.303	1.00	77.28	B
ATOM	1105	CD	ARG	B	12	-43.165	31.751	-49.908	1.00	77.55	B
ATOM	1106	NE	ARG	B	12	-44.512	32.270	-49.718	1.00	78.19	B
ATOM	1107	CZ	ARG	B	12	-44.864	33.064	-48.715	1.00	77.18	B
ATOM	1108	NH1	ARG	B	12	-43.962	33.426	-47.813	1.00	76.35	B
ATOM	1109	NH2	ARG	B	12	-46.113	33.503	-48.622	1.00	76.77	B
ATOM	1110	C	ARG	B	12	-40.747	29.286	-50.453	1.00	72.00	B
ATOM	1111	O	ARG	B	12	-41.679	28.718	-51.024	1.00	69.87	B
ATOM	1112	N	ARG	B	13	-39.860	28.652	-49.694	1.00	68.53	B
ATOM	1113	CA	ARG	B	13	-39.940	27.215	-49.514	1.00	66.86	B
ATOM	1114	CB	ARG	B	13	-38.635	26.669	-48.944	1.00	69.00	B

ATOM	1115	CG	ARG	B	13	-38.279	27.157	-47.572	1.00	72.00	B
ATOM	1116	CD	ARG	B	13	-37.016	26.456	-47.145	1.00	75.81	B
ATOM	1117	NE	ARG	B	13	-37.112	25.019	-47.396	1.00	78.98	B
ATOM	1118	CZ	ARG	B	13	-36.088	24.176	-47.307	1.00	80.56	B
ATOM	1119	NH1	ARG	B	13	-34.886	24.632	-46.971	1.00	82.00	B
ATOM	1120	NH2	ARG	B	13	-36.263	22.882	-47.557	1.00	78.63	B
ATOM	1121	C	ARG	B	13	-41.110	26.828	-48.628	1.00	63.21	B
ATOM	1122	O	ARG	B	13	-41.297	25.660	-48.296	1.00	63.10	B
ATOM	1123	N	ALA	B	14	-41.906	27.819	-48.256	1.00	58.81	B
ATOM	1124	CA	ALA	B	14	-43.068	27.565	-47.439	1.00	56.19	B
ATOM	1125	CB	ALA	B	14	-43.667	28.874	-46.988	1.00	57.98	B
ATOM	1126	C	ALA	B	14	-44.066	26.779	-48.288	1.00	54.53	B
ATOM	1127	O	ALA	B	14	-44.438	25.651	-47.958	1.00	53.40	B
ATOM	1128	N	LEU	B	15	-44.490	27.379	-49.393	1.00	53.25	B
ATOM	1129	CA	LEU	B	15	-45.437	26.730	-50.287	1.00	51.60	B
ATOM	1130	CB	LEU	B	15	-45.868	27.717	-51.376	1.00	53.42	B
ATOM	1131	CG	LEU	B	15	-46.780	28.860	-50.918	1.00	54.05	B
ATOM	1132	CD1	LEU	B	15	-46.739	30.011	-51.905	1.00	53.59	B
ATOM	1133	CD2	LEU	B	15	-48.192	28.335	-50.780	1.00	55.07	B
ATOM	1134	C	LEU	B	15	-44.836	25.465	-50.911	1.00	49.98	B
ATOM	1135	O	LEU	B	15	-45.538	24.473	-51.136	1.00	49.36	B
ATOM	1136	N	ILE	B	16	-43.535	25.491	-51.178	1.00	46.77	B
ATOM	1137	CA	ILE	B	16	-42.883	24.334	-51.765	1.00	45.58	B
ATOM	1138	CB	ILE	B	16	-41.435	24.679	-52.164	1.00	45.17	B
ATOM	1139	CG2	ILE	B	16	-40.607	23.420	-52.375	1.00	42.57	B
ATOM	1140	CG1	ILE	B	16	-41.466	25.512	-53.448	1.00	44.62	B
ATOM	1141	CD1	ILE	B	16	-40.094	25.930	-53.945	1.00	47.42	B
ATOM	1142	C	ILE	B	16	-42.926	23.097	-50.863	1.00	46.11	B
ATOM	1143	O	ILE	B	16	-43.308	22.013	-51.309	1.00	45.20	B
ATOM	1144	N	LEU	B	17	-42.548	23.246	-49.596	1.00	46.19	B
ATOM	1145	CA	LEU	B	17	-42.584	22.105	-48.676	1.00	45.40	B
ATOM	1146	CB	LEU	B	17	-42.067	22.519	-47.303	1.00	43.77	B
ATOM	1147	CG	LEU	B	17	-40.618	22.983	-47.397	1.00	43.17	B
ATOM	1148	CD1	LEU	B	17	-40.256	23.847	-46.210	1.00	42.11	B
ATOM	1149	CD2	LEU	B	17	-39.723	21.774	-47.522	1.00	42.21	B
ATOM	1150	C	LEU	B	17	-44.007	21.566	-48.567	1.00	45.21	B
ATOM	1151	O	LEU	B	17	-44.219	20.354	-48.575	1.00	45.78	B
ATOM	1152	N	LEU	B	18	-44.983	22.464	-48.466	1.00	44.38	B
ATOM	1153	CA	LEU	B	18	-46.373	22.046	-48.391	1.00	44.44	B
ATOM	1154	CB	LEU	B	18	-47.291	23.257	-48.262	1.00	43.44	B
ATOM	1155	CG	LEU	B	18	-47.574	23.721	-46.831	1.00	43.94	B
ATOM	1156	CD1	LEU	B	18	-48.104	25.149	-46.842	1.00	42.55	B
ATOM	1157	CD2	LEU	B	18	-48.565	22.761	-46.172	1.00	40.40	B
ATOM	1158	C	LEU	B	18	-46.713	21.278	-49.654	1.00	46.61	B

ATOM	1159	O	LEU	B	18	-47.504	20.332	-49.628	1.00	47.62	B
ATOM	1160	N	ALA	B	19	-46.107	21.692	-50.764	1.00	47.27	B
ATOM	1161	CA	ALA	B	19	-46.326	21.043	-52.053	1.00	47.65	B
ATOM	1162	CB	ALA	B	19	-45.762	21.912	-53.174	1.00	47.43	B
ATOM	1163	C	ALA	B	19	-45.679	19.659	-52.087	1.00	48.06	B
ATOM	1164	O	ALA	B	19	-46.257	18.715	-52.620	1.00	47.48	B
ATOM	1165	N	GLN	B	20	-44.474	19.553	-51.526	1.00	49.52	B
ATOM	1166	CA	GLN	B	20	-43.742	18.286	-51.482	1.00	50.43	B
ATOM	1167	CB	GLN	B	20	-42.266	18.521	-51.141	1.00	50.28	B
ATOM	1168	CG	GLN	B	20	-41.409	19.164	-52.227	1.00	48.64	B
ATOM	1169	CD	GLN	B	20	-40.000	19.484	-51.738	1.00	49.87	B
ATOM	1170	OE1	GLN	B	20	-39.518	18.888	-50.778	1.00	51.73	B
ATOM	1171	NE2	GLN	B	20	-39.333	20.418	-52.403	1.00	49.40	B
ATOM	1172	C	GLN	B	20	-44.352	17.371	-50.428	1.00	51.95	B
ATOM	1173	O	GLN	B	20	-44.020	16.199	-50.350	1.00	52.62	B
ATOM	1174	N	MET	B	21	-45.249	17.915	-49.618	1.00	54.15	B
ATOM	1175	CA	MET	B	21	-45.892	17.138	-48.568	1.00	56.60	B
ATOM	1176	CB	MET	B	21	-46.325	18.064	-47.420	1.00	56.38	B
ATOM	1177	CG	MET	B	21	-45.231	18.357	-46.394	1.00	57.01	B
ATOM	1178	SD	MET	B	21	-45.690	19.612	-45.174	1.00	57.20	B
ATOM	1179	CE	MET	B	21	-47.211	18.885	-44.499	1.00	57.95	B
ATOM	1180	C	MET	B	21	-47.090	16.327	-49.056	1.00	58.24	B
ATOM	1181	O	MET	B	21	-47.551	15.424	-48.363	1.00	58.12	B
ATOM	1182	N	ALA	B	22	-47.600	16.645	-50.243	1.00	61.09	B
ATOM	1183	CA	ALA	B	22	-48.754	15.922	-50.773	1.00	62.96	B
ATOM	1184	CB	ALA	B	22	-49.151	16.468	-52.145	1.00	61.96	B
ATOM	1185	C	ALA	B	22	-48.415	14.446	-50.872	1.00	64.38	B
ATOM	1186	O	ALA	B	22	-47.323	14.086	-51.300	1.00	64.43	B
ATOM	1187	N	ARG	B	23	-49.352	13.596	-50.463	1.00	67.27	B
ATOM	1188	CA	ARG	B	23	-49.132	12.158	-50.508	1.00	70.44	B
ATOM	1189	CB	ARG	B	23	-48.613	11.669	-49.152	1.00	71.01	B
ATOM	1190	CG	ARG	B	23	-49.450	12.102	-47.968	1.00	72.18	B
ATOM	1191	CD	ARG	B	23	-48.731	11.815	-46.667	1.00	73.33	B
ATOM	1192	NE	ARG	B	23	-48.552	10.385	-46.450	1.00	76.38	B
ATOM	1193	CZ	ARG	B	23	-47.854	9.860	-45.445	1.00	78.19	B
ATOM	1194	NH1	ARG	B	23	-47.256	10.649	-44.553	1.00	77.51	B
ATOM	1195	NH2	ARG	B	23	-47.760	8.538	-45.329	1.00	77.90	B
ATOM	1196	C	ARG	B	23	-50.362	11.354	-50.923	1.00	72.04	B
ATOM	1197	O	ARG	B	23	-50.280	10.139	-51.102	1.00	73.43	B
ATOM	1198	N	ALA	B	24	-51.500	12.023	-51.077	1.00	73.32	B
ATOM	1199	CA	ALA	B	24	-52.721	11.340	-51.489	1.00	75.11	B
ATOM	1200	CB	ALA	B	24	-53.947	12.016	-50.872	1.00	72.05	B
ATOM	1201	C	ALA	B	24	-52.817	11.370	-53.011	1.00	77.82	B
ATOM	1202	O	ALA	B	24	-52.334	12.309	-53.653	1.00	78.81	B

ATOM	1203	N	SER B	25	-53.429	10.339	-53.588	1.00	79.74	B
ATOM	1204	CA	SER B	25	-53.599	10.261	-55.033	1.00	82.06	B
ATOM	1205	CB	SER B	25	-53.912	8.827	-55.442	1.00	82.21	B
ATOM	1206	OG	SER B	25	-55.044	8.348	-54.737	1.00	83.63	B
ATOM	1207	C	SER B	25	-54.746	11.178	-55.459	1.00	84.39	B
ATOM	1208	O	SER B	25	-55.633	11.492	-54.657	1.00	84.68	B
ATOM	1209	N	PRO B	26	-54.749	11.614	-56.730	1.00	85.80	B
ATOM	1210	CD	PRO B	26	-53.769	11.287	-57.779	1.00	85.92	B
ATOM	1211	CA	PRO B	26	-55.793	12.500	-57.254	1.00	87.16	B
ATOM	1212	CB	PRO B	26	-55.212	12.950	-58.588	1.00	86.58	B
ATOM	1213	CG	PRO B	26	-54.482	11.736	-59.038	1.00	86.26	B
ATOM	1214	C	PRO B	26	-57.166	11.837	-57.407	1.00	88.81	B
ATOM	1215	O	PRO B	26	-58.139	12.487	-57.795	1.00	89.06	B
ATOM	1216	N	PHE B	27	-57.242	10.544	-57.108	1.00	89.93	B
ATOM	1217	CA	PHE B	27	-58.507	9.823	-57.207	1.00	91.46	B
ATOM	1218	CB	PHE B	27	-58.359	8.550	-58.053	1.00	91.94	B
ATOM	1219	CG	PHE B	27	-57.967	8.801	-59.482	1.00	91.42	B
ATOM	1220	CD1	PHE B	27	-56.659	9.137	-59.811	1.00	91.14	B
ATOM	1221	CD2	PHE B	27	-58.909	8.695	-60.498	1.00	90.75	B
ATOM	1222	CE1	PHE B	27	-56.294	9.361	-61.131	1.00	91.14	B
ATOM	1223	CE2	PHE B	27	-58.555	8.917	-61.820	1.00	91.00	B
ATOM	1224	CZ	PHE B	27	-57.245	9.252	-62.139	1.00	91.47	B
ATOM	1225	C	PHE B	27	-58.989	9.426	-55.820	1.00	92.32	B
ATOM	1226	O	PHE B	27	-60.192	9.267	-55.599	1.00	93.11	B
ATOM	1227	N	ALA B	28	-58.035	9.269	-54.900	1.00	92.92	B
ATOM	1228	CA	ALA B	28	-58.295	8.864	-53.516	1.00	92.18	B
ATOM	1229	CB	ALA B	28	-56.996	8.915	-52.706	1.00	91.40	B
ATOM	1230	C	ALA B	28	-59.387	9.649	-52.790	1.00	91.90	B
ATOM	1231	O	ALA B	28	-60.199	9.057	-52.074	1.00	91.57	B
ATOM	1232	N	CYS B	29	-59.416	10.969	-52.963	1.00	91.32	B
ATOM	1233	CA	CYS B	29	-60.433	11.772	-52.288	1.00	91.47	B
ATOM	1234	C	CYS B	29	-61.450	12.374	-53.243	1.00	92.66	B
ATOM	1235	O	CYS B	29	-61.088	12.992	-54.245	1.00	92.45	B
ATOM	1236	CB	CYS B	29	-59.780	12.887	-51.463	1.00	89.53	B
ATOM	1237	SG	CYS B	29	-58.531	12.280	-50.282	1.00	86.39	B
ATOM	1238	N	GLY B	30	-62.727	12.178	-52.926	1.00	93.98	B
ATOM	1239	CA	GLY B	30	-63.784	12.716	-53.758	1.00	95.70	B
ATOM	1240	C	GLY B	30	-63.862	14.212	-53.543	1.00	96.95	B
ATOM	1241	O	GLY B	30	-63.276	14.727	-52.592	1.00	97.62	B
ATOM	1242	N	GLY B	31	-64.577	14.908	-54.420	1.00	97.39	B
ATOM	1243	CA	GLY B	31	-64.707	16.349	-54.296	1.00	97.58	B
ATOM	1244	C	GLY B	31	-65.411	16.803	-53.027	1.00	97.64	B
ATOM	1245	O	GLY B	31	-66.503	17.375	-53.083	1.00	98.81	B
ATOM	1246	N	GLY B	32	-64.787	16.546	-51.880	1.00	96.79	B

ATOM	1247	CA	GLY	B	32	-65.360	16.951	-50.609	1.00	94.95	B
ATOM	1248	C	GLY	B	32	-64.893	18.350	-50.254	1.00	93.64	B
ATOM	1249	O	GLY	B	32	-64.396	18.597	-49.150	1.00	93.49	B
ATOM	1250	N	GLY	B	33	-65.052	19.265	-51.207	1.00	92.18	B
ATOM	1251	CA	GLY	B	33	-64.646	20.645	-51.009	1.00	89.82	B
ATOM	1252	C	GLY	B	33	-65.345	21.318	-49.846	1.00	88.28	B
ATOM	1253	O	GLY	B	33	-66.577	21.331	-49.762	1.00	88.34	B
ATOM	1254	N	HIS	B	34	-64.544	21.878	-48.943	1.00	85.84	B
ATOM	1255	CA	HIS	B	34	-65.053	22.571	-47.762	1.00	82.36	B
ATOM	1256	CB	HIS	B	34	-64.630	21.808	-46.496	1.00	80.60	B
ATOM	1257	CG	HIS	B	34	-65.146	22.398	-45.220	1.00	78.05	B
ATOM	1258	CD2	HIS	B	34	-65.986	21.899	-44.281	1.00	76.62	B
ATOM	1259	ND1	HIS	B	34	-64.766	23.644	-44.763	1.00	77.24	B
ATOM	1260	CE1	HIS	B	34	-65.346	23.883	-43.603	1.00	75.05	B
ATOM	1261	NE2	HIS	B	34	-66.092	22.838	-43.287	1.00	75.00	B
ATOM	1262	C	HIS	B	34	-64.472	23.983	-47.764	1.00	80.50	B
ATOM	1263	O	HIS	B	34	-63.349	24.198	-48.226	1.00	81.27	B
ATOM	1264	N	ASP	B	35	-65.246	24.947	-47.278	1.00	77.74	B
ATOM	1265	CA	ASP	B	35	-64.787	26.330	-47.225	1.00	75.78	B
ATOM	1266	CB	ASP	B	35	-65.795	27.264	-47.895	1.00	76.50	B
ATOM	1267	CG	ASP	B	35	-65.703	28.687	-47.371	1.00	77.21	B
ATOM	1268	OD1	ASP	B	35	-64.578	29.227	-47.288	1.00	77.48	B
ATOM	1269	OD2	ASP	B	35	-66.759	29.266	-47.040	1.00	77.57	B
ATOM	1270	C	ASP	B	35	-64.579	26.767	-45.784	1.00	73.69	B
ATOM	1271	O	ASP	B	35	-65.486	26.653	-44.956	1.00	74.03	B
ATOM	1272	N	PHE	B	36	-63.390	27.282	-45.484	1.00	69.71	B
ATOM	1273	CA	PHE	B	36	-63.097	27.707	-44.125	1.00	65.47	B
ATOM	1274	CB	PHE	B	36	-61.694	27.260	-43.724	1.00	63.29	B
ATOM	1275	CG	PHE	B	36	-61.484	25.780	-43.842	1.00	61.40	B
ATOM	1276	CD1	PHE	B	36	-61.068	25.218	-45.040	1.00	60.82	B
ATOM	1277	CD2	PHE	B	36	-61.722	24.942	-42.762	1.00	59.30	B
ATOM	1278	CE1	PHE	B	36	-60.896	23.840	-45.157	1.00	59.96	B
ATOM	1279	CE2	PHE	B	36	-61.554	23.568	-42.873	1.00	58.76	B
ATOM	1280	CZ	PHE	B	36	-61.139	23.018	-44.071	1.00	57.07	B
ATOM	1281	C	PHE	B	36	-63.254	29.195	-43.882	1.00	63.46	B
ATOM	1282	O	PHE	B	36	-62.813	29.701	-42.860	1.00	63.36	B
ATOM	1283	N	GLY	B	37	-63.892	29.889	-44.816	1.00	61.85	B
ATOM	1284	CA	GLY	B	37	-64.105	31.317	-44.657	1.00	60.22	B
ATOM	1285	C	GLY	B	37	-62.860	32.105	-44.299	1.00	59.45	B
ATOM	1286	O	GLY	B	37	-62.897	32.984	-43.436	1.00	59.52	B
ATOM	1287	N	PHE	B	38	-61.757	31.785	-44.965	1.00	58.21	B
ATOM	1288	CA	PHE	B	38	-60.496	32.467	-44.735	1.00	57.09	B
ATOM	1289	CB	PHE	B	38	-59.465	32.035	-45.776	1.00	55.16	B
ATOM	1290	CG	PHE	B	38	-58.169	32.774	-45.684	1.00	52.52	B

ATOM	1291	CD1	PHE	B	38	-57.409	32.728	-44.523	1.00	51.16	B
ATOM	1292	CD2	PHE	B	38	-57.704	33.517	-46.760	1.00	52.45	B
ATOM	1293	CE1	PHE	B	38	-56.201	33.414	-44.433	1.00	50.89	B
ATOM	1294	CE2	PHE	B	38	-56.492	34.207	-46.681	1.00	52.43	B
ATOM	1295	CZ	PHE	B	38	-55.741	34.152	-45.511	1.00	51.93	B
ATOM	1296	C	PHE	B	38	-60.729	33.958	-44.844	1.00	57.08	B
ATOM	1297	O	PHE	B	38	-61.224	34.434	-45.853	1.00	56.69	B
ATOM	1298	N	PRO	B	39	-60.369	34.716	-43.802	1.00	58.27	B
ATOM	1299	CD	PRO	B	39	-59.687	34.259	-42.581	1.00	58.11	B
ATOM	1300	CA	PRO	B	39	-60.542	36.168	-43.776	1.00	60.08	B
ATOM	1301	CB	PRO	B	39	-60.253	36.511	-42.323	1.00	59.19	B
ATOM	1302	CG	PRO	B	39	-59.163	35.556	-41.999	1.00	58.94	B
ATOM	1303	C	PRO	B	39	-59.596	36.875	-44.742	1.00	62.95	B
ATOM	1304	O	PRO	B	39	-58.544	37.387	-44.344	1.00	63.46	B
ATOM	1305	N	GLN	B	40	-59.982	36.908	-46.014	1.00	65.02	B
ATOM	1306	CA	GLN	B	40	-59.163	37.545	-47.031	1.00	66.34	B
ATOM	1307	CB	GLN	B	40	-59.705	37.224	-48.412	1.00	66.89	B
ATOM	1308	CG	GLN	B	40	-58.720	37.527	-49.510	1.00	69.39	B
ATOM	1309	CD	GLN	B	40	-59.274	37.201	-50.872	1.00	71.14	B
ATOM	1310	OE1	GLN	B	40	-59.732	36.084	-51.121	1.00	71.05	B
ATOM	1311	NE2	GLN	B	40	-59.235	38.174	-51.769	1.00	72.52	B
ATOM	1312	C	GLN	B	40	-59.085	39.056	-46.856	1.00	67.85	B
ATOM	1313	O	GLN	B	40	-58.107	39.678	-47.260	1.00	67.07	B
ATOM	1314	N	GLU	B	41	-60.110	39.643	-46.248	1.00	70.00	B
ATOM	1315	CA	GLU	B	41	-60.135	41.085	-46.029	1.00	73.07	B
ATOM	1316	CB	GLU	B	41	-61.390	41.506	-45.255	1.00	73.73	B
ATOM	1317	CG	GLU	B	41	-62.623	40.648	-45.473	1.00	75.45	B
ATOM	1318	CD	GLU	B	41	-62.636	39.399	-44.604	1.00	76.40	B
ATOM	1319	OE1	GLU	B	41	-62.528	39.534	-43.363	1.00	75.97	B
ATOM	1320	OE2	GLU	B	41	-62.764	38.285	-45.162	1.00	76.54	B
ATOM	1321	C	GLU	B	41	-58.914	41.562	-45.241	1.00	74.88	B
ATOM	1322	O	GLU	B	41	-58.437	42.675	-45.439	1.00	75.45	B
ATOM	1323	N	GLU	B	42	-58.414	40.722	-44.342	1.00	76.27	B
ATOM	1324	CA	GLU	B	42	-57.272	41.091	-43.515	1.00	76.77	B
ATOM	1325	CB	GLU	B	42	-57.154	40.118	-42.341	1.00	77.03	B
ATOM	1326	CG	GLU	B	42	-58.484	39.812	-41.670	1.00	76.96	B
ATOM	1327	CD	GLU	B	42	-59.135	41.036	-41.062	1.00	77.01	B
ATOM	1328	OE1	GLU	B	42	-60.354	40.980	-40.783	1.00	76.54	B
ATOM	1329	OE2	GLU	B	42	-58.428	42.047	-40.855	1.00	77.00	B
ATOM	1330	C	GLU	B	42	-55.953	41.136	-44.276	1.00	77.34	B
ATOM	1331	O	GLU	B	42	-54.978	41.721	-43.797	1.00	76.70	B
ATOM	1332	N	PHE	B	43	-55.927	40.523	-45.460	1.00	78.79	B
ATOM	1333	CA	PHE	B	43	-54.716	40.481	-46.282	1.00	79.57	B
ATOM	1334	CB	PHE	B	43	-54.354	39.030	-46.614	1.00	76.30	B

ATOM	1335	CG	PHE	B	43	-54.174	38.158	-45.407	1.00	73.38	B
ATOM	1336	CD1	PHE	B	43	-55.259	37.518	-44.827	1.00	72.32	B
ATOM	1337	CD2	PHE	B	43	-52.918	37.982	-44.846	1.00	72.34	B
ATOM	1338	CE1	PHE	B	43	-55.093	36.716	-43.708	1.00	71.63	B
ATOM	1339	CE2	PHE	B	43	-52.743	37.182	-43.727	1.00	71.80	B
ATOM	1340	CZ	PHE	B	43	-53.832	36.547	-43.158	1.00	71.86	B
ATOM	1341	C	PHE	B	43	-54.830	41.274	-47.584	1.00	81.78	B
ATOM	1342	O	PHE	B	43	-54.032	42.171	-47.855	1.00	82.37	B
ATOM	1343	N	GLY	B	44	-55.825	40.932	-48.391	1.00	84.35	B
ATOM	1344	CA	GLY	B	44	-56.013	41.619	-49.654	1.00	86.86	B
ATOM	1345	C	GLY	B	44	-56.880	42.859	-49.557	1.00	88.99	B
ATOM	1346	O	GLY	B	44	-58.085	42.785	-49.304	1.00	88.66	B
ATOM	1347	N	GLY	B	45	-56.259	44.011	-49.766	1.00	90.98	B
ATOM	1348	CA	GLY	B	45	-56.995	45.256	-49.708	1.00	93.31	B
ATOM	1349	C	GLY	B	45	-56.073	46.453	-49.679	1.00	95.02	B
ATOM	1350	O	GLY	B	45	-54.874	46.323	-49.413	1.00	95.65	B
ATOM	1351	N	GLY	B	46	-56.633	47.624	-49.967	1.00	95.75	B
ATOM	1352	CA	GLY	B	46	-55.846	48.839	-49.947	1.00	96.64	B
ATOM	1353	C	GLY	B	46	-55.513	49.204	-48.513	1.00	97.19	B
ATOM	1354	O	GLY	B	46	-55.188	50.354	-48.212	1.00	97.50	B
ATOM	1355	N	GLY	B	47	-55.602	48.218	-47.623	1.00	97.06	B
ATOM	1356	CA	GLY	B	47	-55.307	48.454	-46.223	1.00	97.22	B
ATOM	1357	C	GLY	B	47	-54.088	49.337	-46.029	1.00	97.43	B
ATOM	1358	O	GLY	B	47	-54.193	50.430	-45.463	1.00	97.59	B
ATOM	1359	N	GLY	B	48	-52.935	48.868	-46.508	1.00	96.90	B
ATOM	1360	CA	GLY	B	48	-51.700	49.623	-46.371	1.00	95.31	B
ATOM	1361	C	GLY	B	48	-51.429	50.049	-44.937	1.00	94.30	B
ATOM	1362	O	GLY	B	48	-51.772	51.165	-44.541	1.00	94.67	B
ATOM	1363	N	ALA	B	49	-50.817	49.163	-44.155	1.00	92.52	B
ATOM	1364	CA	ALA	B	49	-50.508	49.455	-42.756	1.00	90.44	B
ATOM	1365	CB	ALA	B	49	-51.795	49.488	-41.929	1.00	90.39	B
ATOM	1366	C	ALA	B	49	-49.536	48.424	-42.182	1.00	88.31	B
ATOM	1367	O	ALA	B	49	-49.944	47.366	-41.697	1.00	87.77	B
ATOM	1368	N	GLY	B	50	-48.249	48.753	-42.241	1.00	85.76	B
ATOM	1369	CA	GLY	B	50	-47.214	47.865	-41.742	1.00	82.69	B
ATOM	1370	C	GLY	B	50	-47.476	47.214	-40.396	1.00	80.16	B
ATOM	1371	O	GLY	B	50	-46.976	46.125	-40.130	1.00	80.60	B
ATOM	1372	N	ALA	B	51	-48.256	47.867	-39.543	1.00	77.39	B
ATOM	1373	CA	ALA	B	51	-48.548	47.319	-38.223	1.00	74.09	B
ATOM	1374	CB	ALA	B	51	-48.967	48.433	-37.273	1.00	74.25	B
ATOM	1375	C	ALA	B	51	-49.631	46.252	-38.287	1.00	71.65	B
ATOM	1376	O	ALA	B	51	-49.622	45.307	-37.499	1.00	70.67	B
ATOM	1377	N	ALA	B	52	-50.568	46.412	-39.220	1.00	68.72	B
ATOM	1378	CA	ALA	B	52	-51.652	45.450	-39.392	1.00	65.82	B

ATOM	1379	CB	ALA	B	52	-52.784	46.066	-40.204	1.00	65.58	B
ATOM	1380	C	ALA	B	52	-51.102	44.226	-40.111	1.00	63.64	B
ATOM	1381	O	ALA	B	52	-51.346	43.086	-39.713	1.00	63.09	B
ATOM	1382	N	ALA	B	53	-50.351	44.472	-41.175	1.00	60.70	B
ATOM	1383	CA	ALA	B	53	-49.758	43.390	-41.942	1.00	58.62	B
ATOM	1384	CB	ALA	B	53	-48.812	43.959	-42.994	1.00	57.63	B
ATOM	1385	C	ALA	B	53	-49.003	42.443	-41.014	1.00	56.79	B
ATOM	1386	O	ALA	B	53	-49.350	41.271	-40.897	1.00	56.46	B
ATOM	1387	N	ILE	B	54	-47.977	42.971	-40.350	1.00	55.35	B
ATOM	1388	CA	ILE	B	54	-47.139	42.197	-39.440	1.00	53.78	B
ATOM	1389	CB	ILE	B	54	-46.178	43.100	-38.678	1.00	53.66	B
ATOM	1390	CG2	ILE	B	54	-45.360	42.267	-37.708	1.00	53.50	B
ATOM	1391	CG1	ILE	B	54	-45.275	43.848	-39.665	1.00	54.89	B
ATOM	1392	CD1	ILE	B	54	-44.430	44.947	-39.029	1.00	53.54	B
ATOM	1393	C	ILE	B	54	-47.913	41.393	-38.412	1.00	53.50	B
ATOM	1394	O	ILE	B	54	-47.529	40.280	-38.074	1.00	53.63	B
ATOM	1395	N	SER	B	55	-48.999	41.965	-37.916	1.00	53.54	B
ATOM	1396	CA	SER	B	55	-49.820	41.306	-36.922	1.00	53.69	B
ATOM	1397	CB	SER	B	55	-50.764	42.312	-36.277	1.00	55.26	B
ATOM	1398	OG	SER	B	55	-50.023	43.376	-35.708	1.00	58.90	B
ATOM	1399	C	SER	B	55	-50.615	40.161	-37.515	1.00	52.96	B
ATOM	1400	O	SER	B	55	-50.797	39.142	-36.867	1.00	54.85	B
ATOM	1401	N	VAL	B	56	-51.098	40.307	-38.738	1.00	51.44	B
ATOM	1402	CA	VAL	B	56	-51.849	39.210	-39.318	1.00	51.64	B
ATOM	1403	CB	VAL	B	56	-52.798	39.692	-40.431	1.00	51.99	B
ATOM	1404	CG1	VAL	B	56	-53.812	40.643	-39.846	1.00	50.15	B
ATOM	1405	CG2	VAL	B	56	-52.020	40.360	-41.536	1.00	51.94	B
ATOM	1406	C	VAL	B	56	-50.924	38.115	-39.849	1.00	51.00	B
ATOM	1407	O	VAL	B	56	-51.165	36.937	-39.613	1.00	50.59	B
ATOM	1408	N	LEU	B	57	-49.867	38.489	-40.560	1.00	50.84	B
ATOM	1409	CA	LEU	B	57	-48.943	37.479	-41.061	1.00	51.20	B
ATOM	1410	CB	LEU	B	57	-47.755	38.107	-41.798	1.00	51.55	B
ATOM	1411	CG	LEU	B	57	-47.820	38.373	-43.304	1.00	52.66	B
ATOM	1412	CD1	LEU	B	57	-48.796	37.400	-43.946	1.00	52.07	B
ATOM	1413	CD2	LEU	B	57	-48.221	39.805	-43.569	1.00	52.06	B
ATOM	1414	C	LEU	B	57	-48.410	36.699	-39.871	1.00	50.92	B
ATOM	1415	O	LEU	B	57	-48.392	35.462	-39.879	1.00	51.14	B
ATOM	1416	N	HIS	B	58	-47.983	37.427	-38.841	1.00	48.84	B
ATOM	1417	CA	HIS	B	58	-47.433	36.786	-37.649	1.00	48.56	B
ATOM	1418	CB	HIS	B	58	-47.033	37.837	-36.593	1.00	45.06	B
ATOM	1419	CG	HIS	B	58	-46.150	37.292	-35.510	1.00	41.60	B
ATOM	1420	CD2	HIS	B	58	-44.811	37.390	-35.322	1.00	40.97	B
ATOM	1421	ND1	HIS	B	58	-46.620	36.470	-34.511	1.00	41.10	B
ATOM	1422	CE1	HIS	B	58	-45.605	36.077	-33.754	1.00	39.76	B

ATOM	1423	NE2	HIS	B	58	-44.500	36.619	-34.225	1.00	38.18	B
ATOM	1424	C	HIS	B	58	-48.405	35.769	-37.035	1.00	47.89	B
ATOM	1425	O	HIS	B	58	-48.000	34.667	-36.652	1.00	47.61	B
ATOM	1426	N	GLU	B	59	-49.682	36.125	-36.955	1.00	44.67	B
ATOM	1427	CA	GLU	B	59	-50.649	35.215	-36.376	1.00	44.65	B
ATOM	1428	CB	GLU	B	59	-51.992	35.911	-36.156	1.00	45.09	B
ATOM	1429	CG	GLU	B	59	-52.996	35.078	-35.377	1.00	46.22	B
ATOM	1430	CD	GLU	B	59	-52.491	34.750	-33.994	1.00	48.75	B
ATOM	1431	OE1	GLU	B	59	-51.714	35.571	-33.474	1.00	50.15	B
ATOM	1432	OE2	GLU	B	59	-52.860	33.696	-33.422	1.00	48.92	B
ATOM	1433	C	GLU	B	59	-50.857	33.998	-37.257	1.00	44.41	B
ATOM	1434	O	GLU	B	59	-51.033	32.892	-36.757	1.00	44.67	B
ATOM	1435	N	MET	B	60	-50.842	34.196	-38.571	1.00	44.37	B
ATOM	1436	CA	MET	B	60	-51.055	33.079	-39.471	1.00	45.11	B
ATOM	1437	CB	MET	B	60	-51.331	33.559	-40.897	1.00	48.89	B
ATOM	1438	CG	MET	B	60	-51.721	32.415	-41.821	1.00	53.44	B
ATOM	1439	SD	MET	B	60	-51.754	32.856	-43.555	1.00	61.98	B
ATOM	1440	CE	MET	B	60	-50.021	33.361	-43.846	1.00	58.01	B
ATOM	1441	C	MET	B	60	-49.864	32.128	-39.465	1.00	43.04	B
ATOM	1442	O	MET	B	60	-50.039	30.909	-39.449	1.00	40.32	B
ATOM	1443	N	ILE	B	61	-48.655	32.671	-39.481	1.00	40.71	B
ATOM	1444	CA	ILE	B	61	-47.500	31.802	-39.457	1.00	42.41	B
ATOM	1445	CB	ILE	B	61	-46.170	32.608	-39.520	1.00	43.92	B
ATOM	1446	CG2	ILE	B	61	-44.975	31.667	-39.434	1.00	44.05	B
ATOM	1447	CG1	ILE	B	61	-46.094	33.395	-40.823	1.00	41.85	B
ATOM	1448	CD1	ILE	B	61	-46.283	32.551	-42.028	1.00	45.99	B
ATOM	1449	C	ILE	B	61	-47.557	30.991	-38.153	1.00	43.11	B
ATOM	1450	O	ILE	B	61	-47.413	29.762	-38.158	1.00	43.91	B
ATOM	1451	N	GLN	B	62	-47.795	31.690	-37.049	1.00	42.04	B
ATOM	1452	CA	GLN	B	62	-47.863	31.082	-35.726	1.00	43.22	B
ATOM	1453	CB	GLN	B	62	-48.229	32.140	-34.685	1.00	46.41	B
ATOM	1454	CG	GLN	B	62	-48.049	31.713	-33.245	1.00	46.91	B
ATOM	1455	CD	GLN	B	62	-46.596	31.663	-32.837	1.00	52.53	B
ATOM	1456	OE1	GLN	B	62	-45.904	30.665	-33.070	1.00	55.84	B
ATOM	1457	NE2	GLN	B	62	-46.113	32.748	-32.228	1.00	54.09	B
ATOM	1458	C	GLN	B	62	-48.880	29.960	-35.663	1.00	43.47	B
ATOM	1459	O	GLN	B	62	-48.587	28.870	-35.152	1.00	44.07	B
ATOM	1460	N	GLN	B	63	-50.083	30.228	-36.163	1.00	42.32	B
ATOM	1461	CA	GLN	B	63	-51.140	29.221	-36.158	1.00	43.14	B
ATOM	1462	CB	GLN	B	63	-52.456	29.812	-36.653	1.00	43.36	B
ATOM	1463	CG	GLN	B	63	-53.088	30.810	-35.702	1.00	45.90	B
ATOM	1464	CD	GLN	B	63	-53.432	30.220	-34.339	1.00	44.57	B
ATOM	1465	OE1	GLN	B	63	-53.643	30.956	-33.386	1.00	44.63	B
ATOM	1466	NE2	GLN	B	63	-53.497	28.896	-34.250	1.00	44.30	B

ATOM	1467	C	GLN	B	63	-50.796	28.018	-37.017	1.00	43.72	B
ATOM	1468	O	GLN	B	63	-51.089	26.880	-36.649	1.00	44.40	B
ATOM	1469	N	THR	B	64	-50.177	28.277	-38.164	1.00	42.86	B
ATOM	1470	CA	THR	B	64	-49.811	27.211	-39.073	1.00	42.63	B
ATOM	1471	CB	THR	B	64	-49.271	27.777	-40.409	1.00	42.59	B
ATOM	1472	OG1	THR	B	64	-50.275	28.599	-41.012	1.00	40.41	B
ATOM	1473	CG2	THR	B	64	-48.910	26.649	-41.368	1.00	39.23	B
ATOM	1474	C	THR	B	64	-48.762	26.343	-38.405	1.00	43.08	B
ATOM	1475	O	THR	B	64	-48.801	25.118	-38.509	1.00	45.34	B
ATOM	1476	N	PHE	B	65	-47.820	26.980	-37.724	1.00	41.85	B
ATOM	1477	CA	PHE	B	65	-46.781	26.245	-37.026	1.00	41.65	B
ATOM	1478	CB	PHE	B	65	-45.890	27.210	-36.231	1.00	39.65	B
ATOM	1479	CG	PHE	B	65	-44.753	26.533	-35.514	1.00	37.50	B
ATOM	1480	CD1	PHE	B	65	-43.503	26.448	-36.095	1.00	38.07	B
ATOM	1481	CD2	PHE	B	65	-44.952	25.931	-34.285	1.00	38.71	B
ATOM	1482	CE1	PHE	B	65	-42.463	25.766	-35.473	1.00	38.97	B
ATOM	1483	CE2	PHE	B	65	-43.927	25.247	-33.651	1.00	40.75	B
ATOM	1484	CZ	PHE	B	65	-42.674	25.163	-34.252	1.00	41.00	B
ATOM	1485	C	PHE	B	65	-47.459	25.268	-36.062	1.00	42.95	B
ATOM	1486	O	PHE	B	65	-47.199	24.067	-36.077	1.00	41.78	B
ATOM	1487	N	ASN	B	66	-48.346	25.797	-35.228	1.00	44.10	B
ATOM	1488	CA	ASN	B	66	-49.036	24.976	-34.244	1.00	45.15	B
ATOM	1489	CB	ASN	B	66	-50.014	25.836	-33.444	1.00	45.22	B
ATOM	1490	CG	ASN	B	66	-49.309	26.882	-32.588	1.00	45.60	B
ATOM	1491	OD1	ASN	B	66	-49.917	27.866	-32.179	1.00	47.81	B
ATOM	1492	ND2	ASN	B	66	-48.026	26.667	-32.310	1.00	45.74	B
ATOM	1493	C	ASN	B	66	-49.758	23.802	-34.874	1.00	45.93	B
ATOM	1494	O	ASN	B	66	-49.592	22.661	-34.443	1.00	46.70	B
ATOM	1495	N	LEU	B	67	-50.545	24.087	-35.906	1.00	46.78	B
ATOM	1496	CA	LEU	B	67	-51.314	23.072	-36.614	1.00	45.25	B
ATOM	1497	CB	LEU	B	67	-52.027	23.708	-37.802	1.00	44.17	B
ATOM	1498	CG	LEU	B	67	-52.943	22.848	-38.673	1.00	44.83	B
ATOM	1499	CD1	LEU	B	67	-54.221	22.524	-37.908	1.00	43.33	B
ATOM	1500	CD2	LEU	B	67	-53.269	23.609	-39.950	1.00	43.75	B
ATOM	1501	C	LEU	B	67	-50.465	21.914	-37.109	1.00	46.02	B
ATOM	1502	O	LEU	B	67	-50.888	20.763	-37.037	1.00	47.59	B
ATOM	1503	N	PHE	B	68	-49.270	22.209	-37.606	1.00	45.93	B
ATOM	1504	CA	PHE	B	68	-48.407	21.165	-38.142	1.00	48.01	B
ATOM	1505	CB	PHE	B	68	-47.690	21.674	-39.400	1.00	47.07	B
ATOM	1506	CG	PHE	B	68	-48.573	21.725	-40.623	1.00	47.28	B
ATOM	1507	CD1	PHE	B	68	-49.374	22.834	-40.879	1.00	47.40	B
ATOM	1508	CD2	PHE	B	68	-48.629	20.643	-41.497	1.00	45.54	B
ATOM	1509	CE1	PHE	B	68	-50.217	22.863	-41.985	1.00	45.20	B
ATOM	1510	CE2	PHE	B	68	-49.463	20.660	-42.598	1.00	45.58	B

ATOM	1511	CZ	PHE	B	68	-50.261	21.772	-42.843	1.00	45.21	B
ATOM	1512	C	PHE	B	68	-47.385	20.564	-37.174	1.00	50.56	B
ATOM	1513	O	PHE	B	68	-46.660	19.625	-37.519	1.00	50.22	B
ATOM	1514	N	SER	B	69	-47.333	21.093	-35.959	1.00	52.03	B
ATOM	1515	CA	SER	B	69	-46.397	20.592	-34.963	1.00	51.91	B
ATOM	1516	CB	SER	B	69	-45.844	21.762	-34.145	1.00	50.79	B
ATOM	1517	OG	SER	B	69	-46.861	22.698	-33.850	1.00	50.68	B
ATOM	1518	C	SER	B	69	-47.098	19.559	-34.071	1.00	52.49	B
ATOM	1519	O	SER	B	69	-46.471	18.877	-33.263	1.00	51.65	B
ATOM	1520	N	THR	B	70	-48.406	19.437	-34.256	1.00	53.35	B
ATOM	1521	CA	THR	B	70	-49.220	18.485	-33.519	1.00	54.95	B
ATOM	1522	CB	THR	B	70	-50.715	18.667	-33.892	1.00	54.32	B
ATOM	1523	OG1	THR	B	70	-51.292	19.672	-33.051	1.00	53.43	B
ATOM	1524	CG2	THR	B	70	-51.491	17.378	-33.749	1.00	53.28	B
ATOM	1525	C	THR	B	70	-48.816	17.024	-33.764	1.00	57.60	B
ATOM	1526	O	THR	B	70	-48.196	16.683	-34.775	1.00	56.59	B
ATOM	1527	N	ARG	B	71	-49.183	16.177	-32.806	1.00	60.45	B
ATOM	1528	CA	ARG	B	71	-48.931	14.739	-32.839	1.00	63.09	B
ATOM	1529	CB	ARG	B	71	-49.445	14.131	-31.527	1.00	66.17	B
ATOM	1530	CG	ARG	B	71	-50.748	14.806	-31.033	1.00	71.66	B
ATOM	1531	CD	ARG	B	71	-50.651	15.471	-29.626	1.00	74.28	B
ATOM	1532	NE	ARG	B	71	-49.626	16.519	-29.495	1.00	75.60	B
ATOM	1533	CZ	ARG	B	71	-48.406	16.325	-28.982	1.00	76.64	B
ATOM	1534	NH1	ARG	B	71	-48.039	15.122	-28.548	1.00	76.04	B
ATOM	1535	NH2	ARG	B	71	-47.551	17.338	-28.891	1.00	75.84	B
ATOM	1536	C	ARG	B	71	-49.654	14.119	-34.046	1.00	62.93	B
ATOM	1537	O	ARG	B	71	-49.156	13.186	-34.684	1.00	62.66	B
ATOM	1538	N	ASP	B	72	-50.834	14.654	-34.344	1.00	62.27	B
ATOM	1539	CA	ASP	B	72	-51.642	14.201	-35.465	1.00	61.32	B
ATOM	1540	CB	ASP	B	72	-53.017	14.844	-35.398	1.00	63.05	B
ATOM	1541	CG	ASP	B	72	-53.745	14.517	-34.121	1.00	65.14	B
ATOM	1542	OD1	ASP	B	72	-54.164	13.350	-33.973	1.00	66.97	B
ATOM	1543	OD2	ASP	B	72	-53.894	15.425	-33.270	1.00	65.14	B
ATOM	1544	C	ASP	B	72	-50.973	14.600	-36.768	1.00	60.42	B
ATOM	1545	O	ASP	B	72	-51.034	13.882	-37.762	1.00	61.00	B
ATOM	1546	N	SER	B	73	-50.341	15.762	-36.758	1.00	59.06	B
ATOM	1547	CA	SER	B	73	-49.657	16.238	-37.938	1.00	58.72	B
ATOM	1548	CB	SER	B	73	-49.126	17.654	-37.704	1.00	57.83	B
ATOM	1549	OG	SER	B	73	-48.578	18.194	-38.892	1.00	58.48	B
ATOM	1550	C	SER	B	73	-48.509	15.281	-38.262	1.00	58.75	B
ATOM	1551	O	SER	B	73	-48.355	14.859	-39.408	1.00	58.86	B
ATOM	1552	N	SER	B	74	-47.718	14.927	-37.250	1.00	57.50	B
ATOM	1553	CA	SER	B	74	-46.582	14.026	-37.443	1.00	56.83	B
ATOM	1554	CB	SER	B	74	-45.849	13.794	-36.127	1.00	55.68	B

ATOM	1555	OG	SER	B	74	-45.131	14.949	-35.737	1.00	59.88	B
ATOM	1556	C	SER	B	74	-47.000	12.686	-38.020	1.00	55.92	B
ATOM	1557	O	SER	B	74	-46.286	12.097	-38.837	1.00	54.81	B
ATOM	1558	N	ALA	B	75	-48.154	12.201	-37.583	1.00	54.52	B
ATOM	1559	CA	ALA	B	75	-48.658	10.929	-38.069	1.00	54.44	B
ATOM	1560	CB	ALA	B	75	-49.870	10.520	-37.268	1.00	53.67	B
ATOM	1561	C	ALA	B	75	-49.029	11.043	-39.540	1.00	54.05	B
ATOM	1562	O	ALA	B	75	-48.835	10.114	-40.323	1.00	53.83	B
ATOM	1563	N	ALA	B	76	-49.542	12.211	-39.905	1.00	53.41	B
ATOM	1564	CA	ALA	B	76	-49.996	12.477	-41.255	1.00	52.31	B
ATOM	1565	CB	ALA	B	76	-51.042	13.580	-41.208	1.00	52.11	B
ATOM	1566	C	ALA	B	76	-48.946	12.810	-42.315	1.00	52.55	B
ATOM	1567	O	ALA	B	76	-49.114	12.443	-43.477	1.00	52.41	B
ATOM	1568	N	TRP	B	77	-47.862	13.481	-41.941	1.00	51.98	B
ATOM	1569	CA	TRP	B	77	-46.879	13.868	-42.947	1.00	51.34	B
ATOM	1570	CB	TRP	B	77	-46.887	15.391	-43.126	1.00	50.88	B
ATOM	1571	CG	TRP	B	77	-48.248	15.994	-43.099	1.00	52.09	B
ATOM	1572	CD2	TRP	B	77	-49.187	16.052	-44.178	1.00	53.10	B
ATOM	1573	CE2	TRP	B	77	-50.347	16.691	-43.689	1.00	53.99	B
ATOM	1574	CE3	TRP	B	77	-49.163	15.624	-45.512	1.00	52.69	B
ATOM	1575	CD1	TRP	B	77	-48.858	16.579	-42.032	1.00	53.81	B
ATOM	1576	NE1	TRP	B	77	-50.119	17.002	-42.375	1.00	54.33	B
ATOM	1577	CZ2	TRP	B	77	-51.476	16.916	-44.490	1.00	54.45	B
ATOM	1578	CZ3	TRP	B	77	-50.287	15.845	-46.309	1.00	50.90	B
ATOM	1579	CH2	TRP	B	77	-51.427	16.486	-45.794	1.00	51.54	B
ATOM	1580	C	TRP	B	77	-45.450	13.425	-42.722	1.00	50.67	B
ATOM	1581	O	TRP	B	77	-45.053	13.094	-41.620	1.00	49.80	B
ATOM	1582	N	ASP	B	78	-44.672	13.436	-43.796	1.00	52.39	B
ATOM	1583	CA	ASP	B	78	-43.278	13.064	-43.711	1.00	53.40	B
ATOM	1584	CB	ASP	B	78	-42.578	13.257	-45.050	1.00	55.50	B
ATOM	1585	CG	ASP	B	78	-41.104	12.936	-44.966	1.00	59.62	B
ATOM	1586	OD1	ASP	B	78	-40.273	13.875	-45.018	1.00	62.42	B
ATOM	1587	OD2	ASP	B	78	-40.777	11.738	-44.820	1.00	59.99	B
ATOM	1588	C	ASP	B	78	-42.602	13.933	-42.663	1.00	53.04	B
ATOM	1589	O	ASP	B	78	-42.706	15.160	-42.700	1.00	53.12	B
ATOM	1590	N	ALA	B	79	-41.901	13.287	-41.738	1.00	52.08	B
ATOM	1591	CA	ALA	B	79	-41.220	13.983	-40.662	1.00	52.01	B
ATOM	1592	CB	ALA	B	79	-40.643	12.968	-39.675	1.00	50.85	B
ATOM	1593	C	ALA	B	79	-40.128	14.917	-41.179	1.00	51.80	B
ATOM	1594	O	ALA	B	79	-40.008	16.050	-40.723	1.00	52.56	B
ATOM	1595	N	SER	B	80	-39.341	14.453	-42.138	1.00	51.82	B
ATOM	1596	CA	SER	B	80	-38.273	15.277	-42.687	1.00	51.59	B
ATOM	1597	CB	SER	B	80	-37.511	14.507	-43.764	1.00	53.55	B
ATOM	1598	OG	SER	B	80	-36.317	15.188	-44.120	1.00	57.70	B

ATOM	1599	C	SER	B	80	-38.818	16.577	-43.280	1.00	50.52	B
ATOM	1600	O	SER	B	80	-38.223	17.649	-43.113	1.00	51.02	B
ATOM	1601	N	LEU	B	81	-39.937	16.487	-43.990	1.00	47.40	B
ATOM	1602	CA	LEU	B	81	-40.521	17.684	-44.574	1.00	46.68	B
ATOM	1603	CB	LEU	B	81	-41.665	17.327	-45.531	1.00	44.63	B
ATOM	1604	CG	LEU	B	81	-41.253	16.605	-46.824	1.00	43.12	B
ATOM	1605	CD1	LEU	B	81	-42.433	16.565	-47.792	1.00	40.61	B
ATOM	1606	CD2	LEU	B	81	-40.080	17.329	-47.467	1.00	38.50	B
ATOM	1607	C	LEU	B	81	-41.021	18.607	-43.464	1.00	47.01	B
ATOM	1608	O	LEU	B	81	-40.806	19.823	-43.507	1.00	46.43	B
ATOM	1609	N	LEU	B	82	-41.668	18.019	-42.462	1.00	45.79	B
ATOM	1610	CA	LEU	B	82	-42.184	18.790	-41.344	1.00	44.38	B
ATOM	1611	CB	LEU	B	82	-42.915	17.881	-40.355	1.00	43.65	B
ATOM	1612	CG	LEU	B	82	-44.350	17.506	-40.712	1.00	42.39	B
ATOM	1613	CD1	LEU	B	82	-44.969	16.779	-39.542	1.00	41.48	B
ATOM	1614	CD2	LEU	B	82	-45.148	18.764	-41.040	1.00	40.02	B
ATOM	1615	C	LEU	B	82	-41.106	19.579	-40.608	1.00	43.60	B
ATOM	1616	O	LEU	B	82	-41.306	20.748	-40.294	1.00	43.44	B
ATOM	1617	N	ALA	B	83	-39.968	18.958	-40.326	1.00	41.84	B
ATOM	1618	CA	ALA	B	83	-38.920	19.686	-39.617	1.00	42.47	B
ATOM	1619	CB	ALA	B	83	-37.732	18.749	-39.241	1.00	42.87	B
ATOM	1620	C	ALA	B	83	-38.442	20.857	-40.466	1.00	40.93	B
ATOM	1621	O	ALA	B	83	-38.074	21.898	-39.930	1.00	41.51	B
ATOM	1622	N	LYS	B	84	-38.458	20.693	-41.785	1.00	39.80	B
ATOM	1623	CA	LYS	B	84	-38.041	21.770	-42.680	1.00	40.20	B
ATOM	1624	CB	LYS	B	84	-37.916	21.257	-44.121	1.00	42.21	B
ATOM	1625	CG	LYS	B	84	-36.919	20.117	-44.326	1.00	44.38	B
ATOM	1626	CD	LYS	B	84	-36.542	20.019	-45.799	1.00	45.90	B
ATOM	1627	CE	LYS	B	84	-35.545	18.920	-46.068	1.00	45.47	B
ATOM	1628	NZ	LYS	B	84	-36.209	17.606	-45.922	1.00	49.90	B
ATOM	1629	C	LYS	B	84	-39.076	22.902	-42.631	1.00	39.06	B
ATOM	1630	O	LYS	B	84	-38.743	24.087	-42.678	1.00	39.36	B
ATOM	1631	N	PHE	B	85	-40.338	22.512	-42.539	1.00	37.58	B
ATOM	1632	CA	PHE	B	85	-41.449	23.442	-42.475	1.00	38.00	B
ATOM	1633	CB	PHE	B	85	-42.749	22.644	-42.492	1.00	38.99	B
ATOM	1634	CG	PHE	B	85	-43.959	23.458	-42.811	1.00	39.63	B
ATOM	1635	CD1	PHE	B	85	-43.942	24.366	-43.866	1.00	38.44	B
ATOM	1636	CD2	PHE	B	85	-45.137	23.276	-42.099	1.00	38.81	B
ATOM	1637	CE1	PHE	B	85	-45.076	25.079	-44.211	1.00	39.59	B
ATOM	1638	CE2	PHE	B	85	-46.288	23.986	-42.439	1.00	41.20	B
ATOM	1639	CZ	PHE	B	85	-46.255	24.891	-43.501	1.00	41.17	B
ATOM	1640	C	PHE	B	85	-41.387	24.331	-41.223	1.00	38.99	B
ATOM	1641	O	PHE	B	85	-41.419	25.557	-41.334	1.00	39.44	B
ATOM	1642	N	TYR	B	86	-41.299	23.709	-40.044	1.00	38.21	B

ATOM	1643	CA	TYR	B	86	-41.217	24.435	-38.769	1.00	37.40	B
ATOM	1644	CB	TYR	B	86	-40.998	23.493	-37.574	1.00	35.90	B
ATOM	1645	CG	TYR	B	86	-41.920	22.311	-37.450	1.00	33.12	B
ATOM	1646	CD1	TYR	B	86	-43.276	22.428	-37.721	1.00	32.96	B
ATOM	1647	CE1	TYR	B	86	-44.138	21.343	-37.563	1.00	35.08	B
ATOM	1648	CD2	TYR	B	86	-41.435	21.077	-37.019	1.00	30.36	B
ATOM	1649	CE2	TYR	B	86	-42.276	19.992	-36.861	1.00	30.76	B
ATOM	1650	CZ	TYR	B	86	-43.628	20.133	-37.129	1.00	34.57	B
ATOM	1651	OH	TYR	B	86	-44.491	19.085	-36.932	1.00	37.86	B
ATOM	1652	C	TYR	B	86	-40.044	25.403	-38.776	1.00	38.65	B
ATOM	1653	O	TYR	B	86	-40.156	26.527	-38.300	1.00	40.78	B
ATOM	1654	N	THR	B	87	-38.905	24.948	-39.289	1.00	38.79	B
ATOM	1655	CA	THR	B	87	-37.712	25.778	-39.347	1.00	38.38	B
ATOM	1656	CB	THR	B	87	-36.538	25.026	-39.984	1.00	35.81	B
ATOM	1657	OG1	THR	B	87	-36.316	23.803	-39.276	1.00	35.27	B
ATOM	1658	CG2	THR	B	87	-35.280	25.870	-39.946	1.00	28.02	B
ATOM	1659	C	THR	B	87	-37.976	27.029	-40.165	1.00	40.34	B
ATOM	1660	O	THR	B	87	-37.600	28.136	-39.768	1.00	42.58	B
ATOM	1661	N	GLU	B	88	-38.629	26.849	-41.308	1.00	41.62	B
ATOM	1662	CA	GLU	B	88	-38.948	27.962	-42.196	1.00	41.56	B
ATOM	1663	CB	GLU	B	88	-39.541	27.428	-43.498	1.00	41.09	B
ATOM	1664	CG	GLU	B	88	-39.850	28.487	-44.526	1.00	43.87	B
ATOM	1665	CD	GLU	B	88	-38.622	29.295	-44.906	1.00	47.13	B
ATOM	1666	OE1	GLU	B	88	-37.542	28.689	-45.046	1.00	48.15	B
ATOM	1667	OE2	GLU	B	88	-38.728	30.528	-45.078	1.00	48.87	B
ATOM	1668	C	GLU	B	88	-39.941	28.907	-41.523	1.00	41.37	B
ATOM	1669	O	GLU	B	88	-39.719	30.120	-41.441	1.00	42.84	B
ATOM	1670	N	LEU	B	89	-41.037	28.342	-41.032	1.00	39.06	B
ATOM	1671	CA	LEU	B	89	-42.049	29.144	-40.380	1.00	38.27	B
ATOM	1672	CB	LEU	B	89	-43.214	28.255	-39.938	1.00	34.88	B
ATOM	1673	CG	LEU	B	89	-43.971	27.575	-41.087	1.00	32.56	B
ATOM	1674	CD1	LEU	B	89	-45.074	26.700	-40.540	1.00	29.69	B
ATOM	1675	CD2	LEU	B	89	-44.519	28.629	-42.014	1.00	29.86	B
ATOM	1676	C	LEU	B	89	-41.475	29.923	-39.199	1.00	39.22	B
ATOM	1677	O	LEU	B	89	-41.707	31.125	-39.070	1.00	38.24	B
ATOM	1678	N	TYR	B	90	-40.703	29.257	-38.351	1.00	39.74	B
ATOM	1679	CA	TYR	B	90	-40.153	29.951	-37.214	1.00	41.05	B
ATOM	1680	CB	TYR	B	90	-39.453	28.987	-36.256	1.00	43.39	B
ATOM	1681	CG	TYR	B	90	-39.363	29.572	-34.863	1.00	45.73	B
ATOM	1682	CD1	TYR	B	90	-40.479	29.577	-34.019	1.00	44.72	B
ATOM	1683	CE1	TYR	B	90	-40.446	30.218	-32.789	1.00	46.68	B
ATOM	1684	CD2	TYR	B	90	-38.203	30.219	-34.429	1.00	45.13	B
ATOM	1685	CE2	TYR	B	90	-38.160	30.863	-33.193	1.00	46.07	B
ATOM	1686	CZ	TYR	B	90	-39.287	30.863	-32.379	1.00	46.81	B

ATOM	1687	OH	TYR	B	90	-39.272	31.538	-31.177	1.00	46.41	B
ATOM	1688	C	TYR	B	90	-39.193	31.047	-37.639	1.00	42.36	B
ATOM	1689	O	TYR	B	90	-39.092	32.086	-36.986	1.00	43.93	B
ATOM	1690	N	GLN	B	91	-38.487	30.831	-38.738	1.00	43.52	B
ATOM	1691	CA	GLN	B	91	-37.557	31.844	-39.217	1.00	45.08	B
ATOM	1692	CB	GLN	B	91	-36.684	31.262	-40.330	1.00	44.47	B
ATOM	1693	CG	GLN	B	91	-35.262	31.826	-40.377	1.00	48.72	B
ATOM	1694	CD	GLN	B	91	-34.471	31.656	-39.068	1.00	49.14	B
ATOM	1695	OE1	GLN	B	91	-34.568	30.634	-38.385	1.00	49.61	B
ATOM	1696	NE2	GLN	B	91	-33.669	32.660	-38.735	1.00	49.34	B
ATOM	1697	C	GLN	B	91	-38.382	33.040	-39.721	1.00	45.99	B
ATOM	1698	O	GLN	B	91	-38.042	34.204	-39.472	1.00	44.12	B
ATOM	1699	N	GLN	B	92	-39.482	32.753	-40.412	1.00	45.91	B
ATOM	1700	CA	GLN	B	92	-40.340	33.821	-40.904	1.00	47.21	B
ATOM	1701	CB	GLN	B	92	-41.514	33.244	-41.698	1.00	47.99	B
ATOM	1702	CG	GLN	B	92	-41.191	32.841	-43.123	1.00	51.32	B
ATOM	1703	CD	GLN	B	92	-42.447	32.523	-43.905	1.00	55.62	B
ATOM	1704	OE1	GLN	B	92	-43.411	33.290	-43.885	1.00	57.55	B
ATOM	1705	NE2	GLN	B	92	-42.448	31.390	-44.602	1.00	56.89	B
ATOM	1706	C	GLN	B	92	-40.873	34.654	-39.733	1.00	47.67	B
ATOM	1707	O	GLN	B	92	-41.157	35.838	-39.880	1.00	48.06	B
ATOM	1708	N	LEU	B	93	-41.011	34.017	-38.575	1.00	48.22	B
ATOM	1709	CA	LEU	B	93	-41.502	34.663	-37.366	1.00	46.33	B
ATOM	1710	CB	LEU	B	93	-41.793	33.606	-36.312	1.00	44.07	B
ATOM	1711	CG	LEU	B	93	-43.211	33.418	-35.790	1.00	42.19	B
ATOM	1712	CD1	LEU	B	93	-44.271	33.719	-36.855	1.00	40.20	B
ATOM	1713	CD2	LEU	B	93	-43.303	31.992	-35.296	1.00	38.45	B
ATOM	1714	C	LEU	B	93	-40.454	35.629	-36.848	1.00	47.84	B
ATOM	1715	O	LEU	B	93	-40.772	36.740	-36.439	1.00	47.68	B
ATOM	1716	N	ASN	B	94	-39.196	35.201	-36.857	1.00	49.68	B
ATOM	1717	CA	ASN	B	94	-38.118	36.067	-36.396	1.00	50.86	B
ATOM	1718	CB	ASN	B	94	-36.797	35.295	-36.302	1.00	49.93	B
ATOM	1719	CG	ASN	B	94	-36.741	34.372	-35.097	1.00	49.12	B
ATOM	1720	OD1	ASN	B	94	-37.613	34.402	-34.228	1.00	48.85	B
ATOM	1721	ND2	ASN	B	94	-35.699	33.555	-35.035	1.00	50.25	B
ATOM	1722	C	ASN	B	94	-37.957	37.256	-37.339	1.00	52.00	B
ATOM	1723	O	ASN	B	94	-37.673	38.362	-36.902	1.00	52.28	B
ATOM	1724	N	ASP	B	95	-38.144	37.038	-38.635	1.00	54.31	B
ATOM	1725	CA	ASP	B	95	-38.016	38.147	-39.574	1.00	55.94	B
ATOM	1726	CB	ASP	B	95	-38.055	37.651	-41.021	1.00	56.73	B
ATOM	1727	CG	ASP	B	95	-36.892	36.737	-41.344	1.00	59.74	B
ATOM	1728	OD1	ASP	B	95	-35.823	36.923	-40.721	1.00	60.29	B
ATOM	1729	OD2	ASP	B	95	-37.037	35.844	-42.216	1.00	60.62	B
ATOM	1730	C	ASP	B	95	-39.114	39.167	-39.340	1.00	55.97	B

ATOM	1731	O	ASP	B	95	-38.849	40.357	-39.328	1.00	55.88	B
ATOM	1732	N	LEU	B	96	-40.343	38.701	-39.145	1.00	57.37	B
ATOM	1733	CA	LEU	B	96	-41.460	39.602	-38.898	1.00	59.48	B
ATOM	1734	CB	LEU	B	96	-42.762	38.813	-38.735	1.00	57.57	B
ATOM	1735	CG	LEU	B	96	-43.302	38.114	-39.984	1.00	56.36	B
ATOM	1736	CD1	LEU	B	96	-44.553	37.313	-39.654	1.00	53.91	B
ATOM	1737	CD2	LEU	B	96	-43.607	39.163	-41.034	1.00	57.46	B
ATOM	1738	C	LEU	B	96	-41.201	40.436	-37.644	1.00	62.45	B
ATOM	1739	O	LEU	B	96	-41.511	41.628	-37.601	1.00	62.77	B
ATOM	1740	N	GLU	B	97	-40.628	39.812	-36.622	1.00	65.05	B
ATOM	1741	CA	GLU	B	97	-40.338	40.528	-35.392	1.00	68.23	B
ATOM	1742	CB	GLU	B	97	-39.952	39.540	-34.277	1.00	68.89	B
ATOM	1743	CG	GLU	B	97	-41.097	38.626	-33.830	1.00	71.87	B
ATOM	1744	CD	GLU	B	97	-40.668	37.539	-32.849	1.00	73.15	B
ATOM	1745	OE1	GLU	B	97	-40.181	37.886	-31.756	1.00	76.25	B
ATOM	1746	OE2	GLU	B	97	-40.820	36.337	-33.164	1.00	72.83	B
ATOM	1747	C	GLU	B	97	-39.214	41.532	-35.651	1.00	70.40	B
ATOM	1748	O	GLU	B	97	-39.135	42.571	-34.998	1.00	71.54	B
ATOM	1749	N	ALA	B	98	-38.349	41.229	-36.614	1.00	73.00	B
ATOM	1750	CA	ALA	B	98	-37.248	42.128	-36.952	1.00	75.20	B
ATOM	1751	CB	ALA	B	98	-36.322	41.474	-37.970	1.00	75.82	B
ATOM	1752	C	ALA	B	98	-37.808	43.423	-37.523	1.00	76.99	B
ATOM	1753	O	ALA	B	98	-37.160	44.467	-37.448	1.00	77.06	B
ATOM	1754	N	CYS	B	99	-39.015	43.337	-38.088	1.00	79.24	B
ATOM	1755	CA	CYS	B	99	-39.711	44.478	-38.691	1.00	81.14	B
ATOM	1756	CB	CYS	B	99	-40.765	44.002	-39.695	1.00	81.56	B
ATOM	1757	SG	CYS	B	99	-40.126	43.247	-41.210	1.00	84.65	B
ATOM	1758	C	CYS	B	99	-40.397	45.359	-37.658	1.00	82.14	B
ATOM	1759	O	CYS	B	99	-40.290	46.582	-37.715	1.00	82.34	B
ATOM	1760	N	VAL	B	100	-41.116	44.740	-36.725	1.00	83.70	B
ATOM	1761	CA	VAL	B	100	-41.814	45.493	-35.684	1.00	85.68	B
ATOM	1762	CB	VAL	B	100	-42.619	44.556	-34.740	1.00	85.07	B
ATOM	1763	CG1	VAL	B	100	-41.688	43.602	-34.020	1.00	84.36	B
ATOM	1764	CG2	VAL	B	100	-43.405	45.381	-33.741	1.00	85.62	B
ATOM	1765	C	VAL	B	100	-40.801	46.287	-34.863	1.00	87.06	B
ATOM	1766	O	VAL	B	100	-41.162	47.202	-34.115	1.00	87.20	B
ATOM	1767	N	ALA	B	101	-39.529	45.927	-35.023	1.00	88.22	B
ATOM	1768	CA	ALA	B	101	-38.434	46.582	-34.323	1.00	89.09	B
ATOM	1769	CB	ALA	B	101	-37.497	45.533	-33.730	1.00	88.54	B
ATOM	1770	C	ALA	B	101	-37.666	47.498	-35.276	1.00	89.84	B
ATOM	1771	O	ALA	B	101	-37.324	48.626	-34.925	1.00	90.61	B
ATOM	1772	N	GLY	B	102	-37.401	47.010	-36.484	1.00	90.46	B
ATOM	1773	CA	GLY	B	102	-36.678	47.808	-37.457	1.00	91.07	B
ATOM	1774	C	GLY	B	102	-37.577	48.761	-38.223	1.00	92.05	B

ATOM	1775	O	GLY B 102	-37.266	49.135	-39.351	1.00	92.33	B
ATOM	1776	N	GLY B 103	-38.692	49.157	-37.612	1.00	92.84	B
ATOM	1777	CA	GLY B 103	-39.616	50.069	-38.266	1.00	92.74	B
ATOM	1778	C	GLY B 103	-40.887	50.291	-37.465	1.00	92.62	B
ATOM	1779	O	GLY B 103	-41.047	51.321	-36.807	1.00	92.47	B
ATOM	1780	N	ALA B 111	-51.414	47.696	-31.869	1.00	93.96	B
ATOM	1781	CA	ALA B 111	-51.666	47.368	-33.267	1.00	93.85	B
ATOM	1782	CB	ALA B 111	-51.378	45.889	-33.516	1.00	92.71	B
ATOM	1783	C	ALA B 111	-53.105	47.697	-33.661	1.00	93.95	B
ATOM	1784	O	ALA B 111	-53.906	46.792	-33.916	1.00	94.29	B
ATOM	1785	N	GLY B 112	-53.424	48.993	-33.708	1.00	92.98	B
ATOM	1786	CA	GLY B 112	-54.760	49.429	-34.080	1.00	91.20	B
ATOM	1787	C	GLY B 112	-55.854	48.615	-33.416	1.00	90.66	B
ATOM	1788	O	GLY B 112	-56.271	48.924	-32.298	1.00	91.11	B
ATOM	1789	N	ASN B 113	-56.328	47.575	-34.101	1.00	88.98	B
ATOM	1790	CA	ASN B 113	-57.368	46.715	-33.546	1.00	86.63	B
ATOM	1791	CB	ASN B 113	-58.702	46.922	-34.275	1.00	88.02	B
ATOM	1792	CG	ASN B 113	-58.597	46.693	-35.770	1.00	88.87	B
ATOM	1793	OD1	ASN B 113	-57.973	45.729	-36.226	1.00	88.93	B
ATOM	1794	ND2	ASN B 113	-59.225	47.573	-36.545	1.00	89.31	B
ATOM	1795	C	ASN B 113	-56.988	45.237	-33.586	1.00	84.10	B
ATOM	1796	O	ASN B 113	-56.396	44.750	-34.559	1.00	82.68	B
ATOM	1797	N	ALA B 114	-57.333	44.538	-32.507	1.00	80.69	B
ATOM	1798	CA	ALA B 114	-57.053	43.117	-32.365	1.00	77.04	B
ATOM	1799	CB	ALA B 114	-57.060	42.734	-30.885	1.00	74.97	B
ATOM	1800	C	ALA B 114	-58.094	42.307	-33.129	1.00	75.04	B
ATOM	1801	O	ALA B 114	-58.167	41.092	-32.987	1.00	75.09	B
ATOM	1802	N	ASP B 115	-58.898	42.993	-33.935	1.00	73.04	B
ATOM	1803	CA	ASP B 115	-59.940	42.354	-34.739	1.00	71.39	B
ATOM	1804	CB	ASP B 115	-60.755	43.408	-35.493	1.00	75.02	B
ATOM	1805	CG	ASP B 115	-61.440	44.387	-34.573	1.00	77.51	B
ATOM	1806	OD1	ASP B 115	-61.719	45.520	-35.022	1.00	77.99	B
ATOM	1807	OD2	ASP B 115	-61.707	44.019	-33.408	1.00	80.45	B
ATOM	1808	C	ASP B 115	-59.318	41.429	-35.766	1.00	68.05	B
ATOM	1809	O	ASP B 115	-59.626	40.245	-35.834	1.00	67.22	B
ATOM	1810	N	SER B 116	-58.451	42.002	-36.585	1.00	65.47	B
ATOM	1811	CA	SER B 116	-57.775	41.259	-37.628	1.00	62.95	B
ATOM	1812	CB	SER B 116	-56.707	42.137	-38.277	1.00	63.58	B
ATOM	1813	OG	SER B 116	-57.268	43.350	-38.753	1.00	63.46	B
ATOM	1814	C	SER B 116	-57.140	39.998	-37.062	1.00	61.42	B
ATOM	1815	O	SER B 116	-57.296	38.917	-37.626	1.00	62.05	B
ATOM	1816	N	ILE B 117	-56.430	40.137	-35.946	1.00	58.31	B
ATOM	1817	CA	ILE B 117	-55.772	38.999	-35.313	1.00	54.83	B
ATOM	1818	CB	ILE B 117	-54.966	39.423	-34.076	1.00	53.03	B

ATOM	1819	CG2	ILE	B	117	-54.366	38.202	-33.414	1.00	51.47	B
ATOM	1820	CG1	ILE	B	117	-53.871	40.404	-34.477	1.00	52.17	B
ATOM	1821	CD1	ILE	B	117	-53.280	41.161	-33.307	1.00	50.94	B
ATOM	1822	C	ILE	B	117	-56.772	37.944	-34.870	1.00	54.11	B
ATOM	1823	O	ILE	B	117	-56.565	36.761	-35.091	1.00	56.60	B
ATOM	1824	N	LEU	B	118	-57.854	38.370	-34.235	1.00	52.88	B
ATOM	1825	CA	LEU	B	118	-58.862	37.430	-33.766	1.00	50.60	B
ATOM	1826	CB	LEU	B	118	-59.955	38.167	-32.984	1.00	51.65	B
ATOM	1827	CG	LEU	B	118	-61.046	37.271	-32.391	1.00	54.03	B
ATOM	1828	CD1	LEU	B	118	-60.591	36.760	-31.040	1.00	54.61	B
ATOM	1829	CD2	LEU	B	118	-62.343	38.044	-32.249	1.00	53.11	B
ATOM	1830	C	LEU	B	118	-59.470	36.716	-34.966	1.00	49.21	B
ATOM	1831	O	LEU	B	118	-59.797	35.534	-34.900	1.00	47.90	B
ATOM	1832	N	ALA	B	119	-59.611	37.436	-36.072	1.00	48.72	B
ATOM	1833	CA	ALA	B	119	-60.183	36.852	-37.278	1.00	49.24	B
ATOM	1834	CB	ALA	B	119	-60.323	37.916	-38.343	1.00	48.04	B
ATOM	1835	C	ALA	B	119	-59.339	35.674	-37.793	1.00	50.65	B
ATOM	1836	O	ALA	B	119	-59.884	34.667	-38.270	1.00	51.27	B
ATOM	1837	N	VAL	B	120	-58.016	35.795	-37.691	1.00	49.50	B
ATOM	1838	CA	VAL	B	120	-57.130	34.727	-38.130	1.00	50.37	B
ATOM	1839	CB	VAL	B	120	-55.657	35.188	-38.178	1.00	49.79	B
ATOM	1840	CG1	VAL	B	120	-54.746	33.979	-38.348	1.00	47.60	B
ATOM	1841	CG2	VAL	B	120	-55.455	36.190	-39.315	1.00	47.48	B
ATOM	1842	C	VAL	B	120	-57.235	33.546	-37.170	1.00	52.26	B
ATOM	1843	O	VAL	B	120	-57.177	32.377	-37.582	1.00	51.97	B
ATOM	1844	N	LYS	B	121	-57.382	33.855	-35.883	1.00	53.62	B
ATOM	1845	CA	LYS	B	121	-57.501	32.811	-34.875	1.00	54.59	B
ATOM	1846	CB	LYS	B	121	-57.508	33.413	-33.475	1.00	54.64	B
ATOM	1847	CG	LYS	B	121	-56.148	33.911	-33.017	1.00	58.06	B
ATOM	1848	CD	LYS	B	121	-56.232	34.584	-31.650	1.00	60.35	B
ATOM	1849	CE	LYS	B	121	-54.864	35.021	-31.140	1.00	60.35	B
ATOM	1850	NZ	LYS	B	121	-53.990	33.861	-30.842	1.00	61.51	B
ATOM	1851	C	LYS	B	121	-58.769	32.005	-35.108	1.00	55.58	B
ATOM	1852	O	LYS	B	121	-58.744	30.780	-35.065	1.00	55.57	B
ATOM	1853	N	LYS	B	122	-59.876	32.689	-35.378	1.00	56.77	B
ATOM	1854	CA	LYS	B	122	-61.140	31.997	-35.618	1.00	58.18	B
ATOM	1855	CB	LYS	B	122	-62.275	33.014	-35.811	1.00	60.88	B
ATOM	1856	CG	LYS	B	122	-62.628	33.807	-34.545	1.00	63.85	B
ATOM	1857	CD	LYS	B	122	-63.785	34.770	-34.784	1.00	67.04	B
ATOM	1858	CE	LYS	B	122	-65.079	34.020	-35.089	1.00	70.23	B
ATOM	1859	NZ	LYS	B	122	-66.260	34.925	-35.259	1.00	71.84	B
ATOM	1860	C	LYS	B	122	-61.036	31.078	-36.835	1.00	57.34	B
ATOM	1861	O	LYS	B	122	-61.588	29.975	-36.846	1.00	57.39	B
ATOM	1862	N	TYR	B	123	-60.316	31.540	-37.852	1.00	55.98	B

ATOM	1863	CA	TYR	B	123	-60.117	30.774	-39.080	1.00	54.34	B
ATOM	1864	CB	TYR	B	123	-59.252	31.593	-40.050	1.00	54.18	B
ATOM	1865	CG	TYR	B	123	-58.689	30.830	-41.226	1.00	53.30	B
ATOM	1866	CD1	TYR	B	123	-59.524	30.175	-42.130	1.00	53.39	B
ATOM	1867	CE1	TYR	B	123	-59.001	29.474	-43.217	1.00	53.48	B
ATOM	1868	CD2	TYR	B	123	-57.315	30.767	-41.436	1.00	53.09	B
ATOM	1869	CE2	TYR	B	123	-56.781	30.069	-42.518	1.00	53.78	B
ATOM	1870	CZ	TYR	B	123	-57.627	29.426	-43.404	1.00	53.93	B
ATOM	1871	OH	TYR	B	123	-57.097	28.736	-44.471	1.00	52.16	B
ATOM	1872	C	TYR	B	123	-59.458	29.430	-38.773	1.00	53.07	B
ATOM	1873	O	TYR	B	123	-59.994	28.369	-39.100	1.00	51.67	B
ATOM	1874	N	PHE	B	124	-58.296	29.487	-38.133	1.00	52.86	B
ATOM	1875	CA	PHE	B	124	-57.555	28.283	-37.775	1.00	53.45	B
ATOM	1876	CB	PHE	B	124	-56.200	28.665	-37.186	1.00	50.18	B
ATOM	1877	CG	PHE	B	124	-55.177	29.018	-38.228	1.00	48.40	B
ATOM	1878	CD1	PHE	B	124	-54.460	28.019	-38.880	1.00	43.87	B
ATOM	1879	CD2	PHE	B	124	-54.958	30.345	-38.590	1.00	46.73	B
ATOM	1880	CE1	PHE	B	124	-53.553	28.327	-39.865	1.00	41.12	B
ATOM	1881	CE2	PHE	B	124	-54.040	30.659	-39.587	1.00	44.49	B
ATOM	1882	CZ	PHE	B	124	-53.338	29.641	-40.223	1.00	41.38	B
ATOM	1883	C	PHE	B	124	-58.336	27.440	-36.796	1.00	55.05	B
ATOM	1884	O	PHE	B	124	-58.134	26.234	-36.695	1.00	54.37	B
ATOM	1885	N	GLN	B	125	-59.238	28.094	-36.076	1.00	59.25	B
ATOM	1886	CA	GLN	B	125	-60.081	27.421	-35.106	1.00	60.57	B
ATOM	1887	CB	GLN	B	125	-60.883	28.445	-34.307	1.00	64.50	B
ATOM	1888	CG	GLN	B	125	-61.759	27.839	-33.227	1.00	70.78	B
ATOM	1889	CD	GLN	B	125	-60.960	27.038	-32.212	1.00	74.51	B
ATOM	1890	OE1	GLN	B	125	-60.071	27.575	-31.540	1.00	76.71	B
ATOM	1891	NE2	GLN	B	125	-61.272	25.744	-32.095	1.00	75.37	B
ATOM	1892	C	GLN	B	125	-61.014	26.525	-35.894	1.00	59.74	B
ATOM	1893	O	GLN	B	125	-61.124	25.336	-35.608	1.00	60.48	B
ATOM	1894	N	ARG	B	126	-61.672	27.096	-36.901	1.00	58.55	B
ATOM	1895	CA	ARG	B	126	-62.591	26.332	-37.740	1.00	58.45	B
ATOM	1896	CB	ARG	B	126	-63.192	27.230	-38.819	1.00	58.22	B
ATOM	1897	CG	ARG	B	126	-64.322	28.135	-38.334	1.00	56.82	B
ATOM	1898	CD	ARG	B	126	-64.632	29.227	-39.348	1.00	55.96	B
ATOM	1899	NE	ARG	B	126	-64.100	30.523	-38.925	1.00	56.75	B
ATOM	1900	CZ	ARG	B	126	-63.490	31.379	-39.738	1.00	57.05	B
ATOM	1901	NH1	ARG	B	126	-63.333	31.072	-41.013	1.00	56.86	B
ATOM	1902	NH2	ARG	B	126	-63.039	32.541	-39.282	1.00	57.49	B
ATOM	1903	C	ARG	B	126	-61.874	25.151	-38.384	1.00	59.08	B
ATOM	1904	O	ARG	B	126	-62.406	24.043	-38.425	1.00	58.89	B
ATOM	1905	N	ILE	B	127	-60.667	25.396	-38.888	1.00	59.70	B
ATOM	1906	CA	ILE	B	127	-59.862	24.351	-39.514	1.00	59.95	B

ATOM	1907	CB	ILE	B	127	-58.472	24.891	-39.914	1.00	59.73	B
ATOM	1908	CG2	ILE	B	127	-57.508	23.745	-40.190	1.00	57.13	B
ATOM	1909	CG1	ILE	B	127	-58.609	25.809	-41.126	1.00	60.37	B
ATOM	1910	CD1	ILE	B	127	-57.338	26.563	-41.468	1.00	62.06	B
ATOM	1911	C	ILE	B	127	-59.675	23.199	-38.538	1.00	60.89	B
ATOM	1912	O	ILE	B	127	-59.904	22.041	-38.884	1.00	60.80	B
ATOM	1913	N	THR	B	128	-59.264	23.543	-37.319	1.00	61.84	B
ATOM	1914	CA	THR	B	128	-59.012	22.583	-36.241	1.00	63.43	B
ATOM	1915	CB	THR	B	128	-58.598	23.320	-34.940	1.00	64.67	B
ATOM	1916	OG1	THR	B	128	-57.481	24.172	-35.212	1.00	67.07	B
ATOM	1917	CG2	THR	B	128	-58.204	22.331	-33.853	1.00	65.28	B
ATOM	1918	C	THR	B	128	-60.209	21.690	-35.918	1.00	63.22	B
ATOM	1919	O	THR	B	128	-60.045	20.515	-35.585	1.00	61.95	B
ATOM	1920	N	LEU	B	129	-61.407	22.256	-36.008	1.00	64.24	B
ATOM	1921	CA	LEU	B	129	-62.630	21.524	-35.716	1.00	66.29	B
ATOM	1922	CB	LEU	B	129	-63.771	22.505	-35.454	1.00	66.59	B
ATOM	1923	CG	LEU	B	129	-64.722	22.138	-34.313	1.00	67.84	B
ATOM	1924	CD1	LEU	B	129	-65.736	23.255	-34.140	1.00	67.06	B
ATOM	1925	CD2	LEU	B	129	-65.409	20.796	-34.595	1.00	67.62	B
ATOM	1926	C	LEU	B	129	-62.986	20.619	-36.886	1.00	68.37	B
ATOM	1927	O	LEU	B	129	-63.672	19.613	-36.720	1.00	70.05	B
ATOM	1928	N	TYR	B	130	-62.530	20.994	-38.077	1.00	69.17	B
ATOM	1929	CA	TYR	B	130	-62.780	20.208	-39.273	1.00	68.74	B
ATOM	1930	CB	TYR	B	130	-62.296	20.973	-40.507	1.00	69.94	B
ATOM	1931	CG	TYR	B	130	-62.397	20.200	-41.803	1.00	71.43	B
ATOM	1932	CD1	TYR	B	130	-63.627	19.990	-42.425	1.00	71.95	B
ATOM	1933	CE1	TYR	B	130	-63.719	19.273	-43.624	1.00	72.25	B
ATOM	1934	CD2	TYR	B	130	-61.258	19.671	-42.409	1.00	72.21	B
ATOM	1935	CE2	TYR	B	130	-61.340	18.950	-43.607	1.00	72.56	B
ATOM	1936	CZ	TYR	B	130	-62.571	18.756	-44.207	1.00	72.07	B
ATOM	1937	OH	TYR	B	130	-62.649	18.044	-45.383	1.00	71.77	B
ATOM	1938	C	TYR	B	130	-61.996	18.911	-39.115	1.00	69.00	B
ATOM	1939	O	TYR	B	130	-62.556	17.821	-39.175	1.00	68.44	B
ATOM	1940	N	LEU	B	131	-60.691	19.044	-38.896	1.00	68.64	B
ATOM	1941	CA	LEU	B	131	-59.821	17.890	-38.724	1.00	68.04	B
ATOM	1942	CB	LEU	B	131	-58.422	18.345	-38.310	1.00	66.02	B
ATOM	1943	CG	LEU	B	131	-57.471	18.856	-39.391	1.00	65.04	B
ATOM	1944	CD1	LEU	B	131	-56.264	19.481	-38.719	1.00	63.94	B
ATOM	1945	CD2	LEU	B	131	-57.043	17.716	-40.313	1.00	63.38	B
ATOM	1946	C	LEU	B	131	-60.347	16.891	-37.698	1.00	68.93	B
ATOM	1947	O	LEU	B	131	-60.523	15.714	-38.006	1.00	68.61	B
ATOM	1948	N	THR	B	132	-60.594	17.363	-36.478	1.00	70.61	B
ATOM	1949	CA	THR	B	132	-61.083	16.495	-35.406	1.00	71.92	B
ATOM	1950	CB	THR	B	132	-60.841	17.131	-34.008	1.00	71.89	B

ATOM	1951	OG1	THR	B	132	-61.250	16.214	-32.987	1.00	70.43	B
ATOM	1952	CG2	THR	B	132	-61.623	18.429	-33.860	1.00	72.59	B
ATOM	1953	C	THR	B	132	-62.565	16.161	-35.562	1.00	72.74	B
ATOM	1954	O	THR	B	132	-63.170	15.549	-34.683	1.00	73.16	B
ATOM	1955	N	GLY	B	133	-63.141	16.576	-36.687	1.00	73.71	B
ATOM	1956	CA	GLY	B	133	-64.539	16.301	-36.968	1.00	73.91	B
ATOM	1957	C	GLY	B	133	-64.582	15.208	-38.019	1.00	74.32	B
ATOM	1958	O	GLY	B	133	-65.606	14.556	-38.236	1.00	74.32	B
ATOM	1959	N	LYS	B	134	-63.442	15.015	-38.676	1.00	74.07	B
ATOM	1960	CA	LYS	B	134	-63.296	14.001	-39.708	1.00	73.57	B
ATOM	1961	CB	LYS	B	134	-62.847	14.629	-41.028	1.00	72.93	B
ATOM	1962	CG	LYS	B	134	-63.976	14.926	-42.004	1.00	73.33	B
ATOM	1963	CD	LYS	B	134	-64.905	16.035	-41.525	1.00	74.01	B
ATOM	1964	CE	LYS	B	134	-65.972	16.349	-42.583	1.00	74.15	B
ATOM	1965	NZ	LYS	B	134	-66.745	17.600	-42.317	1.00	72.79	B
ATOM	1966	C	LYS	B	134	-62.282	12.962	-39.262	1.00	73.93	B
ATOM	1967	O	LYS	B	134	-61.676	12.278	-40.082	1.00	72.76	B
ATOM	1968	N	LYS	B	135	-62.093	12.867	-37.951	1.00	75.07	B
ATOM	1969	CA	LYS	B	135	-61.184	11.890	-37.367	1.00	76.77	B
ATOM	1970	CB	LYS	B	135	-61.808	10.496	-37.485	1.00	77.37	B
ATOM	1971	CG	LYS	B	135	-63.245	10.428	-36.990	1.00	78.83	B
ATOM	1972	CD	LYS	B	135	-63.856	9.057	-37.231	1.00	81.28	B
ATOM	1973	CE	LYS	B	135	-63.278	8.000	-36.295	1.00	83.54	B
ATOM	1974	NZ	LYS	B	135	-63.708	8.200	-34.876	1.00	84.34	B
ATOM	1975	C	LYS	B	135	-59.773	11.878	-37.967	1.00	77.31	B
ATOM	1976	O	LYS	B	135	-59.174	10.815	-38.135	1.00	78.04	B
ATOM	1977	N	TYR	B	136	-59.246	13.056	-38.283	1.00	77.23	B
ATOM	1978	CA	TYR	B	136	-57.902	13.181	-38.845	1.00	76.63	B
ATOM	1979	CB	TYR	B	136	-56.861	12.989	-37.748	1.00	78.09	B
ATOM	1980	CG	TYR	B	136	-57.053	13.907	-36.564	1.00	82.10	B
ATOM	1981	CD1	TYR	B	136	-58.076	13.685	-35.638	1.00	83.03	B
ATOM	1982	CE1	TYR	B	136	-58.244	14.522	-34.529	1.00	84.37	B
ATOM	1983	CD2	TYR	B	136	-56.204	14.992	-36.359	1.00	83.46	B
ATOM	1984	CE2	TYR	B	136	-56.362	15.837	-35.255	1.00	85.30	B
ATOM	1985	CZ	TYR	B	136	-57.382	15.596	-34.341	1.00	85.81	B
ATOM	1986	OH	TYR	B	136	-57.524	16.419	-33.237	1.00	85.88	B
ATOM	1987	C	TYR	B	136	-57.615	12.202	-39.980	1.00	75.70	B
ATOM	1988	O	TYR	B	136	-56.528	11.625	-40.057	1.00	74.43	B
ATOM	1989	N	SER	B	137	-58.592	12.039	-40.867	1.00	75.24	B
ATOM	1990	CA	SER	B	137	-58.477	11.131	-42.001	1.00	74.25	B
ATOM	1991	CB	SER	B	137	-59.860	10.845	-42.580	1.00	73.68	B
ATOM	1992	OG	SER	B	137	-60.451	12.033	-43.072	1.00	73.31	B
ATOM	1993	C	SER	B	137	-57.578	11.668	-43.106	1.00	74.57	B
ATOM	1994	O	SER	B	137	-57.476	12.880	-43.312	1.00	73.85	B

ATOM	1995	N	PRO B 138	-56.921	10.758	-43.842	1.00	74.56	B
ATOM	1996	CD	PRO B 138	-56.984	9.296	-43.668	1.00	74.19	B
ATOM	1997	CA	PRO B 138	-56.021	11.103	-44.940	1.00	74.13	B
ATOM	1998	CB	PRO B 138	-55.832	9.771	-45.643	1.00	73.66	B
ATOM	1999	CG	PRO B 138	-55.810	8.822	-44.486	1.00	73.91	B
ATOM	2000	C	PRO B 138	-56.579	12.177	-45.859	1.00	74.15	B
ATOM	2001	O	PRO B 138	-55.832	13.016	-46.362	1.00	74.48	B
ATOM	2002	N	CYS B 139	-57.887	12.156	-46.081	1.00	74.19	B
ATOM	2003	CA	CYS B 139	-58.488	13.163	-46.943	1.00	75.46	B
ATOM	2004	C	CYS B 139	-58.702	14.457	-46.178	1.00	74.04	B
ATOM	2005	O	CYS B 139	-58.472	15.545	-46.705	1.00	73.77	B
ATOM	2006	CB	CYS B 139	-59.814	12.665	-47.538	1.00	79.16	B
ATOM	2007	SG	CYS B 139	-59.600	11.373	-48.809	1.00	82.68	B
ATOM	2008	N	ALA B 140	-59.136	14.342	-44.930	1.00	72.55	B
ATOM	2009	CA	ALA B 140	-59.346	15.529	-44.115	1.00	71.12	B
ATOM	2010	CB	ALA B 140	-59.704	15.128	-42.704	1.00	71.98	B
ATOM	2011	C	ALA B 140	-58.063	16.364	-44.117	1.00	70.40	B
ATOM	2012	O	ALA B 140	-58.104	17.576	-44.354	1.00	70.21	B
ATOM	2013	N	TRP B 141	-56.929	15.706	-43.862	1.00	68.06	B
ATOM	2014	CA	TRP B 141	-55.630	16.379	-43.839	1.00	66.09	B
ATOM	2015	CB	TRP B 141	-54.511	15.405	-43.429	1.00	65.31	B
ATOM	2016	CG	TRP B 141	-54.188	15.447	-41.954	1.00	64.66	B
ATOM	2017	CD2	TRP B 141	-53.698	16.570	-41.215	1.00	63.91	B
ATOM	2018	CE2	TRP B 141	-53.587	16.171	-39.868	1.00	63.61	B
ATOM	2019	CE3	TRP B 141	-53.333	17.879	-41.564	1.00	63.30	B
ATOM	2020	CD1	TRP B 141	-54.351	14.438	-41.046	1.00	64.31	B
ATOM	2021	NE1	TRP B 141	-53.995	14.864	-39.793	1.00	63.47	B
ATOM	2022	CZ2	TRP B 141	-53.140	17.031	-38.864	1.00	63.01	B
ATOM	2023	CZ3	TRP B 141	-52.887	18.735	-40.566	1.00	63.15	B
ATOM	2024	CH2	TRP B 141	-52.792	18.305	-39.231	1.00	62.58	B
ATOM	2025	C	TRP B 141	-55.293	16.999	-45.190	1.00	65.08	B
ATOM	2026	O	TRP B 141	-54.775	18.118	-45.263	1.00	64.05	B
ATOM	2027	N	GLU B 142	-55.592	16.268	-46.259	1.00	63.17	B
ATOM	2028	CA	GLU B 142	-55.324	16.750	-47.603	1.00	60.88	B
ATOM	2029	CB	GLU B 142	-55.801	15.725	-48.635	1.00	59.86	B
ATOM	2030	CG	GLU B 142	-55.595	16.126	-50.094	1.00	58.69	B
ATOM	2031	CD	GLU B 142	-54.176	16.583	-50.414	1.00	57.82	B
ATOM	2032	OE1	GLU B 142	-53.198	15.912	-50.004	1.00	58.06	B
ATOM	2033	OE2	GLU B 142	-54.045	17.617	-51.096	1.00	54.99	B
ATOM	2034	C	GLU B 142	-56.005	18.092	-47.825	1.00	60.14	B
ATOM	2035	O	GLU B 142	-55.367	19.042	-48.265	1.00	61.06	B
ATOM	2036	N	VAL B 143	-57.288	18.184	-47.505	1.00	58.83	B
ATOM	2037	CA	VAL B 143	-58.006	19.437	-47.692	1.00	60.46	B
ATOM	2038	CB	VAL B 143	-59.473	19.312	-47.217	1.00	63.38	B

ATOM	2039	CG1	VAL	B	143	-60.189	20.652	-47.353	1.00	64.93	B
ATOM	2040	CG2	VAL	B	143	-60.194	18.259	-48.044	1.00	62.82	B
ATOM	2041	C	VAL	B	143	-57.324	20.584	-46.937	1.00	60.05	B
ATOM	2042	O	VAL	B	143	-57.199	21.703	-47.453	1.00	60.09	B
ATOM	2043	N	VAL	B	144	-56.881	20.301	-45.716	1.00	58.84	B
ATOM	2044	CA	VAL	B	144	-56.207	21.307	-44.905	1.00	56.80	B
ATOM	2045	CB	VAL	B	144	-55.901	20.779	-43.475	1.00	56.37	B
ATOM	2046	CG1	VAL	B	144	-54.933	21.720	-42.756	1.00	53.83	B
ATOM	2047	CG2	VAL	B	144	-57.195	20.655	-42.688	1.00	53.78	B
ATOM	2048	C	VAL	B	144	-54.907	21.723	-45.570	1.00	55.71	B
ATOM	2049	O	VAL	B	144	-54.580	22.907	-45.619	1.00	56.30	B
ATOM	2050	N	ARG	B	145	-54.166	20.748	-46.083	1.00	54.57	B
ATOM	2051	CA	ARG	B	145	-52.904	21.039	-46.746	1.00	53.98	B
ATOM	2052	CB	ARG	B	145	-52.290	19.755	-47.301	1.00	54.48	B
ATOM	2053	CG	ARG	B	145	-50.776	19.805	-47.398	1.00	57.53	B
ATOM	2054	CD	ARG	B	145	-50.189	18.656	-48.226	1.00	59.32	B
ATOM	2055	NE	ARG	B	145	-50.007	19.028	-49.627	1.00	60.85	B
ATOM	2056	CZ	ARG	B	145	-51.000	19.146	-50.497	1.00	61.21	B
ATOM	2057	NH1	ARG	B	145	-52.245	18.912	-50.113	1.00	63.40	B
ATOM	2058	NH2	ARG	B	145	-50.750	19.516	-51.741	1.00	61.96	B
ATOM	2059	C	ARG	B	145	-53.163	22.034	-47.884	1.00	53.44	B
ATOM	2060	O	ARG	B	145	-52.508	23.072	-47.982	1.00	51.98	B
ATOM	2061	N	ALA	B	146	-54.141	21.724	-48.729	1.00	52.37	B
ATOM	2062	CA	ALA	B	146	-54.474	22.596	-49.844	1.00	52.73	B
ATOM	2063	CB	ALA	B	146	-55.476	21.927	-50.752	1.00	53.23	B
ATOM	2064	C	ALA	B	146	-55.013	23.937	-49.375	1.00	52.70	B
ATOM	2065	O	ALA	B	146	-54.678	24.964	-49.964	1.00	53.35	B
ATOM	2066	N	GLU	B	147	-55.841	23.937	-48.328	1.00	52.05	B
ATOM	2067	CA	GLU	B	147	-56.401	25.191	-47.799	1.00	51.29	B
ATOM	2068	CB	GLU	B	147	-57.351	24.913	-46.626	1.00	52.80	B
ATOM	2069	CG	GLU	B	147	-57.846	26.161	-45.865	1.00	56.59	B
ATOM	2070	CD	GLU	B	147	-58.780	27.066	-46.685	1.00	60.42	B
ATOM	2071	OE1	GLU	B	147	-59.760	26.554	-47.274	1.00	63.21	B
ATOM	2072	OE2	GLU	B	147	-58.546	28.294	-46.732	1.00	61.56	B
ATOM	2073	C	GLU	B	147	-55.295	26.129	-47.325	1.00	50.23	B
ATOM	2074	O	GLU	B	147	-55.338	27.332	-47.575	1.00	48.90	B
ATOM	2075	N	ILE	B	148	-54.308	25.561	-46.638	1.00	49.88	B
ATOM	2076	CA	ILE	B	148	-53.187	26.320	-46.099	1.00	48.21	B
ATOM	2077	CB	ILE	B	148	-52.368	25.443	-45.110	1.00	47.14	B
ATOM	2078	CG2	ILE	B	148	-51.030	26.118	-44.755	1.00	44.12	B
ATOM	2079	CG1	ILE	B	148	-53.223	25.162	-43.870	1.00	44.09	B
ATOM	2080	CD1	ILE	B	148	-53.734	26.429	-43.164	1.00	42.93	B
ATOM	2081	C	ILE	B	148	-52.292	26.883	-47.196	1.00	48.42	B
ATOM	2082	O	ILE	B	148	-51.653	27.925	-47.014	1.00	47.29	B

ATOM	2083	N	MET B 149	-52.243	26.199	-48.335	1.00	49.13	B
ATOM	2084	CA	MET B 149	-51.442	26.686	-49.452	1.00	51.23	B
ATOM	2085	CB	MET B 149	-51.230	25.600	-50.494	1.00	51.00	B
ATOM	2086	CG	MET B 149	-49.910	24.895	-50.350	1.00	53.30	B
ATOM	2087	SD	MET B 149	-49.527	23.955	-51.813	1.00	56.01	B
ATOM	2088	CE	MET B 149	-50.453	22.505	-51.485	1.00	54.85	B
ATOM	2089	C	MET B 149	-52.176	27.855	-50.082	1.00	51.95	B
ATOM	2090	O	MET B 149	-51.568	28.851	-50.492	1.00	52.45	B
ATOM	2091	N	ARG B 150	-53.495	27.724	-50.150	1.00	51.47	B
ATOM	2092	CA	ARG B 150	-54.333	28.767	-50.707	1.00	52.51	B
ATOM	2093	CB	ARG B 150	-55.790	28.312	-50.658	1.00	55.92	B
ATOM	2094	CG	ARG B 150	-56.784	29.125	-51.454	1.00	60.87	B
ATOM	2095	CD	ARG B 150	-58.038	28.271	-51.662	1.00	67.39	B
ATOM	2096	NE	ARG B 150	-59.207	29.025	-52.117	1.00	73.67	B
ATOM	2097	CZ	ARG B 150	-59.231	29.827	-53.180	1.00	76.78	B
ATOM	2098	NH1	ARG B 150	-58.140	30.001	-53.922	1.00	78.58	B
ATOM	2099	NH2	ARG B 150	-60.354	30.456	-53.506	1.00	77.37	B
ATOM	2100	C	ARG B 150	-54.109	30.009	-49.851	1.00	51.57	B
ATOM	2101	O	ARG B 150	-53.689	31.046	-50.355	1.00	52.44	B
ATOM	2102	N	SER B 151	-54.354	29.887	-48.549	1.00	50.14	B
ATOM	2103	CA	SER B 151	-54.168	30.999	-47.633	1.00	49.46	B
ATOM	2104	CB	SER B 151	-54.458	30.559	-46.207	1.00	48.27	B
ATOM	2105	OG	SER B 151	-55.742	29.986	-46.112	1.00	48.71	B
ATOM	2106	C	SER B 151	-52.760	31.574	-47.705	1.00	50.79	B
ATOM	2107	O	SER B 151	-52.584	32.791	-47.687	1.00	50.33	B
ATOM	2108	N	PHE B 152	-51.749	30.716	-47.778	1.00	52.18	B
ATOM	2109	CA	PHE B 152	-50.380	31.225	-47.861	1.00	55.34	B
ATOM	2110	CB	PHE B 152	-49.365	30.087	-47.739	1.00	55.53	B
ATOM	2111	CG	PHE B 152	-48.768	29.954	-46.366	1.00	54.12	B
ATOM	2112	CD1	PHE B 152	-49.502	29.406	-45.320	1.00	54.49	B
ATOM	2113	CD2	PHE B 152	-47.476	30.391	-46.114	1.00	53.65	B
ATOM	2114	CE1	PHE B 152	-48.954	29.297	-44.039	1.00	53.70	B
ATOM	2115	CE2	PHE B 152	-46.925	30.286	-44.834	1.00	55.29	B
ATOM	2116	CZ	PHE B 152	-47.668	29.737	-43.799	1.00	53.15	B
ATOM	2117	C	PHE B 152	-50.095	32.024	-49.145	1.00	55.94	B
ATOM	2118	O	PHE B 152	-49.423	33.062	-49.115	1.00	54.62	B
ATOM	2119	N	ALA B 153	-50.603	31.541	-50.271	1.00	57.38	B
ATOM	2120	CA	ALA B 153	-50.381	32.238	-51.526	1.00	59.97	B
ATOM	2121	CB	ALA B 153	-50.910	31.408	-52.700	1.00	59.69	B
ATOM	2122	C	ALA B 153	-51.083	33.587	-51.460	1.00	61.25	B
ATOM	2123	O	ALA B 153	-50.514	34.607	-51.841	1.00	62.94	B
ATOM	2124	N	LEU B 154	-52.312	33.588	-50.953	1.00	62.12	B
ATOM	2125	CA	LEU B 154	-53.112	34.804	-50.833	1.00	63.13	B
ATOM	2126	CB	LEU B 154	-54.510	34.437	-50.340	1.00	60.76	B

ATOM	2127	CG	LEU	B	154	-55.360	33.639	-51.331	1.00	59.42	B
ATOM	2128	CD1	LEU	B	154	-56.627	33.136	-50.660	1.00	58.68	B
ATOM	2129	CD2	LEU	B	154	-55.698	34.523	-52.513	1.00	57.64	B
ATOM	2130	C	LEU	B	154	-52.518	35.899	-49.932	1.00	65.86	B
ATOM	2131	O	LEU	B	154	-52.951	37.052	-49.982	1.00	65.99	B
ATOM	2132	N	SER	B	155	-51.525	35.546	-49.121	1.00	68.63	B
ATOM	2133	CA	SER	B	155	-50.899	36.509	-48.219	1.00	71.66	B
ATOM	2134	CB	SER	B	155	-50.675	35.871	-46.845	1.00	71.59	B
ATOM	2135	OG	SER	B	155	-49.726	34.820	-46.920	1.00	71.04	B
ATOM	2136	C	SER	B	155	-49.562	37.032	-48.750	1.00	74.34	B
ATOM	2137	O	SER	B	155	-48.873	37.802	-48.071	1.00	74.13	B
ATOM	2138	N	THR	B	156	-49.193	36.611	-49.958	1.00	76.74	B
ATOM	2139	CA	THR	B	156	-47.930	37.037	-50.556	1.00	78.25	B
ATOM	2140	CB	THR	B	156	-47.659	36.302	-51.909	1.00	78.41	B
ATOM	2141	OG1	THR	B	156	-48.703	36.602	-52.847	1.00	78.59	B
ATOM	2142	CG2	THR	B	156	-47.600	34.791	-51.697	1.00	77.83	B
ATOM	2143	C	THR	B	156	-47.930	38.547	-50.784	1.00	78.96	B
ATOM	2144	O	THR	B	156	-46.955	39.233	-50.479	1.00	77.97	B
ATOM	2145	N	ASN	B	157	-49.035	39.062	-51.313	1.00	80.60	B
ATOM	2146	CA	ASN	B	157	-49.146	40.489	-51.576	1.00	82.39	B
ATOM	2147	CB	ASN	B	157	-50.574	40.847	-52.011	1.00	83.54	B
ATOM	2148	CG	ASN	B	157	-50.923	40.286	-53.382	1.00	85.98	B
ATOM	2149	OD1	ASN	B	157	-50.166	40.449	-54.344	1.00	86.88	B
ATOM	2150	ND2	ASN	B	157	-52.075	39.628	-53.481	1.00	87.40	B
ATOM	2151	C	ASN	B	157	-48.752	41.307	-50.351	1.00	82.41	B
ATOM	2152	O	ASN	B	157	-48.015	42.290	-50.459	1.00	83.08	B
ATOM	2153	N	LEU	B	158	-49.234	40.889	-49.185	1.00	81.77	B
ATOM	2154	CA	LEU	B	158	-48.936	41.585	-47.941	1.00	80.56	B
ATOM	2155	CB	LEU	B	158	-49.732	40.974	-46.785	1.00	80.09	B
ATOM	2156	CG	LEU	B	158	-50.412	41.950	-45.821	1.00	79.10	B
ATOM	2157	CD1	LEU	B	158	-51.452	42.765	-46.569	1.00	79.09	B
ATOM	2158	CD2	LEU	B	158	-51.078	41.183	-44.702	1.00	79.49	B
ATOM	2159	C	LEU	B	158	-47.447	41.501	-47.647	1.00	80.15	B
ATOM	2160	O	LEU	B	158	-46.772	42.520	-47.568	1.00	80.43	B
ATOM	2161	N	GLN	B	159	-46.935	40.286	-47.494	1.00	80.14	B
ATOM	2162	CA	GLN	B	159	-45.519	40.095	-47.210	1.00	81.12	B
ATOM	2163	CB	GLN	B	159	-45.171	38.603	-47.275	1.00	81.69	B
ATOM	2164	CG	GLN	B	159	-45.683	37.807	-46.067	1.00	83.74	B
ATOM	2165	CD	GLN	B	159	-45.782	36.306	-46.320	1.00	84.02	B
ATOM	2166	OE1	GLN	B	159	-46.586	35.853	-47.141	1.00	84.95	B
ATOM	2167	NE2	GLN	B	159	-44.969	35.531	-45.611	1.00	81.86	B
ATOM	2168	C	GLN	B	159	-44.662	40.899	-48.189	1.00	81.34	B
ATOM	2169	O	GLN	B	159	-43.627	41.459	-47.813	1.00	80.91	B
ATOM	2170	N	GLY	B	160	-45.115	40.973	-49.438	1.00	81.50	B

ATOM	2171	CA	GLY B 160	-44.389	41.716	-50.453	1.00	82.03	B
ATOM	2172	C	GLY B 160	-44.444	43.224	-50.261	1.00	82.52	B
ATOM	2173	O	GLY B 160	-43.401	43.875	-50.197	1.00	83.21	B
ATOM	2174	N	ALA B 161	-45.652	43.783	-50.174	1.00	82.63	B
ATOM	2175	CA	ALA B 161	-45.832	45.225	-49.989	1.00	82.61	B
ATOM	2176	CB	ALA B 161	-47.318	45.575	-49.991	1.00	81.89	B
ATOM	2177	C	ALA B 161	-45.193	45.672	-48.681	1.00	82.81	B
ATOM	2178	O	ALA B 161	-44.989	46.865	-48.444	1.00	82.18	B
ATOM	2179	N	LEU B 162	-44.892	44.691	-47.836	1.00	83.61	B
ATOM	2180	CA	LEU B 162	-44.262	44.918	-46.542	1.00	83.73	B
ATOM	2181	CB	LEU B 162	-44.569	43.741	-45.608	1.00	81.75	B
ATOM	2182	CG	LEU B 162	-44.375	43.877	-44.097	1.00	80.23	B
ATOM	2183	CD1	LEU B 162	-44.889	42.617	-43.433	1.00	79.72	B
ATOM	2184	CD2	LEU B 162	-42.912	44.096	-43.755	1.00	80.03	B
ATOM	2185	C	LEU B 162	-42.760	45.014	-46.802	1.00	84.64	B
ATOM	2186	O	LEU B 162	-42.053	45.804	-46.167	1.00	84.99	B
ATOM	2187	N	GLY B 163	-42.288	44.206	-47.752	1.00	84.65	B
ATOM	2188	CA	GLY B 163	-40.881	44.207	-48.107	1.00	84.77	B
ATOM	2189	C	GLY B 163	-40.469	45.480	-48.828	1.00	85.10	B
ATOM	2190	O	GLY B 163	-39.592	46.201	-48.300	1.00	84.53	B
ATOM	2191	OXT	GLY B 163	-41.021	45.762	-49.918	1.00	84.32	B
ATOM	2192	S	CXS \$1001	-37.007	7.286	-12.909	1.00	89.60	\$
ATOM	2193	O1	CXS \$1001	-37.722	7.642	-11.758	1.00	90.92	\$
ATOM	2194	O2	CXS \$1001	-37.206	7.283	-14.330	1.00	90.52	\$
ATOM	2195	O3	CXS \$1001	-35.476	7.404	-12.678	1.00	90.21	\$
ATOM	2196	C1	CXS \$1001	-36.878	9.113	-13.140	1.00	86.35	\$
ATOM	2197	C2	CXS \$1001	-38.280	9.714	-13.449	1.00	82.21	\$
ATOM	2198	C3	CXS \$1001	-38.308	11.211	-13.660	1.00	78.87	\$
ATOM	2199	N	CXS \$1001	-39.730	11.610	-13.907	1.00	74.83	\$
ATOM	2200	C4	CXS \$1001	-39.806	13.069	-14.118	1.00	72.04	\$
ATOM	2201	C5	CXS \$1001	-38.946	13.813	-13.094	1.00	71.28	\$
ATOM	2202	C6	CXS \$1001	-38.989	15.336	-13.308	1.00	70.38	\$
ATOM	2203	C7	CXS \$1001	-38.608	15.704	-14.767	1.00	70.92	\$
ATOM	2204	C8	CXS \$1001	-39.501	14.945	-15.785	1.00	69.52	\$
ATOM	2205	C9	CXS \$1001	-39.379	13.417	-15.567	1.00	71.02	\$
ATOM	2206	S	CXS \$1002	-33.172	31.213	-33.664	1.00	59.12	\$
ATOM	2207	O1	CXS \$1002	-33.303	31.719	-34.982	1.00	61.00	\$
ATOM	2208	O2	CXS \$1002	-31.915	30.813	-33.130	1.00	59.84	\$
ATOM	2209	O3	CXS \$1002	-33.679	32.294	-32.738	1.00	61.33	\$
ATOM	2210	C1	CXS \$1002	-34.407	29.954	-33.375	1.00	56.21	\$
ATOM	2211	C2	CXS \$1002	-34.146	28.753	-34.253	1.00	51.82	\$
ATOM	2212	C3	CXS \$1002	-35.236	27.757	-33.951	1.00	52.23	\$
ATOM	2213	N	CXS \$1002	-35.098	26.561	-34.782	1.00	53.07	\$
ATOM	2214	C4	CXS \$1002	-36.180	25.616	-34.422	1.00	50.12	\$

ATOM	2215	C5	CXS	\$1002	-37.574	26.289	-34.439	1.00	47.85	\$
ATOM	2216	C6	CXS	\$1002	-38.645	25.266	-34.045	1.00	47.93	\$
ATOM	2217	C7	CXS	\$1002	-38.644	24.095	-35.046	1.00	49.65	\$
ATOM	2218	C8	CXS	\$1002	-37.263	23.410	-35.077	1.00	49.27	\$
ATOM	2219	C9	CXS	\$1002	-36.157	24.435	-35.413	1.00	50.51	\$
ATOM	2220	0	HOH	S 1	-55.089	30.721	-29.788	1.00	42.32	S
ATOM	2221	0	HOH	S 2	-51.354	16.117	-54.214	1.00	66.49	S
ATOM	2222	0	HOH	S 3	-35.292	43.228	-45.412	1.00	70.66	S
ATOM	2223	0	HOH	S 6	-36.194	33.341	-31.023	1.00	62.49	S
ATOM	2224	0	HOH	S 8	-42.460	34.031	-31.211	1.00	52.51	S
ATOM	2225	0	HOH	S 11	-51.117	14.500	-24.316	1.00	63.19	S
ATOM	2226	0	HOH	S 13	-34.186	35.241	-31.749	1.00	69.73	S
ATOM	2227	0	HOH	S 14	-46.886	23.354	-15.063	1.00	62.91	S
ATOM	2228	0	HOH	S 15	-67.379	16.745	-38.051	1.00	74.92	S
ATOM	2229	0	HOH	S 16	-48.149	52.600	-41.809	1.00	65.55	S
ATOM	2230	0	HOH	S 20	-37.533	46.814	-44.158	1.00	63.62	S
ATOM	2231	0	HOH	S 23	-26.090	20.564	-40.954	1.00	64.92	S
ATOM	2232	0	HOH	S 33	-66.641	27.143	-35.990	1.00	64.70	S
ATOM	2233	0	HOH	S 34	-34.278	43.389	-42.980	1.00	66.36	S
ATOM	2234	0	HOH	S 35	-40.575	14.233	-23.786	1.00	68.23	S
ATOM	2235	0	HOH	S 36	-26.941	28.813	-12.491	1.00	61.13	S
ATOM	2236	0	HOH	S 37	-30.827	27.593	-14.316	1.00	59.11	S
ATOM	2237	0	HOH	S 39	-44.040	36.979	-30.178	1.00	56.62	S
ATOM	2238	0	HOH	S 40	-33.347	44.688	-11.256	1.00	77.43	S
ATOM	2239	0	HOH	S 42	-64.966	36.711	-39.384	1.00	64.46	S
ATOM	2240	0	HOH	S 43	-14.994	28.360	-34.554	1.00	79.56	S
ATOM	2241	0	HOH	S 45	-58.115	31.298	-30.300	1.00	73.59	S
ATOM	2242	0	HOH	S 46	-36.924	25.549	-50.937	1.00	62.92	S
ATOM	2243	0	HOH	S 49	-20.930	37.291	-14.901	1.00	62.70	S
ATOM	2244	0	HOH	S 55	-35.088	9.503	-41.169	1.00	56.66	S
ATOM	2245	0	HOH	S 58	-45.523	36.927	-10.019	1.00	53.41	S
ATOM	2246	0	HOH	S 60	-24.940	43.426	-34.908	1.00	64.11	S
ATOM	2247	0	HOH	S 61	-43.094	16.769	-33.268	1.00	88.80	S
ATOM	2248	0	HOH	S 64	-52.392	52.632	-34.025	1.00	92.27	S
ATOM	2249	0	HOH	S 66	-14.474	29.522	-20.678	1.00	73.76	S
ATOM	2250	0	HOH	S 67	-61.923	12.568	-56.894	1.00	71.78	S
ATOM	2251	0	HOH	S 68	-17.930	11.026	-27.010	1.00	57.62	S
ATOM	2252	0	HOH	S 69	-26.009	23.821	-38.215	1.00	56.83	S
ATOM	2253	0	HOH	S 70	-34.979	17.848	-41.915	1.00	57.66	S
ATOM	2254	0	HOH	S 73	-53.375	25.113	-34.332	1.00	67.17	S
ATOM	2255	0	HOH	S 78	-3.369	14.903	-39.536	1.00	76.47	S
ATOM	2256	0	HOH	S 79	-49.809	52.012	-53.024	1.00	74.16	S
ATOM	2257	0	HOH	S 80	-52.873	32.569	-23.870	1.00	59.72	S
ATOM	2258	0	HOH	S 81	-69.907	24.040	-37.219	1.00	59.30	S

ATOM	2259	0	HOH	S	82	-42.669	56.555	-30.390	1.00	65.30	S
ATOM	2260	0	HOH	S	85	-29.842	34.315	-33.948	1.00	62.56	S
ATOM	2261	0	HOH	S	96	-54.795	49.118	-60.472	1.00	72.94	S
ATOM	2262	0	HOH	S	100	-16.120	34.824	-29.084	1.00	73.72	S
ATOM	2263	0	HOH	S	103	-41.801	10.188	-41.652	1.00	59.23	S
ATOM	2264	0	HOH	S	108	-72.826	20.167	-44.484	1.00	75.51	S
ATOM	2265	0	HOH	S	111	-31.210	25.257	-37.321	1.00	71.53	S
ATOM	2266	0	HOH	S	113	-35.456	11.432	-29.314	1.00	64.29	S
ATOM	2267	0	HOH	S	114	-14.615	14.030	-42.236	1.00	64.98	S
ATOM	2268	0	HOH	S	116	-30.150	46.628	-35.936	1.00	67.88	S
ATOM	2269	0	HOH	S	117	-33.711	52.716	-21.422	1.00	75.50	S
ATOM	2270	0	HOH	S	122	-42.524	31.582	-56.165	1.00	60.35	S
ATOM	2271	0	HOH	S	124	-57.788	19.390	-20.057	1.00	80.05	S
ATOM	2272	0	HOH	S	127	-8.352	21.156	-33.703	1.00	72.60	S
ATOM	2273	0	HOH	S	131	-65.658	4.703	-48.301	1.00	67.75	S
ATOM	2274	0	HOH	S	136	-31.961	29.091	-37.073	1.00	65.98	S
ATOM	2275	0	HOH	S	144	-32.295	17.761	-36.053	1.00	61.82	S
ATOM	2276	0	HOH	S	145	-16.099	20.782	-27.246	1.00	62.57	S
ATOM	2277	0	HOH	S	152	-40.098	47.171	-61.867	1.00	70.18	S
ATOM	2278	0	HOH	S	153	-16.949	16.723	-30.701	1.00	72.82	S
ATOM	2279	0	HOH	S	154	-49.102	54.760	-44.857	1.00	74.87	S
ATOM	2280	0	HOH	S	155	-33.241	36.181	-28.893	1.00	53.26	S
ATOM	2281	0	HOH	S	157	-28.846	4.566	-28.970	1.00	65.48	S
ATOM	2282	0	HOH	S	159	-18.078	6.979	-32.388	1.00	62.25	S
ATOM	2283	0	HOH	S	160	-49.927	12.224	-25.999	1.00	83.57	S
ATOM	2284	0	HOH	S	161	-35.384	38.748	-45.921	1.00	78.38	S
ATOM	2285	0	HOH	S	164	-19.431	9.631	-42.561	1.00	83.75	S
ATOM	2286	0	HOH	S	165	-24.757	7.452	-28.428	1.00	62.83	S
ATOM	2287	0	HOH	S	166	-26.095	40.110	-19.029	1.00	71.51	S
ATOM	2288	0	HOH	S	167	-33.517	28.875	-11.950	1.00	65.15	S
ATOM	2289	0	HOH	S	169	-23.559	26.637	-34.978	1.00	69.82	S
ATOM	2290	0	HOH	S	171	-35.911	32.089	-11.426	1.00	70.81	S
ATOM	2291	0	HOH	S	173	-29.541	39.675	-27.861	1.00	73.58	S
ATOM	2292	0	HOH	S	174	-42.366	9.773	-12.564	1.00	75.10	S
ATOM	2293	0	HOH	S	179	-37.615	36.321	-6.575	1.00	60.84	S
ATOM	2294	0	HOH	S	185	-37.396	54.966	-35.497	1.00	66.51	S
ATOM	2295	0	HOH	S	186	-34.811	40.197	-42.025	1.00	78.57	S
ATOM	2296	0	HOH	S	189	-41.472	38.031	-56.357	1.00	76.56	S
ATOM	2297	0	HOH	S	193	-31.145	43.929	-38.718	1.00	64.82	S
ATOM	2298	0	HOH	S	197	-44.621	37.091	-53.919	1.00	74.57	S
ATOM	2299	0	HOH	S	200	-26.601	47.858	-27.412	1.00	73.60	S
ATOM	2300	0	HOH	S	204	-34.070	22.759	-42.394	1.00	64.86	S
ATOM	2301	0	HOH	S	206	-56.104	23.451	-54.858	1.00	63.95	S
ATOM	2302	0	HOH	S	207	-42.623	14.939	-36.850	1.00	58.12	S

ATOM	2303	0	HOH S 215	-57.916	20.611	-53.534	1.00	65.65	S
ATOM	2304	0	HOH S 217	-68.703	19.492	-32.308	1.00	66.71	S
ATOM	2305	0	HOH S 218	-34.288	47.462	-17.190	1.00	87.83	S
ATOM	2306	0	HOH S 219	-47.023	49.480	-49.463	1.00	80.36	S
ATOM	2307	0	HOH S 221	-36.167	35.091	-46.526	1.00	82.36	S
ATOM	2308	0	HOH S 229	-5.120	14.056	-34.382	1.00	80.88	S
ATOM	2309	0	HOH S 234	-61.102	28.009	-56.501	1.00	73.87	S
ATOM	2310	0	HOH S 236	-50.038	53.208	-31.379	1.00	80.66	S
ATOM	2311	0	HOH S 238	-63.210	5.594	-33.656	1.00	73.31	S
ATOM	2312	0	HOH S 239	-18.979	25.474	-40.262	1.00	65.13	S
ATOM	2313	0	HOH S 241	-9.247	22.473	-40.473	1.00	62.01	S
ATOM	2314	0	HOH S 242	-23.581	0.874	-22.639	1.00	79.48	S
ATOM	2315	0	HOH S 244	-37.921	9.795	-41.267	1.00	71.07	S
ATOM	2316	0	HOH S 245	-68.213	16.294	-47.338	1.00	66.37	S
ATOM	2317	0	HOH S 259	-54.297	15.702	-29.864	1.00	69.25	S
ATOM	2318	0	HOH S 260	-53.332	29.741	-10.004	1.00	79.52	S
ATOM	2319	0	HOH S 261	-58.281	47.179	-58.668	1.00	71.63	S
ATOM	2320	0	HOH S 262	-61.633	19.952	-25.923	1.00	74.21	S
ATOM	2321	0	HOH S 264	-59.854	24.019	-57.410	1.00	84.87	S
ATOM	2322	0	HOH S 265	-34.910	13.726	-35.043	1.00	75.92	S
ATOM	2323	0	HOH S 266	-65.206	-1.041	-22.378	1.00	67.71	S
ATOM	2324	0	HOH S 267	-30.825	12.386	-15.339	1.00	53.22	S
ATOM	2325	0	HOH S 268	-23.141	25.046	-40.085	1.00	77.62	S
ATOM	2326	0	HOH S 273	-64.261	24.028	-29.410	1.00	61.30	S
ATOM	2327	0	HOH S 281	-45.175	18.432	-30.051	1.00	88.80	S
ATOM	2328	0	HOH S 285	-44.514	56.451	-43.099	1.00	73.84	S
ATOM	2329	0	HOH S 298	-41.747	37.900	-7.567	1.00	67.96	S
ATOM	2330	0	HOH S 301	-51.187	22.922	-27.202	1.00	59.87	S
ATOM	2331	0	HOH S 308	-56.697	51.798	-45.311	1.00	76.39	S
ATOM	2332	0	HOH S 310	-30.921	48.271	-19.130	1.00	67.15	S
ATOM	2333	0	HOH S 315	-26.247	3.171	-24.345	1.00	70.11	S
ATOM	2334	0	HOH S 317	-7.989	11.928	-10.219	1.00	69.93	S
ATOM	2335	0	HOH S 323	-67.469	1.840	-28.352	1.00	73.34	S
ATOM	2336	0	HOH S 327	-1.519	7.683	-30.620	1.00	68.63	S
ATOM	2337	0	HOH S 330	-13.341	11.540	-27.689	1.00	66.95	S
ATOM	2338	0	HOH S 334	-31.782	46.438	-31.042	1.00	84.75	S
ATOM	2339	0	HOH S 337	-14.963	25.917	-41.978	1.00	64.34	S
ATOM	2340	0	HOH S 341	-55.975	23.392	-31.423	1.00	74.05	S
ATOM	2341	0	HOH S 347	-30.795	46.682	-44.519	1.00	85.03	S
ATOM	2342	0	HOH S 348	-40.398	44.400	-17.941	1.00	78.54	S
ATOM	2343	0	HOH S 351	-63.588	34.580	-53.000	1.00	64.83	S
ATOM	2344	0	HOH S 352	-52.859	26.925	-10.393	1.00	76.36	S
ATOM	2345	0	HOH S 360	-66.994	13.614	-58.601	1.00	80.08	S
ATOM	2346	0	HOH S 362	-6.728	7.392	-14.487	1.00	66.11	S

ATOM	2347	0	HOH S 363	-45.315	52.345	-44.599	1.00	70.94	S
ATOM	2348	0	HOH S 364	-27.723	55.681	-25.949	1.00	80.92	S
ATOM	2349	0	HOH S 365	-0.192	8.761	-14.858	1.00	65.43	S
ATOM	2350	0	HOH S 366	-33.943	48.435	-9.023	1.00	73.21	S
ATOM	2351	0	HOH S 369	-23.185	39.615	-20.816	1.00	75.14	S
ATOM	2352	0	HOH S 371	-47.369	8.811	-24.333	1.00	90.58	S
ATOM	2353	0	HOH S 378	-72.215	16.093	-37.276	1.00	79.02	S
ATOM	2354	0	HOH S 382	-62.101	39.118	-53.345	1.00	91.47	S
ATOM	2355	0	HOH S 399	-5.346	7.993	-18.480	1.00	82.98	S
ATOM	2356	0	HOH S 404	-48.898	52.763	-34.937	1.00	79.67	S
ATOM	2357	0	HOH S 408	-58.332	50.605	-57.798	1.00	73.84	S
ATOM	2358	0	HOH S 414	-16.594	33.677	-18.292	1.00	67.72	S
ATOM	2359	0	HOH S 421	-14.075	7.273	-31.446	1.00	75.74	S
ATOM	2360	0	HOH S 425	-52.456	25.670	-30.099	1.00	68.36	S
ATOM	2361	0	HOH S 429	-34.829	54.773	-17.284	1.00	73.77	S
ATOM	2362	0	HOH S 438	-25.176	29.403	-40.958	1.00	77.48	S
ATOM	2363	0	HOH S 444	-42.956	49.806	-10.829	1.00	87.00	S
ATOM	2364	0	HOH S 458	-70.377	23.808	-46.086	1.00	78.30	S
ATOM	2365	0	HOH S 476	-33.612	35.694	-43.631	1.00	66.61	S
ATOM	2366	0	HOH S 488	-43.909	38.988	-59.269	1.00	90.04	S
ATOM	2367	0	HOH S 490	-55.112	12.025	-28.305	1.00	69.08	S
ATOM	2368	0	HOH S 497	-52.018	36.590	-59.300	1.00	73.00	S
ATOM	2369	0	HOH S 498	-67.080	8.456	-47.025	1.00	77.54	S
ATOM	2370	0	HOH S 501	-33.375	45.638	-46.606	1.00	67.04	S
ATOM	2371	0	HOH S 504	-17.519	40.287	-29.824	1.00	75.48	S
ATOM	2372	0	HOH S 508	-38.469	54.630	-22.566	1.00	81.92	S
ATOM	2373	0	HOH S 548	-7.619	13.490	-18.323	1.00	80.70	S
ATOM	2374	0	HOH S 562	-52.127	9.380	-31.442	1.00	93.77	S
ATOM	2375	0	HOH S 574	-71.476	15.001	-51.047	1.00	83.08	S
ATOM	2376	0	HOH S 581	-35.133	54.715	-54.265	1.00	79.21	S
ATOM	2377	0	HOH S 598	-38.686	54.511	-51.645	1.00	83.16	S

END

权利要求书

- 1、一种包含 SEQ ID NO:1 所示的氨基酸序列的重组干扰素的晶体。
- 2、权利要求 1 的重组干扰素晶体，其中该晶体的空间群为 $P3_121$ 。
- 3、权利要求 1-2 任一项的重组干扰素晶体，其中单晶胞参数为： $a=b=77.92$ 埃， $c=125.935$ 埃， $\alpha=\beta=90^\circ$ ， $\gamma=120^\circ$ ，所有晶胞参数的可变性不超过 5%。
- 4、权利要求 1-3 任一项的重组干扰素晶体，所述晶体在一个不对称单位中包含 2 个分子。
- 5、权利要求 1-4 任一项的重组干扰素晶体，进一步包含共价或非共价结合的金属离子。
- 6、权利要求 1-5 任一项的重组干扰素晶体，其中所述重组干扰素由包含 SEQ ID NO: 2 的核苷酸序列所编码。
- 7、一种包含权利要求 1-6 任一项的重组干扰素晶体的组合物。
- 8、权利要求 7 的组合物，所述组合物是药物组合物。
- 9、权利要求 8 的组合物，进一步包含有药学上可接受的载体。
- 10、一种基于计算机的鉴定能与重组干扰素相互作用的候选化合物的方法，所述方法包括步骤：
 - (a) 提供包含表 7 所示的重组干扰素的原子坐标的三维结构，所述原子坐标任选地在小于约 0.65 埃，优选约 0.5 埃以及更优选约 0.35 埃的保守残基骨架原子优选 $C\alpha$ 原子的均方根偏差内变化；和
 - (b) 选择具有能与上述三维结构或该三维结构经选择的部分相互作用的结构特征的候选化合物，从而鉴定能与所述重组干扰素相互作用的候选化合物。

- 11、 权利要求 10 的方法,其中所述结构特征选自抗原性位点、亲水特性、表面可接近性和结构基序。
- 12、 权利要求 10-11 任一项的方法,其中步骤 (b) 中的候选化合物的选择和鉴定包括:
 - (i) 对多个候选化合物生成三维结构; 和
 - (ii) 将步骤 (i) 的三维结构各自与上述步骤 (a) 中的三维结构或该三维结构经选择的部分进行拟合,以发现在能量上最有利的相互作用,从而鉴定能与所述重组干扰素相互作用的候选化合物。
- 13、 权利要求 10-12 任一项的方法,进一步包括步骤:
 - (c) 获取或合成候选化合物; 和
 - (d) 使所述候选化合物与所述重组干扰素接触以确定该候选化合物与所述重组干扰素相互作用的能力。
- 14、 权利要求 13 的方法,其中所述确定候选化合物与重组干扰素相互作用的能力的步骤进一步包括测定所述重组干扰素与候选化合物接触时的活性。
- 15、 权利要求 14 的方法,其中所述活性选自抗病毒活性、抗肿瘤活性、抗增殖活性、天然杀伤细胞活性和免疫调节活性。
- 16、 权利要求 10-15 任一项的方法,其中所述候选化合物是与所述重组干扰素或其经选择的部分结合的配体。
- 17、 权利要求 16 的方法,其中所述配体选自:受体、改性剂、激动剂和拮抗剂,以及其中所述经选择的部分包含来自所述重组干扰素的第 25-33 位氨基酸残基和/或第 44-52 位氨基酸残基的一个或更多个氨基酸残基。
- 18、 权利要求 17 的方法,其中所述经选择的部分包含来自所述重组干扰素的第 25-33 位氨基酸残基和/或第 44-52 位氨基酸残基。

- 19、 一种基于计算机设计重组干扰素模拟物的方法，包括步骤：
- (a) 对多个模拟物生成三维结构；和
 - (b) 将步骤 (a) 的多个模拟物的三维结构各自与包含表 7 所示的重组干扰素的原子坐标的三维结构或该三维结构经选择的部分进行拟合，以发现所述重组干扰素的最佳拟合模拟物，所述原子坐标任选地在小于约 0.65 埃，优选约 0.5 埃以及更优选约 0.35 埃的保守残基骨架原子优选 C α 原子的均方根偏差内变化。
- 20、 一种基于计算机的合理药物设计方法，包括步骤：
- (a) 提供包含表 7 所示的重组干扰素的原子坐标的三维结构，所述原子坐标任选地在小于约 0.65 埃，优选约 0.5 埃以及更优选约 0.35 埃的保守残基骨架原子优选 C α 原子的均方根偏差内变化；
 - (b) 提供多个分子片段，并对其生成三维结构；
 - (c) 将所述多个分子片段的三维结构各自与步骤 (a) 的三维结构或该三维结构经选择的部分进行拟合；和
 - (d) 将经选择的所述分子片段组装到一个分子中以产生候选药物。
- 21、 权利要求 20 的方法，进一步包括步骤：
- (e) 获得或合成候选药物；和
 - (f) 令所述候选药物与所述重组干扰素接触，从而确定候选药物与所述重组干扰素相互作用的能力。
- 22、 权利要求 10-21 任一项的方法，其中所述三维结构经选择的部分包含表 7 中所包含的来自第 25-33 位氨基酸残基和/或第 44-52 位氨基酸残基的一个或更多个氨基酸残基的原子坐标，所述原子坐标任选地在小于约 0.65 埃，优选约 0.5 埃以及更优选约 0.35 埃的保守残基骨架原子优选 C α 原子的均方根偏差内变化。

- 23、 权利要求 22 的方法，其中所述三维结构经选择的部分包含表 7 中所包含的来自第 25-33 位氨基酸残基和/或第 44-52 位氨基酸残基的原子坐标，所述原子坐标任选地在小于约 0.65 埃，优选约 0.5 埃以及更优选约 0.35 埃的保守残基骨架原子优选 C α 原子的均方根偏差内变化。
- 24、 一种干扰素模拟物，其包含如 SEQ ID NO:4 和/或 SEQ ID NO:5 所示的氨基酸序列。
- 25、 权利要求 24 的干扰素模拟物，其中将所述干扰素模拟物三维结构中的 α 碳原子骨架与 IFN- α 2b 三维结构中的 α 碳原子骨架以最小二乘法方式进行叠合后，该干扰素模拟物在对应于 IFN α 2b 蛋白质分子中第 25-33 位残基上的各 α 碳原子与 IFN α 2b 蛋白质分子在对应位残基上的 α 碳原子均方根偏差为 3.63 埃 $\pm$ 5%。
- 26、 权利要求 25 的干扰素模拟物，其中与 IFN α 2b 对应位残基相比，所述干扰素模拟物在第 25-33 位残基上的 α 碳原子偏差分别是 3.291 埃 $\pm$ 5%、4.779 埃 $\pm$ 5%、5.090 埃 $\pm$ 5%、3.588 埃 $\pm$ 5%、2.567 埃 $\pm$ 5%、2.437 埃 $\pm$ 5%、3.526 埃 $\pm$ 5%、4.820 埃 $\pm$ 5%和 2.756 埃 $\pm$ 5%。
- 27、 权利要求 24-26 任一项的干扰素模拟物，其中将所述干扰素模拟物三维结构中的 α 碳原子骨架与 IFN- α 2b 三维结构中的 α 碳原子骨架以最小二乘法方式进行叠合后，该干扰素模拟物在对应于 IFN α 2b 蛋白质分子中第 44-52 位残基上的各 α 碳原子与 IFN α 2b 蛋白质分子在对应位残基上的 α 碳原子均方根偏差为 2.90 埃 $\pm$ 5%。
- 28、 权利要求 27 的干扰素模拟物，其中与 IFN α 2b 对应位残基相比，所述干扰素模拟物在第 44-52 位残基上的 α 碳原子偏差分别是 1.614 埃 $\pm$ 5%、1.383 埃 $\pm$ 5%、2.735 埃 $\pm$ 5%、2.709 埃 $\pm$ 5%、5.018 埃 $\pm$ 5%、4.140 埃 $\pm$ 5%、3.809 埃 $\pm$ 5%、2.970 埃 $\pm$ 5%和 0.881 埃 $\pm$ 5%。
- 29、 权利要求 24-28 任一项的干扰素模拟物，其是功能性模拟物或结构性模拟物。

- 30、 权利要求 24-29 任一项的干扰素模拟物,其中所述干扰素是重组干扰素 (rSIFN-co)。
- 31、 包含权利要求 24-30 任一项的干扰素模拟物的组合物。
- 32、 权利要求 31 的组合物,所述组合物是药物组合物。
- 33、 权利要求 32 的组合物,进一步包含有药学上可接受的载体。
- 34、 一种治疗病毒性疾病和/或肿瘤的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的权利要求 1-6 任一项的重组干扰素晶体、权利要求 24-30 任一项的干扰素模拟物或权利要求 7-9 和 31-33 任一项的组合物。
- 35、 权利要求 1-6 任一项的重组干扰素晶体、权利要求 24-30 任一项的干扰素模拟物或权利要求 7-9 和 31-33 任一项的组合物在制备用于治疗病毒性疾病和/或肿瘤的药物中的应用。
- 36、 权利要求 34 的方法或权利要求 35 的应用,其中所述病毒性疾病包括:甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、其它类型的肝炎、由 Epstein-Barr 病毒、人体免疫缺陷病毒、埃博拉病毒、严重急性呼吸道综合征病毒 (SARS)、流感病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、或其它类型的疱疹病毒、乳头多瘤空泡病毒、痘病毒、小核糖核酸病毒、腺病毒、鼻病毒、I 型人类 T 细胞白血病病毒、或者 II 型人类 T 细胞白血病病毒,或者 III 型人类 T 细胞白血病病毒引起的病毒感染。
- 37、 权利要求 34 的方法或权利要求 35 的应用,其中所述肿瘤是癌症。
- 38、 权利要求 34 的方法或权利要求 35 的应用,其中所述肿瘤是实体瘤。
- 39、 权利要求 34 的方法或权利要求 35 的应用,其中所述肿瘤包括:皮肤癌、基底细胞癌及恶性黑色素瘤、肾细胞癌、肝癌、甲状腺癌、鼻咽癌、实体肿瘤、前列腺癌、胃/腹癌、食道癌、直肠癌、胰癌、乳腺癌、卵巢癌、浅表膀胱癌、血管瘤、表皮样癌、子宫颈癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、神经胶质瘤、血癌、急性血癌、慢性血癌、慢性骨髓性白血病、毛细胞白血病、淋巴腺瘤、多发性骨髓瘤、红血球过多病、卡波济氏肉瘤。