

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 148**

51 Int. Cl.:

A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.11.2009 PCT/US2009/063456**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2010 WO10054126**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2009 E 09760375 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017 EP 2352492**

54 Título: **Moduladores de Moléculas Pequeñas de Regulación Epigenética y sus Aplicaciones Terapéuticas**

30 Prioridad:

29.09.2009 US 246934 P
05.11.2008 US 111689 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.07.2017

73 Titular/es:

UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA
(100.0%)
1975 Zonal Avenue
Los Angeles, CA 90089-0071, US

72 Inventor/es:

CHEN, LIN;
JAYATHILAKA, NIMANTHI;
HAN, AIDONG y
PETASIS, NICOS, A.

74 Agente/Representante:

LLAGOSTERA SOTO, María Del Carmen

ES 2 622 148 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

Moduladores de Moléculas Pequeñas de Regulación Epigenética y sus Aplicaciones Terapéuticas

Descripción

DECLARACIÓN RELATIVA A LA INVESTIGACIÓN Y EL DESARROLLO PATROCINADOS POR FONDOS FEDERALES

Esta invención se realizó con el apoyo en parte de las siguientes subvenciones de NIH R21AI49905, RO1HL076334 y RC1DA028790. Por lo tanto, el gobierno de EE.UU. posee ciertos derechos.

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere en general al campo de la medicina molecular. En particular, la invención pertenece a compuestos tal como se describen en las reivindicaciones adjuntas (1) para su utilización como un medicamento o (2) para su utilización en un método para el tratamiento de una enfermedad seleccionada a partir de un grupo que consiste en hipertrofia cardíaca, enfermedades del corazón, rechazo a trasplantes, enfermedades autoinmunes, deficiencia inmunitaria, autismo e inflamación.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención se refiere al uso de moléculas pequeñas para modular las funciones de factores de transcripción que están asociados con ciertas enfermedades. Los factores de transcripción son proteínas que se unen a secuencias de ADN específicas y regulan la expresión génica directamente o a través de proteínas asociadas tales como co-activadores y co-represores o reclutando enzimas modificadoras de histonas tales como las histonas acetiltransferasas (HAT) e histona desacetilasas (HDAC). Los factores de transcripción desempeñan un papel clave en muchos procesos biológicos, asegurando el nivel adecuado de expresión génica. También pueden asociarse con ciertos estados patológicos, si su capacidad para regular la transcripción se modifica de manera aberrante. La identificación y desarrollo de moléculas pequeñas que pueden modular selectivamente la función de ciertos factores de transcripción, por lo tanto, puede conducir a aplicaciones terapéuticas potencialmente nuevas. Esta invención se basa en dos ideas básicas. Una es desarrollar moléculas pequeñas que se unen a factores de transcripción específicos como MEF2, FOXP3 y GATA3 y modular su interacción con los co-activadores y co-represores de la transcripción. La otra es desarrollar moléculas pequeñas para bloquear el reclutamiento de HAT (como p300 y CBP) y HDAC y otras enzimas modificadoras de histonas (como las histonas metiltransferasas y desmetilasas, ADN metiltransferasas) y maquinarias de remodelación de la cromatina para regiones específicas de la cromatina.

En particular, esta invención se refiere al factor 2 de mejora de miocitos (MEF2) que desempeña papeles críticos en el desarrollo y en las respuestas adaptativas de los sistemas muscular, inmunológico y nervioso (Flavell et al., 2006, Kim et al., 2008, Mao et al., 1999, McKinsey et al., 2002, Pan et al., 2004, Pothhoff y Olson, 2007, Youn y Liu, 2000, Youn et al., 1999). MEF2 ha estado implicado como un regulador clave de las respuestas hipertróficas en las células del músculo cardíaco. La hipertrofia cardíaca inducida por estímulos patológicos puede conducir a la insuficiencia cardíaca en muchas formas de enfermedades cardiovasculares.

El MEF2 define generalmente una familia de factores de transcripción con cuatro miembros: MEF2A, MEF2B, MEF2C y MEF2D. La importancia de su función se ha demostrado en detalle mediante el uso de la genética murina y de *Drosophila* (Pothhoff y Olson, 2007). El MEF2, en los músculos esqueléticos donde se identificó inicialmente, junto con factores de transcripción hélice-bucle-hélice miogénicos básicos como MyoD, promueve y mantiene la miogénesis (Molkentin y Olson, 1996). El MEF2A, un miembro de la familia MEF2, ha sido acuñado recientemente como el "gen del ataque cardíaco" porque una mutación en esta proteína está relacionada con la enfermedad arterial coronaria (CAD) y el infarto de miocardio (MI) (Wang et al. Estos hallazgos subyacen en un papel crítico del MEF2 en las enfermedades del corazón humano (Kim et al., 2008; Zhang et al., 2002).

Actualmente se sabe que el MEF2 es un factor transcripcional general en muchos otros tipos de células. Por ejemplo, el MEF2 es uno de los factores transcripcionales importantes para mediar la señalización del calcio en el desarrollo del sistema linfático (Pan et al., 2004; Youn y Liu, 2000; Youn et al., 1999). El MEF2 regula la expresión de las citoquinas y las respuestas inmunes. El MEF2 también regula los programas de transcripción subyacentes a la supervivencia neuronal y la remodelación sináptica (Chen y Cepko, 2009; Flavell et al., 2006; Flavell y Greenberg, 2008; Flavell et al., 2008; Mao et al., 1999; Morrow et al., 2008; Shalizi et al., 2006, Shalizi y Bonni, 2005, Yang et al., 2009). Estas observaciones sugieren que las moléculas pequeñas que modulan la función de MEF2 podrían tener un efecto terapéutico en la hipertrofia cardíaca y la insuficiencia cardíaca, las enfermedades autoinmunes y el rechazo de trasplantes, las

enfermedades neurodegenerativas y el deterioro patológico del aprendizaje y la memoria (Fischer et al., 2007; Stefanko et al. 2009).

Dentro de las células, la acción de MEF2 incluye tres etapas distintas: (i) represión transcripcional; (ii) de-represión dependiente del calcio; y (iii) activación de la transcripción. La represión transcripcional por medio de MEF2 depende de su asociación con una variedad de co-represores transcripcionales con actividad intrínseca o asociada de histona desacetilasa (HDAC). En las células T, los MEF2 se unen a Cabin1, que a su vez se asocian con HDAC de clase I como HDAC1, HDAC2 y HDAC3 (Youn y Liu, 2000). En las células musculares, el MEF2 se une directamente a HDAC de clase II como HDAC4, HDAC5 y HDAC9 e inhibe la expresión de genes específicos implicados en el desarrollo y las respuestas adaptativas del músculo (Chan et al., 2003; Gregoire et al., 2006; Gregoire y Yang, 2005, McKinsey et al., 2001, 2002, Miska et al., 1999, Sparrow et al., 1999). Los ratones cuyo HDAC5 o HDAC9 ha sido eliminado mostraron una mayor sensibilidad a los estímulos hipertróficos, lo que sugiere papeles importantes del HDAC de clase II en la hipertrofia del corazón (Potthoff y Olson, 2007). Estos y otros datos indican que el MEF2 y las histona desacetilasas de clase II (HDAC), y en particular HDAC5 y HDAC9, son mediadores clave de señales hipertróficas en cardiomiocitos. Amplios datos han sugerido que la vía MEF2/HDAC de Clase II es un objetivo terapéutico potencial para la hipertrofia del corazón.

En respuesta a señales de calcio específicas, Cabin1 y HDAC se eliminan de MEF2 (Potthoff y Olson, 2007). A continuación MEF2 recluta co-activadores tales como p300 y CBP para activar programas distintos por asociación con una variedad de activadores y co-activadores transcripcionales (McKinsey et al., 2001, Sartorelli et al., 1997, Slepak et al., 2001; Wei et al., 2008). Se ha demostrado que un pequeño aumento de p300 es necesario y suficiente para inducir la hipertrofia cardíaca dependiente de MEF2. El MEF2 tiene una región N-terminal altamente conservada (residuos 2-93), que consiste en los bien caracterizados MADS-box y un dominio específico de MEF2 (Shore y Sharrocks, 1995). El dominio MADS-box/MEF2 es notablemente rico en función, unión por mediación de ADN, dimerización e interacciones proteína-proteína con una gran cantidad de socios de transcripción de MEF2 (McKinsey et al., 2001, 2002), incluyendo Cabin1, HDAC de Clase IIa y p300/CBP. Se ha demostrado que el dominio MADS-box/MEF2 en MEF2 es necesario y suficiente para unirse con un pequeño motivo conservado en HDAC de clase II y Cabin1. También se muestra que el dominio CH3 de p300 y CBP se une al dominio MADS-box/MEF2.

A pesar del amplio conocimiento sobre la implicación de MEF2 en diversos procesos celulares disponibles en la técnica, hasta ahora ha sido imposible aprovechar el conocimiento debido a la falta de herramientas moleculares adecuadas. En particular, la forma de modular la actividad de MEF2 por medio de moléculas pequeñas ha constituido un desafío durante mucho tiempo. Esto se debe a que MEF2 es un factor de transcripción relativamente pequeño sin ninguna actividad enzimática aparente; su función principal es vincular ADN específico y reclutar co-reguladores de transcripción tales como Cabin1, HDAC de Clase II y p300/CBP a promotores específicos. Este modo de función generalmente se considera imposible de producir como fármaco o al menos muy difícil de dirigir por medio de moléculas pequeñas. El descubrimiento o la creación de tales moléculas facilitarán nuevos avances en este campo y puede conducir a nuevas aplicaciones terapéuticas basadas en mecanismos y basadas en estructuras para enfermedades asociadas con MEF2, incluyendo inflamación, enfermedades autoinmunes, enfermedades neurodegenerativas, cáncer y enfermedades cardiovasculares.

En el presente documento también se describe la modulación de la actividad de otros factores de transcripción tales como el factor de transcripción FOXP3 (Bennett y col., 2001, Fontenot et al., 2003; Hori et al., 2003; Wu et al., 2006, Zheng y Rudensky, 2007). FOXP3 es un factor de transcripción clave, crítico para el desarrollo y la función de las células T reguladoras (Tregs). Las Tregs son una población especial de células T necesaria para suprimir la activación excesiva del sistema inmunológico. La pérdida de función de FOXP3 por mutaciones y otros mecanismos conducen a enfermedades autoinmunes fetales como por ejemplo IPEX mientras que la expresión aumentada de FOXP3 o su actividad puede conferir función de supresión. La función elevada de FOXP3 puede ser beneficiosa en el tratamiento de enfermedades autoinmunes y el rechazo de trasplantes, mientras que la regulación estratégica a la baja de la actividad de FOXP3 puede utilizarse para desarrollar terapias antitumorales basadas en el sistema inmune (Zuo et al., 2007a), (Zuo et al., 2007b). Así, las moléculas pequeñas que se unen a FOXP3 y modulan su interacción con co-represores y co-activadores podrían tener una aplicación terapéutica en enfermedades autoinmunes, rechazo de trasplantes y terapia de cáncer.

De forma similar a MEF2, la función de FOXP3 está estrechamente regulada por co-reguladores de transcripción que incluyen HAT (como por ejemplo TIP60) y HDAC (incluyendo HDAC de clase I y de clase II) (Li et al., 2007). De este modo, las moléculas pequeñas podrían desarrollarse mediante métodos descritos en el presente documento que se unen a FOXP3 y bloquean su interacción con co-reguladores que incluyen reguladores epigenéticos tales como enzimas modificadoras de histonas y máquinas de remodelado de cromatina.

Del mismo modo, la focalización de los co-reguladores de la transcripción también ha tenido que afrontar una gran cantidad de desafíos.

Entre los co-reguladores de transcripción de los factores de transcripción como MEF2, las HDAC de Clase II son el grupo mejor estudiado.

5 Las histona desacetilasas (HDAC) (número EC 3.5.1) son una clase de enzimas que eliminan los grupos acetilo de un aminoácido s-N-acetil lisina en una histona. Su acción es opuesta a la de las histonas acetiltransferasas (HAT). Las proteínas HDAC también se conocen ahora como desacetilasas de lisina (KDAC) para describir más precisamente su actividad más que su objetivo, que también incluye numerosas proteínas no histonas.

10 Tal como su propio nombre indica, una de las principales funciones de las HDAC es eliminar los grupos acetilo de las proteínas histonas. Las proteínas histonas son los principales componentes proteicos de la cromatina. Actúan como bobinas alrededor de las cuales gira el ADN y desempeñan un papel importante en la regulación de genes y empaquetamiento de ADN. Las proteínas de histonas tienen colas que normalmente se cargan positivamente debido a los grupos amina presentes en sus aminoácidos lisina y arginina. Estas cargas positivas ayudan a las colas de las histonas a interactuar con los grupos de fosfato cargados negativamente en el esqueleto del ADN.

15 La asociación entre el ADN y la histona actúa como un mecanismo de control vital en la regulación de la capacidad de los factores de transcripción para acceder al ADN. La fuerte asociación entre el ADN y las histonas restringe el acceso por medio de factores de transcripción y por lo tanto reprime la transcripción de genes (Morrison et al., 2007). La modificación de las histonas o del ADN puede alterar la fuerza de su asociación y, por tanto, modular la actividad transcripcional (Morrison et al., 2007). Se ha demostrado que
20 la adición covalente de restos de metilo, fosfato o acetilo altera el estado del nucleosoma y, en consecuencia, afecta a la transcripción. La acetilación es el resultado de la adición de un grupo acetilo al grupo ε-amino de residuos de lisina N-terminales conservados en las histonas. La adición de grupos acetilo a las histonas reduce la fuerza de atracción entre las proteínas de histonas cargadas positivamente y el esqueleto de fosfato de ADN cargado negativamente, lo que da como resultado una estructura de cromatina más relajada y accesible. Los HATs facilitan la acetilación de histonas y, por lo tanto, se cree que son activadores transcripcionales. Por el contrario, las HDAC sirven para eliminar los grupos acetilo de las histonas y, por lo tanto, reprimir la transcripción. Por lo tanto, es la interacción entre la actividad de las HAT y las HDAC lo que regula principalmente la estructura de la cromatina local y la expresión génica. Las HDAC alteran la transcripción genética global a través de la desacetilación de la cromatina. Debe observarse que
25 las HDAC no se unen directamente a la secuencia de ADN y requieren factores adicionales para el reconocimiento del gen objetivo (Morrison et al., 2007).

Existen 4 subtipos reconocidos de proteínas HDAC (clase I-IV) sobre la base de la función y las similitudes de la secuencia de ADN. Los dos primeros subtipos se consideran HDAC "clásicas" cuya actividad es
35 inhibida por la tricostatina A (TSA). Las HDAC de Clase I incluyen HDAC 1, 2, 3 y 8, que se expresan de forma ubicua (Zhang y Olsen, 2000). Las HDAC de Clase II tienen dos subgrupos, IIa que incluye 4, 5, 7 y 9, y IIb que incluye HDAC6 y HDAC10. La Clase IIa comparte una organización estructural común, con el dominio catalítico carboxilo terminal y una extensión amino-terminal que interviene en las interacciones con los miembros de la familia de factores de transcripción del factor 2 potenciador de miocitos (MEF2). Las HDAC también difieren en términos de su localización subcelular con la clase I que se encuentran
40 generalmente en el núcleo, la clase IIb se encuentran principalmente en el citoplasma, mientras que la clase IIa se mueven entre el núcleo y el citoplasma. A diferencia de las HDAC de clase I, las HDAC de clase IIa están restringidas por tejido, con niveles especialmente altos de expresión en el corazón, el músculo esquelético y el cerebro (Zhang et al., 2002). La clase III es una familia de proteínas dependientes de NAD⁺ que no se ven afectadas por TSA y la clase IV se considera una categoría atípica propia. HDAC11 se agrupa
45 en la clase V.

Dado el papel importante que desempeñan las HDAC en los procesos celulares, las aplicaciones médicas de los inhibidores de las HDAC (HDACi) son un área de investigación intensa. Sin embargo, muchos usos de los HDACi en medicina se descubrieron sin conocimiento del mecanismo subyacente. Por ejemplo, en
50 psiquiatría y neurología, existe una larga historia de uso de ácido valproico como estabilizador del estado de ánimo y antiepilépticos. La propiedad anticonvulsiva del ácido valproico fue descubierta accidentalmente cuando se estaba utilizando como vehículo para una serie de otros compuestos que se estaban investigando como anticonvulsivos. No fue hasta más tarde que el ácido valproico fue identificado como un HDACi. En los últimos años, los HDACi se están estudiando activamente como mitigadores o en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. También se ha producido un gran esfuerzo para
55 desarrollar HDACi para la terapia del cáncer. Por ejemplo, el Vorinostat (SAHA) ha sido recientemente aprobado para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T (CTCL). Un agente alternativo bajo evaluación clínica para CTCL es el producto natural depsipeptídico cíclico FK228 (Romidepsina) que es un potente inhibidor de HDAC de Clase I. Además, un ensayo clínico está estudiando los efectos del ácido valproico en las agrupaciones latentes del VIH en personas infectadas. A pesar del creciente interés en las aplicaciones medicinales de los HDACi, los mecanismos exactos a través de los cuales funcionan estos
60 compuestos todavía no son bien conocidos. Por lo tanto, estos esfuerzos están guiados en gran medida por conjeturas y experimentos de ensayo y error.

Un problema particular con el uso de los HDACi es que la mayoría de las moléculas pequeñas conocidas que inhiben la actividad de las HDAC están diseñadas para funcionar dirigiendo la actividad catalítica de las HDAC. Sin embargo, dado que el sitio activo es una característica conservada compartida por un gran número de diferentes isoformas de las HDAC, es inherentemente difícil identificar el HDACi selectivo de las isoformas. Por lo tanto, la mayoría de HDACi tienen una especificidad baja y son incapaces de dirigirse de forma específica de cualquier especie particular de HDAC. Por ejemplo, la tricostatina A (TSA) se encuentra entre los HDACi reversibles más potentes actualmente conocidas, con una IC_{50} de bajo intervalo nanomolar. TSA con su grupo ácido hidroxámico y su enlace de cinco átomos de carbono al grupo fenilo, tiene la conformación óptima para encajar en el sitio activo de HDAC (de Ruijter et al., 2003; Somoza et al., 2004). Se cree que todas las HDAC son aproximadamente igualmente sensibles a la inhibición por TSA (de Ruijter et al., 2003).

Por lo tanto, un impedimento principal para el descubrimiento de moléculas pequeñas que inhiben la función de HDAC y que por lo tanto modulan la actividad de factores de transcripción relacionados es que el estado actual de la técnica se centra en el descubrimiento y optimización de HDACi que son identificadas y evaluadas a través de su capacidad para unirse al sitio activo de las enzimas HDAC. Habitualmente, estos HDACi tienen la estructura general R-L-Z, donde R es un grupo de reconocimiento de superficie de proteína conectado a través de un ligador graso L corto a un grupo quelante Zn^{2+} Z que se une al átomo de zinc del sitio activo. Los grupos quelantes más comunes (Z) presentados en los HDACi conocidos son: ácidos hidroxámicos (TSA, vorinostat, LAQ824, belinostat), derivados de tiol (FK228, largazol) o cetonas electrofílicas (trapoxina A). Un inconveniente potencial de dichos grupos que se unen estrechamente a cationes metálicos como Zn^{2+} es que pueden carecer de selectividad suficiente para una proteína particular, dando como resultado diversos efectos secundarios.

Otra clase de HDACi conocidos son las benzamidas que presentan una fracción de orto-aminoanilida (2-aminoanilida), incluyendo MS-725, MGCD0103, orto-aminoanilida de pimeloylanilida (PAOA) y el compuesto 106 (N^1 -(2-aminofenil) N^7 -p-tolil-heptanodiamida), que se investigó como un potencial terapéutico para enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la ataxia de Friedreich y la enfermedad de Huntington (Chou et al., 2008, Herman et al., 2006, Paris et al. 2006, Rai et al , 2008, Thomas et al., 2008, Wong et al., 2003). Aunque no se conoce en detalle el mecanismo de acción molecular de esta clase de HDACi, se postuló que estas moléculas implicaban la unión del grupo o-aminoanilida al átomo de cinc del sitio activo de HDAC, a pesar de la falta de evidencia directa con respecto a dicho motivo de unión. Además, se encontró que dichas moléculas muestran actividad biológica que implica la inhibición de la función de las HDAC, aunque otros HDACi no selectivos no muestran una actividad similar. Por ejemplo, se demostró que el compuesto 106 era muy activo para la inducción de frataxina, a pesar de la débil inhibición de las HDAC, mientras que HDACi estrechamente relacionados como SAHA no tenían este tipo de actividad. En consecuencia, a la luz de la ausencia de un mecanismo molecular para las acciones de esta clase de compuestos, se han presentado dificultades en la optimización de su potencial terapéutico.

Varios factores adicionales que resultan de los papeles biológicos bien regulados de las diversas isoformas de HDAC imponen nuevos retos para los enfoques convencionales para el diseño de HDACi. Los experimentos han demostrado que la cantidad de histonas acetiladas aumenta en presencia de HDACi. Sin embargo, el reclutamiento de HAT y HDAC por factores de transcripción unidos a ADN da lugar a la formación de complejos reguladores de transcripción de múltiples proteínas que confieren la especificidad del tipo de células y la regulación dependiente de la señal a disposiciones de genes subordinados. Utilizar un HDACi que inhibe indiscriminadamente HDAC es similar a poner a dirigir una máquina de alta precisión a una persona sin ninguna capacidad para ello. Esto explica los numerosos efectos secundarios indeseables observados en muchos de los ensayos que implican HDACi.

Los problemas que se han encontrado en la investigación de usos medicinales de los HDACi también son compartidos por los investigadores que investigan la regulación epigenética. La regulación epigenética es el establecimiento de patrones de expresión génica heredables sin cambiar permanentemente la secuencia de ADN. Ha surgido como un mecanismo clave para regular la función celular.

La alteración de la regulación epigenética es una marca distintiva de muchas enfermedades, especialmente el cáncer. Pequeñas moléculas que se están desarrollando como fármacos en el tratamiento de estas enfermedades, que se encuentran típicamente a través de la selección fenotípica, actúan modulando el control epigenético del proceso celular. Como tales, los mecanismos fundamentales de la regulación epigenética son un área de intenso interés. Al mismo tiempo, la búsqueda de pequeños reguladores epigenéticos de moléculas se está convirtiendo en un área muy prometedora para el descubrimiento de fármacos.

Debido a que la regulación epigenética se consigue en gran parte a través de modificaciones químicas de la estructura de la cromatina por medio de enzimas que actúan sobre el ADN (por ejemplo, ADN citosina metiltransferasa) o proteínas (p. HAT, HDAC, histonas metilas y histonas desmetilasas), en este contexto, el papel de las HDAC en la regulación de la transcripción de ADN puede ser visto como un componente de la regulación epigenética. Al igual que los HDACi, la mayoría de los moduladores químicos actuales de los

reguladores epigenéticos inhiben estas enzimas mediante la unión a su sitio catalítico, que es a menudo compartido por múltiples enzimas con funciones celulares distintas.

WO 2007/058927 A1 describe compuestos de benzamida como agentes terapéuticos para enfermedades neurodegenerativas. Savickiene et al. (2006) *European Journal of Pharmacology*, vol. 549, páginas 9-18) describen que el compuesto BML-210 inhibe la proliferación de células cancerosas y concluye que el BML-210 es un agente antileucémico prometedor. Borutinskaite et al. (Borutinskaite, V. V. Et al. (2008) *Biologija*, vol. 54(3) páginas 217-220) describen que el compuesto BML-210 inhibe la proliferación de células cancerosas y llega a la conclusión de que el BML-210 puede resultar efectivo en el tratamiento del cáncer. Thomas et al. (Thomas E. Et al. (2008) *PNAS*, vol. 105 páginas 15564-15569) describe que el compuesto de benzamida HDACi 4b N¹-(2-aminofenil)-N⁷-fenilheptanodiamida) mejora el fenotipo de la enfermedad y las anomalías transcripcionales en los ratones transgénicos de la enfermedad de Huntington.

WO 2004/094591 describe compuestos útiles como inhibidores interfaciales de MEF2 para el tratamiento de la cardiomiopática hipertrófica y de enfermedades autoinmunes, así como para el rechazo en trasplantes.

A pesar de los recientes avances en cuanto al papel de los factores de transcripción como MEF2, y su implicación en diversas enfermedades importantes, no ha sido posible identificar las pequeñas moléculas que son capaces de modular la función de MEF2. Dichas moléculas facilitarían avances adicionales en este campo y podrían conducir a nuevas aplicaciones terapéuticas basadas en mecanismos y basadas en estructuras para enfermedades asociadas con MEF2, incluyendo inflamaciones, enfermedades autoinmunes, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades cardiovasculares.

Por lo tanto, un problema general en esta área de investigación ha sido la falta de moléculas pequeñas que pueden dirigirse a una enzima o proteína reguladora epigenética específica. Otro problema ha sido la falta de métodos para el diseño, evaluación y optimización de dichas moléculas pequeñas, de una manera tal que permita la selectividad requerida sin los inconvenientes asociados resultantes de actividades de amplio espectro a través de clases enteras de enzimas o proteínas. Dichas moléculas tendrán importantes aplicaciones como herramientas moleculares en el estudio del mecanismo básico de la regulación epigenética, así como agentes terapéuticos para intervenciones terapéuticas dirigidas.

RESUMEN DE LA INVENCION

A través de extensos estudios bioquímicos y estructurales (Guo et al., 2007, Han et al., 2005, Han et al., 2003), los inventores han descubierto inesperadamente una característica estructural única de MEF2 que hizo posible modular su actividad utilizando moléculas pequeñas. Este descubrimiento está en el centro de la invención, ya que va en contra de la sabiduría convencional y abre una nueva puerta de posibilidades. En el presente documento se describe una estrategia general para modular procesos celulares bloqueando las interacciones entre factores de transcripción y sus cofactores a través de un inhibidor interfacial. Asimismo, en el presente documento se describen también métodos para identificar, cribar, ensayar y sintetizar moduladores de molécula pequeña que son capaces de unirse a un sitio situado en la superficie interfacial del complejo factor-cofactor, con lo cual se interrumpe la formación del complejo.

Por lo tanto, esta invención ha resuelto el problema de larga duración de dirigir los factores de transcripción que hasta ahora no se pueden constituir en fármaco, como por ejemplo MEF2.

Con respecto al problema de especificidad al que se enfrentan los HDACi, esta invención proporciona un enfoque alternativo para el desarrollo de moduladores de moléculas pequeñas de la función de las HDAC. En lugar de dirigir el sitio activo de una HDAC particular, la presente invención se dirige al sitio de unión de la HDAC con un factor de transcripción asociado que se requiere para regular la transcripción. Debido a que diferentes subtipos de HDAC tendrán diferentes superficies de unión a diferentes factores de transcripción, mediante la orientación de la interfaz de estas interacciones proteína-proteína, se resuelve la cuestión de la especificidad planteada por el conservador sitio activo.

En particular, se puede afrontar la interacción entre el factor de transcripción MEF2 y HDAC de Clase IIa. La actividad de MEF2 está controlada por HDAC de clase IIa que se unen a MEF2 en promotores específicos para reprimir la expresión génica objetivo (Potthoff y Olson, 2007). Algunos inhibidores de moléculas pequeñas de HDAC (HDACi) que se están desarrollando para el tratamiento de una variedad de cánceres también muestran potencial terapéutico en enfermedades en las que está implicada la desregulación de la actividad de MEF2 y HDAC, incluyendo hipertrofia cardíaca, trastornos neurodegenerativos y disfunción inmune (Morrison et al., 2007, París et al., 2008). Estas observaciones sugieren que las moléculas pequeñas que bloquean la interacción HDAC de clase IIa: MEF2 podrían ofrecer beneficios clínicos similares a los del HDACi específico para cada elemento (Guo et al., 2007, Han et al., 2003).

Las HDAC de Clase IIa funcionan estrechamente con MEF2 en el músculo, las neuronas y las células T. Las HDAC de Clase IIa no se unen al ADN sino que dependen de su interacción con el MEF2 unido al ADN para la orientación del promotor. Esta interacción está mediada por una hélice anfipática corta conservada en las HDAC de clase IIa pero no en otras HDAC que se unen a un surco hidrofóbico en el dominio MADS-

box/MEF2 de MEF2 (Guo et al., 2007, Han et al., 2005, Han et al., 2003). Dicho ligando/receptor como mecanismo de unión sugiere que podría ser posible utilizar pequeñas moléculas para bloquear el reclutamiento de HDAC de Clase IIa a promotores específicos de MEF2 (Guo et al., 2007; Han et al., 2005; Han et al., 2003).

- 5 La invención se basa en una estructura sistemática y en estudios bioquímicos (Guo et al., 2007, Han et al., 2005, Han et al., 2003) que sugieren que las moléculas pequeñas que se unen a MEF2 pueden modular su actividad en el reclutamiento de co-Regulador como por ejemplo Cabin1, HDAC de Clase IIa y p300/CBP. La mayoría de estos co-reguladores tienen una función intrínseca para modificar la cromatina (por ejemplo, HDAC, p300 y CBP) o la capacidad para reclutar enzimas modificadoras de cromatina y maquinaria (por ejemplo, mSin3A que se une a Cabin1, HP1, CtBP, 14-3-3 que se une a HDAC de Clase IIa). Así, las moléculas pequeñas que se unen a MEF2 y modulan sus interacciones con otros co-reguladores de transcripción pueden servir como moduladores epigenéticos en tejidos donde los MEF2 desempeñan papeles reguladores clave. Estas moléculas pequeñas pueden por lo tanto ser utilizadas para tratar enfermedades en las que la actividad de la expresión génica dependiente de MEF2 está desregulada. La desregulación podría ser el resultado de mutaciones genéticas de MEF2 y sus factores asociados, señales disminuidas o excesivas que llevan a una función de MEF2 reducida o excesivamente activada, una infra-expresión o sobre-expresión anormal de cofactores que se unen e interactúan con MEF2. Las aplicaciones clínicas potenciales de las moléculas pequeñas que se unen a MEF2 incluyen, pero no se limitan a, enfermedades del sistema muscular, inmunológico y nervioso. En el sistema muscular se encuentran la hipertrofia cardíaca, la remodelación del tipo de fibra muscular y otras enfermedades relacionadas con el músculo que son el resultado de la función desequilibrada del MEF2. En el sistema inmune existe una variedad de enfermedades autoinmunes o deficiencias inmunológicas que resultan de excesiva o muy poca expresión de genes dependiente de MEF2. Las moléculas pequeñas que se unen a MEF2 también pueden utilizarse para manipular la función de las células T reguladoras y la respuesta inmune global para prevenir el rechazo del trasplante. Dado que la expresión del gen dependiente de MEF2 está íntimamente ligada a la remodelación de las sinapsis y la supervivencia neuronal, las moléculas pequeñas que se unen a MEF2 también pueden utilizarse para tratar una variedad de enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington, etc.), autismo, trastornos psiquiátricos y aprendizaje y memoria deteriorados que resultan de la función desregulada de MEF2.
- 30 Debido a que los moduladores de moléculas pequeñas de esta invención operan dirigiéndose a sitios de unión situados en la interfaz de interacción proteína-proteína de los factores de transcripción y sus cofactores, también se denominan en la presente memoria descriptiva como inhibidores interfaciales.

Una vez explicados los principios básicos de esta invención, a continuación resumimos los diversos aspectos y formas de realización de la invención:

- 35 En un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto tal como se describe en las reivindicaciones adjuntas para su utilización como medicamento. Asimismo, en el presente documento se describe un ensayo para cribar, identificar u optimizar un inhibidor interfacial candidato. Los ensayos incluirán generalmente las etapas de poner en contacto el inhibidor interfacial candidato con un elemento de evaluación que comprende una superficie molecular definida por una interfaz proteína-proteína que incluye las hebras beta S1, S2 y S3 y la hélice H2 de cada monómero de MEF2 y el motivo de hélice corta de Cabin1 y HDAC4 y HDAC 9. El elemento de evaluación puede estar operativamente acoplado con un elemento de reporte que proporciona información sobre el inhibidor candidato. El ensayo puede ser un ensayo de luciferasa basado en células que permite un cribado rápido y de alto rendimiento y la optimización de moléculas pequeñas que se unen a MEF2 y modulan su unión a co-reguladores de transcripción. Este ensayo se desarrolla sobre la base de más de 10 años de estudios estructurales y bioquímicos de complejos MEF2 por el laboratorio del inventor. Se describe que la interfaz proteína-proteína, identificada por primera vez mediante estudios de cristalografía, y demostrada además por estudios de mutación guiados por estructura en la invención, podría servir como base molecular para un cribado altamente específico y sensible para moléculas pequeñas que se unen a MEF2. El elemento de evaluación del ensayo puede implementarse con ensayos físicos que incluyen pero no se limitan a pull down, coimmunoprecipitación o desactivación fluorescente y anisotropía o cualquier ensayo de unión in vitro y ensayo de marcador de luciferasa basado en células, ensayo de marcadores transgénicos que se basan en la interfaz proteína-proteína identificada por esta invención.

En un segundo aspecto, esta invención también proporciona compuestos para su utilización en un método para el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre un grupo que consiste en hipertrofia cardíaca, enfermedades del corazón, rechazo a trasplantes, enfermedades autoinmunes, deficiencia inmunitaria, autismo e inflamación.

- 60 También se describe en el presente documento un marco molecular definido por el sitio de unión a BML-210 en MEF2 derivado del trabajo de marco estructural establecido por la estructura cristalina de BML-210 unida a MEF2, tal como se establece en las coordenadas de estructura cristalina en la Tabla 1. Se co-

5 cristalizó BML-210 con un dímero de MEF2A (1-78) unido a ADN. Los cristales se difractaron a 2,4 Å, y la estructura se resolvió por sustitución molecular utilizando el complejo MEF2A (1-78): ADN como modelo de búsqueda (Santelli y Richmond, 2000). BML-210 adopta una conformación extendida para unirse en la cavidad hidrofóbica del MEF2 (Figura 1d). Un extremo de la molécula, el grupo fenilamida, está rodeado por una serie de residuos hidrofóbicos que incluyen Leu66, Leu67, Thr70, Leu66' (el signo prima denota residuos del otro monómero) y Thr70'. El grupo amida en este extremo se encuentra también en posición para realizar interacciones de enlace de hidrógeno con Thr70 y Thr70', respectivamente. En el otro extremo del BML-210, la densidad electrónica del anillo-enlace se encuentra en un entorno más hidrófilo rodeado por Asn73, Gln56', Asp61' y Asp63'. Esta región corresponde al grupo orto-aminoanilida. Aquí el resto de orto-aminoanilida con su grupo amida realiza extensos contactos de van der Waals e interacciones potenciales de enlace de hidrógeno con residuos de MEF2 (Figura 1d). Los grupos metileno de la octanodiamida encajan perfectamente entre la hélice H2 de las dos moléculas de MEF2, realizando numerosos contactos con la cadena principal y la cadena lateral de residuos de MEF2, la mayoría de naturaleza hidrofóbica (Figura 1d). Sobre la base de la estructura cristalina de BML-210 unida a MEF2, se describe que los residuos superficiales que entran en contacto o que están muy próximos al contacto con BML-210 y PAOA pueden utilizarse para guiar el diseño y el cribado de moléculas pequeñas a MEF2 por medio de enfoques basados en medio experimental y computacional. Estos residuos incluyen todos los residuos sobre la hebra S1, S2 y S3 y la hélice H2 de MEF2 que están expuestos. Este marco estructural, junto con el ensayo de alto rendimiento, específico y sensible, permitirá diseñar y optimizar rápidamente moléculas pequeñas que unen MEF2 que incluyen derivados y moléculas de BML210 y PAOA basadas en nuevos andamios moleculares. La estructura cristalina de BML-210 enlazada a MEF2, además de definir el sitio de unión a MEF2 de pequeña molécula tal como se describe en el presente documento, también revela por primera vez un sitio de unión probable para el resto de orto-aminoanilida presente en BML-210 y en otros inhibidores de HDAC que contienen benzamida. En particular, este sitio de unión es diferente del sitio activo de la enzima HDAC tal como se ha postulado anteriormente para esta clase de inhibidores de HDAC.

10 En el presente documento también se describen moléculas pequeñas de unión a MEF2 que son útiles para unirse al sitio de unión interfacial definido por el marco molecular que se ha mencionado anteriormente. Las moléculas proporcionadas son moléculas pequeñas que se unen a MEF2 con una fórmula estructural general derivada del sitio de unión identificado derivado de la estructura cristalina de BML-210 unido a MEF2. Las moléculas pequeñas proporcionadas están diseñadas para unirse al pliegue estructural descrito y potencialmente se unirían a MEF2 con alta afinidad y selectividad. Los compuestos que se describen en el presente documento incluyen compuestos de la fórmula general: R^a-L-R^b que se unen al sitio de unión a MEF2, en que:

15 R^a es un grupo de reconocimiento que se une a la región hidrofóbica del MEF2 seleccionado de un grupo que incluye alquilo inferior, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, o $R^cR^dNC(=O)-$, $R^cR^dN(SO_2)-$, en que:

R^c y R^d se seleccionan independientemente entre un grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, alquilamino, dialquilamino, arilamino o heteroarilamino.

20 L es un enlazador que consta de una cadena de hasta 20 átomos de carbono, con la condición de que hasta tres átomos de carbono se puedan sustituir por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre, y adicionalmente que puedan incluir sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en:

alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, benzo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, oxa, ceto, amido, sulfonamido o fluoro

25 R^b es un grupo de reconocimiento que se une a la región hidrófila del sitio de unión a MEF2 seleccionado de un grupo que incluye alquilo inferior, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, o $R^cR^dNC(=O)-$, $R^cR^dN(SO_2)-$, en que

R^c y R^d se seleccionan independientemente entre un grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, alquilamino, dialquilamino, arilamino o heteroarilamino.

Los compuestos que se describen en el presente documento tienen la estructura general $Ar^1-L^1-L^2-L^3-Ar^2$ en que:

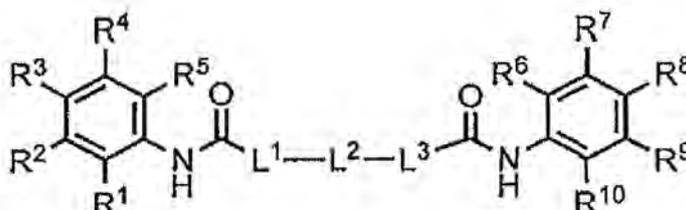
30 Ar^1 y Ar^2 son anillos aromáticos independientemente seleccionados entre un grupo constituido por benceno, naftaleno, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol, tiazol, isoxazol, indol, bencimidazol, benzotiazol, benzoxazol, siempre que el anillo aromático pueda contener hasta siete sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, heteroarilamino, hidroxilo o halo. Los sustituyentes también pueden unirse para formar un anillo de hasta 12 átomos,

L¹ y L³ son grupos de enlace seleccionados independientemente de un grupo que consiste en amino, alquilamino, arilamino, oxa, ceto, NHC(=O), NR(C=O), S(=O) o -S(=O)₂.

5 L² es un grupo de enlace seleccionado entre un grupo constituido por una cadena de hasta 10 átomos de carbono, con la condición de que hasta tres átomos de carbono pueden sustituirse por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre y, además, a condición de que estos átomos puedan contener sustituyentes seleccionados entre un grupo constituido por:

alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, benzo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, oxa, ceto, Amido, sulfonamido o fluoro

Los compuestos descritos tienen la fórmula general:



10

en que

15 L¹ y L³ son grupos de enlace seleccionados independientemente de un grupo que consiste en amino, alquilamino, arilamino, oxa, ceto, NHC(=O), NR(C=O), S(=O) o -S(=O)₂.

20 L² es un grupo de enlace seleccionado entre un grupo constituido por una cadena de hasta 10 átomos de carbono, con la condición de que hasta tres átomos de carbono pueden sustituirse por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre y, además, a condición de que estos átomos puedan contener sustituyentes seleccionados entre un grupo constituido por: alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, benzo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, oxa, ceto, amido, sulfonamido o fluoro

Los compuestos para su utilización de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas se seleccionan de la siguiente lista de compuestos (Figura 2).

25 Estos compuestos mostraron una amplia gama de afinidad en la unión a MEF2 in vitro e in vivo, y podrían utilizarse como guía para desarrollar terapias basadas en MEF2 en sistemas musculares, inmunes y nerviosos como se ha mencionado anteriormente. De hecho, los compuestos mostraron efectos en la promoción de funciones de células T reguladoras in vitro y en modelo de ratón y, por lo tanto, son potenciales derivaciones de fármacos para enfermedades autoinmunes y prevención del rechazo de trasplantes.

También se describen métodos para la preparación de las moléculas de unión a MEF2 proporcionadas.

30 En el presente documento, se describen compuestos y composiciones útiles para el tratamiento de enfermedades que resultan de la desregulación de la transcripción dependiente de MEF2. Las composiciones incluirán uno o más de un compuesto capaz de bloquear la unión de MEF2 y sus cofactores. Los compuestos y composiciones proporcionados pueden usarse en aplicaciones terapéuticas que implican la modulación de la regulación epigenética asociada con la interacción de factores de transcripción y sus enzimas modificadoras de histonas reclutadas. En particular, las moléculas pequeñas que se unen a MEF2 pueden utilizarse para tratar una variedad de enfermedades que resultan de la desregulación de la transcripción dependiente de MEF2, que incluyen pero no se limitan a hipertrofia cardíaca, remodelación del tipo de fibra muscular y otras enfermedades musculares resultantes del desequilibrio de la función MEF2; enfermedades autoinmunes o deficiencia inmunológica que resultan de una excesiva o escasa expresión de genes dependientes de MEF2, y rechazo de trasplante; una variedad de enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington, etc.), autismo, trastornos psiquiátricos y deterioro del aprendizaje y la memoria que resultan de la función desregulada de MEF2. El método implica moléculas pequeñas que modulan la función del factor de transcripción FOXP3 que pueden utilizarse para tratar una variedad de enfermedades que resultan de la desregulación de la transcripción dependiente de FOXP3. Estas enfermedades incluyen pero no se limitan a enfermedades autoinmunes, rechazo de trasplante y cáncer.

50 En el presente documento se describe una preparación del fármaco: complejo de MEF2 y su cristalización para la determinación de la estructura. Este protocolo define el fragmento proteico específico de MEF2A (2-78) y el intervalo de condiciones de amortiguación para obtener una alta calidad de cristales de compuestos unidos a MEF2. Este método de preparación y cristalización compleja es esencial para la caracterización

estructural de moléculas pequeñas presentes y futuras unidas a MEF2 y para utilizar la estructura con el fin de orientar la optimización de los compuestos de guía.

5 Las características anteriormente mencionadas y otras de esta invención y la manera de obtenerlas y usarlas se harán más evidentes y se entenderán mejor, haciendo referencia a la siguiente descripción, tomada en conjunción con los dibujos adjuntos. Los dibujos representan sólo formas de realización habituales de la invención y por lo tanto no limitan su alcance.

Otros aspectos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción y de las reivindicaciones adjuntas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

10 La **Figura 1** muestra tres representaciones diferentes (a-c) de una estructura cristalina de MEF2 y el sitio de unión de ligando identificado; (d) muestra BML-210 unido a MEF2A (1-78) a una resolución de 2,4 Å, incluyendo los aminoácidos implicados en las interacciones de unión con BML-210.

15 La **Figura 2** muestra las estructuras de BML-210, PAOA y moléculas de unión a MEF2 ejemplares relacionadas.

20 La **Figura 3** muestra un diagrama esquemático del HDACi del ensayo del marcador de luciferasa MEF2-HDAC.

La **Figura 4** muestra la respuesta normalizada para la actividad de la luciferasa en el ensayo de marcador de luciferasa MEF2-HDAC 24 horas después del tratamiento con BML-210. La actividad de la luciferasa disminuyó de una manera dependiente de la dosis.

25 La **Figura 5** (a) muestra la inhibición competitiva de la unión de MEF2 a HDAC después de la incubación con BML - 210 en el ensayo Biacore; (b) Análisis estructural que muestra que BML-210 y HDAC9 unen regiones de superposición en MEF2.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

30 Una vez resumidos los diversos aspectos de esta invención, a continuación describiremos en detalle las diversas formas de realización ejemplares para ilustrar adicionalmente la invención.

Inhibidores Interfaciales Específicos de HDAC y sus usos

35 Tal como se ha mencionado anteriormente, lo que hace que el estudio de los reguladores epigenéticos constituya todo un desafío es el hecho de que existe un gran número de isoformas enzimáticas, muchas de las cuales tienen funciones distintas. Por ejemplo, entre las cuatro super familias de enzimas HDAC, la clase I (HDAC 1, 2, 3 y 8) y la clase II (HDAC 4, 5, 6, 7, 9 y 10) son las dos clases principales implicadas en el cáncer. Aunque la función exclusiva de cada miembro individual puede ser estudiada por enfoques de biología molecular como exclusión génica o interferencia génica, sus papeles en la terapia basada en fármacos no pueden ser evaluados porque la mayoría de los inhibidores de HDAC actuales se dirigen al dominio catalítico común a la mayoría de las HDAC (clase I y II). De hecho, a menudo se observa que un determinado inhibidor de HDAC induce efectos que parecen ser opuestos en diferentes condiciones celulares, presumiblemente afectando la actividad de diferentes isoformas de HDAC. Por lo tanto, la falta de especificidad isoforma de los HDACi actuales presenta una barrera importante a los estudios mecanísticos racionales de los efectos de los fármacos y la función individual de HDAC específicas.

40 Además, no está claro si es más farmacológicamente beneficioso inhibir un gran número de HDAC o un pequeño subconjunto o incluso un miembro específico. Es posible que ciertas aplicaciones clínicas (por ejemplo, terapia contra el cáncer) puedan requerir la primera, mientras que otras (por ejemplo neurodegeneración e inflamación) puedan beneficiarse de esta última.

50 Los inhibidores actualmente disponibles de HDAC de clase I y clase II pueden agruparse en seis categorías basadas en las características clave de sus estructuras químicas: (1) ácidos hidroxámicos; (2) moléculas que contienen tiol; (3) cetonas electrofílicas; (4) ácidos grasos de cadena corta; (5) benzamidas (orto-aminoanilidas); y (6) depsipéptidos cíclicos. Aunque está bien establecido que algunas de estas moléculas, incluyendo los ácidos hidroxámicos, los tioles y las cetonas electrofílicas, trabajan uniéndose al ion zinc del sitio activo de la HDAC, el mecanismo inhibitor de las otras categorías no está bien definido. Diferentes inhibidores de HDAC han mostrado diferentes actividades en diferentes clases de HDAC. Por ejemplo, mientras que los miembros de la categoría de ácidos hidroxámicos, tales como TSA y SAHA, son inhibidores potentes en todas las HDAC de clase I y de clase II, algunos miembros de la familia de benzamidas (por ejemplo, pimeloilanilida orto-aminoanilida (PAOA), MS-275, CI-994, MGCD-0103), y la familia de péptidos cíclicos (por ejemplo, FK228), mostraron una selectividad modesta hacia ciertos miembros o subclases de HDAC. Sin embargo, debido a la falta general de comprensión de los mecanismos moleculares de los

60

inhibidores de HDAC, la forma en que se consigue esta selectividad no está clara. En consecuencia, las observaciones empíricas de la selectividad en algunos inhibidores de HDAC no podrían guiar el diseño racional de los inhibidores de HDAC específicos de subtipos. Aunque se han resuelto las estructuras cristalinas del dominio catalítico de varios miembros de clase I (HDAC8) y de clase II (HDAC4 y HDAC7) y sus complejos con diferentes inhibidores, estas estructuras y las alineaciones de secuencias basadas en estructuras de HDAC de clase I y clase II sugieren que el sitio activo está altamente conservado y muestra sólo pequeñas diferencias en la región circundante. Por lo tanto, tampoco proporcionan ninguna idea con respecto a los posibles mecanismos de selectividad. A partir de estos antecedentes, el diseño racional de los inhibidores específicos de subtipos contra el dominio catalítico altamente conservado es ampliamente considerado como muy difícil.

Observando que las HDAC a menudo existen en grandes complejos multi-proteína con co-reguladores específicos y otras enzimas modificadoras de la cromatina, los inventores de esta invención postularon que un enfoque basado en mecanismos puede ofrecer una mejor vía para identificar y optimizar nuevos reguladores epigenéticos basados en HDAC. Es decir, en lugar de dirigirse al sitio activo de la enzima de acuerdo con lo dictado por los enfoques convencionales de diseño de fármacos, se desarrollarían moléculas pequeñas dirigidas a las interacciones proteína-proteína entre las HDAC y sus asociados funcionales relevantes.

Por consiguiente, en un aspecto, esta invención proporciona un compuesto tal como se describe en la reivindicación 1 para su utilización en un método para el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre un grupo que consiste en hipertrofia cardíaca, enfermedades del corazón, rechazo de trasplantes, enfermedades autoinmunes, deficiencia inmunitaria, autismo e inflamación. Asimismo, en el presente documento se describe también un método para modular la función de las HDAC bloqueando la unión de HDAC a un factor de transcripción asociado. En general, este método tendrá las etapas de: poner en contacto el factor de transcripción con el inhibidor interfacial, en que el inhibidor interfacial es capaz de unirse selectivamente a un sitio dentro de la superficie interfacial entre el factor de transcripción y la HDAC, evitando de esta manera que esta HDAC realice su actividad catalítica en sitios de proteínas que se encuentran en la proximidad del sitio de unión al ADN del factor de transcripción.

La HDAC puede ser cualquier isoforma HDAC de una HDAC clásica o un subconjunto de la misma. Los ejemplos de HDAC pueden incluir HDAC 4, 5, 6, 7, 9 y 10, o cualquier subconjunto de las mismas. La HDAC puede ser una HDAC de clase IIa, o la HDAC puede ser también HDAC4 o HDAC9.

El factor de transcripción puede ser cualquier factor de transcripción conocido para unirse a la HDAC. Los ejemplos de factores de transcripción pueden incluir MEF2, FOXP3, GATA3 y Cabin1, pero no están limitados a los mismos. Preferentemente, el factor de transcripción es MEF2.

El inhibidor interfacial puede ser una molécula pequeña.

Los métodos descritos anteriormente en el presente documento pueden utilizarse en un entorno de investigación para obtener información con respecto a la función y los mecanismos de una HDAC y el factor de transcripción de contrapartida *in vivo* o *in vitro*. También pueden utilizarse en un entorno clínico para el tratamiento de enfermedades.

Las enfermedades que pueden ser tratadas con los métodos mencionados anteriormente son generalmente aquellas que implican hipertrofia cardíaca, remodelación del tipo de fibra muscular y otras enfermedades relacionadas con el músculo que resultan de una función desequilibrada del MEF2; enfermedades autoinmunes o deficiencia inmunológica que son el resultado de una excesiva o escasa expresión de genes dependientes de MEF2, y rechazo de trasplante; una variedad de enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, la ataxia de Friedrich, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Huntington, etc.), el autismo, los trastornos psiquiátricos y el deterioro del aprendizaje y la memoria que resultan de la función desregulada del MEF2. Los ejemplos de enfermedades pueden incluir enfermedades neurodegenerativas, enfermedades del corazón, enfermedades autoinmunes, inflamación y cáncer, pero no se limitan a estas.

Cuando se utilizan en un entorno clínico, los métodos citados anteriormente incluirán las etapas generales de: administrar a un paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz de un agente bloqueante, en que el agente bloqueante es capaz de bloquear la unión de una HDAC a un factor de transcripción.

Cuando se utilizan en un entorno clínico diferente, los métodos citados anteriormente incluirán las etapas generales de: administrar a un paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz de un agente bloqueante, en el que el agente bloqueante es capaz de bloquear la unión de un Cabin1 a MEF2. Cabin1 es un co-represor de transcripción del programa de transcripción dependiente de calcineurina. Está altamente expresado en células T y células neuronales.

Cuando se utilizan en un entorno clínico diferente, los métodos citados anteriormente incluirán las etapas generales de: administrar a un paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz de un agente bloqueante, en que el agente bloqueante es capaz de bloquear la unión de un p300 a MEF2.

Cuando se utilizan en un entorno clínico diferente, los métodos citados anteriormente incluirán las etapas generales de: administrar a un paciente una cantidad farmacéuticamente efectiva de un agente bloqueante, en que el agente bloqueante es capaz de bloquear la unión de un CBP a MEF2.

5 En un contexto más general, los métodos citados anteriormente incluirán las etapas generales de: administrar a un paciente una cantidad farmacéuticamente efectiva de un agente bloqueante, en que el agente bloqueante es capaz de bloquear la unión de cualquier co-reguladores que se unen a MEF2.

10 Tal como se ha expuesto anteriormente, el HDAC puede ser cualquier HDAC clásica o un subconjunto de las mismas. El agente bloqueante puede ser una molécula pequeña, un peptidomimético helicoidal o una combinación de los mismos, siempre que el agente bloqueante sea capaz de unirse selectivamente a un sitio situado en la superficie interfacial entre la HDAC y el factor de transcripción. Preferentemente, el factor de transcripción es MEF2.

Métodos y Herramientas para el Desarrollo de Inhibidores Interfaciales

En el presente documento se describe un ensayo para identificar un inhibidor interfacial capaz de unirse a un sitio interfacial entre una HDAC y un factor de transcripción para bloquear sus interacciones.

15 Los ensayos citados anteriormente generalmente tendrán las etapas de introducir un compuesto de prueba en un elemento de evaluación, en que dicho elemento de evaluación comprende un sitio de unión interfacial sobre un dímero de MEF2 definido por la interfaz entre un primer grupo de elementos estructurales en el MEF2 y un segundo grupo de elementos estructurales. El primer grupo de elementos estructurales incluye las hebras beta S1, S2, S3 y la hélice H2 de cada uno de los monómeros MEF2 (Los elementos estructurales secundarios y las correspondientes gamas de residuos son tal como se describe en Han et al., Nature 2003). El segundo grupo incluye el motivo de hélice corta de Cabin1, HDAC4, HDAC9, HDAC5, HDAC7, p300 y CBP. El elemento de evaluación también puede estar acoplado operativamente con un elemento marcador para informar sobre información relacionada con la unión o no unión del compuesto de ensayo.

20 En el presente documento se describe un ensayo basado en un sistema de dos híbridos que incluye un dominio de unión fusionado con un cebo, un dominio de activación fusionado con una presa y un gen marcador; y determinar un nivel de señal de marcador. El dominio de unión comprende un MEF2D fusionado con ADN GAL4 (GAL4-MEF2); El dominio de activación comprende el motivo de unión a MEF2 de HDAC4 fusionado con VP-16 (HDAC4-VP16). El gen marcador es un plásmido marcador impulsado por GAL4 (GAL4Luc), todos alojados en un huésped celular.

25 En el presente documento se describe un ensayo de luciferasa basado en células que permite un cribado rápido y de alto rendimiento y optimización de moléculas pequeñas que se unen a un factor de transcripción como por ejemplo MEF2 y modulan su unión a co-reguladores de transcripción. El ensayo se desarrolla sobre la base de más de 10 años de estudios estructurales y bioquímicos de complejos de MEF2 por parte del laboratorio del inventor. Ello se basa en la interfaz proteína-proteína, identificada por primera vez por estudios de cristalografía, y demostrada además por estudios de mutación guiados por estructura, que podría servir como base molecular para un cribado altamente específico y sensible para moléculas pequeñas que se unen a MEF2.

30 Cualquier ensayo basado en esta interfaz proteína-proteína puede incluir las hebras beta S1, S2 y S3 y la hélice H2 de cada monómero de MEF2 y el motivo de hélice corta de Cabin1 y HDAC4 y HDAC9. Otras implementaciones de ensayo ejemplares pueden incluir cualquier técnica de ensayo físico tal como, pero no limitado a, pull-down, co-inmunoprecipitación; ensayos de unión basados en fluorescencia y ensayos funcionales que incluyen, pero no se limitan a, ensayo de marcador de luciferasa y ensayo de marcador transgénico que se basan en la interfaz proteína-proteína identificada por esta invención.

35 En particular, con el fin de establecer si un compuesto proporcionado puede perturbar la unión de las HDAC de Clase IIa dentro de las células, pueden utilizarse diversos tipos de ensayos, incluyendo el ensayo de inmunoprecipitación de cromatina (ChIP). La construcción de plásmido HDAC4 se transfecta transitoriamente en células Hela. La ocupación de HDAC4 en promotores con la intervención de MEF2 se detecta mediante ChIP utilizando anticuerpos específicos apropiados y cebadores de PCR en presencia del compuesto ensayado y control del amortiguador. También se puede usar un método basado en imágenes de fluorescencia como un enfoque alternativo para el análisis de ChIP. El MEF2C fusionado con GFP y la HDAC4 se transfectan en células HeLa o C2C12 para estudiar su interacción. Cuando se expresa sola, GFP-HDAC4 se localiza en el citoplasma de manera difusiva, mientras que GFP-MEF2 se localiza en el núcleo, también en un patrón difusivo. Cuando se coexpresan, HDAC4 y MEF2 forman cuerpos puntuados dentro del núcleo. Aunque la naturaleza de estos cuerpos nucleares puntuados es desconocida, su formación depende aparentemente de la interacción MEF2: HDAC4, ya que una HDAC4 mutante que carece de un motivo funcional de unión al MEF2 no consigue dirigir MEF2 a los cuerpos nucleares. Por último, un análisis de todo el genoma de los genes objetivo de MEF2 por perfilación de mRNA (microdisposición) y la ubicación de unión (ChIP-on-chip) puede facilitar este método, mediante la selección de genes objetivo de MEF2 bien conocidos que muestran amplias respuestas a represión o activación dependiente de MEF2 en el estado de reposo o activado (por ejemplo, con señal de calcio activada).

Utilizando este método se puede establecer si estos genes están potencialmente regulados por una HDAC de clase II u otros co-represores de MEF2 (por ejemplo, Cabin1) mediante la detección de la presencia promotora de una HDAC de clase IIa utilizando ChIP y mediante el seguimiento de los cambios de expresión tras el tratamiento con fármacos o después de la interferencia génica de siRNA de HDAC4, 5, 7 o 9 (los cambios de expresión debidos a siRNA son evaluados en primer lugar). En general, este método puede utilizarse para evaluar un compuesto a nivel del genoma a través del análisis de la expresión génica utilizando microarrays y mediante la detección del genoma de la unión de la HDAC de clase IIa en presencia de diversas concentraciones del compuesto proporcionado.

Con el fin de facilitar la realización del ensayo, en el presente documento también se describe una plataforma de cribado de alto rendimiento, altamente sensible y específica para buscar moléculas pequeñas que se unen a MEF2. Esta plataforma comprende líneas celulares transformadas de forma estable que contienen el plásmido marcador impulsado por GAL4 (GAL4Luc), MEF2D fusionado con el dominio de unión al ADN de GAL4 (GAL4-MEF2), el motivo de unión a MEF2 de HDAC4 fusionado con VP-16 (HDAC4-VP16) GAL4 fusionado con VP-16 (control positivo) y diversos compuestos como controles negativos y positivos. Un kit que consiste en las líneas celulares, plásmidos y compuestos de control indicados anteriormente puede ser preparado para el cribado por parte de usuarios que busquen nuevas moléculas de unión a MEF2 y para optimizar los compuestos de guía existentes. Al cambiar MEF2D a MEF2A, MEF2B y MEF2C, también se puede utilizar este método para buscar compuestos que se unen selectivamente a una isoforma de la familia MEF2. Dichos compuestos pueden utilizarse para estudiar la función y la implicación de miembros de la familia de MEF2 específicos en enfermedades y pueden emplearse en el desarrollo de agentes de diagnóstico y en la identificación de agentes terapéuticos más específicos para enfermedades asociadas con MEF2.

En el presente documento también se describe un método para identificar un inhibidor / modulador de HDAC específico de subtipo dirigiendo sus complejos reguladores y funcionales. El método que se describe anteriormente incluye generalmente las etapas de:

- (1) resolver la estructura o subestructura que contiene interfaces funcionalmente importantes; (2) aplicar el análisis de acoplamiento a las estructuras resueltas mediante acoplamiento computacional de moléculas de prueba seleccionadas a partir de inhibidores de HDAC existentes o nuevos potenciales; (3) desarrollar un ensayo para detectar compuestos que pueden perturbar las interacciones proteína - proteína entre el complejo HDAC de interés; (4) caracterizar el compuesto identificado en el paso (3); (5) optimizar el compuesto computacionalmente; y (6) sintetizar el compuesto optimizado y validar el compuesto utilizando el ensayo del paso (3).

Para el paso 1, la estructura se puede resolver mediante sustitución molecular utilizando la estructura existente como modelo de búsqueda. Si es necesario, se pueden obtener las fases experimentales MAD o MIR. Para el paso 2, el acoplamiento se puede realizar utilizando paquetes estándar como AutoDock. El paso 3 es tal como se ha descrito anteriormente y se basará principalmente en un ensayo de dos híbridos de mamífero. El resto de los pasos dependerá de la naturaleza de los compuestos utilizando métodos conocidos en la técnica.

En el presente documento también se describen compuestos útiles como agentes bloqueantes para bloquear la unión entre una HDAC y un factor de transcripción. La HDAC puede ser cualquier HDAC clásica o un subconjunto de las mismas. El factor de transcripción puede ser cualquier factor de transcripción conocido por unirse a HDAC, incluyendo pero sin limitarse a MEF2, FOXP3 y GATA3.

Preferentemente, el factor de transcripción es MEF2.

Los compuestos pueden incluir moléculas orgánicas pequeñas y peptidomiméticos helicoidales.

Las moléculas pequeñas que se unen a MEF2 pueden identificarse utilizando el método proporcionado en el presente documento, utilizando el sitio de unión a MEF2 descrito como guía. Las moléculas pequeñas proporcionadas tienen una fórmula estructural general derivada del sitio de unión identificado revelado a partir de la estructura cristalina de BML-210 unido a MEF2. Las moléculas pequeñas proporcionadas están diseñadas para unirse al pliegue estructural descrito y potencialmente se unirían a MEF2 con una alta afinidad y selectividad. Con el fin de identificar compuestos más potentes y selectivos utilizando este enfoque, pueden utilizarse métodos conocidos en la técnica, incluyendo pero sin limitarse a: diseño basado en la estructura asistido por ordenador combinado con cribado in silico, diseño de biblioteca combinatoria combinado con alto rendimiento de detección y descubrimiento de fármacos basados en fragmentos para la identificación de prototipos seguido de la optimización de prototipos.

En el presente documento se describen compuestos que se unen al sitio de unión a MEF2 con la fórmula general:

R^a -L- R^b , en que:

ES 2 622 148 T3

R^a es un grupo de reconocimiento que se une a la región hidrofóbica del MEF2 seleccionado de un grupo que incluye alquilo inferior, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, o $R^cR^dNC(=O)$, $R^cR^dN(SO_2)$, en que:

5 R^c y R^d se seleccionan independientemente entre un grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, alquilamino, dialquilamino, arilamino o heteroarilamino.

10 L es un enlazador que consta de una cadena de hasta 20 átomos de carbono, con la condición de que hasta tres átomos de carbono se puedan sustituir por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre, y adicionalmente que puedan incluir sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en:

alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, benzo, hidroxí, alcoxi, ariloxi, oxa, ceto, amido, sulfonamido o fluoro

15 R^b es un grupo de reconocimiento que se une a la región hidrófila del sitio de unión a MEF2 seleccionado de un grupo que incluye alquilo inferior, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, o $R^cR^dNC(=O)$ - $R^cR^dN(SO_2)$, en que

20 R^c y R^d se seleccionan independientemente entre un grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, alquilamino, dialquilamino, arilamino o heteroarilamino.

25 En el presente documento se describen compuestos que tienen la estructura general $Ar^1-L^1-L^2-L^3-Ar^2$ en que:

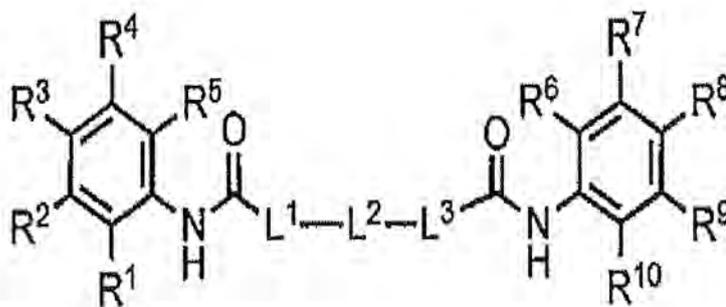
30 Ar^1 y Ar^2 son anillos aromáticos seleccionados independientemente entre un grupo constituido por benceno, naftaleno, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol, tiazol, isoxazol, indol, bencimidazol, benzotiazol, benzoxazol, siempre que el anillo aromático pueda contener hasta siete sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, heteroarilamino, hidroxí o halo. Los sustituyentes también pueden unirse para formar un anillo de hasta 12 átomos,

35 L^1 y L^3 son grupos de enlace seleccionados independientemente de un grupo que consiste en amino, alquilamino, arilamino, oxa, ceto, $NHC(=O)$, $NR(C=O)$, $S(=O)$ o $-S(=O)_2$.

40 L^2 es un grupo de enlace seleccionado entre un grupo constituido por una cadena de hasta 10 átomos de carbono, con la condición de que hasta tres átomos de carbono pueden sustituirse por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre y, además, a condición de que estos átomos puedan contener sustituyentes seleccionados entre un grupo constituido por:

alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, benzo, hidroxí, alcoxi, ariloxi, oxa, ceto, Amido, sulfonamido o fluoro

45 En el presente documento también se describen compuestos que tienen la fórmula general:



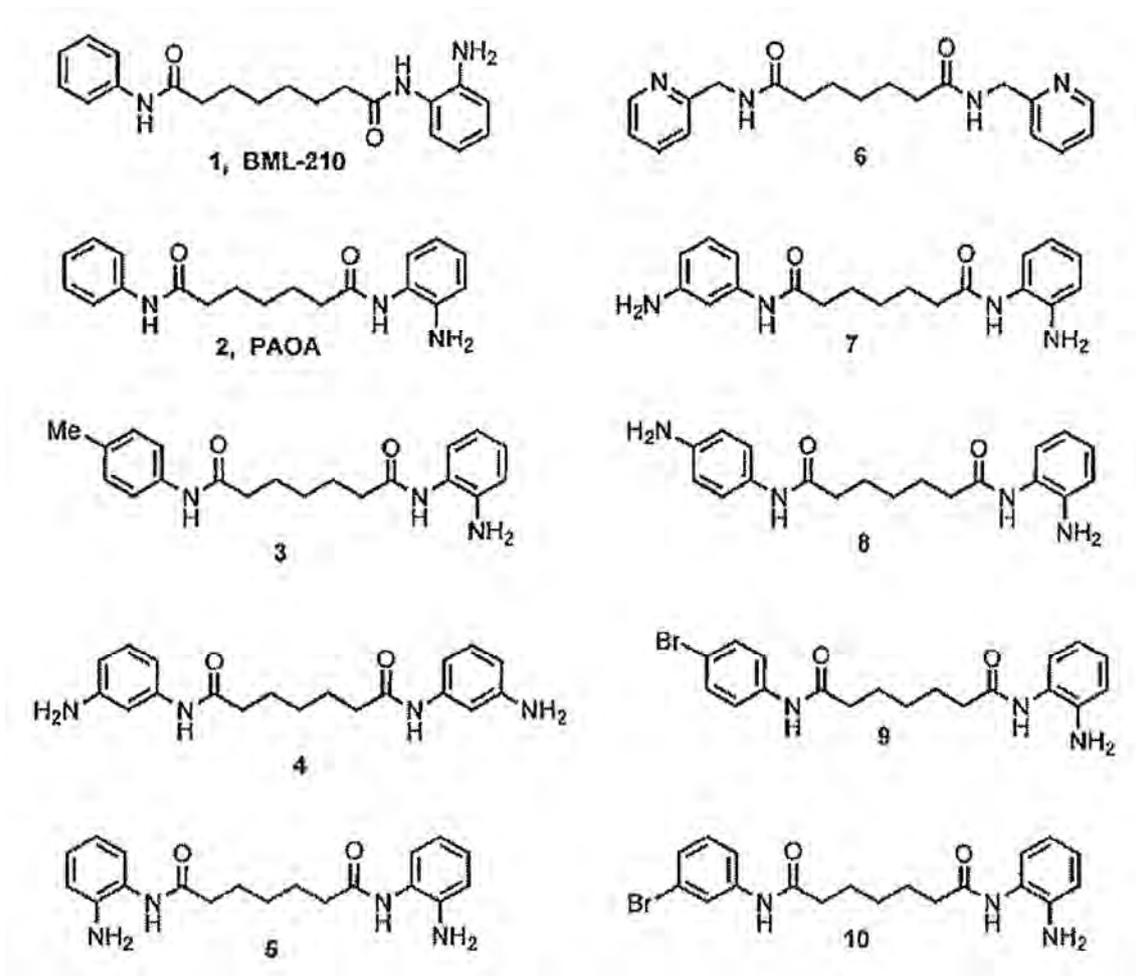
en que

50 L^1 y L^3 son grupos de enlace seleccionados independientemente de un grupo que consiste en amino, alquilamino, arilamino, oxa, ceto, $NHC(=O)$, $NR(C=O)$, $S(=O)$ o $-S(=O)_2$.

L^2 es un grupo de enlace seleccionado entre un grupo constituido por una cadena de hasta 10 átomos de carbono, con la condición de que hasta tres átomos de carbono pueden ser sustituidos por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre y, además, a condición de que estos átomos puedan

contener sustituyentes seleccionados entre un grupo constituido por: alquilo, alquenoilo, alquiniilo, arilo, heteroarilo, benzo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, oxa, ceto, amido, sulfonamido o fluoro

Los compuestos para su utilización de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas se seleccionan a partir de la siguiente lista de compuestos (Figura 2).



Con el fin de facilitar aun más una comprensión completa de los diversos aspectos y ramificaciones de esta invención, se proporcionan los siguientes ejemplos ilustrativos.

EJEMPLOS

10 Ejemplo 1. Estrategia para la identificación de inhibidores/moduladores de HDAC específicos de subtipos

En el presente documento se describe una nueva estrategia para identificar compuestos de prototipos que pueden actuar como inhibidores/moduladores de HDAC específicos de subtipos. La estrategia consta de varios pasos iterativos:

15 Paso 1: para un determinado complejo HDAC de interés, se resuelve la estructura o subestructura de la HDAC unido a su proteína reguladora asociada o se obtiene su estructura o subestructura que contiene interfaces funcionalmente importantes.

20 Paso 2: se utiliza la estructura para el análisis de acoplamiento de inhibidores de HDAC existentes o nuevos potenciales que pueden unirse a la interfaz proteína-proteína. El cribado virtual se guiará por datos funcionales como por ejemplo si el inhibidor de HDAC mostró efecto en procesos celulares que implican el complejo de HDAC objetivo y si el inhibidor de HDAC parece actuar a través de mecanismos distintos de la inhibición del sitio activo.

25 Paso 3: la estructura y la información bioquímica relacionada también se utilizan para guiar el desarrollo de ensayos que pueden utilizarse para cribar compuestos que pueden interrumpir la interfaz proteína-proteína deseada.

Paso 4: una vez que se encuentran dichos prototipos guías, sus complejos con la proteína objetivo se caracterizan utilizando el sistema de estudio estructural establecido en el Paso 1.

5 Paso 5: la información estructural, en combinación con metodologías de química relevantes, se utiliza para guiar el diseño de análogos que pueden unirse a la proteína diana con mayor afinidad y especificidad. Los métodos utilizados son similares a los del Paso 2.

Paso 6: los análogos diseñados se sintetizan y analizan mediante ensayos establecidos en el Paso 3. Finalmente, los compuestos optimizados se utilizan para estudios in vivo para probar si pueden imitar los efectos del compuesto original pero con mayor potencia y menos efectos secundarios/no específicos.

10 Utilizando el enfoque basado en el mecanismo anterior, los inventores han demostrado que un inhibidor de HDAC previamente conocido, PAOA, identificado como un compuesto de guía que puede alterar específicamente la función de HDAC de Clase IIa actuando como un inhibidor de MEF2 (MEF2i). Además, se diseñaron, sintetizaron y evaluaron análogos estructurales representativos de PAOA con el método descrito en el presente documento, y se identificaron varios MEF2i más potentes (**Figura 2**), demostrando de este modo otros aspectos de este enfoque.

Ejemplo 2. Usos de inhibidores de HDAC específicos de subtipos en aplicaciones terapéuticas

Las HDAC de Clase IIa juegan un papel crucial en la supervivencia neuronal/formación de sinapsis, selección/activación de células T y remodelación muscular. La desregulación de estas actividades está implicada en una serie de enfermedades, incluyendo neurodegeneración, inflamación e hipertrofia cardíaca. Algunos HDACi desarrollados para la terapia del cáncer mostraron efectos beneficiosos contra estos trastornos. Aunque la naturaleza no específica de estos inhibidores de HDAC evitan su aplicación clínica en estas enfermedades, estas observaciones plantean una cuestión intrigante sobre si los efectos terapéuticos observados estaban relacionados con HDAC de Clase IIa y si la interrupción selectiva de la función HDAC de Clase IIa podría ser una estrategia viable para el tratamiento de estas enfermedades. Para abordar estas preguntas, se necesitan pequeñas moléculas que puedan perturbar específicamente la función de HDAC de clase IIa.

Basándose en las funciones celulares conocidas de MEF2 y de HDAC de Clase IIa, así como en los efectos de algunos inhibidores de HDAC en sistemas musculares, inmunes y neuronales, se propone que podrían utilizarse métodos y compuestos de esta invención para tratar hipertrofia cardíaca, remodelación de tipo fibra muscular y otras enfermedades relacionadas con el músculo resultantes de una función de MEF2 desequilibrada; enfermedades autoinmunes o deficiencia inmunitaria que resultan de una excesiva o escasa expresión de genes dependientes de MEF2, y rechazo de trasplante; una variedad de enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, la ataxia de Friedrich, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Huntington, etc.), el autismo, trastornos psiquiátricos y el deterioro del aprendizaje y la memoria que resultan de la función desregulada del MEF2.

Las moléculas de unión a MEF2 desarrolladas para tratar diversas enfermedades humanas mencionadas anteriormente podrían administrarse por inyección oral, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea e intravenosa. Otros métodos de suministro son también posibles, y el protocolo exacto dependerá de las condiciones que se están tratando. La dosis también podría variar de acuerdo con las aplicaciones clínicas específicas. Sin embargo, los ensayos estándar en los que el compuesto muestra efecto in vitro es de aproximadamente 0.1-10 μM in vitro y 1-10 mg por Kg de masa corporal en estudios en modelos animales.

Los compuestos preferentes proporcionados bajo esta invención que se muestran en la Figura 2 mostraron un amplio espectro de afinidad en la unión a MEF2 in vitro e in vivo, y podrían servir como compuestos de guía para desarrollar terapias basadas en MEF2 en músculos, sistema inmunológico y nervioso como se ha mencionado anteriormente. De hecho, los compuestos mostraron efecto en la promoción de funciones de células T reguladoras in vitro y en modelo de ratón y, por lo tanto, son potenciales prototipos de fármacos para enfermedades autoinmunes y prevención del rechazo de trasplantes. Por ejemplo, la molécula de unión a MEF2 NKL30 a 0.15 μM aumentó considerablemente la función de las células T reguladoras tal como resulta evidente a partir de la actividad de supresión mejorada in vivo. En un modelo de ratón de ensayo de proliferación homeostática, el compuesto a 1 mg/Kg de masa corporal administrado por inyección intravenosa también aumentó en gran medida la función Treg in vivo. Estos datos sugieren con firmeza que las moléculas de unión a MEF2 podrían utilizarse para tratar enfermedades autoinmunes y para prevenir el rechazo de trasplantes.

Ejemplo 3. Objetivación de HDAC de Clase IIa para la modulación funcional

55 En comparación con otras HDAC, la familia de la clase IIa es única en diversos aspectos de la función y la regulación. En primer lugar, las HDAC de clase IIa se expresan selectivamente en el músculo, el cerebro y las células T, en consonancia con sus funciones en estos tejidos. En segundo lugar, la actividad de las HDAC de Clase IIa está estrechamente regulada por la señal de calcio, un segundo mensajero predominante en tejidos en los que se expresan en las HDAC de clase IIa. En tercer lugar, las HDAC de

Clase II contienen un gran N-terminal de dominio regulador para el dominio catalítico, que confiere propiedades únicas a esta subclase de HDAC. La región reguladora N-terminal contiene dominios y motivos que interactúan con una variedad de proteínas, incluyendo aquellas que regulan la respuesta de calcio de HDAC de clase II, como por ejemplo CaM, CaMK y 14-3-3, y aquellas que dirigen HDAC de Clase II a promotores específicos como por ejemplo MEF2 y BCL-6, y otros reguladores epigenéticos y efectores como por ejemplo HDAC de clase I, CtBP y HP-1 que funcionan cooperativamente con HDAC de Clase IIa. Las estructuras de una serie de estos complejos se investigan como objetivos potenciales para la interrupción específica.

Entre los muchos complejos implicados en la regulación y función de las HDAC de Clase IIa, el mejor caracterizado es el complejo MEF2 en términos de bioquímica y estructura. MEF2 es una familia de factores de transcripción específicos de secuencia (MEF2A-D) que tiene el mismo patrón de expresión que las HDAC de Clase IIa y también está implicado en neurodegeneración, inflamación y enfermedades cardíacas. La familia de factores de transcripción MEF2 comparten una región N-terminal altamente conservada, denominada dominio MADS-box/MEF2S, que interviene en la unión al ADN, la dimerización y las interacciones proteína-proteína con una variedad de factores de transcripción y co-reguladores. Las HDAC de Clase IIa no se unen al ADN sino que dependen de la interacción con MEF2 para dirigirse a regiones de cromatina específicas para desacetilación. El bloqueo de esta interacción se selecciona como una forma potencial de interrumpir la función de las HDAC de Clase IIa.

La interacción entre las HDAC de Clase IIa y MEF2 ha sido objeto de extensos análisis funcionales y bioquímicos, que revelan que un motivo de secuencia corto (motivo de unión a MEF2) conservado en las HDAC de Clase IIa y el dominio MADS-box/MEF2S de MEF2 son necesarios y suficientes para su unión. Se realizaron estudios estructurales y biofísicos sistemáticos sobre la interacción entre MEF2 y HDAC de Clase IIa y una represión de transcripción relacionada (Cabin1) que contiene un motivo de unión a MEF2 similar. Las estructuras cristalinas revelan que el motivo de unión a MEF2 adopta una estructura de hélice anfipática corta para unir un surco hidrofóbico en el dominio MADS-box/MEF2 de MEF2. Dicho ligando/receptor como el mecanismo de unión sugiere que podría ser posible utilizar pequeñas moléculas para bloquear el reclutamiento de las HDAC de Clase IIa a promotores de MEF2 específicos (referencias Han Nature y 2005).

Ejemplo 4. Desarrollo de un Ensayo de Inhibición de una HDAC Específica de Subclase

Inicialmente se utilizaron una serie de ensayos de marcadores de luciferasa dependientes de MEF2 con MEF2D, HDAC4 transitoriamente transfectados y el co-activador p300 para escrutar diversos compuestos. Sin embargo, estos ensayos dieron una señal débil y una alta frecuencia de falsos positivos, probablemente debido a los complejos mecanismos de activación de la transcripción de MEF2 y a la interferencia de factores endógenos. A través de estas observaciones, se descubrió que resulta esencial un ensayo altamente sensible y específico que puede recapitular la interacción molecular entre HDAC4 y MEF2 dentro de las células. Para resolver este problema, los inventores idearon un sistema de dos híbridos de mamífero que es capaz de detectar la interacción entre HDAC4 y MEF2D con una mínima interferencia de factores endógenos (Figura 3).

En este sistema de ensayo, MEF2D se fusiona con el dominio de unión al ADN de GAL4 (GAL4-MEF2D) y el motivo de unión a MEF2 de HDAC4 (aa 155-220) se fusiona con VP-16 (HDAC4-VP16). El análisis preliminar mostró que las células HeLa transfectadas transitoriamente con ambas construcciones y el plásmido informador GAL4-impulsado (GAL4Luc) produjeron una señal fuerte comparable a la generada por el control positivo de GAL4-VP16, mientras que un mutante MEF2D Leu67Asp (L67D) que anteriormente se había mostrado como defectuoso en la unión a HDAC4 no pudo activar al marcador (no se muestran los datos). Los niveles de expresión de proteínas en todos los ensayos de indicador de luciferasa se confirmaron mediante transferencia Western.

Aprovechando las ideas estructurales, además del mutante MEF2D L67D mencionado anteriormente, se introdujeron un número de mutaciones en HDAC4 que anteriormente se había demostrado que interrumpían la interacción HDAC4:MEF2 *in vitro*. Estas mutaciones también disminuyeron la señal de luciferasa en el ensayo basado en células (Figura 3b). Lo más interesante es que la mutación de Val180Lys en HDCA4, que debilitó la unión de MEF2 en un ~60% *in vitro* (Kd de unión a MEF2 por el tipo salvaje y el mutante HDAC4 son 0,47 μ M y 0,81 μ M, respectivamente), redujo parcialmente la señal de luciferasa en el ensayo basado en células (Figura 3b). Estas observaciones demuestran que la señal del ensayo de dos híbridos de mamíferos se correlaciona muy bien con la interacción molecular entre HDAC4 y MEF2. Estos resultados no sólo proporcionan un soporte adicional para el modelo estructural de la interacción HDAC4:MEF2 sino que también establecen un método sensible y específico para detectar la interacción HDAC4: MEF2 dentro de las células.

Ejemplo 5. Identificación de inhibidores selectivos de la interacción MEF2/HDAC

Para reducir la complejidad del cribado, se utilizó la gran cantidad de datos funcionales sobre los inhibidores de HDAC existentes. Aunque la mayoría de estos inhibidores se dirigen al dominio catalítico, algunos de los compuestos descubiertos a través de los ensayos de acetilación de histonas basados en células pueden

afectar otros aspectos de la función de HDAC, incluyendo la unión de HDAC de Clase IIa a MEF2. Teniendo en cuenta este hecho, hemos realizado el cribado virtual (acoplamiento 3D) sobre una base de datos de moléculas pequeñas utilizando un modelo farmacóforo derivado de la estructura cristalina del complejo HDAC9:MEF2. Aunque esta búsqueda no produjo un nuevo objetivo, mostró que la bolsa hidrófoba de MEF2 prefiere compuestos con dos anillos aromáticos conectados por un enlazador de cierta longitud. Este resultado es consistente con el análisis cristalográfico que muestra que el dímero MEF2 contiene dos sitios relacionados con la simetría que pueden unirse a una fenilalanina de HDAC9 (ref. Han et Nature y JMB). Por lo tanto, se buscó por inhibidores de HDAC conocidos que llevan dichas características estructurales y se probó su efecto en la interacción HDAC4:MEF2 utilizando el ensayo de dos híbridos de mamífero.

El cribado de un grupo de inhibidores de HDAC seleccionados utilizando el ensayo de dos híbridos de mamífero reveló que PAOA (Figura 2), un compuesto previamente estudiado, inhibía la señal informadora de una manera dependiente de la dosis (Figura 4). PAOA no afectó a la expresión de HDAC4-VP16 pero redujo la señal de marcador impulsado por GAL4-VP16 por 5,6 veces a 10 μM (no se muestran los datos), lo que indica la inhibición no específica por este compuesto sobre la expresión de la actividad de luciferasa en nuestras condiciones experimentales. Sin embargo, la misma concentración de PAOA disminuyó la señal de marcador impulsado por GAL4-MEF2D y HDAC4-VP16 aproximadamente 26 veces, lo que sugiere que la PAOA tiene un efecto específico sobre la disrupción de la interacción HDAC4:MEF2 más allá de su efecto inhibidor general. Por el contrario, la tricostatina A (TSA), un potente inhibidor de HDAC que se dirige al sitio activo de zinc, mostró un efecto inhibidor similar sobre las señales informadoras impulsadas por GAL4-VP16 y GAL4-MEF2D/HDAC4-VP16 (no se muestran los datos). Estos resultados sugieren que PAOA pero no TSA puede interrumpir la interacción entre HDAC4 y MEF2D.

La IC₅₀ de PAOA en la interacción HDAC4: MEF2 es de aproximadamente 5 μM basándose en el ensayo de dos híbridos de mamífero, similar al determinado mediante el ensayo de inhibición de la acetilación de histonas. El K_d para la unión de HDAC4 a MEF2 se determinó previamente que era de 0.47 μM . Si asumimos que la concentración de equilibrio de HDAC4 es de 0.5 μM bajo nuestras condiciones de ensayo, se estima que el K_d para la unión de PAOA a MEF2 es de 5 μM . Sin embargo, el K_d estimado podría ser mayor si la concentración de HDAC4 libre es menor en el ensayo basado en células.

También se evaluó si PAOA se unía a MEF2 competitivamente con HDAC4 *in vitro* utilizando la resonancia de Plasmon de superficie (SPR) en Biacore T-100. En este caso se inmovilizó HDAC4 (aa 155-220) en un chip de sensor CM5 y se utilizó MEF2A purificado (1-95) como analito. La unión de MEF2A a HDAC4 a diversas concentraciones generó una serie de sensorgramas bien definidos (no se muestran los datos). El MEF2A incubado con concentraciones crecientes de PAOA mostró una disminución dependiente de la dosis de unión a la HDAC4 inmovilizada (Figura 5). El análisis de los datos de Biacore indica que la reacción de unión competitiva es compleja, mientras que la unión directa de BML-210 a MEF2 estaba más allá del límite de detección del instrumento. Estas limitaciones técnicas dificultaron la obtención de una constante de unión cuantitativa. Sin embargo, los datos preliminares sugieren que BML-210 de hecho se une a MEF2 competitivamente con HDAC4 *in vitro*.

La PAOA se descubrió originalmente como parte de un grupo de compuestos que inducen selectivamente la acetilación de histona pero no de tubulina, presumiblemente a través de la inhibición de HDAC distintas de HDAC6, una HDAC específica de tubulina. PAOA se une a MEF2 competitivamente con HDAC4 *in vitro*. Las inserciones a la derecha ilustran el ensayo por Biacore. HDAC4: hélice roja; MEF2: Cruz verde. Desacetilasa. Aunque no se conoce la base molecular de esta selectividad, cabe destacar que HDAC6, que pertenece a la subfamilia de la clase IIb, no tiene el motivo de unión a MEF2 conservado en la clase IIa y parece requerir MEF2 para la función. Recientemente se ha demostrado que PAOA y sus derivados mejoran la expresión de frataxina en la ataxia de Friedreich. Aunque el mecanismo parece implicar la acetilación histona inducida, inhibidores de HDAC más potentes pero menos específicos como TSA y SAHA no mostraron ningún efecto sobre la expresión de frataxina a pesar de ser capaces de inducir un nivel más alto de acetilación de histonas totales en células que PAOA. Estas observaciones sugieren que PAOA y sus derivados poseen una función única para inhibir un complejo de HDAC o HDAC específico implicado en el silenciamiento de frataxin. Además, la base molecular para la acción de PAOA puede aclararse adicionalmente con la estructura cristalina de BML-210 unida a MEF2. Además de definir el sitio de unión a MEF2 de molécula pequeña tal como se describe en el presente documento, esta estructura también revela por primera vez un sitio de unión probable para el resto de orto-aminoanilida presente en BML-210, así como PAOA y en otros inhibidores de HDAC que contienen benzamida. En particular, este sitio de unión es diferente del sitio activo de la enzima HDAC tal como se ha postulado anteriormente para esta clase de inhibidores de HDAC.

Ejemplo 5. Preparación de complejos de BML-210 unido a MEF2 sobre ADN y los cristales del complejo BML-210: MEF2:ADN y los detalles atómicos de la estructura del complejo

Con el fin de caracterizar la interacción detallada de BML-210 unido a MEF2 y utilizar la información estructural para guiar el diseño de moléculas de unión de MEF2 más potentes, se determinó la estructura cristalina del BML-210 unido a MEF2 en el ADN. El gen que codifica MEF2A1-78 se creó mediante amplificación de PCR por medio de MEF2AFL y clonación en el vector de expresión pET30b. La proteína

se expresó en cepa de *E. coli* BL21 (DE3) pLysS, 25 °C, durante la noche y se purificó por etapas cromatográficas sucesivas sobre Sp-Sefarosa, y filtración en gel a 4 °C en NaCl 250 mM, Hepes 10 mM (pH 7.6), EDTA 1 mM, DTT 1 mM para dar un rendimiento final de 0.6 mg/l. Los oligonucleótidos (Santelli y Richmond, 2000) se adquirieron a partir de tecnologías de DNA IDT, se purificaron utilizando columna MonoQ FPLC seguido de diálisis, liofilización y hibridación utilizando un termociclador.

Se añadió 1/10^o de volumen de muestra de proteína de BML 210 10 mM a las muestras de proteína a 0.5 mg/ml y se concentró hasta aproximadamente 17 mg/ml (0.9 mM) y el dúplex de ADN se añadió a una proporción de 1:1 antes de colocar bandejas (concentración final de DMSO al 10%). Los cristales de tipo placa se obtuvieron suspendiendo las condiciones de difusión de vapor de gota a 18 °C usando PEG4000 al 24%, NaCl 140 mM, MgCl₂ 5 mM, CaCl₂ 10 mM, NaN₃ 0.004%, glicerol al 3.3%, TrisHCl 50 mM (pH 5,8-pH 8,18). Se obtuvieron cristales con una densidad de fármaco a pH 8.18. El cristal difractó a una resolución de 2,4 Å y pertenece al grupo espacial P1 (a=41.567 Å, b=61.622 Å c=61.478 Å α=114.12 ° β=89.99° γ = 89.95°. La estructura se resuelve mediante la sustitución molecular usando 1TQE.pdb como modelo de búsqueda (ref. Richmond 2000). El modelo final tiene un Rfree del 26% y un Rw del 23%. Se adjuntan las coordenadas (11.1-001_nr_nh_bml.pdb).

Ejemplo 6. Optimización de prototipos utilizando diseño estructurado y metodologías químicas

La mayoría de los inhibidores de HDAC descubiertos por cribado funcional tienen una potencia modesta con IC₅₀ en el espectro micromolar o incluso milimolar. La optimización de guía se realiza habitualmente mediante modificaciones sistemáticas de los estudios de la estructura química y de las relaciones estructura-actividad (SAR). Sin embargo, sin conocer el objetivo y las interacciones vinculantes detalladas entre el compuesto y su objetivo, dicho enfoque empírico suele ser intensivo en mano de obra y de una eficacia limitada. Este es de hecho el caso de PAOA en que se sintetizó una serie de análogos para buscar compuestos más potentes que se pueden usar para tratar la ataxia de Friedreich. Aunque algunos análogos de PAOA mostraron mayor actividad que el compuesto original, el efecto fue muy modesto y el mecanismo de mejora no fue claro.

Sorprendentemente, la capacidad por la cual estos derivados de PAOA activan la expresión de frataxina no se correlaciona con su actividad de inhibición de HDAC. Por ejemplo, algunos de los derivados eran muy débiles en el ensayo de inhibición de desacetilación de histonas y, sin embargo, muy activos en la inducción de frataxina. Los hallazgos preliminares de que PAOA se une a MEF2 y bloquean el reclutamiento de HDAC de clase IIa proporcionan un potencial mecanismo molecular para estos intrigantes resultados. Las HDAC de Clase IIa pueden reprimir la transcripción independiente de la actividad de la deacetilasa. Por ejemplo, una variante de empalme natural de HDAC9 que carece de todo el dominio catalítico de terminal C, también conocido como MITR, es un potente represor de transcripción de la expresión génica dependiente de MEF2, presumiblemente reclutando otros efectores epigenéticos tales como HP1 y CtBP. En este sentido, los inhibidores de moléculas pequeñas que se dirigen al dominio catalítico de HDAC de Clase IIa no pueden eliminar el potencial silenciador epigenético completo de estas proteínas, lo que puede explicar la ineficacia de TSA y SAHA en reactivar la expresión de frataxina. PAOA, por otro lado, puede bloquear el reclutamiento de actividad de HDAC y otros represores de transcripción conjuntamente. Aunque el MEF2 también está implicado en la activación génica mediante el reclutamiento de activadores de transcripción como por ejemplo CBP/p300, los datos actuales sugieren que el efecto principal de PAOA en la expresión de genes dependientes de MEF2 está aliviando el efecto silenciador de HDAC de Clase IIa y otros represores de transcripción.

Basándose en el análisis anterior y en la estructura descrita de BML-210:MEF2:DNA, y empleando soluciones de acoplamiento de PAOA a MEF2A, se muestra que esta molécula de fármaco puede encajar preferentemente en la densidad de electrones observada experimentalmente, demostrando la eficacia relativa del protocolo ICM-Docking (Molsoft LLC) para el diseño de nuevos compuestos similares a PAOA para la unión a MEF2. Este enfoque de acoplamiento puede usarse para diseñar y analizar nuevos análogos de PAOA con afinidad y selectividad potencialmente mayores. Algunas de las características de la estructura se describen brevemente a continuación para ilustrar los principios que se utilizarán en el diseño de nuevas moléculas que pueden unirse a MEF2 con mayor afinidad.

BML-210 adopta una conformación extendida para unirse a la bolsa hidrófoba de MEF2 (**Fig. 1**). Este es también el sitio de unión para el motivo de unión a MEF2 conservado en HDAC de Clase IIa y Cabin1. Dado que un extremo de la densidad electrónica se asemeja a un anillo aromático simple y está rodeado por una serie de residuos hidrofóbicos que incluyen Leu66, Leu67, Thr70, Leu66', Leu67' y Thr70 '(el signo prima denota residuos del otro monómero), hemos asignado esta densidad al grupo fenilo. El grupo carbonilo en este extremo está también en posición de acoplarse en interacciones de enlace de hidrógeno con Thr70' (**Fig. 1**).

El diseño basado en la estructura de pequeñas moléculas nuevas y optimizadas que unen MEF2 se puede lograr utilizando varias estructuras conocidas de MEF2. Ahora hemos resuelto las estructuras cristalinas de tres complejos de MEF2. Dos de ellas contienen un péptido derivado del motivo de unión a MEF2 de Cabin1

y HDAC9, respectivamente (Guo et al., 2007, Han y col., 2005, Han et al., 2003), mientras que el tercero es el complejo BML-210 descrito en el presente documento, que es la primera estructura que muestra cómo una molécula pequeña puede unirse a MEF2. En los tres complejos, el ligando de molécula pequeña, ya sea un péptido natural o una molécula sintética, se une a la ranura profunda de la superficie del dímero de MEF2 (**Fig. 1**). Nuestros estudios anteriores demuestran que Cabin1 y HDAC9 se unen a MEF2 a través de interacciones proteína-proteína tanto similares como distintas (**Fig. 1**). Curiosamente, BML-210 parece imitar algunos aspectos de los ligandos naturales en la unión a MEF2. Por ejemplo, la unión del anillo de fenilo de PAOA a la bolsa hidrofóbica central formada por Leu66, Leu67, Thr70, Leu66', Leu67' y Thr70' es una reminiscencia de la de Leu147 en HDAC9 (**Fig. 1**). A través de análisis detallados de las tres estructuras, se ha identificado una variedad de características estructurales en el surco de MEF2 que puede ser explorado para la unión de pequeñas moléculas, incluyendo una serie de bolsas hidrofobas discretas, dadores y aceptores de enlaces de hidrógeno, y varios residuos cargados. En el presente documento también se describe que esta información estructural se puede utilizar para diseñar y optimizar nuevas series de moléculas pequeñas que pueden unirse selectivamente a MEF2.

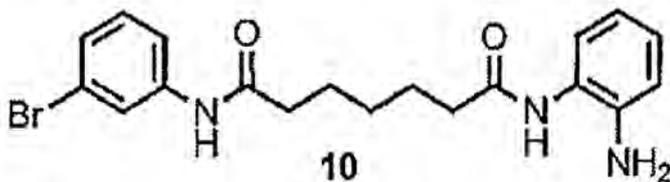
15 **Ejemplo 7. Diseño Estructurado-Guiado de Pequeños Inhibidores Moléculares de la Interacción MEF2/HDAC**

Utilizando las estructuras cristalinas como guía, se diseñó un gran número de análogos de PAOA que pueden proporcionar la base para identificar nuevas moléculas pequeñas activas con MEF2. El primer grupo de análogos fue diseñado para explorar dos elementos generales de la estructura de PAOA. El primero es la longitud y la rigidez del enlazador. En segundo lugar están los grupos funcionales y sus posiciones sobre las dos unidades de unión aromática. La densidad electrónica del enlazador indica que adopta múltiples conformaciones, lo que sugiere una unión no óptima entre PAOA y MEF2 en esta región. En HDAC9, por otra parte, la cadena lateral alifática de Lys144 y Val143 llenan la ranura de MEF2 óptimamente para establecer un contacto extenso de Van der Waals y un enlace de hidrógeno. Los grupos funcionales introducidos en el enlazador PAOA para imitar/mejorar estas interacciones naturales pueden aumentar la afinidad de unión. Los compuestos diseñados se sometieron a un análisis de acoplamiento mencionado anteriormente para filtrar los energicamente desfavorables. Las moléculas restantes se sintetizaron usando técnicas estándar y se sometieron a análisis *in vitro* e *in vivo* tal como se ha descrito anteriormente.

Se sintetizó una primera serie de inhibidores potenciales (**Fig. 2**), y ya se encontró que diferentes compuestos mostraron una actividad significativamente diferente en su capacidad para inhibir la señal marcadora en el ensayo de dos híbridos de mamífero. Lo más interesante es que uno de ellos, el compuesto 4, mostró una actividad similar a PAOA pero sin efecto sobre la señal de control impulsada por GAL-VP-16, lo que sugiere que este nuevo derivado es más específico que PAOA. La fracción de orto-aminoanilida en PAOA se ha postulado previamente que es un grupo quelante de zinc que puede unirse al sitio activo de HDAC de Clase I y de Clase II, pero aún no se ha obtenido evidencia directa de este modo de acción. En el compuesto 4, este grupo quelante de zinc se elimina moviendo el grupo amino a la posición meta. Sin embargo, este derivado es tan activo como PAOA con menos efecto inespecífico, lo que sugiere que el efecto observado de PAOA dentro de las células, bajo nuestra condición de ensayo, se debe principalmente a su capacidad para interrumpir la interacción MEF2:HDAC4 más que inhibir la actividad catalítica.

40 **Ejemplo 8. Síntesis del Compuesto 10**

Los compuestos proporcionados se pueden preparar por adaptación de métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la síntesis del compuesto 10:



45 Se preparó mediante los siguientes pasos:

Paso 1: Se añadieron ácido pimélico (1 equiv.) Y 3-bromoanilina (1 equiv.) a un matraz y se agitó a 130 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y se extrajo con hidróxido de potasio al 10%. La capa acuosa se acidificó a pH~2 con conc. HCl y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se redujo a vacío y se recrystalizó con acetonitrilo/agua.

50 Paso 2. A una solución de fenilendiamina en diclorometano se añadió (Boc)₂O (1 equiv.) a ta y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo y se extrajo tres veces con agua y salmuera. La capa orgánica se redujo bajo vacío y se recrystalizó en cloroformo/hexanos.

ES 2 622 148 T3

Paso 3. Se disolvió el producto del Paso 1 (100 mg) en DMSO (3 ml) y a esta solución se le añadió base de Hunig (1 equiv.), HBTU (1 equiv.), y el producto de fenilendiamina monoprottegido del Paso 2. La solución resultante se agitó durante la noche a ta. La solución se diluyó con acetato de etilo y se extrajo tres veces con salmuera. La capa orgánica se redujo en vacío y se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexanos/acetato de etilo). El producto aislado se disolvió en diclorometano, se enfrió a 0 °C y se trató con ácido trifluoroacético (1 ml). La solución se dejó calentar a ta y se agitó durante la noche. La reacción se neutralizó con bicarbonato sódico y se concentró en vacío. El sólido resultante se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con una solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna (gradiente de hexanos/acetato de etilo y diclorometano/metanol). La evaporación de los disolventes a vacío proporcionó el producto puro 10, cuya estructura y pureza se verificó por espectroscopia de RMN.

Tabla 1

```

5
REMARK Fecha 2009-01-07 Hora 10:43:15 PST-0800 (1231353795.26 s)
REMARK Refinamiento PHENIX
REMARK
10 REMARK ***** ARCHIVOS Y ETIQUETAS INTRODUCIDOS *****
REMARK Reflexiones:
REMARK Nombre de archivo
REMARK Etiquetas
REMARK Etiquetas R-libre
REMARK Nombre de archivo
15 REMARK Etiquetas
REMARK Valor etiqueta prueba
REMARK Nombre(s) de archivo de modelo
REMARK /Users/rajadey/bm130/phenix/11.1_001_nr_h_001.pdb_modified.pdb
REMARK
REMARK ***** RESUMEN DE REFINAMIENTO : CIFRAS PRINCIPALES *****
REMARK Inicio: r_trabajo = 0.2261 r_libre = 0.2662 uniones = 0.010 ángulos = 1.585
20 REMARK Final: r_trabajo = 0.2300 r_libre = 0.2625 uniones = 0.004 ángulos = 0.999
REMARK *****
REMARK ***** ESTADÍSTICAS DE REFINAMIENTO : PASO A PASO *****
REMARK El dígito inicial, como 1_, significa número de macro-ciclo
REMARK 0 : Estadísticas al principio de todo, cuando todavía no se ha hecho nada
25 REMARK l_bss: Corrección de solvente a granel y / o escalado (anisotrópico)
REMARK l_xyz: Refinamiento de las coordenadas
REMARK l_sar: Refinamiento de hibridación simulada de x, y, z
REMARK l_gbr: Refinamiento de factor B de grupo
REMARK
REMARK Factores R, valores objetivo de rayos X y norma de gradiente de objetivo de rayos X
REMARK Paso r-trabajo r-libre rayos x objetivo_w rayos x objetivo_t
30 REMARK 0 : 0.3724 0.4597 4.600657e+00 4.693864e+00
REMARK l_bss: 0.2261 0.2662 4.353757e+00 4.511409e+00
REMARK l_sar: 0.2304 0.2635 4.369227e+00 4.510175e+00
REMARK l_xyz: 0.2300 0.2624 4.366691e+00 4.507881e+00
REMARK l_adp: 0.2313 0.2633 4.364563e+00 4.506710e+00
REMARK l_bss: 0.2300 0.2625 4.363161e+00 4.505319e+00
35 REMARK
REMARK Paso k_sol b_sol b11 b22 b33 b12 b13 b23
REMARK 0 : 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000
REMARK l_bss: 0.364 20.242 -6.805 6.192 -3.021 -0.487 0.775 -11.187
REMARK l_sar: 0.364 20.242 -6.805 6.192 -3.021 -0.487 0.775 -11.187
40 REMARK l_xyz: 0.364 20.242 -6.805 6.192 -3.021 -0.487 0.775 -11.187
REMARK l_adp: 0.364 20.242 -6.805 6.192 -3.021 -0.487 0.775 -11.187
REMARK l_bss: 0.365 21.349 -5.565 7.438 -1.873 -0.502 0.768 -11.282
REMARK
REMARK Paso <pher> fom alpha beta
REMARK 0 : 38.723 0.6722 0.4429 3605.155
REMARK l_bss: 29.255 0.7800 0.4779 1636.075
45 REMARK l_sar: 29.008 0.7829 0.4789 1613.168
REMARK l_xyz: 29.000 0.7829 0.4786 1605.471
REMARK l_adp: 28.879 0.7844 0.4600 1604.065
REMARK l_bss: 28.857 0.7846 0.4744 1600.058
REMARK
REMARK Paso angl bond chir dihe plan repu geom_target
50 REMARK 0 : 1.585 0.010 0.062 24.116 0.004 4.102 1.0603e-01
REMARK l_bss: 1.585 0.010 0.062 24.116 0.004 4.102 1.0603e-01
REMARK l_sar: 1.491 0.016 0.080 22.841 0.006 4.104 1.3573e-01
REMARK l_xyz: 0.999 0.004 0.052 22.782 0.002 4.103 5.3401e-02
REMARK l_adp: 0.999 0.004 0.052 22.782 0.002 4.103 5.3401e-02
REMARK l_bss: 0.999 0.004 0.052 22.782 0.002 4.103 5.3401e-02
REMARK
55 REMARK Desviaciones máximas :
REMARK Paso angl bond chir dihe plan repu |grad|
REMARK 0 : 19.277 0.072 0.199 87.514 0.017 2.477 7.1857e-02

```

```

REMARK      l_bss: 19.277 0.072 0.199 87.514 0.017 2.477 7.1857e-02
REMARK      l_sar: 13.759 0.149 0.349 82.939 0.024 2.483 2.0037e-01
REMARK      l_xyz: 5.840 0.026 0.193 83.107 0.009 2.480 2.2669e-02
REMARK      l_adp: 5.840 0.026 0.193 83.107 0.009 2.480 2.2669e-02
5  REMARK      l_bss: 5.840 0.026 0.193 83.107 0.009 2.480 2.2669e-02
REMARK
REMARK Paso      b_max  b_min  b_ave
REMARK      0      : 98.49  10.66  34.81
REMARK      l_bss: 98.49  10.66  34.81
10  REMARK      l_sar: 98.49  10.66  34.81
REMARK      l_xyz: 98.49  10.66  34.81
REMARK      l_adp: 97.61   8.23  33.04
REMARK      l_bss: 97.70   8.32  33.12
REMARK
REMARK Paso      Desviación del modelo refinado
REMARK      respecto al modelo inicial
REMARK      máx      min      med
15  REMARK      0      : 0.000  0.000  0.000
REMARK      l_bss: 0.000  0.000  0.000
REMARK      l_sar: 0.779  0.002  0.073
REMARK      l_xyz: 0.781  0.003  0.069
REMARK      l_adp: 0.781  0.003  0.069
REMARK      l_bss: 0.781  0.003  0.069
20  REMARK
REMARK CONTENIDO DE MODELO
REMARK ELEMENTO      CONTEO DE REGISTRO DE ÁTOMOS      SUMA DE OCUPACIÓN
REMARK      P      64      64.00
REMARK      C      2188      2188.00
REMARK      S      20      20.00
25  REMARK      O      824      824.00
REMARK      N      654      654.00
REMARK      TOTAL      3750      3750.00
REMARK
REMARK r_free_flags.md5.hexdigest c7ab61ecd5d91bd96f477e00cb52bbd9
REMARK
30  REMARK SI ESTE ARCHIVO ES PARA DEPOSICIÓN DE PDB: ELIMINAR TODO DESDE ESTA LÍNEA HACIA ARRIBA
REMARK
3  REFINAMIENTO.
REMARK AUTORES DEL      : PHENIX (phenix.refine)
REMARK PROGRAMA      : Paul Adams, Pavel Afonine, Vincent Chen, Ian
REMARK      : Davis, Kreshna Gopal, Ralf Grosse-Kunstleve,
35  REMARK      : Jeffrey Headd, Li-wei Hung, Robert
REMARK      : Immormino, Tom Ioerger, Airlie McCoy, Erik
REMARK      : McKee, Nigel Moriarty, Reetal Pai, Randy
REMARK      : Read, Jane Richardson, David Richardson, Tod
REMARK      : Romo, Jim Sacchettini, Nicholas Sauter,
REMARK      : Jacob Smith, Laurent Storoni, Tom
40  REMARK      : Terwilliger, Peter Zwart
REMARK
REMARK OBJETIVO DE REFINAMIENTO : ML
REMARK
REMARK DATOS UTILIZADOS EN EL REFINAMIENTO
REMARK INTERVALO DE RESOLUCIÓN ALTO (ANGSTROMS)      : 2.434
REMARK INTERVALO DE RESOLUCIÓN BAJO (ANGSTROMS)      : 33.444
45  REMARK MIN (FOBS / SIGMA_FOBS)      : 2.00
REMARK INTEGRIDAD DEL INTERVALO      (%)      : 94.76
REMARK NÚMERO DE REFLEXIONES      : 19820
REMARK
REMARK DATOS DE ADAPTACIÓN UTILIZADOS EN EL REFIN.
REMARK VALOR R (CONJUNTO DE TRABAJO + PRUEBA)      0.2318
REMARK VALOR R (CONJUNTO DE TRABAJO)      0.2300
50  REMARK VALOR R LIBRE      0.2625
REMARK VALOR R LIBRE TAMAÑO CONJUNTO PRUEBA (%)      5.18
REMARK

```

ES 2 622 148 T3

```

REMARK 3 CONTEO DE CONJUNTO DE PRUEBA VALOR R LIBRE : 1026
REMARK 3
REMARK 3 ADAPTACIÓN A DATOS UTILIZADOS EN REFINAMIENTO (EN RECIPIENTES)
REMARK 3
REMARK 3 RECIPI. INTERVALO DE RESOLUCIÓN COMPL. NTRABAJO NLIBRE RTRABAJO RLIBRE
5 REMARK 3 1 33.4475 - 4.6528 0.98 2734 158 0.1822 0.2100
REMARK 3 2 4.6528 - 3.6946 0.96 2695 176 0.1877 0.2158
REMARK 3 3 3.6946 - 3.2280 0.96 2707 127 0.2008 0.2520
REMARK 3 4 3.2280 - 2.9331 0.95 2707 141 0.2463 0.2810
REMARK 3 5 2.9331 - 2.7229 0.95 2703 142 0.2703 0.3447
REMARK 3 6 2.7229 - 2.5624 0.95 2664 142 0.2602 0.2953
10 REMARK 3 7 2.5624 - 2.4342 0.89 2584 140 0.2774 0.3272
REMARK 3
REMARK 3 MODELIZACIÓN DE DISOLVENTE A GRANDEL
REMARK 3 MÉTODO UTILIZADO : MODELO DE DISOLVENTE A GRANDEL SIMPLE
REMARK 3 RADIO DE DISOLVENTE 1.11
REMARK 3 RADIO DE ENCOGIMIENTO 0.90
REMARK 3 FACTOR DE FASE DE 4.00
15 REMARK 3 RETÍCULA 0.365
REMARK 3 K_SOL 21.349
REMARK 3
REMARK 3 ESTIMACIONES DE ERROR.
REMARK 3 ERROR DE COORDINACIÓN (BASADO EN MÁXIMO - PROBABILIDAD) : 0.40
REMARK 3 ERROR DE FASE (GRADOS, BASADO EN MÁXIMO - PROBABILIDAD) : 28.86
20 REMARK 3
REMARK 3 FACTORES DE ESCALA GLOBALES
REMARK 3 ESCALA = SUMA (|F_OBS|*|F_MODEL|)/SUM(|F_MODEL|**2) : 0.5328
REMARK 3 ELEMENTOS DE MATRIZ DE ESCALA ANISOTRÓPICA (EN BASE CARTESIANA)
REMARK 3 B11 : -3.5049
REMARK 3 B22 : 7.4379
25 REMARK 3 B33 : -1.8730
REMARK 3 B12 : -0.5019
REMARK 3 B13 : 0.7684
REMARK 3 B23 : -11.2823
REMARK 3
REMARK 3 FÓRMULA DE FACTOR R
REMARK 3 R = SUM(|F_OBS| - SCALE*|F_MODEL|)/SUM(|F_OBS|)
30 REMARK 3
REMARK 3 FACTOR DE ESTRUCTURA DE MODELO TOTAL (F_MODEL).
REMARK 3 F_MODEL = FB_CART * (F_CALC_ATOMS + F_BULK)
REMARK 3 F_BULK = K_SOL * EXP(-B_SOL * S**2 / 4) * F_MASK
REMARK 3 F_CALC_ATOMS = FACTORES DE ESTRUCTURA DE MODELO DE ÁTOMO
REMARK 3 FB_CART = EXP(-H(t) * A(-1) * B * A(-1t) * H)
35 REMARK 3 A = matriz de ortogonalización, H = ÍNDICE DE MILLER
REMARK 3 (t) TRANSPONER, (-1) = INVERTIR
REMARK 3
REMARK 3 ALGORITMO DE CÁLCULO DE FACTORES DE ESTRUCTURA :
REMARK 3
REMARK 3 DESVIACIONES DE LOS VALORES IDEALES
40 REMARK 3
REMARK 3 RMSD MAX COUNT
REMARK 3 UNIÓN : 0.004 0.026 3944
REMARK 3 ÁNGULO : 0.999 5.840 5574
REMARK 3 QUIRALIDAD : 0.052 0.193 630
REMARK 3 PLANARIDAD : 0.002 0.009 458
REMARK 3 DIHEDRAL : 22.782 83.107 1588
45 REMARK 3 DISTANCIA MÍNIMA NO UNIDA : 2.480
REMARK 3
REMARK 3 PARÁMETROS DE DESPLAZAMIENTO ATÓMICO
REMARK 3 WILSON B : 32.79
REMARK 3 RMS (B ISO O UNIDOS DE FORMA EQUIVALENTE) : 5.16
REMARK 3 ÁTOMOS NÚMERO DE ÁTOMOS
REMARK 3
REMARK 3 ISO. ANISO.
50 REMARK 3 ALL : 3750 0
REMARK 3 ALL (NO H) : 3750 0
REMARK 3
REMARK 3
55

```

REMARK	3	DISOLVENTE	:	0	0								
REMARK	3	NO DISOLVENTE	:	3750	0								
REMARK	3	HIDROGENOS	:	0	0								
REMARK	3												
CRYST1	41.	567	61.622	61.478	114.12	89.99	89.95	P 1					
SCALE1		0.024058	-0.000021	-0.000013				0.00000					
SCALE2		0.000000	0.016228	0.007267				0.00000					
SCALE3		0.000000	0.000000	0.017822				0.00000					
ATOM	1	N	GLY	A	2	5.558	9.665	-0.148	1.00	40.48	A	N	
ATOM	2	CA	GLY	A	2	6.598	10.216	0.701	1.00	40.72	A	C	
ATOM	3	C	GLY	A	2	7.400	11.294	-0.003	1.00	44.33	A	C	
ATOM	4	O	GLY	A	2	7.374	11.395	-1.230	1.00	46.18	A	O	
ATOM	5	N	ARG	A	3	8.110	12.105	0.774	1.00	36.20	A	N	
ATOM	6	CA	ARG	A	3	8.920	13.177	0.212	1.00	36.54	A	C	
ATOM	7	C	ARG	A	3	9.915	12.608	-0.791	1.00	39.57	A	C	
ATOM	8	O	ARG	A	3	10.208	13.222	-1.818	1.00	41.96	A	O	
ATOM	9	CB	ARG	A	3	9.649	13.937	1.320	1.00	35.42	A	C	
ATOM	10	CG	ARG	A	3	8.729	14.765	2.204	1.00	35.12	A	C	
ATOM	11	CD	ARG	A	3	7.761	15.588	1.364	1.00	39.80	A	C	
ATOM	12	NE	ARG	A	3	6.939	16.479	2.177	1.00	35.64	A	N	
ATOM	13	CZ	ARG	A	3	7.340	17.668	2.620	1.00	40.68	A	C	
ATOM	14	NH1	ARG	A	3	8.558	18.111	2.336	1.00	32.06	A	N	
ATOM	15	NH2	ARG	A	3	6.522	18.412	3.353	1.00	37.63	A	N	
ATOM	16	N	LYS	A	4	10.426	11.423	-0.481	1.00	34.29	A	N	
ATOM	17	CA	LYS	A	4	11.319	10.710	-1.377	1.00	36.15	A	C	
ATOM	18	C	LYS	A	4	10.906	9.247	-1.456	1.00	40.15	A	C	
ATOM	19	O	LYS	A	4	10.372	8.689	-0.494	1.00	32.40	A	O	
ATOM	20	CB	LYS	A	4	12.772	10.822	-0.901	1.00	37.35	A	C	
ATOM	21	CG	LYS	A	4	13.368	12.214	-1.063	1.00	39.95	A	C	
ATOM	22	CD	LYS	A	4	13.177	12.709	-2.489	1.00	40.70	A	C	
ATOM	23	CE	LYS	A	4	13.272	14.224	-2.579	1.00	54.15	A	C	
ATOM	24	NZ	LYS	A	4	12.727	14.727	-3.875	1.00	47.90	A	N	
ATOM	25	N	LYS	A	5	11.141	8.633	-2.609	1.00	47.06	A	N	
ATOM	26	CA	LYS	A	5	10.950	7.199	-2.740	1.00	44.41	A	C	
ATOM	27	C	LYS	A	5	12.022	6.496	-1.927	1.00	46.84	A	C	
ATOM	28	O	LYS	A	5	13.159	6.963	-1.860	1.00	51.80	A	O	
ATOM	29	CB	LYS	A	5	11.037	6.767	-4.203	1.00	41.74	A	C	
ATOM	30	CG	LYS	A	5	11.031	5.260	-4.387	1.00	49.22	A	C	
ATOM	31	CD	LYS	A	5	10.524	4.863	-5.762	1.00	45.09	A	C	
ATOM	32	CE	LYS	A	5	10.369	3.358	-5.865	1.00	49.10	A	C	
ATOM	33	NZ	LYS	A	5	9.791	2.946	-7.171	1.00	54.49	A	N	
ATOM	34	N	ILE	A	6	11.661	5.385	-1.296	1.00	40.65	A	N	
ATOM	35	CA	ILE	A	6	12.634	4.589	-0.561	1.00	38.64	A	C	
ATOM	36	C	ILE	A	6	12.794	3.198	-1.156	1.00	44.27	A	C	
ATOM	37	O	ILE	A	6	11.989	2.759	-1.979	1.00	45.26	A	O	
ATOM	38	CB	ILE	A	6	12.258	4.448	0.920	1.00	41.86	A	C	
ATOM	39	CG1	ILE	A	6	11.049	3.527	1.083	1.00	37.25	A	C	
ATOM	40	CG2	ILE	A	6	11.993	5.811	1.527	1.00	44.72	A	C	
ATOM	41	CD1	ILE	A	6	10.760	3.169	2.524	1.00	38.36	A	C	
ATOM	42	N	GLN	A	7	13.848	2.512	-0.740	1.00	46.69	A	N	
ATOM	43	CA	GLN	A	7	14.063	1.137	-1.149	1.00	45.95	A	C	
ATOM	44	C	GLN	A	7	13.629	0.232	-0.017	1.00	44.14	A	C	
ATOM	45	O	GLN	A	7	13.755	0.587	1.154	1.00	43.70	A	O	
ATOM	46	CB	GLN	A	7	15.533	0.894	-1.493	1.00	54.70	A	C	
ATOM	47	CG	GLN	A	7	15.980	1.567	-2.781	1.00	56.91	A	C	
ATOM	48	CD	GLN	A	7	15.079	1.227	-3.957	1.00	73.33	A	C	
ATOM	49	OE1	GLN	A	7	14.583	0.104	-4.071	1.00	77.38	A	O	
ATOM	50	NE2	GLN	A	7	14.865	2.199	-4.840	1.00	72.72	A	N	
ATOM	51	N	ILE	A	8	13.100	-0.933	-0.363	1.00	29.95	A	N	
ATOM	52	CA	ILE	A	8	12.650	-1.870	0.650	1.00	22.66	A	C	
ATOM	53	C	ILE	A	8	13.831	-2.654	1.210	1.00	25.91	A	C	
ATOM	54	O	ILE	A	8	14.156	-3.748	0.749	1.00	26.66	A	O	
ATOM	55	CB	ILE	A	8	11.550	-2.801	0.113	1.00	22.42	A	C	

ES 2 622 148 T3

	ATOM	56	CG1	ILE	A	8	10.316	-1.972	-0.262	1.00	28.59	A	C
	ATOM	57	CG2	ILE	A	8	11.171	-3.841	1.145	1.00	19.64	A	C
	ATOM	58	CD1	ILE	A	8	9.862	-1.025	0.835	1.00	23.12	A	C
	ATOM	59	N	THR	A	9	14.483	-2.072	2.208	1.00	25.29	A	C
5	ATOM	60	CA	THR	A	9	15.574	-2.752	2.889	1.00	25.71	A	C
	ATOM	61	C	THR	A	9	15.621	-2.310	4.343	1.00	23.18	A	C
	ATOM	62	O	THR	A	9	15.241	-1.185	4.669	1.00	26.78	A	C
	ATOM	63	CB	THR	A	9	16.930	-2.491	2.204	1.00	29.73	A	C
	ATOM	64	OG1	THR	A	9	17.943	-3.307	2.811	1.00	36.44	A	C
	ATOM	65	CG2	THR	A	9	17.316	-1.019	2.312	1.00	22.13	A	C
10	ATOM	66	N	ARG	A	10	16.078	-3.209	5.209	1.00	22.93	A	C
	ATOM	67	CA	ARG	A	10	16.159	-2.950	6.642	1.00	28.37	A	C
	ATOM	68	C	ARG	A	10	16.693	-1.557	6.955	1.00	26.68	A	C
	ATOM	69	O	ARG	A	10	17.735	-1.148	6.443	1.00	27.49	A	C
	ATOM	70	CB	ARG	A	10	17.023	-4.007	7.327	1.00	26.07	A	C
	ATOM	71	CG	ARG	A	10	16.937	-3.984	8.836	1.00	25.73	A	C
	ATOM	72	CD	ARG	A	10	17.825	-5.050	9.458	1.00	26.43	A	C
15	ATOM	73	NE	ARG	A	10	17.850	-4.937	10.912	1.00	42.58	A	C
	ATOM	74	CZ	ARG	A	10	18.617	-4.080	11.579	1.00	36.16	A	C
	ATOM	75	NH1	ARG	A	10	19.426	-3.263	10.917	1.00	40.67	A	C
	ATOM	76	NH2	ARG	A	10	18.578	-4.039	12.906	1.00	33.57	A	C
	ATOM	77	N	ILE	A	11	15.952	-0.833	7.785	1.00	16.41	A	C
	ATOM	78	CA	ILE	A	11	16.335	0.494	8.233	1.00	19.58	A	C
20	ATOM	79	C	ILE	A	11	17.336	0.359	9.378	1.00	23.29	A	C
	ATOM	80	O	ILE	A	11	17.026	-0.225	10.420	1.00	24.17	A	C
	ATOM	81	CB	ILE	A	11	15.093	1.288	8.695	1.00	24.31	A	C
	ATOM	82	CG1	ILE	A	11	14.176	1.563	7.502	1.00	17.73	A	C
	ATOM	83	CG2	ILE	A	11	15.493	2.592	9.378	1.00	17.50	A	C
	ATOM	84	CD1	ILE	A	11	12.849	2.159	7.874	1.00	19.62	A	C
25	ATOM	85	N	MET	A	12	18.540	0.887	9.176	1.00	25.66	A	C
	ATOM	86	CA	MET	A	12	19.642	0.655	10.103	1.00	32.46	A	C
	ATOM	87	C	MET	A	12	19.527	1.503	11.367	1.00	32.06	A	C
	ATOM	88	O	MET	A	12	20.041	1.130	12.419	1.00	31.35	A	C
	ATOM	89	CB	MET	A	12	20.989	0.904	9.414	1.00	27.61	A	C
	ATOM	90	CG	MET	A	12	21.231	0.039	8.175	1.00	32.68	A	C
	ATOM	91	SD	MET	A	12	21.173	-1.741	8.497	1.00	34.64	A	C
30	ATOM	92	CE	MET	A	12	22.666	-1.967	9.473	1.00	28.81	A	C
	ATOM	93	N	ASP	A	13	18.851	2.643	11.249	1.00	53.42	A	C
	ATOM	94	CA	ASP	A	13	18.670	3.570	12.363	1.00	55.93	A	C
	ATOM	95	C	ASP	A	13	17.489	3.150	13.238	1.00	51.35	A	C
	ATOM	96	O	ASP	A	13	16.336	3.215	12.809	1.00	49.36	A	C
	ATOM	97	CB	ASP	A	13	18.460	4.991	11.826	1.00	56.02	A	C
35	ATOM	98	CG	ASP	A	13	17.848	5.929	12.857	1.00	72.21	A	C
	ATOM	99	OD1	ASP	A	13	18.235	5.856	14.043	1.00	78.94	A	C
	ATOM	100	OD2	ASP	A	13	16.982	6.749	12.477	1.00	67.36	A	C
	ATOM	101	N	GLU	A	14	17.786	2.721	14.462	1.00	23.30	A	C
	ATOM	102	CA	GLU	A	14	16.768	2.257	15.407	1.00	28.94	A	C
	ATOM	103	C	GLU	A	14	15.663	3.287	15.636	1.00	34.28	A	C
40	ATOM	104	O	GLU	A	14	14.500	2.934	15.842	1.00	26.54	A	C
	ATOM	105	CB	GLU	A	14	17.416	1.898	16.746	1.00	26.47	A	C
	ATOM	106	CG	GLU	A	14	16.449	1.557	17.868	1.00	28.84	A	C
	ATOM	107	CD	GLU	A	14	17.134	1.534	19.235	1.00	56.72	A	C
	ATOM	108	OE1	GLU	A	14	17.945	2.448	19.516	1.00	62.38	A	C
	ATOM	109	OE2	GLU	A	14	16.862	0.607	20.031	1.00	47.25	A	C
	ATOM	110	N	ARG	A	15	16.028	4.562	15.600	1.00	47.85	A	C
45	ATOM	111	CA	ARG	A	15	15.056	5.624	15.804	1.00	40.56	A	C
	ATOM	112	C	ARG	A	15	14.036	5.672	14.670	1.00	36.17	A	C
	ATOM	113	O	ARG	A	15	12.834	5.592	14.914	1.00	32.41	A	C
	ATOM	114	CB	ARG	A	15	15.755	6.974	15.963	1.00	49.45	A	C
	ATOM	115	CG	ARG	A	15	14.860	8.051	16.537	1.00	54.99	A	C
	ATOM	116	CD	ARG	A	15	15.619	8.954	17.492	1.00	65.98	A	C
50	ATOM	117	NE	ARG	A	15	14.821	9.226	18.684	1.00	72.44	A	C
	ATOM	118	CZ	ARG	A	15	14.831	8.464	19.774	1.00	68.90	A	C

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	119	NH1	ARG	A	15	15.607	7.387	19.827	1.00	77.09	A	N
	ATOM	120	NH2	ARG	A	15	14.067	8.778	20.813	1.00	50.97	A	N
	ATOM	121	N	ASN	A	16	14.511	5.798	13.433	1.00	34.37	A	N
	ATOM	122	CA	ASN	A	16	13.610	5.821	12.282	1.00	30.83	A	C
5	ATOM	123	C	ASN	A	16	12.915	4.478	12.068	1.00	26.73	A	C
	ATOM	124	O	ASN	A	16	11.836	4.417	11.485	1.00	25.88	A	O
	ATOM	125	CB	ASN	A	16	14.340	6.245	11.000	1.00	36.12	A	C
	ATOM	126	CG	ASN	A	16	13.409	6.283	9.777	1.00	44.40	A	C
	ATOM	127	OD1	ASN	A	16	12.378	6.962	9.784	1.00	34.71	A	O
	ATOM	128	ND2	ASN	A	16	13.776	5.552	8.725	1.00	30.96	A	N
10	ATOM	129	N	ARG	A	17	13.530	3.399	12.535	1.00	19.72	A	N
	ATOM	130	CA	ARG	A	17	12.931	2.088	12.349	1.00	22.57	A	C
	ATOM	131	C	ARG	A	17	11.716	1.960	13.253	1.00	23.83	A	C
	ATOM	132	O	ARG	A	17	10.688	1.407	12.862	1.00	22.36	A	O
	ATOM	133	CB	ARG	A	17	13.935	0.969	12.626	1.00	19.23	A	C
	ATOM	134	CG	ARG	A	17	13.410	-0.412	12.279	1.00	19.82	A	C
16	ATOM	135	CD	ARG	A	17	14.508	-1.472	12.340	1.00	23.69	A	C
	ATOM	136	NE	ARG	A	17	15.061	-1.590	13.683	1.00	27.46	A	C
	ATOM	137	CZ	ARG	A	17	16.306	-1.263	14.017	1.00	30.61	A	N
	ATOM	138	NH1	ARG	A	17	17.159	-0.816	13.097	1.00	23.50	A	N
	ATOM	139	NH2	ARG	A	17	16.701	-1.399	15.276	1.00	31.20	A	N
	ATOM	140	N	GLN	A	18	11.842	2.487	14.465	1.00	28.12	A	N
20	ATOM	141	CA	GLN	A	18	10.745	2.492	15.423	1.00	29.50	A	C
	ATOM	142	C	GLN	A	18	9.583	3.356	14.921	1.00	25.82	A	C
	ATOM	143	O	GLN	A	18	8.423	2.952	14.994	1.00	21.13	A	O
	ATOM	144	CB	GLN	A	18	11.245	2.984	16.787	1.00	25.64	A	C
	ATOM	145	CG	GLN	A	18	10.148	3.365	17.764	1.00	26.78	A	C
	ATOM	146	CD	GLN	A	18	9.184	2.227	18.041	1.00	41.07	A	C
	ATOM	147	OE1	GLN	A	18	9.474	1.063	17.760	1.00	49.03	A	O
25	ATOM	148	NE2	GLN	A	18	8.024	2.562	18.601	1.00	51.07	A	N
	ATOM	149	N	VAL	A	19	9.910	4.541	14.410	1.00	27.77	A	N
	ATOM	150	CA	VAL	A	19	8.916	5.456	13.861	1.00	26.66	A	C
	ATOM	151	C	VAL	A	19	8.195	4.853	12.660	1.00	30.61	A	C
	ATOM	152	O	VAL	A	19	6.964	4.827	12.610	1.00	30.39	A	O
	ATOM	153	CB	VAL	A	19	9.561	6.781	13.424	1.00	29.19	A	C
30	ATOM	154	CG1	VAL	A	19	8.619	7.558	12.511	1.00	27.30	A	C
	ATOM	155	CG2	VAL	A	19	9.944	7.606	14.640	1.00	27.00	A	C
	ATOM	156	N	THR	A	20	8.965	4.376	11.689	1.00	24.75	A	N
	ATOM	157	CA	THR	A	20	8.387	3.772	10.501	1.00	25.94	A	C
	ATOM	158	C	THR	A	20	7.502	2.592	10.884	1.00	25.46	A	C
	ATOM	159	O	THR	A	20	6.453	2.356	10.277	1.00	23.02	A	O
35	ATOM	160	CB	THR	A	20	9.473	3.280	9.537	1.00	28.24	A	C
	ATOM	161	OG1	THR	A	20	10.148	4.405	8.961	1.00	26.89	A	O
	ATOM	162	CG2	THR	A	20	8.850	2.434	8.430	1.00	23.49	A	C
	ATOM	163	N	PHE	A	21	7.930	1.853	11.898	1.00	22.67	A	N
	ATOM	164	CA	PHE	A	21	7.191	0.675	12.326	1.00	25.01	A	C
	ATOM	165	C	PHE	A	21	5.824	1.033	12.904	1.00	23.93	A	C
	ATOM	166	O	PHE	A	21	4.838	0.345	12.645	1.00	23.30	A	O
40	ATOM	167	CB	PHE	A	21	7.996	-0.136	13.339	1.00	20.65	A	C
	ATOM	168	CG	PHE	A	21	7.201	-1.214	14.011	1.00	22.59	A	C
	ATOM	169	CD1	PHE	A	21	7.028	-2.448	13.400	1.00	17.85	A	C
	ATOM	170	CD2	PHE	A	21	6.616	-0.993	15.249	1.00	22.78	A	C
	ATOM	171	CE1	PHE	A	21	6.300	-3.446	14.014	1.00	20.66	A	C
	ATOM	172	CE2	PHE	A	21	5.876	-1.989	15.872	1.00	23.04	A	C
45	ATOM	173	CZ	PHE	A	21	5.720	-3.218	15.255	1.00	27.67	A	C
	ATOM	174	N	THR	A	22	5.767	2.102	13.690	1.00	17.65	A	N
	ATOM	175	CA	THR	A	22	4.503	2.537	14.271	1.00	18.23	A	C
	ATOM	176	C	THR	A	22	3.548	3.066	13.196	1.00	16.79	A	C
	ATOM	177	O	THR	A	22	2.354	2.772	13.221	1.00	17.70	A	O
	ATOM	178	CB	THR	A	22	4.703	3.611	15.378	1.00	19.42	A	C
	ATOM	179	OG1	THR	A	22	5.340	3.023	16.521	1.00	16.50	A	O
50	ATOM	180	CG2	THR	A	22	3.365	4.185	15.803	1.00	13.05	A	C
	ATOM	181	N	LYS	A	23	4.070	3.850	12.258	1.00	21.15	A	N

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	182	CA	LYS	A	23	3.245	4.375	11.177	1.00	22.13	A	C
	ATOM	183	C	LYS	A	23	2.692	3.252	10.312	1.00	21.52	A	C
	ATOM	184	O	LYS	A	23	1.487	3.165	10.100	1.00	22.00	A	C
5	ATOM	185	CB	LYS	A	23	4.032	5.350	10.300	1.00	25.46	A	C
	ATOM	186	CG	LYS	A	23	4.247	6.727	10.908	1.00	31.78	A	C
	ATOM	187	CD	LYS	A	23	5.175	7.556	10.019	1.00	35.00	A	C
	ATOM	188	CE	LYS	A	23	5.361	8.963	10.558	1.00	38.42	A	C
	ATOM	189	NZ	LYS	A	23	6.455	9.677	9.844	1.00	36.46	A	N
	ATOM	190	N	ARG	A	24	3.578	2.393	9.818	1.00	18.04	A	N
10	ATOM	191	CA	ARG	A	24	3.181	1.335	8.887	1.00	17.50	A	C
	ATOM	192	C	ARG	A	24	2.380	0.210	9.547	1.00	19.35	A	C
	ATOM	193	O	ARG	A	24	1.571	-0.436	8.878	1.00	18.00	A	C
	ATOM	194	CB	ARG	A	24	4.395	0.765	8.149	1.00	14.94	A	C
	ATOM	195	CG	ARG	A	24	4.892	1.624	6.987	1.00	16.36	A	C
	ATOM	196	CD	ARG	A	24	6.120	0.999	6.313	1.00	15.51	A	C
	ATOM	197	NE	ARG	A	24	6.453	1.675	5.062	1.00	17.77	A	N
15	ATOM	198	CZ	ARG	A	24	6.091	1.244	3.855	1.00	19.55	A	C
	ATOM	199	NH1	ARG	A	24	5.388	0.122	3.722	1.00	19.36	A	N
	ATOM	200	NH2	ARG	A	24	6.430	1.934	2.778	1.00	14.87	A	N
	ATOM	201	N	LYS	A	25	2.600	-0.029	10.843	1.00	19.64	A	N
	ATOM	202	CA	LYS	A	25	1.820	-1.041	11.560	1.00	20.34	A	C
	ATOM	203	C	LYS	A	25	0.370	-0.608	11.601	1.00	20.24	A	C
20	ATOM	204	O	LYS	A	25	-0.537	-1.397	11.351	1.00	20.44	A	C
	ATOM	205	CB	LYS	A	25	2.326	-1.257	12.987	1.00	26.21	A	C
	ATOM	206	CG	LYS	A	25	1.347	-2.046	13.867	1.00	22.43	A	C
	ATOM	207	CD	LYS	A	25	2.031	-2.639	15.101	1.00	28.10	A	C
	ATOM	208	CE	LYS	A	25	2.524	-1.564	16.083	1.00	24.12	A	C
	ATOM	209	NZ	LYS	A	25	1.411	-0.839	16.761	1.00	21.37	A	N
	ATOM	210	N	PHE	A	26	0.160	0.661	11.917	1.00	16.23	A	N
25	ATOM	211	CA	PHE	A	26	-1.165	1.248	11.835	1.00	18.62	A	C
	ATOM	212	C	PHE	A	26	-1.732	1.076	10.415	1.00	18.38	A	C
	ATOM	213	O	PHE	A	26	-2.837	0.573	10.234	1.00	19.75	A	C
	ATOM	214	CB	PHE	A	26	-1.101	2.727	12.213	1.00	15.46	A	C
	ATOM	215	CG	PHE	A	26	-2.443	3.384	12.314	1.00	19.64	A	C
	ATOM	216	CD1	PHE	A	26	-3.053	3.558	13.548	1.00	22.13	A	C
30	ATOM	217	CD2	PHE	A	26	-3.095	3.834	11.177	1.00	17.94	A	C
	ATOM	218	CE1	PHE	A	26	-4.290	4.168	13.645	1.00	23.01	A	C
	ATOM	219	CE2	PHE	A	26	-4.329	4.440	11.266	1.00	21.01	A	C
	ATOM	220	CZ	PHE	A	26	-4.929	4.609	12.505	1.00	27.60	A	C
	ATOM	221	N	GLY	A	27	-0.962	1.487	9.413	1.00	27.12	A	N
	ATOM	222	CA	GLY	A	27	-1.369	1.366	8.024	1.00	25.34	A	C
35	ATOM	223	C	GLY	A	27	-1.735	-0.049	7.618	1.00	23.53	A	C
	ATOM	224	O	GLY	A	27	-2.658	-0.250	6.832	1.00	25.30	A	C
	ATOM	225	N	LEU	A	28	-1.017	-1.032	8.154	1.00	20.30	A	N
	ATOM	226	CA	LEU	A	28	-1.255	-2.431	7.800	1.00	20.79	A	C
	ATOM	227	C	LEU	A	28	-2.542	-2.957	8.432	1.00	19.85	A	C
	ATOM	228	O	LEU	A	28	-3.313	-3.672	7.790	1.00	17.99	A	C
40	ATOM	229	CB	LEU	A	28	-0.070	-3.310	8.210	1.00	23.59	A	C
	ATOM	230	CG	LEU	A	28	-0.132	-4.788	7.794	1.00	20.17	A	C
	ATOM	231	CD1	LEU	A	28	-0.146	-4.926	6.293	1.00	16.98	A	C
	ATOM	232	CD2	LEU	A	28	1.026	-5.582	8.385	1.00	17.88	A	C
	ATOM	233	N	MET	A	29	-2.774	-2.585	9.690	1.00	23.01	A	N
	ATOM	234	CA	MET	A	29	-3.980	-3.002	10.395	1.00	20.12	A	C
	ATOM	235	C	MET	A	29	-5.208	-2.346	9.777	1.00	18.22	A	C
45	ATOM	236	O	MET	A	29	-6.250	-2.976	9.629	1.00	16.78	A	C
	ATOM	237	CB	MET	A	29	-3.889	-2.672	11.887	1.00	20.50	A	C
	ATOM	238	CG	MET	A	29	-2.792	-3.423	12.641	1.00	20.16	A	C
	ATOM	239	SD	MET	A	29	-3.158	-3.552	14.417	1.00	22.93	A	S
	ATOM	240	CE	MET	A	29	-1.718	-4.473	14.963	1.00	25.26	A	C
	ATOM	241	N	LYS	A	30	-5.082	-1.079	9.406	1.00	21.44	A	N
50	ATOM	242	CA	LYS	A	30	-6.195	-0.385	8.770	1.00	22.10	A	C
	ATOM	243	C	LYS	A	30	-6.676	-1.145	7.529	1.00	21.81	A	C
	ATOM	244	O	LYS	A	30	-7.861	-1.459	7.403	1.00	24.17	A	C

ES 2 622 148 T3

	ATOM	245	CB	LYS	A	30	-5.813	1.053	8.416	1.00	20.87	A	C
	ATOM	246	CG	LYS	A	30	-6.980	1.885	7.914	1.00	29.30	A	C
	ATOM	247	CD	LYS	A	30	-6.576	3.329	7.647	1.00	29.06	A	C
	ATOM	248	CE	LYS	A	30	-7.756	4.132	7.118	1.00	35.72	A	C
5	ATOM	249	NZ	LYS	A	30	-7.340	5.436	6.528	1.00	30.83	A	N
	ATOM	250	N	LYS	A	31	-5.756	-1.460	6.623	1.00	18.84	A	N
	ATOM	251	CA	LYS	A	31	-6.119	-2.177	5.399	1.00	22.05	A	C
	ATOM	252	C	LYS	A	31	-6.644	-3.592	5.653	1.00	17.61	A	C
	ATOM	253	O	LYS	A	31	-7.568	-4.043	4.985	1.00	21.05	A	O
10	ATOM	254	CB	LYS	A	31	-4.951	-2.188	4.412	1.00	18.86	A	C
	ATOM	255	CG	LYS	A	31	-4.954	-0.991	3.476	1.00	20.01	A	C
	ATOM	256	CD	LYS	A	31	-3.568	-0.685	2.946	1.00	22.22	A	C
	ATOM	257	CE	LYS	A	31	-3.641	0.064	1.623	1.00	21.55	A	C
	ATOM	258	NZ	LYS	A	31	-4.901	0.856	1.487	1.00	21.23	A	N
	ATOM	259	N	ALA	A	32	-6.069	-4.283	6.630	1.00	13.45	A	N
	ATOM	260	CA	ALA	A	32	-6.528	-5.624	6.967	1.00	13.40	A	N
15	ATOM	261	C	ALA	A	32	-7.983	-5.576	7.417	1.00	17.70	A	O
	ATOM	262	O	ALA	A	32	-8.813	-6.346	6.928	1.00	17.45	A	O
	ATOM	263	CB	ALA	A	32	-5.645	-6.244	8.043	1.00	12.68	A	C
	ATOM	264	N	TYR	A	33	-8.285	-4.664	8.343	1.00	22.08	A	N
	ATOM	265	CA	TYR	A	33	-9.655	-4.417	8.791	1.00	21.79	A	C
	ATOM	266	C	TYR	A	33	-10.596	-4.066	7.633	1.00	24.76	A	C
	ATOM	267	O	TYR	A	33	-11.714	-4.577	7.554	1.00	25.28	A	O
20	ATOM	268	CB	TYR	A	33	-9.682	-3.303	9.848	1.00	26.33	A	C
	ATOM	269	CG	TYR	A	33	-11.001	-2.557	9.934	1.00	24.65	A	C
	ATOM	270	CD1	TYR	A	33	-12.060	-3.060	10.676	1.00	28.98	A	C
	ATOM	271	CD2	TYR	A	33	-11.184	-1.349	9.271	1.00	26.32	A	C
	ATOM	272	CE1	TYR	A	33	-13.266	-2.382	10.757	1.00	30.58	A	C
	ATOM	273	CE2	TYR	A	33	-12.389	-0.664	9.341	1.00	25.98	A	C
25	ATOM	274	CZ	TYR	A	33	-13.424	-1.185	10.087	1.00	31.84	A	C
	ATOM	275	OH	TYR	A	33	-14.621	-0.509	10.165	1.00	30.84	A	O
	ATOM	276	N	GLU	A	34	-10.146	-3.187	6.744	1.00	23.16	A	N
	ATOM	277	CA	GLU	A	34	-10.947	-2.799	5.589	1.00	21.92	A	C
	ATOM	278	C	GLU	A	34	-11.227	-3.986	4.675	1.00	22.46	A	C
	ATOM	279	O	GLU	A	34	-12.328	-4.113	4.129	1.00	22.16	A	O
30	ATOM	280	CB	GLU	A	34	-10.266	-1.673	4.810	1.00	21.12	A	C
	ATOM	281	CG	GLU	A	34	-10.229	-0.344	5.557	1.00	20.36	A	C
	ATOM	282	CD	GLU	A	34	-9.648	0.778	4.718	1.00	21.90	A	C
	ATOM	283	OE1	GLU	A	34	-9.002	0.483	3.690	1.00	23.00	A	O
	ATOM	284	OE2	GLU	A	34	-9.836	1.956	5.081	1.00	19.62	A	O
	ATOM	285	N	LEU	A	35	-10.244	-4.867	4.520	1.00	19.11	A	N
35	ATOM	286	CA	LEU	A	35	-10.450	-6.059	3.696	1.00	19.55	A	C
	ATOM	287	C	LEU	A	35	-11.446	-7.026	4.342	1.00	20.70	A	C
	ATOM	288	O	LEU	A	35	-12.263	-7.643	3.652	1.00	22.13	A	O
	ATOM	289	CB	LEU	A	35	-9.129	-6.769	3.392	1.00	16.66	A	C
	ATOM	290	CG	LEU	A	35	-9.271	-8.010	2.511	1.00	19.14	A	C
	ATOM	291	CD1	LEU	A	35	-9.903	-7.645	1.173	1.00	17.50	A	C
	ATOM	292	CD2	LEU	A	35	-7.933	-8.701	2.306	1.00	18.21	A	C
40	ATOM	293	N	SER	A	36	-11.379	-7.157	5.662	1.00	22.42	A	N
	ATOM	294	CA	SER	A	36	-12.327	-8.001	6.379	1.00	27.64	A	C
	ATOM	295	C	SER	A	36	-13.764	-7.538	6.134	1.00	24.59	A	C
	ATOM	296	O	SER	A	36	-14.650	-8.346	5.866	1.00	26.35	A	O
	ATOM	297	CB	SER	A	36	-12.026	-8.000	7.879	1.00	29.01	A	C
	ATOM	298	OG	SER	A	36	-12.983	-8.771	8.588	1.00	28.51	A	O
45	ATOM	299	N	VAL	A	37	-13.983	-6.230	6.217	1.00	20.31	A	N
	ATOM	300	CA	VAL	A	37	-15.321	-5.664	6.084	1.00	19.68	A	C
	ATOM	301	C	VAL	A	37	-15.815	-5.656	4.637	1.00	21.49	A	C
	ATOM	302	O	VAL	A	37	-16.905	-6.141	4.344	1.00	21.28	A	O
	ATOM	303	CB	VAL	A	37	-15.382	-4.229	6.643	1.00	20.47	A	C
	ATOM	304	CG1	VAL	A	37	-16.750	-3.610	6.387	1.00	17.32	A	C
	ATOM	305	CG2	VAL	A	37	-15.060	-4.228	8.124	1.00	21.67	A	C
50	ATOM	306	N	LEU	A	38	-15.016	-5.093	3.738	1.00	24.67	A	N
	ATOM	307	CA	LEU	A	38	-15.401	-4.971	2.338	1.00	20.97	A	C

85

ES 2 622 148 T3

	ATOM	308	C	LEU	A	38	-15.745	-6.319	1.717	1.00	22.62	A	C
	ATOM	309	O	LEU	A	38	-16.724	-6.438	0.975	1.00	24.77	A	A
	ATOM	310	CB	LEU	A	38	-14.274	-4.327	1.527	1.00	20.39	A	O
	ATOM	311	CG	LEU	A	38	-13.936	-2.859	1.771	1.00	18.81	A	C
5	ATOM	312	CD1	LEU	A	38	-12.570	-2.532	1.177	1.00	16.96	A	C
	ATOM	313	CD2	LEU	A	38	-15.017	-1.951	1.204	1.00	19.42	A	C
	ATOM	314	N	CYS	A	39	-14.937	-7.331	2.013	1.00	21.00	A	N
	ATOM	315	CA	CYS	A	39	-15.071	-8.615	1.330	1.00	22.90	A	C
	ATOM	316	C	CYS	A	39	-15.531	-9.750	2.239	1.00	24.81	A	C
	ATOM	317	O	CYS	A	39	-15.504	-10.915	1.847	1.00	28.63	A	O
10	ATOM	318	CB	CYS	A	39	-13.757	-8.989	0.640	1.00	18.48	A	C
	ATOM	319	SG	CYS	A	39	-13.163	-7.706	-0.472	1.00	18.20	A	S
	ATOM	320	N	ASP	A	40	-15.944	-9.413	3.455	1.00	28.63	A	N
	ATOM	321	CA	ASP	A	40	-16.503	-10.417	4.351	1.00	30.28	A	C
	ATOM	322	C	ASP	A	40	-15.583	-11.631	4.483	1.00	31.00	A	C
	ATOM	323	O	ASP	A	40	-15.878	-12.695	3.944	1.00	30.22	A	O
	ATOM	324	CB	ASP	A	40	-17.876	-10.858	3.831	1.00	27.25	A	C
15	ATOM	325	CG	ASP	A	40	-18.585	-11.821	4.770	1.00	31.14	A	C
	ATOM	326	OD1	ASP	A	40	-18.189	-11.932	5.948	1.00	32.84	A	O
	ATOM	327	OD2	ASP	A	40	-19.552	-12.472	4.318	1.00	47.25	A	O
	ATOM	328	N	CYS	A	41	-14.469	-11.472	5.192	1.00	28.67	A	N
	ATOM	329	CA	CYS	A	41	-13.600	-12.611	5.476	1.00	34.11	A	C
	ATOM	330	C	CYS	A	41	-12.962	-12.566	6.867	1.00	33.64	A	C
20	ATOM	331	O	CYS	A	41	-12.839	-11.500	7.470	1.00	32.01	A	O
	ATOM	332	CB	CYS	A	41	-12.530	-12.771	4.390	1.00	34.49	A	C
	ATOM	333	SG	CYS	A	41	-11.901	-11.242	3.695	1.00	42.38	A	S
	ATOM	334	N	GLU	A	42	-12.589	-13.739	7.377	1.00	35.13	A	N
	ATOM	335	CA	GLU	A	42	-11.835	-13.837	8.617	1.00	31.41	A	C
	ATOM	336	C	GLU	A	42	-10.393	-13.499	8.312	1.00	31.12	A	C
25	ATOM	337	O	GLU	A	42	-9.852	-13.934	7.299	1.00	34.59	A	O
	ATOM	338	CB	GLU	A	42	-11.864	-15.258	9.177	1.00	36.09	A	C
	ATOM	339	CG	GLU	A	42	-13.223	-15.801	9.546	1.00	50.30	A	C
	ATOM	340	CD	GLU	A	42	-13.107	-17.105	10.310	1.00	48.91	A	C
	ATOM	341	OE1	GLU	A	42	-13.992	-17.973	10.160	1.00	69.71	A	O
	ATOM	342	OE2	GLU	A	42	-12.118	-17.264	11.053	1.00	39.96	A	O
	ATOM	343	N	ILE	A	43	-9.760	-12.740	9.196	1.00	22.52	A	N
30	ATOM	344	CA	ILE	A	43	-8.359	-12.401	9.012	1.00	18.82	A	C
	ATOM	345	C	ILE	A	43	-7.604	-12.413	10.333	1.00	18.26	A	C
	ATOM	346	O	ILE	A	43	-8.152	-12.074	11.378	1.00	19.33	A	O
	ATOM	347	CB	ILE	A	43	-8.204	-11.046	8.308	1.00	18.81	A	C
	ATOM	348	CG1	ILE	A	43	-8.579	-11.199	6.828	1.00	19.26	A	C
	ATOM	349	CG2	ILE	A	43	-6.774	-10.523	8.471	1.00	14.71	A	C
35	ATOM	350	CD1	ILE	A	43	-8.902	-9.910	6.115	1.00	17.63	A	C
	ATOM	351	N	ALA	A	44	-6.347	-12.832	10.282	1.00	20.70	A	N
	ATOM	352	CA	ALA	A	44	-5.490	-12.809	11.456	1.00	22.51	A	C
	ATOM	353	C	ALA	A	44	-4.138	-12.232	11.077	1.00	21.54	A	C
	ATOM	354	O	ALA	A	44	-3.557	-12.601	10.061	1.00	24.49	A	O
	ATOM	355	CB	ALA	A	44	-5.335	-14.210	12.044	1.00	20.18	A	C
40	ATOM	356	N	LEU	A	45	-3.645	-11.321	11.902	1.00	17.20	A	N
	ATOM	357	CA	LEU	A	45	-2.373	-10.673	11.656	1.00	15.17	A	C
	ATOM	358	C	LEU	A	45	-1.574	-10.679	12.949	1.00	18.70	A	C
	ATOM	359	O	LEU	A	45	-1.992	-10.088	13.944	1.00	18.56	A	O
	ATOM	360	CB	LEU	A	45	-2.605	-9.233	11.184	1.00	17.70	A	C
	ATOM	361	CG	LEU	A	45	-1.376	-8.343	10.969	1.00	18.97	A	C
45	ATOM	362	CD1	LEU	A	45	-0.350	-9.045	10.095	1.00	13.61	A	C
	ATOM	363	CD2	LEU	A	45	-1.769	-6.995	10.371	1.00	15.25	A	C
	ATOM	364	N	ILE	A	46	-0.435	-11.361	12.938	1.00	26.22	A	N
	ATOM	365	CA	ILE	A	46	0.447	-11.399	14.100	1.00	28.53	A	C
	ATOM	366	C	ILE	A	46	1.785	-10.754	13.769	1.00	28.91	A	C
	ATOM	367	O	ILE	A	46	2.450	-11.141	12.804	1.00	26.44	A	O
	ATOM	368	CB	ILE	A	46	0.683	-12.842	14.585	1.00	31.11	A	C
50	ATOM	369	CG1	ILE	A	46	-0.604	-13.416	15.186	1.00	29.74	A	C
	ATOM	370	CG2	ILE	A	46	1.810	-12.883	15.600	1.00	27.36	A	C

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	371	CD1	ILE	A	46	-0.564	-14.908	15.418	1.00	29.20	A	C
	ATOM	372	N	ILE	A	47	2.179	-9.771	14.572	1.00	23.77	A	N
	ATOM	373	CA	ILE	A	47	3.412	-9.032	14.328	1.00	24.05	A	C
5	ATOM	374	C	ILE	A	47	4.284	-8.942	15.572	1.00	24.16	A	C
	ATOM	375	O	ILE	A	47	3.843	-8.444	16.608	1.00	27.34	A	O
	ATOM	376	CB	ILE	A	47	3.118	-7.585	13.884	1.00	24.61	A	C
	ATOM	377	CG1	ILE	A	47	2.161	-7.561	12.691	1.00	22.79	A	C
	ATOM	378	CG2	ILE	A	47	4.420	-6.847	13.569	1.00	25.34	A	C
	ATOM	379	CD1	ILE	A	47	1.725	-6.168	12.318	1.00	20.83	A	C
10	ATOM	380	N	PHE	A	48	5.521	-9.410	15.467	1.00	22.85	A	N
	ATOM	381	CA	PHE	A	48	6.512	-9.211	16.518	1.00	22.42	A	C
	ATOM	382	C	PHE	A	48	7.548	-8.240	15.990	1.00	25.30	A	C
	ATOM	383	O	PHE	A	48	8.218	-8.543	15.007	1.00	29.18	A	O
	ATOM	384	CB	PHE	A	48	7.226	-10.522	16.859	1.00	25.20	A	C
	ATOM	385	CG	PHE	A	48	6.317	-11.609	17.348	1.00	23.66	A	C
	ATOM	386	CD1	PHE	A	48	5.817	-12.556	16.471	1.00	22.65	A	C
15	ATOM	387	CD2	PHE	A	48	5.979	-11.699	18.688	1.00	27.45	A	C
	ATOM	388	CE1	PHE	A	48	4.982	-13.567	16.920	1.00	23.46	A	C
	ATOM	389	CE2	PHE	A	48	5.147	-12.709	19.142	1.00	29.13	A	C
	ATOM	390	CZ	PHE	A	48	4.649	-13.645	18.251	1.00	24.78	A	C
	ATOM	391	N	ASN	A	49	7.701	-7.086	16.631	1.00	25.18	A	N
	ATOM	392	CA	ASN	A	49	8.713	-6.132	16.184	1.00	24.60	A	C
20	ATOM	393	C	ASN	A	49	10.116	-6.668	16.455	1.00	25.56	A	C
	ATOM	394	O	ASN	A	49	10.268	-7.771	16.984	1.00	25.60	A	O
	ATOM	395	CB	ASN	A	49	8.504	-4.745	16.807	1.00	22.23	A	C
	ATOM	396	CG	ASN	A	49	8.835	-4.702	18.290	1.00	28.49	A	C
	ATOM	397	OD1	ASN	A	49	9.250	-5.702	18.884	1.00	28.05	A	O
	ATOM	398	ND2	ASN	A	49	8.654	-3.532	18.895	1.00	25.55	A	N
25	ATOM	399	N	SER	A	50	11.135	-5.899	16.081	1.00	25.43	A	N
	ATOM	400	CA	SER	A	50	12.519	-6.333	16.254	1.00	31.36	A	C
	ATOM	401	C	SER	A	50	12.881	-6.563	17.719	1.00	35.94	A	C
	ATOM	402	O	SER	A	50	13.703	-7.423	18.026	1.00	40.93	A	O
	ATOM	403	CB	SER	A	50	13.492	-5.338	15.610	1.00	31.21	A	C
	ATOM	404	OG	SER	A	50	13.188	-4.003	15.972	1.00	36.34	A	O
	ATOM	405	N	SER	A	51	12.263	-5.801	18.618	1.00	40.78	A	N
30	ATOM	406	CA	SER	A	51	12.503	-5.959	20.055	1.00	40.97	A	C
	ATOM	407	C	SER	A	51	11.650	-7.080	20.648	1.00	44.26	A	C
	ATOM	408	O	SER	A	51	11.588	-7.245	21.867	1.00	37.55	A	O
	ATOM	409	CB	SER	A	51	12.231	-4.650	20.801	1.00	35.21	A	C
	ATOM	410	OG	SER	A	51	12.982	-3.582	20.252	1.00	42.54	A	O
	ATOM	411	N	ASN	A	52	10.978	-7.827	19.775	1.00	42.32	A	N
35	ATOM	412	CA	ASN	A	52	10.240	-9.032	20.156	1.00	39.65	A	C
	ATOM	413	C	ASN	A	52	8.901	-8.797	20.870	1.00	39.57	A	C
	ATOM	414	O	ASN	A	52	8.307	-9.735	21.406	1.00	40.20	A	O
	ATOM	415	CB	ASN	A	52	11.123	-9.962	20.990	1.00	40.53	A	C
	ATOM	416	CG	ASN	A	52	11.150	-11.379	20.449	1.00	54.19	A	C
	ATOM	417	OD1	ASN	A	52	11.503	-11.606	19.288	1.00	47.98	A	O
40	ATOM	418	ND2	ASN	A	52	10.787	-12.343	21.290	1.00	54.16	A	N
	ATOM	419	N	LYS	A	53	8.420	-7.558	20.880	1.00	28.18	A	N
	ATOM	420	CA	LYS	A	53	7.092	-7.297	21.431	1.00	31.87	A	C
	ATOM	421	C	LYS	A	53	5.992	-7.674	20.436	1.00	29.62	A	C
	ATOM	422	O	LYS	A	53	6.091	-7.392	19.242	1.00	24.49	A	O
	ATOM	423	CB	LYS	A	53	6.927	-5.841	21.878	1.00	29.10	A	C
45	ATOM	424	CG	LYS	A	53	5.561	-5.579	22.522	1.00	36.89	A	C
	ATOM	425	CD	LYS	A	53	5.352	-4.114	22.898	1.00	32.62	A	C
	ATOM	426	CE	LYS	A	53	3.962	-3.900	23.489	1.00	35.52	A	C
	ATOM	427	NZ	LYS	A	53	3.638	-2.459	23.700	1.00	34.56	A	N
	ATOM	428	N	LEU	A	54	4.941	-8.303	20.951	1.00	30.84	A	N
	ATOM	429	CA	LEU	A	54	3.848	-8.811	20.135	1.00	25.96	A	C
	ATOM	430	C	LEU	A	54	2.779	-7.753	19.832	1.00	24.55	A	C
50	ATOM	431	O	LEU	A	54	2.358	-7.010	20.711	1.00	32.55	A	O
	ATOM	432	CB	LEU	A	54	3.212	-10.008	20.844	1.00	30.00	A	C
	ATOM	433	CG	LEU	A	54	1.897	-10.574	20.308	1.00	33.18	A	C

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	434	CD1	LEU	A	54	2.067	-11.111	18.891	1.00	23.66	A	C
	ATOM	435	CD2	LEU	A	54	1.372	-11.655	21.245	1.00	28.80	A	A
	ATOM	436	N	PHE	A	55	2.358	-7.687	18.574	1.00	25.64	A	C
	ATOM	437	CA	PHE	A	55	1.218	-6.867	18.175	1.00	25.15	A	C
5	ATOM	438	C	PHE	A	55	0.298	-7.729	17.324	1.00	23.57	A	C
	ATOM	439	O	PHE	A	55	0.767	-8.560	16.554	1.00	29.95	A	O
	ATOM	440	CB	PHE	A	55	1.673	-5.645	17.378	1.00	25.44	A	C
	ATOM	441	CG	PHE	A	55	2.542	-4.702	18.157	1.00	20.82	A	C
	ATOM	442	CD1	PHE	A	55	3.918	-4.851	18.163	1.00	23.48	A	C
	ATOM	443	CD2	PHE	A	55	1.980	-3.663	18.880	1.00	24.05	A	C
10	ATOM	444	CE1	PHE	A	55	4.723	-3.984	18.881	1.00	28.55	A	C
	ATOM	445	CE2	PHE	A	55	2.776	-2.786	19.602	1.00	27.58	A	C
	ATOM	446	CZ	PHE	A	55	4.152	-2.945	19.601	1.00	31.46	A	A
	ATOM	447	N	GLN	A	56	-1.008	-7.542	17.456	1.00	24.49	A	C
	ATOM	448	CA	GLN	A	56	-1.934	-8.428	16.774	1.00	25.21	A	A
	ATOM	449	C	GLN	A	56	-3.247	-7.778	16.369	1.00	27.21	A	C
15	ATOM	450	O	GLN	A	56	-3.723	-6.842	17.009	1.00	29.58	A	O
	ATOM	451	CB	GLN	A	56	-2.216	-9.658	17.641	1.00	31.95	A	C
	ATOM	452	CG	GLN	A	56	-2.730	-9.336	19.035	1.00	28.95	A	C
	ATOM	453	CD	GLN	A	56	-2.850	-10.574	19.914	1.00	40.70	A	C
	ATOM	454	OE1	GLN	A	56	-3.506	-11.554	19.547	1.00	35.84	A	A
	ATOM	455	NE2	GLN	A	56	-2.216	-10.532	21.084	1.00	38.27	A	N
20	ATOM	456	N	TYR	A	57	-3.819	-8.294	15.287	1.00	24.23	A	N
	ATOM	457	CA	TYR	A	57	-5.164	-7.950	14.866	1.00	23.97	A	C
	ATOM	458	C	TYR	A	57	-5.876	-9.216	14.415	1.00	25.38	A	C
	ATOM	459	O	TYR	A	57	-5.253	-10.121	13.855	1.00	29.08	A	O
	ATOM	460	CB	TYR	A	57	-5.164	-6.947	13.708	1.00	28.41	A	C
	ATOM	461	CG	TYR	A	57	-6.492	-6.947	12.975	1.00	26.05	A	C
	ATOM	462	CD1	TYR	A	57	-7.586	-6.260	13.483	1.00	25.02	A	C
25	ATOM	463	CD2	TYR	A	57	-6.665	-7.675	11.806	1.00	22.16	A	C
	ATOM	464	CE1	TYR	A	57	-8.809	-6.279	12.836	1.00	23.65	A	C
	ATOM	465	CE2	TYR	A	57	-7.883	-7.699	11.150	1.00	21.67	A	C
	ATOM	466	CZ	TYR	A	57	-8.952	-7.002	11.669	1.00	25.56	A	C
	ATOM	467	OH	TYR	A	57	-10.168	-7.017	11.021	1.00	25.78	A	O
	ATOM	468	N	ALA	A	58	-7.183	-9.270	14.645	1.00	13.45	A	N
30	ATOM	469	CA	ALA	A	58	-8.001	-10.369	14.156	1.00	18.60	A	C
	ATOM	470	C	ALA	A	58	-9.446	-9.907	13.982	1.00	17.25	A	C
	ATOM	471	O	ALA	A	58	-9.962	-9.165	14.810	1.00	18.31	A	O
	ATOM	472	CB	ALA	A	58	-7.918	-11.548	15.100	1.00	19.29	A	C
	ATOM	473	N	SER	A	59	-10.092	-10.341	12.902	1.00	19.89	A	N
	ATOM	474	CA	SER	A	59	-11.471	-9.942	12.632	1.00	23.73	A	C
35	ATOM	475	C	SER	A	59	-12.451	-10.641	13.572	1.00	25.80	A	C
	ATOM	476	O	SER	A	59	-13.630	-10.306	13.605	1.00	26.75	A	O
	ATOM	477	CB	SER	A	59	-11.849	-10.200	11.170	1.00	21.23	A	C
	ATOM	478	OG	SER	A	59	-11.812	-11.582	10.859	1.00	20.25	A	O
	ATOM	479	N	THR	A	60	-11.952	-11.625	14.318	1.00	40.12	A	N
	ATOM	480	CA	THR	A	60	-12.699	-12.265	15.398	1.00	40.61	A	C
40	ATOM	481	C	THR	A	60	-11.684	-12.718	16.431	1.00	43.22	A	C
	ATOM	482	O	THR	A	60	-10.506	-12.388	16.322	1.00	43.35	A	O
	ATOM	483	CB	THR	A	60	-13.469	-13.508	14.926	1.00	49.84	A	C
	ATOM	484	OG1	THR	A	60	-12.545	-14.580	14.689	1.00	54.22	A	O
	ATOM	485	CG2	THR	A	60	-14.257	-13.220	13.655	1.00	57.35	A	C
	ATOM	486	N	ASP	A	61	-12.126	-13.481	17.426	1.00	31.10	A	N
45	ATOM	487	CA	ASP	A	61	-11.191	-14.035	18.405	1.00	35.26	A	C
	ATOM	488	C	ASP	A	61	-10.038	-14.736	17.691	1.00	35.75	A	C
	ATOM	489	O	ASP	A	61	-10.254	-15.609	16.839	1.00	32.83	A	O
	ATOM	490	CB	ASP	A	61	-11.891	-15.008	19.363	1.00	37.37	A	C
	ATOM	491	CG	ASP	A	61	-12.676	-14.296	20.454	1.00	40.45	A	C
	ATOM	492	OD1	ASP	A	61	-13.084	-13.137	20.237	1.00	42.00	A	O
	ATOM	493	OD2	ASP	A	61	-12.883	-14.895	21.530	1.00	47.45	A	O
50	ATOM	494	N	MET	A	62	-8.817	-14.343	18.038	1.00	45.71	A	N
	ATOM	495	CA	MET	A	62	-7.619	-14.912	17.430	1.00	39.27	A	C
	ATOM	496	C	MET	A	62	-7.597	-16.434	17.508	1.00	42.49	A	C

ES 2 622 148 T3

	ATOM	497	O	MET	A	62	-7.261	-17.105	16.534	1.00	45.64	A	O
	ATOM	498	CB	MET	A	62	-6.363	-14.350	18.092	1.00	31.62	A	C
	ATOM	499	CG	MET	A	62	-5.077	-14.872	17.479	1.00	41.13	A	C
5	ATOM	500	SD	MET	A	62	-4.955	-14.470	15.724	1.00	33.45	A	S
	ATOM	501	CE	MET	A	62	-4.563	-12.724	15.799	1.00	30.51	A	C
	ATOM	502	N	ASP	A	63	-7.956	-16.971	18.670	1.00	50.73	A	N
	ATOM	503	CA	ASP	A	63	-7.911	-18.411	18.898	1.00	51.32	A	C
	ATOM	504	C	ASP	A	63	-8.782	-19.163	17.898	1.00	45.54	A	C
	ATOM	505	O	ASP	A	63	-8.557	-20.342	17.631	1.00	52.73	A	O
10	ATOM	506	CB	ASP	A	63	-8.338	-18.744	20.334	1.00	56.83	A	C
	ATOM	507	CG	ASP	A	63	-9.849	-18.803	20.499	1.00	68.01	A	C
	ATOM	508	OD1	ASP	A	63	-10.443	-19.866	20.207	1.00	61.02	A	O
	ATOM	509	OD2	ASP	A	63	-10.442	-17.792	20.934	1.00	68.32	A	O
	ATOM	510	N	LYS	A	64	-9.775	-18.478	17.344	1.00	35.97	A	N
	ATOM	511	CA	LYS	A	64	-10.681	-19.107	16.389	1.00	37.94	A	C
	ATOM	512	C	LYS	A	64	-10.058	-19.207	14.997	1.00	40.31	A	C
15	ATOM	513	O	LYS	A	64	-10.062	-20.276	14.385	1.00	29.12	A	O
	ATOM	514	CB	LYS	A	64	-12.016	-18.358	16.331	1.00	36.49	A	C
	ATOM	515	CG	LYS	A	64	-12.829	-18.456	17.611	1.00	43.90	A	C
	ATOM	516	CD	LYS	A	64	-14.061	-17.571	17.552	1.00	45.07	A	C
	ATOM	517	CE	LYS	A	64	-14.886	-17.686	18.824	1.00	46.12	A	C
	ATOM	518	NZ	LYS	A	64	-15.996	-16.690	18.845	1.00	53.34	A	N
20	ATOM	519	N	VAL	A	65	-9.524	-18.091	14.504	1.00	37.32	A	N
	ATOM	520	CA	VAL	A	65	-8.883	-18.071	13.194	1.00	34.82	A	C
	ATOM	521	C	VAL	A	65	-7.770	-19.110	13.153	1.00	34.94	A	C
	ATOM	522	O	VAL	A	65	-7.611	-19.830	12.163	1.00	32.76	A	O
	ATOM	523	CB	VAL	A	65	-8.287	-16.687	12.863	1.00	33.26	A	C
	ATOM	524	CG1	VAL	A	65	-7.703	-16.687	11.461	1.00	25.32	A	C
25	ATOM	525	CG2	VAL	A	65	-9.337	-15.602	13.000	1.00	31.07	A	C
	ATOM	526	N	LEU	A	66	-7.013	-19.191	14.245	1.00	33.50	A	N
	ATOM	527	CA	LEU	A	66	-5.907	-20.131	14.346	1.00	34.39	A	C
	ATOM	528	C	LEU	A	66	-6.369	-21.582	14.224	1.00	43.02	A	C
	ATOM	529	O	LEU	A	66	-5.812	-22.356	13.437	1.00	40.25	A	O
	ATOM	530	CB	LEU	A	66	-5.142	-19.924	15.653	1.00	37.57	A	C
	ATOM	531	CG	LEU	A	66	-4.360	-18.614	15.753	1.00	41.06	A	C
30	ATOM	532	CD1	LEU	A	66	-3.493	-18.610	16.994	1.00	40.01	A	C
	ATOM	533	CD2	LEU	A	66	-3.513	-18.409	14.508	1.00	34.50	A	C
	ATOM	534	N	LEU	A	67	-7.385	-21.950	14.998	1.00	44.58	A	N
	ATOM	535	CA	LEU	A	67	-7.897	-23.315	14.961	1.00	45.52	A	C
	ATOM	536	C	LEU	A	67	-8.462	-23.658	13.590	1.00	44.52	A	C
	ATOM	537	O	LEU	A	67	-8.327	-24.782	13.122	1.00	46.24	A	O
35	ATOM	538	CB	LEU	A	67	-8.947	-23.542	16.051	1.00	49.95	A	C
	ATOM	539	CG	LEU	A	67	-8.367	-23.854	17.434	1.00	58.40	A	C
	ATOM	540	CD1	LEU	A	67	-9.474	-24.163	18.430	1.00	62.44	A	C
	ATOM	541	CD2	LEU	A	67	-7.373	-25.009	17.354	1.00	52.35	A	C
	ATOM	542	N	LYS	A	68	-9.087	-22.677	12.951	1.00	28.77	A	N
	ATOM	543	CA	LYS	A	68	-9.634	-22.855	11.616	1.00	30.29	A	C
40	ATOM	544	C	LYS	A	68	-8.490	-23.109	10.637	1.00	33.93	A	C
	ATOM	545	O	LYS	A	68	-8.659	-23.794	9.624	1.00	33.71	A	O
	ATOM	546	CB	LYS	A	68	-10.441	-21.616	11.218	1.00	32.94	A	C
	ATOM	547	CG	LYS	A	68	-11.349	-21.788	10.010	1.00	35.71	A	C
	ATOM	548	CD	LYS	A	68	-12.588	-20.911	10.149	1.00	33.52	A	C
	ATOM	549	CE	LYS	A	68	-13.498	-21.001	8.930	1.00	31.15	A	C
45	ATOM	550	NZ	LYS	A	68	-13.079	-20.050	7.866	1.00	35.48	A	N
	ATOM	551	N	TYR	A	69	-7.321	-22.563	10.959	1.00	40.79	A	N
	ATOM	552	CA	TYR	A	69	-6.119	-22.772	10.155	1.00	42.75	A	C
	ATOM	553	C	TYR	A	69	-5.551	-24.177	10.350	1.00	43.67	A	C
	ATOM	554	O	TYR	A	69	-5.195	-24.849	9.381	1.00	39.63	A	O
	ATOM	555	CB	TYR	A	69	-5.049	-21.726	10.495	1.00	35.20	A	C
	ATOM	556	CG	TYR	A	69	-3.719	-21.966	9.812	1.00	29.77	A	C
50	ATOM	557	CD1	TYR	A	69	-3.504	-21.552	8.504	1.00	30.89	A	C
	ATOM	558	CD2	TYR	A	69	-2.682	-22.608	10.472	1.00	31.32	A	C
	ATOM	559	CE1	TYR	A	69	-2.295	-21.768	7.875	1.00	27.04	A	C

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	560	CE2	TYR	A	69	-1.465	-22.831	9.848	1.00	28.93	A	C
	ATOM	561	CZ	TYR	A	69	-1.280	-22.409	8.550	1.00	29.92	A	C
	ATOM	562	OH	TYR	A	69	-0.075	-22.628	7.922	1.00	31.31	A	O
	ATOM	563	N	THR	A	70	-5.459	-24.613	11.605	1.00	36.69	A	N
5	ATOM	564	CA	THR	A	70	-4.898	-25.928	11.906	1.00	43.59	A	C
	ATOM	565	C	THR	A	70	-5.838	-27.048	11.470	1.00	45.00	A	C
	ATOM	566	O	THR	A	70	-5.397	-28.043	10.894	1.00	48.92	A	O
	ATOM	567	CB	THR	A	70	-4.529	-26.084	13.403	1.00	41.16	A	C
	ATOM	568	OG1	THR	A	70	-5.627	-25.665	14.221	1.00	56.03	A	O
	ATOM	569	CG2	THR	A	70	-3.305	-25.240	13.741	1.00	41.46	A	C
10	ATOM	570	N	GLU	A	71	-7.130	-26.877	11.732	1.00	71.37	A	N
	ATOM	571	CA	GLU	A	71	-8.130	-27.853	11.308	1.00	82.63	A	C
	ATOM	572	C	GLU	A	71	-8.173	-27.949	9.786	1.00	76.61	A	C
	ATOM	573	O	GLU	A	71	-8.610	-28.954	9.229	1.00	81.40	A	O
	ATOM	574	CB	GLU	A	71	-9.521	-27.478	11.838	1.00	78.47	A	C
	ATOM	575	CG	GLU	A	71	-9.607	-27.275	13.348	1.00	86.35	A	C
15	ATOM	576	CD	GLU	A	71	-9.479	-28.566	14.132	1.00	90.69	A	C
	ATOM	577	OE1	GLU	A	71	-9.615	-29.650	13.525	1.00	97.70	A	O
	ATOM	578	OE2	GLU	A	71	-9.249	-28.494	15.359	1.00	83.58	A	O
	ATOM	579	N	TYR	A	72	-7.713	-26.894	9.120	1.00	49.20	A	N
	ATOM	580	CA	TYR	A	72	-7.800	-26.799	7.667	1.00	47.92	A	C
	ATOM	581	C	TYR	A	72	-7.085	-27.958	6.983	1.00	45.30	A	C
20	ATOM	582	O	TYR	A	72	-7.519	-28.423	5.930	1.00	42.68	A	O
	ATOM	583	CB	TYR	A	72	-7.225	-25.464	7.187	1.00	44.29	A	C
	ATOM	584	CG	TYR	A	72	-7.659	-25.054	5.794	1.00	41.13	A	C
	ATOM	585	CD1	TYR	A	72	-8.875	-24.416	5.586	1.00	35.47	A	C
	ATOM	586	CD2	TYR	A	72	-6.845	-25.291	4.689	1.00	43.90	A	C
	ATOM	587	CE1	TYR	A	72	-9.277	-24.030	4.316	1.00	34.32	A	C
	ATOM	588	CE2	TYR	A	72	-7.235	-24.906	3.414	1.00	38.74	A	C
25	ATOM	589	CZ	TYR	A	72	-8.453	-24.275	3.234	1.00	42.36	A	C
	ATOM	590	OH	TYR	A	72	-8.852	-23.888	1.972	1.00	38.66	A	O
	TER												
	ATOM	591	N	GLY	B	2	-9.188	5.872	-5.539	1.00	35.93	B	N
	ATOM	592	CA	GLY	B	2	-9.888	5.453	-6.741	1.00	41.50	B	C
	ATOM	593	C	GLY	B	2	-10.704	6.574	-7.356	1.00	43.98	B	C
30	ATOM	594	O	GLY	B	2	-10.628	7.722	-6.907	1.00	39.60	B	O
	ATOM	595	N	ARG	B	3	-11.484	6.244	-8.384	1.00	34.91	B	N
	ATOM	596	CA	ARG	B	3	-12.303	7.235	-9.080	1.00	36.90	B	C
	ATOM	597	C	ARG	B	3	-13.303	7.899	-8.138	1.00	39.43	B	C
	ATOM	598	O	ARG	B	3	-13.661	9.065	-8.311	1.00	43.98	B	O
	ATOM	599	CB	ARG	B	3	-13.029	6.601	-10.267	1.00	37.34	B	C
35	ATOM	600	CG	ARG	B	3	-12.101	6.102	-11.369	1.00	39.68	B	C
	ATOM	601	CD	ARG	B	3	-11.130	7.187	-11.823	1.00	42.23	B	C
	ATOM	602	NE	ARG	B	3	-10.365	6.783	-13.000	1.00	38.79	B	N
	ATOM	603	CZ	ARG	B	3	-10.840	6.808	-14.242	1.00	44.35	B	C
	ATOM	604	NH1	ARG	B	3	-12.084	7.212	-14.474	1.00	33.55	B	N
	ATOM	605	NH2	ARG	B	3	-10.073	6.423	-15.253	1.00	43.80	B	N
	ATOM	606	N	LYS	B	4	-13.753	7.144	-7.143	1.00	32.66	B	N
40	ATOM	607	CA	LYS	B	4	-14.606	7.679	-6.094	1.00	32.76	B	C
	ATOM	608	C	LYS	B	4	-14.195	7.094	-4.752	1.00	36.67	B	C
	ATOM	609	O	LYS	B	4	-13.841	5.915	-4.658	1.00	31.80	B	O
	ATOM	610	CB	LYS	B	4	-16.075	7.341	-6.357	1.00	35.54	B	C
	ATOM	611	CG	LYS	B	4	-16.670	7.976	-7.605	1.00	39.71	B	C
	ATOM	612	CD	LYS	B	4	-18.000	7.320	-7.949	1.00	35.56	B	C
45	ATOM	613	CE	LYS	B	4	-18.425	7.630	-9.371	1.00	47.36	B	C
	ATOM	614	NZ	LYS	B	4	-19.420	6.635	-9.876	1.00	51.32	B	N
	ATOM	615	N	LYS	B	5	-14.235	7.922	-3.716	1.00	40.04	B	N
	ATOM	616	CA	LYS	B	5	-14.081	7.426	-2.362	1.00	37.87	B	C
	ATOM	617	C	LYS	B	5	-15.249	6.499	-2.081	1.00	39.79	B	C
	ATOM	618	O	LYS	B	5	-16.384	6.802	-2.449	1.00	40.95	B	O
	ATOM	619	CB	LYS	B	5	-14.082	8.583	-1.359	1.00	35.44	B	C
50	ATOM	620	CG	LYS	B	5	-14.292	8.145	0.087	1.00	40.32	B	C
	ATOM	621	CD	LYS	B	5	-13.906	9.244	1.069	1.00	36.82	B	C

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	622	CE	LYS	B	5	-13.884	8.717	2.494	1.00	46.24	B	C
	ATOM	623	NZ	LYS	B	5	-13.497	9.771	3.476	1.00	52.66	B	N
	ATOM	624	N	ILE	B	6	-14.972	5.363	-1.449	1.00	39.51	B	N
	ATOM	625	CA	ILE	B	6	-16.037	4.465	-1.020	1.00	39.10	B	C
5	ATOM	626	C	ILE	B	6	-16.194	4.479	0.495	1.00	44.95	B	C
	ATOM	627	O	ILE	B	6	-15.428	5.129	1.207	1.00	43.30	B	O
	ATOM	628	CB	ILE	B	6	-15.795	3.017	-1.473	1.00	43.66	B	C
	ATOM	629	CG1	ILE	B	6	-14.604	2.411	-0.728	1.00	41.77	B	C
	ATOM	630	CG2	ILE	B	6	-15.606	2.954	-2.982	1.00	47.69	B	C
	ATOM	631	CD1	ILE	B	6	-14.433	0.923	-0.970	1.00	39.73	B	C
10	ATOM	632	N	GLN	B	7	-17.203	3.765	0.977	1.00	36.28	B	N
	ATOM	633	CA	GLN	B	7	-17.422	3.616	2.405	1.00	37.59	B	C
	ATOM	634	C	GLN	B	7	-17.066	2.196	2.786	1.00	33.90	B	C
	ATOM	635	O	GLN	B	7	-17.264	1.269	2.000	1.00	33.84	B	O
	ATOM	636	CB	GLN	B	7	-18.880	3.911	2.765	1.00	47.49	B	C
	ATOM	637	CG	GLN	B	7	-19.228	5.391	2.796	1.00	45.21	B	C
	ATOM	638	CD	GLN	B	7	-18.721	6.085	4.048	1.00	62.62	B	C
15	ATOM	639	OE1	GLN	B	7	-19.133	5.760	5.164	1.00	65.96	B	O
	ATOM	640	NE2	GLN	B	7	-17.829	7.054	3.866	1.00	64.78	B	N
	ATOM	641	N	ILE	B	8	-16.534	2.025	3.990	1.00	28.89	B	N
	ATOM	642	CA	ILE	B	8	-16.087	0.712	4.435	1.00	24.06	B	C
	ATOM	643	C	ILE	B	8	-17.257	-0.135	4.929	1.00	26.92	B	C
	ATOM	644	O	ILE	B	8	-17.536	-0.209	6.128	1.00	26.19	B	O
20	ATOM	645	CB	ILE	B	8	-14.965	0.823	5.495	1.00	20.79	B	C
	ATOM	646	CG1	ILE	B	8	-13.755	1.528	4.882	1.00	20.90	B	C
	ATOM	647	CG2	ILE	B	8	-14.556	-0.546	6.017	1.00	18.34	B	C
	ATOM	648	CD1	ILE	B	8	-13.387	1.003	3.506	1.00	20.40	B	C
	ATOM	649	N	THR	B	9	-17.947	-0.767	3.984	1.00	28.04	B	N
	ATOM	650	CA	THR	B	9	-19.038	-1.677	4.313	1.00	28.46	B	C
25	ATOM	651	C	THR	B	9	-19.055	-2.860	3.344	1.00	24.67	B	C
	ATOM	652	O	THR	B	9	-18.658	-2.724	2.186	1.00	28.00	B	O
	ATOM	653	CB	THR	B	9	-20.399	-0.949	4.311	1.00	34.72	B	C
	ATOM	654	OG1	THR	B	9	-21.408	-1.809	4.860	1.00	36.57	B	O
	ATOM	655	CG2	THR	B	9	-20.784	-0.520	2.894	1.00	26.37	B	C
	ATOM	656	N	ARG	B	10	-19.502	-4.015	3.830	1.00	23.22	B	N
30	ATOM	657	CA	ARG	B	10	-19.521	-5.249	3.041	1.00	27.96	B	C
	ATOM	658	C	ARG	B	10	-20.109	-5.073	1.644	1.00	27.22	B	C
	ATOM	659	O	ARG	B	10	-21.267	-4.682	1.491	1.00	29.90	B	O
	ATOM	660	CB	ARG	B	10	-20.283	-6.353	3.777	1.00	27.06	B	C
	ATOM	661	CG	ARG	B	10	-20.326	-7.678	3.024	1.00	27.66	B	C
	ATOM	662	CD	ARG	B	10	-21.227	-8.687	3.728	1.00	30.60	B	C
35	ATOM	663	NE	ARG	B	10	-21.283	-9.974	3.035	1.00	44.23	B	N
	ATOM	664	CZ	ARG	B	10	-22.086	-10.242	2.007	1.00	41.38	B	C
	ATOM	665	NH1	ARG	B	10	-22.905	-9.309	1.539	1.00	42.70	B	N
	ATOM	666	NH2	ARG	B	10	-22.070	-11.443	1.442	1.00	34.97	B	N
	ATOM	667	N	ILE	B	11	-19.299	-5.367	0.632	1.00	18.77	B	N
	ATOM	668	CA	ILE	B	11	-19.735	-5.298	-0.756	1.00	19.25	B	C
40	ATOM	669	C	ILE	B	11	-20.735	-6.417	-1.041	1.00	25.50	B	C
	ATOM	670	O	ILE	B	11	-20.462	-7.592	-0.773	1.00	23.75	B	O
	ATOM	671	CB	ILE	B	11	-18.539	-5.406	-1.714	1.00	20.42	B	C
	ATOM	672	CG1	ILE	B	11	-17.639	-4.181	-1.565	1.00	15.67	B	C
	ATOM	673	CG2	ILE	B	11	-19.009	-5.539	-3.154	1.00	18.62	B	C
	ATOM	674	CD1	ILE	B	11	-16.254	-4.380	-2.103	1.00	17.71	B	C
45	ATOM	675	N	MET	B	12	-21.893	-6.047	-1.579	1.00	22.51	B	N
	ATOM	676	CA	MET	B	12	-23.000	-6.985	-1.720	1.00	24.87	B	C
	ATOM	677	C	MET	B	12	-22.909	-7.816	-2.996	1.00	31.08	B	C
	ATOM	678	O	MET	B	12	-23.373	-8.955	-3.032	1.00	25.68	B	O
	ATOM	679	CB	MET	B	12	-24.341	-6.246	-1.657	1.00	25.38	B	C
	ATOM	680	CG	MET	B	12	-24.564	-5.470	-0.358	1.00	30.39	B	C
	ATOM	681	SD	MET	B	12	-24.573	-6.517	1.118	1.00	35.66	B	S
	ATOM	682	CE	MET	B	12	-26.117	-7.406	0.874	1.00	22.73	B	C
50	ATOM	683	N	ASP	B	13	-22.315	-7.242	-4.039	1.00	38.07	B	N
	ATOM	684	CA	ASP	B	13	-22.152	-7.942	-5.311	1.00	39.19	B	C

ES 2 622 148 T3

	ATOM	685	C	ASP	B	13	-20.988	-8.931	-5.246	1.00	41.47	B	C
	ATOM	686	O	ASP	B	13	-19.841	-8.536	-5.025	1.00	36.72	B	B
	ATOM	687	CB	ASP	B	13	-21.925	-6.939	-6.448	1.00	39.47	B	O
	ATOM	688	CG	ASP	B	13	-21.667	-7.617	-7.790	1.00	59.19	B	C
5	ATOM	689	OD1	ASP	B	13	-22.367	-8.603	-8.109	1.00	58.53	B	O
	ATOM	690	OD2	ASP	B	13	-20.767	-7.158	-8.530	1.00	56.17	B	O
	ATOM	691	N	GLU	B	14	-21.290	-10.212	-5.433	1.00	29.13	B	N
	ATOM	692	CA	GLU	B	14	-20.272	-11.262	-5.425	1.00	30.70	B	C
	ATOM	693	C	GLU	B	14	-19.154	-10.996	-6.431	1.00	35.92	B	C
	ATOM	694	O	GLU	B	14	-17.984	-11.262	-6.157	1.00	32.47	B	O
10	ATOM	695	CB	GLU	B	14	-20.906	-12.622	-5.718	1.00	29.50	B	C
	ATOM	696	CG	GLU	B	14	-19.928	-13.785	-5.799	1.00	35.92	B	C
	ATOM	697	CD	GLU	B	14	-20.584	-15.052	-6.339	1.00	61.30	B	C
	ATOM	698	OE1	GLU	B	14	-21.212	-14.986	-7.421	1.00	65.75	B	O
	ATOM	699	OE2	GLU	B	14	-20.475	-16.112	-5.683	1.00	53.89	B	O
	ATOM	700	N	ARG	B	15	-19.511	-10.473	-7.597	1.00	46.25	B	N
15	ATOM	701	CA	ARG	B	15	-18.516	-10.214	-8.631	1.00	39.81	B	C
	ATOM	702	C	ARG	B	15	-17.541	-9.116	-8.215	1.00	34.94	B	C
	ATOM	703	O	ARG	B	15	-16.337	-9.348	-8.165	1.00	30.98	B	O
	ATOM	704	CB	ARG	B	15	-19.184	-9.880	-9.965	1.00	47.87	B	C
	ATOM	705	CG	ARG	B	15	-18.255	-9.253	-10.988	1.00	53.75	B	C
	ATOM	706	CD	ARG	B	15	-18.624	-9.678	-12.403	1.00	61.36	B	C
	ATOM	707	NE	ARG	B	15	-18.159	-11.032	-12.697	1.00	67.24	B	N
20	ATOM	708	CZ	ARG	B	15	-18.907	-12.127	-12.584	1.00	69.40	B	C
	ATOM	709	NH1	ARG	B	15	-20.170	-12.036	-12.188	1.00	74.25	B	N
	ATOM	710	NH2	ARG	B	15	-18.389	-13.317	-12.873	1.00	47.80	B	N
	ATOM	711	N	ASN	B	16	-18.057	-7.927	-7.916	1.00	38.39	B	N
	ATOM	712	CA	ASN	B	16	-17.201	-6.832	-7.467	1.00	33.29	B	C
	ATOM	713	C	ASN	B	16	-16.510	-7.157	-6.144	1.00	30.20	B	C
25	ATOM	714	O	ASN	B	16	-15.475	-6.580	-5.820	1.00	31.16	B	O
	ATOM	715	CB	ASN	B	16	-17.980	-5.514	-7.344	1.00	38.21	B	C
	ATOM	716	CG	ASN	B	16	-17.124	-4.371	-6.764	1.00	48.55	B	C
	ATOM	717	OD1	ASN	B	16	-15.983	-4.145	-7.190	1.00	31.35	B	O
	ATOM	718	ND2	ASN	B	16	-17.681	-3.646	-5.790	1.00	34.92	B	N
	ATOM	719	N	ARG	B	17	-17.079	-8.077	-5.374	1.00	21.31	B	N
30	ATOM	720	CA	ARG	B	17	-16.484	-8.412	-4.091	1.00	25.28	B	C
	ATOM	721	C	ARG	B	17	-15.244	-9.251	-4.316	1.00	27.07	B	C
	ATOM	722	O	ARG	B	17	-14.212	-9.041	-3.675	1.00	27.84	B	O
	ATOM	723	CB	ARG	B	17	-17.464	-9.151	-3.184	1.00	24.01	B	C
	ATOM	724	CG	ARG	B	17	-16.867	-9.515	-1.834	1.00	23.82	B	C
	ATOM	725	CD	ARG	B	17	-17.926	-9.981	-0.842	1.00	26.00	B	C
35	ATOM	726	NE	ARG	B	17	-18.536	-11.237	-1.258	1.00	32.53	B	N
	ATOM	727	CZ	ARG	B	17	-19.797	-11.363	-1.661	1.00	33.84	B	C
	ATOM	728	NH1	ARG	B	17	-20.604	-10.306	-1.687	1.00	26.61	B	N
	ATOM	729	NH2	ARG	B	17	-20.251	-12.553	-2.031	1.00	33.93	B	N
	ATOM	730	N	GLN	B	18	-15.350	-10.202	-5.236	1.00	29.00	B	N
	ATOM	731	CA	GLN	B	18	-14.225	-11.058	-5.573	1.00	30.09	B	C
	ATOM	732	C	GLN	B	18	-13.091	-10.247	-6.192	1.00	25.53	B	C
40	ATOM	733	O	GLN	B	18	-11.921	-10.457	-5.868	1.00	22.89	B	O
	ATOM	734	CB	GLN	B	18	-14.669	-12.182	-6.513	1.00	28.95	B	C
	ATOM	735	CG	GLN	B	18	-13.522	-12.988	-7.104	1.00	29.28	B	C
	ATOM	736	CD	GLN	B	18	-12.610	-13.585	-6.048	1.00	33.30	B	C
	ATOM	737	OE1	GLN	B	18	-12.886	-13.510	-4.850	1.00	38.50	B	O
	ATOM	738	NE2	GLN	B	18	-11.508	-14.184	-6.492	1.00	42.99	B	N
45	ATOM	739	N	VAL	B	19	-13.448	-9.313	-7.070	1.00	25.06	B	N
	ATOM	740	CA	VAL	B	19	-12.472	-8.442	-7.718	1.00	28.61	B	C
	ATOM	741	C	VAL	B	19	-11.723	-7.571	-6.710	1.00	29.35	B	C
	ATOM	742	O	VAL	B	19	-10.495	-7.502	-6.728	1.00	30.32	B	O
	ATOM	743	CB	VAL	B	19	-13.136	-7.529	-8.765	1.00	27.95	B	C
	ATOM	744	CG1	VAL	B	19	-12.285	-6.291	-9.013	1.00	28.44	B	C
	ATOM	745	CG2	VAL	B	19	-13.361	-8.288	-10.053	1.00	31.41	B	C
50	ATOM	746	N	THR	B	20	-12.469	-6.905	-5.836	1.00	28.91	B	N
	ATOM	747	CA	THR	B	20	-11.866	-6.061	-4.815	1.00	26.07	B	C

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	748	C	THR	B	20	-11.017	-6.903	-3.875	1.00	27.75	B	C
	ATOM	749	O	THR	B	20	-9.937	-6.488	-3.453	1.00	24.01	B	O
	ATOM	750	CB	THR	B	20	-12.928	-5.306	-4.012	1.00	27.80	B	C
	ATOM	751	OG1	THR	B	20	-13.454	-4.244	-4.814	1.00	29.96	B	O
5	ATOM	752	CG2	THR	B	20	-12.324	-4.722	-2.735	1.00	24.77	B	C
	ATOM	753	N	PHE	B	21	-11.503	-8.096	-3.556	1.00	22.15	B	N
	ATOM	754	CA	PHE	B	21	-10.746	-8.998	-2.698	1.00	21.89	B	C
	ATOM	755	C	PHE	B	21	-9.365	-9.324	-3.272	1.00	18.93	B	C
	ATOM	756	O	PHE	B	21	-8.367	-9.306	-2.553	1.00	19.66	B	O
	ATOM	757	CB	PHE	B	21	-11.523	-10.287	-2.446	1.00	19.40	B	C
10	ATOM	758	CG	PHE	B	21	-10.707	-11.361	-1.796	1.00	19.58	B	C
	ATOM	759	CD1	PHE	B	21	-10.525	-11.374	-0.424	1.00	17.26	B	C
	ATOM	760	CD2	PHE	B	21	-10.116	-12.353	-2.557	1.00	19.84	B	C
	ATOM	761	CE1	PHE	B	21	-9.774	-12.358	0.180	1.00	20.45	B	C
	ATOM	762	CE2	PHE	B	21	-9.360	-13.343	-1.960	1.00	22.00	B	C
	ATOM	763	CZ	PHE	B	21	-9.190	-13.348	-0.589	1.00	28.35	B	C
15	ATOM	764	N	THR	B	22	-9.312	-9.628	-4.563	1.00	21.88	B	N
	ATOM	765	CA	THR	B	22	-8.054	-9.996	-5.202	1.00	20.53	B	C
	ATOM	766	C	THR	B	22	-7.093	-8.808	-5.230	1.00	19.42	B	C
	ATOM	767	O	THR	B	22	-5.899	-8.960	-4.967	1.00	20.21	B	O
	ATOM	768	CB	THR	B	22	-8.267	-10.561	-6.640	1.00	24.17	B	C
	ATOM	769	OG1	THR	B	22	-8.869	-11.862	-6.570	1.00	23.68	B	O
	ATOM	770	CG2	THR	B	22	-6.945	-10.675	-7.377	1.00	15.72	B	C
20	ATOM	771	N	LYS	B	23	-7.607	-7.622	-5.542	1.00	17.48	B	N
	ATOM	772	CA	LYS	B	23	-6.756	-6.437	-5.542	1.00	19.24	B	C
	ATOM	773	C	LYS	B	23	-6.181	-6.175	-4.149	1.00	18.39	B	C
	ATOM	774	O	LYS	B	23	-4.962	-6.144	-3.971	1.00	18.07	B	O
	ATOM	775	CB	LYS	B	23	-7.511	-5.203	-6.050	1.00	20.59	B	C
	ATOM	776	CG	LYS	B	23	-7.846	-5.236	-7.535	1.00	26.67	B	C
25	ATOM	777	CD	LYS	B	23	-8.583	-3.964	-7.961	1.00	28.62	B	C
	ATOM	778	CE	LYS	B	23	-8.978	-4.026	-9.431	1.00	28.02	B	C
	ATOM	779	NZ	LYS	B	23	-9.916	-2.935	-9.814	1.00	32.81	B	N
	ATOM	780	N	ARG	B	24	-7.061	-6.009	-3.165	1.00	16.09	B	N
	ATOM	781	CA	ARG	B	24	-6.640	-5.635	-1.812	1.00	16.07	B	C
	ATOM	782	C	ARG	B	24	-5.836	-6.711	-1.072	1.00	18.15	B	C
30	ATOM	783	O	ARG	B	24	-5.008	-6.378	-0.218	1.00	15.59	B	O
	ATOM	784	CB	ARG	B	24	-7.832	-5.174	-0.969	1.00	13.10	B	C
	ATOM	785	CG	ARG	B	24	-8.234	-3.717	-1.203	1.00	14.76	B	C
	ATOM	786	CD	ARG	B	24	-9.495	-3.357	-0.424	1.00	14.27	B	C
	ATOM	787	NE	ARG	B	24	-9.879	-1.954	-0.584	1.00	15.73	B	N
	ATOM	788	CZ	ARG	B	24	-9.536	-0.980	0.258	1.00	18.12	B	C
	ATOM	789	NH1	ARG	B	24	-8.797	-1.247	1.331	1.00	16.01	B	N
35	ATOM	790	NH2	ARG	B	24	-9.933	0.263	0.028	1.00	16.88	B	N
	ATOM	791	N	LYS	B	25	-6.064	-7.987	-1.394	1.00	19.04	B	N
	ATOM	792	CA	LYS	B	25	-5.278	-9.061	-0.779	1.00	19.08	B	C
	ATOM	793	C	LYS	B	25	-3.822	-8.901	-1.164	1.00	18.45	B	C
	ATOM	794	O	LYS	B	25	-2.930	-8.970	-0.328	1.00	19.20	B	O
40	ATOM	795	CB	LYS	B	25	-5.762	-10.447	-1.214	1.00	23.30	B	C
	ATOM	796	CG	LYS	B	25	-4.782	-11.570	-0.853	1.00	19.47	B	C
	ATOM	797	CD	LYS	B	25	-5.469	-12.936	-0.772	1.00	22.91	B	C
	ATOM	798	CE	LYS	B	25	-5.988	-13.411	-2.138	1.00	26.31	B	C
	ATOM	799	NZ	LYS	B	25	-4.897	-13.779	-3.087	1.00	20.74	B	N
	ATOM	800	N	PHE	B	26	-3.594	-8.692	-2.451	1.00	16.72	B	N
	ATOM	801	CA	PHE	B	26	-2.260	-8.430	-2.954	1.00	17.53	B	C
45	ATOM	802	C	PHE	B	26	-1.655	-7.216	-2.226	1.00	19.47	B	C
	ATOM	803	O	PHE	B	26	-0.552	-7.285	-1.684	1.00	20.99	B	O
	ATOM	804	CB	PHE	B	26	-2.336	-8.184	-4.460	1.00	17.86	B	C
	ATOM	805	CG	PHE	B	26	-1.008	-8.004	-5.109	1.00	21.69	B	C
	ATOM	806	CD1	PHE	B	26	-0.379	-9.073	-5.732	1.00	25.97	B	C
	ATOM	807	CD2	PHE	B	26	-0.386	-6.768	-5.110	1.00	18.89	B	C
	ATOM	808	CE1	PHE	B	26	0.853	-8.913	-6.342	1.00	25.80	B	C
50	ATOM	809	CE2	PHE	B	26	0.848	-6.602	-5.718	1.00	25.93	B	C
	ATOM	810	CZ	PHE	B	26	1.467	-7.676	-6.333	1.00	23.95	B	C

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	811	N	GLY	B	27	-2.395	-6.111	-2.213	1.00	19.53	B	N
	ATOM	812	CA	GLY	B	27	-1.966	-4.896	-1.548	1.00	18.26	B	B
	ATOM	813	C	GLY	B	27	-1.679	-5.073	-0.069	1.00	17.11	B	B
	ATOM	814	O	GLY	B	27	-0.796	-4.415	0.474	1.00	15.96	B	B
5	ATOM	815	N	LEU	B	28	-2.423	-5.959	0.589	1.00	18.00	B	B
	ATOM	816	CA	LEU	B	28	-2.214	-6.213	2.016	1.00	18.51	B	B
	ATOM	817	C	LEU	B	28	-0.923	-6.999	2.259	1.00	18.19	B	B
	ATOM	818	O	LEU	B	28	-0.141	-6.670	3.156	1.00	15.92	B	B
	ATOM	819	CB	LEU	B	28	-3.406	-6.962	2.619	1.00	18.03	B	B
	ATOM	820	CG	LEU	B	28	-3.321	-7.263	4.123	1.00	17.44	B	B
10	ATOM	821	CD1	LEU	B	28	-3.250	-5.981	4.924	1.00	15.32	B	B
	ATOM	822	CD2	LEU	B	28	-4.506	-8.112	4.579	1.00	16.82	B	B
	ATOM	823	N	MET	B	29	-0.710	-8.034	1.450	1.00	20.23	B	B
	ATOM	824	CA	MET	B	29	0.502	-8.845	1.525	1.00	19.85	B	B
	ATOM	825	C	MET	B	29	1.733	-8.013	1.190	1.00	17.85	B	B
	ATOM	826	O	MET	B	29	2.770	-8.150	1.823	1.00	17.90	B	B
	ATOM	827	CB	MET	B	29	0.410	-10.050	0.585	1.00	21.04	B	B
15	ATOM	828	CG	MET	B	29	-0.699	-11.045	0.936	1.00	20.57	B	B
	ATOM	829	SD	MET	B	29	-0.410	-12.688	0.227	1.00	25.22	B	B
	ATOM	830	CE	MET	B	29	-1.808	-13.585	0.911	1.00	25.68	B	B
	ATOM	831	N	LYS	B	30	1.612	-7.141	0.198	1.00	21.15	B	B
	ATOM	832	CA	LYS	B	30	2.733	-6.297	-0.199	1.00	23.46	B	B
	ATOM	833	C	LYS	B	30	3.208	-5.420	0.963	1.00	22.21	B	B
20	ATOM	834	O	LYS	B	30	4.409	-5.327	1.230	1.00	22.98	B	B
	ATOM	835	CB	LYS	B	30	2.380	-5.439	-1.418	1.00	22.85	B	B
	ATOM	836	CG	LYS	B	30	3.597	-4.786	-2.066	1.00	31.19	B	B
	ATOM	837	CD	LYS	B	30	3.233	-3.940	-3.284	1.00	30.28	B	B
	ATOM	838	CE	LYS	B	30	4.410	-3.069	-3.708	1.00	32.21	B	B
	ATOM	839	NZ	LYS	B	30	3.999	-1.884	-4.515	1.00	32.92	B	B
25	ATOM	840	N	LYS	B	31	2.269	-4.785	1.661	1.00	18.51	B	B
	ATOM	841	CA	LYS	B	31	2.629	-3.953	2.810	1.00	19.94	B	B
	ATOM	842	C	LYS	B	31	3.135	-4.774	4.002	1.00	17.10	B	B
	ATOM	843	O	LYS	B	31	4.045	-4.354	4.707	1.00	19.53	B	B
	ATOM	844	CB	LYS	B	31	1.474	-3.025	3.202	1.00	16.96	B	B
	ATOM	845	CG	LYS	B	31	1.285	-1.885	2.214	1.00	16.08	B	B
30	ATOM	846	CD	LYS	B	31	0.282	-0.855	2.704	1.00	22.23	B	B
	ATOM	847	CE	LYS	B	31	0.246	0.355	1.779	1.00	22.27	B	B
	ATOM	848	NZ	LYS	B	31	1.595	0.974	1.641	1.00	23.12	B	B
	ATOM	849	N	ALA	B	32	2.560	-5.953	4.206	1.00	11.50	B	B
	ATOM	850	CA	ALA	B	32	3.033	-6.860	5.242	1.00	12.27	B	B
	ATOM	851	C	ALA	B	32	4.503	-7.208	4.998	1.00	15.88	B	B
35	ATOM	852	O	ALA	B	32	5.327	-7.137	5.913	1.00	13.80	B	B
	ATOM	853	CB	ALA	B	32	2.182	-8.123	5.269	1.00	11.97	B	B
	ATOM	854	N	TYR	B	33	4.819	-7.581	3.757	1.00	22.53	B	B
	ATOM	855	CA	TYR	B	33	6.189	-7.880	3.346	1.00	21.55	B	B
	ATOM	856	C	TYR	B	33	7.141	-6.692	3.554	1.00	23.48	B	B
	ATOM	857	O	TYR	B	33	8.224	-6.843	4.124	1.00	24.87	B	B
40	ATOM	858	CB	TYR	B	33	6.214	-8.336	1.880	1.00	26.95	B	B
	ATOM	859	CG	TYR	B	33	7.560	-8.179	1.202	1.00	25.09	B	B
	ATOM	860	CD1	TYR	B	33	8.596	-9.064	1.460	1.00	27.42	B	B
	ATOM	861	CD2	TYR	B	33	7.794	-7.140	0.306	1.00	25.48	B	B
	ATOM	862	CE1	TYR	B	33	9.831	-8.922	0.848	1.00	29.33	B	B
	ATOM	863	CE2	TYR	B	33	9.027	-6.986	-0.308	1.00	25.23	B	B
45	ATOM	864	CZ	TYR	B	33	10.040	-7.881	-0.033	1.00	29.66	B	B
	ATOM	865	OH	TYR	B	33	11.269	-7.743	-0.642	1.00	32.89	B	B
	ATOM	866	N	GLU	B	34	6.735	-5.517	3.086	1.00	17.81	B	B
	ATOM	867	CA	GLU	B	34	7.539	-4.308	3.231	1.00	19.60	B	B
	ATOM	868	C	GLU	B	34	7.810	-3.965	4.696	1.00	20.91	B	B
	ATOM	869	O	GLU	B	34	8.931	-3.579	5.054	1.00	17.67	B	B
50	ATOM	870	CB	GLU	B	34	6.876	-3.126	2.518	1.00	18.42	B	B
	ATOM	871	CG	GLU	B	34	6.846	-3.262	0.997	1.00	19.82	B	B
	ATOM	872	CD	GLU	B	34	6.199	-2.067	0.310	1.00	25.58	B	B
	ATOM	873	OE1	GLU	B	34	5.545	-1.255	1.004	1.00	22.87	B	B

ES 2 622 148 T3

	ATOM	874	OE2	GLU	B	34	6.345	-1.939	-0.926	1.00	21.30	B	O
	ATOM	875	N	LEU	B	35	6.793	-4.115	5.544	1.00	16.91	B	N
	ATOM	876	CA	LEU	B	35	6.966	-3.847	6.972	1.00	16.29	B	C
	ATOM	877	C	LEU	B	35	7.932	-4.845	7.619	1.00	16.61	B	C
5	ATOM	878	O	LEU	B	35	8.731	-4.482	8.487	1.00	18.25	B	O
	ATOM	879	CB	LEU	B	35	5.626	-3.850	7.708	1.00	13.34	B	C
	ATOM	880	CG	LEU	B	35	5.763	-3.654	9.219	1.00	14.59	B	C
	ATOM	881	CD1	LEU	B	35	6.310	-2.272	9.516	1.00	14.93	B	C
	ATOM	882	CD2	LEU	B	35	4.451	-3.882	9.940	1.00	14.02	B	C
	ATOM	883	N	SER	B	36	7.860	-6.102	7.204	1.00	17.19	B	N
10	ATOM	884	CA	SER	B	36	8.792	-7.102	7.716	1.00	26.25	B	C
	ATOM	885	C	SER	B	36	10.251	-6.770	7.364	1.00	21.13	B	C
	ATOM	886	O	SER	B	36	11.153	-6.935	8.183	1.00	23.34	B	O
	ATOM	887	CB	SER	B	36	8.431	-8.494	7.199	1.00	23.09	B	C
	ATOM	888	OG	SER	B	36	9.402	-9.438	7.616	1.00	27.07	B	O
	ATOM	889	N	VAL	B	37	10.473	-6.299	6.143	1.00	20.97	B	N
	ATOM	890	CA	VAL	B	37	11.820	-5.988	5.678	1.00	21.94	B	C
15	ATOM	891	C	VAL	B	37	12.328	-4.665	6.247	1.00	22.41	B	C
	ATOM	892	O	VAL	B	37	13.440	-4.588	6.769	1.00	22.46	B	O
	ATOM	893	CB	VAL	B	37	11.877	-5.935	4.139	1.00	21.78	B	C
	ATOM	894	CG1	VAL	B	37	13.164	-5.273	3.667	1.00	17.34	B	C
	ATOM	895	CG2	VAL	B	37	11.742	-7.336	3.562	1.00	22.73	B	C
	ATOM	896	N	LEU	B	38	11.509	-3.625	6.139	1.00	29.65	B	N
20	ATOM	897	CA	LEU	B	38	11.895	-2.302	6.606	1.00	29.22	B	C
	ATOM	898	C	LEU	B	38	12.222	-2.292	8.095	1.00	29.43	B	C
	ATOM	899	O	LEU	B	38	13.176	-1.639	8.527	1.00	29.26	B	O
	ATOM	900	CB	LEU	B	38	10.781	-1.294	6.326	1.00	27.68	B	C
	ATOM	901	CG	LEU	B	38	10.564	-0.877	4.875	1.00	27.08	B	C
	ATOM	902	CD1	LEU	B	38	9.277	-0.077	4.758	1.00	23.22	B	C
25	ATOM	903	CD2	LEU	B	38	11.756	-0.083	4.363	1.00	24.95	B	C
	ATOM	904	N	CYS	B	39	11.432	-3.015	8.880	1.00	17.61	B	N
	ATOM	905	CA	CYS	B	39	11.579	-2.941	10.330	1.00	22.07	B	C
	ATOM	906	C	CYS	B	39	12.059	-4.238	10.992	1.00	21.34	B	C
	ATOM	907	O	CYS	B	39	12.094	-4.338	12.216	1.00	24.49	B	O
	ATOM	908	CB	CYS	B	39	10.276	-2.448	10.968	1.00	15.92	B	C
30	ATOM	909	SG	CYS	B	39	9.701	-0.901	10.239	1.00	19.75	B	S
	ATOM	910	N	ASP	B	40	12.433	-5.226	10.191	1.00	31.69	B	N
	ATOM	911	CA	ASP	B	40	12.981	-6.454	10.754	1.00	37.68	B	C
	ATOM	912	C	ASP	B	40	12.040	-7.040	11.810	1.00	37.06	B	C
	ATOM	913	O	ASP	B	40	12.325	-6.975	13.006	1.00	34.46	B	O
	ATOM	914	CB	ASP	B	40	14.351	-6.169	11.382	1.00	33.34	B	C
	ATOM	915	CG	ASP	B	40	15.076	-7.432	11.824	1.00	41.25	B	C
35	ATOM	916	OD1	ASP	B	40	14.704	-8.540	11.380	1.00	43.90	B	O
	ATOM	917	OD2	ASP	B	40	16.031	-7.312	12.621	1.00	52.43	B	O
	ATOM	918	N	CYS	B	41	10.919	-7.603	11.370	1.00	28.73	B	N
	ATOM	919	CA	CYS	B	41	9.996	-8.257	12.289	1.00	33.22	B	C
	ATOM	920	C	CYS	B	41	9.336	-9.506	11.693	1.00	31.42	B	C
	ATOM	921	O	CYS	B	41	9.191	-9.620	10.477	1.00	31.49	B	O
40	ATOM	922	CB	CYS	B	41	8.943	-7.266	12.798	1.00	30.60	B	C
	ATOM	923	SG	CYS	B	41	8.329	-6.093	11.583	1.00	39.58	B	S
	ATOM	924	N	GLU	B	42	8.966	-10.446	12.561	1.00	32.53	B	N
	ATOM	925	CA	GLU	B	42	8.232	-11.638	12.153	1.00	34.28	B	C
	ATOM	926	C	GLU	B	42	6.772	-11.284	11.955	1.00	31.82	B	C
	ATOM	927	O	GLU	B	42	6.133	-10.739	12.853	1.00	32.57	B	O
45	ATOM	928	CB	GLU	B	42	8.303	-12.725	13.225	1.00	36.20	B	C
	ATOM	929	CG	GLU	B	42	9.646	-13.393	13.405	1.00	46.15	B	C
	ATOM	930	CD	GLU	B	42	9.568	-14.549	14.382	1.00	47.22	B	C
	ATOM	931	OE1	GLU	B	42	10.523	-14.734	15.167	1.00	64.02	B	O
	ATOM	932	OE2	GLU	B	42	8.542	-15.265	14.372	1.00	37.09	B	O
	ATOM	933	N	ILE	B	43	6.232	-11.615	10.792	1.00	20.98	B	N
	ATOM	934	CA	ILE	B	43	4.832	-11.335	10.524	1.00	20.90	B	C
50	ATOM	935	C	ILE	B	43	4.116	-12.561	9.975	1.00	20.19	B	C
	ATOM	936	O	ILE	B	43	4.693	-13.344	9.223	1.00	21.90	B	O

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	937	CB	ILE	B	43	4.678	-10.128	9.578	1.00	21.58	B	C
	ATOM	938	CG1	ILE	B	43	5.102	-8.848	10.310	1.00	18.84	B	C
	ATOM	939	CG2	ILE	B	43	3.244	-10.033	9.056	1.00	14.53	B	C
	ATOM	940	CD1	ILE	B	43	5.145	-7.608	9.446	1.00	16.56	B	C
5	ATOM	941	N	ALA	B	44	2.865	-12.735	10.381	1.00	22.30	B	N
	ATOM	942	CA	ALA	B	44	2.028	-13.807	9.861	1.00	22.53	B	C
	ATOM	943	C	ALA	B	44	0.660	-13.234	9.523	1.00	20.25	B	C
	ATOM	944	O	ALA	B	44	0.123	-12.420	10.266	1.00	22.18	B	O
	ATOM	945	CB	ALA	B	44	1.907	-14.946	10.878	1.00	20.13	B	C
	ATOM	946	N	LEU	B	45	0.102	-13.660	8.398	1.00	21.92	B	N
10	ATOM	947	CA	LEU	B	45	-1.165	-13.124	7.928	1.00	18.74	B	C
	ATOM	948	C	LEU	B	45	-2.013	-14.241	7.342	1.00	22.81	B	C
	ATOM	949	O	LEU	B	45	-1.791	-14.662	6.210	1.00	25.91	B	O
	ATOM	950	CB	LEU	B	45	-0.908	-12.046	6.869	1.00	21.14	B	C
	ATOM	951	CG	LEU	B	45	-2.098	-11.413	6.139	1.00	21.33	B	C
	ATOM	952	CD1	LEU	B	45	-3.034	-10.714	7.115	1.00	18.73	B	C
15	ATOM	953	CD2	LEU	B	45	-1.623	-10.441	5.059	1.00	15.76	B	C
	ATOM	954	N	ILE	B	46	-2.980	-14.726	8.112	1.00	28.56	B	N
	ATOM	955	CA	ILE	B	46	-3.894	-15.759	7.627	1.00	28.46	B	C
	ATOM	956	C	ILE	B	46	-5.221	-15.148	7.187	1.00	27.91	B	C
	ATOM	957	O	ILE	B	46	-5.828	-14.367	7.922	1.00	28.37	B	O
	ATOM	958	CB	ILE	B	46	-4.152	-16.829	8.704	1.00	29.75	B	C
	ATOM	959	CG1	ILE	B	46	-2.865	-17.601	8.999	1.00	27.86	B	C
20	ATOM	960	CG2	ILE	B	46	-5.243	-17.774	8.258	1.00	29.11	B	C
	ATOM	961	CD1	ILE	B	46	-2.877	-18.332	10.321	1.00	30.75	B	C
	ATOM	962	N	ILE	B	47	-5.668	-15.509	5.988	1.00	24.78	B	N
	ATOM	963	CA	ILE	B	47	-6.883	-14.943	5.405	1.00	22.12	B	C
	ATOM	964	C	ILE	B	47	-7.777	-16.006	4.768	1.00	25.06	B	C
	ATOM	965	O	ILE	B	47	-7.330	-16.774	3.914	1.00	26.66	B	O
25	ATOM	966	CB	ILE	B	47	-6.544	-13.927	4.299	1.00	25.90	B	C
	ATOM	967	CG1	ILE	B	47	-5.569	-12.864	4.805	1.00	25.54	B	C
	ATOM	968	CG2	ILE	B	47	-7.815	-13.286	3.747	1.00	28.25	B	C
	ATOM	969	CD1	ILE	B	47	-5.081	-11.952	3.706	1.00	22.33	B	C
	ATOM	970	N	PHE	B	48	-9.044	-16.035	5.172	1.00	23.95	B	N
	ATOM	971	CA	PHE	B	48	-10.031	-16.927	4.574	1.00	25.54	B	C
30	ATOM	972	C	PHE	B	48	-11.088	-16.077	3.887	1.00	30.58	B	C
	ATOM	973	O	PHE	B	48	-11.813	-15.347	4.556	1.00	29.00	B	O
	ATOM	974	CB	PHE	B	48	-10.725	-17.782	5.646	1.00	25.36	B	C
	ATOM	975	CG	PHE	B	48	-9.798	-18.674	6.429	1.00	26.77	B	C
	ATOM	976	CD1	PHE	B	48	-9.260	-18.251	7.636	1.00	24.64	B	C
	ATOM	977	CD2	PHE	B	48	-9.487	-19.946	5.974	1.00	28.62	B	C
35	ATOM	978	CE1	PHE	B	48	-8.412	-19.074	8.366	1.00	23.95	B	C
	ATOM	979	CE2	PHE	B	48	-8.645	-20.775	6.700	1.00	28.73	B	C
	ATOM	980	CZ	PHE	B	48	-8.107	-20.335	7.898	1.00	25.90	B	C
	ATOM	981	N	ASN	B	49	-11.197	-16.170	2.565	1.00	23.38	B	N
	ATOM	982	CA	ASN	B	49	-12.209	-15.384	1.863	1.00	27.57	B	C
	ATOM	983	C	ASN	B	49	-13.626	-15.824	2.242	1.00	27.92	B	C
	ATOM	984	O	ASN	B	49	-13.801	-16.750	3.038	1.00	28.71	B	O
40	ATOM	985	CB	ASN	B	49	-11.995	-15.419	0.346	1.00	22.94	B	C
	ATOM	986	CG	ASN	B	49	-12.275	-16.780	-0.257	1.00	32.75	B	C
	ATOM	987	OD1	ASN	B	49	-12.822	-17.671	0.403	1.00	30.86	B	O
	ATOM	988	ND2	ASN	B	49	-11.902	-16.949	-1.523	1.00	25.20	B	N
	ATOM	989	N	SER	B	50	-14.631	-15.158	1.683	1.00	33.24	B	N
	ATOM	990	CA	SER	B	50	-16.019	-15.449	2.039	1.00	40.75	B	C
45	ATOM	991	C	SER	B	50	-16.472	-16.818	1.540	1.00	40.36	B	C
	ATOM	992	O	SER	B	50	-17.562	-17.272	1.877	1.00	41.94	B	O
	ATOM	993	CB	SER	B	50	-16.960	-14.355	1.524	1.00	38.64	B	C
	ATOM	994	OG	SER	B	50	-16.843	-14.194	0.122	1.00	41.82	B	O
	ATOM	995	N	SER	B	51	-15.632	-17.468	0.738	1.00	49.72	B	N
	ATOM	996	CA	SER	B	51	-15.915	-18.819	0.251	1.00	48.33	B	C
	ATOM	997	C	SER	B	51	-15.090	-19.846	1.015	1.00	48.30	B	C
50	ATOM	998	O	SER	B	51	-14.964	-20.992	0.587	1.00	39.41	B	O
	ATOM	999	CB	SER	B	51	-15.619	-18.938	-1.247	1.00	44.33	B	C

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	1000	OG	SER	B	51	-16.500	-18.134	-2.010	1.00	55.02	B	O
	ATOM	1001	N	ASN	B	52	-14.514	-19.416	2.135	1.00	47.00	B	N
	ATOM	1002	CA	ASN	B	52	-13.750	-20.302	3.013	1.00	42.12	B	C
	ATOM	1003	C	ASN	B	52	-12.414	-20.795	2.464	1.00	41.08	B	O
5	ATOM	1004	O	ASN	B	52	-11.768	-21.645	3.080	1.00	42.93	B	C
	ATOM	1005	CB	ASN	B	52	-14.604	-21.489	3.462	1.00	49.34	B	C
	ATOM	1006	CG	ASN	B	52	-15.199	-21.287	4.840	1.00	56.21	B	C
	ATOM	1007	OD1	ASN	B	52	-16.408	-21.114	4.993	1.00	46.14	B	O
	ATOM	1008	ND2	ASN	B	52	-14.344	-21.299	5.854	1.00	54.50	B	N
	ATOM	1009	N	LYS	B	53	-11.996	-20.273	1.315	1.00	31.71	B	N
10	ATOM	1010	CA	LYS	B	53	-10.663	-20.590	0.811	1.00	33.29	B	C
	ATOM	1011	C	LYS	B	53	-9.585	-19.861	1.621	1.00	33.31	B	C
	ATOM	1012	O	LYS	B	53	-9.771	-18.720	2.044	1.00	27.43	B	O
	ATOM	1013	CB	LYS	B	53	-10.517	-20.266	-0.679	1.00	27.59	B	C
	ATOM	1014	CG	LYS	B	53	-9.121	-20.606	-1.208	1.00	36.54	B	C
	ATOM	1015	CD	LYS	B	53	-9.032	-20.560	-2.730	1.00	42.26	B	C
	ATOM	1016	CE	LYS	B	53	-7.659	-21.035	-3.201	1.00	35.17	B	C
15	ATOM	1017	NZ	LYS	B	53	-7.479	-20.908	-4.672	1.00	35.78	B	N
	ATOM	1018	N	LEU	B	54	-8.461	-20.537	1.829	1.00	33.51	B	N
	ATOM	1019	CA	LEU	B	54	-7.380	-20.017	2.652	1.00	27.32	B	C
	ATOM	1020	C	LEU	B	54	-6.290	-19.334	1.820	1.00	29.53	B	C
	ATOM	1021	O	LEU	B	54	-5.893	-19.830	0.767	1.00	36.19	B	O
20	ATOM	1022	CB	LEU	B	54	-6.781	-21.156	3.480	1.00	31.38	B	C
	ATOM	1023	CG	LEU	B	54	-5.476	-20.910	4.237	1.00	33.67	B	C
	ATOM	1024	CD1	LEU	B	54	-5.650	-19.818	5.278	1.00	27.50	B	C
	ATOM	1025	CD2	LEU	B	54	-4.986	-22.199	4.882	1.00	32.84	B	C
	ATOM	1026	N	PHE	B	55	-5.824	-18.185	2.297	1.00	28.75	B	N
	ATOM	1027	CA	PHE	B	55	-4.682	-17.494	1.708	1.00	27.50	B	C
	ATOM	1028	C	PHE	B	55	-3.775	-17.062	2.846	1.00	25.87	B	C
25	ATOM	1029	O	PHE	B	55	-4.255	-16.629	3.884	1.00	32.23	B	O
	ATOM	1030	CB	PHE	B	55	-5.131	-16.261	0.921	1.00	27.64	B	C
	ATOM	1031	CG	PHE	B	55	-6.026	-16.572	-0.244	1.00	22.94	B	C
	ATOM	1032	CD1	PHE	B	55	-7.399	-16.567	-0.096	1.00	22.20	B	C
	ATOM	1033	CD2	PHE	B	55	-5.488	-16.854	-1.491	1.00	27.58	B	C
	ATOM	1034	CE1	PHE	B	55	-8.226	-16.847	-1.165	1.00	30.38	B	C
30	ATOM	1035	CE2	PHE	B	55	-6.306	-17.135	-2.572	1.00	26.44	B	C
	ATOM	1036	CZ	PHE	B	55	-7.681	-17.130	-2.408	1.00	32.90	B	C
	ATOM	1037	N	GLN	B	56	-2.467	-17.172	2.668	1.00	28.02	B	N
	ATOM	1038	CA	GLN	B	56	-1.576	-16.878	3.773	1.00	27.44	B	C
	ATOM	1039	C	GLN	B	56	-0.267	-16.221	3.363	1.00	31.46	B	C
	ATOM	1040	O	GLN	B	56	0.192	-16.362	2.231	1.00	37.98	B	O
35	ATOM	1041	CB	GLN	B	56	-1.301	-18.151	4.576	1.00	33.26	B	C
	ATOM	1042	CG	GLN	B	56	-0.939	-19.360	3.730	1.00	32.44	B	C
	ATOM	1043	CD	GLN	B	56	-0.622	-20.589	4.571	1.00	41.26	B	C
	ATOM	1044	OE1	GLN	B	56	0.246	-20.552	5.445	1.00	40.41	B	O
	ATOM	1045	NE2	GLN	B	56	-1.325	-21.687	4.305	1.00	39.56	B	N
	ATOM	1046	N	TYR	B	57	0.317	-15.487	4.302	1.00	21.88	B	N
40	ATOM	1047	CA	TYR	B	57	1.658	-14.946	4.150	1.00	22.42	B	C
	ATOM	1048	C	TYR	B	57	2.390	-15.047	5.480	1.00	22.08	B	C
	ATOM	1049	O	TYR	B	57	1.793	-14.877	6.539	1.00	23.51	B	O
	ATOM	1050	CB	TYR	B	57	1.638	-13.479	3.701	1.00	24.62	B	C
	ATOM	1051	CG	TYR	B	57	2.957	-12.787	3.985	1.00	23.21	B	C
	ATOM	1052	CD1	TYR	B	57	4.037	-12.924	3.120	1.00	24.26	B	C
	ATOM	1053	CD2	TYR	B	57	3.137	-12.036	5.140	1.00	21.52	B	C
45	ATOM	1054	CE1	TYR	B	57	5.252	-12.318	3.387	1.00	22.38	B	C
	ATOM	1055	CE2	TYR	B	57	4.348	-11.422	5.416	1.00	20.47	B	C
	ATOM	1056	CZ	TYR	B	57	5.402	-11.565	4.537	1.00	25.24	B	C
	ATOM	1057	OH	TYR	B	57	6.609	-10.950	4.805	1.00	20.23	B	O
	ATOM	1058	N	ALA	B	58	3.689	-15.308	5.424	1.00	21.77	B	N
	ATOM	1059	CA	ALA	B	58	4.499	-15.335	6.631	1.00	24.55	B	C
50	ATOM	1060	C	ALA	B	58	5.950	-14.993	6.308	1.00	20.16	B	C
	ATOM	1061	O	ALA	B	58	6.479	-15.431	5.294	1.00	20.99	B	O
	ATOM	1062	CB	ALA	B	58	4.393	-16.689	7.302	1.00	27.40	B	C

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	1063	N	SER	B	59	6.585	-14.199	7.168	1.00	24.98	B	N
	ATOM	1064	CA	SER	B	59	7.967	-13.781	6.941	1.00	26.54	B	C
	ATOM	1065	C	SER	B	59	8.948	-14.926	7.182	1.00	30.03	B	C
	ATOM	1066	O	SER	B	59	10.132	-14.809	6.877	1.00	21.34	B	O
5	ATOM	1067	CB	SER	B	59	8.327	-12.559	7.794	1.00	22.90	B	C
	ATOM	1068	OG	SER	B	59	8.172	-12.824	9.179	1.00	25.51	B	O
	ATOM	1069	N	THR	B	60	8.439	-16.020	7.748	1.00	48.65	B	N
	ATOM	1070	CA	THR	B	60	9.151	-17.296	7.827	1.00	46.35	B	C
	ATOM	1071	C	THR	B	60	8.101	-18.397	7.770	1.00	52.29	B	C
	ATOM	1072	O	THR	B	60	6.948	-18.134	7.434	1.00	49.50	B	O
10	ATOM	1073	CB	THR	B	60	9.948	-17.458	9.134	1.00	54.49	B	C
	ATOM	1074	OG1	THR	B	60	9.042	-17.536	10.243	1.00	57.06	B	O
	ATOM	1075	CG2	THR	B	60	10.910	-16.295	9.340	1.00	65.06	B	C
	ATOM	1076	N	ASP	B	61	8.486	-19.625	8.104	1.00	37.07	B	N
	ATOM	1077	CA	ASP	B	61	7.527	-20.726	8.124	1.00	35.62	B	C
	ATOM	1078	C	ASP	B	61	6.343	-20.347	9.009	1.00	40.19	B	C
	ATOM	1079	O	ASP	B	61	6.513	-19.998	10.183	1.00	36.11	B	O
15	ATOM	1080	CB	ASP	B	61	8.173	-22.024	8.623	1.00	41.27	B	C
	ATOM	1081	CG	ASP	B	61	9.378	-22.440	7.792	1.00	49.43	B	C
	ATOM	1082	OD1	ASP	B	61	10.392	-21.707	7.787	1.00	53.39	B	O
	ATOM	1083	OD2	ASP	B	61	9.320	-23.512	7.156	1.00	44.21	B	O
	ATOM	1084	N	MET	B	62	5.146	-20.409	8.432	1.00	43.31	B	N
	ATOM	1085	CA	MET	B	62	3.926	-20.014	9.128	1.00	38.52	B	C
20	ATOM	1086	C	MET	B	62	3.808	-20.643	10.511	1.00	42.96	B	C
	ATOM	1087	O	MET	B	62	3.315	-20.015	11.451	1.00	41.37	B	O
	ATOM	1088	CB	MET	B	62	2.696	-20.381	8.301	1.00	31.75	B	C
	ATOM	1089	CG	MET	B	62	1.390	-20.116	9.027	1.00	37.30	B	C
	ATOM	1090	SD	MET	B	62	1.265	-18.411	9.606	1.00	31.33	B	S
	ATOM	1091	CE	MET	B	62	0.980	-17.545	8.070	1.00	24.54	B	C
25	ATOM	1092	N	ASP	B	63	4.265	-21.884	10.629	1.00	49.42	B	N
	ATOM	1093	CA	ASP	B	63	4.104	-22.643	11.862	1.00	47.63	B	C
	ATOM	1094	C	ASP	B	63	5.076	-22.198	12.950	1.00	44.15	B	C
	ATOM	1095	O	ASP	B	63	4.859	-22.462	14.127	1.00	46.49	B	O
	ATOM	1096	CB	ASP	B	63	4.250	-24.140	11.587	1.00	59.12	B	C
	ATOM	1097	CG	ASP	B	63	3.201	-24.656	10.616	1.00	66.90	B	C
	ATOM	1098	OD1	ASP	B	63	2.006	-24.684	10.985	1.00	59.57	B	O
30	ATOM	1099	OD2	ASP	B	63	3.576	-25.034	9.483	1.00	67.57	B	O
	ATOM	1100	N	LYS	B	64	6.147	-21.520	12.558	1.00	41.21	B	N
	ATOM	1101	CA	LYS	B	64	7.111	-21.032	13.536	1.00	39.98	B	C
	ATOM	1102	C	LYS	B	64	6.595	-19.774	14.237	1.00	39.97	B	C
	ATOM	1103	O	LYS	B	64	6.717	-19.639	15.454	1.00	33.04	B	O
35	ATOM	1104	CB	LYS	B	64	8.471	-20.785	12.880	1.00	44.04	B	C
	ATOM	1105	CG	LYS	B	64	9.091	-22.046	12.290	1.00	54.30	B	C
	ATOM	1106	CD	LYS	B	64	10.492	-21.798	11.749	1.00	57.87	B	C
	ATOM	1107	CE	LYS	B	64	11.106	-23.085	11.213	1.00	56.54	B	C
	ATOM	1108	NZ	LYS	B	64	12.416	-22.845	10.554	1.00	57.68	B	N
	ATOM	1109	N	VAL	B	65	6.011	-18.862	13.464	1.00	35.84	B	N
	ATOM	1110	CA	VAL	B	65	5.418	-17.651	14.022	1.00	32.80	B	C
40	ATOM	1111	C	VAL	B	65	4.295	-18.006	14.994	1.00	32.81	B	C
	ATOM	1112	O	VAL	B	65	4.166	-17.406	16.067	1.00	29.45	B	O
	ATOM	1113	CB	VAL	B	65	4.836	-16.746	12.919	1.00	30.22	B	C
	ATOM	1114	CG1	VAL	B	65	4.343	-15.435	13.517	1.00	25.45	B	C
	ATOM	1115	CG2	VAL	B	65	5.868	-16.493	11.835	1.00	34.33	B	C
	ATOM	1116	N	LEU	B	66	3.488	-18.990	14.610	1.00	29.80	B	N
45	ATOM	1117	CA	LEU	B	66	2.369	-19.424	15.430	1.00	34.20	B	C
	ATOM	1118	C	LEU	B	66	2.828	-19.990	16.773	1.00	41.26	B	C
	ATOM	1119	O	LEU	B	66	2.331	-19.586	17.827	1.00	39.01	B	O
	ATOM	1120	CB	LEU	B	66	1.517	-20.443	14.673	1.00	35.53	B	C
	ATOM	1121	CG	LEU	B	66	0.792	-19.857	13.460	1.00	36.37	B	C
	ATOM	1122	CD1	LEU	B	66	-0.167	-20.870	12.864	1.00	31.71	B	C
	ATOM	1123	CD2	LEU	B	66	0.056	-18.584	13.861	1.00	31.61	B	C
50	ATOM	1124	N	LEU	B	67	3.779	-20.917	16.737	1.00	41.41	B	N
	ATOM	1125	CA	LEU	B	67	4.285	-21.510	17.967	1.00	41.65	B	C

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	1126	C	LEU	B	67	4.886	-20.442	18.870	1.00	41.31	B	C
	ATOM	1127	O	LEU	B	67	4.796	-20.532	20.093	1.00	44.99	B	O
	ATOM	1128	CB	LEU	B	67	5.309	-22.611	17.672	1.00	44.98	B	B
	ATOM	1129	CG	LEU	B	67	4.740	-24.028	17.518	1.00	46.47	B	B
5	ATOM	1130	CD1	LEU	B	67	3.909	-24.399	18.741	1.00	51.36	B	B
	ATOM	1131	CD2	LEU	B	67	3.910	-24.170	16.247	1.00	47.13	B	B
	ATOM	1132	N	LYS	B	68	5.490	-19.429	18.260	1.00	30.15	B	N
	ATOM	1133	CA	LYS	B	68	6.064	-18.321	19.007	1.00	28.49	B	B
	ATOM	1134	C	LYS	B	68	4.952	-17.512	19.664	1.00	36.89	B	B
	ATOM	1135	O	LYS	B	68	5.133	-16.932	20.736	1.00	38.72	B	O
10	ATOM	1136	CB	LYS	B	68	6.905	-17.433	18.087	1.00	31.22	B	B
	ATOM	1137	CG	LYS	B	68	7.590	-16.276	18.794	1.00	36.27	B	B
	ATOM	1138	CD	LYS	B	68	8.714	-15.695	17.952	1.00	41.13	B	B
	ATOM	1139	CE	LYS	B	68	9.450	-14.598	18.705	1.00	38.43	B	B
	ATOM	1140	NZ	LYS	B	68	10.588	-14.050	17.922	1.00	37.80	B	N
	ATOM	1141	N	TYR	B	69	3.794	-17.486	19.013	1.00	39.71	B	N
	ATOM	1142	CA	TYR	B	69	2.631	-16.793	19.547	1.00	41.49	B	B
15	ATOM	1143	C	TYR	B	69	2.057	-17.534	20.750	1.00	40.39	B	B
	ATOM	1144	O	TYR	B	69	1.821	-16.941	21.803	1.00	39.82	B	O
	ATOM	1145	CB	TYR	B	69	1.561	-16.645	18.464	1.00	36.39	B	B
	ATOM	1146	CG	TYR	B	69	0.250	-16.092	18.968	1.00	31.52	B	B
	ATOM	1147	CD1	TYR	B	69	0.068	-14.727	19.125	1.00	28.35	B	B
20	ATOM	1148	CD2	TYR	B	69	-0.805	-16.935	19.284	1.00	32.82	B	B
	ATOM	1149	CE1	TYR	B	69	-1.126	-14.217	19.581	1.00	26.39	B	B
	ATOM	1150	CE2	TYR	B	69	-2.006	-16.432	19.744	1.00	26.38	B	B
	ATOM	1151	CZ	TYR	B	69	-2.160	-15.072	19.889	1.00	27.61	B	B
	ATOM	1152	OH	TYR	B	69	-3.352	-14.558	20.349	1.00	30.19	B	O
	ATOM	1153	N	THR	B	70	1.828	-18.832	20.586	1.00	34.49	B	N
	ATOM	1154	CA	THR	B	70	1.244	-19.635	21.652	1.00	40.30	B	B
25	ATOM	1155	C	THR	B	70	2.209	-19.763	22.824	1.00	43.81	B	B
	ATOM	1156	O	THR	B	70	1.792	-19.786	23.982	1.00	52.58	B	O
	ATOM	1157	CB	THR	B	70	0.812	-21.030	21.152	1.00	41.92	B	B
	ATOM	1158	OG1	THR	B	70	1.903	-21.656	20.466	1.00	51.10	B	O
	ATOM	1159	CG2	THR	B	70	-0.368	-20.909	20.198	1.00	38.12	B	B
	ATOM	1160	N	GLU	B	71	3.501	-19.835	22.521	1.00	44.26	B	N
30	ATOM	1161	CA	GLU	B	71	4.524	-19.856	23.561	1.00	52.17	B	B
	ATOM	1162	C	GLU	B	71	4.573	-18.509	24.278	1.00	47.45	B	B
	ATOM	1163	O	GLU	B	71	4.934	-18.430	25.452	1.00	51.35	B	O
	ATOM	1164	CB	GLU	B	71	5.899	-20.193	22.970	1.00	41.33	B	B
	ATOM	1165	N	TYR	B	72	4.206	-17.453	23.557	1.00	47.78	B	N
	ATOM	1166	CA	TYR	B	72	4.186	-16.103	24.107	1.00	49.37	B	B
35	ATOM	1167	C	TYR	B	72	3.136	-16.007	25.205	1.00	57.87	B	B
	ATOM	1168	O	TYR	B	72	3.440	-15.631	26.340	1.00	57.55	B	O
	ATOM	1169	CB	TYR	B	72	3.871	-15.097	22.997	1.00	50.17	B	B
	ATOM	1170	CG	TYR	B	72	4.235	-13.657	23.302	1.00	46.16	B	B
	ATOM	1171	CD1	TYR	B	72	5.430	-13.114	22.846	1.00	41.62	B	B
	ATOM	1172	CD2	TYR	B	72	3.374	-12.833	24.024	1.00	47.37	B	B
40	ATOM	1173	CE1	TYR	B	72	5.768	-11.798	23.107	1.00	38.98	B	B
	ATOM	1174	CE2	TYR	B	72	3.702	-11.509	24.291	1.00	41.15	B	B
	ATOM	1175	CZ	TYR	B	72	4.903	-11.000	23.828	1.00	46.34	B	B
	ATOM	1176	OH	TYR	B	72	5.246	-9.691	24.081	1.00	48.06	B	O
	ATOM	1177	N	ASN	B	73	1.900	-16.354	24.854	1.00	73.31	B	N
	ATOM	1178	CA	ASN	B	73	0.776	-16.302	25.784	1.00	74.49	B	B
	ATOM	1179	C	ASN	B	73	0.903	-17.343	26.894	1.00	82.99	B	B
45	ATOM	1180	O	ASN	B	73	0.162	-18.328	26.926	1.00	80.74	B	O
	ATOM	1181	CB	ASN	B	73	-0.557	-16.487	25.042	1.00	71.38	B	B
	ATOM	1182	CG	ASN	B	73	-0.860	-15.349	24.071	1.00	61.49	B	B
	ATOM	1183	OD1	ASN	B	73	-1.840	-14.621	24.237	1.00	64.97	B	O
	ATOM	1184	ND2	ASN	B	73	-0.023	-15.198	23.053	1.00	53.52	B	N
	TER												
50	ATOM	1185	O5'	ADE	E	1	-18.730	-9.736	-18.656	1.00	29.47	E	O
	ATOM	1186	C5'	ADE	E	1	-18.988	-11.075	-19.073	1.00	30.92	E	B
	ATOM	1187	C4'	ADE	E	1	-17.709	-11.792	-19.477	1.00	31.56	E	B
55													

ES 2 622 148 T3

	ATOM	1188	O4'	ADE	E	1	-17.094	-11.116	-20.606	1.00	28.61	E	O
	ATOM	1189	C3'	ADE	E	1	-16.621	-11.853	-18.406	1.00	35.77	E	C
	ATOM	1190	O3'	ADE	E	1	-15.887	-13.057	-18.533	1.00	31.63	E	O
	ATOM	1191	C2'	ADE	E	1	-15.739	-10.670	-18.779	1.00	36.34	E	C
5	ATOM	1192	C1'	ADE	E	1	-15.738	-10.885	-20.284	1.00	30.42	E	C
	ATOM	1193	N9	ADE	E	1	-15.256	-9.747	-21.050	1.00	30.35	E	N
	ATOM	1194	C8	ADE	E	1	-14.044	-9.644	-21.669	1.00	31.25	E	C
	ATOM	1195	N7	ADE	E	1	-13.867	-8.508	-22.293	1.00	29.12	E	N
	ATOM	1196	C5	ADE	E	1	-15.041	-7.823	-22.062	1.00	24.57	E	C
	ATOM	1197	C6	ADE	E	1	-15.465	-6.552	-22.461	1.00	26.42	E	C
10	ATOM	1198	N6	ADE	E	1	-14.705	-5.753	-23.207	1.00	29.08	E	N
	ATOM	1199	N1	ADE	E	1	-16.693	-6.147	-22.069	1.00	32.94	E	N
	ATOM	1200	C2	ADE	E	1	-17.434	-6.980	-21.321	1.00	32.52	E	C
	ATOM	1201	N3	ADE	E	1	-17.138	-8.206	-20.882	1.00	29.17	E	N
	ATOM	1202	C4	ADE	E	1	-15.913	-8.567	-21.297	1.00	28.60	E	C
	ATOM	1203	P	ADE	E	2	-14.960	-13.540	-17.328	1.00	39.32	E	P
	ATOM	1204	OP1	ADE	E	2	-14.609	-14.955	-17.546	1.00	40.48	E	O
15	ATOM	1205	OP2	ADE	E	2	-15.600	-13.127	-16.063	1.00	34.58	E	O
	ATOM	1206	O5'	ADE	E	2	-13.642	-12.657	-17.522	1.00	46.72	E	O
	ATOM	1207	C5'	ADE	E	2	-12.623	-13.009	-18.459	1.00	35.44	E	C
	ATOM	1208	C4'	ADE	E	2	-11.485	-12.005	-18.354	1.00	37.56	E	C
	ATOM	1209	O4'	ADE	E	2	-11.957	-10.700	-18.795	1.00	40.64	E	O
	ATOM	1210	C3'	ADE	E	2	-10.967	-11.762	-16.938	1.00	35.93	E	C
20	ATOM	1211	O3'	ADE	E	2	-9.635	-11.291	-16.984	1.00	43.80	E	O
	ATOM	1212	C2'	ADE	E	2	-11.869	-10.630	-16.474	1.00	37.03	E	C
	ATOM	1213	C1'	ADE	E	2	-11.769	-9.786	-17.734	1.00	32.46	E	C
	ATOM	1214	N9	ADE	E	2	-12.739	-8.703	-17.801	1.00	30.38	E	N
	ATOM	1215	C8	ADE	E	2	-13.795	-8.479	-16.959	1.00	33.19	E	C
	ATOM	1216	N7	ADE	E	2	-14.493	-7.404	-17.259	1.00	31.00	E	N
25	ATOM	1217	C5	ADE	E	2	-13.843	-6.893	-18.372	1.00	30.47	E	C
	ATOM	1218	C6	ADE	E	2	-14.084	-5.764	-19.174	1.00	29.69	E	C
	ATOM	1219	N6	ADE	E	2	-15.097	-4.919	-18.959	1.00	30.34	E	N
	ATOM	1220	N1	ADE	E	2	-13.242	-5.537	-20.202	1.00	27.90	E	N
	ATOM	1221	C2	ADE	E	2	-12.230	-6.383	-20.416	1.00	27.22	E	C
	ATOM	1222	N3	ADE	E	2	-11.905	-7.479	-19.735	1.00	27.95	E	N
30	ATOM	1223	C4	ADE	E	2	-12.760	-7.679	-18.718	1.00	29.70	E	C
	ATOM	1224	P	ADE	E	3	-8.398	-12.239	-16.627	1.00	42.48	E	P
	ATOM	1225	OP1	ADE	E	3	-8.627	-13.552	-17.273	1.00	38.14	E	O
	ATOM	1226	OP2	ADE	E	3	-8.173	-12.152	-15.165	1.00	39.30	E	O
	ATOM	1227	O5'	ADE	E	3	-7.186	-11.486	-17.357	1.00	35.22	E	O
	ATOM	1228	C5'	ADE	E	3	-7.251	-11.226	-18.752	1.00	29.83	E	C
35	ATOM	1229	C4'	ADE	E	3	-6.680	-9.856	-19.079	1.00	33.29	E	C
	ATOM	1230	O4'	ADE	E	3	-7.724	-8.849	-19.015	1.00	30.41	E	O
	ATOM	1231	C3'	ADE	E	3	-5.559	-9.369	-18.163	1.00	40.46	E	C
	ATOM	1232	O3'	ADE	E	3	-4.525	-8.798	-18.955	1.00	37.31	E	O
	ATOM	1233	C2'	ADE	E	3	-6.237	-8.316	-17.280	1.00	34.29	E	C
	ATOM	1234	C1'	ADE	E	3	-7.283	-7.751	-18.235	1.00	37.00	E	C
40	ATOM	1235	N9	ADE	E	3	-8.454	-7.181	-17.576	1.00	31.30	E	N
	ATOM	1236	C8	ADE	E	3	-9.136	-7.698	-16.508	1.00	30.32	E	C
	ATOM	1237	N7	ADE	E	3	-10.162	-6.971	-16.133	1.00	31.10	E	N
	ATOM	1238	C5	ADE	E	3	-10.153	-5.905	-17.019	1.00	29.56	E	C
	ATOM	1239	C6	ADE	E	3	-10.988	-4.779	-17.159	1.00	28.07	E	C
	ATOM	1240	N6	ADE	E	3	-12.036	-4.540	-16.363	1.00	32.00	E	N
45	ATOM	1241	N1	ADE	E	3	-10.700	-3.905	-18.150	1.00	32.19	E	N
	ATOM	1242	C2	ADE	E	3	-9.650	-4.146	-18.946	1.00	29.48	E	C
	ATOM	1243	N3	ADE	E	3	-8.799	-5.172	-18.911	1.00	29.41	E	N
	ATOM	1244	C4	ADE	E	3	-9.108	-6.019	-17.917	1.00	28.05	E	C
	ATOM	1245	P	GUA	E	4	-3.192	-8.251	-18.255	1.00	44.81	E	P
	ATOM	1246	OP1	GUA	E	4	-2.061	-8.508	-19.174	1.00	26.47	E	O
	ATOM	1247	OP2	GUA	E	4	-3.173	-8.771	-16.867	1.00	42.97	E	O
50	ATOM	1248	O5'	GUA	E	4	-3.445	-6.670	-18.204	1.00	41.54	E	O
	ATOM	1249	C5'	GUA	E	4	-3.525	-5.970	-19.443	1.00	41.38	E	C
	ATOM	1250	C4'	GUA	E	4	-4.139	-4.590	-19.282	1.00	40.49	E	C

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	1251	O4'	GUA	E	4	-5.362	-4.659	-18.507	1.00	41.29	E	O
	ATOM	1252	C3'	GUA	E	4	-3.273	-3.548	-18.579	1.00	49.70	E	C
	ATOM	1253	O3'	GUA	E	4	-3.057	-2.496	-19.513	1.00	51.54	E	C
	ATOM	1254	C2'	GUA	E	4	-4.099	-3.111	-17.362	1.00	40.72	E	O
5	ATOM	1255	C1'	GUA	E	4	-5.513	-3.432	-17.833	1.00	35.99	E	C
	ATOM	1256	N9	GUA	E	4	-6.536	-3.626	-16.805	1.00	35.36	E	N
	ATOM	1257	C8	GUA	E	4	-6.606	-4.633	-15.869	1.00	31.20	E	C
	ATOM	1258	N7	GUA	E	4	-7.657	-4.550	-15.094	1.00	30.27	E	N
	ATOM	1259	C5	GUA	E	4	-8.334	-3.418	-15.544	1.00	31.07	E	C
	ATOM	1260	C6	GUA	E	4	-9.545	-2.824	-15.091	1.00	29.65	E	C
10	ATOM	1261	O6	GUA	E	4	-10.299	-3.183	-14.166	1.00	25.90	E	O
	ATOM	1262	N1	GUA	E	4	-9.863	-1.693	-15.837	1.00	27.69	E	N
	ATOM	1263	C2	GUA	E	4	-9.114	-1.197	-16.878	1.00	32.22	E	C
	ATOM	1264	N2	GUA	E	4	-9.586	-0.090	-17.471	1.00	36.73	E	N
	ATOM	1265	N3	GUA	E	4	-7.981	-1.739	-17.312	1.00	30.68	E	N
	ATOM	1266	C4	GUA	E	4	-7.655	-2.844	-16.601	1.00	32.71	E	C
15	ATOM	1267	P	CYT	E	5	-2.178	-1.210	-19.151	1.00	55.63	E	P
	ATOM	1268	OP1	CYT	E	5	-1.471	-0.815	-20.393	1.00	38.22	E	O
	ATOM	1269	OP2	CYT	E	5	-1.446	-1.473	-17.889	1.00	40.16	E	O
	ATOM	1270	O5'	CYT	E	5	-3.303	-0.112	-18.855	1.00	37.38	E	O
	ATOM	1271	C5'	CYT	E	5	-4.265	0.131	-19.866	1.00	33.01	E	C
	ATOM	1272	C4'	CYT	E	5	-5.032	1.402	-19.579	1.00	33.11	E	C
	ATOM	1273	O4'	CYT	E	5	-6.050	1.157	-18.576	1.00	30.77	E	O
20	ATOM	1274	C3'	CYT	E	5	-4.180	2.557	-19.075	1.00	34.24	E	C
	ATOM	1275	O3'	CYT	E	5	-4.639	3.713	-19.760	1.00	39.20	E	O
	ATOM	1276	C2'	CYT	E	5	-4.446	2.561	-17.565	1.00	31.20	E	C
	ATOM	1277	C1'	CYT	E	5	-5.863	2.000	-17.463	1.00	28.63	E	C
	ATOM	1278	N1	CYT	E	5	-6.146	1.145	-16.274	1.00	29.46	E	N
	ATOM	1279	C2	CYT	E	5	-7.212	1.483	-15.439	1.00	26.08	E	C
25	ATOM	1280	O2	CYT	E	5	-7.885	2.490	-15.698	1.00	28.38	E	O
	ATOM	1281	N3	CYT	E	5	-7.479	0.700	-14.367	1.00	26.72	E	N
	ATOM	1282	C4	CYT	E	5	-6.735	-0.378	-14.115	1.00	25.28	E	C
	ATOM	1283	N4	CYT	E	5	-7.053	-1.106	-13.036	1.00	22.58	E	N
	ATOM	1284	C5	CYT	E	5	-5.642	-0.745	-14.956	1.00	25.38	E	C
	ATOM	1285	C6	CYT	E	5	-5.390	0.038	-16.014	1.00	30.65	E	C
30	ATOM	1286	P	THY	E	6	-4.170	5.191	-19.383	1.00	60.37	E	P
	ATOM	1287	OP1	THY	E	6	-4.538	6.060	-20.525	1.00	54.22	E	O
	ATOM	1288	OP2	THY	E	6	-2.773	5.142	-18.892	1.00	49.93	E	O
	ATOM	1289	O5'	THY	E	6	-5.109	5.566	-18.140	1.00	47.68	E	O
	ATOM	1290	C5'	THY	E	6	-6.386	6.162	-18.345	1.00	46.46	E	C
	ATOM	1291	C4'	THY	E	6	-6.806	6.961	-17.125	1.00	38.37	E	C
35	ATOM	1292	O4'	THY	E	6	-7.109	6.050	-16.035	1.00	39.69	E	O
	ATOM	1293	C3'	THY	E	6	-5.735	7.892	-16.572	1.00	43.33	E	C
	ATOM	1294	O3'	THY	E	6	-6.340	8.950	-15.857	1.00	49.28	E	O
	ATOM	1295	C2'	THY	E	6	-5.027	6.982	-15.582	1.00	39.84	E	C
	ATOM	1296	C1'	THY	E	6	-6.267	6.372	-14.942	1.00	44.31	E	C
	ATOM	1297	N1	THY	E	6	-5.997	5.155	-14.132	1.00	36.55	E	N
	ATOM	1298	C2	THY	E	6	-6.920	4.771	-13.188	1.00	34.38	E	C
40	ATOM	1299	O2	THY	E	6	-7.955	5.381	-12.988	1.00	33.38	E	O
	ATOM	1300	N3	THY	E	6	-6.584	3.638	-12.489	1.00	29.23	E	N
	ATOM	1301	C4	THY	E	6	-5.440	2.878	-12.640	1.00	30.85	E	C
	ATOM	1302	O4	THY	E	6	-5.220	1.878	-11.967	1.00	34.06	E	O
	ATOM	1303	C5	THY	E	6	-4.515	3.343	-13.642	1.00	32.80	E	C
	ATOM	1304	C7	THY	E	6	-3.238	2.592	-13.883	1.00	27.26	E	C
45	ATOM	1305	C6	THY	E	6	-4.831	4.446	-14.332	1.00	30.87	E	C
	ATOM	1306	P	ADE	E	7	-6.618	10.359	-16.554	1.00	45.58	E	P
	ATOM	1307	OP1	ADE	E	7	-7.118	10.099	-17.923	1.00	48.75	E	O
	ATOM	1308	OP2	ADE	E	7	-5.421	11.205	-16.345	1.00	50.29	E	O
	ATOM	1309	O5'	ADE	E	7	-7.804	10.955	-15.662	1.00	37.42	E	O
	ATOM	1310	C5'	ADE	E	7	-9.051	10.284	-15.612	1.00	40.53	E	C
	ATOM	1311	C4'	ADE	E	7	-9.601	10.242	-14.196	1.00	40.88	E	C
50	ATOM	1312	O4'	ADE	E	7	-8.962	9.183	-13.434	1.00	42.29	E	O
	ATOM	1313	C3'	ADE	E	7	-9.423	11.515	-13.380	1.00	43.86	E	C

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	1314	O3'	ADE	E	7	-10.618	11.704	-12.623	1.00	46.18	E	O
	ATOM	1315	C2'	ADE	E	7	-8.191	11.211	-12.518	1.00	38.63	E	C
	ATOM	1316	C1'	ADE	E	7	-8.329	9.708	-12.280	1.00	40.37	E	C
5	ATOM	1317	N9	ADE	E	7	-7.083	8.955	-12.110	1.00	35.39	E	N
	ATOM	1318	C8	ADE	E	7	-5.878	9.165	-12.724	1.00	38.43	E	C
	ATOM	1319	N7	ADE	E	7	-4.946	8.303	-12.375	1.00	38.83	E	N
	ATOM	1320	C5	ADE	E	7	-5.583	7.461	-11.475	1.00	32.45	E	C
	ATOM	1321	C6	ADE	E	7	-5.153	6.335	-10.738	1.00	28.45	E	C
	ATOM	1322	N6	ADE	E	7	-3.917	5.831	-10.788	1.00	23.96	E	N
10	ATOM	1323	N1	ADE	E	7	-6.052	5.733	-9.930	1.00	28.10	E	N
	ATOM	1324	C2	ADE	E	7	-7.293	6.222	-9.866	1.00	28.25	E	C
	ATOM	1325	N3	ADE	E	7	-7.814	7.266	-10.509	1.00	34.76	E	N
	ATOM	1326	C4	ADE	E	7	-6.901	7.849	-11.306	1.00	35.01	E	C
	ATOM	1327	P	THY	E	8	-10.849	13.012	-11.730	1.00	56.64	E	P
	ATOM	1328	OP1	THY	E	8	-12.282	13.371	-11.831	1.00	50.90	E	O
	ATOM	1329	OP2	THY	E	8	-9.782	13.995	-12.048	1.00	41.51	E	O
15	ATOM	1330	O5'	THY	E	8	-10.591	12.465	-10.254	1.00	37.60	E	O
	ATOM	1331	C5'	THY	E	8	-11.256	11.287	-9.857	1.00	37.93	E	C
	ATOM	1332	C4'	THY	E	8	-10.552	10.694	-8.657	1.00	38.57	E	C
	ATOM	1333	O4'	THY	E	8	-9.292	10.106	-9.047	1.00	40.12	E	O
	ATOM	1334	C3'	THY	E	8	-10.174	11.692	-7.570	1.00	30.77	E	C
	ATOM	1335	O3'	THY	E	8	-11.212	11.693	-6.602	1.00	31.18	E	O
20	ATOM	1336	C2'	THY	E	8	-8.839	11.161	-7.031	1.00	28.75	E	C
	ATOM	1337	C1'	THY	E	8	-8.637	9.870	-7.823	1.00	31.57	E	C
	ATOM	1338	N1	THY	E	8	-7.211	9.446	-8.069	1.00	30.96	E	N
	ATOM	1339	O2	THY	E	8	-6.738	8.325	-7.418	1.00	29.46	E	O
	ATOM	1340	C2	THY	E	8	-7.411	7.658	-6.647	1.00	28.41	E	C
	ATOM	1341	N3	THY	E	8	-5.434	8.008	-7.696	1.00	25.51	E	N
25	ATOM	1342	C4	THY	E	8	-4.573	8.678	-8.543	1.00	28.41	E	C
	ATOM	1343	O4	THY	E	8	-3.414	8.304	-8.725	1.00	24.27	E	O
	ATOM	1344	C5	THY	E	8	-5.133	9.838	-9.195	1.00	28.63	E	C
	ATOM	1345	C7	THY	E	8	-4.291	10.650	-10.138	1.00	36.79	E	C
	ATOM	1346	C6	THY	E	8	-6.405	10.163	-8.930	1.00	26.96	E	C
	ATOM	1347	P	THY	E	9	-11.056	12.419	-5.183	1.00	42.41	E	P
	ATOM	1348	OP1	THY	E	9	-12.415	12.694	-4.663	1.00	31.14	E	O
30	ATOM	1349	OP2	THY	E	9	-10.054	13.502	-5.314	1.00	35.31	E	O
	ATOM	1350	O5'	THY	E	9	-10.434	11.264	-4.279	1.00	37.55	E	O
	ATOM	1351	C5'	THY	E	9	-11.266	10.160	-3.990	1.00	35.57	E	C
	ATOM	1352	C4'	THY	E	9	-10.478	9.121	-3.227	1.00	33.83	E	C
	ATOM	1353	O4'	THY	E	9	-9.220	8.899	-3.906	1.00	29.86	E	O
	ATOM	1354	C3'	THY	E	9	-10.144	9.494	-1.786	1.00	28.03	E	C
35	ATOM	1355	O3'	THY	E	9	-10.370	8.323	-1.022	1.00	31.20	E	O
	ATOM	1356	C2'	THY	E	9	-8.675	9.907	-1.859	1.00	27.45	E	C
	ATOM	1357	C1'	THY	E	9	-8.172	8.985	-2.967	1.00	31.01	E	C
	ATOM	1358	N1	THY	E	9	-6.962	9.450	-3.704	1.00	28.12	E	N
	ATOM	1359	C2	THY	E	9	-5.909	8.582	-3.811	1.00	25.18	E	C
	ATOM	1360	O2	THY	E	9	-5.927	7.464	-3.328	1.00	26.89	E	O
40	ATOM	1361	N3	THY	E	9	-4.838	9.074	-4.507	1.00	26.79	E	N
	ATOM	1362	C4	THY	E	9	-4.717	10.316	-5.095	1.00	24.43	E	C
	ATOM	1363	O4	THY	E	9	-3.708	10.664	-5.700	1.00	27.08	E	O
	ATOM	1364	C5	THY	E	9	-5.853	11.178	-4.945	1.00	26.20	E	C
	ATOM	1365	C7	THY	E	9	-5.819	12.553	-5.545	1.00	26.68	E	C
	ATOM	1366	C6	THY	E	9	-6.911	10.711	-4.266	1.00	30.99	E	C
	ATOM	1367	P	ADE	E	10	-10.116	8.233	0.551	1.00	27.69	E	P
45	ATOM	1368	OP1	ADE	E	10	-10.999	7.180	1.102	1.00	25.31	E	O
	ATOM	1369	OP2	ADE	E	10	-10.161	9.594	1.123	1.00	31.49	E	O
	ATOM	1370	O5'	ADE	E	10	-8.616	7.674	0.595	1.00	37.35	E	O
	ATOM	1371	C5'	ADE	E	10	-8.361	6.335	0.171	1.00	23.82	E	C
	ATOM	1372	C4'	ADE	E	10	-6.969	5.856	0.564	1.00	22.72	E	C
	ATOM	1373	O4'	ADE	E	10	-5.977	6.502	-0.266	1.00	23.11	E	O
50	ATOM	1374	C3'	ADE	E	10	-6.531	6.128	2.002	1.00	25.58	E	C
	ATOM	1375	O3'	ADE	E	10	-5.853	4.975	2.479	1.00	22.92	E	O
	ATOM	1376	C2'	ADE	E	10	-5.596	7.330	1.881	1.00	19.12	E	C

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	1377	C1'	ADE	E	10	-4.945	7.047	0.533	1.00	23.66	E	C
	ATOM	1378	N9	ADE	E	10	-4.450	8.219	-0.185	1.00	23.63	E	N
	ATOM	1379	C8	ADE	E	10	-5.137	9.377	-0.427	1.00	20.43	E	C
	ATOM	1380	N7	ADE	E	10	-4.449	10.259	-1.116	1.00	21.56	E	N
5	ATOM	1381	C5	ADE	E	10	-3.232	9.637	-1.348	1.00	20.27	E	C
	ATOM	1382	C6	ADE	E	10	-2.065	10.050	-2.026	1.00	23.27	E	C
	ATOM	1383	N6	ADE	E	10	-1.935	11.243	-2.621	1.00	22.55	E	N
	ATOM	1384	N1	ADE	E	10	-1.028	9.186	-2.072	1.00	21.68	E	N
	ATOM	1385	C2	ADE	E	10	-1.159	7.995	-1.473	1.00	20.08	E	C
	ATOM	1386	N3	ADE	E	10	-2.204	7.498	-0.811	1.00	21.84	E	N
10	ATOM	1387	C4	ADE	E	10	-3.218	8.376	-0.783	1.00	20.33	E	C
	ATOM	1388	P	THY	E	11	-5.251	4.906	3.959	1.00	30.15	E	P
	ATOM	1389	OP1	THY	E	11	-5.489	3.533	4.453	1.00	30.86	E	O
	ATOM	1390	OP2	THY	E	11	-5.725	6.061	4.753	1.00	22.38	E	O
	ATOM	1391	O5'	THY	E	11	-3.686	5.080	3.667	1.00	31.02	E	O
	ATOM	1392	C5'	THY	E	11	-3.054	4.141	2.808	1.00	24.15	E	C
	ATOM	1393	C4'	THY	E	11	-1.576	4.434	2.624	1.00	27.89	E	C
15	ATOM	1394	O4'	THY	E	11	-1.390	5.685	1.914	1.00	25.80	E	O
	ATOM	1395	C3'	THY	E	11	-0.762	4.531	3.910	1.00	29.91	E	C
	ATOM	1396	O3'	THY	E	11	0.381	3.686	3.729	1.00	26.16	E	O
	ATOM	1397	C2'	THY	E	11	-0.441	6.029	4.018	1.00	26.53	E	C
	ATOM	1398	C1'	THY	E	11	-0.387	6.444	2.547	1.00	25.90	E	C
20	ATOM	1399	N1	THY	E	11	-0.686	7.873	2.192	1.00	23.31	E	N
	ATOM	1400	C2	THY	E	11	0.223	8.558	1.409	1.00	24.11	E	C
	ATOM	1401	O2	THY	E	11	1.270	8.088	1.011	1.00	29.11	E	O
	ATOM	1402	N3	THY	E	11	-0.121	9.841	1.100	1.00	22.87	E	N
	ATOM	1403	C4	THY	E	11	-1.265	10.498	1.485	1.00	28.65	E	C
	ATOM	1404	O4	THY	E	11	-1.474	11.662	1.151	1.00	36.71	E	O
	ATOM	1405	C5	THY	E	11	-2.185	9.732	2.295	1.00	24.77	E	C
25	ATOM	1406	C7	THY	E	11	-3.464	10.372	2.759	1.00	24.15	E	C
	ATOM	1407	C6	THY	E	11	-1.862	8.466	2.606	1.00	22.01	E	C
	ATOM	1408	P	THY	E	12	1.421	3.356	4.904	1.00	25.44	E	P
	ATOM	1409	OP1	THY	E	12	2.065	2.075	4.536	1.00	24.55	E	O
	ATOM	1410	OP2	THY	E	12	0.765	3.505	6.222	1.00	32.62	E	O
	ATOM	1411	O5'	THY	E	12	2.496	4.537	4.755	1.00	26.81	E	O
30	ATOM	1412	C5'	THY	E	12	3.296	4.563	3.566	1.00	21.48	E	C
	ATOM	1413	C4'	THY	E	12	4.129	5.825	3.493	1.00	23.82	E	C
	ATOM	1414	O4'	THY	E	12	3.290	6.969	3.188	1.00	23.67	E	O
	ATOM	1415	C3'	THY	E	12	4.867	6.182	4.783	1.00	24.81	E	C
	ATOM	1416	O3'	THY	E	12	6.206	6.506	4.466	1.00	25.36	E	O
	ATOM	1417	C2'	THY	E	12	4.120	7.416	5.290	1.00	18.68	E	C
35	ATOM	1418	C1'	THY	E	12	3.788	8.050	3.948	1.00	20.51	E	C
	ATOM	1419	N1	THY	E	12	2.771	9.121	3.988	1.00	21.40	E	N
	ATOM	1420	C2	THY	E	12	2.955	10.241	3.198	1.00	22.05	E	C
	ATOM	1421	O2	THY	E	12	3.910	10.394	2.460	1.00	21.47	E	O
	ATOM	1422	N3	THY	E	12	1.967	11.186	3.304	1.00	18.78	E	N
	ATOM	1423	C4	THY	E	12	0.843	11.109	4.096	1.00	19.13	E	C
	ATOM	1424	O4	THY	E	12	0.012	12.009	4.111	1.00	26.75	E	O
40	ATOM	1425	C5	THY	E	12	0.713	9.915	4.898	1.00	18.25	E	C
	ATOM	1426	C7	THY	E	12	-0.472	9.735	5.805	1.00	19.51	E	C
	ATOM	1427	C6	THY	E	12	1.670	8.989	4.811	1.00	19.46	E	C
	ATOM	1428	P	ADE	E	13	7.377	5.414	4.483	1.00	30.98	E	P
	ATOM	1429	OP1	ADE	E	13	7.071	4.389	3.460	1.00	28.50	E	O
	ATOM	1430	OP2	ADE	E	13	7.606	5.022	5.896	1.00	23.43	E	O
45	ATOM	1431	O5'	ADE	E	13	8.623	6.284	3.975	1.00	29.72	E	O
	ATOM	1432	C5'	ADE	E	13	8.538	6.922	2.706	1.00	26.78	E	C
	ATOM	1433	C4'	ADE	E	13	9.483	8.111	2.612	1.00	31.36	E	C
	ATOM	1434	O4'	ADE	E	13	8.780	9.358	2.850	1.00	26.91	E	O
	ATOM	1435	C3'	ADE	E	13	10.671	8.113	3.567	1.00	24.84	E	C
	ATOM	1436	O3'	ADE	E	13	11.755	8.715	2.871	1.00	25.02	E	O
	ATOM	1437	C2'	ADE	E	13	10.168	8.953	4.739	1.00	24.93	E	C
50	ATOM	1438	C1'	ADE	E	13	9.149	9.897	4.101	1.00	28.31	E	C
	ATOM	1439	N9	ADE	E	13	7.913	10.036	4.860	1.00	22.96	E	N

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	1440	C8	ADE	E	13	7.461	9.213	5.849	1.00	20.48	E	C
	ATOM	1441	N7	ADE	E	13	6.310	9.588	6.352	1.00	21.80	E	N
	ATOM	1442	C5	ADE	E	13	5.977	10.724	5.631	1.00	19.63	E	C
	ATOM	1443	C6	ADE	E	13	4.867	11.590	5.680	1.00	20.30	E	C
5	ATOM	1444	N6	ADE	E	13	3.845	11.428	6.529	1.00	19.00	E	N
	ATOM	1445	N1	ADE	E	13	4.852	12.631	4.819	1.00	21.87	E	N
	ATOM	1446	C2	ADE	E	13	5.879	12.785	3.971	1.00	21.40	E	C
	ATOM	1447	N3	ADE	E	13	6.973	12.039	3.838	1.00	20.80	E	N
	ATOM	1448	C4	ADE	E	13	6.958	11.014	4.703	1.00	21.32	E	C
	ATOM	1449	P	GUA	E	14	13.159	9.030	3.570	1.00	31.66	E	P
10	ATOM	1450	OP1	GUA	E	14	14.216	8.918	2.535	1.00	31.34	E	O
	ATOM	1451	OP2	GUA	E	14	13.251	8.231	4.813	1.00	22.94	E	O
	ATOM	1452	O5'	GUA	E	14	13.004	10.579	3.943	1.00	25.42	E	O
	ATOM	1453	C5'	GUA	E	14	12.824	11.512	2.891	1.00	25.99	E	C
	ATOM	1454	C4'	GUA	E	14	12.492	12.896	3.415	1.00	34.31	E	C
	ATOM	1455	O4'	GUA	E	14	11.188	12.895	4.055	1.00	34.27	E	O
15	ATOM	1456	C3'	GUA	E	14	13.485	13.460	4.429	1.00	37.50	E	C
	ATOM	1457	O3'	GUA	E	14	13.899	14.742	3.973	1.00	41.76	E	O
	ATOM	1458	C2'	GUA	E	14	12.698	13.526	5.738	1.00	34.47	E	C
	ATOM	1459	C1'	GUA	E	14	11.253	13.627	5.258	1.00	31.30	E	C
	ATOM	1460	N9	GUA	E	14	10.291	13.055	6.194	1.00	29.91	E	N
	ATOM	1461	C8	GUA	E	14	10.424	11.900	6.934	1.00	30.46	E	C
20	ATOM	1462	N7	GUA	E	14	9.388	11.644	7.689	1.00	28.53	E	N
	ATOM	1463	C5	GUA	E	14	8.513	12.695	7.432	1.00	24.42	E	C
	ATOM	1464	C6	GUA	E	14	7.230	12.965	7.955	1.00	24.43	E	C
	ATOM	1465	O6	GUA	E	14	6.586	12.305	8.777	1.00	28.12	E	O
	ATOM	1466	N1	GUA	E	14	6.687	14.137	7.435	1.00	24.65	E	N
	ATOM	1467	C2	GUA	E	14	7.309	14.949	6.517	1.00	28.51	E	C
	ATOM	1468	N2	GUA	E	14	6.629	16.039	6.125	1.00	28.83	E	N
25	ATOM	1469	N3	GUA	E	14	8.513	14.708	6.013	1.00	30.78	E	N
	ATOM	1470	C4	GUA	E	14	9.053	13.570	6.515	1.00	29.53	E	C
	ATOM	1471	P	CYT	E	15	14.736	15.739	4.898	1.00	56.84	E	P
	ATOM	1472	OP1	CYT	E	15	15.666	16.475	4.014	1.00	65.29	E	O
	ATOM	1473	OP2	CYT	E	15	15.262	14.989	6.062	1.00	49.85	E	O
	ATOM	1474	O5'	CYT	E	15	13.603	16.748	5.406	1.00	55.19	E	O
30	ATOM	1475	C5'	CYT	E	15	12.708	17.324	4.454	1.00	56.18	E	C
	ATOM	1476	C4'	CYT	E	15	11.642	18.176	5.128	1.00	61.42	E	C
	ATOM	1477	O4'	CYT	E	15	10.704	17.348	5.868	1.00	54.03	E	O
	ATOM	1478	C3'	CYT	E	15	12.169	19.200	6.129	1.00	63.66	E	C
	ATOM	1479	O3'	CYT	E	15	11.386	20.389	6.042	1.00	69.99	E	O
	ATOM	1480	C2'	CYT	E	15	11.981	18.488	7.465	1.00	52.85	E	C
35	ATOM	1481	C1'	CYT	E	15	10.653	17.784	7.212	1.00	49.35	E	C
	ATOM	1482	N1	CYT	E	15	10.426	16.603	8.090	1.00	42.67	E	N
	ATOM	1483	C2	CYT	E	15	9.266	16.548	8.872	1.00	37.19	E	C
	ATOM	1484	O2	CYT	E	15	8.458	17.484	8.812	1.00	38.83	E	O
	ATOM	1485	N3	CYT	E	15	9.062	15.470	9.671	1.00	31.91	E	N
	ATOM	1486	C4	CYT	E	15	9.963	14.484	9.704	1.00	35.66	E	C
40	ATOM	1487	N4	CYT	E	15	9.715	13.443	10.508	1.00	33.17	E	N
	ATOM	1488	C5	CYT	E	15	11.156	14.526	8.915	1.00	37.46	E	C
	ATOM	1489	C6	CYT	E	15	11.346	15.593	8.129	1.00	38.60	E	C
	ATOM	1490	P	THY	E	16	11.995	21.808	6.469	1.00	78.44	E	P
	ATOM	1491	OP1	THY	E	16	11.959	22.665	5.264	1.00	50.40	E	O
	ATOM	1492	OP2	THY	E	16	13.261	21.586	7.212	1.00	63.19	E	O
	ATOM	1493	O5'	THY	E	16	10.923	22.349	7.524	1.00	70.06	E	O
45	ATOM	1494	C5'	THY	E	16	9.533	22.263	7.241	1.00	65.61	E	C
	ATOM	1495	C4'	THY	E	16	8.750	22.391	8.533	1.00	64.41	E	C
	ATOM	1496	O4'	THY	E	16	8.692	21.120	9.230	1.00	56.65	E	O
	ATOM	1497	C3'	THY	E	16	9.346	23.382	9.527	1.00	64.90	E	C
	ATOM	1498	O3'	THY	E	16	8.281	24.127	10.092	1.00	70.01	E	O
	ATOM	1499	C2'	THY	E	16	10.035	22.482	10.552	1.00	55.44	E	C
50	ATOM	1500	C1'	THY	E	16	9.040	21.330	10.583	1.00	49.98	E	C
	ATOM	1501	N1	THY	E	16	9.550	20.043	11.132	1.00	46.89	E	N
	ATOM	1502	C2	THY	E	16	8.698	19.308	11.926	1.00	41.72	E	C

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	1503	O2	THY	E	16	7.565	19.677	12.194	1.00	36.25	E	O
	ATOM	1504	N3	THY	E	16	9.225	18.128	12.392	1.00	36.45	E	N
	ATOM	1505	C4	THY	E	16	10.491	17.628	12.146	1.00	38.15	E	C
5	ATOM	1506	O4	THY	E	16	10.882	16.559	12.606	1.00	36.21	E	O
	ATOM	1507	C5	THY	E	16	11.327	18.448	11.309	1.00	39.53	E	C
	ATOM	1508	C7	THY	E	16	12.717	17.982	10.988	1.00	36.66	E	C
	ATOM	1509	C6	THY	E	16	10.828	19.603	10.843	1.00	43.44	E	C
	ATOM	1510	P	THY	E	17	8.549	25.581	10.689	1.00	78.30	E	P
	ATOM	1511	OP1	THY	E	17	7.626	26.522	10.012	1.00	60.38	E	O
	ATOM	1512	OP2	THY	E	17	10.012	25.813	10.672	1.00	73.87	E	O
10	ATOM	1513	O5'	THY	E	17	8.116	25.415	12.218	1.00	73.56	E	O
	ATOM	1514	C5'	THY	E	17	6.754	25.202	12.576	1.00	68.05	E	C
	ATOM	1515	C4'	THY	E	17	6.683	24.775	14.030	1.00	68.97	E	C
	ATOM	1516	O4'	THY	E	17	7.266	23.452	14.157	1.00	64.24	E	O
	ATOM	1517	C3'	THY	E	17	7.449	25.680	14.994	1.00	65.70	E	C
	ATOM	1518	O3'	THY	E	17	6.707	25.874	16.192	1.00	71.08	E	O
	ATOM	1519	C2'	THY	E	17	8.741	24.910	15.254	1.00	65.84	E	C
15	ATOM	1520	C1'	THY	E	17	8.250	23.470	15.169	1.00	71.79	E	C
	ATOM	1521	N1	THY	E	17	9.320	22.512	14.802	1.00	62.90	E	N
	ATOM	1522	C2	THY	E	17	9.211	21.191	15.192	1.00	55.41	E	C
	ATOM	1523	O2	THY	E	17	8.264	20.754	15.830	1.00	43.12	E	O
	ATOM	1524	N3	THY	E	17	10.263	20.397	14.798	1.00	44.40	E	N
	ATOM	1525	C4	THY	E	17	11.380	20.789	14.081	1.00	46.62	E	C
20	ATOM	1526	O4	THY	E	17	12.273	20.005	13.779	1.00	49.59	E	O
	ATOM	1527	C5	THY	E	17	11.425	22.183	13.711	1.00	62.54	E	C
	ATOM	1528	C7	THY	E	17	12.591	22.718	12.930	1.00	69.77	E	C
	ATOM	1529	C6	THY	E	17	10.407	22.970	14.086	1.00	59.82	E	C
	TER												
25	ATOM	1530	O5'	THY	F	1	15.151	15.405	19.847	1.00	35.44	F	O
	ATOM	1531	C5'	THY	F	1	15.320	14.944	21.178	1.00	28.60	F	C
	ATOM	1532	C4'	THY	F	1	13.978	14.889	21.887	1.00	27.43	F	C
	ATOM	1533	O4'	THY	F	1	13.339	16.188	21.818	1.00	29.22	F	O
	ATOM	1534	C3'	THY	F	1	12.977	13.892	21.316	1.00	28.97	F	C
	ATOM	1535	O3'	THY	F	1	12.248	13.304	22.386	1.00	29.78	F	O
	ATOM	1536	C2'	THY	F	1	12.095	14.750	20.407	1.00	32.74	F	C
30	ATOM	1537	C1'	THY	F	1	12.142	16.129	21.065	1.00	29.02	F	C
	ATOM	1538	N1	THY	F	1	12.145	17.296	20.117	1.00	27.55	F	N
	ATOM	1539	C2	THY	F	1	11.029	18.102	20.029	1.00	26.62	F	C
	ATOM	1540	O2	THY	F	1	10.018	17.923	20.677	1.00	32.29	F	O
	ATOM	1541	N3	THY	F	1	11.126	19.142	19.148	1.00	24.47	F	N
	ATOM	1542	C4	THY	F	1	12.206	19.455	18.356	1.00	27.28	F	C
35	ATOM	1543	O4	THY	F	1	12.186	20.415	17.595	1.00	32.91	F	O
	ATOM	1544	C5	THY	F	1	13.344	18.577	18.487	1.00	26.29	F	C
	ATOM	1545	C7	THY	F	1	14.575	18.823	17.668	1.00	33.04	F	C
	ATOM	1546	C6	THY	F	1	13.265	17.553	19.348	1.00	27.16	F	C
	ATOM	1547	P	ADE	F	2	11.449	11.931	22.178	1.00	39.94	F	P
	ATOM	1548	OP1	ADE	F	2	11.319	11.249	23.481	1.00	40.24	F	O
40	ATOM	1549	OP2	ADE	F	2	12.049	11.216	21.034	1.00	31.49	F	O
	ATOM	1550	O5'	ADE	F	2	10.007	12.422	21.708	1.00	39.09	F	O
	ATOM	1551	C5'	ADE	F	2	9.242	13.377	22.427	1.00	26.83	F	C
	ATOM	1552	C4'	ADE	F	2	8.068	13.787	21.551	1.00	33.76	F	C
	ATOM	1553	O4'	ADE	F	2	8.510	14.720	20.526	1.00	38.96	F	O
	ATOM	1554	C3'	ADE	F	2	7.419	12.650	20.766	1.00	35.68	F	C
	ATOM	1555	O3'	ADE	F	2	6.097	13.018	20.473	1.00	42.23	F	O
45	ATOM	1556	C2'	ADE	F	2	8.221	12.663	19.471	1.00	30.26	F	C
	ATOM	1557	C1'	ADE	F	2	8.209	14.169	19.255	1.00	30.49	F	C
	ATOM	1558	N9	ADE	F	2	9.163	14.657	18.268	1.00	26.53	F	N
	ATOM	1559	C8	ADE	F	2	10.195	13.977	17.681	1.00	28.86	F	C
	ATOM	1560	N7	ADE	F	2	10.879	14.698	16.815	1.00	28.94	F	N
	ATOM	1561	C5	ADE	F	2	10.251	15.934	16.841	1.00	27.05	F	C
	ATOM	1562	C6	ADE	F	2	10.482	17.144	16.157	1.00	25.84	F	C
50	ATOM	1563	N6	ADE	F	2	11.464	17.322	15.272	1.00	28.80	F	N
	ATOM	1564	N1	ADE	F	2	9.662	18.179	16.421	1.00	25.80	F	N

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	1565	C2	ADE	F	2	8.678	18.020	17.310	1.00	24.88	F	C
	ATOM	1566	N3	ADE	F	2	8.363	16.936	18.012	1.00	26.79	F	N
	ATOM	1567	C4	ADE	F	2	9.192	15.922	17.731	1.00	27.44	F	C
	ATOM	1568	P	ADE	F	3	4.853	12.162	20.988	1.00	39.47	F	P
5	ATOM	1569	OP1	ADE	F	3	4.873	12.164	22.468	1.00	40.90	F	O
	ATOM	1570	OP2	ADE	F	3	4.808	10.885	20.235	1.00	38.47	F	O
	ATOM	1571	O5'	ADE	F	3	3.662	13.097	20.486	1.00	32.45	F	O
	ATOM	1572	C5'	ADE	F	3	3.672	14.458	20.891	1.00	32.40	F	O
	ATOM	1573	C4'	ADE	F	3	3.160	15.342	19.773	1.00	28.86	F	C
	ATOM	1574	O4'	ADE	F	3	4.231	15.629	18.842	1.00	28.94	F	O
10	ATOM	1575	C3'	ADE	F	3	2.036	14.721	18.953	1.00	39.96	F	C
	ATOM	1576	O3'	ADE	F	3	0.991	15.679	18.813	1.00	36.97	F	O
	ATOM	1577	C2'	ADE	F	3	2.694	14.359	17.614	1.00	33.14	F	C
	ATOM	1578	C1'	ADE	F	3	3.792	15.414	17.514	1.00	36.24	F	C
	ATOM	1579	N9	ADE	F	3	4.967	15.021	16.739	1.00	28.30	F	N
	ATOM	1580	C8	ADE	F	3	5.621	13.819	16.767	1.00	29.94	F	C
	ATOM	1581	N7	ADE	F	3	6.663	13.762	15.969	1.00	29.86	F	N
15	ATOM	1582	C5	ADE	F	3	6.697	15.018	15.379	1.00	29.66	F	C
	ATOM	1583	C6	ADE	F	3	7.562	15.605	14.433	1.00	26.28	F	C
	ATOM	1584	N6	ADE	F	3	8.605	14.972	13.892	1.00	30.60	F	N
	ATOM	1585	N1	ADE	F	3	7.314	16.879	14.061	1.00	28.86	F	N
	ATOM	1586	C2	ADE	F	3	6.267	17.520	14.600	1.00	28.38	F	C
	ATOM	1587	N3	ADE	F	3	5.387	17.076	15.499	1.00	30.45	F	N
20	ATOM	1588	C4	ADE	F	3	5.660	15.807	15.848	1.00	30.12	F	C
	ATOM	1589	P	GUA	F	4	-0.306	15.279	17.977	1.00	36.44	F	P
	ATOM	1590	OP1	GUA	F	4	-1.461	15.980	18.572	1.00	30.12	F	O
	ATOM	1591	OP2	GUA	F	4	-0.313	13.800	17.840	1.00	37.68	F	O
	ATOM	1592	O5'	GUA	F	4	0.019	15.913	16.539	1.00	38.14	F	O
	ATOM	1593	C5'	GUA	F	4	0.319	17.304	16.457	1.00	34.43	F	C
25	ATOM	1594	C4'	GUA	F	4	0.845	17.689	15.083	1.00	37.40	F	C
	ATOM	1595	O4'	GUA	F	4	2.082	16.992	14.785	1.00	40.03	F	O
	ATOM	1596	C3'	GUA	F	4	-0.082	17.399	13.905	1.00	48.37	F	C
	ATOM	1597	O3'	GUA	F	4	-0.224	18.621	13.194	1.00	50.22	F	O
	ATOM	1598	C2'	GUA	F	4	0.650	16.322	13.096	1.00	37.79	F	C
	ATOM	1599	C1'	GUA	F	4	2.096	16.693	13.404	1.00	35.99	F	C
30	ATOM	1600	N9	GUA	F	4	3.113	15.662	13.184	1.00	32.40	F	N
	ATOM	1601	C8	GUA	F	4	3.178	14.408	13.743	1.00	30.83	F	C
	ATOM	1602	N7	GUA	F	4	4.226	13.724	13.367	1.00	30.41	F	N
	ATOM	1603	C5	GUA	F	4	4.907	14.581	12.507	1.00	30.17	F	C
	ATOM	1604	C6	GUA	F	4	6.116	14.396	11.787	1.00	27.54	F	C
	ATOM	1605	O6	GUA	F	4	6.864	13.403	11.757	1.00	25.09	F	O
35	ATOM	1606	N1	GUA	F	4	6.442	15.526	11.041	1.00	28.44	F	N
	ATOM	1607	C2	GUA	F	4	5.697	16.679	10.991	1.00	31.59	F	C
	ATOM	1608	N2	GUA	F	4	6.170	17.660	10.212	1.00	36.28	F	N
	ATOM	1609	N3	GUA	F	4	4.567	16.866	11.657	1.00	30.17	F	N
	ATOM	1610	C4	GUA	F	4	4.234	15.778	12.391	1.00	31.30	F	C
	ATOM	1611	P	CYT	F	5	-1.174	18.766	11.913	1.00	55.22	F	P
	ATOM	1612	OP1	CYT	F	5	-1.967	20.000	12.116	1.00	35.41	F	O
40	ATOM	1613	OP2	CYT	F	5	-1.818	17.463	11.625	1.00	41.84	F	O
	ATOM	1614	O5'	CYT	F	5	-0.117	19.042	10.750	1.00	45.09	F	O
	ATOM	1615	C5'	CYT	F	5	0.805	20.099	10.935	1.00	36.95	F	C
	ATOM	1616	C4'	CYT	F	5	1.679	20.233	9.710	1.00	34.80	F	C
	ATOM	1617	O4'	CYT	F	5	2.599	19.115	9.620	1.00	30.71	F	O
	ATOM	1618	C3'	CYT	F	5	0.917	20.269	8.395	1.00	32.81	F	C
45	ATOM	1619	O3'	CYT	F	5	1.552	21.256	7.611	1.00	38.98	F	O
	ATOM	1620	C2'	CYT	F	5	1.090	18.847	7.850	1.00	30.04	F	C
	ATOM	1621	C1'	CYT	F	5	2.483	18.494	8.360	1.00	30.96	F	C
	ATOM	1622	N1	CYT	F	5	2.763	17.057	8.621	1.00	32.68	F	N
	ATOM	1623	C2	CYT	F	5	3.866	16.455	8.007	1.00	28.42	F	C
	ATOM	1624	O2	CYT	F	5	4.574	17.122	7.239	1.00	30.64	F	O
	ATOM	1625	N3	CYT	F	5	4.129	15.152	8.271	1.00	29.28	F	N
50	ATOM	1626	C4	CYT	F	5	3.344	14.461	9.101	1.00	28.82	F	C
	ATOM	1627	N4	CYT	F	5	3.652	13.176	9.319	1.00	26.68	F	N

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	1628	C5	CYT	F	5	2.218	15.058	9.741	1.00	26.50	F	C
	ATOM	1629	C6	CYT	F	5	1.973	16.347	9.477	1.00	34.18	F	F
	ATOM	1630	P	THY	F	6	0.911	21.797	6.257	1.00	45.82	F	P
	ATOM	1631	OP1	THY	F	6	1.340	23.204	6.087	1.00	50.17	F	O
5	ATOM	1632	OP2	THY	F	6	-0.527	21.445	6.242	1.00	48.70	F	O
	ATOM	1633	O5'	THY	F	6	1.645	20.899	5.156	1.00	45.06	F	O
	ATOM	1634	C5'	THY	F	6	2.993	21.162	4.785	1.00	41.65	F	C
	ATOM	1635	C4'	THY	F	6	3.362	20.354	3.556	1.00	37.82	F	C
	ATOM	1636	O4'	THY	F	6	3.682	18.997	3.962	1.00	40.57	F	O
	ATOM	1637	C3'	THY	F	6	2.234	20.213	2.540	1.00	38.89	F	O
10	ATOM	1638	O3'	THY	F	6	2.758	19.997	1.240	1.00	45.07	F	O
	ATOM	1639	C2'	THY	F	6	1.555	18.940	3.018	1.00	39.65	F	C
	ATOM	1640	C1'	THY	F	6	2.810	18.118	3.277	1.00	40.46	F	C
	ATOM	1641	N1	THY	F	6	2.575	16.902	4.089	1.00	33.12	F	N
	ATOM	1642	C2	THY	F	6	3.531	15.917	4.063	1.00	33.34	F	C
	ATOM	1643	O2	THY	F	6	4.553	16.018	3.409	1.00	36.26	F	O
15	ATOM	1644	N3	THY	F	6	3.244	14.819	4.836	1.00	29.65	F	N
	ATOM	1645	C4	THY	F	6	2.113	14.623	5.607	1.00	30.16	F	C
	ATOM	1646	O4	THY	F	6	1.944	13.601	6.265	1.00	28.94	F	O
	ATOM	1647	C5	THY	F	6	1.146	15.697	5.580	1.00	31.04	F	C
	ATOM	1648	C7	THY	F	6	-0.125	15.596	6.376	1.00	27.30	F	C
	ATOM	1649	C6	THY	F	6	1.420	16.773	4.831	1.00	29.41	F	C
20	ATOM	1650	P	ADE	F	7	3.087	21.237	0.286	1.00	43.24	F	P
	ATOM	1651	OP1	ADE	F	7	3.511	22.361	1.152	1.00	39.52	F	O
	ATOM	1652	OP2	ADE	F	7	1.946	21.410	-0.641	1.00	43.23	F	O
	ATOM	1653	O5'	ADE	F	7	4.337	20.696	-0.558	1.00	31.77	F	O
	ATOM	1654	C5'	ADE	F	7	5.573	20.439	0.091	1.00	31.76	F	C
	ATOM	1655	C4'	ADE	F	7	6.250	19.186	-0.442	1.00	34.10	F	C
25	ATOM	1656	O4'	ADE	F	7	5.668	17.997	0.158	1.00	36.40	F	O
	ATOM	1657	C3'	ADE	F	7	6.159	18.965	-1.945	1.00	37.37	F	O
	ATOM	1658	O3'	ADE	F	7	7.365	18.325	-2.375	1.00	37.11	F	O
	ATOM	1659	C2'	ADE	F	7	4.922	18.068	-2.076	1.00	34.22	F	C
	ATOM	1660	C1'	ADE	F	7	5.045	17.190	-0.831	1.00	36.46	F	C
	ATOM	1661	N9	ADE	F	7	3.796	16.716	-0.234	1.00	29.12	F	N
	ATOM	1662	C8	ADE	F	7	2.603	17.380	-0.136	1.00	31.32	F	C
30	ATOM	1663	N7	ADE	F	7	1.664	16.695	0.484	1.00	32.25	F	N
	ATOM	1664	C5	ADE	F	7	2.284	15.502	0.826	1.00	26.57	F	C
	ATOM	1665	C6	ADE	F	7	1.838	14.346	1.503	1.00	22.11	F	C
	ATOM	1666	N6	ADE	F	7	0.599	14.190	1.983	1.00	20.31	F	N
	ATOM	1667	N1	ADE	F	7	2.723	13.340	1.670	1.00	22.14	F	N
	ATOM	1668	C2	ADE	F	7	3.964	13.483	1.198	1.00	23.50	F	C
35	ATOM	1669	N3	ADE	F	7	4.500	14.518	0.551	1.00	28.66	F	N
	ATOM	1670	C4	ADE	F	7	3.601	15.505	0.395	1.00	30.88	F	C
	ATOM	1671	P	ADE	F	8	7.584	17.995	-3.924	1.00	57.47	F	P
	ATOM	1672	OP1	ADE	F	8	9.025	18.154	-4.225	1.00	44.64	F	O
	ATOM	1673	OP2	ADE	F	8	6.546	18.735	-4.687	1.00	39.39	F	O
	ATOM	1674	O5'	ADE	F	8	7.234	16.441	-4.011	1.00	40.95	F	O
40	ATOM	1675	C5'	ADE	F	8	7.986	15.526	-3.241	1.00	40.65	F	C
	ATOM	1676	C4'	ADE	F	8	7.318	14.166	-3.261	1.00	42.55	F	C
	ATOM	1677	O4'	ADE	F	8	6.068	14.237	-2.542	1.00	43.82	F	O
	ATOM	1678	C3'	ADE	F	8	6.962	13.635	-4.648	1.00	37.24	F	O
	ATOM	1679	O3'	ADE	F	8	7.876	12.598	-4.962	1.00	36.02	F	O
	ATOM	1680	C2'	ADE	F	8	5.523	13.126	-4.513	1.00	34.48	F	C
	ATOM	1681	C1'	ADE	F	8	5.279	13.168	-3.007	1.00	36.61	F	C
45	ATOM	1682	N9	ADE	F	8	3.897	13.418	-2.605	1.00	35.16	F	N
	ATOM	1683	C8	ADE	F	8	3.136	14.523	-2.874	1.00	34.63	F	C
	ATOM	1684	N7	ADE	F	8	1.924	14.470	-2.372	1.00	33.52	F	N
	ATOM	1685	C5	ADE	F	8	1.890	13.243	-1.730	1.00	30.78	F	C
	ATOM	1686	C6	ADE	F	8	0.881	12.586	-1.000	1.00	36.08	F	C
	ATOM	1687	N6	ADE	F	8	-0.330	13.117	-0.802	1.00	31.29	F	N
50	ATOM	1688	N1	ADE	F	8	1.168	11.366	-0.482	1.00	34.00	F	N
	ATOM	1689	C2	ADE	F	8	2.390	10.849	-0.691	1.00	37.64	F	C
	ATOM	1690	N3	ADE	F	8	3.421	11.372	-1.364	1.00	31.88	F	C

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	1691	C4	ADE	F	8	3.099	12.581	-1.860	1.00	32.34	F	C
	ATOM	1692	P	THY	F	9	7.678	11.637	-6.223	1.00	38.24	F	P
	ATOM	1693	OP1	THY	F	9	9.021	11.281	-6.729	1.00	31.02	F	O
	ATOM	1694	OP2	THY	F	9	6.669	12.226	-7.135	1.00	36.79	F	O
5	ATOM	1695	O5'	THY	F	9	7.060	10.340	-5.528	1.00	35.06	F	O
	ATOM	1696	C5'	THY	F	9	7.848	9.687	-4.551	1.00	35.57	F	C
	ATOM	1697	C4'	THY	F	9	7.066	8.560	-3.913	1.00	34.01	F	C
	ATOM	1698	O4'	THY	F	9	5.808	9.079	-3.419	1.00	27.93	F	O
	ATOM	1699	C3'	THY	F	9	6.722	7.390	-4.832	1.00	28.47	F	C
	ATOM	1700	O3'	THY	F	9	6.955	6.202	-4.082	1.00	28.04	F	C
10	ATOM	1701	C2'	THY	F	9	5.248	7.620	-5.164	1.00	26.35	F	C
	ATOM	1702	C1'	THY	F	9	4.753	8.259	-3.869	1.00	27.34	F	C
	ATOM	1703	N1	THY	F	9	3.561	9.140	-3.995	1.00	25.52	F	N
	ATOM	1704	C2	THY	F	9	2.512	8.921	-3.143	1.00	27.45	F	C
	ATOM	1705	O2	THY	F	9	2.528	8.038	-2.306	1.00	29.33	F	O
	ATOM	1706	N3	THY	F	9	1.451	9.776	-3.308	1.00	28.84	F	N
	ATOM	1707	C4	THY	F	9	1.345	10.805	-4.226	1.00	26.17	F	C
15	ATOM	1708	O4	THY	F	9	0.357	11.526	-4.310	1.00	27.50	F	O
	ATOM	1709	C5	THY	F	9	2.477	10.978	-5.088	1.00	27.41	F	C
	ATOM	1710	C7	THY	F	9	2.450	12.071	-6.119	1.00	26.72	F	C
	ATOM	1711	C6	THY	F	9	3.522	10.151	-4.933	1.00	27.85	F	C
	ATOM	1712	P	ADE	F	10	6.614	4.738	-4.629	1.00	23.93	F	P
	ATOM	1713	OP1	ADE	F	10	7.397	3.770	-3.830	1.00	23.75	F	O
20	ATOM	1714	OP2	ADE	F	10	6.742	4.742	-6.104	1.00	31.81	F	O
	ATOM	1715	O5'	ADE	F	10	5.071	4.571	-4.220	1.00	35.82	F	O
	ATOM	1716	C5'	ADE	F	10	4.732	4.500	-2.835	1.00	25.94	F	C
	ATOM	1717	C4'	ADE	F	10	3.369	3.873	-2.576	1.00	20.59	F	C
	ATOM	1718	O4'	ADE	F	10	2.313	4.838	-2.795	1.00	22.02	F	O
	ATOM	1719	C3'	ADE	F	10	2.998	2.665	-3.428	1.00	25.03	F	C
25	ATOM	1720	O3'	ADE	F	10	2.352	1.741	-2.564	1.00	21.68	F	O
	ATOM	1721	C2'	ADE	F	10	2.059	3.247	-4.486	1.00	20.64	F	C
	ATOM	1722	C1'	ADE	F	10	1.340	4.328	-3.686	1.00	21.60	F	C
	ATOM	1723	N9	ADE	F	10	0.878	5.487	-4.447	1.00	24.05	F	N
	ATOM	1724	C8	ADE	F	10	1.593	6.194	-5.377	1.00	20.24	F	C
	ATOM	1725	N7	ADE	F	10	0.930	7.207	-5.882	1.00	22.47	F	N
30	ATOM	1726	C5	ADE	F	10	-0.296	7.166	-5.240	1.00	19.26	F	C
	ATOM	1727	C6	ADE	F	10	-1.445	7.976	-5.337	1.00	21.91	F	C
	ATOM	1728	N6	ADE	F	10	-1.537	9.028	-6.159	1.00	22.42	F	N
	ATOM	1729	N1	ADE	F	10	-2.502	7.663	-4.556	1.00	20.46	F	N
	ATOM	1730	C2	ADE	F	10	-2.404	6.608	-3.738	1.00	21.25	F	C
	ATOM	1731	N3	ADE	F	10	-1.373	5.777	-3.557	1.00	21.22	F	N
	ATOM	1732	C4	ADE	F	10	-0.343	6.115	-4.348	1.00	18.15	F	C
35	ATOM	1733	P	ADE	F	11	1.831	0.323	-3.073	1.00	26.26	F	P
	ATOM	1734	OP1	ADE	F	11	2.148	-0.677	-2.034	1.00	33.89	F	O
	ATOM	1735	OP2	ADE	F	11	2.267	0.111	-4.472	1.00	23.71	F	O
	ATOM	1736	O5'	ADE	F	11	0.251	0.571	-3.069	1.00	30.04	F	O
	ATOM	1737	C5'	ADE	F	11	-0.359	1.033	-1.884	1.00	23.86	F	C
	ATOM	1738	C4'	ADE	F	11	-1.850	1.245	-2.067	1.00	25.98	F	C
40	ATOM	1739	O4'	ADE	F	11	-2.088	2.375	-2.942	1.00	21.87	F	O
	ATOM	1740	C3'	ADE	F	11	-2.629	0.077	-2.661	1.00	27.40	F	C
	ATOM	1741	O3'	ADE	F	11	-3.869	0.048	-1.963	1.00	27.22	F	O
	ATOM	1742	C2'	ADE	F	11	-2.785	0.484	-4.126	1.00	22.69	F	C
	ATOM	1743	C1'	ADE	F	11	-2.949	1.997	-3.991	1.00	25.23	F	C
	ATOM	1744	N9	ADE	F	11	-2.484	2.813	-5.103	1.00	25.79	F	N
45	ATOM	1745	C8	ADE	F	11	-1.310	2.670	-5.794	1.00	25.41	F	C
	ATOM	1746	N7	ADE	F	11	-1.138	3.568	-6.736	1.00	26.27	F	N
	ATOM	1747	C5	ADE	F	11	-2.274	4.357	-6.639	1.00	24.40	F	C
	ATOM	1748	C6	ADE	F	11	-2.693	5.484	-7.361	1.00	26.97	F	C
	ATOM	1749	N6	ADE	F	11	-1.962	6.001	-8.355	1.00	30.79	F	N
	ATOM	1750	N1	ADE	F	11	-3.880	6.043	-7.028	1.00	26.76	F	N
	ATOM	1751	C2	ADE	F	11	-4.594	5.498	-6.030	1.00	27.39	F	C
50	ATOM	1752	N3	ADE	F	11	-4.296	4.433	-5.279	1.00	24.26	F	N
	ATOM	1753	C4	ADE	F	11	-3.113	3.912	-5.638	1.00	22.08	F	C

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	1754	P	THY	F	12	-4.857	-1.211	-1.981	1.00	26.75	F	P
	ATOM	1755	OP1	THY	F	12	-5.433	-1.311	-0.619	1.00	27.03	F	O
	ATOM	1756	OP2	THY	F	12	-4.163	-2.383	-2.556	1.00	22.77	F	O
	ATOM	1757	O5'	THY	F	12	-5.993	-0.716	-2.998	1.00	26.06	F	O
5	ATOM	1758	C5'	THY	F	12	-6.803	0.411	-2.603	1.00	24.65	F	O
	ATOM	1759	C4'	THY	F	12	-7.609	0.986	-3.754	1.00	27.12	F	C
	ATOM	1760	O4'	THY	F	12	-6.751	1.762	-4.633	1.00	24.99	F	O
	ATOM	1761	C3'	THY	F	12	-8.307	-0.047	-4.646	1.00	27.27	F	O
	ATOM	1762	O3'	THY	F	12	-9.654	0.322	-4.869	1.00	26.89	F	O
	ATOM	1763	C2'	THY	F	12	-7.524	0.037	-5.955	1.00	22.09	F	C
10	ATOM	1764	C1'	THY	F	12	-7.222	1.528	-5.945	1.00	23.77	F	C
	ATOM	1765	N1	THY	F	12	-6.198	1.950	-6.926	1.00	23.74	F	N
	ATOM	1766	C2	THY	F	12	-6.346	3.165	-7.564	1.00	24.23	F	C
	ATOM	1767	O2	THY	F	12	-7.277	3.925	-7.363	1.00	22.95	F	O
	ATOM	1768	N3	THY	F	12	-5.346	3.463	-8.452	1.00	21.71	F	N
	ATOM	1769	C4	THY	F	12	-4.250	2.684	-8.753	1.00	21.38	F	C
	ATOM	1770	O4	THY	F	12	-3.416	3.055	-9.568	1.00	26.86	F	O
15	ATOM	1771	C5	THY	F	12	-4.161	1.425	-8.051	1.00	19.72	F	C
	ATOM	1772	C7	THY	F	12	-3.013	0.485	-8.294	1.00	20.68	F	C
	ATOM	1773	C6	THY	F	12	-5.128	1.120	-7.183	1.00	19.97	F	C
	ATOM	1774	P	ADE	F	13	-10.808	0.035	-3.799	1.00	37.17	F	P
	ATOM	1775	OP1	ADE	F	13	-10.428	0.709	-2.533	1.00	31.49	F	O
	ATOM	1776	OP2	ADE	F	13	-11.117	-1.414	-3.821	1.00	25.92	F	O
20	ATOM	1777	O5'	ADE	F	13	-12.042	0.827	-4.445	1.00	33.97	F	O
	ATOM	1778	C5'	ADE	F	13	-12.010	2.251	-4.451	1.00	31.66	F	C
	ATOM	1779	C4'	ADE	F	13	-12.914	2.837	-5.523	1.00	36.86	F	C
	ATOM	1780	O4'	ADE	F	13	-12.183	3.096	-6.750	1.00	31.85	F	O
	ATOM	1781	C3'	ADE	F	13	-14.115	1.994	-5.925	1.00	27.27	F	C
	ATOM	1782	O3'	ADE	F	13	-15.155	2.910	-6.228	1.00	29.73	F	O
25	ATOM	1783	C2'	ADE	F	13	-13.604	1.237	-7.148	1.00	26.25	F	C
	ATOM	1784	C1'	ADE	F	13	-12.558	2.173	-7.754	1.00	29.08	F	C
	ATOM	1785	N9	ADE	F	13	-11.324	1.523	-8.187	1.00	25.69	F	N
	ATOM	1786	C8	ADE	F	13	-10.877	0.272	-7.861	1.00	22.17	F	C
	ATOM	1787	N7	ADE	F	13	-9.718	-0.031	-8.405	1.00	23.97	F	N
	ATOM	1788	C5	ADE	F	13	-9.372	1.106	-9.123	1.00	22.53	F	C
30	ATOM	1789	C6	ADE	F	13	-8.249	1.433	-9.914	1.00	23.42	F	C
	ATOM	1790	N6	ADE	F	13	-7.222	0.600	-10.129	1.00	20.47	F	N
	ATOM	1791	N1	ADE	F	13	-8.224	2.655	-10.485	1.00	23.63	F	N
	ATOM	1792	C2	ADE	F	13	-9.251	3.487	-10.274	1.00	24.20	F	C
	ATOM	1793	N3	ADE	F	13	-10.355	3.295	-9.551	1.00	24.43	F	N
	ATOM	1794	C4	ADE	F	13	-10.352	2.074	-8.994	1.00	23.99	F	C
35	ATOM	1795	P	GUA	F	14	-16.572	2.450	-6.800	1.00	30.58	F	P
	ATOM	1796	OP1	GUA	F	14	-17.581	3.404	-6.283	1.00	29.22	F	O
	ATOM	1797	OP2	GUA	F	14	-16.732	0.996	-6.558	1.00	28.14	F	O
	ATOM	1798	O5'	GUA	F	14	-16.417	2.710	-8.369	1.00	21.73	F	O
	ATOM	1799	C5'	GUA	F	14	-16.239	4.053	-8.799	1.00	28.86	F	C
	ATOM	1800	C4'	GUA	F	14	-15.866	4.106	-10.267	1.00	35.27	F	C
40	ATOM	1801	O4'	GUA	F	14	-14.568	3.491	-10.468	1.00	32.56	F	O
	ATOM	1802	C3'	GUA	F	14	-16.849	3.401	-11.197	1.00	41.42	F	C
	ATOM	1803	O3'	GUA	F	14	-17.292	4.357	-12.165	1.00	50.72	F	O
	ATOM	1804	C2'	GUA	F	14	-16.046	2.239	-11.786	1.00	35.19	F	C
	ATOM	1805	C1'	GUA	F	14	-14.601	2.711	-11.636	1.00	28.95	F	C
	ATOM	1806	N9	GUA	F	14	-13.629	1.628	-11.502	1.00	28.65	F	N
	ATOM	1807	C8	GUA	F	14	-13.734	0.478	-10.751	1.00	27.50	F	C
45	ATOM	1808	N7	GUA	F	14	-12.690	-0.305	-10.845	1.00	25.21	F	N
	ATOM	1809	C5	GUA	F	14	-11.835	0.372	-11.706	1.00	22.23	F	C
	ATOM	1810	C6	GUA	F	14	-10.554	0.025	-12.185	1.00	23.99	F	C
	ATOM	1811	O6	GUA	F	14	-9.894	-0.990	-11.930	1.00	26.66	F	O
	ATOM	1812	N1	GUA	F	14	-10.039	0.991	-13.050	1.00	23.15	F	N
	ATOM	1813	C2	GUA	F	14	-10.683	2.153	-13.402	1.00	27.10	F	C
	ATOM	1814	N2	GUA	F	14	-10.040	2.977	-14.244	1.00	27.62	F	N
50	ATOM	1815	N3	GUA	F	14	-11.882	2.492	-12.955	1.00	29.89	F	N
	ATOM	1816	C4	GUA	F	14	-12.397	1.559	-12.118	1.00	28.73	F	C

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	1817	P	CYT	F	15	-17.994	3.944	-13.540	1.00	57.53	F	P
	ATOM	1818	OP1	CYT	F	15	-18.880	5.065	-13.912	1.00	66.77	F	F
	ATOM	1819	OP2	CYT	F	15	-18.533	2.569	-13.429	1.00	45.10	F	F
	ATOM	1820	O5'	CYT	F	15	-16.765	3.919	-14.561	1.00	61.13	F	F
5	ATOM	1821	C5'	CYT	F	15	-16.011	5.107	-14.774	1.00	60.71	F	F
	ATOM	1822	C4'	CYT	F	15	-14.957	4.886	-15.844	1.00	63.70	F	F
	ATOM	1823	O4'	CYT	F	15	-14.016	3.870	-15.408	1.00	56.35	F	F
	ATOM	1824	C3'	CYT	F	15	-15.507	4.415	-17.186	1.00	63.78	F	F
	ATOM	1825	O3'	CYT	F	15	-14.833	5.094	-18.244	1.00	69.14	F	F
	ATOM	1826	C2'	CYT	F	15	-15.220	2.915	-17.180	1.00	54.75	F	F
10	ATOM	1827	C1'	CYT	F	15	-13.925	2.848	-16.379	1.00	50.07	F	F
	ATOM	1828	N1	CYT	F	15	-13.730	1.550	-15.671	1.00	42.12	F	F
	ATOM	1829	C2	CYT	F	15	-12.553	0.820	-15.884	1.00	38.81	F	F
	ATOM	1830	O2	CYT	F	15	-11.691	1.262	-16.660	1.00	38.49	F	F
	ATOM	1831	N3	CYT	F	15	-12.390	-0.357	-15.231	1.00	32.50	F	F
	ATOM	1832	C4	CYT	F	15	-13.338	-0.803	-14.404	1.00	36.68	F	F
	ATOM	1833	N4	CYT	F	15	-13.119	-1.972	-13.789	1.00	32.28	F	F
15	ATOM	1834	C5	CYT	F	15	-14.546	-0.071	-14.174	1.00	36.00	F	F
	ATOM	1835	C6	CYT	F	15	-14.696	1.089	-14.822	1.00	37.43	F	F
	ATOM	1836	P	THY	F	16	-15.377	5.023	-19.751	1.00	80.16	F	F
	ATOM	1837	OP1	THY	F	16	-15.380	6.409	-20.269	1.00	68.74	F	F
	ATOM	1838	OP2	THY	F	16	-16.614	4.202	-19.786	1.00	59.17	F	F
	ATOM	1839	O5'	THY	F	16	-14.242	4.186	-20.504	1.00	74.20	F	F
20	ATOM	1840	C5'	THY	F	16	-12.868	4.527	-20.356	1.00	64.50	F	F
	ATOM	1841	C4'	THY	F	16	-12.005	3.433	-20.959	1.00	61.48	F	F
	ATOM	1842	O4'	THY	F	16	-11.933	2.288	-20.071	1.00	56.08	F	F
	ATOM	1843	C3'	THY	F	16	-12.522	2.903	-22.292	1.00	64.84	F	F
	ATOM	1844	O3'	THY	F	16	-11.448	2.856	-23.218	1.00	65.11	F	F
	ATOM	1845	C2'	THY	F	16	-13.065	1.514	-21.959	1.00	58.52	F	F
25	ATOM	1846	C1'	THY	F	16	-12.146	1.106	-20.816	1.00	48.55	F	F
	ATOM	1847	N1	THY	F	16	-12.712	0.088	-19.887	1.00	44.56	F	F
	ATOM	1848	C2	THY	F	16	-11.930	-0.987	-19.523	1.00	41.93	F	F
	ATOM	1849	O2	THY	F	16	-10.789	-1.154	-19.928	1.00	36.72	F	F
	ATOM	1850	N3	THY	F	16	-12.540	-1.862	-18.658	1.00	37.33	F	F
	ATOM	1851	C4	THY	F	16	-13.817	-1.771	-18.138	1.00	38.23	F	F
30	ATOM	1852	O4	THY	F	16	-14.279	-2.606	-17.367	1.00	38.67	F	F
	ATOM	1853	C5	THY	F	16	-14.576	-0.625	-18.564	1.00	39.50	F	F
	ATOM	1854	C7	THY	F	16	-15.975	-0.438	-18.059	1.00	37.21	F	F
	ATOM	1855	C6	THY	F	16	-13.998	0.241	-19.406	1.00	43.36	F	F
	ATOM	1856	P	THY	F	17	-11.767	2.951	-24.778	1.00	81.71	F	F
	ATOM	1857	OP1	THY	F	17	-10.777	3.861	-25.394	1.00	56.22	F	F
	ATOM	1858	OP2	THY	F	17	-13.218	3.216	-24.919	1.00	75.03	F	F
35	ATOM	1859	O5'	THY	F	17	-11.493	1.459	-25.283	1.00	76.85	F	F
	ATOM	1860	C5'	THY	F	17	-10.171	0.932	-25.289	1.00	71.22	F	F
	ATOM	1861	C4'	THY	F	17	-10.213	-0.575	-25.471	1.00	71.63	F	F
	ATOM	1862	O4'	THY	F	17	-10.789	-1.183	-24.287	1.00	63.05	F	F
	ATOM	1863	C3'	THY	F	17	-11.042	-1.060	-26.661	1.00	64.78	F	F
	ATOM	1864	O3'	THY	F	17	-10.284	-1.985	-27.435	1.00	63.87	F	F
40	ATOM	1865	C2'	THY	F	17	-12.265	-1.721	-26.025	1.00	64.01	F	F
	ATOM	1866	C1'	THY	F	17	-11.714	-2.172	-24.678	1.00	67.24	F	F
	ATOM	1867	N1	THY	F	17	-12.743	-2.246	-23.624	1.00	64.24	F	F
	ATOM	1868	C2	THY	F	17	-12.611	-3.176	-22.614	1.00	58.85	F	F
	ATOM	1869	O2	THY	F	17	-11.674	-3.955	-22.540	1.00	48.20	F	F
	ATOM	1870	N3	THY	F	17	-13.627	-3.153	-21.689	1.00	46.71	F	F
45	ATOM	1871	C4	THY	F	17	-14.726	-2.314	-21.681	1.00	48.10	F	F
	ATOM	1872	O4	THY	F	17	-15.585	-2.370	-20.808	1.00	54.41	F	F
	ATOM	1873	C5	THY	F	17	-14.795	-1.367	-22.768	1.00	57.18	F	F
	ATOM	1874	C7	THY	F	17	-15.944	-0.406	-22.864	1.00	61.07	F	F
	ATOM	1875	C6	THY	F	17	-13.813	-1.379	-23.678	1.00	62.83	F	F
	TER												
50	ATOM	1876	N	GLY	C	2	26.102	-30.410	-22.106	1.00	37.16	C	N
	ATOM	1877	CA	GLY	C	2	27.225	-30.891	-22.889	1.00	37.40	C	C
	ATOM	1878	C	GLY	C	2	27.997	-31.989	-22.183	1.00	41.01	C	C

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	1879	O	GLY	C	2	27.938	-32.110	-20.958	1.00	42.86	C	O
	ATOM	1880	N	ARG	C	3	28.721	-32.793	-22.956	1.00	39.84	C	N
	ATOM	1881	CA	ARG	C	3	29.520	-33.876	-22.393	1.00	40.18	C	C
	ATOM	1882	C	ARG	C	3	30.538	-33.327	-21.398	1.00	43.21	C	C
5	ATOM	1883	O	ARG	C	3	30.820	-33.945	-20.369	1.00	45.60	C	O
	ATOM	1884	CB	ARG	C	3	30.219	-34.661	-23.504	1.00	39.06	C	C
	ATOM	1885	CG	ARG	C	3	29.272	-35.479	-24.372	1.00	38.76	C	C
	ATOM	1886	CD	ARG	C	3	28.414	-36.403	-23.522	1.00	43.44	C	C
	ATOM	1887	NE	ARG	C	3	27.577	-37.286	-24.330	1.00	39.28	C	N
	ATOM	1888	CZ	ARG	C	3	27.994	-38.428	-24.868	1.00	44.32	C	C
10	ATOM	1889	NH1	ARG	C	3	29.247	-38.828	-24.698	1.00	35.70	C	N
	ATOM	1890	NH2	ARG	C	3	27.159	-39.167	-25.583	1.00	41.27	C	N
	ATOM	1891	N	LYS	C	4	31.082	-32.159	-21.716	1.00	38.21	C	N
	ATOM	1892	CA	LYS	C	4	31.986	-31.455	-20.817	1.00	40.07	C	C
	ATOM	1893	C	LYS	C	4	31.589	-29.985	-20.733	1.00	44.07	C	C
	ATOM	1894	O	LYS	C	4	31.123	-29.404	-21.713	1.00	36.32	C	O
15	ATOM	1895	CB	LYS	C	4	33.437	-31.575	-21.299	1.00	41.27	C	C
	ATOM	1896	CG	LYS	C	4	34.023	-32.977	-21.180	1.00	43.87	C	C
	ATOM	1897	CD	LYS	C	4	33.886	-33.497	-19.754	1.00	44.62	C	C
	ATOM	1898	CE	LYS	C	4	33.899	-35.016	-19.705	1.00	58.07	C	C
	ATOM	1899	NZ	LYS	C	4	33.253	-35.524	-18.459	1.00	51.82	C	N
	ATOM	1900	N	LYS	C	5	31.768	-29.387	-19.561	1.00	44.47	C	N
20	ATOM	1901	CA	LYS	C	5	31.606	-27.947	-19.433	1.00	41.82	C	C
	ATOM	1902	C	LYS	C	5	32.702	-27.261	-20.233	1.00	44.25	C	C
	ATOM	1903	O	LYS	C	5	33.806	-27.791	-20.359	1.00	49.21	C	O
	ATOM	1904	CB	LYS	C	5	31.682	-27.513	-17.971	1.00	39.15	C	C
	ATOM	1905	CG	LYS	C	5	31.691	-26.002	-17.792	1.00	46.63	C	C
	ATOM	1906	CD	LYS	C	5	31.374	-25.594	-16.363	1.00	42.50	C	C
25	ATOM	1907	CE	LYS	C	5	31.225	-24.090	-16.258	1.00	46.51	C	C
	ATOM	1908	NZ	LYS	C	5	30.818	-23.663	-14.892	1.00	51.90	C	N
	ATOM	1909	N	ILE	C	6	32.398	-26.089	-20.782	1.00	37.05	C	N
	ATOM	1910	CA	ILE	C	6	33.394	-25.321	-21.521	1.00	35.04	C	C
	ATOM	1911	C	ILE	C	6	33.581	-23.914	-20.958	1.00	40.67	C	C
	ATOM	1912	O	ILE	C	6	32.791	-23.446	-20.136	1.00	41.66	C	O
	ATOM	1913	CB	ILE	C	6	33.041	-25.223	-23.013	1.00	38.26	C	C
30	ATOM	1914	CG1	ILE	C	6	31.877	-24.255	-23.235	1.00	33.65	C	C
	ATOM	1915	CG2	ILE	C	6	32.721	-26.603	-23.569	1.00	41.12	C	C
	ATOM	1916	CD1	ILE	C	6	31.712	-23.841	-24.682	1.00	34.76	C	C
	ATOM	1917	N	GLN	C	7	34.644	-23.249	-21.396	1.00	46.96	C	N
	ATOM	1918	CA	GLN	C	7	34.892	-21.873	-20.999	1.00	46.22	C	C
	ATOM	1919	C	GLN	C	7	34.452	-20.956	-22.120	1.00	44.41	C	C
35	ATOM	1920	O	GLN	C	7	34.662	-21.257	-23.296	1.00	43.97	C	O
	ATOM	1921	CB	GLN	C	7	36.374	-21.649	-20.687	1.00	54.97	C	C
	ATOM	1922	CG	GLN	C	7	36.843	-22.323	-19.409	1.00	57.18	C	C
	ATOM	1923	CD	GLN	C	7	35.980	-21.963	-18.213	1.00	73.60	C	C
	ATOM	1924	OE1	GLN	C	7	35.636	-20.797	-18.008	1.00	77.65	C	O
	ATOM	1925	NE2	GLN	C	7	35.629	-22.966	-17.413	1.00	72.99	C	N
40	ATOM	1926	N	ILE	C	8	33.830	-19.839	-21.761	1.00	28.39	C	N
	ATOM	1927	CA	ILE	C	8	33.363	-18.899	-22.767	1.00	21.10	C	C
	ATOM	1928	C	ILE	C	8	34.548	-18.138	-23.353	1.00	24.35	C	C
	ATOM	1929	O	ILE	C	8	34.920	-17.062	-22.879	1.00	25.10	C	O
	ATOM	1930	CB	ILE	C	8	32.292	-17.944	-22.211	1.00	20.86	C	C
	ATOM	1931	CG1	ILE	C	8	31.062	-18.743	-21.773	1.00	27.03	C	C
	ATOM	1932	CG2	ILE	C	8	31.895	-16.916	-23.249	1.00	18.08	C	C
45	ATOM	1933	CD1	ILE	C	8	30.547	-19.712	-22.835	1.00	21.56	C	C
	ATOM	1934	N	THR	C	9	35.149	-18.718	-24.386	1.00	18.31	C	N
	ATOM	1935	CA	THR	C	9	36.265	-18.074	-25.064	1.00	18.73	C	C
	ATOM	1936	C	THR	C	9	36.330	-18.510	-26.528	1.00	16.20	C	C
	ATOM	1937	O	THR	C	9	35.998	-19.652	-26.865	1.00	19.80	C	O
	ATOM	1938	CB	THR	C	9	37.604	-18.337	-24.335	1.00	22.75	C	C
	ATOM	1939	OG1	THR	C	9	38.643	-17.538	-24.920	1.00	29.46	C	O
50	ATOM	1940	CG2	THR	C	9	37.976	-19.817	-24.395	1.00	15.15	C	C
	ATOM	1941	N	ARG	C	10	36.736	-17.577	-27.385	1.00	22.69	C	N

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	1942	CA	ARG	C	10	36.805	-17.797	-28.828	1.00	28.13	C	C
	ATOM	1943	C	ARG	C	10	37.364	-19.165	-29.205	1.00	26.44	C	C
	ATOM	1944	O	ARG	C	10	38.497	-19.501	-28.866	1.00	27.25	C	O
	ATOM	1945	CB	ARG	C	10	37.635	-16.698	-29.496	1.00	25.83	C	C
5	ATOM	1946	CG	ARG	C	10	37.636	-16.769	-31.009	1.00	25.49	C	C
	ATOM	1947	CD	ARG	C	10	38.512	-15.688	-31.619	1.00	26.19	C	C
	ATOM	1948	NE	ARG	C	10	38.533	-15.776	-33.077	1.00	42.34	C	C
	ATOM	1949	CZ	ARG	C	10	39.313	-16.606	-33.764	1.00	35.92	C	C
	ATOM	1950	NH1	ARG	C	10	40.138	-17.421	-33.123	1.00	40.43	C	C
	ATOM	1951	NH2	ARG	C	10	39.269	-16.620	-35.089	1.00	33.33	C	C
	ATOM	1952	N	ILE	C	11	36.546	-19.948	-29.898	1.00	13.48	C	C
10	ATOM	1953	CA	ILE	C	11	36.954	-21.246	-30.411	1.00	16.65	C	C
	ATOM	1954	C	ILE	C	11	37.985	-21.029	-31.516	1.00	20.36	C	C
	ATOM	1955	O	ILE	C	11	37.745	-20.268	-32.458	1.00	21.24	C	C
	ATOM	1956	CB	ILE	C	11	35.741	-22.022	-30.952	1.00	21.38	C	C
	ATOM	1957	CG1	ILE	C	11	34.750	-22.296	-29.816	1.00	14.80	C	C
	ATOM	1958	CG2	ILE	C	11	36.177	-23.320	-31.635	1.00	14.57	C	C
15	ATOM	1959	CD1	ILE	C	11	33.463	-22.954	-30.264	1.00	16.69	C	C
	ATOM	1960	N	MET	C	12	39.138	-21.678	-31.382	1.00	22.82	C	C
	ATOM	1961	CA	MET	C	12	40.267	-21.407	-32.262	1.00	29.62	C	C
	ATOM	1962	C	MET	C	12	40.202	-22.231	-33.544	1.00	29.22	C	C
	ATOM	1963	O	MET	C	12	40.707	-21.810	-34.581	1.00	28.51	C	C
20	ATOM	1964	CB	MET	C	12	41.594	-21.653	-31.533	1.00	24.77	C	C
	ATOM	1965	CG	MET	C	12	41.796	-20.801	-30.272	1.00	29.84	C	C
	ATOM	1966	SD	MET	C	12	41.935	-19.026	-30.587	1.00	31.80	C	C
	ATOM	1967	CE	MET	C	12	43.472	-18.972	-31.519	1.00	25.97	C	C
	ATOM	1968	N	ASP	C	13	39.577	-23.401	-33.461	1.00	47.38	C	C
	ATOM	1969	CA	ASP	C	13	39.448	-24.301	-34.604	1.00	49.89	C	C
	ATOM	1970	C	ASP	C	13	38.251	-23.913	-35.472	1.00	45.31	C	C
25	ATOM	1971	O	ASP	C	13	37.102	-24.017	-35.041	1.00	43.32	C	C
	ATOM	1972	CB	ASP	C	13	39.301	-25.745	-34.114	1.00	49.98	C	C
	ATOM	1973	CG	ASP	C	13	38.903	-26.707	-35.223	1.00	66.17	C	C
	ATOM	1974	OD1	ASP	C	13	39.467	-26.610	-36.335	1.00	72.90	C	C
	ATOM	1975	OD2	ASP	C	13	38.030	-27.571	-34.979	1.00	61.32	C	C
	ATOM	1976	N	GLU	C	14	38.530	-23.461	-36.690	1.00	27.77	C	C
30	ATOM	1977	CA	GLU	C	14	37.488	-23.055	-37.629	1.00	33.41	C	C
	ATOM	1978	C	GLU	C	14	36.413	-24.122	-37.807	1.00	38.75	C	C
	ATOM	1979	O	GLU	C	14	35.233	-23.808	-37.960	1.00	31.01	C	C
	ATOM	1980	CB	GLU	C	14	38.096	-22.710	-38.991	1.00	30.94	C	C
	ATOM	1981	CG	GLU	C	14	37.079	-22.438	-40.088	1.00	33.31	C	C
	ATOM	1982	CD	GLU	C	14	37.732	-22.114	-41.426	1.00	61.19	C	C
	ATOM	1983	OE1	GLU	C	14	38.831	-22.642	-41.705	1.00	66.85	C	C
35	ATOM	1984	OE2	GLU	C	14	37.144	-21.333	-42.204	1.00	51.72	C	C
	ATOM	1985	N	ARG	C	15	36.816	-25.386	-37.785	1.00	49.66	C	C
	ATOM	1986	CA	ARG	C	15	35.856	-26.464	-37.972	1.00	42.37	C	C
	ATOM	1987	C	ARG	C	15	34.830	-26.496	-36.843	1.00	37.98	C	C
	ATOM	1988	O	ARG	C	15	33.637	-26.352	-37.088	1.00	34.22	C	C
	ATOM	1989	CB	ARG	C	15	36.562	-27.814	-38.111	1.00	51.26	C	C
40	ATOM	1990	CG	ARG	C	15	35.704	-28.875	-38.771	1.00	56.80	C	C
	ATOM	1991	CD	ARG	C	15	36.503	-29.690	-39.775	1.00	67.79	C	C
	ATOM	1992	NE	ARG	C	15	35.708	-29.979	-40.966	1.00	74.25	C	C
	ATOM	1993	CZ	ARG	C	15	35.568	-29.141	-41.990	1.00	70.71	C	C
	ATOM	1994	NH1	ARG	C	15	36.173	-27.959	-41.971	1.00	78.90	C	C
	ATOM	1995	NH2	ARG	C	15	34.822	-29.481	-43.035	1.00	52.78	C	C
45	ATOM	1996	N	ASN	C	16	35.292	-26.677	-35.608	1.00	39.27	C	C
	ATOM	1997	CA	ASN	C	16	34.381	-26.706	-34.469	1.00	35.73	C	C
	ATOM	1998	C	ASN	C	16	33.650	-25.380	-34.274	1.00	31.63	C	C
	ATOM	1999	O	ASN	C	16	32.565	-25.346	-33.705	1.00	30.78	C	C
	ATOM	2000	CB	ASN	C	16	35.103	-27.106	-33.173	1.00	41.02	C	C
	ATOM	2001	CG	ASN	C	16	34.151	-27.172	-31.964	1.00	49.30	C	C
	ATOM	2002	OD1	ASN	C	16	33.053	-27.730	-32.049	1.00	39.61	C	C
50	ATOM	2003	ND2	ASN	C	16	34.576	-26.601	-30.838	1.00	35.86	C	C
	ATOM	2004	N	ARG	C	17	34.237	-24.287	-34.745	1.00	19.12	C	C

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	2005	CA	ARG	C	17	33.618	-22.985	-34.552	1.00	21.97	C	C
	ATOM	2006	C	ARG	C	17	32.409	-22.833	-35.466	1.00	23.23	C	C
	ATOM	2007	O	ARG	C	17	31.385	-22.271	-35.074	1.00	21.76	C	O
	ATOM	2008	CB	ARG	C	17	34.618	-21.851	-34.783	1.00	18.63	C	C
5	ATOM	2009	CG	ARG	C	17	34.048	-20.470	-34.495	1.00	19.22	C	C
	ATOM	2010	CD	ARG	C	17	35.129	-19.388	-34.498	1.00	23.09	C	C
	ATOM	2011	NE	ARG	C	17	35.704	-19.201	-35.826	1.00	26.86	C	C
	ATOM	2012	CZ	ARG	C	17	36.947	-19.533	-36.164	1.00	30.01	C	C
	ATOM	2013	NH1	ARG	C	17	37.775	-20.055	-35.261	1.00	22.90	C	C
	ATOM	2014	NH2	ARG	C	17	37.366	-19.328	-37.409	1.00	30.60	C	C
10	ATOM	2015	N	GLN	C	18	32.531	-23.336	-36.687	1.00	26.75	C	C
	ATOM	2016	CA	GLN	C	18	31.417	-23.314	-37.621	1.00	28.13	C	C
	ATOM	2017	C	GLN	C	18	30.264	-24.158	-37.079	1.00	24.45	C	C
	ATOM	2018	O	GLN	C	18	29.106	-23.745	-37.125	1.00	19.76	C	C
	ATOM	2019	CB	GLN	C	18	31.855	-23.839	-38.990	1.00	24.27	C	C
	ATOM	2020	CG	GLN	C	18	30.779	-23.713	-40.054	1.00	25.41	C	C
	ATOM	2021	CD	GLN	C	18	30.429	-22.266	-40.352	1.00	39.70	C	C
15	ATOM	2022	OE1	GLN	C	18	31.245	-21.517	-40.894	1.00	47.66	C	C
	ATOM	2023	NE2	GLN	C	18	29.211	-21.867	-40.004	1.00	49.70	C	C
	ATOM	2024	N	VAL	C	19	30.603	-25.338	-36.566	1.00	29.15	C	C
	ATOM	2025	CA	VAL	C	19	29.631	-26.274	-36.016	1.00	28.04	C	C
	ATOM	2026	C	VAL	C	19	28.932	-25.697	-34.789	1.00	31.99	C	C
	ATOM	2027	O	VAL	C	19	27.708	-25.733	-34.679	1.00	31.77	C	C
20	ATOM	2028	CB	VAL	C	19	30.314	-27.597	-35.621	1.00	30.57	C	C
	ATOM	2029	CG1	VAL	C	19	29.381	-28.459	-34.788	1.00	28.68	C	C
	ATOM	2030	CG2	VAL	C	19	30.767	-28.337	-36.856	1.00	28.38	C	C
	ATOM	2031	N	THR	C	20	29.718	-25.167	-33.863	1.00	23.43	C	C
	ATOM	2032	CA	THR	C	20	29.167	-24.575	-32.659	1.00	24.62	C	C
	ATOM	2033	C	THR	C	20	28.283	-23.392	-33.022	1.00	24.14	C	C
25	ATOM	2034	O	THR	C	20	27.247	-23.149	-32.391	1.00	21.70	C	C
	ATOM	2035	CB	THR	C	20	30.279	-24.114	-31.717	1.00	26.92	C	C
	ATOM	2036	OG1	THR	C	20	30.934	-25.264	-31.172	1.00	25.57	C	C
	ATOM	2037	CG2	THR	C	20	29.705	-23.271	-30.584	1.00	22.17	C	C
	ATOM	2038	N	PHE	C	21	28.693	-22.665	-34.053	1.00	21.78	C	C
	ATOM	2039	CA	PHE	C	21	27.948	-21.492	-34.491	1.00	24.12	C	C
30	ATOM	2040	C	PHE	C	21	26.587	-21.851	-35.081	1.00	23.04	C	C
	ATOM	2041	O	PHE	C	21	25.603	-21.162	-34.832	1.00	22.41	C	C
	ATOM	2042	CB	PHE	C	21	28.757	-20.679	-35.501	1.00	19.76	C	C
	ATOM	2043	CG	PHE	C	21	27.948	-19.642	-36.219	1.00	21.70	C	C
	ATOM	2044	CD1	PHE	C	21	27.773	-18.379	-35.672	1.00	16.96	C	C
	ATOM	2045	CD2	PHE	C	21	27.349	-19.932	-37.438	1.00	21.89	C	C
	ATOM	2046	CE1	PHE	C	21	27.027	-17.419	-36.328	1.00	19.77	C	C
35	ATOM	2047	CE2	PHE	C	21	26.594	-18.976	-38.100	1.00	22.15	C	C
	ATOM	2048	CZ	PHE	C	21	26.434	-17.719	-37.549	1.00	26.78	C	C
	ATOM	2049	N	THR	C	22	26.531	-22.919	-35.869	1.00	17.14	C	C
	ATOM	2050	CA	THR	C	22	25.265	-23.334	-36.471	1.00	17.72	C	C
	ATOM	2051	C	THR	C	22	24.301	-23.861	-35.409	1.00	16.28	C	C
40	ATOM	2052	O	THR	C	22	23.096	-23.613	-35.476	1.00	17.19	C	C
	ATOM	2053	CB	THR	C	22	25.455	-24.402	-37.590	1.00	18.91	C	C
	ATOM	2054	OG1	THR	C	22	26.031	-23.796	-38.757	1.00	15.99	C	C
	ATOM	2055	CG2	THR	C	22	24.121	-25.011	-37.968	1.00	12.54	C	C
	ATOM	2056	N	LYS	C	23	24.831	-24.589	-34.428	1.00	18.67	C	C
	ATOM	2057	CA	LYS	C	23	23.995	-25.125	-33.359	1.00	19.65	C	C
45	ATOM	2058	C	LYS	C	23	23.422	-24.010	-32.493	1.00	19.04	C	C
	ATOM	2059	O	LYS	C	23	22.209	-23.923	-32.305	1.00	19.52	C	C
	ATOM	2060	CB	LYS	C	23	24.775	-26.114	-32.488	1.00	22.98	C	C
	ATOM	2061	CG	LYS	C	23	25.091	-27.443	-33.169	1.00	29.30	C	C
	ATOM	2062	CD	LYS	C	23	25.900	-28.341	-32.235	1.00	32.52	C	C
	ATOM	2063	CE	LYS	C	23	26.088	-29.726	-32.813	1.00	35.94	C	C
	ATOM	2064	NZ	LYS	C	23	27.012	-30.536	-31.973	1.00	33.98	C	C
50	ATOM	2065	N	ARG	C	24	24.302	-23.153	-31.980	1.00	16.23	C	C
	ATOM	2066	CA	ARG	C	24	23.895	-22.083	-31.072	1.00	15.69	C	C
	ATOM	2067	C	ARG	C	24	23.079	-20.973	-31.746	1.00	17.54	C	C

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	2068	O	ARG	C	24	22.246	-20.339	-31.088	1.00	16.19	C	O
	ATOM	2069	CB	ARG	C	24	25.106	-21.494	-30.346	1.00	13.13	C	C
	ATOM	2070	CG	ARG	C	24	25.567	-22.316	-29.145	1.00	14.55	C	C
	ATOM	2071	CD	ARG	C	24	26.824	-21.735	-28.509	1.00	13.70	C	C
5	ATOM	2072	NE	ARG	C	24	27.168	-22.430	-27.273	1.00	15.96	C	N
	ATOM	2073	CZ	ARG	C	24	26.860	-21.988	-26.055	1.00	17.74	C	N
	ATOM	2074	NH1	ARG	C	24	26.203	-20.842	-25.901	1.00	17.55	C	N
	ATOM	2075	NH2	ARG	C	24	27.209	-22.690	-24.990	1.00	13.06	C	N
	ATOM	2076	N	LYS	C	25	23.313	-20.732	-33.040	1.00	20.57	C	N
	ATOM	2077	CA	LYS	C	25	22.542	-19.711	-33.763	1.00	21.27	C	C
10	ATOM	2078	C	LYS	C	25	21.087	-20.126	-33.788	1.00	21.17	C	C
	ATOM	2079	O	LYS	C	25	20.188	-19.314	-33.581	1.00	21.37	C	O
	ATOM	2080	CB	LYS	C	25	23.040	-19.522	-35.196	1.00	27.14	C	C
	ATOM	2081	CG	LYS	C	25	22.094	-18.694	-36.068	1.00	23.36	C	C
	ATOM	2082	CD	LYS	C	25	22.799	-18.097	-37.285	1.00	29.03	C	C
	ATOM	2083	CE	LYS	C	25	23.198	-19.165	-38.317	1.00	25.05	C	C
	ATOM	2084	NZ	LYS	C	25	22.025	-19.796	-38.986	1.00	22.30	C	N
15	ATOM	2085	N	PHE	C	26	20.870	-21.407	-34.050	1.00	16.86	C	N
	ATOM	2086	CA	PHE	C	26	19.541	-21.989	-33.996	1.00	19.25	C	C
	ATOM	2087	C	PHE	C	26	18.942	-21.777	-32.593	1.00	19.01	C	C
	ATOM	2088	O	PHE	C	26	17.915	-21.115	-32.435	1.00	20.38	C	O
	ATOM	2089	CB	PHE	C	26	19.629	-23.478	-34.344	1.00	16.09	C	C
	ATOM	2090	CG	PHE	C	26	18.300	-24.149	-34.472	1.00	20.27	C	C
20	ATOM	2091	CD1	PHE	C	26	17.753	-24.395	-35.723	1.00	22.76	C	C
	ATOM	2092	CD2	PHE	C	26	17.595	-24.539	-33.343	1.00	18.57	C	C
	ATOM	2093	CE1	PHE	C	26	16.525	-25.014	-35.846	1.00	23.64	C	C
	ATOM	2094	CE2	PHE	C	26	16.369	-25.160	-33.458	1.00	21.64	C	C
	ATOM	2095	CZ	PHE	C	26	15.831	-25.398	-34.714	1.00	28.23	C	C
	ATOM	2096	N	GLY	C	27	19.606	-22.329	-31.579	1.00	21.08	C	N
25	ATOM	2097	CA	GLY	C	27	19.207	-22.147	-30.196	1.00	19.30	C	C
	ATOM	2098	C	GLY	C	27	18.916	-20.709	-29.804	1.00	17.49	C	C
	ATOM	2099	O	GLY	C	27	18.010	-20.459	-29.013	1.00	19.26	C	O
	ATOM	2100	N	LEU	C	28	19.676	-19.760	-30.346	1.00	18.92	C	N
	ATOM	2101	CA	LEU	C	28	19.486	-18.351	-29.999	1.00	19.41	C	C
	ATOM	2102	C	LEU	C	28	18.215	-17.781	-30.627	1.00	18.47	C	C
30	ATOM	2103	O	LEU	C	28	17.478	-17.031	-29.983	1.00	16.61	C	O
	ATOM	2104	CB	LEU	C	28	20.697	-17.513	-30.410	1.00	22.21	C	C
	ATOM	2105	CG	LEU	C	28	20.668	-16.026	-30.026	1.00	18.79	C	C
	ATOM	2106	CD1	LEU	C	28	20.508	-15.853	-28.534	1.00	15.60	C	C
	ATOM	2107	CD2	LEU	C	28	21.923	-15.305	-30.508	1.00	16.50	C	C
	ATOM	2108	N	MET	C	29	17.965	-18.147	-31.883	1.00	24.79	C	N
35	ATOM	2109	CA	MET	C	29	16.753	-17.736	-32.583	1.00	21.90	C	C
	ATOM	2110	C	MET	C	29	15.530	-18.403	-31.971	1.00	20.00	C	C
	ATOM	2111	O	MET	C	29	14.478	-17.790	-31.847	1.00	18.56	C	O
	ATOM	2112	CB	MET	C	29	16.838	-18.074	-34.075	1.00	22.28	C	C
	ATOM	2113	CG	MET	C	29	17.931	-17.326	-34.839	1.00	21.94	C	C
	ATOM	2114	SD	MET	C	29	17.603	-17.288	-36.625	1.00	24.71	C	S
	ATOM	2115	CE	MET	C	29	19.065	-16.419	-37.197	1.00	27.04	C	C
40	ATOM	2116	N	LYS	C	30	15.672	-19.664	-31.585	1.00	18.86	C	N
	ATOM	2117	CA	LYS	C	30	14.565	-20.375	-30.958	1.00	19.52	C	C
	ATOM	2118	C	LYS	C	30	14.080	-19.641	-29.701	1.00	19.23	C	C
	ATOM	2119	O	LYS	C	30	12.881	-19.397	-29.537	1.00	21.59	C	O
	ATOM	2120	CB	LYS	C	30	14.945	-21.821	-30.627	1.00	18.29	C	C
	ATOM	2121	CG	LYS	C	30	13.752	-22.660	-30.193	1.00	26.72	C	C
45	ATOM	2122	CD	LYS	C	30	14.138	-24.070	-29.781	1.00	26.48	C	C
	ATOM	2123	CE	LYS	C	30	12.902	-24.862	-29.372	1.00	33.14	C	C
	ATOM	2124	NZ	LYS	C	30	13.230	-26.088	-28.587	1.00	28.25	C	N
	ATOM	2125	N	LYS	C	31	15.010	-19.277	-28.823	1.00	18.87	C	N
	ATOM	2126	CA	LYS	C	31	14.640	-18.561	-27.600	1.00	22.08	C	C
	ATOM	2127	C	LYS	C	31	14.141	-17.141	-27.870	1.00	17.64	C	C
	ATOM	2128	O	LYS	C	31	13.226	-16.662	-27.209	1.00	21.08	C	O
50	ATOM	2129	CB	LYS	C	31	15.790	-18.571	-26.590	1.00	18.89	C	C
	ATOM	2130	CG	LYS	C	31	15.972	-19.926	-25.938	1.00	20.04	C	C

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	2131	CD	LYS	C	31	17.018	-19.903	-24.839	1.00	22.25	C	C
	ATOM	2132	CE	LYS	C	31	17.024	-21.223	-24.079	1.00	21.58	C	C
	ATOM	2133	NZ	LYS	C	31	15.661	-21.584	-23.593	1.00	21.26	C	C
5	ATOM	2134	N	ALA	C	32	14.725	-16.476	-28.856	1.00	9.09	C	N
	ATOM	2135	CA	ALA	C	32	14.263	-15.148	-29.228	1.00	9.04	C	C
	ATOM	2136	C	ALA	C	32	12.793	-15.201	-29.651	1.00	13.34	C	C
	ATOM	2137	O	ALA	C	32	11.980	-14.402	-29.184	1.00	13.09	C	C
	ATOM	2138	CB	ALA	C	32	15.130	-14.569	-30.337	1.00	8.32	C	O
	ATOM	2139	N	TYR	C	33	12.464	-16.154	-30.524	1.00	19.25	C	C
	ATOM	2140	CA	TYR	C	33	11.089	-16.391	-30.975	1.00	18.96	C	C
10	ATOM	2141	C	TYR	C	33	10.127	-16.715	-29.822	1.00	21.93	C	C
	ATOM	2142	O	TYR	C	33	9.026	-16.162	-29.745	1.00	22.45	C	C
	ATOM	2143	CB	TYR	C	33	11.062	-17.513	-32.026	1.00	23.50	C	C
	ATOM	2144	CG	TYR	C	33	9.731	-18.234	-32.146	1.00	21.82	C	C
	ATOM	2145	CD1	TYR	C	33	8.658	-17.646	-32.804	1.00	26.15	C	C
	ATOM	2146	CD2	TYR	C	33	9.551	-19.500	-31.599	1.00	23.49	C	C
15	ATOM	2147	CE1	TYR	C	33	7.439	-18.297	-32.916	1.00	27.75	C	C
	ATOM	2148	CE2	TYR	C	33	8.331	-20.163	-31.700	1.00	23.15	C	C
	ATOM	2149	CZ	TYR	C	33	7.281	-19.555	-32.362	1.00	29.01	C	C
	ATOM	2150	OH	TYR	C	33	6.069	-20.198	-32.475	1.00	28.01	C	O
	ATOM	2151	N	GLU	C	34	10.546	-17.613	-28.934	1.00	21.34	C	N
	ATOM	2152	CA	GLU	C	34	9.741	-17.988	-27.772	1.00	20.10	C	C
	ATOM	2153	C	GLU	C	34	9.478	-16.799	-26.852	1.00	20.64	C	C
20	ATOM	2154	O	GLU	C	34	8.376	-16.653	-26.312	1.00	20.34	C	O
	ATOM	2155	CB	GLU	C	34	10.410	-19.120	-26.989	1.00	19.30	C	C
	ATOM	2156	CG	GLU	C	34	10.422	-20.458	-27.724	1.00	18.54	C	C
	ATOM	2157	CD	GLU	C	34	11.121	-21.552	-26.934	1.00	20.08	C	C
	ATOM	2158	OE1	GLU	C	34	11.829	-21.227	-25.954	1.00	21.18	C	O
	ATOM	2159	OE2	GLU	C	34	10.966	-22.738	-27.292	1.00	17.80	C	O
25	ATOM	2160	N	LEU	C	35	10.485	-15.947	-26.673	1.00	18.35	C	N
	ATOM	2161	CA	LEU	C	35	10.300	-14.753	-25.852	1.00	18.79	C	C
	ATOM	2162	C	LEU	C	35	9.309	-13.789	-26.505	1.00	19.94	C	C
	ATOM	2163	O	LEU	C	35	8.488	-13.171	-25.824	1.00	21.37	C	O
	ATOM	2164	CB	LEU	C	35	11.627	-14.050	-25.582	1.00	15.90	C	C
	ATOM	2165	CG	LEU	C	35	11.519	-12.771	-24.750	1.00	18.38	C	C
30	ATOM	2166	CD1	LEU	C	35	10.931	-13.071	-23.382	1.00	16.74	C	C
	ATOM	2167	CD2	LEU	C	35	12.871	-12.089	-24.618	1.00	17.45	C	C
	ATOM	2168	N	SER	C	36	9.385	-13.661	-27.823	1.00	25.87	C	N
	ATOM	2169	CA	SER	C	36	8.449	-12.811	-28.548	1.00	31.09	C	C
	ATOM	2170	C	SER	C	36	6.995	-13.257	-28.326	1.00	28.04	C	C
	ATOM	2171	O	SER	C	36	6.123	-12.443	-28.038	1.00	29.80	C	O
35	ATOM	2172	CB	SER	C	36	8.778	-12.805	-30.043	1.00	32.46	C	C
	ATOM	2173	OG	SER	C	36	7.835	-12.024	-30.756	1.00	31.96	C	O
	ATOM	2174	N	VAL	C	37	6.749	-14.557	-28.450	1.00	20.90	C	N
	ATOM	2175	CA	VAL	C	37	5.406	-15.109	-28.320	1.00	20.27	C	C
	ATOM	2176	C	VAL	C	37	4.903	-15.111	-26.873	1.00	22.08	C	C
	ATOM	2177	O	VAL	C	37	3.773	-14.706	-26.602	1.00	21.87	C	O
	ATOM	2178	CB	VAL	C	37	5.332	-16.546	-28.876	1.00	21.06	C	C
40	ATOM	2179	CG1	VAL	C	37	4.025	-17.211	-28.469	1.00	17.91	C	C
	ATOM	2180	CG2	VAL	C	37	5.488	-16.541	-30.392	1.00	22.26	C	C
	ATOM	2181	N	LEU	C	38	5.738	-15.579	-25.952	1.00	28.66	C	N
	ATOM	2182	CA	LEU	C	38	5.337	-15.712	-24.557	1.00	24.96	C	C
	ATOM	2183	C	LEU	C	38	4.994	-14.367	-23.933	1.00	26.61	C	C
	ATOM	2184	O	LEU	C	38	4.017	-14.247	-23.189	1.00	28.76	C	O
45	ATOM	2185	CB	LEU	C	38	6.454	-16.364	-23.739	1.00	24.38	C	C
	ATOM	2186	CG	LEU	C	38	6.792	-17.832	-23.978	1.00	22.80	C	C
	ATOM	2187	CD1	LEU	C	38	8.138	-18.157	-23.352	1.00	20.95	C	C
	ATOM	2188	CD2	LEU	C	38	5.703	-18.741	-23.431	1.00	23.41	C	C
	ATOM	2189	N	CYS	C	39	5.807	-13.359	-24.231	1.00	22.88	C	N
	ATOM	2190	CA	CYS	C	39	5.695	-12.077	-23.543	1.00	24.78	C	C
	ATOM	2191	C	CYS	C	39	5.249	-10.941	-24.458	1.00	26.69	C	C
50	ATOM	2192	O	CYS	C	39	5.319	-9.770	-24.089	1.00	30.51	C	O
	ATOM	2193	CB	CYS	C	39	7.020	-11.733	-22.861	1.00	20.36	C	C

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	2194	SG	CYS	C	39	7.564	-13.026	-21.730	1.00	20.08	C	S
	ATOM	2195	N	ASP	C	40	4.789	-11.294	-25.653	1.00	29.36	C	N
	ATOM	2196	CA	ASP	C	40	4.248	-10.299	-26.565	1.00	31.01	C	C
	ATOM	2197	C	ASP	C	40	5.191	-9.102	-26.685	1.00	31.73	C	C
5	ATOM	2198	O	ASP	C	40	4.928	-8.041	-26.125	1.00	30.95	C	O
	ATOM	2199	CB	ASP	C	40	2.870	-9.845	-26.070	1.00	27.98	C	C
	ATOM	2200	CG	ASP	C	40	2.188	-8.875	-27.017	1.00	31.87	C	C
	ATOM	2201	OD1	ASP	C	40	2.552	-8.826	-28.211	1.00	33.57	C	O
	ATOM	2202	OD2	ASP	C	40	1.274	-8.154	-26.559	1.00	47.98	C	O
	ATOM	2203	N	CYS	C	41	6.298	-9.276	-27.402	1.00	26.23	C	N
10	ATOM	2204	CA	CYS	C	41	7.198	-8.153	-27.658	1.00	31.67	C	C
	ATOM	2205	C	CYS	C	41	7.834	-8.179	-29.047	1.00	31.20	C	C
	ATOM	2206	O	CYS	C	41	7.889	-9.224	-29.700	1.00	29.57	C	O
	ATOM	2207	CB	CYS	C	41	8.264	-8.029	-26.561	1.00	32.05	C	C
	ATOM	2208	SG	CYS	C	41	8.786	-9.569	-25.798	1.00	39.94	C	S
	ATOM	2209	N	GLU	C	42	8.279	-7.010	-29.501	1.00	36.27	C	N
	ATOM	2210	CA	GLU	C	42	9.014	-6.898	-30.751	1.00	32.55	C	C
15	ATOM	2211	C	GLU	C	42	10.475	-7.202	-30.488	1.00	32.26	C	C
	ATOM	2212	O	GLU	C	42	11.072	-6.659	-29.560	1.00	35.73	C	O
	ATOM	2213	CB	GLU	C	42	8.912	-5.487	-31.328	1.00	37.23	C	C
	ATOM	2214	CG	GLU	C	42	7.590	-5.143	-31.974	1.00	51.44	C	C
	ATOM	2215	CD	GLU	C	42	7.655	-3.824	-32.718	1.00	50.05	C	C
	ATOM	2216	OE1	GLU	C	42	6.711	-3.016	-32.585	1.00	70.85	C	O
20	ATOM	2217	OE2	GLU	C	42	8.658	-3.592	-33.426	1.00	41.10	C	O
	ATOM	2218	N	ILE	C	43	11.058	-8.056	-31.316	1.00	23.83	C	N
	ATOM	2219	CA	ILE	C	43	12.456	-8.416	-31.144	1.00	20.13	C	C
	ATOM	2220	C	ILE	C	43	13.185	-8.409	-32.473	1.00	19.57	C	C
	ATOM	2221	O	ILE	C	43	12.628	-8.793	-33.498	1.00	20.64	C	O
	ATOM	2222	CB	ILE	C	43	12.597	-9.788	-30.461	1.00	20.12	C	C
25	ATOM	2223	CG1	ILE	C	43	12.116	-9.689	-29.009	1.00	20.57	C	C
	ATOM	2224	CG2	ILE	C	43	14.038	-10.284	-30.546	1.00	16.02	C	C
	ATOM	2225	CD1	ILE	C	43	12.008	-11.011	-28.293	1.00	18.94	C	C
	ATOM	2226	N	ALA	C	44	14.428	-7.949	-32.454	1.00	23.50	C	N
	ATOM	2227	CA	ALA	C	44	15.268	-7.984	-33.639	1.00	25.31	C	C
	ATOM	2228	C	ALA	C	44	16.633	-8.531	-33.268	1.00	24.34	C	C
30	ATOM	2229	O	ALA	C	44	17.238	-8.106	-32.286	1.00	27.29	C	O
	ATOM	2230	CB	ALA	C	44	15.393	-6.593	-34.259	1.00	22.98	C	C
	ATOM	2231	N	LEU	C	45	17.115	-9.478	-34.059	1.00	20.02	C	N
	ATOM	2232	CA	LEU	C	45	18.407	-10.093	-33.815	1.00	17.99	C	C
	ATOM	2233	C	LEU	C	45	19.197	-10.106	-35.112	1.00	21.52	C	C
	ATOM	2234	O	LEU	C	45	18.795	-10.747	-36.080	1.00	21.38	C	O
35	ATOM	2235	CB	LEU	C	45	18.217	-11.525	-33.304	1.00	20.52	C	C
	ATOM	2236	CG	LEU	C	45	19.472	-12.387	-33.136	1.00	21.79	C	C
	ATOM	2237	CD1	LEU	C	45	20.440	-11.730	-32.161	1.00	16.43	C	C
	ATOM	2238	CD2	LEU	C	45	19.118	-13.805	-32.685	1.00	18.07	C	C
	ATOM	2239	N	ILE	C	46	20.315	-9.389	-35.133	1.00	23.15	C	N
	ATOM	2240	CA	ILE	C	46	21.194	-9.369	-36.300	1.00	25.46	C	C
	ATOM	2241	C	ILE	C	46	22.539	-10.013	-35.976	1.00	25.84	C	C
40	ATOM	2242	O	ILE	C	46	23.200	-9.636	-35.007	1.00	23.37	C	O
	ATOM	2243	CB	ILE	C	46	21.422	-7.932	-36.808	1.00	28.04	C	C
	ATOM	2244	CG1	ILE	C	46	20.168	-7.419	-37.522	1.00	26.67	C	C
	ATOM	2245	CG2	ILE	C	46	22.621	-7.884	-37.733	1.00	24.29	C	C
	ATOM	2246	CD1	ILE	C	46	20.059	-5.907	-37.569	1.00	26.13	C	C
	ATOM	2247	N	ILE	C	47	22.937	-10.983	-36.793	1.00	21.24	C	N
45	ATOM	2248	CA	ILE	C	47	24.164	-11.736	-36.563	1.00	21.52	C	C
	ATOM	2249	C	ILE	C	47	25.027	-11.833	-37.816	1.00	21.63	C	C
	ATOM	2250	O	ILE	C	47	24.573	-12.316	-38.852	1.00	24.81	C	O
	ATOM	2251	CB	ILE	C	47	23.857	-13.181	-36.123	1.00	22.08	C	C
	ATOM	2252	CG1	ILE	C	47	22.955	-13.203	-34.890	1.00	20.26	C	C
	ATOM	2253	CG2	ILE	C	47	25.152	-13.946	-35.860	1.00	22.81	C	C
50	ATOM	2254	CD1	ILE	C	47	22.536	-14.600	-34.492	1.00	18.30	C	C
	ATOM	2255	N	PHE	C	48	26.272	-11.384	-37.717	1.00	20.46	C	N
	ATOM	2256	CA	PHE	C	48	27.259	-11.603	-38.767	1.00	20.03	C	C

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	2257	C	PHE	C	48	28.281	-12.567	-38.203	1.00	22.91		C	C
	ATOM	2258	O	PHE	C	48	28.837	-12.306	-37.143	1.00	26.79		C	O
	ATOM	2259	CB	PHE	C	48	27.979	-10.300	-39.133	1.00	22.81		C	C
	ATOM	2260	CG	PHE	C	48	27.063	-9.188	-39.565	1.00	21.27		C	C
5	ATOM	2261	CD1	PHE	C	48	26.574	-8.277	-38.643	1.00	20.26		C	C
	ATOM	2262	CD2	PHE	C	48	26.711	-9.040	-40.899	1.00	25.06		C	C
	ATOM	2263	CE1	PHE	C	48	25.737	-7.245	-39.041	1.00	21.07		C	C
	ATOM	2264	CE2	PHE	C	48	25.878	-8.009	-41.301	1.00	26.74		C	C
	ATOM	2265	CZ	PHE	C	48	25.390	-7.111	-40.367	1.00	22.39		C	C
	ATOM	2266	N	ASN	C	49	28.541	-13.671	-38.893	1.00	26.25		C	N
10	ATOM	2267	CA	ASN	C	49	29.561	-14.607	-38.428	1.00	25.67		C	C
	ATOM	2268	C	ASN	C	49	30.963	-14.054	-38.686	1.00	26.63		C	C
	ATOM	2269	O	ASN	C	49	31.107	-12.932	-39.174	1.00	26.67		C	O
	ATOM	2270	CB	ASN	C	49	29.384	-15.987	-39.070	1.00	23.30		C	C
	ATOM	2271	CG	ASN	C	49	29.646	-15.976	-40.566	1.00	29.56		C	C
	ATOM	2272	OD1	ASN	C	49	30.164	-14.999	-41.118	1.00	29.12		C	O
	ATOM	2273	ND2	ASN	C	49	29.288	-17.071	-41.234	1.00	26.62		C	N
15	ATOM	2274	N	SER	C	50	31.989	-14.834	-38.359	1.00	28.75		C	N
	ATOM	2275	CA	SER	C	50	33.368	-14.384	-38.534	1.00	34.68		C	C
	ATOM	2276	C	SER	C	50	33.729	-14.177	-40.001	1.00	39.26		C	C
	ATOM	2277	O	SER	C	50	34.583	-13.354	-40.321	1.00	44.25		C	O
	ATOM	2278	CB	SER	C	50	34.354	-15.354	-37.872	1.00	34.53		C	C
	ATOM	2279	OG	SER	C	50	34.054	-16.698	-38.196	1.00	39.66		C	O
20	ATOM	2280	N	SER	C	51	33.076	-14.922	-40.889	1.00	44.85		C	N
	ATOM	2281	CA	SER	C	51	33.291	-14.765	-42.326	1.00	45.04		C	C
	ATOM	2282	C	SER	C	51	32.420	-13.647	-42.888	1.00	48.33		C	C
	ATOM	2283	O	SER	C	51	32.322	-13.478	-44.103	1.00	41.62		C	O
	ATOM	2284	CB	SER	C	51	33.005	-16.070	-43.066	1.00	39.28		C	C
	ATOM	2285	OG	SER	C	51	33.839	-17.113	-42.593	1.00	46.61		C	O
25	ATOM	2286	N	ASN	C	52	31.771	-12.911	-41.991	1.00	49.99		C	N
	ATOM	2287	CA	ASN	C	52	31.033	-11.700	-42.347	1.00	47.32		C	C
	ATOM	2288	C	ASN	C	52	29.686	-11.923	-43.042	1.00	47.24		C	C
	ATOM	2289	O	ASN	C	52	29.085	-10.976	-43.552	1.00	47.87		C	O
	ATOM	2290	CB	ASN	C	52	31.907	-10.776	-43.197	1.00	48.20		C	C
	ATOM	2291	CG	ASN	C	52	31.878	-9.343	-42.714	1.00	61.86		C	C
30	ATOM	2292	OD1	ASN	C	52	32.478	-9.010	-41.690	1.00	55.65		C	O
	ATOM	2293	ND2	ASN	C	52	31.187	-8.482	-43.453	1.00	61.83		C	N
	ATOM	2294	N	LYS	C	53	29.210	-13.165	-43.066	1.00	29.68		C	N
	ATOM	2295	CA	LYS	C	53	27.879	-13.440	-43.605	1.00	33.37		C	C
	ATOM	2296	C	LYS	C	53	26.774	-13.075	-42.608	1.00	31.12		C	C
	ATOM	2297	O	LYS	C	53	26.885	-13.342	-41.412	1.00	25.99		C	O
35	ATOM	2298	CB	LYS	C	53	27.735	-14.901	-44.037	1.00	30.60		C	C
	ATOM	2299	CG	LYS	C	53	26.328	-15.237	-44.537	1.00	38.39		C	C
	ATOM	2300	CD	LYS	C	53	26.237	-16.650	-45.112	1.00	34.12		C	C
	ATOM	2301	CE	LYS	C	53	24.811	-16.980	-45.534	1.00	37.02		C	C
	ATOM	2302	NZ	LYS	C	53	24.680	-18.380	-46.033	1.00	36.06		C	N
	ATOM	2303	N	LEU	C	54	25.704	-12.475	-43.122	1.00	30.45		C	N
	ATOM	2304	CA	LEU	C	54	24.601	-11.989	-42.301	1.00	25.57		C	C
40	ATOM	2305	C	LEU	C	54	23.541	-13.053	-41.998	1.00	24.16		C	C
	ATOM	2306	O	LEU	C	54	23.134	-13.807	-42.875	1.00	32.16		C	O
	ATOM	2307	CB	LEU	C	54	23.945	-10.794	-42.995	1.00	29.61		C	C
	ATOM	2308	CG	LEU	C	54	22.636	-10.252	-42.418	1.00	32.79		C	C
	ATOM	2309	CD1	LEU	C	54	22.840	-9.712	-41.006	1.00	23.27		C	C
	ATOM	2310	CD2	LEU	C	54	22.049	-9.182	-43.336	1.00	28.41		C	C
45	ATOM	2311	N	PHE	C	55	23.103	-13.106	-40.745	1.00	28.59		C	N
	ATOM	2312	CA	PHE	C	55	21.941	-13.900	-40.355	1.00	28.10		C	C
	ATOM	2313	C	PHE	C	55	21.018	-13.020	-39.526	1.00	26.52		C	C
	ATOM	2314	O	PHE	C	55	21.479	-12.122	-38.824	1.00	32.90		C	O
	ATOM	2315	CB	PHE	C	55	22.358	-15.131	-39.550	1.00	28.39		C	C
	ATOM	2316	CG	PHE	C	55	23.239	-16.080	-40.307	1.00	23.77		C	C
	ATOM	2317	CD1	PHE	C	55	24.614	-15.973	-40.234	1.00	26.43		C	C
50	ATOM	2318	CD2	PHE	C	55	22.689	-17.081	-41.085	1.00	27.00		C	C
	ATOM	2319	CE1	PHE	C	55	25.430	-16.845	-40.927	1.00	31.50		C	C

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	2320	CE2	PHE	C	55	23.496	-17.963	-41.783	1.00	30.53	C	C
	ATOM	2321	CZ	PHE	C	55	24.869	-17.845	-41.705	1.00	34.41	C	C
	ATOM	2322	N	GLN	C	56	19.718	-13.263	-39.599	1.00	25.53	C	C
	ATOM	2323	CA	GLN	C	56	18.785	-12.363	-38.948	1.00	26.25	C	C
5	ATOM	2324	C	GLN	C	56	17.465	-13.010	-38.553	1.00	28.25	C	C
	ATOM	2325	O	GLN	C	56	17.007	-13.966	-39.181	1.00	30.62	C	C
	ATOM	2326	CB	GLN	C	56	18.523	-11.149	-39.843	1.00	32.99	C	C
	ATOM	2327	CG	GLN	C	56	17.979	-11.493	-41.221	1.00	29.99	C	C
	ATOM	2328	CD	GLN	C	56	17.877	-10.276	-42.131	1.00	41.74	C	C
	ATOM	2329	OE1	GLN	C	56	17.110	-9.348	-41.868	1.00	36.88	C	C
10	ATOM	2330	NE2	GLN	C	56	18.651	-10.279	-43.210	1.00	39.31	C	C
	ATOM	2331	N	TYR	C	57	16.874	-12.472	-37.491	1.00	20.89	C	C
	ATOM	2332	CA	TYR	C	57	15.526	-12.814	-37.068	1.00	20.63	C	C
	ATOM	2333	C	TYR	C	57	14.833	-11.554	-36.575	1.00	22.04	C	C
	ATOM	2334	O	TYR	C	57	15.459	-10.704	-35.940	1.00	25.74	C	C
	ATOM	2335	CB	TYR	C	57	15.533	-13.839	-35.929	1.00	25.07	C	C
	ATOM	2336	CG	TYR	C	57	14.213	-13.867	-35.181	1.00	22.71	C	C
15	ATOM	2337	CD1	TYR	C	57	13.146	-14.623	-35.644	1.00	21.68	C	C
	ATOM	2338	CD2	TYR	C	57	14.020	-13.099	-34.041	1.00	18.82	C	C
	ATOM	2339	CE1	TYR	C	57	11.930	-14.635	-34.983	1.00	20.31	C	C
	ATOM	2340	CE2	TYR	C	57	12.807	-13.102	-33.369	1.00	18.33	C	C
	ATOM	2341	CZ	TYR	C	57	11.766	-13.872	-33.844	1.00	22.22	C	C
	ATOM	2342	OH	TYR	C	57	10.560	-13.885	-33.180	1.00	22.44	C	C
20	ATOM	2343	N	ALA	C	58	13.537	-11.441	-36.852	1.00	20.58	C	C
	ATOM	2344	CA	ALA	C	58	12.730	-10.359	-36.304	1.00	25.73	C	C
	ATOM	2345	C	ALA	C	58	11.279	-10.807	-36.148	1.00	24.38	C	C
	ATOM	2346	O	ALA	C	58	10.775	-11.565	-36.971	1.00	25.44	C	C
	ATOM	2347	CB	ALA	C	58	12.826	-9.129	-37.178	1.00	26.42	C	C
	ATOM	2348	N	SER	C	59	10.615	-10.340	-35.091	1.00	22.34	C	C
25	ATOM	2349	CA	SER	C	59	9.232	-10.730	-34.829	1.00	26.18	C	C
	ATOM	2350	C	SER	C	59	8.270	-10.052	-35.799	1.00	28.25	C	C
	ATOM	2351	O	SER	C	59	7.095	-10.402	-35.857	1.00	29.20	C	C
	ATOM	2352	CB	SER	C	59	8.833	-10.444	-33.377	1.00	23.68	C	C
	ATOM	2353	OG	SER	C	59	9.017	-9.078	-33.047	1.00	22.70	C	C
	ATOM	2354	N	THR	C	60	8.786	-9.076	-36.547	1.00	41.26	C	C
30	ATOM	2355	CA	THR	C	60	8.072	-8.461	-37.666	1.00	41.75	C	C
	ATOM	2356	C	THR	C	60	9.098	-8.045	-38.707	1.00	44.36	C	C
	ATOM	2357	O	THR	C	60	10.258	-8.453	-38.633	1.00	44.49	C	C
	ATOM	2358	CB	THR	C	60	7.283	-7.209	-37.247	1.00	50.98	C	C
	ATOM	2359	OG1	THR	C	60	8.143	-6.318	-36.524	1.00	55.36	C	C
	ATOM	2360	CG2	THR	C	60	6.088	-7.582	-36.380	1.00	58.49	C	C
35	ATOM	2361	N	ASP	C	61	8.677	-7.235	-39.674	1.00	33.65	C	C
	ATOM	2362	CA	ASP	C	61	9.611	-6.694	-40.657	1.00	37.81	C	C
	ATOM	2363	C	ASP	C	61	10.768	-6.016	-39.933	1.00	38.30	C	C
	ATOM	2364	O	ASP	C	61	10.559	-5.141	-39.082	1.00	35.38	C	C
	ATOM	2365	CB	ASP	C	61	8.922	-5.688	-41.585	1.00	39.92	C	C
	ATOM	2366	CG	ASP	C	61	8.070	-6.356	-42.654	1.00	43.00	C	C
	ATOM	2367	OD1	ASP	C	61	7.600	-7.491	-42.434	1.00	44.55	C	C
40	ATOM	2368	OD2	ASP	C	61	7.865	-5.735	-43.718	1.00	50.00	C	C
	ATOM	2369	N	MET	C	62	11.987	-6.429	-40.269	1.00	47.81	C	C
	ATOM	2370	CA	MET	C	62	13.183	-5.871	-39.650	1.00	41.37	C	C
	ATOM	2371	C	MET	C	62	13.177	-4.343	-39.681	1.00	44.59	C	C
	ATOM	2372	O	MET	C	62	13.376	-3.695	-38.654	1.00	47.74	C	C
	ATOM	2373	CB	MET	C	62	14.443	-6.406	-40.332	1.00	33.72	C	C
45	ATOM	2374	CG	MET	C	62	15.737	-5.950	-39.669	1.00	43.23	C	C
	ATOM	2375	SD	MET	C	62	15.850	-6.454	-37.936	1.00	35.55	C	C
	ATOM	2376	CE	MET	C	62	16.116	-8.214	-38.110	1.00	32.61	C	C
	ATOM	2377	N	ASP	C	63	12.938	-3.777	-40.861	1.00	57.74	C	C
	ATOM	2378	CA	ASP	C	63	12.975	-2.328	-41.044	1.00	58.33	C	C
	ATOM	2379	C	ASP	C	63	12.066	-1.600	-40.057	1.00	52.55	C	C
50	ATOM	2380	O	ASP	C	63	12.293	-0.434	-39.738	1.00	59.74	C	C
	ATOM	2381	CB	ASP	C	63	12.592	-1.952	-42.480	1.00	63.84	C	C
	ATOM	2382	CG	ASP	C	63	11.092	-2.020	-42.723	1.00	75.02	C	C

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	2383	OD1	ASP	C	63	10.476	-0.956	-42.961	1.00	68.03	C	O
	ATOM	2384	OD2	ASP	C	63	10.526	-3.134	-42.664	1.00	75.33	C	C
	ATOM	2385	N	LYS	C	64	11.035	-2.286	-39.578	1.00	39.30	C	N
5	ATOM	2386	CA	LYS	C	64	10.108	-1.681	-38.629	1.00	41.27	C	C
	ATOM	2387	C	LYS	C	64	10.700	-1.602	-37.220	1.00	43.64	C	C
	ATOM	2388	O	LYS	C	64	10.672	-0.543	-36.588	1.00	32.45	C	O
	ATOM	2389	CB	LYS	C	64	8.772	-2.427	-38.623	1.00	39.82	C	C
	ATOM	2390	CG	LYS	C	64	7.983	-2.266	-39.916	1.00	47.23	C	C
	ATOM	2391	CD	LYS	C	64	6.671	-3.034	-39.884	1.00	48.40	C	C
10	ATOM	2392	CE	LYS	C	64	5.854	-2.764	-41.138	1.00	49.45	C	C
	ATOM	2393	NZ	LYS	C	64	4.682	-3.676	-41.241	1.00	56.67	C	N
	ATOM	2394	N	VAL	C	65	11.242	-2.719	-36.735	1.00	36.46	C	N
	ATOM	2395	CA	VAL	C	65	11.875	-2.743	-35.421	1.00	33.96	C	C
	ATOM	2396	C	VAL	C	65	13.000	-1.716	-35.377	1.00	34.08	C	C
	ATOM	2397	O	VAL	C	65	13.153	-0.983	-34.398	1.00	31.90	C	O
	ATOM	2398	CB	VAL	C	65	12.461	-4.127	-35.083	1.00	32.40	C	C
15	ATOM	2399	CG1	VAL	C	65	12.862	-4.181	-33.616	1.00	24.46	C	C
	ATOM	2400	CG2	VAL	C	65	11.463	-5.226	-35.406	1.00	30.21	C	C
	ATOM	2401	N	LEU	C	66	13.783	-1.669	-36.451	1.00	33.80	C	N
	ATOM	2402	CA	LEU	C	66	14.885	-0.726	-36.546	1.00	34.69	C	C
	ATOM	2403	C	LEU	C	66	14.385	0.714	-36.476	1.00	43.32	C	C
	ATOM	2404	O	LEU	C	66	14.915	1.529	-35.717	1.00	40.55	C	O
20	ATOM	2405	CB	LEU	C	66	15.684	-0.958	-37.829	1.00	37.87	C	C
	ATOM	2406	CG	LEU	C	66	16.467	-2.272	-37.880	1.00	41.36	C	C
	ATOM	2407	CD1	LEU	C	66	17.377	-2.307	-39.094	1.00	40.31	C	C
	ATOM	2408	CD2	LEU	C	66	17.268	-2.463	-36.599	1.00	34.80	C	C
	ATOM	2409	N	LEU	C	67	13.358	1.023	-37.258	1.00	41.33	C	N
	ATOM	2410	CA	LEU	C	67	12.827	2.379	-37.292	1.00	42.27	C	C
	ATOM	2411	C	LEU	C	67	12.264	2.795	-35.938	1.00	41.27	C	C
25	ATOM	2412	O	LEU	C	67	12.381	3.950	-35.542	1.00	42.99	C	O
	ATOM	2413	CB	LEU	C	67	11.780	2.530	-38.397	1.00	46.70	C	C
	ATOM	2414	CG	LEU	C	67	12.391	2.585	-39.802	1.00	55.15	C	C
	ATOM	2415	CD1	LEU	C	67	11.316	2.649	-40.878	1.00	59.19	C	C
	ATOM	2416	CD2	LEU	C	67	13.357	3.762	-39.926	1.00	49.10	C	C
	ATOM	2417	N	LYS	C	68	11.664	1.844	-35.230	1.00	31.65	C	N
30	ATOM	2418	CA	LYS	C	68	11.140	2.100	-33.900	1.00	33.17	C	C
	ATOM	2419	C	LYS	C	68	12.294	2.425	-32.959	1.00	36.81	C	C
	ATOM	2420	O	LYS	C	68	12.152	3.226	-32.032	1.00	36.59	C	O
	ATOM	2421	CB	LYS	C	68	10.362	0.882	-33.394	1.00	35.82	C	C
	ATOM	2422	CG	LYS	C	68	9.523	1.146	-32.148	1.00	38.59	C	C
	ATOM	2423	CD	LYS	C	68	8.716	-0.082	-31.741	1.00	36.40	C	C
35	ATOM	2424	CE	LYS	C	68	7.671	0.265	-30.686	1.00	34.03	C	C
	ATOM	2425	NZ	LYS	C	68	6.999	-0.939	-30.118	1.00	38.36	C	N
	ATOM	2426	N	TYR	C	69	13.442	1.804	-33.212	1.00	40.52	C	N
	ATOM	2427	CA	TYR	C	69	14.630	2.003	-32.387	1.00	42.48	C	C
	ATOM	2428	C	TYR	C	69	15.267	3.372	-32.615	1.00	43.40	C	C
	ATOM	2429	O	TYR	C	69	15.696	4.030	-31.666	1.00	39.36	C	O
40	ATOM	2430	CB	TYR	C	69	15.657	0.900	-32.658	1.00	34.93	C	C
	ATOM	2431	CG	TYR	C	69	16.992	1.127	-31.984	1.00	29.50	C	C
	ATOM	2432	CD1	TYR	C	69	17.206	0.731	-30.671	1.00	30.62	C	C
	ATOM	2433	CD2	TYR	C	69	18.037	1.736	-32.662	1.00	31.05	C	C
	ATOM	2434	CE1	TYR	C	69	18.423	0.936	-30.055	1.00	26.77	C	C
	ATOM	2435	CE2	TYR	C	69	19.258	1.945	-32.053	1.00	28.66	C	C
	ATOM	2436	CZ	TYR	C	69	19.446	1.543	-30.752	1.00	29.65	C	C
45	ATOM	2437	OH	TYR	C	69	20.664	1.754	-30.143	1.00	31.04	C	O
	ATOM	2438	N	THR	C	70	15.336	3.791	-33.876	1.00	34.09	C	N
	ATOM	2439	CA	THR	C	70	15.916	5.086	-34.214	1.00	40.99	C	C
	ATOM	2440	C	THR	C	70	15.029	6.237	-33.744	1.00	42.40	C	C
	ATOM	2441	O	THR	C	70	15.524	7.234	-33.212	1.00	46.32	C	O
	ATOM	2442	CB	THR	C	70	16.226	5.215	-35.726	1.00	38.56	C	C
50	ATOM	2443	OG1	THR	C	70	15.097	4.777	-36.493	1.00	53.43	C	O
	ATOM	2444	CG2	THR	C	70	17.437	4.362	-36.097	1.00	38.86	C	C
	ATOM	2445	N	GLU	C	71	13.719	6.091	-33.924	1.00	65.54	C	N

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	2446	CA	GLU	C	71	12.772	7.104	-33.465	1.00	76.80	C	C
	ATOM	2447	C	GLU	C	71	12.743	7.167	-31.940	1.00	70.78	C	C
	ATOM	2448	O	GLU	C	71	12.413	8.200	-31.358	1.00	75.57	C	C
	ATOM	2449	CB	GLU	C	71	11.359	6.816	-33.992	1.00	72.64	C	C
5	ATOM	2450	CG	GLU	C	71	11.274	6.464	-35.473	1.00	80.52	C	C
	ATOM	2451	CD	GLU	C	71	11.482	7.652	-36.391	1.00	84.86	C	C
	ATOM	2452	OE1	GLU	C	71	11.645	8.782	-35.883	1.00	91.87	C	C
	ATOM	2453	OE2	GLU	C	71	11.478	7.453	-37.625	1.00	77.75	C	C
	ATOM	2454	N	TYR	C	72	13.090	6.054	-31.301	1.00	47.88	C	C
	ATOM	2455	CA	TYR	C	72	12.996	5.936	-29.849	1.00	46.60	C	C
10	ATOM	2456	C	TYR	C	72	13.701	7.082	-29.129	1.00	43.98	C	C
	ATOM	2457	O	TYR	C	72	13.248	7.533	-28.074	1.00	41.36	C	C
	ATOM	2458	CB	TYR	C	72	13.559	4.591	-29.384	1.00	42.97	C	C
	ATOM	2459	CG	TYR	C	72	13.130	4.183	-27.989	1.00	39.81	C	C
	ATOM	2460	CD1	TYR	C	72	11.898	3.577	-27.769	1.00	34.15	C	C
	ATOM	2461	CD2	TYR	C	72	13.960	4.398	-26.892	1.00	42.58	C	C
	ATOM	2462	CE1	TYR	C	72	11.500	3.195	-26.496	1.00	33.00	C	C
15	ATOM	2463	CE2	TYR	C	72	13.574	4.019	-25.614	1.00	37.42	C	C
	ATOM	2464	CZ	TYR	C	72	12.342	3.417	-25.423	1.00	41.04	C	C
	ATOM	2465	OH	TYR	C	72	11.949	3.037	-24.156	1.00	37.34	C	C
	TER												
	ATOM	2466	N	GLY	D	2	11.562	-26.613	-16.682	1.00	44.76	D	N
	ATOM	2467	CA	GLY	D	2	10.788	-26.142	-15.547	1.00	50.33	D	C
20	ATOM	2468	C	GLY	D	2	10.001	-27.255	-14.883	1.00	52.81	D	C
	ATOM	2469	O	GLY	D	2	10.106	-28.416	-15.283	1.00	48.43	D	C
	ATOM	2470	N	ARG	D	3	9.213	-26.906	-13.868	1.00	33.83	D	N
	ATOM	2471	CA	ARG	D	3	8.433	-27.898	-13.132	1.00	35.82	D	C
	ATOM	2472	C	ARG	D	3	7.466	-28.629	-14.056	1.00	38.35	D	C
	ATOM	2473	O	ARG	D	3	7.232	-29.830	-13.909	1.00	42.90	D	C
25	ATOM	2474	CB	ARG	D	3	7.679	-27.246	-11.973	1.00	36.26	D	C
	ATOM	2475	CG	ARG	D	3	8.573	-26.827	-10.813	1.00	38.60	D	C
	ATOM	2476	CD	ARG	D	3	9.475	-27.974	-10.376	1.00	41.15	D	C
	ATOM	2477	NE	ARG	D	3	10.365	-27.594	-9.283	1.00	37.71	D	N
	ATOM	2478	CZ	ARG	D	3	10.010	-27.581	-8.002	1.00	43.27	D	C
	ATOM	2479	NH1	ARG	D	3	8.777	-27.919	-7.647	1.00	32.47	D	N
	ATOM	2480	NH2	ARG	D	3	10.890	-27.223	-7.076	1.00	42.72	D	N
30	ATOM	2481	N	LYS	D	4	6.907	-27.891	-15.007	1.00	31.39	D	N
	ATOM	2482	CA	LYS	D	4	6.073	-28.468	-16.048	1.00	31.49	D	C
	ATOM	2483	C	LYS	D	4	6.503	-27.912	-17.394	1.00	35.40	D	C
	ATOM	2484	O	LYS	D	4	6.887	-26.745	-17.500	1.00	30.53	D	C
	ATOM	2485	CB	LYS	D	4	4.598	-28.134	-15.815	1.00	34.27	D	C
	ATOM	2486	CG	LYS	D	4	3.970	-28.821	-14.615	1.00	38.44	D	C
35	ATOM	2487	CD	LYS	D	4	2.695	-28.101	-14.200	1.00	34.29	D	C
	ATOM	2488	CE	LYS	D	4	2.224	-28.546	-12.829	1.00	46.09	D	C
	ATOM	2489	NZ	LYS	D	4	1.259	-27.570	-12.237	1.00	50.05	D	N
	ATOM	2490	N	LYS	D	5	6.449	-28.751	-18.421	1.00	40.77	D	N
	ATOM	2491	CA	LYS	D	5	6.620	-28.270	-19.779	1.00	38.60	D	C
	ATOM	2492	C	LYS	D	5	5.462	-27.339	-20.087	1.00	40.52	D	C
40	ATOM	2493	O	LYS	D	5	4.311	-27.649	-19.774	1.00	41.68	D	C
	ATOM	2494	CB	LYS	D	5	6.630	-29.431	-20.776	1.00	36.17	D	C
	ATOM	2495	CG	LYS	D	5	6.437	-28.994	-22.224	1.00	41.05	D	C
	ATOM	2496	CD	LYS	D	5	6.857	-30.075	-23.210	1.00	37.55	D	C
	ATOM	2497	CE	LYS	D	5	6.782	-29.563	-24.640	1.00	46.97	D	C
	ATOM	2498	NZ	LYS	D	5	7.086	-30.620	-25.646	1.00	53.39	D	N
	ATOM	2499	N	ILE	D	6	5.765	-26.189	-20.678	1.00	41.72	D	N
45	ATOM	2500	CA	ILE	D	6	4.721	-25.288	-21.141	1.00	41.31	D	C
	ATOM	2501	C	ILE	D	6	4.618	-25.333	-22.655	1.00	47.16	D	C
	ATOM	2502	O	ILE	D	6	5.421	-25.980	-23.331	1.00	45.51	D	C
	ATOM	2503	CB	ILE	D	6	4.988	-23.837	-20.726	1.00	45.87	D	C
	ATOM	2504	CG1	ILE	D	6	6.267	-23.317	-21.388	1.00	43.98	D	C
	ATOM	2505	CG2	ILE	D	6	5.053	-23.716	-19.210	1.00	49.90	D	C
50	ATOM	2506	CD1	ILE	D	6	6.495	-21.833	-21.180	1.00	41.94	D	C
	ATOM	2507	N	GLN	D	7	3.617	-24.645	-23.184	1.00	39.50	D	N

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	2508	CA	GLN	D	7	3.496	-24.480	-24.619	1.00	40.81	D	C
	ATOM	2509	C	GLN	D	7	3.747	-23.028	-24.966	1.00	37.12	D	C
	ATOM	2510	O	GLN	D	7	3.531	-22.138	-24.145	1.00	37.06	D	O
	ATOM	2511	CB	GLN	D	7	2.122	-24.930	-25.117	1.00	50.71	D	C
5	ATOM	2512	CG	GLN	D	7	2.064	-26.395	-25.528	1.00	48.43	D	C
	ATOM	2513	CD	GLN	D	7	2.945	-26.703	-26.734	1.00	65.84	D	C
	ATOM	2514	OE1	GLN	D	7	3.680	-25.840	-27.223	1.00	69.18	D	O
	ATOM	2515	NE2	GLN	D	7	2.870	-27.940	-27.220	1.00	68.00	D	N
	ATOM	2516	N	ILE	D	8	4.214	-22.794	-26.185	1.00	28.04	D	N
	ATOM	2517	CA	ILE	D	8	4.606	-21.461	-26.605	1.00	23.21	D	C
10	ATOM	2518	C	ILE	D	8	3.411	-20.664	-27.112	1.00	26.07	D	C
	ATOM	2519	O	ILE	D	8	3.090	-20.678	-28.299	1.00	25.34	D	O
	ATOM	2520	CB	ILE	D	8	5.734	-21.519	-27.662	1.00	19.94	D	C
	ATOM	2521	CG1	ILE	D	8	6.967	-22.203	-27.066	1.00	20.05	D	C
	ATOM	2522	CG2	ILE	D	8	6.100	-20.128	-28.149	1.00	17.49	D	C
	ATOM	2523	CD1	ILE	D	8	7.431	-21.586	-25.758	1.00	19.55	D	C
15	ATOM	2524	N	THR	D	9	2.746	-19.978	-26.190	1.00	29.37	D	N
	ATOM	2525	CA	THR	D	9	1.671	-19.059	-26.540	1.00	29.79	D	C
	ATOM	2526	C	THR	D	9	1.665	-17.890	-25.555	1.00	26.00	D	C
	ATOM	2527	O	THR	D	9	2.156	-18.019	-24.433	1.00	29.33	D	O
	ATOM	2528	CB	THR	D	9	0.297	-19.768	-26.584	1.00	36.05	D	C
	ATOM	2529	OG1	THR	D	9	-0.702	-18.862	-27.077	1.00	37.90	D	O
	ATOM	2530	CG2	THR	D	9	-0.098	-20.291	-25.203	1.00	27.70	D	C
20	ATOM	2531	N	ARG	D	10	1.130	-16.751	-25.991	1.00	23.06	D	N
	ATOM	2532	CA	ARG	D	10	1.156	-15.516	-25.206	1.00	27.80	D	C
	ATOM	2533	C	ARG	D	10	0.578	-15.685	-23.805	1.00	27.06	D	C
	ATOM	2534	O	ARG	D	10	-0.579	-16.057	-23.644	1.00	29.74	D	O
	ATOM	2535	CB	ARG	D	10	0.411	-14.401	-25.943	1.00	26.90	D	C
	ATOM	2536	CG	ARG	D	10	0.455	-13.045	-25.259	1.00	27.50	D	C
25	ATOM	2537	CD	ARG	D	10	-0.540	-12.091	-25.907	1.00	30.44	D	C
	ATOM	2538	NE	ARG	D	10	-0.591	-10.785	-25.255	1.00	44.07	D	N
	ATOM	2539	CZ	ARG	D	10	-1.163	-10.559	-24.076	1.00	41.22	D	C
	ATOM	2540	NH1	ARG	D	10	-1.722	-11.559	-23.409	1.00	42.54	D	N
	ATOM	2541	NH2	ARG	D	10	-1.170	-9.337	-23.559	1.00	34.81	D	N
	ATOM	2542	N	ILE	D	11	1.400	-15.412	-22.799	1.00	19.71	D	N
30	ATOM	2543	CA	ILE	D	11	0.982	-15.491	-21.405	1.00	20.19	D	C
	ATOM	2544	C	ILE	D	11	-0.007	-14.372	-21.096	1.00	26.44	D	C
	ATOM	2545	O	ILE	D	11	0.301	-13.192	-21.265	1.00	24.69	D	O
	ATOM	2546	CB	ILE	D	11	2.192	-15.388	-20.463	1.00	21.36	D	C
	ATOM	2547	CG1	ILE	D	11	3.143	-16.564	-20.704	1.00	16.61	D	C
	ATOM	2548	CG2	ILE	D	11	1.740	-15.337	-19.013	1.00	19.56	D	C
35	ATOM	2549	CD1	ILE	D	11	4.479	-16.424	-20.027	1.00	18.65	D	C
	ATOM	2550	N	MET	D	12	-1.198	-14.753	-20.651	1.00	27.99	D	N
	ATOM	2551	CA	MET	D	12	-2.297	-13.806	-20.503	1.00	30.35	D	C
	ATOM	2552	C	MET	D	12	-2.204	-12.994	-19.216	1.00	36.56	D	C
	ATOM	2553	O	MET	D	12	-2.780	-11.910	-19.122	1.00	31.16	D	O
	ATOM	2554	CB	MET	D	12	-3.644	-14.535	-20.576	1.00	30.86	D	C
40	ATOM	2555	CG	MET	D	12	-3.858	-15.321	-21.870	1.00	35.87	D	C
	ATOM	2556	SD	MET	D	12	-3.790	-14.291	-23.356	1.00	41.14	D	S
	ATOM	2557	CE	MET	D	12	-5.282	-13.311	-23.140	1.00	28.21	D	C
	ATOM	2558	N	ASP	D	13	-1.483	-13.521	-18.231	1.00	43.22	D	N
	ATOM	2559	CA	ASP	D	13	-1.325	-12.844	-16.948	1.00	44.34	D	C
	ATOM	2560	C	ASP	D	13	-0.190	-11.830	-17.006	1.00	46.62	D	C
	ATOM	2561	O	ASP	D	13	0.960	-12.195	-17.240	1.00	41.87	D	O
45	ATOM	2562	CB	ASP	D	13	-1.051	-13.860	-15.836	1.00	44.62	D	C
	ATOM	2563	CG	ASP	D	13	-0.742	-13.200	-14.501	1.00	64.34	D	C
	ATOM	2564	OD1	ASP	D	13	-1.403	-12.192	-14.165	1.00	63.68	D	O
	ATOM	2565	OD2	ASP	D	13	0.156	-13.692	-13.783	1.00	61.32	D	O
	ATOM	2566	N	GLU	D	14	-0.517	-10.560	-16.793	1.00	25.49	D	N
	ATOM	2567	CA	GLU	D	14	0.485	-9.499	-16.775	1.00	27.06	D	C
60	ATOM	2568	C	GLU	D	14	1.566	-9.766	-15.735	1.00	32.28	D	C
	ATOM	2569	O	GLU	D	14	2.706	-9.342	-15.893	1.00	28.83	D	O
	ATOM	2570	CB	GLU	D	14	-0.163	-8.142	-16.485	1.00	25.86	D	C

65

ES 2 622 148 T3

	ATOM	2571	CG	GLU	D	14	0.825	-6.995	-16.330	1.00	32.28	D	C
	ATOM	2572	CD	GLU	D	14	0.144	-5.671	-16.005	1.00	57.66	D	C
	ATOM	2573	OE1	GLU	D	14	-0.716	-5.641	-15.094	1.00	62.11	D	O
	ATOM	2574	OE2	GLU	D	14	0.475	-4.657	-16.659	1.00	50.25	D	O
5	ATOM	2575	N	ARG	D	15	1.208	-10.467	-14.667	1.00	43.07	D	N
	ATOM	2576	CA	ARG	D	15	2.156	-10.710	-13.590	1.00	36.63	D	C
	ATOM	2577	C	ARG	D	15	3.201	-11.745	-13.987	1.00	31.76	D	C
	ATOM	2578	O	ARG	D	15	4.397	-11.465	-13.948	1.00	27.80	D	O
	ATOM	2579	CB	ARG	D	15	1.435	-11.130	-12.309	1.00	44.69	D	C
	ATOM	2580	CG	ARG	D	15	2.312	-11.052	-11.080	1.00	50.57	D	C
10	ATOM	2581	CD	ARG	D	15	1.567	-10.443	-9.904	1.00	58.18	D	C
	ATOM	2582	NE	ARG	D	15	2.426	-9.509	-9.180	1.00	64.06	D	N
	ATOM	2583	CZ	ARG	D	15	2.457	-8.198	-9.402	1.00	66.22	D	C
	ATOM	2584	NH1	ARG	D	15	1.665	-7.659	-10.322	1.00	71.07	D	N
	ATOM	2585	NH2	ARG	D	15	3.277	-7.422	-8.702	1.00	44.62	D	N
	ATOM	2586	N	ASN	D	16	2.748	-12.937	-14.372	1.00	36.62	D	N
	ATOM	2587	CA	ASN	D	16	3.664	-13.988	-14.798	1.00	31.52	D	C
15	ATOM	2588	C	ASN	D	16	4.335	-13.633	-16.120	1.00	28.43	D	C
	ATOM	2589	O	ASN	D	16	5.345	-14.225	-16.487	1.00	29.39	D	O
	ATOM	2590	CB	ASN	D	16	2.957	-15.347	-14.911	1.00	36.44	D	C
	ATOM	2591	CG	ASN	D	16	3.906	-16.472	-15.369	1.00	46.78	D	C
	ATOM	2592	OD1	ASN	D	16	5.005	-16.634	-14.831	1.00	29.58	D	O
	ATOM	2593	ND2	ASN	D	16	3.474	-17.251	-16.364	1.00	33.15	D	N
20	ATOM	2594	N	ARG	D	17	3.777	-12.666	-16.838	1.00	20.99	D	N
	ATOM	2595	CA	ARG	D	17	4.361	-12.290	-18.114	1.00	24.96	D	C
	ATOM	2596	C	ARG	D	17	5.567	-11.391	-17.900	1.00	26.75	D	C
	ATOM	2597	O	ARG	D	17	6.542	-11.461	-18.648	1.00	27.52	D	O
	ATOM	2598	CB	ARG	D	17	3.344	-11.615	-19.034	1.00	23.69	D	C
	ATOM	2599	CG	ARG	D	17	3.897	-11.348	-20.427	1.00	23.50	D	C
25	ATOM	2600	CD	ARG	D	17	2.832	-10.841	-21.394	1.00	25.68	D	C
	ATOM	2601	NE	ARG	D	17	2.242	-9.593	-20.931	1.00	32.21	D	N
	ATOM	2602	CZ	ARG	D	17	0.991	-9.472	-20.502	1.00	33.52	D	C
	ATOM	2603	NH1	ARG	D	17	0.179	-10.526	-20.491	1.00	26.29	D	N
	ATOM	2604	NH2	ARG	D	17	0.552	-8.290	-20.091	1.00	33.61	D	N
	ATOM	2605	N	GLN	D	18	5.501	-10.545	-16.878	1.00	32.30	D	N
	ATOM	2606	CA	GLN	D	18	6.627	-9.685	-16.549	1.00	33.39	D	C
30	ATOM	2607	C	GLN	D	18	7.768	-10.507	-15.957	1.00	28.83	D	C
	ATOM	2608	O	GLN	D	18	8.935	-10.301	-16.298	1.00	26.19	D	O
	ATOM	2609	CB	GLN	D	18	6.205	-8.574	-15.583	1.00	32.25	D	C
	ATOM	2610	CG	GLN	D	18	7.356	-7.676	-15.135	1.00	32.58	D	C
	ATOM	2611	CD	GLN	D	18	8.132	-7.084	-16.303	1.00	36.60	D	C
	ATOM	2612	OE1	GLN	D	18	7.694	-7.142	-17.453	1.00	41.80	D	O
35	ATOM	2613	NE2	GLN	D	18	9.291	-6.504	-16.008	1.00	46.29	D	N
	ATOM	2614	N	VAL	D	19	7.415	-11.444	-15.078	1.00	21.98	D	N
	ATOM	2615	CA	VAL	D	19	8.385	-12.348	-14.470	1.00	25.53	D	C
	ATOM	2616	C	VAL	D	19	9.081	-13.228	-15.514	1.00	26.27	D	C
	ATOM	2617	O	VAL	D	19	10.310	-13.331	-15.540	1.00	27.24	D	O
	ATOM	2618	CB	VAL	D	19	7.719	-13.250	-13.421	1.00	24.87	D	C
40	ATOM	2619	CG1	VAL	D	19	8.645	-14.396	-13.040	1.00	25.36	D	C
	ATOM	2620	CG2	VAL	D	19	7.335	-12.436	-12.203	1.00	28.33	D	C
	ATOM	2621	N	THR	D	20	8.293	-13.860	-16.376	1.00	28.30	D	N
	ATOM	2622	CA	THR	D	20	8.858	-14.702	-17.421	1.00	25.46	D	C
	ATOM	2623	C	THR	D	20	9.730	-13.875	-18.356	1.00	27.14	D	C
	ATOM	2624	O	THR	D	20	10.819	-14.298	-18.740	1.00	23.40	D	O
45	ATOM	2625	CB	THR	D	20	7.770	-15.430	-18.210	1.00	27.19	D	C
	ATOM	2626	OG1	THR	D	20	7.211	-16.461	-17.388	1.00	29.35	D	O
	ATOM	2627	CG2	THR	D	20	8.353	-16.058	-19.471	1.00	24.16	D	C
	ATOM	2628	N	PHE	D	21	9.260	-12.684	-18.703	1.00	21.66	D	N
	ATOM	2629	CA	PHE	D	21	10.046	-11.782	-19.539	1.00	21.40	D	C
	ATOM	2630	C	PHE	D	21	11.423	-11.454	-18.939	1.00	18.44	D	C
	ATOM	2631	O	PHE	D	21	12.421	-11.444	-19.654	1.00	19.17	D	O
50	ATOM	2632	CB	PHE	D	21	9.274	-10.492	-19.831	1.00	18.91	D	C
	ATOM	2633	CG	PHE	D	21	10.107	-9.427	-20.486	1.00	19.09	D	C

ES 2 622 148 T3

	ATOM	2634	CD1	PHE	D	21	10.249	-9.389	-21.862	1.00	16.77	D	C
	ATOM	2635	CD2	PHE	D	21	10.753	-8.466	-19.724	1.00	19.35	D	C
	ATOM	2636	CE1	PHE	D	21	11.016	-8.413	-22.474	1.00	19.96	D	C
	ATOM	2637	CE2	PHE	D	21	11.525	-7.482	-20.327	1.00	21.51	D	C
5	ATOM	2638	CZ	PHE	D	21	11.657	-7.454	-21.703	1.00	27.86	D	C
	ATOM	2639	N	THR	D	22	11.474	-11.182	-17.638	1.00	21.93	D	C
	ATOM	2640	CA	THR	D	22	12.739	-10.847	-16.984	1.00	20.58	D	C
	ATOM	2641	C	THR	D	22	13.703	-12.041	-16.949	1.00	19.47	D	C
	ATOM	2642	O	THR	D	22	14.895	-11.893	-17.229	1.00	20.26	D	C
	ATOM	2643	CB	THR	D	22	12.537	-10.271	-15.544	1.00	24.22	D	C
10	ATOM	2644	OG1	THR	D	22	11.881	-8.995	-15.610	1.00	23.73	D	C
	ATOM	2645	CG2	THR	D	22	13.871	-10.089	-14.852	1.00	15.77	D	C
	ATOM	2646	N	LYS	D	23	13.194	-13.220	-16.607	1.00	17.92	D	C
	ATOM	2647	CA	LYS	D	23	14.027	-14.418	-16.621	1.00	19.68	D	C
	ATOM	2648	C	LYS	D	23	14.579	-14.696	-18.021	1.00	18.83	D	C
	ATOM	2649	O	LYS	D	23	15.793	-14.760	-18.214	1.00	18.51	D	C
	ATOM	2650	CB	LYS	D	23	13.256	-15.639	-16.108	1.00	21.03	D	C
15	ATOM	2651	CG	LYS	D	23	12.993	-15.645	-14.606	1.00	27.11	D	C
	ATOM	2652	CD	LYS	D	23	12.078	-16.812	-14.227	1.00	29.06	D	C
	ATOM	2653	CE	LYS	D	23	11.843	-16.871	-12.728	1.00	28.46	D	C
	ATOM	2654	NZ	LYS	D	23	10.620	-17.648	-12.375	1.00	33.25	D	C
	ATOM	2655	N	ARG	D	24	13.685	-14.848	-18.994	1.00	17.07	D	C
	ATOM	2656	CA	ARG	D	24	14.081	-15.213	-20.359	1.00	17.05	D	C
20	ATOM	2657	C	ARG	D	24	14.898	-14.148	-21.099	1.00	19.13	D	C
	ATOM	2658	O	ARG	D	24	15.738	-14.494	-21.936	1.00	16.57	D	C
	ATOM	2659	CB	ARG	D	24	12.868	-15.641	-21.190	1.00	14.08	D	C
	ATOM	2660	CG	ARG	D	24	12.442	-17.094	-20.962	1.00	15.74	D	C
	ATOM	2661	CD	ARG	D	24	11.183	-17.438	-21.750	1.00	15.25	D	C
	ATOM	2662	NE	ARG	D	24	10.793	-18.841	-21.593	1.00	16.71	D	C
25	ATOM	2663	CZ	ARG	D	24	11.206	-19.831	-22.384	1.00	19.10	D	C
	ATOM	2664	NH1	ARG	D	24	12.030	-19.590	-23.399	1.00	16.99	D	C
	ATOM	2665	NH2	ARG	D	24	10.799	-21.069	-22.159	1.00	17.86	D	C
	ATOM	2666	N	LYS	D	25	14.673	-12.867	-20.794	1.00	22.27	D	C
	ATOM	2667	CA	LYS	D	25	15.468	-11.798	-21.413	1.00	22.31	D	C
	ATOM	2668	C	LYS	D	25	16.932	-11.926	-21.021	1.00	21.68	D	C
30	ATOM	2669	O	LYS	D	25	17.822	-11.822	-21.854	1.00	22.43	D	C
	ATOM	2670	CB	LYS	D	25	14.962	-10.409	-21.021	1.00	26.53	D	C
	ATOM	2671	CG	LYS	D	25	15.930	-9.285	-21.404	1.00	22.70	D	C
	ATOM	2672	CD	LYS	D	25	15.244	-7.918	-21.425	1.00	26.14	D	C
	ATOM	2673	CE	LYS	D	25	14.832	-7.453	-20.022	1.00	29.54	D	C
	ATOM	2674	NZ	LYS	D	25	15.996	-7.018	-19.195	1.00	23.97	D	C
	ATOM	2675	N	PHE	D	26	17.164	-12.143	-19.735	1.00	18.14	D	C
35	ATOM	2676	CA	PHE	D	26	18.496	-12.396	-19.217	1.00	18.95	D	C
	ATOM	2677	C	PHE	D	26	19.113	-13.614	-19.920	1.00	20.89	D	C
	ATOM	2678	O	PHE	D	26	20.260	-13.576	-20.362	1.00	22.41	D	C
	ATOM	2679	CB	PHE	D	26	18.418	-12.620	-17.704	1.00	19.28	D	C
	ATOM	2680	CG	PHE	D	26	19.745	-12.842	-17.052	1.00	23.11	D	C
	ATOM	2681	CD1	PHE	D	26	20.424	-11.786	-16.458	1.00	27.39	D	C
40	ATOM	2682	CD2	PHE	D	26	20.310	-14.106	-17.015	1.00	20.31	D	C
	ATOM	2683	CE1	PHE	D	26	21.653	-11.985	-15.845	1.00	27.22	D	C
	ATOM	2684	CE2	PHE	D	26	21.540	-14.313	-16.404	1.00	27.35	D	C
	ATOM	2685	CZ	PHE	D	26	22.211	-13.250	-15.818	1.00	25.37	D	C
	ATOM	2686	N	GLY	D	27	18.338	-14.688	-20.029	1.00	26.49	D	C
	ATOM	2687	CA	GLY	D	27	18.785	-15.895	-20.699	1.00	25.22	D	C
45	ATOM	2688	C	GLY	D	27	19.100	-15.689	-22.168	1.00	24.07	D	C
	ATOM	2689	O	GLY	D	27	20.000	-16.328	-22.710	1.00	22.92	D	C
	ATOM	2690	N	LEU	D	28	18.358	-14.800	-22.820	1.00	19.89	D	C
	ATOM	2691	CA	LEU	D	28	18.568	-14.540	-24.243	1.00	20.40	D	C
	ATOM	2692	C	LEU	D	28	19.843	-13.731	-24.480	1.00	20.08	D	C
	ATOM	2693	O	LEU	D	28	20.624	-14.034	-25.380	1.00	17.81	D	C
	ATOM	2694	CB	LEU	D	28	17.362	-13.822	-24.851	1.00	19.92	D	C
50	ATOM	2695	CG	LEU	D	28	17.417	-13.605	-26.370	1.00	19.33	D	C
	ATOM	2696	CD1	LEU	D	28	17.456	-14.923	-27.104	1.00	17.21	D	C

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	2697	CD2	LEU	D	28	-16.237	-12.763	-26.841	1.00	18.71	D	C
	ATOM	2698	N	MET	D	29	20.054	-12.707	-23.659	1.00	23.68	D	N
	ATOM	2699	CA	MET	D	29	21.264	-11.897	-23.748	1.00	23.30	D	C
	ATOM	2700	C	MET	D	29	22.492	-12.725	-23.396	1.00	21.30	D	C
5	ATOM	2701	O	MET	D	29	23.542	-12.574	-24.001	1.00	21.35	D	O
	ATOM	2702	CB	MET	D	29	21.173	-10.677	-22.828	1.00	24.49	D	C
	ATOM	2703	CG	MET	D	29	20.074	-9.685	-23.197	1.00	24.02	D	C
	ATOM	2704	SD	MET	D	29	20.345	-8.057	-22.447	1.00	28.67	D	S
	ATOM	2705	CE	MET	D	29	18.943	-7.151	-23.109	1.00	29.13	D	C
	ATOM	2706	N	LYS	D	30	22.358	-13.603	-22.411	1.00	20.43	D	N
10	ATOM	2707	CA	LYS	D	30	23.473	-14.454	-22.016	1.00	22.74	D	C
	ATOM	2708	C	LYS	D	30	23.931	-15.339	-23.180	1.00	21.49	D	C
	ATOM	2709	O	LYS	D	30	25.126	-15.417	-23.474	1.00	22.26	D	O
	ATOM	2710	CB	LYS	D	30	23.117	-15.300	-20.791	1.00	22.13	D	C
	ATOM	2711	CG	LYS	D	30	24.277	-16.134	-20.270	1.00	30.47	D	C
	ATOM	2712	CD	LYS	D	30	23.915	-16.879	-18.989	1.00	29.56	D	C
	ATOM	2713	CE	LYS	D	30	25.042	-17.812	-18.567	1.00	31.49	D	C
15	ATOM	2714	NZ	LYS	D	30	24.611	-18.830	-17.568	1.00	32.20	D	N
	ATOM	2715	N	LYS	D	31	22.983	-15.992	-23.850	1.00	17.89	D	N
	ATOM	2716	CA	LYS	D	31	23.327	-16.821	-25.010	1.00	19.32	D	C
	ATOM	2717	C	LYS	D	31	23.835	-16.001	-26.200	1.00	16.48	D	C
	ATOM	2718	O	LYS	D	31	24.718	-16.442	-26.927	1.00	18.91	D	O
	ATOM	2719	CB	LYS	D	31	22.169	-17.749	-25.403	1.00	16.34	D	C
20	ATOM	2720	CG	LYS	D	31	22.072	-18.956	-24.485	1.00	15.46	D	C
	ATOM	2721	CD	LYS	D	31	20.927	-19.876	-24.834	1.00	21.61	D	C
	ATOM	2722	CE	LYS	D	31	20.909	-21.083	-23.899	1.00	21.65	D	C
	ATOM	2723	NZ	LYS	D	31	22.219	-21.804	-23.873	1.00	22.50	D	N
	ATOM	2724	N	ALA	D	32	23.294	-14.801	-26.380	1.00	12.86	D	N
	ATOM	2725	CA	ALA	D	32	23.778	-13.905	-27.423	1.00	13.63	D	C
25	ATOM	2726	C	ALA	D	32	25.246	-13.545	-27.177	1.00	17.24	D	C
	ATOM	2727	O	ALA	D	32	26.068	-13.598	-28.097	1.00	15.16	D	O
	ATOM	2728	CB	ALA	D	32	22.917	-12.649	-27.494	1.00	13.33	D	C
	ATOM	2729	N	TYR	D	33	25.567	-13.189	-25.931	1.00	20.78	D	N
	ATOM	2730	CA	TYR	D	33	26.941	-12.884	-25.524	1.00	19.80	D	C
	ATOM	2731	C	TYR	D	33	27.907	-14.059	-25.734	1.00	21.73	D	C
	ATOM	2732	O	TYR	D	33	29.020	-13.875	-26.231	1.00	23.12	D	O
30	ATOM	2733	CB	TYR	D	33	26.982	-12.430	-24.053	1.00	25.20	D	C
	ATOM	2734	CG	TYR	D	33	28.347	-12.555	-23.402	1.00	23.34	D	C
	ATOM	2735	CD1	TYR	D	33	29.333	-11.604	-23.627	1.00	25.67	D	C
	ATOM	2736	CD2	TYR	D	33	28.649	-13.629	-22.571	1.00	23.73	D	C
	ATOM	2737	CE1	TYR	D	33	30.585	-11.713	-23.044	1.00	27.58	D	C
	ATOM	2738	CE2	TYR	D	33	29.900	-13.751	-21.983	1.00	23.48	D	C
35	ATOM	2739	CZ	TYR	D	33	30.864	-12.788	-22.223	1.00	27.91	D	C
	ATOM	2740	OH	TYR	D	33	32.112	-12.893	-21.643	1.00	31.14	D	O
	ATOM	2741	N	GLU	D	34	27.485	-15.259	-25.344	1.00	16.30	D	N
	ATOM	2742	CA	GLU	D	34	28.327	-16.447	-25.480	1.00	18.09	D	C
	ATOM	2743	C	GLU	D	34	28.590	-16.796	-26.940	1.00	19.40	D	C
	ATOM	2744	O	GLU	D	34	29.687	-17.243	-27.289	1.00	16.16	D	O
40	ATOM	2745	CB	GLU	D	34	27.713	-17.647	-24.749	1.00	16.91	D	C
	ATOM	2746	CG	GLU	D	34	27.580	-17.446	-23.240	1.00	18.31	D	C
	ATOM	2747	CD	GLU	D	34	27.022	-18.665	-22.526	1.00	24.07	D	C
	ATOM	2748	OE1	GLU	D	34	26.407	-19.524	-23.200	1.00	21.36	D	O
	ATOM	2749	OE2	GLU	D	34	27.194	-18.763	-21.291	1.00	19.79	D	O
	ATOM	2750	N	LEU	D	35	27.594	-16.583	-27.796	1.00	20.14	D	N
	ATOM	2751	CA	LEU	D	35	27.767	-16.883	-29.216	1.00	19.52	D	C
45	ATOM	2752	C	LEU	D	35	28.752	-15.907	-29.858	1.00	19.84	D	C
	ATOM	2753	O	LEU	D	35	29.528	-16.279	-30.740	1.00	21.48	D	O
	ATOM	2754	CB	LEU	D	35	26.432	-16.881	-29.965	1.00	16.57	D	C
	ATOM	2755	CG	LEU	D	35	26.558	-17.224	-31.453	1.00	17.82	D	C
	ATOM	2756	CD1	LEU	D	35	26.909	-18.687	-31.634	1.00	18.16	D	C
	ATOM	2757	CD2	LEU	D	35	25.292	-16.887	-32.217	1.00	17.25	D	C
50	ATOM	2758	N	SER	D	36	28.724	-14.660	-29.409	1.00	21.09	D	N
	ATOM	2759	CA	SER	D	36	29.663	-13.664	-29.913	1.00	30.15	D	C

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	2760	C	SER	D	36	31.111	-14.016	-29.541	1.00	25.03	D	C
	ATOM	2761	O	SER	D	36	32.021	-13.892	-30.356	1.00	27.24	D	O
	ATOM	2762	CB	SER	D	36	29.302	-12.273	-29.389	1.00	26.99	D	O
	ATOM	2763	OG	SER	D	36	30.134	-11.289	-29.975	1.00	30.97	D	C
5	ATOM	2764	N	VAL	D	37	31.312	-14.466	-28.308	1.00	20.84	D	N
	ATOM	2765	CA	VAL	D	37	32.641	-14.814	-27.827	1.00	21.81	D	C
	ATOM	2766	C	VAL	D	37	33.133	-16.126	-28.435	1.00	22.28	D	C
	ATOM	2767	O	VAL	D	37	34.225	-16.187	-29.000	1.00	22.33	D	O
	ATOM	2768	CB	VAL	D	37	32.672	-14.916	-26.286	1.00	21.65	D	C
	ATOM	2769	CG1	VAL	D	37	33.953	-15.589	-25.815	1.00	17.21	D	C
10	ATOM	2770	CG2	VAL	D	37	32.524	-13.535	-25.661	1.00	22.60	D	C
	ATOM	2771	N	LEU	D	38	32.324	-17.174	-28.313	1.00	26.55	D	N
	ATOM	2772	CA	LEU	D	38	32.696	-18.493	-28.808	1.00	26.12	D	C
	ATOM	2773	C	LEU	D	38	33.008	-18.494	-30.302	1.00	26.33	D	C
	ATOM	2774	O	LEU	D	38	33.987	-19.104	-30.733	1.00	26.16	D	O
	ATOM	2775	CB	LEU	D	38	31.584	-19.508	-28.529	1.00	24.58	D	C
	ATOM	2776	CG	LEU	D	38	31.256	-19.849	-27.078	1.00	23.98	D	C
15	ATOM	2777	CD1	LEU	D	38	29.929	-20.597	-27.006	1.00	20.12	D	C
	ATOM	2778	CD2	LEU	D	38	32.379	-20.656	-26.435	1.00	21.85	D	C
	ATOM	2779	N	CYS	D	39	32.173	-17.822	-31.090	1.00	17.78	D	N
	ATOM	2780	CA	CYS	D	39	32.296	-17.907	-32.544	1.00	22.24	D	C
	ATOM	2781	C	CYS	D	39	32.771	-16.616	-33.215	1.00	21.51	D	C
	ATOM	2782	O	CYS	D	39	32.801	-16.523	-34.442	1.00	24.66	D	O
20	ATOM	2783	CB	CYS	D	39	30.979	-18.382	-33.166	1.00	16.09	D	C
	ATOM	2784	SG	CYS	D	39	30.384	-19.924	-32.459	1.00	19.92	D	S
	ATOM	2785	N	ASP	D	40	33.142	-15.623	-32.418	1.00	28.98	D	N
	ATOM	2786	CA	ASP	D	40	33.704	-14.402	-32.978	1.00	34.97	D	C
	ATOM	2787	C	ASP	D	40	32.764	-13.804	-34.019	1.00	34.35	D	C
	ATOM	2788	O	ASP	D	40	33.042	-13.863	-35.217	1.00	31.75	D	O
25	ATOM	2789	CB	ASP	D	40	35.063	-14.706	-33.620	1.00	30.63	D	C
	ATOM	2790	CG	ASP	D	40	35.796	-13.455	-34.078	1.00	38.54	D	C
	ATOM	2791	OD1	ASP	D	40	35.416	-12.338	-33.662	1.00	41.19	D	O
	ATOM	2792	OD2	ASP	D	40	36.764	-13.595	-34.859	1.00	49.72	D	O
	ATOM	2793	N	CYS	D	41	31.652	-13.233	-33.567	1.00	30.83	D	N
	ATOM	2794	CA	CYS	D	41	30.724	-12.582	-34.485	1.00	35.32	D	C
	ATOM	2795	C	CYS	D	41	30.102	-11.300	-33.926	1.00	33.52	D	C
30	ATOM	2796	O	CYS	D	41	29.998	-11.126	-32.715	1.00	33.59	D	O
	ATOM	2797	CB	CYS	D	41	29.642	-13.562	-34.953	1.00	32.70	D	C
	ATOM	2798	SG	CYS	D	41	29.124	-14.785	-33.747	1.00	41.68	D	S
	ATOM	2799	N	GLU	D	42	29.723	-10.394	-34.824	1.00	38.03	D	N
	ATOM	2800	CA	GLU	D	42	29.026	-9.173	-34.443	1.00	39.78	D	C
	ATOM	2801	C	GLU	D	42	27.562	-9.498	-34.243	1.00	37.32	D	C
35	ATOM	2802	O	GLU	D	42	26.922	-10.070	-35.125	1.00	38.07	D	O
	ATOM	2803	CB	GLU	D	42	29.129	-8.117	-35.540	1.00	41.70	D	C
	ATOM	2804	CG	GLU	D	42	30.421	-7.341	-35.586	1.00	51.65	D	C
	ATOM	2805	CD	GLU	D	42	30.296	-6.100	-36.446	1.00	52.72	D	C
	ATOM	2806	OE1	GLU	D	42	31.182	-5.870	-37.294	1.00	69.52	D	O
	ATOM	2807	OE2	GLU	D	42	29.301	-5.362	-36.279	1.00	42.59	D	O
40	ATOM	2808	N	ILE	D	43	27.021	-9.121	-33.094	1.00	23.73	D	N
	ATOM	2809	CA	ILE	D	43	25.625	-9.403	-32.817	1.00	23.65	D	C
	ATOM	2810	C	ILE	D	43	24.911	-8.176	-32.283	1.00	22.94	D	C
	ATOM	2811	O	ILE	D	43	25.486	-7.383	-31.541	1.00	24.65	D	O
	ATOM	2812	CB	ILE	D	43	25.473	-10.568	-31.821	1.00	24.33	D	C
	ATOM	2813	CG1	ILE	D	43	26.097	-11.841	-32.402	1.00	21.59	D	C
45	ATOM	2814	CG2	ILE	D	43	24.006	-10.775	-31.462	1.00	17.28	D	C
	ATOM	2815	CD1	ILE	D	43	25.800	-13.090	-31.606	1.00	19.31	D	C
	ATOM	2816	N	ALA	D	44	23.657	-8.015	-32.686	1.00	19.28	D	N
	ATOM	2817	CA	ALA	D	44	22.804	-6.973	-32.132	1.00	19.51	D	C
	ATOM	2818	C	ALA	D	44	21.447	-7.568	-31.789	1.00	17.23	D	C
	ATOM	2819	O	ALA	D	44	20.908	-8.386	-32.530	1.00	19.16	D	O
	ATOM	2820	CB	ALA	D	44	22.657	-5.807	-33.109	1.00	17.11	D	C
50	ATOM	2821	N	LEU	D	45	20.906	-7.150	-30.654	1.00	21.67	D	N
	ATOM	2822	CA	LEU	D	45	19.642	-7.659	-30.167	1.00	18.49	D	C

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	2823	C	LEU	D	45	18.854	-6.492	-29.594	1.00	22.56	D	C
	ATOM	2824	O	LEU	D	45	19.270	-5.884	-28.614	1.00	25.66	D	O
	ATOM	2825	CB	LEU	D	45	19.902	-8.704	-29.080	1.00	20.89	D	C
	ATOM	2826	CG	LEU	D	45	18.716	-9.287	-28.309	1.00	21.08	D	C
5	ATOM	2827	CD1	LEU	D	45	17.745	-9.969	-29.262	1.00	18.48	D	C
	ATOM	2828	CD2	LEU	D	45	19.201	-10.255	-27.229	1.00	15.51	D	C
	ATOM	2829	N	ILE	D	46	17.724	-6.174	-30.215	1.00	30.84	D	N
	ATOM	2830	CA	ILE	D	46	16.851	-5.107	-29.735	1.00	30.74	D	C
	ATOM	2831	C	ILE	D	46	15.512	-5.683	-29.296	1.00	30.19	D	C
	ATOM	2832	O	ILE	D	46	14.876	-6.425	-30.045	1.00	30.65	D	O
10	ATOM	2833	CB	ILE	D	46	16.599	-4.058	-30.832	1.00	32.03	D	C
	ATOM	2834	CG1	ILE	D	46	17.889	-3.301	-31.152	1.00	30.14	D	C
	ATOM	2835	CG2	ILE	D	46	15.507	-3.098	-30.408	1.00	31.39	D	C
	ATOM	2836	CD1	ILE	D	46	17.883	-2.633	-32.510	1.00	33.03	D	C
	ATOM	2837	N	ILE	D	47	15.084	-5.340	-28.087	1.00	26.87	D	N
	ATOM	2838	CA	ILE	D	47	13.849	-5.882	-27.528	1.00	24.21	D	C
	ATOM	2839	C	ILE	D	47	12.950	-4.803	-26.930	1.00	27.15	D	C
15	ATOM	2840	O	ILE	D	47	13.366	-4.063	-26.036	1.00	28.75	D	O
	ATOM	2841	CB	ILE	D	47	14.146	-6.894	-26.406	1.00	27.99	D	C
	ATOM	2842	CG1	ILE	D	47	15.148	-7.952	-26.873	1.00	27.63	D	C
	ATOM	2843	CG2	ILE	D	47	12.851	-7.531	-25.900	1.00	30.34	D	C
	ATOM	2844	CD1	ILE	D	47	15.679	-8.797	-25.742	1.00	24.42	D	C
	ATOM	2845	N	PHE	D	48	11.716	-4.726	-27.413	1.00	25.17	D	N
20	ATOM	2846	CA	PHE	D	48	10.718	-3.837	-26.829	1.00	26.76	D	C
	ATOM	2847	C	PHE	D	48	9.667	-4.690	-26.139	1.00	31.80	D	C
	ATOM	2848	O	PHE	D	48	8.925	-5.404	-26.806	1.00	30.22	D	O
	ATOM	2849	CB	PHE	D	48	10.033	-2.993	-27.908	1.00	26.58	D	C
	ATOM	2850	CG	PHE	D	48	10.962	-2.079	-28.659	1.00	27.99	D	C
	ATOM	2851	CD1	PHE	D	48	11.469	-2.448	-29.895	1.00	25.86	D	C
25	ATOM	2852	CD2	PHE	D	48	11.315	-0.845	-28.136	1.00	29.84	D	C
	ATOM	2853	CE1	PHE	D	48	12.320	-1.603	-30.591	1.00	25.17	D	C
	ATOM	2854	CE2	PHE	D	48	12.161	0.001	-28.828	1.00	29.95	D	C
	ATOM	2855	CZ	PHE	D	48	12.664	-0.380	-30.058	1.00	27.12	D	C
	ATOM	2856	N	ASN	D	49	9.595	-4.619	-24.814	1.00	25.16	D	N
	ATOM	2857	CA	ASN	D	49	8.601	-5.402	-24.084	1.00	29.35	D	C
30	ATOM	2858	C	ASN	D	49	7.180	-4.950	-24.428	1.00	29.70	D	C
	ATOM	2859	O	ASN	D	49	6.995	-4.009	-25.201	1.00	30.49	D	O
	ATOM	2860	CB	ASN	D	49	8.855	-5.348	-22.574	1.00	24.72	D	C
	ATOM	2861	CG	ASN	D	49	8.473	-4.016	-21.961	1.00	34.53	D	C
	ATOM	2862	OD1	ASN	D	49	7.997	-3.108	-22.647	1.00	32.64	D	O
	ATOM	2863	ND2	ASN	D	49	8.680	-3.893	-20.654	1.00	26.98	D	N
35	ATOM	2864	N	SER	D	50	6.180	-5.621	-23.866	1.00	32.64	D	N
	ATOM	2865	CA	SER	D	50	4.789	-5.308	-24.192	1.00	40.15	D	C
	ATOM	2866	C	SER	D	50	4.389	-3.893	-23.767	1.00	39.76	D	C
	ATOM	2867	O	SER	D	50	3.391	-3.361	-24.247	1.00	41.34	D	O
	ATOM	2868	CB	SER	D	50	3.834	-6.344	-23.589	1.00	38.04	D	C
	ATOM	2869	OG	SER	D	50	3.958	-6.401	-22.179	1.00	41.22	D	O
40	ATOM	2870	N	SER	D	51	5.173	-3.288	-22.876	1.00	39.13	D	N
	ATOM	2871	CA	SER	D	51	4.925	-1.918	-22.422	1.00	37.74	D	C
	ATOM	2872	C	SER	D	51	5.769	-0.912	-23.198	1.00	37.71	D	C
	ATOM	2873	O	SER	D	51	5.913	0.236	-22.777	1.00	28.82	D	O
	ATOM	2874	CB	SER	D	51	5.226	-1.770	-20.925	1.00	33.74	D	C
	ATOM	2875	OG	SER	D	51	4.546	-2.747	-20.155	1.00	44.43	D	O
	ATOM	2876	N	ASN	D	52	6.339	-1.356	-24.316	1.00	43.05	D	N
45	ATOM	2877	CA	ASN	D	52	7.168	-0.503	-25.176	1.00	38.17	D	C
	ATOM	2878	C	ASN	D	52	8.504	-0.025	-24.602	1.00	37.13	D	C
	ATOM	2879	O	ASN	D	52	9.169	0.821	-25.202	1.00	38.98	D	O
	ATOM	2880	CB	ASN	D	52	6.375	0.695	-25.699	1.00	45.39	D	C
	ATOM	2881	CG	ASN	D	52	5.833	0.463	-27.088	1.00	52.26	D	C
	ATOM	2882	OD1	ASN	D	52	5.356	-0.625	-27.404	1.00	42.19	D	O
50	ATOM	2883	ND2	ASN	D	52	5.909	1.486	-27.933	1.00	50.55	D	N
	ATOM	2884	N	LYS	D	53	8.902	-0.554	-23.451	1.00	34.11	D	N
	ATOM	2885	CA	LYS	D	53	10.225	-0.239	-22.920	1.00	35.69	D	C

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	2886	C	LYS	D	53	11.318	-0.965	-23.713	1.00	35.71		D	C
	ATOM	2887	O	LYS	D	53	11.209	-2.158	-23.997	1.00	29.83		D	O
	ATOM	2888	CB	LYS	D	53	10.326	-0.582	-21.434	1.00	29.99		D	C
	ATOM	2889	CG	LYS	D	53	11.644	-0.149	-20.803	1.00	38.94		D	C
5	ATOM	2890	CD	LYS	D	53	11.669	-0.437	-19.309	1.00	44.66		D	C
	ATOM	2891	CE	LYS	D	53	12.963	0.052	-18.674	1.00	37.57		D	C
	ATOM	2892	NZ	LYS	D	53	13.105	-0.439	-17.277	1.00	38.18		D	N
	ATOM	2893	N	LEU	D	54	12.368	-0.232	-24.065	1.00	35.22		D	N
	ATOM	2894	CA	LEU	D	54	13.446	-0.762	-24.889	1.00	29.03		D	C
10	ATOM	2895	C	LEU	D	54	14.521	-1.472	-24.060	1.00	31.24		D	C
	ATOM	2896	D	LEU	D	54	14.893	-1.012	-22.982	1.00	37.90		D	O
	ATOM	2897	CB	LEU	D	54	14.073	0.372	-25.704	1.00	33.09		D	C
	ATOM	2898	CG	LEU	D	54	15.377	0.103	-26.459	1.00	35.38		D	C
	ATOM	2899	CD1	LEU	D	54	15.202	-1.013	-27.480	1.00	29.21		D	C
	ATOM	2900	CD2	LEU	D	54	15.871	1.375	-27.131	1.00	34.55		D	C
	ATOM	2901	N	PHE	D	55	15.002	-2.602	-24.568	1.00	25.28		D	N
	ATOM	2902	CA	PHE	D	55	16.134	-3.308	-23.978	1.00	24.03		D	C
15	ATOM	2903	C	PHE	D	55	17.035	-3.742	-25.115	1.00	22.40		D	C
	ATOM	2904	O	PHE	D	55	16.551	-4.179	-26.151	1.00	28.76		D	O
	ATOM	2905	CB	PHE	D	55	15.671	-4.538	-23.196	1.00	24.17		D	C
	ATOM	2906	CG	PHE	D	55	14.784	-4.220	-22.030	1.00	19.47		D	C
	ATOM	2907	CD1	PHE	D	55	13.411	-4.163	-22.185	1.00	18.73		D	C
	ATOM	2908	CD2	PHE	D	55	15.325	-3.986	-20.775	1.00	24.11		D	C
20	ATOM	2909	CE1	PHE	D	55	12.590	-3.873	-21.114	1.00	26.91		D	C
	ATOM	2910	CE2	PHE	D	55	14.511	-3.693	-19.691	1.00	22.97		D	C
	ATOM	2911	CZ	PHE	D	55	13.139	-3.638	-19.861	1.00	29.43		D	C
	ATOM	2912	N	GLN	D	56	18.343	-3.631	-24.936	1.00	24.35		D	N
	ATOM	2913	CA	GLN	D	56	19.245	-3.946	-26.028	1.00	23.77		D	C
	ATOM	2914	C	GLN	D	56	20.546	-4.595	-25.591	1.00	27.79		D	C
25	ATOM	2915	O	GLN	D	56	20.981	-4.452	-24.453	1.00	34.31		D	O
	ATOM	2916	CB	GLN	D	56	19.540	-2.686	-26.843	1.00	29.59		D	C
	ATOM	2917	CG	GLN	D	56	20.008	-1.501	-26.014	1.00	28.77		D	C
	ATOM	2918	CD	GLN	D	56	20.233	-0.254	-26.855	1.00	37.59		D	C
	ATOM	2919	OE1	GLN	D	56	20.772	-0.324	-27.961	1.00	36.74		D	O
	ATOM	2920	NE2	GLN	D	56	19.821	0.893	-26.332	1.00	35.89		D	N
30	ATOM	2921	N	TYR	D	57	21.151	-5.325	-26.521	1.00	22.60		D	N
	ATOM	2922	CA	TYR	D	57	22.489	-5.859	-26.355	1.00	23.14		D	C
	ATOM	2923	C	TYR	D	57	23.214	-5.785	-27.693	1.00	22.80		D	C
	ATOM	2924	O	TYR	D	57	22.613	-6.004	-28.747	1.00	24.23		D	O
	ATOM	2925	CB	TYR	D	57	22.468	-7.320	-25.880	1.00	25.34		D	C
	ATOM	2926	CG	TYR	D	57	23.786	-8.010	-26.165	1.00	23.93		D	C
35	ATOM	2927	CD1	TYR	D	57	24.880	-7.833	-25.325	1.00	24.98		D	C
	ATOM	2928	CD2	TYR	D	57	23.955	-8.790	-27.302	1.00	22.24		D	C
	ATOM	2929	CE1	TYR	D	57	26.099	-8.431	-25.594	1.00	23.10		D	C
	ATOM	2930	CE2	TYR	D	57	25.170	-9.399	-27.581	1.00	21.19		D	C
	ATOM	2931	CZ	TYR	D	57	26.240	-9.215	-26.726	1.00	25.96		D	C
	ATOM	2932	OH	TYR	D	57	27.456	-9.814	-26.997	1.00	20.95		D	O
40	ATOM	2933	N	ALA	D	58	24.508	-5.500	-27.654	1.00	23.20		D	N
	ATOM	2934	CA	ALA	D	58	25.312	-5.524	-28.866	1.00	25.98		D	C
	ATOM	2935	C	ALA	D	58	26.761	-5.845	-28.536	1.00	21.59		D	C
	ATOM	2936	O	ALA	D	58	27.281	-5.390	-27.522	1.00	22.42		D	O
	ATOM	2937	CB	ALA	D	58	25.204	-4.198	-29.595	1.00	28.83		D	C
	ATOM	2938	N	SER	D	59	27.409	-6.633	-29.394	1.00	22.61		D	N
	ATOM	2939	CA	SER	D	59	28.807	-7.013	-29.182	1.00	24.17		D	C
45	ATOM	2940	C	SER	D	59	29.756	-5.829	-29.371	1.00	27.66		D	C
	ATOM	2941	O	SER	D	59	30.931	-5.913	-29.031	1.00	18.97		D	O
	ATOM	2942	CB	SER	D	59	29.209	-8.182	-30.087	1.00	20.53		D	C
	ATOM	2943	OG	SER	D	59	28.979	-7.887	-31.454	1.00	23.14		D	O
	ATOM	2944	N	THR	D	60	29.237	-4.739	-29.932	1.00	37.48		D	N
	ATOM	2945	CA	THR	D	60	29.942	-3.461	-29.992	1.00	35.18		D	C
	ATOM	2946	C	THR	D	60	28.887	-2.370	-29.967	1.00	41.12		D	C
50	ATOM	2947	O	THR	D	60	27.719	-2.643	-29.695	1.00	38.33		D	O
	ATOM	2948	CB	THR	D	60	30.758	-3.289	-31.282	1.00	43.32		D	C

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	2949	OG1	THR	D	60	29.872	-3.275	-32.409	1.00	45.89	D	O
	ATOM	2950	CG2	THR	D	60	31.776	-4.410	-31.444	1.00	53.89	D	C
	ATOM	2951	N	ASP	D	61	29.287	-1.139	-30.267	1.00	32.58	D	C
	ATOM	2952	CA	ASP	D	61	28.330	-0.043	-30.326	1.00	31.13	D	C
5	ATOM	2953	C	ASP	D	61	27.159	-0.437	-31.216	1.00	35.70	D	C
	ATOM	2954	O	ASP	D	61	27.335	-0.752	-32.398	1.00	31.62	D	O
	ATOM	2955	CB	ASP	D	61	28.983	1.240	-30.845	1.00	36.78	D	C
	ATOM	2956	CG	ASP	D	61	30.123	1.712	-29.963	1.00	44.94	D	C
	ATOM	2957	OD1	ASP	D	61	31.217	1.107	-30.021	1.00	48.90	D	O
	ATOM	2958	OD2	ASP	D	61	29.928	2.695	-29.220	1.00	39.72	D	O
10	ATOM	2959	N	MET	D	62	25.967	-0.432	-30.629	1.00	43.29	D	N
	ATOM	2960	CA	MET	D	62	24.751	-0.809	-31.333	1.00	38.50	D	C
	ATOM	2961	C	MET	D	62	24.690	-0.227	-32.739	1.00	42.94	D	C
	ATOM	2962	O	MET	D	62	24.307	-0.909	-33.692	1.00	41.35	D	O
	ATOM	2963	CB	MET	D	62	23.525	-0.356	-30.545	1.00	31.73	D	C
	ATOM	2964	CG	MET	D	62	22.224	-0.571	-31.291	1.00	37.28	D	C
	ATOM	2965	SD	MET	D	62	22.020	-2.280	-31.823	1.00	31.31	D	S
15	ATOM	2966	CE	MET	D	62	21.853	-3.121	-30.255	1.00	24.52	D	C
	ATOM	2967	N	ASP	D	63	25.074	1.038	-32.861	1.00	46.37	D	N
	ATOM	2968	CA	ASP	D	63	24.940	1.758	-34.120	1.00	44.58	D	C
	ATOM	2969	C	ASP	D	63	25.941	1.303	-35.182	1.00	41.10	D	C
	ATOM	2970	O	ASP	D	63	25.705	1.471	-36.377	1.00	43.44	D	O
20	ATOM	2971	CB	ASP	D	63	25.030	3.263	-33.877	1.00	56.07	D	C
	ATOM	2972	CG	ASP	D	63	23.875	3.781	-33.033	1.00	63.85	D	C
	ATOM	2973	OD1	ASP	D	63	22.752	3.914	-33.570	1.00	56.52	D	O
	ATOM	2974	OD2	ASP	D	63	24.089	4.051	-31.830	1.00	64.52	D	O
	ATOM	2975	N	LYS	D	64	27.051	0.718	-34.750	1.00	39.39	D	N
	ATOM	2976	CA	LYS	D	64	28.013	0.173	-35.701	1.00	38.16	D	C
	ATOM	2977	C	LYS	D	64	27.443	-1.065	-36.399	1.00	38.15	D	C
25	ATOM	2978	O	LYS	D	64	27.552	-1.205	-37.618	1.00	31.22	D	O
	ATOM	2979	CB	LYS	D	64	29.341	-0.148	-35.013	1.00	42.22	D	C
	ATOM	2980	CG	LYS	D	64	30.070	1.082	-34.497	1.00	52.48	D	C
	ATOM	2981	CD	LYS	D	64	31.475	0.748	-34.033	1.00	56.05	D	C
	ATOM	2982	CE	LYS	D	64	32.217	1.996	-33.586	1.00	54.72	D	C
	ATOM	2983	NZ	LYS	D	64	33.614	1.680	-33.185	1.00	55.86	D	N
30	ATOM	2984	N	VAL	D	65	26.826	-1.952	-35.621	1.00	35.03	D	N
	ATOM	2985	CA	VAL	D	65	26.206	-3.151	-36.173	1.00	31.99	D	C
	ATOM	2986	C	VAL	D	65	25.102	-2.778	-37.157	1.00	32.00	D	C
	ATOM	2987	O	VAL	D	65	24.979	-3.375	-38.230	1.00	28.64	D	O
	ATOM	2988	CB	VAL	D	65	25.595	-4.036	-35.067	1.00	29.41	D	C
	ATOM	2989	CG1	VAL	D	65	25.033	-5.312	-35.664	1.00	24.64	D	C
35	ATOM	2990	CG2	VAL	D	65	26.630	-4.351	-34.000	1.00	33.52	D	C
	ATOM	2991	N	LEU	D	66	24.304	-1.782	-36.785	1.00	30.13	D	N
	ATOM	2992	CA	LEU	D	66	23.175	-1.357	-37.598	1.00	34.53	D	C
	ATOM	2993	C	LEU	D	66	23.600	-0.784	-38.952	1.00	41.59	D	C
	ATOM	2994	O	LEU	D	66	23.020	-1.125	-39.985	1.00	39.34	D	O
	ATOM	2995	CB	LEU	D	66	22.309	-0.363	-36.825	1.00	35.86	D	C
40	ATOM	2996	CG	LEU	D	66	21.616	-0.997	-35.616	1.00	36.70	D	C
	ATOM	2997	CD1	LEU	D	66	20.698	-0.009	-34.920	1.00	32.04	D	C
	ATOM	2998	CD2	LEU	D	66	20.844	-2.239	-36.046	1.00	31.94	D	C
	ATOM	2999	N	LEU	D	67	24.615	0.076	-38.950	1.00	45.33	D	N
	ATOM	3000	CA	LEU	D	67	25.112	0.643	-40.198	1.00	45.57	D	C
	ATOM	3001	C	LEU	D	67	25.707	-0.442	-41.082	1.00	45.23	D	C
	ATOM	3002	O	LEU	D	67	25.634	-0.367	-42.306	1.00	48.91	D	O
45	ATOM	3003	CB	LEU	D	67	26.142	1.747	-39.940	1.00	48.90	D	C
	ATOM	3004	CG	LEU	D	67	25.592	3.174	-39.830	1.00	50.39	D	C
	ATOM	3005	CD1	LEU	D	67	24.565	3.429	-40.929	1.00	55.28	D	C
	ATOM	3006	CD2	LEU	D	67	24.986	3.442	-38.456	1.00	51.05	D	C
	ATOM	3007	N	LYS	D	68	26.298	-1.452	-40.455	1.00	30.19	D	N
	ATOM	3008	CA	LYS	D	68	26.851	-2.574	-41.195	1.00	28.53	D	C
50	ATOM	3009	C	LYS	D	68	25.714	-3.334	-41.864	1.00	36.93	D	C
	ATOM	3010	O	LYS	D	68	25.860	-3.848	-42.974	1.00	38.76	D	O
	ATOM	3011	CB	LYS	D	68	27.650	-3.494	-40.269	1.00	31.26	D	C

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	3012	CG	LYS	D	68	28.446	-4.569	-41.002	1.00	36.31	D	C
	ATOM	3013	CD	LYS	D	68	29.462	-5.248	-40.092	1.00	41.17	D	C
	ATOM	3014	CE	LYS	D	68	30.185	-6.366	-40.824	1.00	38.47	D	C
	ATOM	3015	NZ	LYS	D	68	31.084	-7.147	-39.930	1.00	37.84	D	N
5	ATOM	3016	N	TYR	D	69	24.574	-3.384	-41.182	1.00	36.80	D	N
	ATOM	3017	CA	TYR	D	69	23.388	-4.048	-41.711	1.00	38.58	D	C
	ATOM	3018	C	TYR	D	69	22.826	-3.312	-42.924	1.00	37.48	D	C
	ATOM	3019	O	TYR	D	69	22.574	-3.916	-43.969	1.00	36.91	D	O
	ATOM	3020	CB	TYR	D	69	22.312	-4.154	-40.628	1.00	33.48	D	C
10	ATOM	3021	CG	TYR	D	69	20.993	-4.704	-41.125	1.00	28.61	D	C
	ATOM	3022	CD1	TYR	D	69	20.791	-6.071	-41.248	1.00	25.44	D	C
	ATOM	3023	CD2	TYR	D	69	19.949	-3.856	-41.466	1.00	29.91	D	C
	ATOM	3024	CE1	TYR	D	69	19.594	-6.577	-41.694	1.00	23.48	D	C
	ATOM	3025	CE2	TYR	D	69	18.743	-4.356	-41.915	1.00	23.47	D	C
	ATOM	3026	CZ	TYR	D	69	18.573	-5.719	-42.028	1.00	24.70	D	C
	ATOM	3027	OH	TYR	D	69	17.374	-6.229	-42.478	1.00	27.28	D	O
15	ATOM	3028	N	THR	D	70	22.625	-2.007	-42.779	1.00	35.91	D	N
	ATOM	3029	CA	THR	D	70	22.044	-1.209	-43.851	1.00	41.72	D	C
	ATOM	3030	C	THR	D	70	22.985	-1.143	-45.048	1.00	45.23	D	C
	ATOM	3031	O	THR	D	70	22.556	-1.280	-46.195	1.00	54.00	D	O
	ATOM	3032	CB	THR	D	70	21.669	0.208	-43.371	1.00	43.34	D	C
	ATOM	3033	OG1	THR	D	70	22.794	0.812	-42.723	1.00	52.52	D	O
20	ATOM	3034	CG2	THR	D	70	20.510	0.140	-42.386	1.00	39.54	D	C
	ATOM	3035	N	GLU	D	71	24.270	-0.950	-44.775	1.00	37.17	D	N
	ATOM	3036	CA	GLU	D	71	25.285	-0.959	-45.822	1.00	45.08	D	C
	ATOM	3037	C	GLU	D	71	25.360	-2.327	-46.502	1.00	40.36	D	C
	ATOM	3038	O	GLU	D	71	25.728	-2.431	-47.671	1.00	44.26	D	O
	ATOM	3039	CB	GLU	D	71	26.656	-0.580	-45.247	1.00	34.24	D	C
	ATOM	3040	N	TYR	D	72	25.014	-3.372	-45.756	1.00	43.08	D	N
25	ATOM	3041	CA	TYR	D	72	25.049	-4.736	-46.269	1.00	44.67	D	C
	ATOM	3042	C	TYR	D	72	24.000	-4.905	-47.359	1.00	53.17	D	C
	ATOM	3043	O	TYR	D	72	24.293	-5.401	-48.450	1.00	52.85	D	O
	ATOM	3044	CB	TYR	D	72	24.790	-5.729	-45.133	1.00	45.47	D	C
	ATOM	3045	CG	TYR	D	72	25.057	-7.181	-45.473	1.00	41.46	D	C
	ATOM	3046	CD1	TYR	D	72	26.211	-7.816	-45.029	1.00	36.92	D	C
30	ATOM	3047	CD2	TYR	D	72	24.149	-7.922	-46.224	1.00	42.67	D	C
	ATOM	3048	CE1	TYR	D	72	26.461	-9.148	-45.328	1.00	34.28	D	C
	ATOM	3049	CE2	TYR	D	72	24.386	-9.255	-46.526	1.00	36.45	D	C
	ATOM	3050	CZ	TYR	D	72	25.542	-9.863	-46.075	1.00	41.64	D	C
	ATOM	3051	OH	TYR	D	72	25.786	-11.187	-46.372	1.00	43.36	D	O
	ATOM	3052	N	ASN	D	73	22.775	-4.487	-47.047	1.00	80.06	D	N
35	ATOM	3053	CA	ASN	D	73	21.657	-4.569	-47.981	1.00	81.24	D	C
	ATOM	3054	C	ASN	D	73	21.840	-3.626	-49.166	1.00	89.74	D	C
	ATOM	3055	O	ASN	D	73	21.953	-2.411	-48.994	1.00	87.49	D	O
	ATOM	3056	CB	ASN	D	73	20.332	-4.264	-47.268	1.00	78.13	D	C
	ATOM	3057	CG	ASN	D	73	19.902	-5.374	-46.315	1.00	68.24	D	C
	ATOM	3058	OD1	ASN	D	73	18.773	-5.859	-46.380	1.00	71.72	D	O
	ATOM	3059	ND2	ASN	D	73	20.801	-5.778	-45.426	1.00	60.27	D	N
40	TER												
	ATOM	3060	O5'	ADE	G	1	2.089	-11.162	-3.297	1.00	30.09	G	O
	ATOM	3061	C5'	ADE	G	1	1.758	-9.795	-3.078	1.00	31.54	G	C
	ATOM	3062	C4'	ADE	G	1	2.994	-8.975	-2.748	1.00	32.18	G	C
	ATOM	3063	O4'	ADE	G	1	3.673	-9.553	-1.599	1.00	29.23	G	O
	ATOM	3064	C3'	ADE	G	1	4.047	-8.913	-3.851	1.00	36.39	G	C
45	ATOM	3065	O3'	ADE	G	1	4.751	-7.683	-3.778	1.00	32.25	G	O
	ATOM	3066	C2'	ADE	G	1	4.963	-10.064	-3.462	1.00	36.96	G	C
	ATOM	3067	C1'	ADE	G	1	5.015	-9.805	-1.964	1.00	31.04	G	C
	ATOM	3068	N9	ADE	G	1	5.528	-10.926	-1.189	1.00	30.97	G	N
	ATOM	3069	C8	ADE	G	1	6.758	-11.000	-0.601	1.00	31.87	G	C
	ATOM	3070	N7	ADE	G	1	6.970	-12.124	0.035	1.00	29.74	G	N
50	ATOM	3071	C5	ADE	G	1	5.802	-12.836	-0.151	1.00	25.19	G	C
	ATOM	3072	C6	ADE	G	1	5.409	-14.110	0.280	1.00	27.04	G	C
	ATOM	3073	N6	ADE	G	1	6.195	-14.892	1.021	1.00	29.70	G	N
55													

ES 2 622 148 T3

	ATOM	3074	N1	ADE	G	1	4.179	-14.536	-0.076	1.00	33.56	G	N
	ATOM	3075	C2	ADE	G	1	3.408	-13.727	-0.818	1.00	33.14	G	N
	ATOM	3076	N3	ADE	G	1	3.673	-12.505	-1.284	1.00	29.79	G	N
	ATOM	3077	C4	ADE	G	1	4.899	-12.115	-0.907	1.00	29.22	G	N
5	ATOM	3078	P	ADE	G	2	5.814	-7.300	-4.906	1.00	38.84	G	P
	ATOM	3079	OP1	ADE	G	2	6.230	-5.901	-4.689	1.00	40.00	G	O
	ATOM	3080	OP2	ADE	G	2	5.266	-7.699	-6.218	1.00	34.10	G	O
	ATOM	3081	O5'	ADE	G	2	7.049	-8.252	-4.565	1.00	46.24	G	O
	ATOM	3082	C5'	ADE	G	2	8.141	-7.809	-3.759	1.00	34.96	G	C
	ATOM	3083	C4'	ADE	G	2	9.293	-8.790	-3.905	1.00	37.08	G	C
10	ATOM	3084	O4'	ADE	G	2	8.859	-10.100	-3.448	1.00	40.16	G	O
	ATOM	3085	C3'	ADE	G	2	9.760	-9.022	-5.341	1.00	35.45	G	C
	ATOM	3086	O3'	ADE	G	2	11.106	-9.463	-5.356	1.00	43.32	G	O
	ATOM	3087	C2'	ADE	G	2	8.863	-10.169	-5.773	1.00	36.55	G	C
	ATOM	3088	C1'	ADE	G	2	9.019	-11.013	-4.517	1.00	31.98	G	C
	ATOM	3089	N9	ADE	G	2	8.071	-12.116	-4.422	1.00	29.90	G	N
15	ATOM	3090	C8	ADE	G	2	7.016	-12.377	-5.252	1.00	32.71	G	C
	ATOM	3091	N7	ADE	G	2	6.345	-13.460	-4.924	1.00	30.52	G	N
	ATOM	3092	C5	ADE	G	2	7.008	-13.937	-3.804	1.00	29.99	G	C
	ATOM	3093	C6	ADE	G	2	6.796	-15.056	-2.977	1.00	29.21	G	C
	ATOM	3094	N6	ADE	G	2	5.803	-15.932	-3.158	1.00	29.86	G	N
	ATOM	3095	N1	ADE	G	2	7.649	-15.243	-1.950	1.00	27.42	G	N
	ATOM	3096	C2	ADE	G	2	8.642	-14.369	-1.759	1.00	26.74	G	C
20	ATOM	3097	N3	ADE	G	2	8.938	-13.282	-2.466	1.00	27.47	G	N
	ATOM	3098	C4	ADE	G	2	8.076	-13.122	-3.483	1.00	29.22	G	C
	ATOM	3099	P	ADE	G	3	12.320	-8.428	-5.459	1.00	41.20	G	P
	ATOM	3100	OP1	ADE	G	3	11.995	-7.245	-4.633	1.00	36.86	G	O
	ATOM	3101	OP2	ADE	G	3	12.648	-8.262	-6.893	1.00	38.02	G	O
	ATOM	3102	O5'	ADE	G	3	13.507	-9.254	-4.767	1.00	33.94	G	O
25	ATOM	3103	C5'	ADE	G	3	13.450	-9.595	-3.390	1.00	28.55	G	C
	ATOM	3104	C4'	ADE	G	3	14.057	+10.954	-3.120	1.00	32.01	G	C
	ATOM	3105	O4'	ADE	G	3	13.052	-12.001	-3.180	1.00	29.13	G	O
	ATOM	3106	C3'	ADE	G	3	15.169	-11.380	-4.075	1.00	39.18	G	C
	ATOM	3107	O3'	ADE	G	3	16.238	-11.933	-3.311	1.00	36.03	G	O
	ATOM	3108	C2'	ADE	G	3	14.504	-12.438	-4.960	1.00	33.01	G	C
30	ATOM	3109	C1'	ADE	G	3	13.501	-13.065	-4.000	1.00	35.72	G	C
	ATOM	3110	N9	ADE	G	3	12.333	-13.631	-4.667	1.00	30.02	G	N
	ATOM	3111	C8	ADE	G	3	11.696	-13.134	-5.771	1.00	29.04	G	C
	ATOM	3112	N7	ADE	G	3	10.663	-13.842	-6.159	1.00	29.82	G	N
	ATOM	3113	C5	ADE	G	3	10.618	-14.879	-5.241	1.00	28.28	G	C
	ATOM	3114	C6	ADE	G	3	9.747	-15.976	-5.095	1.00	26.79	G	C
35	ATOM	3115	N6	ADE	G	3	8.719	-16.211	-5.916	1.00	30.72	G	N
	ATOM	3116	N1	ADE	G	3	9.980	-16.825	-4.071	1.00	30.91	G	N
	ATOM	3117	C2	ADE	G	3	11.013	-16.589	-3.248	1.00	28.20	G	C
	ATOM	3118	N3	ADE	G	3	11.893	-15.589	-3.285	1.00	28.13	G	N
	ATOM	3119	C4	ADE	G	3	11.639	-14.764	-4.314	1.00	26.77	G	C
	ATOM	3120	P	GUA	G	4	17.525	-12.572	-4.017	1.00	44.94	G	P
40	ATOM	3121	OP1	GUA	G	4	18.657	-12.319	-3.104	1.00	26.60	G	O
	ATOM	3122	OP2	GUA	G	4	17.569	-12.119	-5.430	1.00	43.10	G	O
	ATOM	3123	O5'	GUA	G	4	17.206	-14.141	-4.011	1.00	41.67	G	O
	ATOM	3124	C5'	GUA	G	4	17.066	-14.783	-2.751	1.00	41.51	G	C
	ATOM	3125	C4'	GUA	G	4	16.533	-16.199	-2.887	1.00	40.62	G	C
	ATOM	3126	O4'	GUA	G	4	15.266	-16.214	-3.593	1.00	41.42	G	O
	ATOM	3127	C3'	GUA	G	4	17.429	-17.186	-3.627	1.00	49.83	G	C
	ATOM	3128	O3'	GUA	G	4	17.570	-18.307	-2.768	1.00	51.67	G	O
45	ATOM	3129	C2'	GUA	G	4	16.656	-17.515	-4.908	1.00	40.85	G	C
	ATOM	3130	C1'	GUA	G	4	15.220	-17.355	-4.420	1.00	36.12	G	C
	ATOM	3131	N9	GUA	G	4	14.207	-17.099	-5.442	1.00	35.49	G	N
	ATOM	3132	C8	GUA	G	4	14.154	-16.049	-6.329	1.00	31.33	G	C
	ATOM	3133	N7	GUA	G	4	13.109	-16.088	-7.115	1.00	30.40	G	N
	ATOM	3134	C5	GUA	G	4	12.422	-17.235	-6.723	1.00	31.20	G	C
50	ATOM	3135	C6	GUA	G	4	11.212	-17.799	-7.209	1.00	29.78	G	C
	ATOM	3136	O6	GUA	G	4	10.467	-17.389	-8.120	1.00	26.03	G	O

ES 2 622 148 T3

	ATOM	3137	N1	GUA	G	4	10.882	-18.965	-6.518	1.00	27.82	G	N
	ATOM	3138	C2	GUA	G	4	11.619	-19.516	-5.497	1.00	32.35	G	C
	ATOM	3139	N2	GUA	G	4	11.140	-20.647	-4.957	1.00	36.86	G	N
	ATOM	3140	N3	GUA	G	4	12.750	-18.998	-5.034	1.00	30.81	G	N
5	ATOM	3141	C4	GUA	G	4	13.087	-17.863	-5.691	1.00	32.84	G	C
	ATOM	3142	P	CYT	G	5	18.538	-19.531	-3.110	1.00	55.72	G	P
	ATOM	3143	OP1	CYT	G	5	19.281	-19.838	-1.867	1.00	38.31	G	O
	ATOM	3144	OP2	CYT	G	5	19.231	-19.265	-4.393	1.00	40.25	G	O
	ATOM	3145	O5'	CYT	G	5	17.491	-20.711	-3.363	1.00	37.47	G	O
	ATOM	3146	C5'	CYT	G	5	16.519	-20.951	-2.356	1.00	33.10	G	C
10	ATOM	3147	C4'	CYT	G	5	15.692	-22.166	-2.706	1.00	33.20	G	C
	ATOM	3148	O4'	CYT	G	5	14.748	-21.822	-3.746	1.00	30.86	G	O
	ATOM	3149	C3'	CYT	G	5	16.490	-23.358	-3.215	1.00	34.33	G	C
	ATOM	3150	O3'	CYT	G	5	15.942	-24.508	-2.587	1.00	39.29	G	O
	ATOM	3151	C2'	CYT	G	5	16.264	-23.310	-4.729	1.00	31.29	G	C
	ATOM	3152	C1'	CYT	G	5	14.868	-22.703	-4.835	1.00	28.72	G	C
	ATOM	3153	N1	CYT	G	5	14.580	-21.859	-6.034	1.00	29.55	G	N
15	ATOM	3154	C2	CYT	G	5	13.502	-22.187	-6.861	1.00	26.17	G	C
	ATOM	3155	O2	CYT	G	5	12.818	-23.189	-6.597	1.00	28.47	G	O
	ATOM	3156	N3	CYT	G	5	13.239	-21.397	-7.932	1.00	26.81	G	N
	ATOM	3157	C4	CYT	G	5	13.999	-20.328	-8.189	1.00	25.37	G	C
	ATOM	3158	N4	CYT	G	5	13.695	-19.590	-9.264	1.00	22.67	G	N
	ATOM	3159	C5	CYT	G	5	15.098	-19.973	-7.353	1.00	25.47	G	C
20	ATOM	3160	C6	CYT	G	5	15.344	-20.758	-6.297	1.00	30.74	G	C
	ATOM	3161	P	THY	G	6	16.549	-25.968	-2.798	1.00	62.65	G	P
	ATOM	3162	OP1	THY	G	6	16.186	-26.778	-1.614	1.00	56.50	G	O
	ATOM	3163	OP2	THY	G	6	17.966	-25.841	-3.210	1.00	52.21	G	O
	ATOM	3164	O5'	THY	G	6	15.727	-26.497	-4.064	1.00	49.96	G	O
	ATOM	3165	C5'	THY	G	6	14.396	-26.977	-3.929	1.00	48.74	G	C
25	ATOM	3166	C4'	THY	G	6	14.019	-27.782	-5.157	1.00	40.65	G	C
	ATOM	3167	O4'	THY	G	6	13.704	-26.874	-6.246	1.00	41.97	G	O
	ATOM	3168	C3'	THY	G	6	15.131	-28.676	-5.695	1.00	45.61	G	C
	ATOM	3169	O3'	THY	G	6	14.577	-29.772	-6.399	1.00	51.56	G	O
	ATOM	3170	C2'	THY	G	6	15.817	-27.746	-6.684	1.00	42.12	G	C
	ATOM	3171	C1'	THY	G	6	14.568	-27.158	-7.330	1.00	46.59	G	C
	ATOM	3172	N1	THY	G	6	14.811	-25.913	-8.108	1.00	38.83	G	N
30	ATOM	3173	C2	THY	G	6	13.846	-25.493	-8.994	1.00	36.66	G	C
	ATOM	3174	O2	THY	G	6	12.799	-26.093	-9.164	1.00	35.66	G	O
	ATOM	3175	N3	THY	G	6	14.152	-24.339	-9.668	1.00	31.51	G	N
	ATOM	3176	C4	THY	G	6	15.308	-23.590	-9.545	1.00	33.13	G	C
	ATOM	3177	O4	THY	G	6	15.497	-22.569	-10.194	1.00	36.34	G	O
	ATOM	3178	C5	THY	G	6	16.280	-24.092	-8.604	1.00	35.08	G	C
35	ATOM	3179	C7	THY	G	6	17.572	-23.358	-8.395	1.00	29.54	G	C
	ATOM	3180	C6	THY	G	6	15.990	-25.217	-7.938	1.00	33.15	G	C
	ATOM	3181	P	ADE	G	7	14.158	-31.112	-5.635	1.00	45.98	G	P
	ATOM	3182	OP1	ADE	G	7	13.536	-30.737	-4.346	1.00	49.15	G	O
	ATOM	3183	OP2	ADE	G	7	15.320	-32.024	-5.661	1.00	50.69	G	O
	ATOM	3184	O5'	ADE	G	7	13.029	-31.710	-6.594	1.00	37.82	G	O
40	ATOM	3185	C5'	ADE	G	7	11.731	-31.143	-6.586	1.00	40.93	G	C
	ATOM	3186	C4'	ADE	G	7	11.136	-31.093	-7.982	1.00	41.28	G	C
	ATOM	3187	O4'	ADE	G	7	11.745	-30.022	-8.750	1.00	42.69	G	O
	ATOM	3188	C3'	ADE	G	7	11.307	-32.355	-8.812	1.00	44.26	G	C
	ATOM	3189	O3'	ADE	G	7	10.102	-32.546	-9.548	1.00	46.58	G	O
	ATOM	3190	C2'	ADE	G	7	12.522	-32.032	-9.691	1.00	39.03	G	C
45	ATOM	3191	C1'	ADE	G	7	12.369	-30.527	-9.915	1.00	40.77	G	C
	ATOM	3192	N9	ADE	G	7	13.605	-29.761	-10.075	1.00	35.79	G	N
	ATOM	3193	C8	ADE	G	7	14.800	-29.956	-9.437	1.00	38.83	G	C
	ATOM	3194	N7	ADE	G	7	15.733	-29.090	-9.772	1.00	39.23	G	N
	ATOM	3195	C5	ADE	G	7	15.106	-28.261	-10.690	1.00	32.85	G	C
	ATOM	3196	C6	ADE	G	7	15.548	-27.137	-11.423	1.00	28.85	G	C
	ATOM	3197	N6	ADE	G	7	16.783	-26.630	-11.346	1.00	24.36	G	N
50	ATOM	3198	N1	ADE	G	7	14.662	-26.547	-12.252	1.00	28.50	G	N
	ATOM	3199	C2	ADE	G	7	13.422	-27.042	-12.340	1.00	28.65	G	C

55

ES 2 622 148 T3

60	ATOM	3200	N3	ADE	G	7	12.893	-28.087	-11.701	1.00	35.16	G	N
	ATOM	3201	C4	ADE	G	7	13.794	-28.659	-10.883	1.00	35.41	G	C
	ATOM	3202	P	THY	G	8	9.904	-33.839	-10.469	1.00	58.11	G	P
	ATOM	3203	OP1	THY	G	8	8.471	-34.212	-10.428	1.00	52.37	G	O
	ATOM	3204	OP2	THY	G	8	10.968	-34.817	-10.125	1.00	42.98	G	O
	ATOM	3205	O5'	THY	G	8	10.202	-33.255	-11.925	1.00	39.07	G	O
	ATOM	3206	C5'	THY	G	8	9.502	-32.094	-12.335	1.00	39.40	G	C
	ATOM	3207	C4'	THY	G	8	10.160	-31.489	-13.559	1.00	40.04	G	C
	ATOM	3208	O4'	THY	G	8	11.414	-30.863	-13.208	1.00	41.59	G	O
10	ATOM	3209	C3'	THY	G	8	10.517	-32.477	-14.664	1.00	32.24	G	C
	ATOM	3210	O3'	THY	G	8	9.467	-32.466	-15.624	1.00	32.65	G	O
	ATOM	3211	C2'	THY	G	8	11.839	-31.938	-15.220	1.00	30.22	G	C
	ATOM	3212	C1'	THY	G	8	12.062	-30.645	-14.439	1.00	33.04	G	C
	ATOM	3213	N1	THY	G	8	13.493	-30.260	-14.190	1.00	32.43	G	N
	ATOM	3214	C2	THY	G	8	14.016	-29.165	-14.847	1.00	30.93	G	C
15	ATOM	3215	O2	THY	G	8	13.380	-28.485	-15.636	1.00	29.88	G	O
	ATOM	3216	N3	THY	G	8	15.327	-28.890	-14.551	1.00	26.98	G	N
	ATOM	3217	C4	THY	G	8	16.154	-29.577	-13.683	1.00	29.88	G	C
	ATOM	3218	O4	THY	G	8	17.326	-29.246	-13.490	1.00	25.74	G	O
	ATOM	3219	C5	THY	G	8	15.541	-30.708	-13.027	1.00	30.10	G	C
	ATOM	3220	C7	THY	G	8	16.337	-31.538	-12.060	1.00	38.26	G	C
	ATOM	3221	C6	THY	G	8	14.263	-30.992	-13.307	1.00	28.43	G	C
20	ATOM	3222	P	THY	G	9	9.616	-33.145	-17.068	1.00	40.40	G	P
	ATOM	3223	OP1	THY	G	9	8.257	-33.380	-17.598	1.00	29.13	G	O
	ATOM	3224	OP2	THY	G	9	10.591	-34.251	-16.958	1.00	33.30	G	O
	ATOM	3225	O5'	THY	G	9	10.257	-31.979	-17.948	1.00	35.54	G	O
	ATOM	3226	C5'	THY	G	9	9.490	-30.803	-18.126	1.00	33.56	G	C
	ATOM	3227	C4'	THY	G	9	10.278	-29.781	-18.911	1.00	31.82	G	C
25	ATOM	3228	O4'	THY	G	9	11.559	-29.580	-18.269	1.00	27.85	G	O
	ATOM	3229	C3'	THY	G	9	10.574	-30.170	-20.355	1.00	26.02	G	C
	ATOM	3230	O3'	THY	G	9	10.419	-28.984	-21.121	1.00	29.19	G	O
	ATOM	3231	C2'	THY	G	9	12.015	-30.683	-20.291	1.00	25.44	G	C
	ATOM	3232	C1'	THY	G	9	12.588	-29.753	-19.223	1.00	29.00	G	C
	ATOM	3233	N1	THY	G	9	13.781	-30.239	-18.474	1.00	26.11	G	N
30	ATOM	3234	C2	THY	G	9	14.842	-29.387	-18.366	1.00	23.17	G	C
	ATOM	3235	O2	THY	G	9	14.839	-28.276	-18.867	1.00	24.88	G	O
	ATOM	3236	N3	THY	G	9	15.901	-29.890	-17.652	1.00	24.78	G	N
	ATOM	3237	C4	THY	G	9	16.000	-31.129	-17.047	1.00	22.42	G	C
	ATOM	3238	O4	THY	G	9	16.996	-31.492	-16.427	1.00	25.07	G	O
	ATOM	3239	C5	THY	G	9	14.851	-31.971	-17.199	1.00	24.19	G	C
35	ATOM	3240	C7	THY	G	9	14.855	-33.340	-16.582	1.00	24.67	G	C
	ATOM	3241	C6	THY	G	9	13.807	-31.492	-17.895	1.00	28.98	G	C
	ATOM	3242	P	ADE	G	10	10.667	-28.948	-22.697	1.00	27.55	G	P
	ATOM	3243	OP1	ADE	G	10	9.807	-27.892	-23.275	1.00	25.17	G	O
	ATOM	3244	OP2	ADE	G	10	10.572	-30.334	-23.209	1.00	31.35	G	O
	ATOM	3245	O5'	ADE	G	10	12.182	-28.437	-22.773	1.00	37.21	G	O
40	ATOM	3246	C5'	ADE	G	10	12.484	-27.120	-22.314	1.00	23.68	G	C
	ATOM	3247	C4'	ADE	G	10	13.858	-26.640	-22.756	1.00	22.58	G	C
	ATOM	3248	O4'	ADE	G	10	14.884	-27.249	-21.939	1.00	22.97	G	O
	ATOM	3249	C3'	ADE	G	10	14.259	-26.935	-24.196	1.00	25.44	G	C
	ATOM	3250	O3'	ADE	G	10	14.904	-25.776	-24.681	1.00	22.78	G	O
	ATOM	3251	C2'	ADE	G	10	15.215	-28.121	-24.073	1.00	18.98	G	C
	ATOM	3252	C1'	ADE	G	10	15.893	-27.822	-22.744	1.00	23.52	G	C
45	ATOM	3253	N9	ADE	G	10	16.359	-28.998	-22.015	1.00	23.49	G	N
	ATOM	3254	C8	ADE	G	10	15.649	-30.147	-21.787	1.00	20.29	G	C
	ATOM	3255	N7	ADE	G	10	16.309	-31.040	-21.086	1.00	21.42	G	N
	ATOM	3256	C5	ADE	G	10	17.529	-30.433	-20.832	1.00	20.13	G	C
	ATOM	3257	C6	ADE	G	10	18.673	-30.865	-20.131	1.00	23.13	G	C
	ATOM	3258	N6	ADE	G	10	18.761	-32.062	-19.540	1.00	22.41	G	N
50	ATOM	3259	N1	ADE	G	10	19.723	-30.018	-20.065	1.00	21.54	G	N
	ATOM	3260	C2	ADE	G	10	19.626	-28.826	-20.665	1.00	19.94	G	C
	ATOM	3261	N3	ADE	G	10	18.602	-28.309	-21.347	1.00	21.70	G	N
	ATOM	3262	C4	ADE	G	10	17.577	-29.173	-21.396	1.00	20.19	G	C
55													

ES 2 622 148 T3

	ATOM	3263	P	THY	G	11	15.529	-25.684	-26.145	1.00	28.15	G	P
	ATOM	3264	OP1	THY	G	11	15.315	-24.302	-26.619	1.00	28.86	G	O
	ATOM	3265	OP2	THY	G	11	15.080	-26.832	-26.967	1.00	20.38	G	O
	ATOM	3266	O5'	THY	G	11	17.085	-25.861	-25.826	1.00	29.02	G	O
5	ATOM	3267	C5'	THY	G	11	17.711	-24.929	-24.951	1.00	22.15	G	C
	ATOM	3268	C4'	THY	G	11	19.189	-25.234	-24.789	1.00	25.89	G	C
	ATOM	3269	O4'	THY	G	11	19.351	-26.501	-24.106	1.00	23.80	G	O
	ATOM	3270	C3'	THY	G	11	19.983	-25.330	-26.086	1.00	27.91	G	C
	ATOM	3271	O3'	THY	G	11	21.157	-24.518	-25.923	1.00	24.16	G	O
	ATOM	3272	C2'	THY	G	11	20.256	-26.836	-26.215	1.00	24.53	G	C
10	ATOM	3273	C1'	THY	G	11	20.358	-27.248	-24.746	1.00	23.90	G	C
	ATOM	3274	N1	THY	G	11	20.093	-28.677	-24.366	1.00	21.31	G	N
	ATOM	3275	C2	THY	G	11	21.003	-29.314	-23.544	1.00	22.11	G	C
	ATOM	3276	O2	THY	G	11	22.023	-28.796	-23.131	1.00	27.11	G	O
	ATOM	3277	N3	THY	G	11	20.696	-30.601	-23.208	1.00	20.87	G	N
	ATOM	3278	C4	THY	G	11	19.583	-31.305	-23.599	1.00	26.65	G	C
15	ATOM	3279	O4	THY	G	11	19.404	-32.466	-23.242	1.00	34.71	G	O
	ATOM	3280	C5	THY	G	11	18.659	-30.590	-24.453	1.00	22.77	G	C
	ATOM	3281	C7	THY	G	11	17.411	-31.282	-24.931	1.00	22.15	G	C
	ATOM	3282	C6	THY	G	11	18.948	-29.321	-24.791	1.00	20.01	G	C
	ATOM	3283	P	THY	G	12	22.165	-24.182	-27.131	1.00	26.73	G	P
	ATOM	3284	OP1	THY	G	12	22.786	-22.874	-26.830	1.00	25.84	G	O
	ATOM	3285	OP2	THY	G	12	21.475	-24.391	-28.426	1.00	33.91	G	O
20	ATOM	3286	O5'	THY	G	12	23.291	-25.310	-26.972	1.00	28.10	G	O
	ATOM	3287	C5'	THY	G	12	24.116	-25.288	-25.804	1.00	22.77	G	C
	ATOM	3288	C4'	THY	G	12	24.934	-26.556	-25.716	1.00	25.11	G	C
	ATOM	3289	O4'	THY	G	12	24.081	-27.685	-25.387	1.00	24.96	G	O
	ATOM	3290	C3'	THY	G	12	25.642	-26.935	-27.019	1.00	26.10	G	C
	ATOM	3291	O3'	THY	G	12	26.982	-27.309	-26.745	1.00	26.65	G	O
25	ATOM	3292	C2'	THY	G	12	24.836	-28.135	-27.515	1.00	19.97	G	C
	ATOM	3293	C1'	THY	G	12	24.544	-28.771	-26.163	1.00	21.80	G	C
	ATOM	3294	N1	THY	G	12	23.535	-29.859	-26.186	1.00	22.69	G	N
	ATOM	3295	C2	THY	G	12	23.743	-30.974	-25.393	1.00	23.34	G	C
	ATOM	3296	O2	THY	G	12	24.706	-31.116	-24.664	1.00	22.76	G	O
	ATOM	3297	N3	THY	G	12	22.767	-31.929	-25.484	1.00	20.07	G	N
30	ATOM	3298	C4	THY	G	12	21.637	-31.872	-26.270	1.00	20.42	G	C
	ATOM	3299	O4	THY	G	12	20.824	-32.787	-26.267	1.00	28.04	G	O
	ATOM	3300	C5	THY	G	12	21.484	-30.682	-27.080	1.00	19.54	G	C
	ATOM	3301	C7	THY	G	12	20.292	-30.510	-27.982	1.00	20.80	G	C
	ATOM	3302	C6	THY	G	12	22.431	-29.745	-27.003	1.00	20.75	G	C
	ATOM	3303	P	ADE	G	13	28.151	-26.224	-26.639	1.00	29.02	G	P
35	ATOM	3304	OP1	ADE	G	13	27.795	-25.263	-25.568	1.00	26.54	G	O
	ATOM	3305	OP2	ADE	G	13	28.443	-25.746	-28.011	1.00	21.47	G	O
	ATOM	3306	O5'	ADE	G	13	29.379	-27.113	-26.119	1.00	27.76	G	O
	ATOM	3307	C5'	ADE	G	13	29.266	-27.784	-24.858	1.00	24.82	G	C
	ATOM	3308	C4'	ADE	G	13	30.220	-28.968	-24.783	1.00	29.40	G	C
	ATOM	3309	O4'	ADE	G	13	29.546	-30.226	-25.060	1.00	24.95	G	O
	ATOM	3310	C3'	ADE	G	13	31.405	-28.915	-25.739	1.00	22.88	G	C
40	ATOM	3311	O3'	ADE	G	13	32.510	-29.502	-25.053	1.00	23.06	G	O
	ATOM	3312	C2'	ADE	G	13	30.900	-29.716	-26.940	1.00	22.97	G	C
	ATOM	3313	C1'	ADE	G	13	29.905	-30.707	-26.338	1.00	26.35	G	C
	ATOM	3314	N9	ADE	G	13	28.659	-30.840	-27.083	1.00	21.00	G	N
	ATOM	3315	C8	ADE	G	13	28.200	-30.019	-28.074	1.00	18.52	G	C
	ATOM	3316	N7	ADE	G	13	27.040	-30.383	-28.562	1.00	19.84	G	N
45	ATOM	3317	C5	ADE	G	13	26.706	-31.513	-27.834	1.00	17.67	G	C
	ATOM	3318	C6	ADE	G	13	25.584	-32.365	-27.868	1.00	18.34	G	C
	ATOM	3319	N6	ADE	G	13	24.554	-32.194	-28.711	1.00	17.04	G	N
	ATOM	3320	N1	ADE	G	13	25.566	-33.405	-27.004	1.00	19.91	G	N
	ATOM	3321	C2	ADE	G	13	26.602	-33.570	-26.170	1.00	19.44	G	C
	ATOM	3322	N3	ADE	G	13	27.705	-32.832	-26.046	1.00	18.84	G	N
	ATOM	3323	C4	ADE	G	13	27.694	-31.809	-26.915	1.00	19.36	G	C
50	ATOM	3324	P	GUA	G	14	33.898	-29.846	-25.771	1.00	32.65	G	P
	ATOM	3325	OP1	GUA	G	14	34.973	-29.788	-24.754	1.00	32.33	G	O

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	3326	OP2	GUA	G	14	33.998	-29.022	-26.998	1.00	23.93	G	O
	ATOM	3327	O5'	GUA	G	14	33.703	-31.383	-26.160	1.00	26.41	G	O
	ATOM	3328	C5'	GUA	G	14	33.518	-32.312	-25.103	1.00	26.98	G	C
5	ATOM	3329	C4'	GUA	G	14	33.190	-33.695	-25.629	1.00	35.30	G	C
	ATOM	3330	O4'	GUA	G	14	31.894	-33.698	-26.284	1.00	35.26	G	O
	ATOM	3331	C3'	GUA	G	14	34.194	-34.247	-26.636	1.00	38.49	G	C
	ATOM	3332	O3'	GUA	G	14	34.556	-35.547	-26.198	1.00	42.75	G	O
	ATOM	3333	C2'	GUA	G	14	33.433	-34.245	-27.963	1.00	35.46	G	C
	ATOM	3334	C1'	GUA	G	14	31.989	-34.402	-27.503	1.00	32.29	G	C
10	ATOM	3335	N9	GUA	G	14	31.010	-33.838	-28.426	1.00	30.90	G	N
	ATOM	3336	C8	GUA	G	14	31.116	-32.675	-29.160	1.00	31.45	G	C
	ATOM	3337	N7	GUA	G	14	30.067	-32.428	-29.899	1.00	29.52	G	N
	ATOM	3338	C5	GUA	G	14	29.212	-33.493	-29.634	1.00	25.41	G	C
	ATOM	3339	C6	GUA	G	14	27.926	-33.776	-30.139	1.00	25.42	G	C
	ATOM	3340	O6	GUA	G	14	27.266	-33.118	-30.948	1.00	29.11	G	O
	ATOM	3341	N1	GUA	G	14	27.403	-34.958	-29.623	1.00	25.64	G	N
15	ATOM	3342	C2	GUA	G	14	28.047	-35.770	-28.719	1.00	29.50	G	C
	ATOM	3343	N2	GUA	G	14	27.381	-36.867	-28.331	1.00	29.82	G	N
	ATOM	3344	N3	GUA	G	14	29.254	-35.516	-28.228	1.00	31.77	G	N
	ATOM	3345	C4	GUA	G	14	29.774	-34.368	-28.731	1.00	30.52	G	C
	ATOM	3346	P	CYT	G	15	35.505	-36.506	-27.051	1.00	54.28	G	P
	ATOM	3347	OP1	CYT	G	15	36.447	-37.139	-26.101	1.00	62.73	G	O
20	ATOM	3348	OP2	CYT	G	15	36.014	-35.772	-28.233	1.00	47.29	G	O
	ATOM	3349	O5'	CYT	G	15	34.460	-37.607	-27.548	1.00	52.63	G	O
	ATOM	3350	C5'	CYT	G	15	33.573	-38.181	-26.592	1.00	53.62	G	C
	ATOM	3351	C4'	CYT	G	15	32.470	-38.966	-27.277	1.00	58.86	G	C
	ATOM	3352	O4'	CYT	G	15	31.601	-38.072	-28.021	1.00	51.47	G	O
	ATOM	3353	C3'	CYT	G	15	32.956	-40.011	-28.277	1.00	61.10	G	C
25	ATOM	3354	O3'	CYT	G	15	32.168	-41.184	-28.119	1.00	67.43	G	O
	ATOM	3355	C2'	CYT	G	15	32.728	-39.339	-29.630	1.00	50.29	G	C
	ATOM	3356	C1'	CYT	G	15	31.450	-38.562	-29.339	1.00	46.79	G	C
	ATOM	3357	N1	CYT	G	15	31.213	-37.403	-30.243	1.00	40.11	G	N
	ATOM	3358	C2	CYT	G	15	30.017	-37.344	-30.967	1.00	34.63	G	C
	ATOM	3359	O2	CYT	G	15	29.188	-38.259	-30.840	1.00	36.27	G	O
30	ATOM	3360	N3	CYT	G	15	29.803	-36.280	-31.785	1.00	29.35	G	N
	ATOM	3361	C4	CYT	G	15	30.722	-35.316	-31.891	1.00	33.10	G	C
	ATOM	3362	N4	CYT	G	15	30.454	-34.295	-32.714	1.00	30.61	G	N
	ATOM	3363	C5	CYT	G	15	31.949	-35.363	-31.159	1.00	34.90	G	C
	ATOM	3364	C6	CYT	G	15	32.148	-36.413	-30.354	1.00	36.04	G	C
	ATOM	3365	P	THY	G	16	32.672	-42.606	-28.657	1.00	78.68	G	P
	ATOM	3366	OP1	THY	G	16	32.518	-43.562	-27.536	1.00	50.64	G	O
35	ATOM	3367	OP2	THY	G	16	33.979	-42.435	-29.342	1.00	63.43	G	O
	ATOM	3368	O5'	THY	G	16	31.590	-42.950	-29.783	1.00	70.30	G	O
	ATOM	3369	C5'	THY	G	16	30.199	-42.830	-29.506	1.00	65.85	G	C
	ATOM	3370	C4'	THY	G	16	29.414	-43.044	-30.786	1.00	64.65	G	C
	ATOM	3371	O4'	THY	G	16	29.315	-41.810	-31.544	1.00	56.89	G	O
	ATOM	3372	C3'	THY	G	16	30.042	-44.062	-31.730	1.00	65.14	G	C
	ATOM	3373	O3'	THY	G	16	29.007	-44.854	-32.288	1.00	70.25	G	O
40	ATOM	3374	C2'	THY	G	16	30.740	-43.188	-32.771	1.00	55.68	G	C
	ATOM	3375	C1'	THY	G	16	29.732	-42.051	-32.873	1.00	50.22	G	C
	ATOM	3376	N1	THY	G	16	30.256	-40.770	-33.414	1.00	47.13	G	N
	ATOM	3377	C2	THY	G	16	29.417	-40.015	-34.201	1.00	41.96	G	C
	ATOM	3378	O2	THY	G	16	28.279	-40.363	-34.473	1.00	36.49	G	O
	ATOM	3379	N3	THY	G	16	29.965	-38.839	-34.656	1.00	36.69	G	N
45	ATOM	3380	C4	THY	G	16	31.240	-38.363	-34.403	1.00	38.39	G	C
	ATOM	3381	O4	THY	G	16	31.654	-37.296	-34.849	1.00	36.45	G	O
	ATOM	3382	C5	THY	G	16	32.061	-39.205	-33.574	1.00	39.77	G	C
	ATOM	3383	C7	THY	G	16	33.458	-38.768	-33.250	1.00	36.90	G	C
	ATOM	3384	C6	THY	G	16	31.541	-40.355	-33.119	1.00	43.68	G	C
	ATOM	3385	P	THY	G	17	29.304	-46.363	-32.712	1.00	77.32	G	P
	ATOM	3386	OP1	THY	G	17	28.327	-47.238	-32.024	1.00	59.40	G	O
50	ATOM	3387	OP2	THY	G	17	30.758	-46.597	-32.559	1.00	72.89	G	O
	ATOM	3388	O5'	THY	G	17	28.986	-46.342	-34.277	1.00	72.58	G	O

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	3389	C5'	THY	G	17	27.648	-46.174	-34.735	1.00	67.07	G	C
	ATOM	3390	C4'	THY	G	17	27.670	-45.705	-36.178	1.00	67.99	G	C
	ATOM	3391	O4'	THY	G	17	28.227	-44.366	-36.227	1.00	63.26	G	C
	ATOM	3392	C3'	THY	G	17	28.524	-46.566	-37.110	1.00	64.72	G	C
5	ATOM	3393	O3'	THY	G	17	27.805	-46.864	-38.302	1.00	70.10	G	C
	ATOM	3394	C2'	THY	G	17	29.749	-45.700	-37.392	1.00	64.86	G	C
	ATOM	3395	C1'	THY	G	17	29.155	-44.302	-37.283	1.00	70.81	G	C
	ATOM	3396	N1	THY	G	17	30.165	-43.280	-36.948	1.00	61.92	G	N
	ATOM	3397	C2	THY	G	17	29.971	-41.973	-37.348	1.00	54.43	G	C
10	ATOM	3398	O2	THY	G	17	28.988	-41.597	-37.970	1.00	42.14	G	C
	ATOM	3399	N3	THY	G	17	30.982	-41.118	-36.981	1.00	43.42	G	N
	ATOM	3400	C4	THY	G	17	32.130	-41.437	-36.279	1.00	45.64	G	C
	ATOM	3401	O4	THY	G	17	32.978	-40.598	-36.002	1.00	48.61	G	C
	ATOM	3402	C5	THY	G	17	32.264	-42.821	-35.897	1.00	61.56	G	C
	ATOM	3403	C7	THY	G	17	33.471	-43.283	-35.133	1.00	68.79	G	C
	ATOM	3404	C6	THY	G	17	31.288	-43.667	-36.248	1.00	58.84	G	C
	TER												
15	ATOM	3405	O5'	THY	H	1	35.925	-36.030	-41.955	1.00	32.94	H	O
	ATOM	3406	C5'	THY	H	1	36.090	-35.750	-43.338	1.00	26.10	H	C
	ATOM	3407	C4'	THY	H	1	34.748	-35.736	-44.051	1.00	24.93	H	C
	ATOM	3408	O4'	THY	H	1	34.124	-37.044	-43.969	1.00	26.72	H	O
	ATOM	3409	C3'	THY	H	1	33.737	-34.740	-43.496	1.00	26.47	H	C
	ATOM	3410	O3'	THY	H	1	33.035	-34.134	-44.575	1.00	27.28	H	O
20	ATOM	3411	C2'	THY	H	1	32.837	-35.598	-42.606	1.00	30.24	H	C
	ATOM	3412	C1'	THY	H	1	32.898	-36.975	-43.266	1.00	26.52	H	C
	ATOM	3413	N1	THY	H	1	32.836	-38.138	-42.310	1.00	25.05	H	N
	ATOM	3414	C2	THY	H	1	31.673	-38.878	-42.229	1.00	24.12	H	C
	ATOM	3415	O2	THY	H	1	30.678	-38.651	-42.891	1.00	29.79	H	O
	ATOM	3416	N3	THY	H	1	31.702	-39.913	-41.338	1.00	21.97	H	N
25	ATOM	3417	C4	THY	H	1	32.752	-40.277	-40.528	1.00	24.78	H	C
	ATOM	3418	O4	THY	H	1	32.673	-41.229	-39.761	1.00	30.41	H	O
	ATOM	3419	C5	THY	H	1	33.938	-39.466	-40.649	1.00	23.79	H	C
	ATOM	3420	C7	THY	H	1	35.133	-39.787	-39.804	1.00	30.54	H	C
	ATOM	3421	C6	THY	H	1	33.930	-38.445	-41.520	1.00	24.66	H	C
	ATOM	3422	P	ADE	H	2	32.281	-32.738	-44.373	1.00	39.81	H	P
30	ATOM	3423	OP1	ADE	H	2	32.238	-32.023	-45.662	1.00	40.11	H	O
	ATOM	3424	OP2	ADE	H	2	32.845	-32.071	-43.182	1.00	31.36	H	O
	ATOM	3425	O5'	ADE	H	2	30.800	-33.199	-44.012	1.00	38.96	H	O
	ATOM	3426	C5'	ADE	H	2	30.137	-34.174	-44.793	1.00	26.70	H	C
	ATOM	3427	C4'	ADE	H	2	28.912	-34.646	-44.031	1.00	33.63	H	C
	ATOM	3428	O4'	ADE	H	2	29.305	-35.527	-42.943	1.00	38.83	H	O
35	ATOM	3429	C3'	ADE	H	2	28.096	-33.540	-43.370	1.00	35.55	H	C
	ATOM	3430	O3'	ADE	H	2	26.752	-33.943	-43.445	1.00	42.10	H	O
	ATOM	3431	C2'	ADE	H	2	28.613	-33.534	-41.931	1.00	30.13	H	C
	ATOM	3432	C1'	ADE	H	2	28.809	-35.029	-41.713	1.00	30.36	H	C
	ATOM	3433	N9	ADE	H	2	29.756	-35.402	-40.663	1.00	26.40	H	N
	ATOM	3434	C8	ADE	H	2	30.726	-34.630	-40.086	1.00	28.73	H	C
40	ATOM	3435	N7	ADE	H	2	31.427	-35.260	-39.165	1.00	28.81	H	N
	ATOM	3436	C5	ADE	H	2	30.880	-36.532	-39.142	1.00	26.92	H	C
	ATOM	3437	C6	ADE	H	2	31.167	-37.686	-38.387	1.00	25.71	H	C
	ATOM	3438	N6	ADE	H	2	32.131	-37.739	-37.469	1.00	28.67	H	N
	ATOM	3439	N1	ADE	H	2	30.426	-38.793	-38.610	1.00	25.67	H	N
	ATOM	3440	C2	ADE	H	2	29.461	-38.747	-39.531	1.00	24.75	H	C
	ATOM	3441	N3	ADE	H	2	29.102	-37.723	-40.302	1.00	26.66	H	N
45	ATOM	3442	C4	ADE	H	2	29.853	-36.636	-40.060	1.00	27.31	H	C
	ATOM	3443	P	ADE	H	3	25.537	-32.924	-43.269	1.00	37.68	H	P
	ATOM	3444	OP1	ADE	H	3	25.052	-32.573	-44.625	1.00	39.11	H	O
	ATOM	3445	OP2	ADE	H	3	25.908	-31.868	-42.298	1.00	36.68	H	O
	ATOM	3446	O5'	ADE	H	3	24.475	-33.891	-42.568	1.00	30.66	H	O
	ATOM	3447	C5'	ADE	H	3	24.342	-35.214	-43.063	1.00	30.61	H	C
50	ATOM	3448	C4'	ADE	H	3	23.861	-36.132	-41.960	1.00	27.07	H	C
	ATOM	3449	O4'	ADE	H	3	24.945	-36.425	-41.041	1.00	27.15	H	O
	ATOM	3450	C3'	ADE	H	3	22.734	-35.546	-41.114	1.00	38.17	H	C

56

ES 2 622 148 T3

	ATOM	3451	O3'	ADE	H	3	21.727	-36.533	-40.943	1.00	35.18	H	O
	ATOM	3452	C2'	ADE	H	3	23.406	-35.175	-39.787	1.00	31.35	H	C
	ATOM	3453	C1'	ADE	H	3	24.503	-36.233	-39.709	1.00	34.45	H	C
	ATOM	3454	N9	ADE	H	3	25.666	-35.869	-38.903	1.00	26.51	H	C
5	ATOM	3455	C8	ADE	H	3	26.333	-34.673	-38.872	1.00	28.15	H	C
	ATOM	3456	N7	ADE	H	3	27.358	-34.655	-38.047	1.00	28.07	H	C
	ATOM	3457	C5	ADE	H	3	27.364	-35.933	-37.502	1.00	27.87	H	C
	ATOM	3458	C6	ADE	H	3	28.197	-36.572	-36.559	1.00	24.49	H	C
	ATOM	3459	N6	ADE	H	3	29.238	-35.984	-35.964	1.00	28.81	H	C
	ATOM	3460	N1	ADE	H	3	27.912	-37.853	-36.241	1.00	27.07	H	C
10	ATOM	3461	C2	ADE	H	3	26.869	-38.458	-36.826	1.00	26.59	H	C
	ATOM	3462	N3	ADE	H	3	26.022	-37.964	-37.727	1.00	28.66	H	C
	ATOM	3463	C4	ADE	H	3	26.325	-36.690	-38.022	1.00	28.33	H	C
	ATOM	3464	P	GUA	H	4	20.373	-36.128	-40.204	1.00	38.36	H	P
	ATOM	3465	OP1	GUA	H	4	19.287	-36.963	-40.758	1.00	32.04	H	O
	ATOM	3466	OP2	GUA	H	4	20.290	-34.647	-40.237	1.00	39.60	H	O
15	ATOM	3467	O5'	GUA	H	4	20.659	-36.603	-38.696	1.00	40.06	H	O
	ATOM	3468	C5'	GUA	H	4	20.817	-38.005	-38.466	1.00	36.35	H	C
	ATOM	3469	C4'	GUA	H	4	21.469	-38.332	-37.131	1.00	39.32	H	C
	ATOM	3470	O4'	GUA	H	4	22.664	-37.542	-36.913	1.00	41.95	H	O
	ATOM	3471	C3'	GUA	H	4	20.607	-38.121	-35.888	1.00	50.29	H	C
	ATOM	3472	O3'	GUA	H	4	20.415	-39.409	-35.314	1.00	52.14	H	O
20	ATOM	3473	C2'	GUA	H	4	21.433	-37.180	-35.000	1.00	39.71	H	C
	ATOM	3474	C1'	GUA	H	4	22.845	-37.449	-35.516	1.00	37.91	H	C
	ATOM	3475	N9	GUA	H	4	23.873	-36.430	-35.285	1.00	34.32	H	C
	ATOM	3476	C8	GUA	H	4	23.917	-35.163	-35.816	1.00	32.75	H	C
	ATOM	3477	N7	GUA	H	4	24.967	-34.480	-35.455	1.00	32.33	H	C
	ATOM	3478	C5	GUA	H	4	25.678	-35.349	-34.635	1.00	32.09	H	C
25	ATOM	3479	C6	GUA	H	4	26.908	-35.161	-33.949	1.00	29.46	H	C
	ATOM	3480	O6	GUA	H	4	27.644	-34.161	-33.920	1.00	27.01	H	O
	ATOM	3481	N1	GUA	H	4	27.269	-36.298	-33.234	1.00	30.36	H	C
	ATOM	3482	C2	GUA	H	4	26.540	-37.459	-33.182	1.00	33.51	H	C
	ATOM	3483	N2	GUA	H	4	27.060	-38.439	-32.431	1.00	38.20	H	C
	ATOM	3484	N3	GUA	H	4	25.387	-37.649	-33.815	1.00	32.09	H	C
	ATOM	3485	C4	GUA	H	4	25.018	-36.555	-34.524	1.00	33.22	H	C
30	ATOM	3486	P	CYT	H	5	19.453	-39.649	-34.057	1.00	55.11	H	P
	ATOM	3487	OP1	CYT	H	5	18.684	-40.887	-34.324	1.00	35.30	H	O
	ATOM	3488	OP2	CYT	H	5	18.767	-38.374	-33.738	1.00	41.73	H	O
	ATOM	3489	O5'	CYT	H	5	20.505	-39.951	-32.890	1.00	44.98	H	O
	ATOM	3490	C5'	CYT	H	5	21.501	-40.935	-33.116	1.00	36.84	H	C
	ATOM	3491	C4'	CYT	H	5	22.377	-41.096	-31.890	1.00	34.69	H	C
35	ATOM	3492	O4'	CYT	H	5	23.328	-40.005	-31.777	1.00	30.60	H	O
	ATOM	3493	C3'	CYT	H	5	21.623	-41.133	-30.569	1.00	32.70	H	C
	ATOM	3494	O3'	CYT	H	5	22.280	-42.089	-29.765	1.00	38.87	H	O
	ATOM	3495	C2'	CYT	H	5	21.779	-39.706	-30.040	1.00	29.93	H	C
	ATOM	3496	C1'	CYT	H	5	23.178	-39.355	-30.530	1.00	30.85	H	C
	ATOM	3497	N1	CYT	H	5	23.446	-37.923	-30.818	1.00	32.57	H	C
40	ATOM	3498	C2	CYT	H	5	24.513	-37.289	-30.181	1.00	28.31	H	C
	ATOM	3499	O2	CYT	H	5	25.194	-37.930	-29.371	1.00	30.53	H	O
	ATOM	3500	N3	CYT	H	5	24.771	-35.990	-30.466	1.00	29.17	H	C
	ATOM	3501	C4	CYT	H	5	24.015	-35.331	-31.345	1.00	28.71	H	C
	ATOM	3502	N4	CYT	H	5	24.319	-34.049	-31.580	1.00	26.57	H	C
	ATOM	3503	C5	CYT	H	5	22.920	-35.958	-32.012	1.00	26.39	H	C
	ATOM	3504	C6	CYT	H	5	22.679	-37.244	-31.724	1.00	34.07	H	C
45	ATOM	3505	P	THY	H	6	21.626	-42.654	-28.425	1.00	47.41	H	P
	ATOM	3506	OP1	THY	H	6	22.066	-44.059	-28.267	1.00	51.76	H	O
	ATOM	3507	OP2	THY	H	6	20.184	-42.310	-28.415	1.00	50.29	H	O
	ATOM	3508	O5'	THY	H	6	22.348	-41.762	-27.313	1.00	46.65	H	O
	ATOM	3509	C5'	THY	H	6	23.725	-41.957	-27.019	1.00	43.24	H	C
	ATOM	3510	C4'	THY	H	6	24.116	-41.139	-25.804	1.00	39.41	H	C
50	ATOM	3511	O4'	THY	H	6	24.396	-39.776	-26.215	1.00	42.16	H	O
	ATOM	3512	C3'	THY	H	6	23.026	-41.017	-24.750	1.00	40.48	H	C
	ATOM	3513	O3'	THY	H	6	23.617	-40.802	-23.485	1.00	46.66	H	O

53

ES 2 622 148 T3

	ATOM	3514	C2'	THY	H	6	22.315	-39.745	-25.192	1.00	41.24	H	C
	ATOM	3515	C1'	THY	H	6	23.550	-38.906	-25.486	1.00	42.05	H	C
	ATOM	3516	N1	THY	H	6	23.298	-37.688	-26.293	1.00	34.71	H	N
5	ATOM	3517	C2	THY	H	6	24.259	-36.704	-26.309	1.00	34.93	H	C
	ATOM	3518	O2	THY	H	6	25.305	-36.793	-25.692	1.00	37.85	H	O
	ATOM	3519	N3	THY	H	6	23.951	-35.612	-27.080	1.00	31.24	H	N
	ATOM	3520	C4	THY	H	6	22.797	-35.421	-27.816	1.00	31.75	H	C
	ATOM	3521	O4	THY	H	6	22.607	-34.408	-28.479	1.00	30.53	H	O
	ATOM	3522	C5	THY	H	6	21.830	-36.489	-27.749	1.00	32.63	H	C
10	ATOM	3523	C7	THY	H	6	20.538	-36.385	-28.507	1.00	28.89	H	C
	ATOM	3524	C6	THY	H	6	22.122	-37.560	-27.000	1.00	31.00	H	C
	ATOM	3525	P	ADE	H	7	23.900	-42.022	-22.497	1.00	44.28	H	P
	ATOM	3526	OP1	ADE	H	7	24.428	-43.144	-23.303	1.00	40.56	H	O
	ATOM	3527	OP2	ADE	H	7	22.691	-42.211	-21.665	1.00	44.27	H	O
	ATOM	3528	O5'	ADE	H	7	25.065	-41.436	-21.569	1.00	32.81	H	O
	ATOM	3529	C5'	ADE	H	7	26.365	-41.293	-22.115	1.00	32.80	H	C
15	ATOM	3530	C4'	ADE	H	7	27.031	-40.015	-21.640	1.00	35.14	H	C
	ATOM	3531	O4'	ADE	H	7	26.448	-38.855	-22.294	1.00	37.44	H	O
	ATOM	3532	C3'	ADE	H	7	26.918	-39.744	-20.149	1.00	38.41	H	C
	ATOM	3533	O3'	ADE	H	7	28.144	-39.153	-19.715	1.00	38.15	H	O
	ATOM	3534	C2'	ADE	H	7	25.717	-38.794	-20.060	1.00	35.26	H	C
	ATOM	3535	C1'	ADE	H	7	25.863	-37.980	-21.345	1.00	37.50	H	C
20	ATOM	3536	N9	ADE	H	7	24.621	-37.499	-21.953	1.00	30.16	H	N
	ATOM	3537	C8	ADE	H	7	23.424	-38.156	-22.049	1.00	32.36	H	C
	ATOM	3538	N7	ADE	H	7	22.490	-37.470	-22.674	1.00	33.29	H	N
	ATOM	3539	C5	ADE	H	7	23.119	-36.283	-23.023	1.00	27.61	H	C
	ATOM	3540	C6	ADE	H	7	22.680	-35.129	-23.709	1.00	23.15	H	C
	ATOM	3541	N6	ADE	H	7	21.441	-34.976	-24.190	1.00	21.35	H	N
25	ATOM	3542	N1	ADE	H	7	23.570	-34.127	-23.879	1.00	23.18	H	N
	ATOM	3543	C2	ADE	H	7	24.810	-34.274	-23.404	1.00	24.54	H	C
	ATOM	3544	N3	ADE	H	7	25.341	-35.308	-22.749	1.00	29.70	H	N
	ATOM	3545	C4	ADE	H	7	24.435	-36.289	-22.588	1.00	31.92	H	C
	ATOM	3546	P	ADE	H	8	28.347	-38.809	-18.169	1.00	58.35	H	P
	ATOM	3547	OP1	ADE	H	8	29.786	-38.970	-17.855	1.00	45.52	H	O
	ATOM	3548	OP2	ADE	H	8	27.304	-39.547	-17.411	1.00	40.27	H	O
30	ATOM	3549	O5'	ADE	H	8	27.993	-37.253	-18.109	1.00	41.83	H	O
	ATOM	3550	C5'	ADE	H	8	28.734	-36.350	-18.906	1.00	41.53	H	C
	ATOM	3551	C4'	ADE	H	8	28.065	-34.991	-18.913	1.00	43.43	H	C
	ATOM	3552	O4'	ADE	H	8	26.830	-35.073	-19.655	1.00	44.70	H	O
	ATOM	3553	C3'	ADE	H	8	27.682	-34.434	-17.544	1.00	38.12	H	C
	ATOM	3554	O3'	ADE	H	8	28.599	-33.402	-17.223	1.00	36.90	H	O
35	ATOM	3555	C2'	ADE	H	8	26.262	-33.896	-17.724	1.00	35.36	H	C
	ATOM	3556	C1'	ADE	H	8	26.032	-33.996	-19.228	1.00	37.49	H	C
	ATOM	3557	N9	ADE	H	8	24.652	-34.286	-19.603	1.00	36.04	H	N
	ATOM	3558	C8	ADE	H	8	23.938	-35.416	-19.312	1.00	35.51	H	C
	ATOM	3559	N7	ADE	H	8	22.715	-35.408	-19.784	1.00	34.40	H	N
	ATOM	3560	C5	ADE	H	8	22.625	-34.186	-20.427	1.00	31.66	H	C
40	ATOM	3561	C6	ADE	H	8	21.576	-33.572	-21.130	1.00	36.96	H	C
	ATOM	3562	N6	ADE	H	8	20.385	-34.157	-21.290	1.00	32.17	H	N
	ATOM	3563	N1	ADE	H	8	21.802	-32.347	-21.657	1.00	34.88	H	N
	ATOM	3564	C2	ADE	H	8	23.006	-31.781	-21.483	1.00	38.52	H	C
	ATOM	3565	N3	ADE	H	8	24.074	-32.262	-20.837	1.00	32.76	H	N
	ATOM	3566	C4	ADE	H	8	23.809	-33.480	-20.330	1.00	33.22	H	C
45	ATOM	3567	P	THY	H	9	28.397	-32.411	-15.982	1.00	36.15	H	P
	ATOM	3568	OP1	THY	H	9	29.753	-32.044	-15.512	1.00	28.93	H	O
	ATOM	3569	OP2	THY	H	9	27.402	-32.984	-15.044	1.00	34.70	H	O
	ATOM	3570	O5'	THY	H	9	27.768	-31.124	-16.688	1.00	32.97	H	O
	ATOM	3571	C5'	THY	H	9	28.548	-30.497	-17.690	1.00	33.48	H	C
	ATOM	3572	C4'	THY	H	9	27.801	-29.333	-18.307	1.00	31.92	H	C
	ATOM	3573	O4'	THY	H	9	26.530	-29.798	-18.818	1.00	25.84	H	O
50	ATOM	3574	C3'	THY	H	9	27.493	-28.172	-17.365	1.00	26.38	H	C
	ATOM	3575	O3'	THY	H	9	27.716	-26.976	-18.100	1.00	25.95	H	O
	ATOM	3576	C2'	THY	H	9	26.025	-28.395	-16.999	1.00	24.26	H	C

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	3577	C1'	THY	H	9	25.491	-29.001	-18.293	1.00	25.25	H	C
	ATOM	3578	N1	THY	H	9	24.315	-29.902	-18.168	1.00	23.43	H	H
	ATOM	3579	C2	THY	H	9	23.279	-29.705	-19.043	1.00	25.36	H	N
	ATOM	3580	O2	THY	H	9	23.298	-28.825	-19.883	1.00	27.24	H	O
5	ATOM	3581	N3	THY	H	9	22.230	-30.577	-18.888	1.00	26.75	H	N
	ATOM	3582	C4	THY	H	9	22.123	-31.604	-17.968	1.00	24.08	H	C
	ATOM	3583	O4	THY	H	9	21.143	-32.337	-17.900	1.00	25.41	H	O
	ATOM	3584	C5	THY	H	9	23.243	-31.757	-17.084	1.00	25.32	H	C
	ATOM	3585	C7	THY	H	9	23.213	-32.843	-16.047	1.00	24.63	H	C
	ATOM	3586	C6	THY	H	9	24.278	-30.911	-17.223	1.00	25.76	H	C
10	ATOM	3587	P	ADE	H	10	27.345	-25.528	-17.528	1.00	25.05	H	P
	ATOM	3588	OP1	ADE	H	10	28.142	-24.542	-18.294	1.00	24.87	H	O
	ATOM	3589	OP2	ADE	H	10	27.446	-25.572	-16.053	1.00	32.93	H	O
	ATOM	3590	O5'	ADE	H	10	25.801	-25.365	-17.942	1.00	36.94	H	O
	ATOM	3591	C5'	ADE	H	10	25.438	-25.334	-19.320	1.00	27.06	H	C
	ATOM	3592	C4'	ADE	H	10	24.104	-24.641	-19.578	1.00	21.71	H	C
15	ATOM	3593	O4'	ADE	H	10	22.992	-25.552	-19.403	1.00	23.14	H	O
	ATOM	3594	C3'	ADE	H	10	23.766	-23.430	-18.718	1.00	26.15	H	C
	ATOM	3595	O3'	ADE	H	10	23.199	-22.479	-19.609	1.00	22.80	H	O
	ATOM	3596	C2'	ADE	H	10	22.770	-23.973	-17.689	1.00	21.76	H	C
	ATOM	3597	C1'	ADE	H	10	22.042	-25.053	-18.482	1.00	22.72	H	C
	ATOM	3598	N9	ADE	H	10	21.627	-26.239	-17.736	1.00	25.17	H	N
20	ATOM	3599	C8	ADE	H	10	22.386	-26.936	-16.836	1.00	21.36	H	C
	ATOM	3600	N7	ADE	H	10	21.773	-27.981	-16.336	1.00	23.59	H	N
	ATOM	3601	C5	ADE	H	10	20.529	-27.975	-16.953	1.00	20.38	H	C
	ATOM	3602	C6	ADE	H	10	19.407	-28.827	-16.848	1.00	23.03	H	C
	ATOM	3603	N6	ADE	H	10	19.372	-29.896	-16.046	1.00	23.54	H	N
	ATOM	3604	N1	ADE	H	10	18.319	-28.541	-17.599	1.00	21.58	H	N
	ATOM	3605	C2	ADE	H	10	18.362	-27.467	-18.396	1.00	22.37	H	C
25	ATOM	3606	N3	ADE	H	10	19.360	-26.599	-18.579	1.00	22.34	H	N
	ATOM	3607	C4	ADE	H	10	20.426	-26.909	-17.824	1.00	19.27	H	C
	ATOM	3608	P	ADE	H	11	22.583	-21.095	-19.118	1.00	26.29	H	P
	ATOM	3609	OP1	ADE	H	11	22.825	-20.107	-20.187	1.00	33.92	H	O
	ATOM	3610	OP2	ADE	H	11	23.049	-20.823	-17.739	1.00	23.74	H	O
	ATOM	3611	O5'	ADE	H	11	21.019	-21.433	-19.082	1.00	30.07	H	O
30	ATOM	3612	C5'	ADE	H	11	20.386	-21.868	-20.271	1.00	23.89	H	C
	ATOM	3613	C4'	ADE	H	11	18.893	-22.085	-20.087	1.00	26.01	H	C
	ATOM	3614	O4'	ADE	H	11	18.646	-23.201	-19.196	1.00	21.90	H	O
	ATOM	3615	C3'	ADE	H	11	18.092	-20.920	-19.519	1.00	27.43	H	C
	ATOM	3616	O3'	ADE	H	11	16.835	-20.955	-20.172	1.00	27.25	H	O
	ATOM	3617	C2'	ADE	H	11	17.979	-21.286	-18.042	1.00	22.72	H	C
35	ATOM	3618	C1'	ADE	H	11	17.810	-22.801	-18.134	1.00	25.26	H	C
	ATOM	3619	N9	ADE	H	11	18.307	-23.581	-17.012	1.00	25.82	H	N
	ATOM	3620	C8	ADE	H	11	19.473	-23.388	-16.320	1.00	25.44	H	C
	ATOM	3621	N7	ADE	H	11	19.678	-24.271	-15.368	1.00	26.30	H	N
	ATOM	3622	C5	ADE	H	11	18.573	-25.103	-15.458	1.00	24.43	H	C
	ATOM	3623	C6	ADE	H	11	18.193	-26.240	-14.727	1.00	27.00	H	C
40	ATOM	3624	N6	ADE	H	11	18.934	-26.728	-13.724	1.00	30.82	H	N
	ATOM	3625	N1	ADE	H	11	17.027	-26.842	-15.058	1.00	26.79	H	N
	ATOM	3626	C2	ADE	H	11	16.298	-26.332	-16.063	1.00	27.42	H	C
	ATOM	3627	N3	ADE	H	11	16.557	-25.265	-16.826	1.00	24.29	H	N
	ATOM	3628	C4	ADE	H	11	17.720	-24.697	-16.468	1.00	22.11	H	C
	ATOM	3629	P	THY	H	12	15.843	-19.698	-20.193	1.00	25.52	H	P
	ATOM	3630	OP1	THY	H	12	15.307	-19.601	-21.571	1.00	25.80	H	O
45	ATOM	3631	OP2	THY	H	12	16.525	-18.534	-19.586	1.00	21.54	H	O
	ATOM	3632	O5'	THY	H	12	14.679	-20.166	-19.189	1.00	24.83	H	O
	ATOM	3633	C5'	THY	H	12	13.875	-21.310	-19.552	1.00	23.42	H	C
	ATOM	3634	C4'	THY	H	12	13.066	-21.839	-18.381	1.00	25.89	H	C
	ATOM	3635	O4'	THY	H	12	13.908	-22.629	-17.499	1.00	23.76	H	O
	ATOM	3636	C3'	THY	H	12	12.424	-20.761	-17.504	1.00	26.04	H	C
	ATOM	3637	O3'	THY	H	12	11.060	-21.064	-17.263	1.00	25.66	H	O
50	ATOM	3638	C2'	THY	H	12	13.230	-20.844	-16.208	1.00	20.86	H	C
	ATOM	3639	C1'	THY	H	12	13.490	-22.343	-16.179	1.00	22.54	H	C
55													

ES 2 622 148 T3

	ATOM	3640	N1	THY	H	12	14.533	-22.765	-15.212	1.00	22.51	H	N
	ATOM	3641	C2	THY	H	12	14.403	-23.972	-14.554	1.00	23.00	H	C
	ATOM	3642	O2	THY	H	12	13.472	-24.737	-14.721	1.00	21.72	H	O
	ATOM	3643	N3	THY	H	12	15.419	-24.266	-13.684	1.00	20.48	H	N
5	ATOM	3644	C4	THY	H	12	16.523	-23.486	-13.419	1.00	20.15	H	C
	ATOM	3645	O4	THY	H	12	17.373	-23.849	-12.617	1.00	25.63	H	O
	ATOM	3646	C5	THY	H	12	16.597	-22.234	-14.136	1.00	18.49	H	C
	ATOM	3647	C7	THY	H	12	17.746	-21.289	-13.933	1.00	19.45	H	C
	ATOM	3648	C6	THY	H	12	15.613	-21.936	-14.987	1.00	18.74	H	C
	ATOM	3649	P	ADE	H	13	9.921	-20.818	-18.362	1.00	34.68	H	P
10	ATOM	3650	OP1	ADE	H	13	10.331	-21.523	-19.601	1.00	29.00	H	O
	ATOM	3651	OP2	ADE	H	13	9.602	-19.371	-18.385	1.00	23.43	H	O
	ATOM	3652	O5'	ADE	H	13	8.680	-21.612	-17.735	1.00	31.48	H	O
	ATOM	3653	C5'	ADE	H	13	8.703	-23.042	-17.751	1.00	29.17	H	C
	ATOM	3654	C4'	ADE	H	13	7.813	-23.633	-16.668	1.00	34.37	H	C
	ATOM	3655	O4'	ADE	H	13	8.562	-23.903	-15.452	1.00	29.36	H	O
15	ATOM	3656	C3'	ADE	H	13	6.624	-22.779	-16.250	1.00	24.78	H	C
	ATOM	3657	O3'	ADE	H	13	5.562	-23.684	-15.966	1.00	27.24	H	O
	ATOM	3658	C2'	ADE	H	13	7.157	-22.038	-15.022	1.00	23.76	H	C
	ATOM	3659	C1'	ADE	H	13	8.208	-22.983	-14.437	1.00	26.59	H	C
	ATOM	3660	N9	ADE	H	13	9.444	-22.331	-14.012	1.00	23.20	H	N
	ATOM	3661	C8	ADE	H	13	9.886	-21.086	-14.361	1.00	19.68	H	C
	ATOM	3662	N7	ADE	H	13	11.043	-20.769	-13.826	1.00	21.48	H	N
20	ATOM	3663	C5	ADE	H	13	11.394	-21.887	-13.084	1.00	20.04	H	C
	ATOM	3664	C6	ADE	H	13	12.518	-22.191	-12.283	1.00	20.93	H	C
	ATOM	3665	N6	ADE	H	13	13.542	-21.349	-12.085	1.00	17.98	H	N
	ATOM	3666	N1	ADE	H	13	12.548	-23.401	-11.684	1.00	21.14	H	N
	ATOM	3667	C2	ADE	H	13	11.525	-24.241	-11.878	1.00	21.71	H	C
	ATOM	3668	N3	ADE	H	13	10.422	-24.069	-12.608	1.00	21.94	H	N
25	ATOM	3669	C4	ADE	H	13	10.417	-22.860	-13.191	1.00	21.50	H	C
	ATOM	3670	P	GUA	H	14	4.132	-23.212	-15.419	1.00	31.73	H	P
	ATOM	3671	OP1	GUA	H	14	3.121	-24.184	-15.895	1.00	30.37	H	O
	ATOM	3672	OP2	GUA	H	14	3.978	-21.769	-15.712	1.00	29.29	H	O
	ATOM	3673	O5'	GUA	H	14	4.287	-23.434	-13.842	1.00	22.88	H	O
	ATOM	3674	C5'	GUA	H	14	4.449	-24.775	-13.402	1.00	30.01	H	C
30	ATOM	3675	C4'	GUA	H	14	4.825	-24.840	-11.937	1.00	36.42	H	C
	ATOM	3676	O4'	GUA	H	14	6.132	-24.244	-11.745	1.00	33.71	H	O
	ATOM	3677	C3'	GUA	H	14	3.857	-24.124	-11.000	1.00	42.57	H	C
	ATOM	3678	O3'	GUA	H	14	3.409	-25.076	-10.033	1.00	51.87	H	O
	ATOM	3679	C2'	GUA	H	14	4.680	-22.978	-10.410	1.00	36.34	H	C
	ATOM	3680	C1'	GUA	H	14	6.119	-23.462	-10.575	1.00	30.10	H	C
35	ATOM	3681	N9	GUA	H	14	7.096	-22.389	-10.734	1.00	29.80	H	N
	ATOM	3682	C8	GUA	H	14	6.985	-21.257	-11.508	1.00	28.65	H	C
	ATOM	3683	N7	GUA	H	14	8.033	-20.476	-11.442	1.00	26.36	H	N
	ATOM	3684	C5	GUA	H	14	8.890	-21.137	-10.574	1.00	23.38	H	C
	ATOM	3685	C6	GUA	H	14	10.174	-20.779	-10.118	1.00	25.14	H	C
	ATOM	3686	O6	GUA	H	14	10.832	-19.768	-10.404	1.00	27.81	H	O
40	ATOM	3687	N1	GUA	H	14	10.694	-21.728	-9.239	1.00	24.30	H	N
	ATOM	3688	C2	GUA	H	14	10.052	-22.880	-8.854	1.00	28.25	H	C
	ATOM	3689	N2	GUA	H	14	10.706	-23.682	-8.003	1.00	28.77	H	N
	ATOM	3690	N3	GUA	H	14	8.849	-23.227	-9.279	1.00	31.04	H	N
	ATOM	3691	C4	GUA	H	14	8.330	-22.312	-10.131	1.00	29.88	H	C
	ATOM	3692	P	CYT	H	15	2.723	-24.657	-8.650	1.00	56.18	H	P
45	ATOM	3693	OP1	CYT	H	15	1.801	-25.752	-8.276	1.00	65.42	H	O
	ATOM	3694	OP2	CYT	H	15	2.225	-23.265	-8.747	1.00	43.75	H	O
	ATOM	3695	O5'	CYT	H	15	3.957	-24.676	-7.638	1.00	59.78	H	O
	ATOM	3696	C5'	CYT	H	15	4.712	-25.868	-7.488	1.00	59.36	H	C
	ATOM	3697	C4'	CYT	H	15	5.779	-25.661	-6.431	1.00	62.35	H	C
	ATOM	3698	O4'	CYT	H	15	6.708	-24.634	-6.865	1.00	55.00	H	O
	ATOM	3699	C3'	CYT	H	15	5.233	-25.203	-5.085	1.00	62.43	H	C
50	ATOM	3700	O3'	CYT	H	15	5.961	-25.845	-4.045	1.00	67.79	H	O
	ATOM	3701	C2'	CYT	H	15	5.457	-23.692	-5.113	1.00	53.40	H	C
	ATOM	3702	C1'	CYT	H	15	6.753	-23.591	-5.910	1.00	48.72	H	C

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	3703	N1	CYT	H	15	6.917	-22.294	-6.633	1.00	40.77	H	N
	ATOM	3704	C2	CYT	H	15	8.077	-21.547	-6.422	1.00	37.46	H	C
	ATOM	3705	O2	CYT	H	15	8.931	-21.987	-5.643	1.00	37.14	H	O
	ATOM	3706	N3	CYT	H	15	8.232	-20.370	-7.075	1.00	31.15	H	N
5	ATOM	3707	C4	CYT	H	15	7.280	-19.941	-7.906	1.00	35.33	H	C
	ATOM	3708	N4	CYT	H	15	7.478	-18.772	-8.528	1.00	30.93	H	N
	ATOM	3709	C5	CYT	H	15	6.084	-20.690	-8.137	1.00	34.65	H	C
	ATOM	3710	C6	CYT	H	15	5.946	-21.850	-7.485	1.00	36.08	H	C
	ATOM	3711	P	THY	H	16	5.394	-25.882	-2.548	1.00	79.66	H	P
	ATOM	3712	OP1	THY	H	16	5.429	-27.295	-2.109	1.00	68.24	H	O
10	ATOM	3713	OP2	THY	H	16	4.135	-25.097	-2.487	1.00	58.67	H	O
	ATOM	3714	O5'	THY	H	16	6.493	-25.054	-1.734	1.00	73.70	H	O
	ATOM	3715	C5'	THY	H	16	7.875	-25.332	-1.897	1.00	64.00	H	C
	ATOM	3716	C4'	THY	H	16	8.688	-24.210	-1.280	1.00	60.98	H	C
	ATOM	3717	O4'	THY	H	16	8.737	-23.062	-2.166	1.00	55.58	H	O
	ATOM	3718	C3'	THY	H	16	8.136	-23.697	0.047	1.00	64.34	H	C
	ATOM	3719	O3'	THY	H	16	9.212	-23.604	0.971	1.00	64.61	H	O
15	ATOM	3720	C2'	THY	H	16	7.538	-22.334	-0.308	1.00	58.02	H	C
	ATOM	3721	C1'	THY	H	16	8.491	-21.892	-1.412	1.00	48.05	H	C
	ATOM	3722	N1	THY	H	16	7.964	-20.856	-2.347	1.00	44.06	H	N
	ATOM	3723	C2	THY	H	16	8.769	-19.783	-2.664	1.00	41.43	H	C
	ATOM	3724	O2	THY	H	16	9.893	-19.629	-2.209	1.00	36.22	H	O
	ATOM	3725	N3	THY	H	16	8.205	-18.887	-3.539	1.00	36.83	H	N
20	ATOM	3726	C4	THY	H	16	6.950	-18.959	-4.114	1.00	37.73	H	C
	ATOM	3727	O4	THY	H	16	6.531	-18.106	-4.890	1.00	38.17	H	O
	ATOM	3728	C5	THY	H	16	6.164	-20.105	-3.738	1.00	39.00	H	C
	ATOM	3729	C7	THY	H	16	4.787	-20.274	-4.306	1.00	36.71	H	C
	ATOM	3730	C6	THY	H	16	6.700	-20.990	-2.886	1.00	42.86	H	C
	ATOM	3731	P	THY	H	17	8.919	-23.580	2.540	1.00	80.14	H	P
25	ATOM	3732	OP1	THY	H	17	9.864	-24.510	3.199	1.00	54.65	H	O
	ATOM	3733	OP2	THY	H	17	7.458	-23.738	2.723	1.00	73.46	H	O
	ATOM	3734	O5'	THY	H	17	9.297	-22.079	2.943	1.00	75.28	H	O
	ATOM	3735	C5'	THY	H	17	10.651	-21.640	2.934	1.00	69.65	H	C
	ATOM	3736	C4'	THY	H	17	10.703	-20.132	3.111	1.00	70.06	H	C
	ATOM	3737	O4'	THY	H	17	10.081	-19.502	1.961	1.00	61.48	H	O
30	ATOM	3738	C3'	THY	H	17	9.974	-19.599	4.346	1.00	63.21	H	C
	ATOM	3739	O3'	THY	H	17	10.758	-18.600	4.997	1.00	62.30	H	O
	ATOM	3740	C2'	THY	H	17	8.674	-19.028	3.783	1.00	62.44	H	C
	ATOM	3741	C1'	THY	H	17	9.119	-18.566	2.400	1.00	65.67	H	C
	ATOM	3742	N1	THY	H	17	8.020	-18.547	1.409	1.00	62.67	H	N
	ATOM	3743	C2	THY	H	17	8.090	-17.678	0.342	1.00	57.28	H	C
35	ATOM	3744	O2	THY	H	17	9.023	-16.913	0.165	1.00	46.63	H	O
	ATOM	3745	N3	THY	H	17	7.019	-17.741	-0.515	1.00	45.14	H	N
	ATOM	3746	C4	THY	H	17	5.915	-18.568	-0.407	1.00	46.53	H	C
	ATOM	3747	O4	THY	H	17	5.002	-18.549	-1.227	1.00	52.84	H	O
	ATOM	3748	C5	THY	H	17	5.910	-19.451	0.738	1.00	55.61	H	C
	ATOM	3749	C7	THY	H	17	4.766	-20.397	0.969	1.00	59.50	H	C
40	ATOM	3750	C6	THY	H	17	6.950	-19.398	1.581	1.00	61.26	H	C
	ATOM	1	C1	BML		100	1.351	-22.636	17.329	1.00	20.00		C
	ATOM	2	N1	BML		100	-2.345	-22.477	17.385	1.00	20.00		N
	ATOM	3	O1	BML		100	-2.760	-23.946	19.172	1.00	20.00		O
	ATOM	4	C10	BML		100	-4.869	-20.497	19.319	1.00	20.00		C
	ATOM	5	C11	BML		100	-5.507	-19.741	20.482	1.00	20.00		C
	ATOM	6	C12	BML		100	-5.137	-18.259	20.457	1.00	20.00		C
45	ATOM	7	C13	BML		100	-5.895	-17.473	21.526	1.00	20.00		C
	ATOM	8	C14	BML		100	-5.909	-15.978	21.264	1.00	20.00		C
	ATOM	9	C15	BML		100	-7.826	-14.603	22.201	1.00	20.00		C
	ATOM	10	C16	BML		100	-7.966	-13.378	21.524	1.00	20.00		C
	ATOM	11	C17	BML		100	-9.198	-12.742	21.447	1.00	20.00		C
	ATOM	12	C18	BML		100	-10.316	-13.314	22.038	1.00	20.00		C
	ATOM	13	C19	BML		100	-10.196	-14.520	22.715	1.00	20.00		C
50	ATOM	14	C2	BML		100	1.603	-23.425	16.212	1.00	20.00		C
	ATOM	15	O2	BML		100	-5.383	-15.494	20.271	1.00	20.00		O

55

ES 2 622 148 T3

	ATOM	16	N2	BML	100	-6.582	-15.302	22.279	1.00	20.00		N
	ATOM	17	C20	BML	100	-8.959	-15.167	22.831	1.00	20.00		C
	ATOM	18	C3	BML	100	0.544	-23.917	15.459	1.00	20.00		C
	ATOM	19	N3	BML	100	-8.917	-16.414	23.490	1.00	20.00		N
5	ATOM	20	C4	BML	100	-0.770	-23.623	15.816	1.00	20.00		C
	ATOM	21	C5	BML	100	-1.039	-22.828	16.942	1.00	20.00		C
	ATOM	22	C6	BML	100	0.039	-22.340	17.692	1.00	20.00		C
	ATOM	23	C7	BML	100	-3.131	-23.145	18.322	1.00	20.00		C
	ATOM	24	C8	BML	100	-4.596	-22.775	18.212	1.00	20.00		C
	ATOM	25	C9	BML	100	-5.105	-22.006	19.432	1.00	20.00		C
10	ATOM	1	C1	BML	200	22.035	3.898	-37.176	1.00	20.00		C
	ATOM	2	N1	BML	200	19.679	2.774	-39.797	1.00	20.00		N
	ATOM	3	O1	BML	200	17.888	2.589	-38.298	1.00	20.00		O
	ATOM	4	C10	BML	200	16.884	0.264	-42.287	1.00	20.00		C
	ATOM	5	C11	BML	200	16.812	-1.252	-42.480	1.00	20.00		C
	ATOM	6	C12	BML	200	15.887	-1.617	-43.642	1.00	20.00		C
15	ATOM	7	C13	BML	200	15.592	-3.118	-43.719	1.00	20.00		C
	ATOM	8	C14	BML	200	14.527	-3.479	-44.739	1.00	20.00		C
	ATOM	9	C15	BML	200	13.205	-5.621	-44.418	1.00	20.00		C
	ATOM	10	C16	BML	200	12.291	-6.196	-45.320	1.00	20.00		C
	ATOM	11	C17	BML	200	11.237	-6.979	-44.865	1.00	20.00		C
	ATOM	12	C18	BML	200	11.075	-7.203	-43.507	1.00	20.00		C
20	ATOM	13	C19	BML	200	11.958	-6.631	-42.603	1.00	20.00		C
	ATOM	14	C2	BML	200	23.026	2.924	-37.221	1.00	20.00		C
	ATOM	15	O2	BML	200	13.953	-2.593	-45.361	1.00	20.00		O
	ATOM	16	N2	BML	200	14.331	-4.854	-44.847	1.00	20.00		N
	ATOM	17	C20	BML	200	13.008	-5.810	-43.032	1.00	20.00		C
	ATOM	18	C3	BML	200	22.921	1.873	-38.124	1.00	20.00		C
	ATOM	19	N3	BML	200	13.896	-5.297	-42.064	1.00	20.00		N
25	ATOM	20	C4	BML	200	21.833	1.792	-38.990	1.00	20.00		C
	ATOM	21	C5	BML	200	20.828	2.772	-38.956	1.00	20.00		C
	ATOM	22	C6	BML	200	20.940	3.819	-38.033	1.00	20.00		C
	ATOM	23	C7	BML	200	18.359	2.534	-39.426	1.00	20.00		C
	ATOM	24	C8	BML	200	17.500	2.146	-40.618	1.00	20.00		C
30	ATOM	25	C9	BML	200	17.731	0.706	-41.088	1.00	20.00		C
	END											

REFERENCIAS

Todas las publicaciones citadas en el presente documento se incorporan como referencia en su totalidad.

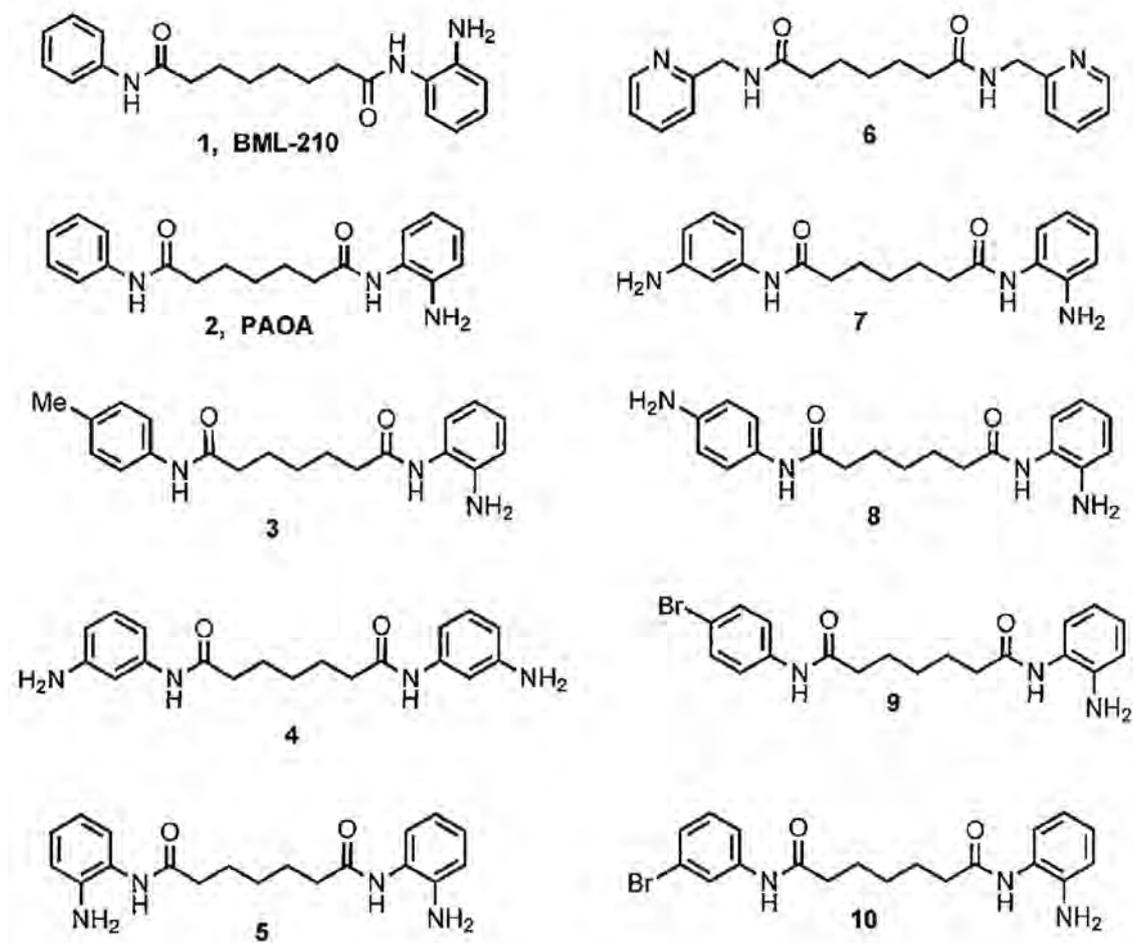
- 5 Bennett, C.L., Christie, J., Ramsdell, F., Brunkow, M.E., Ferguson, P.J., Whitesell, L., Kelly, T.E., Saulsbury, F.T., Chance, P.F., and Ochs, H.D. (2001). The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nature genetics* 27, 20-21.
- 10 Chan, J.K., Sun, L., Yang, X.J., Zhu, G., and Wu, Z. (2003). Functional characterization of an amino-terminal region of HDAC4 that possesses MEF2 binding and transcriptional repressive activity. *The Journal of biological chemistry* 278, 23515-23521.
- 15 Chen, B., and Cepko, C.L. (2009). HDAC4 regulates neuronal survival in normal and diseased retinas. *Science (New York, NY)* 323, 256-259.
- Chou, C.J., Herman, D., and Gottesfeld, J.M. (2008). Pimelic diphenylamide 106 is a slow, tight-binding inhibitor of class I histone deacetylases. *The Journal of Biological Chemistry* 283, 35402-35409 .
- 20 de Ruijter, A.J., van Gennip, A.H., Caron, H.N., Kemp, S., and van Kuilenburg, A.B. (2003). Histone deacetylases (HDAC): characterization of the classical HDAC family. *The Biochemical journal* 370, 737-749.
- Fischer, A., Sananbenesi, F., Wang, X., Dobbin, M., and Tsai, L.H. (2007). Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodelling. *Nature* 447, 178-182.
- 25 Flavell, S.W., Cowan, C.W., Kim, T.K., Greer, P.L., Lin, Y., Paradis, S., Griffith, E.C., Hu, L.S., Chen, C., and Greenberg, M.E. (2006). Activity-dependent regulation of MEF2 transcription factors suppresses excitatory synapse number. *Science (New York, NY)* 311, 1008-1012.
- 30 Flavell, S.W., and Greenberg, M.E. (2008). Signaling mechanisms linking neuronal activity to gene expression and plasticity of the nervous system. *Annual review of neuroscience* 31, 563-590.
- Flavell, S.W., Kim, T.K., Gray, J.M., Harmin, D.A., Hemberg, M., Hong, E.J., Markenscoff-Papadimitriou, E., Bear, D.M., and Greenberg, M.E. (2008). Genome-wide analysis of MEF2 transcriptional program reveals synaptic target genes and neuronal activity-dependent polyadenylation site selection. *Neuron* 60, 1022-1038.
- 35 Fontenot, J.D., Gavin, M.A., and Rudensky, A.Y. (2003). Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nature immunology* 4, 330-336.
- 40 Gregoire, S., Tremblay, A.M., Xiao, L., Yang, Q., Ma, K., Nie, J., Mao, Z., Wu, Z., Giguere, V., and Yang, X.J. (2006). Control of MEF2 transcriptional activity by coordinated phosphorylation and sumoylation. *The Journal of Biological Chemistry* 281, 4423-4433.
- 45 Gregoire, S., and Yang, X.J. (2005). Association with class IIa histone deacetylases upregulates the sumoylation of MEF2 transcription factors. *Molecular and Cellular Biology* 25, 2273-2287.
- Guo, L., Han, A., Bates, D.L., Cao, J., and Chen, L. (2007). Crystal structure of a conserved N-terminal domain of histone deacetylase 4 reveals functional insights into glutamine-rich domains. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104, 4297-4302.
- 50 Han, A., He, J., Wu, Y., Liu, J.O., and Chen, L. (2005). Mechanism of recruitment of class II histone deacetylases by myocyte enhancer factor-2. *Journal of Molecular Biology* 345, 91-102.
- 55 Han, A., Pan, F., Stroud, J.C., Youn, H.D., Liu, J.O., and Chen, L. (2003). Sequence-specific recruitment of transcriptional co-repressor Cabin1 by myocyte enhancer factor-2. *Nature* 422, 730-734.
- Herman, D., Jenssen, K., Burnett, R., Soragni, E., Perlman, S.L., and Gottesfeld, J.M. (2006). Histone deacetylase inhibitors reverse gene silencing in Friedreich's ataxia. *Nature chemical biology* 2, 551-558.
- 60 Hori, S., Nomura, T., and Sakaguchi, S. (2003). Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science (New York, NY)* 299, 1057-1061.

- Kim, Y., Phan, D., van Rooij, E., Wang, D.Z., McAnally, J., Qi, X., Richardson, J.A., Hill, J.A., Bassel-Duby, R., and Olson, E.N. (2008). The MEF2D transcription factor mediates stress-dependent cardiac remodeling in mice. *J Clin Invest* 118, 124-132.
- 5 Li, B., Samanta, A., Song, X., Iacono, K.T., Brennan, P., Chatila, T.A., Roncador, G., Banham, A.H., Riley, J.L., Wang, Q., et al. (2007). FOXP3 is a homo-oligomer and a component of a supramolecular regulatory complex disabled in the human XLAAD/IPEX autoimmune disease. *International immunology* 19, 825-835.
- 10 Mao, Z., Bonni, A., Xia, F., Nadal-Vicens, M., and Greenberg, M.E. (1999). Neuronal activity-dependent cell survival mediated by transcription factor MEF2. *Science (New York, NY)* 286, 785-790.
- McKinsey, T.A., Zhang, C.L., and Olson, E.N. (2001). Control of muscle development by dueling HATs and HDAC. *Current opinion in genetics & development* 11, 497-504.
- 15 McKinsey, T.A., Zhang, C.L., and Olson, E.N. (2002). MEF2: a calcium-dependent regulator of cell division, differentiation and death. *Trends Biochem Sci* 27, 40-47.
- 20 Miska, E.A., Karlsson, C., Langley, E., Nielsen, S.J., Pines, J., and Kouzarides, T. (1999). HDAC4 deacetylase associates with and represses the MEF2 transcription factor. *The EMBO journal* 18, 5099-5107.
- Molkentin, J.D., and Olson, E.N. (1996). Combinatorial control of muscle development by basic helix-loop-helix and MADS-box transcription factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93, 9366-9373.
- 25 Morrison, B.E., Majdzadeh, N., and D'Mello, S.R. (2007). Histone deacetylases: focus on the nervous system. *Cell Mol Life Sci* 64, 2258-2269.
- 30 Morrow, E.M., Yoo, S.Y., Flavell, S.W., Kim, T.K., Lin, Y., Hill, R.S., Mukaddes, N.M., Balkhy, S., Gascon, G., Hashmi, A., et al. (2008). Identifying autism loci and genes by tracing recent shared ancestry. *Science (New York, NY)* 321, 218-223).
- 35 Pan, F., Ye, Z., Cheng, L., and Liu, J.O. (2004). Myocyte enhancer factor 2 mediates calcium-dependent transcription of the interleukin-2 gene in T lymphocytes: a calcium signaling module that is distinct from but collaborates with the nuclear factor of activated T cells (NFAT). *The Journal of biological chemistry* 279, 14477-14480
- Paris, M., Porcelloni, M., Binaschi, M., and Fattori, D. (2008). Histone deacetylase inhibitors: from bench to clinic. *Journal of Medicinal Chemistry* 51, 1505-1529.
- 40 Potthoff, M.J., and Olson, E.N. (2007). MEF2: a central regulator of diverse developmental programs. *Development (Cambridge, England)* 134, 4131-4140.
- 45 Rai, M., Soragni, E., Jenssen, K., Burnett, R., Herman, D., Coppola, G., Geschwind, D.H., Gottesfeld, J.M., and Pandolfo, M. (2008). HDAC inhibitors correct frataxin deficiency in a Friedreich ataxia mouse model. *PLoS one* 3, e1958.
- Santelli, E., and Richmond, T.J. (2000). Crystal structure of MEF2A core bound to DNA at 1.5 Å resolution. *Journal of molecular biology* 297, 437-449.
- 50 Sartorelli, V., Huang, J., Hamamori, Y., and Kedes, L. (1997). Molecular mechanisms of myogenic coactivation by p300: direct interaction with the activation domain of MyoD and with the MADS box of MEF2C. *Molecular and cellular biology* 17, 1010-1026.
- 55 Shalizi, A., Gaudilliere, B., Yuan, Z., Stegmuller, J., Shirogane, T., Ge, Q., Tan, Y., Schulman, B., Harper, J.W., and Bonni, A. (2006). A calcium-regulated MEF2 sumoylation switch controls postsynaptic differentiation. *Science (New York, NY)* 311, 1012-1017.
- 60 Shalizi, A.K., and Bonni, A. (2005). Brawn for Brains: The Role of MEF2 Proteins in the Developing Nervous System. *Current topics in developmental biology* 69, 239-266.
- Shore, P., and Sharrocks, A.D. (1995). The MADS-box family of transcription factors. *Eur J Biochem* 229, 1-13.
- 65 Slepak, T.I., Webster, K.A., Zang, J., Prentice, H., O'Dowd, A., Hicks, M.N., and Bishopric, N.H. (2001). Control of cardiac-specific transcription by p300 through myocyte enhancer factor-2D. *The Journal of Biological Chemistry* 276, 7575-7585.

- 5 Somoza, J.R., Skene, R.J., Katz, B.A., Mol, C., Ho, J.D., Jennings, A.J., Luong, C., Arvai, A., Buggy, J.J., Chi, E., et al. (2004). Structural snapshots of human HDAC8 provide insights into the class I histone deacetylases. *Structure* 12, 1325-1334.
- Sparrow, D.B., Miska, E.A., Langley, E., Reynaud-Deonauth, S., Kotecha, S., Towers, N., Spohr, G., Kouzarides, T., and Mohun, T.J. (1999). MEF-2 function is modified by a novel co-repressor, MITR. *The EMBO journal* 18, 5085-5098.
- 10 Stefanko, D.P., Barrett, R.M., Ly, A.R., Reolon, G.K., and Wood, M.A. (2009). Modulation of long-term memory for object recognition via HDAC inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106, 9447-9452.
- 15 Thomas, E.A., Coppola, G., Desplats, P.A., Tang, B., Soragni, E., Burnett, R., Gao, F., Fitzgerald, K.M., Borok, J.F., Herman, D., et al. (2008). The HDAC inhibitor 4b ameliorates the disease phenotype and transcriptional abnormalities in Huntington's disease transgenic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105, 15564-15569.
- 20 Wang, L., Fan, C., Topol, S.E., Topol, E.J., and Wang, Q. (2003). Mutation of MEF2A in an inherited disorder with features of coronary artery disease. *Science (New York, NY)* 302, 1578-1581.
- Wei, J.Q., Shehadeh, L.A., Mitrani, J.M., Pessanha, M., Slepak, T.I., Webster, K.A., and Bishopric, N.H. (2008). Quantitative control of adaptive cardiac hypertrophy by acetyltransferase p300. *Circulation* 118, 934-946.
- 25 Wong, J.C., Hong, R., and Schreiber, S.L. (2003). Structural biasing elements for in-cell histone deacetylase paralog selectivity. *Journal of the American Chemical Society* 125, 5586-5587.
- 30 Wu, Y., Borde, M., Heissmeyer, V., Feuerer, M., Lapan, A.D., Stroud, J.C., Bates, D.L., Guo, L., Han, A., Ziegler, S.F., et al. (2006). FOXP3 controls regulatory T cell function through cooperation with NFAT. *Cell* 126, 375-387.
- 35 Yang, Q., She, H., Gearing, M., Colla, E., Lee, M., Shacka, J.J., and Mao, Z. (2009). Regulation of neuronal survival factor MEF2D by chaperone-mediated autophagy. *Science (New York, NY)* 323, 124-127.
- Youn, H.D., and Liu, J.O. (2000). Cabin1 represses MEF2-dependent Nur77 expression and T cell apoptosis by controlling association of histone deacetylases and acetylases with MEF2. *Immunity* 13, 85-94.
- 40 Youn, H.D., Sun, L., Prywes, R., and Liu, J.O. (1999). Apoptosis of T cells mediated by Ca²⁺-induced release of the transcription factor MEF2. *Science (New York, NY)* 286, 790-793.
- Zhang, C.L., McKinsey, T.A., Chang, S., Antos, C.L., Hill, J.A., and Olson, E.N. (2002). Class II histone deacetylases act as signal-responsive repressors of cardiac hypertrophy. *Cell* 110, 479-488.
- 45 Zheng, Y., and Rudensky, A.Y. (2007). Foxp3 in control of the regulatory T cell lineage. *Nature immunology* 8, 457-462.
- Zuo, T., Liu, R., Zhang, H., Chang, X., Liu, Y., Wang, L., Zheng, P., and Liu, Y. (2007a). FOXP3 is a novel transcriptional repressor for the breast cancer oncogene SKP2. *J Clin Invest.*
- 50 Zuo, T., Wang, L., Morrison, C., Chang, X., Zhang, H., Li, W., Liu, Y., Wang, Y., Liu, X., Chan, M.W., et al. (2007b). FOXP3 is an X-linked breast cancer suppressor gene and an important repressor of the HER-2/ErbB2 oncogene. *Cell* 129, 1275-1286 .

Reivindicaciones

1. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



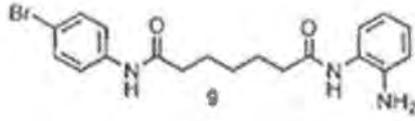
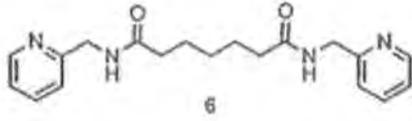
5

para su utilización en un método para el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre un grupo que consiste en hipertrofia cardíaca, enfermedades del corazón, rechazo a transplante, enfermedades autoinmunes, deficiencia inmunitaria, autismo e inflamación, en que dicho método comprende administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto a un

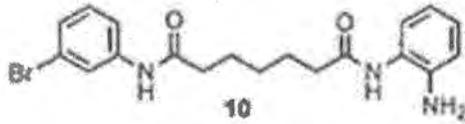
10

2. El compuesto para su utilización de acuerdo con la reivindicación 1, en que dicha cantidad farmacéuticamente efectiva es de 1 a 10 mg por cada Kg de masa corporal.
3. El compuesto para su utilización de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en que dicho compuesto se administra por vía oral.
4. El compuesto para su utilización de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en que dicho compuesto se administra por medio de una inyección intramuscular, intraperitoneal, subcutánea o intravenosa.
5. Compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

20



y



para su utilización como un medicamento.

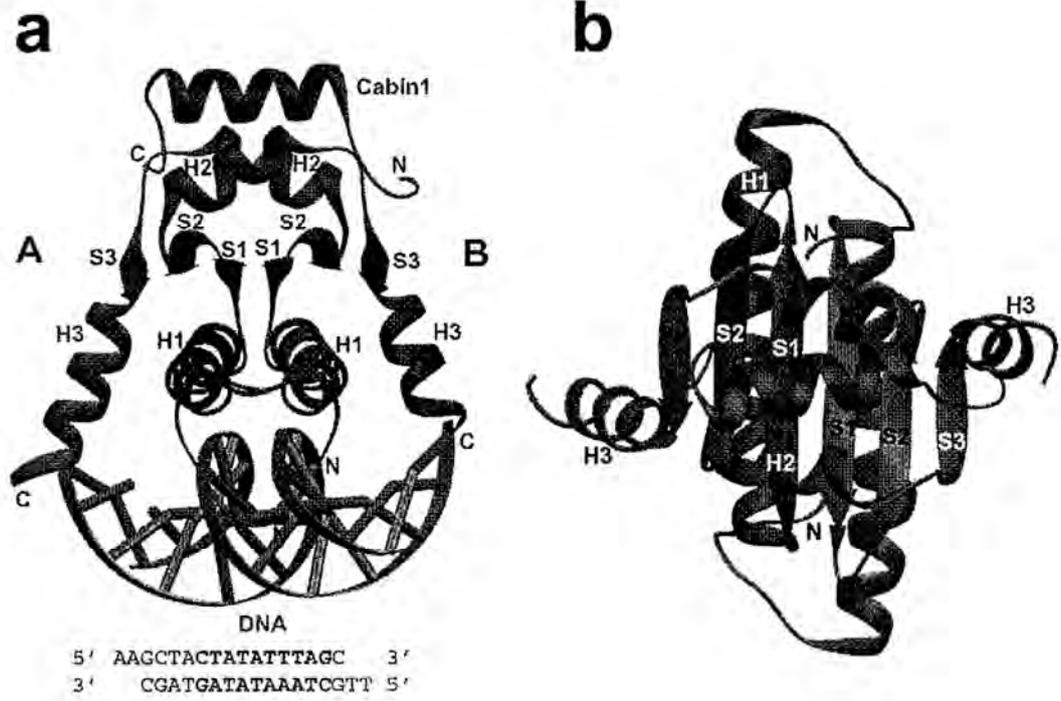
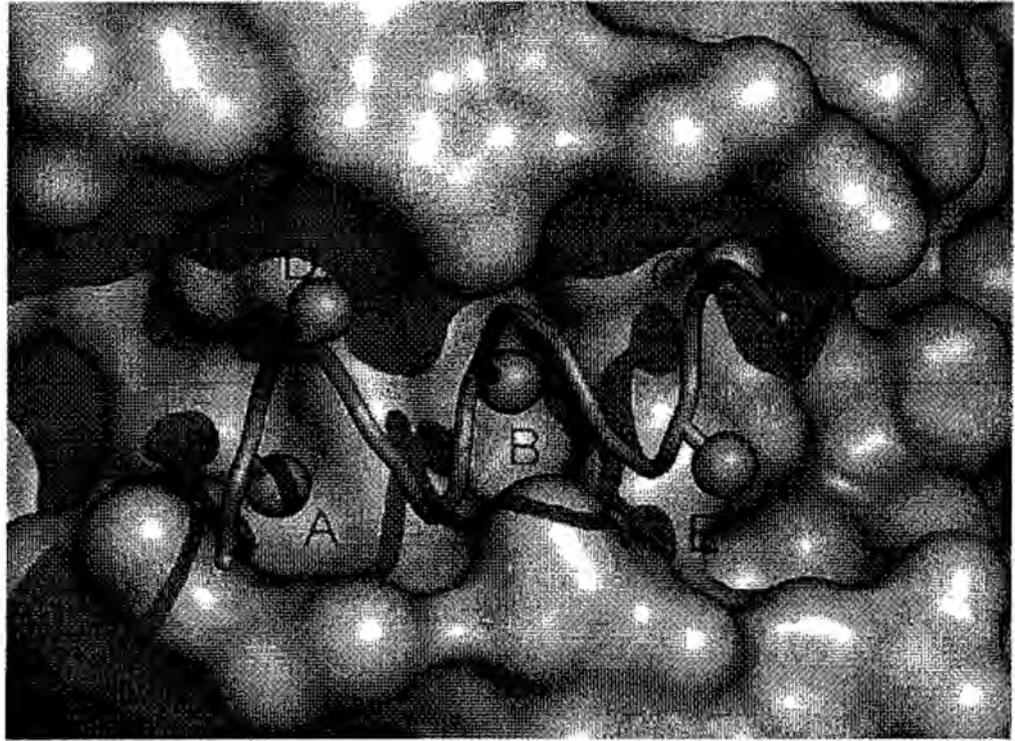
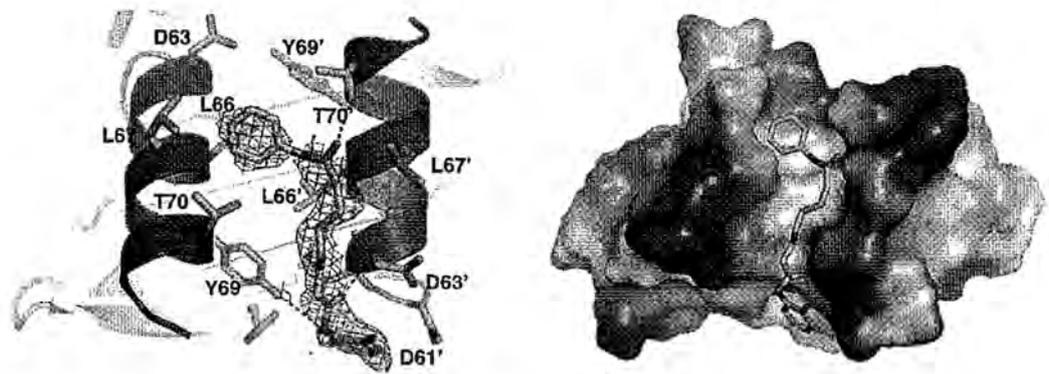


Figura 1 a - b



XX(V/T)KXY(L)YXX(V/I/L)(L)XX

Figura 1 c



Identificación de un sitio de unión de moléculas pequeñas en MEF2 (a) la estructura de Cabin1 (hélice roja) unida a MEF2 en ADN; (b) vista superior de (a) que muestra la superficie de unión compuesta de S1, S2, S2 y hélice H2 de cada monómero de MEF2; (c) Un modo de unión deducido de ligando general (péptido o molécula pequeña que une la bolsa en MEF2. (d) BML-210 unido a MEF2 La densidad electrónica es un mapa que omite SA y que encaja con la forma de BML-210. Izquierda: modelo de lazo; izquierda: modelo de superficie.

Figura 1 d

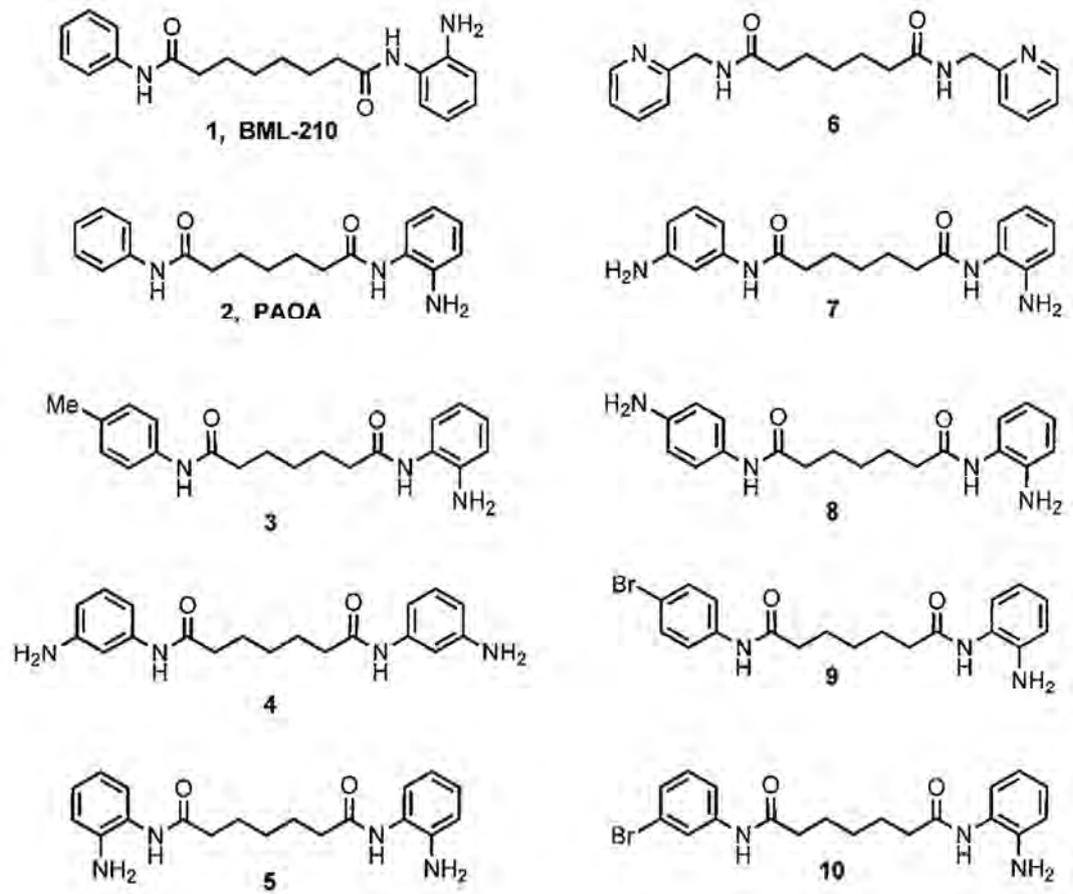
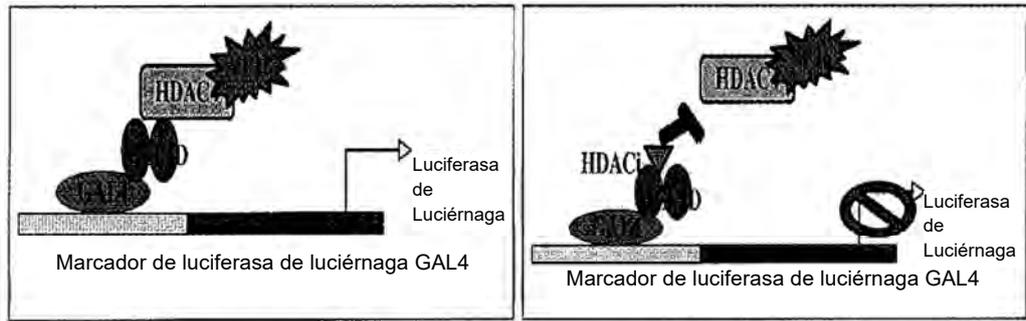


Figura 2



Un ensayo sensitivo altamente específico para moléculas de unión de MEF2 (a) la configuración esquemática del ensayo (b) la prueba del ensayo que utiliza mutaciones guiadas por la estructura. Los resultados muestran que la mutación en la interfaz MEF:HDAC interrumpe la señal de marcador mientras que las mutaciones fuera de la interfaz no muestran ningún efecto

Figura 3 a

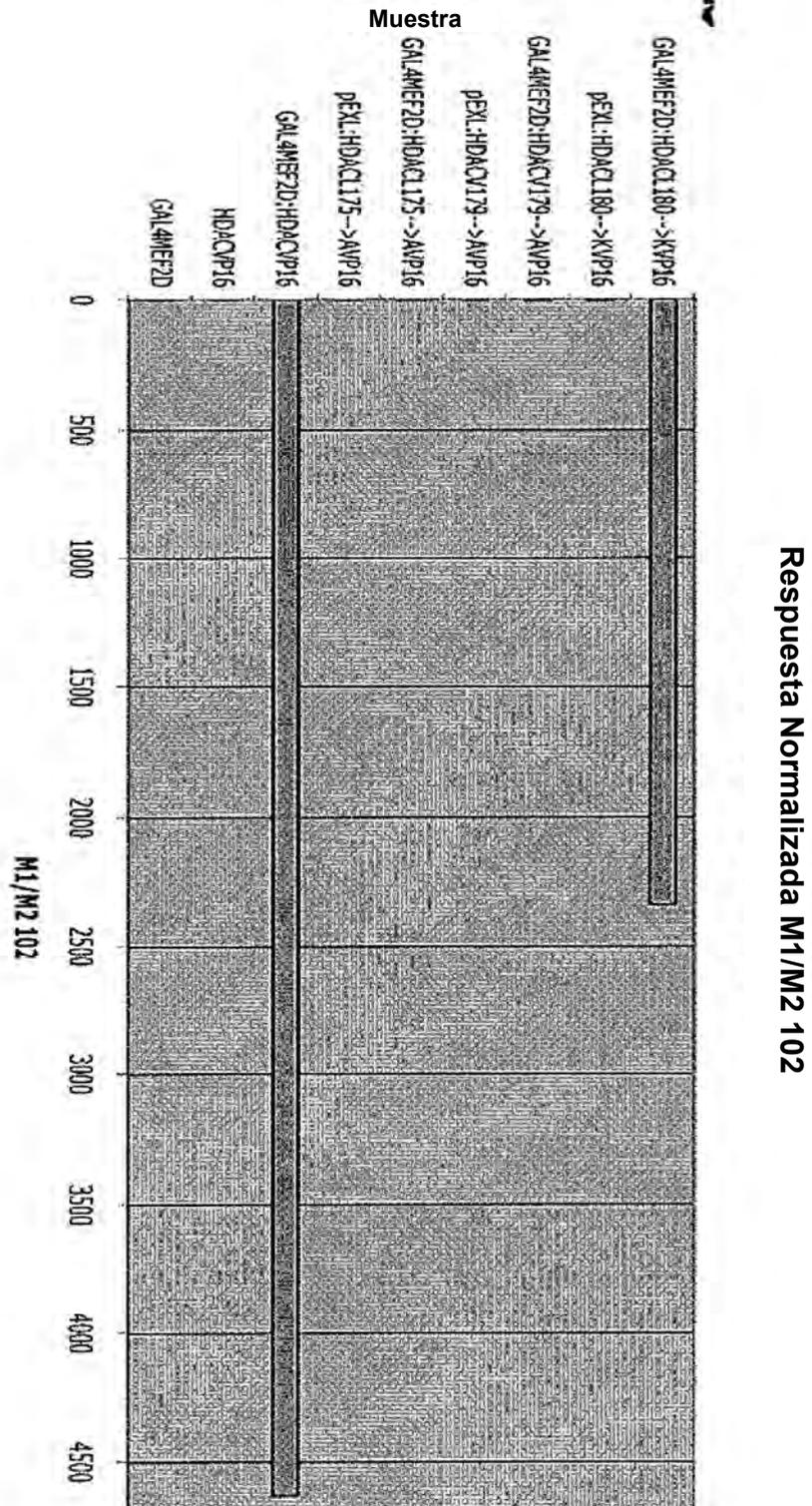
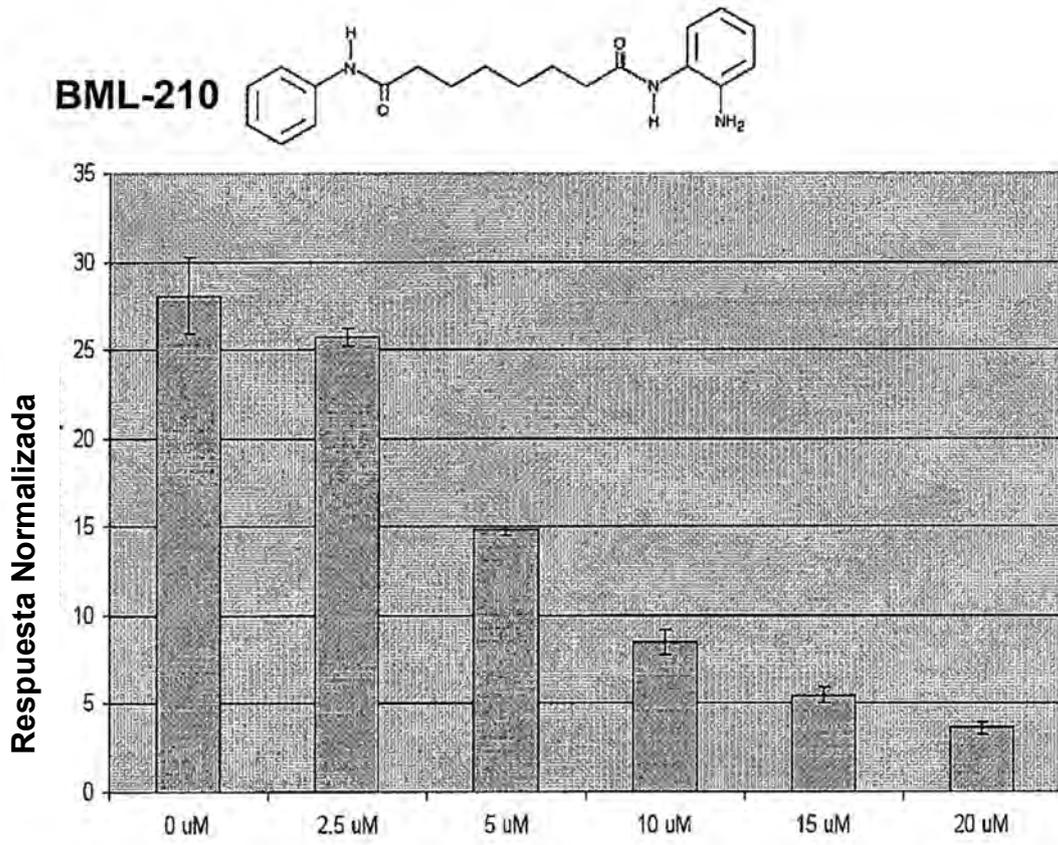


Figura 3 b



BML-210 inhibe el ensayo de marcador MEF2: HDAC en una forma que depende de la dosis

Figura 4

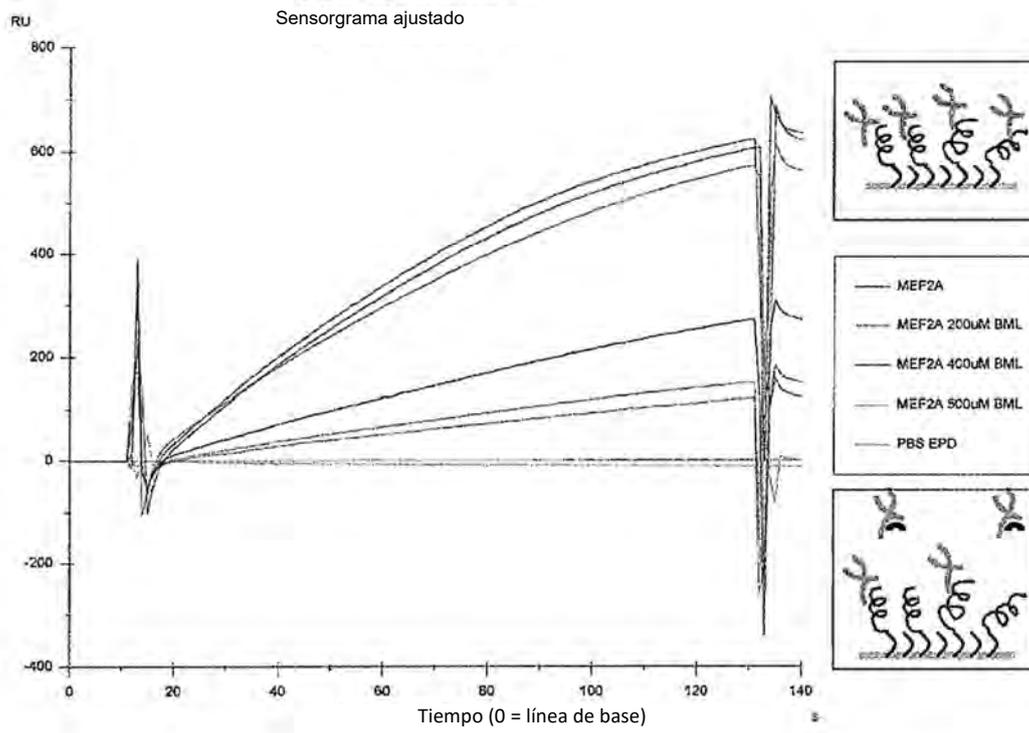
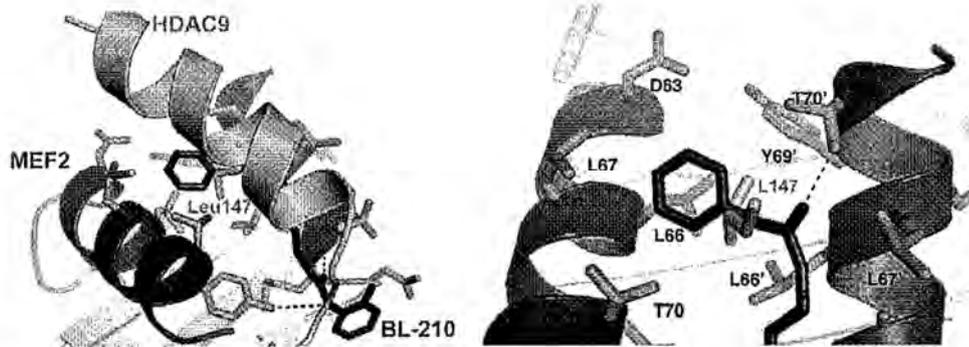


Figura 5 a



BML-210 compete con HDAC4 para unir MEF2

- (a) Estudios Biacore que muestran que BML-210 inhibe la unión de MEF2 a HDAC4 in vitro; (b) Izquierda: BML-210 y HDAC9 unen la misma zona de superficie de la proteína, derecha: el anillo aromático de BML-210 y Leu de HDAC9 unen una bolsa hidrofóbica central en MEF2.

Figura 5 b