



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101792745 A

(43) 申请公布日 2010.08.04

(21) 申请号 200910077937.8

G01N 33/68(2006.01)

(22) 申请日 2009.02.04

C12R 1/93(2006.01)

(71) 申请人 中国科学院生物物理研究所

地址 100101 北京市朝阳区大屯路 15 号

(72) 发明人 刘迎芳 饶子和

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限
责任公司 11240

代理人 李丙林 张英

(51) Int. Cl.

C12N 9/00(2006.01)

C07K 16/40(2006.01)

A61K 39/42(2006.01)

A61K 45/00(2006.01)

A61P 31/16(2006.01)

C12Q 1/25(2006.01)

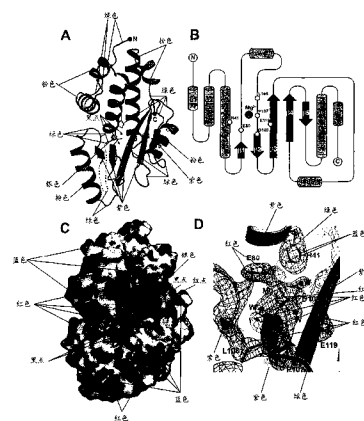
权利要求书 4 页 说明书 66 页 附图 4 页

(54) 发明名称

流感病毒聚合酶亚基 PA 氨基端多肽的表达
纯化及 PA 氨基端多肽的晶体结构

(57) 摘要

本发明提供一种流感病毒聚合酶亚基 PA 氨基端 PA_N 的晶体三维结构,其中所述流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 为所述流感病毒聚合酶亚基 PA 的从约 1~约 50 位氨基酸至在约 150 至 300 位范围内的氨基酸,其中所述晶体三维结构中的原子具有表 1 中所列的至少 40% 的原子坐标,或者流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端的晶体三维结构中至少 40% 氨基酸的主链碳骨架的原子结构坐标与表 1 中的坐标的平均根方差小于或等于 1.7 埃。本发明还提供对流感病毒聚合酶亚基 PA 氨基端 PA_N 的表达、纯化和结晶的方法;以及 PA 氨基端 PA_N 的晶体结构及晶体结构在药物筛选及药物设计方面的应用。



1. 一种流感病毒聚合酶亚基 PA 氨基端 PA_N 的晶体三维结构, 其中所述流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 为所述流感病毒聚合酶亚基 PA 的从约 1 ~ 约 50 位氨基酸至约 150 至 300 位范围内的氨基酸, 其中所述晶体三维结构中的原子具有表 1 中所列的至少 40% 的原子坐标, 或者流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端的晶体三维结构中至少 40% 氨基酸的主链碳骨架的原子结构坐标与表 1 中的坐标的平均根方差 (R. M. S. D, Root Mean Square Deviation) 小于或等于 1.7 埃。

2. 根据权利要求 1 所述的流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 的晶体三维结构, 其中所述流感病毒选自 A、B、C 型流感病毒, 其中所述流感病毒优先选自 A 型流感病毒株 :A/goose/Guangdong/1/96、A/Brevig Mission/1/1918 ;B 型流感病毒株 :B/Ann Arbor/1/1966 或 C 型流感病毒株 :C/JJ/1950。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 的晶体三维结构, 其中所述的母体晶体具有 P1 空间群, 晶胞参数为约 :a = 51.1 埃, b = 59.8 埃, c = 67.2 埃, $\alpha = 96.6^\circ$, $\beta = 96.8^\circ$, $\gamma = 109.5^\circ$, 重金属硒代甲硫氨酸的晶体具有 P6(4)22 的空间群, 晶胞参数为约 :a = b = 73.8 埃, c = 123.4 埃, $\alpha = \beta = 90^\circ$, $\gamma = 120^\circ$ 。

4. 根据权利要求 1 ~ 3 任一项所述的流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 的晶体三维结构, 其中所述 A 型流感病毒的聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 由所述流感病毒聚合酶 PA 的氨基端 PA_N 中的 α 螺旋 1, 即含 2-9 位的氨基酸区段, α 螺旋 2, 即含 11-22 位的氨基酸区段, α 螺旋 3, 即含 32-48 位的氨基酸区段, α 螺旋 4, 即含 84-92 的氨基酸区段, α 螺旋 5, 即含 127-138 位的氨基酸区段, α 螺旋 6, 即含 165-184 位的氨基酸区段, α 螺旋 7, 即含 187-191 位的氨基酸区段, 以及五个主要的 β 折叠片, 包括 β 片 1, 即含 76-78 位的氨基酸区段, β 片 2, 即含 109-111 位的氨基酸区段, β 片 3, 即含 116-123 位的氨基酸区段, β 片 4, 即含 144-149 位的氨基酸区段, β 片 5, 即含 154-157 位的氨基酸区段, 共同构成所述 PA 的氨基端 PA_N 的主要部分, 其中, 由所述的平行的 β 片 1-5 组成一个扭曲的平面, 其它所述的 α 螺旋围绕在这一平面周围, 其中所述 B 型或 C 型流感病毒中与 A 型流感病毒相对应的区段的氨基酸分别如在图 1 中所示。

5. 根据权利要求 1 ~ 4 任一项所述的流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 的晶体三维结构, 其中所述 A 型流感病毒的聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 中结合有一个选自镁、锰、锌、铜、钴、铁构成的组中的金属离子, 该金属离子主要由三个水分子以及氨基酸残基 Glu80 以及 Asp108 至少之一提供配位, 其中参与这一结合的氨基酸还有选自 His41、Glu119、Leu106 以及 Pro107 中的至少之一, 其中所述 B 型或 C 型流感病毒中的与 A 型流感病毒相应的区段的氨基酸分别如在图 1 中所示, 优选地, 其中所述金属离子为镁离子。

6. 根据权利要求 1 ~ 5 任一项所述的流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 的晶体三维结构, 其中所述 A 型流感病毒的聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 含有一个与其它内切核酸酶相似的 (P)DX_n(D/E)XK 序列区域, 其中在所述 A 型流感病毒的聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 中各氨基酸可以代表如下 :P₁₀₇D₁₀₈X(11)E₁₁₉X(15)K₁₃₄, 其中所述 B 型或 C 型流感病毒中与 A 型流感病毒相对应的区段的氨基酸分别如在图 1 中所示。

7. 根据权利要求 1 ~ 6 任一项所述的流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 的晶体三维结构, 其中 T157、E153、E154、K158、D160、E165、E166、R168、R170 和 Lys172 位于 β 片层 β 4 以及 α 7 之间的序列中, 其中所述 B 型或 C 型流感病毒中与所述 A 型流感病毒相对

应的区段的氨基酸分别如在图 1 中所示。

8. 根据权利要求 1 ~ 7 任一项所述的流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 的晶体三维结构, 其中至少二个, 优选至少三个选自流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 中的 Arg179、Asp189、Arg192、Gln193 和 Glu126 等构成的组中的氨基酸位于一个临近的区域, 参与与蛋白质或核苷酸的相互作用, 其中所述 B 型或 C 型流感病毒中与所述 A 型流感病毒相对应的区段的氨基酸分别如在图 1 中所示。

9. 根据权利要求 1 ~ 8 任一项所述的流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 的晶体三维结构, 其中所述 A 型流感病毒聚合酶亚基 PA 位于 PA 氨基端 PA_N 的所述 α 螺旋 1 以及 α 螺旋 2 形成一个发夹状结构, 其中一些氨基酸残基共同组成一个邻近的带电荷的表面, 包括氨基酸残基 Glu2、Asp3、Arg6、Gln10、Glu15、Glu18、Lys19、Lys22、Asp27 和 Lys29, 其中所述 B 型或 C 型流感病毒中与所述 A 型流感病毒相对应的区段的氨基酸分别如在图 1 中所示。

10. 一种与流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 中的至少二个, 优选至少三个选自 Glu80、Asp108、His41、Glu119、Leu106 以及 Pro107 等构成的氨基酸组中的成员结合的多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物, 其中所述流感病毒选自 A、B、C 型流感病毒, 其中所述流感病毒优先选自 A 型流感病毒株 :A/goose/Guangdong/1/96、A/Brevig Mission/1/1918 ;B 型流感病毒株 :B/Ann Arbor/1/1966 或 C 型流感病毒株 :C/JJ/1950, 其中所述 B 型或 C 型流感病毒中与所述 A 型流感病毒相对应的区段的氨基酸分别如在图 1 中所示, 其中所述多肽或蛋白质、抗体或免疫结合物与 Glu80、Asp108、His41、Glu119、Leu106 以及 Pro107 中至少二个, 优选至少三个氨基酸残基的晶体三维结构坐标的主链碳骨架的原子结构坐标与表 1 中的坐标的平均根方差小于或等于 1.7 埃。

11. 一种与流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 中由 Glu2、Asp3、Arg6、Gln10、Glu15、Glu18、Lys19、Lys22、Asp27 和 Lys29 构成的组中的至少二个, 优选至少三个氨基酸结合的多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物, 其中所述 B 型或 C 型流感病毒中与所述 A 型流感病毒相对应的区段的氨基酸分别如在图 1 中所示, 其中所述多肽或蛋白质、抗体或免疫结合物与 Glu2、Asp3、Arg6、Gln10、Glu15、Glu18、Lys19、Lys22、Asp27 和 Lys29 构成的组中的氨基酸中至少二个, 优选至少三个氨基酸残基的晶体三维结构坐标的主链碳骨架的原子结构坐标与表 1 中的坐标的平均根方差小于或等于 1.7 埃。

12. 一种与流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 中由 Arg179、Asp189、Arg192、Gln193 和 Glu126 构成的组中的至少二个, 优选至少三个氨基酸结合的多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物, 其中所述 B 型或 C 型流感病毒中与所述 A 型流感病毒相对应的区段的氨基酸分别如在图 1 中所示, 其中所述多肽或蛋白质、抗体或免疫结合物与 Arg179、Asp189、Arg192、Gln193 和 Glu126 构成的组中的氨基酸中至少二个, 优选至少三个氨基酸残基的晶体三维结构坐标的主链碳骨架的原子结构坐标与表 1 中的坐标的平均根方差小于或等于 1.7 埃。

13. 一种与流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 中由 T157、E153、E154、K158、D160、E165、E166、R168、R170 和 Lys172 构成的组中的至少二个, 优选至少三个氨基酸结合的多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物, 其中所述 B 型或 C 型流感病毒中与所述 A 型流感病毒相对应的区段的氨基酸分别如在图 1 中所示, 其中所述多肽或蛋白质、抗体或

免疫结合物与 T157、E153、E154、K158、D160、E165、E166、R168、R170 和 Lys172 构成的组中的氨基酸中至少二个, 优选至少三个氨基酸残基的晶体三维结构坐标的主链碳骨架的原子结构坐标与表 1 中的坐标的平均根方差小于或等于 1.7 埃。

14. 一种包含权利要求 10 ~ 13 任一项所述的多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物的组合物, 可选地包括载体或赋形剂。

15. 权利要求 14 所述的组合物在制备治疗由流感病毒引起的疾病的药物中的应用。

16. 权利要求 1 ~ 10 任一项所述的流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 的晶体三维结构在设计和筛选用于治疗流感病毒感染引起的疾病的各种多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物中的应用, 包括:

根据蛋白质三维结构坐标, 通过计算机模拟来设计结合特定部位的多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物分子;

根据蛋白质三维结构坐标, 通过计算机模拟来寻找可能结合特定部位的多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物分子;

将根据蛋白质三维结构坐标, 设计或寻找的多肽、蛋白质或无机或有机化合物、抗体或免疫结合物分子结合到含有与所述的 PA_N 序列含有至少 50% 相同序列的任一亚型的流感病毒聚合酶蛋白中, 进而分析结合情况;

根据蛋白质三维结构坐标, 设计或寻找的多肽、蛋白质或无机或有机化合物、抗体或免疫结合物分子结合到含有与所述 PA_N 序列含有至少 50% 相同序列的任一亚型的流感病毒聚合酶蛋白中并结晶, 从而通过晶体衍射分析三维结构的方法分析多肽及化合物分子与蛋白的结合情况;

其中与所述 PA_N 序列含有至少 50% 相同序列的任一亚型的流感病毒聚合酶蛋白结合的所述多肽、蛋白质或无机或有机化合物、抗体或免疫结合物分子即为候选化合物。

17. 任一亚型的流感病毒聚合酶的三个亚基 PA、PB1、PB2 或者 PA、PB1 和 PB2 复合体的结构, 其中所包含的一个蛋白质或其某一区段, 与所述 PA_N 蛋白质具有至少 40% 的相同序列。

18. 任一亚型的流感病毒聚合酶亚基 PA、PB1、PB2 或者 PA、PB1 和 PB2 复合体的三维立体结构, 其中所包含的一个蛋白质或其某一区段的主链三维结构坐标, 与所述的 PA_N 蛋白质具有与所述 PA_N 蛋白质序列至少 40% 的主链碳骨架的原子三维坐标的平均根方差小于或等于 1.7 埃。

19. 一种多肽或者小分子, 其特征在于与所述流感病毒 PA 亚基上的任一氨基酸有相互作用。

20. 根据权利要求 1 ~ 10 任一项所述的结构在药物筛选及药物设计方面的应用。

21. 基于流感病毒聚合酶亚基 PA 氨基端 PA_N 蛋白质三维结构筛选与蛋白质结合的多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物的方法, 包括: 通过蛋白结晶方法获得含有 PA_N 的晶体, 或者获得含有 PA_N 蛋白质晶体的三维结构坐标; 其中所述三维结构包括任何与该坐标中至少含有 40% 氨基酸残基的主链碳骨架原子三维坐标的平均根方差小于或等于 1.7 埃的结构。

22. 基于流感病毒聚合酶亚基 PA 氨基端 PA_N 蛋白质三维结构筛选与蛋白质结合的多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物的方法, 包括: 使用的三维分子组合具有

权利要求 7 ~ 9 任一项所述的流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 的晶体三维结构或权利要求 10 ~ 13 任一项所述的多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物中的所述氨基酸残基的组中的至少 3 个具有主链碳骨架原子三维坐标的平均根方差小于等于 1.7 埃的结构在筛选多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物上的应用。

流感病毒聚合酶亚基 PA 氨基端多肽的表达纯化及 PA 氨基端多肽的晶体结构

技术领域

[0001] 本发明涉及流感病毒聚合酶亚基 PA 氨基端前 256 位氨基端多肽在细菌中的表达、纯化、结晶方法以及 PA 氨基端前 256 位氨基端多肽的三维晶体结构 (PA_N) 及其在药物筛选及药物设计方面的应用。

背景技术

[0002] 近年来,由 H5N1 亚型禽流感病毒引起的疫情广泛传播,对人类的健康造成全球性的重大威胁。由于病毒的不断变异,开发新型抗流感药物成为各国极为迫切的重大任务。其中,揭示与流感病毒密切相关的蛋白质的三维结构不仅对揭示流感病毒复制机制具有重要的科学意义,而且对开发抗流感病毒药物具有重要价值。

[0003] 流感病毒基因组含有 8 个 RNA 片段,已知可以编码 11 种病毒蛋白质。其中,由 PA、PB1 和 PB2 等 3 个亚基组成的聚合酶复合体是负责病毒基因组 RNA 复制以及病毒 mRNA 转录的主要组分和维持病毒生命周期的至关重要的分子机器,同时由于它的高度保守性、低突变率,使之成为抗流感病毒药物设计潜在的重要靶点。多年来的研究结果认为,PB1 是病毒 RNA 聚合酶的催化亚基,负责病毒 RNA 的复制以及转录;PB2 是负责以一种称为“Snatch”的方式夺取宿主 mRNA 的 CAP 帽子结构,用于病毒 mRNA 转录。而相对于其它两种亚基来说,PA 是了解得最不清楚的蛋白。根据已有的大量报导,PA 亚基被发现不但参与病毒复制过程,而且还参与病毒 RNA 转录、内切核酸酶活性、具有蛋白酶活性以及参与病毒粒子组装等多种病毒活动过程,但是其参与这些活性的分子机制却并不清楚,因而在整个聚合酶复合体的研究中对于 PA 亚基的结构研究显得格外重要和突出。蛋白质结构的解析对揭示蛋白质功能具有重大作用。这一复合体结构的揭示也将对该复合体功能研究具有重大意义。但是,长期以来,由于存在的种种困难,该蛋白复合体结构一直没有得到解析。

[0004] 本申请人在分别于 2008 年 2 月 22 日和 2008 年 5 月 2 日提交的中国专利申请 CN 200810100840.X 和 CN 200810083994.2 中公开了本发明人解析的来源于禽流感病毒聚合酶复合体中的 PA 羧基端含有 460 个氨基酸残基的多肽与 PB1 氨基端含 1-25 个氨基酸残基的短肽的复合体结构,并在 2008 年 8 月报道了本发明人解析的来源于禽流感病毒聚合酶复合体中的 PA 羧基端含有 460 氨基酸残基的多肽与 PB1 氨基端含 1-25 个氨基酸残基的短肽的复合体结构 (He X et al. *Nature*, Aug 2008, 454(7208):1123-6)。

[0005] 为了获得更完整的由 PA、PB1 和 PB2 等 3 个亚基组成的聚合酶复合体的三维晶体结构,本发明人又进行了以下研究。

发明内容

[0006] 在上述研究的基础上,本发明人又通过 X 射线衍射晶体学方法解析了 PA 亚基剩余的氨基端部分的三维晶体结构 (PA_N)。

[0007] 本发明的一个方面提供了一种流感病毒聚合酶亚基 PA 氨基端 PA_N 的晶体三维结

构,其中所述流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 为所述流感病毒聚合酶亚基 PA 的从约 1 ~ 约 50 位氨基酸至在约 150 至 300 位范围内的氨基酸,其中所述晶体三维结构中的原子具有表 1 中所列的至少 40% 的原子坐标,或者流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端的晶体三维结构中至少 40% 氨基酸的主链碳骨架的原子结构坐标与表 1 中的坐标的平均根方差小于或等于 1.7 埃。

[0008] 优选地,其中所述流感病毒选自 A、B、C 型流感病毒,其中所述流感病毒优先选自 A 型流感病毒株 :A/goose/Guangdong/1/96、A/Brevig Mission/1/1918 ;B 型流感病毒株 :B/Ann Arbor/1/1966 或 C 型流感病毒株 :C/JJ/1950。

[0009] 优选地,其中所述的母体晶体具有 P1 空间群,晶胞参数为约 :

[0010] $a = 51.1$ 埃, $b = 59.8$ 埃, $c = 67.2$ 埃, $\alpha = 96.6^\circ$, $\beta = 96.8^\circ$, $\gamma = 109.5^\circ$,

[0011] 重金属硒代甲硫氨酸的晶体具有 P6(4)22 的空间群,晶胞参数为约 :

[0012] $a = b = 73.8$ 埃, $c = 123.4$ 埃, $\alpha = \beta = 90^\circ$, $\gamma = 120^\circ$ 。

[0013] 优选地,其中所述 A 型流感病毒的聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 由所述流感病毒聚合酶 PA 的氨基端 PA_N 中的 α 螺旋 1,即含 2-9 位的氨基酸区段, α 螺旋 2,即含 11-22 位的氨基酸区段, α 螺旋 3,即含 32-48 位的氨基酸区段, α 螺旋 4,即含 84-92 的氨基酸区段, α 螺旋 5,即含 127-138 位的氨基酸区段, α 螺旋 6,即含 165-184 位的氨基酸区段, α 螺旋 7,即含 187-191 位的氨基酸区段,以及五个主要的 β 折叠片,包括 β 片 1,即含 76-78 位的氨基酸区段, β 片 2,即含 109-111 位的氨基酸区段, β 片 3,即含 116-123 位的氨基酸区段, β 片 4,即含 144-149 位的氨基酸区段, β 片 5,即含 154-157 位的氨基酸区段,共同构成所述 PA 的氨基端 PA_N 的主要部分,其中,由所述的平行的 β 片 1-5 组成一个扭曲的平面,其它所述的 α 螺旋围绕在这一平面周围,其中所述 B 型或 C 型流感病毒中与 A 型流感病毒相对应的区段的氨基酸分别如在图 1 中所示。

[0014] 优选地,其中所述 A 型流感病毒的聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 中结合有一个选自镁、锰、锌、铜、钴、铁构成的组中的金属离子,该金属离子主要由三个水分子以及氨基酸残基 Glu80 以及 Asp108 至少之一提供配位,其中参与这一结合的氨基酸还有选自 His41、Glu119、Leu106 以及 Pro107 中的至少之一,其中所述 B 型或 C 型流感病毒中的与 A 型流感病毒相应的区段的氨基酸分别如在图 1 中所示,更优选地,其中所述金属离子为镁离子。

[0015] 优选地,其中所述 A 型流感病毒的聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 含有一个与其它内切核酸酶相似的 (P)DX_n(D/E)XK 序列区域,其中在所述 A 型流感病毒的聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 中各氨基酸可以代表如下 :P₁₀₇D₁₀₈X(11)E₁₁₉X(15)K₁₃₄,其中所述 B 型或 C 型流感病毒中与 A 型流感病毒相对应的区段的氨基酸分别如在图 1 中所示。

[0016] 优选地,其中 T157、E153、E154、K158、D160、E165、E166、R168、R170 和 Lys172 位于 β 片层 β 4 以及 α 7 之间的序列中,其中所述 B 型或 C 型流感病毒中与所述 A 型流感病毒相对应的区段的氨基酸分别如在图 1 中所示。

[0017] 优选地,其中至少二个,优选至少三个选自由流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 中的 Arg179、Asp189、Arg192、Gln193 和 Glu126 等构成的组中的氨基酸位于一个临近的区域,参与与蛋白质或核苷酸的相互作用,其中所述 B 型或 C 型流感病毒中与所述 A 型流感病毒相对应的区段的氨基酸分别如在图 1 中所示。

[0018] 优选地,其中所述 A 型流感病毒聚合酶亚基 PA 位于 PA 氨基端 PA_N 的所述 α 螺

旋 1 以及 α 螺旋 2 形成一个发夹状结构,其中一些氨基酸残基共同组成一个邻近的带电荷的表面,包括氨基酸残基 Glu2、Asp3、Arg6、Gln10、Glu15、Glu18、Lys19、Lys22、Asp27 和 Lys29,其中所述 B 型或 C 型流感病毒中与所述 A 型流感病毒相对应的区段的氨基酸分别如在图 1 中所示。

[0019] 本发明的第二方面提供了一种与流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 中的至少二个,优选至少三个选自 Glu80、Asp108、His41、Glu119、Leu106 以及 Pro107 等构成的氨基酸组中的成员结合的多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物,其中所述流感病毒选自 A、B、C 型流感病毒,其中所述流感病毒优先选自 A 型流感病毒株 :A/goose/Guangdong/1/96、A/Brevig Mission/1/1918 ;B 型流感病毒株 :B/Ann Arbor/1/1966 或 C 型流感病毒株 :C/JJ/1950,其中所述 B 型或 C 型流感病毒中与所述 A 型流感病毒相对应的区段的氨基酸分别如在图 1 中所示,其中所述多肽或蛋白质、抗体或免疫结合物与 Glu80、Asp108、His41、Glu119、Leu106 以及 Pro107 中至少二个,优选至少三个氨基酸残基的晶体三维结构坐标的主链碳骨架的原子结构坐标与表 1 中的坐标的平均根方差小于或等于 1.7 埃。

[0020] 本发明的第三方面提供了一种与流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 中由 Glu2、Asp3、Arg6、Gln10、Glu 15、Glu 18、Lys 19、Lys22、Asp27 和 Lys29 构成的组中的至少二个,优选至少三个氨基酸结合的多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物,其中所述 B 型或 C 型流感病毒中与所述 A 型流感病毒相对应的区段的氨基酸分别如在图 1 中所示,其中所述多肽或蛋白质、抗体或免疫结合物与 Glu2、Asp3、Arg6、Gln10、Glu15、Glu18、Lys19、Lys22、Asp27 和 Lys29 构成的组中的氨基酸中至少二个,优选至少三个氨基酸残基的晶体三维结构坐标的主链碳骨架的原子结构坐标与表 1 中的坐标的平均根方差小于或等于 1.7 埃。

[0021] 本发明的第四方面提供了一种与流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 中由 Arg179、Asp189、Arg192、Gln193 和 Glu126 构成的组中的至少二个,优选至少三个氨基酸结合的多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物,其中所述 B 型或 C 型流感病毒中与所述 A 型流感病毒相对应的区段的氨基酸分别如在图 1 中所示,其中所述多肽或蛋白质、抗体或免疫结合物与 Arg179、Asp 189、Arg192、Gln193 和 Glu126 构成的组中的氨基酸中至少二个,优选至少三个氨基酸残基的晶体三维结构坐标的主链碳骨架的原子结构坐标与表 1 中的坐标的平均根方差小于或等于 1.7 埃。

[0022] 本发明的第五方面提供了一种与流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 中由 T157、E153、E154、K158、D 160、E165、E166、R168、R170 和 Lys172 构成的组中的至少二个,优选至少三个氨基酸结合的多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物,其中所述 B 型或 C 型流感病毒中与所述 A 型流感病毒相对应的区段的氨基酸分别如在图 1 中所示,其中所述多肽或蛋白质、抗体或免疫结合物与 T157、E153、E154、K158、D160、E165、E166、R168、R170 和 Lys172 构成的组中的氨基酸中至少二个,优选至少三个氨基酸残基的晶体三维结构坐标的主链碳骨架的原子结构坐标与表 1 中的坐标的平均根方差小于或等于 1.7 埃。

[0023] 本发明的第六方面提供了一种包含上述与流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 中的至少二个,优选至少三个氨基酸结合的多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物的组合物,可选地包括载体或赋形剂。

[0024] 本发明的第七方面提供了上述组合物在制备治疗由流感病毒引起的疾病的药物中的应用。

[0025] 本发明的第八方面提供了上述流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 的晶体三维结构在设计和筛选用于治疗流感病毒感染引起的疾病的各种多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物中的应用,包括:

[0026] 根据蛋白质三维结构坐标,通过计算机模拟来设计结合特定部位的多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物分子;

[0027] 根据蛋白质三维结构坐标,通过计算机模拟来寻找可能结合特定部位的多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物分子;

[0028] 将根据蛋白质三维结构坐标,设计或寻找的多肽、蛋白质或无机或有机化合物、抗体或免疫结合物分子结合到含有与所述的 PA_N 序列含有至少 50% 相同序列的任一亚型的流感病毒聚合酶蛋白中,进而分析结合情况;

[0029] 根据蛋白质三维结构坐标,设计或寻找的多肽、蛋白质或无机或有机化合物、抗体或免疫结合物分子结合到含有与所述 PA_N 序列含有至少 50% 相同序列的任一亚型的流感病毒聚合酶蛋白中并结晶,从而通过晶体衍射分析三维结构的方法分析多肽及化合物分子与蛋白的结合情况;

[0030] 其中与所述 PA_N 序列含有至少 50% 相同序列的任一亚型的流感病毒聚合酶蛋白结合的所述多肽、蛋白质或无机或有机化合物、抗体或免疫结合物分子即为候选化合物。

[0031] 本发明的第九方面提供了任一亚型的流感病毒聚合酶的三个亚基 PA、PB1、PB2 或者 PA、PB1 和 PB2 复合体的结构,其中所包含的一个蛋白质或其某一区段,与所述 PA_N 蛋白质具有至少 40% 的相同序列。

[0032] 本发明的第十方面提供了任一亚型的流感病毒聚合酶亚基 PA、PB1、PB2 或者 PA、PB1 和 PB2 复合体的三维立体结构,其中所包含的一个蛋白质或其某一区段的主链三维结构坐标,与所述的 PA_N 蛋白质具有与所述 PA_N 蛋白质序列至少 40% 的主链碳骨架的原子三维坐标的平均根方差小于等于 1.7 埃。

[0033] 本发明的第十一方面提供了一种多肽或者小分子,其特征在于与所述流感病毒 PA 亚基上的任一氨基酸有相互作用。

[0034] 本发明的第十二方面提供了上述流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 的晶体三维结构在药物筛选及药物设计方面的应用。

[0035] 本发明的第十三方面提供了基于流感病毒聚合酶亚基 PA 氨基端 PA_N 蛋白质三维结构筛选与蛋白质结合的多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物的方法,包括:通过蛋白结晶方法获得含有 PA_N 的晶体,或者获得含有 PA_N 蛋白质晶体的三维结构坐标;其中所述三维结构包括任何与该坐标中至少含有 40% 氨基酸残基的主链碳骨架原子三维坐标的平均根方差小于等于 1.7 埃的结构。

[0036] 本发明的第十四方面提供了基于流感病毒聚合酶亚基 PA 氨基端 PA_N 蛋白质三维结构筛选与蛋白质结合的多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物的方法,包括:使用的三维分子组合具有上述的流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 的晶体三维结构或与上述的多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物结合的所述氨基酸残基的组中的至少 3 个具有主链碳骨架原子三维坐标的平均根方差小于等于 1.7 埃的结构在筛

选多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物上的应用。

附图说明

[0037] 图 1 为基于来自三种不同类型的流感病毒的 PA 蛋白氨基 N 末端的序列对比。其中, A_1996 为来自禽流感 A 型病毒病毒株为 A/goose/Guangdong/1/96 的 PA 蛋白氨基 N 末端的序列; A_1918 为 1918 年欧洲爆发的大范围流感并造成重大人类死亡事件的 A 型流感病毒株 A/Brevig Mission/1/1918A 型流感病毒 PA 蛋白氨基 N 末端的序列; B_1966 为来自 1966Ann abor 的流感 B 型病毒 B/AnnArbor/1/1966 的 PA 蛋白氨基 N 末端的序列; C_1950 为来自 1950 的一种流感 C 型病毒 C/JJ/1950 的 PA 蛋白氨基 N 末端的序列; 这一结果表明流感病毒聚合酶亚基 PA 蛋白含有高度保守的氨基酸残基。图中用 表示在相应的区段的氨基酸缺失, 在说明书以及权利要求书中具体的氨基酸位置均是以 A_1996 为例说明的, 其中 A_1996 与图 4 中的 A_OURS 是相同的来自禽流感 A 型病毒病毒株为 A/goose/Guangdong/1/96 的 PA 蛋白氨基 N 末端的序列, 而图 4 中的 A_OURS 为来自禽流感 A 型病毒病毒株为 A/goose/Guangdong/1/96 的 PA 蛋白氨基 C 末端的序列。

[0038] 图 2 为 A_1996 表示的禽流感 A 型病毒病毒株为 A/goose/Guangdong/1/96 的 PA 蛋白氨基 N 末端的序列 PA_N 的三维结构图。其中, (A) 为 PA_N 的结构飘带图。该结构因二级结构特征不同而使用不同色彩, 其中 α 螺旋使用粉色, β 片层使用紫色, loop 环使用绿色。每个二级结构单元都标记排序。镁离子以银白色的球代表, 三个结合镁离子的水分子以黑点代表。(B) PA_N 结构的拓扑图, 色彩对应于 (A) 中的二级结构色彩, 其中粉色圆柱状表示 α 螺旋, 紫色箭头表示 β 片层, 黑色线条表示 loop 环, \odot 表示羧基端, \ominus 表示氨基端, 空心圆圈表示某位置的氨基酸残基, 圆圈表示镁离子 Mg^{2+} 。(C) 在 (A) 图中的 PA_N 蛋白质表面电荷图。色彩区间为从红 (-10kT/ec) 到蓝 (+10kT/ec), 其中中间的红色区域为一空穴, 在空穴中银白色的球代表镁离子, 三个结合镁离子的水分子以黑点代表。蓝色为正电荷表面, 红色为负电荷表面, 白色为不带电荷表面相关部分氨基酸。(D) 由 $2F_o - F_c$ 电子密度图 (等高线在 1.5σ 处) 覆盖的 Mg^{2+} 结合部位的封网图。PA_N 蛋白分子的方向和颜色与 A 对应, 其对应于 A 中 Mg^{2+} 离子周围的局部放大图。其中与 Mg^{2+} 离子作用的氨基酸残基以棒状表示, 并被标记。 Mg^{2+} 离子以银白色的球表示, 水分子以红球 W 表示。

[0039] 图 3: 为 A_1996 表示的禽流感 A 型病毒病毒株为 A/goose/Guangdong/1/96 的 PA 蛋白氨基 N 末端的序列 PA_N 的三维结构的局部放大的结构飘带图。其中 Mg^{2+} 离子以大的银白色的球表示, 水分子以小的实心黑点表示, 特定的氨基酸残基以棒状表示, 并被标记为红色或蓝色。

[0040] 图 4: 为基于来自三种不同类型的流感病毒的 PA 蛋白羧基 C 末端的序列以及 PB_{1N} 的蛋白序列。A. 为基于来自三种不同类型的流感病毒的 PA 蛋白序列对比, 其中 A_OURS 为来自禽流感 A 型病毒病毒株为 A/goose/Guangdong/1/96 的 PA 蛋白羧基 C 末端的序列, 对应于图 1 中的 A_1996; A_1918 为 1918 年欧洲爆发的大范围流感并造成重大人类死亡事件的 A 型流感病毒株 A/BrevigMission/1/1918A 型流感病毒 PA 蛋白序列; B_1966 为来自 1966Annabor 的流感 B 型病毒 B/Ann Arbor/1/1966 的 PA 蛋白序列; C_1950 为来自 1950 的一种流感 C 型病毒 C/JJ/1950 的 PA 蛋白序列; 这一结果表明流感病毒聚合酶亚基 PA 蛋白含有高度保守的氨基酸残基。B. 为基于来自四种不同类型的流感病毒的 PB_{1N} 的蛋白序列

对比,其中 A_OURS、A_1918、B_1966、C_1950 如上所述,图中用 表示在相应的区段的氨基酸缺失,在说明书以及权利要求书中具体的氨基酸位置均是以 A_OURS 为例说明的。黄色框中标记有 Roundloop 的为结构中大环区,另一黄色框(未标注)为可能的核酸结合区。绿色箭头为 PA 羧基端参与与 PB1 短肽结合的氨基酸残基。在说明书中具体的氨基酸位置均是以 A_1996 即 A_OURS 为例说明的。

具体实施方式

[0041] 本发明人通过 X 射线衍射晶体学方法解析了 PA 亚基剩余的氨基端部分的分辨率达 2.2 埃的三维晶体结构 (PA_N)。

[0042] 在本发明的一个具体实施方式中,提供了一种流感病毒聚合酶亚基 PA 氨基端 PA_N 的晶体三维结构,其中所述流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 为所述流感病毒聚合酶亚基 PA 的从约 1 ~ 约 50 位氨基酸至在约 150 至 300 位范围内的氨基酸,其中所述晶体三维结构中的原子具有表 1 中所列的至少 40% 的原子坐标,或者流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端的晶体三维结构中至少 40% 氨基酸的主链碳骨架的原子结构坐标与表 1 中的坐标的平均根方差小于或等于 1.7 埃。

[0043] 在一优选实施方式中,其中所述流感病毒选自 A、B、C 型流感病毒,其中所述流感病毒优先选自 A 型流感病毒株 :A/goose/Guangdong/1/96、A/Brevig Mission/1/1918 ;B 型流感病毒株 :B/Ann Arbor/1/1966 或 C 型流感病毒株 :C/JJ/1950。

[0044] 在另一优选实施方式中,其中所述的母体晶体具有 P1 空间群,晶胞参数为约 :a = 51.1 埃, b = 59.8 埃, c = 67.2 埃, $\alpha = 96.6^\circ$, $\beta = 96.8^\circ$, $\gamma = 109.5^\circ$, 重金属硒代甲硫氨酸的晶体具有 P6(4)22 的空间群,晶胞

[0045] 参数为约 :a = b = 73.8 埃, c = 123.4 埃, $\alpha = \beta = 90^\circ$, $\gamma = 120^\circ$ 。

[0046] 在一优选实施方式中,其中所述 A 型流感病毒的聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 由所述流感病毒聚合酶 PA 的氨基端 PA_N 中的 α 螺旋 1,即含 2-9 位的氨基酸区段, α 螺旋 2,即含 11-22 位的氨基酸区段, α 螺旋 3,即含 32-48 位的氨基酸区段, α 螺旋 4,即含 84-92 位的氨基酸区段, α 螺旋 5,即含 127-138 位的氨基酸区段, α 螺旋 6,即含 165-184 位的氨基酸区段, α 螺旋 7,即含 187-191 位的氨基酸区段,以及五个主要的 β 折叠片,包括 β 片 1,即含 76-78 位的氨基酸区段, β 片 2,即含 109-111 位的氨基酸区段, β 片 3,即含 116-123 位的氨基酸区段, β 片 4,即含 144-149 位的氨基酸区段, β 片 5,即含 154-157 位的氨基酸区段,共同构成所述 PA 的氨基端 PA_N 的主要部分,其中,由所述的平行的 β 片 1-5 组成一个扭曲的平面,其它所述的 α 螺旋围绕在这一平面周围,其中所述 B 型或 C 型流感病毒中与 A 型流感病毒相对应的区段的氨基酸分别如在图 1 中所示。

[0047] 在另一优选实施方式中,其中所述 A 型流感病毒的聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 中结合有一个选自镁、锰、锌、铜、钴、铁构成的组中的金属离子,该金属离子主要由三个水分子以及氨基酸残基 Glu80 以及 Asp108 至少之一提供配位,其中参与这一结合的氨基酸还有选自 His41、Glu119、Leu106 以及 Pro_107 中的至少之一,其中所述 B 型或 C 型流感病毒中的与 A 型流感病毒相应的区段的氨基酸分别如在图 1 中所示,更优选地,其中所述金属离子为镁离子。

[0048] 在一优选实施方式中,其中所述 A 型流感病毒的聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 含

有一个与其它内切核酸酶相似的 (P)DX_N(D/E)XK 序列区域,其中在所述 A 型流感病毒的聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 中各氨基酸可以代表如下 :P₁₀₇D₁₀₈X(11)E₁₁₉X(15)K₁₃₄,其中所述 B 型或 C 型流感病毒中与 A 型流感病毒相对应的区段的氨基酸分别如在图 1 中所示。

[0049] 在另一优选实施方式中,其中 T157、E153、E154、K158、D160、E165、E166、R168、R170 和 Lys172 位于 β 片层 β 4 以及 α 7 之间的序列中,其中所述 B 型或 C 型流感病毒中与所述 A 型流感病毒相对应的区段的氨基酸分别如在图 1 中所示。

[0050] 在一优选实施方式中,其中至少二个,优选至少三个选自由流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 中的 Arg179、Asp189、Arg192、Gln193 和 Glu126 等构成的组中的氨基酸位于一个临近的区域,参与与蛋白质或核苷酸的相互作用,其中所述 B 型或 C 型流感病毒中与所述 A 型流感病毒相对应的区段的氨基酸分别如在图 1 中所示。

[0051] 在另一优选实施方式中,其中所述 A 型流感病毒聚合酶亚基 PA 位于 PA 氨基端 PA_N 的所述 α 螺旋 1 以及 α 螺旋 2 形成一个发夹状结构,其中一些氨基酸残基共同组成一个邻近的带电荷的表面,包括氨基酸残基 Glu2、Asp3、Arg6、Gln10、Glu15、Glu18、Lys 19、Lys22、Asp27 和 Lys29,其中所述 B 型或 C 型流感病毒中与所述 A 型流感病毒相对应的区段的氨基酸分别如在图 1 中所示。

[0052] 在本发明的第二实施方式中,提供了一种与流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 中的至少二个,优选至少三个选自 Glu80、Asp108、His41、Glu119、Leu106 以及 Pro107 等构成的氨基酸组中的成员结合的多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物,其中所述流感病毒选自 A、B、C 型流感病毒,其中所述流感病毒优先选自 A 型流感病毒株 :A/goose/Guangdong/1/96、A/BrevigMission/1/1918 ;B 型流感病毒株 :B/Ann Arbor/1/1966 或 C 型流感病毒株 :C/JJ/1950,其中所述 B 型或 C 型流感病毒中与所述 A 型流感病毒相对应的区段的氨基酸分别如在图 1 中所示,其中所述多肽或蛋白质、抗体或免疫结合物与 Glu80、Asp108、His41、Glu119、Leu106 以及 Pro107 中至少二个,优选至少三个氨基酸残基的晶体三维结构坐标的主链碳骨架的原子结构坐标与表 1 中的坐标的平均根方差小于或等于 1.7 埃。

[0053] 在本发明的第三实施方式中,提供了一种与流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 中由 Glu2、Asp3、Arg6、Gln10、Glu 15、Glu18、Lys19、Lys22、Asp27 和 Lys29 构成的组中的至少二个,优选至少三个氨基酸结合的多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物,其中所述 B 型或 C 型流感病毒中与所述 A 型流感病毒相对应的区段的氨基酸分别如在图 1 中所示,其中所述多肽或蛋白质、抗体或免疫结合物与 Glu2、Asp3、Arg6、Gln10、Glu15、Glu18、Lys19、Lys22、Asp27 和 Lys29 构成的组中的氨基酸中至少二个,优选至少三个氨基酸残基的晶体三维结构坐标的主链碳骨架的原子结构坐标与表 1 中的坐标的平均根方差小于或等于 1.7 埃。

[0054] 在本发明的第四实施方式中,提供了一种与流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 中由 Arg179、Asp189、Arg192、Gln193 和 Glu126 构成的组中的至少二个,优选至少三个氨基酸结合的多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物,其中所述 B 型或 C 型流感病毒中与所述 A 型流感病毒相对应的区段的氨基酸分别如在图 1 中所示,其中所述多肽或蛋白质、抗体或免疫结合物与 Arg179、Asp189、Arg192、Gln193 和 Glu126 构成的组中的氨基酸中至少二个,优选至少三个氨基酸残基的晶体三维结构坐标的主链碳骨架的原子结构

坐标与表 1 中的坐标的平均根方差小于或等于 1.7 埃。

[0055] 在本发明的第五实施方式中,提供了一种与流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 中由 T157、E153、E154、K158、D160、E165、E166、R168、R170 和 Lys172 构成的组中的至少二个,优选至少三个氨基酸结合的多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物,其中所述 B 型或 C 型流感病毒中与所述 A 型流感病毒相对应的区段的氨基酸分别如在图 1 中所示,其中所述多肽或蛋白质、抗体或免疫结合物与 T157、E153、E154、K158、D160、E165、E166、R168、R170 和 Lys172 构成的组中的氨基酸中至少二个,优选至少三个氨基酸残基的晶体三维结构坐标的主链碳骨架的原子结构坐标与表 1 中的坐标的平均根方差小于或等于 1.7 埃。

[0056] 在本发明的第六实施方式中,提供了一种包含上述与流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 中的至少二个,优选至少三个氨基酸结合的多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物的组合物,可选地包括载体或赋形剂。

[0057] 在本发明的第七实施方式中,提供了上述组合物在制备治疗由流感病毒引起的疾病的药物中的应用。

[0058] 在本发明的第八实施方式中,提供了上述流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 的晶体三维结构在设计和筛选用于治疗流感病毒感染引起的疾病的各种多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物中的应用,包括:

[0059] 根据蛋白质三维结构坐标,通过计算机模拟来设计结合特定部位的多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物分子;

[0060] 根据蛋白质三维结构坐标,通过计算机模拟来寻找可能结合特定部位的多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物分子;

[0061] 将根据蛋白质三维结构坐标,设计或寻找的多肽、蛋白质或无机或有机化合物、抗体或免疫结合物分子结合到含有与所述的 PA_N 序列含有至少 50% 相同序列的任一亚型的流感病毒聚合酶蛋白中,进而分析结合情况;

[0062] 根据蛋白质三维结构坐标,设计或寻找的多肽、蛋白质或无机或有机化合物、抗体或免疫结合物分子结合到含有与所述 PA_N 序列含有至少 50% 相同序列的任一亚型的流感病毒聚合酶蛋白中并结晶,从而通过晶体衍射分析三维结构的方法分析多肽及化合物分子与蛋白的结合情况;

[0063] 其中与所述 PA_N 序列含有至少 50% 相同序列的任一亚型的流感病毒聚合酶蛋白结合的所述多肽、蛋白质或无机或有机化合物、抗体或免疫结合物分子即为候选化合物。

[0064] 在本发明的第九实施方式中,提供了任一亚型的流感病毒聚合酶的三个亚基 PA、PB1、PB2 或者 PA、PB1 和 PB2 复合体的结构,其中所包含的一个蛋白质或其某一区段,与所述 PA_N 蛋白质具有至少 40% 的相同序列。

[0065] 在本发明的第十实施方式中,提供了任一亚型的流感病毒聚合酶亚基 PA、PB1、PB2 或者 PA、PB1 和 PB2 复合体的三维立体结构,其中所包含的一个蛋白质或其某一区段的主链三维结构坐标,与所述的 PA_N 蛋白质具有与所述 PA_N 蛋白质序列至少 40% 的主链碳骨架的原子三维坐标的平均根方差小于或等于 1.7 埃。

[0066] 在本发明的第十一实施方式中,提供了一种多肽或者小分子,其特征在于与所述流感病毒 PA 亚基上的任一氨基酸有相互作用。

[0067] 在本发明的第十二实施方式中,提供了上述流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 的晶体三维结构在药物筛选及药物设计方面的应用。

[0068] 在本发明的第十三实施方式中,提供了基于流感病毒聚合酶亚基 PA 氨基端 PA_N 蛋白质三维结构筛选与蛋白质结合的多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物的方法,包括:通过蛋白结晶方法获得含有 PA_N 的晶体,或者获得含有 PA_N 蛋白质晶体的三维结构坐标;其中所述三维结构包括任何与该坐标中至少含有 40% 氨基酸残基的主链碳骨架原子三维坐标的平均根方差小于等于 1.7 埃的结构。

[0069] 在本发明的第十四实施方式中,提供了基于流感病毒聚合酶亚基 PA 氨基端 PA_N 蛋白质三维结构筛选与蛋白质结合的多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物的方法,包括:使用的三维分子组合具有上述的流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 的晶体三维结构或与上述的多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物结合的所述氨基酸残基的组中的至少 3 个具有主链碳骨架原子三维坐标的平均根方差小于等于 1.7 埃的结构在筛选多肽、蛋白质、无机或有机化合物、抗体或免疫结合物上的应用。

[0070] 流感病毒 PA_N 段蛋白的表达和纯化方法:

[0071] 来源于禽流感的病毒基因 A/goose/Guangdong/1/96,其编码的蛋白质序列分别为:

[0072] (1)PA 蛋白质序列:

[0073] MEDFVRQCFNPMIVELAEKAMKEYGEDPKIETNKFAAICTHLEVCFMYSDFHFIDERGESTIIESGDPN
ALLKHRFEIIEGRDRMTAWTVVNSICNTTGVEKPKFLPDLDYKENRFIEIGVTRREVHTYYLEKANKIKSEKTHIH
IFSFTGEEMATKADYTLDEESRARIKTRLFTIRQEMASRGLWDSFRQSERGEETIEERFEITGTMCRADQSLPPNF
SSLEKFRAYVDGFEPNGCIEGKLSQMSKEVNARIEPFLKTTTPRPLRLPDGPPCSQRSKFLLMDALKLSIEDPSHEGE
GIPLYDAIKCMKTFFGWKEPNIVKPHEKGINPNYLLAWKQVLAELQDIENEEKIPKTKNMRKTSQKWLALGENMAPE
KVDFEDCKDVSDLRQYDSDEPKPRSLASWIQSEFNKACELTDSSWIELDEIGEDVAPIEHIASMRNYFTAENVSHCR
ATEYIMKGVYINTALLNASCAAMDDFQLIPMISKRCRTKEGRRKTNLYGFIKGRSHLRNDTDVVNFVSMEFSLTDPR
LEPHKWEKYCVLEIGDMLLRTAIGQVSRPMPFLYVRTNGTSKIKMKWGMEMRRCLLQSLQQIESMIEAESSVKEKDMT
KEFFENKSETWPIGESPKGMEEGSIGKVCRTLLAKSVFNLSYASPQLEGFSAESRLLLLIVQALRDNLPGTFDLGG
LYEATIEECLINDPWVLLNASWFNSFLTHALK;即:

[0074] Met Glu Asp Phe Val Arg Gln Cys Phe Asn Pro Met Ile Val Glu Leu Ala Glu
Lys AlaMet Lys Glu Tyr Gly Glu Asp Pro Lys Ile Glu Thr Asn Lys Phe Ala Ala Ile
Cys Thr His Leu GluVal Cys Phe Met Tyr Ser Asp Phe His Phe Ile Asp Glu Arg Gly
Glu Ser Thr Ile Ile Glu Ser GlyAsp Pro Asn Ala Leu Leu Lys His Arg Phe Glu Ile
Ile Glu Gly Arg Asp Arg Thr Met Ala TrpThr Val Val Asn Ser Ile Cys Asn Thr Thr
Gly Val Glu Lys Pro Lys Phe Leu Pro Asp Leu Tyr AspTyr Lys Glu Asn Arg Phe Ile
Glu Ile Gly Val Thr Arg Arg Glu Val His Thr Tyr Tyr Leu Glu LysAla Asn Lys Ile
Lys Ser Glu Lys Thr His Ile His Ile Phe Ser Phe Thr Gly Glu Glu Met Ala ThrLys
Ala Asp Tyr Thr Leu Asp Glu Glu Ser Arg Ala Arg Ile Lys Thr Arg Leu Phe Thr
Ile Arg GlnGlu Met Ala Ser Arg Gly Leu Trp Asp Ser Phe Arg Gln Ser Glu Arg Gly
Glu Glu Thr Ile GluGlu Arg Phe Glu Ile Thr Gly Thr Met Cys Arg Leu Ala Asp Gln
Ser Leu Pro Pro Asn Phe SerSer Leu Glu Lys Phe Arg Ala Tyr Val Asp Gly Phe Glu

Pro Asn Gly Cys Ile Glu Gly Lys LeuSer Gln Met Ser Lys Glu Val Asn Ala Arg Ile
 Glu Pro Phe Leu Lys Thr Thr Pro Arg Pro LeuArg Leu Pro Asp Gly Pro Pro Cys Ser
 Gln Arg Ser Lys Phe Leu Leu Met Asp Ala Leu Lys LeuSer Ile Glu Asp Pro Ser His
 Glu Gly Glu Gly Ile Pro Leu Tyr Asp Ala Ile Lys Cys Met Lys ThrPhe Phe Gly Trp
 Lys Glu Pro Asn Ile Val Lys Pro His Glu Lys Gly Ile Asn Pro Asn Tyr Leu LeuAla
 Trp Lys Gln Val Leu Ala Glu Leu Gln Asp Ile Glu Asn Glu Glu Lys Ile Pro Lys Thr
 Lys AsnMet Arg Lys Thr Ser Gln Leu Lys Trp Ala Leu Gly Glu Asn Met Ala Pro Glu
 Lys Val Asp PheGlu Asp Cys Lys Asp Val Ser Asp Leu Arg Gln Tyr Asp Ser Asp Glu
 Pro Lys Pro Arg Ser LeuAla Ser Trp Ile Gln Ser Glu Phe Asn Lys Ala Cys Glu Leu
 Thr Asp Ser Ser Trp Ile Glu Leu AspGlu Ile Gly Glu Asp Val Ala Pro Ile Glu His
 Ile Ala Ser Met Arg Arg Asn Tyr Phe Thr Ala GluVal Ser His Cys Arg Ala Thr Glu
 Tyr Ile Met Lys Gly Val Tyr Ile Asn Thr Ala Leu Leu Asn AlaSer Cys Ala Ala Met
 Asp Asp Phe Gln Leu Ile Pro Met Ile Ser Lys Cys Arg Thr Lys Glu GlyArg Arg Lys
 Thr Asn Leu Tyr Gly Phe Ile Ile Lys Gly Arg Ser His Leu Arg Asn Asp Thr AspVal
 Val Asn Phe Val Ser Met Glu Phe Ser Leu Thr Asp Pro Arg Leu Glu Pro His Lys
 Trp GluLys Tyr Cys Val Leu Glu Ile Gly Asp Met Leu Leu Arg Thr Ala Ile Gly Gln
 Val Ser Arg Pro MetPhe Leu Tyr Val Arg Thr Asn Gly Thr Ser Lys Ile Lys Met Lys
 Trp Gly Met Glu Met Arg ArgCys Leu Leu Gln Ser Leu Gln Gln Ile Glu Ser Met Ile
 Glu Ala Glu Ser Ser Val Lys Glu Lys AspMet Thr Lys Glu Phe Phe Glu Asn Lys Ser
 Glu Thr Trp Pro Ile Gly Glu Ser Pro Lys Gly MetGlu Glu Gly Ser Ile Gly Lys Val
 Cys Arg Thr Leu Leu Ala Lys Ser Val Phe Asn Ser Leu Tyr AlaSer Pro Gln Leu Glu
 Gly Phe Ser Ala Glu Ser Arg Lys Leu Leu Leu Ile Val Gln Ala Leu ArgAsp Asn Leu
 Glu Pro Gly Thr Phe Asp Leu Gly Gly Leu Tyr Glu Ala Ile Glu Glu Cys Leu IleAsn
 Asp Pro Trp Val Leu Leu Asn Ala Ser Trp Phe Asn Ser Phe Leu Thr His Ala Leu
 Lys (SEQIDNO :1)。

[0075] (2)PB1 蛋白质序列：

[0076] MDVNPTLLFLKVPQAQNAISTTFPYTGDPPYSHGTGTGYTMDTVNRTHQYSEKKGWTTNTETGAPQLNPI
 DGPLPEDNEPSGYAQTDCVLEAMAFLEKSHPGIFENSCLTMEIVQQTRVDKLTQGRQTYDWTLNRNQPAATALANT
 IEVFRSNGLTANESGRLIDFLKDVMEKSGEMEIITHFQRKRRVRDNMTKKMVTQRTIGKKKQRLNKRSLIRALT
 LNTMTKDAERGKLRRAIATPGMQIRGFVYFVETLARSICEKLEQSGLPVGGNEKKAKLANVVRKMMTNSQDTELSF
 TITGDNTKWNENQNPRMFLAMITYITRNQPEWFRNVL SIAPIMFSNKMARLGKGYMFESKSMKLRTQIPAEMLASID
 LKYFNSTRKKIEKIRPLLIDGTASLSPGMMGMFNMLSTVLGVSILNLGQKRYTKTTYWWDGLQSSDDFALIVNAP
 NHEGIQAGVDRFYRTCKLVGINMSKKKSYINRTGTFEFTSFFYRYGFVANFSMELPSFGVSGINESADMSIGVTVIK
 NNMINNDLGPATAQMALQLFIKDYRYTYRCHRGDTQIQTRRSFELKKLWEQTRSKAGLLVSDGGPNLYNIRNLHIPE
 VCLKWELMDEDYQGRLCNPLNPFVSHKEIESVNNAVVMPAHGPAKSMEYDAVATTHSWIPKRNRSLNNTSQRGILED
 EQMYQKCCNLFKFFPSSSYRRPVGISSMVEAMVSRARIDARIDFESGRIKKEEFAEIMKICSTIEELRRQK ;即：

[0077] Met Asp Val Asn Pro Thr Leu Leu Phe Leu Lys Val Pro Ala Gln Asn Ala Ile
 Ser Thr ThrPhe Pro Tyr Thr Gly Asp Pro Pro Tyr Ser His Gly Thr Gly Thr Gly Tyr
 Thr Met Asp Thr ValAsn Arg Thr His Gln Tyr Ser Glu Lys Gly Lys Trp Thr Thr Asn

Thr Glu Thr Gly Ala Pro GlnLeu Asn Pro Ile Asp Gly Pro Leu Pro Glu Asp Asn Glu
Pro Ser Gly Tyr Ala Gln Thr Asp CysVal Leu Glu Ala Met Ala Phe Leu Glu Lys Ser
His Pro Gly Ile Phe Glu Asn Ser Cys Leu GluThr Met Glu Ile Val Gln Gln Thr Arg
Val Asp Lys Leu Thr Gln Gly Arg Gln Thr Tyr Asp TrpThr Leu Asn Arg Asn Gln Pro
Ala Ala Thr Ala Leu Ala Asn Thr Ile Glu Val Phe Arg Ser AsnGly Leu Thr Ala Asn
Glu Ser Gly Arg Leu Ile Asp Phe Leu Lys Asp Val Met Glu Ser Met AspLys Gly Glu
Met Glu Ile Ile Thr His Phe Gln Arg Lys Arg Arg Val Arg Asp Asn Met Thr LysLys
Met Val Thr Gln Arg Thr Ile Gly Lys Lys Lys Gln Arg Leu Asn Lys Arg Ser Tyr Leu
Ile ArgAla Leu Thr Leu Asn Thr Met Thr Lys Asp Ala Glu Arg Gly Lys Leu Lys Arg
Arg Ala Ile AlaThr Pro Gly Met Gln Ile Arg Gly Phe Val Tyr Phe Val Glu Thr Leu
Ala Arg Ser Ile Cys Glu LysLeu Glu Gln Ser Gly Leu Pro Val Gly Gly Asn Glu Lys
Lys Ala Lys Leu Ala Asn Val Val ArgLys Met Met Thr Asn Ser Gln Asp Thr Glu Leu
Ser Phe Thr Ile Thr Gly Asp Asn Thr Lys TrpAsn Glu Asn Gln Asn Pro Arg Met Phe
Leu Ala Met Ile Thr Tyr Ile Thr Arg Asn Gln Pro GluTrp Phe Arg Asn Val Leu Ser
Ile Ala Pro Ile Met Phe Ser Asn Lys Met Ala Arg Leu Gly Lys GlyTyr Met Phe Glu
Ser Lys Ser Met Lys Leu Arg Thr Gln Ile Pro Ala Glu Met Leu Ala Ser Ile AspLeu
Lys Tyr Phe Asn Glu Ser Thr Arg Lys Lys Ile Glu Lys Ile Arg Pro Leu Leu Ile Asp
Gly ThrAla Ser Leu Ser Pro Gly Met Met Met Gly Met Phe Asn Met Leu Ser Thr Val
Leu Gly Val SerIle Leu Asn Leu Gly Gln Lys Arg Tyr Thr Lys Thr Thr Tyr Trp Trp
Asp Gly Leu Gln Ser SerAsp Asp Phe Ala Leu Ile Val Asn Ala Pro Asn His Glu Gly
Ile Gln Ala Gly Val Asp Arg Phe TyrArg Thr Cys Lys Leu Val Gly Ile Asn Met Ser
Lys Lys Lys Ser Tyr Ile Asn Arg Thr Gly Thr PheGlu Phe Thr Ser Phe Phe Tyr Arg
Tyr Gly Phe Val Ala Asn Phe Ser Met Glu Leu Pro Ser PheGly Val Ser Gly Ile Asn
Glu Ser Ala Asp Met Ser Ile Gly Val Thr Val Ile Lys Asn Asn Met IleAsn Asn Asp
Leu Gly Pro Ala Thr Ala Gln Met Ala Leu Gln Leu Phe Ile Lys Asp Tyr Arg TyrThr
Tyr Arg Cys His Arg Gly Asp Thr Gln Ile Gln Thr Arg Arg Ser Phe Glu Leu Lys Lys
LeuTrp Glu Gln Thr Arg Ser Lys Ala Gly Leu Leu Val Ser Asp Gly Gly Pro Asn Leu
Tyr Asn IleArg Asn Leu His Ile Pro Glu Val Cys Leu Lys Trp Glu Leu Met Asp Glu
Asp Tyr Gln Gly ArgLeu Cys Asn Pro Leu Asn Pro Phe Val Ser His Lys Glu Ile Glu
Ser Val Asn Asn Ala Val Val MetPro Ala His Gly Pro Ala Lys Ser Met Glu Tyr Asp
Ala Val Ala Thr Thr His Ser Trp Ile Pro LysArg Asn Arg Ser Ile Leu Asn Thr Ser
Gln Arg Gly Ile Leu Glu Asp Glu Gln Met Tyr Gln LysCys Cys Asn Leu Phe Glu Lys
Phe Phe Pro Ser Ser Ser Tyr Arg Arg Pro Val Gly Ile Ser Ser MetVal Glu Ala Met
Val Ser Arg Ala Arg Ile Asp Ala Arg Ile Asp Phe Glu Ser Gly Arg Ile Lys LysGlu
Glu Phe Ala Glu Ile Met Lys Ile Cys Ser Thr Ile Glu Glu Leu Arg Arg Gln Lys (SEQ
IDNO :2)。

[0078] 通过分子克隆技术将流感病毒聚合酶亚基 PA 基因分成蛋白质的氨基端和羧基端两部分进行克隆,氨基端包括前 256 位氨基酸,羧基端包括第 257 至第 716 氨基酸,两部分基因分别克隆到 pGEX-6p 载体上(来自 Amersham Pharmacia Inc.),以便表达氨基末端融

合 GST 的融和蛋白 (GST-PA-N 以及 GST-PA_C), 将克隆的质粒分别转化入大肠杆菌 BL21 中, 在 BL21 中使用终浓度为 0.1-1mM 的 IPTG (异丙基-β-D-硫代半乳糖苷) 诱导大肠杆菌分别表达两种蛋白, 获得该两种蛋白的各自表达菌, 具体参见实施例 1。

[0079] 将 PB_{1N} 端 48 个氨基酸以内的基因 (包括前 25 肽) 同样克隆到 pGEX-6p 载体上, 表达融合的 GST-PB_{1N} 端肽的融合蛋白。

[0080] 同样, 分别表达了 GST 融合的 PB_{1N} 端 25 个氨基酸的短肽或 48 个氨基酸以内的短肽, 同样将该质粒转化入大肠杆菌 BL21 中, 在 BL21 中使用终浓度为 0.1-1mM 的 IPTG 诱导大肠杆菌表达蛋白, 获得该蛋白的表达菌。

[0081] 将表达 GST-PA-N 的细菌使用缓冲液悬浮后裂解, 离心获得上清后使用亲和层析柱, 从中纯化出 GST-PA-N 融合蛋白。

[0082] 将表达 GST-PA_C 的表达菌与表达 GST-PB₁ 短肽的表达菌分别使用含有约 20mM Tris-HCl (pH8.0) 及 250mM NaCl 的缓冲液悬浮, 然后按比例混合两种表达菌, 使 GST-PA_C 和 GST-PB₁ 的蛋白总含量的摩尔比为 0.1 : 1 ~ 1 : 0.1, 优选使 GST-PA_C 和 GST-PB₁ 的蛋白总含量的摩尔比为 0.5 : 1 ~ 1 : 0.5, 优选使 GST-PA_C 和 GST-PB₁ 的蛋白总含量接近摩尔比为 1 : 1。

[0083] 然后使用 Glutathione-Sepharose 亲和柱 (来自 Amersham Pharmacia Inc.) 纯化这一混合的 GST 融合蛋白。使用 PreScission 蛋白酶 (来自 Amersham Pharmacia Inc.) 酶解后, 用凝胶过滤 Superdex-200 以及离子交换层析 (Q sepharose) 等方法分离纯化出 PA_C/PB₁ 短肽复合体 (层析柱均来源于 Amersham Pharmacia Inc.), 通过 SDS-PAGE 凝胶电泳确定蛋白质纯度后, 用于进一步的结晶实验。

[0084] 同样地, 使用 Glutathione-Sepharose 亲和柱 (来自 Amersham Pharmacia Inc.) 纯化这 GST-PA-N 的 GST 融合蛋白。使用 PreScission 蛋白酶 (来自 Amersham Pharmacia Inc.) 酶解后, 用凝胶过滤 Superdex-200 以及离子交换层析 (Q sepharose) 等方法分离纯化出 GST-PA-N 肽 (层析柱均来源于 Amersham Pharmacia Inc.), 通过 SDS-PAGE 凝胶电泳确定蛋白质纯度后, 用于进一步的结晶实验。

[0085] 进一步通过 X 射线衍射晶体学方法解析 PA 亚基剩余的氨基端部分的三维晶体结构 (PA_N), 显示 :PA_N 是 α/β 结构域, 其形状类似于一个张开的贝壳, 含有 5 个 β 片层 β 1-5 和 7 个 α 螺旋 (α 1-7)。其中 5 个平行的 β 片层 1-5 (即 β-strands β 1-5) 组成一个扭曲的平面, 被周围 7 个 α 螺旋 (α 1-7) 包围 (参见图 2A)。该贝壳形状主要由 α 2、α 4、α 5、α 7 等组成张开的口部, 其它部分构成贝壳底尖处以及贝面。α 2-α 5 以及 β 3 围绕形成一个负电荷小穴, 其中结合一个金属离子, 该金属原子选自镁、锰、锌、铜、钴、铁该金属离子主要由三个水分子以及氨基酸残基 Glu80 以及 Asp108 至少之一提供配位, 其中参与这一结合的氨基酸还有选自 His41、Glu119、Leu106 以及 Pro107 中的至少之一。

[0086] 优选地, 这一金属离子是镁离子。这一镁离子主要与周围 5 个配体形成 5 个配位键, 包括酸性氨基酸 E80 以及 D108、和 3 个水分子。这三个水分子与氨基酸 H41、E119 残基、以及残基 L106 和 P107 的羰基氧所结合。参与结合镁离子的这六个氨基酸残基在 A、B 以及 C 型流感病毒的 PA 亚基中都非常保守, 只有脯氨酸 107 在 B 型以及 C 型流感病毒中被丙氨酸残基或者丝氨酸取代 (参见图 1)。通过 Dali (<http://www.ebi.ac.uk/dali>) 进行相似结构的搜寻比对, 我们发现 PA_N 结构与嗜热菌 *Thermus thermophilus*Hb8 中的一个推测的核

酸酶蛋白 Tt1808 (PDB ID :1WDJ, Z-score 4.8, r. m. s. d. 3.4 Å, 比对其中的 87 个氨基酸), 以及一个已知的限制性内切酶 SdaI (PDB ID :2IXS, Z-score 3.9, r. m. s. d. 4.0 Å, 比对 95 氨基酸), Holliday junction resolvase Hjc (PDB ID :1GEF, Z-score 3.8, r. m. s. d. 3.0 Å 比对 76 氨基酸) 具有结构相似性。这些蛋白都具有一个保守的 (P)DX_N(D/E)XK 活性区。因而我们猜测 PA_N 可能具有核酸酶的活性。核酸内切酶活性是流感病毒聚合酶复合体所必须的, 当流感病毒 RNA 聚合酶夺取了宿主 mRNA 后, 需要首先将宿主 mRNA 切断, 产生带有帽子结构的短 5' 核苷酸序列用于自身 mRNA 转录的引物。其中, 为了证明 PA_N 是核酸内切酶, 我们做了一系列的生物化学以及细胞生物学分析, 包括: 1) 引物延伸实验: 将人肾癌 293 细胞转入表达 PA, PB1, PB2 的质粒, 并同时转入带有流感病毒启动子的另一质粒, 这样在细胞中表达的聚合酶可以识别并合成病毒的一段 RNA。通过体外引物延伸实验检测细胞内病毒 RNA 片段的种类来看聚合酶活性。2) 体外内切核酸酶活性检测等实验。比如我们证明了重组纯化的流感病毒聚合酶复合体 (包含 PA, PB1 和 PB2 三个亚基), 当在 PA_N 预测的内切核酸酶活性位点, 诸如 H41, E80, L106, P107, D108 和 E119 等位点突变后, 不同程度的丧失了切割 mRNA 的活性, 进而丧失使用宿主 mRNA 合成 RNA 的能力。E80A, D108A, E119A 和 K134A 点突变造成聚合酶复合体的 mRNA 合成活性基本丧失, 但保留有 cRNA 以及 vRNA 合成能力。H41A 突变造成三种 RNA 的合成都被阻断。但是, 以往报导的 PB1 亚基上参与 E508, E519 以及 D522 的点突变则对聚合酶的 RNA 合成能力没有影响。这些结果充分说明了 PA_N 端含有负责流感病毒聚合酶核酸内切酶活性的结构域。但是, 该内切核酸酶活性作用的底物结合位点有可能更多的依赖于 PB1 和 PB2 亚基。但是, PA_N 端多肽上位于 β3-α5 之间的环肽上的两个精氨酸 (R124 和 R125), 以及在 α 螺旋 7 上的两个精氨酸 (R192 和 R196) 可能参与与底物 RNA 的结合。

[0087] 根据以往的报导, 流感病毒聚合酶 PA 亚基具有蛋白酶活性, 其中苏氨酸 T157 和丝氨酸 S624 都曾被认为是该蛋白酶活性中心。但本发明人没有发现 PA_N 单独具有蛋白酶活性, 可能这一活性需要聚合酶其它部分的参与。但是本发明人发现, 围绕在 T157 残基周围的一些氨基酸残基, 包括 E154、K158、D160、E165、E166、R168 和 R170 非常保守, 因此这些氨基酸很可能参与流感病毒聚合酶的重要功能。

[0088] 应当注意到, 其中 B 型或 C 型流感病毒中与 A 型流感病毒的 α 螺旋及 β 片相对应的区段分别如在图 1 以及图 4 的 A 和 B 中所示, 在此不再一一赘述。可采用的蛋白质或多肽序列比对的方法例如: CLUSTALW (<http://www.ebi.ac.uk/Tools/clustalw2/index.html>)。

[0089] 在一具体实施方式中, 本发明提供一种表达和纯化流感病毒聚合酶亚基 PA 氨基端 PA_N 的方法, 包括: (a) 构建融合了或不融合标签蛋白基因的编码流感病毒聚合酶亚基 PA 氨基端多肽 PA_N 第约 1 ~ 约 50 位氨基酸至约 150 ~ 约 300 位氨基酸的基因序列的载体, 用该载体转化原核或真核细胞, 从而表达带有标签蛋白的 PA_c; (b) 通过特异性地与所述特异标签识别的方法分离出所述氨基端多肽, 酶解去掉带有标签的多肽中的标签蛋白, 分离出氨基端多肽 PA_N, 确定蛋白质的浓度;

[0090] 其中所述病毒聚合酶亚基 PA 氨基端多肽 PA_N 的晶体三维结构中的原子具有表 1 中所列的至少 40% 的原子坐标, 或者流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端多肽 PA_N 的晶体三维结构中至少 40% 氨基酸的主链碳骨架的原子结构坐标与表 1 中的坐标的平均根方差小于或等于 1.7 埃。

[0091] 在一具体实施方式中,本发明提供一种表达和纯化流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端多肽 PA_N的方法,其中所述标签蛋白选自 GST、Flag-tag、Myc-tag、MBP-tag、特异性抗体;所述载体含有选择性标记基因,优选的标签蛋白为 GST,所述与特异标签识别的方法是通过亲和柱进行,所述去掉标签的方法通过用蛋白酶酶解,所述分离 PA 氨基端多肽 PA_N的方法是通过凝胶过滤或离子交换层析进行,所述确定蛋白质的浓度通过凝胶电泳的方法进行。

[0092] 在一具体实施方式中,本发明提供一种表达和纯化流感病毒聚合酶亚基 PA 氨基端多肽 PA_N的方法,其中所述载体为 pGEX-6p 质粒载体,其中所述的选择性标记基因为青霉素抗性基因,其中步骤 (b) 所使用的蛋白酶为 ProScission 蛋白酶;载体所使用的引物酶切位点为选自 SalI、NotI 构成的组中的酶切位点;插入基因片段时所用的酶切位点为选自 SalI、NotI 构成的组中的酶切位点;所述流感病毒聚合酶亚基 PA 氨基端多肽 PA_N的基因片段是通过利用聚合酶链式反应 PCR 方法从 A 型流感病毒株 A/goose/Guangdong/1/96 基因组中扩增获得;将所述载体及所述插入基因片段分别使用相应的 DNA 内切酶,如选自由 BamHI、XhoI 组成的组中的内切酶处理后,通过 T4DNA 连接酶将所述插入基因与所述载体连接,从而转化例如大肠杆菌这样的原核细胞获得克隆质粒;将克隆好的如上所述的克隆质粒转化入大肠杆菌 BL21 中,培养所得到的转化细菌,通过使用 IPTG 诱导,IPTG 优选的浓度为 0.1mM 至 1mM,将培养得到的所述细菌通过离心方法得到表达所述融合蛋白的菌群。

[0093] 在一具体实施方式中,本发明提供一种共结晶流感病毒聚合酶亚基 PA 氨基端多肽 PA_N的方法,包括:将所述纯化的氨基端多肽 PA_N的蛋白质浓度浓缩至 5-30mg/ml;用气相悬滴法或坐滴法筛选晶体生长条件;获得流感病毒聚合酶亚基 PA 氨基端多肽 PA_N的晶体。

[0094] 在一具体实施方式中,本发明提供一种表达 PA 氨基端多肽 PA_N的野生型或者突变型蛋白的方法,氨基端多肽 PA_N为从 1~约 50 位氨基酸至约 200~约 300 位氨基酸,包括:构建融合了标签蛋白基因的编码流感病毒聚合酶亚基 PA 氨基端多肽 PA_N从 1~约 50 位氨基酸至约 200~约 300 位氨基酸的基因序列的表达载体,用该载体转化细胞,从而表达带有标签蛋白的氨基端多肽 PA_N,其中所述 PA 氨基端多肽 PA_N中的氨基酸序列具有与图 1 中所列的至少 40%的氨基酸比对相同。

[0095] 在一具体实施方式中,本发明提供一种表达 PA 氨基端多肽 PA_N的野生型或者突变型蛋白的方法,其中将所述聚合酶亚基 PA 氨基端多肽 PA_N的基因序列通过 PCR 方法以及分子克隆技术分别克隆到例如 pGEX-6p、pGEX-4T 等 pGEX 系列载体 (AmershamPharmacia)、pET 系列载体 (Novagen)、pMAL-c2 (Invitrogen) 系列载体等质粒载体上,以表达氨基端多肽 PA_N氨基末端融合 GST 的融和蛋白 GST-PA_N;所述质粒载体含有青霉素抗性基因,所述 PA 氨基端 PA_N多肽基因克隆时载体所用的酶切位点为选自由 pGEX-6p 多克隆位点的 BamHI、XhoI 构成的组中的酶切位点;使用的氨基端 PA_N基因克隆片段酶切位点分别为 BamHI 及 XhoI;氨基端多肽 PA_N的基因片段是通过使用 PCR 方法从病毒株 A/goose/Guangdong/1/96 基因组中扩增获得;将载体及插入片段分别使用相应的 DNA 内切酶如选自由 BamHI、XhoI 构成的组中的内切酶处理后,通过 T4DNA 连接酶将插入基因与载体连接,转化大肠杆菌获得克隆质粒;将克隆好的如上所述的质粒转化入大肠杆菌 BL21 中,培养所述转化细菌,通过使用 0.1mM 至 1mM 的 IPTG 诱导,将培养细菌通过离心得到表达

所述融合蛋白的菌群。

[0096] 在一具体实施方式中,本发明提供一种筛选与选自自由镁、锰、锌、铜、钴、铁构成的组中的金属离子,优选镁离子竞争结合氨基端多肽 PA_N 的候选化合物的方法,所述方法包括:(a) 将氨基端多肽 PA_N 结合在固定载体的表面上;(b) 将待测的候选化合物溶液与(a)中所述经固定的氨基端多肽 PA_N 接触;(c) 用洗脱液充分洗脱,除去未结合的候选化合物;(d) 用洗脱液充分洗脱,得到待测试溶液;(e) 测试所述待测试溶液中游离的金属离子浓度;(f) 根据所述溶液中游离的金属离子的浓度来推算待测候选化合物与氨基端多肽 PA_N 的结合能力。

[0097] 在一优选具体实施方式中,其中所述步骤(a) 将氨基端多肽 PA_N 结合在固定的表面上是通过共价交联或通过 PA_N 与亲和介质结合而实现的,所述亲和介质在固定的表面上具有亲和介质的结合基团。

[0098] 在一优选具体实施方式中,其中所述亲和介质可以是 GST、Flag-tag、Myc-tag、MBP-tag、His-tag、特异性抗体等其它多肽,而固定表面上则是相应的亲和介质的结合基团。

[0099] 在一具体实施方式中,本发明提供一种筛选与选自自由镁、锰、锌、铜、钴、铁构成的组中的金属离子,优选镁离子竞争结合氨基端多肽 PA_N 的候选化合物的方法,其中候选化合物选自同位素或其他化学分子标记蛋白,优选地,其他化学分子标记选自绿色荧光蛋白、各种其它融合多肽,例如结合过氧化物酶、磷酸水解酶、蛋白激酶、各种基团转移酶等。

[0100] 在一具体实施方式中,本发明提供一种筛选与选自自由镁、锰、锌、铜、钴、铁构成的组中的金属离子,优选镁离子竞争结合氨基端多肽 PA_N 的候选化合物的方法,其中所述的固定的表面可以是亲和层析柱。

[0101] 蛋白质的结晶及优化:

[0102] 将用以上方法表达纯化好的氨基端多肽 PA_N 浓缩至浓度约为 5-30mg/ml,用气相悬滴法,使用结晶试剂(来自 Hampton Research) 筛选晶体生长条件,在多种结晶试剂条件下获得了初始晶体。

[0103] 通过进一步优化,其中,在使用不同 pH 缓冲液的情况下(pH4-9) 含有约 25% PEG8000(母体晶体) 或 20% PEG3350 硒代甲硫氨酸晶体溶液中都获得了外观良好的晶体。在 pH 6.5 的缓冲液中得到了较大的晶体,分辨率约为 2.2 埃左右的母体晶体,硒代晶体可衍射至 3 埃左右,并进而收集相应的 X 射线衍射数据。

[0104] 晶体数据收集及结构解析:

[0105] 使用 FR-E X-射线衍射仪(来自 Rigaku) 在 1.5418 埃的波长下首先收集到氨基端多肽 PA_N 晶体的一套分辨率为 2.2 埃的母体数据。然后使用位于美国芝加哥 APS 的同步辐射仪(线站号码:SBC19ID;检测屏:ADSC Q315),在波长 0.9798 和 0.9800 埃波长下收集到这个蛋白晶体分辨率达到 2.9 埃左右的吸收峰(Peak) 和吸收边(Edge) 两套硒原子衍生物晶体数据。利用 HKL2000(Otwinowski1997) 处理所收得的三套数据,发现母体晶体的空间群是 P1 空间群,晶胞参数为约:a = 51.1 埃,b = 59.8 埃,c = 67.2 埃, $\alpha = 96.6^\circ$, $\beta = 96.8^\circ$, $\gamma = 109.5^\circ$;而重金属硒代甲硫氨酸的晶体具有 P6(4)22 的空间群,晶胞参数为约:a = b = 73.8 埃,c = 123.4 埃, $\alpha = \beta = 90^\circ$, $\gamma = 120^\circ$ 。利用多波长反常散射法(Hendrickson 1991) 来进行计算相位,将处理得到的 sca 文件用 SHELXD(Sheldrick

1998) 来查找硒原子,共找到 6 个硒代甲硫氨酸,将硒原子坐标,以及处理得到的 Peak 和 Edge 两套数据输入程序 MLPHARE,用它来计算相位,并进而使用 DM 程序做电子密度图的修饰,从计算得到的电子密度图上能非常清楚地看到数个二级结构(包括一些 α 螺旋和 β 折叠),这样可以搭出大约 80 个残基,随后经过反复模型搭建以及使用 CNS 软件包程序修正,从而搭出初始模型。利用搭建的初始模型依据高分辨率的母体数据,使用 Phaser 程序做分子置换,从而获得母体数据的清晰解,进一步进行结构模型的搭建,并交替使用 CNS 进行修正。最终获得结构的 R 因子为 23.1%,自由 R 因子为 25.2%。最后将三个水分子以及一个金属镁离子亦加入模型中。修正的结构最终 R 因子和 R-free 因子分别为 23.1%和 25.2%。氨基端多肽 PA_N 的单体晶体结构原子坐标参见表 1。

[0106] 实施例

[0107] 实施例 1

[0108] 用于表达流感病毒 PA 氨基端多肽 PA_N 的方法:

[0109] 本发明的一种实施方式是将 PA 分成两段进行表达,从而分别表达出 PA 的氨基端前 256 氨基酸残基片段以及 257-716 个氨基酸残基片段,并将编码这两个蛋白多肽的两个基因片段分别克隆到大肠杆菌表达载体上,用于在细菌中进行蛋白质的表达。单独从表达 PA 的 N 末端(1-256 氨基酸)细菌中纯化出 PA 的 N 端多肽,并将 PA 的 N 端肽用于蛋白质结晶。PA 的羧基末端表达菌离心收集后备用,以便用于与 PB1N 端多肽的共纯化。

[0110] 将含有 PB1 氨基端前 25 位或者 48 位氨基酸以内的多肽(不含第一位甲硫氨酸)以 GST 融合蛋白形式在细菌中进行表达。将流感病毒聚合酶蛋白亚基 PA 分段在细菌中或者其它真核生物细胞中进行表达至少 50%区段为 257-716 氨基酸区段中一部分的 PA 蛋白片段的方法。

[0111] 流感病毒 PA 氨基端在大肠杆菌中的表达纯化

[0112] 通过分子克隆技术将流感病毒 PA 的氨基端(第 1 至 256 位氨基酸)克隆到 pGEX-6p 载体(来自 Amersham Pharmacia Inc.)上,其克隆位点可以是 BamHI 以及 XhoI。将克隆得到的含有 PA 氨基端基因的表达质粒转化到大肠杆菌 BL21 中,进行蛋白质的表达,从而使细菌可以表达 PA 蛋白 N 端(氨基端)连接有 GST 融合蛋白并且含有可以被 ProScission 蛋白酶(Amersham Biosciences)切割的酶切位点,从而可以进一步将 GST 蛋白标签与目的蛋白 PA 多肽分离。在培养的大肠杆菌 BL21 细胞中使用终浓度为 0.1-1mM 左右的 IPTG 诱导大肠杆菌,获得该蛋白的表达菌。所用载体含有氨苄青霉素抗性基因。克隆构建的融合蛋白表达质粒转化入大肠杆菌如 BL21(Novagen)后,在 37 度使用 LB 等细菌培养基过夜培养细菌,大约 12 小时后按 1:100 左右转接到大量培养基中,37 度温度下在摇瓶中培养至 OD 为 1.0 左右,然后加入 0.1-1mM 的 IPTG 进行诱导表达,大约 3 至 6 小时后通过离心收集细菌,收集的沉淀细菌可放于 -20 度至 -80 度冰箱中保存备用,也可直接用于 PA 氨基端多肽的纯化。

[0113] 流感病毒 PA 羧基端和 PB1 多肽复合体的表达纯化:

[0114] 通过分子克隆技术将流感病毒 PA 的羧基端(第 257 至第 716 氨基酸)克隆到 pGEX-6p 载体(来自 Amersham Pharmacia Inc.)上,其克隆位点是 BamHI 及 NotI。将克隆的含有 PA 羧基端基因的表达质粒转化到大肠杆菌 BL21 中,进行蛋白质的表达,从而使细菌可以表达蛋白 N 端(氨基端)连接有 GST 融合蛋白并且含有可以被 ProScission 蛋白酶

(Amersham Biosciences) 切割的酶切位点,从而可以进一步将 GST 蛋白标签与目的蛋白 PA 多肽分离。在培养的大肠杆菌 BL21 细胞中使用终浓度为 0.1-1mM 左右的 IPTG 诱导大肠杆菌,获得该蛋白的表达菌。所用载体含有氨苄青霉素抗性基因。克隆构建的融合蛋白表达质粒转化入大肠杆菌如 BL21 (Novagen) 后,先在 37 度使用 LB 等细菌培养基过夜培养细菌,大约 12 小时后按 1 : 100 左右转接到大量培养基中,37 度温度下在摇瓶中培养至 OD 为 1.0 左右,随后降低培养温度至 16 度,然后加入 0.1-1mM 的 IPTG 进行诱导表达,大约 12 至 24 小时后通过离心收集细菌,收集的沉淀细菌可放于 -20 度至 -80 度冰箱中保存备用,也可直接用于纯化。

[0115] 将 PB_{1N} 端 48 个氨基酸以内的基因 (发明人表达了 PB1 的氨基端前 48 个氨基酸多肽以及前 25 个氨基酸多肽) 同样克隆到 pGEX-6p 载体的多克隆位点上,所用酶切位点为 BamHI 以及 XhoI,从而使细菌可以表达含 GST 融合蛋白,并且该融合蛋白含有可以被 ProScission 蛋白酶 (Amersham Biosciences) 切割的蛋白酶位点,从而可以进一步分离 GST 标签以及目的蛋白 PB1 多肽。按如上 PA 融合蛋白表达方式在大肠杆菌 BL21 中表达融合的 GST-PB_{1N} 端肽的融合蛋白,抗性基因为氨苄青霉素抗性基因,蛋白质表达是在 37 度,使用诱导剂为 IPTG。最后通过离心收集表达细菌,该细菌可以直接用于蛋白纯化,也可暂时储存于 -20 度至 -80 度冰箱中备用。

[0116] 将离心收集的表达 GST-PA 氨基端多肽的表达菌用含有约 20mM Tris-HCl (pH8.0) 及 250mM NaCl 的缓冲液或者 1xPBS (pH7.4) 磷酸缓冲液悬浮,使用超声破菌仪破碎细胞,离心分离除去不溶性沉淀,收集可溶性上清,使用 Glutathione 亲和层析柱纯化出 GST-PA-N 端多肽,进而使用 ProScission 蛋白酶酶解融合蛋白,将融合蛋白酶解成 GST (谷胱苷肽 S-转移酶) 和 PA-N 两段,进而使用离子交换层析以及凝胶排阻层析纯化出 PA-N 蛋白多肽。将该蛋白浓缩至 5-30mg/mL,用于晶体生长。

[0117] 将表达的 GST-PA_C 羧基端多肽的表达菌与表达 GST-PB_{1N} 短肽的表达菌分别使用含有约 20mM Tris-HCl (pH8.0) 及 250mM NaCl 的缓冲液或者 1xPBS (pH7.4) 磷酸缓冲液悬浮,然后按比例混合两种表达菌,使 GST-PA 和 GST-PB1 的蛋白总含量的摩尔比为 0.1 : 1 ~ 1 : 0.1,优选使 GST-PA 和 GST-PB 1 的蛋白总含量的摩尔比为 0.5 : 1 ~ 1 : 0.5,更优选使 GST-PA 和 GST-PB 1 的蛋白总含量接近摩尔比为 1 : 1。

[0118] 混合的细菌悬浮液通过超声波或者其它细胞裂解方法裂解后,通过离心分离细菌裂解物的不可溶部分以及可溶部分,将高速离心 (约 20,000g) 后获得的上清通过使用 Glutathione-Sepharose 亲和柱 (来自 Amersham Pharmacia Inc.) 来初步分离纯化出这一混合蛋白,含 GST 标签的蛋白可以结合到 Glutathione-Sepharose 亲和柱上,而其它蛋白不能结合到该亲和柱上。蛋白结合到亲和柱上以后使用如上所述的细菌悬浮缓冲液将杂蛋白洗尽。使用适量的 ProScission 蛋白酶 (来自 Amersham Pharmacia Inc.) 酶解在亲和柱上的混合的 GST 融合蛋白,此过程通常需大约 24 小时。然后将酶解切割下来的 PA_C 与 PB_{1N} 融合蛋白用凝胶过滤 Superdex-200 (来自 Amersham Pharmacia Inc.) 以及 Q sepharose 离子交换层析 (来自 Amersham Pharmacia Inc.) 等方法进一步分离纯化出 PA_C/PB_{1N} 短肽复合物 (层析柱均来源于 Amersham Pharmacia Inc.),通过 SDS-PAGE 凝胶电泳确定蛋白质纯度后,纯度一般可达 90% 以上。将通过以上步骤纯化的蛋白使用浓缩管 (来源于 Millipore 公司) 浓缩至大约 5-30mg/mL 左右用于进一步的结晶实验。

[0119] 本领域普通技术人员可知,流感病毒的 PA 的氨基端以及 PA 的羧基端 PA_C 与 PB1 的氨基端 PB1_N 不仅可以在本文中所述的原核细胞如大肠杆菌细胞中表达,也可以在真核细胞如昆虫细胞中表达;同时可使用任何其它内切酶、酶切位点、连接酶;也可以将待纯化的目标多肽与如 GST 的其它标签融合,然后选用相对应的分离纯化的方法进行纯化,最后再去掉融合到目标多肽中的标签,如上所述对本发明进行的各种更改和修饰均在本发明的保护范围内。

[0120] 应当注意到,其中 B 型或 C 型流感病毒中与 A 型流感病毒的 α 螺旋及 β 片相对应的区段分别如在图 1A 及 1B 以及图 1C 以及 10A 和 B 中所示,在此不再一一赘述。

[0121] 实施例 2

[0122] 氨基端多肽 PA_N 的结晶:

[0123] 将如上方法表达纯化好的氨基端多肽 PA_N 浓缩至浓度约为 5-30mg/mL,用气相悬滴法使用结晶试剂(来自 Hampton Research 等公司的 Screen Kit I/II、Index 等试剂盒)筛选晶体生长条件。经过初步筛选,本发明人在多种不同的结晶试剂条件下获得了初始晶体。

[0124] 通过进一步优化,其中,在使用不同 pH 缓冲液的情况下(pH4-9)含有约 25% PEG8000(母体晶体)或 20% PEG3350 硒代甲硫氨酸晶体溶液中都获得了外观良好的晶体。在 pH 6.5 的缓冲液中得到了较大的晶体,分辨率约为 2.2 埃左右的母体晶体,硒代晶体可衍射至 3 埃左右,并进而收集相应的 X 射线衍射数据。

[0125] 应当注意到,其中 B 型或 C 型流感病毒中与 A 型流感病毒的 α 螺旋及 β 片相对应的区段分别如在图 1A 及 1B 以及图 1C 以及 10A 和 B 中所示,在此不再一一赘述。

[0126] 实施例 3

[0127] 氨基端多肽 PA_N 的晶体结构:

[0128] 使用 FR-E X-射线衍射仪(来自 Rigaku)在 1.5418 埃的波长下首先收集到氨基端多肽 PA_N 的一套分辨率为 2.9 埃的母体数据。然后使用位于美国芝加哥 APS 的同步辐射仪(线站号码:SBC 19ID;检测屏:ADSC Q315),在波长 0.9783 和 0.9785 埃波长下收集到这个蛋白晶体分辨率达到 3.3 埃左右的 peak 和 edge 两套硒原子衍生物晶体数据。利用 HKL2000(Otwinowski 1997)处理所收得的三套数据,发现母体晶体的空间群是 P1 空间群,晶胞参数为约:a = 51.1 埃,b = 59.8 埃,c = 67.2 埃, $\alpha = 96.6^\circ$, $\beta = 96.8^\circ$, $\gamma = 109.5^\circ$;而重金属硒代甲硫氨酸的晶体具有 P6(4)22 的空间群,晶胞参数为约:a = b = 73.8 埃,c = 123.4 埃, $\alpha = \beta = 90^\circ$, $\gamma = 120^\circ$ 。利用多波长反常散射法(Hendrickson 1991)来进行计算相位,将处理得到的 sca 文件用 SHELXD(Sheldrick 1998)来查找硒原子,共找到 6 个硒代甲硫氨酸,将硒原子坐标,以及处理得到的 Peak 和 Edge 两套数据输入程序 MLPHARE,用它来计算相位,并进而使用 DM 程序做电子密度图的修饰,从计算得到的电子密度图上能非常清楚的看到数个二级结构(包括一些 α 螺旋和 β 折叠),这样可以搭出大约 80 个残基,随后经过反复模型搭建以及使用 CNS 软件包程序修正,从而搭出初始模型。利用搭建的初始模型依据高分辨率的母体数据,使用 Phaser 程序做分子置换,从而获得母体数据的清晰解,进一步进行结构模型的搭建,并交替使用 CNS 进行修正。最终获得结构的 R 因子为 23.1%,自由 R 因子为 25.2%。最后将三个水分子以及一个金属镁离子亦加入模型中。修正的结构最终 R 因子和 R-free 因子分别为 23.1%和 25.2%。

[0129] 最终计算得到母体晶体的空间群是 P1 空间群, 晶胞参数为约:

[0130] $a = 51.1$ 埃, $b = 59.8$ 埃, $c = 67.2$ 埃, $\alpha = 96.6^\circ$, $\beta = 96.8^\circ$, $\gamma = 109.5^\circ$,

[0131] 重金属硒代甲硫氨酸的晶体具有 P6(4)22 的空间群, 晶胞参数为约:

[0132] $a = b = 73.8$ 埃, $c = 123.4$ 埃, $\alpha = \beta = 90^\circ$, $\gamma = 120^\circ$ 。

[0133] 实施例 4

[0134] PA 氨基端多肽 PA_N 结晶

[0135] 将如上方法表达纯化好的 PA 氨基端多肽 PA_N 的复合物浓缩至浓度约为 5-30mg/mL, 用气相悬滴法使用结晶试剂 (来自 Hampton Research 等公司的 Screen Kit I/II、Index 等试剂盒) 筛选晶体生长条件。经过初步筛选, 本发明人在多种不同的结晶试剂条件下获得了初始晶体。

[0136] 通过进一步优化, 其中, 在使用不同 pH 缓冲液的环境下 (pH4-9) 含有约 25% PEG8000 (获得母体晶体) 或 20% PEG3350 (获得硒代甲硫氨酸晶体) 溶液中都获得了外观良好的晶体。在 pH 6.5 的缓冲液中得到了较大的晶体, 获得分辨率约为 2.2 埃左右的母体晶体, 而获得的硒代晶体可衍射至 3 埃左右, 获得了 X 射线衍射良好的晶体 (参见图 2A 及图 3 的 A-D 晶体图片)。

[0137] 实施例 5

[0138] 筛选竞争结合氨基端多肽 PA_N 的小分子的方法

[0139] 在筛选一种可以使氨基端多肽 PA_N 的小分子药物过程中, 将其中氨基端多肽 PA_N 的基因与表达 GFP (绿色荧光蛋白) 的基因融合, 表达 GFP 融合的氨基端多肽 PA_N, 作为小分子化合物解聚蛋白质复合体的指示分子。通过分子克隆方法将氨基端多肽 PA_N 基因片段连接到 GFP 基因片断上, 以便表达一个氨基端连接有 GFP 的氨基端多肽 PA_N 融合蛋白。

[0140] 方法 1: 以如上所述表达纯化氨基端多肽 PA_N 的方法, 表达纯化氨基端有 GST 的氨基端多肽 PA_N 融合蛋白即 GST-PA_N 融合蛋白。将 GST-PA_N 融合蛋白流经并结合到 Glutathione 亲和柱上。由于该氨基端多肽 PA_N 含有 GFP 蛋白, 因此 GST-PA_N 结合该亲和柱后, 与 GST-PA_N 结合的融合蛋白使该亲和柱呈绿色。结合 GST-PA_N 蛋白后的亲和柱用缓冲液充分洗涤, 以彻底洗脱除去未结合的蛋白质。然后, 将供筛选的小分子化合物的混物流经该亲和柱 (该混合物中不应含有 Glutathione 或者其它可以使 GST 脱离亲和柱而被洗脱下来的成分)。进一步从混合物中逐级分离纯化小分子, 再通过如上的绿色 GFP 蛋白示踪方法, 追踪可以结合 PA_N 多肽的成分, 进而最终确定候选的小分子化合物。如上方法中, 除了可以使用 GST 作为亲和介质外, 还可以使用诸如 Flag-tag、Myc-tag、MBP (Maltose binding protein 麦芽糖结合蛋白)-tag、特异性抗体等其它多肽作为亲和介质结合基团, 相应地, 亲和层析柱也要用相应的亲和介质, 如当使用 Flag-tag 时, 可使用抗 Flag-tag 的抗体 (例如 Sigma Inc. 公司的 anti-flag 单克隆抗体), 将其固定于亲和层析柱上作为结合 Flag 的凝胶介质。结合 PA_N 的化合物分子可以通过诸如质谱等方法来确定其化学结构。

[0141] 方法 2: 将 PA_N 单独纯化出来 (融和蛋白或者非融和蛋白), 将其通过化学交联方法, 共价交联到凝胶介质上, 但保持蛋白质不变性。将同位素标记的小分子化合物或小肽流经共价结合的凝胶柱, 使同位素标记的小分子化合物或小肽与 PA_N 蛋白结合, 如果有可以结合 PA_N 的化合物, 就使得溶液中的小分子化合物或小肽浓度降低。使用缓冲液, 洗脱凝胶柱以去除杂质, 再使用尿素等使 PA_N 变性, 使结合其上的小分子或小肽洗脱下来, 通

过质谱分析等方法,分析结合于 PA_N 上的小分子或小肽,进而获得该小分子或小肽的结构信息。该化合物可成为使 PA_N 失活的小分子药物。

[0142] 实施例 6:

[0143] 利用 PA_N 多肽的晶体三维结构设计和筛选用于治疗流感病毒感染引起的疾病的各种多肽、蛋白质或无机或有机化合物的方法

[0144] 利用流感病毒聚合酶亚基 PA 的氨基端 PA_N 的晶体三维结构设计和筛选用于治疗流感病毒感染引起的疾病的各种多肽、蛋白质或无机或有机化合物,具体的步骤如下:根据蛋白质三维结构坐标,通过计算机模拟来设计结合特定部位的多肽及化合物分子;根据蛋白质三维结构坐标,通过计算机模拟来寻找可能结合特定部位的多肽及化合物分子;根据蛋白质三维结构坐标,设计或寻找的多肽及化合物分子结合到含有与所述的氨基端 PA_N 序列含有至少 50% 相同序列的任一亚型的流感病毒聚合酶蛋白中,进而分析结合情况的方法;根据蛋白质三维结构坐标,设计或寻找的多肽及化合物分子结合到含有与所述的氨基端 PA_N 序列含有至少 50% 相同序列的任一亚型的流感病毒聚合酶蛋白中并结晶,从而通过晶体衍射分析三维结构的方法分析多肽及化合物分子与蛋白的结合情况。

[0145] 实施例 7:

[0146] 利用氨基端 PA_N 的晶体三维结构设计和筛选用于治疗流感病毒感染引起的疾病的小肽

[0147] 所选用的多肽序列至少有 3 位氨基酸序列比对与如上多肽相同的多肽有可能成为潜在的干扰流感病毒聚合酶活性的多肽药物。

[0148] 任一亚型的流感病毒聚合酶亚基 PA、PB1、PB2 或者 PA、PB1 和 PB2 复合体的结构,其中所包含的一个蛋白质或其某一区段,与所述的氨基端 PA_N 多肽具有至少 40% 的相同序列。

[0149] 任一亚型的流感病毒聚合酶亚基 PA、PB1、PB2 或者 PA、PB1 和 PB2 复合体的结构,其中所包含的一个蛋白质或其某一区段的主链三维结构坐标,与所述的氨基端 PA_N 多肽序列至少 40% 的主链碳骨架三维坐标的平均根方差小于等于 1.7 埃。

[0150] 任一亚型的流感病毒聚合酶亚基 PA、PB1、PB2 或者 PA、PB1 和 PB2 复合体的结构,其中所包含的一个蛋白质区段与所述的 PB1_N 多肽的氨基酸 2-12 区段具有 40% 的序列同源性。

[0151] 任何多肽或者小分子,与所述的流感病毒 PA 亚基上的关键氨基酸有相互作用。

[0152] 所述的结构在药物筛选及药物设计方面的应用。

[0153] 基于氨基端 PA_N 多肽三维结构进行与蛋白质结合的化合物或多肽筛选的方法,包括:通过蛋白结晶方法获得氨基端 PA_N 多肽晶体,该蛋白晶体具有 P1 空间群,晶胞参数为约:a = 51.1 埃,b = 59.8 埃,c = 67.2 埃, $\alpha = 96.6^\circ$, $\beta = 96.8^\circ$, $\gamma = 109.5^\circ$,重金属硒代甲硫氨酸的晶体具有 P6(4)22 的空间群,晶胞参数为约:a = b = 73.8 埃,c = 123.4 埃, $\alpha = \beta = 90^\circ$, $\gamma = 120^\circ$;通过 X 射线衍射晶体学技术,获得氨基端 PA_N 多肽的三维结构坐标;其中包括任何与该坐标中至少含有 40% 氨基酸残基的主链碳骨架三维坐标的平均根方差小于等于 1.7 埃的结构。

[0154] 流感病毒亚型 PA 亚基蛋白的表达纯化方法:通过将 PA 分段在细菌或者真核表达系统进行表达,所述采用此方法表达纯化含有任何蛋白质中某一区段与所述的序列相应区

段具有 40% 相同氨基酸序列的蛋白质。

[0155] 在一个优选的实施例中,氨基端 PA_N 多肽在设计和筛选用于治疗由流感病毒感染引起的疾病的多肽、蛋白质、化合物或药物中的应用。

[0156] 在一个优选的实施例中,用于治疗由流感病毒感染引起的疾病的多肽,包括与如上所述的氨基端 PA_N 多肽、至少一种所述的 α 螺旋或 β 片层、至少一个氨基酸位点相互作用的多肽。

[0157] 在一个优选的实施例中,用于治疗由流感病毒感染引起的疾病的蛋白质,包括与如上所述的氨基端 PA_N 多肽、至少一种所述的 α 螺旋或 β 片层、至少一个氨基酸位点相互作用的蛋白质。

[0158] 在一个优选的实施例中,用于治疗由流感病毒感染引起的疾病的化合物,包括与如上所述的氨基端 PA_N 多肽、至少一种所述的 α 螺旋或 β 片层、至少一个氨基酸位点相互作用的化合物。

[0159] 在一个优选的实施例中,药物组合物,包括如上所述的多肽、蛋白质或化合物。

[0160] 本发明的药物组合物通常包括一种载体或赋形剂,抗体和 / 或免疫结合物溶解于一种药学可接受的载体,水性载体为优选。许多种水性载体可被应用,如,缓冲盐水等。这些溶液是无菌的并且通常无不良物质。这些组分可通过常规的、众所周知的消毒技术进行消毒。这些组分可包括药学可接受的近似生理条件所需要的辅助物质,比如调节 pH 的缓冲剂、毒性调节剂等等,例如醋酸钠、氯化钠、氯化钾、氯化钙、乳酸钠等。这些组分中融合蛋白的浓度变化很大,主要根据与所选的特定给药方式和病人需要相一致的液体量、粘度、体重等等进行选择。

[0161] 因此,本发明中的一个典型的向脑部给药的药学免疫毒素组分应该每天施入大约 1.2 至 1200ug。一个典型的通过静脉给药治疗乳腺、卵巢以及肺肿瘤的组分,每个病人每天给入大约 0.1 至 10mg。每人每天 0.1 至 100mg 的给药量可以使用,尤其当药物要施入一个隐蔽的位置,并且没有进入血液循环或淋巴系统时,例如施入一个体腔或一个器官的腔隙。制备可施药组分的实际操作方法为专业人员了解或掌握,在一些出版物中有详尽描述,例如 Remington' s PHARMACEUTICAL SCIENCE, 19thed., Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania (1995)。

[0162] 本发明中的组分可用于治疗处理。在治疗应用中,组分被施入一名患有某种疾病(比如一个胶质母细胞瘤、乳腺癌、卵巢癌以及肺癌)的病人,其剂量要足以至少能够减缓或部分控制该种疾病及其并发症。足以完成这些任务的剂量被称为“治疗有效剂量”。应用的有效剂量依赖于疾病的严重程度和病人的一般健康状况。该组分的有效剂量能够提供某种症状的主观可确认的缓解,抑或是被临床医师或其他有资格观察者所记录的客观改善。

[0163] 患者需要和耐受的剂量及频率决定是否单次或多次给药。无论如何,应当提供足够量该免疫毒素,以有效地治疗患者。优选地,药物剂量一次性给入,但也可能周期性地给入,直至达到某种治疗效果或不良反应阻止了治疗的继续。通常,这些剂量足以治疗或改善疾病的症状而不引起病人不能耐受的毒性。

[0164] 本发明的免疫结合物可制备成胃肠外缓释剂型(如植入物、油注射液、或微粒子系统)。对蛋白递送系统的全面了解可参见 Banga, A. J., THERAPEUTIC PEPTIDES AND

PROTEINS ;FORMULATION, PROCESSING, AND DELIVERY SYSTEMS, Technomic Publishing Company, Inc., Lancaster, PA, (1995)。微粒子系统包括微球体、微粒、微胶囊、纳米微胶囊、纳米微球体、以及纳米微粒。微胶囊以疗效蛋白作为一个核心。在小球体中,治疗性物质分散于粒子中。小于大约 $1\mu\text{m}$ 的粒子、微球体、以及微胶囊通常分别被称为纳米微粒、纳米球体、和纳米微胶囊。毛细血管的直径大约为 $5\mu\text{m}$,所以只有纳米微粒可经静脉给药。微粒子的直径大约为 $100\mu\text{m}$,通过皮下或肌肉注射给药。例见, Kreuter, J., COLLOIDAL DRUG DELIVERY SYSTEMS, J. Kreuter, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, NY, pp. 219-342(1994); 以及 Tice&Tabibi, TREATISE ON CONTROLLED DRUG DELIVERY, A. Kydonieus, ed., Marcel Dekker, Inc. New York, NY, pp. 315-339, (1992),二者在此均被引用。

[0165] 多聚体可被用于本发明中的免疫结合物组分的离子控制释放。多种可用以药物控制释放的可降解和不可降解的多聚体系在专业领域众所周知 (Langer, R., Accounts Chem. Res. 26 :537-542(1993))。例如,阻滞多聚体 polaxamer 407 在低温下是粘性但可流动的,但在体温下形成半固体凝胶。它被证明是重组白细胞介素 -2 和尿素酶的形成和持续输送的一个有效载体 (Johnston 等, Pharm. Res. 9 :425-434(1992);及 Pec 等, J. Parent. Sci. Tech. 44(2) :58-65(1990))。同样地,羟基磷灰石也已被用作蛋白控制释放的一个微载体 (Ijntema 等, Int. J. Pharm. 112 :215-224(1994))。然而另一方面,脂质体被用于脂类包被的药物的控制释放和靶向运输过程 (Betageri 等, LIPOSOME DRUG DELIVERY SYSTEMS, Technomic Publishing Co., Inc., Lancaster, PA(1993))。许多其它的治疗蛋白控制释放系统已被了解。例见,美国专利,编号 5,055,303,5,188,837,4,235,871,4,501,728,4,837,028,4,957,735 和 5,019,369,5,055,303;5,514,670;5,413,797;5,268,164;5,004,697;4,902,505;5,506,206,5,271,961;5,254,342 以及 5,534,496,其中任何一个都在此被引用。

[0166] 实验结果

[0167] 表 1 单分子的 PA_N 原子坐标群如下:

[0168] 注释坐标创建日期:2008年05月08日,编辑日期:2009年2月1日。

[0169] 注释 3 高分辨率范围(埃):2.2

[0170] 注释 3 低分辨率范围(埃):30

[0171] X 坐标 Y 坐标 Z 坐标占有率温度因子原子

[0172]	原子	1	CB	LEUA	-2	3.950	4.473	-17.980	1.0042.68	A
[0173]	原子	2	CG	LEUA	-2	3.113	3.369	-17.352	1.0046.79	A
[0174]	原子	3	CD1	LEUA	-2	1.703	3.867	-17.027	1.0039.32	A
[0175]	原子	4	CD2	LEUA	-2	3.090	2.207	-18.307	1.0045.13	A
[0176]	原子	5	C	LEUA	-2	5.682	5.991	-17.097	1.0041.97	A
[0177]	原子	6	O	LEUA	-2	5.934	6.563	-18.159	1.0042.15	A
[0178]	原子	7	N	LEUA	-2	3.258	6.395	-16.620	1.0047.49	A
[0179]	原子	8	CA	LEUA	-2	4.330	5.390	-16.837	1.0044.02	A
[0180]	原子	9	N	GLYA	-1	6.533	5.854	-16.087	1.0042.00	A
[0181]	原子	10	CA	GLYA	-1	7.882	6.349	-16.164	1.0040.64	A

[0182]	原子	11	C	GLYA	-1	8.680	5.318	-16.925	1.0041.01	A
[0183]	原子	12	O	GLYA	-1	8.114	4.427	-17.544	1.0044.33	A
[0184]	原子	13	N	SERA	0	9.995	5.453	-16.912	1.0040.13	A
[0185]	原子	14	CA	SERA	0	10.881	4.524	-17.610	1.0041.09	A
[0186]	原子	15	CB	SERA	0	11.918	5.355	-18.360	1.0041.31	A
[0187]	原子	16	OG	SERA	0	12.929	4.549	-18.922	1.0047.46	A
[0188]	原子	17	C	SERA	0	11.556	3.640	-16.550	1.0039.90	A
[0189]	原子	18	O	SERA	0	12.102	4.178	-15.578	1.0040.03	A
[0190]	原子	19	N	META	1	11.538	2.309	-16.680	1.0037.39	A
[0191]	原子	20	CA	META	1	12.180	1.527	-15.616	1.0035.12	A
[0192]	原子	21	CB	META	1	11.891	0.025	-15.681	1.0032.68	A
[0193]	原子	22	CG	META	1	12.678	-0.726	-14.573	1.0031.16	A
[0194]	原子	23	SD	META	1	11.985	-0.567	-12.881	1.0035.48	A
[0195]	原子	24	CE	META	1	10.653	-1.712	-13.127	1.0035.22	A
[0196]	原子	25	C	META	1	13.673	1.674	-15.590	1.0035.84	A
[0197]	原子	26	O	META	1	14.281	1.637	-14.534	1.0036.20	A
[0198]	原子	27	N	GLUA	2	14.257	1.813	-16.766	1.0037.08	A
[0199]	原子	28	CA	GLUA	2	15.694	1.949	-16.905	1.0042.95	A
[0200]	原子	29	CB	GLUA	2	16.001	1.955	-18.391	1.0043.58	A
[0201]	原子	30	CG	GLUA	2	17.253	1.267	-18.786	1.0049.09	A
[0202]	原子	31	CD	GLUA	2	18.072	2.155	-19.661	1.0050.99	A
[0203]	原子	32	OE1	GLUA	2	17.572	2.546	-20.732	1.0048.73	A
[0204]	原子	33	OE2	GLUA	2	19.203	2.480	-19.259	1.0057.22	A
[0205]	原子	34	C	GLUA	2	16.188	3.232	-16.187	1.0043.64	A
[0206]	原子	35	O	GLUA	2	17.312	3.281	-15.669	1.0042.26	A
[0207]	原子	36	N	ASPA	3	15.314	4.248	-16.155	1.0045.03	A
[0208]	原子	37	CA	ASPA	3	15.544	5.547	-15.492	1.0046.05	A
[0209]	原子	38	CB	ASPA	3	14.448	6.586	-15.810	1.0049.57	A
[0210]	原子	39	CG	ASPA	3	14.576	7.257	-17.168	1.0050.47	A
[0211]	原子	40	OD1	ASPA	3	13.734	8.159	-17.411	1.0055.29	A
[0212]	原子	41	OD2	ASPA	3	15.453	6.908	-17.979	1.0049.01	A
[0213]	原子	42	C	ASPA	3	15.412	5.330	-13.993	1.0046.74	A
[0214]	原子	43	O	ASPA	3	16.231	5.797	-13.199	1.0050.29	A
[0215]	原子	44	N	PHEA	4	14.332	4.653	-13.615	1.0044.42	A
[0216]	原子	45	CA	PHEA	4	14.072	4.403	-12.207	1.0042.70	A
[0217]	原子	46	CB	PHEA	4	12.787	3.579	-12.050	1.0039.48	A
[0218]	原子	47	CG	PHEA	4	12.687	2.841	-10.751	1.0037.51	A
[0219]	原子	48	CD1	PHEA	4	12.130	3.437	-9.611	1.0036.82	A
[0220]	原子	49	CD2	PHEA	4	13.188	1.546	-10.654	1.0031.62	A

[0221]	原子	50	CE1	PHEA	4	12.084	2.734	-8.389	1.0035.90	A
[0222]	原子	51	CE2	PHEA	4	13.145	0.848	-9.450	1.0030.43	A
[0223]	原子	52	CZ	PHEA	4	12.597	1.438	-8.318	1.0030.97	A
[0224]	原子	53	C	PHEA	4	15.263	3.672-11.617		1.0042.90	A
[0225]	原子	54	O	PHEA	4	15.826	4.091-10.626		1.0043.95	A
[0226]	原子	55	N	VALA	5	15.659	2.582-12.246		1.0044.15	A
[0227]	原子	56	CA	VALA	5	16.788	1.826-11.746		1.0042.86	A
[0228]	原子	57	CB	VALA	5	17.055	0.638-12.676		1.0040.10	A
[0229]	原子	58	CG1	VALA	5	18.535	0.306-12.684		1.0039.97	A
[0230]	原子	59	CG2	VALA	5	16.221	-0.545-12.194		1.0037.11	A
[0231]	原子	60	C	VALA	5	18.078	2.650-11.537		1.0042.69	A
[0232]	原子	61	O	VALA	5	18.836	2.409-10.612		1.0040.16	A
[0233]	原子	62	N	ARGA	6	18.335	3.634-12.381		1.0045.00	A
[0234]	原子	63	CA	ARGA	6	19.575	4.400-12.229		1.0046.37	A
[0235]	原子	64	CB	ARGA	6	20.003	4.967-13.581		1.0042.81	A
[0236]	原子	65	CG	ARGA	6	20.450	3.885-14.536		1.0038.09	A
[0237]	原子	66	CD	ARGA	6	20.756	4.430-15.932		1.0040.42	A
[0238]	原子	67	NE	ARGA	6	20.923	3.360-16.918		1.0040.98	A
[0239]	原子	68	CZ	ARGA	6	21.986	2.560-17.003		1.0042.59	A
[0240]	原子	69	NH1	ARGA	6	23.006	2.697-16.163		1.0042.00	A
[0241]	原子	70	NH2	ARGA	6	22.019	1.600-17.922		1.0044.47	A
[0242]	原子	71	C	ARGA	6	19.634	5.503-11.187		1.0046.76	A
[0243]	原子	72	O	ARGA	6	20.714	5.834-10.692		1.0049.73	A
[0244]	原子	73	N	GLNA	7	18.486	6.079-10.868		1.0048.18	A
[0245]	原子	74	CA	GLNA	7	18.434	7.140 -9.884		1.0051.56	A
[0246]	原子	75	CB	GLNA	7	17.509	8.289-10.403		1.0053.67	A
[0247]	原子	76	CG	GLNA	7	16.327	7.877-11.373		1.0061.44	A
[0248]	原子	77	CD	GLNA	7	16.282	8.626-12.753		1.0064.49	A
[0249]	原子	78	OE1	GLNA	7	15.438	9.510-12.985		1.0062.59	A
[0250]	原子	79	NE2	GLNA	7	17.176	8.240-13.667		1.0063.60	A
[0251]	原子	80	C	GLNA	7	17.982	6.567 -8.542		1.0052.89	A
[0252]	原子	81	O	GLNA	7	17.831	7.289 -7.560		1.0056.01	A
[0253]	原子	82	N	CYSA	8	17.814	5.248 -8.498		1.0056.56	A
[0254]	原子	83	CA	CYSA	8	17.344	4.573 -7.284		1.0057.62	A
[0255]	原子	84	CB	CYSA	8	15.996	3.940 -7.553		1.0063.28	A
[0256]	原子	85	SG	CYSA	8	15.683	2.467 -6.567		1.0074.56	A
[0257]	原子	86	C	CYSA	8	18.262	3.528 -6.647		1.0056.08	A
[0258]	原子	87	O	CYSA	8	18.208	3.320 -5.438		1.0054.96	A
[0259]	原子	88	N	PHEA	9	19.074	2.833 -7.428		1.0053.84	A

[0260]	原子	89	CA	PHEA	9	19.979	1.915	-6.776	1.0053.37	A
[0261]	原子	90	CB	PHEA	9	20.061	0.530	-7.463	1.0052.01	A
[0262]	原子	91	CG	PHEA	9	18.795	-0.252	-7.378	1.0048.64	A
[0263]	原子	92	CD1	PHEA	9	17.768	-0.011	-8.283	1.0046.82	A
[0264]	原子	93	CD2	PHEA	9	18.597	-1.184	-6.368	1.0047.14	A
[0265]	原子	94	CE1	PHEA	9	16.550	-0.683	-8.187	1.0048.45	A
[0266]	原子	95	CE2	PHEA	9	17.375	-1.870	-6.258	1.0048.65	A
[0267]	原子	96	CZ	PHEA	9	16.350	-1.610	-7.177	1.0046.42	A
[0268]	原子	97	C	PHEA	9	21.313	2.606	-6.824	1.0054.11	A
[0269]	原子	98	O	PHEA	9	21.534	3.531	-7.600	1.0051.32	A
[0270]	原子	99	N	ASNA	10	22.180	2.128	-5.950	1.0055.46	A
[0271]	原子	100	CA	ASNA	10	23.553	2.569	-5.791	1.0055.38	A
[0272]	原子	101	CB	ASNA	10	24.150	1.710	-4.674	1.0058.76	A
[0273]	原子	102	CG	ASNA	10	25.644	1.749	-4.631	1.0060.59	A
[0274]	原子	103	OD1	ASNA	10	26.231	2.300	-3.705	1.0065.69	A
[0275]	原子	104	ND2	ASNA	10	26.278	1.147	-5.626	1.0063.98	A
[0276]	原子	105	C	ASNA	10	24.233	2.345	-7.143	1.0054.66	A
[0277]	原子	106	O	ASNA	10	23.922	1.377	-7.806	1.0052.86	A
[0278]	原子	107	N	PROA	11	25.168	3.224	-7.562	1.0053.42	A
[0279]	原子	108	CD	PROA	11	25.728	4.370	-6.826	1.0052.23	A
[0280]	原子	109	CA	PROA	11	25.850	3.066	-8.862	1.0051.84	A
[0281]	原子	110	CB	PROA	11	26.834	4.236	-8.884	1.0049.10	A
[0282]	原子	111	CG	PROA	11	26.220	5.235	-7.960	1.0050.95	A
[0283]	原子	112	C	PROA	11	26.572	1.730	-9.082	1.0050.92	A
[0284]	原子	113	O	PROA	11	26.671	1.243	-10.208	1.0054.87	A
[0285]	原子	114	N	META	12	27.098	1.176	-7.992	1.0047.95	A
[0286]	原子	115	CA	META	12	27.839	-0.094	-7.971	1.0048.68	A
[0287]	原子	116	CB	META	12	28.486	-0.252	-6.591	1.0050.45	A
[0288]	原子	117	CG	META	12	29.802	-1.013	-6.529	1.0055.26	A
[0289]	原子	118	SD	META	12	30.234	-1.375	-4.804	1.0063.75	A
[0290]	原子	119	CE	META	12	30.364	0.325	-4.080	1.0062.47	A
[0291]	原子	120	C	META	12	26.905	-1.296	-8.266	1.0047.20	A
[0292]	原子	121	O	META	12	27.234	-2.143	-9.104	1.0046.03	A
[0293]	原子	122	N	ILEA	13	25.756	-1.351	-7.581	1.0045.58	A
[0294]	原子	123	CA	ILEA	13	24.754	-2.408	-7.754	1.0045.11	A
[0295]	原子	124	CB	ILEA	13	23.474	-2.146	-6.844	1.0043.43	A
[0296]	原子	125	CG2	ILEA	13	22.386	-3.175	-7.143	1.0039.78	A
[0297]	原子	126	CG1	ILEA	13	23.832	-2.098	-5.357	1.0038.45	A
[0298]	原子	127	CD1	ILEA	13	24.402	-3.328	-4.828	1.0039.15	A

[0299]	原子	128	C	ILEA	13	24.338	-2.386	-9.230	1.0045.07	A
[0300]	原子	129	O	ILEA	13	24.360	-3.415	-9.911	1.0046.72	A
[0301]	原子	130	N	VALA	14	23.991	-1.204	-9.732	1.0043.32	A
[0302]	原子	131	CA	VALA	14	23.580	-1.079	-11.132	1.0045.47	A
[0303]	原子	132	CB	VALA	14	23.142	0.388	-11.476	1.0043.81	A
[0304]	原子	133	CG1	VALA	14	23.105	0.615	-12.988	1.0046.88	A
[0305]	原子	134	CG2	VALA	14	21.771	0.658	-10.909	1.0044.25	A
[0306]	原子	135	C	VALA	14	24.658	-1.524	-12.099	1.0047.57	A
[0307]	原子	136	O	VALA	14	24.381	-2.175	-13.112	1.0048.49	A
[0308]	原子	137	N	GLUA	15	25.895	-1.166	-11.782	1.0049.11	A
[0309]	原子	138	CA	GLUA	15	27.009	-1.549	-12.635	1.0050.47	A
[0310]	原子	139	CB	GLUA	15	28.266	-0.751	-12.238	1.0052.20	A
[0311]	原子	140	CG	GLUA	15	28.869	0.117	-13.377	1.0060.18	A
[0312]	原子	141	CD	GLUA	15	27.971	1.285	-13.861	1.0065.65	A
[0313]	原子	142	OE1	GLUA	15	28.311	2.459	-13.573	1.0066.66	A
[0314]	原子	143	OE2	GLUA	15	26.942	1.057	-14.550	1.0065.06	A
[0315]	原子	144	C	GLUA	15	27.197	-3.081	-12.610	1.0047.67	A
[0316]	原子	145	O	GLUA	15	27.290	-3.691	-13.656	1.0047.11	A
[0317]	原子	146	N	LEUA	16	27.186	-3.699	-11.429	1.0046.20	A
[0318]	原子	147	CA	LEUA	16	27.291	-5.165	-11.316	1.0045.45	A
[0319]	原子	148	CB	LEUA	16	27.378	-5.592	-9.823	1.0042.50	A
[0320]	原子	149	CG	LEUA	16	28.597	-5.225	-8.964	1.0038.79	A
[0321]	原子	150	CD1	LEUA	16	28.341	-5.482	-7.478	1.0031.13	A
[0322]	原子	151	CD2	LEUA	16	29.738	-6.063	-9.452	1.0034.24	A
[0323]	原子	152	C	LEUA	16	26.109	-5.886	-12.013	1.0045.51	A
[0324]	原子	153	O	LEUA	16	26.266	-6.972	-12.571	1.0046.65	A
[0325]	原子	154	N	ALAA	17	24.930	-5.272	-11.999	1.0043.51	A
[0326]	原子	155	CA	ALAA	17	23.757	-5.871	-12.664	1.0046.11	A
[0327]	原子	156	CB	ALAA	17	22.433	-5.278	-12.114	1.0042.78	A
[0328]	原子	157	C	ALAA	17	23.792	-5.735	-14.189	1.0046.51	A
[0329]	原子	158	O	ALAA	17	23.214	-6.548	-14.923	1.0047.54	A
[0330]	原子	159	N	GLUA	18	24.464	-4.692	-14.662	1.0045.60	A
[0331]	原子	160	CA	GLUA	18	24.618	-4.498	-16.098	1.0046.17	A
[0332]	原子	161	CB	GLUA	18	25.198	-3.107	-16.416	1.0048.87	A
[0333]	原子	162	CG	GLUA	18	24.120	-2.177	-16.971	1.0053.41	A
[0334]	原子	163	CD	GLUA	18	24.449	-0.706	-16.925	1.0058.79	A
[0335]	原子	164	OE1	GLUA	18	24.917	-0.252	-15.865	1.0061.00	A
[0336]	原子	165	OE2	GLUA	18	24.215	-0.018	-17.947	1.0059.74	A
[0337]	原子	166	C	GLUA	18	25.506	-5.637	-16.585	1.004633	A

[0338]	原子	167	O	GLUA	18	25.126	-6.350	-17.509	1.0047.38	A
[0339]	原子	168	N	LYSA	19	26.632	-5.868	-15.906	1.0046.80	A
[0340]	原子	169	CA	LYSA	19	27.526	-6.963	-16.293	1.0044.28	A
[0341]	原子	170	CB	LYSA	19	28.834	-6.968	-15.442	1.0045.41	A
[0342]	原子	171	CG	LYSA	19	29.452	-5.589	-14.958	1.0049.67	A
[0343]	原子	172	CD	LYSA	19	30.367	-4.863	-15.995	1.0055.59	A
[0344]	原子	173	CE	LYSA	19	31.055	-3.537	-15.484	1.0059.67	A
[0345]	原子	174	NZ	LYSA	19	30.276	-2.241	-15.374	1.0062.02	A
[0346]	原子	175	C	LYSA	19	26.805	-8.340	-16.151	1.0043.48	A
[0347]	原子	176	O	LYSA	19	26.945	-9.199	-17.012	1.0044.22	A
[0348]	原子	177	N	ALAA	20	26.031	-8.555	-15.087	1.0040.80	A
[0349]	原子	178	CA	ALAA	20	25.341	-9.851	-14.950	1.0038.48	A
[0350]	原子	179	CB	ALAA	20	24.496	-9.913	-13.662	1.0032.85	A
[0351]	原子	180	C	ALAA	20	24.464	-10.130	-16.157	1.0039.83	A
[0352]	原子	181	O	ALAA	20	24.339	-11.273	-16.614	1.0041.50	A
[0353]	原子	182	N	META	21	23.874	-9.062	-16.680	1.0041.34	A
[0354]	原子	183	CA	META	21	23.000	-9.122	-17.853	1.0043.95	A
[0355]	原子	184	CB	META	21	22.110	-7.867	-17.874	1.0042.74	A
[0356]	原子	185	CG	META	21	21.032	-7.878	-16.782	1.0040.72	A
[0357]	原子	186	SD	META	21	19.675	-6.771	-17.157	1.0042.46	A
[0358]	原子	187	CE	META	21	18.628	-7.810	-18.333	1.0037.53	A
[0359]	原子	188	C	META	21	23.720	-9.314	-19.209	1.0044.45	A
[0360]	原子	189	O	META	21	23.486	-10.303	-19.902	1.0043.76	A
[0361]	原子	190	N	LYSA	22	24.615	-8.386	-19.555	1.0046.28	A
[0362]	原子	191	CA	LYSA	22	25.378	-8.418	-20.81	1.0048.64	A
[0363]	原子	192	CB	LYSA	22	26.303	-7.199	-20.872	1.0049.17	A
[0364]	原子	193	CG	LYSA	22	25.548	-5.878	-20.753	1.0050.98	A
[0365]	原子	194	CD	LYSA	22	26.451	-4.667	-20.927	1.0055.86	A
[0366]	原子	195	CE	LYSA	22	27.480	-4.578	-19.811	1.0055.75	A
[0367]	原子	196	NZ	LYSA	22	27.643	-3.181	-19.315	1.0058.63	A
[0368]	原子	197	C	LYSA	22	26.168	-9.719	-21.027	1.0050.64	A
[0369]	原子	198	O	LYSA	22	26.430	-10.118	-22.169	1.0051.65	A
[0370]	原子	199	N	GLUA	23	26.526	-10.372	-19.917	1.0053.81	A
[0371]	原子	200	CA	GLUA	23	27.255	-11.653	-19.908	1.0054.64	A
[0372]	原子	201	CB	GLUA	23	27.688	-12.026	-18.468	1.0054.60	A
[0373]	原子	202	CG	GLUA	23	27.981	-13.535	-18.265	1.0057.32	A
[0374]	原子	203	CD	GLUA	23	28.482	-13.893	-16.860	1.0056.55	A
[0375]	原子	204	OE1	GLUA	23	28.285	-13.095	-15.921	1.0060.36	A
[0376]	原子	205	OE2	GLUA	23	29.075	-14.982	-16.696	1.0053.41	A

[0377]	原子	206	C	GLUA	23	26.338	-12.725	-20.460	1.0053.54	A
[0378]	原子	207	O	GLUA	23	26.763	-13.809	-20.830	1.0052.19	A
[0379]	原子	208	N	TYRA	24	25.055	-12.402	-20.501	1.0054.56	A
[0380]	原子	209	CA	TYRA	24	24.063	-13.336	-21.027	1.0056.31	A
[0381]	原子	210	CB	TYRA	24	23.029	-13.708	-19.958	1.0057.66	A
[0382]	原子	211	CG	TYRA	24	23.589	-14.649	-18.926	1.0064.03	A
[0383]	原子	212	CD1	TYRA	24	24.298	-14.170	-17.825	1.0065.84	A
[0384]	原子	213	CE1	TYRA	24	24.877	-15.044	-16.912	1.0066.64	A
[0385]	原子	214	CD2	TYRA	24	23.480	-16.026	-19.090	1.0065.92	A
[0386]	原子	215	CE2	TYRA	24	24.065	-16.909	-18.186	1.0066.70	A
[0387]	原子	216	CZ	TYRA	24	24.760	-16.415	-17.104	1.0068.77	A
[0388]	原子	217	OH	TYRA	24	25.322	-17.293	-16.198	1.0067.91	A
[0389]	原子	218	C	TYRA	24	23.351	-12.774	-22.240	1.0055.08	A
[0390]	原子	219	O	TYRA	24	22.244	-13.188	-22.579	1.0055.69	A
[0391]	原子	220	N	GLYA	25	24.002	-11.828	-22.898	1.0054.51	A
[0392]	原子	221	CA	GLYA	25	23.396	-11.228	-24.061	1.0053.11	A
[0393]	原子	222	C	GLYA	25	22.022	-10.770	-23.655	1.0052.36	A
[0394]	原子	223	O	GLYA	25	21.013	-11.165	-24.229	1.0053.34	A
[0395]	原子	224	N	GLUA	26	21.983	-9.977	-22.602	1.0051.94	A
[0396]	原子	225	CA	GLUA	26	20.727	-9.441	-22.153	1.0051.53	A
[0397]	原子	226	CB	GLUA	26	20.298	-10.028	-20.791	1.0054.80	A
[0398]	原子	227	CG	GLUA	26	19.047	-10.937	-20.924	1.0055.63	A
[0399]	原子	228	CD	GLUA	26	18.834	-11.916	-19.764	1.0058.44	A
[0400]	原子	229	OE1	GLUA	26	17.778	-12.595	-19.725	1.0058.82	A
[0401]	原子	230	OE2	GLUA	26	19.724	-12.023	-18.897	1.0058.97	A
[0402]	原子	231	C	GLUA	26	21.094	-7.985	-22.113	1.0050.05	A
[0403]	原子	232	O	GLUA	26	22.167	-7.584	-21.639	1.0050.48	A
[0404]	原子	233	N	ASPA	27	20.229	-7.216	-22.730	1.0047.66	A
[0405]	原子	234	CA	ASPA	27	20.426	-5.818	-22.828	1.0044.83	A
[0406]	原子	235	CB	ASPA	27	19.920	-5.397	-24.202	1.0044.18	A
[0407]	原子	236	CG	ASPA	27	20.345	-4.028	-24.586	1.0044.77	A
[0408]	原子	237	OD1	ASPA	27	20.673	-3.855	-25.773	1.0047.00	A
[0409]	原子	238	OD2	ASPA	27	20.333	-3.135	-23.715	1.0042.36	A
[0410]	原子	239	C	ASPA	27	19.595	-5.228	-21.700	1.0043.93	A
[0411]	原子	240	O	ASPA	27	18.425	-5.558	-21.529	1.0043.85	A
[0412]	原子	241	N	PROA	28	20.221	-4.404	-20.860	1.0042.74	A
[0413]	原子	242	CD	PROA	28	21.681	-4.466	-20.723	1.0040.77	A
[0414]	原子	243	CA	PROA	28	19.571	-3.746	-19.723	1.0041.90	A
[0415]	原子	244	CB	PROA	28	20.723	-3.059	-18.974	1.0042.27	A

[0416]	原子	245	CG	PROA	28	21.985	-3.481	-19.663	1.0041.06	A
[0417]	原子	246	C	PROA	28	18.503	-2.764	-20.181	1.0041.23	A
[0418]	原子	247	O	PROA	28	17.531	-2.533	-19.464	1.0042.06	A
[0419]	原子	248	N	LYSA	29	18.677	-2.221	-21.390	1.0041.53	A
[0420]	原子	249	CA	LYSA	29	17.735	-1.249	-21.959	1.0039.49	A
[0421]	原子	250	CB	LYSA	29	18.395	-0.407	-23.052	1.0044.02	A
[0422]	原子	251	CG	LYSA	29	19.184	0.767	-22.527	1.0044.99	A
[0423]	原子	252	CD	LYSA	29	19.978	1.395	-23.644	1.0047.86	A
[0424]	原子	253	CE	LYSA	29	20.373	2.812	-23.280	1.0051.87	A
[0425]	原子	254	NZ	LYSA	29	19.196	3.714	-23.171	1.0053.96	A
[0426]	原子	255	C	LYSA	29	16.452	-1.829	-22.538	1.0039.01	A
[0427]	原子	256	O	LYSA	29	15.432	-1.153	-22.597	1.0032.75	A
[0428]	原子	257	N	ILEA	30	16.503	-3.073	-22.989	1.0040.47	A
[0429]	原子	258	CA	ILEA	30	15.321	-3.696	-23.569	1.0040.91	A
[0430]	原子	259	CB	ILEA	30	15.708	-4.749	-24.638	1.0037.22	A
[0431]	原子	260	CG2	ILEA	30	14.462	-5.541	-25.065	1.0038.23	A
[0432]	原子	261	CG1	ILEA	30	16.372	-4.050	-25.822	1.0032.15	A
[0433]	原子	262	CD1	ILEA	30	17.028	-4.998	-26.797	1.0035.02	A
[0434]	原子	263	C	ILEA	30	14.579	-4.395	-22.437	1.0043.92	A
[0435]	原子	264	O	ILEA	30	13.358	-4.231	-22.269	1.0044.73	A
[0436]	原子	265	N	GLUA	31	15.363	-5.144	-21.663	1.0042.61	A
[0437]	原子	266	CA	GLUA	31	14.887	-5.939	-20.552	1.0043.14	A
[0438]	原子	267	CB	GLUA	31	15.675	-7.211	-20.565	1.004636	A
[0439]	原子	268	CG	GLUA	31	15.539	-7.959	-21.834	1.0052.65	A
[0440]	原子	269	CD	GLUA	31	14.816	-9.236	-21.582	1.0058.46	A
[0441]	原子	270	OE1	GLUA	31	13.567	-9.214	-21.527	1.0061.85	A
[0442]	原子	271	OE2	GLUA	31	15.502	-10.263	-21.398	1.0061.65	A
[0443]	原子	272	C	GLUA	31	14.980	-5.316	-19.164	1.0040.85	A
[0444]	原子	273	O	GLUA	31	15.566	-5.902	-18.249	1.0038.71	A
[0445]	原子	274	N	THRA	32	14.359	-4.155	-19.015	1.0039.14	A
[0446]	原子	275	CA	THRA	32	14.350	-3.387	-17.781	1.0037.11	A
[0447]	原子	276	CB	THRA	32	13.732	-2.025	-18.062	1.0040.05	A
[0448]	原子	277	OG1	THRA	32	12.505	-2.185	-18.782	1.0040.87	A
[0449]	原子	278	CG2	THRA	32	14.692	-1.190	-18.916	1.0033.55	A
[0450]	原子	279	C	THRA	32	13.720	-3.976	-16.512	1.0036.64	A
[0451]	原子	280	O	THRA	32	14.149	-3.640	-15.414	1.0034.19	A
[0452]	原子	281	N	ASNA	33	12.712	-4.839	-16.644	1.0038.30	A
[0453]	原子	282	CA	ASNA	33	12.089	-5.437	-15.472	1.0037.16	A
[0454]	原子	283	CB	ASNA	33	10.723	-6.063	-15.841	1.0036.89	A

[0455]	原子	284	CG	ASNA	33	9.575	-5.048	-15.775	1.0033.43	A
[0456]	原子	285	OD1	ASNA	33	9.716	-3.986	-15.162	1.0030.32	A
[0457]	原子	286	ND2	ASNA	33	8.425	-5.386	-16.368	1.0031.48	A
[0458]	原子	287	C	ASNA	33	13.033	-6.424	-14.762	1.0039.07	A
[0459]	原子	288	O	ASNA	33	12.977	-6.533	-13.532	1.0041.04	A
[0460]	原子	289	N	LYSA	34	13.920	-7.115	-15.484	1.0039.80	A
[0461]	原子	290	CA	LYSA	34	14.854	-8.004	-14.772	1.0041.50	A
[0462]	原子	291	CB	LYSA	34	15.303	-9.145	-15.632	1.0041.51	A
[0463]	原子	292	CG	LYSA	34	15.046	-8.929	-17.080	1.0047.03	A
[0464]	原子	293	CD	LYSA	34	15.873	-9.871	-17.913	1.0051.64	A
[0465]	原子	294	CE	LYSA	34	15.873	-11.292	-17.352	1.0051.85	A
[0466]	原子	295	NZ	LYSA	34	16.923	-11.545	-16.313	1.0054.15	A
[0467]	原子	296	C	LYSA	34	16.071	-7.210	-14.322	1.0041.53	A
[0468]	原子	297	O	LYSA	34	16.649	-7.483	-13.266	1.0043.70	A
[0469]	原子	298	N	PHEA	35	16.460	-6.221	-15.126	1.0039.89	A
[0470]	原子	299	CA	PHEA	35	17.579	-5.332	-14.760	1.0038.55	A
[0471]	原子	300	CB	PHEA	35	17.688	-4.218	-15.849	1.0036.62	A
[0472]	原子	301	CG	PHEA	35	18.642	-3.077	-15.554	1.0037.12	A
[0473]	原子	302	CD1	PHEA	35	18.310	-1.799	-16.017	1.0037.37	A
[0474]	原子	303	CD2	PHEA	35	19.823	-3.230	-14.823	1.0036.94	A
[0475]	原子	304	CE1	PHEA	35	19.161	-0.701	-15.784	1.0043.08	A
[0476]	原子	305	CE2	PHEA	35	20.664	-2.133	-14.593	1.0037.85	A
[0477]	原子	306	CZ	PHEA	35	20.310	-0.873	-15.068	1.0038.28	A
[0478]	原子	307	C	PHEA	35	17.163	-4.886	-13.324	1.0036.20	A
[0479]	原子	308	O	PHEA	35	17.878	-5.160	-12.371	1.0036.26	A
[0480]	原子	309	N	ALAA	36	15.964	-4.338	-13.133	1.0034.83	A
[0481]	原子	310	CA	ALAA	36	15.559	-3.976	-11.755	1.0031.80	A
[0482]	原子	311	CB	ALAA	36	14.202	-3.270	-11.758	1.0027.32	A
[0483]	原子	312	C	ALAA	36	15.536	-5.184	-10.768	1.0030.83	A
[0484]	原子	313	O	ALAA	36	15.932	-5.057	-9.596	1.0027.25	A
[0485]	原子	314	N	ALAA	37	15.086	-6.351	-11.246	1.0030.32	A
[0486]	原子	315	CA	ALAA	37	15.066	-7.569	-10.409	1.0030.71	A
[0487]	原子	316	CB	ALAA	37	14.353	-8.730	-11.140	1.0028.33	A
[0488]	原子	317	C	ALAA	37	16.488	-7.991	-10.032	1.0030.07	A
[0489]	原子	318	O	ALAA	37	16.752	-8.434	-8.919	1.0030.03	A
[0490]	原子	319	N	ILEA	38	17.408	-7.864	-10.977	1.0033.99	A
[0491]	原子	320	CA	ILEA	38	18.795	-8.212	-10.695	1.0036.57	A
[0492]	原子	321	CB	ILEA	38	19.719	-8.127	-11.962	1.0036.34	A
[0493]	原子	322	CG2	ILEA	38	21.169	-8.294	-11.533	1.0035.22	A

[0494]	原子	323	CG1	ILEA	38	19.363	-9.223	-12.985	1.0036.70	A
[0495]	原子	324	CD1	ILEA	38	18.349	-10.255	-12.507	1.0039.19	A
[0496]	原子	325	C	ILEA	38	19.343	-7.299	-9.615	1.0035.29	A
[0497]	原子	326	O	ILEA	38	19.920	-7.768	-8.657	1.0038.26	A
[0498]	原子	327	N	CYSA	39	19.107	-5.998	-9.753	1.0037.22	A
[0499]	原子	328	CA	CYSA	39	19.582	-4.992	-8.788	1.0034.88	A
[0500]	原子	329	CB	CYSA	39	19.216	-3.570	-9.251	1.0033.48	A
[0501]	原子	330	SG	CYSA	39	19.977	-3.015	-10.800	1.0042.93	A
[0502]	原子	331	C	CYSA	39	19.082	-5.158	-7.358	1.0032.00	A
[0503]	原子	332	O	CYSA	39	19.844	-5.057	-6.414	1.0035.64	A
[0504]	原子	333	N	THRA	40	17.790	-5.412	-7.219	1.0031.07	A
[0505]	原子	334	CA	THRA	40	17.144	-5.584	-5.923	1.0028.40	A
[0506]	原子	335	CB	THRA	40	15.669	-5.888	-6.107	1.0026.66	A
[0507]	原子	336	OG1	THRA	40	15.103	-4.888	-6.952	1.0031.71	A
[0508]	原子	337	CG2	THRA	40	14.952	-5.924	-4.770	1.0030.14	A
[0509]	原子	338	C	THRA	40	17.721	-6.737	-5.127	1.0028.69	A
[0510]	原子	339	O	THRA	40	17.849	-6.681	-3.891	1.0028.36	A
[0511]	原子	340	N	HISA	41	18.020	-7.802	-5.860	1.0027.91	A
[0512]	原子	341	CA	HISA	41	18.545	-9.034	-5.294	1.0028.27	A
[0513]	原子	342	CB	HISA	41	18.352	-10.176	-6.279	1.0025.16	A
[0514]	原子	343	CG	HISA	41	19.159	-11.381	-5.946	1.0022.38	A
[0515]	原子	344	CD2	HISA	41	19.019	-12.294	-4.962	1.0023.88	A
[0516]	原子	345	ND1	HISA	41	20.273	-11.745	-6.665	1.0023.29	A
[0517]	原子	346	CE1	HISA	41	20.785	-12.841	-6.137	1.0024.39	A
[0518]	原子	347	NE2	HISA	41	20.045	-13.195	-5.102	1.0024.18	A
[0519]	原子	348	C	HISA	41	19.997	-8.903	-5.000	1.0025.95	A
[0520]	原子	349	O	HISA	41	20.539	-9.524	-4.112	1.0026.54	A
[0521]	原子	350	N	LEUA	42	20.653	-8.131	-5.825	1.0032.18	A
[0522]	原子	351	CA	LEUA	42	22.056	-7.915	-5.612	1.0035.76	A
[0523]	原子	352	CB	LEUA	42	22.610	-7.136	-6.791	1.0034.58	A
[0524]	原子	353	CG	LEUA	42	23.893	-7.576	-7.470	1.0033.08	A
[0525]	原子	354	CD1	LEUA	42	24.264	-6.385	-8.295	1.0033.98	A
[0526]	原子	355	CD2	LEUA	42	25.023	-7.909	-6.497	1.0035.49	A
[0527]	原子	356	C	LEUA	42	22.067	-7.094	-4.313	1.0037.40	A
[0528]	原子	357	O	LEUA	42	22.800	-7.388	-3.382	1.0043.72	A
[0529]	原子	358	N	GLUA	43	21.177	-6.109	-4.222	1.0039.03	A
[0530]	原子	359	CA	GLUA	43	21.116	-5.258	-3.027	1.0040.12	A
[0531]	原子	360	CB	GLUA	43	20.155	-4.058	-3.216	1.0043.45	A
[0532]	原子	361	CG	GLUA	43	20.610	-2.802	-2.429	1.0048.40	A

[0533]	原子	362	CD	GLUA	43	19.638	-1.623	-2.508	1.0051.64	A
[0534]	原子	363	OE1	GLUA	43	19.272	-1.182	-3.622	1.0056.54	A
[0535]	原子	364	OE2	GLUA	43	19.245	-1.114	-1.440	1.0052.79	A
[0536]	原子	365	C	GLUA	43	20.745	-6.007	-1.746	1.0039.87	A
[0537]	原子	366	O	GLUA	43	21.152	-5.596	-0.659	1.0041.49	A
[0538]	原子	367	N	VALA	44	20.005	-7.110	-1.839	1.0038.37	A
[0539]	原子	368	CA	VALA	44	19.654	-7.826	-0.604	1.0035.53	A
[0540]	原子	369	CB	VALA	44	18.491	-8.828	-0.800	1.0035.23	A
[0541]	原子	370	CG1	VALA	44	18.304	-9.657	0.456	1.0035.78	A
[0542]	原子	371	CG2	VALA	44	17.204	-8.095	-1.116	1.0036.61	A
[0543]	原子	372	C	VALA	44	20.858	-8.621	-0.123	1.0036.04	A
[0544]	原子	373	O	VALA	44	21.116	-8.729	1.080	1.0033.16	A
[0545]	原子	374	N	CYSA	45	21.583	-9.172	-1.090	1.0034.25	A
[0546]	原子	375	CA	CYSA	45	22.764	-9.963	-0.819	1.0035.83	A
[0547]	原子	376	CB	CYSA	45	23.336	-10.476	-2.141	1.0035.02	A
[0548]	原子	377	SG	CYSA	45	22.362	-11.813	-2.936	1.0040.03	A
[0549]	原子	378	C	CYSA	45	23.787	-9.106	-0.048	1.0036.91	A
[0550]	原子	379	O	CYSA	45	24.556	-9.603	0.785	1.0033.76	A
[0551]	原子	380	N	PHEA	46	23.792	-7.804	-0.316	1.0038.49	A
[0552]	原子	381	CA	PHEA	46	24.700	-6.931	0.405	1.0037.16	A
[0553]	原子	382	CB	PHEA	46	25.031	-5.660	-0.376	1.0039.49	A
[0554]	原子	383	CG	PHEA	46	25.779	-5.902	-1.646	1.0043.99	A
[0555]	原子	384	CD1	PHEA	46	26.892	-6.738	-1.676	1.0046.57	A
[0556]	原子	385	CD2	PHEA	46	25.390	-5.274	-2.815	1.0046.19	A
[0557]	原子	386	CE1	PHEA	46	27.603	-6.938	-2.856	1.0044.28	A
[0558]	原子	387	CE2	PHEA	46	26.097	-5.473	-3.992	1.0045.67	A
[0559]	原子	388	CZ	PHEA	46	27.203	-6.307	-4.010	1.0040.31	A
[0560]	原子	389	C	PHEA	46	24.116	-6.529	1.749	1.0037.48	A
[0561]	原子	390	O	PHEA	46	24.830	-6.485	2.745	1.0037.98	A
[0562]	原子	391	N	META	47	22.825	-6.242	1.813	1.0036.87	A
[0563]	原子	392	CA	META	47	22.283	-5.836	3.111	1.0038.47	A
[0564]	原子	393	CB	META	47	20.777	-5.631	3.039	1.0037.55	A
[0565]	原子	394	CG	META	47	20.355	-4.487	2.128	1.0042.04	A
[0566]	原子	395	SD	META	47	18.766	-3.804	2.560	1.0043.14	A
[0567]	原子	396	CE	META	47	17.614	-4.743	1.404	1.0043.24	A
[0568]	原子	397	C	META	47	22.590	-6.942	4.117	1.0040.63	A
[0569]	原子	398	O	META	47	23.003	-6.697	5.257	1.0042.62	A
[0570]	原子	399	N	TYRA	48	22.404	-8.163	3.623	1.0039.69	A
[0571]	原子	400	CA	TYRA	48	22.594	-9.432	4.320	1.0037.34	A

[0572]	原子	401	CB	TYRA	48	21.958-10.517	3.409	1.0038.09	A
[0573]	原子	402	CG	TYRA	48	21.451-11.799	4.049	1.0035.80	A
[0574]	原子	403	CD1	TYRA	48	22.324-12.657	4.697	1.0036.18	A
[0575]	原子	404	CE1	TYRA	48	21.878-13.877	5.243	1.0034.95	A
[0576]	原子	405	CD2	TYRA	48	20.096-12.162	3.969	1.0038.08	A
[0577]	原子	406	CE2	TYRA	48	19.635-13.373	4.497	1.0037.87	A
[0578]	原子	407	CZ	TYRA	48	20.533-14.219	5.144	1.0036.76	A
[0579]	原子	408	OH	TYRA	48	20.080-15.407	5.657	1.0035.00	A
[0580]	原子	409	C	TYRA	48	24.027 -9.820	4.775	1.0037.15	A
[0581]	原子	410	O	TYRA	48	24.174-10.424	5.839	1.0034.29	A
[0582]	原子	411	N	SERA	49	25.074 -9.510	3.995	1.0039.36	A
[0583]	原子	412	CA	SERA	49	26.449 -9.886	4.415	1.0043.91	A
[0584]	原子	413	CB	SERA	49	27.481 -9.839	3.253	1.0045.79	A
[0585]	原子	414	OG	SERA	49	27.049 -9.073	2.141	1.0048.61	A
[0586]	原子	415	C	SERA	49	27.017 -9.082	5.580	1.0044.28	A
[0587]	原子	416	O	SERA	49	27.129 -7.865	5.505	1.0045.47	A
[0588]	原子	417	N	ARGA	75	31.819-11.861	8.497	1.0041.95	A
[0589]	原子	418	CA	ARGA	75	31.154-13.133	8.780	1.0042.91	A
[0590]	原子	419	CB	ARGA	75	29.935-12.969	9.675	1.0040.89	A
[0591]	原子	420	CG	ARGA	75	29.152-14.320	9.740	1.0046.35	A
[0592]	原子	421	CD	ARGA	75	27.688-14.191	10.184	1.0048.00	A
[0593]	原子	422	NE	ARGA	75	26.961-15.466	10.264	1.0049.52	A
[0594]	原子	423	CZ	ARGA	75	25.854-15.613	10.985	1.0049.57	A
[0595]	原子	424	NH1	ARGA	75	25.400-14.572	11.660	1.0049.18	A
[0596]	原子	425	NH2	ARGA	75	25.187-16.762	11.026	1.0047.00	A
[0597]	原子	426	C	ARGA	75	30.618-13.816	7.544	1.0044.58	A
[0598]	原子	427	O	ARGA	75	30.443-15.035	7.517	1.0042.56	A
[0599]	原子	428	N	PHEA	76	30.286-13.001	6.559	1.0044.38	A
[0600]	原子	429	CA	PHEA	76	29.735-13.473	5.325	1.0045.14	A
[0601]	原子	430	CB	PHEA	76	28.437-12.736	5.047	1.0042.47	A
[0602]	原子	431	CG	PHEA	76	27.315-13.232	5.848	1.0040.56	A
[0603]	原子	432	CD1	PHEA	76	26.734-12.455	6.832	1.0039.54	A
[0604]	原子	433	CD2	PHEA	76	26.892-14.547	5.672	1.0039.84	A
[0605]	原子	434	CE1	PHEA	76	25.719-12.987	7.623	1.0038.10	A
[0606]	原子	435	CE2	PHEA	76	25.900-15.082	6.431	1.0038.89	A
[0607]	原子	436	CZ	PHEA	76	25.312-14.311	7.428	1.0038.25	A
[0608]	原子	437	C	PHEA	76	30.707-13.170	4.244	1.0047.00	A
[0609]	原子	438	O	PHEA	76	31.500-12.255	4.383	1.0047.41	A
[0610]	原子	439	N	GLUA	77	30.653-13.914	3.149	1.0048.93	A

[0611]	原子	440	CA	GLUA	77	31.534-13.617	2.026	1.0051.25	A
[0612]	原子	441	CB	GLUA	77	32.574-14.744	1.834	1.0048.93	A
[0613]	原子	442	CG	GLUA	77	33.329-14.713	0.502	1.0053.34	A
[0614]	原子	443	CD	GLUA	77	34.294-13.538	0.364	1.0058.18	A
[0615]	原子	444	OE1	GLUA	77	35.426-13.613	0.895	1.0057.63	A
[0616]	原子	445	OE2	GLUA	77	33.919-12.531	-0.278	1.0061.59	A
[0617]	原子	446	C	GLUA	77	30.592-13.497	0.827	1.0052.25	A
[0618]	原子	447	O	GLUA	77	29.837-14.440	0.569	1.0052.35	A
[0619]	原子	448	N	ILEA	78	30.588-12.347	0.126	1.0054.08	A
[0620]	原子	449	CA	ILEA	78	29.705-12.209	-1.050	1.0052.39	A
[0621]	原子	450	CB	ILEA	78	29.509-10.778	-1.676	1.0053.38	A
[0622]	原子	451	CG2	ILEA	78	28.031-10.589	-2.048	1.0053.24	A
[0623]	原子	452	CG1	ILEA	78	30.100 -9.676	-0.803	1.0055.99	A
[0624]	原子	453	CD1	ILEA	78	29.107 -8.842	-0.067	1.0055.00	A
[0625]	原子	454	C	ILEA	78	30.313-12.941	-2.216	1.0051.21	A
[0626]	原子	455	O	ILEA	78	31.487-12.754	-2.543	1.0053.03	A
[0627]	原子	456	N	ILEA	79	29.469-13.728	-2.864	1.0047.56	A
[0628]	原子	457	CA	ILEA	79	29.812-14.518	-4.032	1.0043.50	A
[0629]	原子	458	CB	ILEA	79	29.273-15.927	-3.845	1.0040.48	A
[0630]	原子	459	CG2	ILEA	79	29.778-16.847	-4.937	1.0044.90	A
[0631]	原子	460	CG1	ILEA	79	29.666-16.427	-2.453	1.0037.21	A
[0632]	原子	461	CD1	ILEA	79	30.545-17.632	-2.466	1.0037.28	A
[0633]	原子	462	C	ILEA	79	29.115-13.846	-5.215	1.0043.40	A
[0634]	原子	463	O	ILEA	79	29.698-13.684	-6.277	1.0042.18	A
[0635]	原子	464	N	GLUA	80	27.864-13.441	-4.994	1.0044.19	A
[0636]	原子	465	CA	GLUA	80	27.035-12.759	-5.996	1.0044.54	A
[0637]	原子	466	CB	GLUA	80	25.628-12.518	-5.442	1.0044.85	A
[0638]	原子	467	CG	GLUA	80	24.668-11.886	-6.439	1.0045.12	A
[0639]	原子	468	CD	GLUA	80	24.475-12.745	-7.664	1.0043.40	A
[0640]	原子	469	OE1	GLUA	80	25.298-12.648	-8.597	1.0043.73	A
[0641]	原子	470	OE2	GLUA	80	23.506-13.529	-7.683	1.0045.10	A
[0642]	原子	471	C	GLUA	80	27.613-11.404	-6.368	1.0043.67	A
[0643]	原子	472	O	GLUA	80	28.053-10.674	-5.494	1.0046.02	A
[0644]	原子	473	N	GLYA	81	27.591-11.048	-7.647	1.0043.11	A
[0645]	原子	474	CA	GLYA	81	28.110 -9.745	-8.030	1.0044.72	A
[0646]	原子	475	C	GLYA	81	29.525 -9.816	-8.563	1.0045.52	A
[0647]	原子	476	O	GLYA	81	29.956 -8.954	-9.325	1.0047.39	A
[0648]	原子	477	N	ARGA	82	30.247-10.855	-8.160	1.0045.70	A
[0649]	原子	478	CA	ARGA	82	31.614-11.067	-8.613	1.0045.43	A

[0650]	原子	479	CB	ARGA	82	32.382-12.023	-7.654	1.0044.98	A
[0651]	原子	480	CG	ARGA	82	32.606-11.555	-6.199	1.0046.17	A
[0652]	原子	481	CD	ARGA	82	33.412-12.624	-5.390	1.0048.12	A
[0653]	原子	482	NE	ARGA	82	33.592-12.256	-3.983	1.0051.12	A
[0654]	原子	483	CZ	ARGA	82	34.683-11.673	-3.483	1.0054.24	A
[0655]	原子	484	NH1	ARGA	82	35.721-11.385	-4.266	1.0056.07	A
[0656]	原子	485	NH2	ARGA	82	34.740-11.365	-2.194	1.0054.61	A
[0657]	原子	486	C	ARGA	82	31.636-11.697	-10.009	1.0045.82	A
[0658]	原子	487	O	ARGA	82	30.727-12.439	-10.373	1.0045.46	A
[0659]	原子	488	N	ASPA	83	32.724-11.431	-10.733	1.0044.64	A
[0660]	原子	489	CA	ASPA	83	32.989-11.974	-12.054	1.0045.15	A
[0661]	原子	490	CB	ASPA	83	34.345-11.440	-12.539	1.0048.61	A
[0662]	原子	491	CG	ASPA	83	34.748-11.969	-13.897	1.0049.45	A
[0663]	原子	492	OD1	ASPA	83	35.527-12.948	-13.957	1.0050.94	A
[0664]	原子	493	OD2	ASPA	83	34.295-11.396	-14.907	1.0050.04	A
[0665]	原子	494	C	ASPA	83	33.030-13.479	-11.873	1.0044.55	A
[0666]	原子	495	O	ASPA	83	33.655-13.956	-10.953	1.0043.23	A
[0667]	原子	496	N	ARGA	84	32.351-14.208	-12.752	1.0043.58	A
[0668]	原子	497	CA	ARGA	84	32.263-15.675	-12.710	1.0042.66	A
[0669]	原子	498	CB	ARGA	84	31.778-16.190	-14.056	1.0043.43	A
[0670]	原子	499	CG	ARGA	84	30.597-17.099	-13.969	1.0048.53	A
[0671]	原子	500	CD	ARGA	84	30.291-17.679	-15.319	1.0055.45	A
[0672]	原子	501	NE	ARGA	84	28.900-18.087	-15.400	1.0062.20	A
[0673]	原子	502	CZ	ARGA	84	28.446-18.985	-16.268	1.0066.57	A
[0674]	原子	503	NH1	ARGA	84	29.282-19.572	-17.124	1.0067.32	A
[0675]	原子	504	NH2	ARGA	84	27.155-19.293	-16.293	1.0068.30	A
[0676]	原子	505	C	ARGA	84	33.537-16.421	-12.337	1.0040.76	A
[0677]	原子	506	O	ARGA	84	33.507-17.367	-11.559	1.0040.00	A
[0678]	原子	507	N	THRA	85	34.650-15.987	-12.915	1.0039.50	A
[0679]	原子	508	CA	THRA	85	35.947-16.593	-12.680	1.0039.49	A
[0680]	原子	509	CB	THRA	85	36.968-16.060	-13.754	1.0036.42	A
[0681]	原子	510	OG1	THRA	85	36.763-16.742	-15.008	1.0042.11	A
[0682]	原子	511	CG2	THRA	85	38.377-16.230	-13.298	1.0038.23	A
[0683]	原子	512	C	THRA	85	36.421-16.350	-11.242	1.0038.76	A
[0684]	原子	513	O	THRA	85	37.020-17.224	-10.623	1.0038.87	A
[0685]	原子	514	N	META	86	36.121-15.162	-10.720	1.0041.86	A
[0686]	原子	515	CA	META	86	36.462-14.750	-9.343	1.0044.33	A
[0687]	原子	516	CB	META	86	36.161-13.242	-9.170	1.0049.50	A
[0688]	原子	517	CG	META	86	36.667-12.633	-7.861	1.0057.79	A

[0689]	原子	518	SD	META	86	38.349-13.229	-7.482	1.0066.07	A
[0690]	原子	519	CE	META	86	39.057-11.836	-6.502	1.0064.38	A
[0691]	原子	520	C	META	86	35.643-15.564	-8.339	1.0042.01	A
[0692]	原子	521	O	META	86	36.150-16.092	-7.342	1.0040.76	A
[0693]	原子	522	N	ALAA	87	34.360-15.662	-8.674	1.0040.62	A
[0694]	原子	523	CA	ALAA	87	33.337-16.376	-7.911	1.0040.93	A
[0695]	原子	524	CB	ALAA	87	31.984-16.217	-8.619	1.0042.27	A
[0696]	原子	525	C	ALAA	87	33.651-17.849	-7.671	1.0040.41	A
[0697]	原子	526	O	ALAA	87	33.531-18.352	-6.556	1.0039.41	A
[0698]	原子	527	N	TRPA	88	34.058-18.543	-8.725	1.0042.61	A
[0699]	原子	528	CA	TRPA	88	34.441-19.936	-8.564	1.0042.23	A
[0700]	原子	529	CB	TRPA	88	34.422-20.683	-9.915	1.0040.21	A
[0701]	原子	530	CG	TRPA	88	33.008-21.102	-10.366	1.0040.99	A
[0702]	原子	531	CD2	TRPA	88	32.153-22.081	-9.739	1.0042.30	A
[0703]	原子	532	CE2	TRPA	88	30.924-22.088	-10.446	1.0040.77	A
[0704]	原子	533	CE3	TRPA	88	32.312-22.960	-8.654	1.0041.86	A
[0705]	原子	534	CD1	TRPA	88	32.270-20.573	-11.404	1.0039.66	A
[0706]	原子	535	NE1	TRPA	88	31.018-21.160	-11.451	1.0040.72	A
[0707]	原子	536	CZ2	TRPA	88	29.858-22.924	-10.086	1.0041.45	A
[0708]	原子	537	CZ3	TRPA	88	31.248-23.789	-8.304	1.0039.24	A
[0709]	原子	538	CH2	TRPA	88	30.045-23.768	-9.022	1.0038.44	A
[0710]	原子	539	C	TRPA	88	35.795-20.024	-7.846	1.0043.60	A
[0711]	原子	540	O	TRPA	88	36.021-20.933	-7.065	1.0045.98	A
[0712]	原子	541	N	THRA	89	36.676-19.057	-8.064	1.0043.15	A
[0713]	原子	542	CA	THRA	89	37.956-19.060	-7.347	1.0045.86	A
[0714]	原子	543	CB	THRA	89	38.862-17.863	-7.860	1.0047.26	A
[0715]	原子	544	OG1	THRA	89	39.275-18.123	-9.216	1.0049.62	A
[0716]	原子	545	CG2	THRA	89	40.093-17.667	-7.010	1.0047.94	A
[0717]	原子	546	C	THRA	89	37.580-19.004	-5.842	1.0044.42	A
[0718]	原子	547	O	THRA	89	37.792-19.980	-5.141	1.0046.98	A
[0719]	原子	548	N	VALA	90	36.922-17.934	-5.390	1.0043.78	A
[0720]	原子	549	CA	VALA	90	36.469-17.807	-3.990	1.0040.57	A
[0721]	原子	550	CB	VALA	90	35.498-16.584	-3.809	1.0041.79	A
[0722]	原子	551	CG1	VALA	90	35.054-16.475	-2.348	1.0042.03	A
[0723]	原子	552	CG2	VALA	90	36.140-15.319	-4.285	1.0041.27	A
[0724]	原子	553	C	VALA	90	35.712-19.045	-3.470	1.0039.99	A
[0725]	原子	554	O	VALA	90	35.955-19.504	-2.346	1.0037.37	A
[0726]	原子	555	N	VALA	91	34.780-19.559	-4.278	1.0037.69	A
[0727]	原子	556	CA	VALA	91	34.016-20.745	-3.875	1.0036.06	A

[0728]	原子	557	CB	VALA	91	32.857-21.136	-4.893	1.0037.21	A
[0729]	原子	558	CG1	VALA	91	32.369-22.586	-4.609	1.0033.90	A
[0730]	原子	559	CG2	VALA	91	31.666-20.192	-4.755	1.0038.20	A
[0731]	原子	560	OC	VALA	91	34.887-21.992	-3.709	1.0038.63	A
[0732]	原子	561	O	VALA	91	34.792-22.700	-2.712	1.0037.86	A
[0733]	原子	562	N	ASNA	92	35.740-22.273	-4.682	1.0039.13	A
[0734]	原子	563	CA	ASNA	92	36.553-23.475	-4.581	1.0041.25	A
[0735]	原子	564	CB	ASNA	92	37.248-23.756	-5.917	1.0039.87	A
[0736]	原子	565	CG	ASNA	92	36.347-24.501	-6.871	1.0044.60	A
[0737]	原子	566	OD1	ASNA	92	35.875-23.951	-7.858	1.0044.24	A
[0738]	原子	567	ND2	ASNA	92	36.073-25.759	-6.557	1.0050.21	A
[0739]	原子	568	C	ASNA	92	37.544-23.539	-3.420	1.0042.53	A
[0740]	原子	569	O	ASNA	92	37.778-24.619	-2.851	1.0042.46	A
[0741]	原子	570	N	SERA	93	38.094-22.392	-3.039	1.0044.28	A
[0742]	原子	571	CA	SERA	93	39.035-22.361	-1.937	1.0046.79	A
[0743]	原子	572	CB	SERA	93	40.059-21.257	-2.120	1.0045.93	A
[0744]	原子	573	OG	SERA	93	39.515-19.997	-1.794	1.0044.54	A
[0745]	原子	574	C	SERA	93	38.260-22.158	-0.638	1.0050.53	A
[0746]	原子	575	O	SERA	93	38.837-21.831	0.386	1.0051.99	A
[0747]	原子	576	N	ILEA	94	36.940-22.277	-0.689	1.0051.53	A
[0748]	原子	577	CA	ILEA	94	36.212-22.243	0.557	1.0051.51	A
[0749]	原子	578	CB	ILEA	94	34.842-21.509	0.492	1.0050.23	A
[0750]	原子	579	CG2	ILEA	94	33.841-22.222	1.421	1.0048.98	A
[0751]	原子	580	CG1	ILEA	94	34.999-20.072	1.024	1.0050.40	A
[0752]	原子	581	CD1	ILEA	94	34.041-19.069	0.481	1.0047.99	A
[0753]	原子	582	C	ILEA	94	36.071-23.750	0.698	1.0053.15	A
[0754]	原子	583	O	ILEA	94	36.571-24.307	1.658	1.0055.61	A
[0755]	原子	584	N	CYSA	95	35.491-24.409	-0.305	1.0052.06	A
[0756]	原子	585	CA	CYSA	95	35.336-25.857	-0.262	1.0053.79	A
[0757]	原子	586	CB	CYSA	95	34.902-26.393	-1.620	1.0053.05	A
[0758]	原子	587	SG	CYSA	95	33.253-25.840	-1.986	1.0054.92	A
[0759]	原子	588	C	CYSA	95	36.554-26.635	0.210	1.0055.49	A
[0760]	原子	589	O	CYSA	95	36.478-27.853	0.455	1.0055.86	A
[0761]	原子	590	N	ASNA	96	37.690-25.958	0.319	1.0055.68	A
[0762]	原子	591	CA	ASNA	96	38.851-26.666	0.806	1.0055.18	A
[0763]	原子	592	CB	ASNA	96	39.666-27.256	-0.360	1.0056.31	A
[0764]	原子	593	CG	ASNA	96	40.012-26.240	-1.425	1.0057.52	A
[0765]	原子	594	OD1	ASNA	96	40.154-26.575	-2.609	1.0051.39	A
[0766]	原子	595	ND2	ASNA	96	40.193-25.000	-1.009	1.0057.95	A

[0767]	原子	596	C	ASNA	96	39.758-26.018	1.875	1.0056.82	A
[0768]	原子	597	O	ASNA	96	40.884-26.467	2.075	1.0058.67	A
[0769]	原子	598	N	THRA	97	39.299-24.974	2.569	1.0054.78	A
[0770]	原子	599	CA	THRA	97	40.109-24.511	3.684	1.0054.72	A
[0771]	原子	600	CB	THRA	97	40.333-22.978	3.840	1.0052.31	A
[0772]	原子	601	OG1	THRA	97	40.064-22.258	2.628	1.0052.23	A
[0773]	原子	602	CG2	THRA	97	41.793-22.752	4.240	1.0053.06	A
[0774]	原子	603	C	THRA	97	39.163-25.009	4.762	1.0056.04	A
[0775]	原子	604	O	THRA	97	39.578-25.340	5.860	1.0059.53	A
[0776]	原子	605	N	THRA	98	37.881-25.077	4.400	1.0055.67	A
[0777]	原子	606	CA	THRA	98	36.837-25.620	5.259	1.0053.77	A
[0778]	原子	607	CB	THRA	98	35.453-24.945	4.994	1.0053.83	A
[0779]	原子	608	OG1	THRA	98	34.906-25.429	3.763	1.0048.94	A
[0780]	原子	609	CG2	THRA	98	35.589-23.424	4.916	1.0051.70	A
[0781]	原子	610	C	THRA	98	36.862-27.052	4.722	1.0055.29	A
[0782]	原子	611	O	THRA	98	37.941-27.594	4.589	1.0058.04	A
[0783]	原子	612	N	GLYA	99	35.727-27.671	4.405	1.0056.19	A
[0784]	原子	613	CA	GLYA	99	35.774-29.033	3.863	1.0055.87	A
[0785]	原子	614	C	GLYA	99	34.465-29.392	3.172	1.0056.58	A
[0786]	原子	615	O	GLYA	99	34.192-30.522	2.732	1.0055.82	A
[0787]	原子	616	N	VALA	100	33.663-28.341	3.127	1.0057.92	A
[0788]	原子	617	CA	VALA	100	32.343-28.216	2.539	1.0055.66	A
[0789]	原子	618	CB	VALA	100	31.980-26.701	2.627	1.0054.33	A
[0790]	原子	619	CG1	VALA	100	30.527-26.447	2.322	1.0051.01	A
[0791]	原子	620	CG2	VALA	100	32.382-26.177	3.990	1.0051.08	A
[0792]	原子	621	C	VALA	100	32.479-28.651	1.088	1.0056.71	A
[0793]	原子	622	O	VALA	100	33.513-28.400	0.488	1.0056.97	A
[0794]	原子	623	N	GLUA	101	31.447-29.276	0.527	1.0056.67	A
[0795]	原子	624	CA	GLUA	101	31.494-29.737	-0.869	1.0058.88	A
[0796]	原子	625	CB	GLUA	101	30.558-30.957	-1.041	1.0060.22	A
[0797]	原子	626	CG	GLUA	101	29.485-31.099	0.040	1.0062.20	A
[0798]	原子	627	CD	GLUA	101	29.841-32.135	1.109	1.0066.28	A
[0799]	原子	628	OE1	GLUA101		31.036-32.247	1.473	1.0065.57	A
[0800]	原子	629	OE2	GLUA101		28.922-32.829	1.608	1.0064.13	A
[0801]	原子	630	C	GLUA101		31.141-28.639	-1.886	1.0058.15	A
[0802]	原子	631	O	GLUA101		30.530-27.645	-1.506	1.0056.89	A
[0803]	原子	632	N	LYSA102		31.495-28.831	-3.155	1.0056.94	A
[0804]	原子	633	CA	LYSA102		31.213-27.835	-4.151	1.0057.30	A
[0805]	原子	634	CB	LYSA102		32.011-28.135	-5.476	1.0057.07	A

[0806]	原子	635	CG	LYSA102	33.221-27.199	-5.709	1.0060.89	A
[0807]	原子	636	CD	LYSA102	34.200-27.637	-6.848	1.0064.34	A
[0808]	原子	637	CE	LYSA102	35.371-28.568	-6.402	1.0066.72	A
[0809]	原子	638	NZ	LYSA102	36.457-28.042	-5.492	1.0067.81	A
[0810]	原子	639	C	LYSA102	29.728-27.688	-4.445	1.0055.88	A
[0811]	原子	640	O	LYSA102	29.012-28.670	-4.595	1.0055.93	A
[0812]	原子	641	N	PROA103	29.240-26.445	-4.481	1.0053.38	A
[0813]	原子	642	CD	PROA103	29.775-25.213	-3.876	1.0053.53	A
[0814]	原子	643	CA	PROA103	27.816-26.321	-4.793	1.0051.50	A
[0815]	原子	644	CB	PROA103	27.529-24.834	-4.587	1.0051.32	A
[0816]	原子	645	CG	PROA103	28.527-24.406	-3.606	1.0053.26	A
[0817]	原子	646	C	PROA103	27.855-26.623	-6.256	1.0049.35	A
[0818]	原子	647	O	PROA103	28.928-26.760	-6.799	1.0050.06	A
[0819]	原子	648	N	LYSA104	26.729-26.726	-6.920	1.0045.56	A
[0820]	原子	649	CA	LYSA104	26.903-26.942	-8.315	1.0043.54	A
[0821]	原子	650	CB	LYSA104	25.967-28.037	-8.814	1.0042.70	A
[0822]	原子	651	CG	LYSA104	26.114-29.216	-7.905	1.0043.31	A
[0823]	原子	652	CD	LYSA104	26.219-30.554	-8.566	1.0042.54	A
[0824]	原子	653	CE	LYSA104	25.765-31.572	-7.539	1.0041.19	A
[0825]	原子	654	NZ	LYSA104	24.378-31.241	-7.085	1.0044.29	A
[0826]	原子	655	C	LYSA104	26.724-25.604	-8.992	1.0044.17	A
[0827]	原子	656	O	LYSA104	27.351-25.338	-10.012	1.0041.08	A
[0828]	原子	657	N	PHEA105	25.955-24.718	-8.360	1.0044.90	A
[0829]	原子	658	CA	PHEA105	25.688-23.397	-8.958	1.0044.83	A
[0830]	原子	659	CB	PHEA105	24.182-23.165	-9.009	1.0045.12	A
[0831]	原子	660	CG	PHEA105	23.464-24.091	-9.946	1.0048.07	A
[0832]	原子	661	CD1	PHEA105	23.311-23.762	-11.288	1.0049.36	A
[0833]	原子	662	CD2	PHEA105	22.994-25.331	-9.506	1.0047.08	A
[0834]	原子	663	CE1	PHEA105	22.717-24.666	-12.184	1.0046.35	A
[0835]	原子	664	CE2	PHEA105	22.403-26.234	-10.405	1.0043.08	A
[0836]	原子	665	CZ	PHEA105	22.263-25.896	-11.735	1.0044.50	A
[0837]	原子	666	C	PHEA105	26.273-22.024	-8.555	1.0045.10	A
[0838]	原子	667	O	PHEA105	25.914-21.032	-9.176	1.0047.09	A
[0839]	原子	668	N	LEUA106	27.143-21.888	-7.566	1.0044.72	A
[0840]	原子	669	CA	LEUA106	27.598-20.519	-7.223	1.0041.66	A
[0841]	原子	670	CB	LEUA106	27.769-19.646	-8.468	1.0038.14	A
[0842]	原子	671	CG	LEUA106	29.083-19.561	-9.236	1.0043.50	A
[0843]	原子	672	CD1	LEUA106	29.340-18.114	-9.745	1.0039.91	A
[0844]	原子	673	CD2	LEUA106	30.194-19.983	-8.294	1.0036.99	A

[0845]	原子	674	C	LEUA106	26.474-19.929	-6.403	1.0038.26	A
[0846]	原子	675	O	LEUA106	25.478-19.450	-6.947	1.0040.61	A
[0847]	原子	676	N	PROA107	26.602-20.010	-5.078	1.0033.25	A
[0848]	原子	677	CD	PROA107	27.691-20.707	-4.380	1.0034.70	A
[0849]	原子	678	CA	PROA107	25.607-19.490	-4.145	1.0034.72	A
[0850]	原子	679	CB	PROA107	26.044-20.056	-2.795	1.0031.70	A
[0851]	原子	680	CG	PROA107	27.033-21.130	-3.112	1.0035.82	A
[0852]	原子	681	C	PROA107	25.725-17.980	-4.161	1.0035.92	A
[0853]	原子	682	O	PROA107	26.451-17.404	-4.982	1.0033.74	A
[0854]	原子	683	N	ASPA108	25.043-17.329	-3.234	1.0037.90	A
[0855]	原子	684	CA	ASPA108	25.138-15.884	-3.177	1.0038.18	A
[0856]	原子	685	CB	ASPA108	23.776-15.275	-2.894	1.0039.07	A
[0857]	原子	686	CG	ASPA108	22.812-15.439	-4.052	1.0040.14	A
[0858]	原子	687	OD1	ASPA108	23.251-15.265	-5.204	1.0040.70	A
[0859]	原子	688	OD2	ASPA108	21.613-15.719	-3.826	1.0040.82	A
[0860]	原子	689	C	ASPA108	26.073-15.495	-2.064	1.0040.30	A
[0861]	原子	690	O	ASPA108	26.755-14.477	-2.128	1.0044.69	A
[0862]	原子	691	N	LEUA109	26.087-16.330	-1.037	1.0040.01	A
[0863]	原子	692	CA	LEUA109	26.888-16.070	0.139	1.0038.75	A
[0864]	原子	693	CB	LEUA109	26.047-15.364	1.209	1.0035.61	A
[0865]	原子	694	CG	LEUA109	25.554-13.924	1.152	1.0034.93	A
[0866]	原子	695	CD1	LEUA109	24.761-13.642	2.434	1.0036.76	A
[0867]	原子	696	CD2	LEUA109	26.717-12.976	1.062	1.0038.70	A
[0868]	原子	697	C	LEUA109	27.456-17.298	0.795	1.0039.03	A
[0869]	原子	698	O	LEUA109	27.100-18.430	0.500	1.0038.99	A
[0870]	原子	699	N	TYRA110	28.331-17.035	1.739	1.0038.65	A
[0871]	原子	700	CA	TYRA110	28.902-18.103	2.481	1.0039.37	A
[0872]	原子	701	CB	TYRA110	30.202-18.558	1.852	1.0041.64	A
[0873]	原子	702	CG	TYRA110	30.828-19.646	2.667	1.0040.06	A
[0874]	原子	703	CD1	TYRA110	30.519-20.991	2.465	1.0040.71	A
[0875]	原子	704	CE1	TYRA110	31.081-21.976	3.276	1.0040.45	A
[0876]	原子	705	CD2	TYRA110	31.694-19.314	3.688	1.0040.36	A
[0877]	原子	706	CE2	TYRA110	32.231-20.248	4.507	1.0042.36	A
[0878]	原子	707	CZ	TYRA110	31.938-21.581	4.305	1.0043.06	A
[0879]	原子	708	OH	TYRA110	32.517-22.476	5.166	1.0049.40	A
[0880]	原子	709	C	TYRA110	29.055-17.592	3.903	1.0041.72	A
[0881]	原子	710	O	TYRA110	29.552-16.478	4.142	1.0039.70	A
[0882]	原子	711	N	ASPA111	28.541-18.410	4.825	1.0043.66	A
[0883]	原子	712	CA	ASPA111	28.511-18.149	6.263	1.0045.72	A

[0884]	原子	713	CB	ASPA	111	27.109-18.533	6.770	1.0048.49	A
[0885]	原子	714	CG	ASPA	111	26.789-18.025	8.186	1.0050.22	A
[0886]	原子	715	OD1	ASPA	111	25.596-18.106	8.569	1.0052.51	A
[0887]	原子	716	OD2	ASPA	111	27.690-17.547	8.906	1.0051.41	A
[0888]	原子	717	C	ASPA	111	29.537-19.067	6.902	1.0048.87	A
[0889]	原子	718	O	ASPA	111	29.374-20.275	6.844	1.0049.70	A
[0890]	原子	719	N	TYRA	112	30.606-18.540	7.487	1.0050.31	A
[0891]	原子	720	CA	TYRA	112	31.533-19.457	8.130	1.0053.30	A
[0892]	原子	721	CB	TYRA	112	33.024-19.112	7.809	1.0055.43	A
[0893]	原子	722	CG	TYRA	112	33.269-17.699	7.375	1.0054.66	A
[0894]	原子	723	CD1	TYRA	112	33.744-17.367	6.090	1.0053.25	A
[0895]	原子	724	CE1	TYRA	112	33.870-16.021	5.717	1.0057.26	A
[0896]	原子	725	CD2	TYRA	112	32.979-16.685	8.253	1.0058.61	A
[0897]	原子	726	CE2	TYRA	112	33.113-15.398	7.913	1.0060.19	A
[0898]	原子	727	CZ	TYRA	112	33.554-15.051	6.670	1.0058.76	A
[0899]	原子	728	OH	TYRA	112	33.614-13.696	6.482	1.0065.53	A
[0900]	原子	729	C	TYRA	112	31.189-19.587	9.643	1.0055.08	A
[0901]	原子	730	O	TYRA	112	31.837-20.331	10.372	1.0056.73	A
[0902]	原子	731	N	LYSA	113	30.120-18.900	10.072	1.0055.29	A
[0903]	原子	732	CA	LYSA	113	29.591-19.002	11.449	1.0056.09	A
[0904]	原子	733	CB	LYSA	113	28.453-17.972	11.689	1.0056.20	A
[0905]	原子	734	CG	LYSA	113	28.332-17.281	13.052	1.0055.66	A
[0906]	原子	735	CD	LYSA	113	27.399-17.930	14.097	1.0057.79	A
[0907]	原子	736	CE	LYSA	113	27.119-16.871	15.167	1.0060.62	A
[0908]	原子	737	NZ	LYSA	113	26.541-17.265	16.484	1.0063.18	A
[0909]	原子	738	C	LYSA	113	28.980-20.406	11.380	1.0054.82	A
[0910]	原子	739	O	LYSA	113	29.456-21.342	12.032	1.0053.82	A
[0911]	原子	740	N	GLUA	114	27.940-20.537	10.544	1.0054.84	A
[0912]	原子	741	CA	GLUA	114	27.238-21.820	10.316	1.0055.29	A
[0913]	原子	742	CB	GLUA	114	25.819-21.604	9.780	1.0054.61	A
[0914]	原子	743	CG	GLUA	114	24.846-20.944	10.741	1.0055.66	A
[0915]	原子	744	CD	GLUA	114	24.631-21.753	12.011	1.0057.58	A
[0916]	原子	745	OE1	GLUA	114	25.059-21.295	13.095	1.0059.01	A
[0917]	原子	746	OE2	GLUA	114	24.029-22.849	11.932	1.0058.27	A
[0918]	原子	747	C	GLUA	114	28.006-22.680	9.310	1.0055.89	A
[0919]	原子	748	O	GLUA	114	27.699-23.857	9.078	1.0056.20	A
[0920]	原子	749	N	ASNA	115	28.978-22.040	8.674	1.0056.98	A
[0921]	原子	750	CA	ASNA	115	29.869-22.711	7.740	1.0055.57	A
[0922]	原子	751	CB	ASNA	115	30.788-23.582	8.630	1.0059.40	A

[0923]	原子	752	CG	ASNA	115	32.039-24.088	7.937	1.0063.31	A
[0924]	原子	753	OD1	ASNA	115	32.118-25.272	7.620	1.0066.27	A
[0925]	原子	754	ND2	ASNA	115	33.039-23.213	7.734	1.0063.22	A
[0926]	原子	755	C	ASNA	115	29.105-23.488	6.615	1.0052.00	A
[0927]	原子	756	O	ASNA	115	29.221-24.712	6.461	1.0049.66	A
[0928]	原子	757	N	ARGA	116	28.338-22.720	5.831	1.0047.90	A
[0929]	原子	758	CA	ARGA	116	27.542-23.181	4.685	1.0044.55	A
[0930]	原子	759	CB	ARGA	116	26.143-23.602	5.110	1.0043.12	A
[0931]	原子	760	CG	ARGA	116	25.551-22.664	6.126	1.0040.16	A
[0932]	原子	761	CD	ARGA	116	24.064-22.731	6.162	1.0037.94	A
[0933]	原子	762	NE	ARGA	116	23.547-22.889	7.515	1.0043.66	A
[0934]	原子	763	CZ	ARGA	116	22.954-21.924	8.218	1.0046.68	A
[0935]	原子	764	NH1	ARGA	116	22.802-20.706	7.704	1.0047.95	A
[0936]	原子	765	NH2	ARGA	116	22.470-22.186	9.427	1.0042.71	A
[0937]	原子	766	C	ARGA	116	27.361-22.043	3.687	1.0044.58	A
[0938]	原子	767	O	ARGA	116	27.576-20.871	4.010	1.0042.41	A
[0939]	原子	768	N	PHEA	117	26.940-22.405	2.482	1.0042.87	A
[0940]	原子	769	CA	PHEA	117	26.674-21.421	1.459	1.0042.19	A
[0941]	原子	770	CB	PHEA	117	26.963-21.978	0.055	1.0040.11	A
[0942]	原子	771	CG	PHEA	117	28.418-22.115	-0.248	1.0041.38	A
[0943]	原子	772	CD1	PHEA	117	29.043-23.357	-0.207	1.0039.79	A
[0944]	原子	773	CD2	PHEA	117	29.168-20.993	-0.596	1.0044.76	A
[0945]	原子	774	CE1	PHEA	117	30.397-23.484	-0.513	1.0042.83	A
[0946]	原子	775	CE2	PHEA	117	30.525-21.105	-0.912	1.0044.05	A
[0947]	原子	776	CZ	PHEA	117	31.145-22.353	-0.869	1.0045.62	A
[0948]	原子	777	C	PHEA	117	25.202-21.093	1.594	1.0039.75	A
[0949]	原子	778	O	PHEA	117	24.445-21.858	2.192	1.0040.05	A
[0950]	原子	779	N	ILEA	118	24.826-19.959	1.008	1.0038.79	A
[0951]	原子	780	CA	ILEA	118	23.471-19.432	0.997	1.0038.48	A
[0952]	原子	781	CB	ILEA	118	23.339-18.285	1.990	1.0036.93	A
[0953]	原子	782	CG2	ILEA	118	21.869-17.812	2.065	1.0031.93	A
[0954]	原子	783	CG1	ILEA	118	23.941-18.741	3.326	1.0034.46	A
[0955]	原子	784	CD1	ILEA	118	24.154-17.649	4.344	1.0035.07	A
[0956]	原子	785	C	ILEA	118	23.114-18.859	-0.361	1.0039.11	A
[0957]	原子	786	O	ILEA	118	23.917-18.138	-0.972	1.0042.06	A
[0958]	原子	787	N	GLUA	119	21.897-19.184	-0.794	1.0035.76	A
[0959]	原子	788	CA	GLUA	119	21.320-18.723	-2.047	1.0036.35	A
[0960]	原子	789	CB	GLUA	119	20.628-19.863	-2.777	1.0036.51	A
[0961]	原子	790	CG	GLUA	119	21.532-20.778	-3.537	1.0036.17	A

[0962]	原子	791	CD	GLUA	119	21.933-20.164	-4.839	1.0036.33	A
[0963]	原子	792	OE1	GLUA	119	22.692-20.799	-5.606	1.0039.05	A
[0964]	原子	793	OE2	GLUA	119	21.473-19.034	-5.113	1.0035.16	A
[0965]	原子	794	C	GLUA	119	20.250-17.792	-1.547	1.0038.85	A
[0966]	原子	795	O	GLUA	119	19.518-18.156	-0.620	1.0037.77	A
[0967]	原子	796	N	ILEA	120	20.127-16.613	-2.138	1.0037.28	A
[0968]	原子	797	CA	ILEA	120	19.094-15.718	-1.674	1.0037.51	A
[0969]	原子	798	CB	ILEA	120	19.729-14.416	-1.078	1.0037.32	A
[0970]	原子	799	CG2	ILEA	120	18.677-13.324	-0.946	1.0034.95	A
[0971]	原子	800	CG1	ILEA	120	20.327-14.750	0.310	1.0039.31	A
[0972]	原子	801	CD1	ILEA	120	21.491-13.865	0.763	1.0036.98	A
[0973]	原子	802	C	ILEA	120	18.163-15.448	-2.851	1.0038.10	A
[0974]	原子	803	O	ILEA	120	18.612-15.381	-4.000	1.0039.63	A
[0975]	原子	804	N	GLYA	121	16.872-15.329	-2.546	1.0037.30	A
[0976]	原子	805	CA	GLYA	121	15.865-15.064	-3.548	1.0037.17	A
[0977]	原子	806	C	GLYA	121	15.000-13.934	-3.054	1.0036.82	A
[0978]	原子	807	O	GLYA	121	14.817-13.766	-1.863	1.0036.82	A
[0979]	原子	808	N	VALA	122	14.525-13.129	-3.990	1.0033.00	A
[0980]	原子	809	CA	VALA	122	13.610-12.033	-3.699	1.0033.82	A
[0981]	原子	810	CB	VALA	122	14.201-10.595	-3.938	1.0033.41	A
[0982]	原子	811	CG1	VALA	122	13.108 -9.539	-3.739	1.0030.21	A
[0983]	原子	812	CG2	VALA	122	15.369-10.290	-2.974	1.0029.62	A
[0984]	原子	813	C	VALA	122	12.653-12.320	-4.830	1.0035.76	A
[0985]	原子	814	O	VALA	122	13.082-12.312	-5.987	1.0033.60	A
[0986]	原子	815	N	THRA	123	11.394-12.617	-4.499	1.0034.83	A
[0987]	原子	816	CA	THRA	123	10.399-12.971	-5.508	1.0035.88	A
[0988]	原子	817	CB	THRA	123	9.986 -14.500	-5.375	1.0034.09	A
[0989]	原子	818	OG1	THRA	123	8.901 -14.791	-6.267	1.0037.93	A
[0990]	原子	819	CG2	THRA	123	9.566 -14.841	-3.941	1.0035.45	A
[0991]	原子	820	C	THRA	123	9.139-12.113	-5.479	1.0034.18	A
[0992]	原子	821	O	THRA	123	8.789-11.517	-4.451	1.0035.28	A
[0993]	原子	822	N	ARGA	124	8.451-12.044	-6.612	1.0034.99	A
[0994]	原子	823	CA	ARGA	124	7.214-11.265	-6.710	1.0037.23	A
[0995]	原子	824	CB	ARGA	124	7.232-10.411	-7.984	1.0040.43	A
[0996]	原子	825	CG	ARGA	124	8.251 -9.235	-7.964	1.0035.06	A
[0997]	原子	826	CD	ARGA	124	8.596 -8.795	-9.382	1.0038.03	A
[0998]	原子	827	NE	ARGA	124	9.791 -9.501	-9.838	1.0035.43	A
[0999]	原子	828	CZ	ARGA	124	10.152 -9.704	-11.102	1.0034.56	A
[1000]	原子	829	NH1	ARGA	124	9.414 -9.256	-12.111	1.0037.09	A

[1001]	原子	830	NH2ARGA	124	11.281-10.359	-11.352	1.0035.12	A
[1002]	原子	831	C ARG	124	6.093-12.312	-6.747	1.0038.56	A
[1003]	原子	832	O ARG	124	4.913-11.973	-6.878	1.0036.25	A
[1004]	原子	833	N ARG	125	6.485-13.583	-6.595	1.0037.65	A
[1005]	原子	834	CA ARG	125	5.526-14.682	-6.588	1.0038.69	A
[1006]	原子	835	CB ARG	125	5.971-15.773	-7.585	1.0037.70	A
[1007]	原子	836	CG ARG	125	5.630-15.378	-8.999	1.0035.26	A
[1008]	原子	837	CD ARG	125	6.558-15.889	-10.069	1.0039.07	A
[1009]	原子	838	NE ARG	125	7.772-16.516	-9.570	1.0043.48	A
[1010]	原子	839	CZ ARG	125	8.141-17.749	-9.878	1.0040.05	A
[1011]	原子	840	NH1ARG	125	7.379-18.474	-10.672	1.0043.26	A
[1012]	原子	841	NH2ARG	125	9.274-18.243	-9.412	1.0036.24	A
[1013]	原子	842	C ARG	125	5.367-15.218	-5.189	1.0038.52	A
[1014]	原子	843	O ARG	125	5.839-14.602	-4.250	1.0039.10	A
[1015]	原子	844	N GLU	126	4.687-16.353	-5.066	1.0040.14	A
[1016]	原子	845	CA GLU	126	4.474-16.993	-3.773	1.0042.54	A
[1017]	原子	846	CB GLU	126	3.371-18.073	-3.884	1.0047.01	A
[1018]	原子	847	CG GLU	126	1.879-17.587	-3.972	1.0055.76	A
[1019]	原子	848	CD GLU	126	1.547-16.400	-3.052	1.0061.77	A
[1020]	原子	849	OE1GLU	126	1.409-15.269	-3.570	1.0061.97	A
[1021]	原子	850	OE2GLU	126	1.410-16.571	-1.815	1.0065.58	A
[1022]	原子	851	C GLU	126	5.818-17.599	-3.336	1.0041.81	A
[1023]	原子	852	O GLU	126	6.426-18.332	-4.126	1.0039.90	A
[1024]	原子	853	N VAL	127	6.297-17.293	-2.111	1.0040.69	A
[1025]	原子	854	CA VAL	127	7.632-17.811	-1.702	1.0040.14	A
[1026]	原子	855	CB VAL	127	8.269-17.174	-0.334	1.0039.75	A
[1027]	原子	856	CG1VAL	127	8.103-15.655	-0.285	1.0041.88	A
[1028]	原子	857	CG2VAL	127	7.720-17.840	0.930	1.0038.77	A
[1029]	原子	858	C VAL	127	7.828-19.322	-1.612	1.0036.68	A
[1030]	原子	859	O VAL	127	8.921-19.806	-1.821	1.0035.98	A
[1031]	原子	860	N HISA	128	6.792-20.078	-1.284	1.0039.04	A
[1032]	原子	861	CA HISA	128	6.954-21.533	-1.208	1.0041.10	A
[1033]	原子	862	CB HISA	128	5.657-22.197	-0.665	1.0048.32	A
[1034]	原子	863	CG HISA	128	5.896-23.237	0.404	1.0053.52	A
[1035]	原子	864	CD2HISA	128	6.767-24.271	0.473	1.0054.99	A
[1036]	原子	865	ND1HISA	128	5.136-23.301	1.555	1.0056.78	A
[1037]	原子	866	CE1HISA	128	5.526-24.333	2.283	1.0058.24	A
[1038]	原子	867	NE2HISA	128	6.513-24.939	1.653	1.0057.75	A
[1039]	原子	868	C HISA	128	7.348-22.068	-2.596	1.0039.17	A

[1040]	原子	869	O	HISA	128	8.143-22.990	-2.729	1.0042.64	A
[1041]	原子	870	N	THRA	129	6.804-21.450	-3.630	1.0037.95	A
[1042]	原子	871	CA	THRA	129	7.088-21.809	-5.028	1.0038.32	A
[1043]	原子	872	CB	THRA	129	6.207-20.942	-5.947	1.0037.58	A
[1044]	原子	873	OG1	THRA	129	4.871-21.002	-5.459	1.0040.76	A
[1045]	原子	874	CG2	THRA	129	6.214-21.420	-7.380	1.0036.21	A
[1046]	原子	875	C	THRA	129	8.549-21.562	-5.354	1.0036.95	A
[1047]	原子	876	O	THRA	129	9.306-22.477	-5.695	1.0039.92	A
[1048]	原子	877	N	TYRA	130	8.927-20.306	-5.187	1.0034.37	A
[1049]	原子	878	CA	TYRA	130	10.269-19.867	-5.434	1.0030.60	A
[1050]	原子	879	CB	TYRA	130	10.333-18.377	-5.151	1.0031.20	A
[1051]	原子	880	CG	TYRA	130	11.530-17.730	-5.745	1.0033.62	A
[1052]	原子	881	CD1	TYRA	130	11.485-17.164	-7.020	1.0035.12	A
[1053]	原子	882	CE1	TYRA	130	12.629-16.671	-7.620	1.0037.12	A
[1054]	原子	883	CD2	TYRA	130	12.738-17.769	-5.081	1.0034.62	A
[1055]	原子	884	CE2	TYRA	130	13.877-17.301	-5.663	1.0035.73	A
[1056]	原子	885	CZ	TYRA	130	13.825-16.744	-6.932	1.0035.96	A
[1057]	原子	886	OH	TYRA	130	14.972-16.285	-7.525	1.0033.23	A
[1058]	原子	887	C	TYRA	130	11.267-20.653	-4.595	1.0031.28	A
[1059]	原子	888	O	TYRA	130	12.294-21.071	-5.094	1.0034.85	A
[1060]	原子	889	N	TYRA	131	10.940-20.887	-3.331	1.0031.94	A
[1061]	原子	890	CA	TYRA	131	11.820-21.659	-2.454	1.0031.28	A
[1062]	原子	891	CB	TYRA	131	11.223-21.776	-1.029	1.0030.28	A
[1063]	原子	892	CG	TYRA	131	12.129-22.520	-0.054	1.0030.07	A
[1064]	原子	893	CD1	TYRA	131	13.057-21.838	0.734	1.0029.22	A
[1065]	原子	894	CE1	TYRA	131	13.949-22.516	1.546	1.0029.21	A
[1066]	原子	895	CD2	TYRA	131	12.102-23.914	0.023	1.0030.39	A
[1067]	原子	896	CE2	TYRA	131	12.988-24.606	0.841	1.0031.90	A
[1068]	原子	897	CZ	TYRA	131	13.900-23.912	1.602	1.0035.09	A
[1069]	原子	898	OH	TYRA	131	14.740-24.663	2.399	1.0030.92	A
[1070]	原子	899	C	TYRA	131	12.119-23.069	-2.992	1.0034.16	A
[1071]	原子	900	O	TYRA	131	13.269-23.533	-2.957	1.0036.26	A
[1072]	原子	901	N	LEUA	132	11.072-23.743	-3.484	1.0033.40	A
[1073]	原子	902	CA	LEUA	132	11.187-25.115	-4.031	1.0034.56	A
[1074]	原子	903	CB	LEUA	132	9.806-25.766	-4.192	1.0033.83	A
[1075]	原子	904	CG	LEUA	132	8.995-25.957	-2.901	1.0035.27	A
[1076]	原子	905	CD1	LEUA	132	7.591-26.500	-3.170	1.0036.00	A
[1077]	原子	906	CD2	LEUA	132	9.773-26.880	-2.004	1.0034.65	A
[1078]	原子	907	C	LEUA	132	11.876-25.118	-5.392	1.0034.21	A

[1079]	原子	908	O	LEUA	132	12.743-25.953	-5.671	1.0035.75	A
[1080]	原子	909	N	GLUA	133	11.455-24.191	-6.242	1.0035.35	A
[1081]	原子	910	CA	GLUA	133	12.030-24.081	-7.562	1.0036.07	A
[1082]	原子	911	CB	GLUA	133	11.568-22.783	-8.223	1.0037.15	A
[1083]	原子	912	CG	GLUA	133	10.190-22.875	-8.794	1.0045.06	A
[1084]	原子	913	CD	GLUA	133	9.806-21.632	-9.588	1.0047.69	A
[1085]	原子	914	OE1	GLUA	133	8.828-21.741	-10.347	1.0047.66	A
[1086]	原子	915	OE2	GLUA	133	10.465-20.564	-9.474	1.0050.69	A
[1087]	原子	916	C	GLUA	133	13.518-24.053	-7.347	1.0034.84	A
[1088]	原子	917	O	GLUA	133	14.304-24.677	-8.057	1.0033.55	A
[1089]	原子	918	N	LYSA	134	13.897-23.281	-6.342	1.0034.95	A
[1090]	原子	919	CA	LYSA	134	15.296-23.128	-6.000	1.0031.11	A
[1091]	原子	920	CB	LYSA	134	15.490-21.914	-5.081	1.0035.38	A
[1092]	原子	921	CG	LYSA	134	16.923-21.663	-4.697	1.0039.02	A
[1093]	原子	922	CD	LYSA	134	17.735-21.209	-5.897	1.0043.95	A
[1094]	原子	923	CE	LYSA	134	17.143-19.959	-6.530	1.0045.28	A
[1095]	原子	924	NZ	LYSA	134	17.554-18.700	-5.848	1.0049.58	A
[1096]	原子	925	C	LYSA	134	15.855-24.384	-5.342	1.0030.23	A
[1097]	原子	926	O	LYSA	134	16.933-24.842	-5.717	1.0029.89	A
[1098]	原子	927	N	ALAA	135	15.152-24.938	-4.359	1.0029.17	A
[1099]	原子	928	CA	ALAA	135	15.653-26.144	-3.728	1.0034.89	A
[1100]	原子	929	CB	ALAA	135	14.718-26.585	-2.635	1.0033.35	A
[1101]	原子	930	C	ALAA	135	15.811-27.249	-4.788	1.0037.09	A
[1102]	原子	931	O	ALAA	135	16.720-28.064	-4.697	1.0040.46	A
[1103]	原子	932	N	ASNA	136	14.957-27.264	-5.801	1.0035.69	A
[1104]	原子	933	CA	ASNA	136	15.057-28.284	-6.816	1.0037.09	A
[1105]	原子	934	CB	ASNA	136	13.689-28.468	-7.488	1.0036.71	A
[1106]	原子	935	CG	ASNA	136	12.688-29.077	-6.548	1.0036.71	A
[1107]	原子	936	OD1	ASNA	136	11.656-28.483	-6.252	1.0044.58	A
[1108]	原子	937	ND2	ASNA	136	13.001-30.264	-6.052	1.0032.42	A
[1109]	原子	938	C	ASNA	136	16.154-28.034	-7.826	1.0038.19	A
[1110]	原子	939	O	ASNA	136	16.685-28.972	-8.429	1.0039.68	A
[1111]	原子	940	N	LYSA	137	16.501-26.770	-8.017	1.0037.96	A
[1112]	原子	941	CA	LYSA	137	17.558-26.462	-8.951	1.0035.93	A
[1113]	原子	942	CB	LYSA	137	17.616-24.967	-9.275	1.0037.08	A
[1114]	原子	943	CG	LYSA	137	18.803-24.647	-10.182	1.0037.10	A
[1115]	原子	944	CD	LYSA	137	18.758-23.264	-10.762	1.0042.03	A
[1116]	原子	945	CE	LYSA	137	19.888-22.445	-10.211	1.0043.50	A
[1117]	原子	946	NZ	LYSA	137	19.408-21.776	-8.995	1.0048.74	A

[1118]	原子	947	C	LYSA	137	18.898-26.886	-8.383	1.0037.04	A
[1119]	原子	948	O	LYSA	137	19.649-27.619	-9.028	1.0038.14	A
[1120]	原子	949	N	ILEA	138	19.188-26.434	-7.167	1.0036.36	A
[1121]	原子	950	CA	ILEA	138	20.470-26.724	-6.539	1.0038.55	A
[1122]	原子	951	CB	ILEA	138	20.780-25.645	-5.460	1.0036.80	A
[1123]	原子	952	CG2	ILEA	138	20.795-24.255	-6.113	1.0035.37	A
[1124]	原子	953	CG1	ILEA	138	19.714-25.669	-4.358	1.0038.81	A
[1125]	原子	954	CD1	ILEA	138	20.181-25.052	-3.056	1.0042.15	A
[1126]	原子	955	C	ILEA	138	20.784-28.128	-5.986	1.0039.85	A
[1127]	原子	956	O	ILEA	138	21.942-28.407	-5.714	1.0039.25	A
[1128]	原子	957	N	LYSA	139	19.794-29.005	-5.822	1.0043.92	A
[1129]	原子	958	CA	LYSA	139	20.048-30.372	-5.332	1.0046.91	A
[1130]	原子	959	CB	LYSA	139	20.527-31.259	-6.468	1.0049.26	A
[1131]	原子	960	CG	LYSA	139	19.444-32.124	-7.030	1.0050.15	A
[1132]	原子	961	CD	LYSA	139	18.661-31.420	-8.093	1.0048.99	A
[1133]	原子	962	CE	LYSA	139	19.265-31.698	-9.438	1.0050.64	A
[1134]	原子	963	NZ	LYSA	139	18.217-31.552	-10.468	1.0054.26	A
[1135]	原子	964	C	LYSA	139	21.041-30.481	-4.190	1.0049.33	A
[1136]	原子	965	O	LYSA	139	22.111-31.081	-4.293	1.0050.85	A
[1137]	原子	966	N	SERA	140	20.606-29.875	-3.104	1.0052.79	A
[1138]	原子	967	CA	SERA	140	21.293-29.677	-1.838	1.0055.20	A
[1139]	原子	968	CB	SERA	140	20.597-28.599	-1.110	1.0060.55	A
[1140]	原子	969	OG	SERA	140	19.530-29.261	-0.414	1.0060.32	A
[1141]	原子	970	C	SERA	140	21.401-30.715	-0.728	1.0056.75	A
[1142]	原子	971	O	SERA	140	20.803-31.795	-0.681	1.0060.15	A
[1143]	原子	972	N	GLUA	141	22.114-30.279	0.282	1.0054.73	A
[1144]	原子	973	CA	GLUA	141	22.270-31.105	1.443	1.0055.75	A
[1145]	原子	974	CB	GLUA	141	23.477-32.062	1.268	1.0059.79	A
[1146]	原子	975	CG	GLUA	141	23.889-32.376	-0.198	1.0063.01	A
[1147]	原子	976	CD	GLUA	141	25.427-32.432	-0.421	1.0066.92	A
[1148]	原子	977	OE1	GLUA	141	26.129-33.236	0.239	1.0068.56	A
[1149]	原子	978	OE2	GLUA	141	25.956-31.681	-1.277	1.0067.21	A
[1150]	原子	979	C	GLUA	141	22.590-30.068	2.471	1.0054.83	A
[1151]	原子	980	O	GLUA	141	21.943-29.935	3.515	1.0051.66	A
[1152]	原子	981	N	LYSA	142	23.532-29.244	2.054	1.0052.85	A
[1153]	原子	982	CA	LYSA	142	24.096-28.255	2.922	1.0053.68	A
[1154]	原子	983	CB	LYSA	142	25.571-28.624	2.996	1.0052.79	A
[1155]	原子	984	CG	LYSA	142	25.662-30.095	3.494	1.0055.47	A
[1156]	原子	985	CD	LYSA	142	26.895-30.882	3.069	1.0054.74	A

[1157]	原子	986	CE	LYSA	142	28.080-30.632	3.978	1.0053.87	A
[1158]	原子	987	NZ	LYSA	142	28.873-29.477	3.497	1.0054.33	A
[1159]	原子	988	C	LYSA	142	23.888-26.764	2.704	1.0051.28	A
[1160]	原子	989	O	LYSA	142	24.042-25.967	3.641	1.0054.13	A
[1161]	原子	990	N	THRA	143	23.530-26.375	1.488	1.0048.14	A
[1162]	原子	991	CA	THRA	143	23.320-24.958	1.187	1.0043.32	A
[1163]	原子	992	CB	THRA	143	23.413-24.748	-0.311	1.0043.87	A
[1164]	原子	993	OG1	THRA	143	22.397-25.528	-0.941	1.0050.19	A
[1165]	原子	994	CG2	THRA	143	24.768-25.233	-0.803	1.0037.06	A
[1166]	原子	995	C	THRA	143	21.975-24.502	1.728	1.0037.30	A
[1167]	原子	996	O	THRA	143	20.967-25.149	1.495	1.0032.21	A
[1168]	原子	997	N	HISA	144	21.988-23.378	2.440	1.0032.95	A
[1169]	原子	998	CA	HISA	144	20.795-22.817	3.049	1.0029.49	A
[1170]	原子	999	CB	HISA	144	21.207-21.900	4.197	1.0031.84	A
[1171]	原子	1000	CG	HISA	144	20.315-22.004	5.389	1.0036.42	A
[1172]	原子	1001	CD2	HISA	144	19.538-21.080	5.999	1.0034.47	A
[1173]	原子	1002	ND1	HISA	144	20.098-23.193	6.051	1.0038.07	A
[1174]	原子	1003	CE1	HISA	144	19.213-23.000	7.014	1.0040.13	A
[1175]	原子	1004	NE2	HISA	144	18.856-21.729	7.002	1.0041.00	A
[1176]	原子	1005	C	HISA	144	20.007-22.032	1.994	1.0030.28	A
[1177]	原子	1006	O	HISA	144	20.553-21.598	0.978	1.0029.35	A
[1178]	原子	1007	N	ILEA	145	18.716-21.865	2.200	1.0028.99	A
[1179]	原子	1008	CA	ILEA	145	17.964-21.103	1.227	1.0031.65	A
[1180]	原子	1009	CB	ILEA	145	17.007-21.979	0.374	1.0032.45	A
[1181]	原子	1010	CG2	ILEA	145	16.054-21.064	-0.344	1.0032.11	A
[1182]	原子	1011	CG1	ILEA	145	17.776-22.830	-0.654	1.0032.64	A
[1183]	原子	1012	CD1	ILEA	145	17.012-24.055	-1.210	1.0030.51	A
[1184]	原子	1013	C	ILEA	145	17.147-20.105	2.003	1.0030.21	A
[1185]	原子	1014	O	ILEA	145	16.550-20.447	3.011	1.0032.21	A
[1186]	原子	1015	N	HISA	146	17.128-18.871	1.530	1.0032.11	A
[1187]	原子	1016	CA	HISA	146	16.391-17.855	2.215	1.0032.60	A
[1188]	原子	1017	CB	HISA	146	17.329-17.142	3.184	1.0033.23	A
[1189]	原子	1018	CG	HISA	146	16.600-16.325	4.186	1.0034.21	A
[1190]	原子	1019	CD2	HISA	146	15.421-15.653	4.113	1.0032.02	A
[1191]	原子	1020	ND1	HISA	146	17.048-16.161	5.476	1.0035.12	A
[1192]	原子	1021	CE1	HISA	146	16.181-15.438	6.157	1.0032.54	A
[1193]	原子	1022	NE2	HISA	146	15.183-15.118	5.350	1.0033.53	A
[1194]	原子	1023	C	HISA	146	15.745-16.890	1.199	1.0030.33	A
[1195]	原子	1024	O	HISA	146	16.430-16.174	0.476	1.0030.09	A

[1196]	原子	1025	N	ILEA	147	14.416-16.886	1.145	1.0031.29	A
[1197]	原子	1026	CA	ILEA	147	13.697-16.045	0.207	1.0031.65	A
[1198]	原子	1027	CB	ILEA	147	12.805-16.933	-0.753	1.0033.25	A
[1199]	原子	1028	CG2	ILEA	147	11.833-16.092	-1.608	1.0032.35	A
[1200]	原子	1029	CG1	ILEA	147	13.746-17.774	-1.652	1.0032.01	A
[1201]	原子	1030	CD1	ILEA	147	13.564-19.300	-1.437	1.0037.64	A
[1202]	原子	1031	C	ILEA	147	12.911-14.977	0.936	1.0032.33	A
[1203]	原子	1032	O	ILEA	147	12.326-15.192	2.012	1.0034.92	A
[1204]	原子	1033	N	PHEA	148	12.971-13.796	0.344	1.0032.27	A
[1205]	原子	1034	CA	PHEA	148	12.293-12.612	0.842	1.0034.34	A
[1206]	原子	1035	CB	PHEA	148	13.275-11.454	0.955	1.0031.26	A
[1207]	原子	1036	CG	PHEA	148	14.182-11.564	2.113	1.0031.50	A
[1208]	原子	1037	CD1	PHEA	148	15.494-12.028	1.973	1.0031.86	A
[1209]	原子	1038	CD2	PHEA	148	13.711-11.248	3.367	1.0031.72	A
[1210]	原子	1039	CE1	PHEA	148	16.322-12.178	3.098	1.0033.44	A
[1211]	原子	1040	CE2	PHEA	148	14.509-11.394	4.491	1.0033.54	A
[1212]	原子	1041	CZ	PHEA	148	15.813-11.855	4.355	1.0032.39	A
[1213]	原子	1042	C	PHEA	148	11.322-12.255	-0.249	1.0035.27	A
[1214]	原子	1043	O	PHEA	148	11.538-12.587	-1.412	1.0036.54	A
[1215]	原子	1044	N	SERA	149	10.251-11.574	0.098	1.0037.34	A
[1216]	原子	1045	CA	SERA	149	9.374-11.15	-0.964	1.0039.57	A
[1217]	原子	1046	CB	SERA	149	8.029-11.91	-0.927	1.0037.31	A
[1218]	原子	1047	OG	SERA	149	7.225-11.569	0.184	1.0040.03	A
[1219]	原子	1048	C	SERA	149	9.203-9.661	-0.831	1.0040.29	A
[1220]	原子	1049	O	SERA	149	9.898-9.013	-0.056	1.0040.76	A
[1221]	原子	1050	N	PHEA	150	8.290-9.113	-1.611	1.0039.73	A
[1222]	原子	1051	CA	PHEA	150	8.039-7.700	-1.536	1.0039.89	A
[1223]	原子	1052	CB	PHEA	150	7.684-7.121	-2.916	1.0038.54	A
[1224]	原子	1053	CG	PHEA	150	8.884-6.726	-3.720	1.0038.70	A
[1225]	原子	1054	CD1	PHEA	150	9.452-7.615	-4.612	1.0036.91	A
[1226]	原子	1055	CD2	PHEA	150	9.486-5.490	-3.540	1.0039.59	A
[1227]	原子	1056	CE1	PHEA	150	10.599-7.290	-5.317	1.0031.97	A
[1228]	原子	1057	CE2	PHEA	150	10.629-5.153	-4.229	1.0039.19	A
[1229]	原子	1058	CZ	PHEA	150	11.193-6.048	-5.118	1.0040.87	A
[1230]	原子	1059	C	PHEA	150	6.898-7.503	-0.561	1.0042.11	A
[1231]	原子	1060	O	PHEA	150	6.594 -6.368	-0.185	1.0044.70	A
[1232]	原子	1061	N	THRA	151	6.260 -8.605	-0.162	1.0042.86	A
[1233]	原子	1062	CA	THRA	151	5.125 -8.539	0.760	1.0044.07	A
[1234]	原子	1063	CB	THRA	151	4.074 -9.63	20.488	1.0046.05	A

[1235]	原子	1064	OG1THRA	151	4.525-10.860	1.077	1.0044.09	A
[1236]	原子	1065	CG2THRA	151	3.847 -9.849	-0.994	1.0041.69	A
[1237]	原子	1066	C THRA	151	5.446 -8.722	2.256	1.0044.86	A
[1238]	原子	1067	O THRA	151	4.556 -8.545	3.095	1.0046.27	A
[1239]	原子	1068	N GLYA	152	6.677 -9.117	2.589	1.0043.05	A
[1240]	原子	1069	CA GLYA	152	7.044 -9.337	3.989	1.0040.46	A
[1241]	原子	1070	C GLYA	152	7.266-10.801	4.377	1.0040.98	A
[1242]	原子	1071	O GLYA	152	7.975-11.110	5.329	1.0040.02	A
[1243]	原子	1072	N GLUA	153	6.634-11.702	3.628	1.0041.20	A
[1244]	原子	1073	CA GLUA	153	6.733-13.152	3.819	1.0041.06	A
[1245]	原子	1074	CB GLUA	153	5.662-13.851	2.916	1.0042.73	A
[1246]	原子	1075	CG GLUA	153	5.596-15.398	2.897	1.0049.73	A
[1247]	原子	1076	CD GLUA	153	4.321-15.947	2.199	1.0053.42	A
[1248]	原子	1077	OE1GLUA	153	3.235-15.928	2.822	1.0053.34	A
[1249]	原子	1078	OE2GLUA	153	4.396-16.381	1.024	1.0053.84	A
[1250]	原子	1079	C GLUA	153	8.162-13.615	3.464	1.0040.34	A
[1251]	原子	1080	O GLUA	153	8.727-13.183	2.454	1.0040.91	A
[1252]	原子	1081	N GLUA	154	8.754-14.454	4.316	1.0038.52	A
[1253]	原子	1082	CA GLUA	154	10.087-15.021	4.056	1.0038.65	A
[1254]	原子	1083	CB GLUA	154	11.161-14.414	4.997	1.0038.03	A
[1255]	原子	1084	CG GLUA	154	10.812-14.493	6.483	1.0040.42	A
[1256]	原子	1085	CD GLUA	154	11.724-13.639	7.399	1.0046.82	A
[1257]	原子	1086	OE1GLUA	154	11.247-13.272	8.498	1.0049.40	A
[1258]	原子	1087	OE2GLUA	154	12.895-13.349	7.036	1.0041.06	A
[1259]	原子	1088	C GLUA	154	9.951-16.515	4.317	1.0038.83	A
[1260]	原子	1089	O GLUA	154	8.947-16.936	4.878	1.0040.73	A
[1261]	原子	1090	N META	155	10.965-17.284	3.921	1.0037.18	A
[1262]	原子	1091	CA META	155	11.032-18.726	4.113	1.0036.04	A
[1263]	原子	1092	CB META	155	10.267-19.483	3.025	1.0039.30	A
[1264]	原子	1093	CG META	155	10.196-20.994	3.256	1.0038.48	A
[1265]	原子	1094	SD META	155	9.133-21.658	1.959	1.0046.96	A
[1266]	原子	1095	CE META	155	7.927-22.561	2.850	1.0045.52	A
[1267]	原子	1096	C META	155	12.506-19.039	4.006	1.0034.02	A
[1268]	原子	1097	O META	155	13.144-18.708	3.023	1.0033.65	A
[1269]	原子	1098	N ALAA	156	13.035-19.673	5.038	1.0035.17	A
[1270]	原子	1099	CA ALAA	156	14.428-20.063	5.098	1.0033.80	A
[1271]	原子	1100	CB ALAA	156	15.163-19.173	6.088	1.0030.33	A
[1272]	原子	1101	C ALAA	156	14.520-21.515	5.536	1.0033.74	A
[1273]	原子	1102	O ALAA	156	13.726-21.968	6.334	1.0034.63	A

[1274]	原子	1103	N	THRA	157	15.490-22.231	4.996	1.0035.03	A
[1275]	原子	1104	CA	THRA	157	15.696-23.631	5.318	1.0038.19	A
[1276]	原子	1105	CB	THRA	157	17.050-24.124	4.722	1.0038.78	A
[1277]	原子	1106	OG1	THRA	157	17.081-23.841	3.311	1.0037.14	A
[1278]	原子	1107	CG2	THRA	157	17.245-25.620	5.002	1.0037.68	A
[1279]	原子	1108	C	THRA	157	15.667-23.958	6.819	1.0039.97	A
[1280]	原子	1109	O	THRA	157	16.353-23.307	7.618	1.0042.20	A
[1281]	原子	1110	N	LYSA	158	14.851-24.969	7.162	1.0040.33	A
[1282]	原子	1111	CA	LYSA	158	14.640-25.518	8.524	1.0039.35	A
[1283]	原子	1112	CB	LYSA	158	15.925-26.236	9.007	1.0038.81	A
[1284]	原子	1113	CG	LYSA	158	16.525-27.227	7.985	1.0040.96	A
[1285]	原子	1114	CD	LYSA	158	17.319-28.414	8.631	1.0044.46	A
[1286]	原子	1115	CE	LYSA	158	18.852-28.325	8.494	1.0046.71	A
[1287]	原子	1116	NZ	LYSA	158	19.488-29.675	8.357	1.0052.72	A
[1288]	原子	1117	C	LYSA	158	14.157-24.539	9.598	1.0041.30	A
[1289]	原子	1118	O	LYSA	158	14.186-24.843	10.802	1.0043.06	A
[1290]	原子	1119	N	ALAA	159	13.679-23.396	9.101	1.0040.51	A
[1291]	原子	1120	CA	ALAA	159	13.191-22.227	9.837	1.0039.68	A
[1292]	原子	1121	CB	ALAA	159	12.063-22.568	10.842	1.0039.56	A
[1293]	原子	1122	C	ALAA	159	14.373-21.576	10.534	1.0042.06	A
[1294]	原子	1123	O	ALAA	159	14.208-20.808	11.476	1.0041.19	A
[1295]	原子	1124	N	ASPA	160	15.579-21.906	10.079	1.0040.07	A
[1296]	原子	1125	CA	ASPA	160	16.759-21.289	10.652	1.0037.14	A
[1297]	原子	1126	CB	ASPA	160	17.979-22.216	10.507	1.0037.65	A
[1298]	原子	1127	CG	ASPA	160	19.289-21.576	10.984	1.0037.80	A
[1299]	原子	1128	OD1	ASPA	160	20.315-22.285	10.990	1.0036.92	A
[1300]	原子	1129	OD2	ASPA	160	19.302-20.383	11.361	1.0036.44	A
[1301]	原子	1130	C	ASPA	160	16.898-20.031	9.809	1.0034.50	A
[1302]	原子	1131	O	ASPA	160	17.428-20.039	8.709	1.0035.45	A
[1303]	原子	1132	N	TYRA	161	16.381-18.941	10.343	1.0035.75	A
[1304]	原子	1133	CA	TYRA	161	16.399-17.672	9.645	1.0035.81	A
[1305]	原子	1134	CB	TYRA	161	15.222-16.829	10.138	1.0036.43	A
[1306]	原子	1135	CG	TYRA	161	13.912-17.387	9.582	1.0038.98	A
[1307]	原子	1136	CD1	TYRA	161	13.272-18.467	10.189	1.0039.18	A
[1308]	原子	1137	CE1	TYRA	161	12.199-19.112	9.573	1.0040.53	A
[1309]	原子	1138	CD2	TYRA	161	13.422-16.950	8.349	1.0038.32	A
[1310]	原子	1139	CE2	TYRA	161	12.348-17.580	7.725	1.0043.06	A
[1311]	原子	1140	CZ	TYRA	161	11.746-18.669	8.345	1.0041.69	A
[1312]	原子	1141	OH	TYRA	161	10.719-19.330	7.719	1.0043.09	A

[1313]	原子	1142	C	TYRA	161	17.718-16.911	9.656	1.0035.75	A
[1314]	原子	1143	O	TYRA	161	17.812-15.795	9.135	1.0036.99	A
[1315]	原子	1144	N	THRA	162	18.737-17.513	10.259	1.0034.74	A
[1316]	原子	1145	CA	THRA	162	20.084-16.942	10.242	1.0036.95	A
[1317]	原子	1146	CB	THRA	162	20.648-16.977	8.794	1.0038.13	A
[1318]	原子	1147	OG1	THRA	162	20.577-18.320	8.290	1.0038.14	A
[1319]	原子	1148	CG2	THRA	162	22.079-16.506	8.770	1.0035.32	A
[1320]	原子	1149	C	THRA	162	20.377-15.553	10.806	1.0037.26	A
[1321]	原子	1150	O	THRA	162	21.253-15.407	11.651	1.0039.21	A
[1322]	原子	1151	N	LEUA	163	19.681-14.534	10.322	1.0036.85	A
[1323]	原子	1152	CA	LEUA	163	19.887-13.159	10.783	1.0038.57	A
[1324]	原子	1153	CB	LEUA	163	19.614-12.191	9.630	1.0037.58	A
[1325]	原子	1154	CG	LEUA	163	20.561-12.306	8.435	1.0038.70	A
[1326]	原子	1155	CD1	LEUA	163	20.251-11.180	7.469	1.0034.90	A
[1327]	原子	1156	CD2	LEUA	163	22.010-12.225	8.918	1.0028.99	A
[1328]	原子	1157	C	LEUA	163	18.947-12.835	11.923	1.0040.92	A
[1329]	原子	1158	O	LEUA	163	17.986-13.576	12.139	1.0038.21	A
[1330]	原子	1159	N	ASPA	164	19.142-11.740	12.651	1.0042.96	A
[1331]	原子	1160	CA	ASPA	164	18.149-11.600	13.693	1.0046.57	A
[1332]	原子	1161	CB	ASPA	164	18.766-11.125	15.028	1.0049.46	A
[1333]	原子	1162	CG	ASPA	164	18.961 -9.623	15.122	1.0054.46	A
[1334]	原子	1163	OD1	ASPA	164	19.617 -9.008	14.239	1.0050.17	A
[1335]	原子	1164	OD2	ASPA	164	18.444 -9.051	16.111	1.0055.96	A
[1336]	原子	1165	C	ASPA	164	16.919-10.842	13.234	1.0047.50	A
[1337]	原子	1166	O	ASPA	164	16.843-10.436	12.072	1.0049.49	A
[1338]	原子	1167	N	GLUA	165	15.924-10.691	14.094	1.0047.07	A
[1339]	原子	1168	CA	GLUA	165	14.710-10.044	13.625	1.0048.29	A
[1340]	原子	1169	CB	GLUA	165	13.667 -9.989	14.755	1.0048.51	A
[1341]	原子	1170	CG	GLUA	165	13.298-11.398	15.296	1.0048.39	A
[1342]	原子	1171	CD	GLUA	165	12.493-12.279	14.331	1.0044.35	A
[1343]	原子	1172	OE1	GLUA	165	12.658-13.520	14.392	1.0047.15	A
[1344]	原子	1173	OE2	GLUA	165	11.699-11.733	13.543	1.0045.32	A
[1345]	原子	1174	C	GLUA	165	14.975 -8.678	13.005	1.0049.83	A
[1346]	原子	1175	O	GLUA	165	14.554 -8.422	11.880	1.0052.91	A
[1347]	原子	1176	N	GLUA	166	15.712 -7.833	13.719	1.0051.49	A
[1348]	原子	1177	CA	GLUA	166	16.056 -6.481	13.264	1.0052.53	A
[1349]	原子	1178	CB	GLUA	166	16.910 -5.776	14.332	1.0058.32	A
[1350]	原子	1179	CG	GLUA	166	17.552 -6.766	15.329	1.0068.45	A
[1351]	原子	1180	CD	GLUA	166	18.695 -6.182	16.171	1.0072.20	A

[1352]	原子	1181	OE1GLUA	166	19.324	-6.961	16.920	1.0075.71	A
[1353]	原子	1182	OE2GLUA	166	18.974	-4.959	16.109	1.0075.05	A
[1354]	原子	1183	C GLUA	166	16.775	-6.418	11.918	1.0050.96	A
[1355]	原子	1184	O GLUA	166	16.453	-5.598	11.062	1.0052.34	A
[1356]	原子	1185	N SERA	167	17.745	-7.287	11.704	1.0048.84	A
[1357]	原子	1186	CA SERA	167	18.456	-7.222	10.441	1.0045.30	A
[1358]	原子	1187	CB SERA	167	19.671	-8.169	10.461	1.0045.62	A
[1359]	原子	1188	OG SERA	167	20.102	-8.407	11.805	1.0044.09	A
[1360]	原子	1189	C SERA	167	17.529	-7.538	9.269	1.0045.26	A
[1361]	原子	1190	O SERA	167	17.585	-6.837	8.246	1.0045.82	A
[1362]	原子	1191	N ARGA	168	16.667	-8.553	9.422	1.0042.96	A
[1363]	原子	1192	CA ARGA	168	15.723	-8.969	8.359	1.0042.75	A
[1364]	原子	1193	CB ARGA	168	15.112	-10.335	8.667	1.0040.44	A
[1365]	原子	1194	CG ARGA	168	16.095	-11.495	8.686	1.0041.40	A
[1366]	原子	1195	CD ARGA	168	15.332	-12.799	8.886	1.0039.12	A
[1367]	原子	1196	NE ARGA	168	14.595	-12.707	10.137	1.0042.95	A
[1368]	原子	1197	CZ ARGA	168	13.813	-13.639	10.658	1.0043.70	A
[1369]	原子	1198	NH1ARGA	168	13.618	-14.794	10.059	1.0051.29	A
[1370]	原子	1199	NH2ARGA	168	13.221	-13.395	11.806	1.0044.89	A
[1371]	原子	1200	C ARGA	168	14.556	-8.004	8.140	1.0042.76	A
[1372]	原子	1201	O ARGA	168	13.972	-7.946	7.054	1.0041.68	A
[1373]	原子	1202	N ALAA	169	14.199	-7.271	9.186	1.0041.68	A
[1374]	原子	1203	CA ALAA	169	13.107	-6.329	9.076	1.0040.10	A
[1375]	原子	1204	CB ALAA	169	12.705	-5.857	10.456	1.0038.29	A
[1376]	原子	1205	C ALAA	169	13.583	-5.169	8.186	1.0040.34	A
[1377]	原子	1206	O ALAA	169	12.786	-4.571	7.456	1.0043.06	A
[1378]	原子	1207	N ARGA	170	14.890	-4.883	8.248	1.0039.23	A
[1379]	原子	1208	CA ARGA	170	15.555	-3.832	7.449	1.0037.75	A
[1380]	原子	1209	CB ARGA	170	17.045	-3.708	7.796	1.0043.50	A
[1381]	原子	1210	CG ARGA	170	17.458	-2.529	8.679	1.0045.63	A
[1382]	原子	1211	CD ARGA	170	18.068	-3.021	9.977	1.0052.14	A
[1383]	原子	1212	NE ARGA	170	19.411	-3.586	9.839	1.0054.49	A
[1384]	原子	1213	CZ ARGA	170	20.109	-4.083	10.861	1.0055.83	A
[1385]	原子	1214	NH1ARGA	170	19.591	-4.086	12.091	1.0054.07	A
[1386]	原子	1215	NH2ARGA	170	21.331	-4.567	10.666	1.0053.98	A
[1387]	原子	1216	C ARGA	170	15.503	-4.226	5.985	1.0036.96	A
[1388]	原子	1217	O ARGA	170	15.237	-3.407	5.091	1.0035.36	A
[1389]	原子	1218	N ILEA	171	15.801	-5.494	5.733	1.0035.75	A
[1390]	原子	1219	CA ILEA	171	15.778	-5.987	4.356	1.0036.28	A

[1391]	原子	1220	CB ILEA171	16.164	-7.514	4.266	1.0033.74	A
[1392]	原子	1221	CG2ILEA171	15.671	-8.072	2.918	1.0031.00	A
[1393]	原子	1222	CG1ILEA171	17.696	-7.708	4.421	1.0031.27	A
[1394]	原子	1223	CD1ILEA171	18.159	-9.075	4.983	1.0028.02	A
[1395]	原子	1224	C ILEA171	14.357	-5.792	3.827	1.0037.91	A
[1396]	原子	1225	O ILEA171	14.154	-5.266	2.744	1.0039.81	A
[1397]	原子	1226	N LYSA172	13.366	-6.164	4.629	1.0041.11	A
[1398]	原子	1227	CA LYSA172	11.956	-6.054	4.207	1.0041.82	A
[1399]	原子	1228	CB LYSA172	11.054	-6.714	5.232	1.0040.00	A
[1400]	原子	1229	CG LYSA172	11.229	-8.181	5.261	1.0040.92	A
[1401]	原子	1230	CD LYSA172	10.422	-8.741	6.387	1.0037.55	A
[1402]	原子	1231	CE LYSA172	10.533	-10.239	6.371	1.0037.65	A
[1403]	原子	1232	NZ LYSA172	9.777	-10.875	7.484	1.0039.09	A
[1404]	原子	1233	C LYSA172	11.382	-4.672	3.956	1.0043.47	A
[1405]	原子	1234	O LYSA172	10.349	-4.516	3.285	1.0043.21	A
[1406]	原子	1235	N THRA173	12.069	-3.708	4.558	1.0043.02	A
[1407]	原子	1236	CA THRA173	11.802	-2.274	4.564	1.0042.68	A
[1408]	原子	1237	CB THRA173	12.612	-1.689	5.732	1.0043.55	A
[1409]	原子	1238	OG1THRA173	11.748	-1.524	6.850	1.0045.32	A
[1410]	原子	1239	CG2THRA173	13.314	-0.386	5.365	1.0044.51	A
[1411]	原子	1240	C THRA173	12.252	-1.635	3.257	1.0041.04	A
[1412]	原子	1241	O THRA173	11.614	-0.734	2.670	1.0041.45	A
[1413]	原子	1242	N ARGA174	13.397	-2.114	2.828	1.0036.80	A
[1414]	原子	1243	CA ARGA174	13.981	-1.632	1.632	1.0036.51	A
[1415]	原子	1244	CB ARGA174	15.457	-1.916	1.704	1.0032.48	A
[1416]	原子	1245	CG ARGA174	16.180	-1.698	0.424	1.0030.15	A
[1417]	原子	1246	CD ARGA174	15.897	-0.342	-0.151	1.0028.41	A
[1418]	原子	1247	NE ARGA174	16.480	-0.276	-1.482	1.0031.49	A
[1419]	原子	1248	CZ ARGA174	16.432	0.791	-2.272	1.0033.25	A
[1420]	原子	1249	NH1ARGA174	15.824	1.900	-1.868	1.0034.92	A
[1421]	原子	1250	NH2ARGA174	16.990	0.746	-3.473	1.0035.00	A
[1422]	原子	1251	C ARGA174	13.275	-2.280	0.435	1.0038.19	A
[1423]	原子	1252	O ARGA174	13.325	-1.731	-0.657	1.0040.56	A
[1424]	原子	1253	N LEUA175	12.582	-3.407	0.617	1.0035.85	A
[1425]	原子	1254	CA LEUA175	11.853	-3.975	-0.517	1.0036.58	A
[1426]	原子	1255	CB LEUA175	11.576	-5.462	-0.317	1.0038.36	A
[1427]	原子	1256	CG LEUA175	12.915	-6.146	-0.352	1.0039.31	A
[1428]	原子	1257	CD1LEUA175	12.784	-7.475	0.334	1.0041.82	A
[1429]	原子	1258	CD2LEUA175	13.424	-6.249	-1.788	1.0037.56	A

[1430]	原子	1259	C	LEUA175	10.569	-3.190	-0.692	1.0035.84	A
[1431]	原子	1260	O	LEUA175	10.157	-2.944	-1.810	1.0035.67	A
[1432]	原子	1261	N	PHEA176	9.959	-2.753	0.412	1.0039.94	A
[1433]	原子	1262	CA	PHEA176	8.728	-1.956	0.293	1.0040.95	A
[1434]	原子	1263	CB	PHEA176	8.043	-1.659	1.649	1.0044.71	A
[1435]	原子	1264	CG	PHEA176	7.575	-2.872	2.401	1.0048.93	A
[1436]	原子	1265	CD1	PHEA176	8.031	-3.100	3.694	1.0051.16	A
[1437]	原子	1266	CD2	PHEA176	6.714	-3.797	1.822	1.0052.76	A
[1438]	原子	1267	CE1	PHEA176	7.642	-4.238	4.405	1.0051.40	A
[1439]	原子	1268	CE2	PHEA176	6.322	-4.941	2.526	1.0050.53	A
[1440]	原子	1269	CZ	PHEA176	6.792	-5.156	3.820	1.0049.67	A
[1441]	原子	1270	C	PHEA176	9.078	-0.610	-0.333	1.0041.73	A
[1442]	原子	1271	O	PHEA176	8.349	-0.092	-1.179	1.0042.21	A
[1443]	原子	1272	N	THRA177	10.207	-0.049	0.085	1.0041.28	A
[1444]	原子	1273	CA	THRA177	10.647	1.246	-0.422	1.0040.40	A
[1445]	原子	1274	CB	THRA177	11.960	1.650	0.288	1.0040.67	A
[1446]	原子	1275	OG1	THRA177	11.698	1.711	1.692	1.0041.64	A
[1447]	原子	1276	CG2	THRA177	12.489	3.010	-0.189	1.0040.44	A
[1448]	原子	1277	C	THRA177	10.815	1.117	-1.939	1.0039.16	A
[1449]	原子	1278	O	THRA177	10.282	1.917	-2.704	1.0041.59	A
[1450]	原子	1279	N	ILEA178	11.525	0.083	-2.370	1.0038.59	A
[1451]	原子	1280	CA	ILEA178	11.718	-0.144	-3.791	1.0035.84	A
[1452]	原子	1281	CB	ILEA178	12.508	-1.444	-4.021	1.0033.29	A
[1453]	原子	1282	CG2	ILEA178	12.799	-1.617	-5.492	1.0035.02	A
[1454]	原子	1283	CG1	ILEA178	13.829	-1.367	-3.281	1.0031.61	A
[1455]	原子	1284	CD1	ILEA178	14.772	-2.564	-3.518	1.0026.17	A
[1456]	原子	1285	C	ILEA178	10.335	-0.216	-4.498	1.0035.91	A
[1457]	原子	1286	O	ILEA178	10.149	0.345	-5.574	1.0034.03	A
[1458]	原子	1287	N	ARGA179	9.377	-0.903	-3.880	1.0035.48	A
[1459]	原子	1288	CA	ARGA179	8.035	-1.072	-4.429	1.0038.94	A
[1460]	原子	1289	CB	ARGA179	7.250	-2.061	-3.563	1.0039.57	A
[1461]	原子	1290	CG	ARGA179	5.834	-2.235	-4.018	1.0044.04	A
[1462]	原子	1291	CD	ARGA179	4.938	-2.360	-2.811	1.0044.75	A
[1463]	原子	1292	NE	ARGA179	4.823	-3.724	-2.331	1.0048.81	A
[1464]	原子	1293	CZ	ARGA179	4.209	-4.087	-1.197	1.0050.19	A
[1465]	原子	1294	NH1	ARGA179	3.630	-3.200	-0.367	1.0043.50	A
[1466]	原子	1295	NH2	ARGA179	4.152	-5.376	-0.890	1.0043.74	A
[1467]	原子	1296	C	ARGA179	7.207	0.207	-4.609	1.0036.86	A
[1468]	原子	1297	O	ARGA179	6.714	0.467	-5.693	1.0036.37	A

[1469]	原子	1298	N	GLNA180	7.037	1.016	-3.572	1.0039.38	A
[1470]	原子	1299	CA	GLNA180	6.228	2.205	-3.769	1.0042.17	A
[1471]	原子	1300	CB	GLNA180	5.671	2.715	-2.430	1.0044.33	A
[1472]	原子	1301	CG	GLNA180	6.438	2.274	-1.222	1.0046.62	A
[1473]	原子	1302	CD	GLNA180	7.251	3.400	-0.687	1.0051.32	A
[1474]	原子	1303	OE1GLNA180	7.562	4.335	-1.421	1.0051.48	A	
[1475]	原子	1304	NE2GLNA180	7.589	3.345	0.597	1.0049.06	A	
[1476]	原子	1305	C	GLNA180	6.937	3.283	-4.584	1.0041.42	A
[1477]	原子	1306	O	GLNA180	6.285	4.181	-5.103	1.0040.99	A
[1478]	原子	1307	N	GLUA181	8.259	3.197	-4.734	1.0040.46	A
[1479]	原子	1308	CA	GLUA181	8.923	4.189	-5.587	1.0039.31	A
[1480]	原子	1309	CB	GLUA181	10.402	4.416	-5.258	1.0039.74	A
[1481]	原子	1310	CG	GLUA181	11.123	5.312	-6.292	1.0048.32	A
[1482]	原子	1311	CD	GLUA181	10.506	6.702	-6.418	1.0055.12	A
[1483]	原子	1312	OE1GLUA181	10.419	7.222	-7.553	1.0055.57	A	
[1484]	原子	1313	OE2GLUA181	10.114	7.287	-5.384	1.0060.29	A	
[1485]	原子	1314	C	GLUA181	8.799	3.613	-6.981	1.0038.08	A
[1486]	原子	1315	O	GLUA181	8.983	4.311	-7.968	1.0038.22	A
[1487]	原子	1316	N	META182	8.506	2.324	-7.085	1.0034.65	A
[1488]	原子	1317	CA	META182	8.316	1.825	-8.426	1.0035.64	A
[1489]	原子	1318	CB	META182	8.424	0.302	-8.511	1.0038.04	A
[1490]	原子	1319	CG	META182	9.709	-0.195	-9.101	1.0034.28	A
[1491]	原子	1320	SD	META182	9.540	-1.927	-8.944	1.0037.19	A
[1492]	原子	1321	CE	META182	11.071	-2.505	-9.329	1.0015.46	A
[1493]	原子	1322	C	META182	6.921	2.260	-8.777	1.0036.85	A
[1494]	原子	1323	O	META182	6.656	2.685	-9.896	1.0039.65	A
[1495]	原子	1324	N	ALAA183	6.042	2.169	-7.783	1.0036.57	A
[1496]	原子	1325	CA	ALAA183	4.629	2.532	-7.929	1.0037.16	A
[1497]	原子	1326	CB	ALAA183	3.890	2.241	-6.635	1.0036.36	A
[1498]	原子	1327	C	ALAA183	4.402	4.002	-8.307	1.0038.95	A
[1499]	原子	1328	O	ALAA183	3.592	4.310	-9.186	1.0036.70	A
[1500]	原子	1329	N	SERA184	5.104	4.904	-7.628	1.0039.45	A
[1501]	原子	1330	CA	SERA184	4.940	6.310	-7.894	1.0039.46	A
[1502]	原子	1331	CB	SERA184	5.861	7.128	-6.968	1.0042.13	A
[1503]	原子	1332	OG	SERA184	7.245	7.022	-7.298	1.0048.29	A
[1504]	原子	1333	C	SERA184	5.186	6.627	-9.376	1.0039.78	A
[1505]	原子	1334	O	SERA184	4.575	7.561	-9.927	1.0040.91	A
[1506]	原子	1335	N	ARGA185	6.030	5.816	-10.024	1.0038.10	A
[1507]	原子	1336	CA	ARGA185	6.421	5.972	-11.441	1.0038.54	A

[1508]	原子	1337	CB	ARGA185	7.836	5.500	-11.615	1.0039.60	A
[1509]	原子	1338	CG	ARGA185	8.731	5.856	-10.482	1.0043.85	A
[1510]	原子	1339	CD	ARGA185	9.582	7.003	-10.872	1.0043.92	A
[1511]	原子	1340	NE	ARGA185	10.579	7.214	-9.845	1.0043.92	A
[1512]	原子	1341	CZ	ARGA185	11.846	7.508	-10.096	1.0047.56	A
[1513]	原子	1342	NH1	ARGA185	12.275	7.629	-11.352	1.0047.14	A
[1514]	原子	1343	NH2	ARGA185	12.687	7.676	-9.088	1.0049.32	A
[1515]	原子	1344	C	ARGA185	5.566	5.135	-12.384	1.0038.55	A
[1516]	原子	1345	O	ARGA185	5.744	5.186	-13.599	1.0036.63	A
[1517]	原子	1346	N	GLYA186	4.634	4.382	-11.792	1.0038.35	A
[1518]	原子	1347	CA	GLYA186	3.734	3.494	-12.522	1.0034.39	A
[1519]	原子	1348	C	GLYA186	4.432	2.251	-13.066	1.0035.47	A
[1520]	原子	1349	O	GLYA186	4.024	1.662	-14.078	1.0036.52	A
[1521]	原子	1350	N	LEUA187	5.492	1.824	-12.388	1.0035.09	A
[1522]	原子	1351	CA	LEUA187	6.306	0.688	-12.866	1.0032.71	A
[1523]	原子	1352	CB	LEUA187	7.783	1.027	-12.652	1.0031.96	A
[1524]	原子	1353	CG	LEUA187	8.565	1.941	-13.597	1.0032.36	A
[1525]	原子	1354	CD1	LEUA187	7.682	2.592	-14.629	1.0031.78	A
[1526]	原子	1355	CD2	LEUA187	9.283	2.993	-12.769	1.0030.26	A
[1527]	原子	1356	C	LEUA187	6.061	-0.685	-12.234	1.0031.58	A
[1528]	原子	1357	O	LEUA187	6.466	-1.714	-12.767	1.0031.78	A
[1529]	原子	1358	N	TRPA188	5.412	-0.673	-11.084	1.0036.15	A
[1530]	原子	1359	CA	TRPA188	5.106	-1.850	-10.311	1.0037.72	A
[1531]	原子	1360	CB	TRPA188	4.373	-1.402	-9.053	1.0037.80	A
[1532]	原子	1361	CG	TRPA188	4.114	-2.500	-8.138	1.0036.87	A
[1533]	原子	1362	CD2	TRPA188	5.103	-3.321	-7.522	1.0037.71	A
[1534]	原子	1363	CE2	TRPA188	4.417	-4.281	-6.735	1.0033.19	A
[1535]	原子	1364	CE3	TRPA188	6.509	-3.311	-7.518	1.0036.97	A
[1536]	原子	1365	CD1	TRPA188	2.901	-2.994	-7.751	1.0037.59	A
[1537]	原子	1366	NE1	TRPA188	3.075	-4.073	-6.912	1.0032.23	A
[1538]	原子	1367	CZ2	TRPA188	5.106	-5.266	-6.000	1.0033.55	A
[1539]	原子	1368	CZ3	TRPA188	7.180	-4.280	-6.794	1.0034.26	A
[1540]	原子	1369	CH2	TRPA188	6.484	-5.225	-6.022	1.0033.13	A
[1541]	原子	1370	C	TRPA188	4.249	-2.882	-11.023	1.0039.20	A
[1542]	原子	1371	O	TRPA188	4.586	-4.058	-11.075	1.0039.44	A
[1543]	原子	1372	N	ASPA189	3.118	-2.425	-11.534	1.0038.97	A
[1544]	原子	1373	CA	ASPA189	2.177	-3.327	-12.160	1.0041.46	A
[1545]	原子	1374	CB	ASPA189	1.049	-2.526	-12.801	1.0046.52	A
[1546]	原子	1375	CG	ASPA189	-0.320	-3.012	-12.338	1.0052.18	A

[1547]	原子	1376	OD1ASPA189	-0.956	-3.753	-13.112	1.0055.99	A
[1548]	原子	1377	OD2ASPA189	-0.760	-2.700	-11.198	1.0058.95	A
[1549]	原子	1378	C ASPA189	2.808	-4.329	-13.119	1.0038.34	A
[1550]	原子	1379	O ASPA189	2.495	-5.508	-13.064	1.0036.45	A
[1551]	原子	1380	N SERA190	3.727	-3.867	-13.955	1.0036.70	A
[1552]	原子	1381	CA SERA190	4.426	-4.704	-14.914	1.0034.73	A
[1553]	原子	1382	CB SERA190	4.870	-3.787	-16.073	1.0033.57	A
[1554]	原子	1383	OG SERA190	5.732	-4.428	-17.013	1.0038.08	A
[1555]	原子	1384	C SERA190	5.593	-5.430	-14.185	1.0032.59	A
[1556]	原子	1385	O SERA190	5.790	-6.625	-14.377	1.0034.63	A
[1557]	原子	1386	N PHEA191	6.323	-4.736	-13.309	1.0033.95	A
[1558]	原子	1387	CA PHEA191	7.405	-5.388	-12.571	1.0028.50	A
[1559]	原子	1388	CB PHEA191	8.073	-4.406	-11.567	1.0027.70	A
[1560]	原子	1389	CG PHEA191	9.249	-4.993	-10.836	1.0023.40	A
[1561]	原子	1390	CD1PHEA191	10.401	-5.349	-11.527	1.0025.35	A
[1562]	原子	1391	CD2PHEA191	9.185	-5.247	-9.468	1.0024.51	A
[1563]	原子	1392	CE1PHEA191	11.480	-5.952	-10.862	1.0020.84	A
[1564]	原子	1393	CE2PHEA191	10.280	-5.859	-8.799	1.0025.42	A
[1565]	原子	1394	CZ PHEA191	11.416	-6.204	-9.517	1.0020.19	A
[1566]	原子	1395	C PHEA191	6.876	-6.612	-11.810	1.0031.16	A
[1567]	原子	1396	O PHEA191	7.412	-7.710	11.937	1.0034.37	A
[1568]	原子	1397	N ARGA192	5.830	-6.408	-11.013	1.0034.99	A
[1569]	原子	1398	CA ARGA192	5.228	-7.460	-10.166	1.0037.91	A
[1570]	原子	1399	CB ARGA192	4.086	-6.895	-9.305	1.0040.34	A
[1571]	原子	1400	CG ARGA192	3.368	-8.059	-8.558	1.0044.54	A
[1572]	原子	1401	CD ARGA192	1.914	-7.822	-8.135	1.0051.54	A
[1573]	原子	1402	NE ARGA192	0.899	-7.580	-9.176	1.0056.19	A
[1574]	原子	1403	CZ ARGA192	0.617	-6.373	-9.656	1.0056.73	A
[1575]	原子	1404	NH1ARGA192	1.285	-5.317	-9.212	1.0057.21	A
[1576]	原子	1405	NH2ARGA192	-0.391	-6.198	-10.496	1.0057.91	A
[1577]	原子	1406	C ARGA192	4.634	-8.712	-10.808	1.0037.29	A
[1578]	原子	1407	O ARGA192	4.408	-9.729	-10.147	1.0040.15	A
[1579]	原子	1408	N GLNA193	4.346	-8.632	-12.087	1.0035.81	A
[1580]	原子	1409	CA GLNA193	3.698	-9.742	-12.738	1.0038.48	A
[1581]	原子	1410	CB GLNA193	2.308	-9.281	-13.182	1.0038.50	A
[1582]	原子	1411	CG GLNA193	2.315	-7.988	-14.036	1.0045.90	A
[1583]	原子	1412	CD GLNA193	0.912	-7.541	-14.446	1.0050.22	A
[1584]	原子	1413	OE1GLNA193	0.678	-6.373	-14.786	1.0052.52	A
[1585]	原子	1414	NE2GLNA193	-0.029	-8.477	-14.418	1.0054.59	A

[1586]	原子	1415	C	GLNA193	4.477	-10.298	-13.916	1.0038.28	A
[1587]	原子	1416	O	GLNA193	3.931	-11.008	-14.775	1.0037.58	A
[1588]	原子	1417	N	SERA194	5.768	-10.004	-13.935	1.0038.41	A
[1589]	原子	1418	CA	SERA194	6.643	-10.447	-15.004	1.0038.20	A
[1590]	原子	1419	CB	SERA194	7.221	-9.227	-15.719	1.0039.28	A
[1591]	原子	1420	OG	SERA194	7.771	-8.306	-14.784	1.0047.74	A
[1592]	原子	1421	C	SERA194	7.762	-11.358	-14.526	1.0038.11	A
[1593]	原子	1422	O	SERA194	8.751	-11.549	-15.248	1.0035.39	A
[1594]	原子	1423	N	GLUA195	7.612	-11.922	-13.327	1.0035.72	A
[1595]	原子	1424	CA	GLUA195	8.631	-12.827	-12.850	1.0036.50	A
[1596]	原子	1425	CB	GLUA195	8.720	-12.875	-11.351	1.0036.67	A
[1597]	原子	1426	CG	GLUA195	9.600	-14.015	-10.888	1.0035.54	A
[1598]	原子	1427	CD	GLUA195	9.744	-13.962	-9.413	1.0037.06	A
[1599]	原子	1428	OE1	GLUA195	9.984	-12.849	-8.907	1.0040.23	A
[1600]	原子	1429	OE2	GLUA195	9.622	-15.003	-8.749	1.0033.08	A
[1601]	原子	1430	C	GLUA195	8.287	-14.210	-13.335	1.0037.87	A
[1602]	原子	1431	O	GLUA195	7.201	-14.718	-13.097	1.0038.80	A
[1603]	原子	1432	N	ARGA196	9.270	-14.818	-13.962	1.0036.44	A
[1604]	原子	1433	CA	ARGA196	9.146	-16.103	-14.561	1.0037.25	A
[1605]	原子	1434	CB	ARGA196	9.495	-15.865	-16.017	1.0035.97	A
[1606]	原子	1435	CG	ARGA196	10.220	-16.869	-16.774	1.0035.63	A
[1607]	原子	1436	CD	ARGA196	10.115	-16.310	-18.145	1.0042.73	A
[1608]	原子	1437	NE	ARGA196	9.641	-17.309	-19.071	1.0048.88	A
[1609]	原子	1438	CZ	ARGA196	9.164	-17.028	-20.272	1.0051.24	A
[1610]	原子	1439	NH1	ARGA196	8.759	-18.012	-21.064	1.0052.08	A
[1611]	原子	1440	NH2	ARGA196	9.068	-15.764	-20.667	1.0051.19	A
[1612]	原子	1441	C	ARGA196	10.057	-17.072	-13.842	1.0040.12	A
[1613]	原子	1442	O	ARGA196	10.944	-16.620	-13.107	1.0039.42	A
[1614]	原子	1443	N	GLYA197	9.856	-18.380	-14.001	1.0038.00	A
[1615]	原子	1444	CA	GLYA197	10.760	-19.285	-13.313	1.0036.72	A
[1616]	原子	1445	C	GLYA197	11.962	-19.318	-14.228	1.0035.38	A
[1617]	原子	1446	O	GLYA197	13.088	-19.505	-13.801	1.0038.62	A
[1618]	原子	1447	MG	MGA999	23.785	-15.925	-7.227	1.0040.31	A
[1619]	原子	1448	OH2	TIPA1001	25.989	-16.102	-7.182	1.0038.07	A
[1620]	原子	1449	OH2	TIPA1002	21.329	-15.908	-6.882	1.0048.60	A
[1621]	原子	1450	OH2	TIPA1003	23.416	-18.109	-6.644	1.0029.11	A
[1622]	结束								

[1623] 对来源于禽 H5N1 型流感病毒株 (A/goose/Guangdong/1/96) 聚合酶亚基 PA 蛋白与 1918 年欧洲爆发的大范围流感的 A 型流感病毒株 A/Brevig Mission/1/1918、以及两种

分别属于 B 型流感病毒株 B/Ann Arbor/1/1966 和 C 型流感病毒株 C/JJ/1950 的 PA 蛋白序列进行了比较,结果如图 1 和图 4。

[1624] 本发明人将 PA 分成两部分,分别克隆了多个不同长度的 PA 基因两部分的片段,并在大肠杆菌中进行表达。其中 PA 分成的 N 端 1-256 残基(参见图 1 及图 2)和 257-716 残基(参见图 4A)通过与 GST(谷胱甘肽硫酰基转移酶 Glutathione S-Transferase)的融合都获得了良好的表达纯化。其中纯化的 PA 氨基端 (PA_N) 获得了良好衍射的母体晶体。

[1625] 体外结合实验表明,按比例混合 PA 及 PB1 相应多肽的表达菌,然后经过 Glutathione 亲和柱及凝胶排阻层析等共纯化这两个蛋白,可以看到两者可以获得共纯化,表明纯化的 PA 羧基端 460 氨基酸可以与 GST-PB1 多肽形成稳定复合体。

[1626] 同时,体外结合实验表明,获得了 PA 氨基端 PA_N 多肽的表达菌,并纯化获得了 PA 氨基端 PA_N 多肽。并用于结晶实验,结果在多个条件下获得了良好衍射的结晶。

[1627] 参考文献

[1628] Adams, P. D., R. W. Grosse-Kunstleve, et al. (2002). " PHENIX : building new software for automated crystallographic structure determination. " Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 58(Pt 11) :1948-54.

[1629] Brunger, A. T., P. D. Adams, et al. (1998). " Crystallography&NMR system : A new software suite for macromolecular structure determination. " Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 54(Pt5) :905-21.

[1630] Deng, T., J. Sharps, et al. (2005). " In vitro assembly of PB2 with a PB1-PA dimer supports a new model of assembly of influenza A virus polymerase subunits into a functional trimeric complex. " J Virol 79(13) :8669-74.

[1631] Deng, T., J. L. Sharps, et al. (2006). " Role of the influenza virus heterotrimeric RNA polymerase complex in the initiation of replication. " J Gen Virol 87(Pt11) :3373-7.

[1632] Emsley, P. and K. Cowtan (2004). " Coot : model-building tools for molecular graphics. " Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 60(Pt 12Pt 1) : 2126-32.

[1633] Fodor, E., M. Crow, et al. (2002). " A single amino acid mutation in the PA subunit of the influenza virus RNA polymerase inhibits endonucleolytic cleavage of capped RNAs. " J Virol 76(18) :8989-9001.

[1634] Fodor, E., D. C. Pritlove, et al. (1994). " The influenza virus panhandle is involved in the initiation of transcription. " J Virol 68(6) :4092-6.

[1635] Hara, K., F. I. Schmidt, et al. (2006). " Amino acid residues in the N-terminal region of the PA subunit of influenza A virus RNA polymerase play a critical role in protein stability, endonuclease activity, cap binding, and virion RNA promoter binding. " J Virol 80(16) :7789-98.

[1636] Hara, K., M. Shiota, et al. (2001). " Influenza virus RNA polymerase PA subunit is a novel serine protease with Ser624 at the active site. " Genes Cells 6(2) :87-97.

- [1637] He X., et al. (2008). " Crystal structure of the polymerase PA_C:PB1_N complex from an avian influenza H5N1 virus. " Nature, 454(7208) :1123-6.
- [1638] Hendrickson, W. A. (1991). " Determination of macromolecular structures from anomalous diffraction of synchrotron radiation. " Science 254(5028) :51-8.
- [1639] Honda, A., K. Mizumoto, et al. (2002). " Minimum molecular architectures for transcription and replication of the influenza virus. " Proc Natl Acad Sci U SA 99(20) :13166-71.
- [1640] Hulse-Post, D. J., J. Franks, et al. (2007). " Molecular changes in the polymerase genes (PA and PB1) associated with high pathogenicity of H5N1 influenza virus in mallard ducks. " J Virol 81(16) :8515-24.
- [1641] Kawaguchi, A., T. Naito, et al. (2005). " Involvement of influenza virus PA subunit in assembly of functional RNA polymerase complexes. " J Virol 79(2) : 732-44.
- [1642] Munster, V. J., E. de Wit, et al. (2007). " The molecular basis of the pathogenicity of the Dutch highly pathogenic human influenza A H7N7 viruses. " J Infect Dis 196(2) :258-65.
- [1643] Murshudov, G. N., A. A. Vagin, et al. (1997). " Refinement of macromolecular structures by the maximum-likelihood method. " Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 53(Pt3) :240-55.
- [1644] Otwinowski, Z. M., Wlodek (1997). " Processing of x-ray diffraction data collected in oscillation mode " Methods in Enzymology 276 (Macromolecular Crystallography, Part A) :307-326
- [1645] Perez, D. R. and R. O. Donis (2001). " Functional analysis of PA binding by influenza A virus PB1: effects on polymerase activity and viral infectivity. " J Virol 75(17) :8127-36.
- [1646] Perrakis, A., R. Morris, et al. (1999). " Automated protein model building combined with iterative structure refinement. " Nat Struct Biol 6(5) :458-63.
- [1647] Sanz-Ezquerro, J. J., T. Zurcher, et al. (1996). " The amino-terminal one-third of the influenza virus PA protein is responsible for the induction of proteolysis. " J Virol 70(3) :1905-11.
- [1648] Sheldrick, G. M., Ed. (1998). Direct Methods for Solving Macromolecular Structures. Dordrecht, The Netherlands, Kluwer Academic Publishers.
- [1649] Sugiura, A., M. Ueda, et al. (1975). " Further isolation and characterization of temperature-sensitive mutants of influenza virus. " Virology 65(2) :363-73.
- [1650] Taubenberger, J. K. and D. M. Morens (2007). " The Pathology of Influenza Virus Infections. " Annu Rev Pathol.
- [1651] Vonrhein, C., E. Blanc, et al. (2007). " Automated structure solution with autoSHARP. " Methods Mol Biol 364 :215-30.

- [1690] Lys Ile Pro Lys Thr Lys Asn Met Arg Lys Thr Ser Gln Leu Lys Trp
 [1691] 355 360 365
 [1692] Ala Leu Gly Glu Asn Met Ala Pro Glu Lys Val Asp Phe Glu Asp Cys
 [1693] Lys Asp Val Ser Asp Leu Arg Gln Tyr Asp Ser Asp Glu Pro Lys Pro
 [1694] Arg Ser Leu Ala Ser Trp Ile Gln Ser Glu Phe Asn Lys Ala Cys Glu
 [1695] Leu Thr Asp Ser Ser Trp Ile Glu Leu Asp Glu Ile Gly Glu Asp Val
 [1696] 420 425 430
 [1697] Ala Pro Ile Glu His Ile Ala Ser Met Arg Arg Asn Tyr Phe Thr Ala
 [1698] Glu Val Ser His Cys Arg Ala Thr Glu Tyr Ile Met Lys Gly Val Tyr
 [1699] Ile Asn Thr Ala Leu Leu Asn Ala Ser Cys Ala Ala Met Asp Asp Phe
 [1700] 465 470 475 480
 [1701] Gln Leu Ile Pro Met Ile Ser Lys Cys Arg Thr Lys Glu Gly Arg Arg
 [1702] Lys Thr Asn Leu Tyr Gly Phe Ile Ile Lys Gly Arg Ser His Leu Arg
 [1703] Asn Asp Thr Asp Val Val Asn Phe Val Ser Met Glu Phe Ser Leu Thr
 [1704] Asp Pro Arg Leu Glu Pro His Lys Trp Glu Lys Tyr Cys Val Leu Glu
 [1705] Ile Gly Asp Met Leu Leu Arg Thr Ala Ile Gly Gln Val Ser Arg Pro
 [1706] Met Phe Leu Tyr Val Arg Thr Asn Gly Thr Ser Lys Ile Lys Met Lys
 [1707] Trp Gly Met Glu Met Arg Arg Cys Leu Leu Gln Ser Leu Gln Gln Ile
 [1708] Glu Ser Met Ile Glu Ala Glu Ser Ser Val Lys Glu Lys Asp Met Thr
 [1709] 595 600 605
 [1710] Lys Glu Phe Phe Glu Asn Lys Ser Glu Thr Trp Pro Ile Gly Glu Ser
 [1711] 610 615 620
 [1712] Pro Lys Gly Met Glu Glu Gly Ser Ile Gly Lys Val Cys Arg Thr Leu
 [1713] 625 630 635 640
 [1714] Leu Ala Lys Ser Val Phe Asn Ser Leu Tyr Ala Ser Pro Gln Leu Glu
 [1715] 645 650 655
 [1716] Gly Phe Ser Ala Glu Ser Arg Lys Leu Leu Leu Ile Val Gln Ala Leu
 [1717] 660 665 670
 [1718] Arg Asp Asn Leu Glu Pro Gly Thr Phe Asp Leu Gly Gly Leu Tyr Glu
 [1719] 675 680 685
 [1720] Ala Ile Glu Glu Cys Leu Ile Asn Asp Pro Trp Val Leu Leu Asn Ala
 [1721] 690 695 700
 [1722] Ser Trp Phe Asn Ser Phe Leu Thr His Ala Leu Lys
 [1723]
 [1724] <210>2
 [1725] <211>757
 [1726] <212>PRT
 [1727] <213> 流感病毒聚合酶亚基 PB1 蛋白
 [1728] <400>2

[1729]	Met Asp Val Asn Pro Thr Leu Leu Phe Leu Lys Val Pro Ala Gln Asn
[1730]	Ala Ile Ser Thr Thr Phe Pro Tyr Thr Gly Asp Pro Pro Tyr Ser His
[1731]	Gly Thr Gly Thr Gly Tyr Thr Met Asp Thr Val Asn Arg Thr His Gln
[1732]	Tyr Ser Glu Lys Gly Lys Trp Thr Thr Asn Thr Glu Thr Gly Ala Pro
[1733]	Gln Leu Asn Pro Ile Asp Gly Pro Leu Pro Glu Asp Asn Glu Pro Ser
[1734]	Gly Tyr Ala Gln Thr Asp Cys Val Leu Glu Ala Met Ala Phe Leu Glu
[1735]	85 90 95
[1736]	Lys Ser His Pro Gly Ile Phe Glu Asn Ser Cys Leu Glu Thr Met Glu
[1737]	100 105 110
[1738]	Ile Val Gln Gln Thr Arg Val Asp Lys Leu Thr Gln Gly Arg Gln Thr
[1739]	115 120 125
[1740]	Tyr Asp Trp Thr Leu Asn Arg Asn Gln Pro Ala Ala Thr Ala Leu Ala
[1741]	130 135 140
[1742]	Asn Thr Ile Glu Val Phe Arg Ser Asn Gly Leu Thr Ala Asn Glu Ser
[1743]	145 150 155 160
[1744]	Gly Arg Leu Ile Asp Phe Leu Lys Asp Val Met Glu Ser Met Asp Lys
[1745]	165 170 175
[1746]	Gly Glu Met Glu Ile Ile Thr His Phe Gln Arg Lys Arg Arg Val Arg
[1747]	180 185 190
[1748]	Asp Asn Met Thr Lys Lys Met Val Thr Gln Arg Thr Ile Gly Lys Lys
[1749]	195 200 205
[1750]	Lys Gln Arg Leu Asn Lys Arg Ser Tyr Leu Ile Arg Ala Leu Thr Leu
[1751]	210 215 220
[1752]	Asn Thr Met Thr Lys Asp Ala Glu Arg Gly Lys Leu Lys Arg Arg Ala
[1753]	225 230 235 240
[1754]	Ile Ala Thr Pro Gly Met Gln Ile Arg Gly Phe Val Tyr Phe Val Glu
[1755]	245 250 255
[1756]	Thr Leu Ala Arg Ser Ile Cys Glu Lys Leu Glu Gln Ser Gly Leu Pro
[1757]	260 265 270
[1758]	Val Gly Gly Asn Glu Lys Lys Ala Lys Leu Ala Asn Val Val Arg Lys
[1759]	275 280 285
[1760]	Met Met Thr Asn Ser Gln Asp Thr Glu Leu Ser Phe Thr Ile Thr Gly
[1761]	290 295 300
[1762]	Asp Asn Thr Lys Trp Asn Glu Asn Gln Asn Pro Arg Met Phe Leu Ala
[1763]	305 310 315 320
[1764]	Met Ile Thr Tyr Ile Thr Arg Asn Gln Pro Glu Trp Phe Arg Asn Val
[1765]	Leu Ser Ile Ala Pro Ile Met Phe Ser Asn Lys Met Ala Arg Leu Gly
[1766]	340 345 350
[1767]	Lys Gly Tyr Met Phe Glu Ser Lys Ser Met Lys Leu Arg Thr Gln Ile

[1768]	Pro Ala Glu Met Leu Ala Ser Ile Asp Leu Lys Tyr Phe Asn Glu Ser
[1769]	370 375 380
[1770]	Thr Arg Lys Lys Ile Glu Lys Ile Arg Pro Leu Leu Ile Asp Gly Thr
[1771]	385 390 395 400
[1772]	Ala Ser Leu Ser Pro Gly Met Met Met Gly Met Phe Asn Met Leu Ser
[1773]	405 410 415
[1774]	Thr Val Leu Gly Val Ser Ile Leu Asn Leu Gly Gln Lys Arg Tyr Thr
[1775]	420 425 430
[1776]	Lys Thr Thr Tyr Trp Trp Asp Gly Leu Gln Ser Ser Asp Asp Phe Ala
[1777]	435 440 445
[1778]	Leu Ile Val Asn Ala Pro Asn His Glu Gly Ile Gln Ala Gly Val Asp
[1779]	450 455 460
[1780]	Arg Phe Tyr Arg Thr Cys Lys Leu Val Gly Ile Asn Met Ser Lys Lys
[1781]	465 470 475 480
[1782]	Lys Ser Tyr Ile Asn Arg Thr Gly Thr Phe Glu Phe Thr Ser Phe Phe
[1783]	485 490 495
[1784]	Tyr Arg Tyr Gly Phe Val Ala Asn Phe Ser Met Glu Leu Pro Ser Phe
[1785]	500 505 510
[1786]	Gly Val Ser Gly Ile Asn Glu Ser Ala Asp Met Ser Ile Gly Val Thr
[1787]	515 520 525
[1788]	Val Ile Lys Asn Asn Met Ile Asn Asn Asp Leu Gly Pro Ala Thr Ala
[1789]	530 535 540
[1790]	Gln Met Ala Leu Gln Leu Phe Ile Lys Asp Tyr Arg Tyr Thr Tyr Arg
[1791]	545 550 555 560
[1792]	Cys His Arg Gly Asp Thr Gln Ile Gln Thr Arg Arg Ser Phe Glu Leu
[1793]	565 570 575
[1794]	Lys Lys Leu Trp Glu Gln Thr Arg Ser Lys Ala Gly Leu Leu Val Ser
[1795]	580 585 590
[1796]	Asp Gly Gly Pro Asn Leu Tyr Asn Ile Arg Asn Leu His Ile Pro Glu
[1797]	595 600 605
[1798]	Val Cys Leu Lys Trp Glu Leu Met Asp Glu Asp Tyr Gln Gly Arg Leu
[1799]	610 615 620
[1800]	Cys Asn Pro Leu Asn Pro Phe Val Ser His Lys Glu Ile Glu Ser Val
[1801]	625 630 635 640
[1802]	Asn Asn Ala Val Val Met Pro Ala His Gly Pro Ala Lys Ser Met Glu
[1803]	645 650 655
[1804]	Tyr Asp Ala Val Ala Thr Thr His Ser Trp Ile Pro Lys Arg Asn Arg
[1805]	660 665 670
[1806]	Ser Ile Leu Asn Thr Ser Gln Arg Gly Ile Leu Glu Asp Glu Gln Met

[1807]	675	680	685	
[1808]	Tyr Gln Lys Cys Cys Asn Leu Phe Glu Lys Phe Phe Pro Ser Ser Ser			
[1809]	690	695	700	
[1810]	Tyr Arg Arg Pro Val Gly Ile Ser Ser Met Val Glu Ala Met Val Ser			
[1811]	705	710	715	720
[1812]	Arg Ala Arg Ile Asp Ala Arg Ile Asp Phe Glu Ser Gly Arg Ile Lys			
[1813]	725	730	735	
[1814]	Lys Glu Glu Phe Ala Glu Ile Met Lys Ile Cys Ser Thr Ile Glu Glu			
[1815]	Leu Arg Arg Gln Lys			
[1816]	755			

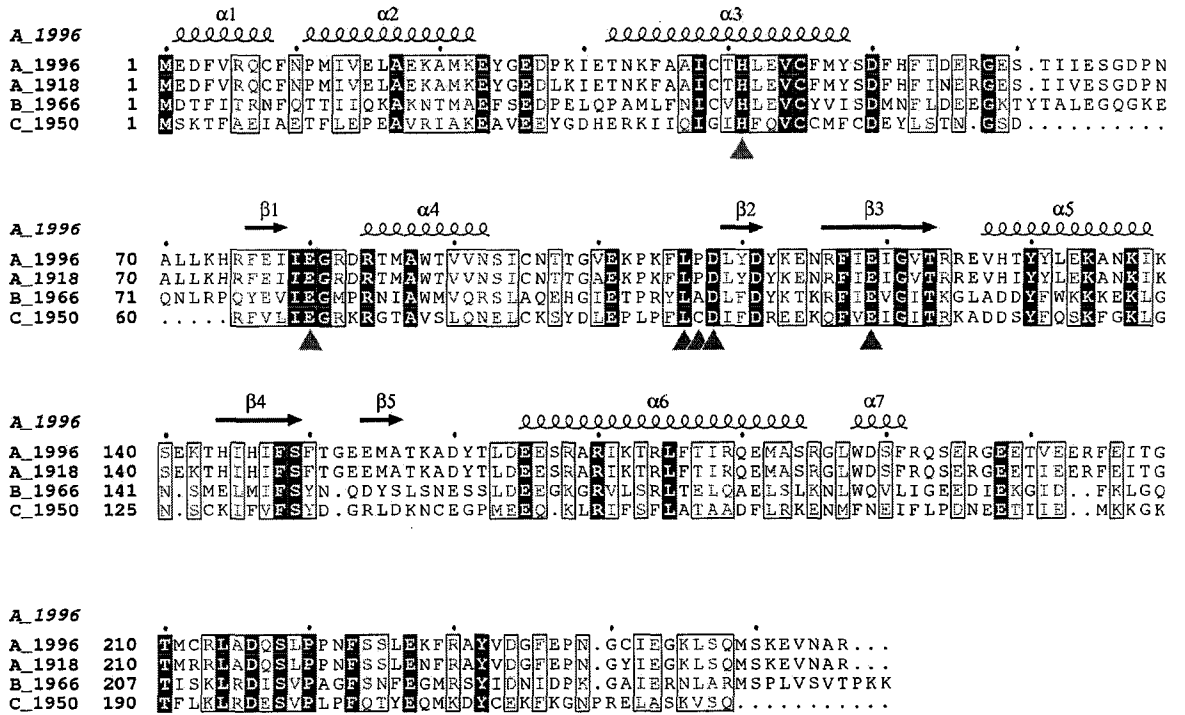


图 1

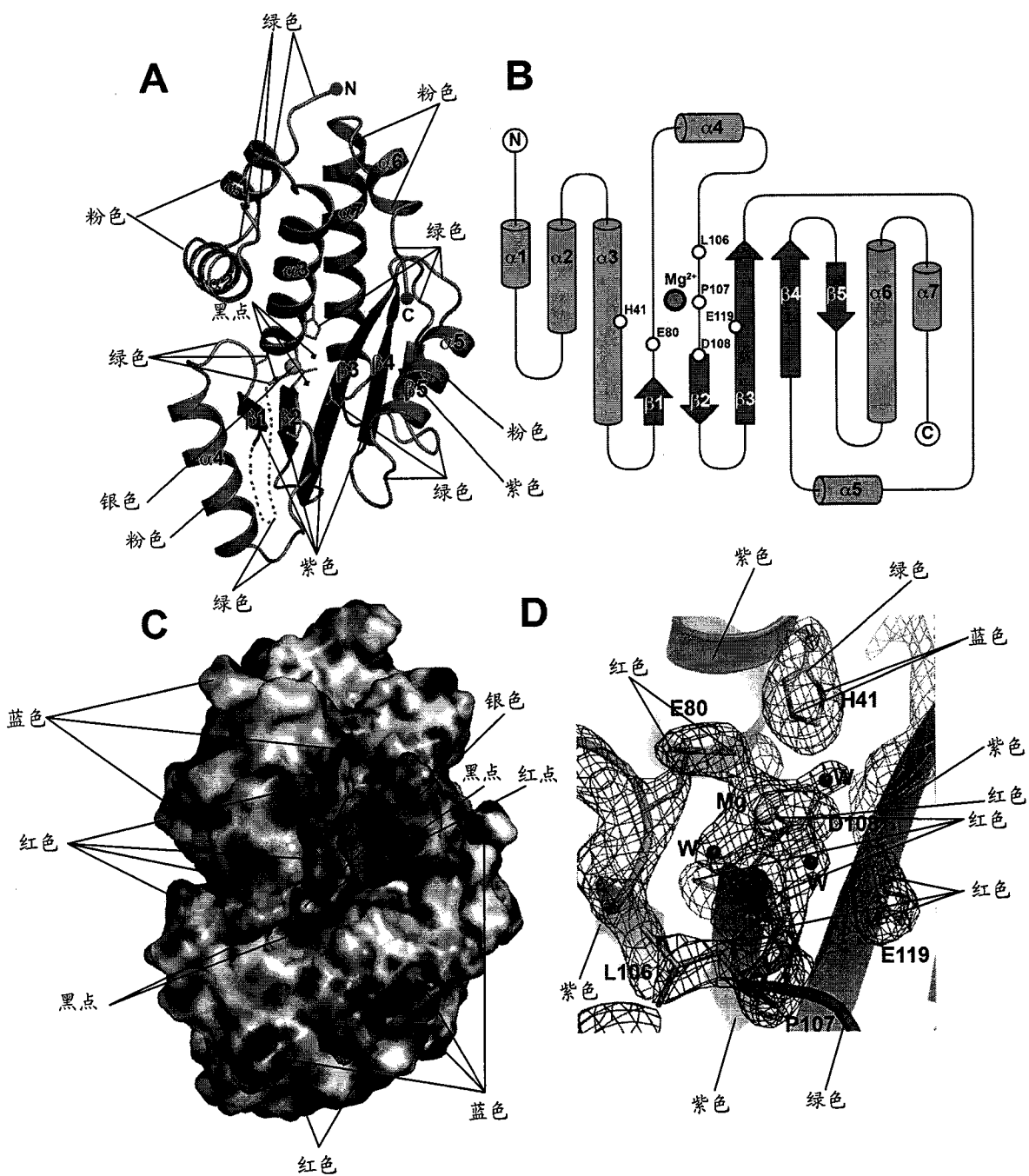


图 2

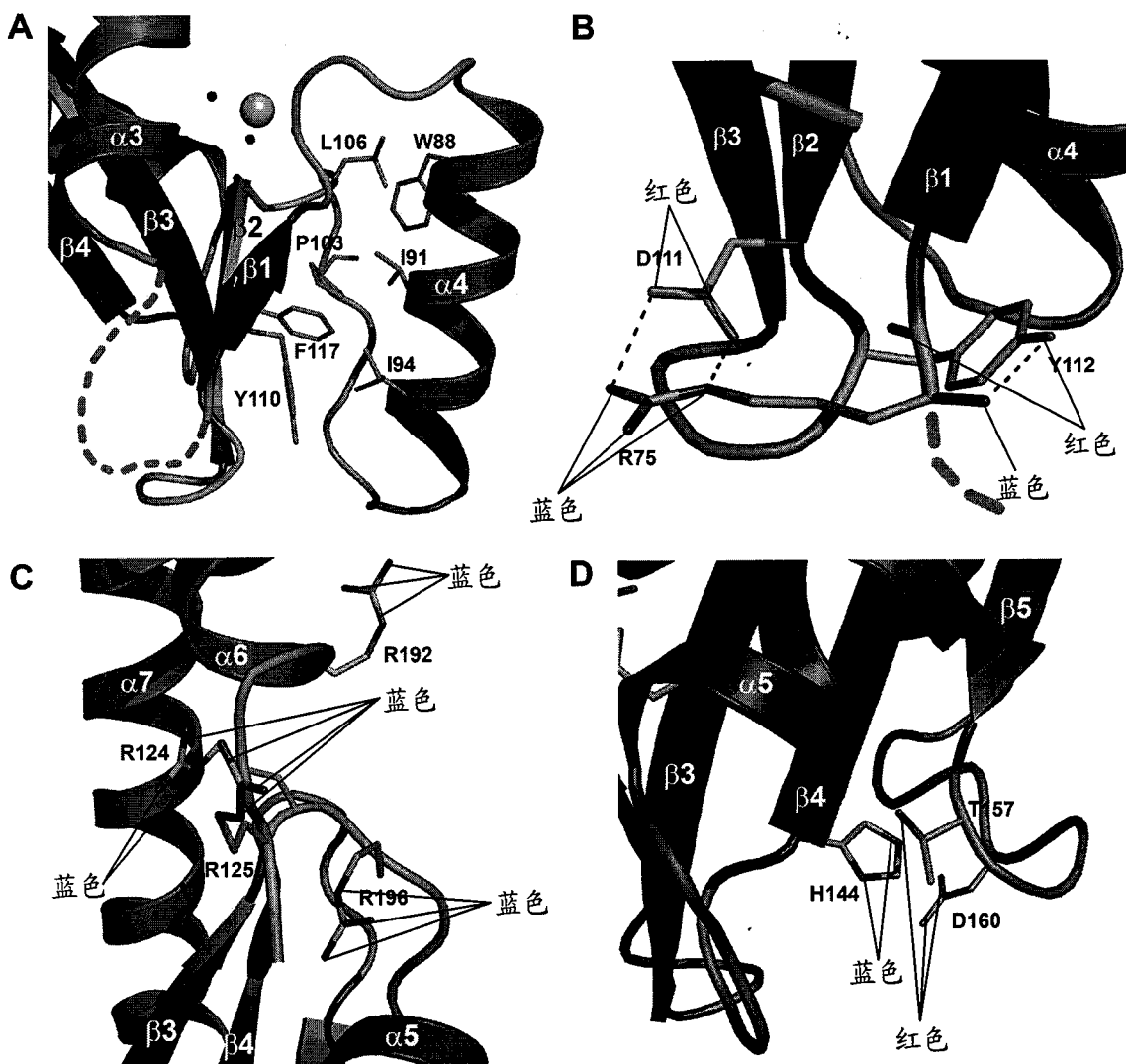
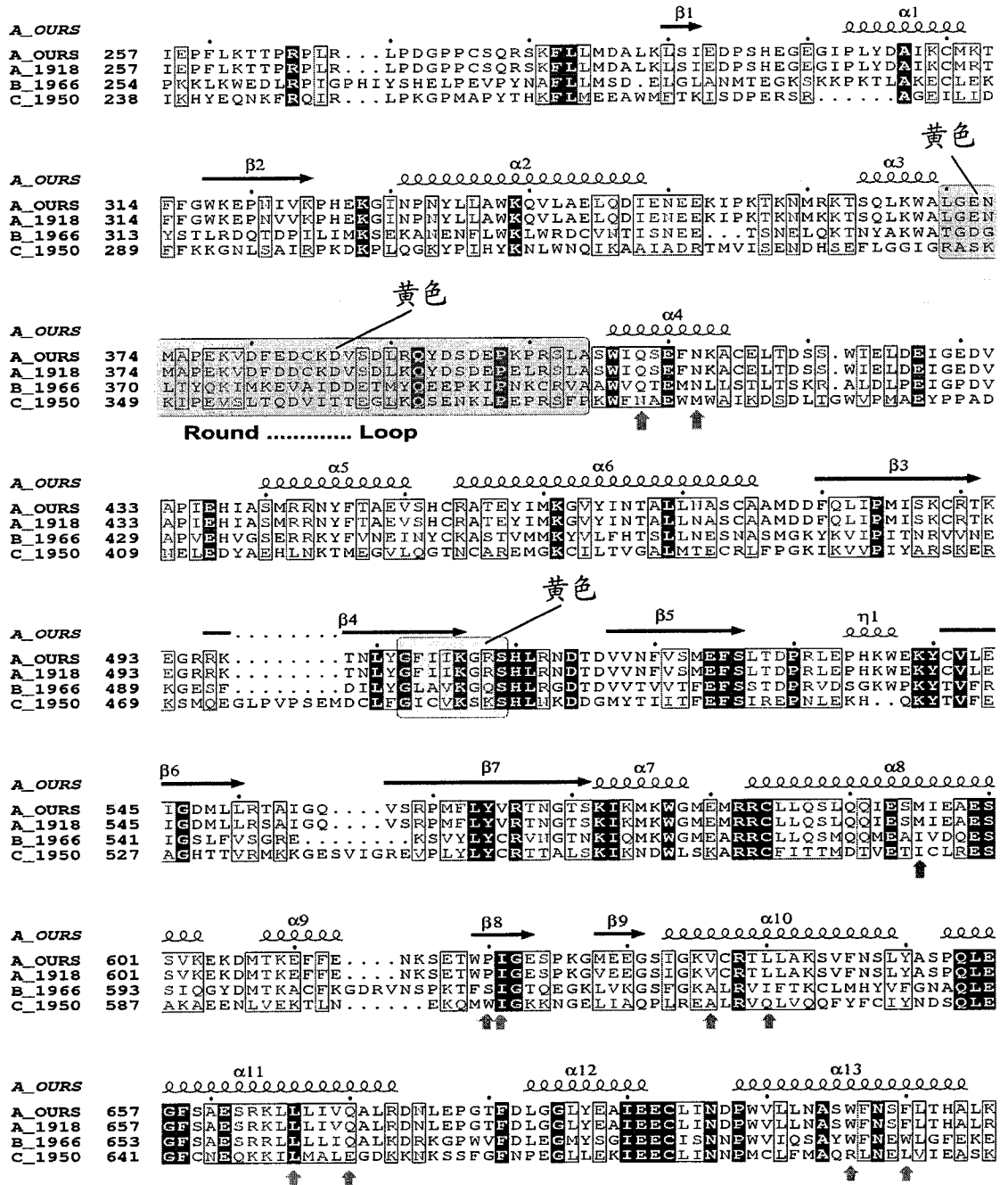


图 3

A



B

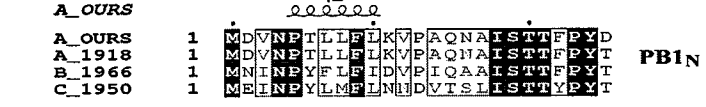


图 4