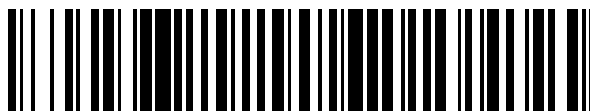


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 422 269**

51 Int. Cl.:

**C07K 14/535** (2006.01)

**A61K 38/19** (2006.01)

**A61K 47/48** (2006.01)

**C12P 21/02** (2006.01)

**G06F 19/10** (2011.01)

**C12N 15/27** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.1994 E 10011853 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013 EP 2345724**

54 Título: **Composiciones de análogos de G-CSF y métodos**

30 Prioridad:

**28.01.1993 US 10099**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**10.09.2013**

73 Titular/es:

**AMGEN INC. (100.0%)  
One Amgen Center Drive  
Thousand Oaks, CA 91320-1799, US**

72 Inventor/es:

**OSSLUND, TIMOTHY**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 422 269 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composiciones de análogos de G-CSF y métodos

5 **Campo del invento**

Este invento se refiere a compuestos análogos del factor estimulador de colonias de granulocitos ("G- CSF") y composiciones que contienen tales análogos. También se describen en este documento ácidos nucleicos que codifican los presentes análogos y ácidos nucleicos relacionados, células hospedadoras relacionadas y vectores; programas informáticos y aparatos para expresar la estructura tridimensional de G-CSF y análogos del mismo; y métodos para tratamiento usando los presentes análogos de G-CSF.

**Antecedentes**

15 La hematopoyesis es controlada por dos sistemas: las células presentes en el microambiente de la medula ósea, y los factores de crecimiento. Los factores de crecimiento, también llamados factores estimuladores de colonias, estimulan a las células progenitoras comprometidas para que estas proliferen y formen colonias de células sanguíneas que se diferencian. Uno de estos factores es el factor estimulador de colonias de granulocitos, aquí llamado G-CSF, el cual estimula preferentemente el crecimiento y el desarrollo de neutrófilos, lo que indica un posible uso en estados neutropénicos (Welte *et al.*, PNAS-USA 82: 1.526-1.530 (1985); Souza *et al.*, Science 232: 61-65 (1986); y Gabrilove, J. Seminars in Hematology 26: (2) 1-14 (1989)).

En seres humanos, el G-CSF endógeno es detectable en el plasma sanguíneo (Jones *et al.*, Bailliere's Clinical Hematology 2 (1): 83-111 (1989)). El G-CSF es producido por fibroblastos, macrófagos, células T, trofoblastos, células endoteliales y células epiteliales, y es el producto de expresión de un gen de copia única compuesto de cuatro exones y cinco intrones situados en el cromosoma diecisiete. La transcripción de este locus produce una especie de ARNm que es procesada diferencialmente, lo que da lugar a dos formas de ARNm de G-CSF, una versión que codifica una proteína de 177 aminoácidos y otra que codifica una proteína de 174 aminoácidos (Nagata *et al.*, EMBO J. 5: 575-581 (1986)); y se ha hallado que la forma compuesta de 174 aminoácidos tiene la mayor actividad biológica específica *in vivo*. El G-CSF muestra reactividad cruzada de especie, de modo que, cuando se administra G-CSF humano a otro animal mamífero, tal como un ratón, un perro o un mono, se provoca una continua leucocitosis de neutrófilos (Moore *et al.*, PNAS-USA 84: 7.134-7.138 (1987)).

Puede obtenerse y purificarse G-CSF humano a partir de diferentes fuentes. Puede aislarse G-CSF humano natural (nhG-CSF) a partir de los sobrenadantes de líneas cultivadas de células tumorales humanas. El desarrollo de la tecnología del ADN recombinante, véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. n° 4.810.643 (Souza) incorporada en este documento por referencia, ha permitido la producción de cantidades, a escala comercial, de G-CSF en forma glucosilada como un producto de expresión de células huésped eucariotas, y de G-CSF en forma no glucosilada como un producto de expresión de células huésped procariotas.

Se ha hallado que el G-CSF es útil en el tratamiento de estados en los que un aumento de neutrófilos proporciona beneficios. Por ejemplo, para los pacientes con cáncer, el G-CSF es beneficioso como un medio para estimular selectivamente la producción de neutrófilos con objeto de compensar los déficit hematopoyéticos que resultan de una quimioterapia o una radioterapia (véase por ejemplo Morstyn *et al.*, The Lancet, 26 Marzo 1988, páginas 667-672). Otras indicaciones incluyen el tratamiento de diversas enfermedades infecciosas y de sus estados relacionados, tales como la septicemia, que es típicamente causada por un metabolito de bacterias. El G-CSF es también útil, solo o en combinación con otros compuestos, tales como otras citoquinas, para el desarrollo o la multiplicación de células en cultivo para, por ejemplo, trasplantes de médula ósea.

La transducción de señales, el modo mediante el cual el G-CSF afecta al metabolismo celular, no es completamente comprendida en la actualidad. El G-CSF se une a un receptor de la superficie celular que inicia aparentemente los cambios, dentro de las células progenitoras concretas, que conducen a la diferenciación celular.

Se han presentado diversos G-CSF alterados. En general, para el diseño de fármacos, se sabe que ciertos cambios producen ciertos efectos estructurales. Por ejemplo, la supresión de una cisterna podría dar lugar al despliegue de una molécula que, en su estado no alterado, esta normalmente plegada por medio de un puente disulfuro. Hay diferentes métodos conocidos para añadir, suprimir o sustituir aminoácidos con objeto de cambiar la función de una proteína.

Se han preparado muteínas (proteínas con secuencia de aminoácidos alterada) de G-CSF humano recombinante, pero el método de preparación no incluye información sobre la relación entre estructura global y función. Por ejemplo, se han presentado la mutación y la modificación bioquímica de Cys 18 (Kuga *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Comm. 159: 103-11 (1989); Lu *et al.*, Arch. Biochem. Biophys. 268: 81-92 (1989)).

En la Patente de EE.UU. n° 4.810.643 (anteriormente citada), titulada "Production of Pluripotent Granulocyte Colony-Stimulating Factor" (Producción de Factor Estimulador de Colonias de Granulocitos Pluripotenciales), se describen

de forma general compuestos polipeptídicos análogos y fragmentos peptídicos del G-CSF. Los descritos compuestos análogos específicos de G-CSF incluyen aquellos con las cisteínas de las posiciones 17, 36, 42, 64 y 74 (de las especies de 174 aminoácidos o de las que tienen 175 aminoácidos, siendo el aminoácido adicional una metionina N-terminal) sustituidas por otro aminoácido (tal como serina), y un G-CSF con una alanina en la posición primera (N-terminal).

En el Documento EP 0.335.423, titulado "Modified human G-CSF" (G-CSF humano modificado), se describe un informe sobre la modificación de al menos un grupo amino en un polipéptido que tiene actividad de hG-CSF.

En el Documento EP 0.272.703, titulado "Novel Polypeptide" (Nuevo Polipéptido), se describe un informe sobre derivados de G-CSF que tienen un aminoácido sustituido o suprimido en, o cerca de, el extremo N.

En el Documento EP 0.459.630, titulado "Polypeptides" (Polipéptidos), se describe un informe sobre derivados del G-CSF presente en la naturaleza que tienen al menos una de las propiedades biológicas del G-CSF presente en la naturaleza y una estabilidad en disolución de al menos 35 % para una concentración de 5 mg/ml, teniendo el derivado al menos la Cys<sup>17</sup> de la secuencia nativa sustituida por un resto de Ser<sup>17</sup>, y la Asp<sup>27</sup> de la secuencia nativa sustituida por un resto de Ser<sup>27</sup>.

En el Documento EP 0.256.843, titulado "Expression of G-CSF and Muteins Thereof and Their Uses" (Expresión de G-CSF y Muteínas del Mismo, y sus Usos), se describe un informe sobre una secuencia de ADN modificada que codifica un G-CSF cuyo extremo N está modificado para obtener una expresión mejorada de la proteína en células huésped recombinantes, sin que cambie la secuencia de aminoácidos de la proteína.

En el Documento EP 0.243.153, titulado "Human G-CSF Protein Expression" (Expresión de la Proteína Humana G-CSF), se describe un informe en el que el G-CSF ha de ser modificado inactivando al menos un sitio de procesamiento de proteasas de levadura KEX2 para obtener un rendimiento aumentado en cuanto a la producción de recombinantes usando levadura.

Shaw, en la Patente de EE.UU. n° 4.904.584, titulada "Site-Specific Homogeneous Modification of Polypeptides" (Modificación Homogénea de Polipéptidos, Específica del Sitio), describe un informe sobre proteínas alteradas en cuanto a la lisina.

En el Documento W0/9012874 se describe un informe sobre variantes de proteínas, alteradas en cuanto a la cisteína.

En la solicitud de patente australiana, Documento n° AU-A-10948/92, titulada "Improved Activation of Recombinant Proteins" (Activación Mejorada de Proteínas Recombinantes), se describe un informe sobre la adición de aminoácidos a cualquier extremo de una molécula de G-CSF con el fin de ayudar al plegamiento de la molécula tras la expresión procarriótica.

En la solicitud de patente australiana, Documento n° AU-A-76380/91, titulada "Muteins of the Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF)" (Muteínas del Factor Estimulador de Colonias de Granulocitos (G-CSF)), se describe un informe sobre muteínas del factor estimulador de granulocitos (G-CSF) en cuanto a la secuencia Leu-Gly-His-Ser-Leu-Gly-Ile de las posiciones 50-56 del G-CSF con 174 aminoácidos y de las posiciones 53 a 59 del G-CSF con 177 aminoácidos, o/y en cuanto a al menos uno de los cuatro restos de histidina de las posiciones 43, 79, 156 y 170 del G-CSF maduro con 174 aminoácidos o de las posiciones 46, 82, 159 y 173 del G-CSF maduro con 177 aminoácidos.

En el Documento GB 2.213.821, titulado "Synthetic Human Granulocyte Colony Stimulating Factor Gene" (Gen Sintético del Factor Humano Estimulador de Colonias de Granulocitos), se describe un informe sobre una secuencia sintética de ácido nucleico que codifica G-CSF, que lleva incorporada sitios de restricción para facilitar la mutagénesis en casete de regiones seleccionadas, y sitios de restricción de flanqueo para facilitar la incorporación del gen a un sistema de expresión deseado.

Se ha informado de que el G-CSF ha sido cristalizado en cierta medida, por ejemplo, en el Documento EP 344.796, y se conjeturado la estructura global del G-CSF, aunque sólo a un nivel grosero (Bazan, *Immunology Today* 11: 350-354 (1990); Parry *et al.*, *J. MOLECULAR Recognition* 8: 107-110 (1988)). Hasta la fecha no se han presentado informes sobre la estructura global del G-CSF ni estudios sistemáticos sobre la relación entre la estructura global y la función de la molécula, estudios que son esenciales para el diseño sistemático de compuestos análogos de G-CSF. En consecuencia, existe la necesidad de un método para este diseño sistemático de compuestos análogos de G-CSF, y de las composiciones resultantes.

Satake-Ishikawa *et al.*, *Cell Structure and Function*, 17, 157-160 (1992) describe que la modificación química de G-CSF humano recombinante por polietilenglicol aumenta su actividad biológica *in vivo*.

## Sumario del invento

Se ha determinado ahora la estructura tridimensional del G-CSF a nivel atómico. A partir de esta estructura tridimensional, se puede ahora prever con sustancial certeza cómo cambios en la composición de una molécula de G-CSF pueden dar lugar a cambios estructurales. Estas características estructurales pueden correlacionarse con la actividad biológica para diseñar y producir compuestos análogos de G-CSF.

5 Aunque otros investigadores habían especulado sobre la estructura tridimensional del G-CSF (Bazan, *Immunology Today* 11: 350-354 (1990); Parry *et al.*, *J. Molecular Recognition* 8: 107-110 (1988)), esas especulaciones no resultaron de gran ayuda para los que deseaban preparar compuestos análogos de G-CSF a causa de que la supuesta estructura era incorrecta (Parry *et al.*, *supra*) y/o a causa de que la supuesta estructura no proporcionaba  
10 detalle alguno que correlacionara los grupos componentes con la estructura. La presente determinación de la estructura tridimensional a nivel atómico es con mucho el análisis más completo hasta la fecha y proporciona una importante información a quienes desean diseñar y preparar compuestos análogos de G-CSF. Por ejemplo, a partir del presente análisis de la estructura tridimensional, se han determinado áreas precisas de hidrofobia e hidrofilia.

15 La hidrofobia relativa es importante porque está directamente relacionada con la estabilidad de la molécula. En general, las moléculas biológicas halladas en ambientes acuosos son externamente hidrófilas e internamente hidrófobas; de acuerdo con lo que expresa la segunda ley de la termodinámica, este es el estado de menor energía y proporciona estabilidad. Aunque se podría haber especulado que el núcleo interno del G-CSF es hidrófobo y las áreas externas son hidrófilas, no habrá habido modo alguno de conocer las áreas hidrófobas o hidrófilas específicas.  
20 Con el conocimiento actualmente proporcionado sobre las áreas de hidrofobia/hidrofilia, se puede prever con sustancial certeza qué cambios en la molécula de G-CSF afectarán a la estructura global de la molécula.

Como norma general, se puede usar el conocimiento de la geografía de las regiones hidrófobas e hidrófilas para diseñar compuestos análogos en que la estructura global del G-CSF no resulte cambiada pero cuyo cambio afecte a la actividad biológica (aquí se usa "actividad biológica" en su sentido más amplio para indicar "función"). Se pueden correlacionar actividad biológica y estructura. Si la estructura no resulta cambiada y la mutación no tiene efecto alguno sobre la actividad biológica, la mutación no tiene función biológica. Sin embargo, si la estructura no resulta cambiada y la mutación afecta a la actividad biológica, el resto (o el átomo) es esencial para al menos una función biológica. Algunos de los presentes ejemplos de trabajo fueron diseñados para no proporcionar cambio alguno en la estructura global y, sin embargo, producir un cambio en la función biológica.

Basándose en la correlación entre estructura y actividad biológica, se pueden generar análogos de G-CSF. Estos compuestos análogos son moléculas que tienen más, menos, diferentes o modificados restos de aminoácido con respecto a la secuencia de aminoácidos del G-CSF. Las modificaciones pueden ser por adición, sustitución o supresión de uno o más restos de aminoácido. La modificación puede incluir la adición o sustitución de compuestos análogos de los propios aminoácidos, tales como compuestos peptidomiméticos o aminoácidos con grupos alterados, tales como grupos laterales alterados. El G-CSF usado como base para la comparación puede ser de origen humano, animal, o de tecnología recombinante de ácidos nucleicos (aunque los ejemplos de trabajo aquí descritos se basan en la producción recombinante de la especie de 174 aminoácidos del G-CSF humano, que tiene un resto metionilo extra en el extremo N). Los compuestos análogos pueden poseer funciones diferentes de las de la molécula natural de G-CSF humano, o pueden presentar las mismas funciones o grados variables de las mismas funciones. Por ejemplo, los compuestos análogos pueden ser diseñados para que tengan una actividad biológica mayor o menor, tengan una duración más prolongada en almacenamiento o una disminución de estabilidad, o sean más fáciles de formular o más difíciles de combinar con otros ingredientes. Puede que los compuestos análogos no tengan actividad hematopoyética y, por lo tanto, sean útiles como antagonistas frente al efecto del G-CSF (como, por ejemplo, en la sobreproducción de G-CSF). De vez en cuando aquí se hace referencia a los compuestos análogos como proteínas o péptidos, pero se consideran en este documento otros tipos de moléculas, tales como compuestos peptidomiméticos o péptidos químicamente modificados.

50 La invención se refiere a análogos particulares de G-CSF para su uso en el tratamiento de neutropenia. Específicamente, la invención proporciona un polipéptido de G-CSF de SEC ID N° 2 para su uso en un método de tratamiento de neutropenia, donde el polipéptido G-CSF se modifica en al menos una molécula de polietilenglicol unida indirectamente mediante otro resto químico al bucle CD en los aminoácidos 119-145 y en el que la metionina N terminal como se expone en SEC ID N° 2 es opcional.

55 Las composiciones relacionadas pueden contener un compuesto análogo de G-CSF como ingrediente activo. Como se usa aquí, con la expresión "composición relacionada" se quiere indicar una composición que puede ser obtenida una vez que se ha determinado la identidad del compuesto análogo de G-CSF (tal como un compuesto análogo de G-CSF marcado con un marcador detectable, un receptor relacionado o una composición farmacéutica). También se consideran composiciones relacionadas las versiones químicamente modificadas del compuesto análogo de G-CSF, tales como las que tienen unida al menos una molécula de polietilenglicol.

60 Por ejemplo, se puede preparar un compuesto análogo de G-CSF al que está unido un marcador detectable, tal como una molécula fluorescente, quimioluminiscente o radiactiva.

65 Otro ejemplo es una composición farmacéutica que puede ser formulada mediante técnicas conocidas usando



materiales conocidos véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, edición 18ª (1990, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania 18042, EE.UU.), páginas 1.435-1.712. En general, la formulación dependerá de diversos factores, tales como los relativos a administración, estabilidad, producción y otros. El compuesto análogo de G-CSF puede ser administrado por inyección o por administración pulmonar mediante inhalación. Se puede disponer también de formas de dosificación entéricas para las presentes composiciones de compuestos análogos de G-CSF, y, por lo tanto, la administración oral puede ser eficaz. Los compuestos análogos de G-CSF pueden ser introducidos en liposomas u otros microvehículos para distribución, y pueden formularse en geles u otras composiciones para liberación continua. Aunque las composiciones preferidas variarían dependiendo del uso al que se destinará la composición, en general, para los compuestos análogos de G-CSF que tengan al menos una de las actividades biológicas del G-CSF natural, las composiciones farmacéuticas preferidas serán las preparadas para inyección subcutánea o para administración pulmonar por inhalación, aunque las formulaciones particulares para cada tipo de administración dependerán de las características del compuesto análogo.

Otro ejemplo de composición relacionada es un receptor para el presente compuesto análogo. Como se usa aquí, el término "receptor" indica un grupo que se une selectivamente a la presente molécula de compuesto análogo. Como receptores pueden usarse, por ejemplo, anticuerpos o fragmentos de los mismos, o "anticuerpos recombinantes" (véase Huse *et al.*, Science 246: 1.275 (1989)). La unión selectiva no significa solo unión específica (aunque los receptores de unión específica queden abarcados aquí), sino más bien que la unión no es un suceso fortuito. Los receptores pueden estar en la superficie celular o ser intracelulares o extracelulares, y pueden actuar para efectuar, inhibir o localizar la actividad biológica de los presentes compuestos análogos. La unión al receptor puede ser Además un mecanismo de desencadenamiento para una cascada de actividad indirectamente relacionada con el propio compuesto análogo. También se contemplan aquí ácidos nucleicos, vectores que contienen dichos ácidos nucleicos, y células huésped que contienen dichos ácidos nucleicos que codifican dichos receptores.

Otro ejemplo de una composición relacionada es un compuesto análogo de G-CSF con un grupo químico unido. En general, una modificación química puede alterar la actividad biológica o la antigenicidad de una proteína o puede alterar otras características, y estos factores serán tenidos en cuenta por el facultativo experto. Como se indicó anteriormente, un ejemplo de dicho grupo químico es el polietilenglicol. La modificación puede incluir la adición de una o más moléculas de polímeros hidrófilos o hidrófobos, moléculas de ácidos grasos o moléculas de polisacáridos. Los ejemplos de modificadores químicos incluyen polietilenglicol, alquilpolietilenglicoles, DI-poli (aminoácidos), polivinilpirrolidona, poli (alcohol vinílico), copolímero de pirano, ácido acético/acilación, ácido propiónico, ácido palmítico, ácido esteárico, dextrano, carboximetilcelulosa, pululano y agarosa (véase Francis, Focus on Growth Factors 3: 4-10 (mayo de 1992; publicado por Mediscript, Mountview Court, Friern Barnet Lane, Londres N20 OLD, Reino Unido)). Además, la modificación química puede incluir una proteína adicional o una parte de la misma, el uso de un agente citotóxico, o un anticuerpo. La modificación química puede incluir también lecitina.

También se describen en este documento ácidos nucleicos que codifican dichos compuestos análogos. Los ácidos nucleicos pueden ser ADN o ARN o derivados de los mismos, y se clonarán y expresarán típicamente en un vector, tal como un fago o plásmido que contenga las apropiadas secuencias reguladoras. Los ácidos nucleicos pueden ser marcados (tal como usando un marcador radiactivo, quimioluminiscente o fluorescente) con fines, por ejemplo, diagnósticos o de pronóstico. La secuencia del ácido nucleico puede estar optimizada en cuanto a su expresión, tal como al incluir codones preferidos para expresión bacteriana. Se contemplan aquí el ácido nucleico y su cadena complementaria, y las modificaciones de los mismos que no impidan la codificación del deseado compuesto análogo.

También se describen en este documento células huésped que contienen los anteriores ácidos nucleicos que codifican los presentes compuestos análogos. Las células huésped pueden ser eucariotas o procariotas, y los sistemas de expresión pueden incluir etapas adicionales relacionadas con la fijación (o su impedimento) de grupos azúcar (glucosilación), el apropiado plegamiento de la molécula, la adición o supresión de secuencias láser, u otros factores inherentes a la expresión recombinante.

Pueden usarse programas informáticos para la expresión (tal como una presentación visual) de la estructura tridimensional del G-CSF o del compuesto análogo, y, además, puede usarse un programa informático para expresar la identidad de cada componente de una molécula de G-CSF y la posición precisa de ese componente en la estructura global, hasta el nivel atómico. Más adelante se expone un ejemplo de tal programa. Hay muchos programas informáticos actualmente disponibles para la expresión de la estructura tridimensional de una molécula. En general, estos programas proporcionan la introducción de las coordenadas para la estructura tridimensional de una molécula (es decir, por ejemplo, una asignación numérica a cada átomo de una molécula de G-CSF a lo largo de unos ejes x, y, z), medios para expresar dichas coordenadas (tal como una presentación visual), medios para alterar dichas coordenadas y medios para expresar una imagen de una molécula que tenga dichas coordenadas alteradas. Se puede programar información cristalográfica, es decir, las coordenadas de las posiciones de los átomos de una molécula de G-CSF en un espacio tridimensional, coordenadas que han sido obtenidas del análisis cristalográfico de dicha molécula de G-CSF, en dichos programas para generar un programa informático para la expresión (tal como una presentación visual) de la estructura tridimensional del G-CSF. Por lo tanto, puede usarse un programa informático para la expresión de la estructura tridimensional de un compuesto análogo de G-CSF. Se prefiere el programa informático Insight II, versión 4, asequible de Biosym, San Diego, California, EE.UU., con coordenadas como las expuestas en la Figura 5. El medio de expresión preferido es un ordenador 320 VGX de

Silicon Graphics, con lentes Crystal Eyes (también asequibles de Silicon Graphics) que permiten ver estereoscópicamente la molécula de G-CSF o su compuesto análogo. Alternativamente, las coordenadas cristalográficas y los datos de difracción del presente G-CSF están además depositados en el Protein Data Bank, Chemistry Department, Brookhaven National Laboratory, Upton, Nueva York 119723, EE.UU. Se pueden usar estos datos a la hora de preparar un programa informático diferente para la expresión de la estructura tridimensional de una molécula de G-CSF o de un compuesto análogo de la misma. Puede usarse un programa informático para la expresión de la estructura tridimensional de una molécula de G-CSF. También se proporciona dicho programa informático para la presentación visual de la estructura tridimensional de una molécula de G-CSF, y, además, dicho programa puede tener medios para alterar dicha presentación visual. También puede usarse un aparato útil para la expresión de dicho programa informático, particularmente para la presentación visual de la imagen informática de dicha estructura tridimensional de una molécula de G-CSF o de un compuesto análogo de la misma, así como medios para preparar dicho programa informático y dicho aparato.

El programa informático es útil para la preparación de compuestos análogos de G-CSF porque se pueden seleccionar sitios específicos de la molécula de G-CSF para su alteración y se puede determinar fácilmente el efecto que ejercerá dicha alteración sobre la estructura global de la molécula de G-CSF. La selección de dicho sitio para alteración dependerá de la característica biológica deseada del compuesto análogo de G-CSF. Si se fuera a cambiar aleatoriamente dicha molécula de G-CSF (r-met-hu-G-CSF), habría 175<sup>20</sup> sustituciones posibles, y aún más compuestos análogos que tuvieran múltiples cambios, adiciones o supresiones. Viendo la estructura tridimensional, estructura que está correlacionada con la composición de la molécula, la selección de los sitios para alteración ya no es un suceso fortuito puesto que los sitios para alteración pueden ser determinados racionalmente.

Como se expuso anteriormente, la identificación de la estructura tridimensional del G-CSF, incluida la posición de cada componente hasta el nivel atómico, ha proporcionado ahora información relativa a qué grupos son necesarios para mantener la estructura global de la molécula de G-CSF. Por lo tanto, se puede seleccionar si mantener la estructura global de la molécula de G-CSF cuando se prepara un compuesto análogo de G-CSF del presente invento, o si (y como) cambiar la estructura global de la molécula de G-CSF cuando se prepara un compuesto análogo de G-CSF del presente invento. Opcionalmente, una vez que se ha preparado dicho compuesto análogo, se puede analizar dicho compuesto análogo en cuanto a una característica deseada.

Se puede, por ejemplo, buscar el mantenimiento de la estructura global que posee una molécula de G-CSF natural o recombinante no alterada. La estructura global se presenta en las Figuras 2, 3 y 4 y se describe más adelante con más detalle. El mantenimiento de la estructura global puede asegurar la unión al receptor, una característica necesaria para que un compuesto análogo posea las capacidades hematopoyéticas del G-CSF natural (si no hay unión al receptor, la presencia del compuesto análogo no tiene como consecuencia la transducción de señales). Se considera que una clase de compuestos análogos de G-CSF poseerá la estructura nuclear tridimensional de una molécula de G-CSF natural o recombinante (no alterada) pero poseerá diferentes características, tales como una capacidad aumentada para estimular neutrófilos selectivamente. Otra clase de compuestos análogos de G-CSF es la de aquellos con una estructura global diferente que acarrea una capacidad disminuida de una molécula de compuesto análogo de G-CSF para unirse a un receptor de G-CSF, y una capacidad disminuida para estimular selectivamente neutrófilos en comparación con el G-CSF natural o recombinante no alterado.

Por ejemplo, se conoce ahora qué grupos de las regiones internas de la molécula de G-CSF son hidrófobos y, correspondientemente, qué grupos de la parte externa de la molécula de G-CSF son hidrófilos. Sin el conocimiento de las estructuras tridimensionales globales, preferiblemente a un nivel atómico como el aquí proporcionado, no se podría prever que alteraciones de esta zona interna hidrófoba darían lugar a un cambio de la conformación estructural global de la molécula. Un cambio estructural global podría dar lugar a un cambio funcional, tal como, por ejemplo, la falta de unión al receptor, y, por lo tanto, a una disminución de la actividad biológica hallada en el G-CSF no alterado. Por lo tanto, otra clase de compuestos análogos de G-CSF es la de los compuestos análogos de G-CSF que poseen la misma hidrofobia que el G-CSF natural o recombinante (no alterado). Más particularmente, otra clase de compuestos análogos de G-CSF es la de aquellos que poseen los mismos grupos hidrófobos en el haz de cuatro hélices de su núcleo interno que el G-CSF natural o recombinante (no alterado) pero tienen una composición diferente de la dicho G-CSF natural o recombinante no alterado.

Otro ejemplo se refiere a los bucles externos, que son estructuras que conectan el núcleo interno (hélices) de la molécula de G-CSF. A partir de la estructura tridimensional, que incluye información relativa a la posición espacial de los restos de aminoácido, se puede prever que ciertos cambios en ciertos bucles no darán lugar a cambios conformacionales globales. Por lo tanto, otra clase de compuestos análogos de G-CSF aquí descrita es la de aquellos que tienen un bucle externo alterado pero poseen la misma estructura global que el G-CSF natural o recombinante (no alterado). Más particularmente, otra clase de compuestos análogos de G-CSF aquí descrita es la de aquellos que tienen un bucle externo alterado, siendo seleccionado dicho bucle entre los bucles presentes entre las hélices A y B, entre las hélices B y C, entre las hélices C y D, y entre las hélices D y A; bucles y hélices que corresponden a los aquí identificados. Más particularmente, dichos bucles, preferiblemente el bucle AB y/o el bucle CD, son alterados para aumentar la semivida de la molécula mediante la estabilización de dichos bucles. Dicha estabilización puede realizarse conectando todo o parte de dicho(s) bucle(s) a una parte del haz de hélices alfa presente en el núcleo de una molécula de G-CSF (o un compuesto análogo). Dicha conexión puede ser por medio

de una lámina beta, un puente salino, enlaces disulfuro, una interacción hidrófoba u otro medio conectivo de que dispongan los expertos en la técnica, medio conectivo que sirve para estabilizar dicho bucle externo o dichos bucles externos. Por ejemplo, se puede estabilizar el bucle AB o CD conectando el bucle AB a una de las hélices de la región interna de la molécula.

5 El extremo N puede ser también alterado sin que cambie la estructura global de una molécula de G-CSF ya que el extremo N no afecta a la estabilidad estructural de las hélices internas, y, aunque se prefieren los bucles externos para la modificación, se aplican los mismos planteamientos generales al extremo N.

10 Además, dichos bucles externos pueden ser el(los) sitio(s) para la modificación química porque, en el G-CSF natural o recombinante (no alterado), dichos bucles son relativamente flexibles y no tienden a interferir en la unión al receptor. De este modo, habrá espacio adicional para que un grupo químico fuera fijado directamente (o fijado indirectamente por medio de otro grupo químico que sirviera como medio conectivo químico). El grupo químico puede ser seleccionado entre una diversidad de grupos disponibles para la modificación de una o más funciones de una molécula de G-CSF. Por ejemplo, un bucle externo puede disponer de sitios para la adición de uno o más polímeros, tal como una molécula de polietilenglicol, que sirvan para aumentar la semivida sérica. Dicha(s) molécula(s) de polietilenglicol puede(n) añadirse a dicho bucle que ha sido alterado para que incluya lisinas adicionales que tienen grupos laterales reactivos a los que pueden fijarse grupos polietilenglicol. A uno o más bucles externos pueden también fijarse otras clases de grupos químicos que incluyen, pero no se limitan a, otras moléculas biológicamente activas, tales como receptores, otras proteínas terapéuticas (tales como otros factores hematopoyéticos que engendrarían una molécula híbrida) y agentes citotóxicos (tales como la toxina diftérica). Por supuesto, esta lista no está completa; un experto en la técnica que posea el grupo químico deseado tendrá los medios para efectuar la fijación de dicho grupo deseado al bucle externo deseado. Por lo tanto, otra clase de los presentes compuestos análogos de G-CSF incluye aquellos con al menos una alteración en un bucle externo, alteración que proporciona la adición de un grupo químico tal como al menos una molécula de polietilenglicol.

Pueden ser también eficaces las supresiones en los bucles externos, tales como las supresiones de sitios reconocidos por proteínas para la degradación de la molécula. Esto proporciona un medio alternativo para aumentar la semivida de una molécula que, por lo demás, tiene las capacidades de unión al receptor de G-CSF y de transducción de señales (es decir, la capacidad de estimular selectivamente la maduración de neutrófilos). Por lo tanto, otra clase de los presentes compuestos análogos de G-CSF incluye la de aquellos con al menos una alteración en un bucle externo, alteración que disminuye la velocidad de recambio de dicho compuesto análogo por medio de proteasas. Los bucles preferidos para dichas alteraciones son el bucle AB y el bucle CD. Se puede preparar una molécula de G-CSF abreviada suprimiendo una parte de los restos de aminoácido presentes en los bucles externos (identificados más adelante con más detalle), molécula de G-CSF abreviada que puede tener ventajas adicionales en cuanto a su preparación o a su función biológica.

Otro ejemplo se refiere a las cargas relativas entre los restos de aminoácido que están próximos entre sí. Como se indicó anteriormente, la molécula de G-CSF contiene un haz de cuatro hélices empaquetadas de forma relativamente apretada. Algunas de las caras de las hélices se enfrentan a otras hélices. En el punto (tal como un resto) en que una hélice se enfrenta a otra, los dos restos de aminoácido que se enfrentan pueden tener la misma carga y, por consiguiente, tender a repelerse, lo que confiere inestabilidad a la molécula global. Esto puede ser eliminado cambiando la carga (a una carga contraria o una carga neutra) de uno de los restos de aminoácido, o de ambos, para que no haya repulsión. Por lo tanto, otra clase de compuestos análogos de G-CSF incluye la de aquellos compuestos análogos de G-CSF que han sido alterados para modificar la inestabilidad debida a interacciones superficiales, tales como por la posición de carga electrónica.

Se describen en este documento métodos para diseñar compuestos análogos de G-CSF y composiciones relacionadas, y a los productos de esos métodos. Los productos finales de los métodos pueden ser compuestos análogos de G-CSF como los anteriormente definidos o composiciones relacionadas. Por ejemplo, los ejemplos aquí descritos demuestran (a) los efectos de cambios en los componentes (es decir, los grupos químicos) de la molécula de G-CSF sobre la estructura del G-CSF, y (b) los efectos de cambios en la estructura sobre la función biológica. Por lo tanto, esencialmente, un método para preparar un compuesto análogo de G-CSF, puede comprender las operaciones de:

55

- (a) ver una información que conduzca a la estructura tridimensional de una molécula de G-CSF en la que los grupos químicos, tales como cada resto de aminoácido o cada átomo de cada resto de aminoácido, de la molécula de G-CSF están correlacionados con dicha estructura;
- (b) seleccionar de dicha información un sitio de una molécula de G-CSF para su alteración;
- (c) preparar una molécula de compuesto análogo de G-CSF que tenga dicha alteración; y
- (d) opcionalmente, analizar dicha molécula de compuesto análogo de G-CSF en cuanto a una característica deseada.

Los programas informáticos aquí descritos pueden ser usados para un método de base informática destinado a preparar un compuesto análogo de G-CSF.

Un método basado en ordenador para preparar un compuesto análogo de G-CSF puede comprender las operaciones de:

- (a) proporcionar la expresión informática de la estructura tridimensional de una molécula de G-CSF, en la que los grupos químicos, tales como cada resto de aminoácido o cada átomo de cada resto de aminoácido, de la molécula de G-CSF están correlacionados con dicha estructura;
- (b) seleccionar de dicha expresión informática un sitio de una molécula de G-CSF para su alteración;
- (c) preparar una molécula de G-CSF que tenga dicha alteración; y
- (d) opcionalmente, analizar dicha molécula de G-CSF en cuanto a una característica deseada.

Más específicamente, un método para preparar un compuesto análogo de G-CSF puede comprender las operaciones de:

- (a) ver por medio de un ordenador la estructura tridimensional de una molécula de G-CSF, estando programado dicho ordenador (i) para expresar las coordenadas de una molécula de G-CSF en un espacio tridimensional, y (ii) para permitir la entrada de información para alterar dicha expresión del G-CSF y ver la misma;
- (b) seleccionar un sitio de dicha imagen visual de dicha molécula de G-CSF para su alteración;
- (c) introducir información para dicha alteración en dicho ordenador;
- (d) ver por medio de dicho ordenador la estructura tridimensional de dicha molécula de G-CSF alterada;
- (e) opcionalmente, repetir las operaciones (a)-(e);
- (f) preparar un compuesto análogo de G-CSF con dicha alteración; y
- (g) opcionalmente, analizar dicho compuesto análogo de G-CSF en cuanto a una característica deseada.

También se describen en este documento métodos para usar los presentes compuestos análogos de G-CSF y composiciones relacionadas, solos o en combinación con otros factores o fármacos hematopoyéticos, en el tratamiento de trastornos hematopoyéticos, y a métodos para el tratamiento o la protección de animales mamíferos. Se contempla que un aspecto del diseño de compuestos análogos de G-CSF tendrá la finalidad de potenciar o modificar las características que se sabe que tiene el G-CSF no modificado.

Los presentes compuestos análogos poseen actividades potenciadas o modificadas para que, cuando el G-CSF sea útil en el tratamiento de la neutropenia, las presentes composiciones y los análogos puedan ser también de dicha utilidad.

Otro ejemplo es la modificación del G-CSF con el fin de que interaccione más eficazmente cuando se usa en combinación con otros factores, particularmente en el tratamiento de trastornos hematopoyéticos. Un ejemplo de dicho uso de combinación es usar un factor hematopoyético de actuación precoz (es decir, un factor que actúa más pronto en la cascada de la hematopoyesis sobre células relativamente indiferenciadas) y, simultáneamente o por separado, usar un factor hematopoyético de actuación posterior, tal como G-CSF o un compuesto análogo del mismo (ya que el G-CSF actúa sobre el linaje CFU-GM en la estimulación selectiva de neutrófilos). Los métodos y las composiciones descritos pueden ser útiles en una terapia que implique dichas combinaciones o "cócteles" de factores hematopoyéticos.

Las composiciones y los métodos descritos pueden ser también útiles en el tratamiento de la leucopenia, la leucemia mieloide, la neutropenia crónica grave, la anemia aplásica, la enfermedad por almacenamiento de glucógeno, la mucosistitis, y otros estados debidos a fallos de la médula ósea. Las composiciones y los métodos descritos pueden ser también útiles en el tratamiento de déficit hematopoyéticos que resultan de una quimioterapia o una radioterapia. Puede potenciarse el éxito del trasplante de médula ósea, o del uso de células progenitoras de sangre periférica para trasplante, por ejemplo, mediante la aplicación de las composiciones (proteínas o ácidos nucleicos para terapia génica) y los métodos descritos. Las composiciones y los métodos descritos pueden ser también útiles en el tratamiento de enfermedades infecciosas; en este contexto, la cicatrización de heridas, el tratamiento de quemaduras, la bacteriemia, la septicemia, las infecciones fúngicas, la endocarditis, la osteomielitis, la infección relacionada con un traumatismo abdominal, las infecciones que no responden a los antibióticos, la neumonía y el

tratamiento de la inflamación bacteriana pueden también beneficiarse de la aplicación de las composiciones y los métodos descritos. Además, las composiciones y los métodos descritos pueden ser útiles en el tratamiento de una leucemia basada en una anunciada capacidad de las células leucémicas para diferenciarse (Welte *et al.*, PNAS-USA 82: 1.526-1.530 (1985)). Otras aplicaciones incluyen el tratamiento de individuos con tumores usando las composiciones y los métodos descritos, opcionalmente en presencia de receptores (tales como anticuerpos) que se unen a las células tumorales. Para revisar artículos sobre aplicaciones terapéuticas, véanse Lieshke y Burgess, N. Engl. J. Med. 327: 28-34 y 99-106 (1992).

Las composiciones y los métodos descritos pueden ser también útiles para actuar como herramientas intermedias en la producción de otros grupos; por ejemplo, se ha comunicado que el G-CSF influye en la producción de otros factores hematopoyéticos, y esta función (si se comprueba) puede ser potenciada o modificada por medio de las composiciones y/o métodos descritos.

Las composiciones relacionadas con los compuestos análogos de G-CSF descritos, tales como receptores, pueden ser útiles para actuar como antagonistas que impidan la actividad del G-CSF o de un compuesto análogo. Se puede obtener una composición con parte de, o toda, la actividad del G-CSF no alterado o de un compuesto análogo de G-CSF, y añadir o más grupos químicos para alterar una o más propiedades de dicho G-CSF o dicho compuesto análogo. Con el conocimiento de la conformación tridimensional, se puede prever la mejor posición geográfica para que dicha modificación química alcance el efecto deseado.

Los objetivos generales de la modificación química pueden incluir una semivida mejorada (tal como un aclaramiento renal, inmunológico o celular reducido), una bioactividad alterada (tal como propiedades enzimáticas alteradas, bioactividades disociadas o actividad en disolventes orgánicos), una toxicidad reducida (tal como ocultación de epítopos tóxicos, compartimentación, y biodistribución selectiva), una inmunorreactividad alterada (inmunogenicidad reducida, antigenicidad reducida, o acción adyuvante), y unas propiedades físicas alteradas (tal como solubilidad aumentada, estabilidad térmica mejorada, estabilidad mecánica mejorada, o estabilización conformacional) (véase Francis, Focus on Growth Factors 3: 4-10 (mayo de 1992; publicado por Mediscript, Mountview Court, Friern Barnet Lane, Londres N20 OLD, Reino Unido)).

Los ejemplos posteriores son ilustrativos del presente invento y no han de ser considerados como una limitación. Se entiende que a los expertos en la técnica se les ocurrirán variaciones y modificaciones, y se pretende que las véanse adjuntas cubran todas las citadas variaciones equivalentes que entran en el alcance del invento como es reivindicado.

### Descripción detallada de los dibujos

La Figura 1 es una ilustración de la secuencia de aminoácidos de la especie de G-CSF de 174 aminoácidos con una metionina N-terminal adicional (Sec ID N° 1) (Sec ID N° 2).

La Figura 2 es un diagrama topológico de la estructura cristalina del G-CSF, así como de hGH, pGH, GM-CSF, INF-B, II-2 e II-4. Estas ilustraciones se basan en la inspección de referencias citadas. La longitud de los elementos estructurales secundarios es dibujada en proporción con el número de restos. Las hélices A, B, C y D están marcadas de acuerdo con el esquema usado aquí para el G-CSF. Para INF- $\beta$ , la marcación original de las hélices es indicada entre paréntesis.

La Figura 3 es un "diagrama de cintas" de la estructura tridimensional del G-CSF. La hélice A es los restos de aminoácido 11-39 (numerados de acuerdo con la Figura 1 anterior), la hélice B es los restos de aminoácido 72-91, la hélice C es los restos de aminoácido 100-123, y la hélice D es los restos de aminoácido 143-173. La relativamente corta hélice 3<sup>10</sup> está en los restos de aminoácido 45-48, y la hélice alfa está en los restos de aminoácido 48-53. Los restos 93-95 forman casi una vuelta de una hélice levógira.

La Figura 4 es un "diagrama de cilindros" de la estructura tridimensional del G-CSF. Mostrados en diversos matices de gris están los cilindros globales y sus orientaciones para la estructura tridimensional del G-CSF. Los números indican la posición de restos de aminoácido de acuerdo con la Figura 1 anterior.

La Figura 5 es una lista de las coordenadas usadas para generar una imagen visual de la estructura tridimensional del G-CSF con ayuda de un ordenador. Las coordenadas se exponen más adelante. Las columnas corresponden a diferentes campos:

- (i) el campo 1 (desde el lado izquierdo) es el átomo;
- (ii) el campo 2 es el número asignado al átomo;
- (iii) el campo 3 es el nombre del átomo (de acuerdo con la nomenclatura estándar de la tabla periódica; siendo CB un átomo de carbono Beta, CG un átomo de carbono Gamma, etc.);
- (iv) el campo 4 es el tipo de resto (de acuerdo con la nomenclatura de tres letras para aminoácidos que se halla en, por ejemplo, Stryer, Biochemistry, 3ª edición, W. H. Freeman and Company, Nueva York, EE.UU., 1988; interior de la cubierta trasera);

- (v) los campos 5-7 son la posición del átomo según el eje x, eje y, y eje z;  
 (vi) el campo 8 (a menudo un "1,00") designa la ocupación en esa posición;  
 (vii) el campo 9 designa el factor B; y  
 (viii) el campo 10 designa la denominación de la molécula. Tres moléculas (denominadas a, b y c) de G-CSF cristalizaban juntas como una unidad. La designación a, b, o c indica qué coordenadas son de qué molécula. El número (1, 2 á 3) situado detrás de la letra indica la posición asignada al resto de aminoácido, teniendo asignada la molécula A las posiciones 10-175, teniendo asignada la molécula B las posiciones 210-375, y teniendo asignada la molécula C las posiciones 410-575. Estas posiciones fueron designadas así para que no hubiera solapamiento entre las tres moléculas que cristalizaban juntas (la denominación "W" indica agua).

La Figura 6 es una representación esquemática de la estrategia implicada a la hora de refinar la matriz de cristalización, en cuanto a los parámetros implicados en la cristalización. La matriz de cristalización corresponde a la concentración final de los componentes (sales, tampones y agentes precipitantes) de las disoluciones de cristalización en los pocillos de una placa de 24 pocillos para cultivo tisular. Estas concentraciones se producen pipeteando (transfiriendo con una pipeta) el volumen apropiado de disoluciones concentradas en los pocillos de la placa de microtitulación. Para diseñar la matriz, el cristalógrafo fija unas concentraciones superior e inferior de los componentes. Estas concentraciones superior e inferior pueden ser pipeteadas a lo largo de las filas (por ejemplo, A1-A6, B1-B6, C1-C6 y D1-D6) o por toda la cubeta (A1-D6). El primer método es útil para comprobar la reproducibilidad del desarrollo cristalino de un único componente a lo largo de un número limitado de pocillos, mientras que el segundo método es más útil para una exploración inicial. Los resultados de varias etapas de refinación de la matriz de cristalización son ilustrados mediante una representación de tres placas. El aumento de intensidad de sombreado en los pocillos indica un resultado de cristalización positivo que, en las etapas finales, sería cristales de calidad para rayos X pero que, en las etapas iniciales, podría ser gotitas de aceite, precipitados granulares o pequeños cristales con un tamaño aproximadamente inferior a 0,05 mm. La parte A representa una exploración inicial de un parámetro en la que el intervalo de concentración entre el primer pocillo (A1) y el último pocillo (D6) es grande y el aumento de concentración entre pocillos se calcula del modo siguiente: ((concentración de A1)-(concentración de D6)/23). La parte B representa que se reducirá la variación de concentración entre A1 y D6 en las últimas etapas de la refinación de la matriz de cristalización, lo que daría lugar a más cristales formados por placa. La parte C indica una etapa final de la refinación de la matriz, en la que se hallan cristales de calidad en la mayoría de los pocillos de la placa.

#### Descripción detallada del invento

El presente invento surge del descubrimiento de la estructura tridimensional del G-CSF. Esta estructura tridimensional ha sido expresada por medio de un programa informático para visión estereoscópica. Viendo estereoscópicamente dicha estructura, se han identificado relaciones entre estructura y función y se han diseñado y preparado compuestos análogos de G-CSF.

#### Estructura tridimensional global del G-CSF

El G-CSF usado para determinar la estructura fue una especie no glucosilada de 174 aminoácidos que tenía un resto de metionina N-terminal extra, propio de la expresión bacteriana. En la Figura 1 se ilustran la secuencia de ADN y la secuencia de aminoácidos de este G-CSF.

En general, la estructura tridimensional del G-CSF es predominantemente helicoidal, con 103 de los 175 restos formando un haz de 4 hélices alfa. La única estructura secundaria distinta se halla en el bucle entre las dos primeras hélices largas, en el que una hélice  $3^{10}$  de 4 restos va inmediatamente seguida de una hélice alfa de 6 restos. Como se muestra en la Figura 2, la estructura global ha sido comparada con la estructura presentada para otras proteínas: la hormona del crecimiento (Abdel-Meguid *et al.*, PNAS- USA 84: 6.434 (1987), y Vos *et al.*, Science 255: 305-312 (1992)), el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (Diederichs *et al.*, Science 254: 1.779-1.782 (1991)), el interferón- $\beta$  (Senda *et al.*, EMBO J. 11: 3.193-3.201 (1992)), la interleuquina 2 (McKay, Science 257: 1.673-1.677 (1992)) y la interleuquina 4 (Powers *et al.*, Science 256: 1.673-1.677 (1992), y Smith *et al.*, J. Mol. Biol. 224: 899-904 (1992)). Existe una similitud estructural entre estos factores de crecimiento a pesar de la ausencia de similitud en sus secuencias de aminoácidos.

Actualmente, la información estructural es una correlación de la bioquímica del G-CSF, y ésta puede resumirse del modo siguiente (estando la posición 1 de la secuencia en el extremo N):

Posición en la secuencia	Descripción de la estructura	Análisis
1-10	Cadena extendida	La supresión no causa pérdida de actividad biológica
Cys 18	Parcialmente enterrada	Reactiva con DTNB y Thimersosol pero no con yodoacetato
34	Sitio de empalme alternativo	La inserción reduce la actividad biológica
20-47 (inclusive)	Hélice A, primer disulfuro y parte de la hélice AB	Prevista región de unión al receptor basándose en datos sobre anticuerpos neutralizantes
20, 23, 24	Hélice A	Una mutación individual de resto(s) de alanina reduce la actividad biológica; prevista unión al receptor (Sitio B)
165-175 (inclusive)	Extremo carboxílico	La supresión reduce la actividad biológica

Esta información bioquímica, que había sido recopilada de estudios sobre unión de anticuerpos (véase Layton *et al.*, *Biochemistry* 266: 23.815-23.823 (1991)), se superpuso a la estructura tridimensional con objeto de diseñar compuestos análogos de G-CSF. El diseño, la preparación y el análisis de estos compuestos análogos de G-CSF se describe a continuación en el Ejemplo 1.

### EJEMPLO 1

En este ejemplo se describe la preparación de G-CSF cristalino, la visualización de la estructura tridimensional de G-CSF humano recombinante por medio de una imagen generada por ordenador, la preparación de compuestos análogos usando mutagénesis dirigida al sitio o métodos de multiplicación de ácido nucleico, los ensayos biológicos y el análisis por cromatografía líquida a alta presión (HPLC) utilizados para analizar los compuestos análogos de G-CSF, y la resultante determinación de las relaciones entre estructura global y función.

#### A. Uso de cristalización automatizada

La necesidad de una estructura tridimensional para el factor humano recombinante estimulador de colonias de granulocitos (r-hu-G-CSF) y la disponibilidad de grandes cantidades de la proteína purificada condujeron a métodos de desarrollo cristalino mediante muestreo factorial incompleto y siembra. Partiendo de la aplicación de la cristalización factorial incompleta descrita por Jancarik y Kim, *J. Appl. Crystallogr.* 24: 409 (1991), se determinaron las condiciones de disolución que producían gotitas de aceite y agregados birrefringentes. Además, se modificaron el software y el hardware de un sistema de pipeteo automatizado para producir unas 400 condiciones de cristalización diferentes por día (Weber, *J. Appl. Crystallogr.* 20: 366-373 (1987)). Este procedimiento condujo a una disolución de cristalización que producía cristales de r-hu-G-CSF.

Se mejoraron el tamaño, la reproducibilidad y la calidad de los cristales mediante un método de siembra en el que el número de "unidades de inicio de nucleación" era estimado mediante diluciones consecutivas de una disolución de siembra. Estos métodos produjeron un desarrollo reproducible de cristales de r-hu-G-CSF de 2,0 mm. El grupo espacial de estos cristales es P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>, con dimensiones de celda de a=9,0 nm, b=11,0 nm y c=4,9 nm, y los cristales difractan a una resolución de 20 nm.

#### 1. Metodología global

Para buscar las condiciones de cristalización de una nueva proteína, Carter y Carter, *J. Biol. Chem.* 254: 122219-12223 (1979), propusieron el método factorial incompleto. Sugirieron que un muestreo de un gran número de condiciones de cristalización seleccionadas al azar, pero generalmente probables, puede conducir a una combinación exitosa de reactivos que produce la cristalización de la proteína. Esta idea fue llevada a cabo por Jancarik y Kim, *J. Appl. Crystallogr.* 24: 409 (1991), quienes describieron 32 disoluciones para las pruebas iniciales de cristalización, disoluciones que cubren un intervalo de pH, sales y agentes precipitantes. Aquí se describe una ampliación de su realización hasta un conjunto ampliado de 70 disoluciones. Para minimizar el esfuerzo y el error humanos en la preparación de las disoluciones, el método ha sido programado para una máquina de pipeteo automático.

Siguiendo el método de Weber de la búsqueda sucesiva y automatizada en retícula (SAGS), *J. Cryst. Growth* 90: 318-324 (1988), se usa el sistema robótico para generar una serie de disoluciones que refinaban continuamente las condiciones de cristalización siguientes: temperatura, pH, sales y agente precipitante. Una vez que se hubo determinado una disolución en la que pudieran crecer reproduciblemente cristales, se desarrolló una técnica de siembra que mejoraba mucho la calidad de los cristales. Cuando se combinaron estos métodos, en unos cuantos días se produjeron cientos de cristales de calidad para difracción (cristales que difractaban a al menos aproximadamente 25 nm, que tenían preferiblemente al menos porciones que difractaban a menos de 20 nm y, más preferiblemente, a aproximadamente 10 nm).

En general, el método de cristalización que puede usarse con cualquier proteína que se desee cristalizar comprende las operaciones de:

- (a) combinar partes alícuotas acuosas de la proteína deseada con (i) partes alícuotas de una disolución salina, teniendo cada parte alícuota una diferente concentración de sal; o (ii) partes alícuotas de una disolución precipitante, teniendo cada parte alícuota una diferente concentración de agente precipitante, operación en la que, opcionalmente, cada parte alícuota combinada se combina en presencia de un intervalo de pH;
- (b) observar dichas partes alícuotas combinadas en cuanto a formaciones precrystalinas y seleccionar dicha combinación salina o precipitante y dicho pH que son eficaces a la hora de producir formas precrystalinas, o, si así no se producen formas precrystalinas, aumentar la concentración proteica de partida de dichas partes alícuotas acuosas de proteína;
- (c) una vez que se ha seleccionado la concentración de dicha sal o de dicho agente precipitante, repetir la operación (a) con dicha disolución no seleccionada previamente, en presencia de dicha concentración seleccionada; y
- (d) repetir la operación (b) y la operación (a) hasta que se obtenga un cristal con la calidad deseada.

El método anterior puede ser opcionalmente automatizado, lo que proporciona considerables ahorros de tiempo y trabajo. Las concentraciones de proteína de partida preferidas están entre 10 mg/ml y 20 mg/ml; sin embargo, esta concentración de partida variara con la proteína (el G-CSF posterior fue analizado usando una concentración de 33 mg/ml). Un intervalo preferido de disolución salina con el que comenzar el análisis es 0-2,5 M (NaCl). Un agente precipitante preferido es el polietilenglicol 8.000; sin embargo, otros agentes precipitantes incluyen disolventes orgánicos (tales como etanol), moléculas de polietilenglicol que tienen un peso Molecular en el intervalo de 500-20.000, y otros agentes precipitantes conocidos por los expertos en la técnica. El intervalo de pH preferido abarca los valores de pH: 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5 y 9,0. Las formas de pre cristalización incluyen aceites, precipitados birrefringentes, cristales pequeños (< aproximadamente 0,05 mm), cristales medianos (de aproximadamente 0,05 a 0,5 mm) y cristales grandes (> aproximadamente 0,5 mm). El tiempo de espera preferido para ver una estructura cristalina es 48 horas, aunque también se prefiere una observación semanal, y, generalmente, después de aproximadamente un mes, se utiliza una concentración de proteína diferente (generalmente se aumenta la concentración de proteína). Se prefiere la automatización usando el sistema Accuflex del modo modificado. Los parámetros de automatización preferidos se describen más adelante.

Generalmente, se combinó la proteína, con una concentración de entre 10 mg/ml y 20 mg/ml, con disoluciones de NaCl con concentraciones en el intervalo de 0 a 2,5 M, y cada una de dichas combinaciones fue llevada a cabo (por separado) en presencia del anterior intervalo de concentraciones. Una vez que se ha observado una estructura de pre cristalización, esa concentración de sal y ese intervalo de pH se optimizan en un experimento diferente hasta que se alcanza la calidad cristalina deseada. A continuación se optimiza también la concentración del agente precipitante en presencia de unos niveles de pH variables. Una vez optimizados ambos parámetros, se aplican a la vez las condiciones óptimas para alcanzar el resultado deseado (esto se representa esquemáticamente en la Figura 6).

#### a. Puesta en marcha de un sistema de pipeteo automatizado

Se prepararon gotas y disoluciones de depósito mediante un sistema Accuflex de pipeteo (ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, California, EE.UU.) que es controlado por un ordenador personal que envía códigos ASCII a través de una interfase estándar en serie. El dispositivo pipeteador toma muestras de seis disoluciones diferentes por medio de una válvula giratoria y pipetea esas disoluciones en una placa cuya traslación en un sistema de coordenadas x-y puede ser controlada. El componente vertical del sistema acciona una jeringa que es capaz tanto de repartir como de recoger líquido.

El software proporcionado con el Accuflex se basaba en el método SAGS propuesto por Cox y Weber, J. Appl. Crystallogr. 20: 366-373 (1987). Este método implica la variación sistemática de dos parámetros de cristalización fundamentales, el pH y la concentración de agente precipitante, con la posibilidad de variar otros dos. Basándose en estos conceptos, el software aquí usado proporcionaba mayor flexibilidad en el diseño y la preparación de las disoluciones de cristalización usadas en la estrategia de búsqueda automatizada en retícula. Como resultado de esta flexibilidad, el presente software también creaba un mayor número de disoluciones diferentes. Esto es esencial para la aplicación del método factorial incompleto que se describe más adelante en esta sección.

Para mejorar la velocidad y el diseño de la estrategia de búsqueda automatizada en retícula, el sistema Accuflex de pipeteo requirió modificaciones de software y hardware. Los cambios de hardware permitieron el uso de dos cubetas de microtitulación diferentes, una usada para los experimentos de gota suspendida y otra usada para los experimentos de gota depositada, y una cubeta de Plexiglás que contenía 24 disoluciones adicionales de tampón sal y agente precipitante. Estas disoluciones adicionales ampliaban la retícula de condiciones de cristalización que podían examinarse.

Para utilizar las modificaciones de hardware, el software de pipeteo fue escrito en dos subrutinas: una subrutina permite que el cristalógrafo diseñe una matriz de disoluciones de cristalización basándose en las concentraciones de sus componentes, y la segunda subrutina permite traducir esas concentraciones al código informático que pipetea los volúmenes apropiados de las disoluciones en las cubetas de cristalización. Las matrices de concentración



pueden ser generadas mediante cualquiera de los dos programas. El primer programa (MRF, asequible de Amgen Incorporated, Thousand Oaks, California, EE.UU.) consulta una lista de concentraciones de disoluciones originales, suministradas por el cristalógrafo, y calcula el volumen requerido que ha de pipetearse para alcanzar la concentración señalada. El segundo método, que es preferido, lleva incorporado una hoja de cálculo (Lotus) que puede ser usada para preparar gradientes de agentes precipitantes o de pH más sofisticados. La matriz de concentración creada por cualquier programa es interpretada por el programa de control (SUX, una modificación del programa originalmente presente en el dispositivo pipeteador Accuflex y asequible de Amgen Incorporated, Thousand Oaks, California, EE.UU.) y los pocillos son llenados en consecuencia.

#### 10 b. Puesta en marcha del método factorial incompleto

La conveniencia del sistema de pipeteo modificado para preparar distintas disoluciones mejora la puesta en marcha de un método factorial incompleto ampliado. El desarrollo de un nuevo conjunto de disoluciones de cristalización que tuviera componentes "aleatorios" fue generado usando el programa INFAC (Carter *et al.*, J. Cryst. Growth 90: 60-73 (1988)), el cual producía una lista que contenía 96 combinaciones aleatorias de un factor a partir de tres variables. Se eliminaron las combinaciones de calcio y fosfato, que precipitaban inmediatamente, quedando 70 combinaciones distintas de agentes precipitantes, sales y tampones. Estas combinaciones fueron preparadas usando el dispositivo pipeteador automatizado y fueron incubadas durante 1 semana. Se inspeccionaron las mezclas, y se prepararon de nuevo disoluciones en que se formarían precipitados, con concentraciones menores de sus componentes. Esto se repitió hasta que todos los pocillos resultaron libres de precipitado.

#### 20 c. Cristalización de r-hu-G-CSF

Se usaron varias estrategias de cristalización diferentes para hallar una disolución que produjera cristales de calidad para rayos X. Estas estrategias incluían el uso del método factorial incompleto, la refinación de las condiciones de cristalización utilizando búsquedas sucesivas y automatizadas en retícula (SAGS), la puesta en marcha de una técnica de siembra, y el desarrollo de un procedimiento para producción de cristales con el que obtener cientos de cristales de calidad durante la noche. A menos que se indique otra cosa, en la exploración y la producción de cristales de r-hu-G-CSF se usa el método de difusión de vapor de gota suspendida (Afinsen *et al.*, Physical Principles of Protein Crystallization (Principios Físicos de la Cristalización de Proteínas); en Advances in Protein Chemistry 41 1-33 (1991), compilado por Eisenberg).

En la exploración inicial de las condiciones de cristalización del r-hu-G-CSF se usa el método factorial incompleto de Jancarik y Kim, J. Appl. Crystallogr. 24: 409 (1991), el cual dio lugar a diversas disoluciones que producían resultados de "precrystalización". Estos resultados incluyen precipitados birrefringentes, aceites y cristales muy pequeños (< 0,05 mm). Estas disoluciones de precrystalización sirvieron luego como puntos de partida para una exploración sistemática.

El procedimiento de exploración requería el desarrollo de matrices de cristalización. Estas matrices correspondían a la concentración de los componentes en las disoluciones de cristalización y fueron creadas usando la hoja de cálculo Lotus™, basada en un ordenador personal IBM, y desarrolladas con el sistema Accuflex modificado de pipeteo. La estrategia a la hora de diseñar las matrices fue variar una condición de cristalización (tal como la concentración de sal) mientras las demás condiciones, tales como el pH y la concentración de agente precipitante, se mantenían constantes. Al inicio de la exploración, el intervalo de concentración de la condición variada fue grande, pero la concentración fue refinada sucesivamente hasta que en todos los pocillos de la cubeta de microtitulación se produjo el mismo resultado de cristalización. Estos resultados fueron anotados del modo siguiente: cristales, precipitado birrefringente, precipitado granular, gotitas de aceite y masa amorfa. Si la concentración de un parámetro de cristalización no producía al menos un precipitado, se aumentaba la concentración de ese parámetro hasta que se formaba un precipitado. Una vez que se hubo preparado cada cubeta, fue dejada en reposo durante al menos dos días y luego fue inspeccionada en cuanto al desarrollo cristalino. Después de esta exploración inicial, las cubetas fueron inspeccionadas semanalmente.

Mediante este procedimiento de exploración, se identificaron dos disoluciones independientes, con los mismos pH y agente precipitante pero con diferentes sales (MgCl<sub>2</sub>, Li<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), que producían cristales pequeños (0,1 x 0,05 x 0,05 mm). Basándose en estos resultados, se produjo una nueva serie de matrices de concentración en que se variaba el MgCl<sub>2</sub> con respecto a Li<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> mientras se mantenían constantes los demás parámetros de cristalización. Esta serie de experimentos dio lugar a la identificación de una disolución que producía cristales de calidad para difracción (> aproximadamente 0,5 mm) en aproximadamente tres semanas. Hasta hallar esta disolución para desarrollo de la cristalización (Mes 100 mM, pH de 5,8, MgCl<sub>2</sub> 380 mM, Li<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 220 mM y PEG 8k al 8%) se habían explorado aproximadamente 8.000 condiciones y se habían consumido aproximadamente 300 mg de proteína.

El tamaño de los cristales depende del número de cristales que se formen por gota. Típicamente, se forman de 3 a 5 cristales con un tamaño medio de (1,0 x 0,7 x 0,7) mm. Dependiendo de si la siembra (véase más adelante) se había puesto en marcha o no, se obtuvieron dos morfologías que tenían un grupo espacial idéntico (P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>) y unas dimensiones de celda unitaria de a=9,02 nm, b=11,02 nm y c=4,95 nm. Sin siembra, los cristales de r-hu-G-CSF tenían una superficie plana y larga y bordes redondeados.

Cuando se empleó la siembra, en la gota se observaron cristales con caras muy marcadas en un periodo de 4 a 6 horas (0,05 por 0,05 por 0,05 mm). En 24 horas, los cristales habían crecido hasta (0,7 por 0,7 por 0,7) mm y continuaban creciendo hasta más allá de 2 mm dependiendo del número de cristales que se hubieran formado en la gota.

5

#### d. Siembra y determinación de sitios de inicio de nucleación

El método actualmente proporcionado para sembrar cristales establece el número de unidades de inicio de nucleación en cada pocillo individual usado (aquí, una vez que se hubieron determinado las condiciones óptimas para el desarrollo de cristales). El presente método es ventajoso ya que el número de "semillas" afecta a la calidad de los cristales y, a su vez, dicha calidad afecta al grado de resolución. La presente siembra proporciona además aquí ventajas ya que, con siembra, el cristal de G-CSF se desarrolla en un periodo de aproximadamente 3 días mientras que, sin siembra, el desarrollo tarda aproximadamente 3 semanas.

En una serie de desarrollo de producción (véanse los métodos), se produjeron durante la noche montones de cristales pequeños pero bien definidos ( $< 0,01 \times 0,01 \times 0,01$  mm). Se siguieron condiciones de cristalización como las anteriormente descritas salvo porque se reutilizó una punta de pipeta previamente empleada. Presumiblemente, el efecto de abundancia de cristales fue causado por pequeñas unidades de nucleación que se habían formado en la punta usada y que proporcionaban sitios de nucleación para los cristales. La adición de una pequeña cantidad (0,5  $\mu$ l) de las gotas que contengan abundancia de cristales a una nueva gota bajo condiciones de desarrollo de producción estándares dio lugar a un montón de cristales durante la noche. Este método se usó para producir varias cubetas de gotas que contenían montones de cristales, que fueron denominadas "provisión de semillas".

Se estimó el número de unidades de inicio de nucleación (UIN) contenidas en las gotas de la "provisión de semillas" para intentar mejorar la reproducibilidad y la calidad de los cristales de r-hu-G-CSF. Para determinar el número de UIN en la "provisión de semillas", se diluyó sucesivamente una parte alícuota de la gota en una placa de microtitulación de 96 pocillos. La placa de microtitulación se preparó añadiendo a cada pocillo 50  $\mu$ l de una disolución que contenía volúmenes iguales de r-hu-G-CSF (33 mg/ml) y de la disolución para desarrollo cristalino (anteriormente descrita). Se transfirió una parte alícuota (3  $\mu$ l) de una de las gotas de la "provisión de semillas" al primer pocillo de la placa de microtitulación. Se mezcló la disolución del pocillo y luego se transfirieron 3  $\mu$ l al siguiente pocillo a lo largo de la fila de la placa de microtitulación. Se preparó similarmente cada fila de la placa de microtitulación y se cerró herméticamente la cubeta con cinta de plástico. Se formaron cristales pequeños en el fondo de los pocillos de la placa de microtitulación durante la noche, y se correlacionó el número de cristales de los pocillos con la dilución de la "provisión de semillas" original. Para producir cristales individuales grandes, se diluyó apropiadamente la gota de la "provisión de semillas" en CGS fresco y luego se transfirió una parte alícuota de esta disolución que contenía las UIN a una gota.

Una vez que se hubieron optimizado las condiciones de cristalización, se desarrollaron cristales mediante un método de producción en el que se mezclaron 3 ml de CGS y 3 ml de r-hu-G-CSF (33 mg/ml) para crear 5 cubetas (cada una con 24 pocillos). Este método incluía producir la disolución refinada de cristalización en cantidades del orden de litros, mezclar esta disolución con proteína, y poner la disolución de proteína/cristalización en la cubeta de gota suspendida o la cubeta de gota depositada. Con este procedimiento se obtuvieron típicamente de 100 a 300 cristales de calidad ( $> 0,5$  mm) en aproximadamente 5 días.

#### e. Métodos experimentales

##### Materiales

Se obtuvo información cristalográfica a partir de un r-hu-met-G-CSF con la secuencia de aminoácidos proporcionada en la Figura 1 y una actividad específica de  $1,0 \pm 0,6 \times 10^8$  U/mg (según se midió mediante un ensayo de mutagénesis celular en un tampón de acetato 10 mM con un pH de 4,0 (en agua para inyección)) para una concentración de aproximadamente 3 mg/ml. La disolución se concentró con un sistema concentrador Amicon, a 517,1 kPa, usando un filtro YM10. La concentración de la disolución fue típicamente decuplicada a 4° C y la disolución fue almacenada durante varios meses.

55

##### Exploración inicial

Mediante equilibrio de vapor-difusión usando gotas suspendidas, se obtuvieron cristales adecuados para análisis por rayos X. Para la exploración preliminar, se mezclaron 7  $\mu$ l de la disolución de proteína (preparada del modo anterior con una concentración de 33 mg/ml) con un volumen igual de la disolución de pocillo, y la mezcla se puso en placas de vidrio siliconizado y se suspendió sobre la disolución de pocillo usando placas Linbro para cultivo tisular (Flow Laboratories, McLean, Virginia, EE.UU.). Todo el pipeteo fue llevado a cabo con el dispositivo pipeteador Accuflex; sin embargo, las cubetas se retiraron del dispositivo pipeteador automatizado una vez que las disoluciones hubieron sido creadas y hubieron sido mezcladas a fondo durante al menos 10 minutos con un dispositivo sacudidor de sobremesa. Luego se devolvieron las cubetas Linbro al dispositivo pipeteador, el cual añadió las disoluciones de pocillo y de proteína a los cubreobjetos siliconizados. Luego se volvieron los cubreobjetos del revés y se encerró con

65

grasa silicónica 1 ml de las disoluciones de pocillo. Los componentes del sistema automatizado de cristalización son los siguientes: se usa un sistema informático DOS para ordenador personal a la hora de diseñar una matriz de disoluciones de cristalización basándose en la concentración de sus componentes. Estas matrices se obtuvieron con cualquier MRF de la hoja de cálculo Lotus (anteriormente descrita). El producto final de estos programas es un archivo de datos. Este archivo contiene la información requerida por el programa SUX para pipetear el volumen apropiado de las disoluciones concentradas con objeto de obtener las concentraciones descritas en las matrices. La información del programa SUX fue hecha pasar a través de un puerto serie bidireccional y fue usada para indicar al sistema Acufflex de pipeteo la posición de la válvula con respecto a las disoluciones concentradas, la cantidad de disolución que había de ser retirada y luego pipeteada en los pocillos de las placas de microtitulación, y la posición X-Y de cada pocillo (la columna/fila de cada pocillo). Al dispositivo pipeteador se transmitió información adicional que incluía la posición Z (altura) de la jeringa durante la carga, así como la posición de un desagüe en el que el sistema se detenía para purgar la jeringa entre cargas de disoluciones diferentes. El soporte de la placa de microtitulación de 24 pocillos (Linbro o Cryschem) y del cubreobjetos se puso sobre una placa que se movía en el plano X-Y. El movimiento de la placa permitía que el dispositivo pipeteador situara la jeringa para pipetear en los pocillos. También situaba los cubreobjetos y los viales y extraía disoluciones de estas fuentes. Antes del pipeteo, las placas Linbro para microtitulación tenían una película delgada de grasa, aplicada alrededor de los bordes de los pocillos. Después de que las disoluciones de cristalización fueran preparadas en los pocillos y antes de que fueran transferidas a los cubreobjetos, la placa de microtitulación fue retirada del sistema de pipeteo, y las disoluciones fueron dejadas en mezclamiento durante diez minutos usando un dispositivo sacudidor de sobremesa. Después del mezclamiento, la disolución de pocillo fue transferida a los cubreobjetos (en el caso del protocolo de la gota suspendida) o fue transferida al pilar central del pocillo (en el caso del protocolo de la gota depositada). Se extrajo proteína de un vial y se añadió la misma a la gota del cubreobjetos que contenía la disolución de pocillo (o al pilar). Se aplicó una cinta de plástico a la parte superior de la placa Cryschem para cerrar herméticamente los pocillos.

#### 25 Desarrollo de producción

Una vez que se hubieron optimizado las condiciones para la cristalización, se llevó a cabo el desarrollo cristalino utilizando un método de "producción". Se preparó, en cantidades de 1 litro, la disolución de cristalización que contenía Mes 100 mM, pH de 5,8, MgCl<sub>2</sub> 380 mM, Li<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 220 mM y PEG 8k al 8%. Utilizando un dispositivo pipeteador Eppendorf de jeringa, se pipetearon partes alícuotas de 1 ml de esta disolución en cada uno de los pocillos de la placa Linbro. Se mezcló una disolución que contenía 50 % de esta disolución y 50% de G-CSF (33 mg/ml) y se pipeteó sobre los cubreobjetos siliconizados. Los volúmenes típicos de estas gotas eran de entre 50 y 100  $\mu$ l y, a causa del gran tamaño de estas gotas, se tuvo mucho cuidado a la hora de desplazar los cubreobjetos y suspender las gotas sobre los pocillos.

#### 35 Recogida de datos

La estructura ha sido refinada con X-PLOR (Bruniger, X-PLOR versión 3.0, un sistema para cristalografía y resonancia magnética nuclear, Yale University, New Haven, Connecticut, EE.UU.) frente a datos de 22 nm recogidos en un detector anódico R-AXIS con capacidad para formar imágenes (Molecular Structure Corporation, Houston, Texas, EE.UU.).

#### f. Observaciones

Se ha producido r-hu-G-CSF como agente terapéutico humano y recombinante eficaz en grandes cantidades y se ha podido disponer de él en cantidades del orden de gramos para su análisis estructural. Es probable que los métodos de cristalización aquí proporcionados encuentren otras aplicaciones para llegar a disponer de otras proteínas de interés. Este método puede ser aplicado a cualquier proyecto cristalográfico en el que se disponga de grandes cantidades de proteína (aproximadamente > 200 mg). Como reconocerá un experto en la técnica, se pueden modificar los materiales y métodos presentes y se puede disponer de materiales y métodos equivalentes para la cristalización de otras proteínas.

#### B. Programa informático para visualizar la estructura tridimensional del G-CSF

Aunque los diagramas, tales como los de las presentes Figuras, son útiles para visualizar la estructura tridimensional del G-CSF, se considera preferido un programa informático que permita la visión estereoscópica de la molécula. Esta visión estereoscópica o "realidad virtual", como a veces la denominan los expertos en la técnica, permite que se visualice la estructura en su forma tridimensional desde cada ángulo con un amplio intervalo de resolución, desde la estructura macromolecular hasta el nivel atómico. Los programas informáticos aquí contemplados también permiten cambiar la perspectiva del ángulo de visión de la molécula mediante, por ejemplo, la rotación de la molécula. Los programas contemplados también responden a cambios para que se pueda, por ejemplo, suprimir, añadir o sustituir una o más imágenes de átomos, incluyendo restos de aminoácido completos, o añadir grupos químicos a grupos existentes o sustituidos, y visualizar el cambio de estructura.

Pueden usarse otros sistemas de base informática cuyos elementos sean: (a) un medio para introducir información, tal como coordenadas ortogonales u otras coordenadas numéricamente asignadas, de la estructura tridimensional

del G-CSF; (b) un medio para expresar dicha coordenadas, tal como un medio visual para que se pueda ver la estructura tridimensional y correlacionar dicha estructura tridimensional con la composición de la molécula de G-CSF, tal como su composición de aminoácidos; y, opcionalmente, (c) medios para introducir información que altere la composición de la molécula de G-CSF expresada, de modo que la imagen de dicha estructura tridimensional muestre la composición alterada.

En la Figura 5 se presentan las coordenadas para el programa informático preferido usado. El programa informático preferido es Insight II, versión 4, asequible de Biosym en San Diego, California, EE.UU. Las intensidades observadas de los datos de difracción ("F-obs") y las coordenadas ortogonales de la estructura cristalográfica sin tratar están además depositadas en el Protein Data Bank, Chemistry Department, Brookhaven National Laboratory, Upton, Nueva York 119723, EE.UU.

Una vez que se han introducido las coordenadas en el programa Insight II, se puede mostrar fácilmente la representación tridimensional de la molécula de G-CSF en la pantalla de un ordenador. El sistema informático preferido para presentación es el 320 VGX de Silicon Graphics (San Diego, California, EE.UU.). Para visión estereoscópica, se pueden llevar unas lentes (Crystal Eyes, Silicon Graphics) que permiten visualizar estereoscópicamente la molécula de G-CSF en tres dimensiones, para que se pueda girar la molécula e imaginar el diseño Molecular.

Por lo tanto, un método para diseñar o preparar un compuesto análogo de G-CSF con la ayuda de un ordenador, puede comprender:

- (a) disponer dicho ordenador con los medios para presentar la estructura tridimensional de una molécula de G-CSF, los cuales incluyen presentar la composición de grupos de dicha molécula de G-CSF, preferiblemente presentar la posición tridimensional de cada aminoácido, y más preferiblemente presentar la posición tridimensional de cada átomo de una molécula de G-CSF;
- (b) ver dicha presentación;
- (c) seleccionar un sitio de dicha presentación para alterar la composición de dicha molécula o la posición de un grupo; y
- (d) preparar un compuesto análogo de G-CSF con dicha alteración.

La alteración puede ser seleccionada basándose en las características estructurales deseadas del producto final, el compuesto análogo de G-CSF, y más adelante se describen con mayor detalle consideraciones para dicho diseño. Dichas consideraciones incluyen la posición y la composición de los restos de aminoácido hidrófobos, particularmente de los restos internos con respecto a las estructuras helicoidales de un molécula de G-CSF, restos que, cuando son alterados, alteran la estructura global del núcleo interno de la molécula y pueden impedir la unión al receptor, y la posición y la composición de las estructuras externas en forma de bucle cuya alteración puede que no afecte a la estructura global de la molécula de G-CSF.

Las Figuras 2-4 ilustran la conformación tridimensional global de diferentes modos. Tanto el diagrama topológico, como el diagrama de cintas y el diagrama de cilindros ilustran aspectos de la conformación del G-CSF.

La Figura 2 ilustra una comparación entre el G-CSF y otras moléculas. Hay una similitud de arquitectura, aunque estos factores de crecimiento difieren en las conformaciones locales de sus bucles y en la geometría de sus haces. Sin embargo, a pesar de la disimilitud en la secuencia de aminoácidos, entre las seis moléculas se conserva la topología arriba-arriba-abajo-abajo con dos conexiones de paso largo.

La Figura 3 ilustra con mayor detalle la estructura secundaria del G-CSF humano recombinante. Este diagrama de cintas ilustra el sentido de giro de las hélices y las posiciones relativas de estas entre sí.

La Figura 4 ilustra la conformación del G-CSF humano recombinante de un modo diferente. Este diagrama de "cilindros" ilustra la arquitectura global del G-CSF humano recombinante.

#### C. Preparación de compuestos análogos usando mutagénesis de M13 10.

Este ejemplo se refiere a la preparación de compuestos análogos de G-CSF usando técnicas de mutagénesis dirigida al sitio en las que está implicado el bacteriófago M13 de cadena sencilla, de acuerdo con los métodos publicados en la Solicitud PCT n° WO 85/00817 (Souza *et al.*, publicada el 28 de febrero de 1985, incorporada en este documento por referencia). Este método implica esencialmente utilizar un molde de ácido nucleico de cadena sencilla de la secuencia no mutada y unirle un oligonucleótido más pequeño que contiene el cambio deseado en la secuencia. Las condiciones de hibridación permiten que se hibriden secuencias no idénticas, y la secuencia restante se completa de modo que sea idéntica al molde original. Lo que resulta es una molécula de doble cadena que contiene el cambio deseado en una de las dos cadenas. Esta cadena sencilla mutada es separada y es usada como molde para su cadena complementaria. Esto crea una molécula de doble cadena con el cambio deseado.

En la Figura 1 se presenta la secuencia original de ácido nucleico de G-CSF utilizada, y en la Tabla 2 se presentan

los oligonucleótidos que contienen el(los) ácido(s) nucleico(s) mutado(s). Las abreviaturas aquí usadas para los restos de aminoácido y los nucleótidos son convencionales (véase Stryer, Biochemistry, 3- edición, W. H. Freeman and Company, Nueva York, Nueva York, EE.UU., 1988; interior de la cubierta trasera).

5 Primero se puso la secuencia original de ácido nucleico de G-CSF en el vector M13mp21. Luego se aisló el ADN del fago M13mp21 de cadena sencilla que contenía la secuencia original de G-CSF, y se re suspendió en agua. Para cada reacción, se mezclaron 200 ng de este ADN con 1,5 picomoles de oligonucleótido fosforilado (Tabla 2) y se suspendió la mezcla en Tris 0,1 M, MgCl<sub>2</sub> 0,01 M, DTT 0,005 M, ATP 0,1 mM, pH de 8,0. Los ADN fueron sometidos a hibridación de extremos complementarios mediante calentamiento a 65° C y lento enfriamiento a la temperatura  
10 ambiental.

Una vez enfriada la mezcla, se añadieron 0,5 mM de cada uno de ATP, dATP, dCTP, dGTP y TTP, 1 unidad de ADN ligasa de T4 y 1 unidad de fragmento de Klenow de polimerasa 1 de *E. coli* a 1 unidad de ADN sometido a hibridación de extremos complementarios, en Tris 0,1 M, NaCl 0,025 M, MgCl<sub>2</sub> 0,01 M, DTT 0,01 M, pH de 7,5.  
15

El ADN circular cerrado, ahora de doble cadena, fue usado sin más purificación para transfectar *E. coli*. Las placas fueron exploradas levantando las mismas con filtros de nitrocelulosa e hibridando luego los filtros con ADN de cadena sencilla, marcado terminalmente con P<sup>32</sup>, durante 1 hora a 55-60 °C. Tras la hibridación, los filtros se lavaron a 0-3 °C por debajo de la temperatura de fusión del oligonucleótido (2 °C para A-T, 4 °C para G-C), lo que dejó selectivamente señales autorradiográficas que correspondían a las placas con el fago que contenía la secuencia mutada. Los clones positivos fueron confirmados por secuenciación.  
20

Expuestos más adelante están los oligonucleótidos usados para cada compuesto análogo de G-CSF preparado por medio del método de la mutagénesis de M13. La nomenclatura indica el resto y la posición del aminoácido original (por ejemplo, lisina en la posición 17), y el resto y la posición del aminoácido sustituido (por ejemplo, arginina 17). Una sustitución que implique a más de un resto es indicada por medio de un superíndice, con comas entre las posiciones indicadas o con un punto y coma para indicar restos diferentes. Así se indican las supresiones sin sustituciones. Las secuencias de oligonucleótidos usadas para la mutagénesis basada en M13 se indican a continuación. Estos oligonucleótidos se fabricaron sintéticamente, aunque el método de preparación no es crítico; pueden usarse cualesquier método y/o equipo para síntesis de ácidos nucleicos. También se indica la longitud del oligonucleótido. Como se indicó anteriormente, se dejó que estos oligonucleótidos entraran en contacto con el fago vector de cadena sencilla y luego se añadieron nucleótidos sueltos para completar la secuencia del ácido nucleico del compuesto análogo de G-CSF.  
25  
30

Tabla 2

COMPUESTOS ANÁLOGOS DE G-CSF	SECUENCIAS ; (5' ->3' )	Longitud (nucleótido)	Sec ID
Lys <sup>17</sup> -> Arg <sup>17</sup>	CTT TCT GCTGCGTTG TCT GGAACA	24	3
Lys <sup>24</sup> -> Arg <sup>24</sup>	ACA GGTTCGTCG TAT CCA GGGTG	23	4
Lys <sup>35</sup> -> Arg <sup>35</sup>	CAC TGC AAGAAC GTCTGT GCGCT	23	5
Lys <sup>41</sup> -> Arg <sup>41</sup>	CGC TAC TTA CCGTCT GTG CCA TC	23	6
Lys <sup>17,24,35</sup> ->	CTT TCT GCTGCGTTG TCT GGAACA	24	7
Arg <sup>17,24,35</sup>	ACA GGTTCGTCG TAT CCA GGGTG	23	8
	CAC TGC AAGAAC GTCTGT GCGCT	23	9
Lys <sup>17,24,41</sup> ->	CTT TCT GCTGCGTTG TCT GGAACA	24	10
Arg <sup>17,24,41</sup>	ACA GGTTCGTCG TAT CCA GGGTG	23	11
	CGC TAC TTA CCGTCT GTC CCA TC	23	12
Lys <sup>17,35,41</sup> ->	CTT TCT GCTGCGTTG TCT GGAACA	24	13
Arg <sup>17,35,41</sup>	CAC TGC AAGAAC GTCTGT GCGCT	23	14
	CGC TAC TTA CCGTCT GTG CCA TC	23	15
Lys <sup>24,35,41</sup> ->	ACA GGTTCGTCG TAT CCA GGGTG	23	16
Arg <sup>24,35,41</sup>	CAC TGC AAGAAC GTCTGT GCGCT	23	17
	CGC TAC TTA CCGTCT GTG CCA TC	23	18
Lys <sup>17,24,35,41</sup> ->	CTT TCT GGTGCGTTG TCT GGAACA	24	19
Arg <sup>17,24,35,41</sup>	ACA GGTTCGTCG TAT GCAGGGTG	23	20
	CAC TGC AAG AAC GTCTGT GCGCT	23	21

## ES 2 422 269 T3

	CGC	TAC TTA CCG TCT GTGCCA	fe	23	22
Cys <sup>18</sup> ->Ala <sup>18</sup>	TCT	GCT GAA AGC TCT GGAACA	GG	23	23
Gln <sup>68</sup> ->Glu <sup>68</sup>	CTT	GTC CAT CTG AAG CTC TTC	AG	23	24
Cys <sup>37,43</sup> ->	GAA	AAA CTG TCC GCT ACT TAC	AAA	37	25
Ser <sup>37,43</sup>	CTG	TCC CAT CCG	G		
Gln <sup>26</sup> ->Ala <sup>26</sup>	TTC	GTA AAA TCG CGGGTGACG	G	22	26
Gln <sup>174</sup> ->Ala <sup>174</sup>	TCA	TCT GGGTGC GCGGTA	ATA G	22	27
Arg <sup>170</sup> ->Ala <sup>170</sup>	CCG	TGT TCT GGCTCA TCT	GGCT	22	28
Arg <sup>167</sup> ->Ala <sup>167</sup>	GAA	GTA TCT TAC GCT GTT CTG	CGT	24	29
Supresión 167	GAA	GTA TCT TAC TAA GTT CTG	CGT C	25	30
Lys <sup>41</sup> ->Ala <sup>41</sup>	CGC	TAC TTA CGC ACT GTGCCA	T	22	31
His <sup>44</sup> ->Lys <sup>44</sup>	CAA	ACT GTG CAA GCCGGAAGA	G	22	32
Glu <sup>47</sup> ->Ala <sup>47</sup>	CAT	CCG GAA GCA CTG GTA CTG	C	22	33
Arg <sup>23</sup> ->Ala <sup>23</sup>	GGA	ACA GGT TGC TAA AAT CCA	GG	23	34
Lys <sup>24</sup> ->Ala <sup>24</sup>	GAA	CAG GTT CGT GCG ATCCAG	GGT G	25	35
Glu <sup>20</sup> ->Ala <sup>20</sup>	GAA	ATG TCT GGC ACA GGTTCG	T	22	36
Asp <sup>28</sup> ->Ala <sup>28</sup>	TCC	AGG GTG CCG GTG	C CTG	19	37
Met <sup>127</sup> ->Glu <sup>127</sup>	AAG	AGC TCG GTG AGG	CAG CT CAC	23	38
Met <sup>138</sup> ->Glu <sup>138</sup>	CTC	AAG GTG CTG AGC	CAT TC CGG	23	39
Met <sup>127</sup> ->Leu <sup>127</sup>	GAG	CTC GGT CTG GCA CCAGC		20	40
Met <sup>138</sup> ->Leu <sup>138</sup>	TCA	AGG TGC TCT GCC	ATT GGC	21	41
Ser <sup>13</sup> ->Ala <sup>13</sup>	TCT	GCC GCA AGC CTT TCT GCT	GA	23	42
Lys <sup>17</sup> ->Ala <sup>17</sup>	CTT	TCT GCT GGC ATG TCT GGA	ACA	24	43
Gln <sup>121</sup> ->Ala <sup>17</sup>	CTA	TTT GGC AAG CGA TGGAAG	AGC	24	44
Gln <sup>124</sup> ->Ala <sup>124</sup>	CAG	ATG GAA GCG CTC	ATG GGT	21	45
Met <sup>127,138</sup> ->	GAG	CTC GGT CTG GCA	CCA GC	20	46
Leu <sup>127,138</sup>	TCA	AGG TGC TCT GCC	GGC ATT	21	47
**Glu <sup>20</sup> ->Ala <sup>20</sup> ,	GAA	ATG TCT GGC ACA	GGT TCG T22		48
Ser <sup>13</sup> ->Gly <sup>13</sup>					

5 \*\* Este compuesto análogo apareció durante la preparación del compuesto análogo Glu<sup>20</sup>->Ala<sup>20</sup> de G-CSF. Mientras se estaban secuenciando diversos clones para identificar el compuesto análogo Glu<sup>20</sup>->Ala<sup>20</sup>, se identificó el compuesto análogo Glu<sup>20</sup>->Ala<sup>20</sup>; Ser<sup>13</sup>->Gly<sup>13</sup>. Este doble mutante fue el resultado de un error en la reacción de la ADN polimerasa de Klenow *in vitro*.

### D. Preparación de compuestos análogos de G-CSF utilizando multiplicación de ADN

10 Este ejemplo se refiere a métodos para producir compuestos análogos de G-CSF usando una técnica de multiplicación de ADN. Esencialmente, se multiplicó en dos partes separadas el ADN que codifica cada compuesto análogo, se combinaron las mismas, y luego se multiplicó la propia secuencia total. Dependiendo de donde iba a hacerse el cambio deseado en el ADN original de G-CSF, se usaron cebadores internos para incorporar el cambio y generar las dos partes multiplicadas separadas. Por ejemplo, para la multiplicación del extremo 5' del ADN deseado de compuesto análogo, se usó un cebador de flanco 5' (complementario de una secuencia del plásmido situado

15 aguas arriba del ADN original de G-CSF) en un extremo de la región que se iba a multiplicar y, para cebar el otro extremo, se usó un cebador interno capaz de hibridarse con el ADN original pero que incorporaba el cambio deseado. La región multiplicada resultante se extendía desde el cebador de flanco 5' hasta el cebador interno. Lo

mismo se hizo para el extremo 3' usando un cebador de flanqueo 3' (complementario de una secuencia del plásmido situado aguas abajo del ADN original de G-CSF) y un cebador interno que era complementario de la región de la futura mutación. Una vez que se hubieron multiplicado las dos "mitades" (que pueden tener igual tamaño o no dependiendo de la posición del cebador interno), se dejó que las dos "mitades" se unieran. Una vez unidas, se usaron el cebador de flanqueo 5' y el cebador de flanqueo 3' para multiplicar la secuencia completa que contenía el cambio deseado.

Si se desea más de un cambio, el procedimiento anterior puede ser modificado para incorporar el cambio al cebador interno, o el procedimiento puede ser repetido usando un cebador interno diferente. Alternativamente, el procedimiento de multiplicación génica puede ser usado con otros métodos, tal como la anteriormente descrita técnica de mutagénesis basada en fagos, para crear cambios en la secuencia del ácido nucleico. Más adelante se describen ejemplos del procedimiento para preparar compuestos análogos con más de un cambio.

Para crear los compuestos análogos de G-CSF descritos más adelante, el ADN molde usado fue la secuencia de la Figura 1 más ciertas regiones de flanqueo (procedentes de un plásmido que contiene la región de codificación de G-CSF). Estas regiones de flanqueo se usaron como cebadores de flanqueo 5' y 3' y se exponen más adelante. Las reacciones de multiplicación se llevaron a cabo en volúmenes de 40  $\mu$ l que contenían Tris-HCl 10 mM, MgCl<sub>2</sub> 1,5 mM, KCl 50 mM, 0,1 mg/ml de gelatina, pH de 8,3, a 20°C. Las mezclas de reacción de 40  $\mu$ l contenían también 0,1 mM de cada dNTP, 10 picomoles de cada cebador y 1 ng de ADN molde. Cada multiplicación se repitió a lo largo de 15 ciclos. Cada ciclo consistía en 0,5 minutos a 94°C, 0,5 minutos a 50°C, y 0,75 minutos a 72°C. Los cebadores de flanqueo tenían una longitud de 20 nucleótidos, y los cebadores internos tenían una longitud de 20 a 25 nucleótidos. Esto dio lugar a múltiples copias de un ADN de doble cadena que codificaba la parte delantera o la parte trasera del compuesto análogo deseado de G-CSF.

Para combinar las dos "mitades", se combinaron las cuarenta y seis partes de cada una de las dos mezclas de reacción en una tercera reacción de multiplicación de ADN. Se dejó que las dos partes se hibridaran por extremos complementarios en la posición del cebador interno para que sus extremos que llevaban la mutación fueran complementarios y, después de un ciclo de polimerización, se obtuviera una secuencia de ADN de longitud total. Una vez así hibridado por extremos complementarios, el compuesto análogo completo fue multiplicado usando los cebadores de flanqueo 5' y 3'. Este proceso de multiplicación se repitió del modo anteriormente descrito a lo largo de 15 ciclos.

La secuencia de ADN de compuesto análogo multiplicada y completada fue escindida con las endonucleasas de restricción Xba I y Xho I para producir extremos cohesivos para inserción en un vector. Se puso el ADN escindido en un vector plasmídico y se usó ese vector para transformar *E. coli*. Los productos de transformación fueron estimulados con kanamicina en una concentración de 50  $\mu$ g/ml y fueron incubados a 30°C. La producción de la proteína de compuesto análogo de G-CSF fue confirmada mediante la electroforesis de un lisado de células completas en un gel de poliacrilamida. La presencia de la mutación deseada fue confirmada mediante el análisis de la secuencia de ADN del plásmido purificado a partir del producto de aislamiento de la producción. Luego se desarrollaron los cultivos, se recolectaron las células y se purificaron los compuestos análogos de G-CSF del modo descrito más adelante.

A continuación, en la Tabla 3, se exponen los cebadores específicos usados para cada compuesto análogo preparado utilizando multiplicación génica.

TABLA 3

Sec ID del comp. análogo	Cebador interno (5'→3')	
His <sup>44</sup> ->Ala <sup>44</sup>	cebador 5'-TTCCGGAGCGCACAGTTTG	49
	cebador 3'-CAAAGTGTGGGCTCCGGAAGAGC	50
Thr <sup>117</sup> ->Ala <sup>117</sup>	cebador 5'-ATGCCAAATTGCAGTAGCAAAG	51
	cebador 3'-CTTTGCTACTGCAATTTGGCAACA	52
Asp <sup>110</sup> ->Ala <sup>110</sup>	cebador 5'-ATCAGCTACTGCTAGCTGCAGA	53
	cebador 3'-TCTGCAGCTAGCAGTAGCTGACT	54
Gln <sup>21</sup> ->Ala <sup>21</sup>	cebador 5'-TTACGAACCGCTTCCAGACATT	55
	cebador 3'-AATGTCTGGAAGCGGTTTCGTAAAAT	56
Asp <sup>113</sup> ->Ala <sup>113</sup>	cebador 5'-GTAGCAAATGCAGCTACATCTA	57
	cebador 3'-TAGATGTAGCTGCATTTGCTACTAC	58

His<sup>53</sup>->Ala<sup>53</sup> cebador 5'-CCAAGAGAAGCACCCAGCAG 59  
 cebador 3'-CTGCTGGGTGCTTCTCTTGGGA 60

Para cada compuesto análogo, se usó el siguiente cebador de flanqueo 5':

5'-CACTGGCGGTGATAATGAGC 61

5

Para cada compuesto análogo, se usa el siguiente cebador de flanqueo 3':

3'-GGTCATTACGGACCGGATC 62

10 1. Construcción de una mutación doble

15 Para preparar el compuesto análogo Gln<sup>12,21</sup>->Glu<sup>12,21</sup> de G-CSF, se llevaron a cabo dos multiplicaciones de ADN diferentes para crear las dos mutaciones de ADN. El ADN molde usado fue la secuencia de la Figura 1 más ciertas regiones de flanqueo (procedentes de un plásmido que contiene la región de codificación de G-CSF). Las secuencias exactas se exponen más adelante. Cada una de las dos reacciones de multiplicación de ADN se llevó a cabo utilizando un aparato Perkin Elmer/Cetus para ciclos térmicos para ADN. La mezcla de reacción de 40  $\mu$ l consistía en tampón 1x (Cetus) para reacción en cadena de la polimerasa (PCR), 0,2 mM de cada uno de los 4 dXTP (Cetus), 50 picomoles de cada oligonucleótido cebador, 2 ng de ADN molde para G-CSF (en un vector plasmídico) y 1 unidad de polimerasa Taq (Cetus). El proceso de multiplicación se llevó a cabo a lo largo de 30 ciclos. Cada ciclo consistía en 1 minuto a 94 °C, 2 minutos a 50 °C y 3 minutos a 72 °C.

20

En la multiplicación "A" de ADN se usaron los oligonucleótidos:

25 5' CGACTGGCGGTGATACTGAGC 3' (Sec ID 63) y

5' AGCAGAAAGCTTTCCGGCAGAGAAGAAGCAGGA 3' (Sec ID 64)

25

En la multiplicación "B" de ADN se usaron los oligonucleótidos:

30 5' GCCCGCAAAGCTTTCTGCTGAAATGTCTGGAAAGAGGTTCCGTA AAAATCCAGGGCTGA 3' (Sec ID 65) y

5' CTGGAATGCAGAAGCAAATGCCGGCATAGCACCTTCAGTCGGTTGCAGAGCTGGTGCCA 3' (Sec ID 66)

35

A partir del producto de ADN de doble cadena y 109 pares de bases, obtenido después de la multiplicación "A" de ADN, se cortó y aisló un fragmento Xba I a Hind III de ADN, de 64 pares de bases, que contenga la mutación Gln<sup>12</sup>->Glu<sup>12</sup> de ADN. A partir del producto de ADN de doble cadena y 509 pares de bases, obtenido después de la multiplicación "B" de ADN, se cortó y aisló un fragmento Hind III a Bsm I de ADN, de 197 pares de bases, que contenía la mutación Gln<sup>21</sup>->Glu<sup>21</sup> de ADN.

40

Los fragmentos "A" y "B" se ligaron entre sí con un fragmento Xba I a Bsm I, de 4,8 kilopares de bases, del vector plasmídico de ADN. La mezcla de ligación consistía en fragmentos de restricción de ADN equimolares, tampón de ligación (Tris-HCl 25 mM, pH de 7,8, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 2 mM, rATP 0,5 mM, y 100  $\mu$ g/ml de albúmina sérica bovina) y ADN ligasa de T4, y fue incubada a 14°C durante la noche. El ADN ligado fue luego transformado en células de *E. coli* FMS mediante electroporación, utilizando un aparato Gene Pulsar de BioRad (BioRad, Richmond, California, EE.UU.). Se aisló un clon y, secuenciando el ADN, se verificó que la construcción plasmídica contenía las dos mutaciones. Este vector "intermedio" contenía además una delección de un fragmento Bsm I a Bsm I de ADN, de 193 pares de bases. El vector plasmídico final se construyó por ligación y transformación (del modo anteriormente descrito) de fragmento de ADN obtenido al cortar y aislar un fragmento Sst I a AmbI de ADN, de 2 kilopares de bases (kpb), procedente del vector intermedio, un fragmento Sst I a EcoR I de ADN, de 2,8 kpb, procedente del vector plasmídico, y un fragmento BamH I a EcoR I de ADN, de 360 pb, procedente del vector plasmídico. Se verificó la construcción final sometiendo el gen de G-CSF a secuenciación de ADN. Se desarrollaron los cultivos, se recolectaron las células, y se purificaron los compuestos análogos de G-CSF del modo expuesto más adelante.

45

50

55

Como se indico anteriormente, puede usarse cualquier combinación de técnicas de mutagénesis para generar un ácido nucleico de compuesto análogo de G-CSF (y el producto de expresión) que tenga una alteración o más de una. Los dos ejemplos anteriores, en los que se usa una mutagénesis basada en M13 y una mutagénesis basada en



multiplicación génica, son ilustrativos.

#### E. Expresión de ADN de compuesto análogo de G-CSF

5 Los ADN de compuestos análogos de G-CSF fueron luego puestos en un vector plasmídico y fueron usados para transformar la cepa FMS de *E. coli* (ATCC n° 53911). Los presentes ADN de compuestos análogos de G-CSF, contenidos en plásmidos y en células bacterianas huésped, están disponibles en la American Type Culture Collection (Colección Americana de Cultivos Tipo), Rockville, Maryland, EE.UU., y las denominaciones de acceso se indican más adelante.

10 Se desarrollaron cultivos de 1 litro en caldo de cultivo que contenía 10 g de triptona, 5 g de extracto de levadura y 5 g de NaCl, a 30°C, hasta que se alcanzó una densidad de 0,5 para A<sup>600</sup>, momento en que fueron rápidamente calentados a 42°C. Los matraces se dejaron con sacudimiento continuo durante tres horas.

15 Pueden utilizarse también otras células huésped procariontas o eucariotas, tales como otras células, cepas o especies bacterianas, células de animal mamífero en cultivo (COS, CHO u otros tipos), células, órganos multicelulares u organismos de insectos, y células, órganos multicelulares u organismos de plantas, y un facultativo experto reconocerá el huésped apropiado. Los presentes compuestos análogos de G-CSF y las composiciones relacionadas pueden también prepararse sintéticamente, tal como, por ejemplo, mediante métodos de síntesis  
20 metódica en fase sólida o mediante otras técnicas de fabricación química. Otros sistemas de clonación y de expresión serán evidentes para los expertos en la técnica.

#### F. Purificación de proteína de compuesto análogo de G-CSF

25 Se recogieron las células mediante centrifugación (10.000 x G, 20 minutos, S<sup>o</sup>c.). Se re suspendió el sedimento de centrifugación (normalmente 5 gramos) en 30 ml de DTT 1 mM y se hizo pasar tres veces la suspensión a través de una célula francesa de presión, a 68.948 kPa. Se centrifugo la suspensión de células rotas a 10.000 x G durante 30 minutos, se separo el sobrenadante y se re suspendió el sedimento de centrifugación en 30-40 ml de agua. Se volvió a centrifugar esta suspensión a 10.000 x G durante 30 minutos, y se disolvió el sedimento de centrifugación en 25 ml  
30 de Sarkozy al 2 % y Tris 50 mM con un pH de 8. Se añadió sulfato de cobre hasta una concentración de 40 µM y se dejo la mezcla en agitación durante al menos 15 horas a 15-25°C. Luego se centrifugo la mezcla a 20.000 x G durante 30 minutos. Se sometió la mezcla de proteína solubilizada resultante a una dilución cuádruple con Tris 13,3 mM, pH de 7,7, se separo el Sarkosyl y luego se aplicó el sobrenadante a una columna de DEAE-celulosa (Whatman DE-52) equilibrada en Tris 20 mM, pH de 7,7. Tras la carga y el lavado de la columna con el mismo tampón, los  
35 compuestos análogos fueron efluídos con Tris 20 mM/NaCl (en una concentración de entre 35 mM y 100 mM dependiendo del compuesto análogo, como se indica más adelante), pH de 7,7. Para la mayoría de los compuestos análogos, el pH del producto de elución de la columna de DEAE fue ajustado a 5,4 con ácido acético al 50%, y dicho producto de elución fue diluido, cuando fue necesario (para obtener la conductividad apropiada), con acetato sódico 5 mM, pH de 5,4. Luego se cargo la disolución en una columna de CM-Sepharose equilibrada en acetato sódico 20  
40 mM, pH de 5,4. Luego se lavo la columna con NaAc 20 mM, pH de 5,4, hasta que la absorbancia a 280 nm fue aproximadamente cero. El compuesto análogo de G-CSF fue luego eluido con acetato sódico/NaCl en concentraciones como las descritas más adelante en la Tabla 4. Para los compuestos análogos no aplicados a la columna de CM-Sepharose, los productos de elución de la columna de DEAE fueron dializados directamente en un  
45 tampón de NaAc 10 mM, pH de 4,0. Los compuestos análogos de G-CSF purificados fueron luego adecuadamente aislados para su análisis *in vitro*. Como se indicó anteriormente, las concentraciones salinas usadas para eluir los compuestos análogos variaron. A continuación se indican las concentraciones salinas para la columna de DEAE-celulosa y para la columna de CM-Sepharose:

TABLA 4  
Concentraciones salinas

Compuesto análogo	DEAE-celulosa	CM-Sepharose
Lys <sup>17</sup> →Arg <sup>17</sup>	35 mM	37,5 mM
Lys <sup>24</sup> →Arg <sup>24</sup>	35 mM	37,5 mM
Lys <sup>35</sup> →Arg <sup>35</sup>	35 mM	37,5 mM
Lys <sup>41</sup> →Arg <sup>41</sup>	35 mM	37,5 mM
Lys <sup>17,24,35</sup> →Arg <sup>17,24,35</sup>	35 mM	37,5 mM
Lys <sup>17,35,41</sup> →Arg <sup>17,35,41</sup>	35 mM	37,5 mM
Lys <sup>24,35,41</sup> →Arg <sup>24,35,41</sup>	35 mM	37,5 mM
Lys <sup>17,24,35,41</sup> →Arg <sup>17,24,35,41</sup>	35 mM	37,5 mM
Lys <sup>17,24,41</sup> →Arg <sup>17,24,41</sup>	35 mM	37,5 mM
Gln <sup>68</sup> →Glu <sup>68</sup>	60 mM	37,5 mM
Cys <sup>37,43</sup> →Ser <sup>37,43</sup>	40 mM	37,5 mM
Gln <sup>26</sup> →Ala <sup>26</sup>	40 mM	40 mM
Gln <sup>174</sup> →Ala <sup>174</sup>	40 mM	40 mM
Arg <sup>170</sup> →Ala <sup>170</sup>	40 mM	40 mM
Arg <sup>167</sup> →Ala <sup>167</sup>	40 mM	40 mM
Supresión 167*	n.d.	n.d.
Lys <sup>41</sup> →Ala <sup>41</sup>	160 mM	40 mM
His <sup>44</sup> →Lys <sup>44</sup>	40 mM	60 mM
Glu <sup>47</sup> →Ala <sup>47</sup>	40 mM	40 mM
Arg <sup>23</sup> →Ala <sup>23</sup>	40 mM	40 mM
Lys <sup>24</sup> →Ala <sup>24</sup>	120 mM	40 mM
Glu <sup>20</sup> →Ala <sup>20</sup>	40 mM	60 mM
Asp <sup>28</sup> →Ala <sup>28</sup>	40 mM	80 mM
Met <sup>127</sup> →Glu <sup>127</sup>	80 mM	40 mM
Met <sup>138</sup> →Glu <sup>138</sup>	80 mM	40 mM
Met <sup>127</sup> →Leu <sup>127</sup>	40 mM	40 mM
Met <sup>138</sup> →Leu <sup>138</sup>	40 mM	40 mM
Cys <sup>18</sup> →Ala <sup>18</sup>	40 mM	37,5 mM
Gln <sup>12,21</sup> →Glu <sup>12,21</sup>	60 mM	37,5 mM
Gln <sup>12,21,68</sup> →Glu <sup>12,21,68</sup>	60 mM	37,5 mM
Glu <sup>20</sup> →Ala <sup>20</sup> , Ser <sup>13</sup> →Gly <sup>13</sup>	40 mM	80 mM
Met <sup>127,138</sup> →Leu <sup>127,138</sup>	40 mM	40 mM
Ser <sup>13</sup> →Ala <sup>13</sup>	40 mM	40 mM
Lys <sup>17</sup> →Ala <sup>17</sup>	80 mM	40 mM
Gln <sup>121</sup> →Ala <sup>121</sup>	40 mM	60 mM
Gln <sup>21</sup> →Ala <sup>21</sup>	50 mM	Gradiente de 0-150 mM
His <sup>44</sup> →Ala <sup>44**</sup>	40 mM	n.d.
His <sup>53</sup> →Ala <sup>53**</sup>	50 mM	n.d.
Asp <sup>110</sup> →Ala <sup>110**</sup>	40 mM	n.d.
Asp <sup>113</sup> →Ala <sup>113**</sup>	40 mM	n.d.
Thr <sup>117</sup> →Ala <sup>117**</sup>	50 mM	n.d.
Asp <sup>28</sup> →Ala <sup>28,</sup>	50 mM	n.d.
Asp <sup>110</sup>		
Ala <sup>110**</sup>		
Glu <sup>124</sup> →Ala <sup>124**</sup> ,	40 mM	40 mM

5 \* No se dispone de datos para la supresión 167.

\*\* Para estos compuestos análogos, solo se usó la columna de DEAE-celulosa en la purificación.

10 Los anteriores métodos de purificación son ilustrativos, y un facultativo experto reconocerá que se dispone de otros medios para obtener los presentes compuestos análogos de G-CSF.

#### G. Ensayos biológicos

Independientemente de que métodos se usaran para crear los presentes compuestos análogos de G-CSF, los

compuestos análogos fueron sometidos a ensayos de actividad biológica. Se llevaron a cabo ensayos con timidina tritiada para determinar el grado de división celular. Sin embargo, pueden usarse otros ensayos biológicos para determinar la actividad deseada. Ensayos biológicos tales como el ensayo relativo a la capacidad para inducir diferenciación terminal en la línea celular leucémica WEHI-3B (D+) de ratón también proporcionan una indicación de la actividad del G-CSF (véase Nicola *et al.*, Blood 54: 614-27 (1979)). Pueden usarse otros ensayos *in vitro* para determinar la actividad biológica (véase Nicola, Annu. Rev. Biochem. 58: 45-77 (1989)). En general, la prueba de actividad biológica debería proporcionar un análisis del resultado deseado, tal como un aumento o una disminución de actividad biológica (en comparación con la del G-CSF no alterado), una actividad biológica diferente (en comparación con la del G-CSF no alterado), un análisis de la afinidad por el receptor, o un análisis de la semivida sérica. La lista estado incompleta, y los expertos en la técnica reconocerían otros ensayos útiles para analizar el resultado final deseado.

El ensayo con <sup>3</sup>H-timidina se llevó a cabo usando métodos estándares. Se obtuvo medula ósea de hembras de ratón Balb C sacrificadas. Las células de medula ósea fueron brevemente suspendidas, separadas por centrifugación, y resuspendidas en un medio de cultivo. Se puso una parte alícuota de 160 <sup>3</sup>H, que contenía aproximadamente 10.000 células, en cada pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos. Se añadió una muestra del compuesto análogo purificado de G-CSF (del modo anteriormente preparado) a cada pocillo y se realizó una incubación de 68 horas. Se añadió timidina tritiada a los pocillos y se dejaron las mezclas en incubación durante 5 horas más. Después del periodo de incubación de 5 horas, las células fueron recolectadas, separadas por filtración y lavadas a fondo. Se añadieron los filtros a viales que con teman fluido de centelleo. Se contaron las emisiones beta (contador de centelleo Batallante de LKB). Se analizaron los patrones y los compuestos análogos por triplicado, y las muestras con valores que caían sustancialmente por encima o por debajo de la curva del patrón se reanalizaron con la dilución apropiada. Los resultados aquí presentados son la media de los datos triplicados del compuesto análogo con respecto a los resultados del patrón de G-CSF humano recombinante no alterado.

#### H. Análisis por HPLC

Se sometieron muestras purificadas del compuesto análogo a cromatografía líquida a alta presión. Aunque la posición del pico en una columna de HPLC en fase inversa no es una indicación definitiva de similitud estructural entre dos proteínas, los compuestos análogos que tienen tiempos de retención similares pueden tener el mismo tipo de interacciones hidrófobas con la columna de HPLC que la molécula no alterada. Esto es una indicación de una estructura global similar.

Se analizaron muestras del compuesto análogo y del G-CSF humano recombinante no alterado en una columna (0,46 x 25 cm) Vydac 214TP54 de fase inversa (Separations Group Incorporated, Hesperia, California, EE.UU.). Las muestras de G-CSF análogo purificado se prepararon en una disolución de acetato 20 mM y NaCl 40 mM tamponada en un pH de 5,2, en una concentración final de 0,1 mg/ml a 5 mg/ml dependiendo de cómo se comportara el compuesto análogo en la columna. Se cargaron cantidades variables (dependiendo de la concentración) en la columna de HPLC, la cual había sido equilibrada con una disolución acuosa que contenga isopropanol al 1%, acetonitrilo al 52,8% y trifluoroacetato (TFA) al 0,38%. Las muestras fueron sometidas a un gradiente de 0,86%/minuto de acetonitrilo, y TFA al 0,002%.

#### I. Resultados

Además adelante se presentan los resultados de los ensayos biológicos anteriores y el análisis por HPLC. La actividad biológica es el valor medio de los datos triplicados y se presenta como un porcentaje de la del patrón testigo (G-CSF no alterado). La posición relativa del pico en HPLC es la posición del pico de G-CSF análogo con respecto a la del pico del patrón testigo (G-CSF no alterado). Los símbolos "+" y "-" indican si el pico del compuesto análogo en HPLC se adelantaba o retrasaba con respecto al pico del patrón testigo (en minutos). No se analizaron todas las variantes en cuanto a la posición relativa del pico en HPLC, y solo las así analizadas se incluyen más adelante. También se presentan las denominaciones de la Colección Americana de Cultivos Tipo para las células huésped de *E. coli* que contienen los ácidos nucleico que codifican los presentes compuestos análogos, como se prepararon anteriormente.

TABLA 5

Sec ID	Variante	Compuesto análogo	Pico relativo en HPLC	n° de ATCC	% de la actividad normal del G-CSF
67	1	Lys <sup>17</sup> ->Arg <sup>17</sup>	n.d.	69184	n.d.
68	2	Lys <sup>24</sup> ->Arg <sup>24</sup>	n.d.	69185	n.d.
69	3	Lys <sup>35</sup> ->Arg <sup>35</sup>	n.d.	69186	n.d.
70	4	Lys <sup>41</sup> ->Arg <sup>41</sup>	n.d.	69187	n.d.
71	5	Lys <sup>17,24,35</sup> ->Arg <sup>17,24,35</sup>	n.d.	69189	n.d.
72	6	Lys <sup>17,35,41</sup> ->Arg <sup>17,35,41</sup>	n.d.	69192	n.d.
73	7	Lys <sup>24,35,41</sup> ->Arg <sup>24,35,41</sup>	n.d.	69191	n.d.
74	8	Lys <sup>17,24,35,41</sup> ->Arg <sup>17,24,35,41</sup>	n.d.	69193	n.d.
75	9	Lyss <sup>17,24,41</sup> ->Arg <sup>17,24,41</sup>	n.d.	69190	n.d.
76	10	Gln <sup>68</sup> ->Glu <sup>68</sup>	n.d.	69196	n.d.
77	11	Cys <sup>37,43</sup> ->Ser <sup>37,43</sup>	n.d.	69197	n.d.
78	12	Gln <sup>26</sup> ->Ala <sup>26</sup>	+0,96	69201	51%
79	13	Gln <sup>174</sup> ->Ala <sup>174</sup>	+0,14	69202	100%
80	14	Arg <sup>170</sup> ->Ala <sup>170</sup>	+0,78	69203	100%
81	15	Arg <sup>167</sup> ->Ala <sup>167</sup>	+0,54	69204	110%
82	16	Supresión 167	-0,99	69207	n.d.
83	17	Lys <sup>41</sup> ->Ala <sup>41</sup>	+0,25	69208	81%
84	18	His <sup>44</sup> ->Lys <sup>44</sup>	-1,53	69212	70%
85	19	Glu <sup>47</sup> ->Ala <sup>47</sup>	+0,14	69205	0%
86	20	Arg <sup>23</sup> ->Ala <sup>23</sup>	-0,03	69206	31%
87	21	Lys <sup>24</sup> ->Ala <sup>24</sup>	+1,95	69213	0%
88	22	Glu <sup>20</sup> ->Ala <sup>20</sup>	-0,07	69211	0%
89	23	Asp <sup>28</sup> ->Ala <sup>28</sup>	-0,30	69210	147%
90	24	Met <sup>127</sup> ->Glu <sup>127</sup>	n.d.	69223	n.d.
91	25	Met <sup>138</sup> ->Glu <sup>138</sup>	n.d.	69222	n.d.
92	26	Met <sup>127</sup> ->Leu <sup>127</sup>	n.d.	69198	n.d.
93	27	Met <sup>138</sup> ->Leu <sup>138</sup>	n.d.	69199	n.d.
94	28	Cys <sup>18</sup> ->Ala <sup>18</sup>	n.d.	69188	n.d.
95	29	Gln <sup>12,21</sup> ->Glu <sup>12,21</sup>	n.d.	69194	n.d.
96	30	Gln <sup>12,21,68</sup> ->Glu <sup>12,21,68</sup>	n.d.	69195	n.d.
97	31	Glu <sup>20</sup> ->Ala <sup>20</sup> ; Ser <sup>13</sup> ->Gly <sup>13</sup>	+1,74	69209	0%
98	32	Met <sup>127,138</sup> ->Leu <sup>127,138</sup>	+1,43	69200	98%
99	33	Ser <sup>13</sup> ->Ala <sup>13</sup>	0	69221	110%
100	34	Lys <sup>17</sup> ->Ala <sup>17</sup>	+0,50	69226	70%
101	35	Gln <sup>121</sup> ->Ala <sup>121</sup>	+2,7	69225	100%
102	36	Gln <sup>21</sup> ->Ala <sup>21</sup>	+0,63	69217	9,6%
103	37	His <sup>44</sup> ->Ala <sup>44</sup>	+1,52	69215	10,8%
104	38	His <sup>53</sup> ->Ala <sup>53</sup>	+0,99	69219	8,3%
105	39	Asp <sup>110</sup> ->Ala <sup>110</sup>	+1,97	69216	29%
106	40	Asp <sup>113</sup> ->Ala <sup>113</sup>	-0,34	69218	0%
107	41	Thr <sup>117</sup> ->Ala <sup>117</sup>	+0,4	69214	9,7%
108	42	Asp <sup>28</sup> ->Ala <sup>28</sup> ; ->Ala <sup>110</sup>	+3,2	69220	20,6%
109	43	Glu <sup>124</sup> ->Ala <sup>124</sup>	+0,16	69224	75%
110	44	Phe <sup>114</sup> ->Val <sup>114</sup> , T <sup>117</sup> ->A <sup>117</sup> **	+0,53		0%

5 \*\* Este compuesto análogo fue aparentemente el resultado de un error inadvertido en el oligonucleótido que se uso para preparar el número 41 anterior (Thr<sup>117</sup>->Ala<sup>117</sup>) y, por lo tanto, se preparó mediante un procedimiento idéntico al usado para ese compuesto análogo.  
n.d. indica datos "no disponibles".

### 1. Identificación de las relaciones entre estructura y función

El primer paso usado para diseñar los presentes compuestos análogos fue determinar que grupos son necesarios para la integridad estructural de la molécula de G-CSF. Esto se hizo a nivel de restos de aminoácido, aunque el nivel atómico esta también disponible para el análisis. La modificación de los restos necesarios para la integridad estructural da lugar a un cambio de la estructura global de la molécula de G-CSF. Esto puede ser deseable o no dependiendo del compuesto análogo que se quiera producir. Los presentes ejemplos de trabajo se diseñaron para mantener la integridad estructural global de la molécula de G-CSF con el fin de mantener la unión del compuesto análogo al receptor de G-CSF (como se utiliza más adelante en esta sección, "receptor de G-CSF" se refiere al receptor natural de G-CSF que se halla en las células hematopoyéticas). Se supuso, y se confirmó mediante los estudios aquí presentados, que la unión al receptor de G-CSF es un paso necesario para al menos una actividad biológica, según se determinó mediante los ensayos biológicos anteriores.

Como puede verse en las figuras, el G-CSF (aquí, net-G-CSF humano recombinante) es un haz de 4 hélices alfa antiparalelas con giro a la izquierda, y con unas dimensiones globales de 450 nm x 300 nm x 240 nm. Las cuatro hélices del haz son denominadas hélices A, B, C y D, y sus bucles de conexión son conocidos como bucles AB, BC y CD. Los ángulos de paso de las hélices están comprendidos en el intervalo de  $-167,5^\circ$  a  $-159,4^\circ$ . Las hélices A, B y C son rectas, mientras que la hélice D contiene dos tipos de características estructurales en Gly 150 y Ser 160 (del met-G-CSF humano recombinante). En conjunto, la molécula de G-CSF es un haz de cuatro hélices conectadas en serie por bucles externos. Esta información estructural fue luego correlacionada con la información funcional conocida. Se supo que pueden modificarse los restos (incluyendo la metionina de la posición 1) 47, 23, 24, 20, 21, 44, 53, 113, 1-10, 28 y 114, y que el efecto sobre la actividad biológica sería sustancial.

La mayoría de las mutaciones individuales que redujeron la actividad biológica se centraban alrededor de dos regiones del G-CSF que están separadas por 300 nm y están situadas en diferentes caras del haz de cuatro hélices. En una región están implicadas interacciones entre la hélice A y la hélice D. Esto es adicionalmente confirmado por la presencia de puentes salinos en la molécula no alterada, del modo siguiente:

Átomo	Hélice	Átomo	Hélice	Distancia
Arg 170 N1	D	Tyr 166 OH	A	3,3
Tyr 166 OH	D	Arg 23 N2	A	3,3
Glu 163 OE1	D	Arg 23 N1	A	2,8
Arg 23 N1	A	Gln 26 OE1	A	3,1
Gln 159 NE2	D	Gln 26 O	A	3,3

Las distancias aquí presentadas son para la molécula A, como se indica en la Figura 5 (en la que tres moléculas de G-CSF cristalizaron juntas y fueron denominadas A, B y C). Como puede verse, hay una red de puentes salinos entre la hélice A y la hélice D, que actúan estabilizando la estructura de la hélice A y, por lo tanto, afectan a la estructura global de la molécula de G-CSF.

La zona que se centra alrededor de los restos Glu 20, Arg 23 y Lys 24 se halla en la cara hidrófila de la hélice A (restos 20-37). La sustitución de los restos de las posiciones 20 y 23 por un resto de alanina no cargado dio lugar a tiempos de retención similares en HPLC, lo que indica similitud de estructura. La alteración de estos sitios altero la actividad biológica (como viene indicado por los ensayos presentes). La sustitución en Lys 24 alteró la actividad biológica, pero no dio lugar a tiempos de retención similares en HPLC como ocurrió con las otras dos alteraciones.

El segundo sitio en que una alteración redujo la actividad biológica implica a la hélice AB. El cambio de la glutamina de la posición 47 por alanina (anterior compuesto análogo n<sup>o</sup> 19) redujo la actividad biológica (en el ensayo de incorporación de timidina) hasta cero. La hélice AB es predominantemente hidrófoba salvo en los extremos amónico y carboxílico; contiene una vuelta de una hélice 3<sup>10</sup>. Hay dos histidinas en cada extremo (His 44 e His 56), y un glutamato adicional en el resto 46 que tiene la posibilidad de formar un puente salino con His 44. El análisis espectrográfico infrarrojo por transformada de Fourier (FT-IR) del compuesto análogo sugiere que este compuesto análogo es estructuralmente similar a la molécula no alterada de G-CSF recombinante.

Otro análisis mostró que este compuesto análogo no cristalizaría bajo las mismas condiciones que la molécula recombinante no alterada.

Las alteraciones en el extremo carboxílico (Gln 174, Arg 167 y Arg 170) ejercieron un efecto pequeño sobre la actividad biológica. Por contraste, la supresión de los ocho últimos restos (167-175) redujo la actividad biológica. Estos resultados pueden indicar que la supresión desestabiliza la estructura global, lo que impide que la muteína se una apropiadamente al receptor de G-CSF (y, de ese modo, inicie la transducción de señales).

Generalmente, para el núcleo interno de G-CSF (el haz interno de cuatro hélices que carece de los bucles externos), los restos internos hidrófobos son esenciales para la integridad estructural. Por ejemplo, en la hélice A, los restos hidrófobos internos son (estando metionina en la posición 1) Phe 14, Cys 18, Val 22, Ile 25, Ile 32 y Leu 36. Generalmente, para el núcleo interno de G-CSF (el haz interno de cuatro hélices que carece de los bucles externos), los restos internos hidrófobos son esenciales para la integridad estructural. Por ejemplo, en la hélice A, los restos hidrófobos internos son (estando metionina en la posición 1, como en la Figura 1) Phe 14, Cys 18, Val 22, Ile 25, Ile 32 y Leu 36. Los demás restos hidrófobos (de nuevo con Met en la posición 1) son: hélice B: Ala 72, Leu 76, Leu 79, Leu 83, Tyr 86, Leu 90 y Leu 93; hélice C: Leu 104, Leu 107, Val 111, Ala 114, Ile 118 y Met 122; y hélice D: Val 154, Val 158, Phe 161, Val 164, Val 168 y Leu 172.

Los anteriores datos de actividad biológica, procedentes de los compuestos análogos de G-CSF actualmente preparados, demuestran que las modificaciones de los bucles externos afectan menos a la estructura global del G-CSF. Los bucles preferidos para la preparación de compuestos análogos son el bucle AB y el bucle CD. Los bucles son estructuras relativamente flexibles en comparación con las hélices. Los bucles pueden contribuir a la proteólisis de la molécula. El G-CSF actúa de forma relativamente rápida *in vivo* ya que el papel que desempeña la molécula es generar una respuesta a un estímulo biológico, es decir, estimular selectivamente neutrófilos. La velocidad de recambio del G-CSF es también relativamente elevada. La flexibilidad de los bucles puede proporcionar un "asa" para que las proteasas ataquen a la molécula y la inactiven. Puede llevarse a cabo una modificación de los bucles para impedir la degradación por proteasas, pero sin que se produzca pérdida alguna de actividad biológica (por medio de la retención de la estructura global del G-CSF no modificado).

Este fenómeno no se limita probablemente a la molécula de G-CSF, sino que puede ser también común a las demás moléculas con estructuras globales similares conocidas, tales como las presentadas en la Figura 2. La alteración del bucle externo de, por ejemplo, hGH, interferón  $\gamma$ , IL-2, GM-CSF e IL-4 puede proporcionar el mínimo cambio a la estructura global. Los bucles externos de la molécula de GM-CSF no son tan flexibles como los hallados en la molécula de G-CSF, y esto puede indicar una vida sérica más prolongada, lo que es coherente con la mayor actividad biológica del GM-CSF. Por consiguiente, los bucles externos del GM-CSF pueden ser modificados liberando los bucles externos de la estructura de lamina beta, lo que puede hacer que los bucles sean más flexibles (similares a los del G-CSF) y, por lo tanto, que la molécula sea más susceptible a la degradación por proteasas (y, de este modo, aumentar la velocidad de recambio).

La alteración de estos bucles externos puede ser efectuada estabilizando los bucles mediante su conexión a una o más de las hélices internas. Los medios de conexión, tales como la formación de una lámina beta, un puente salino, un enlace disulfuro o interacciones hidrófobas, son conocidos por los expertos en la técnica, y están disponibles otros medios. Además, puede efectuarse la supresión de uno o más grupos, tal como de uno o más restos de aminoácido o de porciones de los mismos, para preparar una molécula abreviada y, de este modo, eliminar ciertas partes de los bucles externos.

Por lo tanto, mediante la alteración de los bucles externos, preferiblemente del bucle AB (aminoácidos 58-72 de r-hu-met-G-CSF) o el bucle CD (aminoácidos 119 a 145 de r-hu-met-G-CSF), y menos preferiblemente del extremo amónico (aminoácidos 1-10), se puede modificar la función biológica sin eliminar la unión del G-CSF al receptor de G-CSF. Por ejemplo, se puede: (1) aumentar la semivida (o, por ejemplo, preparar una forma de dosificación oral) de la molécula de G-CSF, por ejemplo, disminuyendo la capacidad de las proteasas para actuar sobre la molécula de G-CSF o añadiendo modificaciones químicas a la molécula de G-CSF, tales como una o más moléculas de polietilenglicol o revestimientos entéricos para formulación oral que actuarán cambiando ciertas características de la molécula de G-CSF como las anteriormente descritas, tal como aumentar la semivida sérica u otra semivida o disminuir la antigenicidad; (2) preparar una molécula híbrida, tal como combinar G-CSF con parte, o la totalidad, de otra proteína, tal como otra citoquina u otra proteína que efectúe la transducción de señales mediante acceso a la célula por medio de un mecanismo de transporte de G-CSF-receptor de G-CSF; o (3) aumentar la actividad biológica en cuanto a, por ejemplo, la capacidad para estimular selectivamente neutrófilos (en comparación con una molécula de G-CSF no modificada). Esta lista no se limita a los ejemplos anteriores.

Otro aspecto observado a partir de los datos anteriores es que la estabilización de las interacciones superficiales puede afectar a la actividad biológica. Esto resulta evidente tras comparar los compuestos análogos 23 y 40. El compuesto análogo 23 contiene la sustitución del resto de asparagina cargado de la posición 28 por el resto de alanina de carga neutra en esa posición, y dicha sustitución dio lugar a un aumento de actividad biológica del 50 % (según se midió mediante los descritos ensayos de incorporación de timidina). El resto de asparagina de la posición 28 presenta una interacción superficial con el resto de asparagina de la posición 113; ya que ambos restos están negativamente cargados, hay una cierta cantidad de inestabilidad (debida a la repulsión de grupos de igual carga). Sin embargo, cuando la asparagina de la posición 113 es sustituida por una alanina de carga neutra, la actividad biológica cae hasta cero (en el presente sistema analítico). Esto indica que la asparagina de la posición 113 es crítica para la actividad biológica, y la eliminación de la asparagina de la posición 28 sirve para aumentar el efecto que posee la asparagina de la posición 113.

Basándose en los anteriores compuestos análogos preparados y en la estructura del G-CSF, se determinaron también los dominios requeridos para la unión al receptor de G-CSF. El dominio de unión al receptor de G-CSF esta

situado en los restos (siendo metionina la posición 1) 11-57 (entre las hélices A y AB) y 100-118 (entre las hélices B y C). Cambiando la estructura de los bucles externos y dejando intactos los dominios de unión al receptor, se pueden preparar también moléculas abreviadas capaces de unirse a un receptor de G-CSF e iniciar la transducción de señales para estimular selectivamente neutrófilos.

Se han identificado los restos esenciales para la actividad biológica y, probablemente, para la unión al receptor de G-CSF o la transducción de señales. Dos sitios distintos están situados en dos regiones diferentes de la estructura secundaria. El aquí llamado "Sitio A" está situado en una hélice que está constreñida por contactos de puente salino entre dos miembros diferentes del haz de hélices. El segundo sitio, el "Sitio B", está situado en una hélice relativamente más flexible, la hélice AB. La hélice AB es potencialmente más sensible a cambios locales de pH, a causa del tipo y la posición de los restos de los extremos carboxílico y amónico. El valor funcional de esta hélice flexible puede ser importante en un ajuste conformacionalmente inducido cuando se produce la unión al receptor de G-CSF. Además, también se indica que la parte extendida de la hélice D es un dominio de unión al receptor de G-CSF, como se determinó mediante análisis mutacional directo y análisis comparativo indirecto de estructuras proteicas. La supresión del extremo carboxílico terminal de r-hu-met-G-CSF reduce la actividad, como ocurre con hGH (véase Cunningham y Wells, *Science* 244: 1.081-1.084 (1989)). Citoquinas que tienen estructuras similares, tales como IL-6 y GM-CSF, y una TOPOLOGÍA similar implicada también centran su actividad biológica a lo largo del extremo carboxílico de la hélice D (véase Bazan, *Immunology Today* 11: 350-354 (1990)).

Una comparación entre G-CSF y hGH en cuanto a las estructuras y la posición de los determinantes de la unión al receptor de G-CSF sugiere que ambas moléculas tienen medios similares para la transducción de señales. Para la hGH se han identificado dos sitios diferentes de unión al receptor de G-CSF (De Vos *et al.*, *Science* 255: 306-32 (1991)). Uno de estos sitios de unión (llamado "Sitio I") está formado por restos de las caras expuestas de la hélice 1 de hGH, la región de conexión entre las hélices 1 y 2, y la hélice 4. El segundo sitio de unión (llamado "Sitio II") está formado por restos superficiales de la hélice 1 y la hélice 3.

Los determinantes de la unión al receptor de G-CSF identificados para el G-CSF están situados en las mismas posiciones relativas que los identificados para la hGH. El sitio de unión al receptor de G-CSF, situado en la región conectiva entre las hélices A y B, en la hélice AB (Sitio A), ocupa una posición similar a la presentada para un pequeño trozo de hélice (restos 38-47) de la hGH. Una sola mutación puntual en la hélice AB del G-CSF reduce significativamente la actividad biológica (según se determinó en los ensayos presentes), lo que indica la función en una interfase del receptor de G-CSF/ligando. La unión del receptor de G-CSF puede desestabilizar la naturaleza helicoidal  $3^{10}$  de esta región e inducir un cambio conformacional que mejore la energía de enlace del complejo de ligando/receptor de G-CSF.

En el complejo del receptor de hGH, la primera hélice del haz cede restos a los dos sitios de unión requeridos para que dimerice el receptor de hGH. Por medio del análisis mutacional de la correspondiente hélice del G-CSF (hélice A), se han identificado tres restos que son necesarios para la actividad biológica. De estos tres restos, Glu 20 y Arg 24 se extienden por una cara del haz de hélices hacia la hélice C, mientras que la cadena lateral de Arg 23 (en dos de las tres moléculas de la unidad asimétrica) apunta a la cara del haz hacia la hélice D. La posición de las cadenas laterales de estos restos biológicamente importantes indica que, similarmente a la hGH, el G-CSF puede tener un segundo sitio de unión al receptor de G-CSF, situado a lo largo de la interfase entre la hélice A y la hélice C. Por contraste con la molécula de hGH, el extremo amónico del G-CSF tiene una función biológica limitada ya que la supresión de los 11 primeros restos produce un efecto pequeño sobre la actividad biológica.

Como se indicó anteriormente (véase, por ejemplo, la Figura 2), el G-CSF tiene una similitud topológica con otras citoquinas. Una correlación de la estructura con estudios bioquímicos previos, un análisis mutacional y una comparación directa de restos específicos del complejo del receptor de hGH indican que el G-CSF tiene dos sitios de unión al receptor. El Sitio A se extiende a lo largo de la interfase de las hélices A y D e incluye restos de la pequeña hélice AB. El Sitio B también incluye restos de la hélice A, pero se extiende a lo largo de la interfase entre las hélices A y C. La conservación de la estructura y las posiciones relativas de restos biológicamente importantes entre el G-CSF y la hGH son una indicación de un método común de transducción de señales ya que el receptor está unido por dos lugares. Por lo tanto, se ha hallado que, mediante alteración en cualquiera de los sitios de unión al receptor de G-CSF (restos 20-57 y 145-175), pueden prepararse compuestos análogos de G-CSF que posean dominios de unión al receptor de G-CSF alterados.

El conocimiento de la estructura tridimensional del G-CSF y la correlación de ésta con la composición de la proteína hacen posible un método racional y sistemático para preparar compuestos análogos de G-CSF. Los anteriores ejemplos de trabajo han demostrado que las limitaciones en cuanto al tamaño y la polaridad de las cadenas laterales del núcleo de la estructura determinan cuánto cambio puede tolerar la molécula antes de que cambie la estructura global.

Las siguientes son características descritas en este documento

1. Un método para preparar un análogo de G-CSF que comprende las etapas de:

- (a) ver información que transmita la estructura tridimensional de una molécula de G-CSF;  
 (b) seleccionar de dicha información vista al menos un sitio en dicha molécula de G-CSF para alteración;  
 (c) preparar una molécula de G-CSF que tenga dicha alteración; y  
 5 (d) opcionalmente, ensayar dicha molécula de G-CSF con respecto a una característica deseada.
2. Un método basado en ordenador para preparar un análogo de G-CSF que comprende las etapas de:
- (a) proporcionar expresión informática de la estructura tridimensional de una molécula de G-CSF;  
 10 (b) seleccionar de dicha expresión informática al menos un sitio en dicha molécula de G-CSF para alteración;  
 (c) preparar una molécula de G-CSF que tenga dicha alteración; y  
 (d) opcionalmente, ensayar dicha molécula de G-CSF con respecto a una característica deseada.
- 15 3. Un método para preparar un análogo de G-CSF con la ayuda de un ordenador que comprende:
- (a) proporcionar dicho ordenador con los medios para presentar la estructura tridimensional de una molécula de G-CSF incluyendo presentar la composición de restos de dicha molécula de G-CSF, preferiblemente presentar la localización tridimensional de cada aminoácidos y más preferiblemente presentar la localización tridimensional de cada átomo de una molécula de G-CSF;  
 20 (b) ver dicha presentación;  
 (c) seleccionar un sitio en dicha presentación para alteración en la composición de dicha molécula o la localización de un resto; y  
 (d) preparar un análogo de G-CSF con dicha alteración.
- 25 4. Un método basado en ordenador para preparar un análogo de G-CSF que comprende las etapas de:
- (a) ver la estructura tridimensional de una molécula de G-CSF mediante un ordenador, habiéndose programado previamente dicho ordenador (i) para expresar las coordenadas de una molécula de G-CSF en espacio tridimensional y (ii) para permitir la entrada de información para alteración de dicha expresión de G-CSF y vista de la misma;  
 30 (b) seleccionar un sitio en dicha imagen visual de dicha molécula de G-CSF para alteración;  
 (c) introducir la información para dicha alteración en dicho ordenador;  
 (d) ver una estructura tridimensional de dicha molécula de G-CSF alterada mediante dicho ordenador;  
 35 (e) opcionalmente repetir las etapas (a)-(e) anteriores;  
 (f) preparar un análogo de G-CSF con dicha alteración; y  
 (g) opcionalmente ensayar dicho análogo de G-CSF con respecto a una característica deseada.
- 40 5. En un aparato basado en ordenador para presentar la estructura tridimensional de una molécula, la mejora que comprende medios para correlacionar dicha estructura tridimensional de una molécula de G-CSF con la composición de dicha molécula de G-CSF.
6. Un método para cristalización de una proteína que comprende las etapas de:
- 45 (a) combinar, opcionalmente por medio automáticos, alícuotas acuosas de dicha proteína con (i) alícuotas de una solución salina, teniendo cada alícuota una concentración diferente de sal; o (ii) alícuotas de una solución precipitante, teniendo cada alícuota una concentración diferente de precipitante;  
 (b) seleccionar al menos una de dichas alícuotas combinadas, basándose dicha selección en la formación de formas precristalinas o, si no se producen formas precristalinas de este modo, aumentar la concentración de partida de la proteína de dicha alícuotas acuosas de proteína y repetir la etapa (a);  
 50 (c) después de que se seleccione la concentración de dicha sal o dicho precipitante, repetir la etapa (a) con dicha solución previamente no seleccionada en presencia de dicha concentración seleccionada; y  
 (d) repetir la etapa (b) y la etapa (a) hasta que se obtenga un cristal de la calidad deseada.
- 55 7. Un método de la característica 6 en el que cada combinación de acuerdo con la etapa (a) se realiza en un intervalo de pH.
8. Un método de la característica 6 en el que cada combinación de la etapa (a) se realiza en presencia de una unidad de inicio de nucleación.
- 60 9. Un análogo de G-CSF que tiene una secuencia de aminoácidos diferente de la de la Figura 1 porque:
- (a) la metionina N terminal es opcional; y  
 (b) uno o más de los aminoácidos 58-72 (i) se sustituye con uno o más aminoácidos diferentes o (ii) se suprime; o (iii) se modifica químicamente.
- 65



10. Un análogo de G-CSF de la característica 9 siendo dicho análogo más resistente a proteólisis que una molécula de G-CSF de la Figura 1.
- 5 11. Un análogo de G-CSF de la característica 10 en el que al menos uno de dichos aminoácidos está modificado químicamente por la adición de una molécula de polietilenglicol.
12. Un análogo de G-CSF que tiene una secuencia de aminoácidos diferente de la de la Figura 1 porque:
- 10 (a) la metionina N terminal es opcional; y  
 (b) uno o más de los aminoácidos 119-125 (i) está sustituido con uno o más aminoácidos diferentes o (ii) se suprime; o (iii) se modifica químicamente.
13. Un análogo de G-CSF de la característica 12 siendo dicho análogo más resistente a proteólisis que una molécula de G-CSF de la Figura 1.
- 15 14. Un análogo de G-CSF de la característica 12 en el que al menos uno de dichos aminoácidos está modificado químicamente por la adición de una molécula de polietilenglicol.
- 20 15. Una molécula de G-CSF que tiene el bucle AB estabilizado conectando dicho bucle con una o más de las hélices A, B, C, o D.
- 25 16. Una molécula de G-CSF que tiene el bucle CD estabilizado conectando dicho bucle con una o más las hélices A, B, C, o D.
- 30 17. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque  $\text{Lys}^{17} \rightarrow \text{Arg}^{17}$  y la metionina N terminal es opcional.
18. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque  $\text{Lys}^{35} \rightarrow \text{Arg}^{41}$  y la metionina N terminal es opcional.
- 35 19. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque  $\text{Lys}^{41} \rightarrow \text{Arg}^{41}$  y la metionina N terminal es opcional.
20. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque  $\text{Lys}^{17,24,35} \rightarrow \text{Arg}^{17,24,35}$  y la metionina N terminal es opcional.
- 40 21. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque  $\text{Lys}^{17,35,41} \rightarrow \text{Arg}^{17,35,41}$  y la metionina N terminal es opcional.
22. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque  $\text{Lys}^{24,35,41} \rightarrow \text{Arg}^{24,35,41}$  y la metionina N terminal es opcional.
- 45 23. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque  $\text{Lys}^{17,24,35,41} \rightarrow \text{Arg}^{17,24,35,41}$  y la metionina N terminal es opcional.
24. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque  $\text{Lys}^{17,24,41} \rightarrow \text{Arg}^{17,24,41}$  y la metionina N terminal es opcional.
- 50 25. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque  $\text{Gln}^{68} \rightarrow \text{Glu}^{68}$  y la metionina N terminal es opcional.
26. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque  $\text{Cys}^{37,43} \rightarrow \text{Ser}^{37,43}$  y la metionina N terminal es opcional.
- 55 27. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque  $\text{Gln}^{26} \rightarrow \text{Ala}^{26}$  y la metionina N terminal es opcional.
28. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque  $\text{Gln}^{174} \rightarrow \text{Ala}^{174}$  y la metionina N terminal es opcional.
- 60 29. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque  $\text{Arg}^{170} \rightarrow \text{Ala}^{170}$  y la metionina N terminal es opcional.
- 65 30. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque  $\text{Arg}^{167} \rightarrow \text{Ala}^{167}$  y la metionina N terminal es opcional.

- 5 31. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque hay una delección en la posición 167 y la metionina N terminal es opcional.
32. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque Lys<sup>41</sup> → Ala<sup>41</sup> y la metionina N terminal es opcional.
- 10 33. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque Hys<sup>44</sup> → Lys<sup>44</sup> y la metionina N terminal es opcional.
34. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque Glu<sup>47</sup> → Ala<sup>47</sup> y la metionina N terminal es opcional.
- 15 35. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque Arg<sup>23</sup> → Ala<sup>23</sup> y la metionina N terminal es opcional.
36. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque Lys<sup>24</sup> → Ala<sup>24</sup> y la metionina N terminal es opcional.
- 20 37. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque Glu<sup>20</sup> → Ala<sup>20</sup> y la metionina N terminal es opcional.
- 25 38. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque Asp<sup>28</sup> → Ala<sup>28</sup> y la metionina N terminal es opcional.
39. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque Met<sup>127</sup> → Glu<sup>127</sup> y la metionina N terminal es opcional.
- 30 40. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque Met<sup>138</sup> → Glu<sup>138</sup> y la metionina N terminal es opcional.
41. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque Met<sup>127</sup> → Leu<sup>127</sup> y la metionina N terminal es opcional.
- 35 42. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque Met<sup>138</sup> → Leu<sup>138</sup> y la metionina N terminal es opcional.
43. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque Cys<sup>18</sup> → Ala<sup>18</sup> y la metionina N terminal es opcional.
- 40 44. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque Gln<sup>12,21</sup> → Glu<sup>12,21</sup> y la metionina N terminal es opcional.
- 45 45. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque Gln<sup>12,21<sup>68</sup></sup> → Glu<sup>12,21<sup>68</sup></sup> y la metionina N terminal es opcional.
- 50 46. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque Glu<sup>20</sup> → Ala<sup>20</sup>, Ser<sup>13</sup> → Gly<sup>13</sup> y la metionina N terminal es opcional.
47. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque Met<sup>127,138</sup> → Leu<sup>127,138</sup> y la metionina N terminal es opcional.
- 55 48. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque Ser<sup>13</sup> → Ala<sup>13</sup> y la metionina N terminal es opcional.
49. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque Lys<sup>17</sup> → Ala<sup>17</sup> y la metionina N terminal es opcional.
- 60 50. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque Gln<sup>121</sup> → Ala<sup>121</sup> y la metionina N terminal es opcional.
51. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque Gln<sup>21</sup> → Ala<sup>21</sup> y la metionina N terminal es opcional.

52. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque Hys<sup>44</sup>→Ala<sup>44</sup> y la metionina N terminal es opcional.
- 5 53. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que dicha secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque Hys<sup>53</sup>→Ala<sup>53</sup> y la metionina N terminal es opcional.
54. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque Asp<sup>110</sup>→Ala<sup>110</sup> y la metionina N terminal es opcional.
- 10 55. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque Asp<sup>113</sup>→Ala<sup>113</sup> y la metionina N terminal es opcional.
56. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque Thr<sup>117</sup>→Ala<sup>117</sup> y la metionina N terminal es opcional.
- 15 57. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque Asp<sup>28</sup>→Ala<sup>28</sup>; Asp<sup>110</sup>Ala<sup>110</sup> y la metionina N terminal es opcional.
- 20 58. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque Glu<sup>124</sup>→Ala<sup>124</sup> y la metionina N terminal es opcional.
59. Un análogo de G-CSF, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la secuencia de aminoácidos difiere de la de la Figura 1 porque Phe<sup>114</sup>→Val<sup>114</sup>, Thr<sup>117</sup>→A<sup>117</sup> y la metionina N terminal es opcional.
- 25 60. Los plásmidos que contienen ADN análogos de G-CSF y células hospedadoras bacterianas transformadas con los mismos disponibles de la Colección Americana de Cultivos Tipo con los números de acceso ATCC 69184,69185, 69186, 69187, 69188,69189, 69190, 69191, 69192, 69193, 69194, 69195, 69196, 69197, 69198, 69199, 69200, 69201, 69202, 69203, 69204, 69205, 69206, 69207, 69208, 69209, 69210, 69211, 69212, 69213, 69214, 69215, 69216, 69217, 69218, 69219, 69220, 69221, 69222, 69223, 69224, 69225 y 69226.
- 30

LISTA DE SECUENCIAS

- 35 (i) INFORMACIÓN GENERAL: (i) SOLICITANTE: Amgen Inc.
- (ii) TÍTULO DEL INVENTO: COMPOSICIONES Y METODOS DE COMPUESTOS ANÁLOGOS DE G-CSF
- 40 (iii) NÚMERO DE SECUENCIAS: 110
- (iv) DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA:
- (A) DESTINATARIO: Amgen Inc.
- (B) CALLE: Amgen Center, 1840 DeHavilland Drive
- (C) CIUDAD: Thousand Oaks
- 45 (D) ESTADO: California
- (E) PAÍS: Estados Unidos de América
- (F) CÓDIGO POSTAL: 91320-1789
- (v) FORMA LEGIBLE POR ORDENADOR:
- 50 (A) TIPO DE MEDIO: Disquete
- (B) ORDENADOR: Compatible con IBM-PC
- (C) SISTEMA OPERATIVO: PC-DOS/MS-DOS
- INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 1: (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- 55 (A) LONGITUD: 565 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) FORMA DE CADENA: sencilla
- (D) TOPOLOGÍA: lineal (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
- 60 (ix) RASGO:
- (A) NOMBRE/CLAVE: CDS
- (B) SITUACIÓN: 30..554
- 65 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 1:

TCTAGAAAAA ACCAAGGAGG TAATAAATA ATG ACT CCA TTA GGT CCT GCT TCT	53
Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser	
1 5	
TCT CTG CCG CAA AGC TTT CTG CTG AAA TGT CTG GAA CAG GTT CGT AAA	101
Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys	
10 15 20	
ATC CAG GGT GAC GGT GCT GCA CTG CAA GAA AAA CTG TGC GCT ACT TAC	149
Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr	
25 30 35 40	
AAA CTG TGC CAT CCG GAA GAG CTG GTA CTG CTG GGT CAT TCT CTT GGG	197
Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly	
45 50 55	
ATC CCG TGG GCT CCG CTG TCT TCT TGT CCA TCT CAA GCT CTT CAG CTG	245
Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu	
60 65 70	
GCT GGT TGT CTG TCT CAA CTG CAT TCT GGT CTG TTC CTG TAT CAG GGT	293
Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly	
75 80 85	
CTT CTG CAA GCT CTG GAA GGT ATC TCT CCG GAA CTG GGT CCG ACT CTG	341
Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu	
90 95 100	
GAC ACT CTG CAG CTA GAT GTA GCT GAC TTT GCT ACT ACT ATT TGG CAA	389
Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln	
105 110 115 120	
CAG ATG GAA GAG CTC GGT ATG GCA CCA GCT CTG CAA CCG ACT CAA GGT	437
Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly	
125 130 135	
GCT ATG CCG GCA TTC GCT TCT GCA TTC CAG CGT CGT GCA GGA GGT GTA	485
Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val	
140 145 150	
CTG GTT GCT TCT CAT CTG CAA TCT TTC CTG GAA GTA TCT TAC CGT GTT	533
Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val	
155 160 165	
CTG CGT CAT CTG GCT CAG CCG TAATAGAATT C	565
Leu Arg His Leu Ala Gln Pro	
170 175	

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 2:

5

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 175 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

10

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 2:

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30  
 Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45  
 Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60  
 Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80  
 Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95  
 Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala  
 100 105 110  
 Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala  
 115 120 125  
 Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140  
 Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 175

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 3: (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 5 (A) LONGITUD: 24 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

- 10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 3:

CTTTGCTG CGTTGTCTGG AACA 24

- 15 (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 4:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 20 (A) LONGITUD: 23 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

- 25 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 4:

ACAGGTTTCGT CGTATCCAGG GTG 23

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 5:

- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- 5 (A) LONGITUD: 23 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 10 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 5:  
 CACTGCAAGA ACGTCTGTGC GCT 23
- (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 6:
- 15 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 23 pares de bases  
 20 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 25 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 6:  
 CGCTACTTAC CGTCTGTGCC ATC 23
- (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 7: (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- 30 (A) LONGITUD: 24 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal
- 35 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 7:  
 CTTTCTGCTG CGTTGTCTGG AACA 24
- (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 8:
- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- 45 (A) LONGITUD: 23 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 50 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 8:  
 ACAGGTTCTG CGTATCCAGG GTG 23
- (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 9:
- 55 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 23 pares de bases  
 60 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 65 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 9:

CACTGCAAGA ACGTCTGTGC GCT

23

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 10:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

5

- (A) LONGITUD: 24 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) FORMA DE CADENA: sencilla
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

10

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 10:

CTTTCTGCTG CGTTGTCTGG AACA

24

15

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 11:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

20

- (A) LONGITUD: 23 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) FORMA DE CADENA: sencilla
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

25

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 11:

ACAGGTTTCGT CGTATCCAGG GTG

23

30

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 12:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

35

- (A) LONGITUD: 23 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) FORMA DE CADENA: sencilla
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

40

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 12:

CGCTACTTAC CGTCTGTCCC ATC

23

45

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 13:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

50

- (A) LONGITUD: 24 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) FORMA DE CADENA: sencilla
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

55

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 13:

CTTTCTGCTG CGTTGTCTGG AACA

24

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 14: (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

60

- (A) LONGITUD: 23 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) FORMA DE CADENA: sencilla
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 14:

CTGCAAGA ACGTCTGTGC GCT 23

5

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 15:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 10 (A) LONGITUD: 23 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) FORMA DE CADENA: sencilla
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

15 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 15:

CGCTACTTAC CGTCTGTGCC ATC 23

20 2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 16:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 25 (A) LONGITUD: 23 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) FORMA DE CADENA: sencilla
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

30 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 16:

ACAGGTTTCGT CGTATCCAGG GTG 23

35 (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 17:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 40 (A) LONGITUD: 23 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) FORMA DE CADENA: sencilla
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 17:

45 CACTGCAAGA ACGTCTGTGC GCT 23

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 18:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 50 (A) LONGITUD: 23 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) FORMA DE CADENA: sencilla
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

55 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 18:

CGCTACTTAC CGTCTGTGCC ATC 23

60

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 19:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:  
 (A) LONGITUD: 24 pares de bases



- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) FORMA DE CADENA: sencilla
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

- 5 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 19:

CTTTCTGCTG CGTTGTCTGG AACA 24

- 10 (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 20:

- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 15 (A) LONGITUD: 23 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) FORMA DE CADENA: sencilla
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

- 20 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 20:

AGGTTCGT CGTATCCAGG GTG 23

- 25 (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 21: (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 23 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) FORMA DE CADENA: sencilla
- 30 (D) TOPOLOGÍA: lineal (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN

- (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 21:

CAC TGC AAGA ACGTCTGTGC GCT 23

- 35 2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 22:

- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 40 (A) LONGITUD: 23 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) FORMA DE CADENA: sencilla
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

- 45 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 22:

CGCTACTTAC CGTCTGTGCC ATC 23

- 50 (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 23:

- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 55 (A) LONGITUD: 23 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) FORMA DE CADENA: sencilla
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

- 60 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 23:

TCTGCTGAAA GCTCTGGAAC AGG 23

- (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 24:

- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 23 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 5 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 24:
- 10 CTTGTCCATC TGAAGCTCTT CAG 23
- (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 25:
- 15 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 37 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 20 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 25:
- 25 GAAAAACTGT CCGCTACTTA CAAACTGTCC CATCCGG 37
- (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 26:
- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 22 pares de bases  
 30 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 35 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 26:
- TTCGTAAAAT CCGGGGTGAC GG 22
- (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 27:
- 40 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 22 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 45 (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 27:
- 50 TCATCTGGCT GCGCCGTAAT AG 22
- (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 28: (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 22 pares de bases  
 55 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 60 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 28:
- CCGTGTTCTG GCTCATCTGG CT 22
- (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 29:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 5 (A) LONGITUD: 24 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN

10 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 29:

GAAGTATCTT ACGCTGTTCT GCGT 24

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 30:

15 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 20 (A) LONGITUD: 25 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN

25 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 30:

GAAGTATCTT ACTAAGTTCT GCGTC 25

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 31:

30 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 35 (A) LONGITUD: 22 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 31:

40 CGCTACTTAC GCACTGTGCC AT 22

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 32: (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 45 (A) LONGITUD: 22 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN

50 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 32:

CAAACCTGTGC AAGCCGGAAG AG 22

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 33:

55 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 60 (A) LONGITUD: 22 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 33:

ATCCGGAAG CACTGGTACT GC

22

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 34:

5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 23 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) FORMA DE CADENA: sencilla
- 10 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 34:

15 GGAACAGGTT GCTAAAATCC AGG

23

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 35:

20 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 25 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) FORMA DE CADENA: sencilla
- 25 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 35:

30 GAACAGGTTTC GTGCGATCCA GGGTG

25

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 36:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 22 pares de bases
- 35 (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) FORMA DE CADENA: sencilla
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN

40 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 36:

AATGTCTG GCACAGGTTTC GT 22

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 37:

45 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 19 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- 50 (C) FORMA DE CADENA: sencilla
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN

55 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 37:

TCCAGGCTGC CGGTGCTGC

19

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 38:

60 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 23 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico

- (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
(D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
5 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 38:  
AAGAGCTCGG TGAGGCACCA GCT 23
- (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 39: (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- 10 (A) LONGITUD: 23 pares de bases  
(B) TIPO: ácido nucleico  
(C) FORMA DE CADENA: sencilla  
(D) TOPOLOGÍA: lineal
- 15 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 39:  
CTCAAGGTGC TGAGCCGGCA TTC 23
- 20 (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 40:
- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:  
(A) LONGITUD: 20 pares de bases
- 25 (B) TIPO: ácido nucleico  
(C) FORMA DE CADENA: sencilla  
(D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
30 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 40:  
GAGCTCGGTC TGGCACCAGC 20
- (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 41:
- 35 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 21 pares de bases  
(B) TIPO: ácido nucleico  
40 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
(D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
45 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 41:  
TCAAGGTGCT CTGCCGGCAT T 21
- (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 42:
- 50 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 23 pares de bases  
(B) TIPO: ácido nucleico  
(C) FORMA DE CADENA: sencilla  
55 (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 42:  
60 TCTGCCGCAA GCCTTTCTGC TGA 23
- (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 43:
- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 5 (A) LONGITUD: 24 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal  
 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 43:  
 CTTTCTGCTG GCATGTCTGG AACA 24
- 10 (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 44:
- 15 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:  
 (A) LONGITUD: 24 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal
- 20 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 44:  
 CTATTTGGCA AGCGATGGAA GAGC 24
- 25 (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 45:
- 30 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:  
 (A) LONGITUD: 21 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal
- 35 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 45:  
 CAGATGGAAG CGCTCGGTAT G 21
- 40 (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 46: (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:  
 (A) LONGITUD: 20 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN
- 45 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 46:  
 GAGCTCGGTC TGGCACCAGC 20
- 50 (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 47:
- 55 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:  
 (A) LONGITUD: 21 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal
- 60 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 47:  
 TCAAGGTGCT CTGCCGGCAT T 21
- (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 48:

- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 22 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 5 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 48:
- 10 GAAATGTCCTG GCACAGGTTTCT GT 22
- (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 49:
- 15 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 19 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 20 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 49:
- 25 TTCCGGAGCG CACAGTTTGTG 19
- (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 50:
- 30 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 23 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 35 (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 50:
- 40 CGAGAAGGCC TCGGGTGTCA AAC 23
- (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 51:
- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- 45 (A) LONGITUD: 22 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal
- 50 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 51:
- ATGCCAAATG GCAGTAGCAA AG 22
- 55 2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 52:
- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- 60 (A) LONGITUD: 24 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 65 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 52:

ACAACGGTTT AACGTCATCG TTTC 24

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 53: (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 5  
 (A) LONGITUD: 22 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

10  
 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 53:

ATCAGCTACT GCTAGCTGCA GA 22

15  
 (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 54:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 20  
 (A) LONGITUD: 23 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

25  
 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 54:

TCAGTCGATG ACGATCGACG TCT 23

30  
 (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 55:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 35  
 (A) LONGITUD: 22 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

40  
 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 55:

TTACGAACCG CTTCCAGACA TT 22

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 56:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 45  
 (A) LONGITUD: 25 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 50  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 56:

55  
 TAAAATGCTT GGCGAAGGTC TGTA 25

2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 57: (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 60  
 (A) LONGITUD: 22 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

65  
 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN



(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 57:

GTAGCAAATG CAGCTACATC TA 22

5 (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 58:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 10 (A) LONGITUD: 25 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN

15 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 58:

CATCATCGTT TACGTGATG TAGAT 25

20 (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 59:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 25 (A) LONGITUD: 20 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN

30 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 59:

CCAAGAGAAG CACCCAGCAG 20

35 (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 60:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 40 (A) LONGITUD: 22 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN

45 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 60:

AGGGTTCTCT TCGTGGGTCG TC 22

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 61:

50 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 55 (A) LONGITUD: 20 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 61:

60 CACTGGCGGT GATAATGAGC 20

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 62:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 19 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 5 (D) TOPOLOGÍA: lineal  
 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 62:
- CTAGGCCAAGG CATTACTGG 19
- 10 (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N 63:
- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- 15 (A) LONGITUD: 21 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal
- 20 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 63:
- CCACTGGCGG TGATACTGAG C 21
- 25 (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 64: (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 33 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 30 (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 64:
- 35 AGCAGAAAGC TTTCCGGCAG AGAAGAAGCA GGA 33
- (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 65:
- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- 40 (A) LONGITUD: 54 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal
- 45 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 65:
- GCCGCCA AAGC TTTCTGCTGA AATGTCTGGA AGAGGTTTCGT AAAATCCAGG GTGA 51
- 50 (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 66:
- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- 55 (A) LONGITUD: 59 pares de bases  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) FORMA DE CADENA: sencilla  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN  
 60 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 66:
- CTGGAATGCA GAAGCAAATG CCGGCATAGCACCTTCAGTC GGTTCAGAG CTGGTGCCA 59
- (2) INFORMACIÓN SOBRE LA ID. SEC. N° 67:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 175 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

5

- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 67:

```

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu
 1           5           10           15
Arg Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu
           20           25           30
Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu
           35           40           45
Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser
 50           55           60
Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His
 65           70           75           80
Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile
           85           90           95
Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala
           100           105           110
Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala
           115           120           125
Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala
           130           135           140
Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser
 145           150           155           160
Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro
           165           170           175
    
```

10 (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 68:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 175 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

15

- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 68:

```

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu
 1           5           10           15
Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Arg Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu
           20           25           30
    
```

20

Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45

Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60

Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80

Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95

Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala  
 100 105 110

Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala  
 115 120 125

Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140

Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160

Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 175

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 69:

5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 175 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 69:

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu  
 1 5 10 15

Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30

Gln Glu Arg Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45

Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60

Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80

Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95

Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala  
 100 105 110

Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala  
 115 120 125

Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140

Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160

Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 175

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 70:

5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 175 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 70:

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu  
 1 5 10 15

Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30

Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Arg Leu Cys His Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45

Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60

Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80

Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95

Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala  
 100 105 110

Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala  
 115 120 125

Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140

Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160

Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 175

15

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 71:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 175 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

20

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 71:

Met	Thr	Pro	Leu	Gly	Pro	Ala	Ser	Ser	Leu	Pro	Gln	Ser	Phe	Leu	Leu
1				5					10					15	
Arg	Cys	Leu	Glu	Gln	Val	Arg	Arg	Ile	Gln	Gly	Asp	Gly	Ala	Ala	Leu
			20					25					30		
Gln	Glu	Arg	Leu	Cys	Ala	Thr	Tyr	Lys	Leu	Cys	His	Pro	Glu	Glu	Leu
		35					40					45			
Val	Leu	Leu	Gly	His	Ser	Leu	Gly	Ile	Pro	Trp	Ala	Pro	Leu	Ser	Ser
	50					55					60				
Cys	Pro	Ser	Gln	Ala	Leu	Gln	Leu	Ala	Gly	Cys	Leu	Ser	Gln	Leu	His
65					70					75					80
Ser	Gly	Leu	Phe	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Leu	Gln	Ala	Leu	Glu	Gly	Ile
				85					90					95	
Ser	Pro	Glu	Leu	Gly	Pro	Thr	Leu	Asp	Thr	Leu	Gln	Leu	Asp	Val	Ala
			100					105					110		
Asp	Phe	Ala	Thr	Thr	Ile	Trp	Gln	Gln	Met	Glu	Glu	Leu	Gly	Met	Ala
		115					120					125			
Pro	Ala	Leu	Gln	Pro	Thr	Gln	Gly	Ala	Met	Pro	Ala	Phe	Ala	Ser	Ala
		130				135					140				
Phe	Gln	Arg	Arg	Ala	Gly	Gly	Val	Leu	Val	Ala	Ser	His	Leu	Gln	Ser
145					150					155					160
Phe	Leu	Glu	Val	Ser	Tyr	Arg	Val	Leu	Arg	His	Leu	Ala	Gln	Pro	
				165					170					175	

5 (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 72: (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA: (A) LONGITUD: 175 aminoácidos

10 (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 72:

ES 2 422 269 T3

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Arg Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30  
 Gln Glu Arg Leu Cys Ala Thr Tyr Arg Leu Cys His Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45  
 Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60  
 Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80  
 Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95  
 Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala  
 100 105 110  
 Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala  
 115 120 125  
 Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140  
 Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 175

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 73:

5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 175 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 73:

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu  
 1 5 10 15

Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Arg Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30

Gln Glu Arg Leu Cys Ala Thr Tyr Arg Leu Cys His Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45

Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60

Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80

Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95

Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala  
 100 105 110

Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala  
 115 120 125

Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140

Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160

Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 175

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 74:

5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 175 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 74:



Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Arg Cys Leu Glu Gln Val Arg Arg Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30  
 Gln Glu Arg Leu Cys Ala Thr Tyr Arg Leu Cys His Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45  
 Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60  
 Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80  
 Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95  
 Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala  
 100 105 110

Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala  
 115 120 125  
 Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140  
 Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 175

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 75:

5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 175 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 75:

Met	Thr	Pro	Leu	Gly	Pro	Ala	Ser	Ser	Leu	Pro	Gln	Ser	Phe	Leu	Leu
1				5					10					15	
Arg	Cys	Leu	Glu	Gln	Val	Arg	Arg	Ile	Gln	Gly	Asp	Gly	Ala	Ala	Leu
			20					25					30		
Gln	Glu	Lys	Leu	Cys	Ala	Thr	Tyr	Arg	Leu	Cys	His	Pro	Glu	Glu	Leu
		35					40					45			
Val	Leu	Leu	Gly	His	Ser	Leu	Gly	Ile	Pro	Trp	Ala	Pro	Leu	Ser	Ser
	50					55					60				
Cys	Pro	Ser	Gln	Ala	Leu	Gln	Leu	Ala	Gly	Cys	Leu	Ser	Gln	Leu	His
65					70					75					80
Ser	Gly	Leu	Phe	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Leu	Gln	Ala	Leu	Glu	Gly	Ile
				85					90					95	
Ser	Pro	Glu	Leu	Gly	Pro	Thr	Leu	Asp	Thr	Leu	Gln	Leu	Asp	Val	Ala
			100					105					110		
Asp	Phe	Ala	Thr	Thr	Ile	Trp	Gln	Gln	Met	Glu	Glu	Leu	Gly	Met	Ala
		115					120					125			
Pro	Ala	Leu	Gln	Pro	Thr	Gln	Gly	Ala	Met	Pro	Ala	Phe	Ala	Ser	Ala
		130				135					140				
Phe	Gln	Arg	Arg	Ala	Gly	Gly	Val	Leu	Val	Ala	Ser	His	Leu	Gln	Ser
145					150					155					160
Phe	Leu	Glu	Val	Ser	Tyr	Arg	Val	Leu	Arg	His	Leu	Ala	Gln	Pro	
				165					170					175	

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 76:

5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 175 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 76:

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30  
 Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45  
 Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60  
 Cys Pro Ser Glu Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80  
 Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95  
 Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala  
 100 105 110  
 Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala  
 115 120 125  
 Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140  
 Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 175

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 77:

5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 175 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 77:

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30  
 Gln Glu Lys Leu Ser Ala Thr Tyr Lys Leu Ser His Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45  
 Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60  
 Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80  
 Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95  
 Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala  
 100 105 110  
 Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala  
 115 120 125  
 Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140  
 Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 175

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 78:

5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 175 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 78:

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Ala Gly Asp Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30  
 Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45  
 Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60

Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80  
 Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95  
 Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala  
 100 105 110  
 Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala  
 115 120 125  
 Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140  
 Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 175

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 79:

5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 175 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 79:

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Cys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30  
 Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45  
 Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60  
 Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80  
 Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95  
 Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala  
 100 105 110  
 Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala  
 115 120 125  
 Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140  
 Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Ala Pro  
 165 170 175

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 80:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 5 (A) LONGITUD: 175 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 80:

10

```

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu
  1          5          10          15

Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu
          20          25          30

Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu
          35          40          45

Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser
  50          55          60

Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His
  65          70          75          80

Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile
          85          90          95

Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala
  100          105          110

Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala
  115          120          125

Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala
  130          135          140

Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser
  145          150          155          160

Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Ala His Leu Ala Gln Pro
  165          170          175
  
```

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 81:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 15 (A) LONGITUD: 175 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 81:

20

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30  
 Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45  
 Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60  
 Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80  
 Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95  
 Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala  
 100 105 110  
 Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala  
 115 120 125  
 Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140  
 Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Phe Leu Glu Val Ser Tyr Ala Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 175

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 82:

5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 174 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 82:

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30  
 Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45  
 Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60  
 Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80  
 Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95  
 Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala  
 100 105 110  
 Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala  
 115 120 125  
 Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140  
 Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Phe Leu Glu Val Ser Tyr Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 174

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 83:

5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 175 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 83:

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30  
 Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Ala Leu Cys His Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45  
 Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60



Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80  
 Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95  
 Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala  
 100 105 110  
 Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala  
 115 120 125  
 Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140  
 Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 175

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 84:

5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 175 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 84:

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30  
 Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys Lys Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45  
 Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60  
 Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80  
 Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95  
 Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala  
 100 105 110  
 Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala  
 115 120 125

Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140  
 Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 175

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 85:

5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 175 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 85:

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30  
 Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Ala Leu  
 35 40 45  
 Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60  
 Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80  
 Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95  
 Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala  
 100 105 110  
 Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala  
 115 120 125  
 Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140  
 Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 175

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 86:

15 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:  
 (A) LONGITUD: 175 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal  
 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 86:

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Lys Cys Leu Glu Gln Val Ala Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30  
 Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45  
 Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60  
 Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80  
 Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95  
 Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala  
 100 105 110  
 Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala  
 115 120 125  
 Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140  
 Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 175

2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 87:

- 5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:  
 (A) LONGITUD: 175 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal
- 10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 87:

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Ala Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30  
 Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45  
 Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60  
 Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80  
 Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95  
 Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala  
 100 105 110  
 Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala  
 115 120 125  
 Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140  
 Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 175

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 88: x

5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 175 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 88:

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Lys Cys Leu Ala Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30  
 Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45  
 Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60

Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80  
 Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95  
 Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala  
 100 105 110  
 Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala  
 115 120 125  
 Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140  
 Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 175

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 89:

5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 175 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 89:

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Ala Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30  
 Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45  
 Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60  
 Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80  
 Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95  
 Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala  
 100 105 110  
 Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala  
 115 120 125

Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140  
 Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 175

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 90:

5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 175 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 90:

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30  
 Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45  
 Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60  
 Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80  
 Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95  
 Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala  
 100 105 110  
 Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Glu Ala  
 115 120 125  
 Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140  
 Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 175

15 (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 91:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 175 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

20

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 91:

Met	Thr	Pro	Leu	Gly	Pro	Ala	Ser	Ser	Leu	Pro	Gln	Ser	Phe	Leu	Leu
1				5					10					15	
Lys	Cys	Leu	Glu	Gln	Val	Arg	Lys	Ile	Gln	Gly	Asp	Gly	Ala	Ala	Leu
		20					25						30		
Gln	Glu	Lys	Leu	Cys	Ala	Thr	Tyr	Lys	Leu	Cys	His	Pro	Glu	Glu	Leu
		35					40					45			
Val	Leu	Leu	Gly	His	Ser	Leu	Gly	Ile	Pro	Trp	Ala	Pro	Leu	Ser	Ser
	50					55					60				
Cys	Pro	Ser	Gln	Ala	Leu	Gln	Leu	Ala	Gly	Cys	Leu	Ser	Gln	Leu	His
65					70					75					80
Ser	Gly	Leu	Phe	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Leu	Gln	Ala	Leu	Glu	Gly	Ile
				85					90					95	
Ser	Pro	Glu	Leu	Gly	Pro	Thr	Leu	Asp	Thr	Leu	Gln	Leu	Asp	Val	Ala
			100					105					110		
Asp	Phe	Ala	Thr	Thr	Ile	Trp	Gln	Gln	Met	Glu	Glu	Leu	Gly	Met	Ala
		115					120					125			
Pro	Ala	Leu	Gln	Pro	Thr	Gln	Gly	Ala	Glu	Pro	Ala	Phe	Ala	Ser	Ala
	130					135					140				
Phe	Gln	Arg	Arg	Ala	Gly	Gly	Val	Leu	Val	Ala	Ser	His	Leu	Gln	Ser
145					150					155					160
Phe	Leu	Glu	Val	Ser	Tyr	Arg	Val	Leu	Arg	His	Leu	Ala	Gln	Pro	
				165					170					175	

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 92:

5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 175 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 92:

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30  
 Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45  
 Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60  
 Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80  
 Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95  
 Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala  
 100 105 110  
 Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Leu Ala  
 115 120 125  
 Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140  
 Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 175

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 93:

5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 175 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 93:

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30  
 Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45  
 Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60



Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80  
 Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95  
 Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala  
 100 105 110  
 Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala  
 115 120 125  
 Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Leu Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140  
 Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 175

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 94:

5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 175 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 94:

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Lys Ala Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30  
 Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45  
 Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60  
 Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80  
 Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95  
 Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala  
 100 105 110  
 Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala  
 115 120 125

Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140  
 Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 175

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 95:

5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 175 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 95:

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Glu Ser Phe Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Lys Cys Leu Glu Glu Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30  
 Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45  
 Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60  
 Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80  
 Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95  
 Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala  
 100 105 110  
 Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala  
 115 120 125  
 Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140  
 Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 175

15 (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 96:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 175 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 96:

Met	Thr	Pro	Leu	Gly	Pro	Ala	Ser	Ser	Leu	Pro	Glu	Ser	Phe	Leu	Leu
1				5					10					15	
Lys	Cys	Leu	Glu	Glu	Val	Arg	Lys	Ile	Gln	Gly	Asp	Gly	Ala	Ala	Leu
			20					25					30		
Gln	Glu	Lys	Leu	Cys	Ala	Thr	Tyr	Lys	Leu	Cys	His	Pro	Glu	Glu	Leu
		35					40					45			
Val	Leu	Leu	Gly	His	Ser	Leu	Gly	Ile	Pro	Trp	Ala	Pro	Leu	Ser	Ser
	50					55					60				
Cys	Pro	Ser	Glu	Ala	Leu	Gln	Leu	Ala	Gly	Cys	Leu	Ser	Gln	Leu	His
65					70					75					80
Ser	Gly	Leu	Phe	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Leu	Gln	Ala	Leu	Glu	Gly	Ile
				85					90					95	
Ser	Pro	Glu	Leu	Gly	Pro	Thr	Leu	Asp	Thr	Leu	Gln	Leu	Asp	Val	Ala
			100					105					110		
Asp	Phe	Ala	Thr	Thr	Ile	Trp	Gln	Gln	Met	Glu	Glu	Leu	Gly	Met	Ala
		115					120					125			
Pro	Ala	Leu	Gln	Pro	Thr	Gln	Gly	Ala	Met	Pro	Ala	Phe	Ala	Ser	Ala
	130					135					140				
Phe	Gln	Arg	Arg	Ala	Gly	Gly	Val	Leu	Val	Ala	Ser	His	Leu	Gln	Ser
145					150					155					160
Phe	Leu	Glu	Val	Ser	Tyr	Arg	Val	Leu	Arg	His	Leu	Ala	Gln	Pro	
				165					170					175	

5 (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 97:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 175 aminoácidos

10 (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 97:

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Gly Phe Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Lys Cys Leu Ala Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30  
 Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45  
 Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60  
 Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80  
 Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95  
 Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala  
 100 105 110  
 Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala  
 115 120 125  
 Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140  
 Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 175

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 98:

5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 175 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 98:

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30  
 Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45

Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60

Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80

Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95

Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala  
 100 105 110

Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Leu Ala  
 115 120 125

Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Leu Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140

Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160

Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 175

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 99:

5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 175 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 99:

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ala Phe Leu Leu  
 1 5 10 15

Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30

Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45

Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60

Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80

Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95

Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala  
 100 105 110

Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala  
 115 120 125  
 Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140  
 Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 175

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 100:

5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 175 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 100:

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Ala Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30  
 Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45  
 Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60  
 Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80  
 Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95  
 Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala  
 100 105 110  
 Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala  
 115 120 125  
 Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140  
 Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 175

15 (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 101:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 175 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

20

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 101:

```

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu
 1          5          10
Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu
          20          25          30
Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu
          35          40          45
Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser
 50          55          60
Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His
 65          70          75
Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile
          85          90          95
Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala
          100          105          110
Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Ala Met Glu Glu Leu Gly Met Ala
          115          120          125
Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala
          130          135          140
Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser
          145          150          155          160
Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro
          165          170          175

```

5 (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 102:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

10 (A) LONGITUD: 175 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 102:

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Lys Cys Leu Glu Ala Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30  
 Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45  
 Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60  
 Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80  
 Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95  
 Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala  
 100 105 110  
 Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala  
 115 120 125  
 Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140  
 Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 175

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 103:

5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 175 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 103:

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30  
 Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys Ala Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45  
 Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60



Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80  
 Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95  
 Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala  
 100 105 110  
 Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala  
 115 120 125  
 Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140  
 Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 175

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 104:

5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 175 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 104:

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30  
 Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45  
 Val Leu Leu Gly Ala Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60  
 Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80  
 Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95  
 Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala  
 100 105 110  
 Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala  
 115 120 125

Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140  
 Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 175

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 105:

5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 175 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 105:

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30  
 Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45  
 Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60  
 Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80  
 Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95  
 Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Ala Val Ala  
 100 105 110  
 Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala  
 115 120 125  
 Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140  
 Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 175

15 (2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 106:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 175 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 106:

Met	Thr	Pro	Leu	Gly	Pro	Ala	Ser	Ser	Leu	Pro	Gln	Ser	Phe	Leu	Leu
1				5					10					15	
Lys	Cys	Leu	Glu	Gln	Val	Arg	Lys	Ile	Gln	Gly	Asp	Gly	Ala	Ala	Leu
			20					25					30		
Gln	Glu	Lys	Leu	Cys	Ala	Thr	Tyr	Lys	Leu	Cys	His	Pro	Glu	Glu	Leu
		35					40					45			
Val	Leu	Leu	Gly	His	Ser	Leu	Gly	Ile	Pro	Trp	Ala	Pro	Leu	Ser	Ser
	50					55					60				
Cys	Pro	Ser	Gln	Ala	Leu	Gln	Leu	Ala	Gly	Cys	Leu	Ser	Gln	Leu	His
65					70					75					80
Ser	Gly	Leu	Phe	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Leu	Gln	Ala	Leu	Glu	Gly	Ile
				85					90					95	
Ser	Pro	Glu	Leu	Gly	Pro	Thr	Leu	Asp	Thr	Leu	Gln	Leu	Asp	Val	Ala
			100					105					110		
Ala	Phe	Ala	Thr	Thr	Ile	Trp	Gln	Gln	Met	Glu	Glu	Leu	Gly	Met	Ala
		115					120					125			
Pro	Ala	Leu	Gln	Pro	Thr	Gln	Gly	Ala	Met	Pro	Ala	Phe	Ala	Ser	Ala
	130					135					140				
Phe	Gln	Arg	Arg	Ala	Gly	Gly	Val	Leu	Val	Ala	Ser	His	Leu	Gln	Ser
145					150					155					160
Phe	Leu	Glu	Val	Ser	Tyr	Arg	Val	Leu	Arg	His	Leu	Ala	Gln	Pro	
				165					170					175	

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 107:

5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 175 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 107:

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30  
 Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45  
 Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60  
 Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80  
 Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95  
 Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala  
 100 105 110  
 Asp Phe Ala Thr Ala Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala  
 115 120 125  
 Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140  
 Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 175

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 108:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 175 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 108:

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Ala Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30  
 Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45  
 Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60

Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80  
 Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95  
 Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Ala Val Ala  
 100 105 110  
 Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala  
 115 120 125  
 Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140  
 Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 175

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 109:

5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 175 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 109:

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30  
 Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45  
 Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60  
 Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80  
 Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95  
 Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala  
 100 105 110

Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Ala Leu Gly Met Ala  
 115 120 125

Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140

Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160

Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 175

(2) INFORMACIÓN SOBRE LA SEC ID N° 110:

5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 175 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido (D) TOPOLOGÍA: lineal

10 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína  
 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID N° 110:

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu  
 1 5 10 15

Lys Cys Leu Glu Gln Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu  
 20 25 30

Gln Glu Lys Leu Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu  
 35 40 45

Val Leu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser  
 50 55 60

Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His  
 65 70 75 80

Ser Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
 85 90 95

Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala  
 100 105 110

Asp Val Ala Thr Ala Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met Ala  
 115 120 125

Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe Ala Ser Ala  
 130 135 140

Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
 145 150 155 160

Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His Leu Ala Gln Pro  
 165 170 175

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un polipéptido de G-CSF de SEC ID N°: 2 para uso en un método para tratar neutropenia, donde el polipéptido G-CSF está modificado en al menos una molécula de polietilenglicol unida indirectamente mediante otro resto químico con el bucle CD en los aminoácidos 119-145, y donde la metionina N terminal como se expone en SEC ID N° 2 es opcional.
2. El polipéptido de G-CSF para el uso de la reivindicación 1, donde está presente la metionina N terminal.
- 10 3. Una composición farmacéutica que comprende un plipéptido de G-CSF de SEC ID N°: 2, donde el polipéptido de G-CSF está modificado en al menos una molécula de polietilenglicol unida indirectamente mediante otro resto químico con el bucle CD en los aminoácidos 119-145, y donde la metionina N terminal como se expone en SEC ID N° 2 es opcional.
- 15 4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, donde está presente la metionina N terminal en el polipéptido de G-CSF.

Met Thr Pro Leu Gly Pro Ala

TCTAGAAAAACCAAGGAGGTAATAATA ATG ACT CCA TTA GGT CCT CCT

Ser Ser Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu Lys Cys Leu Gly Gln  
TCT TCT CTG CCG CAA AGC TTT CTG CTG AAA TGT CTG GAA CAG

Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu Gln Glu Lys Leu  
GTT CGT AAA ATC CAG GGT GAC GGT GCT GCA CTG CAA GAA AAA CTG

Cys Ala Thr Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu Val Leu Leu  
TGC GCT ACT TAC AAA CTG TGC CAT CCG GAA GAG CTG GTA CTG CTG

Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro Leu Ser Ser Cys Pro  
GGT CAT TCT CTT GGG ATC CCG TGG GCT CCG CTG TCT TCT TGT CCA

Ser Gln Ala Leu Gln Leu Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His Ser  
TCT CAA GCT CTT CAG CTG GCT GGT TGT CTG TCT CAA CTG CAT TCT

Gly Leu Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu Gly Ile  
GGT CTG TTC CTG TAT CAG GGT CTT CTG CAA GCT CTG GAA GGT ATC

Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp Thr Leu Gln Leu Asp Val  
TCT CCG GAA CTG GGT CCG ACT CTG GAC ACT CTG CAG CTA GAT GTA

Ala Asp Phe Ala Thr Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly  
GCT GAC TTT GCT ACT ACT ATT TGG CAA CAG ATG GAA GAG CTC GGT

Met Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met Pro Ala Phe  
ATG GCA CCA GCT CTG CAA CCG ACT CAA GGT GCT ATG CCG GCA TTC

Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala Gly Gly Val Leu Val Ala Ser  
GCT TCT GCA TTC CAG CGT CGT GCA GGA GGT GTA CTG GTT GCT TCT

His Leu Gln Ser Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His  
CAT CTG CAA TCT TTC CTG GAA GTA TCT TAC CGT GTT CTG CGT CAT

Leu Ala Gln Pro OC AM  
CTG GCT CAG CCG TAA TAG AATTC

FIGURA 1



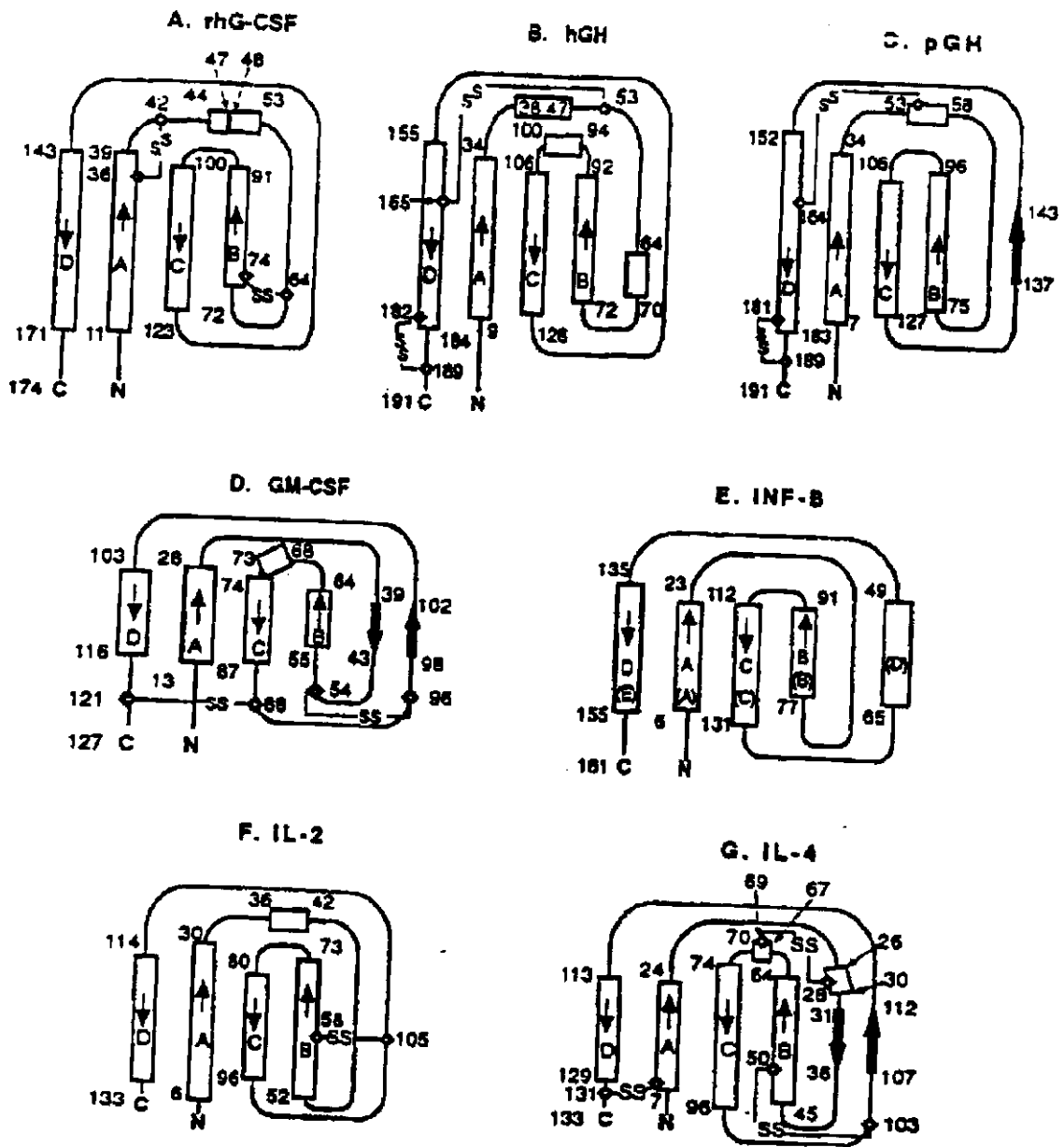


FIGURA 2

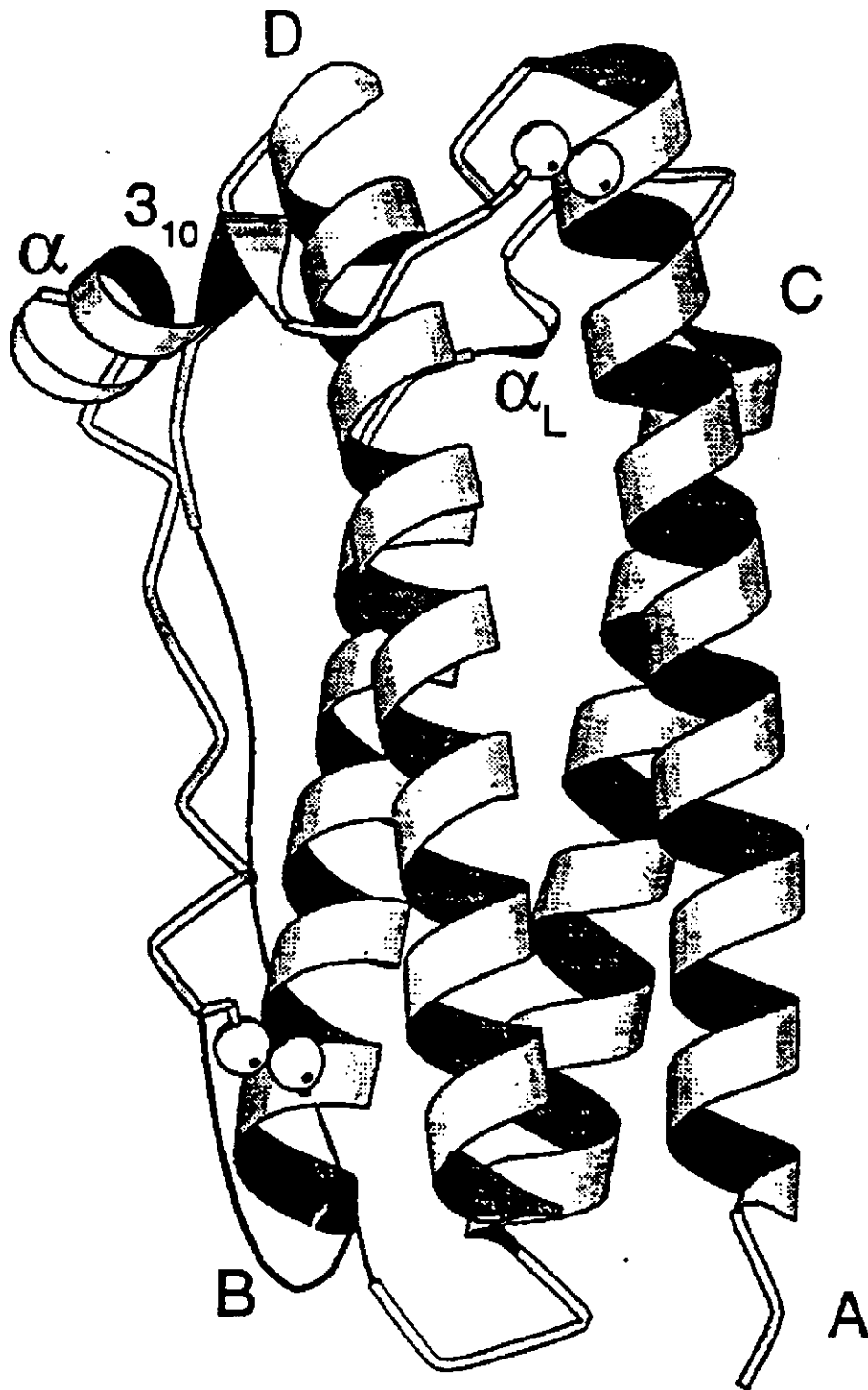


FIGURA 3

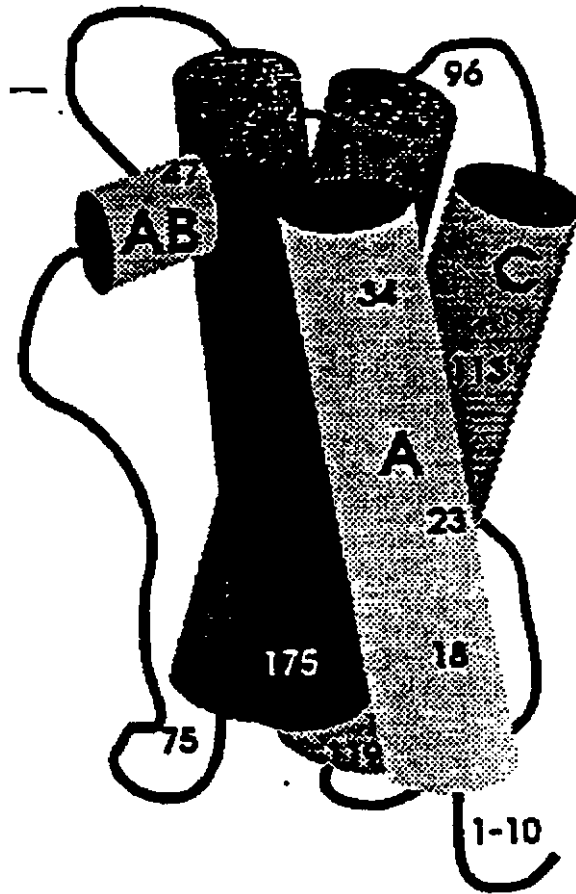


FIGURA 4

FIGURA 5

ATOM	1	CB	LEU	10	58.751	58.191	-14.868	1.00	61.22	AI	ATOM	50	O	PIE	14	56.789	57.588	-6.805	1.00	-6.07	AI
ATOM	2	CG	LEU	10	58.360	59.271	-13.939	1.00	60.19	AI	ATOM	51	N	LEU	15	57.298	56.509	-8.748	1.00	-4.64	AI
ATOM	3	CD1	LEU	10	59.307	60.461	-14.022	1.00	60.14	AI	ATOM	52	II	LEU	15	58.024	56.183	-9.287	1.00	0.00	AI
ATOM	4	CD2	LEU	10	56.954	59.658	-14.335	1.00	60.68	AI	ATOM	53	CA	LEU	15	55.940	56.181	-9.038	1.00	-4.53	AI
ATOM	5	C	LEU	10	60.544	56.734	-13.849	1.00	62.85	AI	ATOM	54	CB	LEU	15	55.858	55.402	-10.300	1.00	-48.74	AI
ATOM	6	O	LEU	10	60.079	55.595	-14.041	1.00	63.08	AI	ATOM	55	CG	LEU	15	54.853	56.013	-11.289	1.00	51.65	AI
ATOM	7	HT1	LEU	10	59.876	56.135	-15.998	1.00	0.00	AI	ATOM	56	CD1	LEU	15	55.525	57.121	-12.105	1.00	50.33	AI
ATOM	8	HT2	LEU	10	61.323	56.887	-16.434	1.00	0.00	AI	ATOM	57	CD2	LEU	15	54.320	54.906	-12.204	1.00	53.77	AI
ATOM	9	N	LEU	10	60.328	57.059	-16.204	1.00	62.24	AI	ATOM	58	C	LEU	15	55.169	55.410	-8.014	1.00	-44.07	AI
ATOM	10	HT3	LEU	10	59.817	57.535	-16.971	1.00	0.00	AI	ATOM	59	O	LEU	15	53.945	55.567	-7.959	1.00	-45.40	AI
ATOM	11	CA	LEU	10	60.183	57.758	-14.941	1.00	62.58	AI	ATOM	60	N	LEU	16	55.809	54.620	-7.166	1.00	-43.18	AI
ATOM	12	N	PRO	11	61.357	56.962	-12.780	1.00	61.96	AI	ATOM	61	II	LEU	16	56.781	54.503	-7.251	1.00	0.00	AI
ATOM	13	CD	PRO	11	61.960	58.238	-12.383	1.00	61.21	AI	ATOM	62	CA	LEU	16	55.110	53.913	-6.095	1.00	-42.96	AI
ATOM	14	CA	PRO	11	61.832	55.889	-11.906	1.00	61.34	AI	ATOM	63	CB	LEU	16	55.866	52.623	-5.751	1.00	13.14	AI
ATOM	15	CB	PRO	11	62.915	56.547	-11.043	1.00	59.77	AI	ATOM	64	CG	LEU	16	55.840	51.608	-6.868	1.00	-42.25	AI
ATOM	16	CG	PRO	11	62.511	57.983	-10.975	1.00	59.16	AI	ATOM	65	CD1	LEU	16	56.889	50.567	-6.596	1.00	-43.68	AI
ATOM	17	C	PRO	11	60.712	55.225	-11.109	1.00	60.68	AI	ATOM	66	CD2	LEU	16	54.413	51.068	-7.030	1.00	-42.75	AI
ATOM	18	O	PRO	11	60.075	55.843	-10.250	1.00	61.73	AI	ATOM	67	C	LEU	16	54.963	54.778	-4.852	1.00	-42.35	AI
ATOM	19	N	GLN	12	60.466	53.946	-11.407	1.00	59.31	AI	ATOM	68	O	LEU	16	54.077	54.579	-4.018	1.00	-42.65	AI
ATOM	20	II	GLN	12	60.944	53.573	-12.175	1.00	0.00	AI	ATOM	69	N	LVS	17	55.823	55.779	-4.703	1.00	-42.47	AI
ATOM	21	CA	GLN	12	59.468	53.121	-10.743	1.00	57.22	AI	ATOM	70	II	LVS	17	56.587	55.840	-5.320	1.00	0.00	AI
ATOM	22	CB	GLN	12	59.779	51.646	-10.970	1.00	59.27	AI	ATOM	71	CA	LVS	17	55.681	56.767	-3.650	1.00	-42.07	AI
ATOM	23	CG	GLN	12	58.620	50.714	-10.591	1.00	59.70	AI	ATOM	72	CB	LVS	17	56.995	57.554	-3.573	1.00	-44.14	AI
ATOM	24	CD	GLN	12	57.604	50.575	-11.702	1.00	61.71	AI	ATOM	73	CG	LVS	17	57.214	58.197	-2.223	1.00	-49.61	AI
ATOM	25	OEI	GLN	12	57.170	49.465	-11.970	1.00	65.82	AI	ATOM	74	CD	LVS	17	57.114	57.164	-1.086	1.00	55.15	AI
ATOM	26	NE2	GLN	12	57.227	51.534	-12.541	1.00	63.02	AI	ATOM	75	CE	LVS	17	56.747	57.804	0.293	1.00	62.05	AI
ATOM	27	HE21	GLN	12	57.639	52.419	-12.489	1.00	0.00	AI	ATOM	76	II21	LVS	17	55.462	58.533	0.331	1.00	65.43	AI
ATOM	28	HE22	GLN	12	56.500	51.308	-13.156	1.00	0.00	AI	ATOM	77	II22	LVS	17	54.684	57.884	0.098	1.00	0.00	AI
ATOM	29	C	GLN	12	59.336	53.347	-9.245	1.00	55.34	AI	ATOM	78	II22	LVS	17	55.482	59.308	-0.362	1.00	0.00	AI
ATOM	30	O	GLN	12	58.242	53.196	-8.708	1.00	54.56	AI	ATOM	79	II23	LVS	17	55.312	58.926	1.282	1.00	0.00	AI
ATOM	31	N	SER	13	60.423	53.732	-8.576	1.00	53.44	AI	ATOM	80	C	LVS	17	54.463	57.640	-4.051	1.00	-41.20	AI
ATOM	32	II	SER	13	61.276	53.839	-9.033	1.00	0.00	AI	ATOM	81	O	LVS	17	53.648	57.999	-3.186	1.00	-40.66	AI
ATOM	33	CA	SER	13	60.335	53.974	-7.168	1.00	52.86	AI	ATOM	82	N	CYS	18	54.272	57.992	-5.346	1.00	39.13	AI
ATOM	34	CB	SER	13	61.704	54.144	-6.626	1.00	52.24	AI	ATOM	83	II	CYS	18	54.998	57.809	-5.981	1.00	0.00	AI
ATOM	35	OG	SER	13	61.702	53.493	-5.362	1.00	56.64	AI	ATOM	84	CA	CYS	18	53.080	58.656	-5.802	1.00	37.42	AI
ATOM	36	IG	SER	13	61.534	52.551	-5.477	1.00	0.00	AI	ATOM	85	CB	CYS	18	53.092	58.891	-7.261	1.00	35.02	AI
ATOM	37	C	SER	13	59.497	55.214	-6.900	1.00	52.58	AI	ATOM	86	SG	CYS	18	54.421	60.026	-7.681	1.00	-40.40	AI
ATOM	38	O	SER	13	58.509	55.144	-6.160	1.00	53.55	AI	ATOM	87	C	CYS	18	51.859	57.789	-5.502	1.00	39.33	AI
ATOM	39	N	PIE	14	59.791	56.333	-7.577	1.00	50.84	AI	ATOM	88	O	CYS	18	50.959	58.346	-4.847	1.00	-40.83	AI
ATOM	40	II	PIE	14	60.469	56.292	-8.279	1.00	0.00	AI	ATOM	89	N	LEU	19	51.738	56.475	-5.842	1.00	37.15	AI
ATOM	41	CA	PIE	14	59.067	57.590	-7.423	1.00	47.21	AI	ATOM	90	II	LEU	19	52.462	56.038	-6.341	1.00	0.00	AI
ATOM	42	CB	PIE	14	59.611	58.590	-8.454	1.00	44.68	AI	ATOM	91	CA	LEU	19	50.521	55.702	-5.534	1.00	36.00	AI
ATOM	43	CG	PIE	14	58.618	59.669	-8.866	1.00	42.88	AI	ATOM	92	CB	LEU	19	50.644	54.204	-5.947	1.00	38.31	AI
ATOM	44	CD1	PIE	14	58.052	59.594	-10.123	1.00	40.40	AI	ATOM	93	CG	LEU	19	49.410	53.271	-5.657	1.00	40.86	AI
ATOM	45	CD2	PIE	14	58.264	60.673	-7.978	1.00	40.30	AI	ATOM	94	CD1	LEU	19	48.208	53.684	-6.467	1.00	39.71	AI
ATOM	46	CE1	PIE	14	57.114	60.518	-10.507	1.00	39.59	AI	ATOM	95	CD2	LEU	19	49.692	51.833	-6.113	1.00	-45.71	AI
ATOM	47	CE2	PIE	14	57.329	61.587	-8.380	1.00	41.82	AI	ATOM	96	C	LEU	19	50.102	55.736	-4.076	1.00	33.52	AI
ATOM	48	CZ	PIE	14	56.751	61.515	-9.635	1.00	41.56	AI	ATOM	97	O	LEU	19	48.930	55.949	-3.766	1.00	32.75	AI
ATOM	49	C	PIE	14	57.605	57.263	-7.661	1.00	-45.83	AI	ATOM	98	N	GLU	20	51.030	55.576	-3.166	1.00	41.88	AI
											ATOM	99	II	GLU	20	51.940	55.338	-3.455	1.00	6.00	AI
											ATOM	100	CA	GLU	20	50.750	55.710	-1.748	1.00	-33.40	AI

FIGURA 5

ATOM 101	CB	GLU	20	52.053	55.334	-1.167	1.00	35.25	AI	ATOM 152	NZ	LVS	24	51.532	59.975	3.333	1.00	51.19	AI
ATOM 102	CG	GLU	20	52.508	55.504	0.260	1.00	43.21	AI	ATOM 153	HZ1	LVS	24	51.637	60.498	4.225	1.00	0.00	AI
ATOM 103	CD	GLU	20	53.948	54.947	0.407	1.00	51.06	AI	ATOM 154	HZ2	LVS	24	51.539	60.651	2.539	1.00	0.00	AI
ATOM 104	OE1	GLU	20	54.320	54.660	1.546	1.00	56.78	AI	ATOM 155	HZ3	LVS	24	52.317	59.303	3.216	1.00	0.00	AI
ATOM 105	OE2	GLU	20	54.708	54.766	-0.570	1.00	51.57	AI	ATOM 156	C	LVS	24	45.455	59.893	1.101	1.00	21.66	AI
ATOM 106	C	GLU	20	50.230	57.117	-1.326	1.00	33.25	AI	ATOM 157	O	LVS	24	44.588	60.068	1.962	1.00	20.30	AI
ATOM 107	O	GLU	20	49.432	57.291	-0.380	1.00	33.30	AI	ATOM 158	N	ILE	25	45.549	60.696	0.044	1.00	21.46	AI
ATOM 108	N	GLN	21	50.660	58.167	-2.044	1.00	32.33	AI	ATOM 159	II	ILE	25	46.242	60.509	-0.629	1.00	0.00	AI
ATOM 109	II	GLN	21	51.270	58.004	-2.794	1.00	0.00	AI	ATOM 160	CA	ILE	25	44.067	61.841	-0.115	1.00	22.53	AI
ATOM 110	CA	GLN	21	50.275	59.538	-1.742	1.00	31.00	AI	ATOM 161	CB	ILE	25	45.075	62.694	-1.307	1.00	22.15	AI
ATOM 111	CB	GLN	21	51.326	60.489	-2.340	1.00	32.37	AI	ATOM 162	CG2	ILE	25	44.097	63.834	-1.439	1.00	20.44	AI
ATOM 112	CG	GLN	21	52.436	60.530	-1.272	1.00	38.01	AI	ATOM 163	CG1	ILE	25	46.475	63.230	-1.136	1.00	21.04	AI
ATOM 113	CD	GLN	21	53.622	61.460	-1.504	1.00	42.67	AI	ATOM 164	CD	ILE	25	47.188	63.281	-2.497	1.00	20.04	AI
ATOM 114	OE1	GLN	21	54.008	62.236	-0.615	1.00	43.63	AI	ATOM 165	C	ILE	25	43.263	61.308	-0.352	1.00	24.75	AI
ATOM 115	NE2	GLN	21	54.256	61.448	-2.678	1.00	42.31	AI	ATOM 166	O	ILE	25	42.339	61.839	0.301	1.00	26.14	AI
ATOM 116	HE21	GLN	21	53.965	60.840	-3.384	1.00	0.00	AI	ATOM 167	N	GLN	26	43.065	60.289	-1.244	1.00	22.79	AI
ATOM 117	HE22	GLN	21	55.026	62.052	-2.730	1.00	0.00	AI	ATOM 168	II	GLN	26	43.842	59.926	-1.726	1.00	0.00	AI
ATOM 118	C	GLN	21	48.894	59.765	-2.288	1.00	28.51	AI	ATOM 169	CA	GLN	26	41.737	59.713	-1.437	1.00	20.12	AI
ATOM 119	O	GLN	21	48.027	60.242	-1.563	1.00	28.65	AI	ATOM 170	CB	GLN	26	41.729	58.539	-2.341	1.00	18.49	AI
ATOM 120	N	VAL	22	48.682	59.319	-3.521	1.00	25.85	AI	ATOM 171	CG	GLN	26	42.703	59.042	-3.627	1.00	19.77	AI
ATOM 121	II	VAL	22	49.448	58.980	-4.013	1.00	0.00	AI	ATOM 172	CD	GLN	26	42.163	57.996	-4.684	1.00	24.26	AI
ATOM 122	CA	VAL	22	47.382	59.303	-4.161	1.00	24.94	AI	ATOM 173	OE1	GLN	26	42.550	56.853	-4.465	1.00	24.82	AI
ATOM 123	CB	VAL	22	47.508	58.614	-5.526	1.00	24.09	AI	ATOM 174	NI2	GLN	26	41.732	58.351	-5.890	1.00	27.68	AI
ATOM 124	CG1	VAL	22	46.154	58.378	-6.096	1.00	19.97	AI	ATOM 175	HH21	GLN	26	41.421	59.265	-6.042	1.00	0.00	AI
ATOM 125	CG2	VAL	22	48.252	59.479	-6.498	1.00	25.82	AI	ATOM 176	HH22	GLN	26	41.743	57.649	-6.552	1.00	0.00	AI
ATOM 126	C	VAL	22	46.418	58.549	-3.226	1.00	25.65	AI	ATOM 177	C	GLN	26	41.207	59.239	-0.111	1.00	21.88	AI
ATOM 127	O	VAL	22	45.428	59.190	-2.800	1.00	29.31	AI	ATOM 178	O	GLN	26	40.067	59.550	0.220	1.00	27.02	AI
ATOM 128	N	ARG	23	46.643	57.291	-2.759	1.00	23.93	AI	ATOM 179	N	GLY	27	41.952	58.622	0.773	1.00	22.54	AI
ATOM 129	II	ARG	23	47.440	56.819	-3.056	1.00	0.00	AI	ATOM 180	II	GLY	27	42.891	58.420	0.575	1.00	0.00	AI
ATOM 130	CA	ARG	23	45.667	56.593	-1.892	1.00	20.67	AI	ATOM 181	CA	GLY	27	41.386	58.191	2.037	1.00	25.55	AI
ATOM 131	CB	ARG	23	46.104	55.135	-1.635	1.00	20.45	AI	ATOM 182	C	GLY	27	40.936	59.352	2.890	1.00	27.80	AI
ATOM 132	CG	ARG	23	46.325	54.321	-2.904	1.00	17.51	AI	ATOM 183	O	GLY	27	39.889	59.251	3.526	1.00	29.95	AI
ATOM 133	CD	ARG	23	45.095	54.446	-3.769	1.00	21.54	AI	ATOM 184	N	ASP	28	41.683	60.460	2.915	1.00	29.39	AI
ATOM 134	NE	ARG	23	45.076	53.437	-4.809	1.00	24.82	AI	ATOM 185	II	ASP	28	42.547	60.454	2.448	1.00	0.00	AI
ATOM 135	HE	ARG	23	45.642	52.647	-4.701	1.00	0.00	AI	ATOM 186	CA	ASP	28	41.257	61.680	3.624	1.00	28.25	AI
ATOM 136	CZ	ARG	23	44.323	53.556	-5.904	1.00	27.69	AI	ATOM 187	CB	ASP	28	42.266	62.789	3.552	1.00	30.14	AI
ATOM 137	NI1	ARG	23	43.567	54.669	-6.006	1.00	29.51	AI	ATOM 188	CG	ASP	28	43.737	62.502	3.777	1.00	31.72	AI
ATOM 138	HH11	ARG	23	43.562	55.377	-5.303	1.00	0.00	AI	ATOM 189	OD1	ASP	28	44.539	63.024	2.995	1.00	31.95	AI
ATOM 139	HH12	ARG	23	42.956	54.730	-6.789	1.00	0.00	AI	ATOM 190	OD2	ASP	28	44.063	61.811	-4.741	1.00	32.00	AI
ATOM 140	NI2	ARG	23	44.345	52.604	-6.891	1.00	24.22	AI	ATOM 191	C	ASP	28	39.994	62.264	2.960	1.00	25.81	AI
ATOM 141	HH21	ARG	23	43.780	52.713	-7.709	1.00	0.00	AI	ATOM 192	O	ASP	28	39.101	62.699	3.655	1.00	26.21	AI
ATOM 142	HH22	ARG	23	44.936	51.802	-6.793	1.00	0.00	AI	ATOM 193	N	GLY	29	39.882	62.270	1.631	1.00	23.93	AI
ATOM 143	C	ARG	23	45.458	57.285	-0.560	1.00	20.56	AI	ATOM 194	II	GLY	29	40.660	61.950	1.135	1.00	0.00	AI
ATOM 144	O	ARG	23	44.374	57.254	0.042	1.00	20.04	AI	ATOM 195	CA	GLY	29	38.729	62.694	0.886	1.00	25.69	AI
ATOM 145	N	LVS	24	46.485	58.015	-0.118	1.00	22.67	AI	ATOM 196	C	GLY	29	37.528	61.961	1.418	1.00	27.36	AI
ATOM 146	II	LVS	24	47.291	58.105	-0.668	1.00	0.00	AI	ATOM 197	O	GLY	29	36.648	62.558	2.061	1.00	28.14	AI
ATOM 147	CA	LVS	24	46.431	58.729	1.166	1.00	22.85	AI	ATOM 198	N	AIA	30	37.646	60.628	1.295	1.00	27.85	AI
ATOM 148	CB	LVS	24	47.811	59.255	1.506	1.00	26.86	AI	ATOM 199	II	AIA	30	38.442	60.288	0.843	1.00	0.00	AI
ATOM 149	CG	LVS	24	47.821	59.661	2.971	1.00	33.79	AI	ATOM 200	CA	AIA	30	36.683	59.655	1.814	1.00	25.94	AI
ATOM 150	CD	LVS	24	49.121	60.265	3.404	1.00	40.73	AI	ATOM 201	CB	AIA	30	37.269	58.303	1.556	1.00	22.15	AI
ATOM 151	CE	LVS	24	50.258	59.258	3.335	1.00	46.19	AI	ATOM 202	C	AIA	30	36.356	59.842	3.308	1.00	27.18	AI

FIGURA 5

ATOM	203	O	ALA	30	35.194	59.772	3.754	1.00	28.82	A1	ATOM	254	N	LEU	36	30.652	64.190	6.480	1.00	-11.21	A1
ATOM	204	N	ALA	31	37.340	60.105	4.150	1.00	27.16	A1	ATOM	255	H	LEU	36	31.343	63.930	5.836	1.00	0.00	A1
ATOM	205	H	ALA	31	38.253	60.114	3.809	1.00	0.00	A1	ATOM	256	CA	LEU	36	29.647	65.157	6.144	1.00	40.25	A1
ATOM	206	CA	ALA	31	37.113	60.470	5.531	1.00	27.70	A1	ATOM	257	CB	LEU	36	30.070	65.899	4.889	1.00	49.03	A1
ATOM	207	CB	ALA	31	38.383	60.881	6.177	1.00	27.65	A1	ATOM	258	CG	LEU	36	31.253	66.834	4.935	1.00	33.99	A1
ATOM	208	C	ALA	31	36.178	61.675	5.660	1.00	30.01	A1	ATOM	259	CD1	LEU	36	31.438	67.404	3.571	1.00	42.08	A1
ATOM	209	O	ALA	31	35.195	61.624	6.413	1.00	32.91	A1	ATOM	260	CD2	LEU	36	31.034	67.939	5.928	1.00	35.05	A1
ATOM	210	N	LEU	32	36.397	62.744	4.895	1.00	27.63	A1	ATOM	261	C	LEU	36	28.332	64.414	5.941	1.00	-41.90	A1
ATOM	211	H	LEU	32	37.133	62.734	4.242	1.00	0.00	A1	ATOM	262	O	LEU	36	27.267	64.828	6.431	1.00	42.30	A1
ATOM	212	CA	LEU	32	35.560	63.898	4.997	1.00	28.52	A1	ATOM	263	N	CYS	37	28.392	63.251	5.309	1.00	42.63	A1
ATOM	213	CB	LEU	32	36.226	65.019	4.167	1.00	32.94	A1	ATOM	264	H	CYS	37	29.250	62.904	5.020	1.00	0.00	A1
ATOM	214	CG	LEU	32	35.658	66.472	4.091	1.00	32.54	A1	ATOM	265	CA	CYS	37	27.216	62.469	5.084	1.00	43.53	A1
ATOM	215	CD1	LEU	32	35.516	67.082	5.499	1.00	32.87	A1	ATOM	266	C	CYS	37	26.638	62.026	6.362	1.00	44.65	A1
ATOM	216	CD2	LEU	32	36.555	67.267	3.181	1.00	30.97	A1	ATOM	267	O	CYS	37	25.426	61.997	6.459	1.00	46.40	A1
ATOM	217	C	LEU	32	34.133	63.597	4.518	1.00	27.87	A1	ATOM	268	CB	CYS	37	27.474	61.240	4.313	1.00	44.60	A1
ATOM	218	O	LEU	32	33.169	63.889	5.250	1.00	25.93	A1	ATOM	269	SG	CYS	37	26.133	60.038	4.530	1.00	43.86	A1
ATOM	219	N	GLN	33	33.977	63.028	3.315	1.00	27.51	A1	ATOM	270	N	ALA	38	27.465	61.734	7.342	1.00	45.96	A1
ATOM	220	H	GLN	33	34.787	62.826	2.802	1.00	0.00	A1	ATOM	271	H	ALA	38	28.433	61.707	7.202	1.00	0.00	A1
ATOM	221	CA	GLN	33	32.687	62.671	2.775	1.00	30.40	A1	ATOM	272	CA	ALA	38	26.932	61.261	8.592	1.00	-48.03	A1
ATOM	222	CB	GLN	33	32.737	61.721	1.614	1.00	29.47	A1	ATOM	273	CB	ALA	38	27.869	60.140	9.108	1.00	-48.64	A1
ATOM	223	CG	GLN	33	32.888	62.584	0.436	1.00	29.26	A1	ATOM	274	C	ALA	38	26.748	62.358	9.624	1.00	-48.89	A1
ATOM	224	CD	GLN	33	33.015	61.869	-0.887	1.00	20.21	A1	ATOM	275	O	ALA	38	26.103	62.085	10.621	1.00	50.72	A1
ATOM	225	OEI	GLN	33	34.064	61.495	-1.452	1.00	39.61	A1	ATOM	276	N	THR	39	27.256	63.590	9.512	1.00	50.66	A1
ATOM	226	NE2	GLN	33	31.823	61.759	-1.426	1.00	33.14	A1	ATOM	277	H	THR	39	27.858	63.780	8.770	1.00	0.00	A1
ATOM	227	HE21	GLN	33	31.781	61.328	-2.302	1.00	33.14	A1	ATOM	278	CA	THR	39	26.976	64.638	10.503	1.00	51.54	A1
ATOM	228	HE22	GLN	33	31.042	62.060	-0.914	1.00	0.00	A1	ATOM	279	CG	THR	39	28.179	65.593	10.690	1.00	51.76	A1
ATOM	229	C	GLN	33	31.839	61.963	3.788	1.00	35.60	A1	ATOM	280	O	THR	39	29.294	64.826	11.126	1.00	52.65	A1
ATOM	230	O	GLN	33	30.715	62.416	4.073	1.00	36.49	A1	ATOM	281	HG1	THR	39	29.749	64.481	10.355	1.00	0.00	A1
ATOM	231	N	GLU	34	32.386	60.925	4.438	1.00	39.81	A1	ATOM	282	CG2	THR	39	27.900	66.655	11.729	1.00	51.62	A1
ATOM	232	H	GLU	34	33.340	60.707	4.328	1.00	0.00	A1	ATOM	283	C	THR	39	25.775	65.466	10.037	1.00	52.17	A1
ATOM	233	CA	GLU	34	31.541	60.131	5.304	1.00	43.24	A1	ATOM	284	O	THR	39	24.886	65.882	10.781	1.00	52.15	A1
ATOM	234	CB	GLU	34	32.228	58.792	5.571	1.00	46.46	A1	ATOM	285	N	TYR	40	25.751	65.720	8.738	1.00	52.83	A1
ATOM	235	CG	GLU	34	33.274	58.721	6.624	1.00	55.01	A1	ATOM	286	H	TYR	40	26.420	65.331	8.139	1.00	0.00	A1
ATOM	236	CD	GLU	34	32.777	58.092	7.930	1.00	60.29	A1	ATOM	287	CA	TYR	40	24.729	66.561	8.165	1.00	52.53	A1
ATOM	237	OEI	GLU	34	33.483	57.186	8.412	1.00	63.26	A1	ATOM	288	CB	TYR	40	25.314	67.872	7.696	1.00	52.15	A1
ATOM	238	OEZ	GLU	34	31.724	58.504	8.459	1.00	60.44	A1	ATOM	289	CG	TYR	40	26.399	68.458	8.552	1.00	54.11	A1
ATOM	239	C	GLU	34	31.218	60.877	6.564	1.00	43.59	A1	ATOM	290	CD1	TYR	40	27.678	68.341	8.062	1.00	56.50	A1
ATOM	240	O	GLU	34	30.175	60.631	7.161	1.00	44.87	A1	ATOM	291	CE1	TYR	40	28.719	68.934	8.724	1.00	58.28	A1
ATOM	241	N	LYS	35	32.045	61.811	6.998	1.00	44.80	A1	ATOM	292	CD2	TYR	40	26.122	69.144	9.714	1.00	54.86	A1
ATOM	242	H	LYS	35	32.923	61.931	6.569	1.00	0.00	A1	ATOM	293	CE2	TYR	40	27.170	69.746	10.378	1.00	56.20	A1
ATOM	243	CA	LYS	35	31.674	62.634	8.134	1.00	45.43	A1	ATOM	294	CZ	TYR	40	28.453	69.642	9.872	1.00	58.26	A1
ATOM	244	CB	LYS	35	32.881	63.364	8.686	1.00	47.67	A1	ATOM	295	OII	TYR	40	29.513	70.310	10.463	1.00	61.00	A1
ATOM	245	CG	LYS	35	33.701	62.414	9.510	1.00	52.75	A1	ATOM	296	III	TYR	40	30.179	70.443	9.782	1.00	0.00	A1
ATOM	246	CD	LYS	35	35.084	63.021	9.548	1.00	57.55	A1	ATOM	297	C	TYR	40	24.035	65.911	6.981	1.00	51.75	A1
ATOM	247	CE	LYS	35	36.067	62.099	10.238	1.00	60.35	A1	ATOM	298	O	TYR	40	23.662	66.578	6.024	1.00	52.52	A1
ATOM	248	NZ	LYS	35	35.810	62.064	11.669	1.00	62.91	A1	ATOM	299	N	LYS	41	23.941	64.600	6.965	1.00	50.54	A1
ATOM	249	HE1	LYS	35	34.838	61.733	11.840	1.00	0.00	A1	ATOM	300	II	LYS	41	24.474	64.064	7.583	1.00	0.00	A1
ATOM	250	HE2	LYS	35	35.930	63.011	12.078	1.00	0.00	A1	ATOM	301	CA	LYS	41	23.112	63.885	6.029	1.00	50.48	A1
ATOM	251	HE3	LYS	35	36.477	61.405	12.119	1.00	0.00	A1	ATOM	302	CB	LYS	41	21.641	63.989	6.540	1.00	50.62	A1
ATOM	252	C	LYS	35	30.630	63.660	7.697	1.00	44.45	A1	ATOM	303	CG	LYS	41	21.387	63.326	7.911	1.00	52.11	A1
ATOM	253	O	LYS	35	29.730	63.999	8.478	1.00	44.61	A1	ATOM	304	CD	LYS	41	20.112	63.878	8.574	1.00	55.54	A1

FIGURA 5

ATOM 305	CE IYS	41	19.578	63.087	9.820	1.00	58.79	AI
ATOM 306	NZ IYS	41	18.374	63.648	10.457	1.00	58.31	AI
ATOM 307	II2 IYS	41	17.605	63.688	9.757	1.00	0.00	AI
ATOM 308	II2 IYS	41	18.578	64.607	10.803	1.00	0.00	AI
ATOM 309	II23 IYS	41	18.084	63.043	11.252	1.00	0.00	AI
ATOM 310	C IYS	41	23.251	64.318	4.588	1.00	49.92	AI
ATOM 311	O IYS	41	22.312	64.124	3.793	1.00	51.49	AI
ATOM 312	N LEU	42	24.432	64.893	4.246	1.00	48.28	AI
ATOM 313	H LEU	42	25.103	65.050	4.937	1.00	0.00	AI
ATOM 314	CA LEU	42	24.742	65.286	2.859	1.00	46.61	AI
ATOM 315	CB LEU	42	25.565	66.574	2.757	1.00	44.69	AI
ATOM 316	CG LEU	42	24.807	67.802	3.218	1.00	42.63	AI
ATOM 317	CD1 LEU	42	25.718	68.580	4.097	1.00	43.29	AI
ATOM 318	CD2 LEU	42	24.283	68.590	2.045	1.00	41.26	AI
ATOM 319	C LEU	42	25.580	64.124	2.397	1.00	45.46	AI
ATOM 320	O LEU	42	26.766	64.017	2.711	1.00	46.32	AI
ATOM 321	N CYS	43	24.882	63.193	1.754	1.00	44.09	AI
ATOM 322	H CYS	43	23.925	63.353	1.619	1.00	0.00	AI
ATOM 323	CA CYS	43	25.480	61.951	1.358	1.00	42.87	AI
ATOM 324	C CYS	43	25.448	61.846	-0.123	1.00	41.62	AI
ATOM 325	O CYS	43	25.762	60.805	-0.666	1.00	41.99	AI
ATOM 326	CB CYS	43	24.716	60.796	2.026	1.00	41.77	AI
ATOM 327	SG CYS	43	24.523	61.011	3.835	1.00	45.91	AI
ATOM 328	H HIS	44	25.057	62.846	-0.882	1.00	42.90	AI
ATOM 329	H HIS	44	24.841	63.721	-0.491	1.00	0.00	AI
ATOM 330	CA HIS	44	25.069	62.680	-2.320	1.00	44.60	AI
ATOM 331	CB HIS	44	23.653	62.264	-2.825	1.00	48.40	AI
ATOM 332	CG HIS	44	23.085	60.935	-2.310	1.00	50.37	AI
ATOM 333	CD2 HIS	44	22.178	60.844	-1.272	1.00	50.52	AI
ATOM 334	ND1 HIS	44	23.358	59.689	-2.713	1.00	52.28	AI
ATOM 335	HD1 HIS	44	24.130	59.394	-3.251	1.00	0.00	AI
ATOM 336	CE1 HIS	44	22.652	58.873	-1.955	1.00	51.92	AI
ATOM 337	NE2 HIS	44	21.947	59.565	-1.091	1.00	50.53	AI
ATOM 338	HE2 HIS	44	21.290	59.189	-0.466	1.00	0.00	AI
ATOM 339	C HIS	44	25.522	63.941	-3.047	1.00	43.69	AI
ATOM 340	O HIS	44	24.765	64.906	-3.108	1.00	43.00	AI
ATOM 341	N PRO	45	26.710	63.978	-3.667	1.00	43.07	AI
ATOM 342	CD PRO	45	27.785	62.995	-3.501	1.00	42.17	AI
ATOM 343	CA PRO	45	27.133	65.024	-4.570	1.00	42.50	AI
ATOM 344	CB PRO	45	28.380	64.466	-5.217	1.00	39.76	AI
ATOM 345	CG PRO	45	28.995	63.680	-4.123	1.00	39.09	AI
ATOM 346	C PRO	45	26.071	65.423	-5.585	1.00	44.49	AI
ATOM 347	O PRO	45	25.876	66.612	-5.801	1.00	45.36	AI
ATOM 348	N GLU	46	25.334	64.501	-6.225	1.00	45.36	AI
ATOM 349	H GLU	46	25.464	63.561	-5.996	1.00	0.00	AI
ATOM 350	CA GLU	46	24.406	64.806	-7.319	1.00	45.46	AI
ATOM 351	CB GLU	46	23.952	63.515	-7.997	1.00	50.54	AI
ATOM 352	CG GLU	46	24.462	63.460	-9.445	1.00	58.48	AI
ATOM 353	CD GLU	46	23.637	64.215	-10.502	1.00	64.93	AI
ATOM 354	OE1 GLU	46	23.642	65.455	-10.516	1.00	68.55	AI
ATOM 355	OE2 GLU	46	22.995	63.554	-11.332	1.00	68.31	AI
ATOM 356	C GLU	46	23.181	65.584	-6.937	1.00	42.96	AI
ATOM 357	O GLU	46	22.532	66.223	-7.748	1.00	41.71	AI
ATOM 358	N GLU	47	22.919	65.563	-5.654	1.00	41.96	AI
ATOM 359	H GLU	47	23.507	65.098	-5.028	1.00	0.00	AI
ATOM 360	CA GLU	47	21.818	66.301	-5.144	1.00	43.21	AI
ATOM 361	CB GLU	47	21.294	65.487	-3.963	1.00	43.24	AI
ATOM 362	CG GLU	47	21.409	65.925	-2.515	1.00	46.07	AI
ATOM 363	CD GLU	47	20.812	64.907	-1.547	1.00	47.86	AI
ATOM 364	OE1 GLU	47	19.847	64.225	-1.910	1.00	50.99	AI
ATOM 365	OE2 GLU	47	21.313	64.780	-0.427	1.00	49.47	AI
ATOM 366	C GLU	47	22.295	67.718	-4.809	1.00	44.04	AI
ATOM 367	O GLU	47	21.532	68.547	-4.292	1.00	44.60	AI
ATOM 368	N LEU	48	23.567	68.015	-5.121	1.00	43.05	AI
ATOM 369	H LEU	48	24.140	67.310	-5.465	1.00	0.00	AI
ATOM 370	CA LEU	48	24.166	69.318	-4.904	1.00	42.42	AI
ATOM 371	CB LEU	48	25.223	69.201	-3.858	1.00	40.55	AI
ATOM 372	CG LEU	48	24.920	68.695	-2.489	1.00	41.87	AI
ATOM 373	CD1 LEU	48	26.277	68.424	-1.892	1.00	41.71	AI
ATOM 374	CD2 LEU	48	24.096	69.670	-1.633	1.00	41.13	AI
ATOM 375	C LEU	48	24.792	69.937	-6.166	1.00	41.37	AI
ATOM 376	O LEU	48	25.439	70.994	-6.098	1.00	42.37	AI
ATOM 377	N VAL	49	24.566	69.366	-7.347	1.00	41.52	AI
ATOM 378	H VAL	49	23.951	68.602	-7.362	1.00	0.00	AI
ATOM 379	CA VAL	49	25.191	69.822	-8.578	1.00	43.14	AI
ATOM 380	CB VAL	49	24.890	68.761	-9.636	1.00	44.29	AI
ATOM 381	CG VAL	49	23.381	68.709	-9.830	1.00	47.50	AI
ATOM 382	CG2 VAL	49	25.540	69.086	-10.975	1.00	45.25	AI
ATOM 383	C VAL	49	24.740	71.214	-9.028	1.00	44.98	AI
ATOM 384	O VAL	49	25.401	71.901	-9.814	1.00	46.03	AI
ATOM 385	N LEU	50	23.565	71.602	-8.530	1.00	46.16	AI
ATOM 386	H LEU	50	23.081	70.933	-8.006	1.00	0.00	AI
ATOM 387	CA LEU	50	22.908	72.895	-8.729	1.00	46.03	AI
ATOM 388	CB LEU	50	21.469	72.769	-8.264	1.00	46.43	AI
ATOM 389	CG LEU	50	20.443	73.718	-8.760	1.00	44.16	AI
ATOM 390	CD1 LEU	50	20.259	73.558	-10.243	1.00	44.79	AI
ATOM 391	CD2 LEU	50	19.159	73.400	-8.079	1.00	44.66	AI
ATOM 392	C LEU	50	23.632	73.968	-7.917	1.00	45.85	AI
ATOM 393	O LEU	50	23.996	74.989	-8.484	1.00	44.52	AI
ATOM 394	N LEU	51	23.853	73.764	-6.606	1.00	45.44	AI
ATOM 395	H LEU	51	23.489	72.958	-6.189	1.00	0.00	AI
ATOM 396	CA LEU	51	24.676	74.656	-5.805	1.00	46.04	AI
ATOM 397	CB LEU	51	24.860	74.084	-4.435	1.00	45.53	AI
ATOM 398	CG LEU	51	25.741	74.931	-3.535	1.00	47.78	AI
ATOM 399	CD1 LEU	51	25.148	76.320	-3.322	1.00	47.13	AI
ATOM 400	CD2 LEU	51	25.902	74.202	-2.219	1.00	48.33	AI
ATOM 401	C LEU	51	26.064	74.845	-6.436	1.00	46.27	AI
ATOM 402	O LEU	51	26.551	75.966	-6.612	1.00	47.62	AI
ATOM 403	N GLY	52	26.702	73.736	-6.809	1.00	44.84	AI
ATOM 404	H GLY	52	26.306	72.869	-6.578	1.00	0.00	AI
ATOM 405	CA GLY	52	27.989	73.758	-7.453	1.00	42.91	AI
ATOM 406	C GLY	52	27.984	74.533	-8.750	1.00	42.47	AI

FIGURA 5.

ATOM	407	O	GLY	52	28.853	75.364	-8.983	1.00	42.06	AI
ATOM	408	N	IHS	53	27.047	74.307	-9.653	1.00	42.02	AI
ATOM	409	H	IHS	53	26.366	73.624	-9.471	1.00	0.00	AI
ATOM	410	CA	IHS	53	27.009	75.104	-10.861	1.00	42.23	AI
ATOM	411	CB	IHS	53	25.842	74.689	-11.706	1.00	42.21	AI
ATOM	412	CG	IHS	53	26.076	73.399	-12.460	1.00	44.60	AI
ATOM	413	CD2	IHS	53	25.112	72.774	-13.200	1.00	47.49	AI
ATOM	414	ND1	IHS	53	27.180	72.669	-12.578	1.00	46.76	AI
ATOM	415	HD1	IHS	53	28.039	72.853	-12.139	1.00	0.00	AI
ATOM	416	CE1	IHS	53	26.954	71.641	-13.346	1.00	46.90	AI
ATOM	417	NE2	IHS	53	25.704	71.725	-13.707	1.00	50.22	AI
ATOM	418	IE2	IHS	53	25.237	71.033	-14.239	1.00	0.00	AI
ATOM	419	C	IHS	53	26.893	76.585	-10.536	1.00	42.72	AI
ATOM	420	O	IHS	53	27.622	77.399	-11.068	1.00	42.03	AI
ATOM	421	N	SER	54	26.099	76.920	-9.535	1.00	45.08	AI
ATOM	422	H	SER	54	25.673	76.218	-9.001	1.00	0.00	AI
ATOM	423	CA	SER	54	25.792	78.278	-9.177	1.00	46.92	AI
ATOM	424	CB	SER	54	24.576	78.181	-8.289	1.00	48.86	AI
ATOM	425	OG	SER	54	23.523	77.616	-9.112	1.00	53.06	AI
ATOM	426	HG	SER	54	23.465	76.677	-8.918	1.00	0.00	AI
ATOM	427	C	SER	54	26.939	79.033	-8.549	1.00	47.92	AI
ATOM	428	O	SER	54	27.038	80.264	-8.655	1.00	49.60	AI
ATOM	429	N	LEU	55	27.837	78.273	-7.933	1.00	47.59	AI
ATOM	430	H	LEU	55	27.638	77.322	-7.791	1.00	0.00	AI
ATOM	431	CA	LEU	55	29.075	78.810	-7.401	1.00	45.27	AI
ATOM	432	CB	LEU	55	29.552	77.913	-6.243	1.00	45.49	AI
ATOM	433	CG	LEU	55	28.840	77.992	-4.874	1.00	47.30	AI
ATOM	434	CD1	LEU	55	28.876	76.596	-4.299	1.00	49.52	AI
ATOM	435	CD2	LEU	55	29.530	78.921	-3.862	1.00	45.69	AI
ATOM	436	C	LEU	55	30.133	78.889	-8.492	1.00	43.63	AI
ATOM	437	O	LEU	55	31.247	79.350	-8.272	1.00	43.24	AI
ATOM	438	N	GLY	56	29.855	78.383	-9.675	1.00	43.55	AI
ATOM	439	H	GLY	56	28.984	77.975	-9.828	1.00	0.00	AI
ATOM	440	CA	GLY	56	30.814	78.390	-10.753	1.00	45.59	AI
ATOM	441	C	GLY	56	32.182	77.811	-10.392	1.00	46.76	AI
ATOM	442	O	GLY	56	33.171	78.213	-11.015	1.00	47.31	AI
ATOM	443	N	ILE	57	32.247	76.885	-9.412	1.00	47.49	AI
ATOM	444	H	ILE	57	31.392	76.594	-9.042	1.00	0.00	AI
ATOM	445	CA	ILE	57	33.486	76.249	-8.950	1.00	48.28	AI
ATOM	446	CB	ILE	57	33.144	75.172	-7.863	1.00	47.79	AI
ATOM	447	CG2	ILE	57	34.457	74.591	-7.348	1.00	46.85	AI
ATOM	448	CD1	ILE	57	32.338	75.764	-6.701	1.00	45.09	AI
ATOM	449	CD	ILE	57	31.859	74.739	-5.659	1.00	41.23	AI
ATOM	450	C	ILE	57	34.276	75.602	-10.115	1.00	49.15	AI
ATOM	451	O	ILE	57	33.678	74.935	-10.968	1.00	49.04	AI
ATOM	452	N	PRO	58	35.596	75.817	-10.248	1.00	49.75	AI
ATOM	453	CD	PRO	58	36.402	76.743	-9.433	1.00	50.94	AI
ATOM	454	CA	PRO	58	36.421	75.228	-11.302	1.00	50.72	AI
ATOM	455	CB	PRO	58	37.525	76.241	-11.488	1.00	50.92	AI
ATOM	456	CG	PRO	58	37.814	76.663	-10.041	1.00	50.82	AI
ATOM	457	C	PRO	58	36.916	73.845	-10.875	1.00	50.36	AI
ATOM	458	O	PRO	58	37.187	73.599	-9.691	1.00	49.75	AI
ATOM	459	N	TRP	59	37.030	72.927	-11.816	1.00	50.37	AI
ATOM	460	H	TRP	59	36.888	73.141	-12.760	1.00	0.00	AI
ATOM	461	CA	TRP	59	37.524	71.595	-11.482	1.00	51.78	AI
ATOM	462	CB	TRP	59	36.435	70.562	-11.857	1.00	49.06	AI
ATOM	463	CG	TRP	59	35.254	70.712	-10.889	1.00	46.57	AI
ATOM	464	CD2	TRP	59	35.320	70.845	-9.521	1.00	44.06	AI
ATOM	465	CE2	TRP	59	33.998	71.027	-9.205	1.00	44.18	AI
ATOM	466	CH2	TRP	59	36.274	70.842	-8.538	1.00	44.03	AI
ATOM	467	CD1	TRP	59	33.972	70.794	-11.354	1.00	45.17	AI
ATOM	468	NE1	TRP	59	33.229	70.994	-10.297	1.00	43.17	AI
ATOM	469	HE1	TRP	59	32.301	71.312	-10.332	1.00	0.00	AI
ATOM	470	CZ2	TRP	59	33.598	71.215	-7.916	1.00	45.60	AI
ATOM	471	CZ3	TRP	59	35.893	71.028	-7.243	1.00	45.25	AI
ATOM	472	CH2	TRP	59	34.565	71.214	-6.938	1.00	46.43	AI
ATOM	473	C	TRP	59	38.815	71.435	-12.256	1.00	52.84	AI
ATOM	474	O	TRP	59	38.842	71.972	-13.372	1.00	54.96	AI
ATOM	475	N	ALA	60	39.912	70.834	-11.777	1.00	51.97	AI
ATOM	476	H	ALA	60	39.857	70.269	-10.977	1.00	0.00	AI
ATOM	477	CA	ALA	60	41.108	70.870	-12.609	1.00	52.18	AI
ATOM	478	CB	ALA	60	42.303	70.610	-11.748	1.00	51.75	AI
ATOM	479	C	ALA	60	41.055	69.857	-13.746	1.00	52.16	AI
ATOM	480	O	ALA	60	40.545	68.760	-13.530	1.00	52.17	AI
ATOM	481	N	PRO	61	41.435	70.145	-14.986	1.00	53.54	AI
ATOM	482	CD	PRO	61	41.370	71.458	-15.622	1.00	54.76	AI
ATOM	483	CA	PRO	61	41.691	69.145	-15.993	1.00	55.57	AI
ATOM	484	CB	PRO	61	41.792	69.918	-17.310	1.00	54.95	AI
ATOM	485	CG	PRO	61	42.211	71.297	-16.901	1.00	54.05	AI
ATOM	486	C	PRO	61	42.934	68.333	-15.690	1.00	57.54	AI
ATOM	487	O	PRO	61	43.757	68.661	-14.834	1.00	57.20	AI
ATOM	488	N	LEU	62	43.040	67.271	-16.486	1.00	59.98	AI
ATOM	489	H	LEU	62	42.285	67.067	-17.077	1.00	0.00	AI
ATOM	490	CA	LEU	62	44.184	66.370	-16.471	1.00	63.64	AI
ATOM	491	CB	LEU	62	44.062	65.417	-15.260	1.00	63.72	AI
ATOM	492	CG	LEU	62	45.323	64.691	-14.865	1.00	64.43	AI
ATOM	493	CD1	LEU	62	46.394	65.704	-14.488	1.00	64.02	AI
ATOM	494	CD2	LEU	62	45.016	63.764	-13.717	1.00	64.98	AI
ATOM	495	C	LEU	62	44.214	65.611	-17.812	1.00	65.69	AI
ATOM	496	OT1	LEU	62	44.256	66.302	-18.844	1.00	68.47	AI
ATOM	497	OT2	LEU	62	44.194	64.371	-17.845	1.00	66.57	AI
ATOM	498	CB	LEU	72	47.448	63.159	-19.422	1.00	63.44	A2
ATOM	499	CG	LEU	72	57.716	62.495	-18.117	1.00	63.40	A2
ATOM	500	CD1	LEU	72	56.719	61.408	-17.913	1.00	61.50	A2
ATOM	501	CD2	LEU	72	59.107	61.901	-18.121	1.00	63.22	A2
ATOM	502	C	LEU	72	55.897	65.084	-18.876	1.00	65.40	A2
ATOM	503	O	LEU	72	54.827	65.301	-18.316	1.00	67.40	A2
ATOM	504	HT1	LEU	72	56.469	64.683	-21.261	1.00	0.00	A2
ATOM	505	HT2	LEU	72	54.827	64.355	-20.951	1.00	0.00	A2
ATOM	506	N	LEU	72	55.795	63.983	-20.899	1.00	66.29	A2
ATOM	507	HT3	LEU	72	55.866	63.098	-21.439	1.00	0.00	A2
ATOM	508	CA	LEU	72	56.064	63.714	-19.512	1.00	64.91	A2



FIGURA 5

ATOM	509 N	AIA	73	56.807	66.046	-19.086	1.00	64.54	A2	ATOM	560 C $\alpha$	LEU	79	49.154	64.895	-11.351	1.00	-45.18	A2
ATOM	510 H	ALA	73	57.690	65.804	-19.432	1.00	0.00	A2	ATOM	561 CD1	LEU	79	49.634	63.594	-11.957	1.00	-45.06	A2
ATOM	511 CA	ALA	73	56.707	67.433	-18.615	1.00	62.55	A2	ATOM	562 CD2	LEU	79	49.766	64.986	-9.969	1.00	-46.03	A2
ATOM	512 CB	ALA	73	57.553	68.314	-19.529	1.00	64.84	A2	ATOM	563 C	LEU	79	49.366	68.265	-11.170	1.00	-43.49	A2
ATOM	513 C	ALA	73	55.319	68.024	-18.539	1.00	60.37	A2	ATOM	564 O	LEU	79	48.645	68.509	-10.199	1.00	-43.20	A2
ATOM	514 O	ALA	73	54.801	68.180	-17.456	1.00	59.42	A2	ATOM	565 N	IIS	80	50.556	68.834	-11.329	1.00	-43.83	A2
ATOM	515 N	GLY	74	54.693	68.226	-19.691	1.00	59.72	A2	ATOM	566 H	IIS	80	51.115	68.548	-12.085	1.00	0.00	A2
ATOM	516 H	GLY	74	55.212	68.174	-20.514	1.00	0.00	A2	ATOM	567 CA	IIS	80	51.060	69.788	-10.360	1.00	-43.79	A2
ATOM	517 CA	GLY	74	53.336	68.728	-19.816	1.00	59.99	A2	ATOM	568 CB	IIS	80	52.456	70.221	-10.810	1.00	-43.58	A2
ATOM	518 C	GLY	74	52.327	68.114	-18.865	1.00	60.27	A2	ATOM	569 CG	IIS	80	53.030	71.031	-9.690	1.00	-43.75	A2
ATOM	519 O	GLY	74	51.880	68.796	-17.935	1.00	60.80	A2	ATOM	570 CD2	IIS	80	53.484	70.497	-8.517	1.00	-47.48	A2
ATOM	520 N	CYS	75	51.945	66.850	-19.030	1.00	59.60	A2	ATOM	571 ND1	IIS	80	53.083	72.343	-9.367	1.00	-44.24	A2
ATOM	521 H	CYS	75	52.160	66.358	-19.839	1.00	0.00	A2	ATOM	572 HD1	IIS	80	52.842	73.004	-10.255	1.00	0.00	A2
ATOM	522 CA	CYS	75	51.002	66.276	-18.078	1.00	60.17	A2	ATOM	573 CE1	IIS	80	53.530	72.641	-8.376	1.00	-44.47	A2
ATOM	523 CB	CYS	75	50.670	64.801	-18.464	1.00	64.08	A2	ATOM	574 NE2	IIS	80	53.772	71.520	-7.748	1.00	-48.16	A2
ATOM	524 SG	CYS	75	49.832	64.732	-20.096	1.00	73.47	A2	ATOM	575 HE2	IIS	80	54.103	71.444	-6.824	1.00	0.00	A2
ATOM	525 C	CYS	75	51.502	66.346	-16.642	1.00	56.73	A2	ATOM	576 C	IIS	80	50.094	70.978	-10.229	1.00	-44.40	A2
ATOM	526 O	CYS	75	50.734	66.748	-15.765	1.00	55.82	A2	ATOM	577 O	IIS	80	49.643	71.294	-9.131	1.00	-44.28	A2
ATOM	527 N	LEU	76	52.795	66.142	-16.396	1.00	53.93	A2	ATOM	578 N	SER	81	49.733	71.670	-11.309	1.00	-45.13	A2
ATOM	528 H	LEU	76	53.423	66.043	-17.137	1.00	0.00	A2	ATOM	579 H	SER	81	50.136	71.459	-12.176	1.00	0.00	A2
ATOM	529 CA	LEU	76	53.325	66.156	-15.044	1.00	52.94	A2	ATOM	580 CA	SER	81	48.738	72.742	-11.296	1.00	-45.41	A2
ATOM	530 CB	LEU	76	54.798	65.754	-15.181	1.00	50.81	A2	ATOM	581 CB	SER	81	48.612	73.347	-12.082	1.00	-45.59	A2
ATOM	531 CG	LEU	76	55.575	65.011	-14.090	1.00	49.02	A2	ATOM	582 CG	SER	81	49.894	73.444	-13.292	1.00	-49.27	A2
ATOM	532 CD1	LEU	76	54.852	63.740	-13.698	1.00	46.76	A2	ATOM	583 HG	SER	81	50.058	72.670	-13.843	1.00	0.00	A2
ATOM	533 CD2	LEU	76	56.951	64.633	-14.623	1.00	47.67	A2	ATOM	584 C	SER	81	47.344	72.266	-10.855	1.00	-44.85	A2
ATOM	534 C	LEU	76	53.093	67.545	-14.425	1.00	53.65	A2	ATOM	585 O	SER	81	46.604	73.064	-10.256	1.00	-46.83	A2
ATOM	535 O	LEU	76	52.731	67.716	-13.244	1.00	53.50	A2	ATOM	586 N	GLY	82	46.946	71.010	-11.092	1.00	-42.16	A2
ATOM	536 N	SER	77	53.137	68.553	-15.301	1.00	53.91	A2	ATOM	587 H	GLY	82	47.513	70.411	-11.614	1.00	0.00	A2
ATOM	537 H	SER	77	53.322	68.361	-16.242	1.00	0.00	A2	ATOM	588 CA	GLY	82	45.663	70.500	-10.650	1.00	39.39	A2
ATOM	538 CA	SER	77	52.882	69.932	-14.942	1.00	54.93	A2	ATOM	589 C	GLY	82	45.569	70.461	-9.139	1.00	39.30	A2
ATOM	539 CB	SER	77	53.425	70.835	-16.040	1.00	58.32	A2	ATOM	590 O	GLY	82	44.542	70.843	-8.544	1.00	39.64	A2
ATOM	540 OG	SER	77	54.806	70.587	-16.310	1.00	63.35	A2	ATOM	591 N	LEU	83	46.676	70.032	-8.521	1.00	37.57	A2
ATOM	541 HG	SER	77	54.949	69.637	-16.315	1.00	0.00	A2	ATOM	592 H	LEU	83	47.413	69.695	-9.075	1.00	0.00	A2
ATOM	542 C	SER	77	51.382	70.172	-14.759	1.00	53.47	A2	ATOM	593 CA	LEU	83	46.826	70.007	-7.057	1.00	38.07	A2
ATOM	543 O	SER	77	50.982	70.965	-13.899	1.00	53.54	A2	ATOM	594 CB	LEU	83	48.133	69.202	-6.748	1.00	35.67	A2
ATOM	544 N	GLN	78	50.509	69.501	-15.512	1.00	51.82	A2	ATOM	595 CG	LEU	83	48.071	67.736	-7.245	1.00	32.51	A2
ATOM	545 H	GLN	78	50.857	68.901	-16.207	1.00	0.00	A2	ATOM	596 CD1	LEU	83	49.442	67.145	-7.319	1.00	29.77	A2
ATOM	546 CA	GLN	78	49.074	69.619	-15.349	1.00	50.74	A2	ATOM	597 CD2	LEU	83	47.180	66.973	-6.288	1.00	28.71	A2
ATOM	547 CB	GLN	78	48.402	68.877	-16.451	1.00	54.31	A2	ATOM	598 C	LEU	83	46.836	71.386	-6.354	1.00	38.48	A2
ATOM	548 CG	GLN	78	47.420	69.784	-17.160	1.00	58.59	A2	ATOM	599 O	LEU	83	46.392	71.627	-5.219	1.00	38.05	A2
ATOM	549 CD	GLN	78	46.557	68.940	-18.071	1.00	62.32	A2	ATOM	600 N	PIE	84	47.366	72.338	-7.108	1.00	40.34	A2
ATOM	550 OE1	GLN	78	47.005	68.260	-18.998	1.00	65.94	A2	ATOM	601 H	PIE	84	47.804	72.078	-7.944	1.00	0.00	A2
ATOM	551 NE2	GLN	78	45.269	68.889	-17.800	1.00	63.17	A2	ATOM	602 CA	PIE	84	47.414	73.703	-6.688	1.00	-41.54	A2
ATOM	552 HE21	GLN	78	44.973	69.327	-17.672	1.00	0.00	A2	ATOM	603 CB	PIE	84	48.163	74.531	-7.693	1.00	-46.88	A2
ATOM	553 HE22	GLN	78	44.704	68.444	-18.456	1.00	0.00	A2	ATOM	604 CG	PIE	84	48.715	75.777	-6.988	1.00	55.09	A2
ATOM	554 C	GLN	78	48.591	69.065	-14.011	1.00	48.17	A2	ATOM	605 CD1	PIE	84	49.521	75.622	-5.849	1.00	55.31	A2
ATOM	555 O	GLN	78	47.691	69.618	-13.368	1.00	46.31	A2	ATOM	606 CD2	PIE	84	48.396	77.053	-7.469	1.00	55.79	A2
ATOM	556 N	LEU	79	49.236	67.988	-13.564	1.00	45.89	A2	ATOM	607 CE1	PIE	84	50.004	76.737	-5.195	1.00	57.60	A2
ATOM	557 H	LEU	79	49.920	67.584	-14.140	1.00	0.00	A2	ATOM	608 CE2	PIE	84	48.092	78.156	-6.796	1.00	57.25	A2
ATOM	558 CA	LEU	79	48.919	67.359	-12.294	1.00	-44.54	A2	ATOM	609 CZ	PIE	84	49.688	78.002	-5.667	1.00	58.44	A2
ATOM	559 CB	LEU	79	49.617	66.015	-12.259	1.00	-45.06	A2	ATOM	610 C	PIE	84	45.994	74.191	-6.591	1.00	60.47	A2

FIGURA 5

ATOM	611	O	PIIE	84	45.609	74.749	-5.558	1.00	42.71	A2	ATOM	662	II	LEU	90	41.101	73.626	-1.643	1.00	0.00	A2
ATOM	612	N	LEU	85	45.190	73.953	-7.624	1.00	38.64	A2	ATOM	663	CA	LEU	90	40.182	73.274	0.235	1.00	31.41	A2
ATOM	613	II	LEU	85	45.555	73.527	-8.429	1.00	0.00	A2	ATOM	664	CB	LEU	90	41.207	72.234	0.503	1.00	36.15	A2
ATOM	614	CA	LEU	85	43.794	74.335	-7.584	1.00	38.81	A2	ATOM	665	CG	LEU	90	41.075	70.971	-0.343	1.00	38.76	A2
ATOM	615	CB	LEU	85	43.101	73.886	-8.839	1.00	41.27	A2	ATOM	666	CD1	LEU	90	42.431	70.267	-0.456	1.00	37.21	A2
ATOM	616	CG	LEU	85	41.673	74.403	-9.017	1.00	46.45	A2	ATOM	667	CD2	LEU	90	39.995	70.095	0.279	1.00	40.54	A2
ATOM	617	CD1	LEU	85	41.702	75.784	-9.719	1.00	47.80	A2	ATOM	668	C	LEU	90	40.342	74.319	1.255	1.00	34.24	A2
ATOM	618	CD2	LEU	85	40.860	73.359	-9.787	1.00	48.25	A2	ATOM	669	O	LEU	90	39.711	74.256	2.313	1.00	35.57	A2
ATOM	619	C	LEU	85	43.079	73.731	-6.386	1.00	38.20	A2	ATOM	670	N	GLN	91	41.188	75.291	0.940	1.00	35.24	A2
ATOM	620	O	LEU	85	42.498	74.469	-5.582	1.00	38.36	A2	ATOM	671	II	GLN	91	41.563	75.284	0.078	1.00	0.00	A2
ATOM	621	N	TYR	86	43.150	72.405	-6.198	1.00	37.92	A2	ATOM	672	CA	GLN	91	41.397	76.373	1.883	1.00	37.60	A2
ATOM	622	II	TYR	86	43.637	71.850	-6.845	1.00	0.00	A2	ATOM	673	CB	GLN	91	42.557	77.182	1.363	1.00	49.65	A2
ATOM	623	CA	TYR	86	42.501	71.801	-5.057	1.00	37.15	A2	ATOM	674	CG	GLN	91	43.155	78.237	2.284	1.00	44.32	A2
ATOM	624	CB	TYR	86	42.598	70.255	-5.102	1.00	36.73	A2	ATOM	675	CD	GLN	91	44.348	78.799	1.542	1.00	44.96	A2
ATOM	625	CG	TYR	86	41.561	69.685	-6.081	1.00	33.66	A2	ATOM	676	OEI	GLN	91	45.235	78.083	1.068	1.00	47.42	A2
ATOM	626	CD1	TYR	86	41.946	69.312	-7.374	1.00	30.03	A2	ATOM	677	NEZ	GLN	91	44.376	80.092	1.341	1.00	46.82	A2
ATOM	627	CE1	TYR	86	40.991	68.885	-8.280	1.00	30.08	A2	ATOM	678	HEZ1	GLN	91	43.690	80.685	1.700	1.00	0.00	A2
ATOM	628	CD2	TYR	86	40.224	69.623	-5.666	1.00	32.61	A2	ATOM	679	HEZ2	GLN	91	45.108	80.331	0.741	1.00	0.00	A2
ATOM	629	CE2	TYR	86	39.263	69.203	-6.574	1.00	31.66	A2	ATOM	680	C	GLN	91	40.129	77.231	2.061	1.00	37.22	A2
ATOM	630	CZ	TYR	86	39.656	68.838	-7.868	1.00	30.57	A2	ATOM	681	O	GLN	91	39.718	77.530	3.186	1.00	36.21	A2
ATOM	631	OH	TYR	86	38.670	68.428	-8.751	1.00	28.18	A2	ATOM	682	N	ALA	92	39.456	77.570	0.943	1.00	38.63	A2
ATOM	632	HH	TYR	86	39.107	67.994	-9.485	1.00	0.00	A2	ATOM	683	II	ALA	92	39.808	77.205	0.098	1.00	0.00	A2
ATOM	633	C	TYR	86	43.054	72.318	-3.746	1.00	37.75	A2	ATOM	684	CA	ALA	92	38.243	78.402	0.880	1.00	38.10	A2
ATOM	634	O	TYR	86	42.173	72.469	-2.889	1.00	39.52	A2	ATOM	685	CB	ALA	92	37.657	78.436	-0.511	1.00	36.76	A2
ATOM	635	N	GLN	87	44.347	72.655	-3.478	1.00	36.93	A2	ATOM	686	C	ALA	92	37.139	77.905	1.770	1.00	38.95	A2
ATOM	636	II	GLN	87	45.044	72.463	-4.140	1.00	0.00	A2	ATOM	687	O	ALA	92	36.294	78.687	2.194	1.00	42.45	A2
ATOM	637	CA	GLN	87	44.749	73.332	-2.205	1.00	36.40	A2	ATOM	688	N	LEU	93	37.151	76.618	2.123	1.00	38.34	A2
ATOM	638	CB	GLN	87	46.210	73.668	-2.255	1.00	39.56	A2	ATOM	689	II	LEU	93	37.855	76.040	1.759	1.00	0.00	A2
ATOM	639	CG	GLN	87	47.126	72.993	-1.237	1.00	46.99	A2	ATOM	690	CA	LEU	93	36.111	76.018	2.972	1.00	36.90	A2
ATOM	640	CD	GLN	87	48.641	73.062	-1.576	1.00	50.96	A2	ATOM	691	CB	LEU	93	36.088	74.463	2.794	1.00	35.24	A2
ATOM	641	OEI	GLN	87	49.144	72.623	-2.627	1.00	52.15	A2	ATOM	692	CG	LEU	93	35.725	73.992	1.378	1.00	33.55	A2
ATOM	642	NEZ	GLN	87	49.446	73.608	-0.663	1.00	52.96	A2	ATOM	693	CD1	LEU	93	36.159	72.583	1.129	1.00	33.26	A2
ATOM	643	HEZ1	GLN	87	49.055	73.957	0.164	1.00	0.00	A2	ATOM	694	CD2	LEU	93	34.254	74.167	1.215	1.00	32.16	A2
ATOM	644	HEZ2	GLN	87	50.396	73.621	-0.888	1.00	0.00	A2	ATOM	695	C	LEU	93	36.264	76.353	4.426	1.00	36.44	A2
ATOM	645	C	GLN	87	43.941	74.652	-2.013	1.00	34.36	A2	ATOM	696	O	LEU	93	35.473	75.917	5.256	1.00	35.17	A2
ATOM	646	O	GLN	87	43.414	74.990	-0.935	1.00	31.55	A2	ATOM	697	N	GLU	94	37.357	77.019	4.736	1.00	38.19	A2
ATOM	647	N	GLY	88	43.740	75.335	-3.159	1.00	32.73	A2	ATOM	698	II	GLU	94	38.022	77.167	4.035	1.00	0.00	A2
ATOM	648	II	GLY	88	44.165	75.005	-3.981	1.00	0.00	A2	ATOM	699	CA	GLU	94	37.627	77.573	6.038	1.00	42.71	A2
ATOM	649	CA	GLY	88	42.948	76.546	-3.232	1.00	30.81	A2	ATOM	700	CB	GLU	94	36.931	78.947	6.165	1.00	47.48	A2
ATOM	650	C	GLY	88	41.540	76.275	-2.731	1.00	30.47	A2	ATOM	701	CG	GLU	94	37.418	80.011	5.131	1.00	56.10	A2
ATOM	651	O	GLY	88	41.130	76.819	-1.703	1.00	30.27	A2	ATOM	702	CD	GLU	94	36.423	81.153	4.862	1.00	60.26	A2
ATOM	652	N	LEU	89	40.802	75.387	-3.406	1.00	29.01	A2	ATOM	703	OEI	GLU	94	35.728	81.109	3.823	1.00	60.76	A2
ATOM	653	II	LEU	89	41.220	74.912	-4.154	1.00	0.00	A2	ATOM	704	OEZ	GLU	94	36.331	82.054	5.721	1.00	61.64	A2
ATOM	654	CA	LEU	89	39.447	75.102	-3.009	1.00	27.60	A2	ATOM	705	C	GLU	94	37.245	76.701	7.198	1.00	43.90	A2
ATOM	655	CB	LEU	89	38.922	74.073	-3.935	1.00	28.13	A2	ATOM	706	O	GLU	94	36.624	77.172	8.167	1.00	45.70	A2
ATOM	656	CG	LEU	89	38.764	74.583	-5.340	1.00	29.51	A2	ATOM	707	N	GLY	95	37.641	75.410	7.001	1.00	44.63	A2
ATOM	657	CD1	LEU	89	38.363	73.530	-6.364	1.00	24.13	A2	ATOM	708	II	GLY	95	38.024	75.192	6.127	1.00	0.00	A2
ATOM	658	CD2	LEU	89	37.673	75.637	-5.220	1.00	32.87	A2	ATOM	709	CA	GLY	95	37.519	74.310	7.981	1.00	42.49	A2
ATOM	659	C	LEU	89	39.352	74.629	-1.583	1.00	29.88	A2	ATOM	710	C	GLY	95	36.162	73.612	8.061	1.00	42.24	A2
ATOM	660	O	LEU	89	38.427	75.012	-0.860	1.00	30.81	A2	ATOM	711	O	GLY	95	36.028	72.596	8.739	1.00	40.02	A2
ATOM	661	N	LEU	90	40.317	73.839	-1.094	1.00	32.59	A2	ATOM	712	N	ILE	96	35.160	74.123	7.328	1.00	42.82	A2

FIGURA 5

ATOM	713	II	ILE	96	35.357	74.944	6.841	1.00	0.00	A2
ATOM	714	CA	ILE	96	33.760	73.692	7.312	1.00	42.12	A2
ATOM	715	CB	ILE	96	33.665	72.233	6.800	1.00	36.33	A2
ATOM	716	CG2	ILE	96	32.248	71.768	6.789	1.00	34.79	A2
ATOM	717	CG1	ILE	96	34.091	72.157	5.374	1.00	35.35	A2
ATOM	718	CD	ILE	96	34.051	70.743	4.738	1.00	33.64	A2
ATOM	719	C	ILE	96	33.106	73.863	8.709	1.00	44.74	A2
ATOM	720	O	ILE	96	32.220	74.716	8.841	1.00	44.59	A2
ATOM	721	N	SER	97	33.467	73.154	9.780	1.00	46.84	A2
ATOM	722	II	SER	97	34.243	72.553	9.706	1.00	0.00	A2
ATOM	723	CA	SER	97	32.900	73.359	11.105	1.00	48.91	A2
ATOM	724	CB	SER	97	31.804	72.343	11.347	1.00	49.60	A2
ATOM	725	CG	SER	97	32.211	71.120	11.954	1.00	52.85	A2
ATOM	726	HG	SER	97	31.406	70.573	11.942	1.00	0.00	A2
ATOM	727	C	SER	97	34.045	73.143	12.077	1.00	50.64	A2
ATOM	728	O	SER	97	35.035	72.538	11.678	1.00	52.78	A2
ATOM	729	N	PRO	98	34.063	73.474	13.348	1.00	52.12	A2
ATOM	730	CD	PRO	98	33.002	74.170	14.016	1.00	52.90	A2
ATOM	731	CA	PRO	98	35.195	73.200	14.257	1.00	54.94	A2
ATOM	732	CB	PRO	98	34.750	73.717	15.600	1.00	54.78	A2
ATOM	733	CG	PRO	98	33.772	74.777	15.182	1.00	55.48	A2
ATOM	734	C	PRO	98	35.591	71.723	14.336	1.00	56.75	A2
ATOM	735	O	PRO	98	36.738	71.274	14.468	1.00	57.85	A2
ATOM	736	N	GLU	99	34.509	70.971	14.214	1.00	58.21	A2
ATOM	737	II	GLU	99	33.652	71.400	14.028	1.00	0.00	A2
ATOM	738	CA	GLU	99	34.543	69.537	14.281	1.00	58.48	A2
ATOM	739	CB	GLU	99	33.111	69.104	14.304	1.00	63.30	A2
ATOM	740	CG	GLU	99	32.958	67.702	14.852	1.00	71.04	A2
ATOM	741	CD	GLU	99	32.076	66.838	13.962	1.00	76.95	A2
ATOM	742	OE1	GLU	99	32.209	65.608	14.079	1.00	80.63	A2
ATOM	743	OE2	GLU	99	31.295	67.382	13.153	1.00	77.99	A2
ATOM	744	C	GLU	99	35.298	69.025	13.074	1.00	55.31	A2
ATOM	745	O	GLU	99	36.251	68.270	13.210	1.00	55.96	A2
ATOM	746	N	LEU	100	34.916	69.475	11.891	1.00	51.23	A2
ATOM	747	II	LEU	100	34.214	70.159	11.841	1.00	0.00	A2
ATOM	748	CA	LEU	100	35.577	69.052	10.678	1.00	48.08	A2
ATOM	749	CB	LEU	100	34.627	69.341	9.574	1.00	45.52	A2
ATOM	750	CG	LEU	100	33.544	68.337	9.674	1.00	45.39	A2
ATOM	751	CD1	LEU	100	32.207	68.972	9.458	1.00	46.40	A2
ATOM	752	CD2	LEU	100	33.851	67.245	8.677	1.00	47.48	A2
ATOM	753	C	LEU	100	36.956	69.629	10.368	1.00	46.77	A2
ATOM	754	O	LEU	100	37.578	69.244	9.357	1.00	46.62	A2
ATOM	755	N	GLY	101	37.441	70.505	11.272	1.00	45.40	A2
ATOM	756	II	GLY	101	36.893	70.704	12.056	1.00	0.00	A2
ATOM	757	CA	GLY	101	38.703	71.238	11.126	1.00	42.52	A2
ATOM	758	C	GLY	101	39.885	70.334	10.798	1.00	40.73	A2
ATOM	759	O	GLY	101	40.475	70.402	9.710	1.00	40.69	A2
ATOM	760	N	PRO	102	40.250	69.441	11.708	1.00	38.61	A2
ATOM	761	CD	PRO	102	39.676	69.350	13.027	1.00	39.26	A2
ATOM	762	CA	PRO	102	41.390	68.566	11.606	1.00	37.30	A2
ATOM	763	CB	PRO	102	41.294	67.690	12.775	1.00	39.36	A2
ATOM	764	C <sub>α</sub>	PRO	102	40.799	68.687	13.776	1.00	41.01	A2
ATOM	765	C	PRO	102	41.364	67.795	10.331	1.00	37.15	A2
ATOM	766	O	PRO	102	42.358	67.854	9.600	1.00	38.88	A2
ATOM	767	N	THR	103	40.223	67.167	10.045	1.00	35.36	A2
ATOM	768	II	THR	103	39.466	67.223	10.662	1.00	0.00	A2
ATOM	769	CA	THR	103	40.051	66.386	8.843	1.00	34.62	A2
ATOM	770	C <sub>β</sub>	THR	103	38.592	65.888	8.715	1.00	34.07	A2
ATOM	771	OG1	THR	103	38.356	65.240	9.936	1.00	35.43	A2
ATOM	772	HG1	THR	103	38.011	65.896	10.548	1.00	0.00	A2
ATOM	773	CG2	THR	103	38.312	64.896	7.594	1.00	31.29	A2
ATOM	774	C	THR	103	40.417	67.215	7.025	1.00	34.61	A2
ATOM	775	O	THR	103	41.091	66.665	6.738	1.00	38.16	A2
ATOM	776	N	LEU	104	40.054	68.498	7.529	1.00	32.49	A2
ATOM	777	II	LEU	104	39.504	68.923	8.229	1.00	0.00	A2
ATOM	778	CA	LEU	104	40.471	69.267	6.370	1.00	30.49	A2
ATOM	779	CB	LEU	104	39.616	70.430	6.242	1.00	33.51	A2
ATOM	780	CG	LEU	104	38.356	69.996	5.611	1.00	36.61	A2
ATOM	781	CD1	LEU	104	37.222	70.621	6.381	1.00	39.43	A2
ATOM	782	CD2	LEU	104	38.418	70.294	4.132	1.00	37.89	A2
ATOM	783	C	LEU	104	41.904	69.727	6.414	1.00	28.48	A2
ATOM	784	O	LEU	104	42.583	69.825	5.398	1.00	28.47	A2
ATOM	785	N	ASP	105	42.449	69.949	7.574	1.00	26.99	A2
ATOM	786	II	ASP	105	41.903	69.912	8.368	1.00	0.00	A2
ATOM	787	CA	ASP	105	43.822	70.307	7.613	1.00	28.67	A2
ATOM	788	CB	ASP	105	44.139	70.584	9.038	1.00	33.06	A2
ATOM	789	CG	ASP	105	43.438	71.808	9.593	1.00	35.46	A2
ATOM	790	OD1	ASP	105	43.085	72.726	8.836	1.00	38.42	A2
ATOM	791	OD2	ASP	105	43.244	71.816	10.808	1.00	39.10	A2
ATOM	792	C	ASP	105	44.701	69.206	7.032	1.00	28.90	A2
ATOM	793	O	ASP	105	45.551	69.479	6.175	1.00	29.62	A2
ATOM	794	N	THR	106	44.915	67.950	7.401	1.00	26.86	A2
ATOM	795	II	THR	106	43.674	67.826	8.029	1.00	0.00	A2
ATOM	796	CA	THR	106	45.143	66.770	6.935	1.00	24.81	A2
ATOM	797	CB	THR	106	44.558	65.456	7.477	1.00	26.03	A2
ATOM	798	OG1	THR	106	44.680	65.566	8.894	1.00	31.53	A2
ATOM	799	HG1	THR	106	44.069	66.223	9.242	1.00	0.00	A2
ATOM	800	CG2	THR	106	45.258	64.220	7.011	1.00	20.90	A2
ATOM	801	C	THR	106	45.073	66.684	5.460	1.00	23.75	A2
ATOM	802	O	THR	106	46.065	66.411	4.812	1.00	24.68	A2
ATOM	803	N	LEU	107	43.887	66.917	4.946	1.00	24.30	A2
ATOM	804	II	LEU	107	43.145	67.176	5.528	1.00	0.00	A2
ATOM	805	CA	LEU	107	43.668	66.783	3.531	1.00	27.29	A2
ATOM	806	CB	LEU	107	42.158	66.913	3.273	1.00	25.45	A2
ATOM	807	CG	LEU	107	41.642	66.888	1.863	1.00	26.24	A2
ATOM	808	CD1	LEU	107	42.095	65.649	1.158	1.00	26.41	A2
ATOM	809	CD2	LEU	107	40.140	66.925	1.914	1.00	27.62	A2
ATOM	810	C	LEU	107	44.485	67.848	2.819	1.00	28.01	A2
ATOM	811	O	LEU	107	45.154	67.555	1.823	1.00	30.72	A2
ATOM	812	N	GLN	108	44.540	69.055	3.373	1.00	28.52	A2
ATOM	813	II	GLN	108	44.030	69.221	4.194	1.00	0.00	A2
ATOM	814	CA	GLN	108	45.343	70.132	2.792	1.00	28.18	A2

FIGURA 5

ATOM 815	CB	GLN	108	45.138	71.363	3.630	1.00	30.15	A2
ATOM 816	CG	GLN	108	43.711	71.787	3.542	1.00	32.67	A2
ATOM 817	CD	GLN	108	43.606	73.192	4.048	1.00	35.24	A2
ATOM 818	OE1	GLN	108	43.085	73.484	5.125	1.00	36.07	A2
ATOM 819	NE2	GLN	108	44.189	74.044	3.213	1.00	33.58	A2
ATOM 820	HE21	GLN	108	44.582	73.701	2.386	1.00	0.00	A2
ATOM 821	HE22	GLN	108	44.195	74.986	3.471	1.00	0.00	A2
ATOM 822	C	GLN	108	46.840	69.842	2.675	1.00	26.40	A2
ATOM 823	O	GLN	108	47.450	69.955	1.597	1.00	27.57	A2
ATOM 824	N	LEU	109	47.388	69.473	3.833	1.00	25.81	A2
ATOM 825	H	LEU	109	46.795	69.495	4.615	1.00	0.00	A2
ATOM 826	CA	LEU	109	48.764	69.003	4.043	1.00	27.96	A2
ATOM 827	CB	LEU	109	48.951	68.637	5.513	1.00	29.41	A2
ATOM 828	CG	LEU	109	48.712	69.771	6.520	1.00	31.78	A2
ATOM 829	CD1	LEU	109	48.750	69.188	7.933	1.00	29.16	A2
ATOM 830	CD2	LEU	109	49.724	70.889	6.285	1.00	32.19	A2
ATOM 831	C	LEU	109	49.168	67.790	3.186	1.00	26.80	A2
ATOM 832	O	LEU	109	50.214	67.721	2.544	1.00	26.81	A2
ATOM 833	N	ASP	110	48.305	66.807	3.090	1.00	25.98	A2
ATOM 834	H	ASP	110	47.471	66.835	3.600	1.00	0.00	A2
ATOM 835	CA	ASP	110	48.590	65.684	2.250	1.00	23.32	A2
ATOM 836	CB	ASP	110	47.577	64.570	2.553	1.00	26.34	A2
ATOM 837	CG	ASP	110	47.905	63.878	3.894	1.00	31.10	A2
ATOM 838	OD1	ASP	110	47.070	63.093	4.323	1.00	34.98	A2
ATOM 839	OD2	ASP	110	48.958	64.107	4.535	1.00	34.06	A2
ATOM 840	C	ASP	110	48.557	66.138	0.842	1.00	21.31	A2
ATOM 841	O	ASP	110	49.493	65.711	0.165	1.00	20.63	A2
ATOM 842	N	VAL	111	47.627	66.998	0.363	1.00	20.80	A2
ATOM 843	H	VAL	111	46.900	67.310	0.944	1.00	0.00	A2
ATOM 844	CA	VAL	111	47.711	67.454	-1.019	1.00	20.44	A2
ATOM 845	CB	VAL	111	46.531	68.364	-1.376	1.00	23.60	A2
ATOM 846	CG1	VAL	111	46.615	68.946	-2.808	1.00	23.04	A2
ATOM 847	CG2	VAL	111	45.289	67.497	-1.371	1.00	24.30	A2
ATOM 848	C	VAL	111	49.006	68.224	-1.245	1.00	20.82	A2
ATOM 849	O	VAL	111	49.617	68.006	-2.303	1.00	19.22	A2
ATOM 850	N	ALA	112	49.442	69.063	-0.267	1.00	21.84	A2
ATOM 851	H	ALA	112	48.839	69.190	0.492	1.00	0.00	A2
ATOM 852	CA	ALA	112	50.708	69.805	-0.295	1.00	24.16	A2
ATOM 853	CB	ALA	112	50.861	70.561	1.011	1.00	22.69	A2
ATOM 854	C	ALA	112	51.931	68.878	-0.486	1.00	28.58	A2
ATOM 855	O	ALA	112	52.778	69.026	-1.390	1.00	32.53	A2
ATOM 856	N	ASP	113	52.086	67.852	0.343	1.00	30.21	A2
ATOM 857	H	ASP	113	51.507	67.817	1.130	1.00	0.00	A2
ATOM 858	CA	ASP	113	53.084	66.846	0.166	1.00	31.70	A2
ATOM 859	CB	ASP	113	52.706	65.659	0.953	1.00	36.31	A2
ATOM 860	CG	ASP	113	53.170	65.758	2.357	1.00	42.27	A2
ATOM 861	OD1	ASP	113	52.559	65.109	3.203	1.00	46.37	A2
ATOM 862	OD2	ASP	113	54.160	66.461	2.589	1.00	48.93	A2
ATOM 863	C	ASP	113	53.315	66.361	-1.239	1.00	32.82	A2
ATOM 864	O	ASP	113	54.433	66.308	-1.754	1.00	36.25	A2
ATOM 865	N	PIE	114	52.187	65.978	-1.830	1.00	30.94	A2
ATOM 866	H	PIE	114	51.344	66.164	-1.361	1.00	0.00	A2
ATOM 867	CA	PIE	114	52.109	65.328	-3.103	1.00	27.84	A2
ATOM 868	CB	PIE	114	50.708	64.794	-3.226	1.00	23.18	A2
ATOM 869	CG	PIE	114	50.565	63.928	-4.420	1.00	21.04	A2
ATOM 870	CD1	PIE	114	51.623	63.225	-4.938	1.00	24.05	A2
ATOM 871	CD2	PIE	114	49.369	63.914	-5.046	1.00	22.37	A2
ATOM 872	CE1	PIE	114	51.476	62.514	-6.102	1.00	24.54	A2
ATOM 873	CE2	PIE	114	49.211	63.207	-6.212	1.00	21.33	A2
ATOM 874	CZ	PIE	114	50.763	62.509	-6.741	1.00	24.71	A2
ATOM 875	C	PIE	114	52.453	66.291	-4.190	1.00	29.20	A2
ATOM 876	O	PIE	114	53.072	65.883	-5.158	1.00	30.84	A2
ATOM 877	N	ALA	115	53.057	67.554	-4.058	1.00	31.99	A2
ATOM 878	H	ALA	115	51.446	67.768	-3.317	1.00	0.00	A2
ATOM 879	CA	ALA	115	52.423	68.655	-4.952	1.00	31.29	A2
ATOM 880	CB	ALA	115	51.824	69.939	-4.420	1.00	30.65	A2
ATOM 881	C	ALA	115	53.936	68.787	-4.976	1.00	31.31	A2
ATOM 882	O	ALA	115	54.539	68.823	-6.044	1.00	30.36	A2
ATOM 883	N	THR	116	54.551	68.846	-3.813	1.00	32.20	A2
ATOM 884	H	THR	116	54.013	68.910	-2.992	1.00	0.00	A2
ATOM 885	CA	THR	116	55.998	68.897	-3.656	1.00	34.91	A2
ATOM 886	CB	THR	116	56.325	68.953	-2.150	1.00	35.78	A2
ATOM 887	CG1	THR	116	55.564	70.038	-1.576	1.00	35.58	A2
ATOM 888	IG1	THR	116	54.942	69.644	-0.939	1.00	0.00	A2
ATOM 889	CG2	THR	116	57.816	69.050	-1.921	1.00	35.38	A2
ATOM 890	C	THR	116	56.714	67.726	-4.304	1.00	37.14	A2
ATOM 891	O	THR	116	57.641	67.937	-5.066	1.00	39.27	A2
ATOM 892	N	THR	117	56.318	66.485	-4.045	1.00	39.05	A2
ATOM 893	H	THR	117	55.615	66.383	-3.369	1.00	0.00	A2
ATOM 894	CA	THR	117	56.840	65.269	-4.630	1.00	40.24	A2
ATOM 895	CB	THR	117	55.909	64.090	-4.216	1.00	39.99	A2
ATOM 896	CG1	THR	117	56.149	63.920	-2.820	1.00	41.66	A2
ATOM 897	IG1	THR	117	55.653	64.559	-2.286	1.00	0.00	A2
ATOM 898	CG2	THR	117	56.110	62.781	-4.981	1.00	38.23	A2
ATOM 899	O	THR	117	56.882	65.417	-6.134	1.00	43.42	A2
ATOM 900	N	ILE	118	57.934	65.253	-6.749	1.00	46.29	A2
ATOM 901	H	ILE	118	55.763	65.777	-6.741	1.00	45.87	A2
ATOM 902	C	ILE	118	54.962	65.942	-6.200	1.00	0.00	A2
ATOM 903	CA	ILE	118	55.659	65.914	-8.182	1.00	47.97	A2
ATOM 904	CB	ILE	118	54.170	66.271	-8.452	1.00	47.69	A2
ATOM 905	CG2	ILE	118	54.041	66.930	-9.835	1.00	47.03	A2
ATOM 906	CD1	ILE	118	53.302	65.011	-8.244	1.00	44.03	A2
ATOM 907	CD	ILE	118	53.651	63.883	-9.236	1.00	43.71	A2
ATOM 908	C	ILE	118	56.647	66.932	-8.724	1.00	50.69	A2
ATOM 909	O	ILE	118	57.390	66.676	-9.681	1.00	49.98	A2
ATOM 910	N	TRP	119	56.697	68.061	-8.015	1.00	54.68	A2
ATOM 911	H	TRP	119	56.164	68.135	-7.197	1.00	0.00	A2
ATOM 912	CA	TRP	119	57.575	69.142	-8.399	1.00	54.98	A2
ATOM 913	CB	TRP	119	57.392	70.367	-7.477	1.00	59.84	A2
ATOM 914	CG	TRP	119	58.051	71.529	-8.196	1.00	62.04	A2
ATOM 915	CD2	TRP	119	57.596	72.211	-9.307	1.00	63.78	A2
ATOM 916	CE2	TRP	119	58.699	72.955	-9.643	1.00	62.55	A2

FIGURA 5

ATOM	917	CE3 TRP	119	56.465	72.314	-10.080	1.00	66.02	A2
ATOM	918	CD1 TRP	119	59.322	71.870	-7.863	1.00	64.12	A2
ATOM	919	NE1 TRP	119	59.680	72.727	-8.784	1.00	65.00	A2
ATOM	920	HE1 TRP	119	60.568	73.140	-8.828	1.00	0.00	A2
ATOM	921	CZ2 TRP	119	58.726	73.794	-10.714	1.00	62.90	A2
ATOM	922	CZ3 TRP	119	56.469	73.157	-11.170	1.00	65.18	A2
ATOM	923	CH2 TRP	119	57.591	73.887	-11.481	1.00	64.40	A2
ATOM	924	C TRP	119	59.021	68.664	-8.352	1.00	61.26	A2
ATOM	925	O TRP	119	59.748	68.788	-9.343	1.00	62.12	A2
ATOM	926	N GLN	120	59.447	68.065	-7.249	1.00	62.91	A2
ATOM	927	H GLN	120	58.811	67.961	-6.519	1.00	0.00	A2
ATOM	928	CA GLN	120	60.786	67.504	-7.113	1.00	65.16	A2
ATOM	929	CB GLN	120	60.900	66.800	-5.780	1.00	66.56	A2
ATOM	930	CG GLN	120	60.627	67.678	-4.582	1.00	67.18	A2
ATOM	931	CD GLN	120	61.221	67.465	-2.319	1.00	69.31	A2
ATOM	932	OE1 GLN	120	60.305	65.654	-3.129	1.00	67.39	A2
ATOM	933	NE2 GLN	120	59.903	65.174	-3.877	1.00	0.00	A2
ATOM	934	HE2 GLN	120	60.441	65.282	-2.234	1.00	0.00	A2
ATOM	936	C GLN	120	61.169	66.509	-8.222	1.00	66.22	A2
ATOM	937	O GLN	120	62.326	66.421	-8.662	1.00	66.50	A2
ATOM	938	N GLN	121	60.202	65.745	-8.706	1.00	67.10	A2
ATOM	939	H GLN	121	59.307	65.754	-8.303	1.00	0.00	A2
ATOM	940	CA GLN	121	60.480	64.878	-9.812	1.00	68.66	A2
ATOM	941	CB GLN	121	59.292	63.971	-10.070	1.00	67.96	A2
ATOM	942	CG GLN	121	59.614	62.937	-11.128	1.00	68.89	A2
ATOM	943	CD GLN	121	60.940	62.236	-10.852	1.00	71.37	A2
ATOM	944	OE1 GLN	121	61.212	61.706	-9.777	1.00	71.70	A2
ATOM	945	NE2 GLN	121	61.879	62.262	-11.786	1.00	74.41	A2
ATOM	946	HE2 GLN	121	61.707	62.729	-12.627	1.00	0.00	A2
ATOM	947	HEZ2 GLN	121	62.736	61.859	-11.541	1.00	0.00	A2
ATOM	948	C GLN	121	60.760	65.743	-11.045	1.00	70.48	A2
ATOM	949	O GLN	121	61.671	65.436	-11.827	1.00	70.94	A2
ATOM	950	N MET	122	60.019	66.846	-11.236	1.00	71.67	A2
ATOM	951	H MET	122	59.351	67.087	-10.555	1.00	0.00	A2
ATOM	952	CA MET	122	60.190	67.688	-12.412	1.00	72.62	A2
ATOM	953	CB MET	122	59.173	68.819	-12.448	1.00	73.12	A2
ATOM	954	CG MET	122	57.880	68.343	-13.083	1.00	73.64	A2
ATOM	955	SD MET	122	56.669	69.662	-13.295	1.00	75.44	A2
ATOM	956	CE MET	122	55.695	69.349	-11.861	1.00	76.43	A2
ATOM	957	C MET	122	61.566	68.281	-12.411	1.00	73.22	A2
ATOM	958	O MET	122	62.240	68.287	-13.441	1.00	73.03	A2
ATOM	959	N GLU	123	61.991	68.697	-11.223	1.00	74.74	A2
ATOM	960	H GLU	123	61.372	68.617	-10.466	1.00	0.00	A2
ATOM	961	CA GLU	123	63.305	69.262	-11.018	1.00	75.95	A2
ATOM	962	CB GLU	123	63.484	69.665	-9.597	1.00	75.72	A2
ATOM	963	CG GLU	123	62.644	70.906	-9.500	1.00	79.11	A2
ATOM	964	CD GLU	123	62.651	71.529	-8.122	1.00	83.02	A2
ATOM	965	OE1 GLU	123	62.741	72.763	-8.057	1.00	84.15	A2
ATOM	966	OE2 GLU	123	62.543	70.789	-7.133	1.00	84.45	A2
ATOM	967	C GLU	123	64.381	68.280	-11.386	1.00	77.17	A2
ATOM	968	U GLU	123	65.092	68.558	-12.356	1.00	78.22	A2
ATOM	969	N GIU	124	64.504	67.110	-10.765	1.00	77.66	A2
ATOM	970	H GIU	124	63.867	66.852	-10.060	1.00	0.00	A2
ATOM	971	CA GIU	124	65.574	66.215	-11.167	1.00	78.47	A2
ATOM	972	CB GIU	124	65.600	65.051	-10.195	1.00	80.79	A2
ATOM	973	CG GIU	124	64.387	64.132	-10.150	1.00	83.29	A2
ATOM	974	CD GIU	124	64.375	63.248	-8.908	1.00	85.51	A2
ATOM	975	OE1 GIU	124	64.733	63.729	-7.824	1.00	86.84	A2
ATOM	976	OE2 GIU	124	64.006	62.075	-9.024	1.00	86.39	A2
ATOM	977	C GIU	124	65.534	65.705	-12.612	1.00	78.01	A2
ATOM	978	N LEU	125	66.480	65.057	-13.060	1.00	78.91	A2
ATOM	979	H LEU	125	64.460	65.943	-13.363	1.00	77.11	A2
ATOM	980	CA LEU	125	63.666	66.340	-12.945	1.00	0.00	A2
ATOM	981	CB LEU	125	64.387	65.583	-14.771	1.00	76.23	A2
ATOM	982	CG LEU	125	63.061	64.832	-14.952	1.00	76.88	A2
ATOM	983	CD LEU	125	62.392	64.382	-16.263	1.00	76.63	A2
ATOM	984	OE1 LEU	125	63.350	63.754	-17.276	1.00	76.67	A2
ATOM	985	OE2 LEU	125	61.309	63.402	-15.839	1.00	75.89	A2
ATOM	986	C LEU	125	64.506	66.827	-15.648	1.00	75.84	A2
ATOM	987	O LEU	125	64.360	66.788	-16.871	1.00	75.36	A2
ATOM	988	N GLY	126	64.759	67.968	-15.027	1.00	75.90	A2
ATOM	989	H GLY	126	64.741	67.976	-14.056	1.00	0.00	A2
ATOM	990	CA GLY	126	64.968	69.213	-15.736	1.00	77.58	A2
ATOM	991	CB GLY	126	63.607	69.814	-16.330	1.00	78.63	A2
ATOM	992	CG GLY	126	63.735	70.736	-17.146	1.00	78.55	A2
ATOM	993	N MET	127	62.522	68.603	-15.293	1.00	0.00	A2
ATOM	994	H MET	127	62.524	69.343	-15.933	1.00	80.08	A2
ATOM	995	CA MET	127	61.266	69.902	-16.415	1.00	81.46	A2
ATOM	996	CB MET	127	60.191	68.802	-16.361	1.00	81.86	A2
ATOM	997	CG MET	127	60.708	67.599	-17.147	1.00	82.66	A2
ATOM	998	SD MET	127	59.682	66.115	-17.282	1.00	83.70	A2
ATOM	999	CE MET	127	60.236	65.620	-18.900	1.00	83.23	A2
ATOM	1000	C MET	127	60.847	71.131	-15.599	1.00	82.18	A2
ATOM	1001	OT1 MET	127	60.116	71.958	-16.142	1.00	83.86	A2
ATOM	1002	OT2 MET	127	61.267	71.285	-14.446	1.00	82.64	A2
ATOM	1003	CB MET	138	39.323	80.595	-4.492	1.00	59.39	A3
ATOM	1004	CG MET	138	40.123	79.298	-4.421	1.00	57.97	A3
ATOM	1005	SD MET	138	40.561	78.973	-6.145	1.00	60.85	A3
ATOM	1006	CE MET	138	41.129	77.310	-6.351	1.00	61.48	A3
ATOM	1007	C MET	138	37.021	81.072	-5.454	1.00	60.26	A3
ATOM	1008	O MET	138	36.832	82.262	-5.181	1.00	62.98	A3
ATOM	1009	IT1 MET	138	38.497	82.600	-6.075	1.00	0.00	A3
ATOM	1010	IT2 MET	138	38.313	81.757	-7.529	1.00	0.00	A3
ATOM	1011	N MET	138	38.839	81.784	-6.639	1.00	60.49	A3
ATOM	1012	IT3 MET	138	39.865	81.816	-6.768	1.00	60.00	A3
ATOM	1013	CA MET	138	38.445	80.672	-5.787	1.00	60.51	A3
ATOM	1014	N PRO	139	35.995	80.242	-5.612	1.00	57.82	A3
ATOM	1015	CD PRO	139	36.028	79.060	-6.448	1.00	58.10	A3
ATOM	1016	CA PRO	139	34.654	80.538	-5.142	1.00	54.67	A3
ATOM	1017	CB PRO	139	33.870	79.323	-5.525	1.00	54.54	A3
ATOM	1018	CG PRO	139	34.945	78.290	-5.755	1.00	58.20	A3

FIGURA 5

ATOM 1019	C	PRO	139	34.588	80.675	-3.664	1.00	52.24	A3	ATOM 1070	C	PIIE	145	26.556	73.938	2.697	1.00	10.55	A3
ATOM 1020	O	PRO	139	35.507	80.623	-2.882	1.00	51.89	A3	ATOM 1071	N	GLN	146	26.745	76.232	2.619	1.00	39.11	A3
ATOM 1021	N	ALA	140	33.499	81.547	-3.342	1.00	49.86	A3	ATOM 1072	H	GLN	146	26.437	77.073	3.015	1.00	0.00	A3
ATOM 1022	H	ALA	140	32.789	81.676	-4.005	1.00	0.00	A3	ATOM 1073	CA	GLN	146	27.660	76.263	1.511	1.00	38.01	A3
ATOM 1023	CA	ALA	140	33.234	81.926	-1.994	1.00	49.39	A3	ATOM 1074	CB	GLN	146	27.907	77.644	1.054	1.00	38.92	A3
ATOM 1024	CB	ALA	140	32.966	83.413	-1.895	1.00	49.94	A3	ATOM 1075	CG	GLN	146	26.884	78.066	0.049	1.00	43.26	A3
ATOM 1025	C	ALA	140	31.978	81.153	-1.590	1.00	49.25	A3	ATOM 1076	CD	GLN	146	27.171	79.440	-0.522	1.00	45.37	A3
ATOM 1026	O	ALA	140	30.889	81.162	-2.205	1.00	49.06	A3	ATOM 1077	OEB	GLN	146	27.851	80.253	0.033	1.00	47.57	A3
ATOM 1027	H	PIIE	141	32.293	80.442	-0.506	1.00	47.48	A3	ATOM 1078	NEZ	GLN	146	26.689	79.793	-1.692	1.00	47.50	A3
ATOM 1028	H	PIIE	141	33.190	80.550	-0.172	1.00	0.00	A3	ATOM 1079	HEZ	GLN	146	26.149	79.149	-2.190	1.00	0.00	A3
ATOM 1029	CA	PIIE	141	31.401	79.552	0.208	1.00	45.66	A3	ATOM 1080	HEZ2	GLN	146	26.913	80.690	-2.021	1.00	0.00	A3
ATOM 1030	CB	PIIE	141	32.215	78.305	0.792	1.00	40.28	A3	ATOM 1081	C	GLN	146	29.005	75.670	1.836	1.00	37.25	A3
ATOM 1031	CG	PIIE	141	32.684	77.404	-0.349	1.00	35.35	A3	ATOM 1082	O	GLN	146	29.634	75.093	0.950	1.00	38.28	A3
ATOM 1032	CD1	PIIE	141	31.800	76.591	-1.006	1.00	34.39	A3	ATOM 1083	N	ARG	147	29.511	75.775	3.054	1.00	36.37	A3
ATOM 1033	CD2	PIIE	141	33.966	77.497	-0.830	1.00	37.69	A3	ATOM 1084	H	ARG	147	29.044	76.300	3.738	1.00	0.00	A3
ATOM 1034	CE1	PIIE	141	32.174	75.895	-2.133	1.00	34.00	A3	ATOM 1085	CA	ARG	147	30.798	75.180	3.357	1.00	35.68	A3
ATOM 1035	CE2	PIIE	141	34.358	76.807	-1.956	1.00	36.69	A3	ATOM 1086	CB	ARG	147	31.299	75.574	4.713	1.00	37.12	A3
ATOM 1036	CZ	PIIE	141	33.449	76.001	-2.614	1.00	37.29	A3	ATOM 1087	CG	ARG	147	31.730	77.016	4.697	1.00	42.68	A3
ATOM 1037	C	PIIE	141	31.003	80.580	1.242	1.00	46.54	A3	ATOM 1088	CD	ARG	147	32.034	77.494	6.093	1.00	49.54	A3
ATOM 1038	O	PIIE	141	31.584	80.664	2.317	1.00	48.26	A3	ATOM 1089	NE	ARG	147	32.674	78.774	5.877	1.00	58.21	A3
ATOM 1039	N	ALA	142	30.067	81.452	0.843	1.00	47.38	A3	ATOM 1090	HIE	ARG	147	32.475	79.252	5.045	1.00	0.00	A3
ATOM 1040	H	ALA	142	29.624	81.295	-0.070	1.00	0.00	A3	ATOM 1091	CZ	ARG	147	33.519	79.373	6.742	1.00	62.77	A3
ATOM 1041	CA	ALA	142	29.581	82.564	1.668	1.00	46.06	A3	ATOM 1092	HIH	ARG	147	33.905	78.868	7.936	1.00	61.96	A3
ATOM 1042	CB	ALA	142	28.731	83.546	0.879	1.00	45.04	A3	ATOM 1093	HIH1	ARG	147	34.545	79.379	8.510	1.00	0.00	A3
ATOM 1043	C	ALA	142	28.703	82.132	2.802	1.00	45.27	A3	ATOM 1094	HIH2	ARG	147	33.561	77.980	8.239	1.00	0.00	A3
ATOM 1044	O	ALA	142	28.343	83.002	3.584	1.00	47.38	A3	ATOM 1095	HIH2	ARG	147	33.960	80.584	6.403	1.00	0.00	A3
ATOM 1045	N	SER	143	28.318	80.860	2.899	1.00	43.36	A3	ATOM 1096	NIH	ARG	147	34.599	81.069	6.999	1.00	0.00	A3
ATOM 1046	H	SER	143	28.724	80.201	2.303	1.00	0.00	A3	ATOM 1097	HIH22	ARG	147	33.665	80.996	5.541	1.00	0.00	A3
ATOM 1047	CA	SER	143	27.377	80.392	3.897	1.00	41.94	A3	ATOM 1098	C	ARG	147	30.570	73.702	3.337	1.00	34.91	A3
ATOM 1048	CB	SER	143	26.036	80.129	3.181	1.00	44.17	A3	ATOM 1099	O	ARG	147	31.233	73.050	2.539	1.00	34.56	A3
ATOM 1049	CG	SER	143	25.323	78.918	3.536	1.00	48.18	A3	ATOM 1100	N	ALA	148	29.544	73.194	4.040	1.00	34.44	A3
ATOM 1050	HG	SER	143	24.455	78.974	3.098	1.00	0.00	A3	ATOM 1101	H	ALA	148	28.926	73.818	4.482	1.00	0.00	A3
ATOM 1051	C	SER	143	27.877	79.145	4.602	1.00	39.79	A3	ATOM 1102	CA	ALA	148	29.358	71.754	4.172	1.00	33.92	A3
ATOM 1052	O	SER	143	28.763	78.452	4.132	1.00	38.50	A3	ATOM 1103	CB	ALA	148	28.217	71.476	5.163	1.00	32.85	A3
ATOM 1053	N	ALA	144	27.218	78.775	5.683	1.00	39.10	A3	ATOM 1104	C	ALA	148	29.077	71.095	2.845	1.00	33.40	A3
ATOM 1054	H	ALA	144	26.449	79.312	5.960	1.00	0.00	A3	ATOM 1105	O	ALA	148	29.765	70.141	2.157	1.00	34.31	A3
ATOM 1055	CA	ALA	144	27.566	77.586	6.411	1.00	39.22	A3	ATOM 1106	N	ALA	149	28.169	71.657	2.077	1.00	32.60	A3
ATOM 1056	CB	ALA	144	26.982	77.598	7.802	1.00	36.97	A3	ATOM 1107	H	ALA	149	27.662	72.424	2.411	1.00	0.00	A3
ATOM 1057	C	ALA	144	26.964	76.420	5.627	1.00	41.58	A3	ATOM 1108	CA	ALA	149	27.890	71.134	0.757	1.00	32.70	A3
ATOM 1058	O	ALA	144	27.706	75.448	5.444	1.00	42.07	A3	ATOM 1109	CB	ALA	149	26.595	71.774	0.299	1.00	31.91	A3
ATOM 1059	N	PIIE	145	25.719	76.407	5.076	1.00	40.77	A3	ATOM 1110	C	ALA	149	29.032	71.381	-0.258	1.00	33.75	A3
ATOM 1060	H	PIIE	145	25.149	77.203	5.110	1.00	0.00	A3	ATOM 1111	O	ALA	149	29.208	70.661	-1.264	1.00	34.49	A3
ATOM 1061	CA	PIIE	145	25.307	75.234	4.312	1.00	39.31	A3	ATOM 1112	N	GLY	150	29.867	72.401	-0.052	1.00	33.58	A3
ATOM 1062	CB	PIIE	145	23.877	75.396	3.798	1.00	36.46	A3	ATOM 1113	H	GLY	150	29.724	73.035	0.682	1.00	0.00	A3
ATOM 1063	CG	PIIE	145	23.477	74.452	2.641	1.00	31.91	A3	ATOM 1114	CA	GLY	150	31.017	72.608	-0.913	1.00	31.79	A3
ATOM 1064	CD1	PIIE	145	23.579	74.900	1.323	1.00	29.02	A3	ATOM 1115	C	GLY	150	32.113	71.629	-0.478	1.00	31.39	A3
ATOM 1065	CD2	PIIE	145	23.013	73.185	2.916	1.00	29.40	A3	ATOM 1116	N	GLY	150	32.997	71.261	-1.265	1.00	31.77	A3
ATOM 1066	CE1	PIIE	145	23.225	74.100	0.277	1.00	28.34	A3	ATOM 1117	O	GLY	151	32.075	71.161	0.773	1.00	29.84	A3
ATOM 1067	CE2	PIIE	145	22.661	72.389	1.858	1.00	28.80	A3	ATOM 1118	H	GLY	151	31.412	71.524	1.394	1.00	0.00	A3
ATOM 1068	CZ	PIIE	145	22.764	72.831	0.549	1.00	30.58	A3	ATOM 1119	CA	GLY	151	33.018	70.166	1.243	1.00	32.16	A3
ATOM 1069	C	PIIE	145	26.266	75.071	3.120	1.00	40.44	A3	ATOM 1120	C	GLY	151	32.764	68.909	0.409	1.00	33.98	A3

FIGURA 5

ATOM 1121	O	GLY	151	33.664	68.501	-0.349	1.00	35.66	A3	ATOM 1172	C	HIIS	157	37.291	65.476	-7.269	1.00	29.68	A3
ATOM 1122	N	VAL	152	31.486	68.418	0.451	1.00	0.00	A3	ATOM 1173	O	HIIS	157	37.950	65.059	-8.219	1.00	29.65	A3
ATOM 1123	VAL	152	30.867	68.906	1.040	1.00	0.00	A3	ATOM 1174	N	LEU	158	37.801	65.669	-6.071	1.00	29.24	A3	
ATOM 1124	CA	VAL	152	30.978	67.240	-0.275	1.00	29.61	A3	ATOM 1175	H	LEU	158	37.213	65.901	-5.326	1.00	0.00	A3
ATOM 1125	CB	VAL	152	29.419	67.145	-0.125	1.00	27.63	A3	ATOM 1176	CA	LEU	158	39.216	65.479	-5.826	1.00	31.94	A3
ATOM 1126	CG1	VAL	152	28.883	66.035	-0.976	1.00	27.37	A3	ATOM 1177	CB	LEU	158	39.609	65.949	-4.373	1.00	28.66	A3
ATOM 1127	CG2	VAL	152	29.002	66.786	1.279	1.00	24.74	A3	ATOM 1178	CG	LEU	158	41.008	65.751	-3.859	1.00	34.32	A3
ATOM 1128	C	VAL	152	31.351	67.294	-1.762	1.00	29.91	A3	ATOM 1179	CD1	LEU	158	41.990	66.378	-4.776	1.00	20.87	A3
ATOM 1129	O	VAL	152	31.805	66.329	-2.393	1.00	31.75	A3	ATOM 1180	CD2	LEU	158	41.099	66.330	-2.477	1.00	24.86	A3
ATOM 1130	N	LEU	153	31.236	68.452	-2.361	1.00	29.26	A3	ATOM 1181	C	LEU	158	29.468	63.994	-6.027	1.00	31.46	A3
ATOM 1131	H	LEU	153	30.881	69.219	-1.860	1.00	0.00	A3	ATOM 1182	O	LEU	158	40.298	63.609	-6.844	1.00	30.58	A3
ATOM 1132	CA	LEU	153	31.559	68.607	-3.756	1.00	26.77	A3	ATOM 1183	N	GLN	159	38.652	63.225	-5.340	1.00	33.54	A3
ATOM 1133	CB	LEU	153	30.881	69.858	-4.160	1.00	28.22	A3	ATOM 1184	H	GLN	159	38.011	63.676	-4.748	1.00	0.00	A3
ATOM 1134	CG	LEU	153	29.943	69.894	-5.316	1.00	30.67	A3	ATOM 1185	CA	GLN	159	38.594	61.792	-5.442	1.00	35.73	A3
ATOM 1135	CD1	LEU	153	28.580	69.281	-5.090	1.00	26.48	A3	ATOM 1186	CB	GLN	159	37.308	61.492	-4.813	1.00	37.26	A3
ATOM 1136	CD2	LEU	153	29.741	71.365	-5.496	1.00	34.46	A3	ATOM 1187	CG	GLN	159	37.064	60.063	-4.520	1.00	45.01	A3
ATOM 1137	C	LEU	153	33.032	68.628	-4.111	1.00	26.08	A3	ATOM 1188	CD	GLN	159	37.755	59.611	-3.256	1.00	46.24	A3
ATOM 1138	O	LEU	153	33.419	68.187	-5.212	1.00	26.78	A3	ATOM 1189	OEI	GLN	159	38.142	58.443	-3.232	1.00	48.29	A3
ATOM 1139	N	VAL	154	33.902	69.180	-3.269	1.00	26.12	A3	ATOM 1190	NE2	GLN	159	37.936	60.456	-2.224	1.00	47.82	A3
ATOM 1140	H	VAL	154	33.589	69.557	-2.416	1.00	0.00	A3	ATOM 1191	HE21	GLN	159	37.575	61.364	-2.289	1.00	0.00	A3
ATOM 1141	CA	VAL	154	35.330	69.259	-3.611	1.00	26.23	A3	ATOM 1192	HE22	GLN	159	38.412	60.101	-1.447	1.00	0.00	A3
ATOM 1142	CB	VAL	154	36.057	70.299	-2.692	1.00	26.51	A3	ATOM 1193	C	GLN	159	38.686	61.381	-6.921	1.00	36.24	A3
ATOM 1143	CG1	VAL	154	37.578	70.188	-2.942	1.00	25.01	A3	ATOM 1194	O	GLN	159	39.632	60.690	-7.324	1.00	38.97	A3
ATOM 1144	CG2	VAL	154	35.528	71.728	-2.945	1.00	27.82	A3	ATOM 1195	N	SER	160	37.824	61.896	-7.796	1.00	35.48	A3
ATOM 1145	C	VAL	154	35.933	67.850	-3.375	1.00	26.80	A3	ATOM 1196	H	SER	160	37.142	62.540	-7.498	1.00	0.00	A3
ATOM 1146	O	VAL	154	36.678	67.363	-4.229	1.00	26.27	A3	ATOM 1197	CA	SER	160	37.869	61.564	-9.203	1.00	34.96	A3
ATOM 1147	N	ALA	155	35.635	67.241	-2.199	1.00	24.76	A3	ATOM 1198	CB	SER	160	36.645	62.100	-9.863	1.00	37.54	A3
ATOM 1148	H	ALA	155	35.084	67.758	-1.570	1.00	0.00	A3	ATOM 1199	CG	SER	160	35.587	62.434	-8.942	1.00	44.81	A3
ATOM 1149	CA	ALA	155	36.095	65.940	-1.782	1.00	25.21	A3	ATOM 1200	HG	SER	160	35.340	61.689	-8.387	1.00	0.00	A3
ATOM 1150	CB	ALA	155	35.463	65.572	-0.457	1.00	25.25	A3	ATOM 1201	C	SER	160	39.090	62.095	-9.922	1.00	31.65	A3
ATOM 1151	C	ALA	155	35.708	64.946	-2.841	1.00	26.94	A3	ATOM 1202	O	SER	160	39.605	61.382	-10.785	1.00	35.42	A3
ATOM 1152	O	ALA	155	36.594	64.288	-3.398	1.00	26.76	A3	ATOM 1203	N	PIE	161	39.615	63.293	-9.595	1.00	33.82	A3
ATOM 1153	N	SER	156	34.450	64.982	-3.282	1.00	29.96	A3	ATOM 1204	H	PIE	161	39.203	63.796	-8.864	1.00	0.00	A3
ATOM 1154	H	SER	156	33.790	65.577	-2.868	1.00	0.00	A3	ATOM 1205	CA	PIE	161	40.820	63.850	-10.218	1.00	31.21	A3
ATOM 1155	CA	SER	156	34.034	64.105	-4.354	1.00	32.17	A3	ATOM 1206	CB	PIE	161	42.455	65.881	-10.062	1.00	24.92	A3
ATOM 1156	CB	SER	156	32.531	64.319	-4.544	1.00	34.23	A3	ATOM 1207	CG	PIE	161	42.696	66.228	-11.389	1.00	22.98	A3
ATOM 1157	OG	SER	156	32.000	64.195	-5.879	1.00	39.35	A3	ATOM 1208	CD1	PIE	161	43.464	66.021	-9.135	1.00	23.63	A3
ATOM 1158	HG	SER	156	34.845	64.338	-5.632	1.00	33.46	A3	ATOM 1209	CD2	PIE	161	43.941	66.695	-11.767	1.00	21.06	A3
ATOM 1159	C	SER	156	35.411	63.380	-6.174	1.00	34.62	A3	ATOM 1210	CE1	PIE	161	44.701	66.495	-9.528	1.00	20.28	A3
ATOM 1160	O	SER	156	35.054	65.576	-6.133	1.00	33.90	A3	ATOM 1211	CE2	PIE	161	44.939	66.826	-10.832	1.00	17.01	A3
ATOM 1161	N	HIIS	157	34.771	66.349	-5.605	1.00	0.00	A3	ATOM 1212	CZ	PIE	161	42.008	62.907	-9.943	1.00	31.77	A3
ATOM 1162	H	HIIS	157	35.821	65.773	-7.383	1.00	31.19	A3	ATOM 1213	C	PIE	161	42.786	62.578	-10.845	1.00	32.63	A3
ATOM 1163	CA	HIIS	157	35.707	67.209	-7.900	1.00	32.59	A3	ATOM 1214	O	PIE	161	42.117	62.434	-8.690	1.00	31.97	A3
ATOM 1164	CB	HIIS	157	34.369	67.449	-8.566	1.00	31.11	A3	ATOM 1215	N	LEU	162	41.420	62.691	-8.054	1.00	0.00	A3
ATOM 1165	CG	HIIS	157	34.127	67.394	-9.928	1.00	30.78	A3	ATOM 1216	H	LEU	162	43.186	61.574	-8.232	1.00	31.29	A3
ATOM 1166	CD2	HIIS	157	33.223	67.666	-7.942	1.00	32.36	A3	ATOM 1218	CA	LEU	162	43.204	61.433	-6.743	1.00	25.84	A3
ATOM 1167	ND1	HIIS	157	33.080	67.773	-6.979	1.00	0.00	A3	ATOM 1219	CG	LEU	162	43.693	62.674	-6.003	1.00	26.02	A3
ATOM 1168	HDI	HIIS	157	32.293	67.732	-8.875	1.00	32.01	A3	ATOM 1220	CDI	LEU	162	43.594	62.455	-4.516	1.00	25.74	A3
ATOM 1169	CEI	HIIS	157	32.838	67.571	-10.060	1.00	29.18	A3	ATOM 1221	CD2	LEU	162	45.107	62.954	-6.415	1.00	27.04	A3
ATOM 1170	NE2	HIIS	157	32.327	67.621	-10.895	1.00	0.00	A3	ATOM 1222	C	LEU	162	45.061	60.212	-8.813	1.00	34.24	A3

FIGURA 5

ATOM 1223	O LEU 162	44.107	59.654	-9.070	1.00	36.51	A3
ATOM 1224	N GLU 163	41.926	59.589	-9.082	1.00	37.24	A3
ATOM 1225	H GLU 163	41.072	60.002	-8.876	1.00	0.00	A3
ATOM 1226	CA GLU 163	41.975	58.327	-9.771	1.00	40.47	A3
ATOM 1227	CB GLU 163	40.566	57.716	-9.835	1.00	45.38	A3
ATOM 1228	CG GLU 163	40.264	56.975	-8.526	1.00	51.84	A3
ATOM 1229	CD GLU 163	41.291	55.869	-8.126	1.00	57.97	A3
ATOM 1230	OE1 GLU 163	40.897	54.722	-8.092	1.00	62.01	A3
ATOM 1231	OE2 GLU 163	42.466	56.180	-7.832	1.00	59.17	A3
ATOM 1232	C GLU 163	42.586	58.430	-11.142	1.00	41.34	A3
ATOM 1233	O GLU 163	43.456	57.633	-11.486	1.00	42.17	A3
ATOM 1234	N VAL 164	42.257	59.436	-11.920	1.00	42.28	A3
ATOM 1235	H VAL 164	41.589	60.091	-11.615	1.00	0.00	A3
ATOM 1236	CA VAL 164	42.207	60.711	-13.940	1.00	44.13	A3
ATOM 1237	CB VAL 164	42.892	60.975	-15.278	1.00	48.79	A3
ATOM 1238	CG1 VAL 164	40.786	60.269	-14.226	1.00	46.09	A3
ATOM 1239	CG2 VAL 164	44.386	59.933	-12.991	1.00	46.13	A3
ATOM 1240	O VAL 164	45.192	59.473	-13.794	1.00	45.99	A3
ATOM 1241	O VAL 164	44.879	60.677	-12.006	1.00	49.51	A3
ATOM 1242	N SER 165	44.287	61.173	-11.396	1.00	0.00	A3
ATOM 1243	H SER 165	46.325	60.845	-11.895	1.00	53.44	A3
ATOM 1244	CA SER 165	46.715	61.796	-10.775	1.00	54.77	A3
ATOM 1245	CB SER 165	46.049	61.618	-9.530	1.00	59.99	A3
ATOM 1246	CG SER 165	45.997	60.694	-9.261	1.00	0.00	A3
ATOM 1247	HG SER 165	46.958	59.502	-11.630	1.00	55.15	A3
ATOM 1248	C SER 165	48.028	59.227	-12.148	1.00	55.02	A3
ATOM 1249	O SER 165	46.239	58.645	-10.900	1.00	58.57	A3
ATOM 1250	N TYR 166	45.374	58.948	-10.549	1.00	0.00	A3
ATOM 1251	H TYR 166	46.617	57.273	-10.625	1.00	61.42	A3
ATOM 1252	CA TYR 166	45.543	56.653	-9.680	1.00	64.05	A3
ATOM 1253	CB TYR 166	45.502	55.138	-9.682	1.00	69.00	A3
ATOM 1254	CG TYR 166	44.389	54.501	-10.185	1.00	71.64	A3
ATOM 1255	CD1 TYR 166	44.367	53.130	-10.283	1.00	73.15	A3
ATOM 1256	CE1 TYR 166	46.594	54.409	-9.257	1.00	71.27	A3
ATOM 1257	CD2 TYR 166	46.584	53.040	-9.346	1.00	72.92	A3
ATOM 1258	CE2 TYR 166	45.468	52.417	-9.862	1.00	75.71	A3
ATOM 1259	CZ TYR 166	45.474	51.038	-10.016	1.00	80.61	A3
ATOM 1260	OH TYR 166	44.571	50.736	-10.134	1.00	0.00	A3
ATOM 1261	HII TYR 166	46.712	56.567	-11.987	1.00	62.34	A3
ATOM 1262	C TYR 166	47.766	55.981	-12.282	1.00	63.25	A3
ATOM 1263	O TYR 166	45.727	56.622	-12.884	1.00	61.27	A3
ATOM 1264	N ALA 167	44.893	57.089	-12.678	1.00	0.00	A3
ATOM 1265	H ALA 167	45.933	55.982	-14.159	1.00	61.47	A3
ATOM 1266	CA ALA 167	44.608	55.904	-14.904	1.00	60.98	A3
ATOM 1267	CB ALA 167	46.982	56.694	-15.020	1.00	62.19	A3
ATOM 1268	C ALA 167	47.719	56.000	-15.734	1.00	62.63	A3
ATOM 1269	O ALA 167	47.210	58.011	-14.991	1.00	63.37	A3
ATOM 1270	N VAL 168	46.756	58.570	-14.330	1.00	0.00	A3
ATOM 1271	H VAL 168	48.174	58.593	-15.923	1.00	65.62	A3
ATOM 1272	CA VAL 168	48.061	60.121	-16.131	1.00	66.30	A3
ATOM 1273	CB VAL 168						
ATOM 1274	CG1 VAL 168	46.687	60.431	-16.706	1.00	66.78	A3
ATOM 1275	CG2 VAL 168	48.278	60.879	-14.840	1.00	68.47	A3
ATOM 1276	C VAL 168	49.579	58.339	-15.459	1.00	66.45	A3
ATOM 1277	O VAL 168	50.458	58.183	-16.302	1.00	66.22	A3
ATOM 1278	N LEU 169	49.823	58.241	-14.177	1.00	68.83	A3
ATOM 1279	H LEU 169	49.102	58.404	-13.536	1.00	0.00	A3
ATOM 1280	CA LEU 169	51.141	57.899	-13.695	1.00	71.81	A3
ATOM 1281	CB LEU 169	51.137	59.732	-11.813	1.00	70.68	A3
ATOM 1282	CG LEU 169	51.187	59.826	-10.298	1.00	69.39	A3
ATOM 1283	CD1 LEU 169	52.223	60.580	-12.491	1.00	68.49	A3
ATOM 1284	CD2 LEU 169	51.333	56.414	-13.979	1.00	73.61	A3
ATOM 1285	C LEU 169	52.408	56.013	-14.429	1.00	74.75	A3
ATOM 1286	O LEU 169	49.488	55.923	-13.399	1.00	0.00	A3
ATOM 1287	N ARG 170	50.364	54.179	-14.199	1.00	78.17	A3
ATOM 1288	H ARG 170	48.944	53.642	-14.004	1.00	78.45	A3
ATOM 1289	CA ARG 170	48.394	52.506	-14.871	1.00	78.17	A3
ATOM 1290	CB ARG 170	48.744	51.181	-14.271	1.00	77.25	A3
ATOM 1291	CG ARG 170	48.123	51.120	-12.970	1.00	76.15	A3
ATOM 1292	CD ARG 170	47.245	51.528	-12.824	1.00	0.00	A3
ATOM 1293	NE ARG 170	48.758	50.547	-11.970	1.00	76.14	A3
ATOM 1294	HE ARG 170	49.973	50.017	-12.112	1.00	76.84	A3
ATOM 1295	CZ ARG 170	50.441	50.030	-12.994	1.00	0.00	A3
ATOM 1296	NH1 ARG 170	50.406	49.570	-11.329	1.00	0.00	A3
ATOM 1297	HII1 ARG 170	48.147	50.492	-10.806	1.00	77.02	A3
ATOM 1298	HII12 ARG 170	47.237	50.890	-10.714	1.00	0.00	A3
ATOM 1299	NH2 ARG 170	48.586	50.052	-10.023	1.00	0.00	A3
ATOM 1300	HII22 ARG 170	50.870	54.052	-15.647	1.00	79.84	A3
ATOM 1301	HII22 ARG 170	51.924	53.470	-15.908	1.00	80.07	A3
ATOM 1302	C ARG 170	50.193	54.663	-16.611	1.00	81.38	A3
ATOM 1303	O ARG 170	49.433	55.234	-16.359	1.00	0.00	A3
ATOM 1304	N HIS 171	50.663	54.597	-17.970	1.00	84.03	A3
ATOM 1305	H HIS 171	49.590	55.054	-18.902	1.00	86.82	A3
ATOM 1306	CA HIS 171	48.496	54.037	-19.147	1.00	90.73	A3
ATOM 1307	CB HIS 171	47.467	53.765	-18.272	1.00	91.35	A3
ATOM 1308	CG HIS 171	48.308	53.301	-20.248	1.00	92.24	A3
ATOM 1309	CD2 HIS 171	48.887	53.287	-21.044	1.00	0.00	A3
ATOM 1310	ND1 HIS 171	47.204	52.605	-20.077	1.00	92.41	A3
ATOM 1311	ID1 HIS 171	46.711	52.892	-18.891	1.00	92.59	A3
ATOM 1312	CE1 HIS 171	45.884	52.511	-18.518	1.00	0.00	A3
ATOM 1313	NE2 HIS 171	51.907	55.446	-18.232	1.00	85.42	A3
ATOM 1314	HE2 HIS 171	52.359	56.307	-17.302	1.00	86.13	A3
ATOM 1315	C HIS 171	51.870	56.411	-16.463	1.00	0.00	A3
ATOM 1316	O HIS 171	53.550	57.133	-17.496	1.00	86.02	A3
ATOM 1317	N LEU 172	53.500	58.357	-16.607	1.00	86.31	A3
ATOM 1318	H LEU 172	54.022	59.658	-17.203	1.00	87.48	A3
ATOM 1319	CA LEU 172	53.436	59.939	-18.596	1.00	87.68	A3
ATOM 1320	CB LEU 172	53.645	60.778	-16.251	1.00	87.95	A3
ATOM 1321	CG LEU 172	54.813	56.357	-17.180	1.00	85.92	A3
ATOM 1322	CD1 LEU 172						
ATOM 1323	CD2 LEU 172						
ATOM 1324	C LEU 172						



FIGURA 5

ATOM	1325	O	LEU	172	55.896	56.660	-17.692	1.00	86.23	A3	ATOM	1376	CD1	PIE	214	45.176	39.459	23.044	1.00	-42.77	BI
ATOM	1326	N	ALA	173	54.733	55.383	-16.282	1.00	85.49	A3	ATOM	1377	CD2	PIE	214	46.818	37.794	23.400	1.00	-42.02	BI
ATOM	1327	H	ALA	173	53.899	55.276	-15.769	1.00	0.00	A3	ATOM	1378	CE1	PIE	214	44.197	38.554	23.423	1.00	-41.82	BI
ATOM	1328	CA	ALA	173	55.856	54.497	-16.087	1.00	85.65	A3	ATOM	1379	CE2	PIE	214	45.834	36.898	23.776	1.00	-41.70	BI
ATOM	1329	CB	ALA	173	56.602	54.859	-14.809	1.00	85.01	A3	ATOM	1380	CZ	PIE	214	44.519	37.277	23.791	1.00	-41.05	BI
ATOM	1330	C	ALA	173	55.330	53.073	-16.008	1.00	86.54	A3	ATOM	1381	C	PIE	214	47.109	39.656	20.321	1.00	36.54	BI
ATOM	1331	OT1	ALA	173	55.585	52.347	-16.971	1.00	87.21	A3	ATOM	1382	O	PIE	214	46.735	38.566	19.889	1.00	37.99	BI
ATOM	1332	OT2	ALA	173	54.650	52.707	-15.036	1.00	87.31	A3	ATOM	1383	N	LEU	215	46.616	40.812	19.893	1.00	33.27	BI
ATOM	1333	CB	LEU	210	45.234	42.591	25.453	1.00	52.47	BI	ATOM	1384	II	LEU	215	47.008	41.642	20.238	1.00	0.00	BI
ATOM	1334	CG	LEU	210	43.799	42.058	25.547	1.00	51.68	BI	ATOM	1385	CA	LEU	215	45.504	40.864	18.966	1.00	30.38	BI
ATOM	1335	CD1	LEU	210	43.123	42.562	26.804	1.00	53.37	BI	ATOM	1386	CB	LEU	215	45.099	42.282	18.701	1.00	31.82	BI
ATOM	1336	CD2	LEU	210	43.050	42.453	24.303	1.00	51.37	BI	ATOM	1387	CG	LEU	215	43.857	42.530	17.893	1.00	32.78	BI
ATOM	1337	C	LEU	210	46.770	44.374	24.596	1.00	50.98	BI	ATOM	1388	CD1	LEU	215	42.727	41.963	18.737	1.00	32.95	BI
ATOM	1338	O	LEU	210	46.475	45.267	23.790	1.00	51.76	BI	ATOM	1389	CD2	LEU	215	43.688	44.011	17.508	1.00	28.93	BI
ATOM	1339	II1	LEU	210	44.382	44.972	24.421	1.00	0.00	BI	ATOM	1390	C	LEU	215	45.811	40.232	17.648	1.00	29.57	BI
ATOM	1340	II2	LEU	210	45.157	45.974	25.414	1.00	0.00	BI	ATOM	1391	O	LEU	215	44.972	39.632	17.055	1.00	31.28	BI
ATOM	1341	N	LEU	210	44.705	45.041	25.406	1.00	53.59	BI	ATOM	1392	N	LEU	216	47.031	40.379	17.155	1.00	29.44	BI
ATOM	1342	II3	LEU	210	43.855	45.012	25.997	1.00	0.00	BI	ATOM	1393	II	LEU	216	47.677	40.935	17.646	1.00	0.00	BI
ATOM	1343	CA	LEU	210	45.730	44.038	25.676	1.00	52.35	BI	ATOM	1394	CA	LEU	216	47.465	39.790	15.893	1.00	29.89	BI
ATOM	1344	N	PRO	211	47.974	43.825	24.494	1.00	49.35	BI	ATOM	1395	CB	LEU	216	48.791	40.450	15.472	1.00	28.61	BI
ATOM	1345	CD	PRO	211	48.621	43.024	25.532	1.00	49.52	BI	ATOM	1396	CG	LEU	216	48.682	41.877	14.939	1.00	26.83	BI
ATOM	1346	CA	PRO	211	48.895	44.191	23.419	1.00	49.04	BI	ATOM	1397	CD1	LEU	216	49.925	42.558	15.344	1.00	28.57	BI
ATOM	1347	CB	PRO	211	50.209	43.571	23.865	1.00	49.02	BI	ATOM	1398	CD2	LEU	216	48.446	41.950	13.452	1.00	24.09	BI
ATOM	1348	CG	PRO	211	49.794	42.438	24.783	1.00	49.77	BI	ATOM	1399	C	LEU	216	47.613	38.274	16.062	1.00	31.23	BI
ATOM	1349	C	PRO	211	48.543	43.864	21.965	1.00	48.03	BI	ATOM	1400	O	LEU	216	47.328	37.514	15.138	1.00	29.20	BI
ATOM	1350	O	PRO	211	47.872	42.896	21.622	1.00	49.05	BI	ATOM	1401	N	LYS	217	47.999	37.826	17.261	1.00	32.50	BI
ATOM	1351	N	GLN	212	49.032	44.675	21.051	1.00	46.52	BI	ATOM	1402	II	LYS	217	48.305	38.482	17.926	1.00	0.00	BI
ATOM	1352	II	GLN	212	49.506	45.478	21.349	1.00	0.00	BI	ATOM	1403	CA	LYS	217	48.067	36.439	17.599	1.00	34.90	BI
ATOM	1353	CA	GLN	212	48.839	44.461	19.641	1.00	45.47	BI	ATOM	1404	CB	LYS	217	48.645	36.280	19.002	1.00	38.07	BI
ATOM	1354	CB	GLN	212	49.533	45.522	18.849	1.00	46.81	BI	ATOM	1405	CG	LYS	217	49.394	34.978	19.109	1.00	45.25	BI
ATOM	1355	CG	GLN	212	48.482	46.139	17.999	1.00	49.55	BI	ATOM	1406	CD	LYS	217	49.714	34.491	20.521	1.00	53.27	BI
ATOM	1356	CD	GLN	212	49.024	46.703	16.709	1.00	54.21	BI	ATOM	1407	CE	LYS	217	50.229	33.024	20.297	1.00	59.03	BI
ATOM	1357	OE1	GLN	212	48.429	47.672	16.232	1.00	57.72	BI	ATOM	1408	NZ	LYS	217	50.213	32.135	21.467	1.00	62.10	BI
ATOM	1358	NE2	GLN	212	50.086	46.176	16.074	1.00	52.39	BI	ATOM	1409	II2	LYS	217	49.239	32.056	21.824	1.00	0.00	BI
ATOM	1359	HE2	GLN	212	50.530	45.383	16.430	1.00	0.00	BI	ATOM	1410	II22	LYS	217	50.830	32.515	22.214	1.00	0.00	BI
ATOM	1360	HE22	GLN	212	50.341	46.625	15.244	1.00	0.00	BI	ATOM	1411	II23	LYS	217	50.554	31.195	21.179	1.00	0.00	BI
ATOM	1361	C	GLN	212	49.390	43.133	19.185	1.00	44.79	BI	ATOM	1412	C	LYS	217	46.617	35.950	17.546	1.00	36.77	BI
ATOM	1362	O	GLN	212	48.959	42.520	18.208	1.00	44.01	BI	ATOM	1413	O	LYS	217	46.311	34.933	16.886	1.00	39.58	BI
ATOM	1363	N	SER	213	50.401	42.671	19.893	1.00	44.72	BI	ATOM	1414	N	CYS	218	45.664	36.638	18.177	1.00	34.86	BI
ATOM	1364	H	SER	213	50.730	43.115	20.698	1.00	0.00	BI	ATOM	1415	II	CYS	218	45.907	37.388	18.751	1.00	0.00	BI
ATOM	1365	CA	SER	213	51.025	41.424	19.521	1.00	43.76	BI	ATOM	1416	CA	CYS	218	44.277	36.238	18.076	1.00	33.61	BI
ATOM	1366	CB	SER	213	52.220	41.124	20.354	1.00	45.29	BI	ATOM	1417	CB	CYS	218	43.430	37.175	18.846	1.00	33.21	BI
ATOM	1367	CG	SER	213	51.802	41.455	21.681	1.00	52.50	BI	ATOM	1418	SG	CYS	218	43.856	36.710	20.515	1.00	35.92	BI
ATOM	1368	HG	SER	213	52.479	41.127	22.288	1.00	0.00	BI	ATOM	1419	C	CYS	218	43.766	36.189	16.652	1.00	32.89	BI
ATOM	1369	C	SER	213	50.014	40.376	19.784	1.00	40.92	BI	ATOM	1420	O	CYS	218	43.155	35.169	16.323	1.00	34.71	BI
ATOM	1370	O	SER	213	49.964	39.492	18.947	1.00	43.32	BI	ATOM	1421	N	LEU	219	44.035	37.169	15.777	1.00	29.52	BI
ATOM	1371	N	PIE	214	49.242	40.571	20.876	1.00	38.86	BI	ATOM	1422	II	LEU	219	44.512	37.960	16.104	1.00	0.00	BI
ATOM	1372	II	PIE	214	49.414	41.370	21.410	1.00	0.00	BI	ATOM	1423	CA	LEU	219	43.614	37.119	14.393	1.00	27.44	BI
ATOM	1373	CA	PIE	214	48.210	39.664	21.336	1.00	37.40	BI	ATOM	1424	CB	LEU	219	44.116	38.412	13.727	1.00	26.24	BI
ATOM	1374	CB	PIE	214	47.568	40.064	22.634	1.00	37.45	BI	ATOM	1425	CG	LEU	219	43.884	38.768	12.241	1.00	25.07	BI
ATOM	1375	CG	PIE	214	46.494	39.080	23.035	1.00	41.01	BI	ATOM	1426	CD1	LEU	219	42.402	38.975	11.996	1.00	26.24	BI

FIGURA 5

ATOM 1427	CD2	LEU	219	44.563	5.551	11.882	1.00	22.10	BI	ATOM 1478	LYS	224	42.791	31.235	12.048	1.00	0.00	BI	
ATOM 1428	C	LEU	219	44.121	35.867	13.634	1.00	28.24	BI	ATOM 1479	CA	LYS	224	42.714	29.411	10.994	1.00	27.70	BI
ATOM 1429	O	LEU	219	43.373	35.204	12.889	1.00	27.12	BI	ATOM 1480	CB	LYS	224	43.922	29.085	11.818	1.00	30.07	BI
ATOM 1430	N	GLU	220	45.399	35.499	13.795	1.00	28.06	BI	ATOM 1481	CG	LYS	224	44.372	27.660	11.706	1.00	36.70	BI
ATOM 1431	H	GLU	220	45.957	35.974	14.448	1.00	0.00	BI	ATOM 1482	CD	LYS	224	45.829	27.544	12.127	1.00	41.68	BI
ATOM 1432	CA	GLU	220	45.963	34.411	13.048	1.00	28.38	BI	ATOM 1483	CE	LYS	224	46.303	26.478	11.131	1.00	48.18	BI
ATOM 1433	CB	GLU	220	47.376	34.198	13.469	1.00	34.25	BI	ATOM 1484	NZ	LYS	224	47.750	26.492	10.913	1.00	53.57	BI
ATOM 1434	CG	GLU	220	48.049	33.079	12.666	1.00	46.36	BI	ATOM 1485	II21	LYS	224	48.230	26.741	11.801	1.00	0.00	BI
ATOM 1435	CD	GLU	220	49.545	32.794	12.907	1.00	55.51	BI	ATOM 1486	II22	LYS	224	48.057	27.436	10.606	1.00	0.00	BI
ATOM 1436	OEI	GLU	220	50.113	32.133	12.021	1.00	58.95	BI	ATOM 1487	II23	LYS	224	47.998	25.792	10.183	1.00	0.00	BI
ATOM 1437	OE2	GLU	220	50.144	33.213	13.930	1.00	60.41	BI	ATOM 1488	C	LYS	224	41.464	28.598	11.347	1.00	26.27	BI
ATOM 1438	C	GLU	220	45.134	33.193	13.354	1.00	27.30	BI	ATOM 1489	O	LYS	224	40.970	27.810	10.510	1.00	24.82	BI
ATOM 1439	O	GLU	220	44.662	32.524	12.437	1.00	27.08	BI	ATOM 1490	N	ILE	225	40.892	28.835	12.547	1.00	24.75	BI
ATOM 1440	N	GLN	221	44.866	33.023	14.642	1.00	25.42	BI	ATOM 1491	II	ILE	225	41.308	29.487	13.151	1.00	0.00	BI
ATOM 1441	II	GLN	221	45.229	33.687	15.268	1.00	0.00	BI	ATOM 1492	CA	ILE	225	39.656	28.147	12.943	1.00	23.33	BI
ATOM 1442	CA	GLN	221	44.074	31.940	15.176	1.00	26.28	BI	ATOM 1493	CB	ILE	225	39.146	28.622	14.296	1.00	18.08	BI
ATOM 1443	CB	GLN	221	44.143	31.927	16.691	1.00	26.78	BI	ATOM 1494	CG	ILE	225	37.874	27.872	14.577	1.00	15.43	BI
ATOM 1444	CG	GLN	221	45.555	31.456	17.011	1.00	29.19	BI	ATOM 1495	CG1	ILE	225	40.161	28.400	15.380	1.00	13.38	BI
ATOM 1445	CD	GLN	221	45.752	31.067	18.442	1.00	31.98	BI	ATOM 1496	CD	ILE	225	39.787	28.967	16.749	1.00	13.59	BI
ATOM 1446	OEI	GLN	221	46.472	30.162	18.808	1.00	35.98	BI	ATOM 1497	C	ILE	225	38.594	28.437	11.889	1.00	27.28	BI
ATOM 1447	NE2	GLN	221	45.110	31.736	19.347	1.00	39.31	BI	ATOM 1498	O	ILE	225	37.978	27.492	11.400	1.00	31.49	BI
ATOM 1448	II21	GLN	221	45.263	31.423	20.246	1.00	0.00	BI	ATOM 1499	N	GLN	226	38.396	29.677	11.402	1.00	29.69	BI
ATOM 1449	II22	GLN	221	44.571	32.514	19.111	1.00	0.00	BI	ATOM 1500	II	GLN	226	38.894	30.413	11.803	1.00	0.00	BI
ATOM 1450	C	GLN	221	42.615	31.925	14.789	1.00	26.21	BI	ATOM 1501	CA	GIN	226	37.450	29.969	10.313	1.00	29.12	BI
ATOM 1451	O	GLN	221	42.186	30.896	14.269	1.00	30.69	BI	ATOM 1502	CG	GIN	226	37.366	31.438	9.962	1.00	32.26	BI
ATOM 1452	N	VAL	222	41.814	32.962	14.984	1.00	23.63	BI	ATOM 1503	CG	GIN	226	36.682	32.156	11.108	1.00	36.28	BI
ATOM 1453	II	VAL	222	42.199	33.746	15.426	1.00	0.00	BI	ATOM 1504	CD	GIN	226	36.429	33.613	10.816	1.00	37.88	BI
ATOM 1454	CA	VAL	222	40.429	33.034	14.537	1.00	21.92	BI	ATOM 1505	OEI	GIN	226	37.158	34.281	10.076	1.00	36.34	BI
ATOM 1455	CB	VAL	222	39.934	34.442	14.793	1.00	21.36	BI	ATOM 1506	NE2	GIN	226	35.359	34.114	11.421	1.00	39.62	BI
ATOM 1456	CG1	VAL	222	38.706	34.831	14.027	1.00	17.72	BI	ATOM 1507	II21	GIN	226	34.823	33.501	11.971	1.00	0.00	BI
ATOM 1457	CG2	VAL	222	39.671	34.496	16.257	1.00	20.95	BI	ATOM 1508	II22	GIN	226	35.153	35.057	11.287	1.00	0.00	BI
ATOM 1458	C	VAL	222	40.374	32.707	13.066	1.00	22.65	BI	ATOM 1509	C	GIN	226	37.714	29.295	9.007	1.00	26.82	BI
ATOM 1459	O	VAL	222	39.475	32.013	12.632	1.00	23.72	BI	ATOM 1510	O	GIN	226	36.775	28.887	8.325	1.00	27.45	BI
ATOM 1460	N	ARG	223	41.341	33.120	12.283	1.00	23.95	BI	ATOM 1511	N	GLY	227	38.940	29.186	8.570	1.00	26.55	BI
ATOM 1461	II	ARG	223	42.099	33.614	12.666	1.00	0.00	BI	ATOM 1512	II	GLY	227	39.688	29.612	9.043	1.00	0.00	BI
ATOM 1462	CA	ARG	223	41.309	32.939	10.844	1.00	27.19	BI	ATOM 1513	CA	GLY	227	39.195	28.427	7.348	1.00	27.27	BI
ATOM 1463	CB	ARG	223	42.294	33.935	10.283	1.00	29.26	BI	ATOM 1514	C	GLY	227	38.832	26.949	7.574	1.00	27.65	BI
ATOM 1464	CG	ARG	223	42.102	34.364	8.869	1.00	35.23	BI	ATOM 1515	O	GLY	227	38.287	26.291	6.656	1.00	26.79	BI
ATOM 1465	CD	ARG	223	42.880	33.487	7.929	1.00	41.88	BI	ATOM 1516	N	ASP	228	39.025	26.429	8.819	1.00	27.03	BI
ATOM 1466	NE	ARG	223	41.972	32.676	7.096	1.00	47.42	BI	ATOM 1517	II	ASP	228	39.460	26.957	9.523	1.00	0.00	BI
ATOM 1467	IE	ARG	223	41.451	31.953	7.502	1.00	0.00	BI	ATOM 1518	CA	ASP	228	38.618	25.038	9.052	1.00	28.20	BI
ATOM 1468	CZ	ARG	223	41.875	32.896	5.784	1.00	46.15	BI	ATOM 1519	CB	ASP	228	38.986	24.492	10.391	1.00	26.04	BI
ATOM 1469	NI1	ARG	223	42.575	33.837	5.246	1.00	49.54	BI	ATOM 1520	CG	ASP	228	40.427	24.554	10.774	1.00	24.88	BI
ATOM 1470	HI11	ARG	223	42.522	33.989	4.259	1.00	0.00	BI	ATOM 1521	OD1	ASP	228	40.627	24.521	11.977	1.00	23.37	BI
ATOM 1471	HI12	ARG	223	43.156	34.428	5.805	1.00	0.00	BI	ATOM 1522	OD2	ASP	228	41.302	24.637	9.912	1.00	23.32	BI
ATOM 1472	NI2	ARG	223	41.178	32.161	4.952	1.00	45.74	BI	ATOM 1523	C	ASP	228	37.120	24.830	8.992	1.00	27.23	BI
ATOM 1473	HI21	ARG	223	40.697	31.553	5.290	1.00	0.00	BI	ATOM 1524	O	ASP	228	36.662	23.900	8.336	1.00	27.07	BI
ATOM 1474	HI22	ARG	223	41.154	32.399	3.980	1.00	0.00	BI	ATOM 1525	N	GLY	229	36.390	25.739	9.639	1.00	26.74	BI
ATOM 1475	C	ARG	223	41.624	31.492	10.430	1.00	29.13	BI	ATOM 1526	II	GLY	229	36.861	26.444	10.134	1.00	0.00	BI
ATOM 1476	O	ARG	223	41.181	30.987	9.376	1.00	29.32	BI	ATOM 1527	CA	GLY	229	34.946	25.723	9.673	1.00	25.87	BI
ATOM 1477	N	LYS	224	42.413	30.791	11.259	1.00	29.17	BI	ATOM 1528	C	GLY	229	34.393	25.825	8.274	1.00	24.95	BI

FIGURA 5

ATOM	1529	O	GLY	229	33.370	25.222	7.956	1.00	25.73	BI
ATOM	1530	N	ALA	230	35.058	26.541	7.391	1.00	23.97	BI
ATOM	1531	H	ALA	230	35.871	27.026	7.654	1.00	0.00	BI
ATOM	1532	CA	ALA	230	34.530	26.688	6.061	1.00	25.94	BI
ATOM	1533	CB	ALA	230	35.193	27.852	5.312	1.00	19.76	BI
ATOM	1534	C	ALA	230	34.794	25.403	5.304	1.00	29.42	BI
ATOM	1535	O	ALA	230	34.014	25.061	4.423	1.00	32.07	BI
ATOM	1536	N	ALA	231	35.878	24.671	5.572	1.00	32.16	BI
ATOM	1537	H	ALA	231	36.556	25.045	6.175	1.00	0.00	BI
ATOM	1538	CA	ALA	231	36.141	23.364	4.957	1.00	31.99	BI
ATOM	1539	CB	ALA	231	37.489	22.847	5.428	1.00	32.77	BI
ATOM	1540	C	ALA	231	35.060	22.361	5.386	1.00	32.99	BI
ATOM	1541	O	ALA	231	34.599	21.575	4.576	1.00	34.12	BI
ATOM	1542	N	LEU	232	34.662	22.309	6.652	1.00	33.30	BI
ATOM	1543	H	LEU	232	35.174	22.861	7.284	1.00	0.00	BI
ATOM	1544	CA	LEU	232	33.558	21.506	7.165	1.00	35.33	BI
ATOM	1545	CB	LEU	232	33.279	21.783	8.626	1.00	34.22	BI
ATOM	1546	CG	LEU	232	32.410	20.861	9.394	1.00	33.16	BI
ATOM	1547	CD1	LEU	232	33.191	19.545	9.451	1.00	34.59	BI
ATOM	1548	CD2	LEU	232	32.107	21.381	10.800	1.00	31.32	BI
ATOM	1549	C	LEU	232	32.271	21.829	6.440	1.00	36.65	BI
ATOM	1550	O	LEU	232	31.703	20.986	5.749	1.00	36.42	BI
ATOM	1551	N	GLN	233	31.836	23.084	6.570	1.00	38.89	BI
ATOM	1552	H	GLN	233	32.378	23.719	7.087	1.00	0.00	BI
ATOM	1553	CA	GLN	233	30.637	23.579	5.933	1.00	40.02	BI
ATOM	1554	CB	GLN	233	30.572	25.072	6.162	1.00	42.25	BI
ATOM	1555	CG	GLN	233	30.290	25.398	7.626	1.00	48.22	BI
ATOM	1556	CD	GLN	233	30.021	26.879	7.983	1.00	53.75	BI
ATOM	1557	OE1	GLN	233	30.799	27.810	7.718	1.00	55.93	BI
ATOM	1558	NE2	GLN	233	28.909	27.215	8.634	1.00	56.51	BI
ATOM	1559	HE21	GLN	233	28.810	28.144	8.902	1.00	0.00	BI
ATOM	1560	HE22	GLN	233	28.205	26.533	8.710	1.00	0.00	BI
ATOM	1561	C	GLN	233	30.635	23.243	4.441	1.00	39.70	BI
ATOM	1562	O	GLN	233	29.631	22.777	3.898	1.00	40.20	BI
ATOM	1563	N	GLU	234	31.744	23.377	3.736	1.00	39.32	BI
ATOM	1564	H	GLU	234	32.544	23.750	4.163	1.00	0.00	BI
ATOM	1565	CA	GLU	234	31.809	23.025	2.329	1.00	39.23	BI
ATOM	1566	CB	GLU	234	33.155	23.434	1.811	1.00	40.25	BI
ATOM	1567	CG	GLU	234	33.292	23.028	0.383	1.00	47.69	BI
ATOM	1568	CD	GLU	234	34.733	23.056	-0.073	1.00	53.40	BI
ATOM	1569	OE1	GLU	234	34.986	23.721	-1.100	1.00	53.78	BI
ATOM	1570	OE2	GLU	234	35.568	22.400	0.590	1.00	57.55	BI
ATOM	1571	C	GLU	234	31.580	21.535	2.136	1.00	37.09	BI
ATOM	1572	O	GLU	234	30.884	21.217	1.188	1.00	36.67	BI
ATOM	1573	N	LYS	235	32.092	20.623	2.986	1.00	37.27	BI
ATOM	1574	H	LYS	235	32.668	20.965	3.706	1.00	0.00	BI
ATOM	1575	CA	LYS	235	31.832	19.177	2.942	1.00	36.27	BI
ATOM	1576	CB	LYS	235	32.516	18.365	3.997	1.00	34.92	BI
ATOM	1577	CG	LYS	235	33.978	18.483	4.107	1.00	38.47	BI
ATOM	1578	CD	LYS	235	34.762	17.999	2.921	1.00	38.07	BI
ATOM	1579	CE	LYS	235	36.192	18.051	3.460	1.00	39.15	BI
ATOM	1580	NZ	LYS	235						
ATOM	1581	IZ1	LYS	235	37.117	17.460	2.521	1.00	41.34	BI
ATOM	1582	IZ2	LYS	235	30.080	17.978	1.622	1.00	0.00	BI
ATOM	1583	IZ3	LYS	235	36.854	16.466	2.363	1.00	0.00	BI
ATOM	1584	C	LYS	235	38.080	17.497	2.911	1.00	0.00	BI
ATOM	1585	O	LYS	235	30.363	18.847	3.204	1.00	35.20	BI
ATOM	1586	N	LEU	236	29.722	18.102	2.463	1.00	35.60	BI
ATOM	1587	H	LEU	236	29.807	19.332	4.301	1.00	33.53	BI
ATOM	1588	CA	LEU	236	30.363	19.888	4.885	1.00	0.00	BI
ATOM	1589	CB	LEU	236	28.417	19.116	4.041	1.00	32.30	BI
ATOM	1590	CG	LEU	236	28.093	19.918	5.894	1.00	28.65	BI
ATOM	1591	CD1	LEU	236	28.791	19.441	7.148	1.00	28.23	BI
ATOM	1592	CD2	LEU	236	28.703	20.460	8.268	1.00	24.14	BI
ATOM	1593	C	LEU	236	28.132	18.163	7.587	1.00	26.66	BI
ATOM	1594	O	LEU	236	27.590	19.574	3.453	1.00	33.49	BI
ATOM	1595	N	CYS	237	26.691	18.849	3.064	1.00	35.13	BI
ATOM	1596	H	CYS	237	27.870	20.670	2.753	1.00	34.49	BI
ATOM	1597	CA	CYS	237	28.611	21.251	3.025	1.00	0.00	BI
ATOM	1598	C	CYS	237	27.064	21.016	1.606	1.00	34.95	BI
ATOM	1599	O	CYS	237	27.324	20.090	0.451	1.00	35.97	BI
ATOM	1600	CB	CYS	237	26.360	19.573	-0.089	1.00	36.09	BI
ATOM	1601	SG	CYS	237	27.334	22.413	1.130	1.00	35.18	BI
ATOM	1602	N	ALA	238	26.409	22.880	-0.365	1.00	36.40	BI
ATOM	1603	H	ALA	238	28.571	19.804	0.074	1.00	37.29	BI
ATOM	1604	CA	ALA	238	29.324	20.158	0.591	1.00	0.00	BI
ATOM	1605	CB	ALA	238	28.841	18.973	-1.090	1.00	36.80	BI
ATOM	1606	C	ALA	238	30.274	18.684	-1.403	1.00	37.35	BI
ATOM	1607	O	ALA	238	28.320	17.617	-0.911	1.00	36.49	BI
ATOM	1608	N	THR	239	27.645	17.198	-1.809	1.00	36.54	BI
ATOM	1609	H	THR	239	28.628	16.969	0.193	1.00	38.80	BI
ATOM	1610	CA	THR	239	29.236	17.391	0.821	1.00	0.00	BI
ATOM	1611	CB	THR	239	28.230	15.587	0.464	1.00	41.31	BI
ATOM	1612	CG1	THR	239	29.158	15.035	1.554	1.00	42.38	BI
ATOM	1613	CG2	THR	239	30.473	15.265	1.031	1.00	45.70	BI
ATOM	1614	C	THR	239	31.019	15.668	1.709	1.00	0.00	BI
ATOM	1615	O	THR	239	28.936	13.574	1.916	1.00	41.85	BI
ATOM	1616	N	TYR	240	26.771	15.341	0.864	1.00	41.94	BI
ATOM	1617	H	TYR	240	26.260	14.284	0.460	1.00	43.34	BI
ATOM	1618	CA	TYR	240	26.095	16.207	1.669	1.00	40.07	BI
ATOM	1619	CB	TYR	240	26.538	17.034	1.953	1.00	0.00	BI
ATOM	1620	CG	TYR	240	24.718	15.992	2.084	1.00	38.21	BI
ATOM	1621	CD1	TYR	240	24.594	15.993	3.618	1.00	38.08	BI
ATOM	1622	CD2	TYR	240	25.574	14.926	4.193	1.00	43.37	BI
ATOM	1623	CE1	TYR	240	26.475	15.243	5.149	1.00	45.06	BI
ATOM	1624	CE2	TYR	240	27.420	14.283	5.529	1.00	47.35	BI
ATOM	1625	CE3	TYR	240	25.518	13.643	3.641	1.00	43.89	BI
ATOM	1626	CE4	TYR	240	26.442	12.690	4.003	1.00	44.77	BI
ATOM	1627	OH	TYR	240	27.410	13.005	4.943	1.00	47.96	BI
ATOM	1628	HH	TYR	240	28.390	12.047	5.244	1.00	46.59	BI
ATOM	1629	HHI	TYR	240	28.027	11.117	4.992	1.00	0.00	BI
ATOM	1630	O	TYR	240	23.781	17.032	1.516	1.00	39.49	BI
ATOM	1631	C	TYR	240	22.587	16.934	1.775	1.00	42.76	BI

FIGURA 5

ATOM 1631 N LYS 241	24.174	18.023	0.694	1.00	37.36	BI
ATOM 1632 H LYS 241	25.091	18.023	0.345	1.00	0.00	BI
ATOM 1633 CA LYS 241	23.314	19.115	0.275	1.00	36.37	BI
ATOM 1634 CB LYS 241	22.173	18.648	-0.595	1.00	38.38	BI
ATOM 1635 CG LYS 241	22.645	17.940	-1.838	1.00	42.94	BI
ATOM 1636 CD LYS 241	23.468	18.809	-2.737	1.00	46.97	BI
ATOM 1637 CE LYS 241	23.657	18.070	-4.051	1.00	49.20	BI
ATOM 1638 NZ LYS 241	22.509	18.372	-4.893	1.00	51.54	BI
ATOM 1639 HZ1 LYS 241	22.447	19.400	-5.038	1.00	0.00	BI
ATOM 1640 HZ2 LYS 241	21.641	18.041	-4.426	1.00	0.00	BI
ATOM 1641 HZ3 LYS 241	22.609	17.895	-5.811	1.00	0.00	BI
ATOM 1642 C LYS 241	22.720	19.904	1.429	1.00	33.37	BI
ATOM 1643 O LYS 241	21.728	20.580	1.223	1.00	33.90	BI
ATOM 1644 N LEU 242	23.286	19.853	2.648	1.00	31.40	BI
ATOM 1645 H LEU 242	24.055	19.260	2.756	1.00	0.00	BI
ATOM 1646 CA LEU 242	22.904	20.682	3.758	1.00	31.09	BI
ATOM 1647 CB LEU 242	23.253	20.059	5.096	1.00	28.55	BI
ATOM 1648 CG LEU 242	22.571	18.798	5.641	1.00	30.36	BI
ATOM 1649 CD1 LEU 242	22.530	18.814	7.138	1.00	29.62	BI
ATOM 1650 CD2 LEU 242	21.086	18.861	5.443	1.00	31.94	BI
ATOM 1651 C LEU 242	23.778	21.933	3.550	1.00	34.03	BI
ATOM 1652 O LEU 242	24.903	22.027	4.058	1.00	35.53	BI
ATOM 1653 N CYS 243	23.316	22.883	2.722	1.00	34.89	BI
ATOM 1654 H CYS 243	22.491	22.665	2.238	1.00	0.00	BI
ATOM 1655 CA CYS 243	24.051	24.083	2.377	1.00	35.42	BI
ATOM 1656 C CYS 243	23.492	25.335	2.975	1.00	36.85	BI
ATOM 1657 O CYS 243	23.956	26.400	2.565	1.00	40.10	BI
ATOM 1658 CB CYS 243	24.046	24.383	0.929	1.00	33.12	BI
ATOM 1659 SG CYS 243	24.438	22.883	0.099	1.00	38.25	BI
ATOM 1660 N HIS 244	22.496	25.393	3.848	1.00	35.37	BI
ATOM 1661 H HIS 244	22.185	24.588	4.318	1.00	0.00	BI
ATOM 1662 CA HIS 244	21.939	26.676	4.191	1.00	33.29	BI
ATOM 1663 CB HIS 244	20.655	26.987	3.340	1.00	33.64	BI
ATOM 1664 CG HIS 244	20.915	27.205	1.857	1.00	33.12	BI
ATOM 1665 CD2 HIS 244	20.288	26.584	0.814	1.00	37.29	BI
ATOM 1666 ND1 HIS 244	21.874	27.902	1.298	1.00	36.85	BI
ATOM 1667 HD1 HIS 244	22.648	28.281	1.778	1.00	0.00	BI
ATOM 1668 CE1 HIS 244	21.874	27.722	-0.013	1.00	35.95	BI
ATOM 1669 NE2 HIS 244	20.910	26.920	-0.301	1.00	35.54	BI
ATOM 1670 HE2 HIS 244	20.616	26.706	-1.214	1.00	0.00	BI
ATOM 1671 C HIS 244	21.621	26.565	5.650	1.00	33.38	BI
ATOM 1672 O HIS 244	20.546	26.105	6.029	1.00	33.23	BI
ATOM 1673 N PRO 245	22.539	27.018	6.499	1.00	33.21	BI
ATOM 1674 CD PRO 245	23.851	27.524	6.099	1.00	31.29	BI
ATOM 1675 CA PRO 245	22.373	26.979	7.948	1.00	34.16	BI
ATOM 1676 CB PRO 245	23.490	27.799	8.467	1.00	32.85	BI
ATOM 1677 CG PRO 245	24.564	27.549	7.428	1.00	31.74	BI
ATOM 1678 C PRO 245	21.032	27.470	8.407	1.00	36.26	BI
ATOM 1679 O PRO 245	20.478	26.878	9.315	1.00	38.13	BI
ATOM 1680 N GLU 246	20.529	28.463	7.640	1.00	39.64	BI
ATOM 1681 H GLU 246	21.134	28.747	6.934	1.00	0.00	BI
ATOM 1682 L GLU 246	19.257	29.229	7.711	1.00	41.10	BI
ATOM 1683 CB GLU 246	19.044	30.107	6.438	1.00	41.15	BI
ATOM 1684 CG GLU 246	20.256	30.918	5.944	1.00	47.07	BI
ATOM 1685 CD GLU 246	20.813	30.539	4.358	1.00	52.63	BI
ATOM 1686 OE1 GLU 246	22.054	30.545	4.374	1.00	54.22	BI
ATOM 1687 OE2 GLU 246	20.002	30.250	3.656	1.00	53.39	BI
ATOM 1688 C GLU 246	18.071	28.298	7.819	1.00	40.57	BI
ATOM 1689 O GLU 246	17.308	28.338	8.791	1.00	39.90	BI
ATOM 1690 N GLU 247	19.025	27.388	6.840	1.00	40.32	BI
ATOM 1691 H GLU 247	18.750	27.334	6.190	1.00	0.00	BI
ATOM 1692 CA GLU 247	17.001	26.347	6.830	1.00	40.76	BI
ATOM 1693 CB GLU 247	17.139	25.423	5.642	1.00	44.03	BI
ATOM 1694 CG GLU 247	16.830	26.240	4.400	1.00	48.34	BI
ATOM 1695 CD GLU 247	17.163	25.628	3.050	1.00	50.24	BI
ATOM 1696 OE1 GLU 247	16.849	26.299	2.056	1.00	52.92	BI
ATOM 1697 OE2 GLU 247	17.744	24.533	2.987	1.00	50.84	BI
ATOM 1698 C GLU 247	16.966	25.444	8.034	1.00	39.24	BI
ATOM 1699 O GLU 247	15.915	24.888	8.329	1.00	39.40	BI
ATOM 1700 N LEU 248	18.066	25.280	8.760	1.00	37.92	BI
ATOM 1701 H LEU 248	18.864	25.814	8.576	1.00	0.00	BI
ATOM 1702 CA LEU 248	18.101	24.338	9.858	1.00	35.75	BI
ATOM 1703 CB LEU 248	19.458	23.623	9.796	1.00	34.13	BI
ATOM 1704 CG LEU 248	19.669	22.866	8.430	1.00	34.00	BI
ATOM 1705 CD1 LEU 248	20.997	22.149	8.306	1.00	33.97	BI
ATOM 1706 CD2 LEU 248	18.620	21.810	8.322	1.00	32.33	BI
ATOM 1707 C LEU 248	17.871	25.031	11.153	1.00	36.51	BI
ATOM 1708 O LEU 248	17.736	24.370	12.186	1.00	36.31	BI
ATOM 1709 N VAL 249	17.663	26.350	11.146	1.00	38.88	BI
ATOM 1710 H VAL 249	17.566	26.810	10.283	1.00	0.00	BI
ATOM 1711 CA VAL 249	17.573	27.133	12.371	1.00	41.39	BI
ATOM 1712 CB VAL 249	17.265	28.640	12.020	1.00	43.72	BI
ATOM 1713 CG1 VAL 249	15.804	28.985	11.776	1.00	44.70	BI
ATOM 1714 CG2 VAL 249	17.702	29.434	13.214	1.00	45.20	BI
ATOM 1715 C VAL 249	16.590	26.635	13.406	1.00	42.91	BI
ATOM 1716 O VAL 249	16.912	26.716	14.594	1.00	44.77	BI
ATOM 1717 N LEU 250	15.453	26.035	13.016	1.00	43.61	BI
ATOM 1718 H LEU 250	15.319	25.919	12.053	1.00	0.00	BI
ATOM 1719 CA LEU 250	14.457	25.537	13.987	1.00	43.96	BI
ATOM 1720 CB LEU 250	13.102	25.296	13.373	1.00	43.88	BI
ATOM 1721 CG LEU 250	12.729	26.281	12.313	1.00	47.04	BI
ATOM 1722 CD1 LEU 250	13.092	25.577	11.011	1.00	47.30	BI
ATOM 1723 CD2 LEU 250	11.286	26.772	12.441	1.00	46.18	BI
ATOM 1724 C LEU 250	14.852	24.207	14.626	1.00	43.96	BI
ATOM 1725 O LEU 250	14.450	23.887	15.764	1.00	44.07	BI
ATOM 1726 N LEU 251	15.691	23.446	13.893	1.00	42.41	BI
ATOM 1727 H LEU 251	16.049	23.788	13.048	1.00	0.00	BI
ATOM 1728 CA LEU 251	16.155	22.159	14.362	1.00	40.63	BI
ATOM 1729 CB LEU 251	16.834	21.418	13.257	1.00	36.17	BI
ATOM 1730 CG LEU 251	15.996	20.629	12.267	1.00	34.16	BI
ATOM 1731 CD1 LEU 251	14.595	21.168	11.956	1.00	33.46	BI
ATOM 1732 CD2 LEU 251	16.875	20.619	11.050	1.00	34.71	BI

FIGURA 5

ATOM 1733 C LEU 251	17.104	22.372	15.493	1.00	42.78	ATOM 1784 N PRO 258	23.441	24.392	22.608	1.00	43.05	BI
ATOM 1734 O LEU 251	17.124	21.554	16.395	1.00	45.44	ATOM 1785 CD PRO 258	24.133	23.321	23.296	1.00	43.29	BI
ATOM 1735 N GLY 252	17.826	23.477	15.610	1.00	44.86	ATOM 1786 CA PRO 258	23.559	25.616	23.360	1.00	43.82	BI
ATOM 1736 H GLY 252	17.750	24.160	14.910	1.00	0.00	ATOM 1787 CB PRO 258	24.295	25.236	24.612	1.00	41.97	BI
ATOM 1737 CA GLY 252	18.734	23.711	16.719	1.00	46.68	ATOM 1788 CG PRO 258	25.107	24.064	24.186	1.00	43.79	BI
ATOM 1738 C GLY 252	18.071	23.596	18.067	1.00	49.18	ATOM 1789 C PRO 258	24.252	26.703	22.555	1.00	46.06	BI
ATOM 1739 O GLY 252	18.709	23.318	19.077	1.00	49.23	ATOM 1790 O PRO 258	24.983	26.513	21.560	1.00	46.59	BI
ATOM 1740 N HIS 253	16.756	23.787	18.046	1.00	53.74	ATOM 1791 N TRP 259	23.996	27.887	23.106	1.00	46.75	BI
ATOM 1741 H HIS 253	16.358	24.055	17.190	1.00	0.00	ATOM 1792 H TRP 259	23.588	27.921	23.994	1.00	0.00	BI
ATOM 1742 CA HIS 253	15.859	23.649	19.197	1.00	57.46	ATOM 1793 CA TRP 259	24.427	29.143	22.517	1.00	45.77	BI
ATOM 1743 CB HIS 253	14.468	24.157	18.764	1.00	62.93	ATOM 1794 CB TRP 259	23.213	30.071	22.397	1.00	46.60	BI
ATOM 1744 CG HIS 253	13.212	23.813	19.577	1.00	68.75	ATOM 1795 CG TRP 259	23.556	31.372	21.749	1.00	47.51	BI
ATOM 1745 CD HIS 253	12.031	24.529	19.414	1.00	71.00	ATOM 1796 CD2 TRP 259	23.860	31.525	20.430	1.00	47.83	BI
ATOM 1746 ND1 HIS 253	13.627	22.854	20.479	1.00	70.67	ATOM 1797 CE2 TRP 259	24.154	32.888	20.392	1.00	48.47	BI
ATOM 1747 HD1 HIS 253	11.723	22.966	20.845	1.00	73.40	ATOM 1798 CE3 TRP 259	23.940	30.745	19.290	1.00	47.39	BI
ATOM 1748 CE1 HIS 253	11.156	23.973	20.204	1.00	72.91	ATOM 1799 CD1 TRP 259	23.639	32.520	22.493	1.00	48.60	BI
ATOM 1749 NE2 HIS 253	10.218	24.260	20.311	1.00	0.00	ATOM 1800 NE1 TRP 259	24.013	33.421	21.628	1.00	48.27	BI
ATOM 1750 HE2 HIS 253	15.771	22.209	19.691	1.00	56.06	ATOM 1801 HE1 TRP 259	24.224	34.344	21.870	1.00	0.00	BI
ATOM 1751 C HIS 253	15.880	21.827	20.857	1.00	56.17	ATOM 1802 CZ2 TRP 259	24.531	33.486	19.195	1.00	47.40	BI
ATOM 1752 O HIS 253	15.395	21.435	18.724	1.00	53.46	ATOM 1803 CZ3 TRP 259	24.317	31.344	18.097	1.00	49.07	BI
ATOM 1753 N SER 254	15.278	21.783	17.813	1.00	0.00	ATOM 1804 CH2 TRP 259	24.613	32.706	18.050	1.00	49.12	BI
ATOM 1754 H SER 254	15.177	20.034	18.898	1.00	52.61	ATOM 1805 C TRP 259	25.459	29.727	23.440	1.00	44.01	BI
ATOM 1755 CA SER 254	14.613	19.595	17.576	1.00	53.04	ATOM 1806 O TRP 259	25.340	29.664	24.671	1.00	43.25	BI
ATOM 1756 CB SER 254	13.793	20.686	17.158	1.00	56.04	ATOM 1807 N ALA 260	26.469	30.247	22.777	1.00	43.01	BI
ATOM 1757 CG SER 254	13.369	20.467	16.319	1.00	0.00	ATOM 1808 H ALA 260	26.523	30.198	21.796	1.00	0.00	BI
ATOM 1758 HG SER 254	16.512	19.386	19.275	1.00	51.48	ATOM 1809 CA ALA 260	27.493	30.973	23.482	1.00	43.48	BI
ATOM 1759 C SER 254	16.596	18.639	20.245	1.00	51.90	ATOM 1810 CB ALA 260	28.874	30.549	22.969	1.00	43.33	BI
ATOM 1760 N LEU 255	17.577	19.790	18.562	1.00	49.31	ATOM 1811 C ALA 260	27.249	32.486	23.216	1.00	43.41	BI
ATOM 1761 H LEU 255	17.430	20.480	17.889	1.00	0.00	ATOM 1812 O ALA 260	27.315	32.946	22.054	1.00	40.55	BI
ATOM 1762 H LEU 255	18.913	19.272	18.723	1.00	46.02	ATOM 1813 N PRO 261	26.853	33.267	24.253	1.00	42.61	BI
ATOM 1763 CA LEU 255	19.706	19.723	17.537	1.00	44.66	ATOM 1814 CD PRO 261	26.527	32.807	25.606	1.00	42.33	BI
ATOM 1764 CB LEU 255	19.362	18.968	16.274	1.00	44.51	ATOM 1815 CA PRO 261	26.720	34.701	24.199	1.00	42.37	BI
ATOM 1765 CG LEU 255	19.810	19.679	15.006	1.00	43.16	ATOM 1816 CB PRO 261	25.778	34.987	25.335	1.00	41.46	BI
ATOM 1766 CD1 LEU 255	19.969	17.604	16.456	1.00	43.16	ATOM 1817 CG PRO 261	26.251	34.060	26.411	1.00	40.00	BI
ATOM 1767 CD2 LEU 255	19.536	19.718	20.012	1.00	46.56	ATOM 1818 C PRO 261	28.087	35.369	24.311	1.00	42.22	BI
ATOM 1768 C LEU 255	20.565	19.174	20.440	1.00	46.82	ATOM 1819 O PRO 261	28.988	34.956	25.037	1.00	38.82	BI
ATOM 1769 O LEU 255	18.918	20.759	20.581	1.00	45.93	ATOM 1820 N LEU 262	28.234	36.403	23.486	1.00	45.20	BI
ATOM 1770 N GLY 256	18.210	21.225	20.101	1.00	0.00	ATOM 1821 H LEU 262	27.513	36.610	22.853	1.00	0.00	BI
ATOM 1771 H GLY 256	19.277	21.273	21.890	1.00	46.68	ATOM 1822 CA LEU 262	29.434	37.210	23.498	1.00	46.50	BI
ATOM 1772 CA GLY 256	20.669	21.866	21.970	1.00	47.28	ATOM 1823 CB LEU 262	30.531	36.609	22.610	1.00	45.09	BI
ATOM 1773 C GLY 256	21.273	21.844	23.056	1.00	49.64	ATOM 1824 CG LEU 262	31.903	37.157	22.964	1.00	42.55	BI
ATOM 1774 O GLY 256	21.143	22.441	20.849	1.00	45.74	ATOM 1825 CD1 LEU 262	32.344	36.695	24.338	1.00	41.52	BI
ATOM 1775 N ILE 257	20.497	22.589	20.128	1.00	0.00	ATOM 1826 C LEU 262	32.850	36.730	21.900	1.00	44.21	BI
ATOM 1776 H ILE 257	22.481	23.017	20.726	1.00	43.64	ATOM 1827 C LEU 262	29.154	38.628	23.035	1.00	48.56	BI
ATOM 1777 CA ILE 257	22.684	23.363	19.257	1.00	42.54	ATOM 1828 O LEU 262	29.633	39.470	23.790	1.00	48.23	BI
ATOM 1778 CB ILE 257	23.988	24.110	19.073	1.00	41.05	ATOM 1829 N SER 263	28.388	38.956	21.960	1.00	51.33	BI
ATOM 1779 CG2 ILE 257	22.694	22.088	18.437	1.00	40.55	ATOM 1830 H SER 263	27.982	38.242	21.427	1.00	0.00	BI
ATOM 1780 CG1 ILE 257	22.452	22.468	16.970	1.00	39.49	ATOM 1831 CA SER 263	28.127	40.339	21.494	1.00	55.19	BI
ATOM 1781 CD ILE 257	22.559	24.246	21.616	1.00	43.27	ATOM 1832 CB SER 263	26.871	40.511	20.612	1.00	57.17	BI
ATOM 1782 C ILE 257	21.706	25.110	21.450	1.00	43.22	ATOM 1833 OG SER 263	26.498	39.411	19.776	1.00	64.12	BI
ATOM 1783 O ILE 257						ATOM 1834 HG SER 263	26.093	38.741	20.336	1.00	0.00	BI

FIGURA 5

ATOM 1835 C SER 263	27.909	41.354	22.600	1.00	56.15	B1	ATOM 1886 C LEU 276	37.673	35.833	28.638	1.00	47.84	B2
ATOM 1836 O SER 263	28.744	42.243	22.753	1.00	57.88	B1	ATOM 1887 O LEU 276	37.784	34.803	27.964	1.00	48.51	B2
ATOM 1837 N SER 264	26.899	41.231	23.452	1.00	56.52	B1	ATOM 1888 N ALA 277	37.074	35.840	29.804	1.00	45.56	B2
ATOM 1838 H SER 264	26.277	40.478	23.415	1.00	0.00	B1	ATOM 1889 H ALA 277	36.898	36.662	30.289	1.00	0.00	B2
ATOM 1839 CA SER 264	26.716	42.204	24.494	1.00	58.28	B1	ATOM 1890 CA ALA 277	36.613	34.605	30.365	1.00	45.77	B2
ATOM 1840 CB SER 264	25.313	41.977	25.064	1.00	58.77	B1	ATOM 1891 CB ALA 277	36.147	34.810	31.783	1.00	47.87	B2
ATOM 1841 CG SER 264	25.099	40.726	25.713	1.00	58.50	B1	ATOM 1892 C ALA 277	35.442	34.111	29.542	1.00	45.03	B2
ATOM 1842 HG SER 264	25.385	40.832	26.632	1.00	0.00	B1	ATOM 1893 O ALA 277	35.342	32.926	29.271	1.00	44.20	B2
ATOM 1843 C SER 264	27.800	42.168	25.584	1.00	59.95	B1	ATOM 1894 N GLN 278	34.592	35.000	29.049	1.00	45.13	B2
ATOM 1844 O SER 264	27.610	42.805	26.620	1.00	60.44	B1	ATOM 1895 H GLN 278	34.731	35.944	29.263	1.00	0.00	B2
ATOM 1845 N CYS 265	28.948	41.484	25.466	1.00	61.37	B1	ATOM 1896 CA GLN 278	33.435	34.601	28.284	1.00	45.27	B2
ATOM 1846 H CYS 265	29.192	41.114	24.596	1.00	0.00	B1	ATOM 1897 CB GLN 278	32.550	35.825	28.083	1.00	48.13	B2
ATOM 1847 CA CYS 265	29.958	41.502	26.509	1.00	62.57	B1	ATOM 1898 CG GLN 278	31.140	35.442	28.484	1.00	56.00	B2
ATOM 1848 CB CYS 265	30.991	40.418	26.285	1.00	64.32	B1	ATOM 1899 CD GLN 278	30.045	36.464	28.178	1.00	61.94	B2
ATOM 1849 SG CYS 265	32.322	40.638	27.504	1.00	71.40	B1	ATOM 1900 OEI GLN 278	29.048	36.530	28.896	1.00	65.95	B2
ATOM 1850 C CYS 265	30.667	42.860	26.515	1.00	63.12	B1	ATOM 1901 NEZ GLN 278	30.080	37.291	27.132	1.00	65.55	B2
ATOM 1851 OT1 CYS 265	31.065	43.360	25.444	1.00	63.44	B1	ATOM 1902 IEZ1 GLN 278	30.829	37.221	26.510	1.00	0.00	B2
ATOM 1852 OT2 CYS 265	30.809	43.408	27.610	1.00	61.72	B1	ATOM 1903 IEZ2 GLN 278	29.343	37.927	27.056	1.00	0.00	B2
ATOM 1853 CB ALA 272	40.020	43.327	30.788	1.00	77.44	B2	ATOM 1904 C GLN 278	33.812	33.971	26.950	1.00	43.16	B2
ATOM 1854 C ALA 272	38.698	41.201	30.601	1.00	76.53	B2	ATOM 1905 O GLN 278	33.173	33.050	26.462	1.00	40.58	B2
ATOM 1855 O ALA 272	37.525	40.873	30.361	1.00	76.81	B2	ATOM 1906 N LEU 279	34.869	34.476	26.331	1.00	43.32	B2
ATOM 1856 IIT1 ALA 272	37.486	43.550	30.261	1.00	0.00	B2	ATOM 1907 H LEU 279	35.328	35.227	26.767	1.00	0.00	B2
ATOM 1857 IIT2 ALA 272	37.357	42.450	28.996	1.00	0.00	B2	ATOM 1908 CA LEU 279	35.398	33.966	25.069	1.00	42.80	B2
ATOM 1858 N ALA 272	37.973	43.169	29.427	1.00	76.81	B2	ATOM 1909 CB LEU 279	36.583	34.790	24.626	1.00	41.42	B2
ATOM 1859 IIT3 ALA 272	38.195	43.924	28.572	1.00	0.00	B2	ATOM 1910 CG LEU 279	36.885	35.014	23.190	1.00	40.76	B2
ATOM 1860 CA ALA 272	39.176	42.460	29.853	1.00	77.02	B2	ATOM 1911 CDI LEU 279	38.239	35.647	23.130	1.00	41.76	B2
ATOM 1861 N ALA 273	39.485	40.547	31.487	1.00	74.93	B2	ATOM 1912 CD2 LEU 279	36.943	33.753	22.411	1.00	40.01	B2
ATOM 1862 H ALA 273	40.334	40.963	31.745	1.00	0.00	B2	ATOM 1913 C LEU 279	35.876	32.554	25.341	1.00	42.92	B2
ATOM 1863 CA ALA 273	39.244	39.241	32.119	1.00	72.64	B2	ATOM 1914 O LEU 279	35.572	31.598	24.640	1.00	42.57	B2
ATOM 1865 C ALA 273	37.872	38.599	32.118	1.00	71.60	B2	ATOM 1915 N IIS 280	36.654	32.463	26.403	1.00	43.93	B2
ATOM 1866 O ALA 273	37.806	37.458	31.702	1.00	71.68	B2	ATOM 1916 H IIS 280	36.837	33.282	26.917	1.00	0.00	B2
ATOM 1867 N GLY 274	36.775	39.282	32.484	1.00	70.20	B2	ATOM 1917 CA IIS 280	37.215	31.223	26.850	1.00	46.12	B2
ATOM 1868 H GLY 274	36.903	40.167	32.874	1.00	0.00	B2	ATOM 1918 CB IIS 280	38.029	31.506	28.101	1.00	48.74	B2
ATOM 1869 CA GLY 274	35.412	38.758	32.425	1.00	66.78	B2	ATOM 1919 CG IIS 280	38.914	30.320	28.394	1.00	54.16	B2
ATOM 1870 C GLY 274	35.050	38.437	30.990	1.00	65.05	B2	ATOM 1920 CD2 IIS 280	40.041	30.069	27.650	1.00	56.02	B2
ATOM 1871 O GLY 274	34.627	37.320	30.709	1.00	66.44	B2	ATOM 1921 ND1 IIS 280	38.759	29.326	29.264	1.00	56.01	B2
ATOM 1872 N CYS 275	35.301	39.364	30.048	1.00	62.77	B2	ATOM 1922 HD1 IIS 280	38.012	29.203	29.890	1.00	0.00	B2
ATOM 1873 H CYS 275	35.634	40.223	30.357	1.00	0.00	B2	ATOM 1923 CE1 IIS 280	39.744	28.483	29.058	1.00	56.64	B2
ATOM 1874 CA CYS 275	35.026	39.188	28.611	1.00	59.30	B2	ATOM 1924 NEZ IIS 280	40.507	28.937	28.088	1.00	56.64	B2
ATOM 1875 C CYS 275	35.875	38.063	28.054	1.00	55.89	B2	ATOM 1925 IEZ IIS 280	41.282	28.478	27.684	1.00	0.00	B2
ATOM 1876 O CYS 275	35.425	37.152	27.351	1.00	54.41	B2	ATOM 1926 C IIS 280	36.161	30.134	27.117	1.00	45.65	B2
ATOM 1877 CB CYS 275	35.349	40.466	27.827	1.00	61.50	B2	ATOM 1927 O IIS 280	36.362	28.977	26.711	1.00	46.23	B2
ATOM 1878 SG CYS 275	34.119	40.937	26.577	1.00	66.63	B2	ATOM 1928 N SER 281	35.086	30.473	27.822	1.00	43.91	B2
ATOM 1879 N LEU 276	37.124	38.114	28.506	1.00	52.23	B2	ATOM 1929 H SER 281	35.009	31.367	28.219	1.00	0.00	B2
ATOM 1880 H LEU 276	37.350	38.722	29.233	1.00	0.00	B2	ATOM 1930 CA SER 281	34.008	29.574	28.105	1.00	43.53	B2
ATOM 1881 CA LEU 276	38.091	37.163	28.066	1.00	48.93	B2	ATOM 1931 CB SER 281	35.026	30.291	29.002	1.00	44.18	B2
ATOM 1882 CB LEU 276	39.483	37.564	28.542	1.00	45.96	B2	ATOM 1932 OG SER 281	33.761	30.812	30.113	1.00	47.79	B2
ATOM 1883 CG LEU 276	40.241	38.557	27.670	1.00	43.20	B2	ATOM 1933 HG SER 281	33.288	30.648	30.931	1.00	0.00	B2
ATOM 1884 C1D1 LEU 276	41.599	38.782	28.279	1.00	44.63	B2	ATOM 1934 O SER 281	33.382	29.169	26.787	1.00	43.35	B2
ATOM 1885 C1D2 LEU 276	40.429	38.033	26.271	1.00	40.55	B2	ATOM 1935 C SER 281	33.334	27.973	26.496	1.00	44.83	B2
							ATOM 1936 N GLY 282	32.977	30.120	25.940	1.00	42.33	B2

FIGURA 5

ATOM	1937	II	GLY	282	33.043	31.058	26.221	1.00	0.00	B2
ATOM	1938	CA	GLY	282	32.363	29.869	24.632	1.00	40.65	B2
ATOM	1939	C	GLY	282	33.175	28.937	23.755	1.00	39.06	B2
ATOM	1940	O	GLY	282	32.584	28.075	23.107	1.00	40.10	B2
ATOM	1941	N	LEU	283	34.514	29.066	23.776	1.00	37.39	B2
ATOM	1942	II	LEU	283	34.880	29.807	24.304	1.00	0.00	B2
ATOM	1943	CA	LEU	283	35.465	28.213	23.037	1.00	35.06	B2
ATOM	1944	CB	LEU	283	36.902	28.718	23.089	1.00	30.20	B2
ATOM	1945	CG	LEU	283	37.167	30.001	22.302	1.00	25.73	B2
ATOM	1946	CD1	LEU	283	38.539	30.461	22.664	1.00	24.38	B2
ATOM	1947	CD2	LEU	283	37.036	29.802	20.815	1.00	21.94	B2
ATOM	1948	C	LEU	283	35.470	26.851	22.651	1.00	34.81	B2
ATOM	1949	O	LEU	283	35.314	25.859	22.947	1.00	31.09	B2
ATOM	1950	N	PIE	284	35.533	26.842	24.973	1.00	37.62	B2
ATOM	1951	II	PIE	284	35.567	27.686	25.467	1.00	0.00	B2
ATOM	1952	CA	PIE	284	35.485	25.596	25.710	1.00	42.51	B2
ATOM	1953	CB	PIE	284	35.542	25.877	27.184	1.00	49.49	B2
ATOM	1954	CG	PIE	284	36.221	24.770	27.968	1.00	58.39	B2
ATOM	1955	CD1	PIE	284	37.265	25.108	28.816	1.00	63.05	B2
ATOM	1956	CD2	PIE	284	35.810	23.453	27.861	1.00	60.84	B2
ATOM	1957	CE1	PIE	284	37.900	24.124	29.563	1.00	65.86	B2
ATOM	1958	CE2	PIE	284	36.444	22.480	28.605	1.00	64.49	B2
ATOM	1959	CZ	PIE	284	37.486	22.810	29.455	1.00	66.32	B2
ATOM	1960	C	PIE	284	34.204	24.849	25.384	1.00	41.44	B2
ATOM	1961	O	PIE	284	34.257	23.630	25.306	1.00	41.42	B2
ATOM	1962	N	LEU	285	33.100	25.563	25.101	1.00	41.24	B2
ATOM	1963	II	LEU	285	33.192	26.534	25.174	1.00	0.00	B2
ATOM	1964	CA	LEU	285	31.781	25.025	24.730	1.00	38.92	B2
ATOM	1965	CB	LEU	285	30.727	26.139	24.807	1.00	39.05	B2
ATOM	1966	CG	LEU	285	29.292	25.740	24.481	1.00	41.16	B2
ATOM	1967	CD1	LEU	285	28.711	24.981	25.662	1.00	41.12	B2
ATOM	1968	CD2	LEU	285	28.472	26.971	24.139	1.00	39.60	B2
ATOM	1969	C	LEU	285	31.780	24.441	23.329	1.00	36.97	B2
ATOM	1970	O	LEU	286	31.245	23.351	23.095	1.00	36.97	B2
ATOM	1971	N	TYR	286	32.352	25.172	22.372	1.00	35.26	B2
ATOM	1972	II	TYR	286	32.705	26.062	22.593	1.00	0.00	B2
ATOM	1973	CA	TYR	286	32.455	24.660	21.033	1.00	35.04	B2
ATOM	1974	CB	TYR	286	32.891	25.790	20.122	1.00	34.44	B2
ATOM	1975	CG	TYR	286	31.690	26.684	19.808	1.00	34.75	B2
ATOM	1976	CD1	TYR	286	31.433	27.879	20.469	1.00	35.67	B2
ATOM	1977	CE1	TYR	286	30.313	28.620	20.158	1.00	36.90	B2
ATOM	1978	CD2	TYR	286	30.823	26.255	18.839	1.00	36.19	B2
ATOM	1979	CEZ	TYR	286	29.707	26.990	18.521	1.00	37.55	B2
ATOM	1980	CZ	TYR	286	29.449	28.164	19.178	1.00	37.73	B2
ATOM	1981	OH	TYR	286	28.285	28.826	18.823	1.00	38.04	B2
ATOM	1982	III	TYR	286	28.289	29.707	19.243	1.00	0.00	B2
ATOM	1983	C	TYR	286	33.393	23.464	20.926	1.00	34.80	B2
ATOM	1984	O	TYR	286	33.071	22.537	20.180	1.00	35.35	B2
ATOM	1985	N	ALA	287	34.527	23.339	21.636	1.00	34.66	B2
ATOM	1986	II	ALA	287	34.803	24.088	22.206	1.00	0.00	B2
ATOM	1987	CA	ALA	287	35.350	22.108	21.565	1.00	34.28	B2
ATOM	1988	CB	ALA	287	36.617	22.291	22.415	1.00	33.63	B2
ATOM	1989	C	ALA	287	34.528	20.906	22.073	1.00	33.32	B2
ATOM	1990	O	ALA	287	34.535	19.877	21.478	1.00	33.07	B2
ATOM	1991	N	GLY	288	33.723	21.118	23.111	1.00	33.19	B2
ATOM	1992	II	GLY	288	33.791	21.985	23.564	1.00	0.00	B2
ATOM	1993	CA	GLY	288	32.761	20.162	23.655	1.00	35.62	B2
ATOM	1994	C	GLY	288	31.744	19.606	22.636	1.00	36.89	B2
ATOM	1995	O	GLY	288	31.624	18.379	22.444	1.00	34.97	B2
ATOM	1996	N	LEU	289	31.037	20.536	21.966	1.00	36.49	B2
ATOM	1997	II	LEU	289	31.200	21.476	22.201	1.00	0.00	B2
ATOM	1998	CA	LEU	289	30.018	20.249	20.954	1.00	35.05	B2
ATOM	1999	CB	LEU	289	29.351	21.576	20.502	1.00	36.32	B2
ATOM	2000	CG	LEU	289	28.552	22.450	21.464	1.00	35.76	B2
ATOM	2001	CD1	LEU	289	26.256	23.821	20.890	1.00	32.66	B2
ATOM	2002	CD2	LEU	289	27.246	21.780	21.697	1.00	35.35	B2
ATOM	2003	C	LEU	289	30.536	19.519	19.714	1.00	34.21	B2
ATOM	2004	O	LEU	289	29.871	18.694	19.078	1.00	33.28	B2
ATOM	2005	N	LEU	290	31.756	19.902	19.355	1.00	33.25	B2
ATOM	2006	II	LEU	290	32.183	20.634	19.850	1.00	0.00	B2
ATOM	2007	CA	LEU	290	32.448	19.345	18.230	1.00	32.44	B2
ATOM	2008	CB	LEU	290	33.729	20.159	18.000	1.00	32.62	B2
ATOM	2009	CG	LEU	290	33.560	21.509	17.315	1.00	32.05	B2
ATOM	2010	CD1	LEU	290	34.889	22.189	17.349	1.00	32.58	B2
ATOM	2011	CD2	LEU	290	33.068	21.374	15.879	1.00	31.74	B2
ATOM	2012	C	LEU	290	32.737	17.908	18.558	1.00	31.94	B2
ATOM	2013	O	LEU	290	32.432	17.020	17.772	1.00	30.50	B2
ATOM	2014	N	GLN	291	33.249	17.711	19.770	1.00	33.58	B2
ATOM	2015	II	GLN	291	33.512	18.494	20.298	1.00	0.00	B2
ATOM	2016	CA	GLN	291	33.499	16.372	20.311	1.00	36.39	B2
ATOM	2017	CB	GLN	291	33.988	16.490	21.702	1.00	36.86	B2
ATOM	2018	CG	GLN	291	34.926	15.367	21.950	1.00	39.48	B2
ATOM	2019	CD	GLN	291	35.658	15.503	23.252	1.00	40.79	B2
ATOM	2020	OE1	GLN	291	36.457	14.626	23.549	1.00	44.80	B2
ATOM	2021	NEZ	GLN	291	35.494	16.535	24.072	1.00	42.59	B2
ATOM	2022	HEZ1	GLN	291	34.928	17.287	23.817	1.00	0.00	B2
ATOM	2023	HEZ2	GLN	291	35.910	16.463	24.958	1.00	0.00	B2
ATOM	2024	C	GLN	291	32.233	15.536	20.307	1.00	36.66	B2
ATOM	2025	O	GLN	291	32.220	14.478	19.707	1.00	37.46	B2
ATOM	2026	N	ALA	292	31.143	16.023	20.913	1.00	38.37	B2
ATOM	2027	II	ALA	292	31.255	16.849	21.418	1.00	0.00	B2
ATOM	2028	CA	ALA	292	29.778	15.451	20.857	1.00	39.25	B2
ATOM	2029	CB	ALA	292	28.818	16.485	21.444	1.00	40.28	B2
ATOM	2030	C	ALA	292	29.215	14.999	19.484	1.00	38.65	B2
ATOM	2031	O	ALA	292	28.411	14.067	19.356	1.00	37.58	B2
ATOM	2032	N	LEU	293	29.614	15.702	18.430	1.00	39.00	B2
ATOM	2033	II	LEU	293	30.149	16.513	18.574	1.00	0.00	B2
ATOM	2034	CA	LEU	293	29.265	15.335	17.077	1.00	39.74	B2
ATOM	2035	CB	LEU	293	29.662	16.418	16.106	1.00	37.53	B2
ATOM	2036	CG	LEU	293	28.969	17.701	16.138	1.00	34.34	B2
ATOM	2037	CD1	LEU	293	29.547	18.582	15.053	1.00	13.88	B2
ATOM	2038	CD2	LEU	293	27.503	17.462	15.918	1.00	35.67	B2

FIGURA 5

ATOM 2039	C	LEU	293	29.933	14.060	16.596	1.00	40.86	B2	ATOM 2090	C	GLN	299	34.923	12.453	6.160	1.00	51.04	B2
ATOM 2040	O	LEU	293	29.686	13.669	15.449	1.00	40.58	B2	ATOM 2091	O	LEU	299	35.796	13.186	5.718	1.00	53.38	B2
ATOM 2041	N	GLU	294	30.887	13.495	17.365	1.00	42.12	B2	ATOM 2092	N	GLU	300	34.118	12.918	7.120	1.00	48.15	B2
ATOM 2042	H	GLU	294	31.131	13.963	18.190	1.00	0.00	B2	ATOM 2093	H	LEU	300	33.383	12.351	7.437	1.00	0.00	B2
ATOM 2043	CA	GLU	294	31.598	12.253	17.076	1.00	42.89	B2	ATOM 2094	CA	LEU	300	34.272	14.220	7.745	1.00	43.32	B2
ATOM 2044	CB	GLU	294	30.806	10.984	17.485	1.00	48.38	B2	ATOM 2095	CB	LEU	300	32.856	14.719	8.021	1.00	41.39	B2
ATOM 2045	CG	GLU	294	30.715	10.614	18.972	1.00	56.26	B2	ATOM 2096	CG	LEU	300	32.073	15.546	6.974	1.00	37.99	B2
ATOM 2046	CD	GLU	294	29.271	10.408	19.486	1.00	63.70	B2	ATOM 2097	CD1	LEU	300	31.872	14.824	5.688	1.00	38.34	B2
ATOM 2047	OEI	GLU	294	29.058	10.603	20.702	1.00	67.72	B2	ATOM 2098	CD2	LEU	300	30.705	15.809	7.522	1.00	37.67	B2
ATOM 2048	OEG	GLU	294	28.363	10.074	18.692	1.00	64.81	B2	ATOM 2099	C	LEU	300	35.142	14.720	9.019	1.00	42.84	B2
ATOM 2049	C	GLU	294	31.972	12.068	15.632	1.00	41.53	B2	ATOM 2100	O	LEU	300	35.558	15.278	9.541	1.00	41.56	B2
ATOM 2050	O	GLU	294	31.804	11.007	15.021	1.00	40.29	B2	ATOM 2101	N	GLY	301	35.467	13.016	9.528	1.00	40.83	B2
ATOM 2051	N	GLY	295	32.424	13.203	15.106	1.00	40.93	B2	ATOM 2102	H	GLY	301	35.157	12.221	9.046	1.00	0.00	B2
ATOM 2052	H	GLY	295	32.357	14.033	15.621	1.00	0.00	B2	ATOM 2103	CA	GLY	301	36.199	12.826	10.779	1.00	36.72	B2
ATOM 2053	CA	GLY	295	32.998	13.236	13.783	1.00	39.95	B2	ATOM 2104	C	GLY	301	37.500	13.607	10.887	1.00	37.69	B2
ATOM 2054	C	GLY	295	32.027	13.230	12.634	1.00	40.60	B2	ATOM 2105	O	GLY	301	37.665	14.406	11.809	1.00	37.31	B2
ATOM 2055	O	GLY	295	32.477	13.216	11.487	1.00	40.96	B2	ATOM 2106	N	PRO	302	38.468	13.452	9.985	1.00	37.33	B2
ATOM 2056	N	ILE	296	30.728	13.296	12.898	1.00	41.18	B2	ATOM 2107	CD	PRO	302	38.353	12.630	8.790	1.00	37.77	B2
ATOM 2057	H	ILE	296	30.446	13.210	13.825	1.00	0.00	B2	ATOM 2108	CA	PRO	302	39.676	14.281	9.884	1.00	37.60	B2
ATOM 2058	CA	ILE	296	29.687	13.306	11.888	1.00	44.02	B2	ATOM 2109	CB	PRO	302	40.256	13.907	8.541	1.00	36.62	B2
ATOM 2059	CB	ILE	296	29.683	14.580	11.009	1.00	43.49	B2	ATOM 2110	CG	PRO	302	39.047	13.487	7.745	1.00	37.94	B2
ATOM 2060	CG2	ILE	296	28.288	14.685	10.421	1.00	40.56	B2	ATOM 2111	C	PRO	302	39.486	15.782	10.033	1.00	37.45	B2
ATOM 2061	CG1	ILE	296	30.047	15.831	11.793	1.00	45.11	B2	ATOM 2112	O	PRO	302	40.132	16.398	10.901	1.00	38.33	B2
ATOM 2062	CD	ILE	296	30.039	17.189	11.062	1.00	46.06	B2	ATOM 2113	N	THR	303	38.547	16.311	9.204	1.00	37.05	B2
ATOM 2063	C	ILE	296	29.820	12.107	10.949	1.00	46.71	B2	ATOM 2114	H	THR	303	38.119	17.705	9.128	1.00	35.81	B2
ATOM 2064	O	ILE	296	28.918	11.279	11.060	1.00	50.61	B2	ATOM 2115	CA	THR	303	38.085	15.727	8.567	1.00	0.00	B2
ATOM 2065	N	SER	297	30.767	11.875	10.019	1.00	47.21	B2	ATOM 2116	CB	THR	303	36.963	17.770	8.123	1.00	37.26	B2
ATOM 2066	H	SER	297	31.526	12.491	9.936	1.00	0.00	B2	ATOM 2117	HG1	THR	303	37.416	17.161	6.909	1.00	39.64	B2
ATOM 2067	CA	SER	297	30.810	10.646	9.234	1.00	46.73	B2	ATOM 2118	HG1	THR	303	37.369	17.785	6.178	1.00	0.00	B2
ATOM 2068	CB	SER	297	30.239	10.884	7.865	1.00	45.48	B2	ATOM 2119	CG2	THR	303	36.469	19.204	7.927	1.00	38.55	B2
ATOM 2069	OG	SER	297	30.988	11.782	7.072	1.00	46.27	B2	ATOM 2120	C	THR	303	37.687	18.223	10.505	1.00	34.93	B2
ATOM 2070	HG	SER	297	30.321	12.200	6.503	1.00	0.00	B2	ATOM 2121	O	THR	303	38.085	19.263	11.063	1.00	35.11	B2
ATOM 2071	C	SER	297	32.263	10.269	9.123	1.00	48.72	B2	ATOM 2122	N	LEU	304	36.928	17.366	13.150	1.00	33.76	B2
ATOM 2072	O	SER	297	33.120	11.122	9.391	1.00	50.55	B2	ATOM 2123	H	LEU	304	36.672	16.500	10.762	1.00	0.00	B2
ATOM 2073	N	PRO	298	32.655	9.069	8.697	1.00	49.68	B2	ATOM 2124	CA	LEU	304	36.436	17.746	12.418	1.00	31.01	B2
ATOM 2074	CD	PRO	298	31.782	7.964	8.334	1.00	50.62	B2	ATOM 2125	CB	LEU	304	35.345	16.603	12.708	1.00	30.31	B2
ATOM 2075	CA	PRO	298	34.049	8.701	8.458	1.00	50.33	B2	ATOM 2126	CG	LEU	304	34.234	17.567	13.320	1.00	31.32	B2
ATOM 2076	CB	PRO	298	33.948	7.308	7.856	1.00	51.53	B2	ATOM 2127	CD1	LEU	304	33.121	17.626	12.309	1.00	28.87	B2
ATOM 2077	CG	PRO	298	32.576	7.266	7.231	1.00	50.43	B2	ATOM 2128	CD2	LEU	304	33.921	16.970	14.692	1.00	34.23	B2
ATOM 2078	C	PRO	298	34.795	9.692	7.579	1.00	50.08	B2	ATOM 2129	C	LEU	304	37.553	17.726	13.421	1.00	31.86	B2
ATOM 2079	O	PRO	298	35.883	10.137	7.930	1.00	50.50	B2	ATOM 2130	O	LEU	304	37.615	18.623	14.259	1.00	34.71	B2
ATOM 2080	N	GLN	299	34.173	10.086	6.469	1.00	50.48	B2	ATOM 2131	N	ASP	305	38.510	16.811	13.326	1.00	30.56	B2
ATOM 2081	H	GLN	299	33.279	9.729	6.296	1.00	0.00	B2	ATOM 2132	H	ASP	305	38.456	16.117	12.635	1.00	0.00	B2
ATOM 2082	CA	GLN	299	34.749	11.050	5.550	1.00	51.74	B2	ATOM 2133	CA	ASP	305	39.576	16.797	14.303	1.00	30.72	B2
ATOM 2083	CB	GLN	299	33.898	11.236	4.301	1.00	54.33	B2	ATOM 2134	CB	ASP	305	40.504	15.608	14.114	1.00	36.20	B2
ATOM 2084	CG	GLN	299	33.095	10.067	3.725	1.00	58.11	B2	ATOM 2135	CG	ASP	305	39.912	14.201	14.288	1.00	40.64	B2
ATOM 2085	CD	GLN	299	31.658	10.086	4.259	1.00	61.49	B2	ATOM 2136	OD1	ASP	305	38.976	14.040	15.103	1.00	37.52	B2
ATOM 2086	OEI	GLN	299	31.160	9.083	4.776	1.00	61.00	B2	ATOM 2137	OD2	ASP	305	40.426	13.304	13.581	1.00	42.39	B2
ATOM 2087	NE2	GLN	299	30.942	11.217	4.204	1.00	62.12	B2	ATOM 2138	C	ASP	305	40.435	18.034	14.238	1.00	27.56	B2
ATOM 2088	HE21	GLN	299	31.345	12.012	3.800	1.00	0.00	B2	ATOM 2139	O	ASP	305	40.775	18.575	15.311	1.00	24.51	B2
ATOM 2089	HE22	GLN	299	30.034	11.191	4.566	1.00	0.00	B2	ATOM 2140	N	THR	306	40.781	18.417	12.979	1.00	24.77	B2



FIGURA 5

ATOM 2141	II	THIR	306	40.469	17.875	12.230	1.00	0.00	B2	ATOM 2192	CG1	VAL	311	37.341	25.915	19.949	1.00	19.01	B2
ATOM 2142	CA	THIR	306	41.553	19.633	12.751	1.00	24.39	B2	ATOM 2193	CG2	VAL	311	37.261	25.488	17.667	1.00	18.56	B2
ATOM 2143	CB	THIR	306	41.665	19.931	11.318	1.00	24.58	B2	ATOM 2194	C	VAL	311	40.270	25.638	20.020	1.00	27.21	B2
ATOM 2144	OG1	THIR	306	42.074	18.753	10.665	1.00	25.13	B2	ATOM 2195	O	VAL	311	40.437	26.647	20.719	1.00	29.71	B2
ATOM 2145	IG1	THIR	306	41.447	18.029	10.768	1.00	0.00	B2	ATOM 2196	N	ALA	312	40.762	24.428	20.357	1.00	27.97	B2
ATOM 2146	CG2	THIR	306	42.690	21.027	11.089	1.00	25.77	B2	ATOM 2197	II	ALA	312	40.585	23.674	19.756	1.00	0.00	B2
ATOM 2147	C	THIR	306	40.893	20.844	13.419	1.00	25.24	B2	ATOM 2198	CA	ALA	312	41.515	24.157	21.583	1.00	29.24	B2
ATOM 2148	O	THIR	306	41.488	21.472	14.296	1.00	27.24	B2	ATOM 2199	CB	ALA	312	41.855	22.688	21.532	1.00	30.53	B2
ATOM 2149	N	LEU	307	39.615	21.134	13.139	1.00	25.91	B2	ATOM 2200	C	ALA	312	42.778	25.026	21.784	1.00	30.06	B2
ATOM 2150	II	LEU	307	39.125	20.547	12.520	1.00	0.00	B2	ATOM 2201	O	ALA	312	43.057	25.508	22.886	1.00	30.04	B2
ATOM 2151	CA	LEU	307	38.900	22.228	13.764	1.00	25.53	B2	ATOM 2202	N	ASP	313	43.554	25.286	20.735	1.00	31.33	B2
ATOM 2152	CB	LEU	307	37.571	22.170	13.142	1.00	25.09	B2	ATOM 2203	II	ASP	313	43.433	24.730	19.935	1.00	0.00	B2
ATOM 2153	CG	LEU	307	36.530	23.097	13.588	1.00	27.93	B2	ATOM 2204	CA	ASP	313	44.610	26.275	20.743	1.00	34.22	B2
ATOM 2154	CD1	LEU	307	37.008	24.515	13.484	1.00	29.87	B2	ATOM 2205	CB	ASP	313	45.279	26.512	19.447	1.00	38.87	B2
ATOM 2155	CD2	LEU	307	35.311	22.846	12.728	1.00	28.93	B2	ATOM 2206	CG	ASP	313	46.071	25.404	18.866	1.00	44.55	B2
ATOM 2156	C	LEU	307	38.850	22.214	15.269	1.00	27.09	B2	ATOM 2207	OD1	ASP	313	46.225	25.439	17.636	1.00	48.67	B2
ATOM 2157	O	LEU	307	38.854	23.253	15.925	1.00	30.03	B2	ATOM 2208	OD2	ASP	313	46.521	24.553	19.647	1.00	49.25	B2
ATOM 2158	N	GLN	308	38.875	21.044	15.879	1.00	29.09	B2	ATOM 2209	C	ASP	313	44.187	27.699	21.059	1.00	35.12	B2
ATOM 2159	II	GLN	308	38.883	20.239	15.319	1.00	0.00	B2	ATOM 2210	O	ASP	313	44.807	28.390	21.894	1.00	38.60	B2
ATOM 2160	CA	GLN	308	38.824	20.848	17.340	1.00	29.36	B2	ATOM 2211	N	PIE	314	43.192	28.216	20.339	1.00	33.36	B2
ATOM 2161	CB	GLN	308	38.379	19.399	17.562	1.00	29.41	B2	ATOM 2212	II	PIE	314	42.784	27.683	19.619	1.00	0.00	B2
ATOM 2162	CG	GLN	308	37.862	19.140	18.935	1.00	32.24	B2	ATOM 2213	CA	PIE	314	42.715	29.548	20.600	1.00	31.09	B2
ATOM 2163	CD	GLN	308	37.586	17.672	19.165	1.00	34.03	B2	ATOM 2214	CB	PIE	314	41.572	29.860	19.631	1.00	32.06	B2
ATOM 2164	OE1	GLN	308	36.973	17.023	18.311	1.00	33.48	B2	ATOM 2215	CG	PIE	314	41.074	31.303	19.636	1.00	33.37	B2
ATOM 2165	NE2	GLN	308	38.053	17.127	20.299	1.00	31.67	B2	ATOM 2216	CD1	PIE	314	39.780	31.568	19.247	1.00	31.81	B2
ATOM 2166	HE21	GLN	308	38.547	17.697	20.917	1.00	0.00	B2	ATOM 2217	CD2	PIE	314	41.907	32.354	20.021	1.00	35.65	B2
ATOM 2167	HE22	GLN	308	37.875	16.174	20.436	1.00	0.00	B2	ATOM 2218	CE1	PIE	314	39.318	32.857	19.240	1.00	29.15	B2
ATOM 2168	C	GLN	308	40.154	21.138	18.051	1.00	28.94	B2	ATOM 2219	CE2	PIE	314	41.455	33.648	20.017	1.00	32.48	B2
ATOM 2169	O	GLN	308	40.196	21.796	19.101	1.00	28.44	B2	ATOM 2220	CZ	PIE	314	40.154	33.870	19.622	1.00	32.81	B2
ATOM 2170	N	LEU	309	41.269	20.671	17.460	1.00	28.78	B2	ATOM 2221	C	PIE	314	42.282	29.601	22.057	1.00	29.90	B2
ATOM 2171	II	LEU	309	41.157	20.120	16.655	1.00	0.00	B2	ATOM 2222	O	PIE	314	42.658	30.550	22.764	1.00	26.87	B2
ATOM 2172	CA	LEU	309	42.632	20.923	17.967	1.00	28.56	B2	ATOM 2223	N	ALA	315	41.686	28.532	22.584	1.00	29.29	B2
ATOM 2173	CB	LEU	309	43.671	20.154	17.106	1.00	26.54	B2	ATOM 2224	II	ALA	315	41.448	27.764	22.022	1.00	0.00	B2
ATOM 2174	CG	LEU	309	43.632	18.636	17.241	1.00	24.98	B2	ATOM 2225	CA	ALA	315	41.300	28.583	23.961	1.00	31.61	B2
ATOM 2175	CD1	LEU	309	44.595	17.935	16.353	1.00	24.17	B2	ATOM 2226	CB	ALA	315	40.632	27.358	24.451	1.00	32.23	B2
ATOM 2176	CD2	LEU	309	43.992	18.310	18.621	1.00	23.45	B2	ATOM 2227	C	ALA	315	42.482	28.751	24.836	1.00	34.41	B2
ATOM 2177	C	LEU	309	42.893	22.416	17.909	1.00	28.24	B2	ATOM 2228	O	ALA	315	42.361	29.437	25.853	1.00	37.66	B2
ATOM 2178	O	LEU	309	43.370	22.957	18.907	1.00	30.32	B2	ATOM 2229	N	THIR	316	43.646	28.250	24.476	1.00	36.15	B2
ATOM 2179	N	ASP	310	42.548	23.027	16.749	1.00	26.58	B2	ATOM 2230	II	THIR	316	43.745	27.778	23.625	1.00	0.00	B2
ATOM 2180	H	ASP	310	42.296	22.437	16.007	1.00	0.00	B2	ATOM 2231	CA	THIR	316	44.780	28.388	25.374	1.00	37.99	B2
ATOM 2181	CA	ASP	310	42.495	24.477	16.495	1.00	27.90	B2	ATOM 2232	CB	THIR	316	45.795	27.255	25.156	1.00	41.16	B2
ATOM 2182	CB	ASP	310	42.025	24.659	15.076	1.00	28.41	B2	ATOM 2233	CG	THIR	316	45.049	26.081	25.521	1.00	45.50	B2
ATOM 2183	CG	ASP	310	43.162	24.556	14.096	1.00	31.84	B2	ATOM 2234	IG1	THIR	316	44.316	25.900	24.913	1.00	0.00	B2
ATOM 2184	OD1	ASP	310	42.959	24.766	12.905	1.00	31.54	B2	ATOM 2235	CG2	THIR	316	47.152	27.415	25.888	1.00	40.31	B2
ATOM 2185	OD2	ASP	310	44.297	24.314	14.514	1.00	37.32	B2	ATOM 2236	C	THIR	316	45.458	29.710	25.177	1.00	38.47	B2
ATOM 2186	C	ASP	310	41.666	25.410	17.422	1.00	27.99	B2	ATOM 2237	O	THIR	316	45.903	30.189	26.217	1.00	39.64	B2
ATOM 2187	O	ASP	310	42.219	26.429	17.876	1.00	27.23	B2	ATOM 2238	N	THIR	317	45.620	30.287	23.970	1.00	36.53	B2
ATOM 2188	N	VAL	311	40.374	25.086	17.725	1.00	26.29	B2	ATOM 2239	II	THIR	317	45.351	29.800	23.164	1.00	0.00	B2
ATOM 2189	II	VAL	311	39.961	24.347	17.225	1.00	0.00	B2	ATOM 2240	CA	THIR	317	46.092	31.657	23.844	1.00	37.07	B2
ATOM 2190	CA	VAL	311	39.546	25.803	18.706	1.00	24.29	B2	ATOM 2241	CB	THIR	317	45.866	32.098	22.392	1.00	36.01	B2
ATOM 2191	CB	VAL	311	38.098	25.217	18.869	1.00	21.47	B2	ATOM 2242	OG1	THIR	317	46.752	31.352	21.575	1.00	35.31	B2

FIGURA 5

ATOM 2243	HG1 THR 317	46.489	30.441	21.389	1.00	0.00	B2	ATOM 2294	C GLN 321	46.112	36.315	29.562	1.00	53.30	B2
ATOM 2244	CG2 THR 317	46.109	33.566	22.156	1.00	34.30	B2	ATOM 2295	O GLN 321	46.293	37.422	30.058	1.00	54.39	B2
ATOM 2245	C THR 317	45.338	32.597	24.832	1.00	39.30	B2	ATOM 2296	N MET 322	45.269	35.441	30.117	1.00	54.50	B2
ATOM 2246	O THR 317	45.941	33.378	25.583	1.00	40.17	B2	ATOM 2297	H MET 322	45.098	34.592	29.662	1.00	0.00	B2
ATOM 2247	N ILE 318	44.003	32.481	24.912	1.00	40.83	B2	ATOM 2298	CA MET 322	44.619	35.748	31.375	1.00	55.42	B2
ATOM 2248	II ILE 318	43.554	31.819	24.342	1.00	0.00	B2	ATOM 2299	CB MET 322	42.527	34.865	30.658	1.00	51.76	B2
ATOM 2249	CA ILE 318	43.172	33.317	25.788	1.00	40.75	B2	ATOM 2300	CG MET 322	40.861	34.428	31.189	1.00	54.19	B2
ATOM 2250	CG ILE 318	41.621	32.979	25.567	1.00	37.17	B2	ATOM 2301	SD MET 322	40.293	35.811	32.432	1.00	57.69	B2
ATOM 2251	CG2 ILE 318	40.742	33.706	26.545	1.00	34.29	B2	ATOM 2302	CE MET 322	45.700	35.811	32.432	1.00	57.69	B2
ATOM 2252	CG1 ILE 318	41.216	33.310	24.160	1.00	31.39	B2	ATOM 2303	C MET 322	46.652	34.900	32.319	1.00	60.28	B2
ATOM 2253	CD ILE 318	41.626	34.657	23.614	1.00	29.66	B2	ATOM 2304	O MET 322	46.637	34.296	31.544	1.00	0.00	B2
ATOM 2254	C ILE 318	43.624	33.019	27.217	1.00	42.54	B2	ATOM 2305	N GLU 323	47.741	34.875	33.273	1.00	62.99	B2
ATOM 2255	O ILE 318	44.064	33.963	27.856	1.00	42.43	B2	ATOM 2306	II GLU 323	48.558	33.635	32.957	1.00	65.81	B2
ATOM 2256	N TRP 319	43.662	31.784	27.744	1.00	44.17	B2	ATOM 2307	CA GLU 323	47.640	32.423	32.918	1.00	68.36	B2
ATOM 2257	II TRP 319	43.537	31.008	27.163	1.00	0.00	B2	ATOM 2308	CB GLU 323	48.303	31.125	33.310	1.00	71.21	B2
ATOM 2258	CA TRP 319	43.994	31.633	29.142	1.00	46.90	B2	ATOM 2309	CG GLU 323	47.651	30.364	34.044	1.00	71.19	B2
ATOM 2259	CB TRP 319	43.892	30.179	29.597	1.00	50.64	B2	ATOM 2310	CD GLU 323	49.451	30.900	32.884	1.00	72.43	B2
ATOM 2260	CG TRP 319	43.998	30.094	31.131	1.00	56.05	B2	ATOM 2311	OEI GLU 323	48.648	36.124	33.418	1.00	63.96	B2
ATOM 2261	CD2 TRP 319	43.005	30.397	32.038	1.00	58.61	B2	ATOM 2312	OE2 GLU 323	48.782	36.492	34.584	1.00	64.11	B2
ATOM 2262	CE2 TRP 319	43.685	30.281	33.251	1.00	60.50	B2	ATOM 2313	C GLU 323	49.169	36.725	32.449	1.00	62.96	B2
ATOM 2263	CE3 TRP 319	41.668	30.740	32.005	1.00	60.12	B2	ATOM 2314	OT1 GLU 323	27.559	17.690	25.056	1.00	62.56	B3
ATOM 2264	CD1 TRP 319	45.188	29.788	31.760	1.00	58.07	B2	ATOM 2315	OT2 GLU 323	28.087	18.862	24.222	1.00	63.85	B3
ATOM 2265	NE1 TRP 319	44.968	29.921	33.042	1.00	60.07	B2	ATOM 2316	CB MET 338	28.738	20.224	25.219	1.00	66.95	B3
ATOM 2266	HE1 TRP 319	45.637	29.765	33.740	1.00	0.00	B2	ATOM 2317	CG MET 338	27.328	21.252	25.515	1.00	65.50	B3
ATOM 2267	CZ2 TRP 319	43.044	30.512	34.456	1.00	61.00	B2	ATOM 2318	SD MET 338	24.988	17.301	25.122	1.00	57.55	B3
ATOM 2268	CZ3 TRP 319	41.022	30.967	33.210	1.00	61.58	B2	ATOM 2319	CE MET 338	24.417	16.347	25.667	1.00	56.47	B3
ATOM 2269	CH2 TRP 319	41.704	30.854	34.417	1.00	62.04	B2	ATOM 2320	C MET 338	26.255	16.010	26.594	1.00	0.00	B3
ATOM 2270	C TRP 319	45.398	32.136	29.456	1.00	47.85	B2	ATOM 2321	O MET 338	25.375	17.061	27.500	1.00	0.00	B3
ATOM 2271	O TRP 319	46.635	32.772	30.490	1.00	47.99	B2	ATOM 2322	IIT2 MET 338	26.286	16.971	27.009	1.00	61.55	B3
ATOM 2272	N GLN 320	46.339	31.915	28.550	1.00	48.63	B2	ATOM 2323	IIT3 MET 338	27.108	17.107	27.620	1.00	0.00	B3
ATOM 2273	II GLN 320	46.091	31.482	27.708	1.00	0.00	B2	ATOM 2324	N MET 338	26.226	17.853	25.851	1.00	60.35	B3
ATOM 2274	CA GLN 320	47.706	32.319	28.767	1.00	49.45	B2	ATOM 2325	IIT3 MET 338	24.493	17.830	23.998	1.00	55.58	B3
ATOM 2275	CB GLN 320	48.567	31.988	27.589	1.00	51.44	B2	ATOM 2326	CA MET 338	24.914	19.075	23.375	1.00	54.39	B3
ATOM 2276	CG GLN 320	48.828	30.494	27.444	1.00	55.03	B2	ATOM 2327	N PRO 339	23.453	17.226	23.164	1.00	54.62	B3
ATOM 2277	CD GLN 320	49.958	30.349	26.438	1.00	60.17	B2	ATOM 2328	CD PRO 339	23.463	18.098	21.903	1.00	53.52	B3
ATOM 2278	OEI GLN 320	51.116	30.465	26.834	1.00	65.26	B2	ATOM 2329	CA PRO 339	24.845	18.711	21.909	1.00	53.04	B3
ATOM 2279	NE2 GLN 320	49.771	30.145	25.131	1.00	59.32	B2	ATOM 2330	CB PRO 339	23.666	15.748	22.881	1.00	53.61	B3
ATOM 2280	HE21 GLN 320	48.859	30.087	24.789	1.00	0.00	B2	ATOM 2331	CG PRO 339	24.730	15.222	23.169	1.00	53.35	B2
ATOM 2281	HE22 GLN 320	50.582	30.083	24.590	1.00	0.00	B2	ATOM 2332	C PRO 339	21.844	15.460	22.111	1.00	0.00	B3
ATOM 2282	C GLN 320	47.717	33.790	28.983	1.00	49.62	B2	ATOM 2333	O PRO 339	22.909	13.651	21.968	1.00	56.04	B3
ATOM 2283	O GLN 320	48.251	34.209	29.987	1.00	49.91	B2	ATOM 2334	N ALA 340	21.867	12.713	22.625	1.00	57.60	B3
ATOM 2284	N GLN 321	46.998	34.538	28.150	1.00	51.76	B2	ATOM 2335	II ALA 340	22.617	13.713	20.495	1.00	55.61	B3
ATOM 2285	II GLN 321	46.535	34.102	27.403	1.00	0.00	B2	ATOM 2336	CA ALA 340	21.426	13.783	20.196	1.00	58.64	B2
ATOM 2286	CA GLN 321	46.837	35.988	28.278	1.00	52.08	B2	ATOM 2337	CB ALA 340	23.516	13.734	19.514	1.00	53.34	B3
ATOM 2287	CB GLN 321	46.015	36.571	27.151	1.00	49.72	B2	ATOM 2338	C ALA 340	24.472	13.607	19.685	1.00	0.00	B3
ATOM 2288	CG GLN 321	45.873	38.058	27.166	1.00	51.19	B2	ATOM 2339	O ALA 340	23.016	13.900	18.158	1.00	49.92	B3
ATOM 2289	CD GLN 321	47.211	38.781	27.201	1.00	53.13	B2	ATOM 2340	N ALA 340	24.050	14.541	17.244	1.00	48.16	B3
ATOM 2290	OEI GLN 321	48.090	38.622	26.364	1.00	55.36	B2	ATOM 2341	II PHE 341	24.382	15.940	17.658	1.00	45.00	B3
ATOM 2291	NE2 GLN 321	47.468	39.618	28.177	1.00	53.21	B2	ATOM 2342	CA PHE 341						
ATOM 2292	HE21 GLN 321	46.800	39.713	28.889	1.00	0.00	B2	ATOM 2343	CB PHE 341						
ATOM 2293	HE22 GLN 321	48.338	40.057	28.168	1.00	0.00	B2	ATOM 2344	CG PHE 341						

FIGURA 5

ATOM 2345	CD1	PIE	341	23.510	16.923	17.359	1.00	43.44	B3
ATOM 2346	CD2	PIE	341	25.527	16.175	18.388	1.00	47.03	B3
ATOM 2347	CE1	PIE	341	23.812	18.172	17.831	1.00	49.15	B3
ATOM 2348	CE2	PIE	341	25.827	17.426	18.862	1.00	47.86	B3
ATOM 2349	CZ	PIE	341	24.952	18.437	18.580	1.00	48.36	B3
ATOM 2350	C	PIE	341	22.684	12.510	17.672	1.00	49.56	B3
ATOM 2351	O	PIE	341	23.309	11.938	16.781	1.00	51.46	B3
ATOM 2352	N	ALA	342	21.625	11.985	18.245	1.00	47.40	B3
ATOM 2353	H	ALA	342	21.026	12.585	18.741	1.00	0.00	B3
ATOM 2354	CA	ALA	342	21.167	10.650	17.997	1.00	46.11	B3
ATOM 2355	CB	ALA	342	19.874	10.531	18.804	1.00	47.10	B3
ATOM 2356	C	ALA	342	20.962	10.149	16.556	1.00	44.37	B3
ATOM 2357	O	ALA	342	20.138	9.247	16.418	1.00	45.65	B3
ATOM 2358	N	SER	343	21.537	10.573	15.423	1.00	41.37	B3
ATOM 2359	H	SER	343	22.191	11.301	15.428	1.00	0.00	B3
ATOM 2360	CA	SER	343	21.274	9.923	14.145	1.00	38.80	B3
ATOM 2361	CB	SER	343	19.842	10.138	13.656	1.00	38.79	B3
ATOM 2362	CG	SER	343	19.205	11.300	14.182	1.00	37.75	B3
ATOM 2363	HG	SER	343	18.963	11.059	15.092	1.00	0.00	B3
ATOM 2364	C	SER	343	22.172	10.467	13.088	1.00	38.22	B3
ATOM 2365	O	SER	343	22.810	11.471	13.382	1.00	38.30	B3
ATOM 2366	N	ALA	344	22.206	9.845	11.888	1.00	36.73	B3
ATOM 2367	H	ALA	344	21.762	8.978	11.805	1.00	0.00	B3
ATOM 2368	CA	ALA	344	22.914	10.384	10.715	1.00	38.09	B3
ATOM 2369	CB	ALA	344	22.583	9.640	9.422	1.00	36.78	B3
ATOM 2370	C	ALA	344	22.472	11.842	10.496	1.00	37.72	B3
ATOM 2371	O	ALA	344	23.271	12.765	10.676	1.00	38.42	B3
ATOM 2372	N	PIE	345	21.194	12.042	10.163	1.00	36.10	B3
ATOM 2373	H	PIE	345	20.668	11.298	9.811	1.00	0.00	B3
ATOM 2374	CA	PIE	345	20.564	13.338	10.195	1.00	34.69	B3
ATOM 2375	CB	PIE	345	19.040	13.254	10.128	1.00	33.24	B3
ATOM 2376	CG	PIE	345	18.462	14.656	9.918	1.00	31.72	B3
ATOM 2377	CD1	PIE	345	17.715	15.223	10.905	1.00	26.64	B3
ATOM 2378	CD2	PIE	345	18.767	15.343	8.745	1.00	29.99	B3
ATOM 2379	CE1	PIE	345	17.284	16.503	10.682	1.00	33.56	B3
ATOM 2380	CE2	PIE	345	18.333	16.619	8.537	1.00	30.81	B3
ATOM 2381	CZ	PIE	345	17.581	17.201	9.520	1.00	31.44	B3
ATOM 2382	C	PIE	345	20.888	14.145	11.458	1.00	35.02	B3
ATOM 2383	O	PIE	345	21.246	15.319	11.292	1.00	37.81	B3
ATOM 2384	N	GLN	346	20.814	13.688	12.691	1.00	32.53	B3
ATOM 2385	H	GLN	346	20.516	12.778	12.894	1.00	0.00	B3
ATOM 2386	CA	GLN	346	21.156	14.586	13.758	1.00	33.46	B3
ATOM 2387	CB	GLN	346	20.899	13.985	15.061	1.00	33.80	B3
ATOM 2388	CG	GLN	346	19.459	14.284	15.174	1.00	35.68	B3
ATOM 2389	CD	GLN	346	18.788	13.658	16.344	1.00	38.48	B3
ATOM 2390	OE1	GLN	346	19.358	13.328	17.374	1.00	41.78	B3
ATOM 2391	NE2	GLN	346	17.508	13.463	16.167	1.00	41.08	B3
ATOM 2392	HE21	GLN	346	17.088	13.724	15.323	1.00	0.00	B3
ATOM 2393	HE22	GLN	346	22.564	15.051	13.773	1.00	35.73	B3
ATOM 2394	C	GIN	346	22.766	16.231	14.051	1.00	38.18	B3
ATOM 2395	O	GIN	346						B3
ATOM 2396	N	ARG	347	23.507	14.190	13.431	1.00	35.57	B3
ATOM 2397	H	ARG	347	23.248	13.289	13.157	1.00	0.00	B3
ATOM 2398	CA	ARG	347	24.907	14.538	13.396	1.00	35.95	B3
ATOM 2399	CB	ARG	347	25.760	13.236	13.222	1.00	36.20	B3
ATOM 2400	CG	ARG	347	26.198	12.549	14.540	1.00	37.41	B3
ATOM 2401	CD	ARG	347	26.986	11.246	14.373	1.00	39.70	B3
ATOM 2402	NE	ARG	347	26.072	10.167	14.028	1.00	47.18	B3
ATOM 2403	HE	ARG	347	25.416	9.893	14.701	1.00	0.00	B3
ATOM 2404	CZ	ARG	347	26.071	9.516	12.846	1.00	48.49	B3
ATOM 2405	NH1	ARG	347	26.938	9.802	11.882	1.00	50.22	B3
ATOM 2406	H1H1	ARG	347	27.602	10.528	12.031	1.00	0.00	B3
ATOM 2407	H1H2	ARG	347	26.905	9.313	11.011	1.00	0.00	B3
ATOM 2408	NH2	ARG	347	25.130	8.608	12.574	1.00	48.46	B3
ATOM 2409	H1H21	ARG	347	24.423	8.408	13.252	1.00	0.00	B3
ATOM 2410	H1H22	ARG	347	25.126	8.131	11.697	1.00	0.00	B3
ATOM 2411	C	ARG	347	25.183	15.544	12.267	1.00	35.54	B3
ATOM 2412	O	ARG	347	25.877	16.549	12.445	1.00	36.73	B3
ATOM 2413	N	ARG	348	24.611	15.353	11.096	1.00	34.74	B3
ATOM 2414	H	ARG	348	24.043	14.559	11.005	1.00	0.00	B3
ATOM 2415	CA	ARG	348	24.802	16.225	9.954	1.00	35.24	B3
ATOM 2416	CB	ARG	348	24.091	15.623	8.751	1.00	36.76	B3
ATOM 2417	CG	ARG	348	24.778	14.303	8.450	1.00	44.22	B3
ATOM 2418	CD	ARG	348	24.014	13.379	7.529	1.00	49.23	B3
ATOM 2419	NE	ARG	348	24.705	12.090	7.457	1.00	54.27	B3
ATOM 2420	HE	ARG	348	25.300	11.836	8.193	1.00	0.00	B3
ATOM 2421	CZ	ARG	348	24.557	11.226	6.430	1.00	53.75	B3
ATOM 2422	NH1	ARG	348	23.758	11.479	5.381	1.00	51.85	B3
ATOM 2423	H1H1	ARG	348	23.234	12.329	5.339	1.00	0.00	B3
ATOM 2424	H1H2	ARG	348	23.680	10.807	4.645	1.00	0.00	B3
ATOM 2425	NH2	ARG	348	25.252	10.083	6.462	1.00	54.51	B3
ATOM 2426	H1H21	ARG	348	25.169	9.424	5.714	1.00	0.00	B3
ATOM 2427	H1H22	ARG	348	25.860	9.894	7.232	1.00	0.00	B3
ATOM 2428	C	ARG	348	24.283	17.629	10.237	1.00	34.80	B3
ATOM 2429	O	ARG	348	25.078	18.564	10.219	1.00	35.16	B3
ATOM 2430	N	ALA	349	23.008	17.795	10.607	1.00	33.85	B3
ATOM 2431	H	ALA	349	22.470	16.984	10.755	1.00	0.00	B3
ATOM 2432	CA	ALA	349	22.352	19.083	10.853	1.00	32.96	B3
ATOM 2433	CB	ALA	349	20.809	18.894	11.070	1.00	33.36	B3
ATOM 2434	C	ALA	349	22.945	19.746	12.083	1.00	31.84	B3
ATOM 2435	O	ALA	349	22.981	20.969	12.210	1.00	30.69	B3
ATOM 2436	N	GLY	350	23.444	18.954	13.018	1.00	31.30	B3
ATOM 2437	H	GLY	350	23.308	17.984	12.976	1.00	0.00	B3
ATOM 2438	CA	GLY	350	24.117	19.505	14.181	1.00	31.08	B3
ATOM 2439	C	GLY	350	25.462	20.025	13.753	1.00	30.79	B3
ATOM 2440	O	GLY	350	25.974	21.010	14.280	1.00	31.38	B3
ATOM 2441	N	GLY	351	25.991	19.374	12.731	1.00	30.03	B3
ATOM 2442	H	GLY	351	25.546	18.582	12.367	1.00	0.00	B3
ATOM 2443	CA	GLY	351	27.263	19.735	12.184	1.00	29.95	B3
ATOM 2444	C	GLY	351	27.182	21.097	11.534	1.00	29.25	B3
ATOM 2445	O	GLY	351	27.937	21.974	11.919	1.00	28.73	B3
ATOM 2446	N	VAL	352	26.336	21.285	10.522	1.00	28.92	B3

FIGURA 5

ATOM 2447	II VAL 352	25.859	40.484	10.214	1.00	0.00	B3
ATOM 2448	CA VAL 352	26.079	22.567	9.881	1.00	28.59	B3
ATOM 2449	CB VAL 352	24.845	22.452	9.004	1.00	28.96	B3
ATOM 2450	CG1 VAL 352	24.627	23.785	8.346	1.00	30.86	B3
ATOM 2451	CG2 VAL 352	25.021	21.475	7.875	1.00	26.94	B3
ATOM 2452	C VAL 352	25.849	23.709	10.890	1.00	29.29	B3
ATOM 2453	O VAL 352	26.520	24.747	10.853	1.00	31.02	B3
ATOM 2454	N LEU 353	24.923	23.543	11.819	1.00	27.52	B3
ATOM 2455	II LEU 353	24.404	22.709	11.838	1.00	0.00	B3
ATOM 2456	CA LEU 353	24.635	24.548	12.817	1.00	26.18	B3
ATOM 2457	CB LEU 353	23.434	24.113	13.636	1.00	27.87	B3
ATOM 2458	CG LEU 353	22.098	24.034	12.931	1.00	26.54	B3
ATOM 2459	CD1 LEU 353	21.064	23.617	13.924	1.00	25.49	B3
ATOM 2460	CD2 LEU 353	21.750	25.372	12.320	1.00	28.23	B3
ATOM 2461	C LEU 353	25.742	24.905	13.772	1.00	27.17	B3
ATOM 2462	O LEU 353	25.838	26.093	14.088	1.00	28.00	B3
ATOM 2463	N VAL 354	26.539	23.949	14.318	1.00	27.20	B3
ATOM 2464	H VAL 354	26.321	23.006	14.139	1.00	0.00	B3
ATOM 2465	CA VAL 354	27.712	24.212	15.157	1.00	24.62	B3
ATOM 2466	CB VAL 354	28.236	22.910	15.745	1.00	22.01	B3
ATOM 2467	CG1 VAL 354	29.568	23.089	16.406	1.00	19.82	B3
ATOM 2468	CG2 VAL 354	27.276	22.467	16.802	1.00	23.96	B3
ATOM 2469	O VAL 354	28.812	24.893	14.332	1.00	25.46	B3
ATOM 2470	C VAL 354	29.439	25.832	14.798	1.00	26.23	B3
ATOM 2471	N ALA 355	29.059	24.530	13.089	1.00	26.12	B3
ATOM 2472	II ALA 355	28.579	23.745	12.744	1.00	0.00	B3
ATOM 2473	CA ALA 355	30.025	25.180	12.235	1.00	26.54	B3
ATOM 2474	CB ALA 355	30.034	24.591	10.869	1.00	22.08	B3
ATOM 2475	C ALA 355	29.533	26.601	12.096	1.00	28.51	B3
ATOM 2476	O ALA 355	30.315	27.498	12.344	1.00	31.93	B3
ATOM 2477	N SER 356	28.271	26.884	11.802	1.00	30.30	B3
ATOM 2478	H SER 356	27.654	26.134	11.665	1.00	0.00	B3
ATOM 2479	CA SER 356	27.778	28.249	11.625	1.00	31.10	B3
ATOM 2480	CB SER 356	26.401	28.147	11.016	1.00	35.23	B3
ATOM 2481	OG SER 356	25.679	29.380	10.905	1.00	43.82	B3
ATOM 2482	HG SER 356	26.250	30.004	10.429	1.00	0.00	B3
ATOM 2483	C SER 356	27.763	29.098	12.901	1.00	29.75	B3
ATOM 2484	O SER 356	28.115	30.289	12.898	1.00	28.35	B3
ATOM 2485	N IIS 357	27.465	28.464	14.025	1.00	27.82	B3
ATOM 2486	H IIS 357	27.301	27.498	14.019	1.00	0.00	B3
ATOM 2487	CA IIS 357	27.434	29.194	15.259	1.00	26.58	B3
ATOM 2488	CB IIS 357	26.735	28.365	16.305	1.00	25.77	B3
ATOM 2489	CG IIS 357	25.219	28.360	16.063	1.00	27.67	B3
ATOM 2490	CD2 IIS 357	24.563	28.767	14.915	1.00	28.94	B3
ATOM 2491	ND1 IIS 357	24.277	27.963	16.915	1.00	28.43	B3
ATOM 2492	HD1 IIS 357	24.456	27.622	17.828	1.00	0.00	B3
ATOM 2493	CE1 IIS 357	23.112	28.103	16.337	1.00	28.64	B3
ATOM 2494	NE2 IIS 357	23.298	28.589	15.130	1.00	29.48	B3
ATOM 2495	IIE2 IIS 357	22.576	28.801	14.495	1.00	0.00	B3
ATOM 2496	C IIS 357	28.852	29.506	15.645	1.00	27.93	B3
ATOM 2497	O IIS 357	29.119	30.606	16.115	1.00	29.15	B3
ATOM 2498	N LEU 358	29.830	28.637	15.383	1.00	28.33	B3
ATOM 2499	II LEU 358	29.624	27.761	14.997	1.00	0.00	B3
ATOM 2500	CA LEU 358	31.211	28.940	15.721	1.00	26.39	B3
ATOM 2501	CB LEU 358	32.030	27.702	15.547	1.00	21.42	B3
ATOM 2502	CG LEU 358	33.457	27.878	15.734	1.00	20.42	B3
ATOM 2503	CD1 LEU 358	33.805	28.078	17.165	1.00	16.79	B3
ATOM 2504	CD2 LEU 358	34.075	26.714	15.072	1.00	22.89	B3
ATOM 2505	C LEU 358	31.721	30.067	14.822	1.00	26.45	B3
ATOM 2506	O LEU 358	32.372	30.939	15.378	1.00	27.12	B3
ATOM 2507	N GIN 359	31.460	30.130	13.518	1.00	26.41	B3
ATOM 2508	II GIN 359	31.048	29.337	13.114	1.00	0.00	B3
ATOM 2509	CA GIN 359	31.863	31.254	12.671	1.00	29.10	B3
ATOM 2510	CB GIN 359	31.204	31.209	11.292	1.00	30.49	B3
ATOM 2511	CG GIN 359	31.395	29.952	10.455	1.00	38.94	B3
ATOM 2512	CD GIN 359	32.842	29.636	10.091	1.00	42.09	B3
ATOM 2513	OE1 GIN 359	33.774	29.979	10.821	1.00	46.15	B3
ATOM 2514	NE2 GIN 359	33.103	28.987	8.967	1.00	41.34	B3
ATOM 2515	IIE21 GIN 359	32.341	28.706	8.412	1.00	0.00	B3
ATOM 2516	IIE22 GIN 359	34.039	28.838	8.740	1.00	0.00	B3
ATOM 2517	C GIN 359	31.512	32.621	13.254	1.00	29.39	B3
ATOM 2518	O GIN 359	32.427	33.427	13.484	1.00	30.06	B3
ATOM 2519	N SER 360	30.201	32.810	13.528	1.00	28.66	B3
ATOM 2520	H SER 360	29.595	32.061	13.343	1.00	0.00	B3
ATOM 2521	CA SER 360	29.570	34.003	14.071	1.00	27.31	B3
ATOM 2522	CB SER 360	28.121	33.761	14.336	1.00	26.70	B3
ATOM 2523	CG SER 360	27.493	33.539	13.078	1.00	29.72	B3
ATOM 2524	HG SER 360	26.637	33.112	13.288	1.00	0.00	B3
ATOM 2525	C SER 360	30.202	34.387	15.353	1.00	27.15	B3
ATOM 2526	O SER 360	30.575	35.550	15.498	1.00	26.93	B3
ATOM 2527	N PHE 361	30.383	33.403	16.246	1.00	25.38	B3
ATOM 2528	H PHE 361	30.055	32.499	16.040	1.00	0.00	B3
ATOM 2529	CA PHE 361	31.066	33.626	17.517	1.00	25.20	B3
ATOM 2530	CB PHE 361	31.092	32.335	18.302	1.00	23.30	B3
ATOM 2531	CG PHE 361	31.796	32.394	19.655	1.00	23.63	B3
ATOM 2532	CD1 PHE 361	31.127	32.854	20.777	1.00	22.44	B3
ATOM 2533	CD2 PHE 361	33.098	31.931	19.770	1.00	23.35	B3
ATOM 2534	CE1 PHE 361	31.772	32.834	22.000	1.00	22.78	B3
ATOM 2535	CE2 PHE 361	33.719	31.921	21.002	1.00	21.26	B3
ATOM 2536	CZ PHE 361	33.058	32.368	22.114	1.00	19.54	B3
ATOM 2537	C PHE 361	32.505	34.143	17.385	1.00	26.56	B3
ATOM 2538	O PHE 361	32.914	34.979	18.183	1.00	26.76	B3
ATOM 2539	N LEU 362	33.309	33.645	16.441	1.00	28.17	B3
ATOM 2540	II LEU 362	32.962	32.921	15.874	1.00	0.00	B3
ATOM 2541	CA LEU 362	34.679	34.089	16.222	1.00	28.89	B3
ATOM 2542	CB LEU 362	35.452	33.125	15.338	1.00	28.18	B3
ATOM 2543	CG LEU 362	35.603	31.656	15.781	1.00	29.61	B3
ATOM 2544	CD1 LEU 362	36.306	30.996	14.633	1.00	31.63	B3
ATOM 2545	CD2 LEU 362	36.374	31.433	17.055	1.00	26.48	B3
ATOM 2546	C LEU 362	34.692	35.449	15.536	1.00	29.18	B3
ATOM 2547	O LEU 362	35.649	36.202	15.748	1.00	27.43	B3
ATOM 2548	N GILU 363	33.064	35.763	14.710	1.00	29.54	B3

FIGURA 5

ATOM 2549	II	GLU	363	33.009	-0.066	14.495	1.00	0.00	B3	ATOM 2600	NI12	ARG	367	30.160	47.375	16.162	1.00	71.64	B3
ATOM 2550	CA	GLU	363	33.496	37.090	14.145	1.00	30.30	B3	ATOM 2601	III12	ARG	367	29.204	47.665	16.272	1.00	0.00	B3
ATOM 2551	CB	GLU	363	32.357	37.147	13.228	1.00	30.90	B3	ATOM 2602	III22	ARG	367	30.888	48.043	16.013	1.00	0.00	B3
ATOM 2552	CG	GLU	363	32.763	36.735	11.849	1.00	38.69	B3	ATOM 2603	C	ARG	367	35.551	-43.611	18.635	1.00	-40.96	B3
ATOM 2553	CD	GLU	363	33.642	37.662	11.013	1.00	42.62	B3	ATOM 2604	O	ARG	367	35.994	44.090	19.012	1.00	-41.10	B3
ATOM 2554	OE1	GLU	363	33.896	37.282	9.860	1.00	-46.58	B3	ATOM 2605	N	VAL	368	35.160	42.135	19.542	1.00	59.83	B3
ATOM 2555	OE2	GLU	363	34.051	38.734	11.488	1.00	46.47	B3	ATOM 2606	H	VAL	368	34.726	41.316	19.217	1.00	0.90	B3
ATOM 2556	C	GLU	363	33.229	38.098	15.244	1.00	30.19	B3	ATOM 2607	CA	VAL	368	35.331	42.492	20.968	1.00	37.33	B3
ATOM 2557	O	GLU	363	33.837	39.167	15.239	1.00	30.26	B3	ATOM 2608	CB	VAL	368	34.748	-41.043	21.664	1.00	35.75	B3
ATOM 2558	N	VAL	364	32.397	37.776	16.217	1.00	30.04	B3	ATOM 2609	CG1	VAL	368	35.087	-40.867	23.140	1.00	35.10	B3
ATOM 2559	II	VAL	364	31.888	36.898	16.100	1.00	0.00	B3	ATOM 2610	CG2	VAL	368	33.259	-41.230	21.586	1.00	33.28	B3
ATOM 2560	CA	VAL	364	32.178	38.522	17.400	1.00	31.90	B3	ATOM 2611	C	VAL	368	36.815	42.459	21.223	1.00	48.75	B3
ATOM 2561	CB	VAL	364	31.014	38.021	18.269	1.00	31.41	B3	ATOM 2612	O	VAL	368	37.144	43.498	21.772	1.00	-40.11	B3
ATOM 2562	CG1	VAL	364	30.860	38.811	19.562	1.00	30.73	B3	ATOM 2613	N	LEU	369	37.759	41.600	20.835	1.00	39.59	B3
ATOM 2563	CG2	VAL	364	29.750	38.200	17.497	1.00	29.96	B3	ATOM 2614	H	LEU	369	37.492	40.818	20.308	1.00	0.00	B3
ATOM 2564	C	VAL	364	33.402	38.493	18.275	1.00	35.89	B3	ATOM 2615	CA	LEU	369	39.180	-41.780	21.148	1.00	-40.05	B3
ATOM 2565	O	VAL	364	33.683	39.535	18.855	1.00	37.54	B3	ATOM 2616	CB	LEU	369	39.984	40.601	20.679	1.00	37.15	B3
ATOM 2566	H	SER	365	34.173	37.421	18.477	1.00	38.25	B3	ATOM 2617	CG	LEU	369	39.831	39.335	21.426	1.00	37.54	B3
ATOM 2567	II	SER	365	33.971	36.577	18.030	1.00	0.00	B3	ATOM 2618	CD1	LEU	369	40.349	38.238	20.528	1.00	39.70	B3
ATOM 2568	CA	SER	365	35.337	37.478	19.375	1.00	39.61	B3	ATOM 2619	CD2	LEU	369	40.563	39.394	22.747	1.00	36.86	B3
ATOM 2569	CB	SER	365	36.041	36.113	19.555	1.00	43.00	B3	ATOM 2620	C	LEU	369	39.817	43.031	20.542	1.00	-41.88	B3
ATOM 2570	CG	SER	365	35.201	34.953	19.575	1.00	46.29	B3	ATOM 2621	O	LEU	369	40.711	43.654	21.144	1.00	-41.30	B3
ATOM 2571	IG	SER	365	34.270	35.189	19.644	1.00	0.00	B3	ATOM 2622	N	ARG	370	39.333	-43.413	19.354	1.00	-42.80	B3
ATOM 2572	C	SER	365	36.398	38.418	18.840	1.00	38.21	B3	ATOM 2623	II	ARG	370	38.619	-42.884	18.957	1.00	0.00	B3
ATOM 2573	O	SER	365	37.103	38.989	19.662	1.00	36.91	B3	ATOM 2624	CA	ARG	370	39.819	44.577	18.663	1.00	-41.96	B3
ATOM 2574	N	TYR	366	36.575	38.540	17.514	1.00	38.00	B3	ATOM 2625	CB	ARG	370	39.184	44.569	17.316	1.00	-42.06	B3
ATOM 2575	II	TYR	366	36.079	37.945	16.910	1.00	0.00	B3	ATOM 2626	CG	ARG	370	39.424	45.719	16.371	1.00	-43.93	B3
ATOM 2576	CA	TYR	366	37.568	39.463	16.969	1.00	39.85	B3	ATOM 2627	CD	ARG	370	-40.894	45.910	16.169	1.00	45.37	B3
ATOM 2577	CB	TYR	366	37.776	39.330	15.436	1.00	38.53	B3	ATOM 2628	NE	ARG	370	41.219	46.681	14.976	1.00	48.00	B3
ATOM 2578	CG	TYR	366	38.662	40.447	14.879	1.00	38.21	B3	ATOM 2629	IE	ARG	370	40.524	46.867	14.312	1.00	0.00	B3
ATOM 2579	CD1	TYR	366	38.104	41.464	14.129	1.00	37.18	B3	ATOM 2630	CZ	ARG	370	42.469	47.153	14.791	1.00	-48.45	B3
ATOM 2580	CE1	TYR	366	38.918	42.495	13.678	1.00	41.77	B3	ATOM 2631	NI11	ARG	370	43.443	46.961	15.691	1.00	-49.13	B3
ATOM 2581	CD2	TYR	366	40.021	40.443	15.182	1.00	40.21	B3	ATOM 2632	III11	ARG	370	43.262	-46.456	16.534	1.00	0.00	B3
ATOM 2582	CE2	TYR	366	40.849	41.466	14.739	1.00	40.76	B3	ATOM 2633	III12	ARG	370	44.357	47.326	15.520	1.00	0.00	B3
ATOM 2583	CZ	TYR	366	40.297	42.504	13.976	1.00	42.82	B3	ATOM 2634	NI12	ARG	370	42.821	47.710	13.635	1.00	-47.59	B3
ATOM 2584	OH	TYR	366	41.151	43.522	13.493	1.00	-41.30	B3	ATOM 2635	III21	ARG	370	42.163	47.785	12.989	1.00	0.00	B3
ATOM 2585	III	TYR	366	40.743	43.977	12.755	1.00	0.00	B3	ATOM 2636	III22	ARG	370	43.751	48.057	13.516	1.00	0.00	B3
ATOM 2586	C	TYR	366	37.133	40.893	17.241	1.00	40.55	B3	ATOM 2637	C	ARG	370	39.386	45.740	19.558	1.00	-49.12	B3
ATOM 2587	O	TYR	366	37.917	41.647	17.798	1.00	40.92	B3	ATOM 2638	O	ARG	370	40.216	46.615	19.826	1.00	-49.67	B3
ATOM 2588	N	ARG	367	35.933	41.309	16.853	1.00	41.88	B3	ATOM 2639	N	IIS	371	38.162	45.728	20.123	1.00	52.30	B3
ATOM 2589	II	ARG	367	35.360	40.682	16.360	1.00	0.00	B3	ATOM 2640	II	IIS	371	37.581	44.955	19.949	1.00	0.00	B3
ATOM 2590	CA	ARG	367	35.442	42.653	17.139	1.00	43.32	B3	ATOM 2641	CA	IIS	371	37.745	46.738	21.080	1.00	56.05	B3
ATOM 2591	CB	ARG	367	34.013	42.709	16.650	1.00	46.82	B3	ATOM 2642	CB	IIS	371	36.284	46.604	21.459	1.00	62.15	B3
ATOM 2592	CG	ARG	367	33.528	44.130	16.650	1.00	56.74	B3	ATOM 2643	CG	IIS	371	35.320	46.991	20.346	1.00	71.70	B3
ATOM 2593	CD	ARG	367	32.069	44.267	16.248	1.00	61.81	B3	ATOM 2644	CD2	IIS	371	35.596	47.877	19.313	1.00	75.03	B3
ATOM 2594	NE	ARG	367	31.723	45.687	16.229	1.00	66.59	B3	ATOM 2645	ND1	IIS	371	34.067	46.546	20.166	1.00	75.91	B3
ATOM 2595	IE	ARG	367	32.438	46.356	16.172	1.00	0.00	B3	ATOM 2646	HD1	IIS	371	33.594	45.897	20.732	1.00	0.00	B3
ATOM 2596	CZ	ARG	367	30.458	46.091	16.308	1.00	69.75	B3	ATOM 2647	CE1	IIS	371	33.580	47.116	19.977	1.00	77.30	B3
ATOM 2597	NI11	ARG	367	29.448	45.220	16.413	1.00	72.65	B3	ATOM 2648	NE2	IIS	371	34.507	47.914	18.573	1.00	77.52	B3
ATOM 2598	III11	ARG	367	29.631	44.236	16.410	1.00	0.00	B3	ATOM 2649	III2	IIS	371	34.401	48.460	17.764	1.00	0.00	B3
ATOM 2599	III12	ARG	367	28.503	45.548	16.445	1.00	0.00	B3	ATOM 2650	C	IIS	371	38.533	-46.169	22.382	1.00	56.97	B3

FIGURA 5

ATOM 2651	O	HIS	371	38.458	47.592	23.176	1.00	58.12	B3	ATOM 2702	OG	SER	413	27.378	56.872	7.301	1.00	53.405	C1
ATOM 2652	N	LEU	372	39.271	45.632	22.715	1.00	56.98	B3	ATOM 2703	HIG	SER	413	28.178	56.355	7.145	1.00	0.00	C1
ATOM 2653	H	LEU	372	39.302	44.855	22.122	1.00	0.00	B3	ATOM 2704	C	SER	413	27.480	54.684	5.267	1.00	48.71	C1
ATOM 2654	CA	LEU	372	40.048	45.597	23.939	1.00	57.77	B3	ATOM 2705	O	SER	413	28.698	54.839	5.392	1.00	50.77	C1
ATOM 2655	CB	LEU	372	39.725	44.272	24.633	1.00	57.29	B3	ATOM 2706	N	PIE	414	26.947	53.440	5.208	1.00	46.01	C1
ATOM 2656	CG	LEU	372	38.566	44.144	25.611	1.00	55.87	B3	ATOM 2707	H	PIE	414	25.996	53.323	5.015	1.00	0.00	C1
ATOM 2657	CD1	LEU	372	37.358	44.892	25.123	1.00	55.77	B3	ATOM 2708	CA	PIE	414	27.787	52.233	5.274	1.00	42.92	C1
ATOM 2658	CD2	LEU	372	38.211	42.675	25.749	1.00	55.33	B3	ATOM 2709	CB	PIE	414	26.959	50.915	5.232	1.00	40.76	C1
ATOM 2659	C	LEU	372	41.554	45.755	23.647	1.00	58.81	B3	ATOM 2710	CG	PIE	414	27.633	49.627	4.757	1.00	35.06	C1
ATOM 2660	O	LEU	372	42.447	45.475	24.476	1.00	59.12	B3	ATOM 2711	CD1	PIE	414	27.583	49.256	3.425	1.00	34.71	C1
ATOM 2661	N	ALA	373	41.942	46.168	22.447	1.00	59.27	B3	ATOM 2712	CD2	PIE	414	28.262	48.800	5.663	1.00	34.81	C1
ATOM 2662	H	ALA	373	41.271	46.255	21.731	1.00	0.00	B3	ATOM 2713	CE1	PIE	414	28.156	48.056	3.014	1.00	56.16	C1
ATOM 2663	CA	ALA	373	43.336	46.425	22.147	1.00	60.03	B3	ATOM 2714	CE2	PIE	414	28.831	47.602	5.247	1.00	33.40	C1
ATOM 2664	CB	ALA	373	43.755	45.485	21.021	1.00	59.87	B3	ATOM 2715	CZ	PIE	414	28.782	47.223	3.923	1.00	34.22	C1
ATOM 2665	C	ALA	373	43.616	47.895	21.762	1.00	61.22	B3	ATOM 2716	C	PIE	414	28.667	52.271	4.044	1.00	41.25	C1
ATOM 2666	OT1	ALA	373	44.798	48.243	21.697	1.00	62.45	B3	ATOM 2717	O	PIE	414	29.831	51.902	4.110	1.00	41.47	C1
ATOM 2667	OT2	ALA	373	42.682	48.700	21.583	1.00	61.55	B3	ATOM 2718	N	LEU	415	28.122	52.748	2.942	1.00	59.50	C1
ATOM 2668	CB	LEU	410	23.866	49.243	1.118	1.00	53.10	C1	ATOM 2719	H	LEU	415	27.188	53.044	2.946	1.00	0.00	C1
ATOM 2669	CD1	LEU	410	25.074	47.596	-0.330	1.00	51.85	C1	ATOM 2720	CA	LEU	415	28.865	52.769	1.721	1.00	39.91	C1
ATOM 2670	CD1	LEU	410	23.982	47.812	0.738	1.00	52.64	C1	ATOM 2721	CB	LEU	415	27.946	53.205	0.641	1.00	41.98	C1
ATOM 2671	CD2	LEU	410	24.125	47.081	2.058	1.00	49.28	C1	ATOM 2722	CG	LEU	415	27.903	52.274	-0.526	1.00	44.75	C1
ATOM 2672	C	LEU	410	22.381	51.214	1.635	1.00	52.99	C1	ATOM 2723	CD1	LEU	415	26.430	51.951	-0.780	1.00	42.93	C1
ATOM 2673	O	LEU	410	22.242	52.166	0.845	1.00	53.00	C1	ATOM 2724	CD2	LEU	415	28.793	52.853	-1.648	1.00	45.91	C1
ATOM 2674	HT1	LEU	410	22.721	50.836	-0.665	1.00	0.00	C1	ATOM 2725	C	LEU	415	30.081	53.669	1.755	1.00	40.03	C1
ATOM 2675	HT2	LEU	410	21.194	50.178	-0.557	1.00	0.00	C1	ATOM 2726	O	LEU	415	31.142	53.348	1.183	1.00	46.28	C1
ATOM 2676	N	LEU	410	22.198	49.968	-0.415	1.00	54.31	C1	ATOM 2727	N	LEU	416	29.901	54.779	2.487	1.00	37.46	C1
ATOM 2677	HT3	LEU	410	22.529	49.174	-0.998	1.00	0.00	C1	ATOM 2728	H	LEU	416	29.028	54.948	2.899	1.00	0.00	C1
ATOM 2678	CA	LEU	410	22.478	49.815	1.004	1.00	53.64	C1	ATOM 2729	CA	LEU	416	30.942	55.756	2.602	1.00	34.05	C1
ATOM 2679	N	PRO	411	22.450	51.433	2.965	1.00	52.95	C1	ATOM 2730	CB	LEU	416	30.294	57.089	2.998	1.00	34.67	C1
ATOM 2680	CD	PRO	411	22.466	50.407	4.022	1.00	52.54	C1	ATOM 2731	CG	LEU	416	29.438	57.704	1.851	1.00	35.24	C1
ATOM 2681	CA	PRO	411	22.666	52.766	3.548	1.00	53.25	C1	ATOM 2732	CD1	LEU	416	28.770	58.948	2.358	1.00	41.87	C1
ATOM 2682	CB	PRO	411	22.688	52.541	5.068	1.00	52.85	C1	ATOM 2733	CD2	LEU	416	30.310	57.948	0.593	1.00	35.50	C1
ATOM 2683	CG	PRO	411	23.163	51.108	5.203	1.00	52.83	C1	ATOM 2734	C	LEU	416	31.952	55.258	3.586	1.00	31.97	C1
ATOM 2684	C	PRO	411	23.958	53.413	3.023	1.00	53.47	C1	ATOM 2735	O	LEU	416	33.131	55.427	3.270	1.00	33.32	C1
ATOM 2685	O	PRO	411	25.073	52.878	3.167	1.00	54.02	C1	ATOM 2736	N	ALA	417	31.573	54.619	4.695	1.00	29.05	C1
ATOM 2686	N	GLN	412	23.787	54.599	2.411	1.00	52.79	C1	ATOM 2737	H	ALA	417	30.621	54.616	4.927	1.00	0.00	C1
ATOM 2687	H	GLN	412	22.863	54.900	2.294	1.00	0.00	C1	ATOM 2738	CA	ALA	417	32.524	53.882	5.561	1.00	29.64	C1
ATOM 2688	CA	GLN	412	24.873	55.413	1.871	1.00	50.44	C1	ATOM 2739	CB	ALA	417	31.853	53.087	6.680	1.00	25.36	C1
ATOM 2689	CB	GLN	412	24.387	56.762	1.413	1.00	52.47	C1	ATOM 2740	C	ALA	417	33.319	52.827	4.777	1.00	36.68	C1
ATOM 2690	CG	GLN	412	25.364	57.408	0.437	1.00	56.51	C1	ATOM 2741	O	ALA	417	34.536	52.721	4.877	1.00	31.52	C1
ATOM 2691	CD	GLN	412	25.228	56.954	-1.017	1.00	59.40	C1	ATOM 2742	N	CYS	418	32.726	52.041	3.905	1.00	32.19	C1
ATOM 2692	OEI	GLN	412	25.869	57.506	-1.913	1.00	59.67	C1	ATOM 2743	H	CYS	418	31.748	52.017	3.860	1.00	0.00	C1
ATOM 2693	NE2	GLN	412	24.336	56.022	-1.389	1.00	60.12	C1	ATOM 2744	CA	CYS	418	33.499	51.119	3.103	1.00	33.67	C1
ATOM 2694	HE21	GLN	412	23.734	55.616	-0.737	1.00	0.00	C1	ATOM 2745	CB	CYS	418	32.657	50.250	2.226	1.00	33.45	C1
ATOM 2695	HE22	GLN	412	24.396	55.748	-2.328	1.00	0.00	C1	ATOM 2746	SG	CYS	418	31.623	49.208	3.246	1.00	37.80	C1
ATOM 2696	C	GLN	412	25.930	55.646	2.916	1.00	48.22	C1	ATOM 2747	C	CYS	418	34.446	51.818	2.170	1.00	34.80	C1
ATOM 2697	O	GLN	412	27.089	55.591	2.545	1.00	46.78	C1	ATOM 2748	O	CYS	418	35.626	51.441	2.173	1.00	36.47	C1
ATOM 2698	N	SER	413	25.614	55.842	4.201	1.00	47.90	C1	ATOM 2749	N	LEU	419	34.009	52.820	1.377	1.00	35.04	C1
ATOM 2699	H	SER	413	24.693	55.976	4.492	1.00	0.00	C1	ATOM 2750	H	LEU	419	33.082	53.131	1.460	1.00	0.00	C1
ATOM 2700	CA	SER	413	26.696	55.984	5.144	1.00	48.75	C1	ATOM 2751	CA	LEU	419	34.886	53.446	0.375	1.00	34.14	C1
ATOM 2701	CB	SER	413	26.261	56.344	6.548	1.00	50.61	C1	ATOM 2752	CB	LEU	419	34.062	54.484	-0.413	1.00	47.04	C1

FIGURA 5

ATOM 2753	CG LEU 419	32.866	5--d53	-1.244	1.00	39.61	CI	ATOM 2804	ARG 423	43.594	53.147	1.127	1.00	24.37	CI
ATOM 2754	CD1 LEU 419	31.866	54.918	-1.609	1.00	39.24	CI	ATOM 2805	N LYS 424	42.065	53.050	2.668	1.00	24.38	CI
ATOM 2755	CD2 LEU 419	33.349	53.207	-2.553	1.00	40.02	CI	ATOM 2806	II LYS 424	41.109	53.051	2.890	1.00	0.00	CI
ATOM 2756	C LEU 419	36.102	54.041	1.047	1.00	32.33	CI	ATOM 2807	CA LYS 424	43.043	52.855	3.722	1.00	25.12	CI
ATOM 2757	O LEU 419	37.198	53.973	0.549	1.00	31.60	CI	ATOM 2808	CB LYS 424	42.352	52.791	5.051	1.00	23.89	CI
ATOM 2758	N GLU 420	35.974	54.483	2.273	1.00	31.92	CI	ATOM 2809	CG LYS 424	43.312	52.936	6.190	1.00	28.56	CI
ATOM 2759	II GLU 420	35.068	54.528	2.648	1.00	0.00	CI	ATOM 2810	CD LYS 424	42.579	52.580	7.486	1.00	35.51	CI
ATOM 2760	CA GLU 420	37.078	54.905	3.092	1.00	31.79	CI	ATOM 2811	CE LYS 424	41.338	53.425	7.853	1.00	40.11	CI
ATOM 2761	CB GLU 420	36.477	55.462	4.344	1.00	34.29	CI	ATOM 2812	NZ LYS 424	40.519	52.722	8.834	1.00	42.23	CI
ATOM 2762	CG GLU 420	37.430	56.240	5.185	1.00	38.66	CI	ATOM 2813	II2 LYS 424	41.079	52.559	9.695	1.00	0.00	CI
ATOM 2763	CD GLU 420	36.952	56.499	6.609	1.00	45.20	CI	ATOM 2814	II22 LYS 424	40.208	51.814	8.435	1.00	0.00	CI
ATOM 2764	OEI GLU 420	37.873	56.849	7.367	1.00	45.67	CI	ATOM 2815	II23 LYS 424	39.689	53.306	9.065	1.00	0.00	CI
ATOM 2765	OEZ GLU 420	35.745	56.345	6.954	1.00	44.21	CI	ATOM 2816	C LYS 424	43.761	51.547	3.462	1.00	27.10	CI
ATOM 2766	C GLU 420	38.043	53.763	3.423	1.00	31.87	CI	ATOM 2817	O LYS 424	44.923	51.425	3.848	1.00	30.64	CI
ATOM 2767	O GLU 420	39.259	53.949	3.270	1.00	32.82	CI	ATOM 2818	N ILE 425	43.190	50.542	2.794	1.00	26.85	CI
ATOM 2768	N GLN 421	37.553	52.624	3.954	1.00	30.46	CI	ATOM 2819	II ILE 425	42.260	50.607	2.488	1.00	0.00	CI
ATOM 2769	H GLN 421	36.583	52.556	4.098	1.00	0.00	CI	ATOM 2820	CA ILE 425	43.949	49.312	2.561	1.00	25.46	CI
ATOM 2770	CA GLN 421	38.366	51.461	4.283	1.00	29.34	CI	ATOM 2821	CB ILE 425	42.965	48.093	2.336	1.00	24.91	CI
ATOM 2771	CB GLN 421	37.545	50.389	4.984	1.00	30.88	CI	ATOM 2822	CG2 ILE 425	43.654	46.786	1.995	1.00	22.01	CI
ATOM 2772	CG GLN 421	37.308	50.634	6.463	1.00	33.58	CI	ATOM 2823	CG1 ILE 425	42.229	47.909	3.633	1.00	25.34	CI
ATOM 2773	CD GLN 421	36.320	49.625	7.058	1.00	37.89	CI	ATOM 2824	CD ILE 425	40.885	47.169	3.432	1.00	25.68	CI
ATOM 2774	OEI GLN 421	35.357	49.236	6.398	1.00	43.18	CI	ATOM 2825	C ILE 425	44.824	49.549	1.346	1.00	23.84	CI
ATOM 2775	NE2 GLN 421	36.427	49.095	8.275	1.00	37.13	CI	ATOM 2826	O ILE 425	45.959	49.069	1.916	1.00	24.57	CI
ATOM 2776	II21 GLN 421	35.695	48.505	8.556	1.00	0.00	CI	ATOM 2827	N GLN 426	44.361	50.267	0.323	1.00	23.28	CI
ATOM 2777	II22 GLN 421	37.207	49.330	8.812	1.00	0.00	CI	ATOM 2828	II GLN 426	43.451	50.630	0.393	1.00	0.00	CI
ATOM 2778	C GLN 421	38.991	50.862	3.026	1.00	27.36	CI	ATOM 2829	CA GLN 426	45.164	50.531	-0.871	1.00	24.13	CI
ATOM 2779	O GLN 421	40.152	50.445	3.099	1.00	29.09	CI	ATOM 2830	CB GLN 426	44.421	51.344	-1.896	1.00	24.04	CI
ATOM 2780	N VAL 422	38.379	50.845	1.847	1.00	23.57	CI	ATOM 2831	CG GLN 426	43.275	50.539	-2.396	1.00	23.56	CI
ATOM 2781	H VAL 422	37.448	51.138	1.803	1.00	0.00	CI	ATOM 2832	CD GLN 426	42.446	51.105	-3.511	1.00	23.92	CI
ATOM 2782	CA VAL 422	39.077	50.420	0.651	1.00	23.52	CI	ATOM 2833	OEI GLN 426	41.704	52.047	-3.345	1.00	25.34	CI
ATOM 2783	CB VAL 422	38.163	50.636	-0.556	1.00	22.67	CI	ATOM 2834	NE2 GLN 426	42.337	50.509	-4.672	1.00	27.55	CI
ATOM 2784	CG1 VAL 422	38.873	50.455	-1.868	1.00	21.56	CI	ATOM 2835	II21 GLN 426	41.755	50.948	-5.323	1.00	0.00	CI
ATOM 2785	CG2 VAL 422	37.057	49.610	-0.465	1.00	26.79	CI	ATOM 2836	II22 GLN 426	42.850	49.696	-4.851	1.00	0.00	CI
ATOM 2786	C VAL 422	40.353	51.254	0.514	1.00	26.22	CI	ATOM 2837	C GLN 426	46.404	51.312	-0.488	1.00	26.69	CI
ATOM 2787	O VAL 422	41.458	50.708	0.508	1.00	28.77	CI	ATOM 2838	O GLN 426	47.486	51.109	-1.046	1.00	29.73	CI
ATOM 2788	N ARG 423	40.275	52.599	0.575	1.00	27.49	CI	ATOM 2839	N GLY 427	46.300	52.204	0.499	1.00	26.49	CI
ATOM 2789	H ARG 423	39.402	53.016	0.735	1.00	0.00	CI	ATOM 2840	II GLY 427	45.410	52.414	0.854	1.00	0.00	CI
ATOM 2790	CA ARG 423	41.436	53.456	0.346	1.00	25.91	CI	ATOM 2841	CA GLY 427	47.446	52.894	1.022	1.00	24.25	CI
ATOM 2791	CB ARG 423	41.098	54.943	0.312	1.00	24.39	CI	ATOM 2842	C GLY 427	48.467	51.913	1.589	1.00	23.08	CI
ATOM 2792	CG ARG 423	40.167	55.366	-0.807	1.00	22.81	CI	ATOM 2843	O GLY 427	49.597	51.921	1.106	1.00	22.28	CI
ATOM 2793	CD ARG 423	40.525	54.798	-2.172	1.00	25.55	CI	ATOM 2844	N ASP 428	48.107	51.073	2.575	1.00	22.75	CI
ATOM 2794	NE ARG 423	39.707	55.387	-3.216	1.00	25.38	CI	ATOM 2845	II ASP 428	47.189	51.111	2.918	1.00	0.00	CI
ATOM 2795	HE ARG 423	39.168	56.173	-2.989	1.00	0.00	CI	ATOM 2846	CA ASP 428	49.039	50.108	3.131	1.00	23.87	CI
ATOM 2796	CZ ARG 423	39.629	54.928	-4.466	1.00	27.32	CI	ATOM 2847	CB ASP 428	48.415	49.199	4.117	1.00	26.52	CI
ATOM 2797	NI1 ARG 423	40.264	53.857	-4.949	1.00	26.37	CI	ATOM 2848	CG ASP 428	47.437	49.779	5.097	1.00	28.84	CI
ATOM 2798	HI11 ARG 423	40.884	53.341	-4.365	1.00	0.00	CI	ATOM 2849	OD1 ASP 428	46.420	49.151	5.265	1.00	31.81	CI
ATOM 2799	HI12 ARG 423	40.150	53.595	-5.907	1.00	0.00	CI	ATOM 2850	OD2 ASP 428	47.662	50.804	5.716	1.00	30.77	CI
ATOM 2800	NI2 ARG 423	38.960	55.682	-5.325	1.00	30.38	CI	ATOM 2851	C ASP 428	49.626	49.191	2.063	1.00	24.16	CI
ATOM 2801	HI21 ARG 423	38.539	56.537	-5.023	1.00	0.00	CI	ATOM 2852	O ASP 428	50.812	48.896	2.088	1.00	26.17	CI
ATOM 2802	HI22 ARG 423	38.865	55.385	-6.275	1.00	0.00	CI	ATOM 2853	N GLY 429	48.840	48.822	1.069	1.00	23.01	CI
ATOM 2803	C ARG 423	42.429	53.241	1.432	1.00	23.60	CI	ATOM 2854	II GLY 429	47.905	49.113	1.071	1.00	0.00	CI

FIGURA 5

ATOM 2855 CA GLY 429	49.289	..964	0.029	1.00	25.44	CI
ATOM 2856 C GLY 429	50.405	48.649	-0.716	1.00	27.39	CI
ATOM 2857 O GLY 429	51.528	48.135	-0.741	1.00	28.51	CI
ATOM 2858 N ALA 430	50.127	49.840	-1.271	1.00	28.26	CI
ATOM 2859 H ALA 430	49.216	50.185	-1.172	1.00	0.00	CI
ATOM 2860 CA ALA 430	51.094	50.643	-2.015	1.00	26.04	CI
ATOM 2861 CB ALA 430	50.490	51.976	-2.407	1.00	27.93	CI
ATOM 2862 C ALA 430	52.300	50.927	-1.133	1.00	25.19	CI
ATOM 2863 O ALA 430	53.393	51.053	-1.655	1.00	25.43	CI
ATOM 2864 N ALA 431	52.171	50.979	0.186	1.00	24.05	CI
ATOM 2865 H ALA 431	51.279	50.872	0.579	1.00	0.00	CI
ATOM 2866 CA ALA 431	53.295	51.213	1.035	1.00	26.29	CI
ATOM 2867 CB ALA 431	52.874	51.522	2.458	1.00	24.14	CI
ATOM 2868 C ALA 431	54.139	49.972	1.073	1.00	29.82	CI
ATOM 2869 O ALA 431	55.360	50.085	0.959	1.00	31.97	CI
ATOM 2870 N LEU 432	53.562	48.777	1.203	1.00	31.87	CI
ATOM 2871 H LEU 432	52.585	48.726	1.279	1.00	0.00	CI
ATOM 2872 CA LEU 432	54.337	47.540	1.165	1.00	33.92	CI
ATOM 2873 CB LEU 432	53.430	46.315	1.301	1.00	37.42	CI
ATOM 2874 CG LEU 432	54.063	44.952	1.574	1.00	37.40	CI
ATOM 2875 CD1 LEU 432	54.751	44.949	2.950	1.00	38.10	CI
ATOM 2876 CD2 LEU 432	52.966	43.901	1.492	1.00	36.27	CI
ATOM 2877 C LEU 432	55.096	47.404	-0.146	1.00	33.74	CI
ATOM 2878 O LEU 432	56.306	47.179	-0.138	1.00	33.29	CI
ATOM 2879 N GLN 433	54.402	47.564	-1.276	1.00	34.57	CI
ATOM 2880 H GLN 433	53.439	47.733	-1.186	1.00	0.00	CI
ATOM 2881 CA GLN 433	55.002	47.526	-2.600	1.00	35.83	CI
ATOM 2882 CB GLN 433	53.999	47.892	-3.664	1.00	35.52	CI
ATOM 2883 CG GLN 433	52.996	46.823	-3.832	1.00	39.40	CI
ATOM 2884 CD GLN 433	52.049	47.097	-4.973	1.00	42.46	CI
ATOM 2885 OE1 GLN 433	50.924	47.526	-4.786	1.00	48.22	CI
ATOM 2886 NE2 GLN 433	52.376	46.878	-6.225	1.00	44.77	CI
ATOM 2887 HE21 GLN 433	53.271	46.540	-6.433	1.00	0.00	CI
ATOM 2888 HE22 GLN 433	51.693	47.087	-6.892	1.00	0.00	CI
ATOM 2889 C GLN 433	56.177	48.485	-2.757	1.00	36.48	CI
ATOM 2890 O GLN 433	57.214	48.118	-3.312	1.00	38.08	CI
ATOM 2891 N GLU 434	56.055	49.719	-2.287	1.00	36.11	CI
ATOM 2892 H GLU 434	55.210	49.978	-1.854	1.00	0.00	CI
ATOM 2893 CA GLU 434	57.089	50.719	-2.426	1.00	35.93	CI
ATOM 2894 CB GLU 434	56.408	52.030	-2.068	1.00	41.28	CI
ATOM 2895 CG GLU 434	57.126	53.356	-2.019	1.00	43.07	CI
ATOM 2896 CD GLU 434	57.832	53.516	-0.698	1.00	45.70	CI
ATOM 2897 OE1 GLU 434	57.190	53.538	0.367	1.00	49.33	CI
ATOM 2898 OE2 GLU 434	59.051	53.579	-0.760	1.00	45.45	CI
ATOM 2899 C GLU 434	58.257	50.348	-1.548	1.00	34.00	CI
ATOM 2900 O GLU 434	59.388	50.481	-1.983	1.00	32.93	CI
ATOM 2901 N LYS 435	58.067	49.860	-0.330	1.00	34.34	CI
ATOM 2902 H LYS 435	57.146	49.837	0.014	1.00	0.00	CI
ATOM 2903 CA LYS 435	59.151	49.358	0.511	1.00	34.56	CI
ATOM 2904 CB LYS 435	58.577	49.010	1.847	1.00	33.89	CI
ATOM 2905 CG LYS 435	58.357	50.231	2.709	1.00	36.71	CI
ATOM 2906 -D LYS 435	58.244	49.748	4.137	1.00	40.31	CI
ATOM 2907 CE LYS 435	58.293	50.861	5.213	1.00	45.32	CI
ATOM 2908 NZ LYS 435	58.494	50.325	6.575	1.00	47.31	CI
ATOM 2909 H21 LYS 435	59.388	49.795	6.611	1.00	0.00	CI
ATOM 2910 H22 LYS 435	57.708	49.689	6.818	1.00	0.00	CI
ATOM 2911 H23 LYS 435	58.534	51.109	7.257	1.00	0.00	CI
ATOM 2912 C LYS 435	59.906	48.135	-0.065	1.00	36.10	CI
ATOM 2913 O LYS 435	61.139	48.036	-0.012	1.00	37.08	CI
ATOM 2914 N LEU 436	59.215	47.168	-0.665	1.00	36.28	CI
ATOM 2915 H LEU 436	58.235	47.245	-0.651	1.00	0.00	CI
ATOM 2916 CA LEU 436	59.793	45.994	-1.304	1.00	34.25	CI
ATOM 2917 CB LEU 436	58.655	45.076	-1.753	1.00	33.41	CI
ATOM 2918 CG LEU 436	57.920	44.327	-0.610	1.00	34.72	CI
ATOM 2919 CD1 LEU 436	56.764	43.538	-1.181	1.00	33.50	CI
ATOM 2920 CD2 LEU 436	58.880	43.375	0.117	1.00	36.39	CI
ATOM 2921 C LEU 436	60.669	46.383	-2.467	1.00	33.31	CI
ATOM 2922 O LEU 436	61.756	45.825	-2.647	1.00	33.94	CI
ATOM 2923 N CYS 437	60.220	47.374	-3.222	1.00	32.34	CI
ATOM 2924 H CYS 437	59.290	47.661	-3.097	1.00	0.00	CI
ATOM 2925 CA CYS 437	60.978	47.949	-4.301	1.00	32.01	CI
ATOM 2926 C CYS 437	62.214	48.704	-3.857	1.00	34.70	CI
ATOM 2927 O CYS 437	63.313	48.599	-4.412	1.00	36.26	CI
ATOM 2928 CB CYS 437	60.094	48.840	-5.008	1.00	30.97	CI
ATOM 2929 CG CYS 437	61.003	49.666	-6.319	1.00	36.22	CI
ATOM 2930 N ALA 438	62.016	49.463	-2.785	1.00	36.35	CI
ATOM 2931 H ALA 438	61.108	49.547	-2.431	1.00	0.00	CI
ATOM 2932 CA ALA 438	63.060	50.226	-2.170	1.00	35.83	CI
ATOM 2933 CB ALA 438	62.440	51.107	-1.153	1.00	36.38	CI
ATOM 2934 C ALA 438	64.065	49.294	-1.527	1.00	37.01	CI
ATOM 2935 O ALA 438	65.132	49.168	-2.092	1.00	39.39	CI
ATOM 2936 N THR 439	63.808	48.591	-0.422	1.00	36.59	CI
ATOM 2937 H THR 439	62.947	48.723	0.014	1.00	0.00	CI
ATOM 2938 CA THR 439	64.742	47.669	0.223	1.00	35.70	CI
ATOM 2939 CB THR 439	64.073	47.042	1.400	1.00	33.34	CI
ATOM 2940 CG1 THR 439	63.323	48.048	2.040	1.00	38.31	CI
ATOM 2941 HG1 THR 439	62.419	47.999	1.706	1.00	0.00	CI
ATOM 2942 CG2 THR 439	65.039	46.479	2.369	1.00	36.50	CI
ATOM 2943 C THR 439	65.331	46.317	-0.590	1.00	36.10	CI
ATOM 2944 O THR 439	66.448	46.093	-0.312	1.00	36.51	CI
ATOM 2945 N TYR 440	64.603	45.917	-1.548	1.00	36.02	CI
ATOM 2946 H TYR 440	63.751	46.319	-1.822	1.00	0.00	CI
ATOM 2947 CA TYR 440	65.057	44.691	-2.198	1.00	34.28	CI
ATOM 2948 CB TYR 440	64.175	43.480	-1.878	1.00	31.99	CI
ATOM 2949 CG TYR 440	64.016	43.240	-0.397	1.00	34.14	CI
ATOM 2950 CD1 TYR 440	62.773	43.230	0.169	1.00	35.16	CI
ATOM 2951 CD2 TYR 440	62.625	43.037	1.532	1.00	36.66	CI
ATOM 2952 CE1 TYR 440	65.126	43.064	0.385	1.00	37.83	CI
ATOM 2953 CE2 TYR 440	64.992	42.881	1.752	1.00	39.02	CI
ATOM 2954 CZ TYR 440	63.741	42.804	2.317	1.00	37.14	CI
ATOM 2955 OH TYR 440	63.637	42.649	3.678	1.00	37.56	CI
ATOM 2956 HH TYR 440	64.498	42.343	3.988	1.00	6.00	CI



FIGURA 5

ATOM 2957 C TYR 440	65.088	47.768	-3.681	1.00	34.07	C1
ATOM 2958 O TYR 440	65.598	43.823	-4.267	1.00	35.54	C1
ATOM 2959 N LYS 441	64.627	45.833	-4.330	1.00	33.18	C1
ATOM 2960 H LYS 441	64.345	46.623	-3.822	1.00	0.00	C1
ATOM 2961 CA LYS 441	64.595	45.957	-5.763	1.00	30.44	C1
ATOM 2962 CB LYS 441	65.983	45.759	-6.364	1.00	33.76	C1
ATOM 2963 CG LYS 441	66.729	47.080	-6.407	1.00	39.59	C1
ATOM 2964 CD LYS 441	67.273	47.497	-5.045	1.00	47.69	C1
ATOM 2965 CE LYS 441	67.503	49.028	-4.984	1.00	53.37	C1
ATOM 2966 NZ LYS 441	66.267	49.780	-5.240	1.00	57.64	C1
ATOM 2967 HZ1 LYS 441	65.568	49.549	-4.506	1.00	0.00	C1
ATOM 2968 HZ2 LYS 441	65.885	49.525	-6.173	1.00	0.00	C1
ATOM 2969 HZ3 LYS 441	66.468	50.801	-5.219	1.00	0.00	C1
ATOM 2970 C LYS 441	63.629	45.015	-6.425	1.00	28.86	C1
ATOM 2971 O LYS 441	63.791	44.688	-7.603	1.00	29.95	C1
ATOM 2972 N LEU 442	62.556	44.601	-5.749	1.00	27.58	C1
ATOM 2973 H LEU 442	62.392	44.924	-4.837	1.00	0.00	C1
ATOM 2974 CA LEU 442	61.554	43.780	-6.402	1.00	28.82	C1
ATOM 2975 CB LEU 442	60.947	42.694	-5.466	1.00	26.98	C1
ATOM 2976 CG LEU 442	61.905	41.634	-4.847	1.00	27.75	C1
ATOM 2977 CD1 LEU 442	61.133	40.643	-4.009	1.00	24.29	C1
ATOM 2978 CD2 LEU 442	62.667	40.932	-5.963	1.00	19.72	C1
ATOM 2979 C LEU 442	60.575	44.892	-6.635	1.00	30.59	C1
ATOM 2980 O LEU 442	59.811	45.261	-5.741	1.00	32.36	C1
ATOM 2981 N CYS 443	60.700	45.506	-7.804	1.00	32.15	C1
ATOM 2982 H CYS 443	61.423	45.199	-8.389	1.00	0.00	C1
ATOM 2983 CA CYS 443	59.866	46.645	-8.191	1.00	32.69	C1
ATOM 2984 C CYS 443	58.807	46.380	-9.217	1.00	33.43	C1
ATOM 2985 O CYS 443	58.051	47.288	-9.465	1.00	34.10	C1
ATOM 2986 CB CYS 443	60.715	47.800	-8.743	1.00	30.74	C1
ATOM 2987 SG CYS 443	61.938	48.345	-7.519	1.00	32.96	C1
ATOM 2988 N HIS 444	58.649	45.260	-9.911	1.00	35.65	C1
ATOM 2989 H HIS 444	59.147	44.445	-9.659	1.00	0.00	C1
ATOM 2990 CA HIS 444	57.662	45.172	-10.975	1.00	37.75	C1
ATOM 2991 CB HIS 444	58.329	45.224	-12.330	1.00	37.09	C1
ATOM 2992 CG HIS 444	59.149	46.476	-12.560	1.00	41.36	C1
ATOM 2993 CD2 HIS 444	60.434	46.664	-12.075	1.00	41.40	C1
ATOM 2994 ND1 HIS 444	58.811	47.563	-13.261	1.00	41.74	C1
ATOM 2995 HD1 HIS 444	57.892	47.890	-13.410	1.00	0.00	C1
ATOM 2996 CE1 HIS 444	59.850	48.372	-13.217	1.00	42.00	C1
ATOM 2997 NE2 HIS 444	60.817	47.832	-12.502	1.00	41.38	C1
ATOM 2998 HE2 HIS 444	61.690	48.248	-12.334	1.00	0.00	C1
ATOM 2999 C HIS 444	56.889	43.871	-10.878	1.00	40.10	C1
ATOM 3000 O HIS 444	57.461	42.867	-11.309	1.00	40.15	C1
ATOM 3001 N PRO 445	55.615	43.752	-10.406	1.00	42.06	C1
ATOM 3002 CD PRO 445	54.738	44.836	-9.937	1.00	41.56	C1
ATOM 3003 CA PRO 445	54.913	42.497	-10.276	1.00	40.90	C1
ATOM 3004 CB PRO 445	53.569	42.882	-9.730	1.00	39.35	C1
ATOM 3005 CG PRO 445	53.364	44.274	-10.215	1.00	39.35	C1
ATOM 3006 C PRO 445	54.868	41.782	-11.600	1.00	42.18	C1
ATOM 3007 O PRO 445	54.769	40.571	-11.569	1.00	45.69	C1
ATOM 3008 N GLU 446	55.082	42.380	-12.769	1.00	41.64	C1
ATOM 3009 H GLU 446	55.320	43.320	-12.761	1.00	0.00	C1
ATOM 3010 CA GLU 446	55.025	41.656	-14.029	1.00	42.05	C1
ATOM 3011 CB GLU 446	54.967	42.639	-15.183	1.00	47.06	C1
ATOM 3012 CG GLU 446	54.109	43.925	-14.992	1.00	56.71	C1
ATOM 3013 CD GLU 446	54.728	45.083	-14.162	1.00	62.28	C1
ATOM 3014 OE1 GLU 446	54.100	45.472	-13.178	1.00	66.26	C1
ATOM 3015 OE2 GLU 446	55.818	45.604	-14.473	1.00	65.55	C1
ATOM 3016 C GLU 446	56.237	40.722	-14.197	1.00	40.44	C1
ATOM 3017 O GLU 446	56.186	39.708	-14.904	1.00	41.66	C1
ATOM 3018 N GLU 447	57.360	40.995	-13.538	1.00	37.89	C1
ATOM 3019 H GLU 447	57.394	41.809	-12.999	1.00	0.00	C1
ATOM 3020 CA GLU 447	58.519	40.096	-13.509	1.00	36.73	C1
ATOM 3021 CB GLU 447	59.750	40.810	-12.976	1.00	34.60	C1
ATOM 3022 CG GLU 447	60.320	41.883	-13.850	1.00	35.27	C1
ATOM 3023 CD GLU 447	61.450	42.699	-13.197	1.00	36.14	C1
ATOM 3024 OE1 GLU 447	62.240	43.286	-13.939	1.00	37.31	C1
ATOM 3025 OE2 GLU 447	61.541	42.782	-11.970	1.00	32.80	C1
ATOM 3026 C GLU 447	58.311	38.850	-12.599	1.00	36.31	C1
ATOM 3027 O GLU 447	59.113	37.911	-12.592	1.00	36.33	C1
ATOM 3028 N LEU 448	57.273	38.763	-11.769	1.00	33.81	C1
ATOM 3029 H LEU 448	56.554	39.431	-11.802	1.00	0.00	C1
ATOM 3030 CA LEU 448	57.145	37.691	-10.839	1.00	31.88	C1
ATOM 3031 CB LEU 448	57.080	38.299	-9.484	1.00	29.29	C1
ATOM 3032 CG LEU 448	58.008	39.432	-9.140	1.00	29.81	C1
ATOM 3033 CD1 LEU 448	57.907	39.863	-7.684	1.00	26.02	C1
ATOM 3034 CD2 LEU 448	59.396	38.931	-9.392	1.00	31.13	C1
ATOM 3035 C LEU 448	55.863	36.977	-11.165	1.00	33.75	C1
ATOM 3036 O LEU 448	55.436	36.145	-10.382	1.00	33.96	C1
ATOM 3037 N VAL 449	55.166	37.233	-12.263	1.00	36.99	C1
ATOM 3038 H VAL 449	55.580	37.800	-12.942	1.00	0.00	C1
ATOM 3039 CA VAL 449	53.819	36.701	-12.472	1.00	41.46	C1
ATOM 3040 CB VAL 449	53.157	37.546	-13.625	1.00	41.56	C1
ATOM 3041 CG1 VAL 449	54.002	37.614	-14.880	1.00	42.22	C1
ATOM 3042 CG2 VAL 449	51.921	36.858	-14.112	1.00	42.01	C1
ATOM 3043 C VAL 449	53.760	35.192	-12.733	1.00	44.81	C1
ATOM 3044 O VAL 449	52.866	34.469	-12.227	1.00	44.54	C1
ATOM 3045 N LEU 450	54.716	34.669	-13.515	1.00	47.21	C1
ATOM 3046 H LEU 450	55.416	35.260	-13.870	1.00	0.00	C1
ATOM 3047 CA LEU 450	54.771	33.243	-13.781	1.00	50.57	C1
ATOM 3048 CB LEU 450	55.942	32.894	-14.628	1.00	50.75	C1
ATOM 3049 CG LEU 450	56.148	33.488	-15.994	1.00	52.39	C1
ATOM 3050 CD1 LEU 450	57.152	32.586	-16.673	1.00	53.05	C1
ATOM 3051 CD2 LEU 450	54.882	33.534	-16.833	1.00	54.10	C1
ATOM 3052 C LEU 450	54.911	32.468	-12.471	1.00	53.83	C1
ATOM 3053 O LEU 450	54.297	31.406	-12.266	1.00	55.62	C1
ATOM 3054 N LEU 451	55.685	33.097	-11.575	1.00	55.46	C1
ATOM 3055 H LEU 451	56.073	33.954	-11.849	1.00	0.00	C1
ATOM 3056 CA LEU 451	55.998	32.654	-10.223	1.00	56.01	C1
ATOM 3057 CB LEU 451	57.137	33.542	-9.731	1.00	55.80	C1
ATOM 3058 CG LEU 451	57.745	33.278	-8.394	1.00	56.46	C1

FIGURA 5

ATOM 3059	CD1 LEU	451	58.833	--284	-8.653	1.00	59.12	C1
ATOM 3060	CD2 LEU	451	58.369	34.511	-7.751	1.00	58.27	C1
ATOM 3061	C LEU	451	54.785	32.700	-9.280	1.00	55.96	C1
ATOM 3062	O LEU	451	54.717	31.935	-8.319	1.00	53.74	C1
ATOM 3063	N LEU	452	53.774	33.533	-9.322	1.00	57.52	C1
ATOM 3064	H GLY	452	53.889	34.241	-10.191	1.00	0.00	C1
ATOM 3065	CA GLY	452	52.567	33.515	-8.710	1.00	60.66	C1
ATOM 3066	C GLY	452	51.942	32.137	-8.772	1.00	63.64	C1
ATOM 3067	O GLY	452	51.476	31.593	-7.782	1.00	62.60	C1
ATOM 3068	N HIS	453	52.089	31.545	-9.969	1.00	68.46	C1
ATOM 3069	H HIS	453	52.628	32.040	-10.618	1.00	0.00	C1
ATOM 3070	CA HIS	453	51.606	30.205	-10.326	1.00	72.27	C1
ATOM 3071	CB HIS	453	51.785	29.908	-11.828	1.00	73.84	C1
ATOM 3072	CG HIS	453	51.421	31.061	-12.777	1.00	77.81	C1
ATOM 3073	CD2 HIS	453	50.599	32.148	-12.498	1.00	79.29	C1
ATOM 3074	ND1 HIS	453	51.886	31.244	-14.012	1.00	79.84	C1
ATOM 3075	HD1 HIS	453	52.617	30.739	-14.425	1.00	0.00	C1
ATOM 3076	CE1 HIS	453	51.985	32.382	-14.470	1.00	81.11	C1
ATOM 3077	NE2 HIS	453	50.613	32.923	-13.551	1.00	79.85	C1
ATOM 3078	NE2 HIS	453	50.230	33.825	-13.586	1.00	0.00	C1
ATOM 3079	C HIS	453	52.454	29.235	-9.515	1.00	73.43	C1
ATOM 3080	O HIS	453	51.875	28.531	-8.692	1.00	73.56	C1
ATOM 3081	N SER	454	53.785	29.207	-9.651	1.00	74.64	C1
ATOM 3082	H SER	454	54.214	29.739	-10.351	1.00	0.00	C1
ATOM 3083	CA SER	454	54.639	28.411	-8.765	1.00	77.07	C1
ATOM 3084	CB SER	454	56.123	28.762	-8.980	1.00	77.34	C1
ATOM 3085	CG SER	454	57.095	27.715	-9.124	1.00	75.28	C1
ATOM 3086	HG SER	454	57.149	27.211	-8.306	1.00	0.00	C1
ATOM 3087	C SER	454	54.332	28.608	-7.262	1.00	78.84	C1
ATOM 3088	O SER	454	54.270	27.617	-6.535	1.00	80.57	C1
ATOM 3089	N LEU	455	53.956	30.582	-7.250	1.00	79.72	C1
ATOM 3090	H LEU	455	53.849	29.915	-5.257	1.00	80.43	C1
ATOM 3091	CA LEU	455	54.070	29.789	-6.693	1.00	80.20	C1
ATOM 3092	CB LEU	455	54.085	31.347	-4.838	1.00	81.67	C1
ATOM 3093	CG LEU	455	55.389	31.981	-5.269	1.00	81.67	C1
ATOM 3094	CD1 LEU	455	55.254	33.494	-5.419	1.00	81.36	C1
ATOM 3095	CD2 LEU	455	56.431	31.579	-4.264	1.00	82.26	C1
ATOM 3096	C LEU	455	52.438	29.510	-4.848	1.00	81.56	C1
ATOM 3097	O LEU	455	52.038	29.893	-3.741	1.00	82.22	C1
ATOM 3098	N GLY	456	51.653	28.816	-5.708	1.00	81.89	C1
ATOM 3099	H GLY	456	52.026	28.592	-6.584	1.00	0.00	C1
ATOM 3100	CA GLY	456	50.269	28.361	-5.467	1.00	82.22	C1
ATOM 3101	C GLY	456	49.220	29.386	-4.973	1.00	82.56	C1
ATOM 3102	O GLY	456	48.268	28.989	-4.276	1.00	82.38	C1
ATOM 3103	N ILE	457	49.342	30.697	-5.286	1.00	82.54	C1
ATOM 3104	H ILE	457	50.075	30.942	-5.894	1.00	0.00	C1
ATOM 3105	CA ILE	457	48.435	31.761	-4.824	1.00	81.63	C1
ATOM 3106	CB ILE	457	49.110	33.157	-5.086	1.00	80.69	C1
ATOM 3107	CG2 ILE	457	48.218	34.305	-4.662	1.00	79.76	C1
ATOM 3108	CG1 ILE	457	50.369	33.275	-4.253	1.00	79.82	C1
ATOM 3109	CD1 ILE	457	51.506	33.868	-5.081	1.00	77.89	C1
ATOM 3110	CD2 ILE	457	47.048	31.698	-5.472	1.00	81.70	C1
ATOM 3111	O ILE	457	46.903	31.761	-6.700	1.00	82.57	C1
ATOM 3112	N PRO	458	45.963	31.583	-4.705	1.00	81.40	C1
ATOM 3113	CD PRO	458	45.959	31.225	-3.278	1.00	81.21	C1
ATOM 3114	CA PRO	458	44.607	31.643	-5.264	1.00	80.74	C1
ATOM 3115	CB PRO	458	43.779	30.942	-4.157	1.00	81.12	C1
ATOM 3116	CG PRO	458	44.757	30.293	-3.171	1.00	80.47	C1
ATOM 3117	C PRO	458	44.120	33.063	-5.648	1.00	79.70	C1
ATOM 3118	O PRO	458	43.674	33.736	-4.718	1.00	80.10	C1
ATOM 3119	N TRP	459	44.171	33.662	-6.861	1.00	78.19	C1
ATOM 3120	H TRP	459	44.614	33.185	-7.591	1.00	0.00	C1
ATOM 3121	CA TRP	459	43.543	34.986	-7.092	1.00	77.73	C1
ATOM 3122	CB TRP	459	43.802	35.428	-8.522	1.00	78.71	C1
ATOM 3123	CG TRP	459	43.054	36.677	-9.017	1.00	81.27	C1
ATOM 3124	CD2 TRP	459	41.802	36.771	-9.618	1.00	82.89	C1
ATOM 3125	CE2 TRP	459	41.717	38.139	-9.883	1.00	84.21	C1
ATOM 3126	CE3 TRP	459	40.738	35.960	-9.983	1.00	84.28	C1
ATOM 3127	CD1 TRP	459	43.661	37.899	-8.925	1.00	83.89	C1
ATOM 3128	NE1 TRP	459	42.828	38.765	-9.460	1.00	85.23	C1
ATOM 3129	NE1 TRP	459	42.944	39.738	-9.483	1.00	0.00	C1
ATOM 3130	C22 TRP	459	40.615	38.727	-10.494	1.00	84.17	C1
ATOM 3131	C23 TRP	459	39.630	36.538	-10.597	1.00	84.56	C1
ATOM 3132	CH2 TRP	459	39.562	37.904	-10.852	1.00	84.83	C1
ATOM 3133	C TRP	459	42.009	35.013	-6.827	1.00	77.31	C1
ATOM 3134	O TRP	459	41.202	34.244	-7.376	1.00	76.38	C1
ATOM 3135	N ALA	460	41.557	35.969	-6.020	1.00	76.81	C1
ATOM 3136	H ALA	460	42.187	36.640	-5.689	1.00	0.00	C1
ATOM 3137	CA ALA	460	40.158	36.044	-5.613	1.00	76.44	C1
ATOM 3138	CB ALA	460	40.072	36.724	-4.243	1.00	75.51	C1
ATOM 3139	C ALA	460	39.449	37.976	-6.833	1.00	76.98	C1
ATOM 3140	O ALA	460	38.217	36.147	-7.187	1.00	76.26	C1
ATOM 3141	N PRO	461	38.104	34.684	-7.245	1.00	75.88	C1
ATOM 3142	CD PRO	461	37.242	36.793	-8.068	1.00	75.46	C1
ATOM 3143	CA PRO	461	36.605	35.605	-8.755	1.00	75.71	C1
ATOM 3144	CB PRO	461	36.703	34.458	-7.767	1.00	75.60	C1
ATOM 3145	CG PRO	461	36.221	37.803	-7.545	1.00	75.72	C1
ATOM 3146	C PRO	461	35.677	37.734	-6.440	1.00	73.66	C1
ATOM 3147	O PRO	461	35.996	38.767	-8.449	1.00	77.19	C1
ATOM 3148	N LEU	462	36.516	38.723	-9.277	1.00	0.00	C1
ATOM 3149	H LEU	462	35.069	39.891	-8.275	1.00	78.87	C1
ATOM 3150	CA LEU	462	35.674	40.984	-7.360	1.00	78.32	C1
ATOM 3151	CB LEU	462	34.786	41.959	-6.558	1.00	78.09	C1
ATOM 3152	CG LEU	462	34.051	42.987	-7.406	1.00	78.32	C1
ATOM 3153	CD1 LEU	462	33.767	41.092	-5.828	1.00	78.62	C1
ATOM 3154	CD2 LEU	462	34.701	40.565	-9.611	1.00	80.61	C1
ATOM 3155	C LEU	462	33.507	40.842	-9.808	1.00	81.74	C1
ATOM 3156	OT1 LEU	462	35.606	40.847	-10.417	1.00	81.39	C1
ATOM 3157	OT2 LEU	462	22.074	42.654	-1.426	1.00	62.24	C2
ATOM 3158	CB LEU	472	22.278	44.145	-1.189	1.00	59.98	C2
ATOM 3159	CG LEU	472	23.496	44.325	-0.328	1.00	59.11	C2
ATOM 3160	CD1 LEU	472						C2

FIGURA 5

ATOM 3161	CD2 LEU 472	22.501	-4.883	-2.486	1.00	56.85	C2
ATOM 3162	C LEU 472	23.504	40.625	-1.996	1.00	63.91	C2
ATOM 3163	O LEU 472	23.730	39.874	-2.949	1.00	64.90	C2
ATOM 3164	HT1 LEU 472	21.563	-1.441	-3.595	1.00	0.00	C2
ATOM 3165	HT2 LEU 472	23.091	41.291	-4.237	1.00	0.00	C2
ATOM 3166	N LEU 472	22.472	41.930	-3.693	1.00	64.29	C2
ATOM 3167	HT3 LEU 472	22.358	42.849	-4.160	1.00	0.00	C2
ATOM 3168	CA LEU 472	23.092	42.037	-2.386	1.00	63.85	C2
ATOM 3169	N ALA 473	23.652	40.229	-0.733	1.00	63.02	C2
ATOM 3170	H ALA 473	23.533	40.867	0.002	1.00	0.00	C2
ATOM 3171	CA ALA 473	24.023	38.881	-0.353	1.00	62.37	C2
ATOM 3172	CB ALA 473	22.870	37.939	-0.558	1.00	63.65	C2
ATOM 3173	C ALA 473	25.196	38.354	-1.126	1.00	62.01	C2
ATOM 3174	O ALA 473	26.301	38.651	-0.715	1.00	63.36	C2
ATOM 3175	N GLY 474	25.032	37.784	-2.306	1.00	61.43	C2
ATOM 3176	H GLY 474	24.148	37.818	-2.722	1.00	0.00	C2
ATOM 3177	CA GLY 474	26.101	37.137	-3.047	1.00	63.80	C2
ATOM 3178	C GLY 474	27.354	37.950	-3.356	1.00	65.13	C2
ATOM 3179	O GLY 474	28.482	37.417	-3.257	1.00	66.24	C2
ATOM 3180	N CYS 475	27.175	39.237	-3.757	1.00	64.88	C2
ATOM 3181	H CYS 475	26.261	39.550	-3.885	1.00	0.00	C2
ATOM 3182	CA CYS 475	28.308	40.127	-4.068	1.00	61.84	C2
ATOM 3183	CB CYS 475	27.925	41.413	-4.806	1.00	63.74	C2
ATOM 3184	SG CYS 475	29.494	42.075	-5.437	1.00	68.86	C2
ATOM 3185	C CYS 475	28.995	40.567	-2.795	1.00	57.30	C2
ATOM 3186	O CYS 475	30.214	40.449	-2.724	1.00	57.14	C2
ATOM 3187	N LEU 476	28.230	40.983	-1.779	1.00	53.29	C2
ATOM 3188	H LEU 476	27.264	41.024	-1.885	1.00	0.00	C2
ATOM 3189	CA LEU 476	28.797	41.315	-0.493	1.00	50.43	C2
ATOM 3190	CB LEU 476	27.719	41.723	0.523	1.00	45.68	C2
ATOM 3191	CG LEU 476	27.130	43.165	0.497	1.00	42.80	C2
ATOM 3192	CD1 LEU 476	26.670	43.559	1.896	1.00	36.25	C2
ATOM 3193	CD2 LEU 476	28.180	44.180	0.057	1.00	40.22	C2
ATOM 3194	C LEU 476	29.546	40.108	0.042	1.00	50.42	C2
ATOM 3195	O LEU 476	30.614	40.222	0.646	1.00	50.61	C2
ATOM 3196	N SER 477	29.053	38.922	-0.270	1.00	50.62	C2
ATOM 3197	H SER 477	28.196	38.860	-0.729	1.00	0.00	C2
ATOM 3198	CA SER 477	29.721	37.712	0.125	1.00	51.41	C2
ATOM 3199	CB SER 477	28.778	36.524	-0.051	1.00	53.45	C2
ATOM 3200	CG SER 477	27.732	36.616	0.926	1.00	57.65	C2
ATOM 3201	IG SER 477	27.280	37.462	0.828	1.00	0.00	C2
ATOM 3202	C SER 477	30.978	37.525	-0.681	1.00	50.75	C2
ATOM 3203	O SER 477	31.980	37.143	-0.068	1.00	51.41	C2
ATOM 3204	N GLN 478	31.037	37.788	-1.984	1.00	50.21	C2
ATOM 3205	H GLN 478	30.222	38.056	-2.457	1.00	0.00	C2
ATOM 3206	CA GLN 478	32.307	37.697	-2.715	1.00	51.37	C2
ATOM 3207	CB GLN 478	32.064	37.929	-4.166	1.00	53.65	C2
ATOM 3208	CG GLN 478	31.903	36.570	-4.788	1.00	57.32	C2
ATOM 3209	CD GLN 478	31.354	36.649	-6.160	1.00	60.47	C2
ATOM 3210	OE1 GLN 478	31.999	36.504	-7.205	1.00	62.26	C2
ATOM 3211	NE2 GLN 478	30.045	36.878	-6.167	1.00	62.16	C2
ATOM 3212	IE21 GLN 478	29.569	36.972	-5.317	1.00	0.00	C2
ATOM 3213	IE22 GLN 478	29.641	36.928	-7.054	1.00	0.00	C2
ATOM 3214	C GLN 478	33.398	38.670	-2.249	1.00	50.66	C2
ATOM 3215	O GLN 478	34.584	38.314	-2.217	1.00	50.13	C2
ATOM 3216	N LEU 479	33.045	39.909	-1.859	1.00	48.78	C2
ATOM 3217	H LEU 479	32.131	40.223	-2.039	1.00	0.00	C2
ATOM 3218	CA LEU 479	34.015	40.800	-1.235	1.00	45.87	C2
ATOM 3219	CB LEU 479	33.434	42.141	-0.827	1.00	47.63	C2
ATOM 3220	CG LEU 479	32.853	43.083	-1.818	1.00	49.40	C2
ATOM 3221	CD1 LEU 479	32.596	44.393	-1.078	1.00	48.15	C2
ATOM 3222	CD2 LEU 479	33.779	43.258	-3.000	1.00	48.59	C2
ATOM 3223	C LEU 479	34.505	40.146	0.056	1.00	42.13	C2
ATOM 3224	O LEU 479	35.695	39.955	0.262	1.00	40.90	C2
ATOM 3225	N IIS 480	33.609	39.766	0.950	1.00	49.56	C2
ATOM 3226	H IIS 480	32.658	39.935	0.763	1.00	0.00	C2
ATOM 3227	CA IIS 480	33.979	39.108	2.179	1.00	37.81	C2
ATOM 3228	CB IIS 480	32.742	38.714	2.522	1.00	34.29	C2
ATOM 3229	CG IIS 480	33.094	38.241	4.309	1.00	33.82	C2
ATOM 3230	CD2 IIS 480	33.123	36.932	4.709	1.00	33.44	C2
ATOM 3231	ND1 IIS 480	33.450	38.995	5.344	1.00	34.27	C2
ATOM 3232	ND2 IIS 480	33.505	39.876	5.362	1.00	0.00	C2
ATOM 3233	CE1 IIS 480	33.706	38.223	6.365	1.00	33.80	C2
ATOM 3234	NE2 IIS 480	33.504	36.986	5.965	1.00	37.12	C2
ATOM 3235	IE2 IIS 480	33.637	36.202	6.544	1.00	0.00	C2
ATOM 3236	C IIS 480	34.836	37.860	1.961	1.00	39.08	C2
ATOM 3237	O IIS 480	35.716	37.631	2.791	1.00	40.93	C2
ATOM 3238	N SER 481	34.615	37.029	0.935	1.00	39.24	C2
ATOM 3239	H SER 481	33.900	37.241	0.305	1.00	0.00	C2
ATOM 3240	CA SER 481	35.391	35.818	0.683	1.00	38.17	C2
ATOM 3241	CB SER 481	34.813	34.943	-0.420	1.00	40.42	C2
ATOM 3242	CG SER 481	33.454	34.597	-0.137	1.00	47.61	C2
ATOM 3243	IG SER 481	32.898	35.385	-0.162	1.00	0.00	C2
ATOM 3244	C SER 481	36.724	36.272	0.211	1.00	36.12	C2
ATOM 3245	O SER 481	37.692	35.793	0.765	1.00	36.23	C2
ATOM 3246	N GLY 482	36.786	37.206	-0.744	1.00	36.21	C2
ATOM 3247	H GLY 482	35.956	37.498	-1.168	1.00	0.00	C2
ATOM 3248	CA GLY 482	38.028	37.792	-1.246	1.00	36.50	C2
ATOM 3249	C GLY 482	38.958	38.296	-0.151	1.00	36.14	C2
ATOM 3250	O GLY 482	40.142	37.936	-0.055	1.00	36.65	C2
ATOM 3251	N LEU 483	38.381	39.084	0.750	1.00	34.04	C2
ATOM 3252	H LEU 483	37.445	39.326	0.608	1.00	0.00	C2
ATOM 3253	CA LEU 483	39.073	39.593	1.900	1.00	32.07	C2
ATOM 3254	CB LEU 483	38.134	40.442	2.731	1.00	31.17	C2
ATOM 3255	CG LEU 483	37.535	41.687	2.081	1.00	31.11	C2
ATOM 3256	CD1 LEU 483	36.757	42.411	3.156	1.00	30.82	C2
ATOM 3257	CD2 LEU 483	38.599	42.593	1.480	1.00	29.50	C2
ATOM 3258	C LEU 483	39.600	38.461	2.745	1.00	32.91	C2
ATOM 3259	O LEU 483	40.752	38.498	3.199	1.00	31.45	C2
ATOM 3260	N PHE 484	38.767	37.422	2.925	1.00	34.06	C2
ATOM 3261	H PHE 484	37.900	37.408	2.471	1.00	0.00	C2
ATOM 3262	CA PHE 484	39.105	36.298	3.783	1.00	34.00	C2

L. JOURNA C

ATOM 3263 CB PIIE 484	37.975	35.500	3.925	1.00	37.46	C2	ATOM 3314 CA LEU 489	47.911	34.990	2.099	1.00	25.63	C2
ATOM 3264 CG PIIE 484	38.268	34.183	4.897	1.00	40.86	C2	ATOM 3315 CB LEU 489	47.708	35.570	0.725	1.00	27.66	C2
ATOM 3265 CD1 PIIE 484	38.219	32.884	4.482	1.00	45.62	C2	ATOM 3316 CG LEU 489	46.761	34.755	-0.189	1.00	30.83	C2
ATOM 3266 CD2 PIIE 484	38.528	34.445	6.210	1.00	43.62	C2	ATOM 3317 CD1 LEU 489	46.373	35.506	-1.471	1.00	30.43	C2
ATOM 3267 CE1 PIIE 484	38.421	31.858	5.395	1.00	47.98	C2	ATOM 3318 CD2 LEU 489	47.472	33.454	-0.502	1.00	32.62	C2
ATOM 3268 CE2 PIIE 484	38.731	33.427	7.119	1.00	46.78	C2	ATOM 3319 C LEU 489	48.783	35.936	2.853	1.00	25.28	C2
ATOM 3269 CZ PIIE 484	38.677	32.119	6.720	1.00	48.06	C2	ATOM 3320 O LEU 489	49.973	35.705	2.914	1.00	27.37	C2
ATOM 3270 C PIIE 484	40.245	35.602	3.113	1.00	33.92	C2	ATOM 3321 O LEU 490	48.237	36.935	3.534	1.00	25.79	C2
ATOM 3271 O PIIE 484	41.162	35.289	3.826	1.00	34.25	C2	ATOM 3322 H LEU 490	47.267	37.079	3.515	1.00	0.00	C2
ATOM 3272 N LEU 485	40.326	35.413	1.799	1.00	32.75	C2	ATOM 3323 CA LEU 490	49.072	37.868	4.220	1.00	25.96	C2
ATOM 3273 H LEU 485	39.577	35.717	1.250	1.00	0.00	C2	ATOM 3324 CB LEU 490	48.274	39.139	4.567	1.00	27.96	C2
ATOM 3274 CA LEU 485	41.475	34.778	1.163	1.00	33.74	C2	ATOM 3325 CG LEU 490	48.823	40.131	3.474	1.00	27.89	C2
ATOM 3275 CB LEU 485	41.183	34.629	-0.305	1.00	35.35	C2	ATOM 3326 CD1 LEU 490	46.772	41.019	4.123	1.00	28.63	C2
ATOM 3276 CG LEU 485	42.101	33.962	-1.275	1.00	37.80	C2	ATOM 3327 CD2 LEU 490	49.988	40.942	2.899	1.00	28.15	C2
ATOM 3277 CD1 LEU 485	41.181	33.404	-2.345	1.00	41.44	C2	ATOM 3328 C LEU 490	49.619	37.243	5.459	1.00	27.13	C2
ATOM 3278 CD2 LEU 485	43.125	34.903	-1.899	1.00	40.07	C2	ATOM 3329 O LEU 490	50.740	37.528	5.865	1.00	26.73	C2
ATOM 3279 C LEU 485	42.740	35.585	1.376	1.00	33.95	C2	ATOM 3330 N GLN 491	47.984	36.127	5.799	1.00	0.00	C2
ATOM 3280 O LEU 485	43.766	35.060	1.850	1.00	33.84	C2	ATOM 3331 H GLN 491	49.430	35.809	7.314	1.00	33.01	C2
ATOM 3281 N TYR 486	42.609	36.885	1.034	1.00	33.67	C2	ATOM 3332 CA GLN 491	48.305	35.113	8.027	1.00	38.68	C2
ATOM 3282 H TYR 486	41.757	37.186	0.659	1.00	0.00	C2	ATOM 3333 CB GLN 491	47.856	35.963	9.197	1.00	46.07	C2
ATOM 3283 CA TYR 486	43.662	37.862	1.242	1.00	31.33	C2	ATOM 3334 CG GLN 491	46.348	36.262	9.278	1.00	50.83	C2
ATOM 3284 CB TYR 486	43.210	39.290	0.714	1.00	35.33	C2	ATOM 3335 CD GLN 491	45.965	37.436	9.402	1.00	51.92	C2
ATOM 3285 CG TYR 486	43.300	39.325	-0.825	1.00	33.37	C2	ATOM 3336 OEI GLN 491	45.425	35.294	9.278	1.00	51.67	C2
ATOM 3286 CD1 TYR 486	42.154	39.405	-1.579	1.00	32.79	C2	ATOM 3337 NEI21 GLN 491	45.723	34.353	9.288	1.00	0.00	C2
ATOM 3287 CE1 TYR 486	42.228	39.290	-2.944	1.00	33.73	C2	ATOM 3338 IEI21 GLN 491	44.489	35.560	9.286	1.00	0.00	C2
ATOM 3288 CD2 TYR 486	44.533	39.153	-1.445	1.00	34.59	C2	ATOM 3339 IEI22 GLN 491	50.582	34.867	6.986	1.00	33.58	C2
ATOM 3289 CE2 TYR 486	44.618	39.033	-2.818	1.00	34.63	C2	ATOM 3340 C GLN 491	51.582	34.828	7.715	1.00	34.65	C2
ATOM 3290 CZ TYR 486	43.451	39.096	-3.562	1.00	35.58	C2	ATOM 3341 O GLN 491	50.482	34.191	5.824	1.00	34.15	C2
ATOM 3291 OH TYR 486	43.484	38.880	-4.942	1.00	38.24	C2	ATOM 3342 N ALA 492	49.701	34.382	5.264	1.00	0.00	C2
ATOM 3292 IH TYR 486	42.614	39.086	-5.306	1.00	0.00	C2	ATOM 3343 H ALA 492	51.416	33.177	5.321	1.00	33.64	C2
ATOM 3293 C TYR 486	44.068	37.905	2.697	1.00	27.39	C2	ATOM 3345 CB ALA 492	50.818	32.500	4.081	1.00	31.67	C2
ATOM 3294 O TYR 486	45.258	38.007	2.942	1.00	26.06	C2	ATOM 3346 C ALA 492	52.802	33.678	4.959	1.00	34.79	C2
ATOM 3295 N GLN 487	43.270	37.691	3.708	1.00	26.95	C2	ATOM 3347 O ALA 492	53.789	32.943	4.879	1.00	36.03	C2
ATOM 3296 H GLN 487	42.315	37.545	3.565	1.00	0.00	C2	ATOM 3348 N LEU 493	52.885	34.981	4.728	1.00	35.94	C2
ATOM 3297 CA GLN 487	43.835	37.646	5.031	1.00	28.33	C2	ATOM 3349 H LEU 493	54.139	35.634	4.426	1.00	34.86	C2
ATOM 3298 CB GLN 487	42.690	37.578	6.050	1.00	32.66	C2	ATOM 3350 CA LEU 493	53.127	37.065	2.443	1.00	28.27	C2
ATOM 3299 CG GLN 487	43.092	37.979	7.485	1.00	37.50	C2	ATOM 3351 CB LEU 493	52.715	38.495	2.214	1.00	31.74	C2
ATOM 3300 CD GLN 487	43.966	39.252	7.469	1.00	40.54	C2	ATOM 3352 CG LEU 493	53.977	36.608	1.285	1.00	28.79	C2
ATOM 3301 OEI GLN 487	43.441	40.346	7.292	1.00	40.45	C2	ATOM 3353 CD1 LEU 493	54.879	35.843	5.721	1.00	36.15	C2
ATOM 3302 NEI21 GLN 487	45.305	39.206	7.549	1.00	38.19	C2	ATOM 3354 CD2 LEU 493	55.985	36.374	5.694	1.00	36.70	C2
ATOM 3303 IEI21 GLN 487	45.755	40.057	7.452	1.00	0.00	C2	ATOM 3355 C LEU 493	54.300	35.497	6.855	1.00	38.35	C2
ATOM 3304 IEI22 GLN 487	45.736	38.340	7.702	1.00	0.00	C2	ATOM 3356 O LEU 493	53.395	35.130	6.836	1.00	0.00	C2
ATOM 3305 C GLN 487	44.791	36.455	5.207	1.00	28.53	C2	ATOM 3357 N GLU 494	54.910	35.648	8.157	1.00	43.14	C2
ATOM 3306 O GLN 487	45.774	36.542	5.964	1.00	28.72	C2	ATOM 3358 H GLU 494	55.621	34.340	8.545	1.00	46.61	C2
ATOM 3307 N GLY 488	44.550	35.363	4.454	1.00	28.32	C2	ATOM 3359 CA GLU 494	54.711	33.471	9.419	1.00	53.71	C2
ATOM 3308 H GLY 488	43.799	35.400	3.824	1.00	0.00	C2	ATOM 3360 CB GLU 494	54.195	32.160	8.785	1.00	60.27	C2
ATOM 3309 CA GLY 488	45.291	34.120	4.557	1.00	26.04	C2	ATOM 3361 CG GLU 494	53.146	31.653	9.230	1.00	63.52	C2
ATOM 3310 C GLY 488	46.660	34.264	4.033	1.00	25.75	C2	ATOM 3362 CD GLU 494	54.839	31.630	7.862	1.00	62.76	C2
ATOM 3311 O GLY 488	47.660	33.946	4.712	1.00	25.86	C2	ATOM 3363 OEI GLU 494						
ATOM 3312 N LEU 489	46.655	34.798	2.818	1.00	25.05	C2	ATOM 3364 OEI2 GLU 494						
ATOM 3313 H LEU 489	45.798	35.062	2.416	1.00	0.00	C2							

L. J. LOUVER

ATOM 3365	C	GLU	494	55.865	36.825	8.343	1.00	44.32	C2	ATOM 3416	II	GLY	501	58.808	43.579	8.730	1.00	0.00	C2
ATOM 3366	O	GLU	494	57.055	36.678	8.610	1.00	46.91	C2	ATOM 3417	CA	GLY	501	56.974	43.386	9.734	1.00	39.59	C2
ATOM 3367	N	GLY	495	55.358	38.046	8.114	1.00	44.32	C2	ATOM 3418	C	GLY	501	55.816	44.324	10.092	1.00	39.66	C2
ATOM 3368	II	GLY	495	54.450	38.112	7.753	1.00	0.00	C2	ATOM 3419	O	GLY	501	54.661	44.034	9.777	1.00	40.66	C2
ATOM 3369	CA	GLY	495	56.104	39.272	8.368	1.00	42.36	C2	ATOM 3420	N	PRO	502	55.986	45.462	10.742	1.00	39.90	C2
ATOM 3370	C	GLY	495	57.015	39.695	7.238	1.00	42.33	C2	ATOM 3421	CD	PRO	502	57.227	45.908	11.335	1.00	41.18	C2
ATOM 3371	O	GLY	495	57.397	40.866	7.220	1.00	42.42	C2	ATOM 3422	CA	PRO	502	54.912	46.387	11.045	1.00	38.47	C2
ATOM 3372	N	ILE	496	57.310	38.802	6.279	1.00	41.04	C2	ATOM 3423	CB	PRO	502	55.594	47.494	11.791	1.00	39.23	C2
ATOM 3373	II	ILE	496	56.927	37.906	6.374	1.00	0.00	C2	ATOM 3424	CG	PRO	502	56.989	47.405	11.221	1.00	41.36	C2
ATOM 3374	CA	ILE	496	58.259	38.993	5.192	1.00	41.15	C2	ATOM 3425	C	PRO	502	54.158	46.849	9.817	1.00	37.54	C2
ATOM 3375	CB	ILE	496	57.929	40.216	4.253	1.00	38.60	C2	ATOM 3426	O	PRO	502	52.966	47.139	9.961	1.00	38.36	C2
ATOM 3376	CG2	ILE	496	59.077	40.437	3.248	1.00	37.62	C2	ATOM 3427	N	THR	503	54.728	46.887	8.609	1.00	35.13	C2
ATOM 3377	CG1	ILE	496	56.662	39.964	3.480	1.00	36.39	C2	ATOM 3428	II	THR	503	55.663	46.638	8.449	1.00	0.00	C2
ATOM 3378	CD	ILE	496	56.314	41.071	2.470	1.00	35.27	C2	ATOM 3429	CA	THR	503	53.940	47.283	7.462	1.00	35.09	C2
ATOM 3379	C	ILE	496	59.672	39.203	5.749	1.00	42.91	C2	ATOM 3430	CB	THR	503	54.832	47.376	6.245	1.00	34.48	C2
ATOM 3380	O	ILE	496	60.541	38.396	5.448	1.00	44.22	C2	ATOM 3431	CG1	THR	503	56.025	48.018	6.668	1.00	38.23	C2
ATOM 3381	N	SER	497	59.998	40.228	6.333	1.00	44.31	C2	ATOM 3432	II	THR	503	55.857	48.946	6.845	1.00	0.00	C2
ATOM 3382	II	SER	497	59.297	40.852	6.827	1.00	0.00	C2	ATOM 3433	CG2	THR	503	54.197	48.162	5.126	1.00	35.56	C2
ATOM 3383	CA	SER	497	61.346	40.501	6.992	1.00	44.86	C2	ATOM 3434	C	THR	503	52.836	46.252	7.215	1.00	35.37	C2
ATOM 3384	CB	SER	497	62.204	41.254	5.938	1.00	44.13	C2	ATOM 3435	O	THR	503	51.671	46.552	6.915	1.00	37.11	C2
ATOM 3385	CG	SER	497	62.181	42.673	6.033	1.00	40.74	C2	ATOM 3436	N	LEU	504	53.218	44.996	7.380	1.00	34.02	C2
ATOM 3386	HC	SER	497	62.531	42.964	5.170	1.00	0.00	C2	ATOM 3437	II	LEU	504	54.146	44.799	7.647	1.00	0.00	C2
ATOM 3387	C	SER	497	61.164	41.413	8.185	1.00	45.85	C2	ATOM 3438	CA	LEU	504	52.301	43.912	7.173	1.00	32.50	C2
ATOM 3388	O	SER	497	60.132	42.110	8.288	1.00	47.55	C2	ATOM 3439	CB	LEU	504	53.127	42.650	7.002	1.00	34.78	C2
ATOM 3389	N	PRO	498	62.164	41.490	9.071	1.00	44.96	C2	ATOM 3440	CG	LEU	504	53.464	42.256	5.601	1.00	34.07	C2
ATOM 3390	CI	PRO	498	63.348	40.621	9.126	1.00	42.33	C2	ATOM 3441	CD1	LEU	504	54.163	40.977	5.667	1.00	37.97	C2
ATOM 3391	CA	PRO	498	62.086	42.327	10.250	1.00	44.88	C2	ATOM 3442	CD2	LEU	504	52.254	41.865	4.809	1.00	37.34	C2
ATOM 3392	CB	PRO	498	63.431	42.038	10.885	1.00	45.13	C2	ATOM 3443	C	LEU	504	51.324	43.821	8.328	1.00	29.54	C2
ATOM 3393	CG	PRO	498	63.629	40.581	10.603	1.00	42.00	C2	ATOM 3444	O	LEU	504	50.141	43.562	8.078	1.00	30.40	C2
ATOM 3394	C	PRO	498	61.760	43.799	9.983	1.00	45.22	C2	ATOM 3445	N	ASP	505	51.736	44.106	9.551	1.00	26.09	C2
ATOM 3395	O	PRO	498	61.215	44.446	10.869	1.00	45.24	C2	ATOM 3446	II	ASP	505	52.689	44.269	9.699	1.00	0.00	C2
ATOM 3396	N	GLU	499	62.017	44.314	8.777	1.00	46.16	C2	ATOM 3447	CA	ASP	505	50.798	44.084	10.643	1.00	27.88	C2
ATOM 3397	II	GLU	499	62.362	43.716	8.081	1.00	0.00	C2	ATOM 3448	CB	ASP	505	51.446	44.345	11.926	1.00	29.86	C2
ATOM 3398	CA	GLU	499	61.731	45.699	8.391	1.00	48.06	C2	ATOM 3449	CG	ASP	505	52.500	43.312	12.239	1.00	34.64	C2
ATOM 3399	CB	GLU	499	62.498	46.193	7.155	1.00	52.19	C2	ATOM 3450	OD1	ASP	505	52.663	42.298	11.534	1.00	41.04	C2
ATOM 3400	CG	GLU	499	64.001	46.187	7.100	1.00	57.51	C2	ATOM 3451	OD2	ASP	505	53.179	43.542	13.224	1.00	37.40	C2
ATOM 3401	CD	GLU	499	64.344	44.777	7.076	1.00	60.61	C2	ATOM 3452	C	ASP	505	49.661	45.060	10.568	1.00	28.61	C2
ATOM 3402	OE1	GLU	499	64.755	44.231	8.162	1.00	62.96	C2	ATOM 3453	O	ASP	505	48.566	44.739	11.039	1.00	30.30	C2
ATOM 3403	OE2	GLU	499	64.739	44.234	5.984	1.00	62.79	C2	ATOM 3454	N	THR	506	49.894	46.242	10.002	1.00	28.29	C2
ATOM 3404	C	GLU	499	60.269	45.896	7.981	1.00	46.94	C2	ATOM 3455	II	THR	506	50.823	46.493	9.804	1.00	0.00	C2
ATOM 3405	O	GLU	499	59.600	46.895	8.272	1.00	48.15	C2	ATOM 3456	CA	THR	506	48.860	47.225	9.731	1.00	25.74	C2
ATOM 3406	N	LEU	500	59.806	44.934	7.193	1.00	44.38	C2	ATOM 3457	CB	THR	506	49.497	48.556	9.336	1.00	26.14	C2
ATOM 3407	II	LEU	500	60.351	44.137	7.027	1.00	0.00	C2	ATOM 3458	CG1	THR	506	49.944	49.039	10.588	1.00	31.03	C2
ATOM 3408	CA	LEU	500	58.491	44.997	6.651	1.00	41.08	C2	ATOM 3459	IG1	THR	506	49.243	49.072	11.246	1.00	0.00	C2
ATOM 3409	CB	LEU	500	58.519	44.197	5.445	1.00	41.37	C2	ATOM 3460	CG2	THR	506	48.594	49.517	8.619	1.00	24.46	C2
ATOM 3410	CG	LEU	500	59.303	44.862	4.351	1.00	42.70	C2	ATOM 3461	C	THR	506	48.022	46.735	8.615	1.00	24.00	C2
ATOM 3411	CD1	LEU	500	59.776	43.828	3.351	1.00	43.98	C2	ATOM 3462	O	THR	506	46.871	46.864	8.719	1.00	25.85	C2
ATOM 3412	CD2	LEU	500	58.427	45.874	3.671	1.00	45.04	C2	ATOM 3463	N	THR	507	48.554	46.196	7.525	1.00	23.51	C2
ATOM 3413	C	LEU	500	57.455	44.521	7.628	1.00	40.59	C2	ATOM 3464	II	LEU	507	49.527	46.073	7.453	1.00	0.00	C2
ATOM 3414	O	LEU	500	56.274	44.835	7.463	1.00	40.69	C2	ATOM 3465	CA	LEU	507	47.682	45.770	6.434	1.00	24.85	C2
ATOM 3415	N	GLY	501	57.866	43.835	8.685	1.00	39.37	C2	ATOM 3466	CB	LEU	507	48.574	45.408	5.196	1.00	23.33	C2

ATOM 3467 CG LEU 507	48.010	44.919	3.858	1.00	20.85	C2	ATOM 3518 CA ASP 513	38.374	45.471	9.947	1.00	25.37	C2
ATOM 3468 CD1 LEU 507	46.771	45.650	3.455	1.00	24.13	C2	ATOM 3519 CB ASP 513	38.958	46.787	10.373	1.00	26.38	C2
ATOM 3469 CD2 LEU 507	49.074	45.055	2.842	1.00	20.13	C2	ATOM 3520 CG ASP 513	39.682	46.679	11.712	1.00	32.35	C2
ATOM 3470 C LEU 507	46.766	44.640	6.880	1.00	24.09	C2	ATOM 3521 OD1 ASP 513	40.371	47.644	12.058	1.00	35.00	C2
ATOM 3471 O LEU 507	45.600	44.764	6.541	1.00	23.80	C2	ATOM 3522 OD2 ASP 513	39.580	45.646	12.390	1.00	34.10	C2
ATOM 3472 N GLN 508	47.152	43.618	7.661	1.00	24.01	C2	ATOM 3523 C ASP 513	37.392	45.730	8.846	1.00	24.95	C2
ATOM 3473 H GLN 508	48.112	43.555	7.866	1.00	0.00	C2	ATOM 3524 O ASP 513	36.185	45.868	9.090	1.00	26.92	C2
ATOM 3474 CA GLN 508	46.228	42.625	8.214	1.00	23.71	C2	ATOM 3525 N PHE 514	38.829	45.614	7.475	1.00	0.00	C2
ATOM 3475 CB GLN 508	46.961	41.627	9.036	1.00	23.83	C2	ATOM 3526 CA PHE 514	36.974	45.922	6.530	1.00	24.09	C2
ATOM 3476 CG GLN 508	47.937	40.899	8.173	1.00	31.64	C2	ATOM 3527 CB PHE 514	37.812	46.061	5.266	1.00	18.11	C2
ATOM 3477 CD GLN 508	48.842	40.080	9.054	1.00	34.00	C2	ATOM 3528 CB PHE 514	36.956	46.470	4.072	1.00	17.86	C2
ATOM 3478 OE1 GLN 508	50.031	40.346	9.161	1.00	38.32	C2	ATOM 3529 CG PHE 514	35.715	47.089	4.245	1.00	15.18	C2
ATOM 3479 NE2 GLN 508	48.321	39.090	9.748	1.00	36.30	C2	ATOM 3530 CD1 PHE 514	37.440	46.197	2.804	1.00	13.77	C2
ATOM 3480 HE21 GLN 508	47.373	38.880	9.639	1.00	0.00	C2	ATOM 3531 CD2 PHE 514	34.983	47.419	3.130	1.00	14.53	C2
ATOM 3481 HE22 GLN 508	48.891	38.636	10.406	1.00	0.00	C2	ATOM 3532 CE1 PHE 514	36.693	46.539	1.705	1.00	14.10	C2
ATOM 3482 C GLN 508	45.105	43.123	9.111	1.00	24.24	C2	ATOM 3533 CE2 PHE 514	35.468	47.146	1.868	1.00	10.68	C2
ATOM 3483 O GLN 508	43.978	42.650	9.014	1.00	24.06	C2	ATOM 3534 CZ PHE 514	36.076	44.703	6.450	1.00	29.23	C2
ATOM 3484 N LEU 509	45.375	44.019	10.090	1.00	26.07	C2	ATOM 3535 C PHE 514	34.788	44.828	6.350	1.00	29.80	C2
ATOM 3485 H LEU 509	46.316	44.262	10.222	1.00	0.00	C2	ATOM 3536 O PHE 514	36.604	43.490	6.531	1.00	31.15	C2
ATOM 3486 CA LEU 509	44.378	44.640	10.977	1.00	25.71	C2	ATOM 3537 N ALA 515	37.581	43.450	6.639	1.00	41.00	C2
ATOM 3487 CB LEU 509	44.993	45.555	12.031	1.00	25.60	C2	ATOM 3538 H ALA 515	35.839	42.260	6.416	1.00	32.36	C2
ATOM 3488 CG LEU 509	45.838	44.757	13.042	1.00	29.00	C2	ATOM 3539 CA ALA 515	36.851	41.126	6.402	1.00	37.35	C2
ATOM 3489 CD1 LEU 509	46.658	45.705	13.886	1.00	28.93	C2	ATOM 3540 CB ALA 515	34.801	42.049	7.535	1.00	32.30	C2
ATOM 3490 CD2 LEU 509	44.950	43.919	13.937	1.00	27.94	C2	ATOM 3541 C ALA 515	33.676	41.609	7.331	1.00	32.63	C2
ATOM 3491 C LEU 509	43.465	45.471	10.130	1.00	25.17	C2	ATOM 3542 O ALA 515	35.164	42.457	8.735	1.00	33.01	C2
ATOM 3492 O LEU 509	42.274	45.411	10.408	1.00	27.22	C2	ATOM 3543 N THR 516	36.117	42.578	8.935	1.00	0.00	C2
ATOM 3493 N ASP 510	44.865	46.277	8.930	1.00	0.00	C2	ATOM 3544 H THR 516	34.231	42.566	9.821	1.00	35.18	C2
ATOM 3495 CA ASP 510	42.955	46.898	8.240	1.00	22.66	C2	ATOM 3545 CA THR 516	35.016	43.018	10.988	1.00	35.40	C2
ATOM 3496 CB ASP 510	43.652	47.829	7.306	1.00	25.21	C2	ATOM 3546 CB THR 516	36.505	41.713	10.816	1.00	0.00	C2
ATOM 3497 CG ASP 510	44.316	48.966	8.068	1.00	33.01	C2	ATOM 3548 HGI THR 516	33.140	43.554	9.482	1.00	37.62	C2
ATOM 3498 OD1 ASP 510	45.178	49.621	7.477	1.00	34.78	C2	ATOM 3550 C THR 516	32.005	43.315	9.857	1.00	40.37	C2
ATOM 3499 OD2 ASP 510	43.988	49.209	9.250	1.00	34.44	C2	ATOM 3551 O THR 516	33.387	44.666	8.802	1.00	38.61	C2
ATOM 3500 C ASP 510	42.104	45.980	7.398	1.00	23.72	C2	ATOM 3552 N THR 517	34.291	44.850	8.469	1.00	0.00	C2
ATOM 3501 O ASP 510	40.897	46.220	7.387	1.00	24.80	C2	ATOM 3554 CA THR 517	33.359	45.641	8.512	1.00	38.92	C2
ATOM 3502 N VAL 511	42.632	44.984	6.659	1.00	22.38	C2	ATOM 3555 CB THR 517	33.123	46.903	7.962	1.00	40.46	C2
ATOM 3503 H VAL 511	43.611	44.900	6.620	1.00	0.00	C2	ATOM 3556 OG1 THR 517	33.882	47.429	9.103	1.00	43.22	C2
ATOM 3504 CA VAL 511	41.823	44.010	5.961	1.00	21.89	C2	ATOM 3557 HGI THR 517	34.536	46.815	9.335	1.00	0.00	C2
ATOM 3505 CB VAL 511	42.752	42.924	5.366	1.00	22.71	C2	ATOM 3558 CG2 THR 517	32.232	47.926	7.253	1.00	39.90	C2
ATOM 3506 CG1 VAL 511	41.954	41.756	4.792	1.00	20.43	C2	ATOM 3559 C THR 517	31.343	45.012	7.551	1.00	38.30	C2
ATOM 3507 CG2 VAL 511	43.529	43.524	4.210	1.00	16.19	C2	ATOM 3560 O THR 517	30.137	45.125	7.811	1.00	38.69	C2
ATOM 3508 C VAL 511	40.827	43.403	6.960	1.00	21.92	C2	ATOM 3561 N ILE 518	31.790	44.344	6.466	1.00	37.54	C2
ATOM 3509 O VAL 511	39.625	43.447	6.719	1.00	23.46	C2	ATOM 3562 H ILE 518	32.756	44.386	6.297	1.00	0.00	C2
ATOM 3510 N ALA 512	41.258	43.017	8.163	1.00	20.49	C2	ATOM 3563 CA ILE 518	30.923	43.646	5.510	1.00	16.10	C2
ATOM 3511 H ALA 512	42.216	43.063	8.361	1.00	0.00	C2	ATOM 3565 CB ILE 518	31.699	42.912	4.439	1.00	33.81	C2
ATOM 3512 CA ALA 512	40.388	42.357	9.108	1.00	20.83	C2	ATOM 3566 CG2 ILE 518	30.703	42.202	3.555	1.00	34.46	C2
ATOM 3513 CB ALA 512	41.103	41.974	10.344	1.00	17.89	C2	ATOM 3567 CD ILE 518	32.623	43.842	3.699	1.00	32.91	C2
ATOM 3514 C ALA 512	39.250	43.205	9.550	1.00	23.89	C2	ATOM 3568 C ILE 518	32.019	44.700	2.596	1.00	34.80	C2
ATOM 3515 O ALA 512	38.201	42.668	9.874	1.00	24.61	C2							
ATOM 3516 N ASP 513	39.417	44.539	9.544	1.00	25.96	C2							
ATOM 3517 H ASP 513	40.300	44.888	9.291	1.00	0.00	C2							

FIGURA 5

ATOM 3569	O	IE	518	28.938	41.45	6.205	1.00	39.93	C2
ATOM 3570	N	TRP	519	30.842	41.785	7.179	1.00	38.64	C2
ATOM 3571	H	TRP	519	31.785	41.959	7.361	1.00	0.00	C2
ATOM 3572	CA	TRP	519	30.144	40.784	7.945	1.00	38.15	C2
ATOM 3573	CB	TRP	519	31.124	40.083	8.780	1.00	38.52	C2
ATOM 3574	CG	TRP	519	30.493	38.793	9.255	1.00	42.26	C2
ATOM 3575	CD	TRP	519	29.880	38.578	10.473	1.00	41.70	C2
ATOM 3576	CE	TRP	519	29.437	37.278	10.335	1.00	41.69	C2
ATOM 3577	CE3	TRP	519	29.648	39.282	11.629	1.00	42.26	C2
ATOM 3578	CD1	TRP	519	30.448	37.695	8.419	1.00	42.92	C2
ATOM 3579	NE1	TRP	519	29.788	36.793	9.115	1.00	44.19	C2
ATOM 3580	HE1	TRP	519	29.485	35.935	8.741	1.00	0.00	C2
ATOM 3581	CZ2	TRP	519	28.753	36.671	11.360	1.00	41.91	C2
ATOM 3582	CZ3	TRP	519	28.964	38.666	12.652	1.00	41.77	C2
ATOM 3583	CH2	TRP	519	28.522	37.375	12.515	1.00	41.05	C2
ATOM 3584	C	TRP	519	29.027	41.368	8.815	1.00	39.33	C2
ATOM 3585	O	TRP	519	27.888	40.919	8.726	1.00	38.28	C2
ATOM 3586	N	GLN	520	29.264	42.375	9.650	1.00	41.86	C2
ATOM 3587	H	GLN	520	30.180	42.717	9.700	1.00	0.00	C2
ATOM 3588	CA	GLN	520	28.240	43.016	10.464	1.00	44.63	C2
ATOM 3589	CB	GLN	520	28.691	44.198	11.239	1.00	47.03	C2
ATOM 3590	CG	GLN	520	29.602	43.808	12.360	1.00	54.78	C2
ATOM 3591	CD	GLN	520	29.910	45.009	13.243	1.00	60.14	C2
ATOM 3592	OE1	GLN	520	28.988	45.566	13.854	1.00	61.62	C2
ATOM 3593	NE2	GLN	520	31.172	45.456	13.371	1.00	60.46	C2
ATOM 3594	IE21	GLN	520	31.289	46.260	13.910	1.00	0.00	C2
ATOM 3595	IE22	GLN	520	31.895	44.966	12.932	1.00	0.00	C2
ATOM 3596	C	GLN	520	27.141	43.577	9.621	1.00	46.28	C2
ATOM 3597	O	GLN	520	26.001	43.474	10.059	1.00	48.62	C2
ATOM 3598	N	GLN	521	27.362	44.145	8.442	1.00	46.99	C2
ATOM 3599	H	GLN	521	28.272	44.257	8.092	1.00	0.00	C2
ATOM 3600	CA	GLN	521	26.226	44.638	7.716	1.00	49.02	C2
ATOM 3601	CB	GLN	521	26.632	45.553	6.566	1.00	50.06	C2
ATOM 3602	CG	GLN	521	25.456	46.226	5.790	1.00	50.87	C2
ATOM 3603	CD	GLN	521	24.616	47.278	6.534	1.00	51.82	C2
ATOM 3604	OE1	GLN	521	24.864	47.694	7.671	1.00	52.47	C2
ATOM 3605	NE2	GLN	521	23.577	47.776	5.888	1.00	50.36	C2
ATOM 3606	IE21	GLN	521	23.392	47.455	4.987	1.00	0.00	C2
ATOM 3607	IE22	GLN	521	23.044	48.424	6.390	1.00	0.00	C2
ATOM 3608	C	GLN	521	25.454	43.446	7.155	1.00	50.15	C2
ATOM 3609	O	GLN	521	24.214	43.514	7.177	1.00	51.82	C2
ATOM 3610	N	MIET	522	26.057	42.348	6.668	1.00	49.18	C2
ATOM 3611	H	MIET	522	27.038	42.291	6.888	1.00	0.00	C2
ATOM 3612	CA	MIET	522	25.280	41.727	6.171	1.00	48.22	C2
ATOM 3613	CB	MIET	522	26.185	40.167	5.607	1.00	46.36	C2
ATOM 3614	CG	MIET	522	26.942	40.661	4.412	1.00	44.32	C2
ATOM 3615	SD	MIET	522	27.855	39.435	3.426	1.00	48.35	C2
ATOM 3616	CE	MIET	522	28.795	38.447	4.565	1.00	42.80	C2
ATOM 3617	C	MIET	522	24.453	40.642	7.316	1.00	50.14	C2
ATOM 3618	O	MIET	522	23.380	40.124	7.038	1.00	50.60	C2
ATOM 3619	N	GLU	523	24.848	40.722	8.596	1.00	51.91	C2
ATOM 3620	H	GLU	523	25.766	41.031	8.769	1.00	0.00	C2
ATOM 3621	CA	GLU	523	24.027	40.313	9.718	1.00	54.53	C2
ATOM 3622	CB	GLU	523	24.654	40.486	11.081	1.00	54.00	C2
ATOM 3623	CG	GLU	523	25.732	39.525	11.398	1.00	57.05	C2
ATOM 3624	CD	GLU	523	25.386	38.150	10.888	1.00	61.72	C2
ATOM 3625	OE1	GLU	523	24.515	37.487	11.477	1.00	64.60	C2
ATOM 3626	OE2	GLU	523	25.979	37.773	9.872	1.00	63.19	C2
ATOM 3627	C	GLU	523	22.773	41.116	9.836	1.00	58.29	C2
ATOM 3628	O	GLU	523	21.688	40.538	8.850	1.00	59.32	C2
ATOM 3629	N	ALA	524	22.920	42.432	9.992	1.00	61.41	C2
ATOM 3630	H	ALA	524	23.834	42.798	10.024	1.00	0.00	C2
ATOM 3631	CA	ALA	524	21.815	43.360	10.076	1.00	63.58	C2
ATOM 3632	CB	ALA	524	22.382	44.768	9.992	1.00	64.11	C2
ATOM 3633	C	ALA	524	20.818	43.109	8.946	1.00	64.74	C2
ATOM 3634	O	ALA	524	19.655	42.824	9.206	1.00	65.69	C2
ATOM 3635	N	ALA	525	21.251	43.083	7.693	1.00	66.44	C2
ATOM 3636	H	ALA	525	22.196	43.283	7.516	1.00	0.00	C2
ATOM 3637	CA	ALA	525	20.371	42.789	6.574	1.00	68.58	C2
ATOM 3638	CB	ALA	525	21.117	43.044	5.288	1.00	67.42	C2
ATOM 3639	C	ALA	525	19.841	41.356	6.558	1.00	71.11	C2
ATOM 3640	O	ALA	525	19.116	40.946	5.651	1.00	71.65	C2
ATOM 3641	N	GLY	526	20.257	40.510	7.498	1.00	74.20	C2
ATOM 3642	H	GLY	526	21.019	40.780	8.043	1.00	0.00	C2
ATOM 3643	CA	GLY	526	19.728	39.157	7.653	1.00	76.30	C2
ATOM 3644	C	GLY	526	20.430	38.085	6.842	1.00	78.19	C2
ATOM 3645	O	GLY	526	20.174	36.910	7.094	1.00	79.05	C2
ATOM 3646	N	MIET	527	21.388	38.433	5.970	1.00	80.23	C2
ATOM 3647	H	MIET	527	21.759	39.337	6.075	1.00	0.00	C2
ATOM 3648	CA	MIET	527	22.055	37.489	5.063	1.00	81.73	C2
ATOM 3649	CB	MIET	527	22.771	38.256	3.928	1.00	81.72	C2
ATOM 3650	CG	MIET	527	22.385	39.719	3.720	1.00	83.52	C2
ATOM 3651	SD	MIET	527	23.364	40.523	2.436	1.00	87.64	C2
ATOM 3652	CE	MIET	527	22.600	42.117	2.403	1.00	84.47	C2
ATOM 3653	C	MIET	527	23.078	36.584	5.780	1.00	82.64	C2
ATOM 3654	OT1	MIET	527	22.974	35.357	5.624	1.00	83.38	C2
ATOM 3655	OT2	MIET	527	23.949	37.104	6.500	1.00	82.90	C2
ATOM 3656	CB	MIET	538	47.224	28.531	2.401	1.00	77.43	C3
ATOM 3657	CG	MIET	538	47.397	30.041	2.427	1.00	77.15	C3
ATOM 3658	SD	MIET	538	46.205	30.708	3.604	1.00	79.03	C3
ATOM 3659	CE	MIET	538	44.850	31.067	2.515	1.00	77.20	C3
ATOM 3660	C	MIET	538	48.549	27.839	0.386	1.00	75.32	C3
ATOM 3661	O	MIET	538	49.130	26.745	0.405	1.00	77.11	C3
ATOM 3662	HT1	MIET	538	47.563	26.068	1.449	1.00	0.00	C3
ATOM 3663	HT2	MIET	538	46.638	26.204	0.075	1.00	0.00	C3
ATOM 3664	N	MIET	538	45.873	26.401	1.617	1.00	0.00	C3
ATOM 3665	HT3	MIET	538	47.153	27.940	0.995	1.00	76.57	C3
ATOM 3666	CA	MIET	538	49.089	28.870	-0.224	1.00	72.65	C3
ATOM 3667	N	PRO	539	-48.346	29.821	-1.046	1.00	72.26	C3
ATOM 3668	CA	PRO	539	50.526	29.020	-6.349	1.00	70.34	C3
ATOM 3670	CB	PRO	539	50.677	30.165	-1.096	1.00	71.19	C3



FIGURA 5

ATOM 3671	CG	PRO	539	49.437	30.503	-1.837	1.00	71.52	C3
ATOM 3672	C	PRO	539	51.250	28.931	0.991	1.00	67.83	C3
ATOM 3673	O	PRO	539	50.666	29.294	2.029	1.00	68.05	C3
ATOM 3674	N	ALA	540	52.484	28.417	0.961	1.00	64.48	C3
ATOM 3675	II	ALA	540	52.858	28.098	0.111	1.00	0.00	C3
ATOM 3676	CA	ALA	540	53.389	28.498	2.112	1.00	61.83	C3
ATOM 3677	CB	ALA	540	54.004	27.200	2.619	1.00	63.57	C3
ATOM 3678	C	ALA	540	54.559	29.212	1.496	1.00	58.74	C3
ATOM 3679	O	ALA	540	54.835	29.036	0.301	1.00	58.30	C3
ATOM 3680	N	PIE	541	55.256	30.008	2.292	1.00	55.25	C3
ATOM 3681	II	PIE	541	55.093	30.068	3.257	1.00	0.00	C3
ATOM 3682	CA	PIE	541	56.299	30.814	1.702	1.00	51.38	C3
ATOM 3683	CB	PIE	541	55.964	32.306	1.942	1.00	48.80	C3
ATOM 3684	CG	PIE	541	54.789	32.703	1.058	1.00	45.77	C3
ATOM 3685	CD1	PIE	541	54.992	32.939	-0.279	1.00	44.20	C3
ATOM 3686	CD2	PIE	541	53.507	32.747	1.582	1.00	44.76	C3
ATOM 3687	CE1	PIE	541	53.901	33.207	-1.074	1.00	43.98	C3
ATOM 3688	CE2	PIE	541	52.428	33.018	0.769	1.00	42.86	C3
ATOM 3689	CZ	PIE	541	52.625	33.247	-0.563	1.00	42.52	C3
ATOM 3690	C	PIE	541	57.586	30.364	2.333	1.00	49.80	C3
ATOM 3691	O	PIE	541	58.002	30.807	3.395	1.00	49.55	C3
ATOM 3692	N	ALA	542	58.172	29.442	1.562	1.00	48.21	C3
ATOM 3693	II	ALA	542	57.825	29.298	0.656	1.00	0.00	C3
ATOM 3694	CA	ALA	542	59.326	28.711	1.968	1.00	45.37	C3
ATOM 3695	CB	ALA	542	59.700	27.749	0.898	1.00	45.21	C3
ATOM 3696	C	ALA	542	60.510	29.567	2.266	1.00	44.87	C3
ATOM 3697	O	ALA	542	61.001	29.504	3.374	1.00	46.49	C3
ATOM 3698	N	SER	543	61.013	30.408	1.395	1.00	42.63	C3
ATOM 3699	II	SER	543	60.477	30.685	0.630	1.00	0.00	C3
ATOM 3700	CA	SER	543	62.253	31.108	1.708	1.00	40.31	C3
ATOM 3701	CB	SER	543	63.170	30.861	0.587	1.00	37.74	C3
ATOM 3702	CG	SER	543	62.391	31.181	-0.554	1.00	35.74	C3
ATOM 3703	HG	SER	543	61.824	30.423	-0.751	1.00	0.00	C3
ATOM 3704	C	SER	543	62.087	32.613	1.896	1.00	40.88	C3
ATOM 3705	O	SER	543	61.016	33.115	1.536	1.00	42.63	C3
ATOM 3706	N	ALA	544	63.120	33.383	2.310	1.00	38.84	C3
ATOM 3707	II	ALA	544	63.929	32.951	2.650	1.00	0.00	C3
ATOM 3708	CA	ALA	544	63.035	34.836	2.345	1.00	37.31	C3
ATOM 3709	CB	ALA	544	64.340	35.450	2.808	1.00	35.74	C3
ATOM 3710	C	ALA	544	62.723	35.372	0.947	1.00	37.06	C3
ATOM 3711	O	ALA	544	61.829	36.220	0.820	1.00	38.23	C3
ATOM 3712	N	PIE	545	63.357	34.881	-0.130	1.00	35.72	C3
ATOM 3713	II	PIE	545	64.131	34.298	-0.010	1.00	0.00	C3
ATOM 3714	CA	PIE	545	62.992	35.268	-1.484	1.00	33.66	C3
ATOM 3715	CB	PIE	545	63.738	34.534	-2.593	1.00	29.71	C3
ATOM 3716	CG	PIE	545	63.140	34.742	-3.990	1.00	29.62	C3
ATOM 3717	CD1	PIE	545	62.317	33.788	-4.557	1.00	29.80	C3
ATOM 3718	CD2	PIE	545	63.371	35.915	-4.689	1.00	31.90	C3
ATOM 3719	CE1	PIE	545	61.723	33.984	-5.795	1.00	28.61	C3
ATOM 3720	CE2	PIE	545	62.777	36.113	-5.928	1.00	31.00	C3
ATOM 3721	CZ	PIE	545	61.955	35.150	-6.480	1.00	31.01	C3
ATOM 3722	C	PIE	545	61.543	34.900	-1.667	1.00	34.81	C3
ATOM 3723	O	PIE	545	60.901	35.660	-2.389	1.00	38.88	C3
ATOM 3724	N	GLN	546	60.912	33.847	-1.135	1.00	34.77	C3
ATOM 3725	II	GLN	546	61.396	33.223	-0.558	1.00	0.00	C3
ATOM 3726	CA	GLN	546	59.490	33.637	-1.433	1.00	33.72	C3
ATOM 3727	CB	GLN	546	59.145	32.232	-1.140	1.00	34.85	C3
ATOM 3728	CG	GLN	546	59.582	31.585	-2.444	1.00	42.45	C3
ATOM 3729	CD	GLN	546	59.374	30.085	-2.473	1.00	46.05	C3
ATOM 3730	OE1	GLN	546	59.287	29.472	-1.399	1.00	48.90	C3
ATOM 3731	OE2	GLN	546	59.339	29.442	-3.644	1.00	47.20	C3
ATOM 3732	HE21	GLN	546	59.476	29.948	-4.472	1.00	0.00	C3
ATOM 3733	HE22	GLN	546	59.154	28.481	-3.609	1.00	0.00	C3
ATOM 3734	C	GLN	546	58.504	34.541	-0.729	1.00	31.62	C3
ATOM 3735	O	GLN	546	57.429	34.850	-1.233	1.00	29.88	C3
ATOM 3736	N	ARG	547	58.907	34.929	0.465	1.00	31.09	C3
ATOM 3737	II	ARG	547	59.750	34.566	0.811	1.00	0.00	C3
ATOM 3738	CA	ARG	547	58.160	35.830	1.282	1.00	31.45	C3
ATOM 3739	CB	ARG	547	58.813	35.874	2.601	1.00	31.74	C3
ATOM 3740	CG	ARG	547	57.906	35.224	3.623	1.00	37.02	C3
ATOM 3741	CD	ARG	547	58.344	33.858	4.076	1.00	40.56	C3
ATOM 3742	DE	ARG	547	59.743	34.058	4.345	1.00	47.90	C3
ATOM 3743	IE	ARG	547	60.389	33.924	3.620	1.00	0.00	C3
ATOM 3744	CZ	ARG	547	60.190	34.394	5.543	1.00	49.48	C3
ATOM 3745	NI1	ARG	547	59.361	34.522	6.593	1.00	51.97	C3
ATOM 3746	HI11	ARG	547	58.380	34.356	6.488	1.00	0.00	C3
ATOM 3747	HI12	ARG	547	59.731	34.763	7.491	1.00	0.00	C3
ATOM 3748	HI2	ARG	547	61.464	34.775	5.616	1.00	48.55	C3
ATOM 3749	HI21	ARG	547	62.025	34.803	4.788	1.00	0.00	C3
ATOM 3750	HI22	ARG	547	61.854	35.034	6.501	1.00	0.00	C3
ATOM 3751	C	ARG	547	58.167	37.181	0.590	1.00	32.26	C3
ATOM 3752	O	ARG	547	57.084	37.694	0.317	1.00	34.25	C3
ATOM 3753	N	ARG	548	59.348	37.717	0.205	1.00	31.44	C3
ATOM 3754	II	ARG	548	60.148	37.203	0.444	1.00	0.00	C3
ATOM 3755	CA	ARG	548	59.529	38.980	-0.555	1.00	30.01	C3
ATOM 3756	CB	ARG	548	60.995	39.213	-0.949	1.00	25.42	C3
ATOM 3757	CG	ARG	548	61.820	39.361	0.294	1.00	26.11	C3
ATOM 3758	CD	ARG	548	63.280	39.158	-0.054	1.00	29.34	C3
ATOM 3759	NE	ARG	548	64.044	39.162	1.189	1.00	32.30	C3
ATOM 3760	IE	ARG	548	63.572	38.883	1.995	1.00	0.00	C3
ATOM 3761	CZ	ARG	548	65.344	39.518	1.325	1.00	32.66	C3
ATOM 3762	NI1	ARG	548	66.159	39.923	0.335	1.00	34.98	C3
ATOM 3763	HI11	ARG	548	67.107	40.170	0.533	1.00	0.00	C3
ATOM 3764	HI12	ARG	548	65.812	39.981	-0.600	1.00	0.00	C3
ATOM 3765	NI2	ARG	548	65.837	39.518	2.549	1.00	32.03	C3
ATOM 3766	HI21	ARG	548	66.788	39.783	2.708	1.00	0.00	C3
ATOM 3767	HI22	ARG	548	65.250	39.275	3.321	1.00	0.00	C3
ATOM 3768	C	ARG	548	58.713	38.997	-1.832	1.00	29.81	C3
ATOM 3769	O	ARG	548	57.778	39.790	-1.968	1.00	33.63	C3
ATOM 3770	N	ALA	549	58.979	38.102	-2.761	1.00	27.87	C3
ATOM 3771	II	ALA	549	59.684	37.436	-2.601	1.00	0.00	C3
ATOM 3772	CA	ALA	549	58.227	38.045	-3.984	1.00	27.18	C3



F. J. MARIKA, D.

ATOM	3773	CB	ALA	549	58.797	36.934	-4.857	1.00	28.72	C3
ATOM	3774	C	ALA	549	56.748	37.810	-3.770	1.00	25.91	C3
ATOM	3775	O	ALA	549	55.896	38.337	-4.468	1.00	26.03	C3
ATOM	3776	N	GLY	550	56.421	37.074	-2.748	1.00	26.53	C3
ATOM	3777	H	GLY	550	57.103	36.657	-2.185	1.00	0.00	C3
ATOM	3778	CA	GLY	550	55.055	36.805	-2.457	1.00	26.08	C3
ATOM	3779	C	GLY	550	54.410	38.098	-2.075	1.00	26.94	C3
ATOM	3780	O	GLY	550	53.339	38.380	-2.608	1.00	26.59	C3
ATOM	3781	N	GLY	551	55.073	38.917	-1.234	1.00	27.78	C3
ATOM	3782	H	GLY	551	55.958	38.642	-0.925	1.00	0.00	C3
ATOM	3783	CA	GLY	551	54.540	40.212	-0.779	1.00	26.51	C3
ATOM	3784	C	GLY	551	54.302	41.113	-1.994	1.00	26.82	C3
ATOM	3785	O	GLY	551	53.313	41.852	-2.065	1.00	27.82	C3
ATOM	3786	N	VAL	552	55.154	41.013	-3.012	1.00	25.81	C3
ATOM	3787	H	VAL	552	55.916	40.396	-2.954	1.00	0.00	C3
ATOM	3788	CA	VAL	552	54.952	41.843	-4.176	1.00	28.39	C3
ATOM	3789	CB	VAL	552	56.178	41.743	-5.190	1.00	26.20	C3
ATOM	3790	CG1	VAL	552	55.917	42.391	-6.541	1.00	26.53	C3
ATOM	3791	CG2	VAL	552	57.327	42.546	-4.594	1.00	26.44	C3
ATOM	3792	C	VAL	552	53.650	41.406	-4.820	1.00	29.05	C3
ATOM	3793	O	VAL	552	52.744	42.251	-4.888	1.00	31.68	C3
ATOM	3794	N	LEU	553	53.455	40.120	-5.176	1.00	27.20	C3
ATOM	3795	H	LEU	553	54.172	39.447	-4.908	1.00	0.00	C3
ATOM	3796	CA	LEU	553	52.266	39.705	-5.915	1.00	23.80	C3
ATOM	3797	CB	LEU	553	52.357	38.262	-6.363	1.00	24.86	C3
ATOM	3798	CG	LEU	553	53.432	37.955	-7.357	1.00	23.06	C3
ATOM	3799	CD1	LEU	553	54.073	36.623	-7.092	1.00	24.31	C3
ATOM	3800	CD2	LEU	553	52.794	38.061	-8.703	1.00	21.87	C3
ATOM	3801	C	LEU	553	51.012	39.825	-5.114	1.00	23.72	C3
ATOM	3802	O	LEU	553	49.982	40.138	-5.712	1.00	24.63	C3
ATOM	3803	N	VAL	554	50.962	39.580	-3.803	1.00	24.37	C3
ATOM	3804	H	VAL	554	51.774	39.350	-3.295	1.00	0.00	C3
ATOM	3805	CA	VAL	554	49.472	38.751	-1.802	1.00	26.55	C3
ATOM	3806	CB	VAL	554	50.696	37.933	-1.418	1.00	23.95	C3
ATOM	3807	CG1	VAL	554	48.953	39.614	-0.682	1.00	25.58	C3
ATOM	3808	CG2	VAL	554	49.322	41.175	-2.960	1.00	27.53	C3
ATOM	3809	C	VAL	554	48.142	41.502	-3.192	1.00	27.44	C3
ATOM	3810	O	VAL	554	50.277	42.106	-2.716	1.00	28.04	C3
ATOM	3811	N	ALA	555	51.221	41.831	-2.658	1.00	0.00	C3
ATOM	3812	H	ALA	555	49.956	43.539	-2.509	1.00	28.57	C3
ATOM	3813	CA	ALA	555	51.161	44.427	-2.217	1.00	28.07	C3
ATOM	3814	CB	ALA	555	49.402	44.055	-3.803	1.00	28.12	C3
ATOM	3815	C	ALA	555	48.425	44.803	-3.847	1.00	26.44	C3
ATOM	3816	O	ALA	555	49.985	43.521	-4.839	1.00	30.12	C3
ATOM	3817	N	SER	556	50.781	42.956	-4.710	1.00	0.00	C3
ATOM	3818	H	SER	556	49.548	43.810	-6.152	1.00	30.09	C3
ATOM	3819	CA	SER	556	50.684	43.277	-6.965	1.00	31.42	C3
ATOM	3820	CB	SER	556	50.442	43.338	-8.344	1.00	37.88	C3
ATOM	3821	CG	SER	556	49.966	44.144	-8.576	1.00	0.00	C3
ATOM	3822	HG	SER	556	48.143	43.243	-6.454	1.00	32.78	C3
ATOM	3823	C	SER	556						C3
ATOM	3824	O	SER	556	47.287	43.961	-7.003	1.00	34.56	C3
ATOM	3825	N	IHS	557	47.750	42.019	-6.088	1.00	32.78	C3
ATOM	3826	H	IHS	557	48.350	41.453	-5.560	1.00	0.00	C3
ATOM	3827	CA	IHS	557	46.396	41.605	-6.401	1.00	33.64	C3
ATOM	3828	CB	IHS	557	46.203	40.142	-6.242	1.00	37.88	C3
ATOM	3829	CG	IHS	557	46.986	39.518	-7.348	1.00	42.44	C3
ATOM	3830	CD2	IHS	557	46.694	39.665	-8.675	1.00	43.63	C3
ATOM	3831	ND1	IHS	557	48.108	38.837	-7.209	1.00	45.23	C3
ATOM	3832	HDI	IHS	557	48.641	38.764	-6.385	1.00	0.00	C3
ATOM	3833	CE1	IHS	557	48.524	38.569	-8.414	1.00	46.56	C3
ATOM	3834	NEZ	IHS	557	47.676	39.066	-9.283	1.00	45.62	C3
ATOM	3835	HEZ	IHS	557	47.793	39.018	-10.257	1.00	0.00	C3
ATOM	3836	C	IHS	557	45.383	42.249	-5.520	1.00	32.94	C3
ATOM	3837	O	IHS	557	44.256	42.444	-5.934	1.00	33.05	C3
ATOM	3838	N	LEU	558	45.744	42.534	-4.280	1.00	0.00	C3
ATOM	3839	H	LEU	558	46.657	42.356	-3.986	1.00	0.00	C3
ATOM	3840	CA	LEU	558	44.817	43.125	-3.348	1.00	31.91	C3
ATOM	3841	CB	LEU	558	45.420	43.107	-3.965	1.00	29.25	C3
ATOM	3842	CG	LEU	558	44.605	43.615	-0.818	1.00	26.02	C3
ATOM	3843	CD1	LEU	558	43.279	42.883	-0.742	1.00	25.00	C3
ATOM	3844	CD2	LEU	558	45.496	43.571	0.408	1.00	22.86	C3
ATOM	3845	C	LEU	558	44.527	44.521	-3.783	1.00	32.47	C3
ATOM	3846	O	LEU	558	43.402	44.944	-3.596	1.00	33.97	C3
ATOM	3847	N	GLN	559	45.482	45.231	-4.370	1.00	34.36	C3
ATOM	3848	H	GLN	559	46.386	44.855	-4.406	1.00	0.00	C3
ATOM	3849	CA	GLN	559	45.255	46.569	-4.912	1.00	36.75	C3
ATOM	3850	CB	GLN	559	46.598	47.067	-5.470	1.00	39.63	C3
ATOM	3851	CG	GLN	559	46.707	48.543	-5.875	1.00	42.07	C3
ATOM	3852	CD	GLN	559	46.530	49.618	-4.793	1.00	41.53	C3
ATOM	3853	OEI	GLN	559	45.961	50.687	-5.057	1.00	41.25	C3
ATOM	3854	NEZ	GLN	559	46.951	49.416	-3.561	1.00	37.96	C3
ATOM	3855	HEZ	GLN	559	47.271	48.528	-3.311	1.00	0.00	C3
ATOM	3856	HEZ	GLN	559	47.001	50.190	-2.967	1.00	0.00	C3
ATOM	3857	C	GLN	559	44.142	46.635	-5.976	1.00	35.22	C3
ATOM	3858	O	GLN	559	43.165	47.404	-5.839	1.00	34.99	C3
ATOM	3859	N	SER	560	44.260	45.817	-7.025	1.00	33.46	C3
ATOM	3860	H	SER	560	45.083	45.292	-7.154	1.00	0.00	C3
ATOM	3861	CA	SER	560	43.222	45.683	-8.049	1.00	32.88	C3
ATOM	3862	CB	SER	560	43.693	44.776	-9.088	1.00	34.05	C3
ATOM	3863	CG	SER	560	45.021	45.174	-9.281	1.00	42.40	C3
ATOM	3864	HG	SER	560	45.042	45.996	-9.783	1.00	0.00	C3
ATOM	3865	C	SER	560	41.885	45.133	-7.559	1.00	32.01	C3
ATOM	3866	O	SER	560	40.791	45.582	-7.920	1.00	32.23	C3
ATOM	3867	N	PIE	561	41.969	44.123	-6.710	1.00	29.50	C3
ATOM	3868	H	PIE	561	42.650	43.767	-6.464	1.00	28.17	C3
ATOM	3869	CA	PIE	561	40.803	43.529	-6.118	1.00	28.17	C3
ATOM	3870	CB	PIE	561	41.237	42.541	-5.040	1.00	26.27	C3
ATOM	3871	CG	PIE	561	40.069	41.966	-4.268	1.00	25.68	C3
ATOM	3872	CD1	PIE	561	39.282	40.999	-4.846	1.00	25.44	C3
ATOM	3873	CD2	PIE	561	39.761	42.482	-3.051	1.00	25.45	C3
ATOM	3874	CE1	PIE	561	38.166	40.551	-4.215	1.00	21.49	C3

FIGURA 5

ATOM 3875	CEZ	PIE	S61	38.635	42.027	-2.421	1.00	26.89	3926	C	TYR	S66	34.524	50.696	-6.217	1.00	48.48	C3
ATOM 3876	CZ	PIE	S61	37.853	41.074	-3.008	1.00	24.29	3927	O	TYR	S66	33.545	51.376	-5.950	1.00	46.35	C3
ATOM 3877	C	PIE	S61	39.987	44.645	-5.505	1.00	28.81	3928	N	ALA	S67	34.679	50.115	-7.417	1.00	49.14	C3
ATOM 3878	O	PIE	S61	38.789	44.697	-5.731	1.00	29.31	3929	II	ALA	S67	35.512	49.625	-7.572	1.00	0.00	C3
ATOM 3879	N	LEU	S62	40.672	45.565	-4.797	1.00	28.39	3930	CA	ALA	S67	33.670	50.165	-8.490	1.00	52.09	C3
ATOM 3880	II	LEU	S62	41.643	45.462	-4.707	1.00	0.00	3931	CB	ALA	S67	34.210	49.574	-9.788	1.00	48.37	C3
ATOM 3881	CA	LEU	S62	40.033	46.617	-4.057	1.00	26.51	3932	C	ALA	S67	32.315	49.449	-8.238	1.00	55.31	C3
ATOM 3882	CB	LEU	S62	40.964	47.203	-3.074	1.00	23.80	3933	O	ALA	S67	31.226	50.008	-8.501	1.00	56.87	C3
ATOM 3883	CG	LEU	S62	41.047	46.411	-1.816	1.00	24.85	3934	N	VAL	S68	32.247	48.211	-7.736	1.00	57.66	C3
ATOM 3884	CD1	LEU	S62	42.207	46.868	-1.049	1.00	24.07	3935	II	VAL	S68	33.083	47.729	-7.564	1.00	0.00	C3
ATOM 3885	CD2	LEU	S62	39.794	46.551	-1.008	1.00	25.13	3936	CA	VAL	S68	30.980	47.573	-7.490	1.00	59.61	C3
ATOM 3886	C	LEU	S62	39.586	47.669	-4.988	1.00	29.27	3937	CB	VAL	S68	31.119	46.031	-7.339	1.00	58.96	C3
ATOM 3887	O	LEU	S62	38.580	48.304	-4.681	1.00	29.83	3938	CG1	VAL	S68	31.239	45.508	-5.911	1.00	60.27	C3
ATOM 3888	N	GLU	S63	40.239	47.871	-6.115	1.00	30.88	3939	CG2	VAL	S68	29.851	45.471	-7.922	1.00	60.44	C3
ATOM 3889	H	GLU	S63	41.052	47.368	-6.325	1.00	0.00	3940	C	VAL	S68	30.393	48.177	-6.245	1.00	62.66	C3
ATOM 3890	CA	GLU	S63	39.738	48.908	-6.966	1.00	36.88	3941	O	VAL	S68	29.174	48.154	-6.180	1.00	64.78	C3
ATOM 3891	CB	GLU	S63	40.660	49.142	-8.137	1.00	40.80	3942	N	LEU	S69	31.075	48.737	-5.248	1.00	66.15	C3
ATOM 3892	CG	GLU	S63	41.999	49.628	-7.682	1.00	48.55	3943	II	LEU	S69	32.058	48.719	-5.243	1.00	0.00	C3
ATOM 3893	CD	GLU	S63	43.148	49.277	-8.619	1.00	55.42	3944	CA	LEU	S69	30.359	49.334	-4.123	1.00	69.85	C3
ATOM 3894	OEI	GLU	S63	44.301	49.283	-8.135	1.00	57.39	3945	CB	LEU	S69	31.285	49.858	-3.023	1.00	69.91	C3
ATOM 3895	OEZ	GLU	S63	42.886	48.986	-9.808	1.00	56.44	3946	CG	LEU	S69	32.007	48.887	-2.095	1.00	70.17	C3
ATOM 3896	C	GLU	S63	38.375	48.469	-7.466	1.00	39.02	3947	CD1	LEU	S69	31.039	48.054	-1.286	1.00	70.56	C3
ATOM 3897	O	GLU	S63	37.388	49.170	-7.270	1.00	39.09	3948	CD2	LEU	S69	29.567	50.509	-4.667	1.00	72.09	C3
ATOM 3898	N	VAL	S64	38.289	47.255	-8.030	1.00	42.30	3949	C	LEU	S69	28.365	50.553	-4.425	1.00	73.80	C3
ATOM 3899	II	VAL	S64	39.107	46.714	-8.074	1.00	0.00	3950	O	LEU	S69	30.180	51.391	-5.479	1.00	75.95	C3
ATOM 3900	CA	VAL	S64	37.052	46.683	-8.558	1.00	41.84	3951	N	ARG	S70	31.153	51.299	-5.580	1.00	0.00	C3
ATOM 3901	CB	VAL	S64	37.333	45.255	-9.041	1.00	42.27	3952	II	ARG	S70	29.510	52.498	-6.173	1.00	78.78	C3
ATOM 3902	CG1	VAL	S64	36.055	44.538	-9.435	1.00	41.17	3953	CA	ARG	S70	30.399	53.068	-7.308	1.00	80.07	C3
ATOM 3903	CG2	VAL	S64	38.283	45.348	-10.241	1.00	42.11	3954	CB	ARG	S70	29.658	54.222	-7.997	1.00	84.16	C3
ATOM 3904	C	VAL	S64	36.030	46.709	-7.442	1.00	41.68	3955	CG	ARG	S70	29.976	54.744	-9.417	1.00	85.66	C3
ATOM 3905	O	VAL	S64	34.892	47.015	-7.697	1.00	42.34	3956	CD	ARG	S70	28.892	55.690	-9.737	1.00	85.67	C3
ATOM 3906	N	SER	S65	36.419	46.501	-6.206	1.00	42.75	3957	NE	ARG	S70	27.971	55.354	-9.727	1.00	0.00	C3
ATOM 3907	H	SER	S65	37.333	46.173	-6.063	1.00	0.00	3958	IE	ARG	S70	29.051	56.991	-10.026	1.00	85.06	C3
ATOM 3908	CA	SER	S65	35.562	46.602	-5.064	1.00	44.85	3959	CZ	ARG	S70	30.240	57.590	-10.082	1.00	84.43	C3
ATOM 3909	CB	SER	S65	36.344	46.013	-3.894	1.00	46.54	3960	NI1	ARG	S70	31.069	57.056	-9.908	1.00	0.00	C3
ATOM 3910	CG	SER	S65	35.590	45.714	-2.731	1.00	51.75	3961	NI11	ARG	S70	30.295	58.561	-10.314	1.00	0.00	C3
ATOM 3911	OG	SER	S65	35.060	46.481	-2.491	1.00	0.00	3962	NI12	ARG	S70	27.958	57.736	-10.154	1.00	84.57	C3
ATOM 3912	C	SER	S65	35.167	48.063	-4.871	1.00	45.70	3963	NI2	ARG	S70	27.059	57.316	-10.030	1.00	0.00	C3
ATOM 3913	O	SER	S65	34.038	48.287	-4.446	1.00	46.87	3964	NI21	ARG	S70	28.042	58.708	-10.375	1.00	0.00	C3
ATOM 3914	N	TYR	S66	35.965	49.093	-5.146	1.00	47.59	3965	NI22	ARG	S70	28.201	52.009	-6.812	1.00	79.92	C3
ATOM 3915	H	TYR	S66	36.893	48.908	-5.386	1.00	0.00	3966	C	ARG	S70	27.107	52.565	-6.709	1.00	79.61	C3
ATOM 3916	CA	TYR	S66	35.518	50.474	-5.086	1.00	49.68	3967	O	ARG	S70	28.362	50.900	-7.511	1.00	81.35	C3
ATOM 3917	CB	TYR	S66	36.765	51.362	-5.164	1.00	56.17	3968	N	IIIS	S71	29.214	50.417	-7.440	1.00	0.00	C3
ATOM 3918	CG	TYR	S66	36.715	52.622	-6.007	1.00	64.64	3969	H	IIIS	S71	27.247	50.306	-8.197	1.00	82.75	C3
ATOM 3919	CD1	TYR	S66	37.264	52.538	-7.278	1.00	69.53	3970	CA	IIIS	S71	27.882	49.274	-9.167	1.00	83.42	C3
ATOM 3920	CE1	TYR	S66	37.212	53.613	-8.151	1.00	73.71	3971	CB	IIIS	S71	28.633	50.029	-10.280	1.00	85.08	C3
ATOM 3921	CD2	TYR	S66	36.109	53.797	-5.569	1.00	67.98	3972	CG	IIIS	S71	28.921	49.529	-11.532	1.00	85.81	C3
ATOM 3922	CE2	TYR	S66	36.048	54.888	-6.441	1.00	72.92	3973	CD2	IIIS	S71	29.074	51.303	-10.268	1.00	86.25	C3
ATOM 3923	CZ	TYR	S66	36.599	54.787	-7.735	1.00	75.29	3974	ND1	IIIS	S71	29.080	51.900	-9.489	1.00	0.00	C3
ATOM 3924	O11	TYR	S66	36.538	55.838	-8.652	1.00	77.42	3975	I1D1	IIIS	S71	29.595	51.595	-11.439	1.00	86.01	C3
ATOM 3925	III	TYR	S66	36.905	55.565	-9.494	1.00	0.00	3976	CE1	IIIS	S71						C3

F.IGURA 5

ATOM 3977	NEZ IIS 571	29.494	50.518	-12.187	1.00	86.28	C3	ATOM 4028	I1 I2O 622	168.347	14.215	1.00	0.00	W	
ATOM 3978	IIEZ IIS 571	29.801	50.468	-13.119	1.00	0.00	C3	ATOM 4029	I12 I2O 622	24.469	31.428	13.112	1.00	0.00	W
ATOM 3979	C IIS 571	26.225	49.759	-7.195	1.00	83.31	C3	ATOM 4030	O12 I2O 623	20.791	28.583	14.218	1.00	50.17	W
ATOM 3980	O IIS 571	25.075	50.194	-7.301	1.00	83.11	C3	ATOM 4031	I1 I2O 623	20.499	28.803	13.325	1.00	0.00	W
ATOM 3981	N LEU 572	26.540	48.963	-6.158	1.00	84.06	C3	ATOM 4032	I2 I2O 623	19.939	28.549	14.688	1.00	0.00	W
ATOM 3982	I LEU 572	27.474	48.824	-5.915	1.00	0.00	C3	ATOM 4033	O12 I2O 625	22.680	78.881	2.761	1.00	40.48	W
ATOM 3983	CA LEU 572	25.527	48.457	-5.241	1.00	83.71	C3	ATOM 4034	I1 I2O 625	21.938	78.856	3.375	1.00	0.00	W
ATOM 3984	CB LEU 572	26.085	47.267	-4.454	1.00	83.57	C3	ATOM 4035	I2 I2O 625	22.266	79.246	1.970	1.00	0.00	W
ATOM 3985	CG LEU 572	25.439	45.884	-4.721	1.00	83.79	C3	ATOM 4036	O12 I2O 626	39.689	36.486	9.730	1.00	23.36	W
ATOM 3986	CD1 LEU 572	25.783	45.386	-6.127	1.00	84.08	C3	ATOM 4037	I1 I2O 626	39.090	35.724	9.672	1.00	0.00	W
ATOM 3987	CD2 LEU 572	25.958	44.866	-3.714	1.00	84.08	C3	ATOM 4038	I2 I2O 626	39.627	36.872	8.853	1.00	0.00	W
ATOM 3988	C LEU 572	24.997	49.511	-4.261	1.00	84.78	C3	ATOM 4039	O12 I2O 627	42.035	78.320	5.697	1.00	46.19	W
ATOM 3989	O LEU 572	24.265	49.192	-3.295	1.00	84.85	C3	ATOM 4040	I1 I2O 627	42.416	77.450	5.832	1.00	0.00	W
ATOM 3990	N ALA 573	25.349	50.796	-4.483	1.00	85.56	C3	ATOM 4041	I2 I2O 627	41.243	78.146	5.181	1.00	0.00	W
ATOM 3991	H ALA 573	26.020	50.980	-5.174	1.00	0.00	C3	ATOM 4042	O12 I2O 631	47.533	32.209	5.809	1.00	0.00	W
ATOM 3992	CA ALA 573	24.822	51.925	-3.771	1.00	85.90	C3	ATOM 4043	I1 I2O 631	47.442	30.713	5.714	1.00	0.00	W
ATOM 3993	CB ALA 573	25.600	53.207	-3.970	1.00	85.79	C3	ATOM 4044	I2 I2O 631	24.043	65.423	-0.336	1.00	73.38	W
ATOM 3994	C ALA 573	23.373	52.245	-4.057	1.00	87.21	C3	ATOM 4045	O12 I2O 636	24.179	65.781	-1.228	1.00	0.00	W
ATOM 3995	OT1 ALA 573	22.610	52.413	-3.099	1.00	88.33	C3	ATOM 4046	I1 I2O 636	23.469	66.096	0.054	1.00	0.00	W
ATOM 3996	OT2 ALA 573	23.022	52.309	-5.248	1.00	88.34	C3	ATOM 4047	I2 I2O 636	38.984	67.955	-11.226	1.00	29.97	W
ATOM 3997	O12 H2O 603	26.735	24.280	5.161	1.00	27.42	W	ATOM 4048	O12 I2O 638	38.283	67.402	-11.580	1.00	0.00	W
ATOM 3998	I1 H2O 603	27.332	24.335	4.407	1.00	0.00	W	ATOM 4049	I1 I2O 638	27.930	66.675	-7.733	1.00	43.40	W
ATOM 3999	I2 H2O 603	26.288	23.435	4.992	1.00	0.00	W	ATOM 4050	I2 I2O 639	28.192	67.028	-6.876	1.00	0.00	W
ATOM 4000	O12 H2O 605	47.880	37.960	12.073	1.00	56.30	W	ATOM 4051	O12 I2O 639	50.619	62.802	0.813	1.00	36.55	W
ATOM 4001	I1 H2O 605	46.980	37.858	11.753	1.00	40.04	W	ATOM 4052	I1 I2O 643	51.575	62.904	0.824	1.00	0.00	W
ATOM 4002	I2 H2O 605	40.001	49.224	7.214	1.00	0.00	W	ATOM 4053	I2 I2O 643	50.301	63.665	0.525	1.00	0.00	W
ATOM 4003	O12 H2O 607	40.471	48.761	7.909	1.00	0.00	W	ATOM 4054	O12 I2O 646	62.897	38.367	3.759	1.00	73.55	W
ATOM 4004	I1 H2O 607	40.123	48.642	6.457	1.00	0.00	W	ATOM 4055	I1 I2O 646	62.414	38.098	2.978	1.00	0.00	W
ATOM 4005	I2 H2O 607	59.883	42.530	-9.698	1.00	38.90	W	ATOM 4056	I2 I2O 646	62.244	38.247	4.461	1.00	0.00	W
ATOM 4006	O12 H2O 610	60.512	41.833	-9.477	1.00	0.00	W	ATOM 4057	O12 I2O 646	29.587	68.480	-9.555	1.00	65.67	W
ATOM 4007	I1 H2O 610	59.189	42.046	-10.160	1.00	0.00	W	ATOM 4058	I1 I2O 646	28.846	68.630	-10.148	1.00	0.00	W
ATOM 4008	I2 H2O 610	57.178	35.940	-14.220	1.00	34.63	W	ATOM 4059	I2 I2O 650	29.180	67.844	-8.936	1.00	0.00	W
ATOM 4009	O12 H2O 611	57.174	36.545	-14.974	1.00	0.00	W	ATOM 4060	O12 I2O 650	51.408	56.331	-4.056	1.00	62.90	W
ATOM 4010	I1 H2O 611	57.989	36.211	-13.757	1.00	0.00	W	ATOM 4061	I1 I2O 650	50.718	56.353	3.365	1.00	0.00	W
ATOM 4011	I2 H2O 611	25.793	27.337	19.130	1.00	29.21	W	ATOM 4062	I2 I2O 652	51.052	55.671	4.648	1.00	0.00	W
ATOM 4012	O12 H2O 612	26.709	27.661	19.145	1.00	0.00	W	ATOM 4063	O12 I2O 652	49.404	56.022	2.161	1.00	51.28	W
ATOM 4013	I1 H2O 612	25.762	26.792	19.929	1.00	0.00	W	ATOM 4064	I1 I2O 652	49.442	55.351	1.474	1.00	0.00	W
ATOM 4014	I2 H2O 612	29.766	34.284	9.444	1.00	45.03	W	ATOM 4065	I2 I2O 652	49.323	56.829	1.630	1.00	0.00	W
ATOM 4015	O12 H2O 615	30.017	34.618	10.308	1.00	0.00	W	ATOM 4066	O12 I2O 653	68.215	42.294	-2.563	1.00	40.77	W
ATOM 4016	I1 H2O 615	29.113	33.592	9.660	1.00	0.00	W	ATOM 4067	I1 I2O 653	68.347	41.745	-1.777	1.00	0.00	W
ATOM 4017	I2 H2O 615	37.316	40.012	10.872	1.00	35.21	W	ATOM 4068	I2 I2O 653	68.189	43.181	-2.190	1.00	0.00	W
ATOM 4018	O12 H2O 617	36.600	40.017	11.519	1.00	0.00	W	ATOM 4069	O12 I2O 654	66.374	40.425	-2.489	1.00	42.31	W
ATOM 4019	I1 H2O 617	37.944	39.376	11.259	1.00	0.00	W	ATOM 4070	I1 I2O 654	66.936	41.162	-2.766	1.00	0.00	W
ATOM 4020	I2 H2O 617	40.370	52.041	-7.387	1.00	29.62	W	ATOM 4071	I2 I2O 654	66.966	41.162	-2.766	1.00	0.00	W
ATOM 4021	O12 H2O 619	40.672	52.724	-7.052	1.00	0.00	W	ATOM 4072	O12 I2O 655	66.936	41.162	-2.766	1.00	0.00	W
ATOM 4022	I1 H2O 619	39.505	51.810	-7.052	1.00	0.00	W	ATOM 4073	I1 I2O 655	66.936	41.162	-2.766	1.00	0.00	W
ATOM 4023	I2 H2O 619	27.903	32.440	10.664	1.00	39.99	W	ATOM 4074	I2 I2O 655	66.927	41.428	-5.011	1.00	44.08	W
ATOM 4024	O12 H2O 621	27.553	33.207	11.141	1.00	0.00	W	ATOM 4075	O12 I2O 656	66.207	42.071	-4.989	1.00	0.00	W
ATOM 4025	I1 H2O 621	27.929	31.808	11.398	1.00	0.00	W	ATOM 4076	I1 I2O 656	67.542	41.824	-4.374	1.00	0.00	W
ATOM 4026	I2 H2O 621	25.057	31.972	13.675	1.00	32.70	W	ATOM 4077	I2 I2O 656	40.371	57.111	5.750	1.00	66.56	W
ATOM 4027	O12 H2O 622							ATOM 4078	O12 I2O 657						

FIGURA 5

ATOM	4079	H1	H2O	657	39.958	5.259	5.613	1.00	0.00	W
ATOM	4080	H2	H2O	657	-40.021	57.651	5.014	1.00	0.00	W
ATOM	4081	OH2	H2O	658	-48.780	47.580	-3.122	1.00	52.09	W
ATOM	4082	H1	H2O	658	48.811	46.671	-3.438	1.00	0.00	W
ATOM	4083	H2	H2O	658	49.568	47.955	-3.542	1.00	0.00	W
ATOM	4084	OH2	H2O	663	29.095	62.889	1.825	1.00	39.23	W
ATOM	4085	H1	H2O	663	29.380	62.827	2.739	1.00	0.00	W
ATOM	4086	H2	H2O	663	28.377	63.526	1.887	1.00	0.00	W
ATOM	4087	OH2	H2O	664	27.132	25.640	7.430	1.00	50.65	W
ATOM	4088	H1	H2O	664	26.870	24.838	7.876	1.00	0.00	W
ATOM	4089	H2	H2O	664	27.001	25.362	6.496	1.00	0.00	W
ATOM	4090	OH2	H2O	665	23.367	30.554	12.167	1.00	49.69	W
ATOM	4091	H1	H2O	665	24.026	30.006	11.707	1.00	0.00	W
ATOM	4092	H2	H2O	665	22.941	31.016	11.438	1.00	0.00	W
ATOM	4093	OH2	H2O	666	46.015	32.192	10.179	1.00	66.86	W
ATOM	4094	H1	H2O	666	46.060	31.519	9.497	1.00	0.00	W
ATOM	4095	H2	H2O	666	45.411	31.827	10.833	1.00	0.00	W
ATOM	4096	OH2	H2O	667	38.943	37.883	11.978	1.00	47.87	W
ATOM	4097	H1	H2O	667	39.367	37.487	11.188	1.00	0.00	W
ATOM	4098	H2	H2O	667	38.521	37.114	12.362	1.00	0.00	W
ATOM	4099	OH2	H2O	671	33.437	58.101	2.269	1.00	46.65	W
ATOM	4100	H1	H2O	671	33.555	57.162	2.433	1.00	0.00	W
ATOM	4101	H2	H2O	671	33.962	58.514	2.961	1.00	0.00	W
ATOM	4102	OH2	H2O	672	27.551	31.314	20.022	1.00	30.15	W
ATOM	4103	H1	H2O	672	27.929	32.042	20.533	1.00	0.00	W
ATOM	4104	H2	H2O	672	26.845	31.764	19.552	1.00	0.00	W
ATOM	4105	OH2	H2O	673	25.714	36.908	21.385	1.00	36.95	W
ATOM	4106	H1	H2O	673	24.806	37.123	21.637	1.00	0.00	W
ATOM	4107	H2	H2O	673	25.599	36.284	20.654	1.00	0.00	W
ATOM	4108	OH2	H2O	674	38.244	66.897	12.076	1.00	57.36	W
ATOM	4109	H1	H2O	674	37.773	67.536	12.626	1.00	0.00	W
ATOM	4110	H2	H2O	674	38.153	66.104	12.618	1.00	0.00	W
ATOM	4111	OH2	H2O	675	35.762	36.553	-3.986	1.00	58.40	W
ATOM	4112	H1	H2O	675	35.600	37.449	-3.677	1.00	0.00	W
ATOM	4113	H2	H2O	675	35.549	36.642	-4.923	1.00	0.00	W
ATOM	4114	OH2	H2O	676	30.689	32.814	25.675	1.00	59.30	W
ATOM	4115	H1	H2O	676	30.093	33.571	25.680	1.00	0.00	W
ATOM	4116	H2	H2O	676	31.550	33.214	25.540	1.00	0.00	W
END										

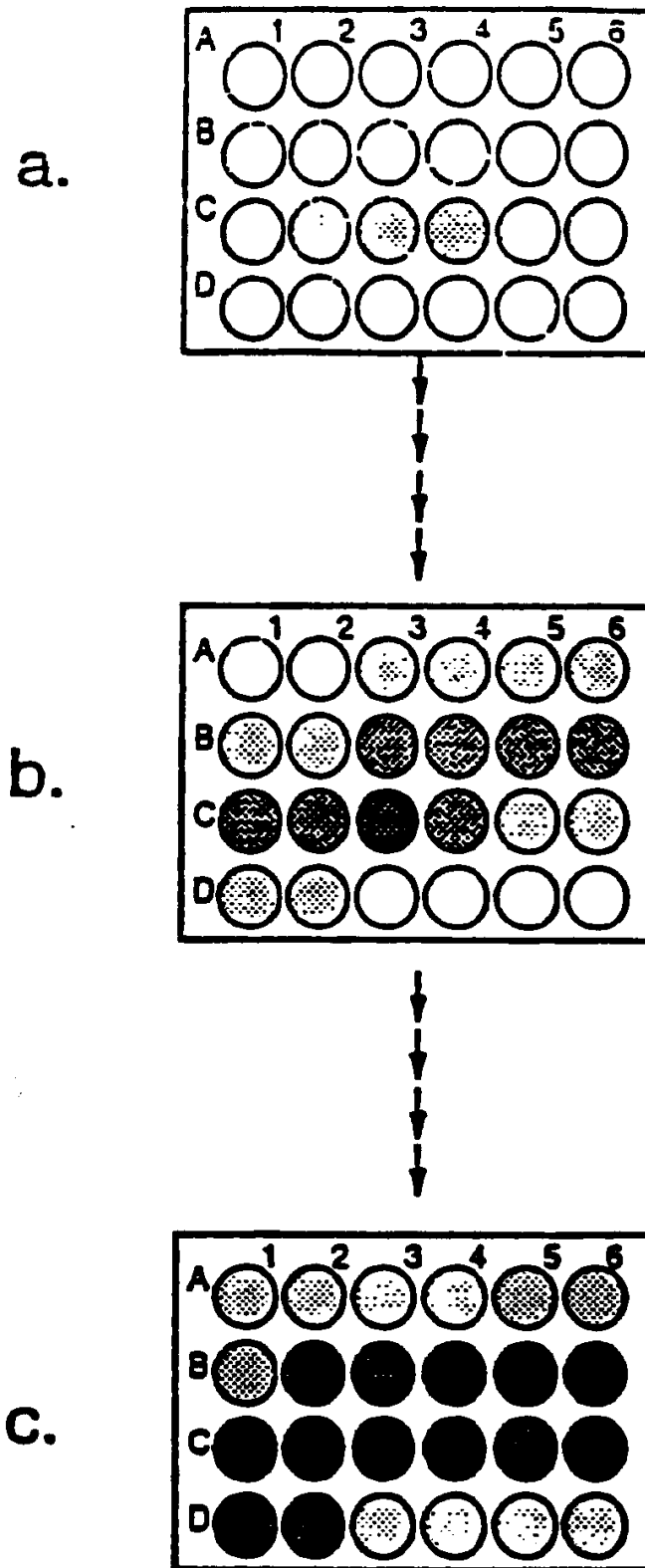


FIGURA 6