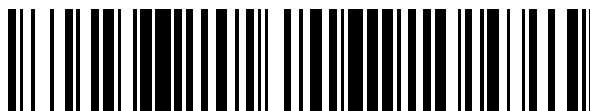


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 178**

51 Int. Cl.:

A23L 5/20 (2006.01)

A23L 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.09.2011 PCT/IB2011/053901**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.03.2012 WO12032472**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2011 E 11767471 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2018 EP 2613647**

54 Título: **Aditivo alimentario que comprende una amidasa para degradar la ocratoxina**

30 Prioridad:

17.09.2010 EP 10177410
06.09.2010 US 380280 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.04.2018

73 Titular/es:

DUPONT NUTRITION BIOSCIENCES APS
(100.0%)
Langebrogade 1 P.O. Box 17
1001 Copenhagen K, DK

72 Inventor/es:

YU, SHUKUN;
POULSEN, CHARLOTTE HORSMANS;
DALSGAARD, SØREN;
WANG, HUAMING y
NIKOLAEV, IGOR

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 664 178 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

Aditivo alimentario que comprende una amidasa para degradar la ocratoxina

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a métodos para degradar micotoxinas. Más específicamente, la invención se refiere a enzimas amidasa y aditivos alimentarios y/o alimenticios que comprenden al menos una amidasa para degradar la ocratoxina, particularmente la ocratoxina A.

Antecedentes de la invención

- 10 Las micotoxinas son metabolitos secundarios tóxicos de hongos que pertenecen, esencialmente, a los géneros *Aspergillus*, *Penicillium* y *Fusarium*. Se pueden producir en una amplia gama de productos agrícolas y en una amplia gama de condiciones agronómicas, ecológicas y post-cosecha en todo el mundo.

Las micotoxinas pueden entrar en la cadena alimenticia en el campo, durante el almacenamiento de un alimento o material alimenticio, o en puntos posteriores de la cadena alimenticia. Su acumulación en alimentos y piensos representa una gran amenaza para la salud humana y animal ya que el consumo de una dieta contaminada con micotoxinas puede provocar efectos teratogénicos, carcinogénicos y estrogénicos o inmunosupresores.

- 15 En 1985, la Organización Mundial de la Salud estimó que aproximadamente el 25% de los granos del mundo estaban contaminados por micotoxinas (Jelinek et al., 1989). Es probable que esta cifra haya aumentado desde entonces debido a un aumento en la importación y exportación mundial de granos y cereales y a los cambios en los patrones ambientales y climáticos.

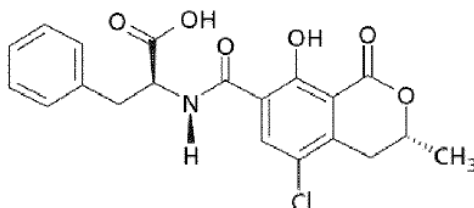
- 20 Actualmente hay más de 400 micotoxinas documentadas, pero las micotoxinas de mayor preocupación y, en consecuencia, las más estudiadas incluyen: aflatoxina, desoxinivalenol, zearalenona, fumonisina y ocratoxina.

Aunque hay muchas especies de mohos toxigénicos, solo unas pocas micotoxinas se consideran significativas para los seres humanos.

- 25 Tres géneros de hongos, *Aspergillus*, *Penicillium* y *Fusarium* están involucrados con mayor frecuencia en los casos de contaminación por micotoxinas. La colonización fúngica, el crecimiento y la producción de micotoxinas generalmente están influenciados por una variedad de factores. Los más importantes son la temperatura y la actividad del agua.

- 30 Generalmente, en regiones cálidas, las aflatoxinas son de gran preocupación. Esto se debe a que las especies de *Aspergillus* que producen estas toxinas encuentran condiciones óptimas presentes en las regiones tropicales. Por el contrario, las especies de *Fusarium* y *Penicillium* tienen temperaturas óptimas más bajas y, como resultado, están adaptadas a climas más moderados. Las ocratoxinas, fumonisinas y zearalenona se producen consecuentemente en regiones que proporcionan estas condiciones.

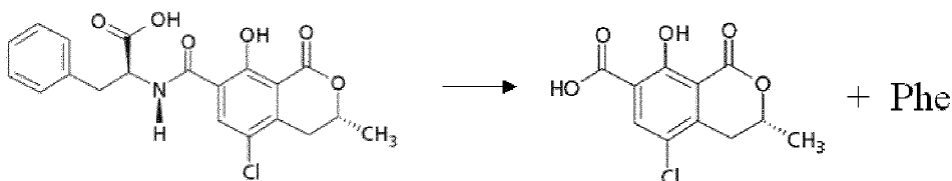
- 35 Las ocratoxinas son un grupo de micotoxinas producidas como metabolitos secundarios por varios hongos de las familias *Aspergillus* o *Penicillium* y son ácidos orgánicos débiles que consisten en un derivado de una isocoumarina. Hay tres ocratoxinas generalmente reconocidas, denominadas A, B y C. La ocratoxina A es el miembro más abundante de la familia de la ocratoxina y, por lo tanto, la más comúnmente detectada, pero también es la más tóxica. La ocratoxina A (ocratoxina A) es una micotoxina nefrotóxica, teratogénica, hepatotóxica y carcinogénica presente en cereales y otros alimentos ricos en almidón. Además de en los cereales y los productos de cereales, la ocratoxina A también se encuentra en una gama de otros productos alimenticios, como café, cacao, vino, cerveza, legumbres, especias, frutos secos, zumo de uva, riñón de cerdo y otras carnes y productos cárnicos de animales no
40 rumiantes expuestos a piensos contaminados con esta micotoxina. Muchos países han establecido límites en el nivel de ocratoxina A en los alimentos, por lo general entre 1 y 10 ppb (partes por mil millones) dependiendo del tipo y la calidad de los alimentos.



Estructura molecular de la ocratoxina A

La producción de ocratoxina A se debe a una infección fúngica en los cultivos, en el campo durante el crecimiento, la cosecha, el almacenamiento y el transporte en condiciones ambientales favorables, especialmente cuando no se secan adecuadamente.

- 5 La ocratoxina A es un compuesto estable que puede hidrolizarse en ocratoxina α (OT α) y L-fenilalanina calentando a reflujo durante 48 h en ácido clorhídrico 6M (Van der Merwe et al., 1965) o con la carboxipeptidasa A (Pitout, 1969). La conversión de OTA en ocratoxina α se considera una forma de reducir su toxicidad ya que comúnmente se sabe que OT α es mucho menos tóxica que la OTA. Además, la semivida de la eliminación de ocratoxina α en el cuerpo (9,6 h) es más corta que la de la OTA (103 h) (Li et al., 1997).



- 10 Con el fin de garantizar la inocuidad de los alimentos, se desarrollan diferentes enfoques para prevenir la ingesta de micotoxinas en varias etapas a lo largo de la cadena de producción de alimentos.

Desde la década de 1970 se sabe que la enzima digestiva de los mamíferos, llamada carboxipeptidasa A, es un cable que degrada la OTA, pero que la eficacia de esta enzima es baja. De hecho, en animales que tienen carboxipeptidasa A, tal como el cerdo, la toxicidad de OTA debido a su presencia en la alimentación es un problema.

- 15 Además, se ha descubierto que la OTA puede inhibir hasta cierto punto la actividad de carboxipeptidasa A.

Antes de la presente invención, no se han descrito soluciones enzimáticas eficientes para degradar las ocratoxinas, incluida la ocratoxina A (OTA). Se han descrito actividades enzimáticas distintas de la carboxipeptidasa para la degradación de OTA, pero hasta ahora nadie ha sido capaz de identificar una proteína que muestre actividad degradadora de OTA.

- 20 Se sabe que un producto de lipasa comercial denominado "lipasa Amano™", que es una lipasa cruda producida a partir de *A. niger* (compañía Amano™, Japón), tiene actividad degradadora de la ocratoxina.

La actividad de degradación de OTA en este producto de lipasa se ha atribuido previamente a una actividad de lipasa o proteasa. Por ejemplo, Maria A. Stander (J. Agric. Food Chem. 2000, 48, 5736-5739) concluyó que la actividad degradadora de OTA de la lipasa Amano™ resultaba de una lipasa.

- 25 Abrunhosa et al., (Biotechnology Lett., 2007, 29, 1909-1914) describen una preparación enzimática aislada de *A. niger* que tiene actividad degradadora de OTA. Sin embargo, esta preparación enzimática no se purificó hasta un punto en el que la secuencia del componente activo podría determinarse a nivel de aminoácido o ADN. Se han descrito problemas similares en otros casos (Abrunhosa et al., Toxins, [2010], 2, 1078-1099)

Sumario

- 30 La presente invención se basa en el trabajo realizado por los inventores para identificar y aislar una enzima que es capaz de degradar eficazmente la ocratoxina, más específicamente, la ocratoxina A (OTA).

Los inventores han descubierto que, contrariamente a su hipótesis inicial, la formamidasa de *A. niger* y *A. nidulans* y también la formamidasa que existe en el producto de lipasa Amano™ no tienen actividad hacia la OTA pero, como se esperaba, tienen actividad hacia la formamida.

- 35 Los inventores han descubierto sorprendentemente que una proteína hipotética de 480 aminoácidos, denominada en lo sucesivo amidasa 2, que está codificada por un marco de lectura abierto de *A. niger* tiene actividad de degradación de ocratoxina y, particularmente, actividad degradante de ocratoxina A.

Además, los inventores también han encontrado sorprendentemente que la amidasa 2 de 480 aminoácidos de longitud completa que comprende la secuencia N-terminal o señal y que tiene un PM de aproximadamente 51 kDa (denominada amidasa 2 sig) tiene actividad degradadora de ocratoxina A así como la amidasa 2 de 438 aminoácidos maduros secretada que tiene un PM de aproximadamente 47 kDa (denominada amidasa 2 mat).

- 40

Se ha encontrado que en la amidasa 2 mat, los 42 aminoácidos N-terminales se escinden, es decir, cuando la amidasa 2 se secreta en el medio de cultivo, sus 42aa N-terminales se escinden para formar la amidasa madura 2 (es decir, la amidasa 2 mat) por una peptidasa de *A. niger*.

- 45 Los inventores han aislado y clonado el gen de *A. niger* que codifica la enzima amidasa responsable de la degradación de la ocratoxina A y han identificado su estructura cristalina. Han identificado que este gen codifica un polipéptido que tiene

- De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una enzima amidasa aislada capaz de degradar la ocratoxina, más particularmente la ocratoxina A, que comprende una secuencia polipeptídica que tiene la secuencia de una cualquiera de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, o SEQ ID NOs: 5-11, 13, 14 ó 15, o una secuencia que tiene al menos 70% de identidad con una cualquiera de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NOs: 5-11, 13, 14 ó 15; o un polipéptido que se produce por la expresión de un polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 2 o una secuencia que tiene al menos 70% de identidad con la misma, o un polinucleótido que difiere de SEQ ID NO: 2 debido a la degeneración del código genético; o una secuencia que se hibrida en condiciones rigurosas con el complemento de SEQ ID NO: 2 o una secuencia que tiene al menos un 70% de identidad con la misma.
- De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un aditivo alimentario o de alimentación que comprende una enzima amidasa capaz de degradar la ocratoxina. Más particularmente, la ocratoxina A.
- De acuerdo con un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un alimento o material de alimentación que comprende el aditivo de alimentación de la presente invención.
- De acuerdo con un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona un alimento o material de alimentación que comprende un alimento o material de alimentación de la presente invención.
- De acuerdo con un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona un método para elaborar un aditivo alimentario o de alimentación que comprende mezclar una enzima amidasa capaz de degradar la ocratoxina con al menos un vehículo fisiológicamente aceptable.
- De acuerdo con un sexto aspecto de la presente invención, se proporciona un método para reducir la contaminación por ocratoxina en un material que comprende la adición a dicho material de una enzima amidasa capaz de degradar la ocratoxina.
- De acuerdo con un séptimo aspecto de la presente invención, se proporciona una composición que comprende un material contaminado con ocratoxina y una enzima amidasa capaz de degradar la ocratoxina.

- De acuerdo con un octavo aspecto de la presente invención, se proporciona un método para fabricar un alimento o material de alimentación que comprende añadir a un alimento o material de alimentación un aditivo alimentario o de alimentación de acuerdo con la presente invención.

Descripción detallada de la invención

- En la descripción que sigue, se entenderá que cualquiera de las características preferidas descritas, es aplicable a cualquier aspecto de la presente invención a menos que se establezca explícitamente lo contrario. Se entenderá además que se prevé que cualquiera de las características preferidas se use en combinación cuando sea apropiado.
- Se entenderá además que el término ocratoxina o la expresión una enzima amidasa capaz de degradar la ocratoxina en las realizaciones preferidas se refieren a la ocratoxina A o una enzima amidasa capaz de degradar la ocratoxina A.
- Como se usa en el presente documento, el término amidasa (amidohidrolasa) se refiere a una enzima de la superfamilia de la amidohidrolasa que puede hidrolizar una amida.
- Los inventores han aislado y clonado la enzima amidasa 2 de *A. niger* responsable de la degradación de la ocratoxina. Esta enzima es particularmente efectiva para degradar la ocratoxina A. Han demostrado que esta enzima se expresa mediante un ORF que codifica una proteína hipotética de 480 aminoácidos de *A. niger* (An14g02080, Acc No. XP_001400834) que muestra -40% de identidad con ciertas amidasas bacterianas que no están caracterizadas bioquímicamente, especialmente con respecto a su especificidad de sustrato.
- La búsqueda en la base de datos indica que esta putativa amidohidrolasa (amidasa 2) tiene 36% de identidad de secuencia de aminoácidos con ciertas dipeptidasas, tales como la carboxipeptidasa Sgx9355e codificada por una secuencia de ADN ambiental aislada del Mar de los Sargazos (Biochemistry 48 (2009): 4567-4576). La estructura 3D de Sgx9355e es conocida y es un miembro de la superfamilia de la amidohidrolasa (AHS). La alineación de secuencia de la amidasa 2 con Sgx9355e sugiere que la amidasa 2 es como un miembro de la AHS.
- Este es un grupo de enzimas que tienen una notable diversidad de sustrato con un pliegue estructural de barra (β/α)₈ (barril Tim). La mayoría de las enzimas dentro de esta superfamilia catalizan la hidrólisis de los enlaces C-O, C-N o P-O. Ningún miembro de la superfamilia se ha relacionado con la hidrólisis de OTA.
- Se entenderá que el término amidasa (es decir, amidohidrolasa) y la expresión amidasa que puede degradar la ocratoxina se usan de manera intercambiable en la presente memoria a menos que se indique específicamente lo contrario o sea evidente a partir del contexto de que se está discutiendo una enzima diferente.

El término amidasa y la expresión amidasa que puede degradar la ocratoxina A se refieren a una enzima que puede descomponer al menos 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100% de la ocratoxina A presente en una muestra a la ocratoxina A.

La presente invención proporciona una enzima amidasa aislada, que comprende una secuencia polipeptídica que tiene la secuencia de una cualquiera de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, o SEQ ID NOs: 5-11, 13, 14 ó 15, o una secuencia que tiene al menos 70% de identidad con una cualquiera de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, o SEQ ID NOs: 5-11, 13, 14 ó 15; o un polipéptido que se produce por la expresión de un polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 2 o una secuencia que tiene al menos 70% de identidad con la misma, o un polinucleótido que difiere de SEQ ID NO: 2 debido a la degeneración del código genético; o una secuencia que se hibrida en condiciones rigurosas con el complemento de SEQ ID NO: 2 o una secuencia que tiene al menos un 70% de identidad con la misma. Preferiblemente, la amidasa para uso en cualquier aspecto de la presente invención es una amidasa que degrada al menos la ocratoxina A.

Preferiblemente, las enzimas amidasa de acuerdo con la presente invención comprenden al menos uno, preferiblemente, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, más preferiblemente, nueve de los motivos de secuencia de aminoácidos:

1) x-P-G-x-x-D-x-H-x-H-x-xG, donde los dos residuos de His están en el sitio activo;

2) G-x-T;

3) G-x-x-x-G-P;

4) G-H-x-D donde el residuo de His está en el sitio activo;

5) D-G-x-x-x-C-x-x-x-x-R-x-x-x-R-x-x-A-x-x-I-K, donde el residuo Lys está en el sitio activo

6) G-G-V-x-S-x-x-D-x-P, donde el residuo Val está en el sitio activo;

7) V-x-A-H-x-x-G-x-x-G, donde los dos residuos de His están en el sitio activo;

8) H-x-x-x-x-D, donde el residuo de His está en el sitio activo;

9) G-V-x-I-x-x-G-T-D, donde el residuo de Asp está en el sitio activo.

Preferiblemente, los motivos son:

1) x¹-P-G-x²-x³-D-x⁴-H-x⁵-H-x⁶-x⁷-G, donde los dos restos de His están en el sitio activo;

2) G-x⁸-T;

3) G-x⁹-x¹⁰-x¹¹-G-P;

4) G-H-x¹²-D, donde el residuo de His está en el sitio activo;

5) D-G-x¹³-x¹⁴-x¹⁵-C-x¹⁶-x¹⁷-x¹⁸-x¹⁹-R-x²⁰-x²¹-x²²-R-x²³-x²⁴-A-x²⁵-x²⁶-I-K, donde el residuo de Lys está en el sitio activo

6) G-G-V-x²⁷-S-x²⁸-x²⁹-D-x³⁰-P, donde el residuo Val está en el sitio activo;

7) V-x³¹-A-H-x³²-x³³-G-x³⁴-x³⁵-G, donde los dos residuos de His están en el sitio activo;

8) H-x³⁶-x³⁷-x³⁸-x³⁹-D, donde el residuo de His está en el sitio activo;

9) G-V-x⁴⁰-I-x⁴¹-x⁴²-G-T-D, donde el residuo de Asp está en el sitio activo;

donde:

x¹= l/m; x²= l/m; x³= w/i; x⁴= c/v/s/a; x⁵= cualquier aminoácido; x⁶= f/y/l; x⁷= cualquier aminoácido; x⁸= y/f; x⁹= t/a/s/v/r; x¹⁰= i/f/a; x¹¹= cualquier aminoácido; x¹²= g/s; x¹³= v/e; x¹⁴= cualquier aminoácido; x¹⁵= e/d/g; x¹⁶= cualquier aminoácido; x¹⁷= cualquier aminoácido; x¹⁸= a/g/t; x¹⁹= v/a; x²⁰= cualquier aminoácido; x²¹= q/m/a; x²²= l/i/v; x²³= r/h/c; x²⁴= g/n; x²⁵= k/r/t/e/d; x²⁶= cualquier aminoácido; x²⁷= l/m/v/g; x²⁸= cualquier aminoácido; x²⁹= cualquier aminoácido; x³⁰= cualquier aminoácido; x³¹= a/s/h; x³²= c/v/a; x³³= h/q; x³⁴= k/r; x³⁵= cualquier aminoácido; x³⁶= g/v/a; x³⁷= s/t/i; x³⁸= y/f/e; x³⁹= l/a/i; x⁴⁰= cualquier aminoácido; x⁴¹= a/v; x⁴²= l/a.

Se entenderá que la expresión cualquier aminoácido se refiere a uno cualquiera de los aminoácidos G, A, V, L, I, M, F, W, P, S, T, C, Y, N, Q, D, E, K, R o H, o un aminoácido o derivado de aminoácido no natural.

En una realización más preferida, los motivos son:

1) I/m-P-G-I/m-w-D-c-H-x-H-f-x-G, donde los dos residuos de His están en el sitio activo;

2) G-y/f-T;

3) G-t-i-x-G-P;

5 4) G-H-g-D donde el residuo de His está en el sitio activo;

5) D-G-v-x-e-C-x-x-a-v-R-x-q-l-R-r-g-A-k-x-l-K, donde el residuo de Lys está en el sitio activo

6) G-G-V-I/-S-x-x-D-x-P, donde el residuo Val está en el sitio activo;

7) V-a-A-H-c-h-G-k-x-G, donde los dos residuos de His están en el sitio activo;

8) H-g-s-y-l-D, donde el residuo de His está en el sitio activo;

10 9) G-V-x-l-a-l-G-T-D, donde el residuo de Asp está en el sitio activo.

Será evidente para las personas expertas que las enzimas carboxipeptidasas de la técnica anterior que son capaces de degradar la ocratoxina no comprenden ninguno de los motivos citados y no muestran homología de secuencia con las amidases de la presente invención.

15 En una realización preferida, la amidasa es una amidasa aislada sustancialmente libre de otros componentes en los medios de cultivo en los que se produce.

En una realización preferida adicional, la amidasa tiene al menos 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 99% de pureza.

20 En una realización preferida adicional, la amidasa es una amidasa que comprende una estructura de barril tipo Tim distorsionada que incluye un sitio activo que comprende 6 residuos de histidina, 1 residuo de lisina y 1 residuo de ácido aspártico, en donde los residuos de aminoácidos en el sitio activo corresponden a las posiciones H111, H113, H191, K246, H287, H289, H307 y D378 de SEQ ID NO: 1, cuando se comparan la estructura terciaria de la amidasa y la SEQ ID NO: 1.

25 El experto en la materia entenderá que un barril Tim es un pliegue proteico conservado que consiste en ocho hélices α y ocho hebras β paralelas que se alternan a lo largo de la cadena principal del péptido. Los barriles Tim se consideran pliegues de proteína α/β porque incluyen un patrón alternante de hélices α y cadenas β en un único dominio. En un barril Tim, las hélices y cadenas (generalmente 8 de cada una) forman un solenoide que se curva para cerrarse sobre sí mismo en forma de rosquilla, conocido topológicamente como un toroide. Las hebras β paralelas forman la pared interna de la rosquilla, mientras que las hélices α forman la pared externa de la rosquilla. Cada hebra β se conecta con la siguiente hebra adyacente en el barril a través de un bucle largo derecho que incluye una de las hélices.

35 La estructura de la amidasa 2 se puede dividir en dos dominios, un dominio catalítico central y un dominio sándwich β más pequeño. El dominio catalítico comprende los restos 107-425, que forman un barril en forma de TIM algo distorsionado de ocho hebras β paralelas (β 5-7, 9-13) flanqueadas en la cara externa por hélices α . Un pliegue en el medio del filamento β 7 que se produce en el residuo 182 lo divide en dos filamentos separados, β 7a y β 7b. Este pliegue representa las características que causan la distorsión del barril. Mientras que β 7a tiene solo una cadena de barril contigua, β 6, la cadena β 7b tiene dos vecinos a los que está unida por enlaces de hidrógeno, β 8 y β 9. El primero representa un elemento estructural secundario que está unido al núcleo del barril sin ser formalmente parte de él. La segunda causa de la distorsión del barril es la ausencia de una interacción canónica de enlaces de hidrógeno de los residuos 375-378 directamente aguas abajo de β 13 con la primera cadena de barril β 5 que cerraría el círculo. Por lo tanto, la apariencia general del núcleo de dominio se asemeja bastante a un sándwich de hojas β paralelas, una que consta de tres y la otra de siete filamentos. De ellos, 13 hélices (12 α y 1 g) del dominio catalítico que siguen directamente a las hebras de barriles y β 8 pueden asignarse como hélices de barril, mientras que las cuatro hélices restantes representan elementos de estructura secundaria adicionales que delimitan la parte superior e inferior del barril.

45 El dominio β -sándwich comprende residuos tanto del extremo N como del extremo C (43-106, 426-480). Los tres filamentos formados por los residuos C-terminales (β 14-16) son parte de la mayor de las dos hojas. De las cuatro hebras formadas por los residuos N-terminales, β 3 pertenece a la lámina más pequeña, mientras que las hebras largas y fuertemente dobladas β 1, β 2 y β 4 contribuyen a la formación de ambas láminas. Solo β 1 y β 4 son paralelas entre sí. Los giros helicoidales γ 16 y γ 17 se insertan entre β 14 y β 15 y se empaquetan contra el dominio catalítico. Las hélices γ 1 y α 2 insertadas entre β 3 y β 4 apuntan en la dirección opuesta y están expuestas al disolvente.

El experto en la materia entenderá que la estructura terciaria de una amidasa dada se puede comparar fácilmente con la estructura terciaria de la SEQ ID NO: 1 que tiene las coordenadas mostradas en la Figura 25 usando paquetes de software estándar con sus parámetros por defecto, por ejemplo, PyMOL (www.Pymol.org).

- 5 Será más fácilmente evidente para las personas expertas que las enzimas carboxipeptidasas de la técnica anterior que son capaces de degradar la ocratoxina no comprendan una estructura de tipo barril Tim que incluye los residuos especificados en el sitio activo.

En una realización, la amidasa es una enzima de EC 3.5.1.X, según las Recomendaciones del Comité de Nomenclatura de la Unión Internacional de Bioquímica y Biología Molecular (IUBMB), donde X es un número de designación proporcionado por el comité.

- 10 La persona experta entenderá que la carboxipeptidasa A y la carboxipeptidasa Y de la técnica anterior se designan en EC 3.4.17.1 y 3.4.16.5, respectivamente.

En una realización preferida, la amidasa es una que degrada la ocratoxina A cuando se incuba a pH 3-9 y 21-40°C.

Será evidente que la capacidad de una enzima amidasa para degradar la ocratoxina A puede determinarse usando el ensayo de degradación de OTA descrito en la sección de los métodos a continuación.

- 15 Las amidasas adecuadas comprenden las de *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Talaromyces stipitatus*, *Neurospora crassa*, *Streptomyces*, por ejemplo, *S. roseosporus*, *Thermotoga lettingae*, *Salinispora arenicola*, *Glomerella graminicola*, *Metarhizium anisopliae* y *Aspergillus oryzae* mostradas como SEQ ID NO: 1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14 y 15, respectivamente, o una secuencia que tiene al menos 70%, 75%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% de identidad con una cualquiera de las SEQ ID NOS: 1, 3, 5 a 11, 13, 14 ó 15.

- 20 En realizaciones preferidas de la presente invención, la enzima amidasa para uso en los aditivos, alimentos, productos alimenticios, usos y métodos de la presente invención comprende un polipéptido que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 3, o una secuencia que tiene al menos 70%, 75%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% de identidad con SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 3, o un polipéptido producido por la expresión de un polinucleótido que comprende la SEQ ID N°: 2 o un polinucleótido que tiene al menos 70%, 75%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% de identidad con la SEQ ID NO: 2; o una secuencia que se hibrida en condiciones rigurosas con el complemento de SEQ ID NO: 2, o una secuencia que tiene al menos 70%, 75%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98% o 99% de identidad con ésta.

En realizaciones preferidas adicionales, la enzima de acuerdo con la presente invención cataliza la rotura del enlace químico de C-N, C-O o P-O, más preferiblemente C-N.

- 30 Resultará evidente para la persona experta que pueden realizarse variantes de longitud completa de amidasa 2 usando cualquier técnica bien conocida en la técnica. Se pueden producir variantes más estables resistentes a la escisión de la secuencia señal o N-terminal mutando los enlaces peptídicos responsables de la proteasa en la secuencia peptídica.

- 35 Por ejemplo, las mutaciones pueden realizarse en uno o más de los siguientes 71 sitios de la secuencia de 480aa de amidasa 2 mostrada en la SEQ ID NO: 1; estos pueden alterar la sensibilidad a la hidrólisis por peptidasas señal, peptidasas secretadas por el organismo huésped en su medio y pepsina:

18 31 32 33 34 42 55 56 56 64 69 70 78 79 107 114 127 128 139 146 147 156 184 185 194 195 197 202 203 220
236 262 264 269 270 304 317 318 325 335 336 336 337 343 344 351 352 354 355 359 360 374 375 386 387 388
389 390 391 400 412 420 424 425 435 436 440 446 461 462 462 480;

- 40 las mutaciones en los siguientes 44 sitios pueden alterar la resistencia a la tripsina: 34 36 48 66 75 88 89 92 99 138 141 155 166 231 232 235 239 240 243 246 256 271 279 282 291 299 303 320 322 330 346 351 361 368 395 405 426 445 451 458 461 464 476;

- 45 las mutaciones en los siguientes 90 sitios pueden alterar la resistencia a la quimotripsina: 1 11 16 19 23 32 34 39 53 56 57 65 70 79 90 91 98 103 107 108 112 113 114 120 121 124 128 139 144 147 151 154 157 160 179 185 191 195 203 206 209 215 216 221 236 248 254 262 265 270 287 289 295 305 307 310 316 318 319 325 326 336 337 344 349 352 355 359 360 363 375 387 389 391 398 401 413 421 425 429 436 441 447 455 457 462 463 471 479 480.

Se entenderá además que el polipéptido de 480 aa amidasa 2 o sus variantes pueden estar N- y/u O-glicosilados en cualquiera de sus residuos de asparagina (Asn), serina (Ser) y treonina (Thr) con el fin de mejorar la solubilidad y estabilidad al calor.

- 50 Se entenderá que tal como se define en la presente memoria, la expresión condiciones rigurosas se refiere al lavado a 50°C y 0,2xSSC {1xSSC = 0,15 M NaCl, 0,015 M Na₃citrato pH 7,0}.

Se entenderá que estas condiciones también pueden ser condiciones altamente rigurosas que se definen en este documento como lavado a 65°C y 0,1xSSC {1xSSC = 0,15 M NaCl, 0,015 M Na₃citrato pH 7,0}.

En otra realización preferida, la enzima amidasa se produce por la expresión de un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID N°: 1, 3, 5-11, 13, 14 ó 15, o una secuencia que tiene al menos 70%, 75%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% de identidad con la misma.

Más preferiblemente, la amidasa está codificada por un polinucleótido seleccionado de:

- 5 a) un polinucleótido que comprende la SEQ ID N°: 2 o una secuencia que tiene al menos 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% de identidad con la misma;
- b) un polinucleótido que difiere de SEQ ID NO: 2 debido a la degeneración del código genético;
- c) un polinucleótido que se hibrida en condiciones rigurosas con el complemento de SEQ ID NO: 2 o una secuencia que tiene al menos 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% de identidad con la misma.

10 En realizaciones preferidas adicionales, la enzima amidasa para uso en la presente invención es recombinante.

En un aspecto preferido de la presente invención, se proporciona un aditivo alimentario o alimenticio que comprende una enzima amidasa que es capaz de degradar la ocratoxina.

Preferiblemente, la enzima amidasa degradará al menos la ocratoxina A.

15 Más preferiblemente, la enzima amidasa también degradará al menos otra ocratoxina, más preferiblemente, al menos la ocratoxina B.

En una realización adicional, la enzima también degradará al menos derivados de ocratoxina además de la ocratoxina B y la ocratoxina C, y/o al menos un alcaloide del cornezuelo.

20 Se entenderá que los alcaloides del cornezuelo son compuestos que contienen enlaces amida e incluyen, por ejemplo, ergocornina, ergocorninina, ergocristina, ergocristinina, ergocriptina, ergocriptinina, ergometrina, ergosina, ergotamina y ergotaminina. Estos compuestos son tóxicos para los organismos vivos, incluidos los seres humanos y los animales de granja.

25 Será evidente para los expertos en la materia que este alimento o aditivo alimenticio se puede añadir a un alimento o material alimenticio contaminado con ocratoxina para reducir el nivel de la toxina presente en el alimento o material alimenticio consumido por un animal. Se sabe que la ocratoxina A es un contaminante importante de los cereales y otros alimentos ricos en almidón, así como, por ejemplo, café, cacao, vino, cerveza, legumbres, especias, frutos secos, zumo de uva, leche y productos cárnicos de animales no rumiantes. La ocratoxina A es un compuesto nefrotóxico, teratogénico, hepatotóxico y carcinogénico que, si está presente incluso en niveles bajos, puede ser dañino.

En una realización más preferida, el aditivo es un aditivo de alimentación.

30 En realizaciones preferidas, el aditivo alimentario o alimenticio comprende la amidasa a un nivel de al menos 0,001 g/kg, al menos 0,01 g/kg, al menos 0,1 g/kg, al menos 1 g/kg, al menos 5 g/kg, al menos 7,5 g/kg, al menos 10,0 g/kg, al menos 15,0 g/kg, al menos 20,0 g/kg, al menos 25,0 g/kg. Preferiblemente, el aditivo alimentario o de alimentación comprende la amidasa a un nivel tal que, cuando se agrega a un alimento o material de alimentación, el material de alimentación comprende la amidasa en un intervalo de 1 a 500 mg/kg, 1 a 100 mg/kg, más preferiblemente 2-50 mg/kg o 2-10 mg/kg.

En realizaciones preferidas de la presente invención, la amidasa puede hidrolizar al menos 10, 20, 50, 100, 200, 300, 500, 700, 900, 1000 nanomoles de OTA por minuto por mg de proteína a pH 7,0 y 40°C, cuando OTA está presente a una concentración de 1 µg/ml.

40 Incluso más preferiblemente, la enzima amidasa también es capaz de degradar al menos otro derivado de ocratoxina u ocratoxina y/o al menos un alcaloide de cornezuelo, más preferiblemente, la ocratoxina B.

Más preferiblemente, la amidasa comprende la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 o cualquiera de SEQ ID NO: 5-11, 13, 14 ó 15 o una secuencia que tiene al menos 75%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% de identidad con una cualquiera de las SEQ ID NOS: 1, 3, de 5 a 11, 13, 14 ó 15.

45 El experto en la materia entenderá que la enzima amidasa capaz de degradar la ocratoxina A para su uso en la presente invención puede proporcionarse independientemente como composiciones líquidas o sólidas/granuladas.

Preferiblemente, cuando dicha enzima está en forma líquida, dicha enzima se secreta en el medio después del cultivo de una célula que comprende dicha enzima. Preferiblemente, dicho medio está libre de células (es decir, la(s) célula(s) se han separado del medio). Preferiblemente dicho medio está concentrado. Se entenderá que el medio puede granularse para proporcionar una composición enzimática sólida.

Se entenderá además que el aditivo para alimentos o alimenticio según la presente invención se puede proporcionar en forma de una solución o como un sólido, dependiendo del uso y/o el modo de aplicación y/o el modo de administración.

5 En una realización adicional, el aditivo se puede usar para tratar previamente un material que se usará como alimento o producto alimenticio.

Por ejemplo, la amidasa puede usarse para tratar líquidos tales como los producidos como subproductos de plantas de etanol. En este caso, el aditivo se agregará a un caldo de fermentación líquido para degradar los contaminantes de ocratoxina A que se encuentran en el medio utilizado para cultivar levadura o microbios para la producción de etanol.

10 Se entenderá que el caldo se puede secar y alimentar posteriormente a los animales.

En una realización alternativa, el aditivo se puede agregar a la leche, por ejemplo, leche de vaca, contaminada con OTA.

15 En una realización, el aditivo alimentario o de alimentación según la presente invención está en una formulación líquida adecuada para el consumo, preferiblemente dicha composición líquida comprende además al menos uno de un tampón, una sal, sorbitol y/o glicerol.

Preferiblemente, el aditivo para alimentos o producto alimenticio comprende al menos un vehículo fisiológicamente aceptable.

20 El vehículo fisiológicamente aceptable se selecciona preferiblemente de al menos uno de maltodextrina, piedra caliza (carbonato de calcio), ciclodextrina, trigo o un componente de trigo, sacarosa, almidón, Na₂SO₄, talco, PVA y mezclas de los mismos.

En una realización adicional, el aditivo alimentario o de alimentación puede comprender adicionalmente un quelante de iones metálicos. El quelante de iones metálicos puede seleccionarse entre EDTA o ácido cítrico.

En una realización, la enzima amidasa se seca sobre el vehículo fisiológicamente aceptable.

En una realización, el aditivo alimentario o de alimentación se granula o co-granula con otras enzimas.

25 En realizaciones preferidas, la amidasa para uso en la presente invención puede usarse en combinación con una o más enzimas adicionales. En realizaciones preferidas, la una o más enzimas adicionales se seleccionan del grupo que consiste en aquellas implicadas en la degradación de proteínas que incluyen carboxipeptidasas, preferiblemente carboxipeptidasa A, carboxipeptidasa Y, proteasas de ácido aspártico de *A. niger* de PEPaA, PEPaB, PEPaC y PEPaD, elastasa, proteasas de amino peptidasas, pepsina o tipo pepsina, tripsina o tipo tripsina y bacterianas
30 incluyendo subtilisina y sus variantes, y de aquellas involucradas en el metabolismo del almidón, degradación de fibra, metabolismo de lípidos, proteínas o enzimas involucradas en el metabolismo de glucógeno, enzimas que degradan otros contaminantes, acetil esterases, amilasas, arabinasas, arabinofuranosidasas, exo- y endo-peptidasas, catalasas, celulasas, quitinasas, quimosina, cutinasa, desoxirribonucleasas, epimerasas, esterases, formamidasa, galactosidasas, por ejemplo α- o β-galactosidasas, exo-glucanasas, glucano liasas, endo-glucanasas,
35 glucoamilasas, glucosa-oxidasas, glucosidasas, por ejemplo α- o β-glucosidasas, glucuronidasas, hemicelulasas, hidrolasas, invertasas, isomerasas, lacasas, fenol oxidasas, lipasas, liasas, manosidasas, oxidasas, oxidoreductasas, pectinasas, pectato liasas, pectina acetil esterases, pectinas depolimerasas, peptidasas, pectinas metil esterases, enzimas pectinolíticas, peroxidasas, fenoloxidasas, fitasa, poligalacturonasas, ramno-galacturonasas, ribonucleasas, taumatina, transferasas, proteínas de transporte, transglutaminasas, xilanasas,
40 hexosa oxidasa (D-hexosa: (O₂-oxidoreductasa, EC 1.1.3.5), fosfatasas ácidas y/u otras o combinaciones de las mismas. Estas incluyen enzimas que, por ejemplo, modulan la viscosidad de la composición o alimentación.

En una realización particularmente preferida, la enzima se usa en combinación con carboxipeptidasa A.

En una realización preferida adicional, la enzima se usa en combinación con la proteasa PEPaD.

45 En una realización adicional, la amidasa puede usarse en combinación con al menos una de una enzima desintoxicante seleccionada del grupo que consiste en una enzima degradadora de micotoxinas, por ejemplo, aflatoxina destoxizima, zearalenona esterases, zearalenona lactonasas, fumonisin carboxilesterases, fumonisin aminotransferasas, aminopoliol amina oxidasas, desoxinivalenol, expoxido hidrolasas, un microorganismo que degrada las micotoxinas, por ejemplo, *Bacillus subtilis*, *B. licheniformis*, *Lactobacillus* o un absorbente (es decir,
50 aglutinantes de micotoxina) que incluyen al menos un polímero, por ejemplo, paredes de células microbianas o un material inorgánico tal como la bentonita.

Se entenderá que el aditivo de alimentación puede ser para cualquier animal adecuado. En una realización preferida, el animal es un animal monogástrico, por ejemplo, aves de corral, cerdo, pescado, mariscos y crustáceos, por ejemplo, camarones, animales de compañía tales como, por ejemplo, gatos o perros. En un ejemplo preferido

alternativo, el animal es un rumiante seleccionado de, por ejemplo, vacas u otros bovinos, ovejas, cabras, camellos, ciervos, llamas, antílopes, alpacas o ñus.

Será evidente para los expertos en la materia que el aditivo alimentario o de alimentación de acuerdo con la presente invención también puede comprender otros componentes tales como agentes estabilizantes y/o agentes de carga y/u otras enzimas.

Preferiblemente, el aditivo alimentario o de alimentación de acuerdo con la presente invención será térmicamente estable para el tratamiento térmico hasta aproximadamente 70°C; hasta aproximadamente 80°C; o hasta aproximadamente 95°C. El tratamiento térmico puede realizarse durante hasta aproximadamente 0,5 minutos; hasta aproximadamente 5 minutos; hasta aproximadamente 10 minutos; hasta aproximadamente 30 minutos; hasta aproximadamente 60 minutos. La expresión térmicamente estable significa que al menos aproximadamente el 75% de los componentes de la enzima que estaban presentes/activos en el aditivo antes del calentamiento a la temperatura especificada todavía están presentes/activos después de que se enfríe a temperatura ambiente. Preferiblemente, al menos aproximadamente 80% de los componentes de la enzima que estaban presentes y activos en el aditivo antes de calentar a la temperatura especificada todavía están presentes y activos después de que se enfríe a temperatura ambiente.

El aditivo para alimentos o producto alimenticio según la presente invención puede tener una vida útil superior a aproximadamente 30 semanas; más de aproximadamente 40 semanas; más de aproximadamente 50 semanas; más de aproximadamente 1 año; más de aproximadamente 1,5 años. La vida útil significa que al menos aproximadamente el 80% de los componentes de la enzima que estaban presentes y activos en el aditivo, cuando se preparó, están todavía presentes y activos.

Preferiblemente, el método de preparación de un alimento o aditivo alimenticio de acuerdo con la presente invención comprende una etapa de mezclado que comprende mezclar la enzima amidasa que degrada la ocratoxina, preferiblemente la ocratoxina A, opcionalmente con al menos un vehículo fisiológicamente aceptable.

Más preferiblemente, la enzima amidasa también es capaz de degradar al menos otro derivado de ocratoxina u ocratoxina y/o al menos un alcaloide de cornezuelo, más preferiblemente, la ocratoxina B.

En una realización particularmente preferida, el aditivo alimenticio o de alimentación se homogeniza para producir un polvo.

En una realización alternativa preferida, el aditivo alimentario o de alimentación se formula en gránulos como se describe en el documento WO2007/044968 (denominados gránulos de TPT). En otra realización preferida, cuando el aditivo alimentario o de alimentación se formula en gránulos, los gránulos comprenden una sal de barrera hidratada recubierta sobre el núcleo de proteína. La ventaja de dicho revestimiento de sal es la mejora de la termo-tolerancia, la mejora de la estabilidad de almacenamiento y la protección frente a otros aditivos alimentarios o de producto alimenticios que, de otro modo, tendrían un efecto adverso sobre la enzima.

Preferiblemente, la sal utilizada para el recubrimiento de sal tiene una actividad en agua menor que 0,25 o una humedad constante mayor que 60% a 20°C.

Preferiblemente, el revestimiento de sal comprende un Na_2SO_4 .

El método de preparación de un alimento o aditivo para alimentación también puede comprender la etapa adicional de granular el polvo. El polvo se puede mezclar con otros componentes conocidos en la técnica. El polvo, o la mezcla que comprende el polvo, se puede forzar a través de una boquilla y las cadenas resultantes se cortan en gránulos adecuados de longitud variable.

Opcionalmente, la etapa de granulación puede incluir un tratamiento con vapor, o etapa de acondicionamiento, antes de la formación de los gránulos. La mezcla que comprende el polvo puede colocarse en un acondicionador, p. ej. un mezclador con inyección de vapor. La mezcla se calienta en el acondicionador hasta una temperatura especificada, tal como de 60-100°C, las temperaturas típicas serían 70°C, 85°C, 90°C o 95°C. El tiempo de residencia puede variar de segundos a minutos e incluso a horas. Tales como 5 segundos, 10 segundos, 15 segundos, 30 segundos, 1 minuto, 2 minutos, 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos y 1 hora.

En un aspecto adicional, se proporciona un alimento o material de alimentación que comprende el aditivo alimentario o de alimentación de la presente invención. Se entenderá que el aditivo alimentario o de alimentación de la presente invención es adecuado para su adición a cualquier alimento o material de alimentación apropiado.

Será evidente para el experto en la materia que el aditivo alimentario o de alimentación se puede agregar a cualquier alimento o material de alimentación como medida de precaución. Alternativamente, el alimento o el aditivo alimenticio puede agregarse a alimentos o materiales de alimentación que se sabe que son propensos a la ocratoxina, preferiblemente a la ocratoxina A, a la contaminación o a alimentos o productos alimenticios que han demostrado estar contaminados con ocratoxina, preferiblemente la ocratoxina A. Será más evidente para los expertos en la materia que la presencia de ocratoxina, preferiblemente la ocratoxina A, se puede identificar por

cualquier medio adecuado, por ejemplo, HPLC, ELISA o mediante el uso de tiras de detección de ocratoxina disponibles en el mercado (Helica Biosystems, Inc., Fullerton CA).

Como se usa en el presente documento, la expresión material de alimentación se refiere al material de alimentación básico que va a consumir un animal. Se entenderá además que esto puede comprender, por ejemplo, al menos uno o más granos no procesados, y/o materiales vegetales y/o animales procesados, tales como harina de soja o harina de huesos.

En algunas realizaciones, el material de alimentación comprenderá uno o más de los siguientes componentes: a) cereales, tales como granos pequeños (por ejemplo, trigo, cebada, centeno, avena y combinaciones de los mismos) y/o granos grandes tales como maíz o sorgo; b) subproductos de cereales, tales como harina de gluten de maíz, solubles de grano seco de destilería (DDGS), salvado de trigo, harinillas de trigo, moyuelos de trigo, salvado de arroz, cáscaras de arroz, cáscaras de avena, almendra de palma y pulpa de cítricos; c) ensilaje como el ensilaje de maíz; d) proteína obtenida de fuentes tales como soja, girasol, cacahuete, altramuza, guisantes, habas, algodón, canola, harina de pescado, proteína de plasma seco, harina de carne y huesos, proteína de patata, suero de leche, copra, sésamo; e) aceites y grasas obtenidos de fuentes vegetales y animales; f) minerales y vitaminas.

Como se usa en el presente documento, la expresión producto alimenticio se refiere a un material de alimentación al que se han añadido uno o más aditivos de alimentación. De acuerdo con otro aspecto, se proporciona un alimento que comprende el material de alimentación de la presente invención.

La persona experta entenderá que diferentes animales requieren diferentes alimentos, e incluso el mismo animal puede requerir diferentes alimentos, dependiendo del propósito para el que se cría el animal.

Preferiblemente, el producto alimenticio puede comprender materiales de alimentación que comprenden maíz, trigo, cebada, triticale, centeno, arroz, tapioca, sorgo y/o cualquiera de los subproductos, así como componentes ricos en proteínas como medio de soja, harina de semilla de colza, harina de canola, harina de semilla de algodón, medios de semilla de girasol, comidas de subproductos de animales y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el producto alimenticio puede comprender grasas animales y/o aceites vegetales.

Opcionalmente, el alimento también puede contener minerales adicionales tales como, por ejemplo, calcio y/o vitaminas adicionales.

Como se usa en el presente documento, la expresión material alimenticio se refiere a un alimento básico para ser consumido por un humano. Se entenderá que esto puede comprender material de grano, vegetal o animal.

En algunas realizaciones, el material alimenticio puede comprender uno o más de un producto de cereal o cereal, café, cacao, vino, cerveza, legumbres, especias, frutos secos, zumo de uva, leche, carne o productos cárnicos.

Como se usa en este documento, la expresión producto alimenticio se refiere a un material alimenticio al que se han añadido uno o más aditivos alimentarios. De acuerdo con otro aspecto, se proporciona un producto alimenticio que comprende el material alimenticio de la presente invención.

En realizaciones preferidas, el alimento o producto alimenticio comprende amidas a un nivel de aproximadamente 0,001 mg - 10 g/kg, 0,01 mg - 10 g/kg, 0,1 mg - 10 g/kg, 0,1 mg - 5 g/kg, 1 mg - 5 g/kg, 0,5g - 1 g/kg de alimento/producto alimenticio.

Será evidente para los expertos en la materia que para que el aditivo alimentario o de alimentación de la presente invención proporcione las ventajas reivindicadas, el alimento/producto alimenticio debe ser un alimento/producto alimenticio contaminado con ocratoxina, preferiblemente ocratoxina A.

En otro aspecto, se proporciona un método para producir un producto alimenticio. Los productos alimenticios se producen típicamente en fábricas de producto alimenticios en las que las materias primas se muelen primero hasta un tamaño de partícula adecuado y luego se mezclan con los aditivos apropiados. El producto alimenticio puede entonces producirse como un puré o gránulos; el último típicamente implica un método por el cual la temperatura se eleva a un nivel objetivo y luego el producto alimenticio se pasa a través de un molde para producir gránulos de un tamaño particular. Los gránulos se dejan enfriar. Posteriormente, se pueden agregar aditivos líquidos tales como grasa y enzimas. La producción del producto alimenticio también puede implicar un paso adicional que incluye la extrusión o expansión antes de la granulación, en particular, mediante técnicas adecuadas que pueden incluir al menos el uso de vapor.

El producto alimenticio puede ser un alimento para cualquier animal adecuado. Preferiblemente, el producto alimenticio es para animales domésticos o de granja.

En una realización, el animal es un animal monogástrico, como las aves de corral (por ejemplo, pollos de engorde, ponedoras, reproductoras de engorde, pavos, patos, gansos, aves acuáticas), porcinos (todas las categorías de edad), peces, crustáceos como los camarones, mascotas (por ejemplo, perros, gatos).

En una realización adicional, el animal es un rumiante, tal como un bovino (por ejemplo, vacas, búfalos, bisontes, yaks), ovejas, cabras, camellos, ciervos, llamas, antílopes, alpacas o ñus.

- 5 El producto alimenticio puede comprender al menos 0,0001% en peso del aditivo de alimentación. Adecuadamente, el producto alimenticio puede comprender al menos 0,0005%; al menos 0,0010%; al menos 0,0020%; al menos 0,0025%; al menos 0,0050%; al menos 0,0100%; al menos 0,020%; al menos 0,100%, al menos 0,200%; al menos 0,250%; al menos 0,500% en peso del aditivo para alimentación.

En un aspecto adicional, se proporciona el uso de al menos una enzima amidasa capaz de degradar la ocratoxina, preferiblemente la ocratoxina A, en la fabricación de un alimento o producto alimenticio para reducir el nivel de contaminación por micotoxinas en el alimento o producto alimenticio.

- 10 Preferiblemente, la enzima amidasa también es capaz de degradar al menos otro derivado de ocratoxina u ocratoxina y/o al menos un alcaloide de cornezuelo, más preferiblemente, la ocratoxina B.

Preferiblemente, la al menos una enzima amidasa se formula como un aditivo alimentario o de alimentación. Más preferiblemente, el aditivo alimentario o de alimentación es el aditivo alimentario o de alimentación de acuerdo con la presente invención.

- 15 En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición que comprende un material contaminado con ocratoxina, preferiblemente ocratoxina A, y una amidasa que degrada la ocratoxina, preferiblemente la ocratoxina A, como se describe en la presente memoria.

En una realización preferida de la presente invención, la composición comprende una célula recombinante capaz de expresar la amidasa degradante de la ocratoxina A.

- 20 Se entenderá que dicha composición puede comprender cualquier material contaminado con ocratoxina A adecuado. En realizaciones preferidas, la composición comprende un alimento o material de alimentación, un caldo de fermentación o producto de desecho del proceso de fermentación tal como DDGS, agua residual o tierra contaminada.

- 25 El experto comprenderá que la contaminación por ocratoxina A de las composiciones distintas de los alimentos y las materias primas puede ser problemática. Por ejemplo, las aguas residuales que contienen ocratoxina A de procesos industriales pueden provocar la contaminación de las vías acuáticas.

También se proporciona mediante la presente invención un método para reducir la contaminación por ocratoxina en un material, que comprende la adición al material contaminado de una enzima amidasa capaz de degradar la ocratoxina, preferiblemente la ocratoxina A.

- 30 También se proporciona mediante la presente invención un alimento o material de alimentación que se puede obtener mediante los métodos de la presente invención.

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método para aumentar la tasa de crecimiento y/o la salud de un animal que comprende alimentar al animal con una cantidad eficaz de un alimento de acuerdo con la presente invención.

- 35 Tal como se usa en el presente contexto, el término salud se refiere a una reducción en los efectos perjudiciales en un animal causados por la toxicidad de la ocratoxina que resultan de los niveles de ocratoxina presentes en el producto alimenticio.

Ejemplos

La invención se describirá adicionalmente con referencia a los ejemplos y figuras en los que:

- 40 La Figura 1 muestra la capacidad de PEPAd (una proteasa de ácido aspártico Danisco clonada de *A. niger*), lipasa Amano™ y carboxipeptidasa A bovina con las mismas concentraciones de proteína frente a la degradación de OTA. La actividad se expresó en % del área de OT-a (producto de OTA): el área correspondiente al producto dividido por el área total (área del pico de OTA más OT-a).

- 45 La figura 2 muestra el porcentaje del área de OT-a y la actividad de lipasa relativa (%) en fracciones de (A): cromatografía de interacción hidrofóbica (HIC)/cromatografía de afinidad con una columna empaquetada de fenil Sepharose (2,6 cm x 10 cm) y gradiente de sulfato de amonio 1 M a 0. (B): Columna Q30 de cromatografía de intercambio aniónico (AEX) con gradiente de NaCl de 0 a 1 M después de HIC.

- 50 La Figura 3 muestra el análisis de SDS-PAGE de la fracción de AEX concentrada que tiene la mayor actividad de degradación de OTA. Las bandas indicadas A y B se digirieron en gel con tripsina y los péptidos digeridos se separaron en HPLC de fase inversa y se analizaron con MS para la identificación de los péptidos.

La Figura 4 muestra gráficamente la separación de fracciones activas de OTA por HIC/cromatografía de afinidad después del fraccionamiento con sulfato de amonio. La Figura 4A muestra la HIC o la cromatografía de afinidad en una columna de Fenil Sepharose; la Figura 4B muestra HIC en columna de butil Sepharose. La Figura 4C muestra la distribución de la actividad de lipasa y OTA en las fracciones recogidas 2-28 de la columna de Butil Sepharose.

- 5 La Figura 5 muestra el análisis por SDS-PAGE de fracciones activas concentradas de OTA después de las etapas de purificación del fraccionamiento de amonio, HIC/afinidad en Fenil Sepharose, HIC en Butil Sepharose, AEX en Source Q30 y separación/concentración de membrana en concentrador Amicon centrifrep 10 (corte molecular de 10kDa).

- 10 La Figura 6 muestra las actividades presentes en las fracciones AEX separadas por membrana y concentradas de la Figura 5 en formamida (Figura 6A) y OTA (Figura 6B), picos de proteína ensayados a 280 nm.

La Figura 7 muestra la construcción del casete de expresión de amidasa 2.

La Figura 8 muestra el análisis SDS-PAGE de proteínas intracelulares de transformantes de *A. niger* que albergan el gen de Amidasa 2. La banda de proteína de amidasa 2 está indicada por una barra de flecha.

- 15 La Figura 9 muestra el análisis por SDS-PAGE de proteínas extracelulares de transformantes de *A. niger* que albergan el gen de Amidasa 2. La banda de proteína de amidasa 2 está indicada por una barra de flecha.

- 20 La Figura 10 muestra el cribado de fracciones intracelulares y extracelulares (caldo de fermentación) de transformantes de *Aspergillus niger* (1-15) que albergan el gen de la amidasa 2 por su capacidad de descomponer la OTA. 10 µl de las fracciones intracelulares o el caldo se mezclaron con 25 µl de 1 µg/ml de OTA, 100 µl de fosfato sódico (67 mM, pH 7,0) y se incubaron a 40°C durante 35 min. Al final de la reacción, se añadieron 130 µl de acetonitrilo que contenía un 0,2% de ácido acético para detener la reacción. La mezcla de reacción se filtró y se analizaron 5 µl por análisis RP-HPLC del OTA restante. wt se refiere a la cepa parental utilizada para la transformación; ctrl, se refiere a la reacción en ausencia de transformantes de *A. niger*.

- 25 La Figura 11 muestra el pH óptimo de la amidasa 2 a partir de la preparación intracelular de *A. niger* transgénica en la degradación de OTA. La mezcla de reacción contenía 5 µl de mezcla de amidasa 2 (una mezcla de las fracciones intracelulares del transformante 3, 4, 7-8, 10-11 y 13-15) con una concentración de proteína de 155 µg de proteína/ml, 0,1 ml de tampón de fosfato 67m (pH 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9), 25 µl OTA (1 µg/ml). La reacción se realizó a 30°C durante 60 min y se detuvo mediante la adición de 0,13 ml de acetonitrilo que contenía HAC al 0,2%. Se usó un volumen de inyección de 10 µl para el análisis de RP-HPLC del OTA restante después del filtrado.

- 30 La Figura 12 muestra la estabilidad térmica de la amidasa 2 a partir de la preparación intracelular de *A. niger* transgénica. La mezcla de preincubación en un tubo ependorpf de 1,5 ml contenía 5 µl de la mezcla de amidasa 2 (155 µg de proteína/ml) y 45 µl de tampón fosfato 67 mM, pH 7,0. Las muestras se preincubaron a 80°C durante 0, 5, 10, 15, 20, 25 y 30 min. Después de enfriar a 15°C, se añadieron 50 µl de tampón fosfato 67mM y 25 µl de OTA (1 µg/ml) para comenzar la reacción, esta se incubó a 30°C durante 60 min, la reacción se detuvo mediante la adición de 130 µl de acetonitrilo que contenía 0,2% de HAC. Se usó un volumen de inyección de 10 µl para el análisis de RP-HPLC de OTA restante después del filtrado.

- 40 La Figura 13 muestra la estabilidad del pH y la temperatura de la amidasa 2 a partir de la preparación intracelular de *A. niger* transgénica incubada a 70°C a pH 3-9 en fosfato de sodio 67 mM. La mezcla de reacción contenía 5 µl de mezcla de amidasa 2 (155 µg de proteína/ml), 45 µl de tampón fosfato 67 mM a pH 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9. Las mezclas de reacción se incubaron a 70°C durante 30 minutos, antes de que se añadieran 2 µl de OTA 0,5 mg/ml en etanol y 80 µl de Mops 0,2 M, pH 7,0, y las muestras se incubaron a 30°C durante 60 minutos. La reacción se detuvo mediante la adición de 130 µl de acetonitrilo que contenía HAC al 0,2%, se filtró y se analizó mediante RP-HPLC.

La Figura 14 muestra el análisis de la amidasa 2 recombinante purificada del caldo del transformante de *A. niger* 13 mediante SDS-PAGE en fracciones AEX (A) y mediante espectrometría de masas (B) en la fracción 13 después de AEX.

- 45 La Figura 15 muestra la degradación de OTA en función de la concentración de proteína amidasa. La amidasa utilizada se purificó a partir del caldo del transformante 13 (proteína de 438aa denominada amidasa 2 mat).

La Figura 16 muestra el efecto de la concentración de iones de calcio sobre la actividad de la amidasa 2 mat purificada a partir de *A. niger* transgénico y el producto de lipasa Amano™.

- 50 Figura 17. Degradación de OTA por la amidasa 2 extraída de la fracción intracelular (Amidasa 2 sig) de *A. niger*. No se observa inhibición por CaCl₂ o EDTA a amidasa 2 sig.

La Figura 18A muestra la secuencia de aminoácidos de la amidasa 2 (480aa) (SEQ ID N°: 1) de *Aspergillus niger* en formato de una letra. Las secuencias subrayadas simples son las obtenidas de la Figura 5; el doble subrayado son las obtenidas de la Figura 8.

La Figura 18B muestra la secuencia de aminoácidos de la amidasa 2 (480aa) más 6 restos de histidina en su terminal C de *Aspergillus niger* en un formato de letra (SEQ ID NO. 4).

La Figura 19 muestra la secuencia de aminoácidos de la amidasa 2 (480aa) de *Aspergillus niger* en formato de tres letras. Las características propias de las amidasas degradantes de OTA se indican como residuos de aminoácidos en negrita y subrayados: residuos conservados (en negrita) y nueve motivos de secuencia (subrayados).

La Figura 20a muestra la estructura del tetrámero de la proteína de amidasa 2 (SEQ ID NO: 1) formando la estructura de barril tipo TIM distorsionada; b muestra la estructura de 1 de las 8 subunidades.

La Figura 21 muestra la estructura del entorno del sitio activo de la amidasa 2.

La Figura 22 muestra las coordenadas cristalinas de un monómero de amidasa 2.

La Figura 23 muestra una representación esquemática del plásmido de expresión pTTT-pyrG13-Amidasa G. graminicola.

La Figura 24 muestra una representación esquemática del plásmido de expresión pTTT-pyrG13-Amidasa M. anisopliae.

La Figura 25 muestra un mapa del plásmido de expresión pRAX-Amidasa A. oryzae.

La Figura 26 muestra una alineación de 11 secuencias de amidasa que muestran los 9 motivos de secuencia que son esenciales para la actividad de la amidasa que degrada la ocratoxina.

La Figura 27 muestra una alineación de SEQ ID NO: 1 y carboxipeptidasas A e Y que se sabe que tienen una baja actividad de degradación de ocratoxina.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que entiende comúnmente cualquier experto habitual en la técnica a la que pertenece esta descripción. Singleton, et al, DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY, 20 ED., John Wiley and Sons, Nueva York (1994), y Hale & Marham, THE HARPER COLLINS DICTIONARY OF BIOLOGY, Harper Perennial, NY (1991) proporcionan herramientas con un diccionario general de muchos de los términos utilizados en esta descripción.

Esta descripción no está limitada por los métodos y materiales ejemplares descritos en este documento, y cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en este documento puede usarse en la práctica o prueba de las realizaciones de esta descripción. Los intervalos numéricos incluyen los números que definen el intervalo. A menos que se indique lo contrario, las secuencias de ácido nucleico se escriben de izquierda a derecha en una orientación de 5' a 3'; las secuencias de aminoácidos se escriben de izquierda a derecha en la orientación de amino a carboxi, respectivamente.

Los títulos proporcionados en este documento no son limitaciones de los diversos aspectos o realizaciones de esta descripción los cuales pueden disponerse por referencia a la especificación como un todo. En consecuencia, los términos y expresiones definidos inmediatamente a continuación se definen más completamente por referencia a la memoria descriptiva como un todo.

Los aminoácidos se mencionan en este documento utilizando el nombre del aminoácido, la abreviatura de tres letras o la abreviatura de una sola letra.

Como se usa en el presente documento, el término "identidad" significa una entidad que tiene una cierta homología con las secuencias de aminoácidos y las secuencias de nucleótidos. El término "identidad" en este contexto se refiere al porcentaje de identidad de secuencia entre dos enzimas después de alinear sus secuencias usando algoritmos de alineación como se describe con más detalle a continuación.

En el presente contexto, se toma una secuencia de aminoácidos homóloga para incluir una secuencia de aminoácidos que puede ser al menos 30, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 85 ó 90% idéntica, preferiblemente al menos 95, 96, 97, 98 o 99% idéntica a la secuencia. Típicamente, los homólogos comprenderán los mismos sitios activos etc. - p.ej. como la secuencia de aminoácidos en cuestión. Aunque la homología también se puede considerar en términos de similitud (es decir, residuos de aminoácidos que tienen propiedades químicas/funciones A similares), en el contexto de la presente invención se prefiere expresar la homología en términos de identidad de secuencia.

Para las secuencias de aminoácidos y las secuencias de nucleótidos, las comparaciones de homología se pueden realizar a simple vista, o más habitualmente, con la ayuda de programas de comparación de secuencias fácilmente disponibles. Estos programas informáticos disponibles comercialmente pueden calcular el % de homología entre dos o más secuencias.

El % de homología se puede calcular sobre secuencias contiguas, es decir, una secuencia se alinea con la otra secuencia y cada aminoácido en una secuencia se compara directamente con el aminoácido correspondiente en la

otra secuencia, un residuo a la vez. Esto se llama una alineación "desacoplada". Típicamente, tales alineaciones no acopladas se realizan solo en un número relativamente corto de residuos.

Aunque este es un método muy simple y consistente, no toma en consideración que, por ejemplo, en un par de secuencias idénticas, una inserción o eliminación hará que los siguientes residuos de aminoácidos se desalineen, lo que podría resultar en una gran reducción en % de la homología cuando se realiza una alineación global. En consecuencia, la mayoría de los métodos de comparación de secuencias están diseñados para producir alineamientos óptimos que tienen en cuenta las posibles inserciones y eliminaciones sin penalizar indebidamente el puntaje de homología global. Esto se logra insertando "huecos" en la alineación de secuencia para tratar de maximizar la homología local.

Sin embargo, estos métodos más complejos asignan "penalizaciones de hueco" a cada espacio que ocurre en la alineación para que, para el mismo número de aminoácidos idénticos, una alineación de secuencia con la menor cantidad posible de huecos, que refleja una mayor relación entre las dos secuencias comparadas, logrará una puntuación más alta que una con muchos huecos. Los "costos de huecos de afinidad" se usan normalmente de modo que cargan un costo relativamente alto por la existencia de un hueco y una penalización menor por cada residuo subsiguiente en el hueco. Este es el sistema de calificación de huecos más comúnmente utilizado. Las altas penalizaciones de hueco producirán, por supuesto, alineaciones optimizadas con menos huecos. La mayoría de los programas de alineación permiten modificar las penalizaciones de hueco. Sin embargo, se prefiere usar los valores predeterminados cuando se usa dicho software para comparaciones de secuencias. Por ejemplo, cuando se utiliza el paquete GCG Wisconsin Bestfit, la penalización por hueco predeterminada para las secuencias de aminoácidos es -12 para un hueco y -4 para cada extensión.

El cálculo del % de homología máxima, por lo tanto, primero requiere la producción de una alineación óptima, teniendo en cuenta las penalizaciones de huecos. Un programa informático adecuado para llevar a cabo dicha alineación es el paquete GCG Wisconsin Bestfit (Devereux et al. 1984 Nuc. Acids Research 12, p. 387). Ejemplos de otro software que puede realizar comparaciones de secuencias incluyen, pero no se limitan a, el paquete BLAST (véase Ausubel et al., 1999 Short Protocols in Molecular Biology, 4ª Ed., Capítulo 18), FASTA (Altschul et al., 1990 J. Mol. Biol. 403-410) y el conjunto de herramientas de comparación GENEWORKS. Tanto BLAST como FASTA están disponibles para la búsqueda fuera de línea y en línea (véase Ausubel et al., 1999, Short Protocols in Molecular Biology, páginas 7-58 a 7-60).

Sin embargo, para algunas aplicaciones, se prefiere usar el programa GCG Bestfit. Una nueva herramienta, llamada BLAST 2 Sequences también está disponible para comparar secuencias de proteínas y nucleótidos (véase FEMS Microbiol Lett 1999 174 (2): 247-50; FEMS Microbiol Lett 1999 177 (1): 187-8 y tatiana@ncbi.nlm.nih.gov).

Aunque el % de homología final puede medirse en términos de identidad, el proceso de alineación en sí mismo no se basa típicamente en una comparación de pares de todo o nada. En cambio, generalmente se usa una matriz de puntuación de similitud escalada que asigna puntajes a cada comparación por pares en función de la similitud química o la distancia evolutiva. Un ejemplo de una matriz de este tipo comúnmente utilizada es la matriz BLOSUM62, la matriz predeterminada para el conjunto de programas BLAST. Los programas de GCG Wisconsin generalmente utilizan los valores predeterminados públicos o una tabla de comparación de símbolos personalizada si se suministran (consúltese el manual del usuario para obtener más información). Para algunas aplicaciones, se prefiere usar los valores predeterminados públicos para el paquete GCG o, en el caso de otro software, la matriz predeterminada, como BLOSUM62.

Alternativamente, las homologías porcentuales pueden calcularse usando la característica de alineación múltiple en DNASIS™ (Software Hitachi), en base a un algoritmo, análogo a CLUSTAL (Higgins DG y Sharp PM (1988), Gene 73 (1), 237-244).

Una vez que el software ha producido una alineación óptima, es posible calcular el % de homología, preferiblemente el % de identidad de secuencia. El software generalmente hace esto como parte de la comparación de secuencia y genera un resultado numérico.

En un aspecto preferible de la presente invención, se usan el siguiente software y configuraciones para calcular la homología/identidad de la secuencia porcentual. Para las secuencias de aminoácidos, el porcentaje de identidades (homología) o "positivos" se calculan mediante AlignX VectorNTI (Vector NTI Advance 9.1 de Invitrogen Corporation, Carlsbad, California, EE.UU.) para cada posible par de secuencias de aminoácidos. Los ajustes son parámetros predeterminados (penalización de apertura de hueco: 10, penalización de extensión de hueco: 0,1).

Para las secuencias de ácido nucleico, el porcentaje de identidades (homología) o "positivos" se calcula mediante el programa AlignX VectorNTI de Informax Inc. (EE.UU.) para cada posible par de secuencias de ácido nucleico. Los ajustes son ajustes predeterminados para el ADN: penalización de apertura de hueco: 15 y penalización de extensión de hueco: 6,66 (mismos ajustes para alineaciones múltiples).

Preferiblemente, la identidad de aminoácidos (homología) se calcula a través de la secuencia de aminoácidos de longitud completa o del ácido nucleico a un polinucleótido correspondiente que codifica la respectiva secuencia de aminoácidos de longitud completa.

Las secuencias también pueden tener deleciones, inserciones o sustituciones de residuos de aminoácidos que producen un cambio silencioso y dan como resultado una sustancia funcionalmente equivalente. Las sustituciones deliberadas de aminoácidos se pueden realizar sobre la base de la similitud en las propiedades de los aminoácidos (tales como la polaridad, carga, solubilidad, hidrofobicidad, hidrofiliidad y/o la naturaleza anfipática de los residuos) y, por lo tanto, es útil agrupar aminoácidos juntos en grupos funcionales. Los aminoácidos se pueden agrupar según las propiedades de su cadena lateral sola. Sin embargo, es más útil incluir también datos de mutación. Los conjuntos de aminoácidos así derivados probablemente se conservarán por razones estructurales. Estos conjuntos pueden describirse en la forma de un diagrama de Venn (Livingstone C.D. y Barton G.J. (1993) "Protein sequence alignments: a strategy for the hierarchical analysis of residue conservation" Comput. Appl Biosci. 9: 745-756) (Taylor W.R. (1986) "The classification of amino acid conservation" J. Theor. Biol. 119: 205-218). Se pueden hacer sustituciones conservativas, por ejemplo, de acuerdo con la tabla a continuación que describe un agrupamiento de aminoácidos del diagrama de Venn generalmente aceptado.

CONJUNTO		SUB-CONJUNTO	
Hidrofóbico	F W Y H K M I L V A G C	Aromático	F W Y H
		Alifático	I L V
Polar	W Y H K R E D C S T N Q	Cargado	H K R E D
		Cargado positivamente	H K R
		Cargado negativamente	E D
Pequeño	V C A G S P T N D	Pequeño	A G S

La presente invención también abarca la sustitución homóloga (la sustitución y el reemplazo se usan en este documento para indicar el intercambio de un residuo de aminoácido existente, con un residuo alternativo) que puede producirse, es decir, una sustitución uno a uno, básico por básico, ácido por ácido, polar por polar, etc. La sustitución no homóloga también puede ocurrir, es decir, de una clase de residuo a otro, o alternativamente implica la inclusión de aminoácidos no naturales tales como ornitina (en lo sucesivo en este documento denominada Z), ácido diaminobutírico ornitina (en lo sucesivo en este documento denominada B), norleucina ornitina (en lo sucesivo en este documento denominada O), piridilalanina, tienilalanina, naftilalanina y fenilglicina.

Los reemplazos también pueden ser hechos por aminoácidos no naturales.

El término "proteína", como se usa en el presente documento, incluye proteínas, polipéptidos y péptidos.

Las expresiones "residuo de aminoácido equivalente a", "aminoácido correspondiente a" y sus equivalentes gramaticales se usan en la presente memoria para referirse a un resto de aminoácido de una proteína que tiene la posición y el efecto similares a los indicados en una secuencia de aminoácidos particular de una proteína particular. El experto en la técnica reconocerá la equivalencia de residuos especificados en proteínas comparables.

El término "propiedad" o los equivalentes gramaticales del mismo en el contexto de un polipéptido, tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier característica o atributo de un polipéptido que pueda seleccionarse o detectarse. Estas propiedades incluyen, pero no están limitadas a, la estabilidad oxidativa, especificidad del sustrato, actividad catalítica, estabilidad térmica, temperatura y/o perfil de actividad del pH, estabilidad del procesamiento de alimentación y capacidad de secretarse.

Como se usa en este documento, la expresión "secuencia de aminoácidos" es sinónima del término "polipéptido" y/o del término "proteína". En algunos casos, la expresión "secuencia de aminoácidos" es sinónima del término "péptido". En algunos casos, la expresión "secuencia de aminoácidos" es sinónima del término "enzima".

La secuencia de aminoácidos puede prepararse/aislarse a partir de una fuente adecuada, o puede prepararse sintéticamente o puede prepararse mediante el uso de técnicas de ADN recombinante.

Los términos "proteína" y "polipéptido" se usan indistintamente en este documento. En la presente descripción y reivindicaciones, se usan los códigos de una letra y tres letras convencionales para los residuos de aminoácidos. El código de 3 letras para aminoácidos, tal como se define de conformidad con la Comisión Conjunta de IUPAC/IUB sobre Nomenclatura Bioquímica (JCBN). También se entiende que un polipéptido puede codificarse por más de una secuencia de nucleótidos debido a la degeneración del código genético.

La expresión "secuencia señal" o "péptido señal" se refiere a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos que puede participar en la secreción de las formas maduras o precursoras de la proteína. Esta definición de secuencia de señal es funcional, significa que incluye todas aquellas secuencias de aminoácidos codificadas por la porción N-terminal del gen de proteína, que participa en la realización de la secreción de proteína. A menudo, pero no universalmente, se unen a la porción N-terminal de una proteína o a la porción N-terminal de una proteína precursora.

Por "fragmento funcional" se entiende un fragmento del polipéptido que conserva las propiedades características de ese polipéptido. En el contexto de la presente invención, un fragmento funcional de una enzima amidasa es un fragmento que retiene la capacidad de escisión de la enzima amidasa de la proteína completa.

5 El término "aislado", "recuperado" o "purificado" se refiere a un material que se elimina de su entorno original. La expresión "sustancialmente purificado" significa que el material se ha purificado al menos en un grado sustancial.

En un aspecto, preferiblemente la secuencia de nucleótidos o aminoácidos está en una forma aislada. El término "aislado" significa que la secuencia está al menos sustancialmente libre de al menos otro componente con el que la secuencia está naturalmente asociada en la naturaleza y tal como se encuentra en la naturaleza.

10 Otras definiciones de términos pueden aparecer a lo largo de la memoria descriptiva. Antes de que las realizaciones ejemplares se describan con más detalle, se debe entender que esta descripción no se limita a las realizaciones particulares descritas, ya que tales pueden, por supuesto, variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en este documento tiene el propósito de describir realizaciones particulares solamente, y no pretende ser limitativa, ya que el alcance de la presente descripción estará limitado solo por las reivindicaciones adjuntas.

15 Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor intermedio también se describe específicamente, hasta la décima parte de la unidad del límite inferior a menos que el contexto indique claramente lo contrario, entre los límites superior e inferior de ese intervalo. Cada intervalo más pequeño entre cualquier valor declarado o valor intermedio en un intervalo establecido y cualquier otro valor establecido o intermedio en ese intervalo indicado está abarcado dentro de esta descripción. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños se pueden incluir o excluir de forma independiente en el intervalo, y cada intervalo en el que alguno, 20 ninguno o ambos límites se incluyen en los intervalos más pequeños también está incluido dentro de esta descripción, sujeto a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo establecido. Cuando el intervalo establecido incluye uno o ambos límites, los intervalos que excluyen alguno o ambos de los límites incluidos también se incluyen en esta descripción.

25 Debe observarse que, tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno/a" y "el/la" incluyen a los referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un gen" incluye una pluralidad de tales agentes candidatos y la referencia a "la célula" incluye la referencia a una o más células y equivalentes de las mismas, conocidas por los expertos en la técnica, y así sucesivamente.

30 Las publicaciones discutidas en este documento se proporcionan únicamente para su descripción antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada en este documento debe interpretarse como una admisión de que tales publicaciones constituyen la técnica anterior a las reivindicaciones adjuntas.

35 Las enzimas para uso en la presente invención pueden producirse mediante el cultivo sólido o sumergido, que incluyen procesos discontinuos, alimentados por lotes y de flujo continuo. El cultivo se lleva a cabo en un medio de crecimiento que comprende un medio de sales minerales acuosas, factores de crecimiento orgánicos, el material fuente de carbono y energía, oxígeno molecular y, por supuesto, un inóculo inicial de una o más especies de microorganismos particulares a emplear.

40 Además de la fuente de carbono y energía, oxígeno, nitrógeno asimilable y un inóculo del microorganismo, es necesario suministrar cantidades adecuadas en proporciones adecuadas de nutrientes minerales para asegurar el crecimiento adecuado de microorganismos, maximizar la asimilación del carbono y la fuente de energía mediante las células en el proceso de conversión microbiana, y lograr los rendimientos celulares máximos con la máxima densidad celular en los medios de fermentación.

45 La composición del medio mineral acuoso puede variar en un amplio intervalo, dependiendo en parte del microorganismo y el sustrato empleado, como se conoce en la técnica. Los medios minerales deben incluir, además de nitrógeno, cantidades adecuadas de fósforo, magnesio, calcio, potasio, azufre y sodio, en formas iónicas y combinables asimilables solubles adecuadas, y también deben estar presentes preferiblemente ciertos elementos traza tales como cobre, manganeso, molibdeno, zinc, hierro, boro y yodo, y otros, nuevamente en forma soluble asimilable adecuada, todos conocidos en la técnica.

50 La reacción de fermentación es un proceso aeróbico en el que el oxígeno molecular necesario es suministrado por un gas que contiene oxígeno molecular, tal como aire, aire enriquecido en oxígeno o incluso oxígeno molecular sustancialmente puro, proporcionado para mantener el contenido del recipiente de fermentación con una adecuada presión parcial de oxígeno efectiva para ayudar a las especies de microorganismos a crecer de manera próspera. En efecto, al usar un sustrato de hidrocarburo oxigenado, se reduce el requerimiento de oxígeno para el crecimiento del microorganismo. Sin embargo, el oxígeno molecular debe suministrarse para el crecimiento, ya que la asimilación del sustrato y el crecimiento correspondiente de los microorganismos es, en parte, un proceso de combustión.

55 Aunque la velocidad de aireación puede variar en un intervalo considerable, la aireación generalmente se realiza a una velocidad que está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 10, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 7, ~volúmenes (a la presión empleada y a 25°C) de gas que contiene oxígeno por volumen de líquido en el fermentador

por minuto. Esta cantidad se basa en el aire de contenido de oxígeno normal que se suministra al reactor, y en términos de oxígeno puro los intervalos respectivos serían de aproximadamente 0,1 a 1,7, o preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 1,3 volúmenes (a la presión empleada y a 25°C) de oxígeno por volumen de líquido en el fermentador por minuto.

- 5 La presión empleada para el proceso de conversión microbiana puede variar ampliamente. Las presiones generalmente están dentro del intervalo de aproximadamente 0 a 50 psig (0 a 345 kPa), actualmente preferiblemente de aproximadamente 0 a 30 psig (0 a 207 kPa), más preferiblemente al menos ligeramente sobre la presión atmosférica, como un equilibrio del equipo y el costo de operación frente a la solubilidad del oxígeno lograda. Las presiones superiores a la atmosférica son ventajosas porque tales presiones tienden a aumentar la
- 10 concentración de oxígeno disuelto en el fermento acuoso, lo que a su vez puede ayudar a aumentar las velocidades de crecimiento celular. Al mismo tiempo, esto se equilibra con el hecho de que las altas presiones atmosféricas aumentan los costos de equipo y operación.

- La temperatura de fermentación puede variar un poco, pero para hongos filamentosos como *Aspergillus niger* o *Trichoderma reesei* la temperatura generalmente estará dentro del intervalo de aproximadamente 20°C a 40°C,
- 15 generalmente preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 25°C a 34°C, dependiendo de la cepa del microorganismo elegido.

- Los microorganismos también requieren una fuente de nitrógeno asimilable. La fuente de nitrógeno asimilable puede ser cualquier compuesto que contenga nitrógeno o compuestos capaces de liberar nitrógeno en una forma adecuada para la utilización metabólica por el microorganismo. Aunque se puede emplear una variedad de compuestos fuente
- 20 de nitrógeno orgánico, tales como hidrolizados de proteínas, generalmente pueden ser utilizados compuestos baratos que contienen nitrógeno tales como amoníaco, hidróxido de amonio, urea y diversas sales de amonio tales como fosfato de amonio, sulfato de amonio, pirofosfato de amonio, cloruro de amonio, u otros diversos compuestos de amonio. El gas amoníaco en sí es conveniente para operaciones a gran escala, y se puede emplear burbujeándolo a través del fermento acuoso (medio de fermentación) en cantidades adecuadas. Al mismo tiempo,
- 25 dicho amoníaco también se puede emplear para ayudar en el control del pH.

- El intervalo de pH en el fermento microbiano acuoso (mezcla de fermentación) debería estar en el intervalo ejemplar de aproximadamente 2,0 a 8,0. Con hongos filamentosos, el pH normalmente está dentro del intervalo de aproximadamente 2,5 a 8,0; con *Aspergillus niger* o *Trichoderma reesei*, el pH normalmente está dentro del intervalo de aproximadamente 3,0 a 7,0. Las preferencias de intervalo de pH para ciertos microorganismos dependen de los
- 30 medios empleados hasta cierto punto, así como del microorganismo particular y, por lo tanto, cambian algo con el cambio en los medios como pueden determinar fácilmente los expertos en la técnica.

- Aunque el tiempo medio de retención de la mezcla de fermentación en el fermentador puede variar considerablemente, dependiendo en parte de la temperatura de fermentación y el cultivo empleado, generalmente estará dentro del intervalo de aproximadamente 24 a 500 horas, preferiblemente actualmente de aproximadamente
- 35 24 a 400 horas. Preferiblemente, la fermentación se realiza de tal manera que el sustrato que contiene carbono se pueda controlar como un factor limitante, proporcionando así una buena conversión del sustrato que contiene carbono a las células y evitando la contaminación de las células con una cantidad sustancial de sustrato no convertido. Este último no es un problema con sustratos solubles en agua, ya que cualquier rastro restante se elimina fácilmente por lavado. Sin embargo, puede ser un problema en el caso de sustratos no solubles en agua, y requiere etapas adicionales de tratamiento de producto, tales como etapas de lavado adecuadas. Como se describió
- 40 anteriormente, el tiempo para alcanzar este nivel no es crítico y puede variar con el microorganismo particular y el proceso de fermentación que se lleva a cabo. Sin embargo, es bien conocido en la técnica cómo determinar la concentración de la fuente de carbono en el medio de fermentación y si se ha alcanzado o no el nivel deseado de fuente de carbono.

- Aunque la fermentación se puede realizar como una operación discontinua o continua, la operación de lotes alimentados es muy preferible para facilitar el control, la producción de cantidades uniformes de productos y los usos mucho más económicos de todos los equipos. Si se desea, parte o la totalidad del material fuente de carbono y energía y/o parte de la fuente de nitrógeno asimilable, tal como el amoníaco, se pueden añadir al medio mineral acuoso antes de alimentar el medio mineral acuoso al fermentador. Cada una de las corrientes introducidas en el
- 45 reactor preferiblemente se controla a una velocidad predeterminada, o en respuesta a una necesidad determinable mediante el control, tal como de la concentración del sustrato de carbono y energía, pH, oxígeno disuelto, oxígeno o dióxido de carbono en los gases residuales del fermentador, la densidad celular medible por transmitancia de luz, o similares.

- Las velocidades de alimentación de los diversos materiales pueden variarse para obtener una tasa de crecimiento celular lo más rápida posible, consistente con la utilización eficiente de la fuente de carbono y energía, para obtener un rendimiento tan alto de células de microorganismos con respecto a la carga de sustrato como sea posible.
- 55

En un lote, o en la operación preferida de lote alimentado, todos los equipos, reactores o medios de fermentación, depósitos o recipientes, tuberías, dispositivos de circulación o enfriamiento concomitantes, y similares, se esterilizan inicialmente, usualmente mediante el empleo de vapor, tal como aproximadamente a 121°C durante al menos

aproximadamente 15 minutos. El reactor esterilizado se inocula luego con un cultivo del microorganismo seleccionado en presencia de todos los nutrientes requeridos, incluido el oxígeno, y el sustrato que contiene carbono. El tipo de fermentador empleado no es crítico, aunque actualmente se prefiere la operación bajo 15L Biolafitte (Saint-Germain-en-Laye, Francia).

- 5 La recogida y purificación de las enzimas de la presente invención a partir del caldo de fermentación también se puede realizar mediante procedimientos conocidos per se en la técnica. El caldo de fermentación generalmente contendrá desechos celulares, que incluyen células, diversos sólidos en suspensión y otros contaminantes de biomasa, así como el producto enzimático deseado de la presente invención, que preferiblemente se eliminan del caldo de fermentación por medios conocidos en la técnica. Los procedimientos adecuados para dicha eliminación
- 10 incluyen técnicas convencionales de separación sólido-líquido tales como, por ejemplo, centrifugación, filtración, diálisis, microfiltración, filtración en vacío rotatoria u otros procesos conocidos, para producir un filtrado libre de células. Puede ser preferible concentrar adicionalmente el caldo de fermentación o el filtrado libre de células usando técnicas tales como ultrafiltración, evaporación o precipitación. La precipitación de los componentes proteínicos del sobrenadante o filtrado puede realizarse por medio de una sal, por ejemplo, sulfato de amonio. La purificación
- 15 adicional se puede lograr opcionalmente mediante cristalización o mediante una variedad de procedimientos cromatográficos, por ejemplo, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de afinidad o procedimientos reconocidos en la técnica similares.

Variantes/derivados

- 20 La presente invención también abarca el uso de variantes, homólogos y derivados de cualquier secuencia de aminoácidos de una enzima o de cualquier secuencia de nucleótidos que codifique dicha enzima.

Las secuencias de aminoácidos variantes pueden incluir grupos espaciadores adecuados que pueden insertarse entre dos restos de aminoácidos cualquiera de la secuencia que incluyen grupos alquilo tales como grupos metilo, etilo o propilo además de espaciadores de aminoácidos tales como restos de glicina o β-alanina. Una forma

25 adicional de variación, que implica la presencia de uno o más residuos de aminoácidos en forma peptóide, será bien comprendida por los expertos en la técnica. Para evitar dudas, la "forma peptóide" se usa para referirse a residuos de aminoácidos variantes en los que el grupo sustituyente de carbono-α está en el átomo de nitrógeno del residuo en lugar de en el carbono-α. Los procesos para preparar péptidos en la forma peptóide son conocidos en la técnica, por ejemplo, Simon RJ et al., PNAS (1992) 89 (20), 9367-9371 y Horwell DC, Trends Biotechnol. (1995) 13(4), 132-134.

- 30 Otros componentes

Los aditivos o composiciones de alimentación de la presente invención se pueden usar en combinación con otros componentes o vehículos.

Vehículos adecuados para enzimas de alimentación incluyen maltodextrina, piedra caliza (carbonato de calcio), ciclodextrina, trigo, salvado de trigo o un componente de trigo, arroz o salvado de arroz, sacarosa, almidón, Na₂SO₄, talco, PVA y mezclas de los mismos. Además, hay una serie de técnicas de encapsulación que incluyen aquellas

35 basadas en la cobertura de grasa/cera, la adición de gomas vegetales, etc.

Ejemplos de otros componentes incluyen uno o más de: espesantes, agentes gelificantes, emulsionantes, aglutinantes, modificadores de cristal, edulcorantes (incluidos edulcorantes artificiales), modificadores de reología, estabilizantes, antioxidantes, colorantes, enzimas, vehículos, vehículos, excipientes, diluyentes, agentes lubricantes, aromatizantes, colorantes, agentes de suspensión, disgregantes, aglutinantes de granulación, etc. Estos otros

40 componentes pueden ser naturales. Estos otros componentes pueden prepararse mediante el uso de técnicas químicas y/o enzimáticas.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "espesante o agente gelificante", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un producto que evita la separación al reducir o evitar el movimiento de partículas, ya sea

45 gotitas de líquidos inmiscibles, aire o sólidos insolubles.

El término "estabilizador", tal como se usa en este documento, se define como un ingrediente o combinación de ingredientes que impide que un producto (por ejemplo, un producto alimenticio) cambie con el tiempo.

El término "emulsionante", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un ingrediente (por ejemplo, un ingrediente de producto alimenticio) que impide la separación de emulsiones.

- 50 Como se usa en el presente documento, el término "aglutinante" se refiere a un ingrediente (por ejemplo, un ingrediente alimenticio) que se une al producto mediante una reacción física o química.

La expresión "modificador de cristal", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un ingrediente (por ejemplo, un ingrediente alimenticio) que afecta a la cristalización de grasa o agua.

"Portadores" o "vehículos" significan materiales adecuados para la administración de compuestos e incluyen cualquier material conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, cualquier líquido, gel, disolvente, diluyente líquido, solubilizante o similar, que no sea tóxico y que no interactue con ningún componente de la composición de manera perjudicial.

- 5 Los ejemplos de vehículos nutricionalmente aceptables incluyen, por ejemplo, granos, agua, soluciones salinas, alcohol, silicona, ceras, vaselina, aceites vegetales y similares.

Los ejemplos de excipientes incluyen uno o más de: celulosa microcristalina y otras celulosas, lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, glicina, almidón, azúcar de leche y polietilenglicoles de alto peso molecular.

- 10 Los ejemplos de desintegrantes incluyen uno o más de: almidón (preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica y ciertos silicatos complejos.

Los ejemplos de aglutinantes de granulación incluyen uno o más de: polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, maltosa, gelatina y goma arábica.

- 15 Los ejemplos de agentes lubricantes incluyen uno o más de: estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

Los ejemplos de diluyentes incluyen uno o más de: agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y combinaciones de los mismos.

- 20 Los otros componentes pueden usarse simultáneamente (por ejemplo, cuando están mezclados entre sí o incluso cuando se administran por diferentes rutas) o secuencialmente (por ejemplo, pueden administrarse por diferentes rutas).

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "componente adecuado para el consumo animal o humano" significa un compuesto que se añade o se puede añadir a la composición de la presente invención como un aditivo que puede ser de beneficio nutricional, un sustituto de fibra o tener un efecto generalmente beneficioso para el consumidor.

- 25 A modo de ejemplo, los componentes pueden ser prebióticos tales como alginato, xantano, pectina, goma de algarroba (LBG), inulina, goma guar, galactooligosacárido (GOS), fructooligosacárido (FOS), lactosacarosa, oligosacáridos de soja, palatinosa, isomalto-oligosacáridos, gluco-oligosacáridos y xilo-oligosacáridos.

Aislados

- 30 En un aspecto, preferiblemente la enzima amidasa para uso en la presente invención está en una forma aislada. El término "aislado" significa que la enzima amidasa está al menos sustancialmente libre de al menos otro componente con el que la enzima amidasa esté naturalmente asociada en la naturaleza y tal como se encuentra en la naturaleza. El término "aislado" puede significar que la enzima amidasa esté al menos sustancialmente libre de al menos otro componente en el medio de cultivo en el que se produce. La enzima amidasa de la presente invención se puede proporcionar en una forma que esté sustancialmente libre de uno o más contaminantes con los que la sustancia
35 podría estar asociada de otra manera o con la que se pueda producir la enzima.

Por lo tanto, por ejemplo, puede estar sustancialmente libre de la(s) célula(s) o uno o más polipéptidos y/o moléculas de ácido nucleico potencialmente contaminantes. La enzima amidasa puede aislarse separando la(s) célula(s) del caldo durante o después de la fermentación, de modo que la enzima amidasa permanezca en el caldo. La enzima amidasa se puede aislar sometiendo el caldo de fermentación a separación celular por filtración al vacío.

- 40 En una realización, el término aislado significa que la amidasa se aísla del caldo de manera que esté sustancialmente libre de otros componentes en los medios de cultivo en los que se produce.

Purificados

- 45 En un aspecto, preferiblemente la enzima amidasa para usar en la presente invención está en forma purificada. El término "purificado" significa que el componente dado está presente en un nivel alto. El componente es deseablemente el componente predominante presente en una composición. Preferiblemente, está presente a un nivel de al menos aproximadamente 30%, 40%, 50%, 60% o al menos aproximadamente 65%, o al menos aproximadamente 70%, o al menos aproximadamente 75%, o al menos aproximadamente 80%, o al menos aproximadamente 85%, o al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 97%, o al menos aproximadamente 99%, siendo dicho nivel determinado sobre una base de peso seco/peso seco con respecto a la composición total bajo consideración. Para algunas realizaciones, la cantidad es al
50 menos aproximadamente 85%, determinándose dicho nivel sobre una base de peso seco/peso seco con respecto a la composición total considerada.

Concentrados

En un aspecto, preferiblemente la enzima amidasa para usar en la presente invención se usa como concentrado. El concentrado puede ser una forma concentrada del medio en el que se ha excretado la enzima. Preferiblemente, el concentrado puede ser una forma concentrada del medio en el que se ha secretado la enzima y en donde la(s) célula(s) se han eliminado.

Materiales y métodos

La ocratoxina A era de Fluka (nº de cat. 32937-5MG). La carboxipeptidasa A de páncreas bovino (Sigma, cat. No. C9268). Todas las otras enzimas que incluyen amidasas y reactivos comerciales disponibles fueron de Sigma, Roche, Merck y Danisco. La lipasa Amano™ era de Amano Enzyme Inc. (Nagoya, Japón). Todos los medios de cromatización que incluyen fenil-, octil-, butil-Sepharose, intercambio aniónico, filtración en gel (columna PD10) y el aparato de purificación de proteínas Akta explorer eran de GE Healthcare. Las microplacas eran de Nunc A/S (Dinamarca) y Corning (EE.UU.). El lector de microplacas era de Biotek (EE.UU.). La harina de maíz se obtuvo del mercado local, mientras que la alimentación basada en maíz de soja se obtuvo de The Danish Technological Institute en Kolding (Dinamarca).

Ensayos de degradación de micotoxinas:

Método para medir la actividad de formamidasa

Soluciones utilizadas: kit de ensayo de ácido fórmico Megazyme (K-forma 05/06) Botella 1, agregar 4 ml de agua MilliQ para producir tampón de fosfato de potasio pH7,6. Mantener a 5°C; Botella 2, agregar 5,2 ml de agua para obtener la concentración correcta de NAD (mantenida a -20°C); Botella 3, es agitado con FDH antes de su uso (se mantuvo a 5°C). La formamida es un producto líquido al 99,80% de Sigma (F9037) (mantenido a 5°C) y se usó tal cual sin dilución adicional.

Procedimiento de ensayo: se añaden a microplacas transparentes al UV de área media de 96 pocillos:

10 µl de tampón fosfato de potasio (pH 7,6) (Solución 1 del kit),

10 µl de NAD (Solución 2 del kit),

2,5 µl de ácido fórmico deshidrogenasa (FDH) (Solución 3 del kit),

1,6 µl de 100% (v/v) de solución de formamida (de Sigma, F9037),

100 µl de agua milliQ.

A 37°C en un lector de microplacas, se lee el aumento de OD a 340 nm cada minuto y se agita antes de cada lectura durante 15-60 minutos. Intervalo de lectura: 1 min.

Después de 5 minutos de lectura, se agregan 5 µl-20 µl de preparación de *A. niger* (dependiendo de la actividad). Se obtiene la velocidad de reacción (pendiente lineal máxima).

Control: no se añadió formamidasa, sino que se añadió tampón o agua o extracto celular que no tenía actividad de formamidasa en su lugar.

Determinación de la degradación enzimática de OTA. Los tampones empleados en el ensayo fueron: tampón de acetato de sodio 50 mM (pH 4, 4,5, 5 y 5,5); Tampón MES 50 mM (pH 6, 6,5 y 7); 0,2 M de Mops-NaOH pH 7,0, tampón Tris-HCl 50 mM (pH 7,5, 8 y 8,5). La solución de ocratoxina A (OTA) (1 mg/mL) se preparó con 5 mg de ocratoxina A (Sigma, referencia 32937) disuelta en etanol/agua (60/40) y almacenada a -20°C. Los ensayos de selección se realizaron con 15 µl de solución de OTA y diferentes concentraciones de enzima (por ejemplo, 0,1-5 mg/ml) en un volumen final de 300 µl. Las reacciones enzimáticas se realizaron a 37°C durante 20 h ± 1 h bajo agitación constante. Las muestras se filtraron utilizando un filtro de jeringa de 0,20 µm para el análisis de HPLC. El aparato de HPLC consistió en una bomba Dionex P580 y un automuestreador Dionex ASI-100 conectado a un detector de fluorescencia Dionex RF-2000 (λ_{ex} = 333nm; λ_{em} = 460nm) y un detector UV Dionex UVD340U a 257 nm. La elución se realizó a través de una columna C18 Nucleosil 100-5 (250x4,6 mm, tamaño de partícula 5µm; Chrompack) con agua/acetronitrilo/ácido acético (100:100:1, v/v/v) a una velocidad de flujo de 0,6 ml/min. La columna se mantuvo a 30°C y se conectó a la columna de protección (C18, 1 mm, tecnologías Optimize). La OTA y sus productos de degradación se controlaron tanto por UV a 235 nm como por fluorescencia (excitación a una emisión de 278 nm a 440 nm).

Ensayo de preparaciones de *A. niger* para la actividad de OTA. La mezcla de reacción consistió en 245 µl de OTA (1 µg/ml) diluida en tampón pH 7,0 de Mes-NaOH 50 mM y 5 µl de muestra (caldo de *A. niger*, extracto libre de células, fracciones después del fraccionamiento amoniacal y cromatografía o producto de *A. Níger*). La reacción se realizó a 40°C durante 30 min a 2 horas. El calentamiento a 95°C durante 5 min se usó para detener la reacción. Las muestras se filtraron usando un filtro de jeringa de 0,20 µm y 5 µL inyectado en el aparato de HPLC.

Ensayo de lipasa y esterasa. La actividad de lipasa y esterasa se ensayó usando butirato de p-nitrofenilo (pNPB) adquirido de Sigma como sustrato. Se añadieron cinco microlitros de pNPB 40 mM disueltos en acetonitrilo a 165 µl de tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, y 5 µl de solución de enzima y se usaron para probar la degradación de OTA. La densidad óptica se siguió a 410 nm durante 60 minutos.

- 5 Ensayo de actividad de proteasa (método de la placa Petri). La actividad de la proteasa se confirmó usando placas que contenían 1% de caseína, 1% de agarosa en 100 mM de tampón de dihidrogenofosfato de sodio, pH 6. La placa se incubó durante la noche a 37°C y la actividad de la proteasa se reveló mediante el desarrollo de un anillo blanquecino alrededor del pocillo que contenía la enzima.

- 10 Ensayo de concentración de proteínas La concentración de proteína se determinó con reactivo de ensayo de proteína Bio-rad basado en el método de Bradford según el procedimiento proporcionado por el fabricante. Usando BSA como estándar, la OD se midió en microplacas a 595 nm, cada muestra se dosificó por duplicado.

Purificación de la actividad degradante de OTA de *A. niger*

- 15 Preparación de la muestra: Fraccionamiento de sulfato de amonio. Se disolvieron cinco gramos de enzima lipasa Amano en 100 ml de tampón Tris/HCl 50 mM, pH 7,5. Se añadió la cantidad de sulfato de amonio correspondiente al 40% de saturación y se disolvieron los cristales. Después de 10 min de centrifugación a 3500 rpm, se recogió el sobrenadante y se añadió sulfato de amonio para alcanzar un 60% de saturación. Los cristales se disolvieron por agitación y la solución se centrifugó de nuevo. El sedimento correspondiente al precipitado de 40% a 60% de saturación de sulfato de amonio se disolvió en 4x40 ml de tricina 50 mM, sulfato de amonio 1 M, pH 7 y se filtró con un filtro de 0,22 µm.

- 20 Cromatografía de interacción hidrófoba (HIC). La muestra del fraccionamiento de sulfato de amonio se inyectó y se aplicó a una columna de tanto fenil Sepharose FF, butil- u octil-Sepharose CL4B equilibradas con tricina 50 mM que contenía sulfato de amonio 1 M, pH 7 (tampón A). La columna, conectada al sistema purificador Akta, se lavó con tampón A (10 ml/min) y las proteínas unidas se eluyeron con un gradiente lineal de tricina 50 mM (Tampón B). Se recogieron fracciones de 10 ml y se usaron para el ensayo de actividad OTA o ensayo de formamidasa.

- 25 Cromatografía de intercambio aniónico (AEX). Las fracciones con alta conversión de OTA se combinaron y desalificaron en una columna PD10 equilibrada en Tris-HCl 20 mM, pH 7,5 (tampón A). La muestra desalinizada se aplicó a una columna Source Q30 equilibrada en tampón A (10 ml/min). La columna se lavó con tampón A y las proteínas unidas se eluyeron con un gradiente lineal de NaCl 0-1 M en tampón A (el tampón B es igual que el tampón A que contiene NaCl 1 M). Durante el gradiente, se recogieron fracciones de 5 ml.

- 30 Concentración de proteína. Las fracciones con la actividad degradadora de OTA obtenidas por cromatografía de intercambio aniónico se concentraron usando concentradores Amicon Centriprep™ con membrana de celulosa regenerada (corte molecular 10 kDa).

- 35 Determinación óptima del Ph. Se combinaron cinco microlitros de solución de enzima con 245 µl de OTA a 1 µg/ml diluidos en diferentes tampones: tampón de acetato de sodio 50 mM (pH 4, 4,5, 5 y 5,5); Tampón MES-NaOH 50 mM (pH 6, 6,5 y 7); Tampón Tris-HCl 50 mM (pH 7,5, 8 y 8,5). Las reacciones se realizaron a 37°C durante 30 min y se detuvieron mediante calentamiento a 95°C durante 5 min.

Temperatura óptima. Se mezclaron cinco microlitros de solución de enzima con 245 µl de OTA a 1 ng/ml a pH óptimo y se incubaron a 20, 30, 40, 60, 70°C durante 30 min. Las reacciones se detuvieron calentando a 95°C durante 5 min.

- 40 Estabilidad de la temperatura. La solución de enzima se incubó a diferentes temperaturas (30, 40, 60, 70, 80 y 90°C) durante h y se mezclaron 5 µl con 245µl de OTA a 1 µg/mL para la reacción de degradación de la ocratoxina en condiciones óptimas. Las reacciones se detuvieron calentando a 95°C durante 5 min. El control no fue incubado.

- 45 SDS-PAGE. Para separar y analizar las proteínas se usó electroforesis en gel de poliacrilamida y dodecilsulfato sódico (SDS-PAGE). Se mezclaron muestras de 40 microlitros con 10 µl de tampón de carga 5x (que contenía DDT y SDS), y se hirvieron durante 5 minutos. Se cargaron 20 µl en un gel NuPAGE 4-12% Bis-Tris (Invitrogen, EE.UU.). La electroforesis se realizó según el procedimiento del fabricante. El gel se tiñó con azul brillante de Coomassie.

- 50 Espectrometría de masas. La proteína de interés se cortó del gel (como anteriormente) usando un bisturí y se transfirió a un tubo Eppendorf. La proteína se digirió con una enzima (principalmente tripsina). Después de la digestión, los péptidos se extrajeron y analizaron mediante HPLC-MS/MS. Los espectros de MS/MS se buscaron automáticamente en bases de datos de proteínas con el fin de identificarlos y caracterizarlos.

- 55 Ensayos de inhibición para formamidasa y amidasa 2. Se disolvió una tableta de cóctel de inhibidor de proteasa (PIC) (Roche Applied Science, Mannheim, Alemania) en 1,5 ml de agua milliQ para obtener una solución madre 7x. Para el ensayo de inhibición de formamidasa, en lugar de 100 µl de agua miliQ normalmente empleada, se mezclaron 20 µl de solución madre 7x PIC y 80 µl de agua milliQ con otros componentes enumerados en la sección de ensayo de actividad de formamidasa. Para la actividad de degradación de OTA, se mezclaron 35 µl de solución

7x PIC con 210 µl de OTA a 1 µg/ml y 5 µl de solución de enzima. Se preparó una solución madre de EDTA 125 mM y se mezclaron volúmenes apropiados para obtener una concentración final de 10 mM y 50 mM con OTA a 1 µg/L y 5 µl de enzima. Para los controles, la solución de inhibidor se reemplaza por agua miliQ para el ensayo de la actividad de formamidasa o por el tampón MES-NaOH, pH7, para la actividad de degradación de OTA.

5 Resultados

Ejemplo 1. Selección según la actividad con OTA

Se investigaron 30 enzimas que incluyen diversas lipasas, proteasas y amidasas por su capacidad para degradar la ocratoxina A (Tabla 1). Solo la carboxipeptidasa A y la lipasa de *A. niger* (Amano™ A) pudieron descomponer la OTA como se mencionó anteriormente (Pitout, 1969; Stander et al., 2000). Además, la proteasa de ácido aspártico pepAd2 (Danisco) de *A. niger* mostró una actividad de conversión de OTA aunque esto fue menos eficiente. Para facilitar la comparación de estas tres enzimas, se determinó la concentración de proteína de PEPAd y se prepararon soluciones enzimáticas de carboxipeptidasa A y lipasa A de Amano™ a la misma concentración (1 mg/ml). Se realizó una evaluación cinética de la degradación (Figura 1). La Figura 1 muestra que la cinética de degradación de OTA de la lipasa A de Amano™ y la carboxipeptidasa A fueron similares. Después de 7 h de reacción a 37°C, no se observó ningún pico de OTA, lo que significa que se obtuvo una conversión completa de OTA. Para PEPAd, no se alcanzó la conversión completa incluso después del 1 día de reacción. El producto de la lipasa A de Amano™ era una mezcla de diferentes enzimas cuya actividad dominante era la lipasa. Además de PEPAd, otras proteasas de ácido aspártico de *A. niger* de PEPAA, PEPAB y PEPAC (Wang, 2010), elastasa porcina y carboxipeptidasa Y de levadura, todas mostraron cierta actividad con OTA. Esta es la primera vez que las proteasas aspárticas distintas de la metaloproteasa (es decir, carboxipeptidasa A, una proteasa dependiente de Zn²⁺), la serina proteasa elastasa y la carboxipeptidasa Y han demostrado que pueden degradar la OTA. Otras proteasas, lipasas y amidasas enumeradas en la Tabla 1 no fueron capaces de degradar la OTA (datos no mostrados).

Tabla 1. Enzimas cribadas para la degradación de la ocratoxina A

Enzima	Organismo	Ref	pH	Fabricante
Carboxipeptidasa A	Páncreas bovino	C9268	7,5	Sigma
Carboxipeptidasa Y	Levadura	12758	7	USB
Carboxipeptidasa Y	Levadura	C3888	7	Sigma
Quimotripsina Christian			8	Chymostar Hansen
Elastasa	Prancreas porcino	E0258	8,5	Sigma
Endoproteinasa Glu-C	S. Aureus	791156	7,5	Roche Diagnostics
LG12	Bacillus subtilis		7,5	Danisco
Lipasa A Amano™	Aspergillus niger	534781	7,5	Amano™
PROACT N° 3617	Nocardiosis prasina		7,5/4	Novozymes
Prolina peptidasa proC				7
Proteasa termolisina	Bacillus thermoproteolyticus rokko	P1512	8	Sigma
Proteinase K	Tritirachium album	p0390	8	Sigma
Proteasa P3000	Bacillus subtilis		7,5	
Tripsina	Páncreas bovino	109819	8	Roche Diagnostic
Fosfolipasa KLM1			7	Danisco
Lipasa 3			5,5	Danisco
Lipasa	Rhizopus arrhizus	62305	8,5	Sigma
Lipasa	Candida cylindracea	62316	6,5	Sigma
Lipasa	Rhizopus niveus	62310	7,5	Sigma
GAP3	Aspergillus Niger		6	Danisco
PEPAa	Aspergillus Niger		6	Danisco
PEPAb	Aspergillus Niger		6	Danisco

Enzima	Organismo	Ref	pH	Fabricante
PEPAC	Aspergillus Niger		6	Danisco
PEPAd1 (eliminación de C-terminal)	Aspergillus Niger		6	Danisco
PEPAd2 (longitud completa)	Aspergillus Niger		6	Danisco
Grindamyl	Aspergillus Niger		7,5	Danisco
Amidasa	Pseudomonas aeruginosa	A6691	7	Sigma
Péptido Amidasa	Citrus sinensis	17232	7	Fluka
Amidasa		PLY511	7	Profors
Penicilina amidasa	E. coli	76429	7	Sigma

Ejemplo 2. Purificación de la actividad degradadora de ocratoxina A a partir de un líquido de fermentación de *A. niger* o caldo filtrado (libre de células).

En primer lugar, se empleó precipitación con sulfato de amonio. Se aplicaron varias concentraciones de sulfato de amonio a un extracto de proteína bruta de *A. niger*. La actividad de degradación de OTA se determinó tanto en el sobrenadante como en el sedimento. Al aumentar la concentración de sulfato de amonio, la actividad de degradación de OTA se transfirió del sobrenadante al sedimento. Con 60% de sulfato de amonio, toda la actividad de degradación se encontró en el sedimento. Esto demostró que la enzima era capaz de hidrolizar los precipitados de micotoxinas de 40% a 60% de sulfato de amonio. A la misma concentración de sal (60%), una ligera actividad de lipasa permaneció en el sedimento (datos no mostrados).

La fracción de sulfato de amonio del 40% al 60% se empleó como material de partida para la posterior purificación de la enzima que degrada la ocratoxina. La cromatografía de interacción hidrófoba (HIC) seguida de la cromatografía de intercambio aniónico (AEX) como se describió anteriormente se usó para separar la actividad de la lipasa de la actividad de degradación de OTA. La fracción activa se suspendió en 50 mM de tricina-HCl (pH 7,0) que contenía $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 1 M (Tampón A).

La Figura 2A muestra el porcentaje del área de OT-alfa obtenida después de 1 hora de reacción de las fracciones obtenidas de Fenil Sepharose con OTA. Esta figura muestra un aumento en la actividad de degradación de OTA de la fracción no. 51 a no. 64, mientras que la actividad más alta de lipasa/esterasa se encontró en la fracción no. 65-68. Esta observación indica que la actividad degradadora de ocratoxina aparentemente no tenía nada que ver con la actividad de lipasa/esterasa en el producto de lipasa de Amana™ (previamente se ha indicado que la actividad degradadora de OTA se debía a actividad de lipasa, Stander et al., 2000). La proteína que degrada OTA se eluyó entre 90% y 100% de tampón B (50 mM de tricina-HCl (pH 7,0), lo que indica que el medio de cromatografía de fenil-Sepharose aparentemente funcionaba como un medio de afinidad. La OTA también contiene un grupo fenilo y la enzima de degradación de OTA debe ser capaz de unirse al grupo fenilo de la OTA o al medio de separación utilizado en este documento. Con respecto a la actividad lipasa/esterasa, que estaba presente en todas las fracciones obtenidas de esta etapa, se eluyó a 100% de tampón B. Esto no es inesperado porque las lipasas/esterasas realizan la hidrólisis de lípidos y triglicéridos, que son sustratos muy hidrófobos y que, por tanto, se unen fuertemente con matrices hidrofóbicas como la fenil-Sepharose.

La Figura 2B muestra el porcentaje del área OT-alfa obtenida después de 30 minutos de reacción de las fracciones AEX con OTA. La actividad máxima de OTA se encontró en la fracción no. 26. Sin embargo, también fue en estas fracciones que la actividad relativa de la lipasa fue la más alta. Esto indica que el paso AEX no fue capaz de separar la lipasa/esterasa de la actividad de degradación de OTA, esto fue utilizado por investigadores anteriores como el único paso de cromatografía en su intento de purificar la actividad de degradación de OTA (Abrunhosa et al., 2007).

En resumen, las figuras 2A y 2B indican que la lipasa/esterasa no es la enzima responsable de la degradación de la OTA (figura 2A) como se ha supuesto anteriormente (Stander et al. (2000) y la separación de la actividad lipasa/esterasa de la actividad de degradación de OTA no fue alcanzada por AEX, que fue practicada por investigadores anteriores en un esfuerzo por purificar la enzima que degrada la OTA de la lipasa de Amano™ (Abrunhosa et al., 2007). Los investigadores anteriores no mostraron que el medio de cromatografía de Fenil Sepharose, normalmente considerado como un medio de cromatografía de interacción hidrófoba que separa las proteínas en función de su diferencia en hidrofobicidad, podría usarse en este caso como un medio de separación de afinidad para la actividad de degradación de OTA.

Después de la purificación por fraccionamiento con sulfato de amonio seguida de cromatografía de HCl/afinidad en Fenil Sepharose y AEX, las fracciones que contenían la actividad de degradación de OTA todavía tenían alguna actividad de lipasa/esterasa. La Figura 4 muestra los resultados del análisis de las fracciones activas en OTA obtenidas en el procedimiento de purificación de AEX de la Figura 2B mediante SDS-PAGE. Se puede ver que en el

gel hay dos bandas principales: A y B. La secuenciación parcial de esas bandas por espectrometría de masas seguida de la búsqueda de homología en la base de datos de proteínas sugiere que la banda A comprende al menos 3 proteínas correspondientes respectivamente a:

1 - Acetamidasa/formamidasa pronosticada de *Aspergillus oryzae* 45,012 Da (27% de cobertura)

5 2- Formamidasa de *Aspergillus fumigatus* 45,277 Da (cobertura del 24%)

3- Formamidasa de *Aspergillus nidulans* 44,907Da (cobertura del 20%)

Y esa Banda B comprende al menos 3 proteínas correspondientes a:

1 - Glioxilato/hidroxipiruvato reductasa de *Aspergillus oryzae* 39,603Da (34% de cobertura)

2- Acetilesterasa de *Aspergillus awamori* 32,640 Da (9% de cobertura)

10 3- Precursor de endo-1,4-beta-xilanas A de *Aspergillus niger* 35,486 Da (17% de cobertura).

A partir de los resultados indicados en la Figura 4, parece probable que la enzima que descompone OTA fuera la formamidasa de *A. niger*. Las otras enzimas identificadas en teoría no tienen nada que ver con la degradación de OTA. Se llevó a cabo una purificación adicional de la formamidasa de *A. niger*.

Ejemplo 3. Mejora de la purificación de la enzima degradadora de la ocratoxina A

15 No se logró una mejora adicional para la purificación por HIC y AEX mediante el uso de diferentes tampones intermedios y diferentes programas de gradiente. La purificación usando fenil Sepharose puede considerarse como una etapa de afinidad debido a que la molécula OTA tiene el grupo fenilo, sin embargo, las impurezas tienen alta hidrofobicidad y se unen fuertemente al medio fenil Sepharose y, por lo tanto, se eluyen muy tarde (Figura 4A). Cuando se emplearon octil- y butil-Sepharose, se encontró la fracción de actividad degradadora de OTA en las fracciones de flujo no adsorbidas. Esto indica que tiene baja hidrofobicidad y que su unión fuerte a Fenil Sepharose es de afinidad en la naturaleza (Figura 4A) mientras que las impurezas que tienen alta hidrofobicidad se unen fuertemente y se eluyen más tarde (Figura 4B) como en el caso con Fenil Sepharose.

25 El procedimiento se mejoró aún más utilizando fraccionamiento con sulfato de amonio (AS), HIC/afinidad en fenil-Sepharose (HIC1), HIC en butil-Sepharose (HIC2) y AEX, la fracción activa se concentró y desaló con un tamiz molecular con corte de 10kDa. Las fracciones 5 y 6 concentradas y desaladas que se muestran en la Figura 4 se analizaron en SDS-PAGE (Figura 5). Las bandas de proteína se aislaron del gel y se digirieron con tripsina. La digestión se separó en RP-HPLC y se analizó mediante MS para identificar la identidad de las bandas de proteína.

30 Los resultados de MS indican que después de 4 pasos de purificación, la actividad de degradación de OTA no se limitó a una sola banda, sino que se identificaron las siguientes enzimas (orden de intensidad): Formamidasa (51% de cobertura de secuencia), producto de degradación de formamidasa (causada por proteasa) (30%), secuencia proteínica de *A. niger* no registrada (An14g02080, XP_001400834) que tiene similitud con la amidasa bacteriana (25%), glutamyltranspeptidasa (17%) y aldosa 1-epimerasa (14%). A partir de estos resultados, se consideró que la enzima identificada que más probablemente descompone OTA es la formamidasa de *Aspergillus niger*, según lo indican los resultados de las Figuras 3 y 5, seguida de una secuencia proteínica de *A. niger* no registrada que tiene similitud con la amidasa bacteriana y glutamyltranspeptidasa, todas las tres con actividades hacia el enlace C-N, que existe en la molécula de OTA.

Ejemplo 4. Caracterización de las enzimas identificadas que pueden tener el potencial de desintegrar OTA.

En base a los resultados de las Figuras 3, 4, 5 y 6, se realizaron más estudios sobre las dos supuestas enzimas de *Aspergillus* formamidasa y glutamyltranspeptidasa, y la proteína hipotética An14g02080 (XP_001400834).

40 La formamidasa putativa de *Aspergillus* no se ha caracterizado previamente con respecto a sus propiedades bioquímicas, incluida la especificidad del sustrato, aunque se ha clonado de *A. nidulans* y se expresa como se indica indirectamente por la actividad de la actividad de beta-galactosidasa (Fraser et al., 2001). Se sabe que la formamidasa está involucrada en el metabolismo del glioxilato y el dicarboxilato y también en el metabolismo del nitrógeno. Convierte la formamida en presencia de agua en ácido fórmico (formiato) y amonio (formamida + H₂O → formiato + NH₃). La presencia de actividad de formamidasa se ensayó usando el kit de ácido fórmico Megazyme como se indica en la sección Materiales y Métodos anterior.

50 Cuando este ensayo se llevó a cabo con fracciones obtenidas en el paso AEX, se observó formamidasa en fracciones de 25 a 30 (Figura 6A). Esta fue la primera indicación de que los hongos y las preparaciones fúngicas que incluyen el producto de lipasa de Amano™ preparado a partir de *A. niger* tenían una formamidasa activa que descompone la formamida en ácido fórmico y amonio. Igualmente importante, la actividad formamidasa se purificó usando los pasos de purificación diseñados para purificar la actividad de OTA, lo que sugiere que la formamidasa fúngica descompone la OTA. Cuando las mismas fracciones ensayadas para determinar la actividad formamidasa se analizaron para la degradación de OTA, la conversión aumentó de la fracción 26 a 32 (figura 6B). Como se puede

ver en la Figura 6A y la Figura 6B, las dos actividades estuvieron presentes en las mismas fracciones. A partir de los datos, se formuló la hipótesis de que la formamidasa de *A. niger* o la formamidasa de *Aspergillus* que no se había caracterizado anteriormente tenían actividades de degradación de OTA.

Ejemplo 5. Análisis de la actividad de degradación de formamidasa y OTA en transformantes de *A. niger* que albergan el gen de la formamidasa de *A. nidulans*

Los transformantes de formamidasa de *A. niger* se analizaron para determinar la actividad de formamidasa y la actividad de degradación de OTA. Como puede verse a partir de la Tabla 2, se detectó actividad de formamidasa en 12 de 15 transformantes. Sorprendentemente, la formamidasa de *A. niger* aparentemente no fue capaz de descomponer la OTA como puede verse en los transformantes que tenían una alta actividad de formamidasa pero baja o nula actividad degradadora de OTA. Esto indica que la formamidasa fúngica puede no tener actividad de degradación de OTA, pero se copurificó con la actividad de OTA a través de los 4 pasos de purificación.

Es destacable que al integrar el ADN ajeno como en el caso del gen de la formamidasa de *A. nidulans* en el genoma de *A. niger*, los inventores tuvieron éxito mediante un mecanismo desconocido en la creación de transformantes que tienen actividades de degradación de OTA mayores en comparación con la cepa original utilizada para la transformación. Por ejemplo, véanse los transformantes N° 7, 2, 8, 11 y 15. Téngase en cuenta que el N° 16 era de tipo salvaje (cepa progenitora). El control fue la reacción sin la adición de caldo. El caldo de fermentación se usó para todos estos ensayos. La mezcla de reacción contenía 10 µl de caldo, 50 µl de OTA (1 µg/ml), 100 µl de fosfato sódico (67 mM, pH 7 o pH 9). Para el control, se reemplazaron 10 µl del caldo del cultivo de 5 días en una fermentación con matraz agitado con 10 µl de agua. Al final de la reacción, se añadieron 160 µl de acetonitrilo para detener la reacción, y se filtraron y se inyectaron 10 µl para el análisis por HPLC.

Basado en el sorprendente descubrimiento de que la formamidasa de *Aspergilli* no era capaz de degradar la OTA, los inventores emprendieron investigaciones adicionales para identificar si un segundo candidato para la degradación de OTA, es decir, la hipotética proteína de *A. niger* (An14g02080, XP_001400834) designada amidasa 2 tenía actividad degradante con OTA.

Ejemplo 6. Construcción de un plásmido de expresión del gen putativo de amidasa 2

El gen putativo de amidasa 2 de *Aspergillus niger* codifica la proteína amidasa de 480 aminoácidos (SEQ ID NO: 1). Para construir el plásmido de expresión recombinante para el gen de amidasa 2 de *A. niger*, se usaron dos cebadores
GGAGATCTATCATGGTCCGCGCAATTG y
AATCTAGACTAGTGATGGTGATGGTGATGCAGAAAAGGATTACGTG en una reacción de PCR Pfu Ultra II con una plantilla de ADN genómico obtenida de la cepa UVK143 de *A. niger* (Ward et al., Appl. Microbiol. Biotechnol., 39: 738 - 743, 1993). La reacción de PCR se realizó durante 30 ciclos de 95°C durante 30 segundos, 50°C durante 30 segundos y 72°C durante 1 minuto con los dos cebadores. La extensión final a 72°C se realizó durante 5 minutos y la reacción se enfrió a 4°C. La secuencia de nucleótidos de la región de codificación del amplicón de PCR resultante, sin el marcador His, se muestra como SEQ ID NO: 2. El fragmento de PCR se purificó con una columna de centrifugación Qiagen. Se digirió con la enzima de restricción BglII y XbaI y se clonó en el vector de plásmido pGAPT (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. N.º 6.426.410) que se había digerido con BglII y XbaI. El plásmido resultante, pGAPT-amidasa 2 (mostrado en la Figura 7) se confirmó mediante secuenciación de ADN que tenía un gen recombinante que comprendía la amidasa 2 de *A. niger* insertada entre el promotor de glucoamilasa de *A. niger* y un terminador de glucoamilasa de *A. tubingensis*. La secuencia de proteína codificada correspondiente se muestra en SEQ ID No. 4 que es idéntica a SEQ ID No. 1, excepto que se añadieron seis residuos de histidina en el extremo C-terminal de la proteína para ayudar a la purificación de la proteína.

Ejemplo 7. Construcción de una cepa de producción de amidasa 2 recombinante

La cepa AP4 de *A. niger* (Berka et al, Gene 86: 153-162, 1990) se transformó con el plásmido pGAPT-amidasa 2 usando un protocolo de transformación de fusión de protoplastos mediado por PEG. El protocolo de transformación utilizó una modificación del método de Campbell (véase, Campbell et al., Curr. Genet. 16: 53-56 (1989)) con Lysing Enzyme de *Trichoderma harzianum* (Sigma, L1412). Se obtuvieron más de cien transformantes y se seleccionaron treinta transformantes en placa de MM. La cepa progenitora AP4 de control y quince transformantes se eligieron para hacer crecer primero en placas CMA y los tapones de agar de micelio que contenían tanto micelio como esporas de placas CMA se transfirieron a los matraces agitados que contenían 30 ml de medio de cultivo. Los transformantes se cultivaron durante 6 días a 28°C. Los gránulos de micelio de la cepa de control AP4 y los quince transformantes se lavaron con agua al menos dos veces. Los sedimentos de micelio se suspendieron en CellLytic Y Cell Lysis Reagent (Sigma, C4482). Las proteínas intracelulares se extrajeron a temperatura ambiente durante 2 horas. Las suspensiones se centrifugaron y se analizaron 15 µl de los sobrenadantes que contenían proteínas intracelulares extraídas usando geles de SDS-PAGE (Figura 8). Los caldos de cultivo se centrifugaron en una microcentrífuga durante 10 minutos y se analizaron 15 µl del sobrenadante (proteínas extracelulares) usando geles de SDS-PAGE (Figura 8).

Tabla 2. Análisis de la actividad de degradación de formamidasa y OTA en transformantes de *A. niger* que albergan el gen de la formamidasa de *A. nidulans*

Transformante de <i>A. niger</i> No. # que alberga el gen de <i>A. nidulans</i>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16 Wt	Control
Área de pico OTA, a pH9, 19h, 37°C	30	7	23	13	27	20	0	7	10	115	7	37	70	108	8,2	36	168
Área de pico OTA, a pH7, 19h a 37°C	*	-	-	-	-	-	-	-	-	102	-	0	145	138	0	20	128
Área de pico OTA, a pH9, 45°C 4h	-	-	70	55	-	-	93	-	-	105	52	86	129	116	-	117	116
Área de pico OTA de OTA, a pH7, 45°C 4h	-	-	17	17	-	-	4,3	-	-	104	16	14	118	122	-	76	126
Actividad de formamidasa a pH7 a 37°C	216	23	0	0	325	160	195	104	129	108	4	431	232	0	171	0	0
* no analizado																	

La Tabla 3 muestra el medio usado (por litro) para cultivar *Aspergillus niger* y sus transformantes en matraces siliconados de 250 ml con 30 ml de medio. Las cepas de *A. niger* se hicieron crecer primero en placas de CMA durante 3-5 días y se transfirieron al matraz 2 cm² más y se cultivaron a 30°C durante 5 días. Para el tipo salvaje (cepa de control o cepa parental 620), se suplementaron 0,5 mg/ml de uridina.

Sólidos de siembra de maíz	50 g
NaH ₂ PO ₄ ·H ₂ O	1 g
MgSO ₄ ·7H ₂ O	1,0238173 g
Jarabe de maíz al 50% (p/v) Staley 7350	100 ml
Citrato de Sodio, Dihidrato (Na ₃ C ₆ H ₅ O ₇ ·2H ₂ O)	8 g
pH a 5,8 – 6,0	

- 5 Se rellena el volumen con H₂O milliQ.

La cepa se puede cultivar en una placa CMA (por litro):

Dextrosa (Glucosa)	20 g
Extracto de malta BD Bacto	20 g
Peptona BD Bacto	1 g
Agar BD Bacto	20 g
Autoclave y placas pobres	

Figura 8. Análisis SDS-PAGE de proteínas intracelulares de *A. niger* que albergaban el gen de amidasa 2. La banda de proteína de amidasa 2 se indicó mediante una barra de flecha. M. marcadores moleculares, AP4, la cepa progenitora de *A. niger*. Los transformantes se numeraron del 1 al 15.

- 10 La Figura 9 muestra SDS-PAGE de proteínas extracelulares de *A. niger* que albergaban el gen de Amidasa 2. La banda de proteína de amidasa 2 está indicada por una barra de flecha. Las otras bandas principales por encima de la banda de amidasa 2 fueron α -amilasa y glucoamilasa secretadas por *A. niger*. Las muestras preparadas para los geles fueron los caldos de fermentación de los diferentes transformantes.

- 15 Para confirmar que la banda de la amidasa 2 supuesta separada en SDS-PAGE era de hecho el producto del gen de la amidasa, la banda se cortó y se digirió con tripsina mediante digestión en gel. Las digestiones se separaron mediante RP-HPLC y se analizaron mediante espectrometría de masas. Esto reveló 4 secuencias de aminoácidos que se encuentran en la secuencia putativa de amidasa 2 (SEQ ID NO: 1) (Figura 18A). Las cuatro secuencias identificadas fueron:

1. EALQNGY;
- 20 2. ALPAGEVLGSY;
3. GAGPL;
4. SVGPQAPL.

Ejemplo 8. Caracterización de la amidasa recombinante 2 con respecto a su degradación de OTA y parámetros catalíticos bioquímicos

- 25 Como se muestra en la Figura 10, tanto las fracciones intracelulares como las extracelulares (caldo) de los 15 transformantes de *A. niger* que albergaban el gen codificante de proteína putativo (amidasa 2) más la cepa progenitora (wt) se analizaron en cuanto a su capacidad de degradar OTA. La Figura 10 muestra sorprendentemente que la proteína hipotética que codifica el gen de *A. niger* de Genbank (An14g02080, Acc No. XP_001400834) codifica una enzima activa que tiene actividad degradadora de OTA y esta enzima activa se encontró tanto intracelular como extracelularmente. Se puede ver que los mejores transformantes son los transformantes 3, 4, 7, 11, 13 y 14 ya que no quedó OTA detectable (es decir, por debajo del nivel detectable de 2 pbb) después de la incubación con las fracciones intracelulares o extracelulares (el caldo). En comparación con la cepa parental (wt) *A. niger*, los transformantes 8, 10 y 15 también tenían una actividad degradadora de OTA mucho mayor.

- 35 La amidasa 2 recombinante era activa al menos entre pH 3 y 9 en la degradación de OTA. La Figura 11 muestra que la actividad de la enzima fue la más alta a pH 7,0 seguida de pH 6 y 8; pH 5 y 9.

La amidasa recombinante 2 era aparentemente termoestable como se ve en la Figura 12 ya que más del 80% de la actividad permaneció después de 5-30 min de preincubación a 80°C en comparación con el control donde no se añadió enzima. La mezcla de reacción de 5 µl de enzima más 45 µl de fosfato sódico 67 mM (pH 7,0) se incubó a 80°C durante 0-30 min antes de agregar otros 50 µl el tampón fosfato y 25 µl de OTA a 1 µg/ml, y se incubó a 30°C durante 60 min. La reacción se detuvo mediante la adición de 130 µl de acetonitrilo que contenía un 0,2% de ácido acético (v/v). La mezcla de reacción se filtró y se inyectó (10 µl) para el análisis de HPLC. Ctrl fue el control donde no se agregó amidasa.

Además, la amidasa 2 recombinante era bastante estable a 70°C entre pH 6 y 9. La estabilidad disminuyó con la disminución del pH (Figura 13). La actividad se ensayó a pH 7,0 y 30°C. La mezcla de preincubación contenía 5 µl de mezcla de amidasa 2 (155 µg de proteína/ml), 45 µl de tampón de fosfato 67 mM (pH 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9). Las muestras se preincubaron a 70°C durante 30 min. Después de enfriar a 30°C, se añadieron 2 µl de OTA a 0,5 mg/ml en etanol y 80 µl de Mops-NaOH 0,2 M (pH 7,0) y la reacción se incubó a 30°C durante 60 minutos. La reacción se detuvo mediante la adición de 130 µl de acetonitrilo que contenía HAC al 0,2%, se filtró y se inyectó en RP-HPLC con una inyección de 5 µl para controlar la OTA restante.

Ejemplo 9. Purificación de la amidasa 2 mat recombinante a partir del caldo de fermentación de *A. niger* que alberga el gen de la amidasa 2

El caldo del transformante 13 que tenía alta actividad de OTA (Figura 10) se usó para purificar la amidasa 2 mat recombinante mediante fraccionamiento con sulfato de amonio, cromatografía de afinidad sobre Fenil Sepharose, HIC sobre Butil Sepharose y AEX como se describe a continuación.

1) Fraccionamiento con $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. A 40 ml del caldo de *A. niger* que alberga el gen de amidasa 2 de *A. niger* se añadió $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ a 40% de saturación mediante agitación. Después de una centrifugación de 10 min a 3500 rpm, se recogió el sobrenadante y se saturó con $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ anhidro al 60% mediante agitación y la solución se centrifugó de nuevo. El sedimento correspondiente al precipitado entre 40 y 60% de saturación de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ se disolvió en 40 ml de tricina-HCl 50 mM (pH 7,0) que contenía 1M de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ y se filtró con filtro de 0,22 µm.

2) Interacción hidrofóbica/cromatografía de afinidad La muestra filtrada de la etapa anterior se cargó en una columna de Fenil Sepharose FF (2,6x10 cm). Tras un lavado con tricina-HCl (pH 7,0) que contenía $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 1 M, las fracciones activas se eluyeron en 10 ml por tubo a un caudal de 10 ml/min con un gradiente lineal de Tricina-HCl 50 mM (pH 7,0) de 1 M a 0 M de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. La purificación se logró en el sistema purificador Akta.

3) Cromatografía de intercambio aniónico. Las fracciones activas se reunieron y desalaron en una columna PD10 equilibrada en Tris/HCl 20 mM, pH 7,5 (tampón A). La muestra desalinizada se aplicó a una columna Source Q15 equilibrada en tampón A (10 ml/min). La columna se lavó con tampón A y las proteínas unidas se eluyeron con un gradiente lineal de NaCl 0-1 M en tampón A. Durante la elución en gradiente, se recogieron fracciones de 5 ml. Las fracciones activas se analizaron en SDS-PAGE (Figura 14A), lo que indica que la amidasa 2 mat se purificó básicamente por homogeneidad. La actividad se relacionó con una banda de proteína que tiene una masa molecular justo por debajo de 49 kDa en la SDS-PAGE (Figura 14). La espectrometría de masas por medición de Maldi-tof indica que esta banda de proteína puede tener una masa de 47214 Da ($\pm 2\%$) (Figura 14B). La secuenciación N-terminal de la fracción 12 indica que el N-terminal de la Amidasa 2 mat comenzó en STDEAKVTI (SEQ ID NO. 33). Se estima que la longitud total de la amidasa 2 de 480aa con 6 residuos de histidina tiene una masa molecular de 51.983 Da, mientras que la amidasa 2 truncada de 42aa N-terminal con 6 residuos de histidina en su terminal C se supone que tiene una masa de 47.338 Da. Estos indican que la amidasa 2 secretada en el caldo de *A. niger*, es decir, la amidasa 2 mat es la amidasa 2 que ha sido procesada por una peptidasa señal u otra peptidasa en el caldo de cultivo que se escinde entre el enlace peptídico de Ala-Ser en la Amidasa 2 sig.

Ejemplo 10. Especificidad del sustrato de la amidasa 2

Determinación de Km/Vm:

Utilizando las fracciones obtenidas en el paso AEX de la amidasa 2 mat, las constantes cinéticas de Km y Vm de la enzima que degrada la OTA fueron de 0,29 µM/min y 13 µM, respectivamente, utilizando el método de cálculo de Lineweaver-Burk.

Degradación de ocratoxina B:

La solución enzimática de la Amidasa 2 mat obtenida después de AEX se ensayó con la ocratoxina B a la misma concentración en condiciones óptimas durante una hora. La tasa de degradación con la ocratoxina B fue del 8% en comparación con la OTA.

Ejemplo 11. La actividad de la amidasa 2 mat pura en la descomposición de OTA

La actividad degradante de la ocratoxina A (OTA) de la amidasa 2 mat purificada del caldo de fermentación de *A. niger* que albergaba el gen de la amidasa 2 en función de su concentración se muestra en la Figura 15. Puede verse en la Figura 15 que la degradación de OTA fue dependiente de la concentración de amidasa 2 mat. También se

puede ver que después de 30 minutos con una concentración de amidasa 2 mat de 160 ng/ml, la OTA disminuyó en un 83%. A partir de la región lineal de la Figura 15, la actividad específica calculada para la amidasa 2 mat fue de 900 nanomoles de OTA hidrolizada por minuto por mg de proteína a pH 7,0 y 40°C a una concentración de OTA de 1 µg/ml de mezcla de reacción. La reacción para la Figura 15 se realizó en 0,1 Mops-NaOH (pH 7.0) y 40°C durante 30 minutos antes de ser detenida añadiendo el mismo volumen de acetonitrilo que contiene ácido acético al 0.2% y se analizó en RP-HPLC en una columna C18 como se describe en la sección Materiales y Métodos.

Ejemplo 12. Diferencias en la sensibilidad respecto al Ca^{2+} entre la amidasa 2 intracelular y extracelular encontrada en *A. niger*.

Se observó que la amidasa 2 (es decir, la amidasa 2 mat) purificada a partir del producto de lipasa de Amano™ o del caldo de *A. niger* transgénico que albergaba el gen de amidasa 2 se inhibieron ambas en alrededor del 40% de su actividad en la hidrólisis de OTA en CaCl_2 8 mM (Figura 16), mientras que la fracción intracelular de la amidasa 2 (amidasa 2 sig) de *A. niger* transgénico no se inhibió apreciablemente por CaCl_2 a CaCl_2 8 mM (Figura 17). Estos resultados indican que la pérdida del N-terminal de amidasa 2 dio como resultado una sensibilidad a la inhibición de Ca^{2+} . La inhibición por Ca^{2+} se superó mediante la adición de quelantes divalentes que incluyen EDTA en una base molar igual. También se sabe que la actividad de degradación de OTA en el producto de lipasa de Amano™ es sensible al EDTA. Este ejemplo indica que el uso de la amidasa 2 mat en sistemas que contienen iones divalentes puede ser ayudado mediante la adición de un quelante tal como EDTA. El ácido cítrico y otros ácidos orgánicos como el ácido propiónico se usan ampliamente como aditivos para producto alimenticios y pueden quelar el ion divalente o los iones trivalentes, aliviando su inhibición de la amidasa 2 mat. Por otro lado, el EDTA adicional también inhibió la amidasa 2 mat recombinante (datos no mostrados). Estos resultados sugieren que la amidasa 2 mat puede usarse para la desintoxicación de OTA pero tiene ciertas limitaciones debido a su sensibilidad a iones metálicos divalentes o trivalentes y a quelantes como EDTA, mientras que se descubrió que la amidasa 2 sig es mucho menos sensible a iones de metal divalentes o trivalentes y quelantes como EDTA (ver a continuación) lo que indica la importancia de la longitud total de la amidasa 2 en lugar de la amidasa 2 secretada o procesada o madura (es decir, la amidasa 2 mat) que se encuentra en el caldo de *A. niger*.

Ejemplo 13. Degradación de OTA por la amidasa 2 extraída de la fracción intracelular (Amidase 2 sig) de *A. niger*.

Este ejemplo muestra la ventaja de usar la forma menos sensible de amidasa 2, es decir, la amidasa 2 sig. Como puede verse a partir de la Figura 17, CaCl_2 20 mM o EDTA 20 mM no inhibieron a la amidasa 2 sig en comparación con la amidasa 2 mat (Figura 16). Esto proporciona una clara ventaja para usar la amidasa 2 sig en aditivos que comprenden un quelante en la degradación de OTA. La reacción contenía 60 µl de mops-NaOH (0,2 M, pH 7,0), 20 mM de CaCl_2 , 20 mM de EDTA, amidasa 2 sig (0,46 µg de proteína) extraída de la célula de *A. niger* que alberga el gen de la amidasa, 2 µl de 25 µg/ml de OTA y agua para un volumen final de 120 µl. La reacción se realizó a 37°C durante 30 min y se detuvo añadiendo 150 µl de acetonitrilo que contenía un 0,2% de ácido acético. La OTA y su producto OT-alfa (= OTa) se analizaron en RP-HPLC en una columna C18 con una inyección de 5 µl. El control positivo (PC) no contenía más aditivos que el tampón, la amidasa y OTA. El control blanco contenía solo tampón y OTA.

Ejemplo 14. Degradación de OTA en harina de maíz y DDGS (granos de destiladores desecados con solubles) por la amidasa 2 sig extraída de la fracción intracelular (Amidase 2 sig) de *A. niger*.

El maíz es el principal transportador de OTA y puede ser transferido y concentrado en los DDGS en la producción de bioetanol. El maíz y los DDGS son ampliamente utilizados como ingredientes de productos alimenticios. El nivel de micotoxinas en los DDGS es el factor habitual que limita la cantidad de DDGS que se puede agregar al alimento. Los ejemplos en este documento indican la capacidad de la amidasa 2 sig en degradar OTA en harina de maíz y DDGS:

Para harina de maíz, se añadieron 50 mg de harina de maíz a 210 µl de agua, 8 µl de OTA (25 µg/ml) y 20 µl de amidasa 2 sig (3,1 µg de proteína) mezclado e incubado a 37°C durante 22 h. La concentración de OTA disminuyó de 800 ppb al inicio a 14 ppb al final. El análisis de OTA por HPLC se describe en la sección de materiales y métodos anterior.

Para los DDGS, se suspendió 1 g en 10 ml de agua, se ajustó el pH a 6,7 con NaOH. A 210 µl de esta suspensión se añadieron 8 µl de OTA (25 µg/ml) y 20 µl de amidasa 2 sig (3,1 µg de proteína), se mezclaron y se incubaron a 37°C durante 22 h. La concentración de OTA disminuyó de 800 ppb al inicio a 5 ppb al final. El análisis de OTA por HPLC se describió en la sección de Materiales y Métodos anterior.

Ejemplo 15. Degradación de OTA en leche por amidasa 2 mat

Se sabe que muchos productos alimenticios, incluidos la leche y el queso, pueden estar contaminados con OTA. Este ejemplo prueba la degradación de OTA en leche usando la amidasa 2 mat.

Leche desnatada (1,5% de grasa, proteína 3,4 g, carbohidratos 4,7g, Calcio 120 mg, Fósforo 95 mg en 100ml) de Aria Foods Amba (Aarhus, Dinamarca) 0,15 ml, 3 µl OTA (2,5 µg/ml), 7,5 µl de amidasa 2 mat purificada (del caldo de *A. niger* que alberga el gen de amidasa 2) que contiene 0,22 µg de proteína se mezclaron y se hicieron

reaccionar a 40°C durante 2,5 h. La OTA disminuyó de 47 ppb al inicio al nivel indetectable (<2ppb) después de una incubación de 2,5 horas. El análisis de OTA por HPLC se describió en la sección de Materiales y Métodos anterior.

Ejemplo 16. Amidasa 2 mat en la desintoxicación de OTA en harina de maíz

5 La mezcla de reacción en tubos eppendorf de 1,5 ml (C1-3) comprendía 60 mg de flor de maíz, 200 µl de Mops-NaOH (0,2 M pH 7,0), 40 µl de mezcla de amidasa 2 (que era una mezcla de un volumen igual del caldo del transformante de *A. niger* con los genes de amidasa 2 3, 4, 7, 8, 10, 11, 13, 14 y 15), 20 µl de OTA (0,5 mg/ml). El volumen total de los tres componentes fue 260 µl; la OTA final fue de 38 µg/ml o 38 ppm (ppm, partes por millón). Control: los tubos de control (C-4-6) fueron los mismos que C1-3, excepto que la preparación de amidasa (el caldo) se reemplazó con agua.

10 La reacción se llevó a cabo a 30°C con agitación durante 20 h antes de la adición de un volumen igual de acetonitrilo de 260 µl que contenía ácido acético al 0,2% para detener la reacción y extraer la OTA. Después de la centrifugación y el filtrado, el filtrado se analizó en HPLC. Los resultados de HPLC indican que la OTA restante era indetectable (menos de 2 ppb), lo que indica que la amidasa 2 mat pudo reducir la OTA en la harina de maíz de 38 ppm a menos de 2 ppb.

15 Ejemplo 17. Amidasa 2 mat en la desintegración de OTA en un producto alimenticio basado en maíz-soja.

Las pruebas de la amidasa 2 mat con un alimento a base de soja-maíz (cuya composición se da en la Tabla 3) contaminado con OTA fue exactamente como la prueba con harina de maíz, es decir, tubos S1-3 (experimental) con el caldo mientras que para los tubos S 5-6 (controles) el agua reemplazó el caldo. Después de 20 horas de incubación, el nivel de OTA se redujo de 38 ppm a 6,6 ppm, una reducción de 6 veces o 82%.

20 Tabla 3. La composición de la alimentación basada en maíz/soja utilizada

Ingredientes de dieta de maíz	Porcentaje
Maíz	60,01%
Harina de soja 48	31,52%
Aceite de soja	4,00%
Sal	0,40%
DL Metionina	0,20%
Piedra caliza	1,16%
Fosfato dicalcio	1,46%
VIT/MIN	1,25%
Total	100%

Ejemplo 18. Resolución de la estructura cristalina de Amidasa 2

15 cristales de amidasa 2 se obtuvieron como se muestra en la Tabla 4.

Los cristales AM7 y AM15 se difractaron por rayos X y la estructura de estos dos cristales de amidasa 2 (aa 45-480) se resolvió a una resolución de 2,5 Å.

25 Se demostró que la Amidasa 2 tenía una estructura similar a la estructura de Tim Barrel como se muestra en la Figura 20 y el sitio activo como se muestra en la Figura 21. A continuación se presenta un resumen de los datos para la estructura cristalina resuelta para el conjunto de datos de los cristales AM7.

Conjunto de datos: am7

	General	Carcasa interna	Carcasa externa
Límite de baja resolución	80,00	80,00	2,64
Límite de alta resolución	2,50	7,91	2,50
Fusión R	0,182	0,044	0,611
Fusión R en el contenedor de intensidad superior	0,057	-	-
Número total de observaciones	441395	14486	65195
Número total único	46056	1566	6711

Conjunto de datos: am7

	General	Carcasa interna	Carcasa externa
Media ((I)/sd(I))	9,4	20,5	3,3
Integridad	96,5	93,3	97,6
Multiplicidad	9,6	9,3	9,7

La estructura se resolvió usando Phaser y analizando un conjunto de 5 estructuras más similares.

Se descubrió que el sitio activo de la amidasa 2 (SEQ ID NO: 1) incluye al menos los siguientes residuos: His111, His113, His191, Lys246, His287, His289, His307, Asp378 y Val 253. Puede acomodar al menos dos iones metálicos para fines de catálisis y/o estructura que forman el llamado centro de metal binuclear.

- 5 Las coordenadas para un monómero de la enzima que está en forma de un tetrámero se muestran en la Figura 22.

Tabla 4. Conjuntos de cristales y parámetros relacionados

Conjunto	SG	Célula	Resol./después escal.	Fusión R	Compl	mol/ASU	Placa/	Cond. Crist.	Líneas de luz/sincrotrón
AM1	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ ?	80 112 173	1,85/1,9	15,5/50,6	95,3/97,4	2-4	AM3/C 1	PEG3K, NaAc4,6	ID14-4 ESRF
AM2	P4 ₂ 2 ₁ 2	184 184 79	3,19/3,2	16,5/46,4	100/100	2	AM8/B5	PEG3K, K ₃ cit, Tris 8,5	ID29 ESRF
AM3	P4 ₂ 2 ₁ 2	183,5 183,5 79,5	2,8/3,4	17,4/43,0	99,9/99,6	2	AM8/B6	PEG3K, K ₃ cit, Bicina 9	ID29 ESRF
AM4	???	???	2,9/?	??	??	??	AM13/C2	AS, Hepes 7	ID29 ESRF
AM5	P4 ₂ 2 ₁ 2	184 184 79	2,9/3,2	17,4/56,5	99,8/99,4	2	AM8/B6	PEG3K, K ₃ cit, Bicina 9	ID29 ESRF
AM6	P4 ₂ 2 ₁ 2	184 184 79	2,81/3,5	22,3/50,9	99,7/100	2	AM8/A5	PEG3K, K ₃ cit, Tris 8,5	ID29 ESRF
AM7	P4 ₂ 2 ₁ 2	184 184 80	2,5/2,5	18,2/61,1	96,5/97,6	2	AM8/A5	PEG3K, K ₃ cit, Tris 8,5	ID29 ESRF
AM8	I2	213 80 218	2,7/~3	13,1/66,1	85,8/85,8	8	AM5/A5	PEG3K, K ₃ cit	ID29 ESRF
AM9	P4 ₂ 2 ₁ 2	183 183 94	2,37/3,1	30,3/84,6	86,7/86,7	2	AM12/B5	PEG3K, K ₃ cit, Tris 8,5 4MF	ID14-4 ESRF
AM10	P4 ₂ 2 ₁ 2	183 183 94	2,7/2,7	16,3/64,7	94,9/97,8	2	AM8/A6	PEG3K, K ₃ cit, Bicina 9 4MF	ID14-4 ESRF
AM11_Zn	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ ?	79 111 172,5	~2,5	??	??	2-4	AM3/C5	PEG3K, NaAc4,6 Zn	ID29 ESRF
AM12	P4 ₂ 2 ₁ 2	184 184 79	2,5/2,95	18,3/62,9	91,5/92,8	2	AM15/C6	PEG3K, K ₃ cit, Bicina 9 Zn+4MF	ID29 ESRF
AM13	P4 ₂ 2 ₁ 2	184 184 79					AM15/C6	PEG3K, K ₃ cit, Bicina 9 Zn+4MF	ID29 ESRF
AM14	P4 ₂ 2 ₁ 2	183,5 183,5 79	2,5/3,0	19,7/74,6	96,2/97,2	2	AM15/C6	PEG3K, K ₃ cit, Bicina 9 Zn+4MF	ID29 ESRF
AM1 5	I2	213 80 218	2,45/2,5	10,1/35,8	91,0/70,5	8	AM15/B1	PEG3K, K ₃ cit, Cit 5	ID29 ESRF

Tabla 5. Los elementos estructurales de la amidasa 2

Código de colores: blanco = dominio de sándwich más pequeño, gris oscuro = dominio de barril catalítico, gris claro = hebras de barril y hélices de barril; la hélice $\alpha 7$ también se puede considerar una hélice de barril

cadena β nº.	residuos cadena β	hélice α nº.	residuos hélice α	hélice γ nº.	residuos hélice γ
1	48-58				
2	65-74				
3	76-83				
				1	84-86
		2	87-94		
4	96-105				
5	106-112				
		3	124-130		
		4	131-149		
6	150-157				
		5	160-170		
7a	177-181				
7b	184-186				
		6	198-207		
8	220-224				
		7	226-240		
9	245-249				
		8	266-280		
10	283-288				
		9	290-301		
11	303-308				
		10	312-323		
12	325-328				
		11	329-338		
		12	345-370		
13	372-374				
		13	386-395		
		14	399-408		
				15	410-419
14	432-437				
				16	443-448
				17	449-451
15	452-458				
16	461-464				

- 5 Ejemplo 19. Expresión de amidasas de las especies fúngicas *Glomerella graminicola* M1.001 y *Metarhizium anisopliae* ARSEF 23 en *Trichoderma reesei*.

Para expresar las amidasas de *Glomerella graminicola* M1.001 y *Metarhizium anisopliae* ARSEF 23, ambos genes se sintetizaron como secuencias optimizadas de codones para la expresión en *T. reesei* y se clonaron en el vector pDonor221 (Invitrogen, Carlsbad, CA, EE.UU.) por Life Technologies (Alemania). Se añadieron codones 6xHis en la región codificante 3' de cada gen con fines de purificación. Para permitir la expresión de ambas amidasas en *Trichoderma reesei*, sus secuencias codificantes se clonaron en el vector de destino compatible con Gateway, pTTT-pyrG13 (descrito en los documentos WO2010141779A1 y PCT/US 10/57531) a través de la reacción de recombinación Gateway® LR. Este vector contiene las regiones promotora y terminador derivadas de *T. reesei* cbhl que permiten una fuerte expresión inducible de un gen de interés, los marcadores selectivos amdS y pyrG de *Aspergillus nidulans* que confieren crecimiento de transformantes a la acetamida como única fuente de nitrógeno o en ausencia de uridina o ambos, y las regiones de los telómeros de *T. reesei* que permiten el mantenimiento del plásmido no cromosómico en una célula fúngica. Las regiones promotora y terminadora cbhl están separadas por el gen de la resistencia al cloranfenicol, Cm^R, y el gen letal de *E. coli*, ccdB, flanqueado por los sitios de recombinación

específicos basados en el bacteriófago lambda attR1, attR2. Dicha configuración permite la selección directa de recombinantes que contienen un gen de interés bajo el control de los elementos reguladores cbhl en la orientación correcta a través de la reacción de recombinación Gateway® LR.

Las reacciones de recombinación de LR entre los clones pEntry de cada gen de amidasa y el vector de destino pTTT-pyrG13 se realizaron usando la mezcla de enzima LR clonase™ II según el protocolo de Invitrogen. Los productos de recombinación generados se transformaron en *E. coli* Max Efficiency DH5a, según lo descrito por el proveedor (invitrogen), y se seleccionaron clones que contenían las construcciones de expresión pTTT-pyrG13-Amidasa G. *graminicola* y pTTT-pyrG13-Amidasa M. *anisoplia* en placas agar 2xYT (16 g/l de bacto triptona (Difco, EE.UU.), 10 g/l de extracto de levadura bacto (Difco, EE.UU.), 5 g/l de NaCl, 16 g/l de agar bacto (Difco, EE.UU.) con ampicilina a 100 µg/ml. Después del crecimiento de cultivos bacterianos en medio 2xYT con ampicilina 100 µg/ml, los plásmidos aislados se sometieron a análisis de restricción y se usaron clones con el patrón de restricción correcto para la transformación de la cepa *Trichoderma reesei* 2830 pyrG negativa eliminada para 4 celulasas principales cbhl, cbhlI, egII, egIII (documento WO2010141779A1). Los plásmidos de expresión final pTTT-pyrG13-Amidasa G. *graminicola* y pTTT-pyrG13-Amidasa M. *anisopliae* se muestran en la figura 23-25.

0,5-2 µg de cada plásmido de expresión se transformaron en *T. reesei* usando el método PEG-Protoplast con ligeras modificaciones, como se indica. Para la preparación de protoplastos, las esporas se cultivaron durante 16-24 horas a 24°C en *Trichoderma* Minimum Medium MM (20 g/l de glucosa, 15 g/l de KH_2PO_4 , pH 4,5, 5 g/l $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 0,6 g/l de $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$, 0,6 g/L de $\text{CaCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$, 1 ml de 1000X *T. reesei*. Solución de elementos traza {5 g/L de $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$, 1,4 g/L de $\text{ZnSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$, 1,6 g/L de $\text{MnSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$, 3,7 g/L de $\text{CoCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ }) con agitación a 150 rpm. Las esporas germinales se recogieron mediante centrifugación y se trataron con 50 mg/ml de solución Glucanex G200 (Novozymes AG, Suiza) para lisar las paredes de las células fúngicas. La preparación adicional de protoplastos se realizó por un método estándar, como se describe por Penttilä et al. [Gene 61 (1987) 155 - 164].

En general, las mezclas de transformación que contienen aprox. $1 \mu\text{g}$ de ADN y $1\text{-}5 \times 10^7$ protoplastos en un volumen total de $200 \mu\text{l}$ se trataron con 2 ml de solución de PEG al 25%, se diluyeron con 2 volúmenes de sorbitol $1,2 \text{ M}$ /Tris 10 mM , pH 7,5/ 10 mM de solución de CaCl_2 , mezclada con 3% de agarosa superior selectiva MM que contiene 1 M de sorbitol y 20 mM de acetamida (el mismo medio mínimo mencionado anteriormente pero con $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ sustituido con acetamida) y vertido en agarosa selectiva al 2% con acetamida. Las placas se incubaron durante 5-7 días a 28°C antes de que los transformantes crecieran y comenzaran la esporulación.

Se usó una mezcla de esporas (10^6 esporas/ml) de una placa de transformación para inocular matraces agitados con medio de producción (por 1 l): medio de producción de glicina (4,7 g/l $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 33 g/l de 1,4-piperazinabis(ácido propanosulfónico), pH 5,5, 6,0 g/l de glicina, 5,0 g/l de KH_2PO_4 , 1,0 g/l de $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 1,0 g/l de $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 2,5 ml/l de 400X de T. reesei de elementos traza, Glucosa 20 g/L, Sophorosa 6,5 g/L). Como control, la cepa receptora 2830 de T. reesei se cultivó en las mismas condiciones pero en presencia de uridina 10 mM. Después de 5 días de fermentación a 30°C y 200 rpm, los cultivos se recogieron y se sometieron a análisis enzimático a partir de extractos tanto extracelulares como intracelulares.

Ejemplo 20. Expresión de la amidasa de *Aspergillus oryzae* en la cepa de *Aspergillus niger* GICC#2445

Para expresar el gen putativo de amidasa de *A. oryzae* en *Aspergillus niger*, la secuencia que codifica la amidasa se amplificó a partir del ADN genómico de *Aspergillus oryzae* RIB40 (obtenido de Fungal Genetics Stock Collection, FGSC, EE.UU.) usando los cebadores específicos del gen con los sitios attB1 y attB2 en los extremos 5' y 3' para la clonación posterior a través de un enfoque Gateway. Además, el cebador inverso contiene 6 tripletes de codificación de xHis para facilitar la purificación de la proteína expresada.

Se utilizó el siguiente conjunto de cebadores:

Directo 5'

GGGACAAGTTTGTACAAAAAGCAGGCTCACCATGCACCGGATGCTCACAGACG
ACAGAC3'

Inverso 5' ACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTCTAGTGGTGGTGGTGGTGGTGTGATTTAA TCAGCATGCCGCCACGC 3'.

Todas las reacciones PCR se amplificaron con una DNA polimerasa de alta fidelidad Phusion (Finnzymes OY, Espoo, Finlandia) en condiciones estándar recomendadas por el proveedor. Después de la separación del fragmento de ADN amplificado en un gel de agarosa al 0,8%, se purificó con un kit de limpieza Nucleospin® Extract PCR (Macherey-Nagel GmbH & co. KG, Duren, Alemania) y 150 ng se recombinaron con el vector pDonor221 (Invitrogen, Carlsbad, CA, EE.UU.) según la recomendación del proveedor. Las colonias de *E. coli* DH5a con clones pEntry que contienen la amidas de *A. oryzae* se seleccionaron en placas de agar 2xYT con kanamicina a 50 µg/ml. Los

plásmidos aislados de células bacterianas se analizaron por su patrón de digestión de restricción para la presencia del inserto y se verificaron mediante análisis de secuencia usando un analizador de secuencia ABI3100 (Applied Biosystems). El plásmido pEntry-Amidasa de *A. oryzae* resultante se utilizó para la clonación en un vector de destino pRAXdest2, como se describe en la patente US07459299, a través de la reacción Gateway LR posterior según el protocolo de Invitrogen (Carlsbad, CA, EE.UU.). Los productos de recombinación formados se transformaron en *E. coli* Max Efficiency DH5, según lo descrito por el proveedor (Invitrogen), y los clones que contenían la construcción de expresión pRAX-Amidasa *A. oryzae* (Fig.25) se seleccionaron en placas de agar 2xYT (16 g/L Bacto Tryptone (Difco, EE.UU.), 10 g/l de extracto de levadura Bacto (Difco, EE.UU.), 5 g/l de NaCl, 16 g/l de Bacto Agar (Difco, EE.UU.) con ampicilina 100 µg/ml. Después del crecimiento de cultivos bacterianos en medio 2xYT con ampicilina 100 µg/ml, los plásmidos aislados se sometieron a análisis de restricción seguido de secuenciación usando un analizador de secuencia ABI3100 (Applied Biosystems). Además de una secuencia bacteriana, el plásmido de expresión final pRAX2-Amidasa *A. oryzae* contiene la región codificadora de amidasa de *A. oryzae* bajo el control del promotor y terminador de glucoamilasa de *A. niger*, el gen *pyrG* de *Aspergillus nidulans* como marcador selectivo y la secuencia AMA1 de *A. nidulans* para la replicación autónoma en células fúngicas.

Se transformaron 0,5-2 µg de este plásmido en la cepa de *A. niger* var *awamori* GICC nº 2445 desarrollada por Genencor usando un procedimiento de transformación común conocido en la técnica o descrito en la patente US07459299. Esta cepa se elimina para el gen *glaA* de la glucoamilasa endógena y porta una mutación en el gen *pyrG* que permite la selección de transformantes para la prototrofia de uridina. Los transformantes de *A. niger* se cultivaron en medio MM (el mismo medio mínimo que se usó para la transformación de *T. reesei* pero se usó NH_4Cl 10 mM en lugar de acetamida como fuente de nitrógeno) durante 4-5 días a 37°C y una población total de esporas se usaron (10^6 esporas/ml) de diferentes placas de transformación para inocular matraces agitados con medio de producción (por 1 l): 12 g de Trypton; 8 g de Soyton; 15 g de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$; 12,1 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$; 2,19 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; 1 g de $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$; 1 ml de Tween 80; 150 g de maltosa; pH 5,8. Después de 5 días de fermentación a 30°C y 200 rpm, los cultivos se recogieron y se sometieron a análisis enzimático a partir de los extractos tanto extracelulares como intracelulares.

Ejemplo 21. Amidasas de tres hongos adicionales para la degradación de la ocratoxina

Las secuencias putativas de amidasa de *Glomerella graminicola* (GMGM), *Metarhizium anisopliae* y *Aspergillus oryzae* mostraron actividad en la degradación de la ocratoxina A.

La Tabla 6 muestra la actividad de tres amidasas fúngicas de *Glomerella graminicola*, *Metarhizium anisopliae* y *Aspergillus oryzae* expresadas intracelularmente en *Trichoderma reesei* y *Aspergillus niger*. La mezcla de reacción que usa OTA como sustrato consistió en 75 µl de fosfato (67 mM, pH 7), 5 µl de OTA (2,4 µg/ml) y 20 µl de fracción sin células intracelular. La reacción se realizó a 23°C durante 17 h y se detuvo añadiendo 0,15 ml de acetonitrilo y se analizó en HPLC con un volumen de inyección de 5 µl.

Tabla 6

Cepas/y actividades	Cepa progenitora de <i>Trichoderma reesei</i> utilizada para la transformación	Cepa progenitora de <i>Trichoderma reesei</i> transformada con el supuesto gen de amidasa de <i>Glomerella graminicola</i>	Cepa progenitora de <i>Trichoderma reesei</i> transformada con el supuesto gen de amidasa de <i>Metarhizium anisopliae</i>	Cepa de <i>Aspergillus Niger</i> transformada con el supuesto gen de amidasa de <i>Aspergillus oryzae</i>
Actividad sobre la ocratoxina A expresada como el área del pico de ocratoxina A	12,26	0,68	0,96	8,57

Los datos en la tabla indican que la amidasa de *G. graminicola* tiene la actividad más alta contra la ocratoxina, mientras que la amidasa de *A. oryzae* tiene una actividad más baja contra este sustrato.

Ejemplo 22. Comparación de secuencia de secuencias putativas de amidasa

Las comparaciones de secuencias se realizaron en toda la longitud de las secuencias polipeptídicas usando el programa AlignX VectorNTI (Invitrogen Corporation) usando los parámetros por defecto (penalización de apertura de hueco -10, penalización de extensión de hueco 0,1). Como puede verse en la Tabla 7, las supuestas amidasas pueden tener una baja homología global. Sin embargo, como puede verse a partir de la Figura 26, todos los polipéptidos de las SEQ ID NOs: 5-11, 13, 14 y 15 tienen los mismos motivos que la amidasa 2 (SEQ ID NO: 1 y 3).

Las secuencias están alineadas con la versión 5.4.1 de Multalin (F. CORPET, 1988, Nucl. Acids Res., 16: 10881 - 10890). Parámetros utilizados: blosum62, Peso de hueco: 12, Peso de longitud del hueco: 2, Niveles consenso: alto

= 90%, bajo = 50%, Símbolos consenso: ! es cualquiera de IV, \$ es cualquiera de LM, % es cualquiera de FY, # es cualquiera de NDQEBZ. Descripciones de las secuencias y su número de acceso web (en paréntesis):

Además, como se muestra en el Ejemplo 21 (Tabla 6), la SEQ ID NO: 13-15 tiene actividad de degradación de la ocratoxina.

5

Tabla 7

Secuencia ID NO	% identidad respecto a SEQ ID NO:1 (cadena completa)
SEQ ID NO:5	41,8%
SEQ ID NO:6	42,4%
SEQ ID NO:7	42,4%
SEQ ID NO:8	40,7%
SEQ ID NO:9	36,5%
SEQ ID NO:10	28,2%
SEQ ID NO:11	36,5%
SEQ ID NO:13	56,1%
SEQ ID NO:14	53,4%
SEQ ID NO:15	34,6%

Los motivos de secuencia común de las 11 secuencias tienen el consenso:

1) l/m-P-G-l/m-w/i-D-c/v/s/a-H-x-H-f/y/l-xG, donde los dos residuos de His están en el sitio activo;

2) G-y/f-T;

3) G-t/a/s/v/r-i/f/a-x-G-P;

10 4) G-H-g/s-D donde el residuo de His está en el sitio activo;

5) D-G-v/e-x-e/d/g-C-x-a/g/t-v/a-R-x-q/m/a-l/i/v-R-r/h/c-g/n-A-k/r/t/e/d-x-l-K, donde el residuo Lys está en el sitio activo

6) G-G-V-l/m/v/g-S-x-x-D-x-P, donde el residuo Val está en el sitio activo;

7) V-a/s/h-A-H-c/v/a-h/q-G-k/r-x-G, donde los dos residuos de His están en el sitio activo;

8) H-g/v/a-s/t/i-y/f/e-l/a/i-D, donde el residuo de His está en el sitio activo;

15 9) G-V-x-l-a/v-l/a-G-T-D, donde el residuo de Asp está en el sitio activo.

SEQ ID NO: 1, es amidasa 2 de *A. niger*, SEQ5, proteína hipotética de *A. niger* (XP_001400981), SEQ ID NO: 6, proteína hipotética de *A. flavus* (XP_002385313), SEQ ID NO: 7, proteína hipotética de *Talaromyces stipitatus* (XP_002477972), SEQ ID NO: 8, proteína hipotética de *Neurospora crassa* (XP_962238), SEQ ID NO: 9, amidohidrolasa putativa de *Streptomyces roseosporus* (ZP_04712156), SEQ ID NO: 10, amidohidrolasa putativa de *Thermotoga lettingae* (YP_001470371), SEQ ID NO:11, amidohidrolasa putativa de *Salinispora arenicola* (YP_001536995), SEQ ID NO: 13, amidohidrolasa putativa de *Glomerella graminicola* (EFQ25792), SEQ ID NO: 14, amidohidrolasa putativa de *Metarhizium anisopliae* (EFZ00058), SEQ ID NO: 15, proteína hipotética de *Aspergillus oryzae* (XP_001826758).

25 Ejemplo 23. Comparación de secuencias de SEQ ID NO: 1 con carboxipeptidasa que tiene actividad degradadora de ocratoxina

Se conocen dos carboxipeptidasas que tienen baja actividad degradadora de ocratoxina, a saber, carboxipeptidasa A bovina y carboxipeptidasa Y de levadura (Luis Abrunhosa, Robert R. M. Paterson y Armando Venâncio, Biodegradation of Ochratoxin A for Food and Feed Decontamination, Toxins 2010, 2, 1078-1099).

30 La actividad de degradación de la ocratoxina de estas enzimas ha sido confirmada. Sin embargo, como se puede ver a partir de la Figura 27, estas enzimas no muestran homología con la SEQ ID NO: 1 y no contienen ninguno de los 9 motivos asociados con la capacidad de degradación de la ocratoxina. Además, estas enzimas no tienen la estructura tipo barril Tim de amidasa.

Listado de secuencias

SEQ ID NO: 1

Amidasa 2 sig de *A. niger*

1	MVRRIASATP	MVQSPMSPLG	TTYCVRPNPV	SLNLQRRPLV	IASTDEAKVT
51	IIYAGLLIPG	DGEPLRNAAL	VISDKIIAFV	GSEADIPKKY	LRSTQSTHRV
101	PVLMPLWDC	HMHFGGDDDY	YNDYTSGLAT	HPASSGARLA	RGCWEALONG
151	YTSYRDLAGY	GCEVAKAIND	GTIVGPNVYS	SGAALSQTAG	HGDIFALPAG
201	EVLGSYGVMN	PRPGYWAGAP	LCIADGVEEV	RRAVRLQIRR	GAKVIKVMAS
251	GGVMSRDDNP	NFAQFSPEEL	KVIVEEAARQ	NRIVSAHVHG	KAGIMAAIKA
301	GCKSLEHVS	ADEEVWELMK	EKGILYVATR	SVIEIFLASN	GEGLVKESWA
351	KLQALADSHL	KAYQGAIKAG	VTIALGTDTA	PGGPTALELQ	FAVERGGMTP
401	LEAIKAATAN	APLSVGPOAP	LTGQLREGYE	ADVIALEENP	LEDIKVFQEP
451	KAVTHVWKG	KLFKGP	GIGP	WGEDARNPFL	

5 SEQ ID NO. 2

Tipo de secuencia: ADN; nombre del ADN: ADN que contiene el gen de la amidasa 2, Longitud: 1443, Organismo: *Aspergillus niger*

ATGGTCCGCC GAATTGCTTC AGCTACACCT ATGGTGCAAT CGCCCATGTC GCCATTGGGC
ACAACATACT GCGTCCGTCC TAATCCTGTT TCACTGAATC TTCAAAGAAG ACCTCTCGTG
ATCGCATCAA CAGACGAGGC CAAGGTCACAT ATAATATATG CCGGACTATT AATCCCTGGC
GACGGAGAAC CTCTGCGCAA TGCTGCCCTA GTCATCAGCG ATAAGATCAT CGCGTTCGTT
GGATCCGAAG CCGACATCCC TAAGAAATAC CTCCGGTCCA CGCAGTCTAC TCATCGTGTC
CCCGTGCTCA TGCCTGGTTT GTGGGATTGC CACATGCATT TTGGCGGGGA TGACGATTAT
TACAACGATT ATACATCTGG TCTGGCCACT CATCCAGCAT CATCAGGTGC TCGACTAGCC
CGTGTTGCT GGAAGCATT GCAGAATGGG TATACATCCT ACCGCGACCT AGCCGGATAC
GGGTGCGAGG TCGCAAAGGC GATCAATGAT GGCACATCG TTGGTCCAAA CGTGTACTCG
TCTGGCGCTG CACTCAGTCA GACAGCTGGA CACGGCGATA TCTTCGCTCT TCCAGCAGGC
GAAGTACTGG GGAGTTATGG AGTAATGAAC CCACGCCCTG GGTACTGGGG GGCAGGGCCG
CTATGTATCG CCGATGGCGT AGAGGAGGTC CGACGAGCAG TGAGGTTGCA GATCCGTGCG
GGTGCAAAGG TTATCAAAGT GATGGCCTCT GGGGGTGTC TGTCGCGAGA CGATAATCCC
AACTTTGCAC AGTTCTCTCC AGAAGAACTG AAGGTGATAG TGGAAGAGGC GGCTCGACAG
AACCGGATCG TTTCTGCACA TGTGCATGGC AAGGCGGGGA TTATGGCTGC TATCAAAGCA
GGCTGCAAGA GTCTGGAGCA TGTGTCTTAT GCTGACGAGG AGGTCTGGGA GCTCATGAAA
GAGAAGGGAA TTTTGTATGT GGCCACACGC TCGGTTATTG AAATCTTTCT GGCTAGTAAT
GGAGAGGGGT TGGTGAAAGA GTCGTGGGCC AAGTTGCAGG CCCTTGCCGA TTCGCATTG
AAAGCTTATC AGGGAGCTAT TAAGGCGGGT GTTACCATTG CGTTGGGAAC GGATACCGCC
CCCGGTGGTC CTACCGCACT TGAGTTGCAG TTTGCCGTCG AGAGAGGAGG TATGACGCCG
TTGGAGGCCA TCAAAGCCGC AACTGCCAAC GCTCCCCTGT CAGTTGGTCC ACAAGCACCG
TTGACGGGTC AGCTTCGCGA GGGGTATGAG GCAGATGTGA TTGCGTTGGA GGAGAATCCA
TTGGAGGACA TCAAAGTCTT TCAGGAGCCG AAGGCAGTTA CCCACGTCTG GAAGGGAGGG
AAACTGTTCA AAGGTCCAGG TATTGGTCCG TGGGAGAAG ATGCACGTAA TCCTTTTCTG
TAG

SEQ ID NO. 3

Tipo de secuencia: Proteína; nombre de la proteína: amidasa 2 mat, Longitud: 438, Organismo: *Aspergillus niger*

SerThrAspGluAlaLysValThrIleIleTyrAlaGlyLeuLeuIleProGlyAspGly
GluProLeuArgAsnAlaAlaLeuValIleSerAspLysIleIleAlaPheValGlySer
GluAlaAspIleProLysLysTyrLeuArgSerThrGlnSerThrHisArgValProVal
LeuMetProGlyLeuTrpAspCysHisMetHisPheGlyGlyAspAspAspTyrTyrAsn
AspTyrThrSerGlyLeuAlaThrHisProAlaSerSerGlyAlaArgLeuAlaArgGly
CysTrpGluAlaLeuGlnAsnGlyTyrThrSerTyrArgAspLeuAlaGlyTyrGlyCys
GluValAlaLysAlaIleAsnAspGlyThrIleValGlyProAsnValTyrSerSerGly
AlaAlaLeuSerGlnThrAlaGlyHisGlyAspIlePheAlaLeuProAlaGlyGluVal
LeuGlySerTyrGlyValMetAsnProArgProGlyTyrTrpGlyAlaGlyProLeuCys
IleAlaAspGlyValGluGluValArgArgAlaValArgLeuGlnIleArgArgGlyAla
LysValIleLysValMetAlaSerGlyGlyValMetSerArgAspAspAsnProAsnPhe
AlaGlnPheSerProGluGluLeuLysValIleValGluGluAlaAlaArgGlnAsnArg
IleValSerAlaHisValHisGlyLysAlaGlyIleMetAlaAlaIleLysAlaGlyCys
LysSerLeuGluHisValSerTyrAlaAspGluGluValTrpGluLeuMetLysGluLys
GlyIleLeuTyrValAlaThrArgSerValIleGluIlePheLeuAlaSerAsnGlyGlu
GlyLeuValLysGluSerTrpAlaLysLeuGlnAlaLeuAlaAspSerHisLeuLysAla
TyrGlnGlyAlaIleLysAlaGlyValThrIleAlaLeuGlyThrAspThrAlaProGly
GlyProThrAlaLeuGluLeuGlnPheAlaValGluArgGlyGlyMetThrProLeuGlu
AlaIleLysAlaAlaThrAlaAsnAlaProLeuSerValGlyProGlnAlaProLeuThr
GlyGlnLeuArgGluGlyTyrGluAlaAspValIleAlaLeuGluGluAsnProLeuGlu
AspIleLysValPheGlnGluProLysAlaValThrHisValTrpLysGlyGlyLysLeu
PheLysGlyProGlyIleGlyProTrpGlyGluAspAlaArgAsnProPheLeu

SEQ ID NO. 4

5 Amidasa 2 *A. niger* + c-terminal 6H

MVRRIASATPMVQSPMSPLGTTYCVRPNPVS LNLQRRPLVIASTDEAKVTIIYAGLLIPGDGE
PLRNAALVISDKIIAFVGSEADIPKKYLRSTQSTHRVPVLMPLWDCHMHFGGDDDDYYNDYTS
GLATHPASSGARLARGCWEALQNGYTSYRDLAGYGCEVAKAINDGTIVGPNVYSSGAALSQTA
GHGDIFALPAGEVLGSYGVMNPRPGYWAGPLCIADGVEEVRRRAVRLQIRRGAKVIKVMASGG
VMSRDDNP NFAQFSPEELKVIVEEAARQNRIVSAHVHGKAGIMAAIKAGCKSLEHVS YADEEV
WELMKEKGILYVATRSVIEIFLASNGEGLVKESWAKLQALADSHLKAYQGAIKAGVTIALGTD
TAPGGPTALELQFAVERGGMTPLEAIKAATANAPLSVGPQAPLTGQLREGYEADVIALEENPL
EDIKVFQEPKAVTHVWKGGKLFKGP GIGPWGEDARNPFLHHHHHH

SEQ ID NO. 5

Tipo de secuencia: Proteína; nombre de la proteína: homólogo putativo de la amidasa 2, Longitud: 420, Organismo: *Aspergillus niger*

MethHisArgProLeuThrAspSerThrPheTyrArgIleAsnAlaAspIleLeuIlePro
GlyArgGlyAlaProIleAlaArgGlyAlaValValTrpLysSerLysThrIleLeuTyr
SerGlyProGlnHisGluValProValGluTyrGlnAspAlaValThrThrHisValPro
ValAlaMetProGlyMetTrpAspCysHisIleHisPheLeuGlyAlaThrAlaAlaThr
MetAspSerIleValAsnThrProGlnAlaLeuAlaGlyAlaArgSerValProTyrLeu
TyrAlaThrIleIleAlaGlyPheThrSerValArgGluValGlyGlyTyrGlyCysGlu
LeuAlaLysValIleAspGluGlyArgIleProGlyProThrIleTyrGlyAlaHisSer
AlaIleSerMetThrAlaGlyHisGlyAspValHisGlyValAsnProGluGlyLeuArg
AspLeuCysThrHisGlyLeuProLeuThrIleAlaAspGlyValProGluCysLeuGln
AlaValArgLysGlnLeuArgHisGlyAlaArgIleIleLysValCysAlaSerGlyGly
ValValSerAlaIleAspAspProGlnHisGlnGluPheSerPheGluGluLeuLysAla
IleValAspGluAlaAlaArgAlaArgArgValValAlaAlaHisCysHisGlyLysAla
GlyIleMetAsnAlaLeuArgAlaGlyCysArgThrIleGluHisGlySerTyrLeuAsp
GluGluAlaIleAspLeuMetLeuGluLysGlyAlaMetLeuValAlaThrArgSerVal
IleGluSerGlyLeuAlaMetArgAspLeuPheThrProGlySerTyrGlnLysLeuLeu
GluValAlaAspThrHisLysArgAlaTyrGluLeuAlaValArgArgGlyValProIle
AlaLeuGlyThrAspGlnPheIleSerSerAspAsnProAlaLeuGlyTyrGlyArgAsn
GlyLysGluLeuValTyrAlaValAlaAlaGlyMetThrProLeuAlaAlaIleGluAla
AlaThrAlaAsnGlyProLeuThrLeuGlyAspGlnAlaProLysSerGlyGlnLeuArg
GluGlyPheAspAlaAspIleIleAlaLeuThrAlaAsnProLeuGluAsnIleIleVal
ValSerAspProLysAsnValThrHisValTrpArgTyrGlyLysLeuValLysSerAsn

SEQ ID NO. 6

Tipo de secuencia: Proteína; nombre de la proteína: homólogo putativo de la amidasa 2, Longitud: 419, Organismo: *Aspergillus flavus*

MetHisArgMetLeuThrAspAspArgLeuTyrArgValAspAlaAspLeuLeuIlePro
GlyLysGlyAspProIleProHisGlyAlaValValTrpGlnCysLysThrIleArgTyr
AlaGlyProArgSerGluValProAlaGluPheGlnGlyAlaThrThrThrHisValPro
ValValMetProGlyMetTrpAspCysHisIleHisPheLeuGlyAlaThrAlaAlaThr
MetAsnAlaIleValAspThrProGlnAlaLeuAlaGlyAlaArgSerValProAspLeu
HisAlaThrValMetAlaGlyPheThrSerValArgGluValGlyGlyTyrGlyCysAsp
LeuAlaLysAlaValGlyGluGlyArgIleProGlyProAsnIleTyrSerSerHisSer
AlaIleSerMetThrAlaGlyHisGlyAspValHisGlyValHisArgAspSerLeuLeu
AspLeuCysAlaHisGlyLeuProLeuThrIleAlaAspGlyValProGluCysLeuLeu
AlaValArgLysGlnLeuArgArgGlyAlaThrValIleLysValCysAlaSerGlyGly
ValValSerAlaIleAspAspProGlnHisGlnGluPheSerPheGluGluLeuLysAla
IleValAspGluAlaAlaArgAlaArgArgValValAlaAlaHisCysHisGlyLysAla
GlyIleMetAsnAlaLeuArgAlaGlyCysArgThrIleGluHisGlySerPheLeuAsp
GluGluAlaValGluLeuMetLysGluLysGlyAlaIleLeuValAlaThrArgSerVal
IleGluSerGlyLeuAlaMetLysAspLeuPheThrProSerSerTyrGlnLysLeuLeu
GluValAlaAspAlaHisArgLysAlaTyrGlnLeuAlaIleSerArgGlyValThrIle
AlaLeuGlyThrAspGlnPheIleSerSerAspAsnProMetIleGlyTyrGlyArgAsn
GlyHisGluValArgTyrAlaValAspAlaGlyLeuThrProLeuAlaAlaIleGluAla
AlaThrAlaAsnGlyProLeuThrLeuGlyTyrGlnAlaProGlnSerGlyGlnLeuLys
GluGlyTyrAspAlaAspIleIleAlaValArgGluAsnProLeuGluAsnValAlaVal
LeuSerAsnSerLysAsnValThrHisValTrpArgGlyGlyMetLeuIleLysSer

5 SEQ ID NO. 7

Tipo de secuencia: Proteína; nombre de la proteína: homólogo putativo de la amidasa 2, Longitud: 405, Organismo: *Talaromyces stipitatus*

MetArgValArgLeuLysAlaSerIleLeuIleProGlyArgGlyGluProIleGluAsn
GlyAlaLeuIleIleAspGlyProLysIleAlaTrpValGlyGlnGlnSerAlaIlePro
ThrLysTyrGlnAspValAspPheGluTyrLeuProValLeuMetProGlyLeuTrpAsp

CysHisThrHisPheMetGlyLeuSerAspGluSerAspThrMetGlnAlaValPheGly
 SerAlaAlaLeuAlaGlyAlaIleAlaAlaLysGluLeuGluThrAlaLeuMetAlaGly
 PheThrThrIleArgGluValGlyGlyValAlaGlyGluIleTyrProAlaIleLysAsn
 GlyThrIleValGlyProAsnValTyrSerSerIleGlyValLeuGlyIleThrGlyGly
 HisSerAspValHisAsnValProIleGluAlaValIleAlaLysArgAsnGluGlyThr
 PheValValCysAspGlyValSerAspCysIleLysThrValArgMetMetValArgArg
 GlyAlaThrLeuIleLysIleCysAlaThrGlyGlyValGlySerLeuLeuAspAspPro
 GluAspAlaGlnPheSerProGluGluIleLysAlaIleValAspGluAlaAlaArgSer
 LysArgIleValAlaAlaHisCysHisGlyLysGluGlyIleMetAsnAlaLeuHisAla
 GlyValHisThrIleGluHisGlySerTyrLeuAspGluGluValAlaAlaLeuMetLys
 GluLysLysAlaLeuPheValSerThrArgLeuIleIleGluGluGlyLeuLysAsnPro
 LysLeuTrpProProSerSerTyrArgLysLeuThrLysIleSerGluAlaHisLysLys
 AlaTyrAlaLeuAlaValLysSerGlyValLysIleValLeuGlyThrAspTrpThrAla
 GlyGluAsnGlyLysGluLeuAlaTyrAlaValGluAlaGlyMetSerProLeuGluAla
 IleGluAlaSerThrAlaArgCysProGluThrLeuGlySerHisPheAlaProLeuSer
 GlyGlnLeuLysGluGlyTyrGlyAlaAspValIleAlaValAlaSerAsnProLeuAsp
 AspIleLysValLeuGlyGluProLysAsnIleThrHisValTrpLysGlyGlyLysLeu
 TyrLysGlyThrLeu

SEQ ID NO. 8

Tipo de secuencia: Proteína; nombre de la proteína: homólogo putativo de la amidasa 2, Longitud: 440, Organismo: *Neurospora crassa*

MetGlnIleLysValThrLeuProAsnAspThrIleAsnArgAspSerValAspAspArg
 AlaSerTyrHisGlyIleLeuAlaAspValLeuIleProGlyArgGlyGluProLeuLys
 AsnGlyAlaLeuValValLysAspSerValIleGluTrpValGlyProSerAspGluIle
 ProSerGluTyrSerSerIleArgValSerArgValProValLeuMetProGlyMetTrp
 AspValHisThrHisTyrGluGlyValGlyValAlaGlnGlyIleArgGluSerMetLys
 ProPheLeuProGlyThrAlaThrLeuIleGlyAlaValIleValAspAspMetArgArg
 ThrLeuMetAlaGlyPheThrSerIleArgGluLeuGlyGlyTyrAlaGlyAspValAla
 ProAlaIleAspMetGlyAlaIleValGlyProHisValTyrAlaAlaMetSerLeuLeu
 SerIleThrGlyGlyHisGlyAspLeuHisAspValProLeuArgThrValLeuAspAla
 CysAlaAsnGlySerSerSerCysPheLeuCysAspGlyValAspGlyCysIleAsnAla
 ValArgGlnGlnIleArgArgGlyAlaLysValIleLysValCysSerThrGlyGlyVal
 LeuSerLeuAsnAspGlnProGluAspThrGlnPheSerAlaGluGluLeuArgAlaIle

ValGlnGluAlaLysArgSerSerArgValValAlaAlaHisAlaHisGlyLysProGly
 IleMetAlaAlaLeuAspAlaGlyValLysSerIleGluHisGlySerPheLeuAspGlu
 GluValAlaAlaLysMetLysGluLysAspAlaIleLeuValProThrArgHisValVal
 GluGlyMetAlaAlaAsnAsnAspAspLeuAspProArgGlnArgAlaLysLeuGluArg
 ThrMetGlnLeuSerArgAspSerIleLysLeuAlaHisArgMetGlyValLysIleAla
 LeuGlyThrAspThrPheArgSerAspLysAsnHisAlaValAlaHisGlyLysAsnAla
 MetGluLeuArgTyrAlaIleGluAlaGlyMetThrProLeuGlnAlaIleGluMetAla
 ThrAlaThrProProGluThrLeuGlyProGlnAlaArgLysSerGlyGlnLeuLysAla
 GlyTyrAspAlaAspLeuIleAlaIleSerSerAsnProLeuGluAspIleGluIleLeu
 IleAspProAspAsnIleThrHisValTrpLysGlyGlyValLeuPheLysCysProGln

SEQ ID NO. 9

Tipo de secuencia: Proteína; nombre de la proteína: homólogo putativo de la amidasa 2, Longitud: 413, Organismo: *treptomyces roseosporus*

MetGluHisArgIleAspAlaAspLeuLeuIleProGlyAlaGlyGluProThrValAsn
 GlySerValValHisAlaAspGlyArgIleArgPheAlaGlyProThrAlaGluLeuPro
 ArgGluHisArgAlaLeuGluProThrArgValAlaThrLeuLeuProGlyLeuTrpAsp
 CysHisValHisPheAlaGlyIleArgGlyArgValSerThrGluGluLeuMetLeuThr
 ProGluThrLeuAlaValValArgSerValLysAspAlaGluThrAlaLeuArgAlaGly
 PheThrSerValArgAspMetGlyGlyHisGlyCysValLeuAlaGluAlaValArgGlu
 GlyThrPheThrGlyProAsnIleTyrSerAlaAsnGlnValIleGlyGlnThrGlyGly
 HisSerAspAlaHisArgLeuProTyrArgTrpValThrAspProCysArgSerGlyGly
 ThrLeuArgIleAlaAspGlyValAspGluCysValArgAlaValArgLeuGlnLeuArg
 AlaGlyAlaGluLeuIleLysIleCysThrSerGlyGlyValLeuSerGluValAspAsn
 ProValHisGlnGlnTyrArgSerGluGluLeuAsnAlaIleValThrGluAlaAlaArg
 AlaAspArgValValAlaAlaHisCysHisGlyArgAlaGlyIleLeuAlaAlaIleAsp
 AlaGlyCysHisThrValGluHisGlyThrGluIleAspGluArgThrAlaAspLeuMet
 AlaGluArgGlyMetThrLeuValProThrArgThrIleTyrGluAlaPheArgGlnAsp
 ValAlaAlaLeuProProAlaTrpArgAspArgPheAlaLeuMetAlaGluArgHisLeu
 ThrAlaIleGlyIleAlaHisArgAlaGlyValThrIleAlaLeuGlyThrAspLeuGly
 ThrSerAspArgGlyGlyProLeuSerTrpGlyGlyHisGlySerGluPheAlaHisLeu
 ValSerAlaGlyLeuSerProLeuGluAlaIleLysAlaAlaThrAlaHisGlyProGly
 ThrLeuGlyProArgAlaProArgSerGlyArgLeuGluAlaGlyTyrAspAlaAspLeu
 LeuAlaValAspGlyAsnProLeuAlaAspIleThrValLeuAlaAspProAspArgIle
 ThrArgValTrpLysSerGlyGluProValProSerGly

SEQ ID NO. 10

Tipo de secuencia: Proteína; nombre de la proteína: homólogo putativo de la amidasa 2, Longitud: 407, Organismo: *Thermotoga lettingae*

GluSerAlaValPheIleGluGlyAlaArgIleLeuAlaValGluLysIleLysArgSer
GlnIleProSerGlyPheThrGlnIleAspLeuGlnGlyArgTyrLeuMetProGlyLeu
IleAspAlaHisLeuHisLeuAlaGlyMetArgSerGlyAspMetValLysGluHisLeu
LeuThrProTyrGluThrLeuValAlaArgThrValThrAspLeuLysSerLeuIleGlu
AlaGlyPheThrThrValValAspAlaGlyGlySerIleAlaIleAsnLeuLysLysAla
IleGlnGluGlyThrIleAlaGlyProArgIleValAlaAlaGlyHisSerLeuSerGln
ThrPheGlyHisGlyAspGluHisPheLeuProIleAspTyrValAspProArgThrSer
LysPheLysGlyGlyPheGlySerLeuIleCysAspGlyValAlaGluCysIleLysAla
AlaArgTyrAlaLeuArgCysGlyAlaAspPheIleLysIleMetAlaThrGlyGlyVal
LeuSerGluArgAspArgProGluTyrThrGlnPheThrValGluGluIleLysAlaIle
ValGluGluAlaAsnHisAlaArgLysPheValHisAlaHisAlaGlnGlyLysAspGly
IleMetAsnAlaLeuLeuGlyGlyValLysValIleAlaHisAlaIleTyrIleAspAsp
GluSerCysLysLeuAlaLysGluLysAsnAlaIleIleValProThrLeuSerIleVal
GluHisLeuIleIleHisGlyLysGlnIleGlyAlaProGluTrpGlyLeuArgLysSer
GluGluValTyrLysIleHisValGluAsnIleLysLysAlaTyrGluHisGlyValLys
IleAlaAlaGlyThrAspPheIleGlyGlyThrLysAlaPheLysHisGlyGluAsnAla
LeuGluIleLeuLeuLeuValAspLysIleGlyMetLysProGluGlnAlaLeuLeuSer
AlaThrLysValAlaAlaGluAlaAlaGlyLeuSerGlnLeuValGlySerIleAspLys
GlyLysLeuAlaAspLeuLeuIleValGluAspAsnProLeuSerAsnValLysIleLeu
MetAspHisSerLysIleSerAlaValPheLysGluGlyIleLeuPheLysAspLysIle
GlyLeuGluLysTyrPheAsn

5 SEQ ID NO. 11

Tipo de secuencia: Proteína; nombre de la proteína: homólogo putativo de la amidasa 2, Longitud: 408, Organismo: *Salinispora arenicola*

MetIleGluCysIleGluAlaAspGlnLeuIleProGlyArgGlyGluProValAlaAsn
AlaValValValLeuGluAspAlaThrIleArgTyrAlaGlyProAlaGluHisAlaPro
LysValAlaGluAlaArgArgSerArgAlaHisThrValLeuProGlyLeuTrpAspSer

HisValHisPheMetGlyLeuArgSerAlaAspValGlyIleLeuProGlnGluProVal
 AlaLeuArgAlaAlaArgThrValAlaAspLeuArgAlaAlaLeuAspAlaGlyPheThr
 SerValArgGluValGlyGlyLeuGlyLeuAspLeuAlaArgAlaValGluGluGlyThr
 AlaValGlyProSerValTyrAlaAlaGlyCysAlaLeuSerThrThrGlyGlyHisGly
 AspLeuHisSerTyrProLeuAlaTrpMetGluGluPheAlaArgHisGlyGlyGluLeu
 ArgLeuAlaAspGlyGluAlaGluCysValArgAlaValArgGluGlnLeuArgArgAsn
 AlaLysValIleLysValTyrAlaSerGlyGlyValLeuSerGluValAspHisProIle
 HisArgGlnPheThrAspArgGluLeuArgAlaIleValGluValAlaGlyLeuAlaAsp
 ArgValValAlaAlaHisCysHisGlyLysProGlyMetMetAlaAlaIleGluAlaGly
 ValArgThrIleGluHisGlyThrTyrLeuAspGluGluValAlaAlaAlaMetArgGlu
 ThrGlyAlaIleLeuValThrThrArgThrIleMetGlnGluLeuIleAspSerArgAla
 LeuProProTyrAlaLeuArgLysLeuGluSerIleValAspArgHisAlaGluAlaIle
 ValIleAlaArgGluSerGlyValArgIleAlaAlaGlyThrAspValAlaLeuThrGly
 AlaGluLeuProAspSerTrpGlyArgAsnGlyArgGluLeuProLeuLeuAlaGluIle
 GlyPheSerProLeuGluValIleGluAlaAlaThrAlaAlaAlaProAlaThrLeuGly
 ProGlnAlaProArgSerGlyGlnLeuValGluGlyTyrAspAlaAspValIleThrLeu
 AspAlaAspProLeuAlaAspIleGlyValLeuAlaLysProAlaHisIleThrGlyVal
 TrpLysAlaGlyCysArgValAla

SEQ ID NO. 12.

Tipo de secuencia: Proteína; nombre de la proteína: pepAd2 (proteasa), Longitud: 480, Organismo: *Aspergillus niger*

MetHisLeuProGlnArgLeuValThrAlaAlaCysLeuCysAlaSerAlaThrAlaPhe
 IleProTyrThrIleLysLeuAspThrSerAspAspIleSerAlaArgAspSerLeuAla
 ArgArgPheLeuProValProAsnProSerAspAlaLeuAlaAspAspSerThrSerSer
 AlaSerAspGluSerLeuSerLeuAsnIleLysArgIleProValArgArgAspAsnAsp
 PheLysIleValValAlaGluThrProSerTrpSerAsnThrAlaAlaLeuAspGlnAsp
 GlySerAspIleSerTyrIleSerValValAsnIleGlySerAspGluLysSerMetTyr
 MetLeuLeuAspThrGlyGlySerAspThrTrpValPheGlySerAsnCysThrSerThr
 ProCysThrMetHisAsnThrPheGlySerAspAspSerSerThrLeuGluMetThrSer
 GluGluTrpSerValGlyTyrGlyThrGlySerValSerGlyLeuLeuGlyLysAspLys
 LeuThrIleAlaAsnValThrValArgMetThrPheGlyLeuAlaSerAsnAlaSerAsp
 AsnPheGluSerTyrProMetAspGlyIleLeuGlyLeuGlyArgThrAsnAspSerSer
 TyrAspAsnProThrPheMetAspAlaValAlaGluSerAsnValPheLysSerAsnIle

ValGlyPheAlaLeuSerArgSerProAlaLysAspGlyThrValSerPheGlyThrThr
AspLysAspLysTyrThrGlyAspIleThrTyrThrAspThrValGlySerAspSerTyr
TrpArgIleProValAspAspValTyrValGlyGlyThrSerCysAspPheSerAsnLys
SerAlaIleIleAspThrGlyThrSerTyrAlaMetLeuProSerSerAspSerLysThr
LeuHisSerLeuIleProGlyAlaLysSerSerGlySerTyrHisIleIleProCysAsn
ThrThrThrLysLeuGlnValAlaPheSerGlyValAsnTyrThrIleSerProLysAsp
TyrValGlyAlaThrSerGlySerGlyCysValSerAsnIleIleSerTyrAspLeuPhe
GlyAspAspIleTrpLeuLeuGlyAspThrPheLeuLysAsnValTyrAlaValPheAsp
TyrAspGluLeuArgValGlyPheAlaGluArgSerSerAsnThrThrSerAlaSerAsn
SerThrSerSerGlyThrSerSerThrSerGlySerThrThrThrGlySerSerThrThr
ThrThrSerSerAlaSerSerSerSerSerSerAspAlaGluSerGlySerSerMetThr
IleProAlaProGlnTyrPhePheSerAlaLeuAlaIleAlaSerPheMetLeuTrpLeu

SEQ ID NO:13

Organismo *Glomerella graminicola* M1.001 (hongo), 472aa

1 mggsfrpnya dgpeppfspt kkttlviikt sllipgdgep lkdgalviss kviawvgpqs
61 slpseyadsp hrsytpvpyl pglwdchahf ggespnddgg ndpyqvfit hpaasgarlt
121 rgcwlaqlrg ytslrdvagl gcevsraied gsivgpnvys sgsglsqtag hgdifslpag
181 dvlalnlgvsq itpgfhgtha tmivdgvdcc rravrlqirr gacikvmas ggvmrddnp
241 nyaqfsaael etiveeatrq nrvvaahvhg kagilaaina gvttlehasf adrecidlik
301 ekgivyiater ivvhlillstg gkglpptvwe kaklvaknhm taykmaiesg vqialgttdg
361 pgynmatele caveagmsnl eaikaatang plsvgggqapk tgqlkvgyea dvigllqnpv
421 edvkvqlqvd nvvgvwkkgk lfkpgpgvpgw geepgvwedi tgvsrlrctt gy

5 SEQ ID NO:14

Organismo *Metarhizium anisopliae* ARSEF 23. 485aa,

1 mtrrviphse saesvddaah vsgristgfi giavrtgqpq sqddaetgv kkvfytiivmt
61 kllipgdgep ikdaalvvkn kiidwvgrqa dlpneytekp hklhnvpyl pglwdchvhf
121 agsnereae egstglsfla dhpttagarl argcwdaqr gytsmrdlag fgceiskaie
181 dgviigpniy sagacslqla ghgdvfalla gdallnlgl svkagqfgag msclvdgvde
241 crrgvrlqir rgacikvma sggvlsrddn plyaqfsree ldtivseakr mertvaahvh
301 gkpgilqave agvtsvehvs fadqecidli kdrgtifvgt rtivnlldls kgegmpkkmw
361 ekaklvgths legykkaika gctialgttd epgfnmaiel qyaveagmss leaikaatan
421 gpltvagqap ltgqlkagye admigvcdnp vedvkvqlkk snigvwkkgg klfkpggigp
481 wgeel

SEQ ID NO:15

Amidohidrolasa de *A. oryzae*

Mhrmltdrrlyrvdadllipgkgdphgavvwqcktiriyagprsgvptefqgattthvpvmpgmwdc

10 hihflgataatmnaivdtpqalagarsvpdlhatvmagftsvrevggygcdlakavgegrigpniyss
hsaismtaghgdvhgvrhdsllldcahglpltiadgvpecllavrkqlrrgakvikvcasggvsaidd
pqhqefsfeelkaivdeaararrvvaahchgkagimnalragcrtiehsfldeavglmkekgailva
trsviesglamkdltfssyqkllavadahrkayqlaisrgvtialgtddqfissdnpmigygrnghevr
yavdagltplaaieatangpltlgyqapqsgqlkegydadiiavrenplenavavlsnknvthvwrvgg
mliks

SEQ ID NO:16

Carboxipeptidasa A bovina (419 aa). Acceso: NP_777175. Producto de Sigma no. C0261.

```

1  mqqllilslvl lgaalgkedf vghqvlrita adeaevqtvk eledlehlql dfwrgpgqpg
61  spidvrvpfp slqavkvfle ahgiryrimi edvqslldde qeqmfasqsr arstntfnya
121 tyhtldeiyd fmdllvaehp qlvsklqigr syegrpiyvl kfstggsnnp aiwidlgihs
181 rewitqatgv wfakkftedy gqdpstail dsmdifleiv tnpdgfaffh sqnrlwrktr
241 svtssslcvg vdanrnwdag fgkagasssp csetyhgkya nsevevksiv dfvkdhgnfk
301 aflsihsysq lllpygytt qsipdkteln qvaksaveal kslygtsyky gsiittiyqa
361 sggssidwsyn qgikysftfe lrdtgrygfl lpasqipta qetwlgvlti mehtltnly

```

SEQ ID NO:17

- 5 Carboxipeptidasa Y de levadura de panadería (*Saccharomyces cerevisiae*), 532 aa, Acceso: EDV11788. Producto de Sigma no. C3888.

```

1  mkaftsllog lglsttlaka islqrplgld kvllqaaek fglndldhl lkeldsnvld
61  awaqiehlpy nqvmstetst kpkfpeaikt kkdwdfvvkn daienyqlrv nkikdpkilg
121 idpntvqytg yldvededkh fffwtfesrn dpakdpvilw lngpgcssl tglffelfgps
181 sigpdlkpig npyswnsnat vifldqpvnv gfsysgssgv sntvaagkdv ynflelffdq
241 fpeyvknqgd fhiagesyag hyipvfasei lshkdrnfnl tsvlignglt dpltgynyee
301 pmacgeggeg svlpseecsa medslercldg liescydsqs vwscvpatiy cnaqlapyq
361 rtgrnvydir kdcegnlcy ptldiddyl nqdyvkeavg aevdhyescn fdinrnflfa
421 gdwmpyhta vtdllnqdlp ilvyagdkdf icnwlgknaw tdvlpwkyde efasqkvrnw
481 tasitdevag evksykhfty lrvfngghmv pfdvpenals mvnewihggf sl

```

Lista de referencias

1. Abrunhosa, L. and Venancio, A. (2007). Isolation and purification of an enzyme hydrolyzing ochratoxin A from *Aspergillus niger*. *Biotechnol. Lett.* 29: 1909-1914.
2. Abrunhosa, L., Paterson, R. R. M. and Venâncio, A. (2010). Biodegradation of Ochratoxin A for Food and Feed Decontamination. *Toxins*, 2: 1078-1099.
3. Fraser, J.A., Davis, M.A., and Hynes, M. J. (2001). The Formamidase Gene of *Aspergillus nidulans*: Regulation by Nitrogen Metabolite Repression and Transcriptional Interference by an Overlapping Upstream Gene. *Genetics*, 157: 19-131.
4. Jelinek, C. F., Pohland, A. E., and Wood, G. E. (1989). Worldwide Occurrence of Mycotoxins in Foods and Feeds - An Update. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists* 72: 223-230.
5. Li, S., Marquardt, R. R., Frohlich, A. A., Vitti, T. G., and Crow, G. (1997). Pharmacokinetics of ochratoxin A and its metabolites in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 145: 82-90.
6. Pitout, M. J. (1969). The hydrolysis of ochratoxin A by some proteolytic enzymes. *Biochem.Pharmacol.* 18: 485-491.
7. Stander, M. A., Bornscheuer, U. T., Henke, E., and Steyn, P. S. (2000). Screening of commercial hydrolases for the degradation of ochratoxin A. *J. Agric. Food Chem.* 48: 5736-5739.
8. Van der Merwe, K. J., Steyn, P. S., and Fourie, L. (1965). Mycotoxins. II. The constitution of ochratoxins A, B, and C, metabolites of *Aspergillus ochraceus* Wilh. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* 7083-7088.
9. WHO/FAO (1998). Food irradiation. A Technique for Preserving and Improving the Safety of Food. World Health Organization in collaboration with the Food and Agricultural Organization, Geneva.

10. Wang, H (2010). Increased production of aspartic proteases in filamentous fungal cells. Documento WO 2010014574 (A2).

Listado de secuencias

<110> Danisco A/S

5 <120> Aditivo

<130> P040272WO

<150> US 61/380280

<151> 06-09-2010

10 <150> EP10177410.7

<151> 17-09-2010

<160> 42

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

15 <211> 480

<212> PRT

<213> Aspergillus niger

<400> 1

Met Val Arg Arg Ile Ala Ser Ala Thr Pro Met Val Gln Ser Pro Met
1 5 10 15

Ser Pro Leu Gly Thr Thr Tyr Cys Val Arg Pro Asn Pro Val Ser Leu
20 25 30

Asn Leu Gln Arg Arg Pro Leu Val Ile Ala Ser Thr Asp Glu Ala Lys
35 40 45

Val Thr Ile Ile Tyr Ala Gly Leu Leu Ile Pro Gly Asp Gly Glu Pro
50 55 60

Leu Arg Asn Ala Ala Leu Val Ile Ser Asp Lys Ile Ile Ala Phe Val
65 70 75 80

Gly Ser Glu Ala Asp Ile Pro Lys Lys Tyr Leu Arg Ser Thr Gln Ser
85 90 95

Thr His Arg Val Pro Val Leu Met Pro Gly Leu Trp Asp Cys His Met
100 105 110

His Phe Gly Gly Asp Asp Asp Tyr Tyr Asn Asp Tyr Thr Ser Gly Leu
115 120 125

Ala Thr His Pro Ala Ser Ser Gly Ala Arg Leu Ala Arg Gly Cys Trp
130 135 140

Glu Ala Leu Gln Asn Gly Tyr Thr Ser Tyr Arg Asp Leu Ala Gly Tyr
145 150 155 160

Gly Cys Glu Val Ala Lys Ala Ile Asn Asp Gly Thr Ile Val Gly Pro
 165 170 175

Asn Val Tyr Ser Ser Gly Ala Ala Leu Ser Gln Thr Ala Gly His Gly
 180 185 190

Asp Ile Phe Ala Leu Pro Ala Gly Glu Val Leu Gly Ser Tyr Gly Val
 195 200 205

Met Asn Pro Arg Pro Gly Tyr Trp Gly Ala Gly Pro Leu Cys Ile Ala
 210 215 220

Asp Gly Val Glu Glu Val Arg Arg Ala Val Arg Leu Gln Ile Arg Arg
 225 230 235 240

Gly Ala Lys Val Ile Lys Val Met Ala Ser Gly Gly Val Met Ser Arg
 245 250 255

Asp Asp Asn Pro Asn Phe Ala Gln Phe Ser Pro Glu Glu Leu Lys Val
 260 265 270

Ile Val Glu Glu Ala Ala Arg Gln Asn Arg Ile Val Ser Ala His Val
 275 280 285

His Gly Lys Ala Gly Ile Met Ala Ala Ile Lys Ala Gly Cys Lys Ser
 290 295 300

Leu Glu His Val Ser Tyr Ala Asp Glu Glu Val Trp Glu Leu Met Lys
 305 310 315 320

Glu Lys Gly Ile Leu Tyr Val Ala Thr Arg Ser Val Ile Glu Ile Phe
 325 330 335

Leu Ala Ser Asn Gly Glu Gly Leu Val Lys Glu Ser Trp Ala Lys Leu
 340 345 350

Gln Ala Leu Ala Asp Ser His Leu Lys Ala Tyr Gln Gly Ala Ile Lys
 355 360 365

Ala Gly Val Thr Ile Ala Leu Gly Thr Asp Thr Ala Pro Gly Gly Pro
 370 375 380

Thr Ala Leu Glu Leu Gln Phe Ala Val Glu Arg Gly Gly Met Thr Pro
 385 390 395 400

Leu Glu Ala Ile Lys Ala Ala Thr Ala Asn Ala Pro Leu Ser Val Gly
 405 410 415

Pro Gln Ala Pro Leu Thr Gly Gln Leu Arg Glu Gly Tyr Glu Ala Asp

ES 2 664 178 T3

420

425

430

Val Ile Ala Leu Glu Glu Asn Pro Leu Glu Asp Ile Lys Val Phe Gln
435 440 445

Glu Pro Lys Ala Val Thr His Val Trp Lys Gly Gly Lys Leu Phe Lys
450 455 460

Gly Pro Gly Ile Gly Pro Trp Gly Glu Asp Ala Arg Asn Pro Phe Leu
465 470 475 480

<210> 2

<211> 1443

<212> ADN

5 <213> Aspergillus niger

<400> 2

ES 2 664 178 T3

```

atggtccgcc gaattgcttc agctacacct atggtgcaat cgcccatgtc gccattgggc      60
acaacatact gcgtcogtcc taatcctggt tcaactgaatc ttcaaagaag acctctcgtg      120
atcgcatcaa cagacgaggc caaggctact ataatatatg cgggactatt aatccctggc      180
gacggagaac ctctgcgcaa tgctgcccta gtcacagcg ataagatcat cgcgttcggt      240
ggatccgaag ccgacatccc taagaaatac ctccgggtcca cgcagtctac tcatcgtgtc      300
cccggtgctca tgcttggttt gtgggattgc cacatgcatt ttggcgggga tgacgattat      360
tacaacgatt atacatctgg tctggccact catccagcat catcaggtgc tcgactagcc      420
cgtgggttgct gggaagcatt gcagaatggg tatacatcct accgcgacct agccggatac      480
gggtgcgagg tcgcaaaggc gatcaatgat ggcactatcg ttggtccaaa cgtgtactcg      540
tctggcgctg cactcagtca gacagctgga cacggcgata tcttcgctct tccagcaggc      600
gaagtactgg ggagttatgg agtaatgaac ccacgccctg ggtactgggg ggacgggccc      660
ctatgtatcg ccgatggcgt agaggaggtc cgacgagcag tgagggtgca gatccgtcgc      720
ggtgcaaagg ttatcaaagt gatggcctct ggggggtgtca tgtcgcgaga cgataatccc      780
aactttgcac agttctctcc agaagaactg aagggtgatag tggaagaggc ggctcgacag      840
aaccggatcg tttctgcaca tgtgcatggc aaggcgggga ttatggctgc tatcaaagca      900
ggctgcaaga gtctggagca tgtgtcttat gctgacgagg aggtctggga gctcatgaaa      960
gagaagggaa ttttgtatgt ggccacacgc tcggttattg aaatctttct ggctagtaat     1020
ggagaggggt tgggtgaaaga gtcgtgggcc aagttgcagg cccttgccga ttcgcatttg     1080
aaagcttatc agggagctat taaggcgggt gttaccattg cgttgggaaac ggataccgcc     1140
cccggtggtc ctaccgcact tgagttgcag tttgccgtcg agagaggagg tatgacgccg     1200
ttggaggcca tcaaagccgc aactgcgaac gctcccctgt cagttggtcc acaagcaccg     1260
ttgacgggtc agcttcgcga ggggtatgag gcagatgtga ttgcgttgga ggagaatcca     1320

ttggaggaca tcaaagtctt tcaggagccg aaggcagtta ccacgtctg gaagggaggg     1380
aaactgttca aaggtccagg tattggtccg tggggagaag atgcacgtaa tccttttctg     1440
tag                                                                 1443

```

```

<210> 3
<211> 438
<212> PRT
5 <213> Aspergillus niger
<400> 3

```

ES 2 664 178 T3

Ser	Thr	Asp	Glu	Ala	Lys	Val	Thr	Ile	Ile	Tyr	Ala	Gly	Leu	Leu	Ile	1	5	10	15
Pro	Gly	Asp	Gly	Glu	Pro	Leu	Arg	Asn	Ala	Ala	Leu	Val	Ile	Ser	Asp	20	25	30	
Lys	Ile	Ile	Ala	Phe	Val	Gly	Ser	Glu	Ala	Asp	Ile	Pro	Lys	Lys	Tyr	35	40	45	
Leu	Arg	Ser	Thr	Gln	Ser	Thr	His	Arg	Val	Pro	Val	Leu	Met	Pro	Gly	50	55	60	
Leu	Trp	Asp	Cys	His	Met	His	Phe	Gly	Gly	Asp	Asp	Asp	Tyr	Tyr	Asn	65	70	75	80
Asp	Tyr	Thr	Ser	Gly	Leu	Ala	Thr	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Gly	Ala	Arg	85	90	95	
Leu	Ala	Arg	Gly	Cys	Trp	Glu	Ala	Leu	Gln	Asn	Gly	Tyr	Thr	Ser	Tyr	100	105	110	
Arg	Asp	Leu	Ala	Gly	Tyr	Gly	Cys	Glu	Val	Ala	Lys	Ala	Ile	Asn	Asp	115	120	125	
Gly	Thr	Ile	Val	Gly	Pro	Asn	Val	Tyr	Ser	Ser	Gly	Ala	Ala	Leu	Ser	130	135	140	
Gln	Thr	Ala	Gly	His	Gly	Asp	Ile	Phe	Ala	Leu	Pro	Ala	Gly	Glu	Val	145	150	155	160
Leu	Gly	Ser	Tyr	Gly	Val	Met	Asn	Pro	Arg	Pro	Gly	Tyr	Trp	Gly	Ala	165	170	175	
Gly	Pro	Leu	Cys	Ile	Ala	Asp	Gly	Val	Glu	Glu	Val	Arg	Arg	Ala	Val	180	185	190	
Arg	Leu	Gln	Ile	Arg	Arg	Gly	Ala	Lys	Val	Ile	Lys	Val	Met	Ala	Ser	195	200	205	

ES 2 664 178 T3

Gly Gly Val Met Ser Arg Asp Asp Asn Pro Asn Phe Ala Gln Phe Ser
 210 215 220
 Pro Glu Glu Leu Lys Val Ile Val Glu Glu Ala Ala Arg Gln Asn Arg
 225 230 235 240
 Ile Val Ser Ala His Val His Gly Lys Ala Gly Ile Met Ala Ala Ile
 245 250 255
 Lys Ala Gly Cys Lys Ser Leu Glu His Val Ser Tyr Ala Asp Glu Glu
 260 265 270
 Val Trp Glu Leu Met Lys Glu Lys Gly Ile Leu Tyr Val Ala Thr Arg
 275 280 285
 Ser Val Ile Glu Ile Phe Leu Ala Ser Asn Gly Glu Gly Leu Val Lys
 290 295 300
 Glu Ser Trp Ala Lys Leu Gln Ala Leu Ala Asp Ser His Leu Lys Ala
 305 310 315 320
 Tyr Gln Gly Ala Ile Lys Ala Gly Val Thr Ile Ala Leu Gly Thr Asp
 325 330 335
 Thr Ala Pro Gly Gly Pro Thr Ala Leu Glu Leu Gln Phe Ala Val Glu
 340 345 350
 Arg Gly Gly Met Thr Pro Leu Glu Ala Ile Lys Ala Ala Thr Ala Asn
 355 360 365
 Ala Pro Leu Ser Val Gly Pro Gln Ala Pro Leu Thr Gly Gln Leu Arg
 370 375 380
 Glu Gly Tyr Glu Ala Asp Val Ile Ala Leu Glu Glu Asn Pro Leu Glu
 385 390 395 400
 Asp Ile Lys Val Phe Gln Glu Pro Lys Ala Val Thr His Val Trp Lys
 405 410 415
 Gly Gly Lys Leu Phe Lys Gly Pro Gly Ile Gly Pro Trp Gly Glu Asp
 420 425 430
 Ala Arg Asn Pro Phe Leu
 435

<210> 4

<211> 486

<212> PRT

5 <213> Aspergillus niger

<400> 4

Met 1	Val	Arg	Arg	Ile 5	Ala	Ser	Ala	Thr	Pro 10	Met	Val	Gln	Ser	Pro 15	Met
Ser	Pro	Leu	Gly 20	Thr	Thr	Tyr	Cys	Val 25	Arg	Pro	Asn	Pro	Val 30	Ser	Leu
Asn	Leu	Gln 35	Arg	Arg	Pro	Leu	Val 40	Ile	Ala	Ser	Thr	Asp 45	Glu	Ala	Lys
Val	Thr 50	Ile	Ile	Tyr	Ala	Gly 55	Leu	Leu	Ile	Pro	Gly 60	Asp	Gly	Glu	Pro
Leu 65	Arg	Asn	Ala	Ala	Leu 70	Val	Ile	Ser	Asp	Lys 75	Ile	Ile	Ala	Phe	Val 80
Gly	Ser	Glu	Ala	Asp 85	Ile	Pro	Lys	Lys	Tyr 90	Leu	Arg	Ser	Thr	Gln 95	Ser
Thr	His	Arg	Val 100	Pro	Val	Leu	Met	Pro 105	Gly	Leu	Trp	Asp	Cys 110	His	Met
His	Phe	Gly 115	Gly	Asp	Asp	Asp	Tyr 120	Tyr	Asn	Asp	Tyr	Thr 125	Ser	Gly	Leu
Ala	Thr 130	His	Pro	Ala	Ser	Ser 135	Gly	Ala	Arg	Leu	Ala 140	Arg	Gly	Cys	Trp
Glu 145	Ala	Leu	Gln	Asn 150	Gly	Tyr	Thr	Ser	Tyr	Arg 155	Asp	Leu	Ala	Gly	Tyr 160
Gly	Cys	Glu	Val	Ala 165	Lys	Ala	Ile	Asn	Asp 170	Gly	Thr	Ile	Val	Gly 175	Pro
Asn	Val	Tyr 180	Ser	Ser	Gly	Ala	Ala 185	Leu	Ser	Gln	Thr	Ala	Gly 190	His	Gly
Asp	Ile	Phe 195	Ala	Leu	Pro	Ala	Gly 200	Glu	Val	Leu	Gly	Ser 205	Tyr	Gly	Val
Met 210	Asn	Pro	Arg	Pro	Gly	Tyr 215	Trp	Gly	Ala	Gly	Pro 220	Leu	Cys	Ile	Ala
Asp 225	Gly	Val	Glu	Glu	Val 230	Arg	Arg	Ala	Val	Arg 235	Leu	Gln	Ile	Arg	Arg 240
Gly	Ala	Lys	Val	Ile 245	Lys	Val	Met	Ala	Ser 250	Gly	Gly	Val	Met	Ser 255	Arg

ES 2 664 178 T3

Asp Asp Asn Pro Asn Phe Ala Gln Phe Ser Pro Glu Glu Leu Lys Val
 260 265 270
 Ile Val Glu Glu Ala Ala Arg Gln Asn Arg Ile Val Ser Ala His Val
 275 280 285
 His Gly Lys Ala Gly Ile Met Ala Ala Ile Lys Ala Gly Cys Lys Ser
 290 295 300
 Leu Glu His Val Ser Tyr Ala Asp Glu Glu Val Trp Glu Leu Met Lys
 305 310 315 320
 Glu Lys Gly Ile Leu Tyr Val Ala Thr Arg Ser Val Ile Glu Ile Phe
 325 330 335
 Leu Ala Ser Asn Gly Glu Gly Leu Val Lys Glu Ser Trp Ala Lys Leu
 340 345 350
 Gln Ala Leu Ala Asp Ser His Leu Lys Ala Tyr Gln Gly Ala Ile Lys
 355 360 365
 Ala Gly Val Thr Ile Ala Leu Gly Thr Asp Thr Ala Pro Gly Gly Pro
 370 375 380
 Thr Ala Leu Glu Leu Gln Phe Ala Val Glu Arg Gly Gly Met Thr Pro
 385 390 395 400
 Leu Glu Ala Ile Lys Ala Ala Thr Ala Asn Ala Pro Leu Ser Val Gly
 405 410 415
 Pro Gln Ala Pro Leu Thr Gly Gln Leu Arg Glu Gly Tyr Glu Ala Asp
 420 425 430
 Val Ile Ala Leu Glu Glu Asn Pro Leu Glu Asp Ile Lys Val Phe Gln
 435 440 445
 Glu Pro Lys Ala Val Thr His Val Trp Lys Gly Gly Lys Leu Phe Lys
 450 455 460
 Gly Pro Gly Ile Gly Pro Trp Gly Glu Asp Ala Arg Asn Pro Phe Leu
 465 470 475 480
 His His His His His His
 485

<210> 5
 <211> 420
 <212> PRT
 5 <213> Aspergillus niger
 <400> 5

ES 2 664 178 T3

Met	His	Arg	Pro	Leu	Thr	Asp	Ser	Thr	Phe	Tyr	Arg	Ile	Asn	Ala	Asp	1	5	10	15
Ile	Leu	Ile	Pro	Gly	Arg	Gly	Ala	Pro	Ile	Ala	Arg	Gly	Ala	Val	Val	20	25	30	
Trp	Lys	Ser	Lys	Thr	Ile	Leu	Tyr	Ser	Gly	Pro	Gln	His	Glu	Val	Pro	35	40	45	
Val	Glu	Tyr	Gln	Asp	Ala	Val	Thr	Thr	His	Val	Pro	Val	Ala	Met	Pro	50	55	60	
Gly	Met	Trp	Asp	Cys	His	Ile	His	Phe	Leu	Gly	Ala	Thr	Ala	Ala	Thr	65	70	75	80
Met	Asp	Ser	Ile	Val	Asn	Thr	Pro	Gln	Ala	Leu	Ala	Gly	Ala	Arg	Ser	85	90	95	
Val	Pro	Tyr	Leu	Tyr	Ala	Thr	Ile	Ile	Ala	Gly	Phe	Thr	Ser	Val	Arg	100	105	110	
Glu	Val	Gly	Gly	Tyr	Gly	Cys	Glu	Leu	Ala	Lys	Val	Ile	Asp	Glu	Gly	115	120	125	
Arg	Ile	Pro	Gly	Pro	Thr	Ile	Tyr	Gly	Ala	His	Ser	Ala	Ile	Ser	Met	130	135	140	
Thr	Ala	Gly	His	Gly	Asp	Val	His	Gly	Val	Asn	Pro	Glu	Gly	Leu	Arg	145	150	155	160
Asp	Leu	Cys	Thr	His	Gly	Leu	Pro	Leu	Thr	Ile	Ala	Asp	Gly	Val	Pro	165	170	175	
Glu	Cys	Leu	Gln	Ala	Val	Arg	Lys	Gln	Leu	Arg	His	Gly	Ala	Arg	Ile	180	185	190	
Ile	Lys	Val	Cys	Ala	Ser	Gly	Gly	Val	Val	Ser	Ala	Ile	Asp	Asp	Pro	195	200	205	
Gln	His	Gln	Glu	Phe	Ser	Phe	Glu	Glu	Leu	Lys	Ala	Ile	Val	Asp	Glu	210	215	220	
Ala	Ala	Arg	Ala	Arg	Arg	Val	Val	Ala	Ala	His	Cys	His	Gly	Lys	Ala	225	230	235	240
Gly	Ile	Met	Asn	Ala	Leu	Arg	Ala	Gly	Cys	Arg	Thr	Ile	Glu	His	Gly				

ES 2 664 178 T3

	245		250		255
Ser Tyr Leu Asp Glu Glu Ala Ile Asp Leu Met Leu Glu Lys Gly Ala	260		265		270
Met Leu Val Ala Thr Arg Ser Val Ile Glu Ser Gly Leu Ala Met Arg	275		280		285
Asp Leu Phe Thr Pro Gly Ser Tyr Gln Lys Leu Leu Glu Val Ala Asp	290		295		300
Thr His Lys Arg Ala Tyr Glu Leu Ala Val Arg Arg Gly Val Pro Ile	305		310		315
Ala Leu Gly Thr Asp Gln Phe Ile Ser Ser Asp Asn Pro Ala Leu Gly	325		330		335
Tyr Gly Arg Asn Gly Lys Glu Leu Val Tyr Ala Val Ala Ala Gly Met	340		345		350
Thr Pro Leu Ala Ala Ile Glu Ala Ala Thr Ala Asn Gly Pro Leu Thr	355		360		365
Leu Gly Asp Gln Ala Pro Lys Ser Gly Gln Leu Arg Glu Gly Phe Asp	370		375		380
Ala Asp Ile Ile Ala Leu Thr Ala Asn Pro Leu Glu Asn Ile Ile Val	385		390		395
Val Ser Asp Pro Lys Asn Val Thr His Val Trp Arg Tyr Gly Lys Leu	405		410		415
Val Lys Ser Asn	420				
<210> 6					
<211> 419					
<212> PRT					
5 <213> Aspergillus flavus					
<400> 6					
Met His Arg Met Leu Thr Asp Asp Arg Leu Tyr Arg Val Asp Ala Asp	1	5	10	15	
Leu Leu Ile Pro Gly Lys Gly Asp Pro Ile Pro His Gly Ala Val Val	20	25	30		
Trp Gln Cys Lys Thr Ile Arg Tyr Ala Gly Pro Arg Ser Glu Val Pro	35	40	45		

ES 2 664 178 T3

Ala	Glu	Phe	Gln	Gly	Ala	Thr	Thr	Thr	His	Val	Pro	Val	Val	Met	Pro
50						55					60				
Gly	Met	Trp	Asp	Cys	His	Ile	His	Phe	Leu	Gly	Ala	Thr	Ala	Ala	Thr
65					70					75					80
Met	Asn	Ala	Ile	Val	Asp	Thr	Pro	Gln	Ala	Leu	Ala	Gly	Ala	Arg	Ser
				85					90					95	
Val	Pro	Asp	Leu	His	Ala	Thr	Val	Met	Ala	Gly	Phe	Thr	Ser	Val	Arg
			100					105					110		
Glu	Val	Gly	Gly	Tyr	Gly	Cys	Asp	Leu	Ala	Lys	Ala	Val	Gly	Glu	Gly
		115					120					125			
Arg	Ile	Pro	Gly	Pro	Asn	Ile	Tyr	Ser	Ser	His	Ser	Ala	Ile	Ser	Met
	130					135					140				
Thr	Ala	Gly	His	Gly	Asp	Val	His	Gly	Val	His	Arg	Asp	Ser	Leu	Leu
145					150					155					160
Asp	Leu	Cys	Ala	His	Gly	Leu	Pro	Leu	Thr	Ile	Ala	Asp	Gly	Val	Pro
				165					170					175	
Glu	Cys	Leu	Leu	Ala	Val	Arg	Lys	Gln	Leu	Arg	Arg	Gly	Ala	Thr	Val
			180					185					190		
Ile	Lys	Val	Cys	Ala	Ser	Gly	Gly	Val	Val	Ser	Ala	Ile	Asp	Asp	Pro
		195					200					205			
Gln	His	Gln	Glu	Phe	Ser	Phe	Glu	Glu	Leu	Lys	Ala	Ile	Val	Asp	Glu
	210					215					220				
Ala	Ala	Arg	Ala	Arg	Arg	Val	Val	Ala	Ala	His	Cys	His	Gly	Lys	Ala
225					230					235					240
Gly	Ile	Met	Asn	Ala	Leu	Arg	Ala	Gly	Cys	Arg	Thr	Ile	Glu	His	Gly
				245					250					255	
Ser	Phe	Leu	Asp	Glu	Glu	Ala	Val	Glu	Leu	Met	Lys	Glu	Lys	Gly	Ala
			260					265					270		
Ile	Leu	Val	Ala	Thr	Arg	Ser	Val	Ile	Glu	Ser	Gly	Leu	Ala	Met	Lys
		275					280					285			
Asp	Leu	Phe	Thr	Pro	Ser	Ser	Tyr	Gln	Lys	Leu	Leu	Glu	Val	Ala	Asp
	290					295					300				

ES 2 664 178 T3

Ala His Arg Lys Ala Tyr Gln Leu Ala Ile Ser Arg Gly Val Thr Ile
305 310 315 320

Ala Leu Gly Thr Asp Gln Phe Ile Ser Ser Asp Asn Pro Met Ile Gly
325 330 335

Tyr Gly Arg Asn Gly His Glu Val Arg Tyr Ala Val Asp Ala Gly Leu
340 345 350

Thr Pro Leu Ala Ala Ile Glu Ala Ala Thr Ala Asn Gly Pro Leu Thr
355 360 365

Leu Gly Tyr Gln Ala Pro Gln Ser Gly Gln Leu Lys Glu Gly Tyr Asp
370 375 380

Ala Asp Ile Ile Ala Val Arg Glu Asn Pro Leu Glu Asn Val Ala Val
385 390 395 400

Leu Ser Asn Ser Lys Asn Val Thr His Val Trp Arg Gly Gly Met Leu
405 410 415

Ile Lys Ser

<210> 7

<211> 405

<212> PRT

5 <213> Talaromyces stipitatus

<400> 7

Met Arg Val Arg Leu Lys Ala Ser Ile Leu Ile Pro Gly Arg Gly Glu
1 5 10 15

Pro Ile Glu Asn Gly Ala Leu Ile Ile Asp Gly Pro Lys Ile Ala Trp
20 25 30

Val Gly Gln Gln Ser Ala Ile Pro Thr Lys Tyr Gln Asp Val Asp Phe
35 40 45

Glu Tyr Leu Pro Val Leu Met Pro Gly Leu Trp Asp Cys His Thr His
50 55 60

Phe Met Gly Leu Ser Asp Glu Ser Asp Thr Met Gln Ala Val Phe Gly
65 70 75 80

Ser Ala Ala Leu Ala Gly Ala Ile Ala Ala Lys Glu Leu Glu Thr Ala
85 90 95

Leu Met Ala Gly Phe Thr Thr Ile Arg Glu Val Gly Gly Val Ala Gly
100 105 110

ES 2 664 178 T3

Glu Ile Tyr Pro Ala Ile Lys Asn Gly Thr Ile Val Gly Pro Asn Val
 115 120 125
 Tyr Ser Ser Ile Gly Val Leu Gly Ile Thr Gly Gly His Ser Asp Val
 130 135 140
 His Asn Val Pro Ile Glu Ala Val Ile Ala Lys Arg Asn Glu Gly Thr
 145 150 155 160
 Phe Val Val Cys Asp Gly Val Ser Asp Cys Ile Lys Thr Val Arg Met
 165 170 175
 Met Val Arg Arg Gly Ala Thr Leu Ile Lys Ile Cys Ala Thr Gly Gly
 180 185 190
 Val Gly Ser Leu Leu Asp Asp Pro Glu Asp Ala Gln Phe Ser Pro Glu
 195 200 205
 Glu Ile Lys Ala Ile Val Asp Glu Ala Ala Arg Ser Lys Arg Ile Val
 210 215 220
 Ala Ala His Cys His Gly Lys Glu Gly Ile Met Asn Ala Leu His Ala
 225 230 235 240
 Gly Val His Thr Ile Glu His Gly Ser Tyr Leu Asp Glu Glu Val Ala
 245 250 255
 Ala Leu Met Lys Glu Lys Lys Ala Leu Phe Val Ser Thr Arg Leu Ile
 260 265 270
 Ile Glu Glu Gly Leu Lys Asn Pro Lys Leu Trp Pro Pro Ser Ser Tyr
 275 280 285
 Arg Lys Leu Thr Lys Ile Ser Glu Ala His Lys Lys Ala Tyr Ala Leu
 290 295 300
 Ala Val Lys Ser Gly Val Lys Ile Val Leu Gly Thr Asp Trp Thr Ala
 305 310 315 320
 Gly Glu Asn Gly Lys Glu Leu Ala Tyr Ala Val Glu Ala Gly Met Ser
 325 330 335
 Pro Leu Glu Ala Ile Glu Ala Ser Thr Ala Arg Cys Pro Glu Thr Leu
 340 345 350
 Gly Ser His Phe Ala Pro Leu Ser Gly Gln Leu Lys Glu Gly Tyr Gly
 355 360 365

ES 2 664 178 T3

Ala Asp Val Ile Ala Val Ala Ser Asn Pro Leu Asp Asp Ile Lys Val
370 375 380

Leu Gly Glu Pro Lys Asn Ile Thr His Val Trp Lys Gly Gly Lys Leu
385 390 395 400

Tyr Lys Gly Thr Leu
405

<210> 8

<211> 440

<212> PRT

5 <213> Neurospora crassa

<400> 8

Met Gln Ile Lys Val Thr Leu Pro Asn Asp Thr Ile Asn Arg Asp Ser
1 5 10 15

Val Asp Asp Arg Ala Ser Tyr His Gly Ile Leu Ala Asp Val Leu Ile
20 25 30

Pro Gly Arg Gly Glu Pro Leu Lys Asn Gly Ala Leu Val Val Lys Asp
35 40 45

Ser Val Ile Glu Trp Val Gly Pro Ser Asp Glu Ile Pro Ser Glu Tyr
50 55 60

Ser Ser Ile Arg Val Ser Arg Val Pro Val Leu Met Pro Gly Met Trp
65 70 75 80

Asp Val His Thr His Tyr Glu Gly Val Gly Val Ala Gln Gly Ile Arg
85 90 95

Glu Ser Met Lys Pro Phe Leu Pro Gly Thr Ala Thr Leu Ile Gly Ala
100 105 110

Val Ile Val Asp Asp Met Arg Arg Thr Leu Met Ala Gly Phe Thr Ser
115 120 125

Ile Arg Glu Leu Gly Gly Tyr Ala Gly Asp Val Ala Pro Ala Ile Asp
130 135 140

Met Gly Ala Ile Val Gly Pro His Val Tyr Ala Ala Met Ser Leu Leu
145 150 155 160

Ser Ile Thr Gly Gly His Gly Asp Leu His Asp Val Pro Leu Arg Thr
165 170 175

Val Leu Asp Ala Cys Ala Asn Gly Ser Ser Ser Cys Phe Leu Cys Asp

ES 2 664 178 T3

180					185					190					
Gly	Val	Asp	Gly	Cys	Ile	Asn	Ala	Val	Arg	Gln	Gln	Ile	Arg	Arg	Gly
		195					200					205			
Ala	Lys	Val	Ile	Lys	Val	Cys	Ser	Thr	Gly	Gly	Val	Leu	Ser	Leu	Asn
	210					215					220				
Asp	Gln	Pro	Glu	Asp	Thr	Gln	Phe	Ser	Ala	Glu	Glu	Leu	Arg	Ala	Ile
225					230					235					240
Val	Gln	Glu	Ala	Lys	Arg	Ser	Ser	Arg	Val	Val	Ala	Ala	His	Ala	His
				245					250					255	
Gly	Lys	Pro	Gly	Ile	Met	Ala	Ala	Leu	Asp	Ala	Gly	Val	Lys	Ser	Ile
			260					265					270		
Glu	His	Gly	Ser	Phe	Leu	Asp	Glu	Glu	Val	Ala	Ala	Lys	Met	Lys	Glu
		275					280					285			
Lys	Asp	Ala	Ile	Leu	Val	Pro	Thr	Arg	His	Val	Val	Glu	Gly	Met	Ala
	290					295					300				
Ala	Asn	Asn	Asp	Asp	Leu	Asp	Pro	Arg	Gln	Arg	Ala	Lys	Leu	Glu	Arg
305					310					315					320
Thr	Met	Gln	Leu	Ser	Arg	Asp	Ser	Ile	Lys	Leu	Ala	His	Arg	Met	Gly
				325					330					335	
Val	Lys	Ile	Ala	Leu	Gly	Thr	Asp	Thr	Phe	Arg	Ser	Asp	Lys	Asn	His
			340					345					350		
Ala	Val	Ala	His	Gly	Lys	Asn	Ala	Met	Glu	Leu	Arg	Tyr	Ala	Ile	Glu
		355					360					365			
Ala	Gly	Met	Thr	Pro	Leu	Gln	Ala	Ile	Glu	Met	Ala	Thr	Ala	Thr	Pro
	370					375					380				
Pro	Glu	Thr	Leu	Gly	Pro	Gln	Ala	Arg	Lys	Ser	Gly	Gln	Leu	Lys	Ala
385					390					395					400
Gly	Tyr	Asp	Ala	Asp	Leu	Ile	Ala	Ile	Ser	Ser	Asn	Pro	Leu	Glu	Asp
				405					410					415	
Ile	Glu	Ile	Leu	Ile	Asp	Pro	Asp	Asn	Ile	Thr	His	Val	Trp	Lys	Gly
			420					425					430		
Gly	Val	Leu	Phe	Lys	Cys	Pro	Gln								
		435					440								

ES 2 664 178 T3

<210> 9
 <211> 413
 <212> PRT
 <213> Streptomyces roseosporus

5 <400> 9

```

Met Glu His Arg Ile Asp Ala Asp Leu Leu Ile Pro Gly Ala Gly Glu
1          5          10          15

Pro Thr Val Asn Gly Ser Val Val His Ala Asp Gly Arg Ile Arg Phe
          20          25          30

Ala Gly Pro Thr Ala Glu Leu Pro Arg Glu His Arg Ala Leu Glu Pro
          35          40          45

Thr Arg Val Ala Thr Leu Leu Pro Gly Leu Trp Asp Cys His Val His
          50          55          60

Phe Ala Gly Ile Arg Gly Arg Val Ser Thr Glu Glu Leu Met Leu Thr
65          70          75          80

Pro Glu Thr Leu Ala Val Val Arg Ser Val Lys Asp Ala Glu Thr Ala
          85          90          95

Leu Arg Ala Gly Phe Thr Ser Val Arg Asp Met Gly Gly His Gly Cys
          100          105          110

Val Leu Ala Glu Ala Val Arg Glu Gly Thr Phe Thr Gly Pro Asn Ile
          115          120          125

Tyr Ser Ala Asn Gln Val Ile Gly Gln Thr Gly Gly His Ser Asp Ala
          130          135          140

His Arg Leu Pro Tyr Arg Trp Val Thr Asp Pro Cys Arg Ser Gly Gly
          145          150          155          160

Thr Leu Arg Ile Ala Asp Gly Val Asp Glu Cys Val Arg Ala Val Arg
          165          170          175

Leu Gln Leu Arg Ala Gly Ala Glu Leu Ile Lys Ile Cys Thr Ser Gly
          180          185          190

Gly Val Leu Ser Glu Val Asp Asn Pro Val His Gln Gln Tyr Arg Ser
          195          200          205

Glu Glu Leu Asn Ala Ile Val Thr Glu Ala Ala Arg Ala Asp Arg Val
          210          215          220
  
```

ES 2 664 178 T3

Val Ala Ala His Cys His Gly Arg Ala Gly Ile Leu Ala Ala Ile Asp
225 230 235 240

Ala Gly Cys His Thr Val Glu His Gly Thr Glu Ile Asp Glu Arg Thr
245 250 255

Ala Asp Leu Met Ala Glu Arg Gly Met Thr Leu Val Pro Thr Arg Thr
260 265 270

Ile Tyr Glu Ala Phe Arg Gln Asp Val Ala Ala Leu Pro Pro Ala Trp
275 280 285

Arg Asp Arg Phe Ala Leu Met Ala Glu Arg His Leu Thr Ala Ile Gly
290 295 300

Ile Ala His Arg Ala Gly Val Thr Ile Ala Leu Gly Thr Asp Leu Gly
305 310 315 320

Thr Ser Asp Arg Gly Gly Pro Leu Ser Trp Gly Gly His Gly Ser Glu
325 330 335

Phe Ala His Leu Val Ser Ala Gly Leu Ser Pro Leu Glu Ala Ile Lys
340 345 350

Ala Ala Thr Ala His Gly Pro Gly Thr Leu Gly Pro Arg Ala Pro Arg
355 360 365

Ser Gly Arg Leu Glu Ala Gly Tyr Asp Ala Asp Leu Leu Ala Val Asp
370 375 380

Gly Asn Pro Leu Ala Asp Ile Thr Val Leu Ala Asp Pro Asp Arg Ile
385 390 395 400

Thr Arg Val Trp Lys Ser Gly Glu Pro Val Pro Ser Gly
405 410

<210> 10

<211> 407

<212> PRT

5 <213> Thermotoga lettingae

<400> 10

Glu Ser Ala Val Phe Ile Glu Gly Ala Arg Ile Leu Ala Val Glu Lys
1 5 10 15

Ile Lys Arg Ser Gln Ile Pro Ser Gly Phe Thr Gln Ile Asp Leu Gln
20 25 30

Gly Arg Tyr Leu Met Pro Gly Leu Ile Asp Ala His Leu His Leu Ala
35 40 45

ES 2 664 178 T3

Gly 50	Met	Arg	Ser	Gly	Asp 55	Met	Val	Lys	Glu	His 60	Leu	Leu	Thr	Pro	Tyr
Glu 65	Thr	Leu	Val	Ala	Arg 70	Thr	Val	Thr	Asp	Leu 75	Lys	Ser	Leu	Ile	Glu 80
Ala	Gly	Phe	Thr	Thr 85	Val	Val	Asp	Ala	Gly 90	Gly	Ser	Ile	Ala	Ile 95	Asn
Leu	Lys	Lys	Ala 100	Ile	Gln	Glu	Gly	Thr 105	Ile	Ala	Gly	Pro	Arg 110	Ile	Val
Ala	Ala	Gly 115	His	Ser	Leu	Ser	Gln 120	Thr	Phe	Gly	His 125	Gly	Asp	Glu	His
Phe	Leu	Pro	Ile	Asp	Tyr	Val 135	Asp	Pro	Arg	Thr	Ser 140	Lys	Phe	Lys	Gly
Gly 145	Phe	Gly	Ser	Leu	Ile 150	Cys	Asp	Gly	Val	Ala 155	Glu	Cys	Ile	Lys	Ala 160
Ala	Arg	Tyr	Ala	Leu 165	Arg	Cys	Gly	Ala	Asp 170	Phe	Ile	Lys	Ile	Met 175	Ala
Thr	Gly	Gly	Val 180	Leu	Ser	Glu	Arg	Asp 185	Arg	Pro	Glu	Tyr	Thr 190	Gln	Phe
Thr	Val	Glu 195	Glu	Ile	Lys	Ala	Ile 200	Val	Glu	Glu	Ala	Asn 205	His	Ala	Arg
Lys	Phe 210	Val	His	Ala	His	Ala 215	Gln	Gly	Lys	Asp	Gly 220	Ile	Met	Asn	Ala
Leu 225	Leu	Gly	Gly	Val	Lys 230	Val	Ile	Ala	His	Ala 235	Ile	Tyr	Ile	Asp	Asp 240
Glu	Ser	Cys	Lys	Leu 245	Ala	Lys	Glu	Lys	Asn 250	Ala	Ile	Ile	Val	Pro 255	Thr
Leu	Ser	Ile	Val 260	Glu	His	Leu	Ile	Ile 265	His	Gly	Lys	Gln	Ile 270	Gly	Ala
Pro	Glu	Trp 275	Gly	Leu	Arg	Lys	Ser 280	Glu	Glu	Val	Tyr	Lys 285	Ile	His	Val
Glu	Asn 290	Ile	Lys	Lys	Ala	Tyr 295	Glu	His	Gly	Val	Lys 300	Ile	Ala	Ala	Gly

ES 2 664 178 T3

Thr Asp Phe Ile Gly Gly Thr Lys Ala Phe Lys His Gly Glu Asn Ala
305 310 315 320

Leu Glu Ile Leu Leu Leu Val Asp Lys Ile Gly Met Lys Pro Glu Gln
325 330 335

Ala Leu Leu Ser Ala Thr Lys Val Ala Ala Glu Ala Ala Gly Leu Ser
340 345 350

Gln Leu Val Gly Ser Ile Asp Lys Gly Lys Leu Ala Asp Leu Leu Ile
355 360 365

Val Glu Asp Asn Pro Leu Ser Asn Val Lys Ile Leu Met Asp His Ser
370 375 380

Lys Ile Ser Ala Val Phe Lys Glu Gly Ile Leu Phe Lys Asp Lys Ile
385 390 395 400

Gly Leu Glu Lys Tyr Phe Asn
405

<210> 11

<211> 408

<212> PRT

5 <213> Salinispora arenicola

<400> 11

Met Ile Glu Cys Ile Glu Ala Asp Gln Leu Ile Pro Gly Arg Gly Glu
1 5 10 15

Pro Val Ala Asn Ala Val Val Val Leu Glu Asp Ala Thr Ile Arg Tyr
20 25 30

Ala Gly Pro Ala Glu His Ala Pro Lys Val Ala Glu Ala Arg Arg Ser
35 40 45

Arg Ala His Thr Val Leu Pro Gly Leu Trp Asp Ser His Val His Phe
50 55 60

Met Gly Leu Arg Ser Ala Asp Val Gly Ile Leu Pro Gln Glu Pro Val
65 70 75 80

Ala Leu Arg Ala Ala Arg Thr Val Ala Asp Leu Arg Ala Ala Leu Asp
85 90 95

Ala Gly Phe Thr Ser Val Arg Glu Val Gly Gly Leu Gly Leu Asp Leu
100 105 110

Ala Arg Ala Val Glu Glu Gly Thr Ala Val Gly Pro Ser Val Tyr Ala

ES 2 664 178 T3

115	120	125
Ala Gly Cys Ala Leu Ser Thr Thr Gly Gly His Gly Asp Leu His Ser		
130	135	140
Tyr Pro Leu Ala Trp Met Glu Glu Phe Ala Arg His Gly Gly Glu Leu		
145	150	155
Arg Leu Ala Asp Gly Glu Ala Glu Cys Val Arg Ala Val Arg Glu Gln		
	165	170
Leu Arg Arg Asn Ala Lys Val Ile Lys Val Tyr Ala Ser Gly Gly Val		
	180	185
Leu Ser Glu Val Asp His Pro Ile His Arg Gln Phe Thr Asp Arg Glu		
	195	200
Leu Arg Ala Ile Val Glu Val Ala Gly Leu Ala Asp Arg Val Val Ala		
	210	215
Ala His Cys His Gly Lys Pro Gly Met Met Ala Ala Ile Glu Ala Gly		
225	230	235
Val Arg Thr Ile Glu His Gly Thr Tyr Leu Asp Glu Glu Val Ala Ala		
	245	250
Ala Met Arg Glu Thr Gly Ala Ile Leu Val Thr Thr Arg Thr Ile Met		
	260	265
Gln Glu Leu Ile Asp Ser Arg Ala Leu Pro Pro Tyr Ala Leu Arg Lys		
	275	280
Leu Glu Ser Ile Val Asp Arg His Ala Glu Ala Ile Val Ile Ala Arg		
	295	300
Glu Ser Gly Val Arg Ile Ala Ala Gly Thr Asp Val Ala Leu Thr Gly		
305	310	315
Ala Glu Leu Pro Asp Ser Trp Gly Arg Asn Gly Arg Glu Leu Pro Leu		
	325	330
Leu Ala Glu Ile Gly Phe Ser Pro Leu Glu Val Ile Glu Ala Ala Thr		
	340	345
Ala Ala Ala Pro Ala Thr Leu Gly Pro Gln Ala Pro Arg Ser Gly Gln		
	355	360
Leu Val Glu Gly Tyr Asp Ala Asp Val Ile Thr Leu Asp Ala Asp Pro		
	370	375
		380

ES 2 664 178 T3

Leu Ala Asp Ile Gly Val Leu Ala Lys Pro Ala His Ile Thr Gly Val
385 390 395 400

Trp Lys Ala Gly Cys Arg Val Ala
405

<210> 12
<211> 480
<212> PRT
5 <213> Aspergillus niger

<400> 12

Met His Leu Pro Gln Arg Leu Val Thr Ala Ala Cys Leu Cys Ala Ser
1 5 10 15

Ala Thr Ala Phe Ile Pro Tyr Thr Ile Lys Leu Asp Thr Ser Asp Asp
20 25 30

Ile Ser Ala Arg Asp Ser Leu Ala Arg Arg Phe Leu Pro Val Pro Asn
35 40 45

Pro Ser Asp Ala Leu Ala Asp Asp Ser Thr Ser Ser Ala Ser Asp Glu
50 55 60

Ser Leu Ser Leu Asn Ile Lys Arg Ile Pro Val Arg Arg Asp Asn Asp
65 70 75 80

Phe Lys Ile Val Val Ala Glu Thr Pro Ser Trp Ser Asn Thr Ala Ala
85 90 95

Leu Asp Gln Asp Gly Ser Asp Ile Ser Tyr Ile Ser Val Val Asn Ile
100 105 110

Gly Ser Asp Glu Lys Ser Met Tyr Met Leu Leu Asp Thr Gly Gly Ser
115 120 125

Asp Thr Trp Val Phe Gly Ser Asn Cys Thr Ser Thr Pro Cys Thr Met
130 135 140

His Asn Thr Phe Gly Ser Asp Asp Ser Ser Thr Leu Glu Met Thr Ser
145 150 155 160

Glu Glu Trp Ser Val Gly Tyr Gly Thr Gly Ser Val Ser Gly Leu Leu
165 170 175

Gly Lys Asp Lys Leu Thr Ile Ala Asn Val Thr Val Arg Met Thr Phe
180 185 190

ES 2 664 178 T3

Gly	Leu	Ala	Ser	Asn	Ala	Ser	Asp	Asn	Phe	Glu	Ser	Tyr	Pro	Met	Asp
		195					200					205			
Gly	Ile	Leu	Gly	Leu	Gly	Arg	Thr	Asn	Asp	Ser	Ser	Tyr	Asp	Asn	Pro
	210					215					220				
Thr	Phe	Met	Asp	Ala	Val	Ala	Glu	Ser	Asn	Val	Phe	Lys	Ser	Asn	Ile
225					230					235					240
Val	Gly	Phe	Ala	Leu	Ser	Arg	Ser	Pro	Ala	Lys	Asp	Gly	Thr	Val	Ser
				245					250					255	
Phe	Gly	Thr	Thr	Asp	Lys	Asp	Lys	Tyr	Thr	Gly	Asp	Ile	Thr	Tyr	Thr
			260					265					270		
Asp	Thr	Val	Gly	Ser	Asp	Ser	Tyr	Trp	Arg	Ile	Pro	Val	Asp	Asp	Val
		275					280					285			
Tyr	Val	Gly	Gly	Thr	Ser	Cys	Asp	Phe	Ser	Asn	Lys	Ser	Ala	Ile	Ile
	290					295					300				
Asp	Thr	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ala	Met	Leu	Pro	Ser	Ser	Asp	Ser	Lys	Thr
305					310					315					320
Leu	His	Ser	Leu	Ile	Pro	Gly	Ala	Lys	Ser	Ser	Gly	Ser	Tyr	His	Ile
				325					330					335	
Ile	Pro	Cys	Asn	Thr	Thr	Thr	Lys	Leu	Gln	Val	Ala	Phe	Ser	Gly	Val
			340					345					350		
Asn	Tyr	Thr	Ile	Ser	Pro	Lys	Asp	Tyr	Val	Gly	Ala	Thr	Ser	Gly	Ser
		355					360					365			
Gly	Cys	Val	Ser	Asn	Ile	Ile	Ser	Tyr	Asp	Leu	Phe	Gly	Asp	Asp	Ile
	370					375					380				
Trp	Leu	Leu	Gly	Asp	Thr	Phe	Leu	Lys	Asn	Val	Tyr	Ala	Val	Phe	Asp
385					390					395					400
Tyr	Asp	Glu	Leu	Arg	Val	Gly	Phe	Ala	Glu	Arg	Ser	Ser	Asn	Thr	Thr
				405					410					415	
Ser	Ala	Ser	Asn	Ser	Thr	Ser	Ser	Gly	Thr	Ser	Ser	Thr	Ser	Gly	Ser
			420					425					430		
Thr	Thr	Thr	Gly	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Thr	Ser	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser
		435					440					445			
Ser	Ser	Ser	Asp	Ala	Glu	Ser	Gly	Ser	Ser	Met	Thr	Ile	Pro	Ala	Pro

ES 2 664 178 T3

450

455

460

Gln Tyr Phe Phe Ser Ala Leu Ala Ile Ala Ser Phe Met Leu Trp Leu
465 470 475 480

<210> 13

<211> 472

<212> PRT

5 <213> Glomerella graminicola

<400> 13

Met Gly Gly Ser Phe Arg Pro Asn Tyr Ala Asp Gly Pro Glu Pro Pro
1 5 10 15

Phe Ser Pro Thr Lys Lys Thr Thr Leu Val Ile Ile Lys Thr Ser Leu
20 25 30

Leu Ile Pro Gly Asp Gly Glu Pro Leu Lys Asp Gly Ala Leu Val Ile
35 40 45

Ser Ser Lys Val Ile Ala Trp Val Gly Pro Gln Ser Ser Leu Pro Ser
50 55 60

Glu Tyr Ala Asp Ser Pro His Arg Ser Tyr Thr Val Pro Tyr Leu Met
65 70 75 80

Pro Gly Leu Trp Asp Cys His Ala His Phe Gly Gly Glu Ser Pro Asn
85 90 95

Asp Asp Gly Gly Asn Asp Pro Tyr Gln Val Phe Ile Thr Glu His Pro
100 105 110

Ala Ala Ser Gly Ala Arg Leu Thr Arg Gly Cys Trp Leu Ala Leu Gln
115 120 125

Arg Gly Tyr Thr Ser Leu Arg Asp Val Ala Gly Leu Gly Cys Glu Val
130 135 140

Ser Arg Ala Ile Glu Asp Gly Ser Ile Val Gly Pro Asn Val Tyr Ser
145 150 155 160

Ser Gly Ser Gly Leu Ser Gln Leu Ala Gly His Gly Asp Ile Phe Ser
165 170 175

Leu Pro Ala Gly Asp Val Leu Leu Asn Leu Gly Val Ser Gln Ile Thr
180 185 190

Pro Gly His Phe Gly Thr His Ala Thr Met Ile Val Asp Gly Val Asp
195 200 205

Glu 210	Cys	Arg	Arg	Ala	Val	Arg 215	Leu	Gln	Ile	Arg	Arg 220	Gly	Ala	Lys	Cys
Ile 225	Lys	Val	Met	Ala	Ser 230	Gly	Gly	Val	Met	Ser 235	Arg	Asp	Asp	Asn	Pro 240
Asn	Tyr	Ala	Gln	Phe 245	Ser	Ala	Ala	Glu	Leu 250	Glu	Thr	Ile	Val	Glu 255	Glu
Ala	Thr	Arg	Gln 260	Asn	Arg	Val	Val	Ala 265	Ala	His	Val	His	Gly 270	Lys	Ala
Gly	Ile	Leu 275	Ala	Ala	Ile	Asn	Ala 280	Gly	Val	Thr	Thr	Leu 285	Glu	His	Ala
Ser	Phe 290	Ala	Asp	Arg	Glu	Cys 295	Ile	Asp	Leu	Ile	Lys 300	Glu	Lys	Gly	Ile
Val 305	Tyr	Ile	Ala	Thr	Arg 310	Ile	Val	Val	His	Leu 315	Leu	Leu	Ser	Thr	Gly 320
Gly	Lys	Gly	Leu 325	Pro	Pro	Thr	Val	Trp	Glu 330	Lys	Ala	Lys	Leu	Val 335	Ala
Lys	Asn	His 340	Met	Thr	Ala	Tyr	Lys	Met 345	Ala	Ile	Glu	Ser	Gly 350	Val	Gln
Ile	Ala 355	Leu	Gly	Thr	Asp	Thr	Gly 360	Pro	Gly	Tyr	Asn	Met 365	Ala	Thr	Glu
Leu 370	Glu	Cys	Ala	Val	Glu	Ala 375	Gly	Met	Ser	Asn	Leu 380	Glu	Ala	Ile	Lys
Ala 385	Ala	Thr	Ala	Asn 390	Gly	Pro	Leu	Ser	Val	Gly 395	Gly	Gln	Ala	Pro	Lys 400
Thr	Gly	Gln	Leu	Lys 405	Val	Gly	Tyr	Glu	Ala 410	Asp	Val	Ile	Gly	Leu 415	Leu
Gln	Asn	Pro	Val 420	Glu	Asp	Val	Lys	Val 425	Leu	Gln	Lys	Val	Asp 430	Asn	Val
Gly	Trp	Val 435	Trp	Lys	Gly	Gly	Lys 440	Leu	Phe	Lys	Gly	Pro 445	Gly	Val	Gly
Pro 450	Trp	Gly	Glu	Glu	Pro	Gly 455	Val	Trp	Glu	Asp	Ile 460	Thr	Gly	Val	Ser

Arg Leu Arg Cys Thr Thr Gly Tyr
465 470

<210> 14
<211> 485
<212> PRT

5 <213> Metarhizium anisopliae

<400> 14

Met Thr Arg Arg Val Ile Pro His Ser Glu Ser Ala Glu Ser Val Asp
1 5 10 15

Asp Ala Gln His Val Ser Gly Arg Ile Tyr Ser Thr Gly Phe Gly Ile
20 25 30

Ala Val Arg Thr Gly Gln Pro Gln Ser Gln Asp Asp Ala Glu Thr
35 40 45

Gly Val Lys Lys Val Phe Tyr Thr Ile Val Met Thr Lys Leu Leu Ile
50 55 60

Pro Gly Asp Gly Glu Pro Ile Lys Asp Ala Ala Leu Val Val Lys Asn
65 70 75 80

Lys Ile Ile Asp Trp Val Gly Arg Gln Ala Asp Leu Pro Asn Glu Tyr
85 90 95

Thr Glu Lys Pro His Lys Leu His Asn Val Pro Tyr Leu Met Pro Gly
100 105 110

Leu Trp Asp Cys His Val His Phe Ala Gly Ser Asn Gly Glu Arg Glu
115 120 125

Ala Glu Glu Gly Ser Thr Gly Leu Ser Phe Leu Ala Asp His Pro Thr
130 135 140

Thr Ala Gly Ala Arg Leu Ala Arg Gly Cys Trp Asp Ala Ile Gln Arg
145 150 155 160

Gly Tyr Thr Ser Met Arg Asp Leu Ala Gly Phe Gly Cys Glu Ile Ser
165 170 175

Lys Ala Ile Glu Asp Gly Val Ile Ile Gly Pro Asn Ile Tyr Ser Ala
180 185 190

Gly Ala Cys Leu Ser Gln Leu Ala Gly His Gly Asp Val Phe Ala Leu
195 200 205

Pro Ala Gly Asp Ala Leu Leu Asn Leu Gly Leu Ala Ser Val Lys Ala
210 215 220

ES 2 664 178 T3

Gly Gln Phe Gly Ala Gly Met Ser Cys Leu Val Asp Gly Val Asp Glu
 225 230 235 240
 Cys Arg Arg Gly Val Arg Leu Gln Ile Arg Arg Gly Ala Lys Cys Ile
 245 250 255
 Lys Val Met Ala Ser Gly Gly Val Leu Ser Arg Asp Asp Asn Pro Leu
 260 265 270
 Tyr Ala Gln Phe Ser Arg Glu Glu Leu Asp Thr Ile Val Ser Glu Ala
 275 280 285
 Lys Arg Met Glu Arg Thr Val Ala Ala His Val His Gly Lys Pro Gly
 290 295 300
 Ile Leu Gln Ala Val Glu Ala Gly Val Thr Ser Val Glu His Val Ser
 305 310 315 320
 Phe Ala Asp Gln Glu Cys Ile Asp Leu Ile Lys Asp Arg Gly Thr Ile
 325 330 335
 Phe Val Gly Thr Arg Thr Ile Val Asn Leu Leu Leu Asp Ser Lys Gly
 340 345 350
 Glu Gly Met Pro Lys Lys Met Trp Glu Lys Ala Lys Leu Val Gly Thr
 355 360 365
 His Ser Leu Glu Gly Tyr Lys Lys Ala Ile Lys Ala Gly Cys Thr Ile
 370 375 380
 Ala Leu Gly Thr Asp Thr Glu Pro Gly Phe Asn Met Ala Ile Glu Leu
 385 390 395 400
 Gln Tyr Ala Val Glu Ala Gly Met Ser Ser Leu Glu Ala Ile Lys Ala
 405 410 415
 Ala Thr Ala Asn Gly Pro Leu Thr Val Ala Gly Gln Ala Pro Leu Thr
 420 425 430
 Gly Gln Leu Lys Ala Gly Tyr Glu Ala Asp Met Ile Gly Val Cys Asp
 435 440 445
 Asn Pro Val Glu Asp Val Lys Val Leu Gln Lys Lys Ser Asn Ile Gly
 450 455 460
 Trp Val Trp Lys Gly Gly Lys Leu Phe Lys Gly Pro Gly Ile Gly Pro
 465 470 475 480

Trp Gly Glu Glu Leu
485

<210> 15
<211> 419
<212> PRT

5 <213> *Aspergillus oryzae*

<400> 15

Met His Arg Met Leu Thr Asp Asp Arg Leu Tyr Arg Val Asp Ala Asp
1 5 10 15

Leu Leu Ile Pro Gly Lys Gly Asp Pro Ile Pro His Gly Ala Val Val
20 25 30

Trp Gln Cys Lys Thr Ile Arg Tyr Ala Gly Pro Arg Ser Gly Val Pro
35 40 45

Thr Glu Phe Gln Gly Ala Thr Thr Thr His Val Pro Val Val Met Pro
50 55 60

Gly Met Trp Asp Cys His Ile His Phe Leu Gly Ala Thr Ala Ala Thr
65 70 75 80

Met Asn Ala Ile Val Asp Thr Pro Gln Ala Leu Ala Gly Ala Arg Ser
85 90 95

Val Pro Asp Leu His Ala Thr Val Met Ala Gly Phe Thr Ser Val Arg
100 105 110

Glu Val Gly Gly Tyr Gly Cys Asp Leu Ala Lys Ala Val Gly Glu Gly
115 120 125

Arg Ile Pro Gly Pro Asn Ile Tyr Ser Ser His Ser Ala Ile Ser Met
130 135 140

Thr Ala Gly His Gly Asp Val His Gly Val His Arg Asp Ser Leu Leu
145 150 155 160

Asp Leu Cys Ala His Gly Leu Pro Leu Thr Ile Ala Asp Gly Val Pro
165 170 175

Glu Cys Leu Leu Ala Val Arg Lys Gln Leu Arg Arg Gly Ala Lys Val
180 185 190

Ile Lys Val Cys Ala Ser Gly Gly Val Val Ser Ala Ile Asp Asp Pro
195 200 205

Gln His Gln Glu Phe Ser Phe Glu Glu Leu Lys Ala Ile Val Asp Glu

ES 2 664 178 T3

210	215	220
Ala Ala Arg Ala Arg Arg Val Val Ala Ala His Cys His Gly Lys Ala		
225	230	235 240
Gly Ile Met Asn Ala Leu Arg Ala Gly Cys Arg Thr Ile Glu His Gly		
	245	250 255
Ser Phe Leu Asp Glu Glu Ala Val Gly Leu Met Lys Glu Lys Gly Ala		
	260	265 270
Ile Leu Val Ala Thr Arg Ser Val Ile Glu Ser Gly Leu Ala Met Lys		
	275	280 285
Asp Leu Phe Thr Pro Ser Ser Tyr Gln Lys Leu Leu Ala Val Ala Asp		
	290	295 300
Ala His Arg Lys Ala Tyr Gln Leu Ala Ile Ser Arg Gly Val Thr Ile		
	310	315 320
Ala Leu Gly Thr Asp Gln Phe Ile Ser Ser Asp Asn Pro Met Ile Gly		
	325	330 335
Tyr Gly Arg Asn Gly His Glu Val Arg Tyr Ala Val Asp Ala Gly Leu		
	340	345 350
Thr Pro Leu Ala Ala Ile Glu Ala Ala Thr Ala Asn Gly Pro Leu Thr		
	355	360 365
Leu Gly Tyr Gln Ala Pro Gln Ser Gly Gln Leu Lys Glu Gly Tyr Asp		
	370	375 380
Ala Asp Ile Ile Ala Val Arg Glu Asn Pro Leu Glu Asn Val Ala Val		
	385	390 395 400
Leu Ser Asn Ser Lys Asn Val Thr His Val Trp Arg Gly Gly Met Leu		
	405	410 415

Ile Lys Ser

<210> 16
 <211> 419
 <212> PRT
 <213> Bos taurus

5

<400> 16

Met Gln Gly Leu Leu Ile Leu Ser Val Leu Leu Gly Ala Ala Leu Gly
1 5 10 15

ES 2 664 178 T3

Lys Glu Asp Phe Val Gly His Gln Val Leu Arg Ile Thr Ala Ala Asp
 20 25 30
 Glu Ala Glu Val Gln Thr Val Lys Glu Leu Glu Asp Leu Glu His Leu
 35 40 45
 Gln Leu Asp Phe Trp Arg Gly Pro Gly Gln Pro Gly Ser Pro Ile Asp
 50 55 60
 Val Arg Val Pro Phe Pro Ser Leu Gln Ala Val Lys Val Phe Leu Glu
 65 70 75 80
 Ala His Gly Ile Arg Tyr Arg Ile Met Ile Glu Asp Val Gln Ser Leu
 85 90 95
 Leu Asp Glu Glu Gln Glu Gln Met Phe Ala Ser Gln Ser Arg Ala Arg
 100 105 110
 Ser Thr Asn Thr Phe Asn Tyr Ala Thr Tyr His Thr Leu Asp Glu Ile
 115 120 125
 Tyr Asp Phe Met Asp Leu Leu Val Ala Glu His Pro Gln Leu Val Ser
 130 135 140
 Lys Leu Gln Ile Gly Arg Ser Tyr Glu Gly Arg Pro Ile Tyr Val Leu
 145 150 155 160
 Lys Phe Ser Thr Gly Gly Ser Asn Arg Pro Ala Ile Trp Ile Asp Leu
 165 170 175
 Gly Ile His Ser Arg Glu Trp Ile Thr Gln Ala Thr Gly Val Trp Phe
 180 185 190
 Ala Lys Lys Phe Thr Glu Asp Tyr Gly Gln Asp Pro Ser Phe Thr Ala
 195 200 205
 Ile Leu Asp Ser Met Asp Ile Phe Leu Glu Ile Val Thr Asn Pro Asp
 210 215 220
 Gly Phe Ala Phe Thr His Ser Gln Asn Arg Leu Trp Arg Lys Thr Arg
 225 230 235 240
 Ser Val Thr Ser Ser Ser Leu Cys Val Gly Val Asp Ala Asn Arg Asn
 245 250 255
 Trp Asp Ala Gly Phe Gly Lys Ala Gly Ala Ser Ser Ser Pro Cys Ser
 260 265 270

ES 2 664 178 T3

Glu Thr Tyr His Gly Lys Tyr Ala Asn Ser Glu Val Glu Val Lys Ser
275 280 285

Ile Val Asp Phe Val Lys Asp His Gly Asn Phe Lys Ala Phe Leu Ser
290 295 300

Ile His Ser Tyr Ser Gln Leu Leu Leu Tyr Pro Tyr Gly Tyr Thr Thr
305 310 315 320

Gln Ser Ile Pro Asp Lys Thr Glu Leu Asn Gln Val Ala Lys Ser Ala
325 330 335

Val Glu Ala Leu Lys Ser Leu Tyr Gly Thr Ser Tyr Lys Tyr Gly Ser
340 345 350

Ile Ile Thr Thr Ile Tyr Gln Ala Ser Gly Gly Ser Ile Asp Trp Ser
355 360 365

Tyr Asn Gln Gly Ile Lys Tyr Ser Phe Thr Phe Glu Leu Arg Asp Thr
370 375 380

Gly Arg Tyr Gly Phe Leu Leu Pro Ala Ser Gln Ile Ile Pro Thr Ala
385 390 395 400

Gln Glu Thr Trp Leu Gly Val Leu Thr Ile Met Glu His Thr Leu Asn
405 410 415

Asn Leu Tyr

<210> 17

<211> 532

<212> PRT

5 <213> *Saccharomyces cerevisiae*

<400> 17

Met Lys Ala Phe Thr Ser Leu Leu Cys Gly Leu Gly Leu Ser Thr Thr
1 5 10 15

Leu Ala Lys Ala Ile Ser Leu Gln Arg Pro Leu Gly Leu Asp Lys Asp
20 25 30

Val Leu Leu Gln Ala Ala Glu Lys Phe Gly Leu Asn Leu Asp Leu Asp
35 40 45

His Leu Leu Lys Glu Leu Asp Ser Asn Val Leu Asp Ala Trp Ala Gln
50 55 60

Ile Glu His Leu Tyr Pro Asn Gln Val Met Ser Leu Glu Thr Ser Thr
65 70 75 80

ES 2 664 178 T3

Lys Pro Lys Phe Pro Glu Ala Ile Lys Thr Lys Lys Asp Trp Asp Phe
 85 90 95
 Val Val Lys Asn Asp Ala Ile Glu Asn Tyr Gln Leu Arg Val Asn Lys
 100 105 110
 Ile Lys Asp Pro Lys Ile Leu Gly Ile Asp Pro Asn Val Thr Gln Tyr
 115 120 125
 Thr Gly Tyr Leu Asp Val Glu Asp Glu Asp Lys His Phe Phe Phe Trp
 130 135 140
 Thr Phe Glu Ser Arg Asn Asp Pro Ala Lys Asp Pro Val Ile Leu Trp
 145 150 155 160
 Leu Asn Gly Gly Pro Gly Cys Ser Ser Leu Thr Gly Leu Phe Phe Glu
 165 170 175
 Leu Gly Pro Ser Ser Ile Gly Pro Asp Leu Lys Pro Ile Gly Asn Pro
 180 185 190
 Tyr Ser Trp Asn Ser Asn Ala Thr Val Ile Phe Leu Asp Gln Pro Val
 195 200 205
 Asn Val Gly Phe Ser Tyr Ser Gly Ser Ser Gly Val Ser Asn Thr Val
 210 215 220
 Ala Ala Gly Lys Asp Val Tyr Asn Phe Leu Glu Leu Phe Phe Asp Gln
 225 230 235 240
 Phe Pro Glu Tyr Val Asn Lys Gly Gln Asp Phe His Ile Ala Gly Glu
 245 250 255
 Ser Tyr Ala Gly His Tyr Ile Pro Val Phe Ala Ser Glu Ile Leu Ser
 260 265 270
 His Lys Asp Arg Asn Phe Asn Leu Thr Ser Val Leu Ile Gly Asn Gly
 275 280 285
 Leu Thr Asp Pro Leu Thr Gln Tyr Asn Tyr Tyr Glu Pro Met Ala Cys
 290 295 300
 Gly Glu Gly Gly Glu Pro Ser Val Leu Pro Ser Glu Glu Cys Ser Ala
 305 310 315 320
 Met Glu Asp Ser Leu Glu Arg Cys Leu Gly Leu Ile Glu Ser Cys Tyr
 325 330 335

ES 2 664 178 T3

Asp Ser Gln Ser Val Trp Ser Cys Val Pro Ala Thr Ile Tyr Cys Asn
340 345 350

Asn Ala Gln Leu Ala Pro Tyr Gln Arg Thr Gly Arg Asn Val Tyr Asp
355 360 365

Ile Arg Lys Asp Cys Glu Gly Gly Asn Leu Cys Tyr Pro Thr Leu Gln
370 375 380

Asp Ile Asp Asp Tyr Leu Asn Gln Asp Tyr Val Lys Glu Ala Val Gly
385 390 395 400

Ala Glu Val Asp His Tyr Glu Ser Cys Asn Phe Asp Ile Asn Arg Asn
405 410 415

Phe Leu Phe Ala Gly Asp Trp Met Lys Pro Tyr His Thr Ala Val Thr
420 425 430

Asp Leu Leu Asn Gln Asp Leu Pro Ile Leu Val Tyr Ala Gly Asp Lys
435 440 445

Asp Phe Ile Cys Asn Trp Leu Gly Asn Lys Ala Trp Thr Asp Val Leu
450 455 460

Pro Trp Lys Tyr Asp Glu Glu Phe Ala Ser Gln Lys Val Arg Asn Trp
465 470 475 480

Thr Ala Ser Ile Thr Asp Glu Val Ala Gly Glu Val Lys Ser Tyr Lys
485 490 495

His Phe Thr Tyr Leu Arg Val Phe Asn Gly Gly His Met Val Pro Phe
500 505 510

Asp Val Pro Glu Asn Ala Leu Ser Met Val Asn Glu Trp Ile His Gly
515 520 525

Gly Phe Ser Leu
530

<210> 18

<211> 13

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Motivos de secuencia de aminoácidos

<220>

<221> característica_nueva

10 <222> (1)..(1)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

<220>
 <221> característica_nueva
 <222> (4)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

5

<220>
 <221> característica_nueva
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

10

<220>
 <221> característica_nueva
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

15

<220>
 <221> característica_nueva
 <222> (11)..(12)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

<400> 18

Xaa Pro Gly Xaa Xaa Asp Xaa His Xaa His Xaa Xaa Gly
1 5 10

20

<210> 19
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Motivos de secuencia de aminoácidos

25

<220>
 <221> característica_nueva
 <222> (2)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

<400> 19

Gly Xaa Xaa Xaa Gly Pro
1 5

30

<210> 20
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 <223> Motivos de secuencia de aminoácidos

<220>
 <221> característica_nueva
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

40

<400> 20

Gly His Xaa Asp
1

45

<210> 21
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Motivos de secuencia de aminoácidos

<220>
 <221> característica_nueva
 <222> (3)..(5)
 5 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

<220>
 <221> característica_nueva
 <222> (7)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

10 <220>
 <221> característica_nueva
 <222> (12)..(14)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

15 <220>
 <221> característica_nueva
 <222> (16)..(17)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

20 <220>
 <221> característica_nueva
 <222> (19)..(20)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

<400> 21

Asp Gly Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Xaa Xaa Arg Xaa
 1 5 10 15

Xaa Ala Xaa Xaa Ile Lys
 20

25 <210> 22
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Motivos de secuencia de aminoácidos

30 <220>
 <221> característica_nueva
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

35 <220>
 <221> característica_nueva
 <222> (6)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

40 <220>
 <221> característica_nueva
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

<400> 22

Gly Gly Val Xaa Ser Xaa Xaa Asp Xaa Pro
 1 5 10

45 <210> 23
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Motivos de secuencia de aminoácidos

<220>
 <221> característica_nueva
 5 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

<220>
 <221> característica_nueva
 10 <222> (5)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

<220>
 <221> característica_nueva
 <222> (8)..(9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

15 <400> 23

Val Xaa Ala His Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Gly
1 5 10

<210> 24
 <211> 6
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Motivos de secuencia de aminoácidos

<220>
 <221> característica_nueva
 25 <222> (2)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

<400> 24

His Xaa Xaa Xaa Xaa Asp
1 5

<210> 25
 30 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Motivos de secuencia de aminoácidos

35 <220>
 <221> característica_nueva
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

<220>
 40 <221> característica_nueva
 <222> (5)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

<400> 25

Gly Val Xaa Ile Xaa Xaa Gly Thr Asp
1 5

45 <210> 26
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Motivos de secuencia de aminoácidos

 <220>
 <221> Característica_nueva
 5 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser Leu o Met

 <220>
 <221> Característica_nueva
 <222> (4)..(4)
 10 <223> Xaa puede ser Leu o Met

 <220>
 <221> Característica_nueva
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser Trp o Ile

 15 <220>
 <221> Característica_nueva
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser Cys, Val, Ser o Ala

 <220>
 20 <221> característica_nueva
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

 <220>
 <221> Característica_nueva
 25 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa puede ser Phe, Tyr o Leu

 <220>
 <221> característica_nueva
 <222> (12)..(12)
 30 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

 <400> 26

Xaa Pro Gly Xaa Xaa Asp Xaa His Xaa His Xaa Xaa Gly
1 5 10

 <210> 27
 <211> 27
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Cebador

 <400> 27

 40 ggagatctat catgtccgc cgaattg 27

 <210> 28
 <211> 46
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> Cebador

 <400> 28

 aatctagact agtgaaggat atggatgatgc agaaaaggat tacgtg 46

 <210> 29
 50 <211> 7

<212> PRT
 <213> Aspergillus niger
 <400> 29
 Glu Ala Leu Gln Asn Gly Tyr
 1 5
 5 <210> 30
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Aspergillus niger
 <400> 30
 Ala Leu Pro Ala Gly Glu Val Leu Gly Ser Tyr
 10 1 5 10
 <210> 31
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Aspergillus niger
 15 <400> 31
 Gly Ala Gly Pro Leu
 1 5
 <210> 32
 <211> 8
 <212> PRT
 20 <213> Aspergillus niger
 <400> 32
 Ser Val Gly Pro Gln Ala Pro Leu
 1 5
 <210> 33
 <211> 9
 25 <212> PRT
 <213> Aspergillus niger
 <400> 33
 Ser Thr Asp Glu Ala Lys Val Thr Ile
 1 5
 <210> 34
 30 <211> 60
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador
 35 <400> 34
 gggacaagtt tgtacaaaaa agcaggctca ccatgcaccg gatgctcaca gacgacagac 60
 <210> 35
 <211> 71
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador
 <400> 35

	accactttgt acaagaaagc tgggtctagt ggtggtggtg gtggtgtgat ttaatcagca	60
	tgccgccacg c	71
	<210> 36	
	<211> 6	
	<212> PRT	
5	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivos de secuencia de aminoácidos	
	<220>	
	<221> Característica_nueva	
10	<222> (2)..(2)	
	<223> Xaa puede ser Thr, Ala, Ser, Val o Arg	
	<220>	
	<221> Característica_nueva	
	<222> (3)..(3)	
15	<223> Xaa puede ser Ile, Phe o Ala	
	<220>	
	<221> característica_nueva	
	<222> (4)..(4)	
	<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural	
20	<400> 36	
	Gly Xaa Xaa Xaa Gly Pro	
	1 5	
	<210> 37	
	<211> 4	
	<212> PRT	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivos de secuencia de aminoácidos	
	<220>	
	<221> MISC_FEATURE	
30	<222> (3)..(3)	
	<223> Xaa can be Gly or Ser	
	<400> 37	
	Gly His Xaa Asp	
	1	
	<210> 38	
35	<211> 22	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Motivos de secuencia de aminoácidos	
40	<220>	
	<221> Característica_nueva	
	<222> (3)..(3)	
	<223> Xaa puede ser Val o Glu	
	<220>	
45	<221> característica_nueva	
	<222> (4)..(4)	
	<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural	

	<220>	
	<221>	Característica_nueva
	<222>	(5)..(5)
	<223>	Xaa puede ser Glu, Asp o Gly
5	<220>	
	<221>	característica_nueva
	<222>	(7)..(8)
	<223>	Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
10	<220>	
	<221>	Característica_nueva
	<222>	(9)..(9)
	<223>	Xaa puede ser Ala, Gly o Thr
15	<220>	
	<221>	Característica_nueva
	<222>	(10)..(10)
	<223>	Xaa puede ser Val o Ala
20	<220>	
	<221>	característica_nueva
	<222>	(12)..(12)
	<223>	Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
25	<220>	
	<221>	Característica_nueva
	<222>	(14)..(14)
	<223>	Xaa puede ser Leu, Ile, o Val
30	<220>	
	<221>	Característica_nueva
	<222>	(16)..(16)
	<223>	Xaa puede ser Arg, His o Cys
35	<220>	
	<221>	Característica_nueva
	<222>	(17)..(17)
	<223>	Xaa puede ser Gly o Asn
40	<220>	
	<221>	Característica_nueva
	<222>	(19)..(19)
	<223>	Xaa puede ser Lys, Arg, Thr, Glu o Asp
45	<220>	
	<221>	característica_nueva
	<222>	(20)..(20)
	<223>	Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
	<400>	38
	Asp	Gly Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Xaa Xaa Arg Xaa
	1	5 10 15
	Xaa Ala Xaa Xaa Ile Lys	
		20
	<210>	39
	<211>	10
	<212>	PRT
50	<213>	Secuencia artificial

<220>
 <223> Motivos de secuencia de aminoácidos

 <220>
 <221> Característica_nueva
 5 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser Leu, Met, Val o Gly

 <220>
 <221> característica_nueva
 <222> (6)..(7)
 10 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

 <220>
 <221> característica_nueva
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

 15 <400> 39

 Gly Gly Val Xaa Ser Xaa Xaa Asp Xaa Pro
 1 5 10

 <210> 40
 <211> 10
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Motivos de secuencia de aminoácidos

 <220>
 <221> Característica_nueva
 25 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser Ala, Ser o His

 <220>
 <221> Característica_nueva
 <222> (5)..(5)
 30 <223> Xaa puede ser Cys, Val o Ala

 <220>
 <221> Característica_nueva
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser His o Gln

 35 <220>
 <221> Característica_nueva
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa puede ser Lys o Arg

 <220>
 <221> característica_nueva
 <222> (9)..(9)
 40 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

 <400> 40

 Val Xaa Ala His Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Gly
 1 5 10

 45 <210> 41
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 50 <223> Motivos de secuencia de aminoácidos

<220>
 <221> Característica_nueva
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser Gly, Val o Ala

5

<220>
 <221> Característica_nueva
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser Ser, Thr o Ile

10

<220>
 <221> Característica_nueva
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser Tyr, Phe o Glu

15

<220>
 <221> Característica_nueva
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser Leu, Ala o Ile

<400> 41

His Xaa Xaa Xaa Xaa Asp
1 5

20

<210> 42
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Motivos de secuencia de aminoácidos

25

<220>
 <221> característica_nueva
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

30

<220>
 <221> Característica_nueva
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser Ala o Val

35

<220>
 <221> Característica_nueva
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser Leu o Ala

<400> 42

Gly Val Xaa Ile Xaa Xaa Gly Thr Asp
1 5

40

REIVINDICACIONES

1. Una enzima amidasa aislada capaz de degradar la ocratoxina, que comprende una secuencia polipeptídica que tiene la secuencia de una cualquiera de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, o SEQ ID NOs: 5-11, 13, 14 ó 15, o una secuencia que tiene al menos un 70% de identidad con una cualquiera de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NOs: 5-11, 13, 14 ó 15; o un polipéptido que es producido por la expresión de un polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 2 o una secuencia que tiene al menos un 70% de identidad con la misma, o un polinucleótido que difiere de SEQ ID NO: 2 debido a la degeneración del código genético; o una secuencia que se hibrida en condiciones rigurosas con el complemento de SEQ ID NO: 2 o una secuencia que tiene al menos un 70% de identidad con la misma.
2. La amidasa según la reivindicación 1, en la que la ocratoxina es la ocratoxina A.
3. La amidasa según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la amidasa tiene una estructura de barril Tim que incluye un sitio activo que comprende 6 restos de histidina, 1 residuo de lisina y 1 residuo de ácido aspártico, en donde los residuos de aminoácidos en el sitio activo corresponden a las posiciones H111, H113, H191, K246, H287, H289, H307 y D378 de SEQ ID NO: 1 cuando se comparan la estructura terciaria de la amidasa y la SEQ ID NO: 1.
4. La amidasa según cualquier reivindicación precedente, en la que la enzima amidasa comprende una secuencia polipeptídica que tiene la secuencia de una cualquiera de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NOs: 5-11, 13, 14 ó 15, o una secuencia que tiene al menos un 75%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% de identidad con una cualquiera de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, o SEQ ID NOs: 5-11, 13, 14 ó 15, o un polipéptido que se produce por la expresión de un polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 2 o una secuencia que tiene al menos el 75%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% de identidad con la misma, o un polinucleótido que difiere de SEQ ID NO: 2 debido a la degeneración del código genético; o una secuencia que se hibrida en condiciones rigurosas con el complemento de la SEQ ID NO: 2 o una secuencia que tiene al menos un 75%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% de identidad con la misma.
5. La amidasa de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que la amidasa hidroliza aproximadamente al menos 100, al menos 200, al menos 300, al menos de 400 a 900 nanomoles de ocratoxina A por minuto y mg de proteína a pH 7,0 y 40°C.
6. Un alimento o aditivo alimentario que comprende una enzima amidasa capaz de degradar la ocratoxina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
7. El alimento o aditivo alimentario según la reivindicación 6, que comprende además al menos un vehículo fisiológicamente aceptable, opcionalmente seleccionado de al menos uno de maltodextrina, piedra caliza (carbonato de calcio), ciclodextrina, trigo, salvado de trigo o de un componente de trigo, de arroz o salvado de arroz, sacarosa, almidón, Na₂SO₄, talco y PVA y mezclas de los mismos.
8. El alimento o aditivo alimentario según una cualquiera de las reivindicaciones 6 ó 7, en el que el aditivo para alimentación comprende una o más enzimas adicionales, preferiblemente en las que la(s) otra(s) enzima(s) adicional(es) se seleccionan del grupo que consiste en aquellas implicadas en la degradación de proteínas que incluye carboxipeptidasas, preferiblemente carboxipeptidasa A, carboxipeptidasa Y, proteasas de ácido aspártico de A. niger de PEPaA, PEPaB, PEPaC y PEPaD, elastasa, amino peptidasas, pepsina o proteasas tipo pepsina, tripsina o tipo tripsina y proteasas bacterianas incluyendo subtilisina y sus variantes, y de las que participan en el metabolismo del almidón, degradación de la fibra, metabolismo de los lípidos, proteínas o enzimas implicadas en el metabolismo del glucógeno, amilasas, arabinasas, arabinofuranosidasas, catalasas, celulasas, quitinasas, quimosina, cutinasa, desoxirribonucleasas, epimerasas, esterasas, galactosidasas, glucanasas, glucano lisasas, endo-glucanasas, glucoamilasas, oxidasas de glucosa, glucosidasas, incluyendo β-glucosidasa, glucuronidasas, hemicelulasas, hexosa oxidasas, hidrolasas, invertasas, isomerasas, enzimas lipolíticas, lacasas, liasas, manosidasas, oxidasas, oxidorreductasas, pectato liasas, pectina acetilo esterasas, pectina despolimerasas, pectina metilo esterasas, enzimas pectinolíticas, peroxidadas, fenoloxidasas, fitasas, poligalacturonasas, proteasas, ramno-galacturonasas, ribonucleasas, taumatina, transferasas, proteínas de transporte, transglutaminasas, xilanasas, hexosa oxidasa (D-hexosa: O₂-oxidorreductasa, EC 1.1.3.5), fosfatasas ácidas y/u otras o combinaciones de las mismas.
9. Un alimento o material alimenticio que comprende el aditivo alimenticio de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8.
10. Un alimento o material alimenticio que comprende el alimento o material alimenticio de la reivindicación 9.
11. El producto alimenticio según la reivindicación 10, que comprende uno o más materiales de alimentación seleccionados del grupo que comprende a) cereales, tales como granos pequeños (por ejemplo, trigo, cebada, centeno, avena y combinaciones de los mismos) y/o granos grandes como maíz o sorgo; b) subproductos de cereales, tales como harina de gluten de maíz, solubles de granos secos de destilería (DDGS), salvado de trigo, triturrados de trigo, cortes de trigo, salvado de arroz, cáscaras de arroz, cáscaras de avena, semilla de palma, y pulpa de cítricos; c) ensilaje; d) proteína obtenida de fuentes tales como soja, girasol, maní, altramuz, guisantes, habas,

algodón, canola, harina de pescado, proteína de plasma seco, harina de carne y huesos, proteína de patata, suero de leche, copra, sésamo; e) aceites y grasas obtenidos de fuentes vegetales y animales; f) minerales y vitaminas.

12. El Producto alimenticio según la reivindicación 10, en el que dicho producto alimenticio comprende un cereal, por ejemplo maíz, trigo, cebada, sorgo, un producto de cereal, por ejemplo papillas, fideos, pan o pasteles, café, cacao, vino, cerveza, legumbres, especias, frutos secos, zumo de uva, leche, productos lácteos, por ejemplo, queso, carne o productos cárnicos.

13. Un método de preparación de un alimento o producto alimenticio según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12 que comprende añadir a un alimento o material de alimentación un alimento o aditivo de alimentación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8.

14. Un método para preparar un alimento o aditivo alimenticio de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 que comprende mezclar la amidasa con al menos un vehículo fisiológicamente aceptable.

15. Una composición que comprende un material contaminado con ocratoxina y una enzima amidasa que degrada la ocratoxina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

16. La composición según la reivindicación 15 que comprende una o más enzimas adicionales, preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste en aquellas implicadas en la degradación de proteínas que incluyen carboxipeptidasas, preferiblemente la carboxipeptidasa A, carboxipeptidasa Y, A. proteasas de ácido aspártico de A. niger, preferiblemente PEPAa, PEPAb, PEPAc y PEPAd, elastasa, amino peptidasas, pepsina o proteasas tipo pepsina, tripsina o tipo tripsina y proteasas bacterianas incluyendo subtilisina y sus variantes, y las de aquellas involucradas en el metabolismo del almidón, degradación de fibras, metabolismo lipídico, proteínas o enzimas implicadas en el metabolismo del glucógeno, amilasas, arabinasas, arabinofuranosidasas, catalasas, celulasas, quitinasas, quimosina, cutinasa, desoxirribonucleasas, epimerasas, esterasas, galactosidasas, glucanasas, glucano lisasas, endoglucanasas, glucoamilasas, glucosa oxidasas, glucosidasas, incluidas β glucosidasa, glucuronidasas, hemicelulasas, hexosa oxidasas, hidrolasas, invertasas, isomerasas, enzimas lipolíticas, lacasas, liasas, manosidasas, oxidasas, oxidoreductasas, pectato liasas, pectina acetil esterasas, pectinas depolimerasas, pectina metil esterasas, enzimas pectinolíticas, peroxidasas, fenoloxidasas, fitasas, poligalacturonasas, proteasas, ramnogalacturonasas, ribonucleasas, taumatina, transferasas, proteínas de transporte, transglutaminasas, xilanasas, hexosa oxidasa (D-hexosa: O_2 -oxidoreductasa, EC 1.1.3.5) fosfatasas ácidas y/u otras o combinaciones de las mismas, y opcionalmente además que comprenden al menos una de una enzima desintoxicante seleccionada del grupo que consiste en una enzima degradadora de micotoxinas, por ejemplo aflatoxin detoxizma, zearalenona esterasas, zearalenona lactonasas, fumonisin carboxilesterasas, fumonisin aminotransferasas, aminopoliol amina oxidasas, deoxinivalenol expoxido hidrolasas, un microorganismo degradante de micotoxinas, por ejemplo, Bacillus subtilis, o un absorbente (es decir, aglutinantes de micotoxina) que incluyen al menos un polímero, por ejemplo, paredes de células microbianas o un material inorgánico tal como bentonita.

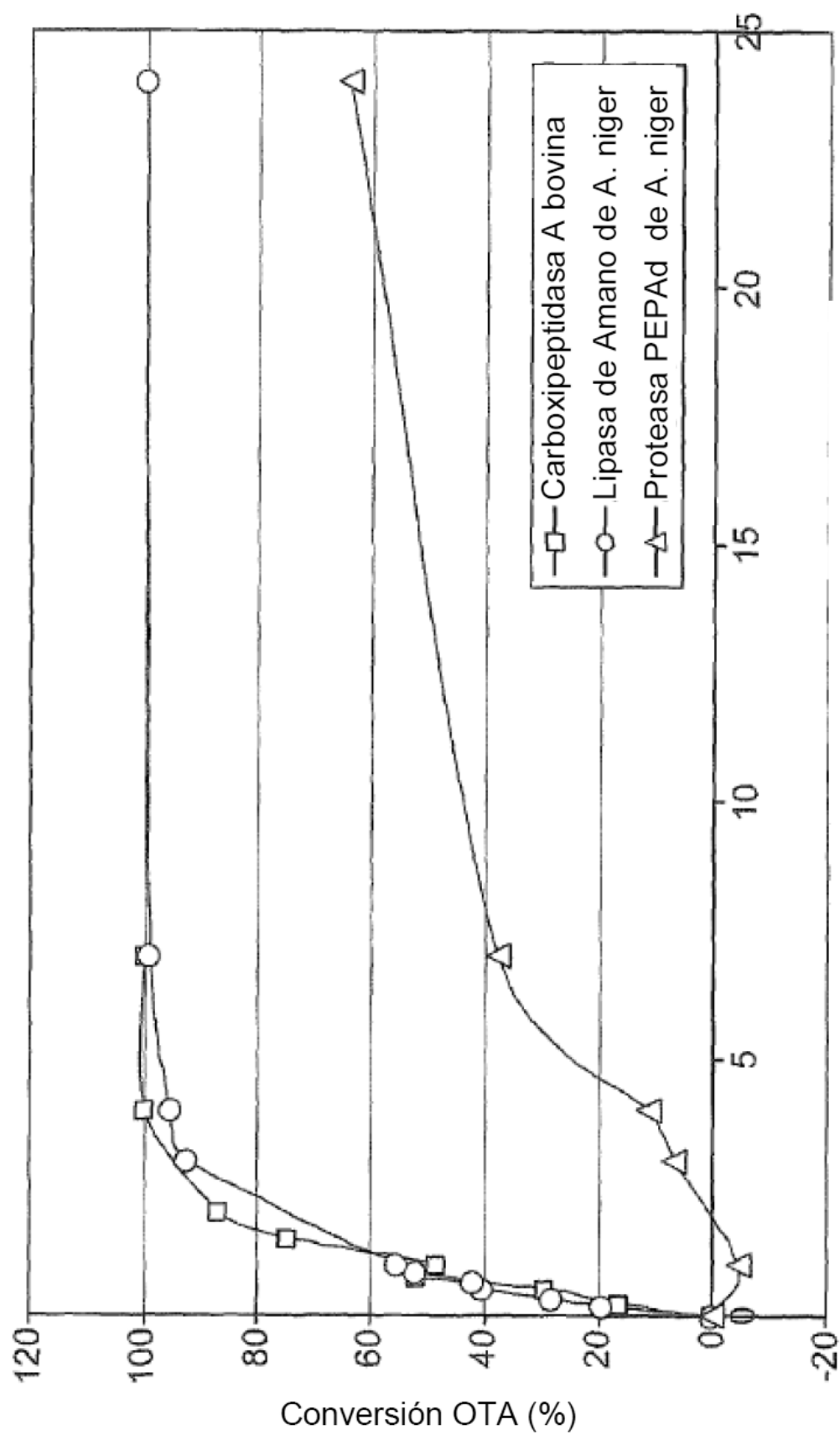
17. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 ó 16, en la que dicha composición es una composición de alimentación, un caldo de fermentación o agua residual.

18. Un método para reducir la contaminación por ocratoxina de un material que comprende añadir a dicho material una enzima amidasa que degrada la ocratoxina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

19. El método según la reivindicación 18, en el que la amidasa hidroliza aproximadamente al menos 100, al menos 200, al menos 300, de al menos 400 a 900 nanomoles de ocratoxina A por minuto y mg de proteína cuando se incuba a pH 7,0 y 40°C.

20. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 19 que comprende además añadir una o más enzimas adicionales, preferiblemente en donde la una o más enzimas adicionales se seleccionan del grupo que consiste en aquellas implicadas en la degradación de proteínas que incluyen carboxipeptidasas, preferiblemente carboxipeptidasa A, carboxipeptidasa Y, proteasas del ácido aspártico de A. niger de PEPAa, PEPAb, PEPAc y PEPAd, elastasa, amino peptidasas, pepsina o proteasas tipo pepsina, tripsina o tipo tripsina y proteasas bacterianas, incluida la subtilisina y sus variantes, y de las que participan en el metabolismo del almidón, degradación de la fibra, metabolismo lipídico, proteínas o enzimas implicadas en el metabolismo del glucógeno, acetil esterasas, aminopeptidasas, amilasas, arabinasas, arabinofuranosidasas, catalasas, celulasas, quitinasas, quimosina, cutinasa, desoxirribonucleasas, epimerasas, esterasas, galactosidasas, glucanasas, glucano liasas, endoglucanasas, glucoamilasas, glucosa oxidasas, glucosidasas, incluyendo β glucosidasa, glucuronidasas, hemicelulasas, hexosa oxidasas, hidrolasas, invertasas, isomerasas, enzimas lipolíticas, lacasas, liasas, manosidasas, oxidasas, oxidoreductasas, pectato liasas, pectina acetil esterasas, pectina depolimerasas, pectina metil esterasas, enzimas pectinolíticas, peroxidasas, fenoloxidasas, fitasas, poligalacturonasas, proteasas, ramnogalacturonasas, ribonucleasas, taumatina, transferasas, proteínas de transporte, transglutaminasas, xilanasas, hexosa oxidasa (D-hexosa: O_2 -oxidoreductasa, EC 1.1.3.5), fosfatasas ácidas y/u otras o combinaciones de las mismas, que opcionalmente comprenden además añadir al menos una de una enzima desintoxicante seleccionada del grupo que consiste en una enzima degradadora de micotoxinas, por ejemplo aflatoxina detoxizma, zearalenona esterasas, zearalenona lactonasas, fumonisin carboxilesterasas, fumonisin aminotransferasas, aminopoliol amina

oxidasas, desoxinivalenol epóxido hidrolasas, un microorganismo que degrada micotoxinas, por ejemplo, *Bacillus subtilis*, o un absorbente (es decir, aglutinantes de micotoxina) que incluyen al menos un polímero, por ejemplo, paredes de células microbianas o un material inorgánico tal como bentonita.



Tiempo de reacción (h)

FIG. 1

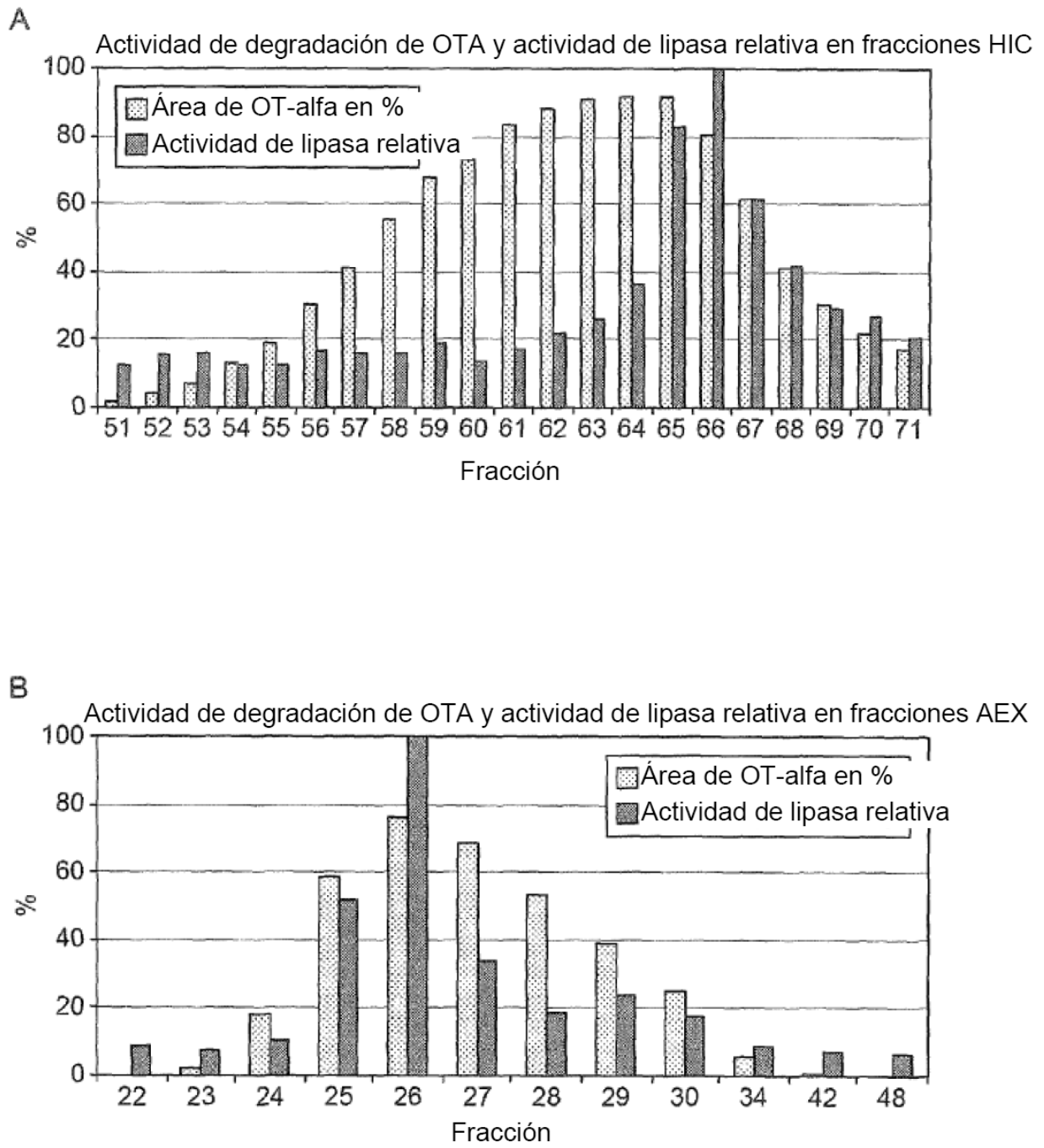


FIG. 2

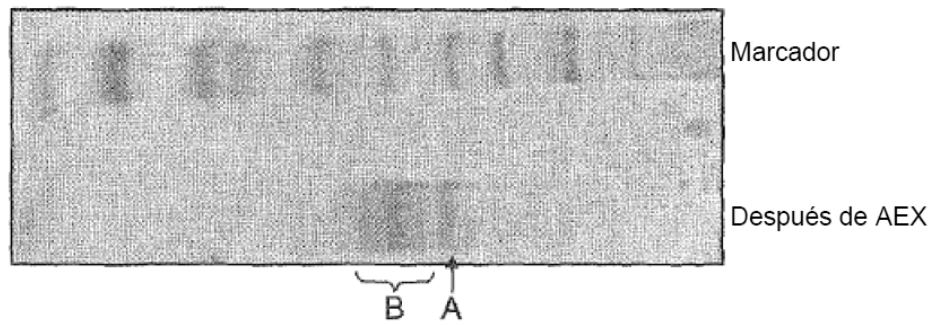
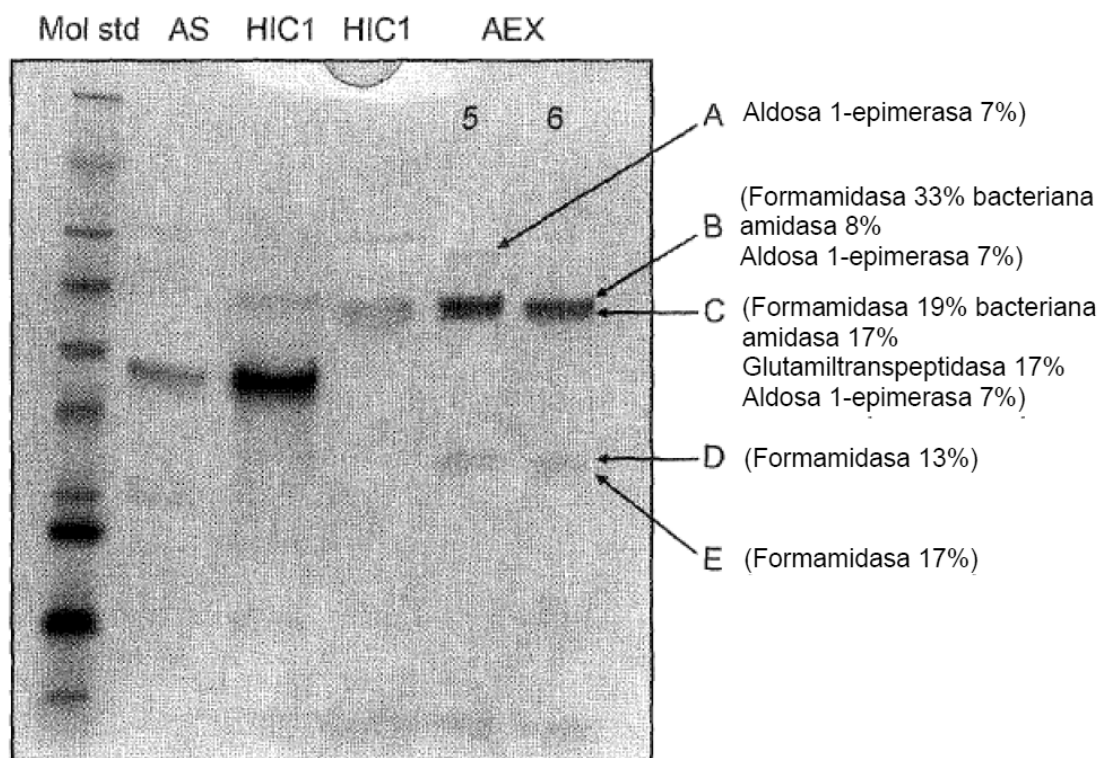


FIG. 3



Nota: uno de los componente en la Banda B y C es una proteína de *A. niger* desconocida que tiene similitud con la amidasa bacteriana

FIG. 5

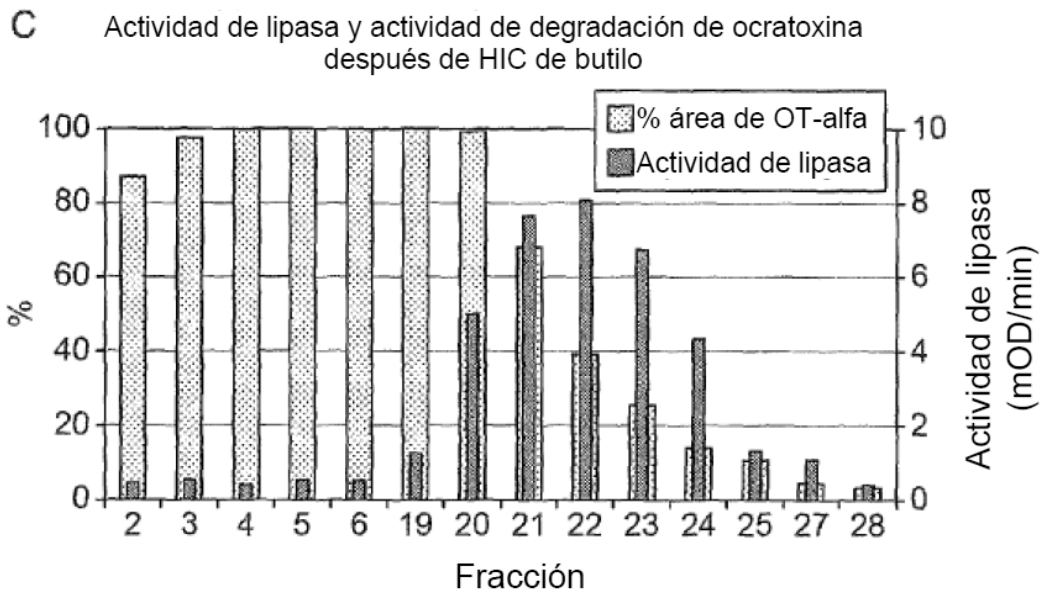
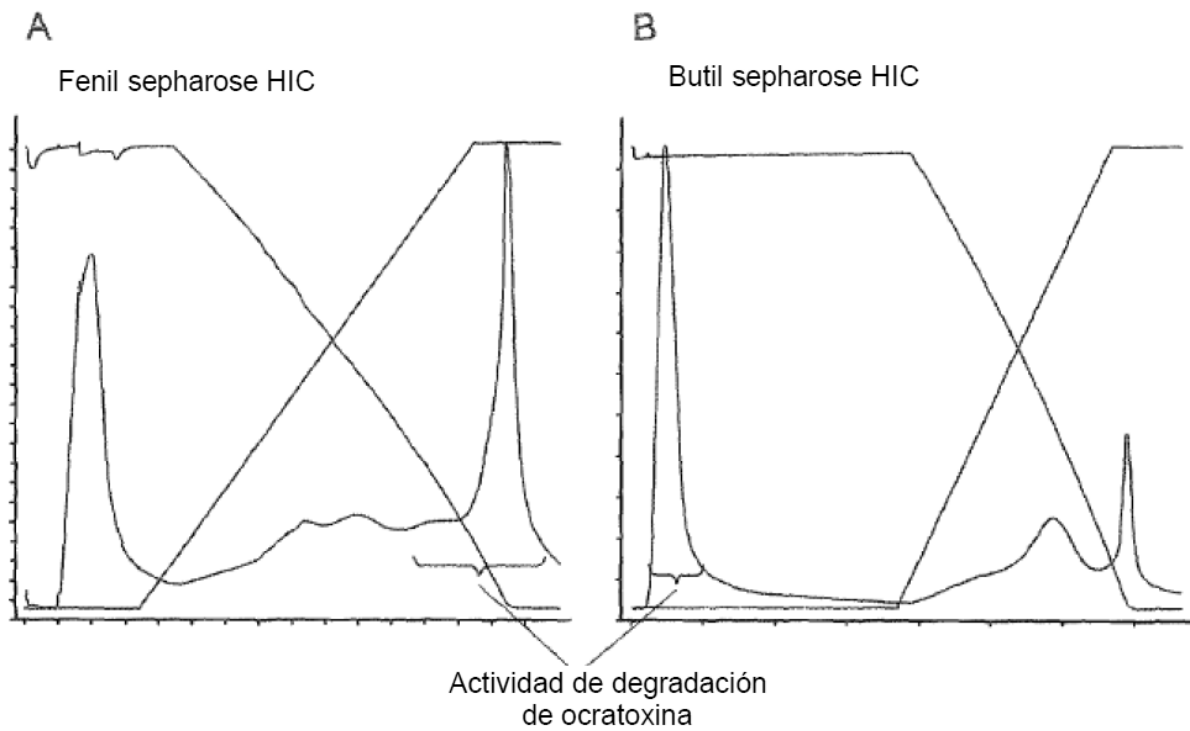


FIG. 4

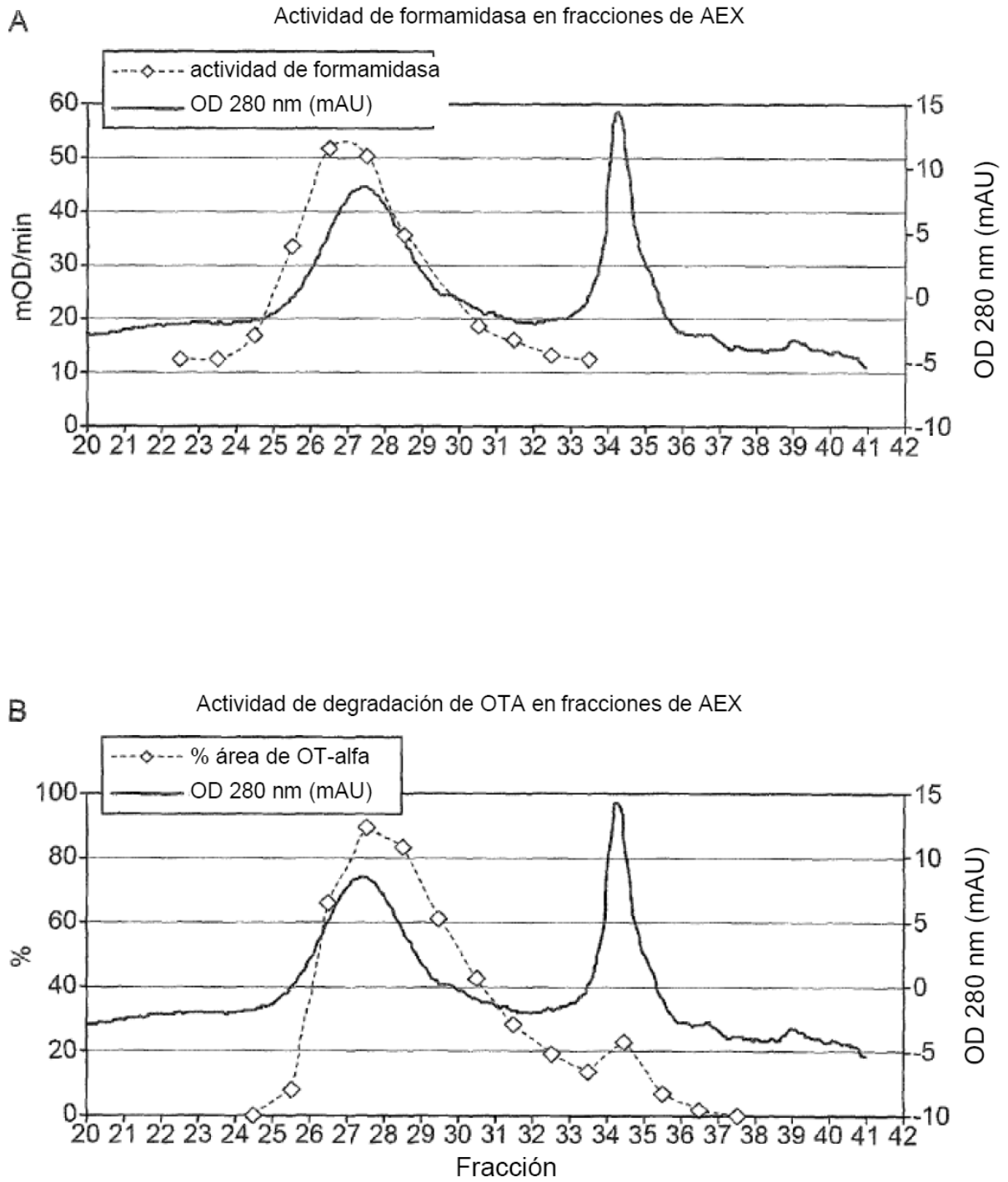


FIG. 6

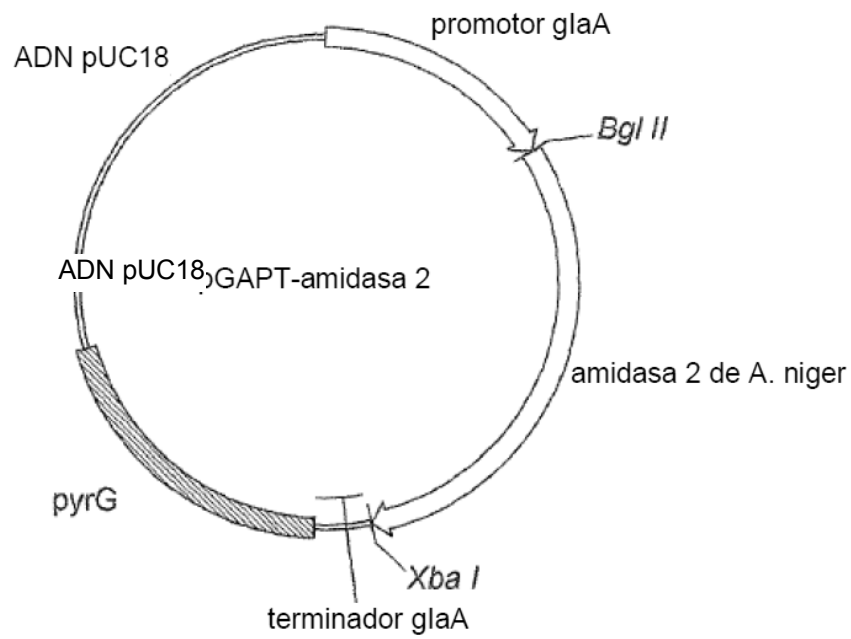


FIG. 7

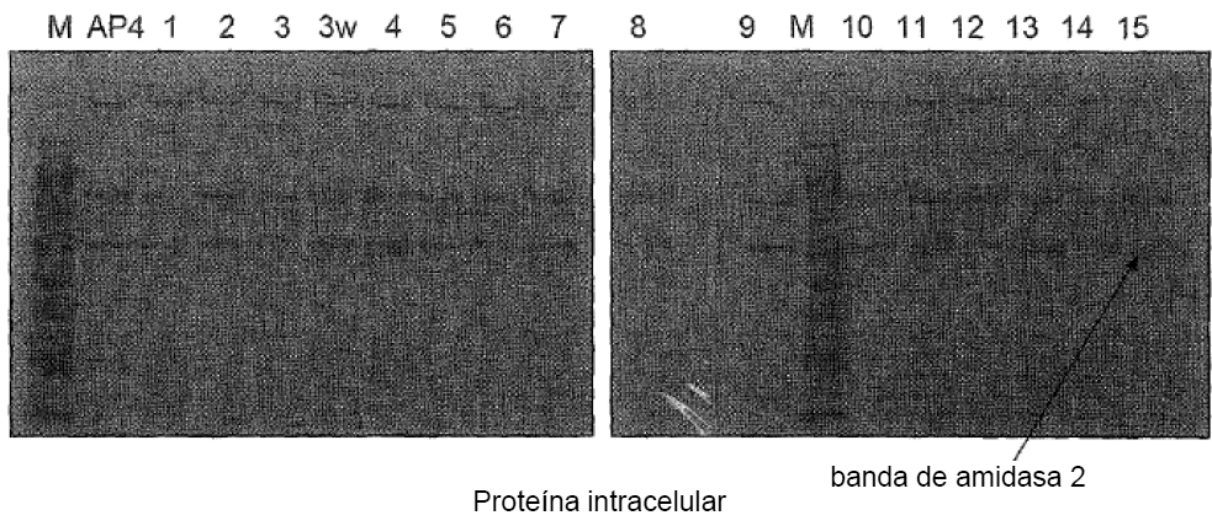


FIG. 8

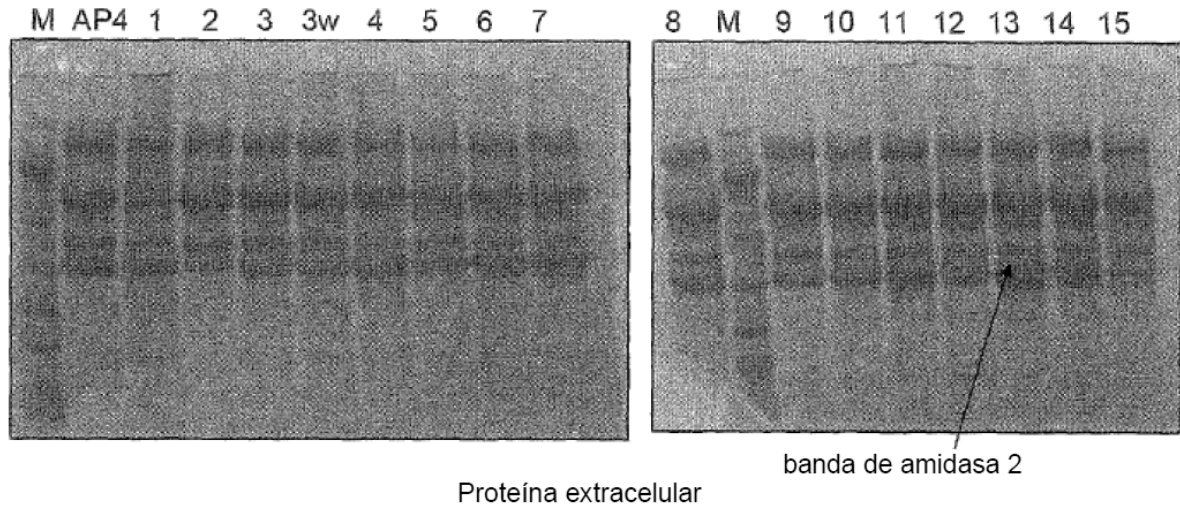
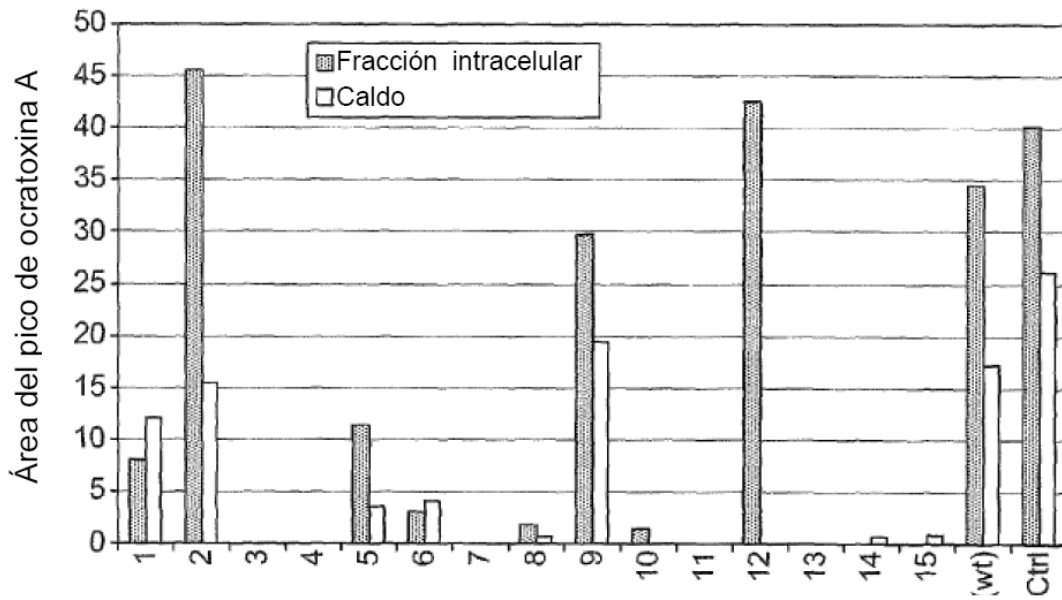


FIG. 9



Aspergillus niger transgénico.
Las mejores cepas son 3, 4, 7, 11, 13, 14, las peores son 2, 9, 12, que están cerca del tipo silvestre

FIG. 10

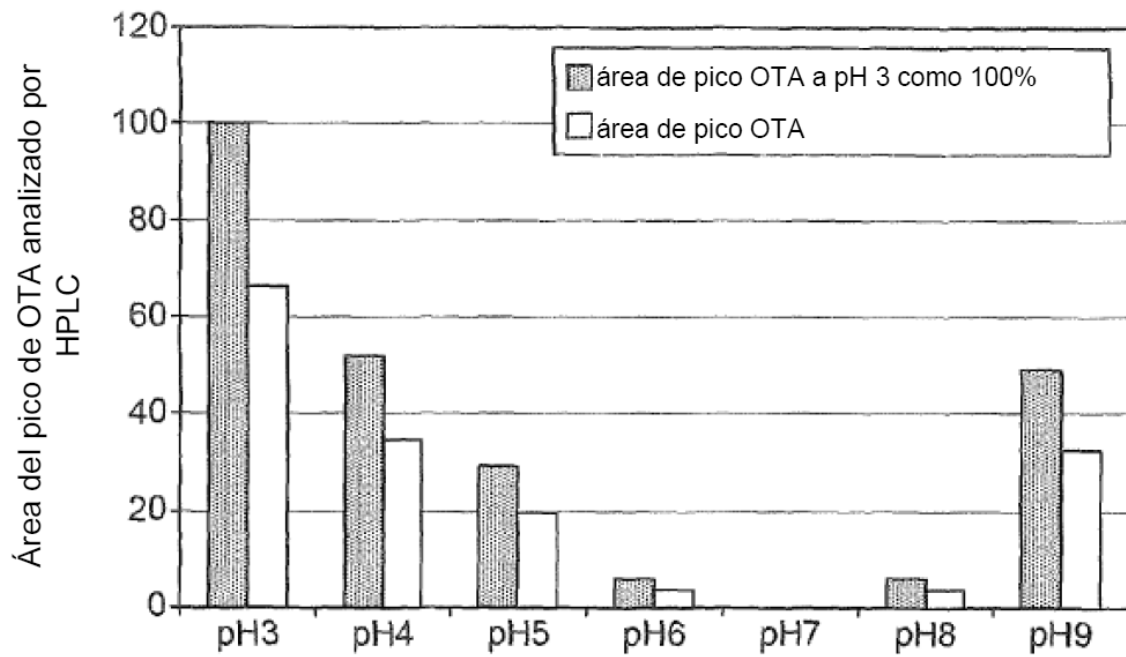


FIG. 11

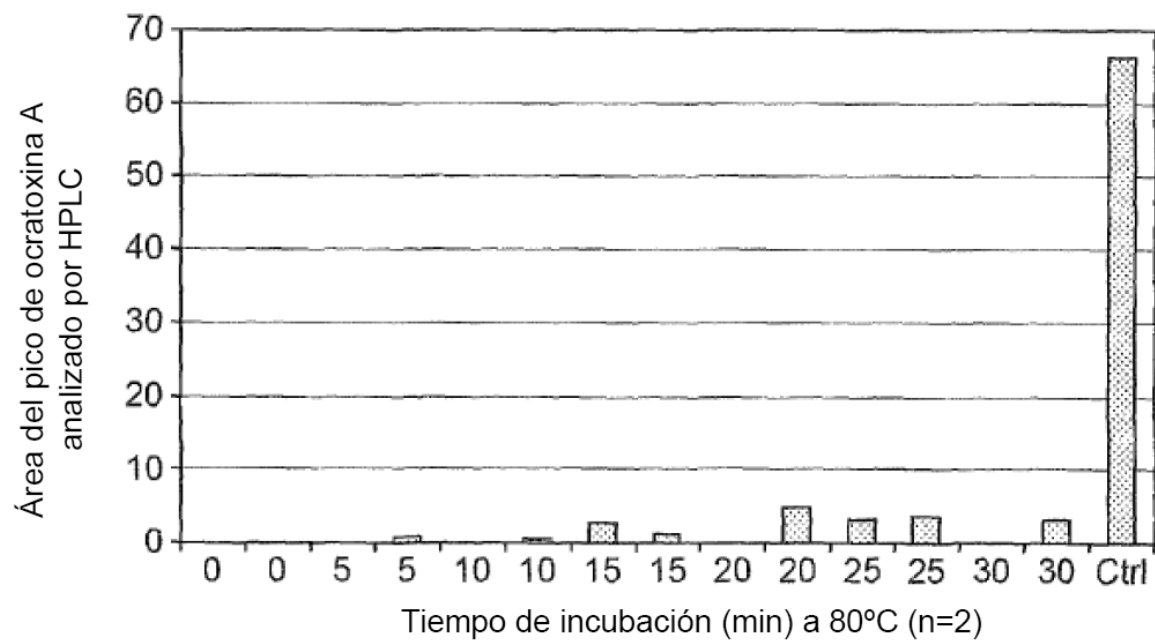


FIG. 12

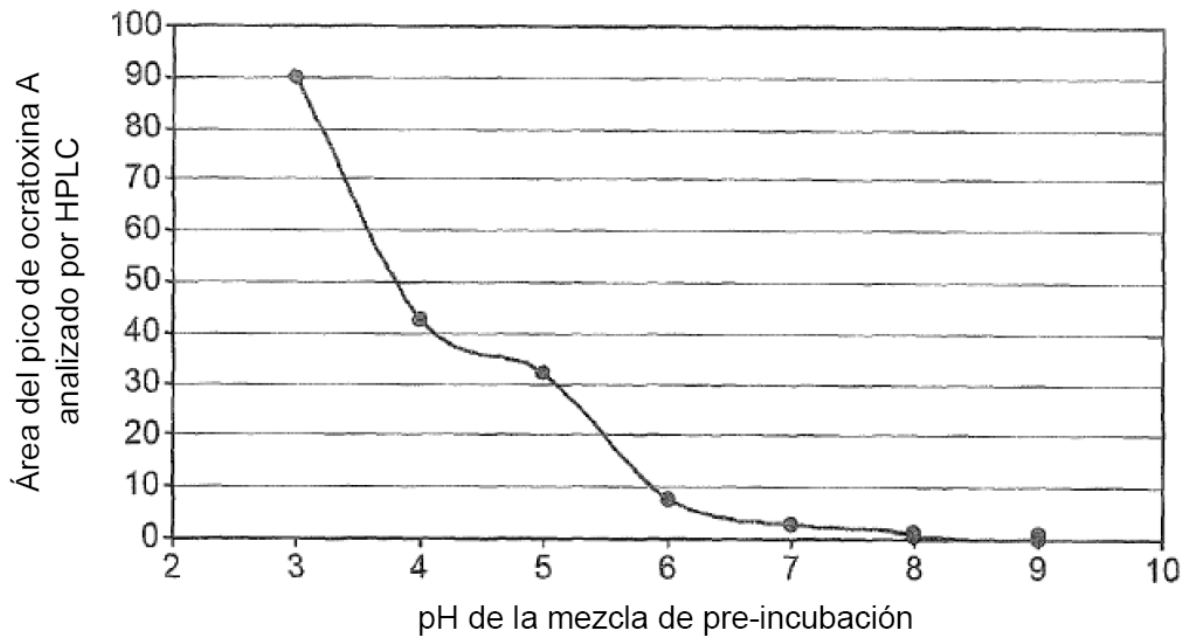


FIG. 13

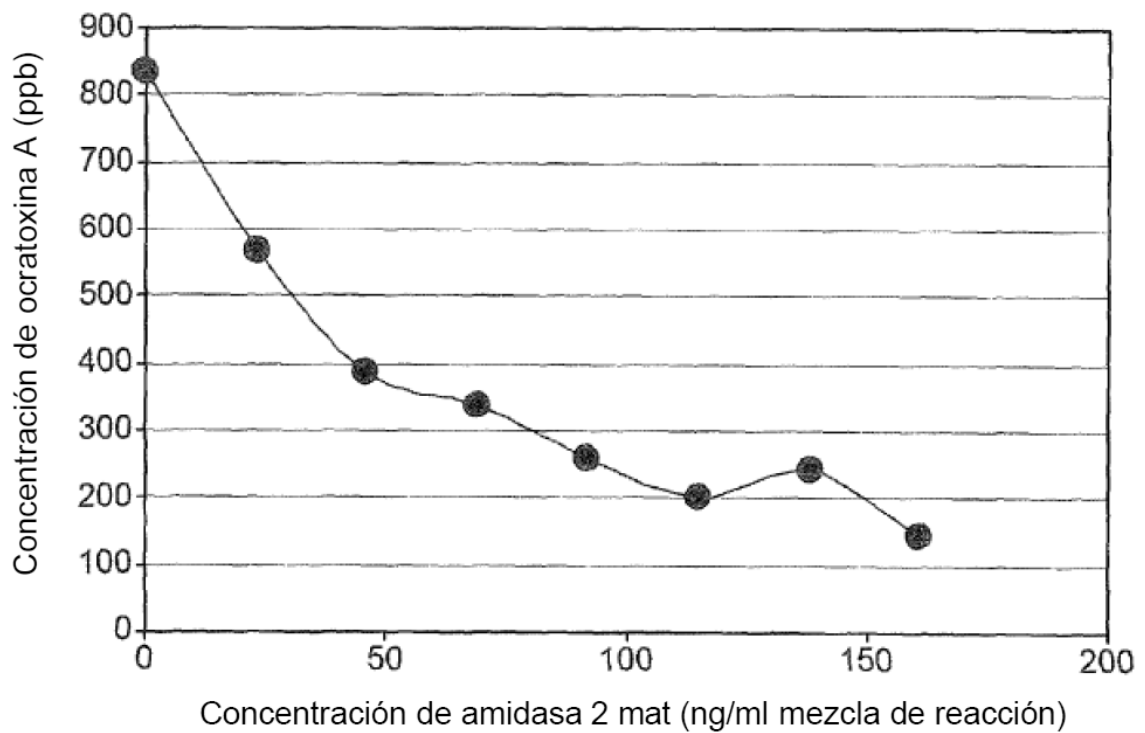


FIG. 15

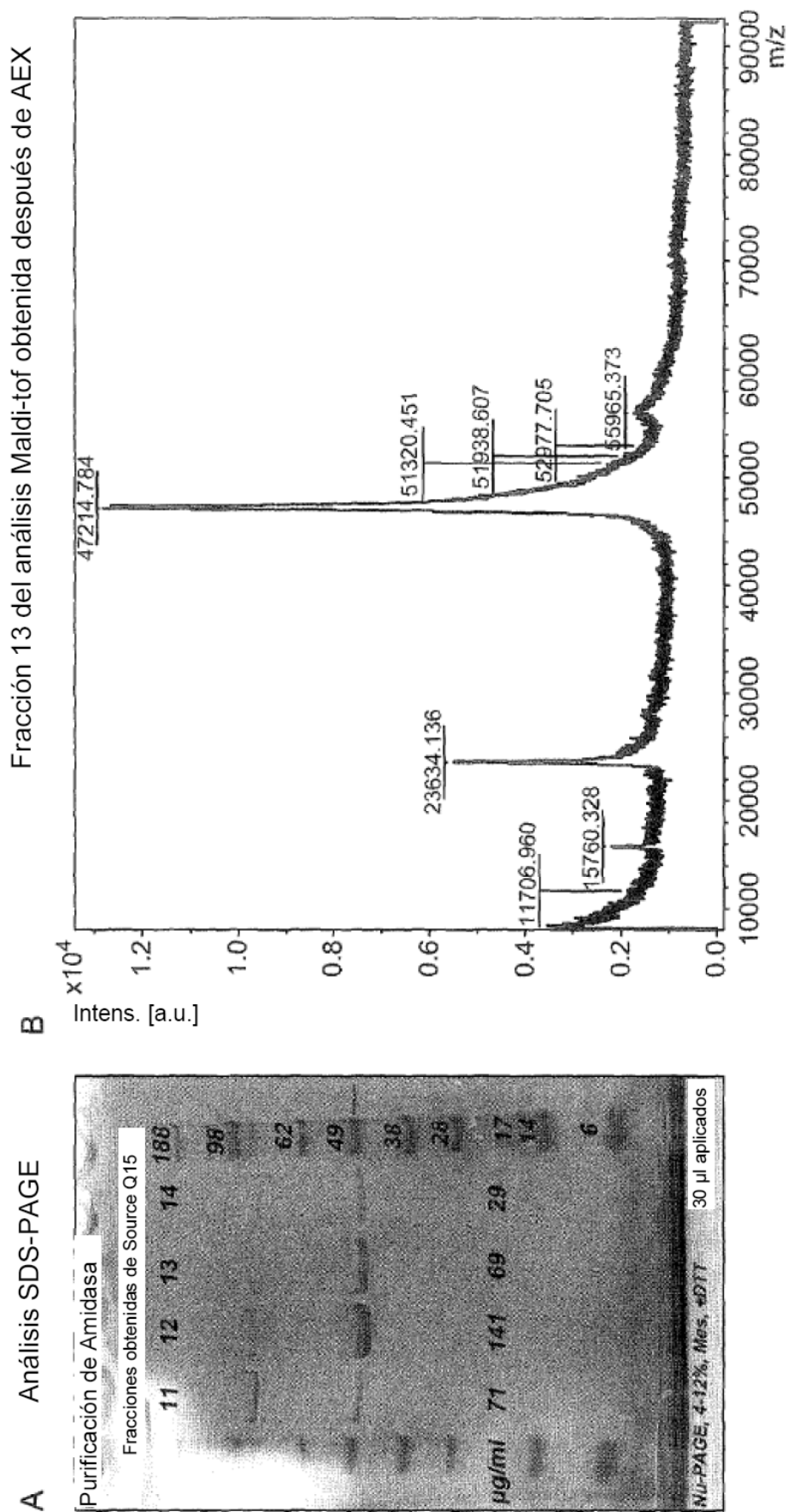


FIG. 14

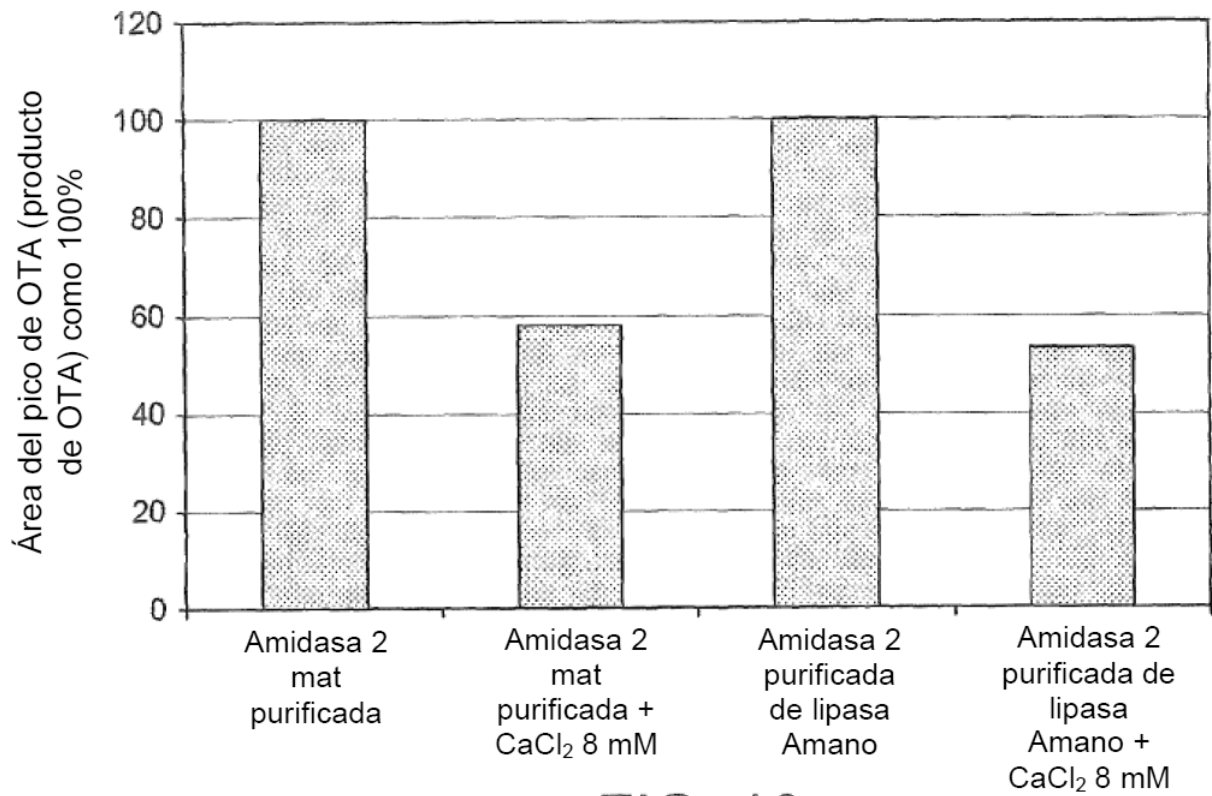


FIG. 16

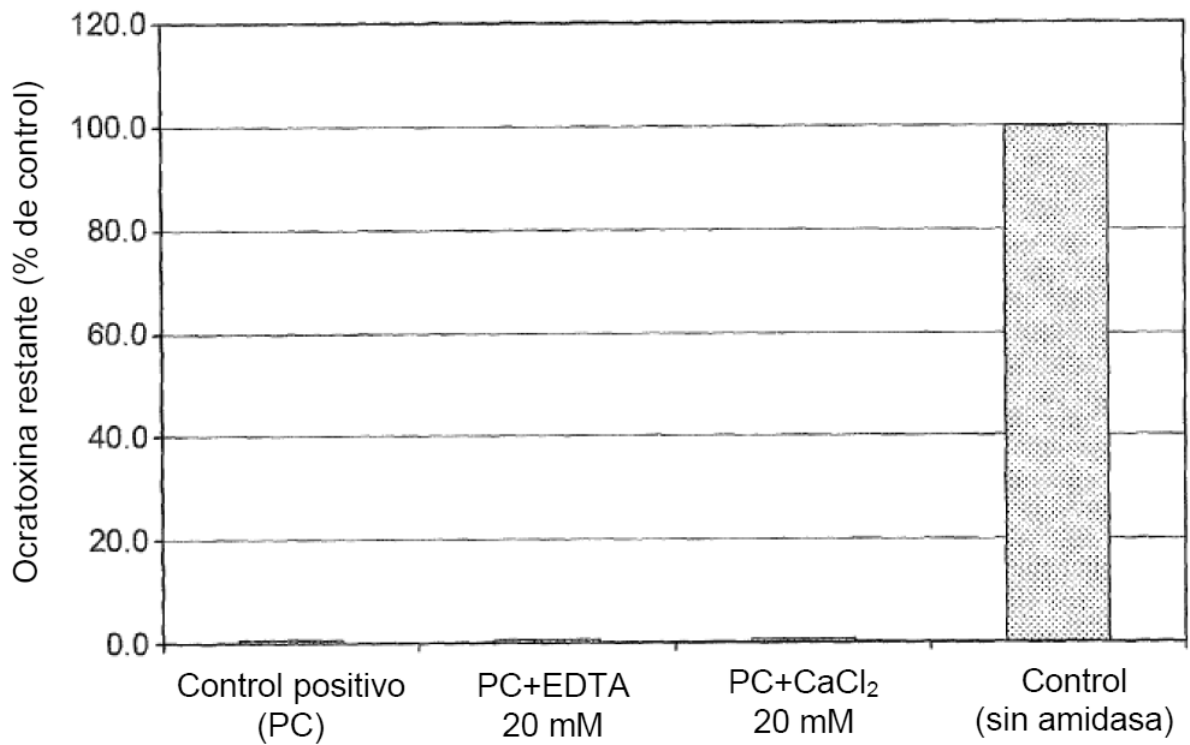


FIG. 17

1 MVRRIASATP MVQSPMSPLG TTYCVRPNPV SLNLQRRPLV IASTDEAKVT
 51 IIYAGLLIPG DGEPLRNAAL VISDKIIAFV GSEADIPKKY LRSTQSTHRV
 101 PVLMPGLWDC HMHFGGDDDDY YNDYTSGLAT HPASSGARLA RGCW EALQNG
 151 YTSYRDLAGY GCEVAKAIND GTIVGPNVYS SGAALSQTAG HGDIFFALPAG
 201 EVLGSYGVMN PRPGYWGAGP LCIADGVEEV RRAVRLQIRR GAKVIKVMAS
 251 GGVMSRDDNP NFAQFSPEEL KVIVEEAAARQ NRIVSAHVHG KAGIMAAIKA
 301 GCKSLEHVS Y ADEEVWELMK EKGILYVATR SVIEIFLASN GEGLVKESWA
 351 KLQALADSHL KAYQGAIKAG VTIALGTDTA PGGPTALELQ FAVERGGMTP
 401 LEAIKAATAN APLSVGPOAP LTGQLREGYE ADVIALEENP LEDIKVFQEP
 451 KAVTHVWKGK KLFKGPGIGP WGEDARNPFL

FIG. 18A

MVRRIASATPMVQSPMSPLGTTYCVRPNPVSLNLQRRPLVIASTDEAKVTIIYAGLLIPGDGE
 PLRNAALVISDKIIAFVGSEADIPKKYLRSTQSTHRVPVLMPGLWDCHMHFGGDDDDYYNDYTS
 GLATHPASSGARLARGCWEALQNGYTSYRDLAGYGCEVAKAINDGTIVGPNVYSSGAALSQTA
 GHGDIFALPAGEVLGSYGVMNPRPGYWGAGPLCIADGVEEVRRRAVRLQIRRGAKVIKVMASGG
 VMSRDDNPNFAQFSPEELKVIVEEAAARQNRIVSAHVHGKAGIMAAIKAGCKSLEHVS YADEEV
 WELMK EKGILYVATR SVIEIFLASN GEGLVKESWAKLQALADSHLKAYQGAIKAGVTIALGTD
 TAPGGPTALELQFAVERGGMTPLEAIKAATANAPLSVGPOAPLTGQLREGYEADVIALEENPL
 EDIKVFQEPKAVTHVWKGKKLFKGPGIGPWGEDARNPFLHHHHHH

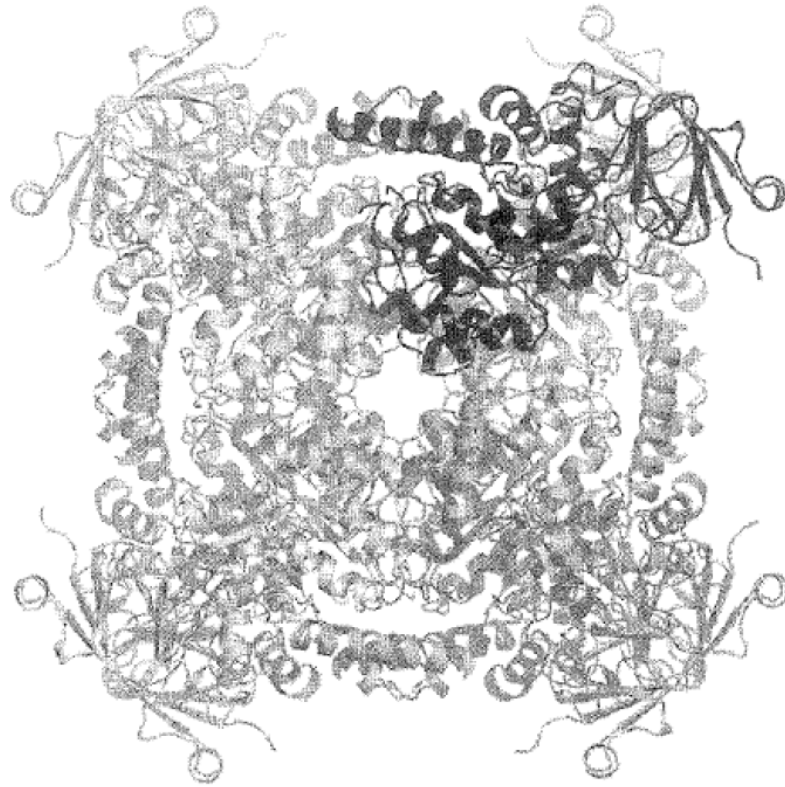
FIG. 18B

1 20
 MetValArgArgIleAlaSerAlaThrProMetValGlnSerProMetSerProLeuGly
 21 40
 ThrThrTyrCysValArgProAsnProValSerLeuAsnLeuGlnArgArgProLeuVal
 41 60
 IleAlaSerThrAspGluAlaLysValThrIleIleTyrAlaGlyLeuLeuIleProGly
 61 80
 AspGlyGluProLeuArgAsnAlaAlaLeuValIleSerAspLysIleIleAlaPheVal
 81 100
 GlySerGluAlaAspIleProLysLysTyrLeuArgSerThrGlnSerThrHisArgVal
 101 Motif 1 (104-113) 120
 ProValLeuMetProGlyLeuTrpAspCysHisMetHisPheGlyGlyAspAspAspTyr
 121 140
 TyrAsnAspTyrThrSerGlyLeuAlaThrHisProAlaSerSerGlyAlaArgLeuAla
 141 Motif 2 (150-152) 160
 ArgGlyCysTrpGluAlaLeuGlnAsnGlyTyrThrSerTyrArgAspLeuAlaGlyTyr
 161 Motif 3 (171-176) 180
 GlyCysGluValAlaLysAlaIleAsnAspGlyThrIleValGlyProAsnValTyrSer
 181 Motif 4 (190-193) 200
 SerGlyAlaAlaLeuSerGlnThrAlaGlyHisGlyAspIlePheAlaLeuProAlaGly
 201 220
 GluValLeuGlySerTyrGlyValMetAsnProArgProGlyTyrTrpGlyAlaGlyPro
 221 240
 LeuCysIleAlaAspGlyValGluGluValArgArgAlaValArgLeuGlnIleArgArg
 241 Motif 5 (241-252) 260
GlyAlaLysValIleLysValMetAlaSerGlyGlyValMetSerArgAspAspAsnPro
 261 280
 AsnPheAlaGlnPheSerProGluGluLeuLysValIleValGluGluAlaAlaArgGln
 281 Motif 6 (284-293) 300
 AsnArgIleValSerAlaHisValHisGlyLysAlaGlyIleMetAlaAlaIleLysAla
 301 Motif 7 (307-314) 320
 GlyCysLysSerLeuGluHisValSerTyrAlaAspGluGluValTrpGluLeuMetLys
 321 340
 GluLysGlyIleLeuTyrValAlaThrArgSerValIleGluIlePheLeuAlaSerAsn
 341 360
 GlyGluGlyLeuValLysGluSerTrpAlaLysLeuGlnAlaLeuAlaAspSerHisLeu
 361 Motif 8 (366-378) 380
 LysAlaTyrGlnGlyAlaIleLysAlaGlyValThrIleAlaLeuGlyThrAspThrAla
 381 400
 ProGlyGlyProThrAlaLeuGluLeuGlnPheAlaValGluArgGlyGlyMetThrPro
 401 420
 LeuGluAlaIleLysAlaAlaThrAlaAsnAlaProLeuSerValGlyProGlnAlaPro
 421 440
 LeuThrGlyGlnLeuArgGluGlyTyrGluAlaAspValIleAlaLeuGluGluAsnPro
 441 Motif 9 (439-444) 460
LeuGluAspIleLysValPheGlnGluProLysAlaValThrHisValTrpLysGlyGly
 461 480
 LysLeuPheLysGlyProGlyIleGlyProTrpGlyGluAspAlaArgAsnProPheLeu

FIG. 19

FIG. 20

A



B



FIG. 21

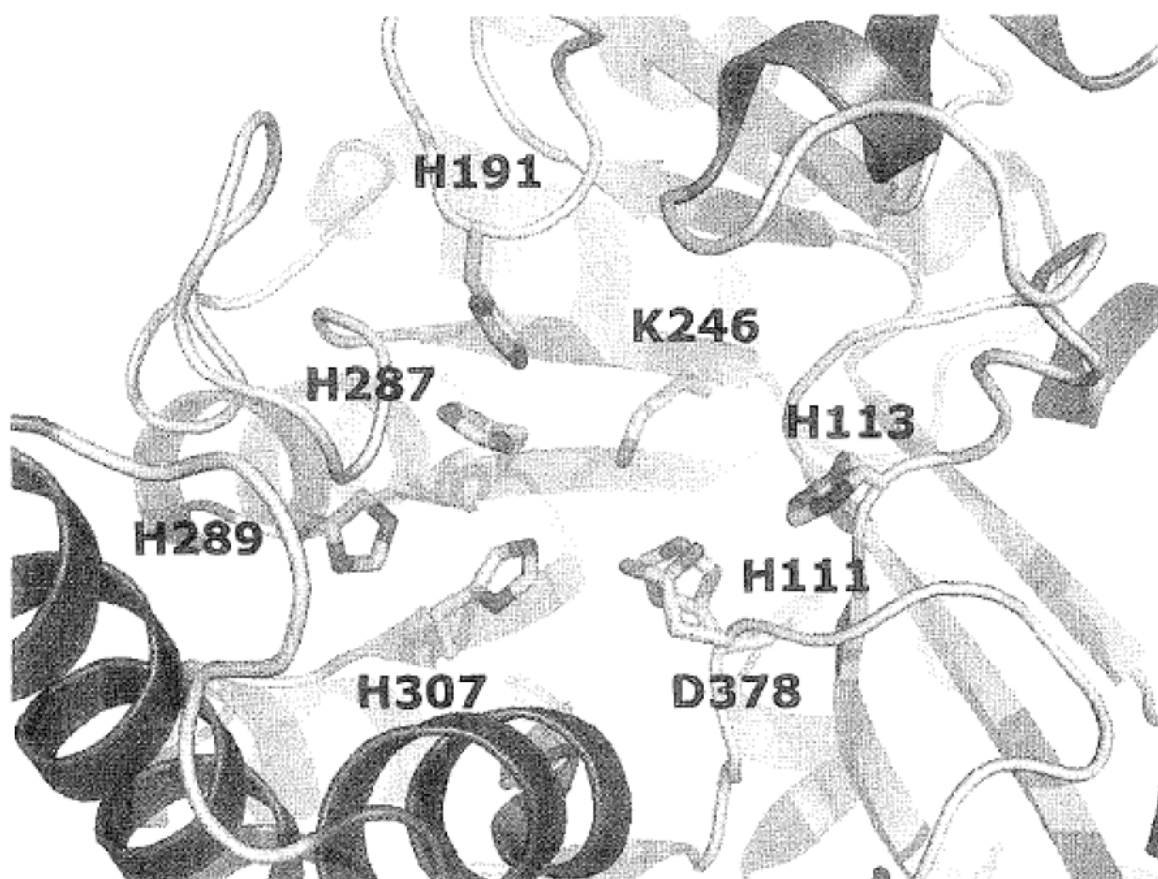


FIG. 22

Las coordenadas de amidasa 2 (am7)

ATOM	1	N	ASP	A	45	-55.262	78.964	-22.746	1.00	59.73	N
ATOM	2	CA	ASP	A	45	-55.515	77.490	-22.729	1.00	58.64	C
ATOM	3	CB	ASP	A	45	-54.961	76.817	-24.001	1.00	59.81	C
ATOM	4	CG	ASP	A	45	-53.542	77.266	-24.344	1.00	60.51	C
ATOM	5	OD1	ASP	A	45	-52.677	77.314	-23.441	1.00	59.27	O
ATOM	6	OD2	ASP	A	45	-53.292	77.569	-25.530	1.00	60.56	O
ATOM	7	C	ASP	A	45	-54.966	76.815	-21.465	1.00	56.68	C
ATOM	8	O	ASP	A	45	-54.212	77.423	-20.691	1.00	56.38	O
ATOM	9	N	GLU	A	46	-55.347	75.553	-21.277	1.00	50.73	N
ATOM	10	CA	GLU	A	46	-55.029	74.804	-20.062	1.00	45.17	C
ATOM	11	CB	GLU	A	46	-56.108	73.730	-19.787	1.00	47.65	C
ATOM	12	CG	GLU	A	46	-57.545	74.251	-19.641	1.00	51.14	C
ATOM	13	CD	GLU	A	46	-57.760	75.143	-18.418	1.00	52.45	C
ATOM	14	OE1	GLU	A	46	-57.219	74.821	-17.336	1.00	54.83	O
ATOM	15	OE2	GLU	A	46	-58.472	76.168	-18.532	1.00	50.30	O
ATOM	16	C	GLU	A	46	-53.634	74.164	-20.102	1.00	39.33	C
ATOM	17	O	GLU	A	46	-53.022	74.019	-21.162	1.00	37.89	O
ATOM	18	N	ALA	A	47	-53.142	73.793	-18.926	1.00	34.28	N
ATOM	19	CA	ALA	A	47	-51.923	73.013	-18.786	1.00	30.52	C
ATOM	20	CB	ALA	A	47	-51.700	72.700	-17.320	1.00	29.00	C
ATOM	21	C	ALA	A	47	-51.968	71.707	-19.591	1.00	28.81	C
ATOM	22	O	ALA	A	47	-53.016	71.048	-19.667	1.00	28.81	O
ATOM	23	N	LYS	A	48	-50.834	71.347	-20.194	1.00	25.63	N
ATOM	24	CA	LYS	A	48	-50.655	70.022	-20.778	1.00	24.41	C
ATOM	25	CB	LYS	A	48	-49.537	70.021	-21.814	1.00	26.16	C
ATOM	26	CG	LYS	A	48	-50.011	69.730	-23.223	1.00	28.77	C
ATOM	27	CD	LYS	A	48	-49.541	68.359	-23.694	1.00	30.57	C
ATOM	28	CE	LYS	A	48	-48.218	68.442	-24.448	1.00	31.59	C
ATOM	29	NZ	LYS	A	48	-47.781	67.094	-24.909	1.00	31.86	N
ATOM	30	C	LYS	A	48	-50.352	69.018	-19.681	1.00	22.34	C
ATOM	31	O	LYS	A	48	-49.296	69.075	-19.056	1.00	21.45	O
ATOM	32	N	VAL	A	49	-51.292	68.108	-19.451	1.00	20.58	N
ATOM	33	CA	VAL	A	49	-51.216	67.168	-18.339	1.00	19.65	C
ATOM	34	CB	VAL	A	49	-52.439	67.326	-17.421	1.00	18.80	C
ATOM	35	CG1	VAL	A	49	-52.439	66.285	-16.313	1.00	18.43	C
ATOM	36	CG2	VAL	A	49	-52.458	68.726	-16.833	1.00	18.75	C
ATOM	37	C	VAL	A	49	-51.050	65.724	-18.824	1.00	19.20	C
ATOM	38	O	VAL	A	49	-51.822	65.248	-19.651	1.00	20.38	O
ATOM	39	N	THR	A	50	-50.028	65.038	-18.329	1.00	18.29	N
ATOM	40	CA	THR	A	50	-49.759	63.668	-18.750	1.00	17.94	C
ATOM	41	CB	THR	A	50	-48.456	63.571	-19.585	1.00	17.87	C
ATOM	42	OG1	THR	A	50	-48.401	64.623	-20.550	1.00	16.99	O
ATOM	43	CG2	THR	A	50	-48.355	62.233	-20.316	1.00	18.23	C
ATOM	44	C	THR	A	50	-49.635	62.803	-17.509	1.00	17.62	C
ATOM	45	O	THR	A	50	-48.977	63.208	-16.545	1.00	18.20	O
ATOM	46	N	ILE	A	51	-50.281	61.637	-17.505	1.00	17.17	N
ATOM	47	CA	ILE	A	51	-50.118	60.703	-16.385	1.00	17.20	C
ATOM	48	CB	ILE	A	51	-51.457	60.279	-15.756	1.00	17.27	C
ATOM	49	CG1	ILE	A	51	-52.322	61.508	-15.478	1.00	17.36	C
ATOM	50	CD1	ILE	A	51	-53.745	61.174	-15.068	1.00	17.27	C
ATOM	51	CG2	ILE	A	51	-51.223	59.500	-14.457	1.00	16.79	C
ATOM	52	C	ILE	A	51	-49.340	59.466	-16.818	1.00	17.32	C
ATOM	53	O	ILE	A	51	-49.667	58.837	-17.833	1.00	17.48	O
ATOM	54	N	ILE	A	52	-48.306	59.127	-16.057	1.00	16.77	N
ATOM	55	CA	ILE	A	52	-47.524	57.940	-16.347	1.00	17.15	C
ATOM	56	CB	ILE	A	52	-46.041	58.255	-16.544	1.00	17.68	C
ATOM	57	CG1	ILE	A	52	-45.871	59.466	-17.462	1.00	18.21	C
ATOM	58	CD1	ILE	A	52	-44.469	60.027	-17.478	1.00	19.05	C
ATOM	59	CG2	ILE	A	52	-45.320	57.021	-17.078	1.00	17.65	C
ATOM	60	C	ILE	A	52	-47.620	56.959	-15.197	1.00	17.72	C
ATOM	61	O	ILE	A	52	-47.210	57.263	-14.072	1.00	17.84	O
ATOM	62	N	TYR	A	53	-48.156	55.779	-15.480	1.00	17.22	N
ATOM	63	CA	TYR	A	53	-48.233	54.740	-14.476	1.00	17.14	C
ATOM	64	CB	TYR	A	53	-49.509	53.922	-14.672	1.00	17.15	C
ATOM	65	CG	TYR	A	53	-50.804	54.705	-14.560	1.00	16.75	C
ATOM	66	CD1	TYR	A	53	-51.456	54.825	-13.339	1.00	16.77	C
ATOM	67	CE1	TYR	A	53	-52.655	55.513	-13.231	1.00	16.81	C
ATOM	68	CZ	TYR	A	53	-53.222	56.097	-14.357	1.00	16.98	C
ATOM	69	OH	TYR	A	53	-54.426	56.790	-14.229	1.00	16.74	O
ATOM	70	CE2	TYR	A	53	-52.588	55.988	-15.594	1.00	16.67	C
ATOM	71	CD2	TYR	A	53	-51.391	55.299	-15.685	1.00	16.64	C

ATOM	72	C	TYR	A	53	-46.995	53.862	-14.622	1.00	17.13	C
ATOM	73	O	TYR	A	53	-46.580	53.551	-15.746	1.00	17.46	O
ATOM	74	N	ALA	A	54	-46.391	53.483	-13.497	1.00	16.97	N
ATOM	75	CA	ALA	A	54	-45.155	52.691	-13.520	1.00	16.97	C
ATOM	76	CB	ALA	A	54	-43.954	53.566	-13.198	1.00	17.39	C
ATOM	77	C	ALA	A	54	-45.194	51.520	-12.560	1.00	16.62	C
ATOM	78	O	ALA	A	54	-45.529	51.683	-11.385	1.00	15.83	O
ATOM	79	N	GLY	A	55	-44.833	50.342	-13.056	1.00	16.57	N
ATOM	80	CA	GLY	A	55	-44.700	49.167	-12.183	1.00	17.11	C
ATOM	81	C	GLY	A	55	-43.671	49.382	-11.087	1.00	16.76	C
ATOM	82	O	GLY	A	55	-43.809	48.881	-9.982	1.00	16.17	O
ATOM	83	N	LEU	A	56	-42.643	50.152	-11.429	1.00	17.53	N
ATOM	84	CA	LEU	A	56	-41.565	50.523	-10.523	1.00	17.80	C
ATOM	85	CB	LEU	A	56	-40.425	49.518	-10.635	1.00	17.51	C
ATOM	86	CG	LEU	A	56	-39.206	49.828	-9.795	1.00	17.37	C
ATOM	87	CD1	LEU	A	56	-39.576	49.631	-8.335	1.00	17.64	C
ATOM	88	CD2	LEU	A	56	-38.064	48.919	-10.209	1.00	17.31	C
ATOM	89	C	LEU	A	56	-41.064	51.933	-10.901	1.00	17.97	C
ATOM	90	O	LEU	A	56	-40.695	52.194	-12.063	1.00	18.62	O
ATOM	91	N	LEU	A	57	-41.078	52.832	-9.925	1.00	16.50	N
ATOM	92	CA	LEU	A	57	-40.631	54.189	-10.132	1.00	15.93	C
ATOM	93	CB	LEU	A	57	-41.746	55.169	-9.785	1.00	15.70	C
ATOM	94	CG	LEU	A	57	-41.489	56.664	-9.944	1.00	16.00	C
ATOM	95	CD1	LEU	A	57	-42.798	57.422	-10.163	1.00	15.67	C
ATOM	96	CD2	LEU	A	57	-40.680	57.260	-8.792	1.00	15.58	C
ATOM	97	C	LEU	A	57	-39.422	54.403	-9.239	1.00	15.81	C
ATOM	98	O	LEU	A	57	-39.532	54.317	-8.000	1.00	15.79	O
ATOM	99	N	ILE	A	58	-38.274	54.611	-9.883	1.00	15.20	N
ATOM	100	CA	ILE	A	58	-36.992	54.890	-9.219	1.00	15.21	C
ATOM	101	CB	ILE	A	58	-35.791	54.255	-9.995	1.00	14.91	C
ATOM	102	CG1	ILE	A	58	-35.987	52.733	-10.188	1.00	14.29	C
ATOM	103	CD1	ILE	A	58	-34.979	52.054	-11.096	1.00	13.73	C
ATOM	104	CG2	ILE	A	58	-34.449	54.596	-9.345	1.00	14.14	C
ATOM	105	C	ILE	A	58	-36.870	56.422	-9.189	1.00	15.36	C
ATOM	106	O	ILE	A	58	-36.699	57.032	-10.245	1.00	15.17	O
ATOM	107	N	PRO	A	59	-36.983	57.048	-7.987	1.00	15.49	N
ATOM	108	CA	PRO	A	59	-37.109	58.503	-7.957	1.00	15.57	C
ATOM	109	CB	PRO	A	59	-37.646	58.785	-6.543	1.00	15.31	C
ATOM	110	CG	PRO	A	59	-37.131	57.664	-5.725	1.00	15.16	C
ATOM	111	CD	PRO	A	59	-37.074	56.464	-6.632	1.00	15.40	C
ATOM	112	C	PRO	A	59	-35.781	59.205	-8.191	1.00	15.69	C
ATOM	113	O	PRO	A	59	-35.761	60.357	-8.647	1.00	15.85	O
ATOM	114	N	GLY	A	60	-34.684	58.523	-7.890	1.00	16.18	N
ATOM	115	CA	GLY	A	60	-33.363	59.086	-8.158	1.00	17.16	C
ATOM	116	C	GLY	A	60	-32.564	59.182	-6.888	1.00	17.86	C
ATOM	117	O	GLY	A	60	-31.395	58.846	-6.872	1.00	18.42	O
ATOM	118	N	ASP	A	61	-33.216	59.643	-5.825	1.00	19.45	N
ATOM	119	CA	ASP	A	61	-32.671	59.643	-4.473	1.00	20.80	C
ATOM	120	CB	ASP	A	61	-32.335	61.079	-4.074	1.00	21.27	C
ATOM	121	CG	ASP	A	61	-31.643	61.179	-2.731	1.00	22.32	C
ATOM	122	OD1	ASP	A	61	-31.133	60.157	-2.214	1.00	22.79	O
ATOM	123	OD2	ASP	A	61	-31.586	62.311	-2.196	1.00	22.84	O
ATOM	124	C	ASP	A	61	-33.739	59.069	-3.529	1.00	22.05	C
ATOM	125	O	ASP	A	61	-34.784	59.681	-3.357	1.00	22.77	O
ATOM	126	N	GLY	A	62	-33.488	57.893	-2.943	1.00	23.85	N
ATOM	127	CA	GLY	A	62	-34.426	57.241	-1.992	1.00	24.17	C
ATOM	128	C	GLY	A	62	-35.189	56.043	-2.555	1.00	23.86	C
ATOM	129	O	GLY	A	62	-35.129	55.777	-3.766	1.00	22.50	O
ATOM	130	N	GLU	A	63	-35.916	55.342	-1.679	1.00	23.58	N
ATOM	131	CA	GLU	A	63	-36.595	54.074	-2.037	1.00	24.21	C
ATOM	132	CB	GLU	A	63	-37.308	53.410	-0.830	1.00	27.56	C
ATOM	133	CG	GLU	A	63	-36.399	52.958	0.325	1.00	31.86	C
ATOM	134	CD	GLU	A	63	-35.037	52.416	-0.128	1.00	34.29	C
ATOM	135	OE1	GLU	A	63	-34.990	51.417	-0.883	1.00	36.97	O
ATOM	136	OE2	GLU	A	63	-34.000	52.992	0.266	1.00	35.37	O
ATOM	137	C	GLU	A	63	-37.559	54.175	-3.216	1.00	21.92	C
ATOM	138	O	GLU	A	63	-38.432	55.042	-3.234	1.00	20.56	O
ATOM	139	N	PRO	A	64	-37.377	53.285	-4.209	1.00	20.80	N
ATOM	140	CA	PRO	A	64	-38.238	53.116	-5.369	1.00	20.56	C
ATOM	141	CB	PRO	A	64	-37.588	51.953	-6.126	1.00	20.10	C
ATOM	142	CG	PRO	A	64	-36.187	51.920	-5.666	1.00	19.54	C
ATOM	143	CD	PRO	A	64	-36.218	52.373	-4.250	1.00	20.23	C
ATOM	144	C	PRO	A	64	-39.659	52.719	-4.983	1.00	20.24	C
ATOM	145	O	PRO	A	64	-39.840	51.909	-4.083	1.00	19.46	O
ATOM	146	N	LEU	A	65	-40.647	53.269	-5.680	1.00	20.43	N
ATOM	147	CA	LEU	A	65	-42.040	52.906	-5.450	1.00	21.78	C
ATOM	148	CB	LEU	A	65	-42.952	54.137	-5.518	1.00	23.44	C

ES 2 664 178 T3

ATOM	149	CG	LEU	A	65	-42.536	55.395	-4.735	1.00	24.70	C
ATOM	150	CD1	LEU	A	65	-43.437	56.560	-5.117	1.00	25.86	C
ATOM	151	CD2	LEU	A	65	-42.547	55.182	-3.226	1.00	25.35	C
ATOM	152	C	LEU	A	65	-42.532	51.839	-6.433	1.00	21.46	C
ATOM	153	O	LEU	A	65	-42.142	51.819	-7.609	1.00	21.31	O
ATOM	154	N	ARG	A	66	-43.388	50.954	-5.929	1.00	20.82	N
ATOM	155	CA	ARG	A	66	-43.978	49.889	-6.729	1.00	20.40	C
ATOM	156	CB	ARG	A	66	-43.904	48.552	-5.967	1.00	22.31	C
ATOM	157	CG	ARG	A	66	-43.516	47.346	-6.816	1.00	24.82	C
ATOM	158	CD	ARG	A	66	-42.093	46.878	-6.551	1.00	27.44	C
ATOM	159	NE	ARG	A	66	-41.403	46.433	-7.779	1.00	29.88	N
ATOM	160	CZ	ARG	A	66	-40.217	45.801	-7.818	1.00	30.73	C
ATOM	161	NH1	ARG	A	66	-39.683	45.448	-8.988	1.00	31.14	N
ATOM	162	NH2	ARG	A	66	-39.551	45.516	-6.699	1.00	30.00	N
ATOM	163	C	ARG	A	66	-45.424	50.290	-7.050	1.00	18.63	C
ATOM	164	O	ARG	A	66	-46.115	50.832	-6.193	1.00	17.67	O
ATOM	165	N	ASN	A	67	-45.861	50.059	-8.292	1.00	17.67	N
ATOM	166	CA	ASN	A	67	-47.214	50.436	-8.746	1.00	17.14	C
ATOM	167	CB	ASN	A	67	-48.289	49.520	-8.134	1.00	16.43	C
ATOM	168	CG	ASN	A	67	-47.986	48.044	-8.366	1.00	16.25	C
ATOM	169	OD1	ASN	A	67	-47.703	47.627	-9.502	1.00	15.84	O
ATOM	170	ND2	ASN	A	67	-48.005	47.252	-7.289	1.00	15.36	N
ATOM	171	C	ASN	A	67	-47.482	51.913	-8.470	1.00	17.38	C
ATOM	172	O	ASN	A	67	-48.408	52.283	-7.742	1.00	16.95	O
ATOM	173	N	ALA	A	68	-46.633	52.745	-9.072	1.00	17.63	N
ATOM	174	CA	ALA	A	68	-46.619	54.187	-8.855	1.00	17.48	C
ATOM	175	CB	ALA	A	68	-45.204	54.628	-8.541	1.00	17.03	C
ATOM	176	C	ALA	A	68	-47.173	54.979	-10.046	1.00	17.59	C
ATOM	177	O	ALA	A	68	-47.366	54.437	-11.153	1.00	17.67	O
ATOM	178	N	ALA	A	69	-47.430	56.264	-9.811	1.00	17.51	N
ATOM	179	CA	ALA	A	69	-47.812	57.179	-10.887	1.00	17.17	C
ATOM	180	CB	ALA	A	69	-49.312	57.414	-10.874	1.00	16.43	C
ATOM	181	C	ALA	A	69	-47.038	58.503	-10.784	1.00	16.93	C
ATOM	182	O	ALA	A	69	-46.671	58.920	-9.688	1.00	17.46	O
ATOM	183	N	LEU	A	70	-46.767	59.133	-11.931	1.00	16.63	N
ATOM	184	CA	LEU	A	70	-46.194	60.482	-12.002	1.00	15.77	C
ATOM	185	CB	LEU	A	70	-44.751	60.460	-12.525	1.00	15.67	C
ATOM	186	CG	LEU	A	70	-43.953	61.757	-12.749	1.00	15.75	C
ATOM	187	CD1	LEU	A	70	-42.461	61.509	-12.610	1.00	15.26	C
ATOM	188	CD2	LEU	A	70	-44.228	62.394	-14.102	1.00	15.75	C
ATOM	189	C	LEU	A	70	-47.077	61.309	-12.908	1.00	15.60	C
ATOM	190	O	LEU	A	70	-47.537	60.834	-13.948	1.00	15.82	O
ATOM	191	N	VAL	A	71	-47.344	62.543	-12.501	1.00	15.65	N
ATOM	192	CA	VAL	A	71	-48.077	63.472	-13.347	1.00	15.44	C
ATOM	193	CB	VAL	A	71	-49.294	64.081	-12.631	1.00	15.23	C
ATOM	194	CG1	VAL	A	71	-50.139	64.899	-13.600	1.00	15.05	C
ATOM	195	CG2	VAL	A	71	-50.139	62.987	-12.019	1.00	15.08	C
ATOM	196	C	VAL	A	71	-47.133	64.578	-13.784	1.00	15.78	C
ATOM	197	O	VAL	A	71	-46.338	65.091	-12.985	1.00	15.62	O
ATOM	198	N	ILE	A	72	-47.215	64.921	-15.068	1.00	16.07	N
ATOM	199	CA	ILE	A	72	-46.501	66.065	-15.614	1.00	15.80	C
ATOM	200	CB	ILE	A	72	-45.744	65.707	-16.898	1.00	15.22	C
ATOM	201	CG1	ILE	A	72	-44.591	64.762	-16.560	1.00	14.79	C
ATOM	202	CD1	ILE	A	72	-44.020	64.005	-17.735	1.00	14.90	C
ATOM	203	CG2	ILE	A	72	-45.264	66.976	-17.600	1.00	14.90	C
ATOM	204	C	ILE	A	72	-47.516	67.113	-15.958	1.00	16.21	C
ATOM	205	O	ILE	A	72	-48.482	66.823	-16.658	1.00	16.30	O
ATOM	206	N	SER	A	73	-47.303	68.326	-15.460	1.00	16.85	N
ATOM	207	CA	SER	A	73	-48.046	69.484	-15.935	1.00	17.61	C
ATOM	208	CB	SER	A	73	-48.754	70.179	-14.767	1.00	17.77	C
ATOM	209	OG	SER	A	73	-49.610	71.209	-15.232	1.00	18.12	O
ATOM	210	C	SER	A	73	-47.091	70.430	-16.681	1.00	17.90	C
ATOM	211	O	SER	A	73	-46.256	71.079	-16.074	1.00	17.61	O
ATOM	212	N	ASP	A	74	-47.208	70.482	-18.005	1.00	18.92	N
ATOM	213	CA	ASP	A	74	-46.332	71.313	-18.858	1.00	19.73	C
ATOM	214	CB	ASP	A	74	-46.556	72.815	-18.623	1.00	19.14	C
ATOM	215	CG	ASP	A	74	-47.968	73.242	-18.971	1.00	19.49	C
ATOM	216	OD1	ASP	A	74	-48.502	72.713	-19.970	1.00	19.64	O
ATOM	217	OD2	ASP	A	74	-48.558	74.084	-18.251	1.00	19.35	O
ATOM	218	C	ASP	A	74	-44.868	70.915	-18.740	1.00	20.50	C
ATOM	219	O	ASP	A	74	-44.486	69.884	-19.278	1.00	20.61	O
ATOM	220	N	LYS	A	75	-44.061	71.701	-18.028	1.00	22.30	N
ATOM	221	CA	LYS	A	75	-42.616	71.425	-17.937	1.00	24.11	C
ATOM	222	CB	LYS	A	75	-41.787	72.691	-18.216	1.00	25.47	C
ATOM	223	CG	LYS	A	75	-42.187	73.443	-19.476	1.00	27.21	C
ATOM	224	CD	LYS	A	75	-41.185	74.528	-19.844	1.00	29.07	C
ATOM	225	CE	LYS	A	75	-41.653	75.309	-21.075	1.00	30.57	C

ATOM	226	NZ	LYS	A	75	-41.075	76.687	-21.147	1.00	30.90	N
ATOM	227	C	LYS	A	75	-42.175	70.805	-16.609	1.00	24.32	C
ATOM	228	O	LYS	A	75	-41.038	70.353	-16.483	1.00	25.23	O
ATOM	229	N	ILE	A	76	-43.053	70.796	-15.616	1.00	23.10	N
ATOM	230	CA	ILE	A	76	-42.672	70.282	-14.296	1.00	22.92	C
ATOM	231	CB	ILE	A	76	-42.844	71.317	-13.131	1.00	22.59	C
ATOM	232	CG1	ILE	A	76	-44.213	72.022	-13.157	1.00	23.09	C
ATOM	233	CD1	ILE	A	76	-45.391	71.214	-12.622	1.00	24.32	C
ATOM	234	CG2	ILE	A	76	-41.766	72.380	-13.171	1.00	22.19	C
ATOM	235	C	ILE	A	76	-43.420	68.996	-13.962	1.00	23.01	C
ATOM	236	O	ILE	A	76	-44.342	68.580	-14.679	1.00	23.11	O
ATOM	237	N	ILE	A	77	-43.011	68.388	-12.854	1.00	21.41	N
ATOM	238	CA	ILE	A	77	-43.592	67.167	-12.367	1.00	19.52	C
ATOM	239	CB	ILE	A	77	-42.491	66.266	-11.771	1.00	19.08	C
ATOM	240	CG1	ILE	A	77	-41.629	65.708	-12.912	1.00	18.86	C
ATOM	241	CD1	ILE	A	77	-40.254	65.208	-12.510	1.00	18.32	C
ATOM	242	CG2	ILE	A	77	-43.085	65.151	-10.914	1.00	18.55	C
ATOM	243	C	ILE	A	77	-44.618	67.594	-11.343	1.00	19.70	C
ATOM	244	O	ILE	A	77	-44.283	68.262	-10.346	1.00	19.95	O
ATOM	245	N	ALA	A	78	-45.877	67.241	-11.585	1.00	19.24	N
ATOM	246	CA	ALA	A	78	-46.947	67.730	-10.702	1.00	19.08	C
ATOM	247	CB	ALA	A	78	-48.231	67.964	-11.473	1.00	18.12	C
ATOM	248	C	ALA	A	78	-47.194	66.867	-9.462	1.00	18.73	C
ATOM	249	O	ALA	A	78	-47.577	67.375	-8.431	1.00	18.73	O
ATOM	250	N	PHE	A	79	-46.964	65.566	-9.575	1.00	18.85	N
ATOM	251	CA	PHE	A	79	-47.226	64.628	-8.496	1.00	18.59	C
ATOM	252	CB	PHE	A	79	-48.712	64.281	-8.476	1.00	19.28	C
ATOM	253	CG	PHE	A	79	-49.039	63.030	-7.719	1.00	19.21	C
ATOM	254	CD1	PHE	A	79	-49.450	63.099	-6.393	1.00	18.86	C
ATOM	255	CE1	PHE	A	79	-49.766	61.953	-5.688	1.00	18.79	C
ATOM	256	CZ	PHE	A	79	-49.660	60.715	-6.298	1.00	18.73	C
ATOM	257	CE2	PHE	A	79	-49.249	60.628	-7.622	1.00	19.13	C
ATOM	258	CD2	PHE	A	79	-48.953	61.783	-8.333	1.00	19.11	C
ATOM	259	C	PHE	A	79	-46.433	63.358	-8.733	1.00	18.40	C
ATOM	260	O	PHE	A	79	-46.330	62.884	-9.870	1.00	17.80	O
ATOM	261	N	VAL	A	80	-45.867	62.832	-7.651	1.00	18.34	N
ATOM	262	CA	VAL	A	80	-45.259	61.504	-7.626	1.00	18.31	C
ATOM	263	CB	VAL	A	80	-43.717	61.572	-7.568	1.00	17.92	C
ATOM	264	CG1	VAL	A	80	-43.110	60.183	-7.430	1.00	17.54	C
ATOM	265	CG2	VAL	A	80	-43.157	62.243	-8.808	1.00	18.34	C
ATOM	266	C	VAL	A	80	-45.805	60.770	-6.397	1.00	18.73	C
ATOM	267	O	VAL	A	80	-45.807	61.312	-5.290	1.00	19.57	O
ATOM	268	N	GLY	A	81	-46.281	59.549	-6.593	1.00	18.80	N
ATOM	269	CA	GLY	A	81	-46.822	58.739	-5.502	1.00	19.01	C
ATOM	270	C	GLY	A	81	-47.319	57.411	-6.026	1.00	19.73	C
ATOM	271	O	GLY	A	81	-46.954	56.982	-7.133	1.00	20.26	O
ATOM	272	N	SER	A	82	-48.158	56.746	-5.248	1.00	20.05	N
ATOM	273	CA	SER	A	82	-48.685	55.468	-5.685	1.00	20.46	C
ATOM	274	CB	SER	A	82	-49.079	54.642	-4.473	1.00	21.17	C
ATOM	275	OG	SER	A	82	-50.401	54.948	-4.093	1.00	22.40	O
ATOM	276	C	SER	A	82	-49.882	55.691	-6.620	1.00	20.14	C
ATOM	277	O	SER	A	82	-50.542	56.729	-6.543	1.00	20.25	O
ATOM	278	N	GLU	A	83	-50.144	54.736	-7.509	1.00	19.90	N
ATOM	279	CA	GLU	A	83	-51.307	54.800	-8.422	1.00	20.61	C
ATOM	280	CB	GLU	A	83	-51.483	53.460	-9.178	1.00	20.58	C
ATOM	281	CG	GLU	A	83	-52.728	53.328	-10.054	1.00	21.79	C
ATOM	282	CD	GLU	A	83	-52.549	52.360	-11.232	1.00	23.84	C
ATOM	283	OE1	GLU	A	83	-53.511	52.180	-12.027	1.00	24.14	O
ATOM	284	OE2	GLU	A	83	-51.446	51.778	-11.386	1.00	24.42	O
ATOM	285	C	GLU	A	83	-52.601	55.214	-7.689	1.00	20.56	C
ATOM	286	O	GLU	A	83	-53.281	56.158	-8.094	1.00	20.28	O
ATOM	287	N	ALA	A	84	-52.920	54.506	-6.608	1.00	21.05	N
ATOM	288	CA	ALA	A	84	-54.103	54.796	-5.781	1.00	22.15	C
ATOM	289	CB	ALA	A	84	-54.105	53.912	-4.532	1.00	21.44	C
ATOM	290	C	ALA	A	84	-54.236	56.276	-5.378	1.00	21.84	C
ATOM	291	O	ALA	A	84	-55.343	56.787	-5.263	1.00	21.76	O
ATOM	292	N	ASP	A	85	-53.110	56.957	-5.186	1.00	22.20	N
ATOM	293	CA	ASP	A	85	-53.116	58.319	-4.647	1.00	22.31	C
ATOM	294	CB	ASP	A	85	-51.991	58.469	-3.618	1.00	22.54	C
ATOM	295	CG	ASP	A	85	-52.168	57.546	-2.402	1.00	23.17	C
ATOM	296	OD1	ASP	A	85	-53.297	57.092	-2.117	1.00	24.22	O
ATOM	297	OD2	ASP	A	85	-51.168	57.261	-1.712	1.00	23.33	O
ATOM	298	C	ASP	A	85	-53.132	59.509	-5.642	1.00	22.39	C
ATOM	299	O	ASP	A	85	-53.098	60.646	-5.194	1.00	22.96	O
ATOM	300	N	ILE	A	86	-53.205	59.272	-6.960	1.00	22.67	N
ATOM	301	CA	ILE	A	86	-53.247	60.383	-7.950	1.00	22.79	C
ATOM	302	CB	ILE	A	86	-53.485	59.910	-9.411	1.00	22.19	C

ATOM	303	CG1	ILE	A	86	-52.399	58.957	-9.895	1.00	21.62	C
ATOM	304	CD1	ILE	A	86	-52.856	58.107	-11.059	1.00	20.86	C
ATOM	305	CG2	ILE	A	86	-53.559	61.094	-10.370	1.00	21.61	C
ATOM	306	C	ILE	A	86	-54.383	61.343	-7.617	1.00	23.60	C
ATOM	307	O	ILE	A	86	-55.527	60.908	-7.463	1.00	24.71	O
ATOM	308	N	PRO	A	87	-54.089	62.646	-7.507	1.00	23.89	N
ATOM	309	CA	PRO	A	87	-55.192	63.585	-7.235	1.00	25.09	C
ATOM	310	CB	PRO	A	87	-54.490	64.946	-7.144	1.00	24.74	C
ATOM	311	CG	PRO	A	87	-53.055	64.632	-6.882	1.00	23.79	C
ATOM	312	CD	PRO	A	87	-52.779	63.313	-7.538	1.00	23.45	C
ATOM	313	C	PRO	A	87	-56.231	63.573	-8.364	1.00	26.44	C
ATOM	314	O	PRO	A	87	-55.873	63.445	-9.541	1.00	26.18	O
ATOM	315	N	LYS	A	88	-57.508	63.693	-8.002	1.00	28.46	N
ATOM	316	CA	LYS	A	88	-58.594	63.543	-8.979	1.00	28.73	C
ATOM	317	CB	LYS	A	88	-59.959	63.343	-8.294	1.00	30.83	C
ATOM	318	CG	LYS	A	88	-60.221	61.877	-7.945	1.00	33.60	C
ATOM	319	CD	LYS	A	88	-61.430	61.642	-7.047	1.00	36.25	C
ATOM	320	CE	LYS	A	88	-61.111	61.840	-5.569	1.00	36.54	C
ATOM	321	NZ	LYS	A	88	-61.597	63.156	-5.065	1.00	38.85	N
ATOM	322	C	LYS	A	88	-58.635	64.627	-10.048	1.00	27.69	C
ATOM	323	O	LYS	A	88	-59.142	64.386	-11.142	1.00	28.38	O
ATOM	324	N	LYS	A	89	-58.083	65.802	-9.744	1.00	27.16	N
ATOM	325	CA	LYS	A	89	-57.997	66.895	-10.729	1.00	26.38	C
ATOM	326	CB	LYS	A	89	-57.436	68.173	-10.108	1.00	26.54	C
ATOM	327	CG	LYS	A	89	-56.103	68.020	-9.391	1.00	27.40	C
ATOM	328	CD	LYS	A	89	-55.508	69.376	-9.044	1.00	27.43	C
ATOM	329	CE	LYS	A	89	-54.590	69.259	-7.843	1.00	28.08	C
ATOM	330	NZ	LYS	A	89	-53.934	70.557	-7.544	1.00	28.68	N
ATOM	331	C	LYS	A	89	-57.189	66.493	-11.966	1.00	26.10	C
ATOM	332	O	LYS	A	89	-57.578	66.796	-13.103	1.00	26.46	O
ATOM	333	N	TYR	A	90	-56.085	65.787	-11.739	1.00	24.57	N
ATOM	334	CA	TYR	A	90	-55.271	65.296	-12.826	1.00	23.43	C
ATOM	335	CB	TYR	A	90	-53.887	64.903	-12.323	1.00	23.29	C
ATOM	336	CG	TYR	A	90	-53.129	66.016	-11.608	1.00	23.30	C
ATOM	337	CD1	TYR	A	90	-52.953	67.271	-12.192	1.00	22.63	C
ATOM	338	CE1	TYR	A	90	-52.252	68.268	-11.531	1.00	22.94	C
ATOM	339	CZ	TYR	A	90	-51.709	68.007	-10.273	1.00	22.93	C
ATOM	340	OH	TYR	A	90	-51.015	68.974	-9.584	1.00	23.27	O
ATOM	341	CE2	TYR	A	90	-51.859	66.774	-9.688	1.00	22.54	C
ATOM	342	CD2	TYR	A	90	-52.559	65.789	-10.351	1.00	22.96	C
ATOM	343	C	TYR	A	90	-55.932	64.149	-13.607	1.00	23.41	C
ATOM	344	O	TYR	A	90	-55.805	64.081	-14.840	1.00	23.36	O
ATOM	345	N	LEU	A	91	-56.642	63.255	-12.916	1.00	22.75	N
ATOM	346	CA	LEU	A	91	-57.386	62.208	-13.623	1.00	22.53	C
ATOM	347	CB	LEU	A	91	-58.076	61.257	-12.655	1.00	22.43	C
ATOM	348	CG	LEU	A	91	-57.247	60.338	-11.751	1.00	22.95	C
ATOM	349	CD1	LEU	A	91	-58.151	59.666	-10.715	1.00	21.69	C
ATOM	350	CD2	LEU	A	91	-56.450	59.306	-12.549	1.00	22.63	C
ATOM	351	C	LEU	A	91	-58.410	62.839	-14.560	1.00	22.69	C
ATOM	352	O	LEU	A	91	-58.685	62.319	-15.646	1.00	22.48	O
ATOM	353	N	ARG	A	92	-58.947	63.979	-14.139	1.00	22.93	N
ATOM	354	CA	ARG	A	92	-59.906	64.721	-14.937	1.00	24.07	C
ATOM	355	CB	ARG	A	92	-60.693	65.698	-14.061	1.00	25.03	C
ATOM	356	CG	ARG	A	92	-62.055	65.160	-13.691	1.00	26.89	C
ATOM	357	CD	ARG	A	92	-62.863	66.146	-12.864	1.00	29.35	C
ATOM	358	NE	ARG	A	92	-63.050	65.696	-11.481	1.00	29.76	N
ATOM	359	CZ	ARG	A	92	-62.346	66.138	-10.444	1.00	30.13	C
ATOM	360	NH1	ARG	A	92	-62.595	65.663	-9.227	1.00	30.57	N
ATOM	361	NH2	ARG	A	92	-61.399	67.053	-10.619	1.00	29.09	N
ATOM	362	C	ARG	A	92	-59.300	65.438	-16.144	1.00	24.25	C
ATOM	363	O	ARG	A	92	-59.829	65.338	-17.250	1.00	24.89	O
ATOM	364	N	SER	A	93	-58.190	66.143	-15.938	1.00	23.78	N
ATOM	365	CA	SER	A	93	-57.688	67.078	-16.942	1.00	23.54	C
ATOM	366	CB	SER	A	93	-57.075	68.298	-16.250	1.00	23.04	C
ATOM	367	OG	SER	A	93	-56.004	67.923	-15.396	1.00	21.89	O
ATOM	368	C	SER	A	93	-56.693	66.460	-17.929	1.00	24.08	C
ATOM	369	O	SER	A	93	-56.436	67.024	-18.998	1.00	24.85	O
ATOM	370	N	THR	A	94	-56.142	65.303	-17.569	1.00	23.65	N
ATOM	371	CA	THR	A	94	-55.101	64.635	-18.367	1.00	23.25	C
ATOM	372	CB	THR	A	94	-54.716	63.272	-17.747	1.00	22.94	C
ATOM	373	OG1	THR	A	94	-53.557	62.752	-18.405	1.00	22.49	O
ATOM	374	CG2	THR	A	94	-55.880	62.244	-17.837	1.00	22.10	C
ATOM	375	C	THR	A	94	-55.455	64.457	-19.849	1.00	22.92	C
ATOM	376	O	THR	A	94	-56.558	64.064	-20.170	1.00	22.72	O
ATOM	377	N	GLN	A	95	-54.509	64.738	-20.741	1.00	24.40	N
ATOM	378	CA	GLN	A	95	-54.728	64.588	-22.196	1.00	25.38	C
ATOM	379	CB	GLN	A	95	-54.139	65.752	-23.003	1.00	26.78	C

ATOM	380	CG	GLN	A	95	-54.893	67.066	-22.857	1.00	29.49	C
ATOM	381	CD	GLN	A	95	-54.343	67.944	-21.734	1.00	31.12	C
ATOM	382	OE1	GLN	A	95	-53.426	67.547	-21.000	1.00	31.13	O
ATOM	383	NE2	GLN	A	95	-54.893	69.151	-21.605	1.00	30.97	N
ATOM	384	C	GLN	A	95	-54.136	63.304	-22.732	1.00	24.46	C
ATOM	385	O	GLN	A	95	-54.530	62.836	-23.796	1.00	25.58	O
ATOM	386	N	SER	A	96	-53.158	62.750	-22.030	1.00	22.32	N
ATOM	387	CA	SER	A	96	-52.633	61.462	-22.435	1.00	21.13	C
ATOM	388	CB	SER	A	96	-51.594	61.585	-23.564	1.00	21.25	C
ATOM	389	OG	SER	A	96	-50.328	61.956	-23.069	1.00	21.05	O
ATOM	390	C	SER	A	96	-52.065	60.750	-21.238	1.00	19.88	C
ATOM	391	O	SER	A	96	-51.527	61.371	-20.330	1.00	19.76	O
ATOM	392	N	THR	A	97	-52.223	59.438	-21.239	1.00	18.72	N
ATOM	393	CA	THR	A	97	-51.693	58.603	-20.191	1.00	17.83	C
ATOM	394	CB	THR	A	97	-52.813	57.966	-19.345	1.00	17.95	C
ATOM	395	OG1	THR	A	97	-53.240	56.750	-19.960	1.00	18.68	O
ATOM	396	CG2	THR	A	97	-54.013	58.906	-19.191	1.00	17.70	C
ATOM	397	C	THR	A	97	-50.796	57.524	-20.805	1.00	17.52	C
ATOM	398	O	THR	A	97	-50.860	57.240	-22.015	1.00	17.26	O
ATOM	399	N	HIS	A	98	-49.941	56.949	-19.966	1.00	16.88	N
ATOM	400	CA	HIS	A	98	-48.996	55.926	-20.393	1.00	16.75	C
ATOM	401	CB	HIS	A	98	-47.608	56.542	-20.654	1.00	17.17	C
ATOM	402	CG	HIS	A	98	-47.571	57.484	-21.825	1.00	17.02	C
ATOM	403	ND1	HIS	A	98	-47.210	57.085	-23.062	1.00	17.24	N
ATOM	404	CE1	HIS	A	98	-47.269	58.143	-23.910	1.00	17.31	C
ATOM	405	NE2	HIS	A	98	-47.662	59.221	-23.203	1.00	17.43	N
ATOM	406	CD2	HIS	A	98	-47.854	58.851	-21.914	1.00	17.06	C
ATOM	407	C	HIS	A	98	-48.870	54.961	-19.262	1.00	16.02	C
ATOM	408	O	HIS	A	98	-49.049	55.339	-18.101	1.00	15.28	O
ATOM	409	N	ARG	A	99	-48.534	53.716	-19.584	1.00	16.22	N
ATOM	410	CA	ARG	A	99	-48.227	52.729	-18.553	1.00	16.36	C
ATOM	411	CB	ARG	A	99	-49.407	51.777	-18.330	1.00	16.11	C
ATOM	412	CG	ARG	A	99	-49.208	50.863	-17.136	1.00	16.33	C
ATOM	413	CD	ARG	A	99	-50.440	50.037	-16.831	1.00	16.50	C
ATOM	414	NE	ARG	A	99	-51.544	50.842	-16.315	1.00	17.09	N
ATOM	415	CZ	ARG	A	99	-51.750	51.134	-15.029	1.00	17.14	C
ATOM	416	NH1	ARG	A	99	-50.929	50.701	-14.077	1.00	16.55	N
ATOM	417	NH2	ARG	A	99	-52.798	51.874	-14.696	1.00	17.92	N
ATOM	418	C	ARG	A	99	-46.946	51.968	-18.890	1.00	16.32	C
ATOM	419	O	ARG	A	99	-46.891	51.253	-19.892	1.00	17.13	O
ATOM	420	N	VAL	A	100	-45.918	52.129	-18.064	1.00	15.63	N
ATOM	421	CA	VAL	A	100	-44.619	51.537	-18.356	1.00	15.79	C
ATOM	422	CB	VAL	A	100	-43.561	52.619	-18.713	1.00	15.44	C
ATOM	423	CG1	VAL	A	100	-43.946	53.371	-19.974	1.00	14.87	C
ATOM	424	CG2	VAL	A	100	-43.364	53.602	-17.573	1.00	15.51	C
ATOM	425	C	VAL	A	100	-44.119	50.662	-17.188	1.00	16.47	C
ATOM	426	O	VAL	A	100	-44.524	50.873	-16.034	1.00	16.91	O
ATOM	427	N	PRO	A	101	-43.240	49.680	-17.476	1.00	16.38	N
ATOM	428	CA	PRO	A	101	-42.677	48.865	-16.394	1.00	16.58	C
ATOM	429	CB	PRO	A	101	-41.801	47.847	-17.137	1.00	16.74	C
ATOM	430	CG	PRO	A	101	-42.278	47.864	-18.552	1.00	16.49	C
ATOM	431	CD	PRO	A	101	-42.780	49.240	-18.807	1.00	16.36	C
ATOM	432	C	PRO	A	101	-41.834	49.662	-15.373	1.00	17.04	C
ATOM	433	O	PRO	A	101	-41.994	49.486	-14.155	1.00	17.80	O
ATOM	434	N	VAL	A	102	-40.975	50.552	-15.864	1.00	16.51	N
ATOM	435	CA	VAL	A	102	-39.999	51.237	-15.029	1.00	16.39	C
ATOM	436	CB	VAL	A	102	-38.598	50.621	-15.213	1.00	16.21	C
ATOM	437	CG1	VAL	A	102	-37.568	51.338	-14.349	1.00	16.10	C
ATOM	438	CG2	VAL	A	102	-38.626	49.130	-14.900	1.00	16.14	C
ATOM	439	C	VAL	A	102	-39.931	52.717	-15.381	1.00	16.70	C
ATOM	440	O	VAL	A	102	-39.758	53.065	-16.556	1.00	16.92	O
ATOM	441	N	LEU	A	103	-40.056	53.584	-14.373	1.00	16.69	N
ATOM	442	CA	LEU	A	103	-39.911	55.025	-14.584	1.00	17.11	C
ATOM	443	CB	LEU	A	103	-41.222	55.756	-14.306	1.00	16.51	C
ATOM	444	CG	LEU	A	103	-41.420	57.089	-15.034	1.00	16.53	C
ATOM	445	CD1	LEU	A	103	-41.631	56.883	-16.534	1.00	16.78	C
ATOM	446	CD2	LEU	A	103	-42.569	57.890	-14.440	1.00	15.86	C
ATOM	447	C	LEU	A	103	-38.794	55.597	-13.709	1.00	18.65	C
ATOM	448	O	LEU	A	103	-38.638	55.197	-12.548	1.00	19.47	O
ATOM	449	N	MET	A	104	-38.023	56.537	-14.260	1.00	18.90	N
ATOM	450	CA	MET	A	104	-36.909	57.135	-13.541	1.00	18.76	C
ATOM	451	CB	MET	A	104	-35.708	56.187	-13.559	1.00	19.18	C
ATOM	452	CG	MET	A	104	-35.095	56.003	-14.931	1.00	20.03	C
ATOM	453	SD	MET	A	104	-33.654	54.921	-14.895	1.00	22.38	S
ATOM	454	CE	MET	A	104	-32.398	56.053	-14.272	1.00	21.65	C
ATOM	455	C	MET	A	104	-36.536	58.494	-14.151	1.00	19.01	C
ATOM	456	O	MET	A	104	-37.022	58.832	-15.246	1.00	19.83	O

ATOM	457	N	PRO A 105	-35.657	59.266	-13.466	1.00	18.25	N
ATOM	458	CA	PRO A 105	-35.181	60.531	-14.044	1.00	17.98	C
ATOM	459	CB	PRO A 105	-34.315	61.139	-12.928	1.00	17.86	C
ATOM	460	CG	PRO A 105	-34.685	60.418	-11.679	1.00	18.15	C
ATOM	461	CD	PRO A 105	-35.118	59.047	-12.107	1.00	18.01	C
ATOM	462	C	PRO A 105	-34.331	60.350	-15.298	1.00	17.84	C
ATOM	463	O	PRO A 105	-33.737	59.290	-15.520	1.00	17.83	O
ATOM	464	N	GLY A 106	-34.286	61.387	-16.122	1.00	17.81	N
ATOM	465	CA	GLY A 106	-33.345	61.417	-17.231	1.00	17.49	C
ATOM	466	C	GLY A 106	-31.941	61.311	-16.656	1.00	17.41	C
ATOM	467	O	GLY A 106	-31.652	61.818	-15.550	1.00	15.94	O
ATOM	468	N	LEU A 107	-31.088	60.613	-17.393	1.00	17.09	N
ATOM	469	CA	LEU A 107	-29.712	60.391	-16.990	1.00	17.59	C
ATOM	470	CB	LEU A 107	-29.182	59.132	-17.667	1.00	17.11	C
ATOM	471	CG	LEU A 107	-29.780	57.815	-17.202	1.00	17.03	C
ATOM	472	CD1	LEU A 107	-29.613	56.782	-18.303	1.00	16.69	C
ATOM	473	CD2	LEU A 107	-29.118	57.346	-15.923	1.00	16.71	C
ATOM	474	C	LEU A 107	-28.824	61.588	-17.365	1.00	18.19	C
ATOM	475	O	LEU A 107	-29.093	62.312	-18.335	1.00	18.78	O
ATOM	476	N	TRP A 108	-27.777	61.787	-16.571	1.00	18.62	N
ATOM	477	CA	TRP A 108	-26.734	62.758	-16.855	1.00	18.46	C
ATOM	478	CB	TRP A 108	-26.462	63.593	-15.622	1.00	19.30	C
ATOM	479	CG	TRP A 108	-27.456	64.682	-15.348	1.00	20.95	C
ATOM	480	CD1	TRP A 108	-28.819	64.548	-15.089	1.00	21.62	C
ATOM	481	NE1	TRP A 108	-29.395	65.776	-14.869	1.00	22.60	N
ATOM	482	CE2	TRP A 108	-28.471	66.762	-14.958	1.00	21.99	C
ATOM	483	CD2	TRP A 108	-27.188	66.123	-15.253	1.00	21.68	C
ATOM	484	CE3	TRP A 108	-26.058	66.920	-15.395	1.00	22.05	C
ATOM	485	CZ3	TRP A 108	-26.193	68.303	-15.242	1.00	21.75	C
ATOM	486	CH2	TRP A 108	-27.425	68.893	-14.947	1.00	21.69	C
ATOM	487	CZ2	TRP A 108	-28.588	68.135	-14.801	1.00	22.35	C
ATOM	488	C	TRP A 108	-25.458	62.065	-17.191	1.00	18.31	C
ATOM	489	O	TRP A 108	-25.137	61.010	-16.631	1.00	19.22	O
ATOM	490	N	ASP A 109	-24.697	62.645	-18.099	1.00	17.31	N
ATOM	491	CA	ASP A 109	-23.272	62.416	-18.069	1.00	16.68	C
ATOM	492	CB	ASP A 109	-22.766	61.799	-19.373	1.00	16.77	C
ATOM	493	CG	ASP A 109	-21.321	61.357	-19.276	1.00	17.08	C
ATOM	494	OD1	ASP A 109	-20.436	62.181	-18.959	1.00	16.98	O
ATOM	495	OD2	ASP A 109	-21.061	60.173	-19.502	1.00	18.03	O
ATOM	496	C	ASP A 109	-22.579	63.739	-17.758	1.00	15.48	C
ATOM	497	O	ASP A 109	-22.825	64.732	-18.395	1.00	15.54	O
ATOM	498	N	CYS A 110	-21.705	63.739	-16.773	1.00	15.29	N
ATOM	499	CA	CYS A 110	-21.105	64.977	-16.289	1.00	14.87	C
ATOM	500	CB	CYS A 110	-21.044	64.949	-14.778	1.00	14.42	C
ATOM	501	SG	CYS A 110	-22.691	64.957	-14.093	1.00	14.81	S
ATOM	502	C	CYS A 110	-19.723	65.272	-16.834	1.00	14.84	C
ATOM	503	O	CYS A 110	-19.037	66.175	-16.327	1.00	15.09	O
ATOM	504	N	HIS A 111	-19.302	64.517	-17.845	1.00	14.34	N
ATOM	505	CA	HIS A 111	-17.995	64.736	-18.419	1.00	14.52	C
ATOM	506	CB	HIS A 111	-16.935	63.968	-17.643	1.00	14.62	C
ATOM	507	CG	HIS A 111	-15.522	64.288	-18.052	1.00	14.96	C
ATOM	508	ND1	HIS A 111	-14.477	64.096	-17.227	1.00	15.47	N
ATOM	509	CE1	HIS A 111	-13.336	64.448	-17.851	1.00	15.75	C
ATOM	510	NE2	HIS A 111	-13.658	64.882	-19.089	1.00	15.92	N
ATOM	511	CD2	HIS A 111	-15.000	64.803	-19.239	1.00	15.41	C
ATOM	512	C	HIS A 111	-18.008	64.366	-19.867	1.00	14.59	C
ATOM	513	O	HIS A 111	-17.653	63.247	-20.249	1.00	14.99	O
ATOM	514	N	MET A 112	-18.425	65.310	-20.694	1.00	14.25	N
ATOM	515	CA	MET A 112	-18.467	65.069	-22.108	1.00	14.72	C
ATOM	516	CB	MET A 112	-19.889	65.263	-22.594	1.00	14.51	C
ATOM	517	CG	MET A 112	-20.912	64.360	-21.929	1.00	14.50	C
ATOM	518	SD	MET A 112	-20.599	62.596	-22.175	1.00	15.03	S
ATOM	519	CE	MET A 112	-21.054	62.454	-23.908	1.00	14.84	C
ATOM	520	C	MET A 112	-17.509	66.027	-22.805	1.00	15.33	C
ATOM	521	O	MET A 112	-17.097	67.012	-22.207	1.00	15.94	O
ATOM	522	N	HIS A 113	-17.130	65.729	-24.048	1.00	15.90	N
ATOM	523	CA	HIS A 113	-16.460	66.709	-24.917	1.00	16.27	C
ATOM	524	CB	HIS A 113	-14.964	66.426	-25.114	1.00	16.64	C
ATOM	525	CG	HIS A 113	-14.650	65.034	-25.627	1.00	17.21	C
ATOM	526	ND1	HIS A 113	-14.742	64.700	-26.934	1.00	17.76	N
ATOM	527	CE1	HIS A 113	-14.398	63.405	-27.098	1.00	17.19	C
ATOM	528	NE2	HIS A 113	-14.084	62.908	-25.893	1.00	17.28	N
ATOM	529	CD2	HIS A 113	-14.216	63.890	-24.964	1.00	17.20	C
ATOM	530	C	HIS A 113	-17.178	66.858	-26.231	1.00	16.77	C
ATOM	531	O	HIS A 113	-17.378	65.893	-26.960	1.00	17.40	O
ATOM	532	N	PHE A 114	-17.581	68.086	-26.532	1.00	17.18	N
ATOM	533	CA	PHE A 114	-18.341	68.400	-27.731	1.00	17.28	C

ATOM	534	CB	PHE	A	114	-19.339	69.513	-27.419	1.00	16.02	C
ATOM	535	CG	PHE	A	114	-20.675	69.022	-26.942	1.00	16.67	C
ATOM	536	CD1	PHE	A	114	-20.784	68.259	-25.782	1.00	16.70	C
ATOM	537	CE1	PHE	A	114	-22.028	67.824	-25.344	1.00	16.40	C
ATOM	538	CZ	PHE	A	114	-23.177	68.157	-26.054	1.00	16.53	C
ATOM	539	CE2	PHE	A	114	-23.083	68.921	-27.208	1.00	16.30	C
ATOM	540	CD2	PHE	A	114	-21.843	69.349	-27.648	1.00	16.58	C
ATOM	541	C	PHE	A	114	-17.408	68.835	-28.847	1.00	17.32	C
ATOM	542	O	PHE	A	114	-17.381	70.013	-29.230	1.00	17.14	O
ATOM	543	N	GLY	A	115	-16.640	67.868	-29.350	1.00	18.10	N
ATOM	544	CA	GLY	A	115	-15.587	68.099	-30.349	1.00	18.39	C
ATOM	545	C	GLY	A	115	-15.934	67.785	-31.802	1.00	19.18	C
ATOM	546	O	GLY	A	115	-15.529	68.532	-32.702	1.00	20.08	O
ATOM	547	N	GLY	A	116	-16.640	66.678	-32.050	1.00	19.43	N
ATOM	548	CA	GLY	A	116	-17.047	66.299	-33.410	1.00	20.47	C
ATOM	549	C	GLY	A	116	-15.922	66.218	-34.431	1.00	21.73	C
ATOM	550	O	GLY	A	116	-16.125	66.499	-35.611	1.00	21.70	O
ATOM	551	N	ASP	A	117	-14.742	65.817	-33.959	1.00	23.94	N
ATOM	552	CA	ASP	A	117	-13.497	65.767	-34.738	1.00	25.58	C
ATOM	553	CB	ASP	A	117	-12.359	65.178	-33.870	1.00	27.02	C
ATOM	554	CG	ASP	A	117	-12.042	66.029	-32.631	1.00	27.82	C
ATOM	555	OD1	ASP	A	117	-10.862	66.322	-32.382	1.00	28.33	O
ATOM	556	OD2	ASP	A	117	-12.961	66.404	-31.880	1.00	29.72	O
ATOM	557	C	ASP	A	117	-13.602	64.960	-36.039	1.00	26.08	C
ATOM	558	O	ASP	A	117	-14.344	63.987	-36.107	1.00	25.01	O
ATOM	559	N	ASP	A	118	-12.855	65.384	-37.063	1.00	27.83	N
ATOM	560	CA	ASP	A	118	-12.593	64.567	-38.251	1.00	29.53	C
ATOM	561	CB	ASP	A	118	-11.714	65.330	-39.256	1.00	29.63	C
ATOM	562	CG	ASP	A	118	-12.445	66.453	-40.006	1.00	28.96	C
ATOM	563	OD1	ASP	A	118	-13.676	66.452	-40.131	1.00	28.48	O
ATOM	564	OD2	ASP	A	118	-11.752	67.350	-40.522	1.00	30.46	O
ATOM	565	C	ASP	A	118	-11.837	63.306	-37.810	1.00	31.15	C
ATOM	566	O	ASP	A	118	-11.043	63.352	-36.863	1.00	31.53	O
ATOM	567	N	ASP	A	119	-12.072	62.188	-38.490	1.00	34.14	N
ATOM	568	CA	ASP	A	119	-11.357	60.937	-38.188	1.00	37.48	C
ATOM	569	CB	ASP	A	119	-11.809	59.838	-39.157	1.00	39.59	C
ATOM	570	CG	ASP	A	119	-11.470	58.436	-38.661	1.00	41.55	C
ATOM	571	OD1	ASP	A	119	-10.439	58.265	-37.976	1.00	42.11	O
ATOM	572	OD2	ASP	A	119	-12.237	57.492	-38.962	1.00	42.17	O
ATOM	573	C	ASP	A	119	-9.806	61.082	-38.194	1.00	38.35	C
ATOM	574	O	ASP	A	119	-9.128	60.664	-37.245	1.00	39.83	O
ATOM	575	N	TYR	A	120	-9.285	61.692	-39.261	1.00	36.20	N
ATOM	576	CA	TYR	A	120	-7.850	61.983	-39.525	1.00	34.98	C
ATOM	577	CB	TYR	A	120	-7.767	63.231	-40.422	1.00	32.94	C
ATOM	578	CG	TYR	A	120	-6.545	63.257	-41.285	1.00	32.47	C
ATOM	579	CD1	TYR	A	120	-6.509	62.562	-42.497	1.00	31.96	C
ATOM	580	CE1	TYR	A	120	-5.366	62.577	-43.287	1.00	32.52	C
ATOM	581	CZ	TYR	A	120	-4.246	63.295	-42.864	1.00	31.17	C
ATOM	582	OH	TYR	A	120	-3.116	63.323	-43.626	1.00	30.32	O
ATOM	583	CE2	TYR	A	120	-4.260	63.983	-41.671	1.00	31.21	C
ATOM	584	CD2	TYR	A	120	-5.408	63.966	-40.889	1.00	32.06	C
ATOM	585	C	TYR	A	120	-6.745	62.025	-38.398	1.00	35.32	C
ATOM	586	O	TYR	A	120	-5.928	61.101	-38.307	1.00	36.13	O
ATOM	587	N	TYR	A	121	-6.681	63.090	-37.591	1.00	34.71	N
ATOM	588	CA	TYR	A	121	-5.609	63.242	-36.571	1.00	35.50	C
ATOM	589	CB	TYR	A	121	-5.358	64.706	-36.227	1.00	33.10	C
ATOM	590	CG	TYR	A	121	-4.614	65.525	-37.250	1.00	31.61	C
ATOM	591	CD1	TYR	A	121	-3.260	65.299	-37.510	1.00	30.45	C
ATOM	592	CE1	TYR	A	121	-2.576	66.073	-38.429	1.00	29.47	C
ATOM	593	CZ	TYR	A	121	-3.242	67.105	-39.088	1.00	29.20	C
ATOM	594	OH	TYR	A	121	-2.575	67.889	-40.008	1.00	29.74	O
ATOM	595	CE2	TYR	A	121	-4.576	67.352	-38.837	1.00	28.58	C
ATOM	596	CD2	TYR	A	121	-5.255	66.568	-37.925	1.00	29.72	C
ATOM	597	C	TYR	A	121	-5.898	62.533	-35.253	1.00	38.54	C
ATOM	598	O	TYR	A	121	-6.966	62.729	-34.638	1.00	40.66	O
ATOM	599	N	ASN	A	122	-4.929	61.758	-34.780	1.00	40.10	N
ATOM	600	CA	ASN	A	122	-5.176	60.904	-33.616	1.00	43.36	C
ATOM	601	CB	ASN	A	122	-4.330	59.625	-33.688	1.00	44.48	C
ATOM	602	CG	ASN	A	122	-4.734	58.733	-34.856	1.00	45.85	C
ATOM	603	OD1	ASN	A	122	-3.926	58.447	-35.738	1.00	46.05	O
ATOM	604	ND2	ASN	A	122	-6.001	58.312	-34.880	1.00	45.79	N
ATOM	605	C	ASN	A	122	-5.132	61.566	-32.229	1.00	42.93	C
ATOM	606	O	ASN	A	122	-5.824	61.111	-31.310	1.00	43.61	O
ATOM	607	N	ASP	A	123	-4.356	62.648	-32.102	1.00	41.30	N
ATOM	608	CA	ASP	A	123	-4.279	63.450	-30.866	1.00	42.05	C
ATOM	609	CB	ASP	A	123	-2.816	63.795	-30.538	1.00	40.83	C
ATOM	610	CG	ASP	A	123	-2.181	64.725	-31.567	1.00	41.36	C

ES 2 664 178 T3

ATOM	611	OD1	ASP	A	123	-2.880	65.219	-32.481	1.00	40.72	O
ATOM	612	OD2	ASP	A	123	-0.965	64.964	-31.459	1.00	41.88	O
ATOM	613	C	ASP	A	123	-5.156	64.731	-30.899	1.00	42.46	C
ATOM	614	O	ASP	A	123	-6.124	64.805	-31.666	1.00	42.05	O
ATOM	615	N	TYR	A	124	-4.799	65.726	-30.075	1.00	42.49	N
ATOM	616	CA	TYR	A	124	-5.534	67.004	-29.968	1.00	40.26	C
ATOM	617	CB	TYR	A	124	-5.078	67.803	-28.732	1.00	44.83	C
ATOM	618	CG	TYR	A	124	-5.551	67.325	-27.367	1.00	49.86	C
ATOM	619	CD1	TYR	A	124	-6.865	66.836	-27.167	1.00	50.93	C
ATOM	620	CE1	TYR	A	124	-7.291	66.411	-25.913	1.00	50.95	C
ATOM	621	CZ	TYR	A	124	-6.409	66.497	-24.831	1.00	53.83	C
ATOM	622	OH	TYR	A	124	-6.818	66.092	-23.577	1.00	56.46	O
ATOM	623	CE2	TYR	A	124	-5.115	66.993	-25.000	1.00	52.83	C
ATOM	624	CD2	TYR	A	124	-4.694	67.406	-26.255	1.00	49.88	C
ATOM	625	C	TYR	A	124	-5.429	67.923	-31.205	1.00	36.55	C
ATOM	626	O	TYR	A	124	-6.109	68.955	-31.244	1.00	33.75	O
ATOM	627	N	THR	A	125	-4.573	67.559	-32.177	1.00	31.85	N
ATOM	628	CA	THR	A	125	-4.454	68.264	-33.463	1.00	30.04	C
ATOM	629	CB	THR	A	125	-3.447	67.570	-34.404	1.00	29.83	C
ATOM	630	OG1	THR	A	125	-2.281	67.226	-33.660	1.00	32.02	O
ATOM	631	CG2	THR	A	125	-3.042	68.460	-35.600	1.00	26.74	C
ATOM	632	C	THR	A	125	-5.784	68.320	-34.192	1.00	29.33	C
ATOM	633	O	THR	A	125	-6.071	69.279	-34.908	1.00	27.41	O
ATOM	634	N	SER	A	126	-6.588	67.278	-34.011	1.00	30.12	N
ATOM	635	CA	SER	A	126	-7.896	67.189	-34.655	1.00	30.70	C
ATOM	636	CB	SER	A	126	-8.511	65.801	-34.428	1.00	30.79	C
ATOM	637	OG	SER	A	126	-8.681	65.537	-33.052	1.00	31.96	O
ATOM	638	C	SER	A	126	-8.838	68.312	-34.184	1.00	29.46	C
ATOM	639	O	SER	A	126	-9.580	68.880	-34.980	1.00	28.57	O
ATOM	640	N	GLY	A	127	-8.782	68.629	-32.891	1.00	28.25	N
ATOM	641	CA	GLY	A	127	-9.521	69.747	-32.333	1.00	27.44	C
ATOM	642	C	GLY	A	127	-9.204	71.060	-33.032	1.00	28.09	C
ATOM	643	O	GLY	A	127	-10.111	71.875	-33.253	1.00	29.02	O
ATOM	644	N	LEU	A	128	-7.930	71.273	-33.387	1.00	25.97	N
ATOM	645	CA	LEU	A	128	-7.546	72.483	-34.134	1.00	23.60	C
ATOM	646	CB	LEU	A	128	-6.049	72.810	-33.980	1.00	21.94	C
ATOM	647	CG	LEU	A	128	-5.445	73.982	-34.770	1.00	20.67	C
ATOM	648	CD1	LEU	A	128	-4.378	74.671	-33.965	1.00	19.43	C
ATOM	649	CD2	LEU	A	128	-4.909	73.575	-36.148	1.00	20.13	C
ATOM	650	C	LEU	A	128	-7.942	72.409	-35.604	1.00	23.68	C
ATOM	651	O	LEU	A	128	-8.511	73.354	-36.130	1.00	25.48	O
ATOM	652	N	ALA	A	129	-7.646	71.287	-36.249	1.00	22.44	N
ATOM	653	CA	ALA	A	129	-7.710	71.162	-37.687	1.00	20.43	C
ATOM	654	CB	ALA	A	129	-6.821	70.026	-38.113	1.00	19.54	C
ATOM	655	C	ALA	A	129	-9.119	70.947	-38.225	1.00	21.50	C
ATOM	656	O	ALA	A	129	-9.403	71.302	-39.366	1.00	24.05	O
ATOM	657	N	THR	A	130	-9.998	70.327	-37.434	1.00	20.97	N
ATOM	658	CA	THR	A	130	-11.393	70.082	-37.841	1.00	18.27	C
ATOM	659	CB	THR	A	130	-12.121	69.095	-36.905	1.00	17.96	C
ATOM	660	OG1	THR	A	130	-11.374	67.878	-36.828	1.00	18.32	O
ATOM	661	CG2	THR	A	130	-13.521	68.778	-37.424	1.00	17.33	C
ATOM	662	C	THR	A	130	-12.160	71.385	-37.853	1.00	17.45	C
ATOM	663	O	THR	A	130	-12.253	72.095	-36.818	1.00	16.46	O
ATOM	664	N	HIS	A	131	-12.715	71.680	-39.026	1.00	15.69	N
ATOM	665	CA	HIS	A	131	-13.513	72.870	-39.209	1.00	15.76	C
ATOM	666	CB	HIS	A	131	-13.875	73.036	-40.679	1.00	15.32	C
ATOM	667	CG	HIS	A	131	-14.469	74.367	-41.001	1.00	14.95	C
ATOM	668	ND1	HIS	A	131	-15.669	74.741	-40.551	1.00	15.24	N
ATOM	669	CE1	HIS	A	131	-15.946	75.982	-40.989	1.00	15.22	C
ATOM	670	NE2	HIS	A	131	-14.915	76.399	-41.730	1.00	15.11	N
ATOM	671	CD2	HIS	A	131	-13.984	75.428	-41.757	1.00	15.26	C
ATOM	672	C	HIS	A	131	-14.757	72.736	-38.374	1.00	16.05	C
ATOM	673	O	HIS	A	131	-15.390	71.678	-38.388	1.00	17.39	O
ATOM	674	N	PRO	A	132	-15.134	73.794	-37.626	1.00	15.64	N
ATOM	675	CA	PRO	A	132	-16.260	73.671	-36.705	1.00	14.91	C
ATOM	676	CB	PRO	A	132	-16.345	75.055	-36.092	1.00	15.28	C
ATOM	677	CG	PRO	A	132	-14.930	75.527	-36.124	1.00	15.16	C
ATOM	678	CD	PRO	A	132	-14.440	75.081	-37.457	1.00	14.97	C
ATOM	679	C	PRO	A	132	-17.566	73.311	-37.371	1.00	14.54	C
ATOM	680	O	PRO	A	132	-18.418	72.707	-36.735	1.00	13.78	O
ATOM	681	N	ALA	A	133	-17.712	73.634	-38.654	1.00	14.60	N
ATOM	682	CA	ALA	A	133	-18.932	73.270	-39.361	1.00	14.58	C
ATOM	683	CB	ALA	A	133	-18.970	73.867	-40.762	1.00	14.69	C
ATOM	684	C	ALA	A	133	-19.059	71.756	-39.399	1.00	15.02	C
ATOM	685	O	ALA	A	133	-20.138	71.222	-39.112	1.00	16.15	O
ATOM	686	N	SER	A	134	-17.970	71.055	-39.720	1.00	14.45	N
ATOM	687	CA	SER	A	134	-17.955	69.600	-39.602	1.00	14.00	C

ATOM	688	CB	SER	A	134	-16.615	69.061	-40.035	1.00	14.05	C
ATOM	689	OG	SER	A	134	-16.255	69.596	-41.284	1.00	14.76	O
ATOM	690	C	SER	A	134	-18.261	69.130	-38.158	1.00	13.84	C
ATOM	691	O	SER	A	134	-19.057	68.219	-37.951	1.00	13.99	O
ATOM	692	N	SER	A	135	-17.659	69.757	-37.158	1.00	13.55	N
ATOM	693	CA	SER	A	135	-17.882	69.317	-35.772	1.00	13.68	C
ATOM	694	CB	SER	A	135	-17.072	70.151	-34.796	1.00	13.56	C
ATOM	695	OG	SER	A	135	-15.730	70.270	-35.246	1.00	14.59	O
ATOM	696	C	SER	A	135	-19.352	69.420	-35.426	1.00	13.70	C
ATOM	697	O	SER	A	135	-19.934	68.482	-34.872	1.00	13.47	O
ATOM	698	N	GLY	A	136	-19.949	70.554	-35.797	1.00	13.55	N
ATOM	699	CA	GLY	A	136	-21.338	70.823	-35.525	1.00	13.56	C
ATOM	700	C	GLY	A	136	-22.233	69.780	-36.157	1.00	14.46	C
ATOM	701	O	GLY	A	136	-23.140	69.261	-35.486	1.00	14.29	O
ATOM	702	N	ALA	A	137	-21.985	69.460	-37.438	1.00	14.38	N
ATOM	703	CA	ALA	A	137	-22.781	68.444	-38.118	1.00	14.20	C
ATOM	704	CB	ALA	A	137	-22.286	68.203	-39.528	1.00	13.84	C
ATOM	705	C	ALA	A	137	-22.764	67.159	-37.294	1.00	14.64	C
ATOM	706	O	ALA	A	137	-23.833	66.655	-36.911	1.00	14.46	O
ATOM	707	N	ARG	A	138	-21.556	66.671	-36.981	1.00	14.68	N
ATOM	708	CA	ARG	A	138	-21.372	65.419	-36.243	1.00	14.61	C
ATOM	709	CB	ARG	A	138	-19.890	65.024	-36.149	1.00	15.10	C
ATOM	710	CG	ARG	A	138	-19.179	64.858	-37.480	1.00	16.33	C
ATOM	711	CD	ARG	A	138	-17.868	64.076	-37.393	1.00	17.62	C
ATOM	712	NE	ARG	A	138	-16.800	64.802	-38.106	1.00	20.62	N
ATOM	713	CZ	ARG	A	138	-16.391	64.509	-39.334	1.00	21.69	C
ATOM	714	NH1	ARG	A	138	-15.446	65.211	-39.907	1.00	23.42	N
ATOM	715	NH2	ARG	A	138	-16.924	63.504	-39.993	1.00	22.73	N
ATOM	716	C	ARG	A	138	-21.975	65.482	-34.838	1.00	14.57	C
ATOM	717	O	ARG	A	138	-22.544	64.490	-34.356	1.00	15.58	O
ATOM	718	N	LEU	A	139	-21.866	66.629	-34.177	1.00	13.36	N
ATOM	719	CA	LEU	A	139	-22.434	66.770	-32.839	1.00	13.05	C
ATOM	720	CB	LEU	A	139	-21.917	68.043	-32.164	1.00	12.61	C
ATOM	721	CG	LEU	A	139	-20.398	68.037	-31.945	1.00	12.30	C
ATOM	722	CD1	LEU	A	139	-19.839	69.437	-31.740	1.00	12.39	C
ATOM	723	CD2	LEU	A	139	-20.011	67.108	-30.808	1.00	12.17	C
ATOM	724	C	LEU	A	139	-23.979	66.706	-32.818	1.00	13.50	C
ATOM	725	O	LEU	A	139	-24.586	66.356	-31.775	1.00	13.75	O
ATOM	726	N	ALA	A	140	-24.609	67.009	-33.960	1.00	12.66	N
ATOM	727	CA	ALA	A	140	-26.036	66.912	-34.075	1.00	12.45	C
ATOM	728	CB	ALA	A	140	-26.550	67.644	-35.286	1.00	12.30	C
ATOM	729	C	ALA	A	140	-26.459	65.447	-34.065	1.00	13.26	C
ATOM	730	O	ALA	A	140	-27.368	65.078	-33.301	1.00	14.02	O
ATOM	731	N	ARG	A	141	-25.797	64.585	-34.841	1.00	13.10	N
ATOM	732	CA	ARG	A	141	-26.081	63.157	-34.715	1.00	12.80	C
ATOM	733	CB	ARG	A	141	-25.189	62.341	-35.611	1.00	12.50	C
ATOM	734	CG	ARG	A	141	-25.388	60.851	-35.438	1.00	12.44	C
ATOM	735	CD	ARG	A	141	-26.748	60.448	-35.962	1.00	12.78	C
ATOM	736	NE	ARG	A	141	-26.951	59.010	-35.994	1.00	12.74	N
ATOM	737	CZ	ARG	A	141	-26.523	58.203	-36.961	1.00	12.89	C
ATOM	738	NH1	ARG	A	141	-26.797	56.897	-36.882	1.00	12.80	N
ATOM	739	NH2	ARG	A	141	-25.835	58.691	-37.999	1.00	12.29	N
ATOM	740	C	ARG	A	141	-25.904	62.698	-33.259	1.00	13.37	C
ATOM	741	O	ARG	A	141	-26.771	62.020	-32.699	1.00	13.67	O
ATOM	742	N	GLY	A	142	-24.792	63.093	-32.648	1.00	13.64	N
ATOM	743	CA	GLY	A	142	-24.443	62.655	-31.290	1.00	14.28	C
ATOM	744	C	GLY	A	142	-25.480	63.015	-30.250	1.00	14.21	C
ATOM	745	O	GLY	A	142	-25.826	62.194	-29.405	1.00	14.38	O
ATOM	746	N	CYS	A	143	-25.993	64.237	-30.339	1.00	14.22	N
ATOM	747	CA	CYS	A	143	-27.011	64.721	-29.423	1.00	14.02	C
ATOM	748	CB	CYS	A	143	-27.137	66.242	-29.531	1.00	14.38	C
ATOM	749	SG	CYS	A	143	-25.762	67.176	-28.811	1.00	13.67	S
ATOM	750	C	CYS	A	143	-28.371	64.065	-29.639	1.00	13.91	C
ATOM	751	O	CYS	A	143	-29.133	63.868	-28.690	1.00	14.12	O
ATOM	752	N	TRP	A	144	-28.668	63.725	-30.883	1.00	14.08	N
ATOM	753	CA	TRP	A	144	-29.876	62.961	-31.214	1.00	14.25	C
ATOM	754	CB	TRP	A	144	-30.010	62.748	-32.725	1.00	13.34	C
ATOM	755	CG	TRP	A	144	-31.265	61.987	-33.038	1.00	13.15	C
ATOM	756	CD1	TRP	A	144	-32.547	62.504	-33.161	1.00	13.01	C
ATOM	757	NE1	TRP	A	144	-33.444	61.511	-33.405	1.00	13.08	N
ATOM	758	CE2	TRP	A	144	-32.838	60.305	-33.455	1.00	12.94	C
ATOM	759	CD2	TRP	A	144	-31.421	60.534	-33.209	1.00	12.88	C
ATOM	760	CE3	TRP	A	144	-30.553	59.443	-33.206	1.00	13.31	C
ATOM	761	CZ3	TRP	A	144	-31.081	58.165	-33.445	1.00	13.27	C
ATOM	762	CH2	TRP	A	144	-32.455	57.968	-33.672	1.00	12.94	C
ATOM	763	CZ2	TRP	A	144	-33.357	59.031	-33.684	1.00	12.98	C
ATOM	764	C	TRP	A	144	-29.752	61.629	-30.573	1.00	15.06	C

ATOM	765	O	TRP	A	144	-30.675	61.121	-29.952	1.00	15.72	O
ATOM	766	N	GLU	A	145	-28.574	61.051	-30.744	1.00	15.98	N
ATOM	767	CA	GLU	A	145	-28.275	59.737	-30.268	1.00	16.46	C
ATOM	768	CB	GLU	A	145	-26.934	59.344	-30.867	1.00	17.10	C
ATOM	769	CG	GLU	A	145	-26.813	57.884	-31.217	1.00	19.54	C
ATOM	770	CD	GLU	A	145	-27.660	57.417	-32.396	1.00	20.45	C
ATOM	771	OE1	GLU	A	145	-27.405	57.827	-33.549	1.00	21.12	O
ATOM	772	OE2	GLU	A	145	-28.545	56.571	-32.168	1.00	21.42	O
ATOM	773	C	GLU	A	145	-28.308	59.701	-28.722	1.00	16.40	C
ATOM	774	O	GLU	A	145	-28.775	58.734	-28.134	1.00	16.17	O
ATOM	775	N	ALA	A	146	-27.870	60.780	-28.072	1.00	16.69	N
ATOM	776	CA	ALA	A	146	-27.858	60.861	-26.601	1.00	17.10	C
ATOM	777	CB	ALA	A	146	-27.223	62.156	-26.138	1.00	16.72	C
ATOM	778	C	ALA	A	146	-29.262	60.767	-26.041	1.00	17.97	C
ATOM	779	O	ALA	A	146	-29.515	60.023	-25.076	1.00	17.69	O
ATOM	780	N	LEU	A	147	-30.175	61.520	-26.666	1.00	18.13	N
ATOM	781	CA	LEU	A	147	-31.574	61.557	-26.243	1.00	17.56	C
ATOM	782	CB	LEU	A	147	-32.338	62.643	-27.014	1.00	16.86	C
ATOM	783	CG	LEU	A	147	-33.303	63.517	-26.211	1.00	16.66	C
ATOM	784	CD1	LEU	A	147	-32.773	63.923	-24.844	1.00	16.04	C
ATOM	785	CD2	LEU	A	147	-33.644	64.753	-27.007	1.00	16.51	C
ATOM	786	C	LEU	A	147	-32.225	60.190	-26.404	1.00	17.48	C
ATOM	787	O	LEU	A	147	-32.981	59.735	-25.536	1.00	17.89	O
ATOM	788	N	GLN	A	148	-31.900	59.509	-27.489	1.00	17.81	N
ATOM	789	CA	GLN	A	148	-32.432	58.164	-27.695	1.00	19.19	C
ATOM	790	CB	GLN	A	148	-32.104	57.652	-29.099	1.00	18.88	C
ATOM	791	CG	GLN	A	148	-32.649	58.542	-30.208	1.00	18.89	C
ATOM	792	CD	GLN	A	148	-34.142	58.356	-30.454	1.00	19.56	C
ATOM	793	OE1	GLN	A	148	-34.613	57.244	-30.752	1.00	19.79	O
ATOM	794	NE2	GLN	A	148	-34.894	59.448	-30.348	1.00	18.92	N
ATOM	795	C	GLN	A	148	-32.008	57.156	-26.602	1.00	20.00	C
ATOM	796	O	GLN	A	148	-32.739	56.199	-26.342	1.00	20.44	O
ATOM	797	N	ASN	A	149	-30.860	57.377	-25.956	1.00	20.41	N
ATOM	798	CA	ASN	A	149	-30.459	56.556	-24.811	1.00	21.38	C
ATOM	799	CB	ASN	A	149	-28.945	56.473	-24.704	1.00	25.01	C
ATOM	800	CG	ASN	A	149	-28.346	55.529	-25.713	1.00	30.06	C
ATOM	801	OD1	ASN	A	149	-27.779	55.954	-26.722	1.00	32.63	O
ATOM	802	ND2	ASN	A	149	-28.462	54.234	-25.451	1.00	32.13	N
ATOM	803	C	ASN	A	149	-30.992	56.998	-23.450	1.00	20.24	C
ATOM	804	O	ASN	A	149	-30.588	56.441	-22.424	1.00	19.70	O
ATOM	805	N	GLY	A	150	-31.850	58.012	-23.421	1.00	18.44	N
ATOM	806	CA	GLY	A	150	-32.357	58.515	-22.154	1.00	17.58	C
ATOM	807	C	GLY	A	150	-31.393	59.440	-21.431	1.00	17.46	C
ATOM	808	O	GLY	A	150	-31.516	59.664	-20.221	1.00	16.80	O
ATOM	809	N	TYR	A	151	-30.419	59.974	-22.166	1.00	16.77	N
ATOM	810	CA	TYR	A	151	-29.542	60.990	-21.613	1.00	16.14	C
ATOM	811	CB	TYR	A	151	-28.117	60.797	-22.122	1.00	15.29	C
ATOM	812	CG	TYR	A	151	-27.388	59.797	-21.269	1.00	15.19	C
ATOM	813	CD1	TYR	A	151	-26.504	60.224	-20.280	1.00	14.45	C
ATOM	814	CE1	TYR	A	151	-25.839	59.315	-19.485	1.00	14.11	C
ATOM	815	CZ	TYR	A	151	-26.089	57.967	-19.629	1.00	14.23	C
ATOM	816	OH	TYR	A	151	-25.426	57.089	-18.800	1.00	14.53	O
ATOM	817	CE2	TYR	A	151	-26.982	57.504	-20.581	1.00	14.02	C
ATOM	818	CD2	TYR	A	151	-27.632	58.415	-21.396	1.00	14.56	C
ATOM	819	C	TYR	A	151	-30.111	62.375	-21.921	1.00	16.24	C
ATOM	820	O	TYR	A	151	-30.190	62.787	-23.096	1.00	16.44	O
ATOM	821	N	THR	A	152	-30.542	63.064	-20.866	1.00	15.13	N
ATOM	822	CA	THR	A	152	-31.261	64.338	-21.017	1.00	14.86	C
ATOM	823	CB	THR	A	152	-32.620	64.318	-20.285	1.00	14.64	C
ATOM	824	OG1	THR	A	152	-32.432	63.972	-18.894	1.00	14.60	O
ATOM	825	CG2	THR	A	152	-33.569	63.327	-20.968	1.00	13.77	C
ATOM	826	C	THR	A	152	-30.445	65.553	-20.570	1.00	14.52	C
ATOM	827	O	THR	A	152	-30.897	66.694	-20.676	1.00	14.60	O
ATOM	828	N	SER	A	153	-29.234	65.296	-20.097	1.00	14.39	N
ATOM	829	CA	SER	A	153	-28.324	66.351	-19.654	1.00	14.83	C
ATOM	830	CB	SER	A	153	-28.540	66.734	-18.179	1.00	14.99	C
ATOM	831	OG	SER	A	153	-29.763	67.418	-17.996	1.00	14.58	O
ATOM	832	C	SER	A	153	-26.895	65.884	-19.840	1.00	14.91	C
ATOM	833	O	SER	A	153	-26.559	64.739	-19.553	1.00	14.81	O
ATOM	834	N	TYR	A	154	-26.064	66.797	-20.317	1.00	14.89	N
ATOM	835	CA	TYR	A	154	-24.668	66.552	-20.576	1.00	14.45	C
ATOM	836	CB	TYR	A	154	-24.420	66.567	-22.095	1.00	14.22	C
ATOM	837	CG	TYR	A	154	-24.500	65.215	-22.793	1.00	14.21	C
ATOM	838	CD1	TYR	A	154	-24.655	64.016	-22.078	1.00	13.98	C
ATOM	839	CE1	TYR	A	154	-24.698	62.791	-22.742	1.00	13.91	C
ATOM	840	CZ	TYR	A	154	-24.566	62.750	-24.131	1.00	14.03	C
ATOM	841	OH	TYR	A	154	-24.588	61.561	-24.840	1.00	13.97	O

ATOM	842	CE2	TYR	A	154	-24.401	63.915	-24.838	1.00	14.08	C
ATOM	843	CD2	TYR	A	154	-24.358	65.130	-24.170	1.00	14.20	C
ATOM	844	C	TYR	A	154	-24.007	67.762	-19.971	1.00	14.59	C
ATOM	845	O	TYR	A	154	-24.552	68.872	-20.070	1.00	15.03	O
ATOM	846	N	ARG	A	155	-22.870	67.569	-19.313	1.00	14.18	N
ATOM	847	CA	ARG	A	155	-22.020	68.690	-18.961	1.00	14.28	C
ATOM	848	CB	ARG	A	155	-21.651	68.715	-17.467	1.00	14.25	C
ATOM	849	CG	ARG	A	155	-20.649	69.810	-17.114	1.00	14.11	C
ATOM	850	CD	ARG	A	155	-20.275	69.808	-15.649	1.00	14.34	C
ATOM	851	NE	ARG	A	155	-19.423	68.675	-15.297	1.00	14.67	N
ATOM	852	CZ	ARG	A	155	-18.651	68.623	-14.209	1.00	14.78	C
ATOM	853	NH1	ARG	A	155	-18.625	69.657	-13.364	1.00	14.37	N
ATOM	854	NH2	ARG	A	155	-17.897	67.545	-13.973	1.00	14.12	N
ATOM	855	C	ARG	A	155	-20.787	68.558	-19.845	1.00	14.74	C
ATOM	856	O	ARG	A	155	-19.936	67.676	-19.626	1.00	14.77	O
ATOM	857	N	ASP	A	156	-20.747	69.398	-20.880	1.00	14.43	N
ATOM	858	CA	ASP	A	156	-19.642	69.473	-21.811	1.00	13.97	C
ATOM	859	CB	ASP	A	156	-20.075	70.294	-23.030	1.00	13.55	C
ATOM	860	CG	ASP	A	156	-18.928	70.585	-23.992	1.00	13.49	C
ATOM	861	OD1	ASP	A	156	-17.977	69.768	-24.091	1.00	12.89	O
ATOM	862	OD2	ASP	A	156	-18.986	71.647	-24.658	1.00	13.56	O
ATOM	863	C	ASP	A	156	-18.457	70.148	-21.122	1.00	13.94	C
ATOM	864	O	ASP	A	156	-18.560	71.303	-20.719	1.00	14.18	O
ATOM	865	N	LEU	A	157	-17.335	69.440	-21.007	1.00	13.82	N
ATOM	866	CA	LEU	A	157	-16.143	70.010	-20.369	1.00	14.45	C
ATOM	867	CB	LEU	A	157	-15.559	69.058	-19.311	1.00	14.20	C
ATOM	868	CG	LEU	A	157	-16.475	68.834	-18.099	1.00	13.95	C
ATOM	869	CD1	LEU	A	157	-15.733	68.050	-17.028	1.00	14.21	C
ATOM	870	CD2	LEU	A	157	-16.977	70.164	-17.560	1.00	13.69	C
ATOM	871	C	LEU	A	157	-15.031	70.523	-21.292	1.00	14.92	C
ATOM	872	O	LEU	A	157	-13.986	70.947	-20.794	1.00	15.75	O
ATOM	873	N	ALA	A	158	-15.254	70.506	-22.605	1.00	14.85	N
ATOM	874	CA	ALA	A	158	-14.334	71.088	-23.573	1.00	15.21	C
ATOM	875	CB	ALA	A	158	-13.005	70.352	-23.539	1.00	15.38	C
ATOM	876	C	ALA	A	158	-14.933	70.985	-24.978	1.00	16.43	C
ATOM	877	O	ALA	A	158	-15.039	69.870	-25.527	1.00	17.58	O
ATOM	878	N	GLY	A	159	-15.330	72.105	-25.578	1.00	15.58	N
ATOM	879	CA	GLY	A	159	-15.705	72.029	-26.981	1.00	16.10	C
ATOM	880	C	GLY	A	159	-16.770	73.009	-27.371	1.00	16.63	C
ATOM	881	O	GLY	A	159	-16.780	74.139	-26.882	1.00	18.04	O
ATOM	882	N	TYR	A	160	-17.697	72.555	-28.209	1.00	16.27	N
ATOM	883	CA	TYR	A	160	-18.720	73.435	-28.803	1.00	16.13	C
ATOM	884	CB	TYR	A	160	-18.806	73.160	-30.313	1.00	15.43	C
ATOM	885	CG	TYR	A	160	-17.500	73.424	-31.002	1.00	14.86	C
ATOM	886	CD1	TYR	A	160	-17.033	74.738	-31.165	1.00	15.50	C
ATOM	887	CE1	TYR	A	160	-15.820	75.008	-31.784	1.00	14.88	C
ATOM	888	CZ	TYR	A	160	-15.061	73.960	-32.239	1.00	14.99	C
ATOM	889	OH	TYR	A	160	-13.865	74.248	-32.856	1.00	15.44	O
ATOM	890	CE2	TYR	A	160	-15.494	72.641	-32.078	1.00	14.66	C
ATOM	891	CD2	TYR	A	160	-16.701	72.383	-31.447	1.00	14.46	C
ATOM	892	C	TYR	A	160	-20.123	73.413	-28.152	1.00	16.32	C
ATOM	893	O	TYR	A	160	-21.126	73.808	-28.783	1.00	16.25	O
ATOM	894	N	GLY	A	161	-20.185	73.001	-26.885	1.00	16.07	N
ATOM	895	CA	GLY	A	161	-21.453	72.873	-26.192	1.00	16.24	C
ATOM	896	C	GLY	A	161	-22.310	74.114	-26.333	1.00	16.72	C
ATOM	897	O	GLY	A	161	-23.481	74.036	-26.706	1.00	17.29	O
ATOM	898	N	CYS	A	162	-21.724	75.266	-26.064	1.00	16.07	N
ATOM	899	CA	CYS	A	162	-22.477	76.502	-26.124	1.00	16.50	C
ATOM	900	CB	CYS	A	162	-21.582	77.678	-25.735	1.00	17.04	C
ATOM	901	SG	CYS	A	162	-20.907	77.444	-24.093	1.00	17.84	S
ATOM	902	C	CYS	A	162	-23.047	76.727	-27.504	1.00	16.16	C
ATOM	903	O	CYS	A	162	-24.207	77.133	-27.651	1.00	15.28	O
ATOM	904	N	GLU	A	163	-22.221	76.442	-28.511	1.00	16.42	N
ATOM	905	CA	GLU	A	163	-22.559	76.787	-29.877	1.00	16.70	C
ATOM	906	CB	GLU	A	163	-21.317	76.831	-30.759	1.00	16.67	C
ATOM	907	CG	GLU	A	163	-20.472	78.067	-30.469	1.00	17.53	C
ATOM	908	CD	GLU	A	163	-19.602	77.929	-29.230	1.00	18.66	C
ATOM	909	OE1	GLU	A	163	-19.204	76.791	-28.903	1.00	19.85	O
ATOM	910	OE2	GLU	A	163	-19.293	78.948	-28.578	1.00	18.86	O
ATOM	911	C	GLU	A	163	-23.640	75.849	-30.386	1.00	16.52	C
ATOM	912	O	GLU	A	163	-24.583	76.279	-31.060	1.00	16.43	O
ATOM	913	N	VAL	A	164	-23.537	74.584	-29.984	1.00	15.89	N
ATOM	914	CA	VAL	A	164	-24.491	73.579	-30.415	1.00	15.68	C
ATOM	915	CB	VAL	A	164	-23.852	72.162	-30.422	1.00	15.07	C
ATOM	916	CG1	VAL	A	164	-24.904	71.055	-30.513	1.00	14.27	C
ATOM	917	CG2	VAL	A	164	-22.821	72.061	-31.541	1.00	14.07	C
ATOM	918	C	VAL	A	164	-25.803	73.697	-29.622	1.00	16.40	C

ATOM	919	O	VAL A 164	-26.879	73.430	-30.163	1.00	16.65	O
ATOM	920	N	ALA A 165	-25.734	74.147	-28.368	1.00	16.89	N
ATOM	921	CA	ALA A 165	-26.961	74.328	-27.590	1.00	17.62	C
ATOM	922	CB	ALA A 165	-26.675	74.725	-26.151	1.00	17.01	C
ATOM	923	C	ALA A 165	-27.921	75.318	-28.252	1.00	18.58	C
ATOM	924	O	ALA A 165	-29.140	75.198	-28.090	1.00	20.38	O
ATOM	925	N	LYS A 166	-27.391	76.271	-29.015	1.00	19.20	N
ATOM	926	CA	LYS A 166	-28.236	77.253	-29.722	1.00	19.11	C
ATOM	927	CB	LYS A 166	-27.381	78.293	-30.450	1.00	19.39	C
ATOM	928	CG	LYS A 166	-26.556	79.122	-29.479	1.00	20.28	C
ATOM	929	CD	LYS A 166	-25.817	80.276	-30.133	1.00	20.81	C
ATOM	930	CE	LYS A 166	-25.744	81.447	-29.163	1.00	20.60	C
ATOM	931	NZ	LYS A 166	-24.379	82.037	-29.144	1.00	20.49	N
ATOM	932	C	LYS A 166	-29.182	76.580	-30.701	1.00	18.78	C
ATOM	933	O	LYS A 166	-30.342	76.992	-30.832	1.00	18.68	O
ATOM	934	N	ALA A 167	-28.680	75.543	-31.374	1.00	17.94	N
ATOM	935	CA	ALA A 167	-29.446	74.831	-32.383	1.00	17.66	C
ATOM	936	CB	ALA A 167	-28.521	74.111	-33.344	1.00	17.05	C
ATOM	937	C	ALA A 167	-30.416	73.852	-31.718	1.00	18.16	C
ATOM	938	O	ALA A 167	-31.396	73.430	-32.342	1.00	18.45	O
ATOM	939	N	ILE A 168	-30.141	73.490	-30.459	1.00	17.82	N
ATOM	940	CA	ILE A 168	-31.066	72.678	-29.671	1.00	17.53	C
ATOM	941	CB	ILE A 168	-30.362	71.963	-28.499	1.00	17.09	C
ATOM	942	CG1	ILE A 168	-29.420	70.869	-29.004	1.00	16.28	C
ATOM	943	CD1	ILE A 168	-28.603	70.250	-27.889	1.00	16.24	C
ATOM	944	CG2	ILE A 168	-31.376	71.390	-27.515	1.00	16.81	C
ATOM	945	C	ILE A 168	-32.167	73.599	-29.142	1.00	18.12	C
ATOM	946	O	ILE A 168	-33.335	73.251	-29.160	1.00	17.82	O
ATOM	947	N	ASN A 169	-31.795	74.791	-28.696	1.00	18.78	N
ATOM	948	CA	ASN A 169	-32.764	75.672	-28.065	1.00	19.55	C
ATOM	949	CB	ASN A 169	-32.061	76.714	-27.218	1.00	20.24	C
ATOM	950	CG	ASN A 169	-31.400	76.094	-26.003	1.00	21.91	C
ATOM	951	OD1	ASN A 169	-30.564	76.723	-25.330	1.00	22.67	O
ATOM	952	ND2	ASN A 169	-31.751	74.829	-25.724	1.00	22.28	N
ATOM	953	C	ASN A 169	-33.753	76.306	-29.015	1.00	19.89	C
ATOM	954	O	ASN A 169	-34.923	76.449	-28.677	1.00	19.97	O
ATOM	955	N	ASP A 170	-33.282	76.658	-30.211	1.00	19.64	N
ATOM	956	CA	ASP A 170	-34.115	77.295	-31.206	1.00	18.88	C
ATOM	957	CB	ASP A 170	-33.258	78.126	-32.173	1.00	19.46	C
ATOM	958	CG	ASP A 170	-32.508	77.277	-33.210	1.00	18.44	C
ATOM	959	OD1	ASP A 170	-32.569	76.035	-33.155	1.00	18.56	O
ATOM	960	OD2	ASP A 170	-31.847	77.863	-34.078	1.00	17.55	O
ATOM	961	C	ASP A 170	-34.924	76.244	-31.950	1.00	18.99	C
ATOM	962	O	ASP A 170	-35.634	76.557	-32.908	1.00	19.35	O
ATOM	963	N	GLY A 171	-34.784	74.992	-31.520	1.00	18.74	N
ATOM	964	CA	GLY A 171	-35.613	73.910	-32.024	1.00	17.96	C
ATOM	965	C	GLY A 171	-35.107	73.199	-33.260	1.00	18.21	C
ATOM	966	O	GLY A 171	-35.678	72.189	-33.633	1.00	19.43	O
ATOM	967	N	THR A 172	-34.044	73.705	-33.892	1.00	17.31	N
ATOM	968	CA	THR A 172	-33.524	73.146	-35.142	1.00	16.39	C
ATOM	969	CB	THR A 172	-32.335	73.962	-35.684	1.00	16.67	C
ATOM	970	CG1	THR A 172	-32.661	75.352	-35.657	1.00	17.39	O
ATOM	971	CG2	THR A 172	-32.030	73.596	-37.121	1.00	16.40	C
ATOM	972	C	THR A 172	-33.089	71.691	-35.032	1.00	16.06	C
ATOM	973	O	THR A 172	-33.319	70.892	-35.952	1.00	16.27	O
ATOM	974	N	ILE A 173	-32.429	71.346	-33.937	1.00	15.19	N
ATOM	975	CA	ILE A 173	-32.040	69.959	-33.715	1.00	15.01	C
ATOM	976	CB	ILE A 173	-30.511	69.678	-33.856	1.00	14.80	C
ATOM	977	CG1	ILE A 173	-29.680	70.512	-32.887	1.00	14.48	C
ATOM	978	CD1	ILE A 173	-28.327	69.916	-32.591	1.00	14.14	C
ATOM	979	CG2	ILE A 173	-30.859	69.901	-35.295	1.00	14.98	C
ATOM	980	C	ILE A 173	-32.570	69.551	-32.379	1.00	15.13	C
ATOM	981	O	ILE A 173	-33.332	70.293	-31.767	1.00	16.62	O
ATOM	982	N	VAL A 174	-32.189	68.374	-31.924	1.00	14.73	N
ATOM	983	CA	VAL A 174	-32.778	67.810	-30.717	1.00	14.64	C
ATOM	984	CB	VAL A 174	-33.772	66.689	-31.139	1.00	14.44	C
ATOM	985	CG1	VAL A 174	-33.727	65.500	-30.207	1.00	14.53	C
ATOM	986	CG2	VAL A 174	-35.184	67.242	-31.283	1.00	14.10	C
ATOM	987	C	VAL A 174	-31.618	67.291	-29.862	1.00	14.45	C
ATOM	988	O	VAL A 174	-30.625	66.784	-30.420	1.00	14.91	O
ATOM	989	N	GLY A 175	-31.703	67.423	-28.544	1.00	13.03	N
ATOM	990	CA	GLY A 175	-30.629	66.907	-27.708	1.00	12.87	C
ATOM	991	C	GLY A 175	-30.859	67.062	-26.217	1.00	12.84	C
ATOM	992	O	GLY A 175	-31.909	67.562	-25.793	1.00	12.68	O
ATOM	993	N	PRO A 176	-29.872	66.646	-25.402	1.00	12.93	N
ATOM	994	CA	PRO A 176	-29.971	66.817	-23.932	1.00	12.86	C
ATOM	995	CB	PRO A 176	-28.726	66.073	-23.401	1.00	12.85	C

ES 2 664 178 T3

ATOM	996	CG	PRO A 176	-28.235	65.225	-24.537	1.00	12.91	C
ATOM	997	CD	PRO A 176	-28.621	65.970	-25.797	1.00	12.81	C
ATOM	998	C	PRO A 176	-29.883	68.284	-23.548	1.00	12.97	C
ATOM	999	O	PRO A 176	-29.461	69.112	-24.359	1.00	12.79	O
ATOM	1000	N	ASN A 177	-30.280	68.627	-22.327	1.00	13.26	N
ATOM	1001	CA	ASN A 177	-29.838	69.908	-21.777	1.00	13.23	C
ATOM	1002	CB	ASN A 177	-30.382	70.110	-20.368	1.00	13.33	C
ATOM	1003	CG	ASN A 177	-31.889	70.252	-20.334	1.00	13.14	C
ATOM	1004	OD1	ASN A 177	-32.425	71.286	-20.731	1.00	13.56	O
ATOM	1005	ND2	ASN A 177	-32.581	69.221	-19.848	1.00	12.53	N
ATOM	1006	C	ASN A 177	-28.292	69.929	-21.772	1.00	13.26	C
ATOM	1007	O	ASN A 177	-27.653	68.990	-21.311	1.00	13.29	O
ATOM	1008	N	VAL A 178	-27.697	70.974	-22.330	1.00	13.79	N
ATOM	1009	CA	VAL A 178	-26.243	71.074	-22.440	1.00	13.98	C
ATOM	1010	CB	VAL A 178	-25.830	71.278	-23.904	1.00	13.30	C
ATOM	1011	CG1	VAL A 178	-24.356	71.592	-24.026	1.00	13.32	C
ATOM	1012	CG2	VAL A 178	-26.151	70.023	-24.684	1.00	13.02	C
ATOM	1013	C	VAL A 178	-25.725	72.198	-21.560	1.00	14.86	C
ATOM	1014	O	VAL A 178	-26.067	73.374	-21.756	1.00	15.80	O
ATOM	1015	N	TYR A 179	-24.956	71.824	-20.546	1.00	15.21	N
ATOM	1016	CA	TYR A 179	-24.292	72.786	-19.692	1.00	15.11	C
ATOM	1017	CB	TYR A 179	-24.440	72.416	-18.227	1.00	15.94	C
ATOM	1018	CG	TYR A 179	-25.864	72.315	-17.819	1.00	17.46	C
ATOM	1019	CD1	TYR A 179	-26.530	73.418	-17.305	1.00	17.88	C
ATOM	1020	CE1	TYR A 179	-27.860	73.338	-16.942	1.00	19.30	C
ATOM	1021	CZ	TYR A 179	-28.540	72.136	-17.084	1.00	20.25	C
ATOM	1022	OH	TYR A 179	-29.863	72.070	-16.712	1.00	21.67	O
ATOM	1023	CE2	TYR A 179	-27.898	71.017	-17.588	1.00	19.37	C
ATOM	1024	CD2	TYR A 179	-26.566	71.114	-17.955	1.00	18.17	C
ATOM	1025	C	TYR A 179	-22.855	72.680	-20.081	1.00	14.61	C
ATOM	1026	O	TYR A 179	-22.229	71.642	-19.838	1.00	14.14	O
ATOM	1027	N	SER A 180	-22.333	73.744	-20.686	1.00	14.25	N
ATOM	1028	CA	SER A 180	-21.006	73.686	-21.293	1.00	14.56	C
ATOM	1029	CB	SER A 180	-21.097	73.927	-22.807	1.00	13.97	C
ATOM	1030	OG	SER A 180	-19.801	73.996	-23.362	1.00	14.05	O
ATOM	1031	C	SER A 180	-19.992	74.627	-20.651	1.00	14.82	C
ATOM	1032	O	SER A 180	-20.343	75.658	-20.078	1.00	15.28	O
ATOM	1033	N	SER A 181	-18.726	74.254	-20.765	1.00	15.27	N
ATOM	1034	CA	SER A 181	-17.618	75.055	-20.259	1.00	15.23	C
ATOM	1035	CB	SER A 181	-16.512	74.120	-19.813	1.00	15.10	C
ATOM	1036	OG	SER A 181	-16.079	73.349	-20.918	1.00	14.58	O
ATOM	1037	C	SER A 181	-17.051	76.017	-21.316	1.00	15.73	C
ATOM	1038	O	SER A 181	-16.238	76.902	-21.002	1.00	15.31	O
ATOM	1039	N	GLY A 182	-17.470	75.845	-22.567	1.00	15.38	N
ATOM	1040	CA	GLY A 182	-16.754	76.472	-23.652	1.00	15.47	C
ATOM	1041	C	GLY A 182	-15.411	75.768	-23.711	1.00	15.76	C
ATOM	1042	O	GLY A 182	-15.334	74.566	-23.491	1.00	16.35	O
ATOM	1043	N	ALA A 183	-14.351	76.509	-24.004	1.00	15.50	N
ATOM	1044	CA	ALA A 183	-13.002	75.959	-23.968	1.00	15.26	C
ATOM	1045	CB	ALA A 183	-12.022	77.001	-24.471	1.00	14.68	C
ATOM	1046	C	ALA A 183	-12.619	75.534	-22.547	1.00	15.34	C
ATOM	1047	O	ALA A 183	-12.932	76.236	-21.587	1.00	15.29	O
ATOM	1048	N	ALA A 184	-11.952	74.386	-22.420	1.00	15.65	N
ATOM	1049	CA	ALA A 184	-11.180	74.064	-21.201	1.00	15.89	C
ATOM	1050	CB	ALA A 184	-10.672	72.631	-21.246	1.00	15.41	C
ATOM	1051	C	ALA A 184	-10.002	75.038	-21.076	1.00	15.87	C
ATOM	1052	O	ALA A 184	-9.310	75.337	-22.068	1.00	15.69	O
ATOM	1053	N	LEU A 185	-9.791	75.545	-19.871	1.00	16.07	N
ATOM	1054	CA	LEU A 185	-8.646	76.420	-19.593	1.00	16.75	C
ATOM	1055	CB	LEU A 185	-8.947	77.417	-18.462	1.00	16.71	C
ATOM	1056	CG	LEU A 185	-10.259	78.217	-18.518	1.00	16.74	C
ATOM	1057	CD1	LEU A 185	-10.081	79.542	-17.790	1.00	16.47	C
ATOM	1058	CD2	LEU A 185	-10.738	78.436	-19.939	1.00	16.00	C
ATOM	1059	C	LEU A 185	-7.407	75.611	-19.230	1.00	17.42	C
ATOM	1060	O	LEU A 185	-7.429	74.779	-18.302	1.00	18.38	O
ATOM	1061	N	SER A 186	-6.327	75.877	-19.957	1.00	17.20	N
ATOM	1062	CA	SER A 186	-5.046	75.242	-19.712	1.00	17.29	C
ATOM	1063	CB	SER A 186	-4.801	74.194	-20.806	1.00	17.50	C
ATOM	1064	OG	SER A 186	-3.630	73.446	-20.556	1.00	17.47	O
ATOM	1065	C	SER A 186	-3.914	76.279	-19.689	1.00	17.28	C
ATOM	1066	O	SER A 186	-3.984	77.293	-20.396	1.00	18.37	O
ATOM	1067	N	GLN A 187	-2.881	76.036	-18.889	1.00	16.24	N
ATOM	1068	CA	GLN A 187	-1.662	76.838	-18.966	1.00	15.97	C
ATOM	1069	CB	GLN A 187	-0.804	76.695	-17.699	1.00	16.01	C
ATOM	1070	CG	GLN A 187	-0.479	75.258	-17.304	1.00	16.86	C
ATOM	1071	CD	GLN A 187	0.854	75.105	-16.589	1.00	17.70	C
ATOM	1072	OE1	GLN A 187	0.920	75.081	-15.356	1.00	18.99	O

ATOM	1073	NE2	GLN	A	187	1.925	74.990	-17.359	1.00	17.50	N
ATOM	1074	C	GLN	A	187	-0.874	76.371	-20.178	1.00	16.29	C
ATOM	1075	O	GLN	A	187	-1.123	75.251	-20.686	1.00	16.82	O
ATOM	1076	N	THR	A	188	0.065	77.202	-20.648	1.00	15.49	N
ATOM	1077	CA	THR	A	188	1.025	76.751	-21.651	1.00	15.22	C
ATOM	1078	CB	THR	A	188	2.056	77.833	-22.029	1.00	15.14	C
ATOM	1079	OG1	THR	A	188	1.378	78.983	-22.545	1.00	14.76	O
ATOM	1080	CG2	THR	A	188	3.029	77.317	-23.117	1.00	14.54	C
ATOM	1081	C	THR	A	188	1.763	75.531	-21.111	1.00	15.53	C
ATOM	1082	O	THR	A	188	2.183	75.512	-19.944	1.00	15.25	O
ATOM	1083	N	ALA	A	189	1.904	74.511	-21.958	1.00	15.39	N
ATOM	1084	CA	ALA	A	189	2.525	73.252	-21.568	1.00	15.87	C
ATOM	1085	CB	ALA	A	189	3.898	73.480	-20.954	1.00	14.85	C
ATOM	1086	C	ALA	A	189	1.634	72.472	-20.606	1.00	16.74	C
ATOM	1087	O	ALA	A	189	2.107	71.556	-19.952	1.00	17.42	O
ATOM	1088	N	GLY	A	190	0.356	72.843	-20.522	1.00	17.37	N
ATOM	1089	CA	GLY	A	190	-0.598	72.165	-19.652	1.00	17.93	C
ATOM	1090	C	GLY	A	190	-1.277	71.028	-20.396	1.00	19.37	C
ATOM	1091	O	GLY	A	190	-1.003	70.801	-21.588	1.00	19.57	O
ATOM	1092	N	HIS	A	191	-2.169	70.320	-19.706	1.00	20.62	N
ATOM	1093	CA	HIS	A	191	-2.840	69.132	-20.266	1.00	22.20	C
ATOM	1094	CB	HIS	A	191	-3.671	68.404	-19.205	1.00	24.82	C
ATOM	1095	CG	HIS	A	191	-4.307	67.115	-19.707	1.00	29.36	C
ATOM	1096	ND1	HIS	A	191	-3.607	65.956	-19.846	1.00	31.45	N
ATOM	1097	CE1	HIS	A	191	-4.423	64.992	-20.310	1.00	31.52	C
ATOM	1098	NE2	HIS	A	191	-5.652	65.529	-20.481	1.00	31.38	N
ATOM	1099	CD2	HIS	A	191	-5.616	66.834	-20.122	1.00	30.50	C
ATOM	1100	C	HIS	A	191	-3.690	69.451	-21.456	1.00	21.58	C
ATOM	1101	O	HIS	A	191	-3.942	68.592	-22.282	1.00	22.84	O
ATOM	1102	N	GLY	A	192	-4.141	70.693	-21.554	1.00	20.93	N
ATOM	1103	CA	GLY	A	192	-4.899	71.140	-22.709	1.00	20.91	C
ATOM	1104	C	GLY	A	192	-4.078	71.445	-23.947	1.00	20.15	C
ATOM	1105	O	GLY	A	192	-4.610	71.433	-25.060	1.00	19.74	O
ATOM	1106	N	ASP	A	193	-2.785	71.712	-23.757	1.00	19.37	N
ATOM	1107	CA	ASP	A	193	-1.898	72.119	-24.857	1.00	19.51	C
ATOM	1108	CB	ASP	A	193	-0.536	72.544	-24.306	1.00	18.37	C
ATOM	1109	CG	ASP	A	193	0.228	73.433	-25.264	1.00	17.84	C
ATOM	1110	OD1	ASP	A	193	1.180	74.100	-24.781	1.00	17.38	O
ATOM	1111	OD2	ASP	A	193	-0.118	73.464	-26.484	1.00	16.32	O
ATOM	1112	C	ASP	A	193	-1.712	71.023	-25.901	1.00	19.10	C
ATOM	1113	O	ASP	A	193	-1.800	69.855	-25.565	1.00	20.71	O
ATOM	1114	N	ILE	A	194	-1.464	71.399	-27.154	1.00	18.96	N
ATOM	1115	CA	ILE	A	194	-1.215	70.430	-28.246	1.00	18.73	C
ATOM	1116	CB	ILE	A	194	-1.930	70.843	-29.545	1.00	18.13	C
ATOM	1117	CG1	ILE	A	194	-3.410	71.042	-29.293	1.00	18.59	C
ATOM	1118	CD1	ILE	A	194	-4.021	72.092	-30.183	1.00	18.89	C
ATOM	1119	CG2	ILE	A	194	-1.741	69.810	-30.641	1.00	17.44	C
ATOM	1120	C	ILE	A	194	0.281	70.334	-28.534	1.00	18.88	C
ATOM	1121	O	ILE	A	194	0.796	70.975	-29.453	1.00	19.48	O
ATOM	1122	N	PHE	A	195	0.966	69.506	-27.763	1.00	19.58	N
ATOM	1123	CA	PHE	A	195	2.427	69.412	-27.783	1.00	20.35	C
ATOM	1124	CB	PHE	A	195	2.913	68.389	-26.753	1.00	20.27	C
ATOM	1125	CG	PHE	A	195	2.801	68.871	-25.340	1.00	20.92	C
ATOM	1126	CD1	PHE	A	195	1.562	68.903	-24.691	1.00	21.96	C
ATOM	1127	CE1	PHE	A	195	1.456	69.359	-23.369	1.00	22.51	C
ATOM	1128	CZ	PHE	A	195	2.598	69.781	-22.685	1.00	21.03	C
ATOM	1129	CE2	PHE	A	195	3.829	69.743	-23.326	1.00	20.98	C
ATOM	1130	CD2	PHE	A	195	3.927	69.292	-24.644	1.00	20.95	C
ATOM	1131	C	PHE	A	195	3.036	69.114	-29.142	1.00	20.77	C
ATOM	1132	O	PHE	A	195	4.154	69.510	-29.414	1.00	21.38	O
ATOM	1133	N	ALA	A	196	2.302	68.434	-30.004	1.00	21.27	N
ATOM	1134	CA	ALA	A	196	2.851	68.074	-31.292	1.00	21.07	C
ATOM	1135	CB	ALA	A	196	2.017	66.998	-31.935	1.00	21.47	C
ATOM	1136	C	ALA	A	196	3.003	69.268	-32.234	1.00	21.61	C
ATOM	1137	O	ALA	A	196	3.900	69.253	-33.097	1.00	22.67	O
ATOM	1138	N	LEU	A	197	2.145	70.284	-32.086	1.00	19.86	N
ATOM	1139	CA	LEU	A	197	2.263	71.510	-32.890	1.00	18.59	C
ATOM	1140	CB	LEU	A	197	0.896	72.161	-33.117	1.00	18.48	C
ATOM	1141	CG	LEU	A	197	0.018	71.453	-34.156	1.00	19.12	C
ATOM	1142	CD1	LEU	A	197	-1.399	72.017	-34.138	1.00	19.85	C
ATOM	1143	CD2	LEU	A	197	0.607	71.539	-35.556	1.00	18.74	C
ATOM	1144	C	LEU	A	197	3.211	72.479	-32.198	1.00	17.37	C
ATOM	1145	O	LEU	A	197	3.367	72.391	-30.997	1.00	17.86	O
ATOM	1146	N	PRO	A	198	3.864	73.389	-32.949	1.00	16.61	N
ATOM	1147	CA	PRO	A	198	4.696	74.396	-32.283	1.00	16.62	C
ATOM	1148	CB	PRO	A	198	5.374	75.131	-33.442	1.00	15.85	C
ATOM	1149	CG	PRO	A	198	5.231	74.240	-34.612	1.00	15.72	C

ATOM	1150	CD	PRO A 198	3.941	73.515	-34.412	1.00	16.17	C
ATOM	1151	C	PRO A 198	3.839	75.365	-31.493	1.00	16.83	C
ATOM	1152	O	PRO A 198	2.652	75.512	-31.802	1.00	17.11	O
ATOM	1153	N	ALA A 199	4.442	76.016	-30.497	1.00	17.10	N
ATOM	1154	CA	ALA A 199	3.735	76.933	-29.578	1.00	16.85	C
ATOM	1155	CB	ALA A 199	4.699	77.502	-28.547	1.00	16.50	C
ATOM	1156	C	ALA A 199	2.948	78.064	-30.262	1.00	16.95	C
ATOM	1157	O	ALA A 199	1.802	78.324	-29.897	1.00	16.55	O
ATOM	1158	N	GLY A 200	3.550	78.715	-31.264	1.00	17.08	N
ATOM	1159	CA	GLY A 200	2.895	79.820	-31.958	1.00	16.37	C
ATOM	1160	C	GLY A 200	1.547	79.462	-32.561	1.00	16.45	C
ATOM	1161	O	GLY A 200	0.609	80.247	-32.520	1.00	16.39	O
ATOM	1162	N	GLU A 201	1.441	78.269	-33.124	1.00	17.05	N
ATOM	1163	CA	GLU A 201	0.216	77.859	-33.805	1.00	17.29	C
ATOM	1164	CB	GLU A 201	0.428	76.565	-34.613	1.00	18.10	C
ATOM	1165	CG	GLU A 201	1.149	76.746	-35.942	1.00	19.04	C
ATOM	1166	CD	GLU A 201	2.628	77.134	-35.809	1.00	20.52	C
ATOM	1167	OE1	GLU A 201	3.186	77.002	-34.695	1.00	22.86	O
ATOM	1168	OE2	GLU A 201	3.264	77.560	-36.813	1.00	20.76	O
ATOM	1169	C	GLU A 201	-0.870	77.673	-32.779	1.00	16.72	C
ATOM	1170	O	GLU A 201	-2.016	78.066	-32.992	1.00	16.54	O
ATOM	1171	N	VAL A 202	-0.490	77.108	-31.639	1.00	16.66	N
ATOM	1172	CA	VAL A 202	-1.457	76.794	-30.598	1.00	16.45	C
ATOM	1173	CB	VAL A 202	-0.918	75.765	-29.598	1.00	15.94	C
ATOM	1174	CG1	VAL A 202	-2.020	75.370	-28.629	1.00	15.66	C
ATOM	1175	CG2	VAL A 202	-0.381	74.541	-30.335	1.00	15.39	C
ATOM	1176	C	VAL A 202	-1.958	78.043	-29.880	1.00	17.00	C
ATOM	1177	O	VAL A 202	-3.165	78.225	-29.714	1.00	17.08	O
ATOM	1178	N	LEU A 203	-1.043	78.912	-29.467	1.00	17.49	N
ATOM	1179	CA	LEU A 203	-1.453	80.157	-28.830	1.00	17.90	C
ATOM	1180	CB	LEU A 203	-0.314	80.791	-28.050	1.00	18.05	C
ATOM	1181	CG	LEU A 203	-0.182	80.078	-26.704	1.00	19.56	C
ATOM	1182	CD1	LEU A 203	0.658	78.786	-26.840	1.00	19.55	C
ATOM	1183	CD2	LEU A 203	0.350	81.020	-25.618	1.00	18.26	C
ATOM	1184	C	LEU A 203	-2.071	81.141	-29.821	1.00	17.84	C
ATOM	1185	O	LEU A 203	-2.898	81.967	-29.450	1.00	18.00	O
ATOM	1186	N	GLY A 204	-1.690	81.054	-31.081	1.00	17.15	N
ATOM	1187	CA	GLY A 204	-2.367	81.868	-32.065	1.00	18.32	C
ATOM	1188	C	GLY A 204	-3.845	81.499	-32.097	1.00	18.30	C
ATOM	1189	O	GLY A 204	-4.713	82.353	-32.188	1.00	17.73	O
ATOM	1190	N	SER A 205	-4.112	80.205	-31.990	1.00	18.34	N
ATOM	1191	CA	SER A 205	-5.442	79.690	-32.156	1.00	18.18	C
ATOM	1192	CB	SER A 205	-5.401	78.196	-32.456	1.00	18.17	C
ATOM	1193	OG	SER A 205	-5.440	77.976	-33.847	1.00	18.43	O
ATOM	1194	C	SER A 205	-6.246	79.896	-30.919	1.00	18.60	C
ATOM	1195	O	SER A 205	-7.403	80.251	-31.018	1.00	20.32	O
ATOM	1196	N	TYR A 206	-5.631	79.686	-29.759	1.00	18.54	N
ATOM	1197	CA	TYR A 206	-6.365	79.480	-28.534	1.00	18.25	C
ATOM	1198	CB	TYR A 206	-6.177	78.031	-28.109	1.00	19.51	C
ATOM	1199	CG	TYR A 206	-6.724	77.017	-29.071	1.00	20.92	C
ATOM	1200	CD1	TYR A 206	-7.912	77.246	-29.760	1.00	22.12	C
ATOM	1201	CE1	TYR A 206	-8.439	76.308	-30.637	1.00	22.00	C
ATOM	1202	CZ	TYR A 206	-7.789	75.121	-30.817	1.00	22.17	C
ATOM	1203	OH	TYR A 206	-8.329	74.175	-31.665	1.00	22.86	O
ATOM	1204	CE2	TYR A 206	-6.617	74.862	-30.129	1.00	22.97	C
ATOM	1205	CD2	TYR A 206	-6.097	75.803	-29.253	1.00	21.84	C
ATOM	1206	C	TYR A 206	-5.965	80.378	-27.372	1.00	18.23	C
ATOM	1207	O	TYR A 206	-6.447	80.197	-26.248	1.00	17.97	O
ATOM	1208	N	GLY A 207	-5.065	81.322	-27.632	1.00	18.27	N
ATOM	1209	CA	GLY A 207	-4.585	82.248	-26.604	1.00	17.02	C
ATOM	1210	C	GLY A 207	-5.555	83.400	-26.464	1.00	17.37	C
ATOM	1211	O	GLY A 207	-6.425	83.590	-27.326	1.00	17.66	O
ATOM	1212	N	VAL A 208	-5.414	84.168	-25.384	1.00	17.61	N
ATOM	1213	CA	VAL A 208	-6.337	85.268	-25.099	1.00	17.79	C
ATOM	1214	CB	VAL A 208	-6.891	85.219	-23.657	1.00	16.92	C
ATOM	1215	CG1	VAL A 208	-7.539	83.874	-23.400	1.00	15.92	C
ATOM	1216	CG2	VAL A 208	-5.804	85.534	-22.633	1.00	16.92	C
ATOM	1217	C	VAL A 208	-5.743	86.647	-25.428	1.00	18.54	C
ATOM	1218	O	VAL A 208	-6.297	87.683	-25.045	1.00	17.88	O
ATOM	1219	N	MET A 209	-4.629	86.636	-26.157	1.00	19.39	N
ATOM	1220	CA	MET A 209	-4.034	87.843	-26.720	1.00	20.15	C
ATOM	1221	CB	MET A 209	-2.505	87.793	-26.607	1.00	21.01	C
ATOM	1222	CG	MET A 209	-1.807	86.787	-27.527	1.00	21.06	C
ATOM	1223	SD	MET A 209	-2.047	85.059	-27.037	1.00	23.65	S
ATOM	1224	CE	MET A 209	-1.203	85.071	-25.438	1.00	22.17	C
ATOM	1225	C	MET A 209	-4.393	87.895	-28.178	1.00	20.75	C
ATOM	1226	O	MET A 209	-4.904	86.912	-28.727	1.00	21.63	O

ATOM	1227	N	ASN A 210	-4.091	89.024	-28.808	1.00	20.70	N
ATOM	1228	CA	ASN A 210	-4.154	89.145	-30.257	1.00	21.14	C
ATOM	1229	CB	ASN A 210	-3.067	88.273	-30.914	1.00	23.96	C
ATOM	1230	CG	ASN A 210	-1.643	88.806	-30.703	1.00	27.68	C
ATOM	1231	OD1	ASN A 210	-1.419	89.950	-30.278	1.00	32.02	O
ATOM	1232	ND2	ASN A 210	-0.661	87.969	-31.030	1.00	30.51	N
ATOM	1233	C	ASN A 210	-5.552	88.835	-30.831	1.00	19.30	C
ATOM	1234	O	ASN A 210	-5.708	87.925	-31.655	1.00	18.67	O
ATOM	1235	N	PRO A 211	-6.579	89.590	-30.396	1.00	17.82	N
ATOM	1236	CA	PRO A 211	-7.910	89.447	-31.017	1.00	17.36	C
ATOM	1237	CB	PRO A 211	-8.725	90.590	-30.379	1.00	16.70	C
ATOM	1238	CG	PRO A 211	-7.718	91.545	-29.846	1.00	16.56	C
ATOM	1239	CD	PRO A 211	-6.547	90.704	-29.434	1.00	16.97	C
ATOM	1240	C	PRO A 211	-7.846	89.644	-32.537	1.00	16.21	C
ATOM	1241	O	PRO A 211	-7.096	90.482	-33.003	1.00	15.49	O
ATOM	1242	N	ARG A 212	-8.643	88.879	-33.278	1.00	16.71	N
ATOM	1243	CA	ARG A 212	-8.582	88.795	-34.756	1.00	17.18	C
ATOM	1244	CB	ARG A 212	-7.485	87.817	-35.210	1.00	18.71	C
ATOM	1245	CG	ARG A 212	-7.232	86.653	-34.258	1.00	20.70	C
ATOM	1246	CD	ARG A 212	-6.622	85.438	-34.945	1.00	22.47	C
ATOM	1247	NE	ARG A 212	-7.659	84.428	-34.993	1.00	25.31	N
ATOM	1248	CZ	ARG A 212	-7.799	83.464	-34.106	1.00	24.16	C
ATOM	1249	NH1	ARG A 212	-6.941	83.323	-33.130	1.00	23.93	N
ATOM	1250	NH2	ARG A 212	-8.800	82.627	-34.224	1.00	27.46	N
ATOM	1251	C	ARG A 212	-9.864	88.247	-35.317	1.00	16.40	C
ATOM	1252	O	ARG A 212	-10.657	87.676	-34.576	1.00	15.38	O
ATOM	1253	N	PRO A 213	-10.053	88.375	-36.649	1.00	16.42	N
ATOM	1254	CA	PRO A 213	-11.140	87.623	-37.300	1.00	16.03	C
ATOM	1255	CB	PRO A 213	-11.035	88.040	-38.775	1.00	15.77	C
ATOM	1256	CG	PRO A 213	-10.269	89.322	-38.773	1.00	15.82	C
ATOM	1257	CD	PRO A 213	-9.324	89.237	-37.600	1.00	15.79	C
ATOM	1258	C	PRO A 213	-10.955	86.089	-37.135	1.00	16.56	C
ATOM	1259	O	PRO A 213	-9.840	85.620	-36.849	1.00	16.47	O
ATOM	1260	N	GLY A 214	-12.044	85.323	-37.267	1.00	16.86	N
ATOM	1261	CA	GLY A 214	-11.965	83.858	-37.228	1.00	16.87	C
ATOM	1262	C	GLY A 214	-12.451	83.246	-35.922	1.00	18.06	C
ATOM	1263	O	GLY A 214	-11.880	82.256	-35.436	1.00	19.33	O
ATOM	1264	N	TYR A 215	-13.489	83.845	-35.334	1.00	17.14	N
ATOM	1265	CA	TYR A 215	-14.159	83.257	-34.187	1.00	16.70	C
ATOM	1266	CB	TYR A 215	-14.905	81.970	-34.587	1.00	16.65	C
ATOM	1267	CG	TYR A 215	-15.897	82.224	-35.707	1.00	16.86	C
ATOM	1268	CD1	TYR A 215	-17.073	82.956	-35.489	1.00	16.29	C
ATOM	1269	CE1	TYR A 215	-17.964	83.217	-36.530	1.00	16.81	C
ATOM	1270	CZ	TYR A 215	-17.681	82.737	-37.817	1.00	17.48	C
ATOM	1271	OH	TYR A 215	-18.528	82.964	-38.898	1.00	17.44	O
ATOM	1272	CE2	TYR A 215	-16.511	82.040	-38.050	1.00	17.21	C
ATOM	1273	CD2	TYR A 215	-15.627	81.790	-37.000	1.00	17.02	C
ATOM	1274	C	TYR A 215	-13.208	83.076	-33.015	1.00	16.67	C
ATOM	1275	O	TYR A 215	-13.254	82.085	-32.279	1.00	16.76	O
ATOM	1276	N	TRP A 216	-12.364	84.086	-32.852	1.00	16.40	N
ATOM	1277	CA	TRP A 216	-11.446	84.216	-31.724	1.00	16.24	C
ATOM	1278	CB	TRP A 216	-10.874	85.624	-31.740	1.00	15.47	C
ATOM	1279	CG	TRP A 216	-9.724	85.847	-30.818	1.00	15.57	C
ATOM	1280	CD1	TRP A 216	-8.417	85.417	-30.977	1.00	15.75	C
ATOM	1281	NE1	TRP A 216	-7.634	85.827	-29.922	1.00	16.28	N
ATOM	1282	CE2	TRP A 216	-8.357	86.546	-29.038	1.00	15.68	C
ATOM	1283	CD2	TRP A 216	-9.728	86.597	-29.545	1.00	15.94	C
ATOM	1284	CE3	TRP A 216	-10.694	87.278	-28.817	1.00	15.29	C
ATOM	1285	CZ3	TRP A 216	-10.317	87.883	-27.634	1.00	15.41	C
ATOM	1286	CH2	TRP A 216	-8.998	87.817	-27.169	1.00	16.03	C
ATOM	1287	CZ2	TRP A 216	-7.996	87.145	-27.870	1.00	15.67	C
ATOM	1288	C	TRP A 216	-12.110	83.960	-30.402	1.00	16.16	C
ATOM	1289	O	TRP A 216	-13.135	84.551	-30.080	1.00	16.24	O
ATOM	1290	N	GLY A 217	-11.525	83.077	-29.621	1.00	16.52	N
ATOM	1291	CA	GLY A 217	-11.981	82.850	-28.256	1.00	17.77	C
ATOM	1292	C	GLY A 217	-13.139	81.893	-28.226	1.00	18.58	C
ATOM	1293	O	GLY A 217	-13.827	81.798	-27.233	1.00	20.05	O
ATOM	1294	N	ALA A 218	-13.377	81.179	-29.312	1.00	18.31	N
ATOM	1295	CA	ALA A 218	-14.530	80.293	-29.340	1.00	18.61	C
ATOM	1296	CB	ALA A 218	-15.656	80.892	-30.186	1.00	18.52	C
ATOM	1297	C	ALA A 218	-14.124	78.934	-29.882	1.00	18.87	C
ATOM	1298	O	ALA A 218	-14.671	78.488	-30.893	1.00	18.94	O
ATOM	1299	N	GLY A 219	-13.145	78.306	-29.228	1.00	18.56	N
ATOM	1300	CA	GLY A 219	-12.683	76.960	-29.588	1.00	18.06	C
ATOM	1301	C	GLY A 219	-12.733	75.973	-28.421	1.00	17.72	C
ATOM	1302	O	GLY A 219	-13.251	76.283	-27.352	1.00	17.29	O
ATOM	1303	N	PRO A 220	-12.202	74.760	-28.625	1.00	17.59	N

ATOM	1304	CA	PRO A 220	-12.335	73.693	-27.629	1.00	17.34	C
ATOM	1305	CB	PRO A 220	-11.927	72.442	-28.404	1.00	16.93	C
ATOM	1306	CG	PRO A 220	-11.983	72.835	-29.844	1.00	16.72	C
ATOM	1307	CD	PRO A 220	-11.597	74.269	-29.870	1.00	17.07	C
ATOM	1308	C	PRO A 220	-11.391	73.907	-26.474	1.00	16.94	C
ATOM	1309	O	PRO A 220	-11.561	73.337	-25.408	1.00	16.26	O
ATOM	1310	N	LEU A 221	-10.414	74.762	-26.702	1.00	17.61	N
ATOM	1311	CA	LEU A 221	-9.345	74.973	-25.756	1.00	18.25	C
ATOM	1312	CB	LEU A 221	-8.132	74.166	-26.195	1.00	19.13	C
ATOM	1313	CG	LEU A 221	-6.828	74.508	-25.495	1.00	21.14	C
ATOM	1314	CD1	LEU A 221	-6.826	73.957	-24.055	1.00	22.20	C
ATOM	1315	CD2	LEU A 221	-5.686	73.945	-26.332	1.00	21.78	C
ATOM	1316	C	LEU A 221	-9.007	76.459	-25.629	1.00	18.03	C
ATOM	1317	O	LEU A 221	-9.171	77.248	-26.570	1.00	17.55	O
ATOM	1318	N	CYS A 222	-8.562	76.829	-24.440	1.00	18.33	N
ATOM	1319	CA	CYS A 222	-8.143	78.184	-24.160	1.00	18.20	C
ATOM	1320	CB	CYS A 222	-9.247	78.916	-23.430	1.00	18.21	C
ATOM	1321	SG	CYS A 222	-8.776	80.597	-23.078	1.00	19.26	S
ATOM	1322	C	CYS A 222	-6.874	78.160	-23.305	1.00	18.41	C
ATOM	1323	O	CYS A 222	-6.874	77.596	-22.202	1.00	19.52	O
ATOM	1324	N	ILE A 223	-5.797	78.743	-23.835	1.00	16.92	N
ATOM	1325	CA	ILE A 223	-4.517	78.806	-23.161	1.00	15.71	C
ATOM	1326	CB	ILE A 223	-3.386	78.339	-24.096	1.00	15.82	C
ATOM	1327	CG1	ILE A 223	-3.267	76.834	-23.987	1.00	16.22	C
ATOM	1328	CD1	ILE A 223	-3.243	76.167	-25.317	1.00	16.46	C
ATOM	1329	CG2	ILE A 223	-2.040	78.943	-23.708	1.00	15.32	C
ATOM	1330	C	ILE A 223	-4.269	80.216	-22.620	1.00	15.52	C
ATOM	1331	O	ILE A 223	-4.380	81.204	-23.354	1.00	15.13	O
ATOM	1332	N	ALA A 224	-3.937	80.288	-21.327	1.00	14.24	N
ATOM	1333	CA	ALA A 224	-3.801	81.542	-20.618	1.00	13.19	C
ATOM	1334	CB	ALA A 224	-5.126	81.931	-19.963	1.00	12.78	C
ATOM	1335	C	ALA A 224	-2.700	81.375	-19.576	1.00	12.65	C
ATOM	1336	O	ALA A 224	-2.643	80.345	-18.897	1.00	12.51	O
ATOM	1337	N	ASP A 225	-1.823	82.371	-19.457	1.00	11.77	N
ATOM	1338	CA	ASP A 225	-0.742	82.282	-18.508	1.00	11.85	C
ATOM	1339	CB	ASP A 225	0.595	82.048	-19.221	1.00	12.03	C
ATOM	1340	CG	ASP A 225	0.606	80.755	-20.020	1.00	12.41	C
ATOM	1341	OD1	ASP A 225	0.535	79.650	-19.421	1.00	12.07	O
ATOM	1342	OD2	ASP A 225	0.659	80.854	-21.268	1.00	12.92	O
ATOM	1343	C	ASP A 225	-0.709	83.558	-17.738	1.00	11.69	C
ATOM	1344	O	ASP A 225	-0.635	84.633	-18.345	1.00	12.11	O
ATOM	1345	N	GLY A 226	-0.788	83.454	-16.414	1.00	10.99	N
ATOM	1346	CA	GLY A 226	-0.770	84.630	-15.563	1.00	10.99	C
ATOM	1347	C	GLY A 226	-2.151	85.093	-15.160	1.00	11.21	C
ATOM	1348	O	GLY A 226	-3.123	84.827	-15.857	1.00	11.05	O
ATOM	1349	N	VAL A 227	-2.237	85.798	-14.028	1.00	11.50	N
ATOM	1350	CA	VAL A 227	-3.513	86.242	-13.471	1.00	11.56	C
ATOM	1351	CB	VAL A 227	-3.310	86.972	-12.118	1.00	11.19	C
ATOM	1352	CG1	VAL A 227	-4.463	87.930	-11.771	1.00	10.94	C
ATOM	1353	CG2	VAL A 227	-3.101	85.953	-11.016	1.00	10.80	C
ATOM	1354	C	VAL A 227	-4.325	87.069	-14.478	1.00	12.28	C
ATOM	1355	O	VAL A 227	-5.549	86.865	-14.624	1.00	13.11	O
ATOM	1356	N	GLU A 228	-3.651	87.966	-15.194	1.00	12.71	N
ATOM	1357	CA	GLU A 228	-4.319	88.844	-16.161	1.00	13.23	C
ATOM	1358	CB	GLU A 228	-3.342	89.851	-16.748	1.00	13.15	C
ATOM	1359	CG	GLU A 228	-2.594	90.667	-15.703	1.00	13.43	C
ATOM	1360	CD	GLU A 228	-3.502	91.544	-14.842	1.00	14.02	C
ATOM	1361	OE1	GLU A 228	-4.206	92.458	-15.362	1.00	14.29	O
ATOM	1362	OE2	GLU A 228	-3.484	91.341	-13.620	1.00	14.07	O
ATOM	1363	C	GLU A 228	-4.989	88.065	-17.276	1.00	13.65	C
ATOM	1364	O	GLU A 228	-6.145	88.332	-17.617	1.00	14.42	O
ATOM	1365	N	GLU A 229	-4.287	87.080	-17.822	1.00	14.06	N
ATOM	1366	CA	GLU A 229	-4.794	86.357	-18.990	1.00	14.96	C
ATOM	1367	CB	GLU A 229	-3.674	85.563	-19.668	1.00	14.72	C
ATOM	1368	CG	GLU A 229	-2.926	86.386	-20.696	1.00	14.24	C
ATOM	1369	CD	GLU A 229	-1.847	85.622	-21.434	1.00	14.45	C
ATOM	1370	OE1	GLU A 229	-0.871	86.281	-21.836	1.00	14.25	O
ATOM	1371	OE2	GLU A 229	-1.944	84.380	-21.600	1.00	14.49	O
ATOM	1372	C	GLU A 229	-5.951	85.460	-18.603	1.00	15.26	C
ATOM	1373	O	GLU A 229	-6.894	85.200	-19.373	1.00	16.12	O
ATOM	1374	N	VAL A 230	-5.878	85.013	-17.372	1.00	15.11	N
ATOM	1375	CA	VAL A 230	-6.776	84.001	-16.865	1.00	14.72	C
ATOM	1376	CB	VAL A 230	-6.093	83.356	-15.636	1.00	14.06	C
ATOM	1377	CG1	VAL A 230	-6.953	83.392	-14.396	1.00	14.76	C
ATOM	1378	CG2	VAL A 230	-5.563	81.980	-15.986	1.00	13.59	C
ATOM	1379	C	VAL A 230	-8.158	84.629	-16.642	1.00	14.74	C
ATOM	1380	O	VAL A 230	-9.186	83.975	-16.827	1.00	15.10	O

ATOM	1381	N	ARG	A	231	-8.175	85.909	-16.279	1.00	14.63	N
ATOM	1382	CA	ARG	A	231	-9.418	86.665	-16.203	1.00	14.27	C
ATOM	1383	CB	ARG	A	231	-9.148	88.082	-15.719	1.00	14.02	C
ATOM	1384	CG	ARG	A	231	-8.925	88.203	-14.219	1.00	13.42	C
ATOM	1385	CD	ARG	A	231	-8.878	89.670	-13.769	1.00	12.92	C
ATOM	1386	NE	ARG	A	231	-8.215	89.854	-12.464	1.00	12.58	N
ATOM	1387	CZ	ARG	A	231	-8.739	89.531	-11.268	1.00	12.52	C
ATOM	1388	NH1	ARG	A	231	-8.035	89.771	-10.163	1.00	12.13	N
ATOM	1389	NH2	ARG	A	231	-9.961	88.974	-11.161	1.00	11.79	N
ATOM	1390	C	ARG	A	231	-10.138	86.693	-17.558	1.00	14.31	C
ATOM	1391	O	ARG	A	231	-11.330	86.372	-17.651	1.00	14.85	O
ATOM	1392	N	ARG	A	232	-9.425	87.041	-18.624	1.00	13.83	N
ATOM	1393	CA	ARG	A	232	-10.068	87.056	-19.945	1.00	13.28	C
ATOM	1394	CB	ARG	A	232	-9.191	87.731	-20.984	1.00	12.65	C
ATOM	1395	CG	ARG	A	232	-9.727	87.581	-22.392	1.00	12.20	C
ATOM	1396	CD	ARG	A	232	-9.603	88.858	-23.190	1.00	11.75	C
ATOM	1397	NE	ARG	A	232	-8.216	89.236	-23.370	1.00	11.31	N
ATOM	1398	CZ	ARG	A	232	-7.703	90.420	-23.045	1.00	11.56	C
ATOM	1399	NH1	ARG	A	232	-8.448	91.392	-22.499	1.00	11.32	N
ATOM	1400	NH2	ARG	A	232	-6.414	90.631	-23.268	1.00	11.69	N
ATOM	1401	C	ARG	A	232	-10.441	85.651	-20.416	1.00	14.02	C
ATOM	1402	O	ARG	A	232	-11.375	85.488	-21.228	1.00	14.48	O
ATOM	1403	N	ALA	A	233	-9.705	84.647	-19.925	1.00	13.82	N
ATOM	1404	CA	ALA	A	233	-9.988	83.253	-20.251	1.00	13.64	C
ATOM	1405	CB	ALA	A	233	-8.893	82.309	-19.760	1.00	13.43	C
ATOM	1406	C	ALA	A	233	-11.343	82.813	-19.735	1.00	13.53	C
ATOM	1407	O	ALA	A	233	-12.083	82.157	-20.467	1.00	13.45	O
ATOM	1408	N	VAL	A	234	-11.677	83.148	-18.489	1.00	13.61	N
ATOM	1409	CA	VAL	A	234	-12.990	82.745	-17.971	1.00	13.47	C
ATOM	1410	CB	VAL	A	234	-13.134	82.994	-16.464	1.00	13.64	C
ATOM	1411	CG1	VAL	A	234	-14.583	82.733	-16.025	1.00	12.99	C
ATOM	1412	CG2	VAL	A	234	-12.126	82.158	-15.677	1.00	13.75	C
ATOM	1413	C	VAL	A	234	-14.061	83.559	-18.694	1.00	13.35	C
ATOM	1414	O	VAL	A	234	-15.031	83.003	-19.238	1.00	13.07	O
ATOM	1415	N	ARG	A	235	-13.860	84.879	-18.708	1.00	12.88	N
ATOM	1416	CA	ARG	A	235	-14.816	85.783	-19.319	1.00	12.71	C
ATOM	1417	CB	ARG	A	235	-14.346	87.233	-19.215	1.00	12.37	C
ATOM	1418	CG	ARG	A	235	-14.291	87.712	-17.767	1.00	11.55	C
ATOM	1419	CD	ARG	A	235	-13.569	89.027	-17.627	1.00	10.84	C
ATOM	1420	NE	ARG	A	235	-13.324	89.302	-16.227	1.00	10.76	N
ATOM	1421	CZ	ARG	A	235	-12.766	90.414	-15.759	1.00	10.72	C
ATOM	1422	NH1	ARG	A	235	-12.407	91.380	-16.584	1.00	10.95	N
ATOM	1423	NH2	ARG	A	235	-12.561	90.570	-14.460	1.00	10.63	N
ATOM	1424	C	ARG	A	235	-15.140	85.391	-20.757	1.00	12.97	C
ATOM	1425	O	ARG	A	235	-16.297	85.521	-21.173	1.00	12.65	O
ATOM	1426	N	LEU	A	236	-14.152	84.867	-21.490	1.00	13.38	N
ATOM	1427	CA	LEU	A	236	-14.393	84.392	-22.863	1.00	14.13	C
ATOM	1428	CB	LEU	A	236	-13.096	84.059	-23.594	1.00	13.92	C
ATOM	1429	CG	LEU	A	236	-12.348	85.275	-24.141	1.00	13.99	C
ATOM	1430	CD1	LEU	A	236	-11.025	84.803	-24.719	1.00	14.07	C
ATOM	1431	CD2	LEU	A	236	-13.126	86.072	-25.175	1.00	13.28	C
ATOM	1432	C	LEU	A	236	-15.374	83.226	-22.953	1.00	14.40	C
ATOM	1433	O	LEU	A	236	-16.171	83.145	-23.886	1.00	15.04	O
ATOM	1434	N	GLN	A	237	-15.316	82.319	-21.993	1.00	14.44	N
ATOM	1435	CA	GLN	A	237	-16.266	81.207	-21.959	1.00	14.63	C
ATOM	1436	CB	GLN	A	237	-15.800	80.106	-21.010	1.00	14.88	C
ATOM	1437	CG	GLN	A	237	-14.436	79.448	-21.310	1.00	15.14	C
ATOM	1438	CD	GLN	A	237	-13.826	79.839	-22.626	1.00	15.51	C
ATOM	1439	OE1	GLN	A	237	-14.305	79.458	-23.718	1.00	16.57	O
ATOM	1440	NE2	GLN	A	237	-12.747	80.603	-22.543	1.00	15.49	N
ATOM	1441	C	GLN	A	237	-17.673	81.684	-21.566	1.00	14.87	C
ATOM	1442	O	GLN	A	237	-18.646	81.309	-22.226	1.00	15.88	O
ATOM	1443	N	ILE	A	238	-17.788	82.511	-20.522	1.00	14.10	N
ATOM	1444	CA	ILE	A	238	-19.069	83.140	-20.179	1.00	14.16	C
ATOM	1445	CB	ILE	A	238	-18.956	84.103	-18.951	1.00	13.71	C
ATOM	1446	CG1	ILE	A	238	-18.348	83.403	-17.715	1.00	13.46	C
ATOM	1447	CD1	ILE	A	238	-19.091	82.159	-17.231	1.00	13.55	C
ATOM	1448	CG2	ILE	A	238	-20.311	84.692	-18.593	1.00	13.05	C
ATOM	1449	C	ILE	A	238	-19.693	83.859	-21.400	1.00	14.66	C
ATOM	1450	O	ILE	A	238	-20.910	83.779	-21.647	1.00	13.93	O
ATOM	1451	N	ARG	A	239	-18.848	84.526	-22.180	1.00	15.12	N
ATOM	1452	CA	ARG	A	239	-19.310	85.211	-23.384	1.00	16.22	C
ATOM	1453	CB	ARG	A	239	-18.153	85.842	-24.161	1.00	16.15	C
ATOM	1454	CG	ARG	A	239	-18.557	87.173	-24.749	1.00	16.95	C
ATOM	1455	CD	ARG	A	239	-17.489	87.795	-25.633	1.00	17.14	C
ATOM	1456	NE	ARG	A	239	-17.837	87.537	-27.010	1.00	16.95	N
ATOM	1457	CZ	ARG	A	239	-18.212	88.467	-27.868	1.00	16.86	C

ES 2 664 178 T3

ATOM	1458	NH1	ARG	A	239	-18.256	89.740	-27.507	1.00	16.03	N
ATOM	1459	NH2	ARG	A	239	-18.509	88.112	-29.105	1.00	16.57	N
ATOM	1460	C	ARG	A	239	-20.109	84.295	-24.310	1.00	17.26	C
ATOM	1461	O	ARG	A	239	-21.152	84.711	-24.871	1.00	17.98	O
ATOM	1462	N	ARG	A	240	-19.638	83.056	-24.475	1.00	17.12	N
ATOM	1463	CA	ARG	A	240	-20.330	82.130	-25.361	1.00	17.31	C
ATOM	1464	CB	ARG	A	240	-19.392	81.131	-26.067	1.00	16.63	C
ATOM	1465	CG	ARG	A	240	-18.124	80.776	-25.330	1.00	16.38	C
ATOM	1466	CD	ARG	A	240	-16.958	80.587	-26.263	1.00	15.58	C
ATOM	1467	NE	ARG	A	240	-17.083	79.407	-27.113	1.00	15.27	N
ATOM	1468	CZ	ARG	A	240	-16.261	78.354	-27.085	1.00	15.02	C
ATOM	1469	NH1	ARG	A	240	-15.225	78.321	-26.252	1.00	14.50	N
ATOM	1470	NH2	ARG	A	240	-16.459	77.338	-27.923	1.00	14.75	N
ATOM	1471	C	ARG	A	240	-21.522	81.446	-24.716	1.00	18.12	C
ATOM	1472	O	ARG	A	240	-22.252	80.755	-25.408	1.00	19.63	O
ATOM	1473	N	GLY	A	241	-21.736	81.633	-23.417	1.00	17.70	N
ATOM	1474	CA	GLY	A	241	-22.847	80.980	-22.754	1.00	17.92	C
ATOM	1475	C	GLY	A	241	-22.445	79.849	-21.814	1.00	19.53	C
ATOM	1476	O	GLY	A	241	-23.311	79.087	-21.348	1.00	20.25	O
ATOM	1477	N	ALA	A	242	-21.148	79.739	-21.503	1.00	19.18	N
ATOM	1478	CA	ALA	A	242	-20.668	78.687	-20.597	1.00	18.78	C
ATOM	1479	CB	ALA	A	242	-19.173	78.816	-20.321	1.00	17.91	C
ATOM	1480	C	ALA	A	242	-21.451	78.644	-19.289	1.00	18.25	C
ATOM	1481	O	ALA	A	242	-21.638	79.665	-18.634	1.00	18.67	O
ATOM	1482	N	LYS	A	243	-21.902	77.454	-18.924	1.00	18.24	N
ATOM	1483	CA	LYS	A	243	-22.657	77.255	-17.688	1.00	19.05	C
ATOM	1484	CB	LYS	A	243	-23.909	76.404	-17.942	1.00	20.12	C
ATOM	1485	CG	LYS	A	243	-25.241	77.145	-17.851	1.00	21.71	C
ATOM	1486	CD	LYS	A	243	-25.674	77.755	-19.168	1.00	22.70	C
ATOM	1487	CE	LYS	A	243	-27.081	77.323	-19.602	1.00	23.94	C
ATOM	1488	NZ	LYS	A	243	-28.172	77.484	-18.600	1.00	25.96	N
ATOM	1489	C	LYS	A	243	-21.791	76.625	-16.610	1.00	17.80	C
ATOM	1490	O	LYS	A	243	-22.273	76.295	-15.534	1.00	17.69	O
ATOM	1491	N	VAL	A	244	-20.514	76.434	-16.928	1.00	16.67	N
ATOM	1492	CA	VAL	A	244	-19.527	75.918	-15.983	1.00	15.74	C
ATOM	1493	CB	VAL	A	244	-19.635	74.373	-15.798	1.00	15.50	C
ATOM	1494	CG1	VAL	A	244	-19.275	73.657	-17.086	1.00	15.36	C
ATOM	1495	CG2	VAL	A	244	-18.789	73.868	-14.637	1.00	14.49	C
ATOM	1496	C	VAL	A	244	-18.173	76.329	-16.552	1.00	15.25	C
ATOM	1497	O	VAL	A	244	-18.067	76.570	-17.741	1.00	15.09	O
ATOM	1498	N	ILE	A	245	-17.165	76.453	-15.689	1.00	15.08	N
ATOM	1499	CA	ILE	A	245	-15.790	76.701	-16.104	1.00	14.42	C
ATOM	1500	CB	ILE	A	245	-15.225	77.973	-15.432	1.00	13.51	C
ATOM	1501	CG1	ILE	A	245	-16.024	79.213	-15.845	1.00	12.70	C
ATOM	1502	CD1	ILE	A	245	-16.025	79.506	-17.337	1.00	12.42	C
ATOM	1503	CG2	ILE	A	245	-13.743	78.122	-15.716	1.00	12.83	C
ATOM	1504	C	ILE	A	245	-14.923	75.478	-15.762	1.00	15.26	C
ATOM	1505	O	ILE	A	245	-14.993	74.944	-14.655	1.00	15.41	O
ATOM	1506	N	LYS	A	246	-14.108	75.042	-16.717	1.00	16.06	N
ATOM	1507	CA	LYS	A	246	-13.302	73.839	-16.573	1.00	16.68	C
ATOM	1508	CB	LYS	A	246	-13.640	72.902	-17.722	1.00	16.62	C
ATOM	1509	CG	LYS	A	246	-12.621	71.805	-17.932	1.00	16.91	C
ATOM	1510	CD	LYS	A	246	-12.703	70.763	-16.846	1.00	17.32	C
ATOM	1511	CE	LYS	A	246	-11.840	69.573	-17.212	1.00	18.00	C
ATOM	1512	NZ	LYS	A	246	-12.202	68.409	-16.352	1.00	19.14	N
ATOM	1513	C	LYS	A	246	-11.810	74.154	-16.615	1.00	16.94	C
ATOM	1514	O	LYS	A	246	-11.363	74.753	-17.575	1.00	17.82	O
ATOM	1515	N	VAL	A	247	-11.043	73.754	-15.599	1.00	17.42	N
ATOM	1516	CA	VAL	A	247	-9.572	73.913	-15.641	1.00	17.76	C
ATOM	1517	CB	VAL	A	247	-8.997	74.640	-14.403	1.00	16.91	C
ATOM	1518	CG1	VAL	A	247	-9.398	76.085	-14.397	1.00	17.00	C
ATOM	1519	CG2	VAL	A	247	-9.453	73.972	-13.126	1.00	17.24	C
ATOM	1520	C	VAL	A	247	-8.821	72.592	-15.739	1.00	18.11	C
ATOM	1521	O	VAL	A	247	-9.247	71.598	-15.165	1.00	18.52	O
ATOM	1522	N	MET	A	248	-7.687	72.593	-16.438	1.00	18.99	N
ATOM	1523	CA	MET	A	248	-6.699	71.517	-16.282	1.00	19.02	C
ATOM	1524	CB	MET	A	248	-5.860	71.378	-17.546	1.00	19.99	C
ATOM	1525	CG	MET	A	248	-6.681	71.225	-18.807	1.00	21.12	C
ATOM	1526	SD	MET	A	248	-7.849	69.848	-10.730	1.00	23.48	S
ATOM	1527	CE	MET	A	248	-8.249	69.704	-20.485	1.00	22.51	C
ATOM	1528	C	MET	A	248	-5.799	71.879	-15.101	1.00	18.74	C
ATOM	1529	O	MET	A	248	-5.009	72.816	-15.188	1.00	18.34	O
ATOM	1530	N	ALA	A	249	-5.938	71.167	-13.984	1.00	18.52	N
ATOM	1531	CA	ALA	A	249	-5.105	71.447	-12.824	1.00	18.26	C
ATOM	1532	CB	ALA	A	249	-5.962	71.795	-11.624	1.00	18.50	C
ATOM	1533	C	ALA	A	249	-4.048	70.371	-12.489	1.00	18.20	C
ATOM	1534	O	ALA	A	249	-3.455	70.375	-11.416	1.00	18.28	O

ATOM	1535	N	SER A 250	-3.798	69.465	-13.418	1.00	18.43	N
ATOM	1536	CA	SER A 250	-2.683	68.552	-13.286	1.00	20.54	C
ATOM	1537	CB	SER A 250	-2.974	67.430	-12.274	1.00	20.55	C
ATOM	1538	OG	SER A 250	-3.662	66.379	-12.893	1.00	20.37	O
ATOM	1539	C	SER A 250	-2.353	67.977	-14.633	1.00	22.16	C
ATOM	1540	O	SER A 250	-3.094	68.172	-15.590	1.00	21.65	O
ATOM	1541	N	GLY A 251	-1.224	67.282	-14.703	1.00	25.57	N
ATOM	1542	CA	GLY A 251	-0.832	66.570	-15.911	1.00	29.68	C
ATOM	1543	C	GLY A 251	-1.641	65.293	-16.009	1.00	35.36	C
ATOM	1544	O	GLY A 251	-2.235	64.855	-15.023	1.00	36.56	O
ATOM	1545	N	GLY A 252	-1.694	64.716	-17.208	1.00	39.16	N
ATOM	1546	CA	GLY A 252	-2.233	63.381	-17.402	1.00	41.18	C
ATOM	1547	C	GLY A 252	-1.114	62.386	-17.656	1.00	43.96	C
ATOM	1548	O	GLY A 252	-0.198	62.247	-16.842	1.00	40.78	O
ATOM	1549	N	VAL A 253	-1.209	61.689	-18.790	1.00	47.84	N
ATOM	1550	CA	VAL A 253	-0.159	60.796	-19.306	1.00	50.90	C
ATOM	1551	CB	VAL A 253	-0.164	59.377	-18.653	1.00	49.30	C
ATOM	1552	CG1	VAL A 253	0.969	59.223	-17.639	1.00	47.60	C
ATOM	1553	CG2	VAL A 253	-1.529	59.023	-18.054	1.00	46.89	C
ATOM	1554	C	VAL A 253	-0.323	60.670	-20.826	1.00	54.47	C
ATOM	1555	O	VAL A 253	-1.136	59.874	-21.294	1.00	55.19	O
ATOM	1556	N	MET A 254	0.427	61.470	-21.588	1.00	57.54	N
ATOM	1557	CA	MET A 254	0.349	61.458	-23.066	1.00	56.55	C
ATOM	1558	CB	MET A 254	-0.631	62.525	-23.606	1.00	61.22	C
ATOM	1559	CG	MET A 254	-0.852	63.762	-22.727	1.00	63.98	C
ATOM	1560	SD	MET A 254	-2.079	64.946	-23.356	1.00	65.56	S
ATOM	1561	CE	MET A 254	-3.507	63.878	-23.600	1.00	61.45	C
ATOM	1562	C	MET A 254	1.702	61.539	-23.776	1.00	51.64	C
ATOM	1563	O	MET A 254	2.688	60.956	-23.325	1.00	46.81	O
ATOM	1564	N	ASP A 258	5.602	63.604	-19.630	1.00	35.87	N
ATOM	1565	CA	ASP A 258	4.556	64.207	-18.804	1.00	36.84	C
ATOM	1566	CB	ASP A 258	3.276	64.475	-19.639	1.00	37.89	C
ATOM	1567	CG	ASP A 258	2.019	64.774	-18.770	1.00	37.19	C
ATOM	1568	OD1	ASP A 258	2.042	65.697	-17.906	1.00	34.85	O
ATOM	1569	OD2	ASP A 258	1.000	64.074	-18.984	1.00	35.25	O
ATOM	1570	C	ASP A 258	4.253	63.362	-17.555	1.00	36.33	C
ATOM	1571	O	ASP A 258	4.360	62.131	-17.585	1.00	36.24	O
ATOM	1572	N	ASN A 259	3.867	64.047	-16.474	1.00	34.40	N
ATOM	1573	CA	ASN A 259	3.625	63.436	-15.177	1.00	32.26	C
ATOM	1574	CB	ASN A 259	4.742	63.826	-14.204	1.00	30.15	C
ATOM	1575	CG	ASN A 259	4.839	62.905	-13.003	1.00	30.54	C
ATOM	1576	OD1	ASN A 259	3.837	62.537	-12.412	1.00	32.36	O
ATOM	1577	ND2	ASN A 259	6.058	62.541	-12.625	1.00	29.64	N
ATOM	1578	C	ASN A 259	2.265	63.869	-14.643	1.00	32.27	C
ATOM	1579	O	ASN A 259	1.975	65.064	-14.591	1.00	33.52	O
ATOM	1580	N	PRO A 260	1.410	62.892	-14.275	1.00	32.74	N
ATOM	1581	CA	PRO A 260	0.127	63.180	-13.621	1.00	31.43	C
ATOM	1582	CB	PRO A 260	-0.557	61.806	-13.556	1.00	31.76	C
ATOM	1583	CG	PRO A 260	0.548	60.806	-13.658	1.00	31.86	C
ATOM	1584	CD	PRO A 260	1.575	61.446	-14.546	1.00	32.50	C
ATOM	1585	C	PRO A 260	0.291	63.718	-12.211	1.00	29.49	C
ATOM	1586	O	PRO A 260	-0.646	64.297	-11.669	1.00	29.35	O
ATOM	1587	N	ASN A 261	1.460	63.522	-11.617	1.00	28.47	N
ATOM	1588	CA	ASN A 261	1.681	63.963	-10.245	1.00	29.06	C
ATOM	1589	CB	ASN A 261	2.835	63.206	-9.583	1.00	32.96	C
ATOM	1590	CG	ASN A 261	2.501	61.740	-9.351	1.00	36.84	C
ATOM	1591	OD1	ASN A 261	1.887	61.373	-8.336	1.00	38.63	O
ATOM	1592	ND2	ASN A 261	2.892	60.891	-10.301	1.00	36.47	N
ATOM	1593	C	ASN A 261	1.875	65.452	-10.105	1.00	26.63	C
ATOM	1594	O	ASN A 261	1.613	65.986	-9.034	1.00	27.99	O
ATOM	1595	N	PHE A 262	2.292	66.121	-11.180	1.00	22.48	N
ATOM	1596	CA	PHE A 262	2.521	67.572	-11.158	1.00	20.09	C
ATOM	1597	CB	PHE A 262	3.531	67.991	-12.230	1.00	19.03	C
ATOM	1598	CG	PHE A 262	4.821	67.207	-12.212	1.00	18.55	C
ATOM	1599	CD1	PHE A 262	5.266	66.559	-11.047	1.00	18.36	C
ATOM	1600	CE1	PHE A 262	6.441	65.835	-11.044	1.00	17.70	C
ATOM	1601	CZ	PHE A 262	7.205	65.756	-12.198	1.00	17.71	C
ATOM	1602	CE2	PHE A 262	6.787	66.410	-13.349	1.00	17.97	C
ATOM	1603	CD2	PHE A 262	5.602	67.128	-13.356	1.00	17.88	C
ATOM	1604	C	PHE A 262	1.236	68.395	-11.323	1.00	19.09	C
ATOM	1605	O	PHE A 262	0.442	68.158	-12.247	1.00	19.20	O
ATOM	1606	N	ALA A 263	1.043	69.352	-10.415	1.00	17.63	N
ATOM	1607	CA	ALA A 263	-0.049	70.340	-10.480	1.00	16.64	C
ATOM	1608	CB	ALA A 263	-0.066	71.169	-9.194	1.00	15.86	C
ATOM	1609	C	ALA A 263	0.112	71.260	-11.702	1.00	15.99	C
ATOM	1610	O	ALA A 263	1.220	71.419	-12.229	1.00	15.48	O
ATOM	1611	N	GLN A 264	-0.986	71.861	-12.163	1.00	15.43	N

ES 2 664 178 T3

ATOM	1612	CA	GLN	A	264	-0.898	72.847	-13.265	1.00	14.57	C
ATOM	1613	CB	GLN	A	264	-1.433	72.268	-14.567	1.00	13.73	C
ATOM	1614	CG	GLN	A	264	-0.529	71.225	-15.187	1.00	13.01	C
ATOM	1615	CD	GLN	A	264	-1.070	70.704	-16.493	1.00	12.66	C
ATOM	1616	OE1	GLN	A	264	-2.139	71.116	-16.943	1.00	12.55	O
ATOM	1617	NE2	GLN	A	264	-0.337	69.794	-17.111	1.00	12.44	N
ATOM	1618	C	GLN	A	264	-1.633	74.133	-12.912	1.00	14.55	C
ATOM	1619	O	GLN	A	264	-2.596	74.095	-12.141	1.00	13.74	O
ATOM	1620	N	PHE	A	265	-1.188	75.255	-13.497	1.00	14.70	N
ATOM	1621	CA	PHE	A	265	-1.568	76.613	-13.041	1.00	14.95	C
ATOM	1622	CB	PHE	A	265	-3.098	76.808	-13.015	1.00	14.93	C
ATOM	1623	CG	PHE	A	265	-3.717	77.093	-14.364	1.00	14.98	C
ATOM	1624	CD1	PHE	A	265	-3.398	78.256	-15.063	1.00	15.17	C
ATOM	1625	CE1	PHE	A	265	-3.983	78.530	-16.304	1.00	15.84	C
ATOM	1626	CZ	PHE	A	265	-4.911	77.639	-16.847	1.00	15.63	C
ATOM	1627	CE2	PHE	A	265	-5.236	76.475	-16.151	1.00	15.11	C
ATOM	1628	CD2	PHE	A	265	-4.646	76.210	-14.923	1.00	14.76	C
ATOM	1629	C	PHE	A	265	-1.010	76.894	-11.633	1.00	15.25	C
ATOM	1630	O	PHE	A	265	-0.842	75.970	-10.820	1.00	15.46	O
ATOM	1631	N	SER	A	266	-0.710	78.159	-11.350	1.00	14.93	N
ATOM	1632	CA	SER	A	266	-0.392	78.590	-9.987	1.00	14.97	C
ATOM	1633	CB	SER	A	266	0.229	79.988	-10.009	1.00	14.78	C
ATOM	1634	OG	SER	A	266	-0.648	80.924	-10.627	1.00	15.13	O
ATOM	1635	C	SER	A	266	-1.662	78.620	-9.120	1.00	15.03	C
ATOM	1636	O	SER	A	266	-2.750	78.796	-9.657	1.00	14.96	O
ATOM	1637	N	PRO	A	267	-1.518	78.476	-7.781	1.00	15.15	N
ATOM	1638	CA	PRO	A	267	-2.588	78.825	-6.845	1.00	15.03	C
ATOM	1639	CB	PRO	A	267	-1.868	78.888	-5.500	1.00	14.86	C
ATOM	1640	CG	PRO	A	267	-0.707	77.970	-5.637	1.00	14.67	C
ATOM	1641	CD	PRO	A	267	-0.310	77.986	-7.081	1.00	14.69	C
ATOM	1642	C	PRO	A	267	-3.159	80.207	-7.156	1.00	15.74	C
ATOM	1643	O	PRO	A	267	-4.380	80.389	-7.092	1.00	16.29	O
ATOM	1644	N	GLU	A	268	-2.288	81.173	-7.468	1.00	15.99	N
ATOM	1645	CA	GLU	A	268	-2.722	82.525	-7.838	1.00	16.63	C
ATOM	1646	CB	GLU	A	268	-1.529	83.436	-8.138	1.00	17.42	C
ATOM	1647	CG	GLU	A	268	-0.651	83.792	-6.938	1.00	19.19	C
ATOM	1648	CD	GLU	A	268	0.582	82.874	-6.736	1.00	20.66	C
ATOM	1649	OE1	GLU	A	268	0.489	81.607	-6.690	1.00	20.12	O
ATOM	1650	OE2	GLU	A	268	1.676	83.451	-6.581	1.00	21.46	O
ATOM	1651	C	GLU	A	268	-3.704	82.534	-9.026	1.00	16.91	C
ATOM	1652	O	GLU	A	268	-4.760	83.180	-8.958	1.00	17.64	O
ATOM	1653	N	GLU	A	269	-3.374	81.829	-10.111	1.00	16.12	N
ATOM	1654	CA	GLU	A	269	-4.278	81.787	-11.248	1.00	15.65	C
ATOM	1655	CB	GLU	A	269	-3.614	81.145	-12.459	1.00	15.07	C
ATOM	1656	CG	GLU	A	269	-2.576	81.992	-13.154	1.00	14.29	C
ATOM	1657	CD	GLU	A	269	-1.488	81.139	-13.777	1.00	14.13	C
ATOM	1658	OE1	GLU	A	269	-1.283	81.169	-15.008	1.00	14.00	O
ATOM	1659	OE2	GLU	A	269	-0.825	80.410	-13.028	1.00	14.57	O
ATOM	1660	C	GLU	A	269	-5.572	81.037	-10.894	1.00	16.04	C
ATOM	1661	O	GLU	A	269	-6.667	81.435	-11.317	1.00	16.25	O
ATOM	1662	N	LEU	A	270	-5.449	79.957	-10.121	1.00	15.51	N
ATOM	1663	CA	LEU	A	270	-6.607	79.123	-9.783	1.00	15.17	C
ATOM	1664	CB	LEU	A	270	-6.184	77.825	-9.087	1.00	14.55	C
ATOM	1665	CG	LEU	A	270	-5.509	76.712	-9.908	1.00	13.89	C
ATOM	1666	CD1	LEU	A	270	-5.194	75.541	-9.009	1.00	12.98	C
ATOM	1667	CD2	LEU	A	270	-6.379	76.266	-11.072	1.00	14.03	C
ATOM	1668	C	LEU	A	270	-7.602	79.897	-8.930	1.00	15.51	C
ATOM	1669	O	LEU	A	270	-8.807	79.850	-9.186	1.00	15.60	O
ATOM	1670	N	LYS	A	271	-7.095	80.633	-7.941	1.00	15.75	N
ATOM	1671	CA	LYS	A	271	-7.936	81.463	-7.088	1.00	15.59	C
ATOM	1672	CB	LYS	A	271	-7.092	82.207	-6.061	1.00	15.80	C
ATOM	1673	CG	LYS	A	271	-7.898	83.125	-5.156	1.00	16.97	C
ATOM	1674	CD	LYS	A	271	-7.183	83.356	-3.823	1.00	17.80	C
ATOM	1675	CE	LYS	A	271	-7.944	84.339	-2.952	1.00	18.05	C
ATOM	1676	NZ	LYS	A	271	-7.699	85.744	-3.404	1.00	18.94	N
ATOM	1677	C	LYS	A	271	-8.710	82.449	-7.946	1.00	15.47	C
ATOM	1678	O	LYS	A	271	-9.933	82.597	-7.821	1.00	15.33	O
ATOM	1679	N	VAL	A	272	-7.997	83.117	-8.840	1.00	15.18	N
ATOM	1680	CA	VAL	A	272	-8.665	84.073	-9.699	1.00	15.15	C
ATOM	1681	CB	VAL	A	272	-7.658	84.926	-10.477	1.00	14.42	C
ATOM	1682	CG1	VAL	A	272	-8.312	85.583	-11.664	1.00	13.81	C
ATOM	1683	CG2	VAL	A	272	-7.073	85.961	-9.545	1.00	14.12	C
ATOM	1684	C	VAL	A	272	-9.697	83.380	-10.593	1.00	14.85	C
ATOM	1685	O	VAL	A	272	-10.803	83.866	-10.759	1.00	15.14	O
ATOM	1686	N	ILE	A	273	-9.348	82.237	-11.147	1.00	15.00	N
ATOM	1687	CA	ILE	A	273	-10.277	81.556	-12.032	1.00	15.27	C
ATOM	1688	CB	ILE	A	273	-9.664	80.301	-12.672	1.00	14.93	C

ATOM	1689	CG1	ILE	A	273	-8.619	80.711	-13.717	1.00	14.90	C
ATOM	1690	CD1	ILE	A	273	-7.821	79.565	-14.317	1.00	14.77	C
ATOM	1691	CG2	ILE	A	273	-10.754	79.475	-13.343	1.00	15.39	C
ATOM	1692	C	ILE	A	273	-11.576	81.234	-11.289	1.00	15.74	C
ATOM	1693	O	ILE	A	273	-12.658	81.543	-11.790	1.00	16.00	O
ATOM	1694	N	VAL	A	274	-11.460	80.640	-10.094	1.00	15.72	N
ATOM	1695	CA	VAL	A	274	-12.622	80.344	-9.248	1.00	15.41	C
ATOM	1696	CB	VAL	A	274	-12.238	79.717	-7.883	1.00	14.98	C
ATOM	1697	CG1	VAL	A	274	-13.430	79.710	-6.952	1.00	14.16	C
ATOM	1698	CG2	VAL	A	274	-11.727	78.287	-8.072	1.00	14.52	C
ATOM	1699	C	VAL	A	274	-13.461	81.597	-9.060	1.00	15.64	C
ATOM	1700	O	VAL	A	274	-14.664	81.596	-9.354	1.00	16.51	O
ATOM	1701	N	GLU	A	275	-12.805	82.679	-8.650	1.00	15.65	N
ATOM	1702	CA	GLU	A	275	-13.464	83.938	-8.355	1.00	15.47	C
ATOM	1703	CB	GLU	A	275	-12.438	84.940	-7.871	1.00	16.36	C
ATOM	1704	CG	GLU	A	275	-12.078	84.792	-6.402	1.00	16.93	C
ATOM	1705	CD	GLU	A	275	-10.861	85.616	-5.998	1.00	17.33	C
ATOM	1706	OE1	GLU	A	275	-10.326	86.391	-6.822	1.00	16.65	O
ATOM	1707	OE2	GLU	A	275	-10.426	85.463	-4.838	1.00	18.19	O
ATOM	1708	C	GLU	A	275	-14.231	84.525	-9.529	1.00	15.54	C
ATOM	1709	O	GLU	A	275	-15.303	85.097	-9.349	1.00	16.43	O
ATOM	1710	N	GLU	A	276	-13.672	84.409	-10.725	1.00	15.01	N
ATOM	1711	CA	GLU	A	276	-14.281	84.963	-11.919	1.00	14.34	C
ATOM	1712	CB	GLU	A	276	-13.302	84.878	-13.086	1.00	14.14	C
ATOM	1713	CG	GLU	A	276	-12.212	85.927	-13.027	1.00	13.71	C
ATOM	1714	CD	GLU	A	276	-12.721	87.321	-13.375	1.00	13.96	C
ATOM	1715	OE1	GLU	A	276	-13.699	87.444	-14.176	1.00	13.53	O
ATOM	1716	OE2	GLU	A	276	-12.130	88.304	-12.846	1.00	13.97	O
ATOM	1717	C	GLU	A	276	-15.571	84.209	-12.234	1.00	14.54	C
ATOM	1718	O	GLU	A	276	-16.560	84.800	-12.647	1.00	14.40	O
ATOM	1719	N	ALA	A	277	-15.554	82.900	-12.006	1.00	14.51	N
ATOM	1720	CA	ALA	A	277	-16.711	82.064	-12.234	1.00	13.81	C
ATOM	1721	CB	ALA	A	277	-16.310	80.599	-12.189	1.00	13.68	C
ATOM	1722	C	ALA	A	277	-17.754	82.374	-11.180	1.00	13.51	C
ATOM	1723	O	ALA	A	277	-18.925	82.571	-11.492	1.00	12.84	O
ATOM	1724	N	ALA	A	278	-17.305	82.433	-9.925	1.00	13.72	N
ATOM	1725	CA	ALA	A	278	-18.191	82.665	-8.792	1.00	13.43	C
ATOM	1726	CB	ALA	A	278	-17.402	82.694	-7.498	1.00	12.95	C
ATOM	1727	C	ALA	A	278	-18.981	83.957	-8.987	1.00	13.95	C
ATOM	1728	O	ALA	A	278	-20.147	84.023	-8.612	1.00	14.45	O
ATOM	1729	N	ARG	A	279	-18.369	84.965	-9.617	1.00	14.15	N
ATOM	1730	CA	ARG	A	279	-19.023	86.269	-9.780	1.00	14.18	C
ATOM	1731	CB	ARG	A	279	-18.055	87.356	-10.241	1.00	15.01	C
ATOM	1732	CG	ARG	A	279	-18.621	88.772	-10.173	1.00	15.75	C
ATOM	1733	CD	ARG	A	279	-17.552	89.863	-10.184	1.00	17.16	C
ATOM	1734	NE	ARG	A	279	-16.364	89.518	-10.970	1.00	18.36	N
ATOM	1735	CZ	ARG	A	279	-15.193	89.210	-10.424	1.00	18.78	C
ATOM	1736	NH1	ARG	A	279	-14.175	88.895	-11.200	1.00	18.57	N
ATOM	1737	NH2	ARG	A	279	-15.044	89.219	-9.091	1.00	19.50	N
ATOM	1738	C	ARG	A	279	-20.178	86.179	-10.719	1.00	13.63	C
ATOM	1739	O	ARG	A	279	-21.108	86.970	-10.641	1.00	12.89	O
ATOM	1740	N	GLN	A	280	-20.128	85.188	-11.595	1.00	14.16	N
ATOM	1741	CA	GLN	A	280	-21.243	84.953	-12.501	1.00	14.55	C
ATOM	1742	CB	GLN	A	280	-20.761	84.878	-13.937	1.00	15.00	C
ATOM	1743	CG	GLN	A	280	-19.928	86.077	-14.349	1.00	15.48	C
ATOM	1744	CD	GLN	A	280	-20.673	87.387	-14.156	1.00	16.60	C
ATOM	1745	OE1	GLN	A	280	-20.107	88.357	-13.638	1.00	17.73	O
ATOM	1746	NE2	GLN	A	280	-21.944	87.430	-14.574	1.00	16.33	N
ATOM	1747	C	GLN	A	280	-22.055	83.735	-12.128	1.00	14.49	C
ATOM	1748	O	GLN	A	280	-22.833	83.247	-12.932	1.00	15.06	O
ATOM	1749	N	ASN	A	281	-21.894	83.257	-10.900	1.00	14.53	N
ATOM	1750	CA	ASN	A	281	-22.658	82.119	-10.431	1.00	15.01	C
ATOM	1751	CB	ASN	A	281	-24.161	82.426	-10.509	1.00	15.54	C
ATOM	1752	CG	ASN	A	281	-24.853	82.444	-9.150	1.00	15.91	C
ATOM	1753	OD1	ASN	A	281	-24.247	82.218	-8.104	1.00	17.03	O
ATOM	1754	ND2	ASN	A	281	-26.148	82.697	-9.173	1.00	15.85	N
ATOM	1755	C	ASN	A	281	-22.365	80.819	-11.197	1.00	14.99	C
ATOM	1756	O	ASN	A	281	-23.261	79.991	-11.374	1.00	15.14	O
ATOM	1757	N	ARG	A	282	-21.127	80.662	-11.672	1.00	14.97	N
ATOM	1758	CA	ARG	A	282	-20.612	79.357	-12.134	1.00	14.44	C
ATOM	1759	CB	ARG	A	282	-19.803	79.488	-13.410	1.00	13.34	C
ATOM	1760	CG	ARG	A	282	-20.605	79.542	-14.685	1.00	12.79	C
ATOM	1761	CD	ARG	A	282	-21.529	80.734	-14.756	1.00	12.40	C
ATOM	1762	NE	ARG	A	282	-22.074	80.842	-16.104	1.00	11.96	N
ATOM	1763	CZ	ARG	A	282	-22.959	81.752	-16.468	1.00	11.63	C
ATOM	1764	NH1	ARG	A	282	-23.394	81.787	-17.721	1.00	11.35	N
ATOM	1765	NH2	ARG	A	282	-23.393	82.640	-15.578	1.00	11.66	N

ES 2 664 178 T3

ATOM	1766	C	ARG	A	282	-19.707	78.755	-11.077	1.00	14.84	C
ATOM	1767	O	ARG	A	282	-19.206	79.456	-10.217	1.00	14.97	O
ATOM	1768	N	ILE	A	283	-19.521	77.444	-11.140	1.00	15.76	N
ATOM	1769	CA	ILE	A	283	-18.473	76.770	-10.379	1.00	15.71	C
ATOM	1770	CB	ILE	A	283	-19.000	75.549	-9.611	1.00	15.64	C
ATOM	1771	CG1	ILE	A	283	-19.663	74.550	-10.575	1.00	15.09	C
ATOM	1772	CD1	ILE	A	283	-19.748	73.155	-9.995	1.00	14.99	C
ATOM	1773	CG2	ILE	A	283	-19.907	75.978	-8.458	1.00	14.90	C
ATOM	1774	C	ILE	A	283	-17.369	76.322	-11.326	1.00	16.01	C
ATOM	1775	O	ILE	A	283	-17.509	76.377	-12.565	1.00	16.85	O
ATOM	1776	N	VAL	A	284	-16.261	75.891	-10.747	1.00	16.25	N
ATOM	1777	CA	VAL	A	284	-15.147	75.400	-11.539	1.00	16.20	C
ATOM	1778	CB	VAL	A	284	-13.839	76.182	-11.294	1.00	16.15	C
ATOM	1779	CG1	VAL	A	284	-12.681	75.518	-12.014	1.00	16.14	C
ATOM	1780	CG2	VAL	A	284	-13.980	77.605	-11.807	1.00	16.68	C
ATOM	1781	C	VAL	A	284	-14.953	73.916	-11.281	1.00	16.42	C
ATOM	1782	O	VAL	A	284	-15.022	73.440	-10.119	1.00	16.58	O
ATOM	1783	N	SER	A	285	-14.750	73.207	-12.386	1.00	16.06	N
ATOM	1784	CA	SER	A	285	-14.457	71.793	-12.409	1.00	16.56	C
ATOM	1785	CB	SER	A	285	-15.307	71.147	-13.482	1.00	16.57	C
ATOM	1786	OG	SER	A	285	-15.920	70.002	-12.955	1.00	17.70	O
ATOM	1787	C	SER	A	285	-12.990	71.589	-12.766	1.00	16.96	C
ATOM	1788	O	SER	A	285	-12.511	72.087	-13.817	1.00	16.74	O
ATOM	1789	N	ALA	A	286	-12.280	70.846	-11.919	1.00	16.67	N
ATOM	1790	CA	ALA	A	286	-10.853	70.641	-12.122	1.00	17.08	C
ATOM	1791	CB	ALA	A	286	-10.076	71.126	-10.917	1.00	16.47	C
ATOM	1792	C	ALA	A	286	-10.457	69.198	-12.500	1.00	18.36	C
ATOM	1793	O	ALA	A	286	-10.771	68.229	-11.789	1.00	17.79	O
ATOM	1794	N	HIS	A	287	-9.788	69.085	-13.650	1.00	19.34	N
ATOM	1795	CA	HIS	A	287	-9.127	67.868	-14.089	1.00	20.02	C
ATOM	1796	CB	HIS	A	287	-8.723	68.017	-15.551	1.00	20.31	C
ATOM	1797	CG	HIS	A	287	-7.733	66.983	-16.021	1.00	21.31	C
ATOM	1798	ND1	HIS	A	287	-8.111	65.840	-16.647	1.00	21.86	N
ATOM	1799	CE1	HIS	A	287	-7.014	65.111	-16.950	1.00	21.66	C
ATOM	1800	NE2	HIS	A	287	-5.925	65.793	-16.526	1.00	22.13	N
ATOM	1801	CD2	HIS	A	287	-6.334	66.946	-15.938	1.00	21.19	C
ATOM	1802	C	HIS	A	287	-7.922	67.692	-13.213	1.00	21.00	C
ATOM	1803	O	HIS	A	287	-6.999	68.513	-13.255	1.00	22.30	O
ATOM	1804	N	VAL	A	288	-7.927	66.661	-12.367	1.00	20.84	N
ATOM	1805	CA	VAL	A	288	-6.791	66.411	-11.480	1.00	19.57	C
ATOM	1806	CB	VAL	A	288	-6.971	67.039	-10.085	1.00	19.24	C
ATOM	1807	CG1	VAL	A	288	-6.729	68.531	-10.137	1.00	19.05	C
ATOM	1808	CG2	VAL	A	288	-8.354	66.755	-9.534	1.00	19.45	C
ATOM	1809	C	VAL	A	288	-6.534	64.927	-11.316	1.00	19.34	C
ATOM	1810	O	VAL	A	288	-7.481	64.132	-11.297	1.00	19.33	O
ATOM	1811	N	HIS	A	289	-5.248	64.576	-11.202	1.00	18.61	N
ATOM	1812	CA	HIS	A	289	-4.780	63.223	-10.913	1.00	17.90	C
ATOM	1813	CB	HIS	A	289	-3.899	62.696	-12.026	1.00	17.10	C
ATOM	1814	CG	HIS	A	289	-4.647	62.333	-13.260	1.00	16.67	C
ATOM	1815	ND1	HIS	A	289	-5.504	61.297	-13.304	1.00	16.65	N
ATOM	1816	CE1	HIS	A	289	-6.033	61.205	-14.539	1.00	16.53	C
ATOM	1817	NE2	HIS	A	289	-5.504	62.187	-15.288	1.00	16.92	N
ATOM	1818	CD2	HIS	A	289	-4.649	62.903	-14.524	1.00	16.71	C
ATOM	1819	C	HIS	A	289	-4.010	63.209	-9.629	1.00	18.40	C
ATOM	1820	O	HIS	A	289	-4.496	62.706	-8.606	1.00	18.75	O
ATOM	1821	N	GLY	A	290	-2.803	63.761	-9.676	1.00	17.89	N
ATOM	1822	CA	GLY	A	290	-1.920	63.805	-8.524	1.00	18.69	C
ATOM	1823	C	GLY	A	290	-2.468	64.649	-7.388	1.00	18.46	C
ATOM	1824	O	GLY	A	290	-3.222	65.577	-7.618	1.00	17.76	O
ATOM	1825	N	LYS	A	291	-2.067	64.311	-6.163	1.00	19.09	N
ATOM	1826	CA	LYS	A	291	-2.592	64.934	-4.952	1.00	18.98	C
ATOM	1827	CB	LYS	A	291	-2.069	64.210	-3.701	1.00	19.91	C
ATOM	1828	CG	LYS	A	291	-2.702	64.698	-2.411	1.00	20.95	C
ATOM	1829	CD	LYS	A	291	-2.332	63.830	-1.226	1.00	22.32	C
ATOM	1830	CE	LYS	A	291	-3.278	64.125	-0.073	1.00	23.17	C
ATOM	1831	NZ	LYS	A	291	-2.651	63.886	1.255	1.00	23.89	N
ATOM	1832	C	LYS	A	291	-2.281	66.432	-4.898	1.00	18.49	C
ATOM	1833	O	LYS	A	291	-3.126	67.229	-4.492	1.00	18.82	O
ATOM	1834	N	ALA	A	292	-1.086	66.824	-5.324	1.00	18.11	N
ATOM	1835	CA	ALA	A	292	-0.741	68.243	-5.366	1.00	17.85	C
ATOM	1836	CB	ALA	A	292	0.679	68.438	-5.875	1.00	16.90	C
ATOM	1837	C	ALA	A	292	-1.763	69.022	-6.223	1.00	18.00	C
ATOM	1838	O	ALA	A	292	-2.202	70.101	-5.832	1.00	17.96	O
ATOM	1839	N	GLY	A	293	-2.144	68.458	-7.376	1.00	17.66	N
ATOM	1840	CA	GLY	A	293	-3.176	69.045	-8.221	1.00	18.16	C
ATOM	1841	C	GLY	A	293	-4.525	69.121	-7.519	1.00	18.90	C
ATOM	1842	O	GLY	A	293	-5.115	70.210	-7.393	1.00	19.28	O

ATOM	1843	N	ILE	A	294	-5.008	67.961	-7.066	1.00	18.20	N
ATOM	1844	CA	ILE	A	294	-6.227	67.858	-6.248	1.00	18.25	C
ATOM	1845	CB	ILE	A	294	-6.348	66.456	-5.598	1.00	17.82	C
ATOM	1846	CG1	ILE	A	294	-6.521	65.375	-6.670	1.00	17.41	C
ATOM	1847	CD1	ILE	A	294	-6.359	63.965	-6.140	1.00	17.16	C
ATOM	1848	CG2	ILE	A	294	-7.497	66.401	-4.594	1.00	17.56	C
ATOM	1849	C	ILE	A	294	-6.271	68.940	-5.156	1.00	18.56	C
ATOM	1850	O	ILE	A	294	-7.237	69.728	-5.096	1.00	18.55	O
ATOM	1851	N	MET	A	295	-5.225	68.990	-4.323	1.00	17.49	N
ATOM	1852	CA	MET	A	295	-5.189	69.912	-3.196	1.00	18.03	C
ATOM	1853	CB	MET	A	295	-3.960	69.681	-2.305	1.00	18.58	C
ATOM	1854	CG	MET	A	295	-3.951	68.313	-1.648	1.00	18.86	C
ATOM	1855	SD	MET	A	295	-5.418	68.052	-0.636	1.00	21.01	S
ATOM	1856	CE	MET	A	295	-4.839	68.812	0.901	1.00	19.03	C
ATOM	1857	C	MET	A	295	-5.279	71.363	-3.603	1.00	18.10	C
ATOM	1858	O	MET	A	295	-6.006	72.117	-2.990	1.00	19.71	O
ATOM	1859	N	ALA	A	296	-4.532	71.753	-4.625	1.00	18.57	N
ATOM	1860	CA	ALA	A	296	-4.561	73.114	-5.157	1.00	17.91	C
ATOM	1861	CB	ALA	A	296	-3.544	73.261	-6.287	1.00	16.31	C
ATOM	1862	C	ALA	A	296	-5.974	73.502	-5.631	1.00	17.77	C
ATOM	1863	O	ALA	A	296	-6.501	74.561	-5.254	1.00	17.56	O
ATOM	1864	N	ALA	A	297	-6.578	72.648	-6.455	1.00	17.58	N
ATOM	1865	CA	ALA	A	297	-7.946	72.878	-6.947	1.00	17.82	C
ATOM	1866	CB	ALA	A	297	-8.383	71.757	-7.875	1.00	17.10	C
ATOM	1867	C	ALA	A	297	-8.943	73.041	-5.785	1.00	17.50	C
ATOM	1868	O	ALA	A	297	-9.756	73.967	-5.790	1.00	16.73	O
ATOM	1869	N	ILE	A	298	-8.860	72.150	-4.792	1.00	17.54	N
ATOM	1870	CA	ILE	A	298	-9.667	72.280	-3.546	1.00	17.06	C
ATOM	1871	CB	ILE	A	298	-9.416	71.136	-2.533	1.00	15.79	C
ATOM	1872	CG1	ILE	A	298	-10.026	69.848	-3.072	1.00	15.29	C
ATOM	1873	CD1	ILE	A	298	-9.430	68.602	-2.494	1.00	15.04	C
ATOM	1874	CG2	ILE	A	298	-10.035	71.442	-1.169	1.00	15.91	C
ATOM	1875	C	ILE	A	298	-9.409	73.629	-2.900	1.00	17.30	C
ATOM	1876	O	ILE	A	298	-10.349	74.394	-2.677	1.00	18.26	O
ATOM	1877	N	LYS	A	299	-8.137	73.924	-2.647	1.00	17.07	N
ATOM	1878	CA	LYS	A	299	-7.724	75.129	-1.964	1.00	17.15	C
ATOM	1879	CB	LYS	A	299	-6.205	75.166	-1.900	1.00	18.10	C
ATOM	1880	CG	LYS	A	299	-5.615	76.486	-1.435	1.00	20.12	C
ATOM	1881	CD	LYS	A	299	-5.765	76.670	0.075	1.00	21.40	C
ATOM	1882	CE	LYS	A	299	-4.397	76.718	0.738	1.00	22.42	C
ATOM	1883	NZ	LYS	A	299	-3.856	78.097	0.575	1.00	22.41	N
ATOM	1884	C	LYS	A	299	-8.276	76.368	-2.649	1.00	17.43	C
ATOM	1885	O	LYS	A	299	-8.705	77.306	-1.985	1.00	17.24	O
ATOM	1886	N	ALA	A	300	-8.292	76.348	-3.981	1.00	18.18	N
ATOM	1887	CA	ALA	A	300	-8.740	77.485	-4.780	1.00	18.36	C
ATOM	1888	CB	ALA	A	300	-8.286	77.335	-6.238	1.00	18.02	C
ATOM	1889	C	ALA	A	300	-10.253	77.708	-4.721	1.00	18.21	C
ATOM	1890	O	ALA	A	300	-10.712	78.831	-4.915	1.00	19.27	O
ATOM	1891	N	GLY	A	301	-11.025	76.648	-4.489	1.00	17.68	N
ATOM	1892	CA	GLY	A	301	-12.477	76.762	-4.409	1.00	17.10	C
ATOM	1893	C	GLY	A	301	-13.243	76.014	-5.489	1.00	16.67	C
ATOM	1894	O	GLY	A	301	-14.429	76.294	-5.731	1.00	16.39	O
ATOM	1895	N	CYS	A	302	-12.590	75.057	-6.142	1.00	16.46	N
ATOM	1896	CA	CYS	A	302	-13.287	74.229	-7.121	1.00	16.97	C
ATOM	1897	CB	CYS	A	302	-12.319	73.410	-7.964	1.00	17.74	C
ATOM	1898	SG	CYS	A	302	-11.084	74.412	-8.811	1.00	20.49	S
ATOM	1899	C	CYS	A	302	-14.297	73.329	-6.435	1.00	16.47	C
ATOM	1900	O	CYS	A	302	-14.048	72.797	-5.363	1.00	17.08	O
ATOM	1901	N	LYS	A	303	-15.451	73.177	-7.055	1.00	16.52	N
ATOM	1902	CA	LYS	A	303	-16.547	72.441	-6.461	1.00	16.68	C
ATOM	1903	CB	LYS	A	303	-17.839	73.273	-6.498	1.00	17.28	C
ATOM	1904	CG	LYS	A	303	-17.803	74.561	-5.701	1.00	18.28	C
ATOM	1905	CD	LYS	A	303	-17.447	74.338	-4.244	1.00	19.60	C
ATOM	1906	CE	LYS	A	303	-18.662	73.924	-3.443	1.00	20.89	C
ATOM	1907	NZ	LYS	A	303	-18.567	74.645	-2.150	1.00	22.00	N
ATOM	1908	C	LYS	A	303	-16.777	71.147	-7.205	1.00	16.21	C
ATOM	1909	O	LYS	A	303	-17.775	70.496	-6.983	1.00	16.66	O
ATOM	1910	N	SER	A	304	-15.875	70.794	-8.109	1.00	15.80	N
ATOM	1911	CA	SER	A	304	-16.013	69.573	-8.884	1.00	15.98	C
ATOM	1912	CB	SER	A	304	-16.980	69.781	-10.044	1.00	15.57	C
ATOM	1913	OG	SER	A	304	-17.121	68.596	-10.808	1.00	15.86	O
ATOM	1914	C	SER	A	304	-14.641	69.107	-9.390	1.00	16.09	C
ATOM	1915	O	SER	A	304	-13.847	69.907	-9.893	1.00	16.32	O
ATOM	1916	N	LEU	A	305	-14.371	67.811	-9.238	1.00	15.88	N
ATOM	1917	CA	LEU	A	305	-13.075	67.212	-9.599	1.00	15.50	C
ATOM	1918	CB	LEU	A	305	-12.302	66.805	-8.327	1.00	14.63	C
ATOM	1919	CG	LEU	A	305	-12.015	67.914	-7.309	1.00	14.37	C

ATOM	1920	CD1	LEU	A	305	-11.204	67.384	-6.159	1.00	13.10	C
ATOM	1921	CD2	LEU	A	305	-11.295	69.085	-7.982	1.00	13.94	C
ATOM	1922	C	LEU	A	305	-13.270	65.998	-10.522	1.00	15.61	C
ATOM	1923	O	LEU	A	305	-14.031	65.074	-10.198	1.00	15.16	O
ATOM	1924	N	GLU	A	306	-12.603	65.993	-11.671	1.00	15.86	N
ATOM	1925	CA	GLU	A	306	-12.659	64.802	-12.498	1.00	17.28	C
ATOM	1926	CB	GLU	A	306	-12.959	65.071	-13.980	1.00	17.63	C
ATOM	1927	CG	GLU	A	306	-13.555	66.406	-14.407	1.00	19.57	C
ATOM	1928	CD	GLU	A	306	-14.569	67.063	-13.465	1.00	20.20	C
ATOM	1929	OE1	GLU	A	306	-15.544	66.427	-13.008	1.00	19.90	O
ATOM	1930	OE2	GLU	A	306	-14.393	68.281	-13.221	1.00	21.29	O
ATOM	1931	C	GLU	A	306	-11.412	63.930	-12.331	1.00	17.70	C
ATOM	1932	O	GLU	A	306	-10.318	64.442	-12.107	1.00	18.73	O
ATOM	1933	N	HIS	A	307	-11.592	62.616	-12.449	1.00	17.67	N
ATOM	1934	CA	HIS	A	307	-10.524	61.628	-12.298	1.00	17.44	C
ATOM	1935	CB	HIS	A	307	-9.331	61.945	-13.189	1.00	18.06	C
ATOM	1936	CG	HIS	A	307	-9.702	62.044	-14.642	1.00	19.48	C
ATOM	1937	ND1	HIS	A	307	-10.059	60.961	-15.376	1.00	20.40	N
ATOM	1938	CE1	HIS	A	307	-10.379	61.355	-16.624	1.00	20.40	C
ATOM	1939	NE2	HIS	A	307	-10.243	62.694	-16.690	1.00	20.10	N
ATOM	1940	CD2	HIS	A	307	-9.827	63.150	-15.495	1.00	19.72	C
ATOM	1941	C	HIS	A	307	-10.153	61.453	-10.863	1.00	17.21	C
ATOM	1942	O	HIS	A	307	-10.401	60.398	-10.293	1.00	17.22	O
ATOM	1943	N	VAL	A	308	-9.593	62.491	-10.252	1.00	16.89	N
ATOM	1944	CA	VAL	A	308	-9.219	62.484	-8.828	1.00	16.96	C
ATOM	1945	CB	VAL	A	308	-10.453	62.568	-7.871	1.00	16.62	C
ATOM	1946	CG1	VAL	A	308	-10.139	63.453	-6.678	1.00	16.53	C
ATOM	1947	CG2	VAL	A	308	-11.686	63.116	-8.574	1.00	16.20	C
ATOM	1948	C	VAL	A	308	-8.365	61.261	-8.474	1.00	16.89	C
ATOM	1949	O	VAL	A	308	-8.467	60.736	-7.390	1.00	16.79	O
ATOM	1950	N	SER	A	309	-7.500	60.850	-9.395	1.00	17.56	N
ATOM	1951	CA	SER	A	309	-6.837	59.537	-9.352	1.00	18.18	C
ATOM	1952	CB	SER	A	309	-5.988	59.320	-10.602	1.00	18.15	C
ATOM	1953	OG	SER	A	309	-6.749	59.639	-11.770	1.00	19.32	O
ATOM	1954	C	SER	A	309	-6.007	59.229	-8.129	1.00	18.51	C
ATOM	1955	O	SER	A	309	-5.843	58.064	-7.773	1.00	19.60	O
ATOM	1956	N	TYR	A	310	-5.470	60.251	-7.482	1.00	18.93	N
ATOM	1957	CA	TYR	A	310	-4.670	60.007	-6.300	1.00	19.23	C
ATOM	1958	CB	TYR	A	310	-3.251	60.607	-6.447	1.00	19.62	C
ATOM	1959	CG	TYR	A	310	-2.360	59.814	-7.396	1.00	19.33	C
ATOM	1960	CD1	TYR	A	310	-1.458	58.841	-6.921	1.00	19.78	C
ATOM	1961	CE1	TYR	A	310	-0.662	58.102	-7.800	1.00	19.52	C
ATOM	1962	CZ	TYR	A	310	-0.774	58.344	-9.173	1.00	20.07	C
ATOM	1963	OH	TYR	A	310	-0.015	57.673	-10.107	1.00	20.54	O
ATOM	1964	CE2	TYR	A	310	-1.656	59.298	-9.644	1.00	19.46	C
ATOM	1965	CD2	TYR	A	310	-2.435	60.022	-8.764	1.00	18.98	C
ATOM	1966	C	TYR	A	310	-5.386	60.436	-5.023	1.00	19.66	C
ATOM	1967	O	TYR	A	310	-4.746	60.705	-4.005	1.00	20.92	O
ATOM	1968	N	ALA	A	311	-6.714	60.474	-5.068	1.00	19.39	N
ATOM	1969	CA	ALA	A	311	-7.504	60.830	-3.891	1.00	20.32	C
ATOM	1970	CB	ALA	A	311	-8.974	60.930	-4.243	1.00	19.15	C
ATOM	1971	C	ALA	A	311	-7.302	59.817	-2.777	1.00	21.15	C
ATOM	1972	O	ALA	A	311	-7.405	58.622	-3.006	1.00	22.08	O
ATOM	1973	N	ASP	A	312	-7.016	60.301	-1.574	1.00	22.98	N
ATOM	1974	CA	ASP	A	312	-6.864	59.439	-0.404	1.00	23.63	C
ATOM	1975	CB	ASP	A	312	-5.407	59.436	0.051	1.00	25.67	C
ATOM	1976	CG	ASP	A	312	-4.981	60.771	0.667	1.00	28.17	C
ATOM	1977	OD1	ASP	A	312	-5.499	61.809	0.210	1.00	29.59	O
ATOM	1978	OD2	ASP	A	312	-4.147	60.785	1.612	1.00	28.67	O
ATOM	1979	C	ASP	A	312	-7.772	59.933	0.717	1.00	23.81	C
ATOM	1980	O	ASP	A	312	-8.606	60.815	0.492	1.00	23.24	O
ATOM	1981	N	GLU	A	313	-7.592	59.371	1.916	1.00	24.81	N
ATOM	1982	CA	GLU	A	313	-8.357	59.721	3.125	1.00	25.02	C
ATOM	1983	CB	GLU	A	313	-7.665	59.126	4.363	1.00	27.46	C
ATOM	1984	CG	GLU	A	313	-8.597	58.402	5.337	1.00	31.57	C
ATOM	1985	CD	GLU	A	313	-8.777	59.144	6.658	1.00	33.11	C
ATOM	1986	OE1	GLU	A	313	-7.901	58.995	7.531	1.00	34.19	O
ATOM	1987	OE2	GLU	A	313	-9.788	59.868	6.831	1.00	33.23	O
ATOM	1988	C	GLU	A	313	-8.508	61.240	3.261	1.00	24.18	C
ATOM	1989	O	GLU	A	313	-9.616	61.777	3.408	1.00	23.17	O
ATOM	1990	N	GLU	A	314	-7.377	61.924	3.158	1.00	23.53	N
ATOM	1991	CA	GLU	A	314	-7.314	63.368	3.280	1.00	22.77	C
ATOM	1992	CB	GLU	A	314	-5.865	63.792	3.105	1.00	22.94	C
ATOM	1993	CG	GLU	A	314	-5.624	65.283	3.186	1.00	24.48	C
ATOM	1994	CD	GLU	A	314	-4.209	65.634	3.623	1.00	25.21	C
ATOM	1995	OE1	GLU	A	314	-4.032	66.826	3.972	1.00	25.97	O
ATOM	1996	OE2	GLU	A	314	-3.304	64.740	3.647	1.00	24.40	O

ES 2 664 178 T3

ATOM	1997	C	GLU	A	314	-8.250	64.072	2.284	1.00	21.84	C
ATOM	1998	O	GLU	A	314	-9.051	64.914	2.674	1.00	21.37	O
ATOM	1999	N	THR	A	315	-8.155	63.691	1.011	1.00	21.19	N
ATOM	2000	CA	THR	A	315	-9.029	64.199	-0.050	1.00	20.78	C
ATOM	2001	CB	THR	A	315	-8.607	63.675	-1.444	1.00	21.49	C
ATOM	2002	OG1	THR	A	315	-7.284	64.151	-1.751	1.00	23.47	O
ATOM	2003	CG2	THR	A	315	-9.556	64.157	-2.510	1.00	20.30	C
ATOM	2004	C	THR	A	315	-10.511	63.894	0.169	1.00	19.54	C
ATOM	2005	O	THR	A	315	-11.336	64.776	-0.012	1.00	18.91	O
ATOM	2006	N	TRP	A	316	-10.855	62.663	0.547	1.00	18.26	N
ATOM	2007	CA	TRP	A	316	-12.264	62.335	0.737	1.00	17.80	C
ATOM	2008	CB	TRP	A	316	-12.486	60.866	1.096	1.00	16.65	C
ATOM	2009	CG	TRP	A	316	-11.760	59.920	0.196	1.00	15.72	C
ATOM	2010	CD1	TRP	A	316	-11.550	60.047	-1.171	1.00	15.42	C
ATOM	2011	NE1	TRP	A	316	-10.834	58.984	-1.655	1.00	15.39	N
ATOM	2012	CE2	TRP	A	316	-10.542	58.107	-0.667	1.00	15.37	C
ATOM	2013	CD2	TRP	A	316	-11.127	58.645	0.567	1.00	15.64	C
ATOM	2014	CE3	TRP	A	316	-10.966	57.930	1.764	1.00	15.54	C
ATOM	2015	CZ3	TRP	A	316	-10.256	56.723	1.728	1.00	15.05	C
ATOM	2016	CH2	TRP	A	316	-9.704	56.225	0.535	1.00	15.00	C
ATOM	2017	CZ2	TRP	A	316	-9.830	56.906	-0.684	1.00	15.23	C
ATOM	2018	C	TRP	A	316	-12.891	63.229	1.764	1.00	18.61	C
ATOM	2019	O	TRP	A	316	-13.925	63.838	1.498	1.00	18.40	O
ATOM	2020	N	GLU	A	317	-12.258	63.339	2.934	1.00	19.82	N
ATOM	2021	CA	GLU	A	317	-12.812	64.131	4.022	1.00	20.98	C
ATOM	2022	CB	GLU	A	317	-12.028	63.941	5.328	1.00	22.62	C
ATOM	2023	CG	GLU	A	317	-11.914	62.488	5.789	1.00	25.61	C
ATOM	2024	CD	GLU	A	317	-13.255	61.824	6.138	1.00	28.76	C
ATOM	2025	OE1	GLU	A	317	-14.249	62.546	6.386	1.00	31.19	O
ATOM	2026	OE2	GLU	A	317	-13.324	60.568	6.188	1.00	29.25	O
ATOM	2027	C	GLU	A	317	-12.933	65.609	3.645	1.00	20.66	C
ATOM	2028	O	GLU	A	317	-13.892	66.276	4.056	1.00	20.70	O
ATOM	2029	N	LEU	A	318	-11.992	66.124	2.850	1.00	19.86	N
ATOM	2030	CA	LEU	A	318	-12.054	67.550	2.473	1.00	18.81	C
ATOM	2031	CB	LEU	A	318	-10.726	68.079	1.901	1.00	18.15	C
ATOM	2032	CG	LEU	A	318	-9.752	68.856	2.818	1.00	18.27	C
ATOM	2033	CD1	LEU	A	318	-8.373	68.930	2.179	1.00	17.86	C
ATOM	2034	CD2	LEU	A	318	-10.235	70.255	3.192	1.00	17.06	C
ATOM	2035	C	LEU	A	318	-13.211	67.792	1.511	1.00	18.53	C
ATOM	2036	O	LEU	A	318	-13.891	68.833	1.582	1.00	18.44	O
ATOM	2037	N	MET	A	319	-13.428	66.820	0.627	1.00	17.96	N
ATOM	2038	CA	MET	A	319	-14.415	66.923	-0.433	1.00	17.44	C
ATOM	2039	CB	MET	A	319	-14.209	65.807	-1.464	1.00	16.73	C
ATOM	2040	CG	MET	A	319	-12.996	65.990	-2.374	1.00	16.65	C
ATOM	2041	SD	MET	A	319	-12.828	64.765	-3.713	1.00	17.18	S
ATOM	2042	CE	MET	A	319	-14.131	65.275	-4.839	1.00	15.56	C
ATOM	2043	C	MET	A	319	-15.800	66.855	0.222	1.00	18.00	C
ATOM	2044	O	MET	A	319	-16.717	67.592	-0.155	1.00	17.59	O
ATOM	2045	N	LYS	A	320	-15.931	65.995	1.233	1.00	18.40	N
ATOM	2046	CA	LYS	A	320	-17.174	65.906	1.995	1.00	18.98	C
ATOM	2047	CB	LYS	A	320	-17.161	64.732	2.970	1.00	18.78	C
ATOM	2048	CG	LYS	A	320	-17.175	63.375	2.291	1.00	19.48	C
ATOM	2049	CD	LYS	A	320	-17.775	62.287	3.158	1.00	20.97	C
ATOM	2050	CE	LYS	A	320	-16.843	61.876	4.296	1.00	21.64	C
ATOM	2051	NZ	LYS	A	320	-17.649	61.646	5.526	1.00	21.75	N
ATOM	2052	C	LYS	A	320	-17.391	67.207	2.731	1.00	19.63	C
ATOM	2053	O	LYS	A	320	-18.435	67.814	2.602	1.00	19.97	O
ATOM	2054	N	GLU	A	321	-16.377	67.647	3.469	1.00	21.22	N
ATOM	2055	CA	GLU	A	321	-16.444	68.872	4.239	1.00	22.07	C
ATOM	2056	CB	GLU	A	321	-15.130	69.121	4.972	1.00	24.65	C
ATOM	2057	CG	GLU	A	321	-15.187	70.261	5.979	1.00	28.06	C
ATOM	2058	CD	GLU	A	321	-13.812	70.830	6.295	1.00	32.19	C
ATOM	2059	OE1	GLU	A	321	-12.890	70.050	6.651	1.00	35.59	O
ATOM	2060	OE2	GLU	A	321	-13.647	72.065	6.188	1.00	33.17	O
ATOM	2061	C	GLU	A	321	-16.806	70.076	3.379	1.00	21.41	C
ATOM	2062	O	GLU	A	321	-17.621	70.887	3.788	1.00	21.72	O
ATOM	2063	N	LYS	A	322	-16.220	70.197	2.192	1.00	20.74	N
ATOM	2064	CA	LYS	A	322	-16.459	71.388	1.376	1.00	19.04	C
ATOM	2065	CB	LYS	A	322	-15.165	71.897	0.727	1.00	18.04	C
ATOM	2066	CG	LYS	A	322	-14.102	72.263	1.746	1.00	18.42	C
ATOM	2067	CD	LYS	A	322	-12.956	73.092	1.187	1.00	18.20	C
ATOM	2068	CE	LYS	A	322	-12.173	73.727	2.328	1.00	17.56	C
ATOM	2069	NZ	LYS	A	322	-12.170	75.208	2.192	1.00	17.15	N
ATOM	2070	C	LYS	A	322	-17.546	71.179	0.346	1.00	18.66	C
ATOM	2071	O	LYS	A	322	-17.803	72.070	-0.466	1.00	20.16	O
ATOM	2072	N	GLY	A	323	-18.183	70.013	0.366	1.00	17.24	N
ATOM	2073	CA	GLY	A	323	-19.219	69.703	-0.619	1.00	16.48	C

ATOM	2074	C	GLY A 323	-18.710	69.787	-2.053	1.00	16.16	C
ATOM	2075	O	GLY A 323	-19.246	70.546	-2.873	1.00	15.79	O
ATOM	2076	N	ILE A 324	-17.667	69.007	-2.345	1.00	16.07	N
ATOM	2077	CA	ILE A 324	-17.018	69.002	-3.662	1.00	16.27	C
ATOM	2078	CB	ILE A 324	-15.481	69.115	-3.532	1.00	15.91	C
ATOM	2079	CG1	ILE A 324	-15.102	70.355	-2.708	1.00	15.75	C
ATOM	2080	CD1	ILE A 324	-13.661	70.395	-2.251	1.00	15.52	C
ATOM	2081	CG2	ILE A 324	-14.817	69.116	-4.895	1.00	15.55	C
ATOM	2082	C	ILE A 324	-17.395	67.718	-4.403	1.00	16.57	C
ATOM	2083	O	ILE A 324	-17.223	66.601	-3.887	1.00	17.50	O
ATOM	2084	N	LEU A 325	-17.918	67.882	-5.606	1.00	15.97	N
ATOM	2085	CA	LEU A 325	-18.351	66.752	-6.418	1.00	16.11	C
ATOM	2086	CB	LEU A 325	-19.193	67.234	-7.605	1.00	15.31	C
ATOM	2087	CG	LEU A 325	-20.060	66.132	-8.210	1.00	15.99	C
ATOM	2088	CD1	LEU A 325	-21.109	65.622	-7.212	1.00	16.21	C
ATOM	2089	CD2	LEU A 325	-20.695	66.565	-9.533	1.00	15.41	C
ATOM	2090	C	LEU A 325	-17.155	65.912	-6.888	1.00	16.12	C
ATOM	2091	O	LEU A 325	-16.116	66.474	-7.257	1.00	16.51	O
ATOM	2092	N	TYR A 326	-17.305	64.580	-6.829	1.00	15.67	N
ATOM	2093	CA	TYR A 326	-16.304	63.616	-7.319	1.00	15.44	C
ATOM	2094	CB	TYR A 326	-16.097	62.544	-6.245	1.00	14.69	C
ATOM	2095	CG	TYR A 326	-14.868	61.656	-6.379	1.00	14.08	C
ATOM	2096	CD1	TYR A 326	-14.809	60.631	-7.332	1.00	14.05	C
ATOM	2097	CE1	TYR A 326	-13.702	59.802	-7.423	1.00	14.22	C
ATOM	2098	CZ	TYR A 326	-12.621	59.991	-6.548	1.00	14.34	C
ATOM	2099	OH	TYR A 326	-11.487	59.185	-6.632	1.00	14.39	O
ATOM	2100	CE2	TYR A 326	-12.670	60.997	-5.600	1.00	13.86	C
ATOM	2101	CD2	TYR A 326	-13.785	61.813	-5.517	1.00	13.69	C
ATOM	2102	C	TYR A 326	-16.804	62.945	-8.617	1.00	15.49	C
ATOM	2103	O	TYR A 326	-17.798	62.208	-8.573	1.00	16.66	O
ATOM	2104	N	VAL A 327	-16.138	63.196	-9.746	1.00	14.94	N
ATOM	2105	CA	VAL A 327	-16.483	62.570	-11.051	1.00	14.97	C
ATOM	2106	CB	VAL A 327	-16.813	63.596	-12.190	1.00	14.29	C
ATOM	2107	CG1	VAL A 327	-17.119	62.880	-13.500	1.00	14.38	C
ATOM	2108	CG2	VAL A 327	-18.005	64.461	-11.836	1.00	13.83	C
ATOM	2109	C	VAL A 327	-15.315	61.711	-11.502	1.00	15.31	C
ATOM	2110	O	VAL A 327	-14.378	62.198	-12.125	1.00	14.97	O
ATOM	2111	N	ALA A 328	-15.372	60.431	-11.177	1.00	16.15	N
ATOM	2112	CA	ALA A 328	-14.247	59.524	-11.410	1.00	16.74	C
ATOM	2113	CB	ALA A 328	-14.538	58.148	-10.841	1.00	16.25	C
ATOM	2114	C	ALA A 328	-13.839	59.418	-12.886	1.00	17.20	C
ATOM	2115	O	ALA A 328	-12.654	59.413	-13.178	1.00	17.05	O
ATOM	2116	N	THR A 329	-14.810	59.343	-13.798	1.00	18.59	N
ATOM	2117	CA	THR A 329	-14.526	59.172	-15.240	1.00	20.40	C
ATOM	2118	CB	THR A 329	-13.835	60.432	-15.819	1.00	21.09	C
ATOM	2119	OG1	THR A 329	-14.493	61.597	-15.294	1.00	22.16	O
ATOM	2120	CG2	THR A 329	-13.910	60.465	-17.351	1.00	20.71	C
ATOM	2121	C	THR A 329	-13.737	57.856	-15.518	1.00	20.92	C
ATOM	2122	O	THR A 329	-12.746	57.801	-16.279	1.00	21.42	O
ATOM	2123	N	ARG A 330	-14.218	56.792	-14.884	1.00	21.12	N
ATOM	2124	CA	ARG A 330	-13.557	55.502	-14.893	1.00	20.89	C
ATOM	2125	CB	ARG A 330	-14.261	54.543	-13.929	1.00	20.57	C
ATOM	2126	CG	ARG A 330	-13.579	53.198	-13.779	1.00	20.51	C
ATOM	2127	CD	ARG A 330	-12.207	53.311	-13.126	1.00	20.33	C
ATOM	2128	NE	ARG A 330	-11.465	52.065	-13.285	1.00	19.98	N
ATOM	2129	CZ	ARG A 330	-10.255	51.826	-12.788	1.00	19.96	C
ATOM	2130	NH1	ARG A 330	-9.616	52.754	-12.073	1.00	19.13	N
ATOM	2131	NH2	ARG A 330	-9.684	50.647	-13.018	1.00	19.52	N
ATOM	2132	C	ARG A 330	-13.454	54.917	-16.298	1.00	20.98	C
ATOM	2133	O	ARG A 330	-12.539	54.144	-16.585	1.00	20.85	O
ATOM	2134	N	SER A 331	-14.365	55.309	-17.180	1.00	21.29	N
ATOM	2135	CA	SER A 331	-14.364	54.772	-18.540	1.00	21.71	C
ATOM	2136	CB	SER A 331	-15.575	55.271	-19.323	1.00	20.99	C
ATOM	2137	OG	SER A 331	-16.785	54.736	-18.811	1.00	18.62	O
ATOM	2138	C	SER A 331	-13.042	55.061	-19.273	1.00	23.24	C
ATOM	2139	O	SER A 331	-12.527	54.206	-19.992	1.00	22.16	O
ATOM	2140	N	VAL A 332	-12.488	56.257	-19.060	1.00	25.31	N
ATOM	2141	CA	VAL A 332	-11.212	56.635	-19.674	1.00	26.35	C
ATOM	2142	CB	VAL A 332	-10.760	58.076	-19.319	1.00	26.84	C
ATOM	2143	CG1	VAL A 332	-9.363	58.350	-19.864	1.00	26.93	C
ATOM	2144	CG2	VAL A 332	-11.721	59.103	-19.879	1.00	26.24	C
ATOM	2145	C	VAL A 332	-10.124	55.651	-19.262	1.00	26.90	C
ATOM	2146	O	VAL A 332	-9.413	55.123	-20.114	1.00	27.57	O
ATOM	2147	N	ILE A 333	-9.999	55.397	-17.965	1.00	26.70	N
ATOM	2148	CA	ILE A 333	-8.979	54.462	-17.500	1.00	27.09	C
ATOM	2149	CB	ILE A 333	-8.908	54.370	-15.955	1.00	28.23	C
ATOM	2150	CG1	ILE A 333	-8.208	55.597	-15.349	1.00	29.24	C

ATOM	2151	CD1	ILE	A	333	-8.975	56.908	-15.444	1.00	31.38	C
ATOM	2152	CG2	ILE	A	333	-8.110	53.157	-15.536	1.00	27.20	C
ATOM	2153	C	ILE	A	333	-9.230	53.097	-18.134	1.00	26.53	C
ATOM	2154	O	ILE	A	333	-8.306	52.481	-18.681	1.00	27.02	O
ATOM	2155	N	GLU	A	334	-10.486	52.656	-18.114	1.00	25.34	N
ATOM	2156	CA	GLU	A	334	-10.829	51.330	-18.624	1.00	25.44	C
ATOM	2157	CB	GLU	A	334	-12.300	50.962	-18.380	1.00	24.21	C
ATOM	2158	CG	GLU	A	334	-12.705	50.872	-16.907	1.00	23.69	C
ATOM	2159	CD	GLU	A	334	-12.091	49.689	-16.175	1.00	23.36	C
ATOM	2160	OE1	GLU	A	334	-11.866	48.640	-16.796	1.00	23.76	O
ATOM	2161	OE2	GLU	A	334	-11.823	49.801	-14.970	1.00	23.81	O
ATOM	2162	C	GLU	A	334	-10.457	51.133	-20.086	1.00	26.55	C
ATOM	2163	O	GLU	A	334	-10.139	50.007	-20.479	1.00	25.89	O
ATOM	2164	N	ILE	A	335	-10.471	52.214	-20.877	1.00	28.69	N
ATOM	2165	CA	ILE	A	335	-10.106	52.126	-22.307	1.00	30.65	C
ATOM	2166	CB	ILE	A	335	-10.283	53.446	-23.092	1.00	29.77	C
ATOM	2167	CG1	ILE	A	335	-11.769	53.746	-23.304	1.00	28.83	C
ATOM	2168	CD1	ILE	A	335	-12.019	55.158	-23.784	1.00	28.26	C
ATOM	2169	CG2	ILE	A	335	-9.569	53.368	-24.444	1.00	28.39	C
ATOM	2170	C	ILE	A	335	-8.677	51.635	-22.465	1.00	33.59	C
ATOM	2171	O	ILE	A	335	-8.437	50.609	-23.109	1.00	34.33	O
ATOM	2172	N	PHE	A	336	-7.731	52.346	-21.862	1.00	36.84	N
ATOM	2173	CA	PHE	A	336	-6.351	51.938	-22.017	1.00	40.15	C
ATOM	2174	CB	PHE	A	336	-5.359	53.115	-21.922	1.00	46.59	C
ATOM	2175	CG	PHE	A	336	-5.410	53.894	-20.630	1.00	50.23	C
ATOM	2176	CD1	PHE	A	336	-5.084	53.289	-19.402	1.00	51.20	C
ATOM	2177	CE1	PHE	A	336	-5.102	54.021	-18.216	1.00	52.56	C
ATOM	2178	CZ	PHE	A	336	-5.425	55.375	-18.251	1.00	54.12	C
ATOM	2179	CE2	PHE	A	336	-5.728	56.000	-19.470	1.00	53.73	C
ATOM	2180	CD2	PHE	A	336	-5.710	55.264	-20.651	1.00	51.50	C
ATOM	2181	C	PHE	A	336	-5.943	50.711	-21.195	1.00	39.98	C
ATOM	2182	O	PHE	A	336	-4.928	50.089	-21.504	1.00	40.91	O
ATOM	2183	N	LEU	A	337	-6.732	50.348	-20.178	1.00	39.92	N
ATOM	2184	CA	LEU	A	337	-6.550	49.047	-19.519	1.00	38.46	C
ATOM	2185	CB	LEU	A	337	-7.386	48.902	-18.244	1.00	34.74	C
ATOM	2186	CG	LEU	A	337	-6.880	49.499	-16.926	1.00	33.08	C
ATOM	2187	CD1	LEU	A	337	-7.874	49.238	-15.811	1.00	32.87	C
ATOM	2188	CD2	LEU	A	337	-5.525	48.960	-16.520	1.00	31.85	C
ATOM	2189	C	LEU	A	337	-6.878	47.922	-20.493	1.00	41.71	C
ATOM	2190	O	LEU	A	337	-6.298	46.839	-20.408	1.00	46.04	O
ATOM	2191	N	ALA	A	338	-7.784	48.188	-21.434	1.00	43.73	N
ATOM	2192	CA	ALA	A	338	-8.167	47.198	-22.452	1.00	44.87	C
ATOM	2193	CB	ALA	A	338	-9.596	47.446	-22.919	1.00	41.87	C
ATOM	2194	C	ALA	A	338	-7.196	47.071	-23.659	1.00	46.14	C
ATOM	2195	O	ALA	A	338	-7.458	46.312	-24.588	1.00	45.15	O
ATOM	2196	N	SER	A	339	-6.083	47.805	-23.633	1.00	49.37	N
ATOM	2197	CA	SER	A	339	-5.045	47.724	-24.674	1.00	51.70	C
ATOM	2198	CB	SER	A	339	-4.337	49.069	-24.836	1.00	52.07	C
ATOM	2199	OG	SER	A	339	-5.208	50.033	-25.394	1.00	52.82	O
ATOM	2200	C	SER	A	339	-3.992	46.653	-24.396	1.00	54.71	C
ATOM	2201	O	SER	A	339	-3.558	45.966	-25.323	1.00	54.83	O
ATOM	2202	N	ASN	A	340	-3.584	46.541	-23.125	1.00	57.50	N
ATOM	2203	CA	ASN	A	340	-2.544	45.600	-22.649	1.00	59.04	C
ATOM	2204	CB	ASN	A	340	-2.854	44.157	-23.058	1.00	57.59	C
ATOM	2205	CG	ASN	A	340	-3.723	43.450	-22.055	1.00	56.37	C
ATOM	2206	OD1	ASN	A	340	-4.892	43.181	-22.320	1.00	56.77	O
ATOM	2207	ND2	ASN	A	340	-3.163	43.154	-20.888	1.00	54.52	N
ATOM	2208	C	ASN	A	340	-1.095	45.934	-23.012	1.00	62.30	C
ATOM	2209	O	ASN	A	340	-0.229	45.052	-22.996	1.00	63.16	O
ATOM	2210	N	GLY	A	341	-0.832	47.202	-23.322	1.00	65.26	N
ATOM	2211	CA	GLY	A	341	0.507	47.634	-23.725	1.00	67.39	C
ATOM	2212	C	GLY	A	341	0.836	47.219	-25.146	1.00	68.36	C
ATOM	2213	O	GLY	A	341	1.896	46.640	-25.414	1.00	66.98	O
ATOM	2214	N	GLU	A	342	-0.094	47.506	-26.052	1.00	71.37	N
ATOM	2215	CA	GLU	A	342	0.094	47.261	-27.470	1.00	75.95	C
ATOM	2216	CB	GLU	A	342	-1.236	46.877	-28.122	1.00	76.70	C
ATOM	2217	CG	GLU	A	342	-1.098	45.996	-29.354	1.00	75.08	C
ATOM	2218	CD	GLU	A	342	-2.412	45.808	-30.092	1.00	75.76	C
ATOM	2219	OE1	GLU	A	342	-3.337	46.637	-29.918	1.00	74.08	O
ATOM	2220	OE2	GLU	A	342	-2.513	44.827	-30.859	1.00	75.59	O
ATOM	2221	C	GLU	A	342	0.672	48.532	-28.097	1.00	79.05	C
ATOM	2222	O	GLU	A	342	-0.025	49.551	-28.227	1.00	74.79	O
ATOM	2223	N	GLY	A	343	1.954	48.457	-28.469	1.00	80.61	N
ATOM	2224	CA	GLY	A	343	2.713	49.616	-28.948	1.00	76.37	C
ATOM	2225	C	GLY	A	343	3.058	50.544	-27.797	1.00	73.59	C
ATOM	2226	O	GLY	A	343	2.724	51.733	-27.819	1.00	73.08	O
ATOM	2227	N	LEU	A	344	3.714	49.983	-26.782	1.00	68.40	N

ES 2 664 178 T3

ATOM	2228	CA	LEU	A	344	4.101	50.708	-25.573	1.00	61.34	C
ATOM	2229	CB	LEU	A	344	2.964	50.699	-24.542	1.00	61.13	C
ATOM	2230	CG	LEU	A	344	1.778	51.654	-24.705	1.00	60.98	C
ATOM	2231	CD1	LEU	A	344	0.722	51.388	-23.641	1.00	58.85	C
ATOM	2232	CD2	LEU	A	344	2.242	53.104	-24.666	1.00	59.42	C
ATOM	2233	C	LEU	A	344	5.323	50.056	-24.962	1.00	56.50	C
ATOM	2234	O	LEU	A	344	5.434	48.833	-24.942	1.00	53.70	O
ATOM	2235	N	VAL	A	345	6.237	50.873	-24.455	1.00	54.97	N
ATOM	2236	CA	VAL	A	345	7.385	50.346	-23.729	1.00	54.81	C
ATOM	2237	CB	VAL	A	345	8.484	51.414	-23.502	1.00	55.19	C
ATOM	2238	CG1	VAL	A	345	9.869	50.765	-23.499	1.00	53.93	C
ATOM	2239	CG2	VAL	A	345	8.410	52.503	-24.564	1.00	54.52	C
ATOM	2240	C	VAL	A	345	6.893	49.771	-22.393	1.00	54.46	C
ATOM	2241	O	VAL	A	345	5.849	50.186	-21.880	1.00	52.46	O
ATOM	2242	N	LYS	A	346	7.637	48.805	-21.851	1.00	54.12	N
ATOM	2243	CA	LYS	A	346	7.280	48.133	-20.599	1.00	52.07	C
ATOM	2244	CB	LYS	A	346	8.331	47.082	-20.229	1.00	51.11	C
ATOM	2245	CG	LYS	A	346	8.206	45.789	-21.022	1.00	50.59	C
ATOM	2246	CD	LYS	A	346	9.565	45.165	-21.304	1.00	49.89	C
ATOM	2247	CE	LYS	A	346	10.289	45.907	-22.418	1.00	48.21	C
ATOM	2248	NZ	LYS	A	346	11.735	45.563	-22.433	1.00	46.75	N
ATOM	2249	C	LYS	A	346	7.053	49.101	-19.438	1.00	51.76	C
ATOM	2250	O	LYS	A	346	6.042	49.000	-18.749	1.00	49.57	O
ATOM	2251	N	GLU	A	347	7.984	50.039	-19.241	1.00	53.61	N
ATOM	2252	CA	GLU	A	347	7.880	51.049	-18.170	1.00	54.62	C
ATOM	2253	CB	GLU	A	347	9.187	51.840	-18.002	1.00	55.14	C
ATOM	2254	CG	GLU	A	347	10.349	51.051	-17.408	1.00	57.29	C
ATOM	2255	CD	GLU	A	347	11.286	50.459	-18.459	1.00	59.35	C
ATOM	2256	OE1	GLU	A	347	10.983	50.548	-19.677	1.00	60.60	O
ATOM	2257	OE2	GLU	A	347	12.338	49.903	-18.062	1.00	57.40	O
ATOM	2258	C	GLU	A	347	6.719	52.019	-18.396	1.00	53.20	C
ATOM	2259	O	GLU	A	347	6.118	52.514	-17.435	1.00	52.42	O
ATOM	2260	N	SER	A	348	6.422	52.283	-19.669	1.00	51.29	N
ATOM	2261	CA	SER	A	348	5.301	53.134	-20.069	1.00	50.38	C
ATOM	2262	CB	SER	A	348	5.398	53.451	-21.570	1.00	53.00	C
ATOM	2263	OG	SER	A	348	4.378	54.342	-21.995	1.00	55.08	O
ATOM	2264	C	SER	A	348	3.945	52.492	-19.717	1.00	47.06	C
ATOM	2265	O	SER	A	348	3.027	53.172	-19.265	1.00	44.75	O
ATOM	2266	N	TRP	A	349	3.845	51.180	-19.922	1.00	45.43	N
ATOM	2267	CA	TRP	A	349	2.660	50.395	-19.564	1.00	43.90	C
ATOM	2268	CB	TRP	A	349	2.598	49.128	-20.432	1.00	44.12	C
ATOM	2269	CG	TRP	A	349	1.536	48.125	-20.034	1.00	44.33	C
ATOM	2270	CD1	TRP	A	349	1.724	46.795	-19.652	1.00	43.98	C
ATOM	2271	NE1	TRP	A	349	0.523	46.196	-19.354	1.00	44.09	N
ATOM	2272	CE2	TRP	A	349	-0.504	47.064	-19.511	1.00	44.22	C
ATOM	2273	CD2	TRP	A	349	0.076	48.343	-19.950	1.00	43.57	C
ATOM	2274	CE3	TRP	A	349	-0.772	49.425	-20.183	1.00	42.61	C
ATOM	2275	CZ3	TRP	A	349	-2.145	49.251	-19.986	1.00	42.93	C
ATOM	2276	CH2	TRP	A	349	-2.682	48.019	-19.567	1.00	43.49	C
ATOM	2277	CZ2	TRP	A	349	-1.874	46.903	-19.322	1.00	44.42	C
ATOM	2278	C	TRP	A	349	2.588	50.092	-18.072	1.00	42.07	C
ATOM	2279	O	TRP	A	349	1.504	49.874	-17.515	1.00	39.66	O
ATOM	2280	N	ALA	A	350	3.743	50.100	-17.412	1.00	41.93	N
ATOM	2281	CA	ALA	A	350	3.821	49.993	-15.951	1.00	41.54	C
ATOM	2282	CB	ALA	A	350	5.268	49.796	-15.499	1.00	40.15	C
ATOM	2283	C	ALA	A	350	3.193	51.209	-15.253	1.00	41.25	C
ATOM	2284	O	ALA	A	350	2.462	51.051	-14.270	1.00	40.17	O
ATOM	2285	N	LYS	A	351	3.475	52.411	-15.767	1.00	41.71	N
ATOM	2286	CA	LYS	A	351	2.922	53.656	-15.203	1.00	42.28	C
ATOM	2287	CB	LYS	A	351	3.675	54.896	-15.717	1.00	45.21	C
ATOM	2288	CG	LYS	A	351	4.974	55.222	-14.973	1.00	46.95	C
ATOM	2289	CD	LYS	A	351	5.618	56.510	-15.490	1.00	48.98	C
ATOM	2290	CE	LYS	A	351	6.440	56.284	-16.764	1.00	51.85	C
ATOM	2291	NZ	LYS	A	351	6.598	57.485	-17.646	1.00	49.10	N
ATOM	2292	C	LYS	A	351	1.404	53.815	-15.415	1.00	38.79	C
ATOM	2293	O	LYS	A	351	0.719	54.365	-14.554	1.00	36.24	O
ATOM	2294	N	LEU	A	352	0.891	53.327	-16.546	1.00	36.44	N
ATOM	2295	CA	LEU	A	352	-0.556	53.331	-16.797	1.00	35.50	C
ATOM	2296	CB	LEU	A	352	-0.907	52.973	-18.254	1.00	34.57	C
ATOM	2297	CG	LEU	A	352	-0.594	54.036	-19.327	1.00	35.34	C
ATOM	2298	CD1	LEU	A	352	-0.783	53.494	-20.738	1.00	34.59	C
ATOM	2299	CD2	LEU	A	352	-1.389	55.328	-19.144	1.00	34.85	C
ATOM	2300	C	LEU	A	352	-1.318	52.442	-15.821	1.00	34.94	C
ATOM	2301	O	LEU	A	352	-2.383	52.843	-15.342	1.00	36.01	O
ATOM	2302	N	GLN	A	353	-0.776	51.258	-15.524	1.00	33.36	N
ATOM	2303	CA	GLN	A	353	-1.395	50.325	-14.573	1.00	32.47	C
ATOM	2304	CB	GLN	A	353	-0.727	48.942	-14.622	1.00	32.94	C

ATOM	2305	CG	GLN	A	353	-1.271	48.001	-15.695	1.00	34.43	C
ATOM	2306	CD	GLN	A	353	-0.371	46.779	-15.956	1.00	36.11	C
ATOM	2307	OE1	GLN	A	353	0.772	46.903	-16.418	1.00	35.44	O
ATOM	2308	NE2	GLN	A	353	-0.901	45.588	-15.681	1.00	35.06	N
ATOM	2309	C	GLN	A	353	-1.377	50.898	-13.150	1.00	32.00	C
ATOM	2310	O	GLN	A	353	-2.386	50.840	-12.439	1.00	31.17	O
ATOM	2311	N	ALA	A	354	-0.234	51.463	-12.756	1.00	31.38	N
ATOM	2312	CA	ALA	A	354	-0.078	52.141	-11.461	1.00	30.65	C
ATOM	2313	CB	ALA	A	354	1.353	52.615	-11.270	1.00	30.56	C
ATOM	2314	C	ALA	A	354	-1.052	53.305	-11.273	1.00	29.99	C
ATOM	2315	O	ALA	A	354	-1.637	53.441	-10.197	1.00	29.47	O
ATOM	2316	N	LEU	A	355	-1.225	54.135	-12.307	1.00	29.26	N
ATOM	2317	CA	LEU	A	355	-2.244	55.195	-12.265	1.00	28.35	C
ATOM	2318	CB	LEU	A	355	-2.159	56.153	-13.462	1.00	27.43	C
ATOM	2319	CG	LEU	A	355	-3.348	57.140	-13.555	1.00	27.51	C
ATOM	2320	CD1	LEU	A	355	-3.101	58.417	-12.774	1.00	26.49	C
ATOM	2321	CD2	LEU	A	355	-3.697	57.477	-14.996	1.00	27.40	C
ATOM	2322	C	LEU	A	355	-3.648	54.587	-12.169	1.00	27.53	C
ATOM	2323	O	LEU	A	355	-4.436	54.971	-11.293	1.00	26.19	O
ATOM	2324	N	ALA	A	356	-3.940	53.643	-13.073	1.00	26.89	N
ATOM	2325	CA	ALA	A	356	-5.221	52.927	-13.094	1.00	25.34	C
ATOM	2326	CB	ALA	A	356	-5.240	51.877	-14.185	1.00	24.48	C
ATOM	2327	C	ALA	A	356	-5.525	52.294	-11.749	1.00	24.86	C
ATOM	2328	O	ALA	A	356	-6.674	52.266	-11.333	1.00	25.19	O
ATOM	2329	N	ASP	A	357	-4.498	51.811	-11.060	1.00	24.88	N
ATOM	2330	CA	ASP	A	357	-4.712	51.204	-9.755	1.00	25.48	C
ATOM	2331	CB	ASP	A	357	-3.579	50.259	-9.368	1.00	27.41	C
ATOM	2332	CG	ASP	A	357	-3.812	48.849	-9.884	1.00	29.55	C
ATOM	2333	OD1	ASP	A	357	-4.941	48.310	-9.698	1.00	30.96	O
ATOM	2334	OD2	ASP	A	357	-2.875	48.289	-10.488	1.00	29.94	O
ATOM	2335	C	ASP	A	357	-4.999	52.192	-8.658	1.00	24.81	C
ATOM	2336	O	ASP	A	357	-5.900	51.960	-7.867	1.00	26.42	O
ATOM	2337	N	SER	A	358	-4.247	53.291	-8.607	1.00	23.69	N
ATOM	2338	CA	SER	A	358	-4.589	54.403	-7.725	1.00	22.65	C
ATOM	2339	CB	SER	A	358	-3.663	55.587	-7.923	1.00	22.19	C
ATOM	2340	OG	SER	A	358	-2.331	55.153	-7.875	1.00	24.91	O
ATOM	2341	C	SER	A	358	-5.981	54.870	-8.038	1.00	22.05	C
ATOM	2342	O	SER	A	358	-6.770	55.086	-7.137	1.00	22.66	O
ATOM	2343	N	HIS	A	359	-6.290	55.029	-9.320	1.00	21.39	N
ATOM	2344	CA	HIS	A	359	-7.593	55.538	-9.682	1.00	20.60	C
ATOM	2345	CB	HIS	A	359	-7.789	55.578	-11.180	1.00	20.16	C
ATOM	2346	CG	HIS	A	359	-9.076	56.244	-11.593	1.00	20.19	C
ATOM	2347	ND1	HIS	A	359	-10.251	55.597	-11.610	1.00	20.25	N
ATOM	2348	CE1	HIS	A	359	-11.219	56.435	-12.009	1.00	19.74	C
ATOM	2349	NE2	HIS	A	359	-10.658	57.620	-12.269	1.00	19.57	N
ATOM	2350	CD2	HIS	A	359	-9.339	57.541	-12.011	1.00	20.19	C
ATOM	2351	C	HIS	A	359	-8.644	54.710	-9.020	1.00	19.94	C
ATOM	2352	O	HIS	A	359	-9.551	55.257	-8.410	1.00	20.02	O
ATOM	2353	N	LEU	A	360	-8.502	53.387	-9.104	1.00	19.74	N
ATOM	2354	CA	LEU	A	360	-9.469	52.453	-8.543	1.00	19.27	C
ATOM	2355	CB	LEU	A	360	-9.164	51.003	-8.950	1.00	18.64	C
ATOM	2356	CG	LEU	A	360	-10.209	49.933	-8.569	1.00	18.83	C
ATOM	2357	CD1	LEU	A	360	-11.521	50.142	-9.314	1.00	18.60	C
ATOM	2358	CD2	LEU	A	360	-9.699	48.513	-8.781	1.00	17.70	C
ATOM	2359	C	LEU	A	360	-9.583	52.629	-7.032	1.00	19.35	C
ATOM	2360	O	LEU	A	360	-10.668	52.939	-6.550	1.00	19.33	O
ATOM	2361	N	LYS	A	361	-8.476	52.468	-6.300	1.00	20.47	N
ATOM	2362	CA	LYS	A	361	-8.431	52.751	-4.843	1.00	21.32	C
ATOM	2363	CB	LYS	A	361	-6.990	52.792	-4.342	1.00	23.00	C
ATOM	2364	CG	LYS	A	361	-6.516	51.577	-3.547	1.00	25.31	C
ATOM	2365	CD	LYS	A	361	-5.103	51.810	-2.994	1.00	26.70	C
ATOM	2366	CE	LYS	A	361	-4.415	50.516	-2.547	1.00	29.27	C
ATOM	2367	NZ	LYS	A	361	-4.310	50.313	-1.060	1.00	29.55	N
ATOM	2368	C	LYS	A	361	-9.151	54.063	-4.456	1.00	20.60	C
ATOM	2369	O	LYS	A	361	-10.050	54.064	-3.622	1.00	20.51	O
ATOM	2370	N	ALA	A	362	-8.755	55.166	-5.080	1.00	20.05	N
ATOM	2371	CA	ALA	A	362	-9.385	56.468	-4.881	1.00	19.94	C
ATOM	2372	CB	ALA	A	362	-8.787	57.490	-5.846	1.00	19.26	C
ATOM	2373	C	ALA	A	362	-10.922	56.448	-5.001	1.00	19.74	C
ATOM	2374	O	ALA	A	362	-11.634	56.953	-4.114	1.00	19.33	O
ATOM	2375	N	TYR	A	363	-11.418	55.878	-6.096	1.00	18.63	N
ATOM	2376	CA	TYR	A	363	-12.844	55.822	-6.369	1.00	18.31	C
ATOM	2377	CB	TYR	A	363	-13.080	55.187	-7.735	1.00	17.81	C
ATOM	2378	CG	TYR	A	363	-14.455	55.413	-8.344	1.00	16.97	C
ATOM	2379	CD1	TYR	A	363	-15.387	56.296	-7.762	1.00	16.38	C
ATOM	2380	CE1	TYR	A	363	-16.622	56.509	-8.347	1.00	16.71	C
ATOM	2381	CZ	TYR	A	363	-16.935	55.839	-9.557	1.00	16.61	C

ATOM	2382	OH	TYR	A	363	-18.123	56.032	-10.175	1.00	15.74	O
ATOM	2383	CE2	TYR	A	363	-16.047	54.957	-10.140	1.00	16.79	C
ATOM	2384	CD2	TYR	A	363	-14.805	54.758	-9.541	1.00	16.88	C
ATOM	2385	C	TYR	A	363	-13.561	55.003	-5.320	1.00	19.35	C
ATOM	2386	O	TYR	A	363	-14.528	55.465	-4.722	1.00	20.77	O
ATOM	2387	N	GLN	A	364	-13.084	53.778	-5.112	1.00	19.97	N
ATOM	2388	CA	GLN	A	364	-13.613	52.874	-4.096	1.00	20.31	C
ATOM	2389	CB	GLN	A	364	-12.802	51.576	-4.077	1.00	20.28	C
ATOM	2390	CG	GLN	A	364	-12.840	50.879	-5.426	1.00	21.11	C
ATOM	2391	CD	GLN	A	364	-12.258	49.484	-5.436	1.00	21.74	C
ATOM	2392	OE1	GLN	A	364	-11.309	49.174	-4.725	1.00	22.43	O
ATOM	2393	NE2	GLN	A	364	-12.819	48.635	-6.278	1.00	22.50	N
ATOM	2394	C	GLN	A	364	-13.652	53.505	-2.715	1.00	20.85	C
ATOM	2395	O	GLN	A	364	-14.623	53.323	-1.960	1.00	21.32	O
ATOM	2396	N	GLY	A	365	-12.612	54.272	-2.405	1.00	20.77	N
ATOM	2397	CA	GLY	A	365	-12.494	54.900	-1.105	1.00	21.69	C
ATOM	2398	C	GLY	A	365	-13.457	56.056	-0.953	1.00	22.86	C
ATOM	2399	O	GLY	A	365	-14.029	56.266	0.121	1.00	25.03	O
ATOM	2400	N	ALA	A	366	-13.636	56.809	-2.029	1.00	21.51	N
ATOM	2401	CA	ALA	A	366	-14.556	57.923	-2.027	1.00	21.12	C
ATOM	2402	CB	ALA	A	366	-14.419	58.725	-3.315	1.00	19.98	C
ATOM	2403	C	ALA	A	366	-15.993	57.426	-1.836	1.00	21.62	C
ATOM	2404	O	ALA	A	366	-16.761	58.037	-1.088	1.00	22.29	O
ATOM	2405	N	ILE	A	367	-16.345	56.323	-2.501	1.00	21.22	N
ATOM	2406	CA	ILE	A	367	-17.664	55.693	-2.343	1.00	21.04	C
ATOM	2407	CB	ILE	A	367	-17.850	54.518	-3.327	1.00	20.78	C
ATOM	2408	CG1	ILE	A	367	-17.776	55.034	-4.763	1.00	19.49	C
ATOM	2409	CD1	ILE	A	367	-17.693	53.947	-5.811	1.00	19.37	C
ATOM	2410	CG2	ILE	A	367	-19.154	53.750	-3.049	1.00	19.41	C
ATOM	2411	C	ILE	A	367	-17.886	55.220	-0.902	1.00	21.16	C
ATOM	2412	O	ILE	A	367	-18.860	55.617	-0.248	1.00	20.43	O
ATOM	2413	N	LYS	A	368	-16.966	54.399	-0.399	1.00	22.79	N
ATOM	2414	CA	LYS	A	368	-17.052	53.946	0.996	1.00	24.29	C
ATOM	2415	CB	LYS	A	368	-15.961	52.919	1.342	1.00	26.65	C
ATOM	2416	CG	LYS	A	368	-16.096	52.339	2.744	1.00	30.27	C
ATOM	2417	CD	LYS	A	368	-14.807	51.691	3.256	1.00	34.57	C
ATOM	2418	CE	LYS	A	368	-14.834	50.161	3.212	1.00	37.03	C
ATOM	2419	NZ	LYS	A	368	-14.753	49.615	1.828	1.00	39.29	N
ATOM	2420	C	LYS	A	368	-17.076	55.121	1.990	1.00	22.89	C
ATOM	2421	O	LYS	A	368	-17.902	55.133	2.882	1.00	23.46	O
ATOM	2422	N	ALA	A	369	-16.210	56.118	1.801	1.00	21.47	N
ATOM	2423	CA	ALA	A	369	-16.178	57.303	2.664	1.00	20.49	C
ATOM	2424	CB	ALA	A	369	-14.935	58.130	2.400	1.00	19.57	C
ATOM	2425	C	ALA	A	369	-17.423	58.175	2.525	1.00	21.05	C
ATOM	2426	O	ALA	A	369	-17.655	59.059	3.364	1.00	20.75	O
ATOM	2427	N	GLY	A	370	-18.207	57.944	1.466	1.00	20.35	N
ATOM	2428	CA	GLY	A	370	-19.469	58.651	1.269	1.00	19.55	C
ATOM	2429	C	GLY	A	370	-19.312	60.091	0.814	1.00	19.66	C
ATOM	2430	O	GLY	A	370	-20.115	60.964	1.161	1.00	19.54	O
ATOM	2431	N	VAL	A	371	-18.242	60.334	0.061	1.00	19.67	N
ATOM	2432	CA	VAL	A	371	-18.085	61.503	-0.807	1.00	18.79	C
ATOM	2433	CB	VAL	A	371	-16.754	61.360	-1.590	1.00	18.50	C
ATOM	2434	CG1	VAL	A	371	-16.625	62.364	-2.748	1.00	17.50	C
ATOM	2435	CG2	VAL	A	371	-15.583	61.424	-0.625	1.00	17.09	C
ATOM	2436	C	VAL	A	371	-19.249	61.514	-1.791	1.00	18.88	C
ATOM	2437	O	VAL	A	371	-19.622	60.466	-2.300	1.00	20.17	O
ATOM	2438	N	THR	A	372	-19.830	62.679	-2.052	1.00	18.96	N
ATOM	2439	CA	THR	A	372	-20.880	62.805	-3.069	1.00	18.88	C
ATOM	2440	CB	THR	A	372	-21.538	64.192	-3.030	1.00	18.58	C
ATOM	2441	OG1	THR	A	372	-22.000	64.456	-1.706	1.00	18.33	O
ATOM	2442	CG2	THR	A	372	-22.704	64.256	-3.996	1.00	18.62	C
ATOM	2443	C	THR	A	372	-20.306	62.576	-4.469	1.00	18.80	C
ATOM	2444	O	THR	A	372	-19.321	63.210	-4.851	1.00	19.39	O
ATOM	2445	N	ILE	A	373	-20.931	61.685	-5.231	1.00	18.78	N
ATOM	2446	CA	ILE	A	373	-20.395	61.275	-6.534	1.00	19.25	C
ATOM	2447	CB	ILE	A	373	-19.877	59.822	-6.458	1.00	19.11	C
ATOM	2448	CG1	ILE	A	373	-18.740	59.776	-5.423	1.00	18.63	C
ATOM	2449	CD1	ILE	A	373	-18.325	58.396	-5.020	1.00	19.51	C
ATOM	2450	CG2	ILE	A	373	-19.443	59.307	-7.831	1.00	18.05	C
ATOM	2451	C	ILE	A	373	-21.378	61.452	-7.687	1.00	19.60	C
ATOM	2452	O	ILE	A	373	-22.579	61.206	-7.519	1.00	20.40	O
ATOM	2453	N	ALA	A	374	-20.876	61.902	-8.838	1.00	18.94	N
ATOM	2454	CA	ALA	A	374	-21.646	61.834	-10.082	1.00	18.93	C
ATOM	2455	CB	ALA	A	374	-22.073	63.216	-10.566	1.00	18.81	C
ATOM	2456	C	ALA	A	374	-20.824	61.103	-11.144	1.00	19.05	C
ATOM	2457	O	ALA	A	374	-19.656	60.787	-10.900	1.00	18.44	O
ATOM	2458	N	LEU	A	375	-21.443	60.823	-12.300	1.00	18.51	N

ATOM	2459	CA	LEU A 375	-20.816	60.014	-13.342	1.00	18.66	C
ATOM	2460	CB	LEU A 375	-21.671	58.782	-13.665	1.00	18.74	C
ATOM	2461	CG	LEU A 375	-22.063	57.850	-12.527	1.00	18.30	C
ATOM	2462	CD1	LEU A 375	-22.800	56.660	-13.120	1.00	18.47	C
ATOM	2463	CD2	LEU A 375	-20.855	57.401	-11.725	1.00	17.69	C
ATOM	2464	C	LEU A 375	-20.538	60.766	-14.639	1.00	18.92	C
ATOM	2465	O	LEU A 375	-21.351	61.580	-15.095	1.00	18.62	O
ATOM	2466	N	GLY A 376	-19.394	60.451	-15.245	1.00	18.65	N
ATOM	2467	CA	GLY A 376	-19.004	61.011	-16.528	1.00	17.74	C
ATOM	2468	C	GLY A 376	-18.060	60.039	-17.189	1.00	18.08	C
ATOM	2469	O	GLY A 376	-17.495	59.161	-16.531	1.00	18.10	O
ATOM	2470	N	THR A 377	-17.869	60.195	-18.493	1.00	18.35	N
ATOM	2471	CA	THR A 377	-17.147	59.201	-19.262	1.00	18.74	C
ATOM	2472	CB	THR A 377	-18.102	58.416	-20.177	1.00	18.85	C
ATOM	2473	OG1	THR A 377	-18.834	59.339	-20.979	1.00	19.01	O
ATOM	2474	CG2	THR A 377	-19.091	57.599	-19.367	1.00	19.16	C
ATOM	2475	C	THR A 377	-16.050	59.793	-20.127	1.00	19.53	C
ATOM	2476	O	THR A 377	-15.251	59.045	-20.693	1.00	19.72	O
ATOM	2477	N	ASP A 378	-16.016	61.127	-20.231	1.00	20.21	N
ATOM	2478	CA	ASP A 378	-15.141	61.836	-21.182	1.00	20.60	C
ATOM	2479	CB	ASP A 378	-13.651	61.802	-20.753	1.00	20.84	C
ATOM	2480	CG	ASP A 378	-12.788	62.850	-21.481	1.00	22.02	C
ATOM	2481	OD1	ASP A 378	-13.326	63.783	-22.108	1.00	22.13	O
ATOM	2482	OD2	ASP A 378	-11.544	62.756	-21.416	1.00	24.64	O
ATOM	2483	C	ASP A 378	-15.310	61.287	-22.609	1.00	19.90	C
ATOM	2484	O	ASP A 378	-14.337	60.927	-23.255	1.00	19.35	O
ATOM	2485	N	THR A 379	-16.541	61.229	-23.089	1.00	18.64	N
ATOM	2486	CA	THR A 379	-16.767	60.791	-24.455	1.00	19.46	C
ATOM	2487	CB	THR A 379	-17.588	59.471	-24.518	1.00	20.41	C
ATOM	2488	OG1	THR A 379	-18.835	59.653	-23.831	1.00	20.63	O
ATOM	2489	CG2	THR A 379	-16.836	58.310	-23.883	1.00	19.89	C
ATOM	2490	C	THR A 379	-17.457	61.885	-25.295	1.00	18.83	C
ATOM	2491	O	THR A 379	-17.848	62.944	-24.788	1.00	17.88	O
ATOM	2492	N	ALA A 380	-17.580	61.612	-26.589	1.00	18.05	N
ATOM	2493	CA	ALA A 380	-18.320	62.466	-27.486	1.00	17.68	C
ATOM	2494	CB	ALA A 380	-17.953	62.125	-28.911	1.00	17.03	C
ATOM	2495	C	ALA A 380	-19.805	62.219	-27.267	1.00	17.58	C
ATOM	2496	O	ALA A 380	-20.184	61.106	-26.970	1.00	18.43	O
ATOM	2497	N	PRO A 381	-20.654	63.240	-27.449	1.00	17.25	N
ATOM	2498	CA	PRO A 381	-22.106	62.985	-27.481	1.00	17.16	C
ATOM	2499	CB	PRO A 381	-22.660	64.217	-28.215	1.00	16.98	C
ATOM	2500	CG	PRO A 381	-21.642	65.295	-27.994	1.00	16.98	C
ATOM	2501	CD	PRO A 381	-20.309	64.627	-27.834	1.00	17.09	C
ATOM	2502	C	PRO A 381	-22.471	61.717	-28.282	1.00	17.43	C
ATOM	2503	O	PRO A 381	-21.979	61.537	-29.413	1.00	16.81	O
ATOM	2504	N	GLY A 382	-23.330	60.869	-27.704	1.00	17.43	N
ATOM	2505	CA	GLY A 382	-23.760	59.601	-28.335	1.00	17.07	C
ATOM	2506	C	GLY A 382	-22.886	58.409	-27.966	1.00	17.36	C
ATOM	2507	O	GLY A 382	-23.212	57.242	-28.248	1.00	17.56	O
ATOM	2508	N	GLY A 383	-21.764	58.699	-27.326	1.00	17.14	N
ATOM	2509	CA	GLY A 383	-20.847	57.662	-26.892	1.00	17.31	C
ATOM	2510	C	GLY A 383	-21.429	56.767	-25.803	1.00	17.54	C
ATOM	2511	O	GLY A 383	-22.597	56.915	-25.401	1.00	16.86	O
ATOM	2512	N	PRO A 384	-20.609	55.820	-25.329	1.00	17.08	N
ATOM	2513	CA	PRO A 384	-21.100	54.791	-24.451	1.00	17.22	C
ATOM	2514	CB	PRO A 384	-20.062	53.687	-24.609	1.00	16.69	C
ATOM	2515	CG	PRO A 384	-18.789	54.403	-24.926	1.00	16.47	C
ATOM	2516	CD	PRO A 384	-19.204	55.598	-25.728	1.00	17.02	C
ATOM	2517	C	PRO A 384	-21.181	55.307	-23.015	1.00	17.79	C
ATOM	2518	O	PRO A 384	-20.459	54.820	-22.132	1.00	18.04	O
ATOM	2519	N	THR A 385	-22.054	56.282	-22.785	1.00	17.67	N
ATOM	2520	CA	THR A 385	-22.160	56.888	-21.458	1.00	18.80	C
ATOM	2521	CB	THR A 385	-23.014	58.178	-21.456	1.00	18.27	C
ATOM	2522	OG1	THR A 385	-24.233	57.963	-22.172	1.00	16.91	O
ATOM	2523	CG2	THR A 385	-22.243	59.315	-22.126	1.00	17.61	C
ATOM	2524	C	THR A 385	-22.650	55.905	-20.401	1.00	19.99	C
ATOM	2525	O	THR A 385	-22.236	55.978	-19.256	1.00	21.38	O
ATOM	2526	N	ALA A 386	-23.485	54.950	-20.810	1.00	21.17	N
ATOM	2527	CA	ALA A 386	-24.040	53.945	-19.909	1.00	20.40	C
ATOM	2528	CB	ALA A 386	-25.056	53.086	-20.639	1.00	20.74	C
ATOM	2529	C	ALA A 386	-22.972	53.069	-19.256	1.00	20.92	C
ATOM	2530	O	ALA A 386	-23.128	52.633	-18.080	1.00	20.73	O
ATOM	2531	N	LEU A 387	-21.889	52.818	-19.988	1.00	19.73	N
ATOM	2532	CA	LEU A 387	-20.773	52.076	-19.404	1.00	20.25	C
ATOM	2533	CB	LEU A 387	-19.532	52.112	-20.300	1.00	20.74	C
ATOM	2534	CG	LEU A 387	-19.335	51.043	-21.366	1.00	22.15	C
ATOM	2535	CD1	LEU A 387	-17.971	51.195	-22.023	1.00	22.35	C

ATOM	2536	CD2	LEU	A	387	-19.471	49.647	-20.779	1.00	22.05	C
ATOM	2537	C	LEU	A	387	-20.409	52.566	-17.993	1.00	19.99	C
ATOM	2538	O	LEU	A	387	-20.017	51.773	-17.137	1.00	19.56	O
ATOM	2539	N	GLU	A	388	-20.537	53.866	-17.745	1.00	19.60	N
ATOM	2540	CA	GLU	A	388	-20.062	54.391	-16.469	1.00	20.45	C
ATOM	2541	CB	GLU	A	388	-19.963	55.925	-16.478	1.00	20.84	C
ATOM	2542	CG	GLU	A	388	-19.137	56.523	-15.338	1.00	21.23	C
ATOM	2543	CD	GLU	A	388	-17.629	56.271	-15.442	1.00	22.02	C
ATOM	2544	OE1	GLU	A	388	-16.920	56.482	-14.427	1.00	22.69	O
ATOM	2545	OE2	GLU	A	388	-17.133	55.883	-16.519	1.00	22.06	O
ATOM	2546	C	GLU	A	388	-20.883	53.876	-15.285	1.00	20.04	C
ATOM	2547	O	GLU	A	388	-20.347	53.725	-14.190	1.00	19.75	O
ATOM	2548	N	LEU	A	389	-22.168	53.585	-15.523	1.00	20.23	N
ATOM	2549	CA	LEU	A	389	-23.030	52.919	-14.522	1.00	18.68	C
ATOM	2550	CB	LEU	A	389	-24.497	52.850	-14.982	1.00	17.88	C
ATOM	2551	CG	LEU	A	389	-25.164	54.244	-15.081	1.00	17.67	C
ATOM	2552	CD1	LEU	A	389	-25.958	54.422	-16.363	1.00	17.59	C
ATOM	2553	CD2	LEU	A	389	-26.011	54.601	-13.863	1.00	17.14	C
ATOM	2554	C	LEU	A	389	-22.474	51.553	-14.198	1.00	17.96	C
ATOM	2555	O	LEU	A	389	-22.355	51.200	-13.028	1.00	19.00	O
ATOM	2556	N	GLN	A	390	-22.068	50.815	-15.222	1.00	17.44	N
ATOM	2557	CA	GLN	A	390	-21.466	49.504	-15.008	1.00	17.98	C
ATOM	2558	CB	GLN	A	390	-21.124	48.817	-16.341	1.00	18.26	C
ATOM	2559	CG	GLN	A	390	-20.804	47.332	-16.208	1.00	18.68	C
ATOM	2560	CD	GLN	A	390	-20.334	46.694	-17.506	1.00	19.51	C
ATOM	2561	OE1	GLN	A	390	-20.876	46.941	-18.596	1.00	19.89	O
ATOM	2562	NE2	GLN	A	390	-19.323	45.854	-17.393	1.00	19.81	N
ATOM	2563	C	GLN	A	390	-20.232	49.560	-14.095	1.00	17.66	C
ATOM	2564	O	GLN	A	390	-20.122	48.784	-13.143	1.00	17.48	O
ATOM	2565	N	PHE	A	391	-19.316	50.476	-14.395	1.00	17.46	N
ATOM	2566	CA	PHE	A	391	-18.103	50.657	-13.600	1.00	17.35	C
ATOM	2567	CB	PHE	A	391	-17.108	51.551	-14.337	1.00	17.25	C
ATOM	2568	CG	PHE	A	391	-16.708	51.019	-15.679	1.00	17.66	C
ATOM	2569	CD1	PHE	A	391	-16.412	49.656	-15.846	1.00	17.67	C
ATOM	2570	CE1	PHE	A	391	-16.033	49.157	-17.094	1.00	17.48	C
ATOM	2571	CZ	PHE	A	391	-15.947	50.015	-18.188	1.00	17.37	C
ATOM	2572	CE2	PHE	A	391	-16.231	51.369	-18.032	1.00	17.70	C
ATOM	2573	CD2	PHE	A	391	-16.610	51.867	-16.784	1.00	17.42	C
ATOM	2574	C	PHE	A	391	-18.391	51.214	-12.204	1.00	17.34	C
ATOM	2575	O	PHE	A	391	-17.731	50.849	-11.225	1.00	17.40	O
ATOM	2576	N	ALA	A	392	-19.385	52.081	-12.097	1.00	17.15	N
ATOM	2577	CA	ALA	A	392	-19.773	52.549	-10.791	1.00	17.84	C
ATOM	2578	CB	ALA	A	392	-20.948	53.501	-10.893	1.00	17.43	C
ATOM	2579	C	ALA	A	392	-20.087	51.335	-9.888	1.00	18.71	C
ATOM	2580	O	ALA	A	392	-19.735	51.319	-8.695	1.00	18.55	O
ATOM	2581	N	VAL	A	393	-20.712	50.312	-10.474	1.00	18.10	N
ATOM	2582	CA	VAL	A	393	-21.101	49.142	-9.715	1.00	18.42	C
ATOM	2583	CB	VAL	A	393	-22.327	48.437	-10.359	1.00	17.99	C
ATOM	2584	CG1	VAL	A	393	-22.633	47.125	-9.657	1.00	16.55	C
ATOM	2585	CG2	VAL	A	393	-23.546	49.356	-10.330	1.00	17.78	C
ATOM	2586	C	VAL	A	393	-19.931	48.154	-9.534	1.00	19.18	C
ATOM	2587	O	VAL	A	393	-19.607	47.743	-8.407	1.00	19.02	O
ATOM	2588	N	GLU	A	394	-19.300	47.785	-10.644	1.00	19.54	N
ATOM	2589	CA	GLU	A	394	-18.401	46.633	-10.668	1.00	20.21	C
ATOM	2590	CB	GLU	A	394	-18.497	45.942	-12.027	1.00	20.51	C
ATOM	2591	CG	GLU	A	394	-19.926	45.594	-12.420	1.00	20.92	C
ATOM	2592	CD	GLU	A	394	-20.002	44.826	-13.715	1.00	21.67	C
ATOM	2593	OE1	GLU	A	394	-18.941	44.595	-14.318	1.00	22.06	O
ATOM	2594	OE2	GLU	A	394	-21.123	44.462	-14.135	1.00	22.42	O
ATOM	2595	C	GLU	A	394	-16.953	46.972	-10.356	1.00	20.77	C
ATOM	2596	O	GLU	A	394	-16.177	46.082	-10.037	1.00	21.56	O
ATOM	2597	N	ARG	A	395	-16.593	48.248	-10.491	1.00	20.89	N
ATOM	2598	CA	ARG	A	395	-15.284	48.760	-10.124	1.00	20.80	C
ATOM	2599	CB	ARG	A	395	-14.792	49.769	-11.156	1.00	22.81	C
ATOM	2600	CG	ARG	A	395	-14.546	49.188	-12.523	1.00	25.89	C
ATOM	2601	CD	ARG	A	395	-13.267	48.392	-12.502	1.00	28.14	C
ATOM	2602	NE	ARG	A	395	-13.489	47.098	-13.106	1.00	30.95	N
ATOM	2603	CZ	ARG	A	395	-12.535	46.384	-13.672	1.00	34.81	C
ATOM	2604	NH1	ARG	A	395	-12.832	45.202	-14.185	1.00	36.47	N
ATOM	2605	NH2	ARG	A	395	-11.288	46.856	-13.732	1.00	37.42	N
ATOM	2606	C	ARG	A	395	-15.454	49.517	-8.843	1.00	20.13	C
ATOM	2607	O	ARG	A	395	-14.779	49.254	-7.846	1.00	19.63	O
ATOM	2608	N	GLY	A	396	-16.362	50.481	-8.887	1.00	19.19	N
ATOM	2609	CA	GLY	A	396	-16.591	51.345	-7.752	1.00	19.99	C
ATOM	2610	C	GLY	A	396	-17.117	50.580	-6.549	1.00	19.72	C
ATOM	2611	O	GLY	A	396	-16.663	50.788	-5.426	1.00	19.19	O
ATOM	2612	N	GLY	A	397	-18.068	49.688	-6.791	1.00	19.15	N

ATOM	2613	CA	GLY	A	397	-18.689	48.962	-5.708	1.00	19.81	C
ATOM	2614	C	GLY	A	397	-19.955	49.623	-5.208	1.00	20.20	C
ATOM	2615	O	GLY	A	397	-20.410	49.311	-4.115	1.00	20.46	O
ATOM	2616	N	MET	A	398	-20.516	50.543	-5.990	1.00	20.15	N
ATOM	2617	CA	MET	A	398	-21.853	51.064	-5.717	1.00	21.10	C
ATOM	2618	CB	MET	A	398	-22.187	52.225	-6.658	1.00	21.31	C
ATOM	2619	CG	MET	A	398	-21.515	53.548	-6.340	1.00	21.80	C
ATOM	2620	SD	MET	A	398	-22.140	54.842	-7.442	1.00	22.87	S
ATOM	2621	CE	MET	A	398	-20.949	56.128	-7.103	1.00	22.92	C
ATOM	2622	C	MET	A	398	-22.924	49.966	-5.897	1.00	21.65	C
ATOM	2623	O	MET	A	398	-22.745	49.018	-6.696	1.00	21.82	O
ATOM	2624	N	THR	A	399	-24.039	50.098	-5.174	1.00	21.11	N
ATOM	2625	CA	THR	A	399	-25.215	49.288	-5.473	1.00	21.34	C
ATOM	2626	CB	THR	A	399	-26.300	49.363	-4.374	1.00	21.68	C
ATOM	2627	OG1	THR	A	399	-26.763	50.715	-4.242	1.00	22.64	O
ATOM	2628	CG2	THR	A	399	-25.791	48.842	-3.036	1.00	20.63	C
ATOM	2629	C	THR	A	399	-25.796	49.855	-6.752	1.00	21.34	C
ATOM	2630	O	THR	A	399	-25.596	51.033	-7.046	1.00	22.49	O
ATOM	2631	N	PRO	A	400	-26.536	49.045	-7.519	1.00	21.42	N
ATOM	2632	CA	PRO	A	400	-27.099	49.667	-8.733	1.00	21.47	C
ATOM	2633	CB	PRO	A	400	-27.980	48.555	-9.326	1.00	21.56	C
ATOM	2634	CG	PRO	A	400	-27.378	47.282	-8.792	1.00	21.48	C
ATOM	2635	CD	PRO	A	400	-26.846	47.603	-7.427	1.00	20.97	C
ATOM	2636	C	PRO	A	400	-27.921	50.931	-8.441	1.00	20.67	C
ATOM	2637	O	PRO	A	400	-27.927	51.857	-9.264	1.00	19.60	O
ATOM	2638	N	LEU	A	401	-28.594	50.955	-7.284	1.00	20.32	N
ATOM	2639	CA	LEU	A	401	-29.425	52.093	-6.873	1.00	19.89	C
ATOM	2640	CB	LEU	A	401	-30.299	51.762	-5.658	1.00	19.49	C
ATOM	2641	CG	LEU	A	401	-31.333	52.801	-5.201	1.00	18.78	C
ATOM	2642	CD1	LEU	A	401	-32.440	53.011	-6.234	1.00	17.62	C
ATOM	2643	CD2	LEU	A	401	-31.898	52.384	-3.854	1.00	18.14	C
ATOM	2644	C	LEU	A	401	-28.586	53.315	-6.580	1.00	20.37	C
ATOM	2645	O	LEU	A	401	-29.047	54.420	-6.777	1.00	21.39	O
ATOM	2646	N	GLU	A	402	-27.357	53.115	-6.112	1.00	21.46	N
ATOM	2647	CA	GLU	A	402	-26.421	54.227	-5.886	1.00	21.70	C
ATOM	2648	CB	GLU	A	402	-25.289	53.794	-4.950	1.00	21.97	C
ATOM	2649	CG	GLU	A	402	-25.689	53.811	-3.485	1.00	22.83	C
ATOM	2650	CD	GLU	A	402	-24.775	52.983	-2.573	1.00	24.78	C
ATOM	2651	OE1	GLU	A	402	-23.887	52.212	-3.048	1.00	24.60	O
ATOM	2652	OE2	GLU	A	402	-24.970	53.107	-1.345	1.00	24.96	O
ATOM	2653	C	GLU	A	402	-25.875	54.781	-7.209	1.00	21.38	C
ATOM	2654	O	GLU	A	402	-25.741	56.003	-7.386	1.00	21.71	O
ATOM	2655	N	ALA	A	403	-25.588	53.871	-8.137	1.00	20.62	N
ATOM	2656	CA	ALA	A	403	-25.132	54.225	-9.469	1.00	19.82	C
ATOM	2657	CB	ALA	A	403	-24.883	52.976	-10.301	1.00	19.19	C
ATOM	2658	C	ALA	A	403	-26.169	55.112	-10.132	1.00	20.12	C
ATOM	2659	O	ALA	A	403	-25.831	56.100	-10.797	1.00	20.93	O
ATOM	2660	N	ILE	A	404	-27.440	54.775	-9.950	1.00	19.89	N
ATOM	2661	CA	ILE	A	404	-28.480	55.570	-10.560	1.00	19.39	C
ATOM	2662	CB	ILE	A	404	-29.020	54.828	-10.553	1.00	19.59	C
ATOM	2663	CG1	ILE	A	404	-29.840	53.878	-11.754	1.00	19.02	C
ATOM	2664	CD1	ILE	A	404	-30.731	52.672	-11.614	1.00	18.41	C
ATOM	2665	CG2	ILE	A	404	-30.985	55.807	-10.672	1.00	20.22	C
ATOM	2666	C	ILE	A	404	-28.511	56.971	-9.939	1.00	19.52	C
ATOM	2667	O	ILE	A	404	-28.605	57.966	-10.660	1.00	18.37	O
ATOM	2668	N	LYS	A	405	-28.365	57.032	-8.610	1.00	20.09	N
ATOM	2669	CA	LYS	A	405	-28.283	58.285	-7.867	1.00	19.99	C
ATOM	2670	CB	LYS	A	405	-28.042	57.981	-6.397	1.00	21.29	C
ATOM	2671	CG	LYS	A	405	-28.372	59.096	-5.422	1.00	21.73	C
ATOM	2672	CD	LYS	A	405	-27.581	58.861	-4.138	1.00	23.52	C
ATOM	2673	CE	LYS	A	405	-28.256	59.429	-2.904	1.00	23.62	C
ATOM	2674	NZ	LYS	A	405	-28.161	60.902	-2.858	1.00	24.09	N
ATOM	2675	C	LYS	A	405	-27.154	59.164	-8.417	1.00	20.11	C
ATOM	2676	O	LYS	A	405	-27.348	60.356	-8.694	1.00	20.93	O
ATOM	2677	N	ALA	A	406	-25.979	58.570	-8.601	1.00	19.31	N
ATOM	2678	CA	ALA	A	406	-24.857	59.279	-9.222	1.00	18.43	C
ATOM	2679	CB	ALA	A	406	-23.637	58.385	-9.292	1.00	17.93	C
ATOM	2680	C	ALA	A	406	-25.178	59.829	-10.619	1.00	18.38	C
ATOM	2681	O	ALA	A	406	-24.607	60.850	-11.025	1.00	17.95	O
ATOM	2682	N	ALA	A	407	-26.074	59.163	-11.351	1.00	17.44	N
ATOM	2683	CA	ALA	A	407	-26.318	59.550	-12.745	1.00	17.79	C
ATOM	2684	CB	ALA	A	407	-26.447	58.324	-13.648	1.00	17.99	C
ATOM	2685	C	ALA	A	407	-27.517	60.471	-12.904	1.00	17.57	C
ATOM	2686	O	ALA	A	407	-27.793	60.933	-14.025	1.00	17.18	O
ATOM	2687	N	THR	A	408	-28.203	60.734	-11.780	1.00	17.01	N
ATOM	2688	CA	THR	A	408	-29.435	61.526	-11.747	1.00	16.93	C
ATOM	2689	CB	THR	A	408	-30.699	60.622	-11.650	1.00	16.78	C

ATOM	2690	OG1	THR	A	408	-30.586	59.764	-10.503	1.00	16.54	O
ATOM	2691	CG2	THR	A	408	-30.900	59.769	-12.908	1.00	15.75	C
ATOM	2692	C	THR	A	408	-29.442	62.559	-10.594	1.00	17.73	C
ATOM	2693	O	THR	A	408	-29.032	63.712	-10.789	1.00	18.50	O
ATOM	2694	N	ALA	A	409	-29.922	62.164	-9.410	1.00	17.32	N
ATOM	2695	CA	ALA	A	409	-30.057	63.099	-8.265	1.00	17.33	C
ATOM	2696	CB	ALA	A	409	-30.522	62.359	-7.025	1.00	16.33	C
ATOM	2697	C	ALA	A	409	-28.790	63.945	-7.953	1.00	17.39	C
ATOM	2698	O	ALA	A	409	-28.876	65.164	-7.874	1.00	17.60	O
ATOM	2699	N	ASN	A	410	-27.639	63.297	-7.771	1.00	16.53	N
ATOM	2700	CA	ASN	A	410	-26.373	64.004	-7.619	1.00	16.87	C
ATOM	2701	CB	ASN	A	410	-25.278	63.004	-7.278	1.00	16.96	C
ATOM	2702	CG	ASN	A	410	-25.395	62.446	-5.878	1.00	17.21	C
ATOM	2703	OD1	ASN	A	410	-26.170	62.935	-5.030	1.00	16.81	O
ATOM	2704	ND2	ASN	A	410	-24.592	61.414	-5.617	1.00	16.87	N
ATOM	2705	C	ASN	A	410	-25.859	64.811	-8.830	1.00	17.31	C
ATOM	2706	O	ASN	A	410	-25.087	65.734	-8.657	1.00	17.55	O
ATOM	2707	N	ALA	A	411	-26.237	64.438	-10.052	1.00	17.48	N
ATOM	2708	CA	ALA	A	411	-25.602	65.005	-11.241	1.00	17.64	C
ATOM	2709	CB	ALA	A	411	-26.103	64.301	-12.494	1.00	17.69	C
ATOM	2710	C	ALA	A	411	-25.692	66.546	-11.406	1.00	18.38	C
ATOM	2711	O	ALA	A	411	-24.707	67.170	-11.819	1.00	18.07	O
ATOM	2712	N	PRO	A	412	-26.865	67.165	-11.115	1.00	18.70	N
ATOM	2713	CA	PRO	A	412	-26.902	68.625	-11.265	1.00	18.79	C
ATOM	2714	CB	PRO	A	412	-28.353	69.003	-10.912	1.00	18.60	C
ATOM	2715	CG	PRO	A	412	-29.059	67.739	-10.581	1.00	18.91	C
ATOM	2716	CD	PRO	A	412	-28.226	66.607	-11.120	1.00	19.07	C
ATOM	2717	C	PRO	A	412	-25.910	69.416	-10.395	1.00	18.42	C
ATOM	2718	O	PRO	A	412	-25.637	70.580	-10.706	1.00	18.84	O
ATOM	2719	N	LEU	A	413	-25.367	68.815	-9.334	1.00	17.98	N
ATOM	2720	CA	LEU	A	413	-24.352	69.519	-8.520	1.00	17.25	C
ATOM	2721	CB	LEU	A	413	-23.886	68.675	-7.338	1.00	16.47	C
ATOM	2722	CG	LEU	A	413	-24.987	68.332	-6.352	1.00	15.54	C
ATOM	2723	CD1	LEU	A	413	-24.662	66.976	-5.782	1.00	14.92	C
ATOM	2724	CD2	LEU	A	413	-25.124	69.397	-5.268	1.00	15.39	C
ATOM	2725	C	LEU	A	413	-23.151	69.934	-9.370	1.00	17.11	C
ATOM	2726	O	LEU	A	413	-22.481	70.929	-9.063	1.00	17.20	O
ATOM	2727	N	SER	A	414	-22.924	69.206	-10.464	1.00	16.59	N
ATOM	2728	CA	SER	A	414	-21.811	69.474	-11.346	1.00	16.44	C
ATOM	2729	CB	SER	A	414	-21.712	68.367	-12.378	1.00	16.65	C
ATOM	2730	OG	SER	A	414	-22.840	68.423	-13.216	1.00	17.62	O
ATOM	2731	C	SER	A	414	-21.899	70.824	-12.063	1.00	16.68	C
ATOM	2732	O	SER	A	414	-20.960	71.204	-12.783	1.00	17.10	O
ATOM	2733	N	VAL	A	415	-23.022	71.528	-11.909	1.00	15.78	N
ATOM	2734	CA	VAL	A	415	-23.127	72.890	-12.411	1.00	15.50	C
ATOM	2735	CB	VAL	A	415	-23.988	72.990	-13.708	1.00	15.83	C
ATOM	2736	CG1	VAL	A	415	-23.352	72.171	-14.830	1.00	16.06	C
ATOM	2737	CG2	VAL	A	415	-25.412	72.490	-13.500	1.00	16.16	C
ATOM	2738	C	VAL	A	415	-23.494	73.895	-11.305	1.00	15.93	C
ATOM	2739	O	VAL	A	415	-23.735	75.071	-11.560	1.00	15.89	O
ATOM	2740	N	GLY	A	416	-23.472	73.445	-10.055	1.00	16.46	N
ATOM	2741	CA	GLY	A	416	-23.729	74.346	-8.926	1.00	17.03	C
ATOM	2742	C	GLY	A	416	-25.012	75.165	-9.076	1.00	17.36	C
ATOM	2743	O	GLY	A	416	-26.078	74.611	-9.388	1.00	18.58	O
ATOM	2744	N	PRO	A	417	-24.926	76.489	-8.874	1.00	16.60	N
ATOM	2745	CA	PRO	A	417	-26.126	77.337	-8.957	1.00	15.95	C
ATOM	2746	CB	PRO	A	417	-25.648	78.688	-8.423	1.00	15.69	C
ATOM	2747	CG	PRO	A	417	-24.165	78.653	-8.548	1.00	15.80	C
ATOM	2748	CD	PRO	A	417	-23.727	77.233	-8.464	1.00	15.82	C
ATOM	2749	C	PRO	A	417	-26.726	77.476	-10.365	1.00	15.89	C
ATOM	2750	O	PRO	A	417	-27.717	78.168	-10.537	1.00	15.26	O
ATOM	2751	N	GLN	A	418	-26.156	76.803	-11.361	1.00	16.81	N
ATOM	2752	CA	GLN	A	418	-26.713	76.849	-12.733	1.00	17.21	C
ATOM	2753	CB	GLN	A	418	-25.605	76.758	-13.784	1.00	17.14	C
ATOM	2754	CG	GLN	A	418	-24.669	77.952	-13.792	1.00	17.45	C
ATOM	2755	CD	GLN	A	418	-25.352	79.214	-14.279	1.00	18.20	C
ATOM	2756	OEL	GLN	A	418	-26.029	79.218	-15.320	1.00	18.91	O
ATOM	2757	NE2	GLN	A	418	-25.173	80.301	-13.536	1.00	18.40	N
ATOM	2758	C	GLN	A	418	-27.756	75.754	-12.967	1.00	17.79	C
ATOM	2759	O	GLN	A	418	-28.461	75.742	-13.987	1.00	17.79	O
ATOM	2760	N	ALA	A	419	-27.849	74.839	-12.007	1.00	18.00	N
ATOM	2761	CA	ALA	A	419	-28.804	73.741	-12.074	1.00	17.89	C
ATOM	2762	CB	ALA	A	419	-28.338	72.584	-11.201	1.00	18.33	C
ATOM	2763	C	ALA	A	419	-30.217	74.164	-11.677	1.00	17.54	C
ATOM	2764	O	ALA	A	419	-30.416	74.824	-10.633	1.00	18.42	O
ATOM	2765	N	PRO	A	420	-31.210	73.755	-12.488	1.00	16.63	N
ATOM	2766	CA	PRO	A	420	-32.604	73.877	-12.046	1.00	16.36	C

ATOM	2767	CB	PRO	A	420	-33.415	73.624	-13.333	1.00	16.43	C
ATOM	2768	CG	PRO	A	420	-32.417	73.340	-14.431	1.00	16.49	C
ATOM	2769	CD	PRO	A	420	-31.088	73.084	-13.797	1.00	16.49	C
ATOM	2770	C	PRO	A	420	-32.889	72.791	-11.015	1.00	15.99	C
ATOM	2771	O	PRO	A	420	-32.015	71.976	-10.738	1.00	16.24	O
ATOM	2772	N	LEU	A	421	-34.097	72.747	-10.471	1.00	15.42	N
ATOM	2773	CA	LEU	A	421	-34.503	71.592	-9.680	1.00	15.09	C
ATOM	2774	CB	LEU	A	421	-35.780	71.907	-8.918	1.00	15.31	C
ATOM	2775	CG	LEU	A	421	-35.608	72.772	-7.666	1.00	15.92	C
ATOM	2776	CD1	LEU	A	421	-36.970	73.152	-7.090	1.00	15.64	C
ATOM	2777	CD2	LEU	A	421	-34.720	72.073	-6.624	1.00	16.08	C
ATOM	2778	C	LEU	A	421	-34.726	70.402	-10.606	1.00	14.59	C
ATOM	2779	O	LEU	A	421	-35.785	70.288	-11.185	1.00	15.05	O
ATOM	2780	N	THR	A	422	-33.738	69.521	-10.750	1.00	13.91	N
ATOM	2781	CA	THR	A	422	-33.834	68.430	-11.723	1.00	14.13	C
ATOM	2782	CB	THR	A	422	-33.370	68.890	-13.136	1.00	13.94	C
ATOM	2783	OG1	THR	A	422	-33.772	67.935	-14.113	1.00	13.37	O
ATOM	2784	CG2	THR	A	422	-31.847	69.092	-13.224	1.00	13.91	C
ATOM	2785	C	THR	A	422	-33.133	67.139	-11.274	1.00	14.53	C
ATOM	2786	O	THR	A	422	-32.583	67.088	-10.183	1.00	14.68	O
ATOM	2787	N	GLY	A	423	-33.207	66.090	-12.096	1.00	15.25	N
ATOM	2788	CA	GLY	A	423	-32.597	64.795	-11.792	1.00	16.35	C
ATOM	2789	C	GLY	A	423	-33.294	63.989	-10.696	1.00	17.57	C
ATOM	2790	O	GLY	A	423	-32.714	63.041	-10.137	1.00	17.89	O
ATOM	2791	N	GLN	A	424	-34.536	64.353	-10.378	1.00	17.77	N
ATOM	2792	CA	GLN	A	424	-35.327	63.592	-9.418	1.00	18.44	C
ATOM	2793	CB	GLN	A	424	-35.217	64.192	-8.019	1.00	18.31	C
ATOM	2794	CG	GLN	A	424	-33.883	63.943	-7.347	1.00	19.04	C
ATOM	2795	CD	GLN	A	424	-33.819	64.522	-5.956	1.00	19.75	C
ATOM	2796	OE1	GLN	A	424	-34.584	64.136	-5.074	1.00	21.55	O
ATOM	2797	NE2	GLN	A	424	-32.917	65.460	-5.753	1.00	19.70	N
ATOM	2798	C	GLN	A	424	-36.789	63.533	-9.839	1.00	19.16	C
ATOM	2799	O	GLN	A	424	-37.323	64.513	-10.369	1.00	18.97	O
ATOM	2800	N	LEU	A	425	-37.436	62.391	-9.588	1.00	19.25	N
ATOM	2801	CA	LEU	A	425	-38.868	62.267	-9.835	1.00	19.17	C
ATOM	2802	CB	LEU	A	425	-39.279	60.839	-10.177	1.00	19.02	C
ATOM	2803	CG	LEU	A	425	-38.640	60.246	-11.431	1.00	19.09	C
ATOM	2804	CD1	LEU	A	425	-39.379	58.968	-11.780	1.00	18.77	C
ATOM	2805	CD2	LEU	A	425	-38.625	61.226	-12.608	1.00	18.82	C
ATOM	2806	C	LEU	A	425	-39.550	62.736	-8.602	1.00	19.63	C
ATOM	2807	O	LEU	A	425	-39.794	61.974	-7.673	1.00	19.62	O
ATOM	2808	N	ARG	A	426	-39.836	64.024	-8.608	1.00	21.02	N
ATOM	2809	CA	ARG	A	426	-40.242	64.729	-7.426	1.00	21.98	C
ATOM	2810	CB	ARG	A	426	-39.008	65.237	-6.705	1.00	23.54	C
ATOM	2811	CG	ARG	A	426	-39.088	65.041	-5.213	1.00	26.75	C
ATOM	2812	CD	ARG	A	426	-38.358	66.136	-4.466	1.00	27.76	C
ATOM	2813	NE	ARG	A	426	-37.019	65.747	-4.065	1.00	29.29	N
ATOM	2814	CZ	ARG	A	426	-36.427	66.204	-2.967	1.00	30.88	C
ATOM	2815	NH1	ARG	A	426	-37.080	67.045	-2.172	1.00	29.69	N
ATOM	2816	NH2	ARG	A	426	-35.191	65.817	-2.659	1.00	31.83	N
ATOM	2817	C	ARG	A	426	-41.103	65.905	-7.847	1.00	22.56	C
ATOM	2818	O	ARG	A	426	-40.881	66.522	-8.886	1.00	22.54	O
ATOM	2819	N	GLU	A	427	-42.100	66.199	-7.033	1.00	23.87	N
ATOM	2820	CA	GLU	A	427	-42.963	67.341	-7.235	1.00	24.61	C
ATOM	2821	CB	GLU	A	427	-43.936	67.423	-6.067	1.00	26.92	C
ATOM	2822	CG	GLU	A	427	-45.256	68.071	-6.425	1.00	30.37	C
ATOM	2823	CD	GLU	A	427	-45.726	69.025	-5.355	1.00	33.22	C
ATOM	2824	OE1	GLU	A	427	-44.857	69.767	-4.828	1.00	35.81	O
ATOM	2825	OE2	GLU	A	427	-46.947	69.043	-5.058	1.00	32.53	O
ATOM	2826	C	GLU	A	427	-42.155	68.648	-7.335	1.00	23.32	C
ATOM	2827	O	GLU	A	427	-41.293	68.926	-6.507	1.00	21.60	O
ATOM	2828	N	GLY	A	428	-42.440	69.441	-8.359	1.00	22.49	N
ATOM	2829	CA	GLY	A	428	-41.772	70.721	-8.534	1.00	22.02	C
ATOM	2830	C	GLY	A	428	-40.488	70.661	-9.343	1.00	21.76	C
ATOM	2831	O	GLY	A	428	-40.058	71.678	-9.888	1.00	22.41	O
ATOM	2832	N	TYR	A	429	-39.861	69.484	-9.407	1.00	21.09	N
ATOM	2833	CA	TYR	A	429	-38.662	69.279	-10.229	1.00	20.65	C
ATOM	2834	CB	TYR	A	429	-37.921	68.019	-9.818	1.00	19.96	C
ATOM	2835	CG	TYR	A	429	-37.151	68.191	-8.549	1.00	19.67	C
ATOM	2836	CD1	TYR	A	429	-35.785	67.950	-8.517	1.00	19.21	C
ATOM	2837	CE1	TYR	A	429	-35.064	68.109	-7.355	1.00	19.32	C
ATOM	2838	CZ	TYR	A	429	-35.711	68.516	-6.208	1.00	19.68	C
ATOM	2839	OH	TYR	A	429	-34.989	68.682	-5.069	1.00	20.45	O
ATOM	2840	CE2	TYR	A	429	-37.067	68.777	-6.203	1.00	19.77	C
ATOM	2841	CD2	TYR	A	429	-37.784	68.609	-7.372	1.00	19.70	C
ATOM	2842	C	TYR	A	429	-39.026	69.187	-11.686	1.00	20.84	C
ATOM	2843	O	TYR	A	429	-40.170	68.868	-12.021	1.00	21.54	O

ATOM	2844	N	GLU A 430	-38.043	69.462	-12.536	1.00	21.18	N
ATOM	2845	CA	GLU A 430	-38.209	69.485	-13.988	1.00	21.97	C
ATOM	2846	CB	GLU A 430	-36.910	69.925	-14.672	1.00	22.84	C
ATOM	2847	CG	GLU A 430	-36.587	71.383	-14.479	1.00	24.44	C
ATOM	2848	CD	GLU A 430	-36.227	72.083	-15.781	1.00	26.71	C
ATOM	2849	OE1	GLU A 430	-35.306	71.636	-16.544	1.00	25.61	O
ATOM	2850	OE2	GLU A 430	-36.874	73.117	-16.020	1.00	27.49	O
ATOM	2851	C	GLU A 430	-38.618	68.139	-14.557	1.00	21.27	C
ATOM	2852	O	GLU A 430	-38.061	67.117	-14.188	1.00	22.79	O
ATOM	2853	N	ALA A 431	-39.555	68.149	-15.493	1.00	20.53	N
ATOM	2854	CA	ALA A 431	-40.042	66.921	-16.127	1.00	19.31	C
ATOM	2855	CB	ALA A 431	-41.355	67.200	-16.844	1.00	19.47	C
ATOM	2856	C	ALA A 431	-39.066	66.241	-17.080	1.00	18.13	C
ATOM	2857	O	ALA A 431	-39.345	66.111	-18.267	1.00	18.00	O
ATOM	2858	N	ASP A 432	-37.928	65.802	-16.569	1.00	17.59	N
ATOM	2859	CA	ASP A 432	-36.978	65.039	-17.382	1.00	17.89	C
ATOM	2860	CB	ASP A 432	-35.531	65.546	-17.200	1.00	18.24	C
ATOM	2861	CG	ASP A 432	-35.260	66.870	-17.914	1.00	19.11	C
ATOM	2862	OD1	ASP A 432	-36.176	67.457	-18.537	1.00	19.50	O
ATOM	2863	OD2	ASP A 432	-34.107	67.339	-17.847	1.00	19.62	O
ATOM	2864	C	ASP A 432	-37.087	63.567	-16.993	1.00	17.09	C
ATOM	2865	O	ASP A 432	-36.465	63.118	-16.030	1.00	17.23	O
ATOM	2866	N	VAL A 433	-37.873	62.815	-17.747	1.00	17.01	N
ATOM	2867	CA	VAL A 433	-38.303	61.492	-17.300	1.00	17.11	C
ATOM	2868	CB	VAL A 433	-39.802	61.506	-16.917	1.00	16.33	C
ATOM	2869	CG1	VAL A 433	-40.234	60.145	-16.425	1.00	16.06	C
ATOM	2870	CG2	VAL A 433	-40.103	62.556	-15.845	1.00	15.25	C
ATOM	2871	C	VAL A 433	-38.055	60.438	-18.368	1.00	17.94	C
ATOM	2872	O	VAL A 433	-38.304	60.690	-19.559	1.00	19.25	O
ATOM	2873	N	ILE A 434	-37.552	59.270	-17.966	1.00	17.82	N
ATOM	2874	CA	ILE A 434	-37.419	58.156	-18.925	1.00	18.48	C
ATOM	2875	CB	ILE A 434	-35.956	57.862	-19.348	1.00	18.54	C
ATOM	2876	CG1	ILE A 434	-35.128	57.379	-18.161	1.00	18.74	C
ATOM	2877	CD1	ILE A 434	-33.742	56.932	-18.553	1.00	19.40	C
ATOM	2878	CG2	ILE A 434	-35.323	59.075	-20.027	1.00	18.91	C
ATOM	2879	C	ILE A 434	-38.079	56.861	-18.465	1.00	18.46	C
ATOM	2880	O	ILE A 434	-38.224	56.596	-17.264	1.00	18.62	O
ATOM	2881	N	ALA A 435	-38.463	56.056	-19.445	1.00	18.66	N
ATOM	2882	CA	ALA A 435	-39.149	54.798	-19.199	1.00	18.44	C
ATOM	2883	CB	ALA A 435	-40.547	54.836	-19.788	1.00	17.19	C
ATOM	2884	C	ALA A 435	-38.350	53.653	-19.795	1.00	18.60	C
ATOM	2885	O	ALA A 435	-37.900	53.727	-20.947	1.00	18.30	O
ATOM	2886	N	LEU A 436	-38.199	52.595	-19.002	1.00	19.34	N
ATOM	2887	CA	LEU A 436	-37.484	51.400	-19.412	1.00	19.85	C
ATOM	2888	CB	LEU A 436	-36.306	51.161	-18.484	1.00	20.12	C
ATOM	2889	CG	LEU A 436	-35.045	52.014	-18.495	1.00	19.75	C
ATOM	2890	CD1	LEU A 436	-35.292	53.426	-18.018	1.00	20.02	C
ATOM	2891	CD2	LEU A 436	-34.060	51.350	-17.561	1.00	20.36	C
ATOM	2892	C	LEU A 436	-38.386	50.172	-19.375	1.00	21.15	C
ATOM	2893	O	LEU A 436	-39.365	50.108	-18.627	1.00	20.24	O
ATOM	2894	N	GLU A 437	-38.028	49.185	-20.185	1.00	23.58	N
ATOM	2895	CA	GLU A 437	-38.747	47.922	-20.261	1.00	25.44	C
ATOM	2896	CB	GLU A 437	-38.436	47.294	-21.598	1.00	27.82	C
ATOM	2897	CG	GLU A 437	-39.593	46.571	-22.256	1.00	31.51	C
ATOM	2898	CD	GLU A 437	-39.560	46.757	-23.766	1.00	33.01	C
ATOM	2899	OE1	GLU A 437	-38.478	47.121	-24.320	1.00	33.54	O
ATOM	2900	OE2	GLU A 437	-40.620	46.565	-24.390	1.00	32.82	O
ATOM	2901	C	GLU A 437	-38.276	46.968	-19.165	1.00	24.88	C
ATOM	2902	O	GLU A 437	-39.013	46.102	-18.718	1.00	23.29	O
ATOM	2903	N	GLU A 438	-37.034	47.158	-18.746	1.00	24.59	N
ATOM	2904	CA	GLU A 438	-36.322	46.227	-17.899	1.00	24.98	C
ATOM	2905	CB	GLU A 438	-35.055	45.801	-18.625	1.00	27.99	C
ATOM	2906	CG	GLU A 438	-35.265	44.858	-19.779	1.00	31.98	C
ATOM	2907	CD	GLU A 438	-34.890	43.472	-19.358	1.00	38.35	C
ATOM	2908	OE1	GLU A 438	-33.673	43.252	-19.109	1.00	41.29	O
ATOM	2909	OE2	GLU A 438	-35.809	42.620	-19.230	1.00	41.75	O
ATOM	2910	C	GLU A 438	-35.919	46.956	-16.629	1.00	23.17	C
ATOM	2911	O	GLU A 438	-35.674	48.164	-16.649	1.00	21.95	O
ATOM	2912	N	ASN A 439	-35.822	46.210	-15.537	1.00	21.48	N
ATOM	2913	CA	ASN A 439	-35.463	46.776	-14.242	1.00	20.21	C
ATOM	2914	CB	ASN A 439	-36.128	45.990	-13.112	1.00	19.85	C
ATOM	2915	CG	ASN A 439	-35.749	46.492	-11.727	1.00	19.14	C
ATOM	2916	OD1	ASN A 439	-35.947	45.787	-10.746	1.00	18.97	O
ATOM	2917	ND2	ASN A 439	-35.219	47.706	-11.638	1.00	18.97	N
ATOM	2918	C	ASN A 439	-33.950	46.836	-14.046	1.00	19.57	C
ATOM	2919	O	ASN A 439	-33.302	45.801	-13.820	1.00	19.51	O
ATOM	2920	N	PRO A 440	-33.386	48.053	-14.116	1.00	18.71	N

ATOM	2921	CA	PRO A 440	-31.949	48.237	-14.065	1.00	18.78	C
ATOM	2922	CB	PRO A 440	-31.778	49.716	-14.400	1.00	18.72	C
ATOM	2923	CG	PRO A 440	-33.037	50.342	-13.934	1.00	18.73	C
ATOM	2924	CD	PRO A 440	-34.087	49.337	-14.288	1.00	18.62	C
ATOM	2925	C	PRO A 440	-31.347	47.943	-12.706	1.00	19.29	C
ATOM	2926	O	PRO A 440	-30.134	47.839	-12.610	1.00	19.85	O
ATOM	2927	N	LEU A 441	-32.177	47.820	-11.673	1.00	19.68	N
ATOM	2928	CA	LEU A 441	-31.698	47.512	-10.331	1.00	21.03	C
ATOM	2929	CB	LEU A 441	-32.769	47.839	-9.278	1.00	20.56	C
ATOM	2930	CG	LEU A 441	-33.143	49.325	-9.173	1.00	20.41	C
ATOM	2931	CD1	LEU A 441	-34.336	49.555	-8.266	1.00	19.35	C
ATOM	2932	CD2	LEU A 441	-31.957	50.165	-8.721	1.00	20.10	C
ATOM	2933	C	LEU A 441	-31.258	46.057	-10.242	1.00	22.32	C
ATOM	2934	O	LEU A 441	-30.462	45.680	-9.363	1.00	22.72	O
ATOM	2935	N	GLU A 442	-31.772	45.261	-11.176	1.00	23.83	N
ATOM	2936	CA	GLU A 442	-31.444	43.849	-11.299	1.00	25.79	C
ATOM	2937	CB	GLU A 442	-32.676	43.070	-11.748	1.00	28.87	C
ATOM	2938	CG	GLU A 442	-33.726	43.029	-10.652	1.00	32.39	C
ATOM	2939	CD	GLU A 442	-34.714	41.906	-10.816	1.00	35.40	C
ATOM	2940	OE1	GLU A 442	-34.293	40.778	-11.146	1.00	39.94	O
ATOM	2941	OE2	GLU A 442	-35.918	42.143	-10.591	1.00	37.65	O
ATOM	2942	C	GLU A 442	-30.261	43.586	-12.231	1.00	25.31	C
ATOM	2943	O	GLU A 442	-29.488	42.661	-12.011	1.00	26.26	O
ATOM	2944	N	ASP A 443	-30.118	44.406	-13.262	1.00	25.11	N
ATOM	2945	CA	ASP A 443	-28.970	44.340	-14.160	1.00	24.36	C
ATOM	2946	CB	ASP A 443	-29.283	43.399	-15.323	1.00	24.63	C
ATOM	2947	CG	ASP A 443	-28.135	43.276	-16.317	1.00	26.21	C
ATOM	2948	OD1	ASP A 443	-26.968	43.592	-15.955	1.00	25.45	O
ATOM	2949	OD2	ASP A 443	-28.416	42.850	-17.470	1.00	26.53	O
ATOM	2950	C	ASP A 443	-28.599	45.754	-14.650	1.00	23.53	C
ATOM	2951	O	ASP A 443	-29.269	46.329	-15.519	1.00	21.97	O
ATOM	2952	N	ILE A 444	-27.536	46.316	-14.081	1.00	22.08	N
ATOM	2953	CA	ILE A 444	-27.173	47.701	-14.393	1.00	21.95	C
ATOM	2954	CB	ILE A 444	-26.085	48.248	-13.431	1.00	21.68	C
ATOM	2955	CG1	ILE A 444	-26.059	49.785	-13.428	1.00	20.92	C
ATOM	2956	CD1	ILE A 444	-27.209	50.455	-12.693	1.00	20.32	C
ATOM	2957	CG2	ILE A 444	-24.719	47.638	-13.738	1.00	21.89	C
ATOM	2958	C	ILE A 444	-26.763	47.917	-15.855	1.00	21.93	C
ATOM	2959	O	ILE A 444	-26.772	49.042	-16.334	1.00	20.86	O
ATOM	2960	N	LYS A 445	-26.400	46.830	-16.537	1.00	22.24	N
ATOM	2961	CA	LYS A 445	-26.005	46.864	-17.942	1.00	23.04	C
ATOM	2962	CB	LYS A 445	-25.393	45.529	-18.372	1.00	22.61	C
ATOM	2963	CG	LYS A 445	-24.041	45.209	-17.777	1.00	22.42	C
ATOM	2964	CD	LYS A 445	-23.632	43.820	-18.225	1.00	23.44	C
ATOM	2965	CE	LYS A 445	-22.464	43.296	-17.420	1.00	24.14	C
ATOM	2966	NZ	LYS A 445	-21.680	42.300	-18.201	1.00	25.15	N
ATOM	2967	C	LYS A 445	-27.200	47.128	-18.835	1.00	23.63	C
ATOM	2968	O	LYS A 445	-27.040	47.310	-20.041	1.00	24.95	O
ATOM	2969	N	VAL A 446	-28.396	47.106	-18.250	1.00	23.29	N
ATOM	2970	CA	VAL A 446	-29.635	47.309	-18.998	1.00	22.84	C
ATOM	2971	CB	VAL A 446	-30.839	47.268	-18.032	1.00	22.92	C
ATOM	2972	CG1	VAL A 446	-31.892	48.297	-18.379	1.00	23.27	C
ATOM	2973	CG2	VAL A 446	-31.425	45.864	-18.002	1.00	23.41	C
ATOM	2974	C	VAL A 446	-29.556	48.603	-19.819	1.00	22.23	C
ATOM	2975	O	VAL A 446	-29.989	48.668	-20.966	1.00	22.00	O
ATOM	2976	N	PHE A 447	-28.927	49.612	-19.242	1.00	21.95	N
ATOM	2977	CA	PHE A 447	-28.806	50.908	-19.882	1.00	21.77	C
ATOM	2978	CB	PHE A 447	-28.184	51.895	-18.897	1.00	20.11	C
ATOM	2979	CG	PHE A 447	-29.110	52.315	-17.805	1.00	19.56	C
ATOM	2980	CD1	PHE A 447	-28.817	52.024	-16.476	1.00	20.04	C
ATOM	2981	CE1	PHE A 447	-29.666	52.433	-15.457	1.00	19.76	C
ATOM	2982	CZ	PHE A 447	-30.829	53.122	-15.769	1.00	19.53	C
ATOM	2983	CE2	PHE A 447	-31.134	53.405	-17.092	1.00	18.88	C
ATOM	2984	CD2	PHE A 447	-30.280	53.001	-18.097	1.00	19.08	C
ATOM	2985	C	PHE A 447	-28.036	50.921	-21.212	1.00	22.52	C
ATOM	2986	O	PHE A 447	-28.083	51.907	-21.930	1.00	22.77	O
ATOM	2987	N	GLN A 448	-27.335	49.846	-21.546	1.00	23.58	N
ATOM	2988	CA	GLN A 448	-26.452	49.870	-22.712	1.00	25.90	C
ATOM	2989	CB	GLN A 448	-25.183	49.049	-22.455	1.00	24.09	C
ATOM	2990	CG	GLN A 448	-24.266	49.664	-21.399	1.00	23.54	C
ATOM	2991	CD	GLN A 448	-23.241	48.689	-20.856	1.00	23.17	C
ATOM	2992	OE1	GLN A 448	-22.702	47.880	-21.595	1.00	23.52	O
ATOM	2993	NE2	GLN A 448	-22.970	48.760	-19.560	1.00	22.69	N
ATOM	2994	C	GLN A 448	-27.167	49.439	-23.996	1.00	29.56	C
ATOM	2995	O	GLN A 448	-26.576	49.413	-25.080	1.00	31.00	O
ATOM	2996	N	GLU A 449	-28.439	49.078	-23.859	1.00	32.91	N
ATOM	2997	CA	GLU A 449	-29.288	48.813	-25.001	1.00	34.52	C

ATOM	2998	CB	GLU	A	449	-29.959	47.435	-24.869	1.00	36.00	C
ATOM	2999	CG	GLU	A	449	-30.929	47.061	-25.993	1.00	41.43	C
ATOM	3000	CD	GLU	A	449	-30.417	47.395	-27.399	1.00	43.93	C
ATOM	3001	OE1	GLU	A	449	-29.692	46.559	-27.979	1.00	45.18	O
ATOM	3002	OE2	GLU	A	449	-30.750	48.483	-27.935	1.00	42.81	O
ATOM	3003	C	GLU	A	449	-30.290	49.973	-25.076	1.00	34.29	C
ATOM	3004	O	GLU	A	449	-31.222	50.035	-24.274	1.00	34.25	O
ATOM	3005	N	PRO	A	450	-30.070	50.925	-26.010	1.00	35.17	N
ATOM	3006	CA	PRO	A	450	-31.001	52.059	-26.216	1.00	34.48	C
ATOM	3007	CB	PRO	A	450	-30.382	52.846	-27.391	1.00	35.95	C
ATOM	3008	CG	PRO	A	450	-29.298	51.976	-27.948	1.00	36.08	C
ATOM	3009	CD	PRO	A	450	-28.869	51.038	-26.860	1.00	35.87	C
ATOM	3010	C	PRO	A	450	-32.441	51.626	-26.544	1.00	33.31	C
ATOM	3011	O	PRO	A	450	-33.386	52.376	-26.266	1.00	31.31	O
ATOM	3012	N	LYS	A	451	-32.596	50.424	-27.108	1.00	32.08	N
ATOM	3013	CA	LYS	A	451	-33.911	49.815	-27.305	1.00	30.47	C
ATOM	3014	CB	LYS	A	451	-33.815	48.546	-28.161	1.00	33.87	C
ATOM	3015	CG	LYS	A	451	-33.719	48.823	-29.667	1.00	38.53	C
ATOM	3016	CD	LYS	A	451	-34.770	48.019	-30.450	1.00	43.33	C
ATOM	3017	CE	LYS	A	451	-35.493	48.840	-31.533	1.00	41.69	C
ATOM	3018	NZ	LYS	A	451	-36.971	48.598	-31.523	1.00	38.62	N
ATOM	3019	C	LYS	A	451	-34.662	49.545	-25.996	1.00	27.77	C
ATOM	3020	O	LYS	A	451	-35.885	49.512	-25.986	1.00	28.15	O
ATOM	3021	N	ALA	A	452	-33.936	49.375	-24.894	1.00	25.30	N
ATOM	3022	CA	ALA	A	452	-34.557	49.219	-23.575	1.00	23.76	C
ATOM	3023	CB	ALA	A	452	-33.583	48.587	-22.587	1.00	23.40	C
ATOM	3024	C	ALA	A	452	-35.142	50.523	-22.999	1.00	22.98	C
ATOM	3025	O	ALA	A	452	-35.934	50.472	-22.050	1.00	23.12	O
ATOM	3026	N	VAL	A	453	-34.740	51.678	-23.543	1.00	21.03	N
ATOM	3027	CA	VAL	A	453	-35.353	52.954	-23.168	1.00	19.10	C
ATOM	3028	CB	VAL	A	453	-34.349	54.122	-23.190	1.00	19.88	C
ATOM	3029	CG1	VAL	A	453	-35.018	55.412	-22.717	1.00	19.46	C
ATOM	3030	CG2	VAL	A	453	-33.112	53.810	-22.344	1.00	19.89	C
ATOM	3031	C	VAL	A	453	-36.508	53.242	-24.124	1.00	18.41	C
ATOM	3032	O	VAL	A	453	-36.291	53.540	-25.300	1.00	18.36	O
ATOM	3033	N	THR	A	454	-37.738	53.160	-23.624	1.00	17.28	N
ATOM	3034	CA	THR	A	454	-38.918	53.228	-24.494	1.00	16.18	C
ATOM	3035	CB	THR	A	454	-40.033	52.308	-23.977	1.00	15.93	C
ATOM	3036	OG1	THR	A	454	-40.311	52.637	-22.605	1.00	15.88	O
ATOM	3037	CG2	THR	A	454	-39.614	50.857	-24.071	1.00	15.05	C
ATOM	3038	C	THR	A	454	-39.498	54.624	-24.614	1.00	15.64	C
ATOM	3039	O	THR	A	454	-40.016	54.965	-25.654	1.00	15.81	O
ATOM	3040	N	HIS	A	455	-39.460	55.402	-23.531	1.00	15.47	N
ATOM	3041	CA	HIS	A	455	-39.994	56.782	-23.520	1.00	15.39	C
ATOM	3042	CB	HIS	A	455	-41.281	56.918	-22.693	1.00	14.50	C
ATOM	3043	CG	HIS	A	455	-42.397	55.968	-23.080	1.00	14.07	C
ATOM	3044	ND1	HIS	A	455	-42.292	54.616	-22.965	1.00	13.83	N
ATOM	3045	CE1	HIS	A	455	-43.445	54.039	-23.362	1.00	13.47	C
ATOM	3046	NE2	HIS	A	455	-44.303	55.015	-23.707	1.00	13.92	N
ATOM	3047	CD2	HIS	A	455	-43.688	56.220	-23.539	1.00	13.96	C
ATOM	3048	C	HIS	A	455	-38.976	57.747	-22.958	1.00	16.08	C
ATOM	3049	O	HIS	A	455	-38.329	57.455	-21.924	1.00	16.21	O
ATOM	3050	N	VAL	A	456	-38.822	58.895	-23.636	1.00	16.14	N
ATOM	3051	CA	VAL	A	456	-38.000	60.003	-23.148	1.00	16.10	C
ATOM	3052	CB	VAL	A	456	-36.694	60.164	-23.956	1.00	16.18	C
ATOM	3053	CG1	VAL	A	456	-35.847	61.335	-23.432	1.00	15.81	C
ATOM	3054	CG2	VAL	A	456	-35.897	58.868	-23.945	1.00	16.48	C
ATOM	3055	C	VAL	A	456	-38.764	61.320	-23.155	1.00	16.33	C
ATOM	3056	O	VAL	A	456	-39.228	61.782	-24.196	1.00	16.44	O
ATOM	3057	N	TRP	A	457	-38.896	61.912	-21.973	1.00	17.27	N
ATOM	3058	CA	TRP	A	457	-39.413	63.274	-21.825	1.00	17.62	C
ATOM	3059	CB	TRP	A	457	-40.448	63.318	-20.727	1.00	17.22	C
ATOM	3060	CG	TRP	A	457	-41.801	62.726	-21.051	1.00	17.34	C
ATOM	3061	CD1	TRP	A	457	-42.922	63.387	-21.553	1.00	17.08	C
ATOM	3062	NE1	TRP	A	457	-43.982	62.524	-21.678	1.00	17.05	N
ATOM	3063	CE2	TRP	A	457	-43.644	61.281	-21.263	1.00	17.22	C
ATOM	3064	CD2	TRP	A	457	-42.244	61.338	-20.833	1.00	17.08	C
ATOM	3065	CE3	TRP	A	457	-41.636	60.179	-20.355	1.00	17.03	C
ATOM	3066	CZ3	TRP	A	457	-42.394	58.997	-20.299	1.00	16.95	C
ATOM	3067	CH2	TRP	A	457	-43.738	58.962	-20.718	1.00	16.84	C
ATOM	3068	CZ2	TRP	A	457	-44.389	60.100	-21.204	1.00	17.23	C
ATOM	3069	C	TRP	A	457	-38.301	64.206	-21.433	1.00	18.46	C
ATOM	3070	O	TRP	A	457	-37.658	64.004	-20.395	1.00	19.56	O
ATOM	3071	N	LYS	A	458	-38.045	65.232	-22.241	1.00	18.66	N
ATOM	3072	CA	LYS	A	458	-37.191	66.330	-21.804	1.00	18.22	C
ATOM	3073	CB	LYS	A	458	-36.091	66.609	-22.811	1.00	18.38	C
ATOM	3074	CG	LYS	A	458	-35.108	67.667	-22.329	1.00	19.16	C

ATOM	3075	CD	LYS	A	458	-34.097	68.066	-23.402	1.00	18.97	C
ATOM	3076	CE	LYS	A	458	-34.546	69.242	-24.244	1.00	18.71	C
ATOM	3077	NZ	LYS	A	458	-33.367	69.735	-24.995	1.00	18.78	N
ATOM	3078	C	LYS	A	458	-38.062	67.560	-21.629	1.00	18.66	C
ATOM	3079	O	LYS	A	458	-38.737	67.980	-22.570	1.00	18.98	O
ATOM	3080	N	GLY	A	459	-38.075	68.120	-20.421	1.00	18.32	N
ATOM	3081	CA	GLY	A	459	-38.834	69.324	-20.155	1.00	18.02	C
ATOM	3082	C	GLY	A	459	-40.309	69.113	-20.406	1.00	19.17	C
ATOM	3083	O	GLY	A	459	-41.034	70.062	-20.731	1.00	20.13	O
ATOM	3084	N	GLY	A	460	-40.765	67.869	-20.266	1.00	19.13	N
ATOM	3085	CA	GLY	A	460	-42.197	67.576	-20.340	1.00	19.51	C
ATOM	3086	C	GLY	A	460	-42.654	67.256	-21.742	1.00	20.61	C
ATOM	3087	O	GLY	A	460	-43.836	67.007	-21.974	1.00	20.67	O
ATOM	3088	N	LYS	A	461	-41.709	67.256	-22.683	1.00	20.85	N
ATOM	3089	CA	LYS	A	461	-42.010	66.986	-24.073	1.00	20.43	C
ATOM	3090	CB	LYS	A	461	-41.433	68.113	-24.930	1.00	21.34	C
ATOM	3091	CG	LYS	A	461	-41.653	67.971	-26.422	1.00	23.68	C
ATOM	3092	CD	LYS	A	461	-41.131	69.199	-27.139	1.00	26.04	C
ATOM	3093	CE	LYS	A	461	-41.473	69.155	-28.621	1.00	28.80	C
ATOM	3094	NZ	LYS	A	461	-40.676	70.150	-29.397	1.00	28.93	N
ATOM	3095	C	LYS	A	461	-41.466	65.608	-24.461	1.00	19.82	C
ATOM	3096	O	LYS	A	461	-40.362	65.245	-24.065	1.00	19.40	O
ATOM	3097	N	LEU	A	462	-42.255	64.830	-25.204	1.00	19.91	N
ATOM	3098	CA	LEU	A	462	-41.805	63.513	-25.685	1.00	20.16	C
ATOM	3099	CB	LEU	A	462	-42.978	62.593	-26.031	1.00	20.16	C
ATOM	3100	CG	LEU	A	462	-43.536	61.714	-24.910	1.00	20.55	C
ATOM	3101	CD1	LEU	A	462	-44.838	61.068	-25.353	1.00	19.48	C
ATOM	3102	CD2	LEU	A	462	-42.532	60.666	-24.411	1.00	19.82	C
ATOM	3103	C	LEU	A	462	-40.890	63.604	-26.890	1.00	19.78	C
ATOM	3104	O	LEU	A	462	-41.286	64.118	-27.934	1.00	20.13	O
ATOM	3105	N	PHE	A	463	-39.674	63.086	-26.723	1.00	19.69	N
ATOM	3106	CA	PHE	A	463	-38.679	63.013	-27.791	1.00	19.33	C
ATOM	3107	CB	PHE	A	463	-37.359	63.644	-27.348	1.00	19.03	C
ATOM	3108	CG	PHE	A	463	-37.410	65.125	-27.311	1.00	18.43	C
ATOM	3109	CD1	PHE	A	463	-37.201	65.864	-28.480	1.00	18.28	C
ATOM	3110	CE1	PHE	A	463	-37.281	67.252	-28.454	1.00	18.26	C
ATOM	3111	CZ	PHE	A	463	-37.587	67.908	-27.255	1.00	18.65	C
ATOM	3112	CE2	PHE	A	463	-37.803	67.173	-26.083	1.00	18.13	C
ATOM	3113	CD2	PHE	A	463	-37.728	65.788	-26.123	1.00	17.94	C
ATOM	3114	C	PHE	A	463	-38.451	61.594	-28.281	1.00	19.04	C
ATOM	3115	O	PHE	A	463	-37.838	61.390	-29.335	1.00	18.80	O
ATOM	3116	N	LYS	A	464	-38.934	60.621	-27.508	1.00	18.17	N
ATOM	3117	CA	LYS	A	464	-38.901	59.234	-27.928	1.00	17.61	C
ATOM	3118	CB	LYS	A	464	-37.582	58.580	-27.526	1.00	17.44	C
ATOM	3119	CG	LYS	A	464	-37.489	57.124	-27.922	1.00	17.44	C
ATOM	3120	CD	LYS	A	464	-36.210	56.502	-27.423	1.00	17.69	C
ATOM	3121	CE	LYS	A	464	-36.013	55.136	-28.039	1.00	17.52	C
ATOM	3122	NZ	LYS	A	464	-34.842	54.512	-27.385	1.00	18.26	N
ATOM	3123	C	LYS	A	464	-40.042	58.512	-27.254	1.00	18.40	C
ATOM	3124	O	LYS	A	464	-40.282	58.718	-26.045	1.00	18.21	O
ATOM	3125	N	GLY	A	465	-40.729	57.666	-28.030	1.00	18.14	N
ATOM	3126	CA	GLY	A	465	-41.852	56.871	-27.544	1.00	18.95	C
ATOM	3127	C	GLY	A	465	-42.694	56.250	-28.652	1.00	19.82	C
ATOM	3128	O	GLY	A	465	-42.464	56.491	-29.832	1.00	19.51	O
ATOM	3129	N	PRO	A	466	-43.685	55.439	-28.275	1.00	20.96	N
ATOM	3130	CA	PRO	A	466	-44.556	54.840	-29.285	1.00	21.44	C
ATOM	3131	CB	PRO	A	466	-45.650	54.166	-28.446	1.00	20.99	C
ATOM	3132	CG	PRO	A	466	-44.997	53.862	-27.121	1.00	20.36	C
ATOM	3133	CD	PRO	A	466	-43.960	54.928	-26.910	1.00	20.70	C
ATOM	3134	C	PRO	A	466	-45.160	55.880	-30.246	1.00	22.44	C
ATOM	3135	O	PRO	A	466	-45.790	56.846	-29.801	1.00	21.74	O
ATOM	3136	N	GLY	A	467	-44.942	55.678	-31.550	1.00	22.57	N
ATOM	3137	CA	GLY	A	467	-45.531	56.530	-32.576	1.00	22.91	C
ATOM	3138	C	GLY	A	467	-44.943	57.922	-32.693	1.00	24.10	C
ATOM	3139	O	GLY	A	467	-45.432	58.735	-33.465	1.00	25.07	O
ATOM	3140	N	ILE	A	468	-43.892	58.201	-31.925	1.00	24.06	N
ATOM	3141	CA	ILE	A	468	-43.214	59.491	-31.971	1.00	22.85	C
ATOM	3142	CB	ILE	A	468	-42.778	59.919	-30.577	1.00	22.64	C
ATOM	3143	CG1	ILE	A	468	-44.023	60.252	-29.757	1.00	23.05	C
ATOM	3144	CD1	ILE	A	468	-43.829	59.996	-28.284	1.00	23.95	C
ATOM	3145	CG2	ILE	A	468	-41.864	61.130	-30.663	1.00	22.31	C
ATOM	3146	C	ILE	A	468	-42.014	59.493	-32.918	1.00	22.35	C
ATOM	3147	O	ILE	A	468	-41.109	58.656	-32.812	1.00	21.71	O
ATOM	3148	N	GLY	A	469	-42.021	60.452	-33.840	1.00	21.30	N
ATOM	3149	CA	GLY	A	469	-41.007	60.546	-34.876	1.00	20.22	C
ATOM	3150	C	GLY	A	469	-39.595	60.892	-34.418	1.00	19.54	C
ATOM	3151	O	GLY	A	469	-39.360	61.242	-33.253	1.00	19.38	O

ATOM	3152	N	PRO A 470	-38.645	60.834	-35.356	1.00	18.56	N
ATOM	3153	CA	PRO A 470	-37.233	61.014	-35.096	1.00	18.58	C
ATOM	3154	CB	PRO A 470	-36.619	61.033	-36.501	1.00	19.00	C
ATOM	3155	CG	PRO A 470	-37.585	60.291	-37.342	1.00	19.26	C
ATOM	3156	CD	PRO A 470	-38.920	60.678	-36.791	1.00	18.88	C
ATOM	3157	C	PRO A 470	-36.924	62.321	-34.392	1.00	18.25	C
ATOM	3158	O	PRO A 470	-35.981	62.375	-33.627	1.00	18.47	O
ATOM	3159	N	TRP A 471	-37.698	63.368	-34.654	1.00	17.98	N
ATOM	3160	CA	TRP A 471	-37.404	64.673	-34.066	1.00	18.10	C
ATOM	3161	CB	TRP A 471	-37.365	65.747	-35.156	1.00	16.79	C
ATOM	3162	CG	TRP A 471	-36.333	65.404	-36.196	1.00	15.64	C
ATOM	3163	CD1	TRP A 471	-36.545	64.858	-37.454	1.00	15.33	C
ATOM	3164	NE1	TRP A 471	-35.356	64.626	-38.093	1.00	14.98	N
ATOM	3165	CE2	TRP A 471	-34.314	64.986	-37.312	1.00	15.22	C
ATOM	3166	CD2	TRP A 471	-34.871	65.480	-36.056	1.00	15.25	C
ATOM	3167	CE3	TRP A 471	-34.002	65.917	-35.061	1.00	14.67	C
ATOM	3168	CZ3	TRP A 471	-32.631	65.859	-35.300	1.00	14.28	C
ATOM	3169	CH2	TRP A 471	-32.115	65.384	-36.511	1.00	14.43	C
ATOM	3170	CZ2	TRP A 471	-32.940	64.950	-37.543	1.00	14.98	C
ATOM	3171	C	TRP A 471	-38.296	65.059	-32.906	1.00	19.22	C
ATOM	3172	O	TRP A 471	-38.276	66.204	-32.478	1.00	20.12	O
ATOM	3173	N	GLY A 472	-39.061	64.108	-32.371	1.00	19.73	N
ATOM	3174	CA	GLY A 472	-39.866	64.355	-31.179	1.00	21.71	C
ATOM	3175	C	GLY A 472	-41.279	64.741	-31.559	1.00	23.22	C
ATOM	3176	O	GLY A 472	-41.563	64.968	-32.739	1.00	22.16	O
ATOM	3177	N	GLU A 473	-42.164	64.832	-30.569	1.00	25.09	N
ATOM	3178	CA	GLU A 473	-43.588	65.055	-30.867	1.00	28.31	C
ATOM	3179	CB	GLU A 473	-44.490	64.848	-29.646	1.00	29.86	C
ATOM	3180	CG	GLU A 473	-44.379	65.921	-28.577	1.00	31.63	C
ATOM	3181	CD	GLU A 473	-45.120	65.541	-27.313	1.00	33.39	C
ATOM	3182	OE1	GLU A 473	-46.275	65.044	-27.415	1.00	32.86	O
ATOM	3183	OE2	GLU A 473	-44.533	65.730	-26.221	1.00	32.23	O
ATOM	3184	C	GLU A 473	-43.834	66.419	-31.485	1.00	28.78	C
ATOM	3185	O	GLU A 473	-43.126	67.398	-31.172	1.00	28.80	O
ATOM	3186	N	ASP A 474	-44.829	66.449	-32.376	1.00	28.72	N
ATOM	3187	CA	ASP A 474	-45.229	67.644	-33.103	1.00	28.83	C
ATOM	3188	CB	ASP A 474	-45.911	68.650	-32.159	1.00	29.74	C
ATOM	3189	CG	ASP A 474	-47.092	68.055	-31.424	1.00	30.13	C
ATOM	3190	OD1	ASP A 474	-47.924	67.363	-32.062	1.00	30.20	O
ATOM	3191	OD2	ASP A 474	-47.186	68.290	-30.204	1.00	30.45	O
ATOM	3192	C	ASP A 474	-44.041	68.308	-33.766	1.00	28.71	C
ATOM	3193	O	ASP A 474	-44.025	69.526	-33.900	1.00	30.73	O
ATOM	3194	N	ALA A 475	-43.036	67.518	-34.144	1.00	28.11	N
ATOM	3195	CA	ALA A 475	-41.872	68.030	-34.852	1.00	26.55	C
ATOM	3196	CB	ALA A 475	-40.845	66.937	-35.030	1.00	24.82	C
ATOM	3197	C	ALA A 475	-42.314	68.569	-36.208	1.00	27.46	C
ATOM	3198	O	ALA A 475	-43.092	67.929	-36.904	1.00	26.63	O
ATOM	3199	N	ARG A 476	-41.854	69.769	-36.548	1.00	29.30	N
ATOM	3200	CA	ARG A 476	-42.083	70.357	-37.861	1.00	30.46	C
ATOM	3201	CB	ARG A 476	-42.816	71.685	-37.732	1.00	35.30	C
ATOM	3202	CG	ARG A 476	-44.283	71.635	-37.318	1.00	42.04	C
ATOM	3203	CD	ARG A 476	-44.849	73.053	-37.200	1.00	49.57	C
ATOM	3204	NE	ARG A 476	-44.794	73.800	-38.475	1.00	59.41	N
ATOM	3205	CZ	ARG A 476	-43.857	74.695	-38.826	1.00	60.23	C
ATOM	3206	NH1	ARG A 476	-42.852	75.005	-38.003	1.00	59.83	N
ATOM	3207	NH2	ARG A 476	-43.926	75.291	-40.016	1.00	58.16	N
ATOM	3208	C	ARG A 476	-40.728	70.631	-38.489	1.00	28.48	C
ATOM	3209	O	ARG A 476	-39.754	70.884	-37.784	1.00	28.50	O
ATOM	3210	N	ASN A 477	-40.657	70.569	-39.811	1.00	26.31	N
ATOM	3211	CA	ASN A 477	-39.431	70.915	-40.512	1.00	24.62	C
ATOM	3212	CB	ASN A 477	-39.532	70.524	-41.991	1.00	23.25	C
ATOM	3213	CG	ASN A 477	-38.400	71.097	-42.839	1.00	23.51	C
ATOM	3214	OD1	ASN A 477	-37.382	71.591	-42.324	1.00	23.12	O
ATOM	3215	ND2	ASN A 477	-38.563	71.019	-44.156	1.00	23.19	N
ATOM	3216	C	ASN A 477	-39.171	72.411	-40.362	1.00	24.90	C
ATOM	3217	O	ASN A 477	-39.846	73.215	-41.021	1.00	24.94	O
ATOM	3218	N	PRO A 478	-38.182	72.796	-39.521	1.00	24.24	N
ATOM	3219	CA	PRO A 478	-37.962	74.212	-39.211	1.00	23.91	C
ATOM	3220	CB	PRO A 478	-36.894	74.167	-38.125	1.00	23.47	C
ATOM	3221	CG	PRO A 478	-36.120	72.936	-38.438	1.00	23.56	C
ATOM	3222	CD	PRO A 478	-37.151	71.943	-38.901	1.00	23.82	C
ATOM	3223	C	PRO A 478	-37.456	75.052	-40.385	1.00	24.32	C
ATOM	3224	O	PRO A 478	-37.280	76.249	-40.231	1.00	24.82	O
ATOM	3225	N	PHE A 479	-37.232	74.450	-41.544	1.00	24.70	N
ATOM	3226	CA	PHE A 479	-36.716	75.207	-42.682	1.00	26.14	C
ATOM	3227	CB	PHE A 479	-35.544	74.460	-43.331	1.00	23.69	C
ATOM	3228	CG	PHE A 479	-34.401	74.236	-42.386	1.00	22.26	C

ES 2 664 178 T3

ATOM	3229	CD1	PHE	A	479	-33.566	75.300	-42.013	1.00	21.48	C
ATOM	3230	CE1	PHE	A	479	-32.519	75.103	-41.124	1.00	20.91	C
ATOM	3231	CZ	PHE	A	479	-32.306	73.836	-40.589	1.00	20.81	C
ATOM	3232	CE2	PHE	A	479	-33.136	72.777	-40.942	1.00	20.21	C
ATOM	3233	CD2	PHE	A	479	-34.178	72.981	-41.829	1.00	21.12	C
ATOM	3234	C	PHE	A	479	-37.771	75.651	-43.697	1.00	29.86	C
ATOM	3235	O	PHE	A	479	-37.439	76.237	-44.726	1.00	29.37	O
ATOM	3236	N	LEU	A	480	-39.038	75.355	-43.400	1.00	37.76	N
ATOM	3237	CA	LEU	A	480	-40.188	75.906	-44.145	1.00	43.79	C
ATOM	3238	CB	LEU	A	480	-41.154	74.802	-44.562	1.00	40.84	C
ATOM	3239	CG	LEU	A	480	-40.561	73.434	-44.879	1.00	42.11	C
ATOM	3240	CD1	LEU	A	480	-41.541	72.347	-44.458	1.00	41.30	C
ATOM	3241	CD2	LEU	A	480	-40.177	73.298	-46.350	1.00	40.48	C
ATOM	3242	C	LEU	A	480	-40.932	76.917	-43.267	1.00	51.30	C
ATOM	3243	O	LEU	A	480	-41.863	77.612	-43.719	1.00	56.65	O
ATOM	3244	OXT	LEU	A	480	-40.618	77.044	-42.068	1.00	54.04	O

FIG. 23

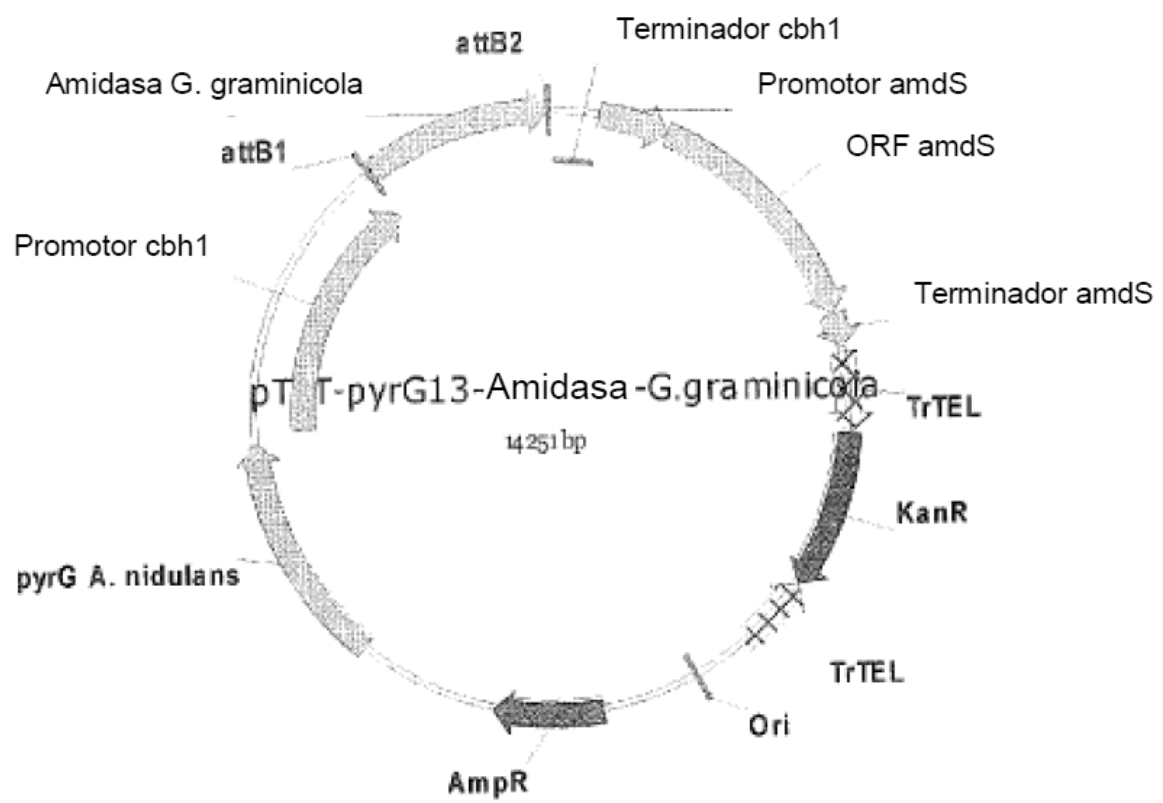


FIG. 24

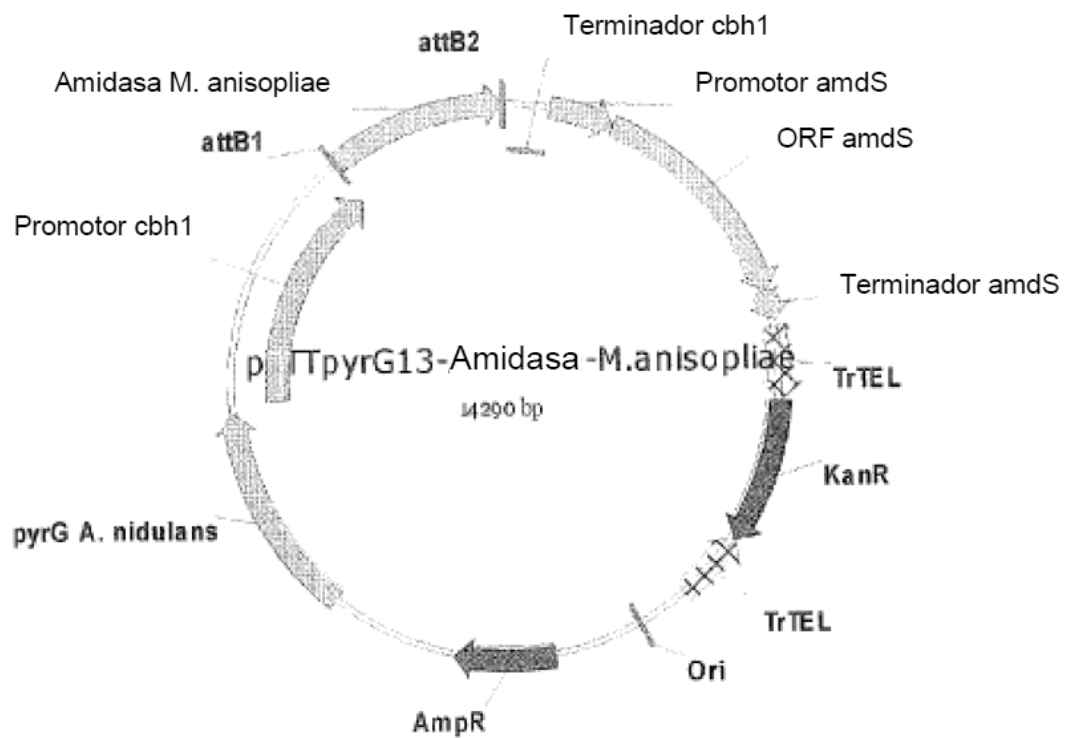


FIG. 25

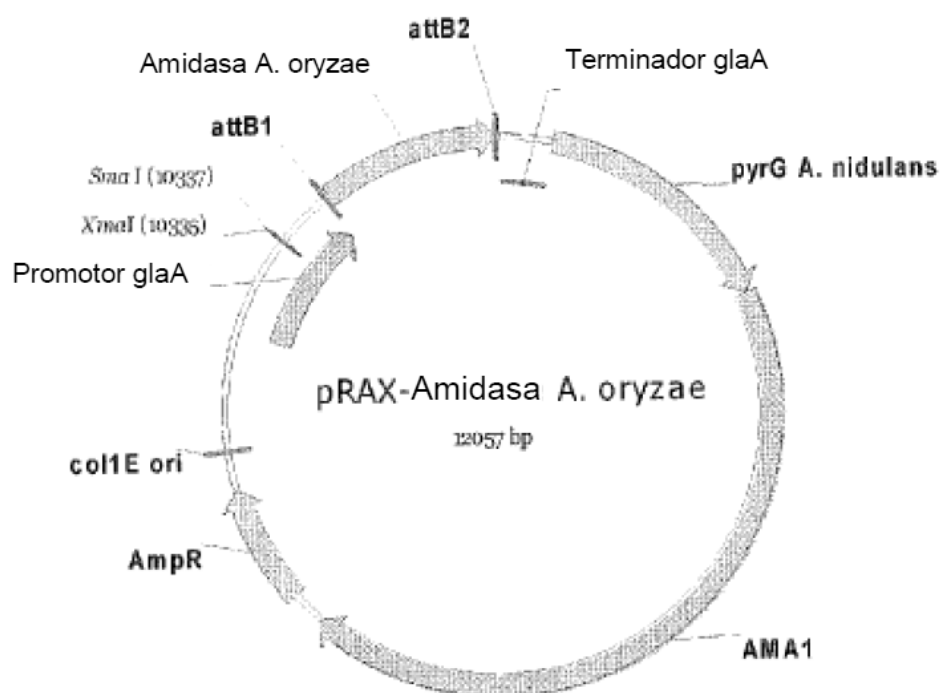


FIG. 26

SEQ01	MYRLASHPHVSPPSPLGTYCRPNPVSILNLO	1	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130
SEQ13	MGSEFRPNVADGPEPESP	1	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130
SEQ14	HTRRVIPHSESRESYDDAHHVSQRIYSTGFGIAHRTGUPQSDDDHREYTKYVYTYLVAHLSLIPGDEPLKQALVISQKVIAMVQ	1	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130
SEQ5	HHRLT--DST--FYRINDHLLIPGRGDPHGRGAVHCKSTILYSG--PQHEVPEV--QDAVTHVPVVPVGRNDCHHFLGATAA--T	1	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130
SEQ6	HHRLT--DDR--LYKVDHLLIPGKGDPIPHGAVHCKSTIRYAG--PRSEVTEF--QRTTHVPVVPVGRNDCHHFLGATAA--T	1	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130
SEQ7	HHRLT--DDR--LYKVDHLLIPGKGDPIPHGAVHCKSTIRYAG--PRSEVTEF--QRTTHVPVVPVGRNDCHHFLGATAA--T	1	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130
SEQ8	HHRLT--DDR--LYKVDHLLIPGKGDPIPHGAVHCKSTIRYAG--PRSEVTEF--QRTTHVPVVPVGRNDCHHFLGATAA--T	1	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130
SEQ9	HHRLT--DDR--LYKVDHLLIPGKGDPIPHGAVHCKSTIRYAG--PRSEVTEF--QRTTHVPVVPVGRNDCHHFLGATAA--T	1	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130
SEQ10	HHRLT--DDR--LYKVDHLLIPGKGDPIPHGAVHCKSTIRYAG--PRSEVTEF--QRTTHVPVVPVGRNDCHHFLGATAA--T	1	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130
Consenso	HHRLT--DDR--LYKVDHLLIPGKGDPIPHGAVHCKSTIRYAG--PRSEVTEF--QRTTHVPVVPVGRNDCHHFLGATAA--T	1	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130
SEQ01	MYRLASHPHVSPPSPLGTYCRPNPVSILNLO	131	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	250	260
SEQ13	MGSEFRPNVADGPEPESP	131	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	250	260
SEQ14	HTRRVIPHSESRESYDDAHHVSQRIYSTGFGIAHRTGUPQSDDDHREYTKYVYTYLVAHLSLIPGDEPLKQALVISQKVIAMVQ	131	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	250	260
SEQ5	HHRLT--DST--FYRINDHLLIPGRGDPHGRGAVHCKSTILYSG--PQHEVPEV--QDAVTHVPVVPVGRNDCHHFLGATAA--T	131	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	250	260
SEQ6	HHRLT--DDR--LYKVDHLLIPGKGDPIPHGAVHCKSTIRYAG--PRSEVTEF--QRTTHVPVVPVGRNDCHHFLGATAA--T	131	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	250	260
SEQ7	HHRLT--DDR--LYKVDHLLIPGKGDPIPHGAVHCKSTIRYAG--PRSEVTEF--QRTTHVPVVPVGRNDCHHFLGATAA--T	131	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	250	260
SEQ8	HHRLT--DDR--LYKVDHLLIPGKGDPIPHGAVHCKSTIRYAG--PRSEVTEF--QRTTHVPVVPVGRNDCHHFLGATAA--T	131	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	250	260
SEQ9	HHRLT--DDR--LYKVDHLLIPGKGDPIPHGAVHCKSTIRYAG--PRSEVTEF--QRTTHVPVVPVGRNDCHHFLGATAA--T	131	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	250	260
SEQ10	HHRLT--DDR--LYKVDHLLIPGKGDPIPHGAVHCKSTIRYAG--PRSEVTEF--QRTTHVPVVPVGRNDCHHFLGATAA--T	131	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	250	260
Consenso	HHRLT--DDR--LYKVDHLLIPGKGDPIPHGAVHCKSTIRYAG--PRSEVTEF--QRTTHVPVVPVGRNDCHHFLGATAA--T	131	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	250	260
SEQ01	MYRLASHPHVSPPSPLGTYCRPNPVSILNLO	261	270	280	290	300	310	320	330	340	350	360	370	380	390
SEQ13	MGSEFRPNVADGPEPESP	261	270	280	290	300	310	320	330	340	350	360	370	380	390
SEQ14	HTRRVIPHSESRESYDDAHHVSQRIYSTGFGIAHRTGUPQSDDDHREYTKYVYTYLVAHLSLIPGDEPLKQALVISQKVIAMVQ	261	270	280	290	300	310	320	330	340	350	360	370	380	390
SEQ5	HHRLT--DST--FYRINDHLLIPGRGDPHGRGAVHCKSTILYSG--PQHEVPEV--QDAVTHVPVVPVGRNDCHHFLGATAA--T	261	270	280	290	300	310	320	330	340	350	360	370	380	390
SEQ6	HHRLT--DDR--LYKVDHLLIPGKGDPIPHGAVHCKSTIRYAG--PRSEVTEF--QRTTHVPVVPVGRNDCHHFLGATAA--T	261	270	280	290	300	310	320	330	340	350	360	370	380	390
SEQ7	HHRLT--DDR--LYKVDHLLIPGKGDPIPHGAVHCKSTIRYAG--PRSEVTEF--QRTTHVPVVPVGRNDCHHFLGATAA--T	261	270	280	290	300	310	320	330	340	350	360	370	380	390
SEQ8	HHRLT--DDR--LYKVDHLLIPGKGDPIPHGAVHCKSTIRYAG--PRSEVTEF--QRTTHVPVVPVGRNDCHHFLGATAA--T	261	270	280	290	300	310	320	330	340	350	360	370	380	390
SEQ9	HHRLT--DDR--LYKVDHLLIPGKGDPIPHGAVHCKSTIRYAG--PRSEVTEF--QRTTHVPVVPVGRNDCHHFLGATAA--T	261	270	280	290	300	310	320	330	340	350	360	370	380	390
SEQ10	HHRLT--DDR--LYKVDHLLIPGKGDPIPHGAVHCKSTIRYAG--PRSEVTEF--QRTTHVPVVPVGRNDCHHFLGATAA--T	261	270	280	290	300	310	320	330	340	350	360	370	380	390
Consenso	HHRLT--DDR--LYKVDHLLIPGKGDPIPHGAVHCKSTIRYAG--PRSEVTEF--QRTTHVPVVPVGRNDCHHFLGATAA--T	261	270	280	290	300	310	320	330	340	350	360	370	380	390
SEQ01	MYRLASHPHVSPPSPLGTYCRPNPVSILNLO	391	400	410	420	430	440	450	460	470	480	490	500	510	517
SEQ13	MGSEFRPNVADGPEPESP	391	400	410	420	430	440	450	460	470	480	490	500	510	517
SEQ14	HTRRVIPHSESRESYDDAHHVSQRIYSTGFGIAHRTGUPQSDDDHREYTKYVYTYLVAHLSLIPGDEPLKQALVISQKVIAMVQ	391	400	410	420	430	440	450	460	470	480	490	500	510	517
SEQ5	HHRLT--DST--FYRINDHLLIPGRGDPHGRGAVHCKSTILYSG--PQHEVPEV--QDAVTHVPVVPVGRNDCHHFLGATAA--T	391	400	410	420	430	440	450	460	470	480	490	500	510	517
SEQ6	HHRLT--DDR--LYKVDHLLIPGKGDPIPHGAVHCKSTIRYAG--PRSEVTEF--QRTTHVPVVPVGRNDCHHFLGATAA--T	391	400	410	420	430	440	450	460	470	480	490	500	510	517
SEQ7	HHRLT--DDR--LYKVDHLLIPGKGDPIPHGAVHCKSTIRYAG--PRSEVTEF--QRTTHVPVVPVGRNDCHHFLGATAA--T	391	400	410	420	430	440	450	460	470	480	490	500	510	517
SEQ8	HHRLT--DDR--LYKVDHLLIPGKGDPIPHGAVHCKSTIRYAG--PRSEVTEF--QRTTHVPVVPVGRNDCHHFLGATAA--T	391	400	410	420	430	440	450	460	470	480	490	500	510	517
SEQ9	HHRLT--DDR--LYKVDHLLIPGKGDPIPHGAVHCKSTIRYAG--PRSEVTEF--QRTTHVPVVPVGRNDCHHFLGATAA--T	391	400	410	420	430	440	450	460	470	480	490	500	510	517
SEQ10	HHRLT--DDR--LYKVDHLLIPGKGDPIPHGAVHCKSTIRYAG--PRSEVTEF--QRTTHVPVVPVGRNDCHHFLGATAA--T	391	400	410	420	430	440	450	460	470	480	490	500	510	517
Consenso	HHRLT--DDR--LYKVDHLLIPGKGDPIPHGAVHCKSTIRYAG--PRSEVTEF--QRTTHVPVVPVGRNDCHHFLGATAA--T	391	400	410	420	430	440	450	460	470	480	490	500	510	517

FIG. 27

Amidasa2	1	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130
CPY levadura	MYRIRASATPHVQSPHSLGTTTCVRPNPYSNLQRPLVINGSTDEAKYITTYAGLLIPGGGEPLRMAA													
CPA bovina	HKAFSTLLCGLGISTILAKAISLRPLGLDKOVLQAKKEFGELNLDLHLLKELDSNVLDAHQIEHLYPNGVMSLETSTKPKFPEAIKTKKMDQFYVKDAIENYQLRYANKIKDPKILGIDPNWYTYTG													
Consenso	q.p#.l.l.a.k..lnl...l.a.d.....t.....e.l..P.#.lr....P.....s.kd..fv.....i.k..lr.....i.....p.l.....													
Amidasa2	131	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	250	260
CPY levadura	HHHFGGDDYYNDYISGLATHPASSGAKL-----ARGGCEA-----LONGYTSYR-DLAGYCEVAKATINDGTTV-----GPNV-----YSSGAHL-SQTAGHG-DIFALPAGEVLGSGYVHNPYPGYAGAGPLCIA													
CPA bovina	YLDVEDEKHFETIFESRNDPKAPVTLNLNGGPGCSSLTGLFELGSSSTGPKLPTGNPYSNMGNAIVIFLDQPNVVGFSYSSSSGVSNTVHAGKQVYVNFLELFFDQPEYVYKGGQFHNGESYAG													
Consenso	EQMFASQSRAKSTNIFNYATYHTLDEIYDFADLLYAEHPQLYSKLQIGKSYEGRPYVLKFSIG-6SHRPAINDLGIH-----SREHITQATGVAFAKKTEDYGQDPSTAILDSMDIFLEIVTN													
	+.f..#d.....tf..ab.pa.d...l.....gg.....l#.g.ss.g.dl...g.....skl...i..d.g.nv...ys..s.s..l.a.g.d.....q.p...n.....i.age....													
Amidasa2	261	270	280	290	300	310	320	330	340	350	360	370	380	390
CPY levadura	DGVVEVRRARVLQIRRGAKYIKYHNSGVSRSRDNDPNFAQFSPEELKVIVEENARQNRVTSNINHGKAGTAAATKAGKSLHNVSVADEEVHMLMKEKGILYVATRSVIEIFLASNGEGLVKESSAKLQA													
CPA bovina	HYTPVFASEILSHKQKMFNLTSVLIGNGLT---DPLTQYNYVEPHACGEGEPSVLPSEECSAMEDSLERCLGLTESCYDSQSVHSCVPATIIYCNHAQLAPYQRTGRWYDTRKQCEGMLCYPITLQDIDQ													
Consenso	PUGFAFTHSQNRLARKTRSVTSSSLCEV-----DANRIMD-----AGFGKARSSSPCSETHGKYANSEVEKSIYDFVKOHGKFAFLSIHSYSQLLLPYGYTTQSTPDKTELHNVAKSAVEALKS													
	f.....rt....vt.sv....lv...#.n.#.....p.....ge..a..s...sa.....a.....ks...ds.....s.....a.....ly..gr..v..l...#g..l.k.....l..													
Amidasa2	391	400	410	420	430	440	450	460	470	480	490	500	510	520
CPY levadura	---LAUSHLKAYQGAIK---AGVTIALGTDIAPGGEPTALELQFAVERGGHTPLER-IKQRTATNAPLSVGQAPPLTGQLREGYEMVIALE-ENPLEDI---KYFQEPKAVTHVAKGGKLFKQPGTGPAGEDAR													
CPA bovina	YLNQDYVKEAVGVEVDHYESCNFDIRKMFLLFAGDAHKPYHTAVTDLNODLPILVYAGQKQDFICNMLGNKRAITDYLPMKYDDEEFASQKVRNATASITDEYAGEVKSYPKH-FTYLRFVNGGHVYFFDVPEN													
Consenso	LYGTSYKYGSIITITTYQASGGSIDMSYHQGIKYSFTIFELROTGRYGFLLPASQIIPTAQETALGVLTIMEHTLNNLY													
	.l..sy.k...ga.....g..id...#.g....g....pl...l..aa.....t.....l...y.....n.....i...v..e.k..h.....f.g....p.....													
Amidasa2	521	530	535											
CPY levadura	HPFL													
CPA bovina	ALSHVNEWIHGGFSL													
Consenso														