

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7397491号
(P7397491)

(45)発行日 令和5年12月13日(2023. 12. 13)

(24)登録日 令和5年12月5日(2023. 12. 5)

(51)Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/155 (2006. 01)	A 6 1 K 31/155 Z N A
A 6 1 K 31/426 (2006. 01)	A 6 1 K 31/426
A 6 1 P 3/00 (2006. 01)	A 6 1 P 3/00
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 K 14/705 (2006. 01)	C 0 7 K 14/705

請求項の数 9 (全 106 頁)

(21)出願番号	特願2020-553434(P2020-553434)	(73)特許権者	503360115
(86)(22)出願日	令和1年10月23日(2019. 10. 23)		国立研究開発法人科学技術振興機構
(86)国際出願番号	PCT/JP2019/041563		埼玉県川口市本町四丁目1番8号
(87)国際公開番号	W02020/085393	(74)代理人	100149548
(87)国際公開日	令和2年4月30日(2020. 4. 30)		弁理士 松沼 泰史
審査請求日	令和3年3月25日(2021. 3. 25)	(74)代理人	100163496
(31)優先権主張番号	特願2018-199523(P2018-199523)		弁理士 荒 則彦
(32)優先日	平成30年10月23日(2018. 10. 23)	(74)代理人	100161207
(33)優先権主張国・地域又は機関	日本国(JP)		弁理士 西澤 和純
		(74)代理人	100147267
			弁理士 大槻 真紀子
前置審査		(72)発明者	小椋 利彦
			宮城県仙台市青葉区星陵町4-1 国立大 学法人東北大学内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 P P A R δ 活性化剤

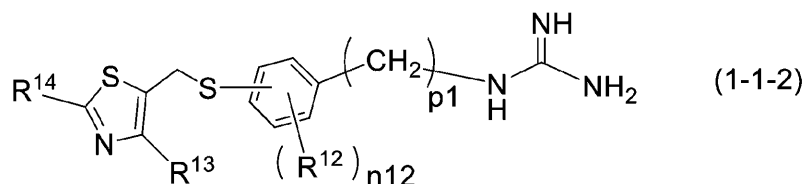
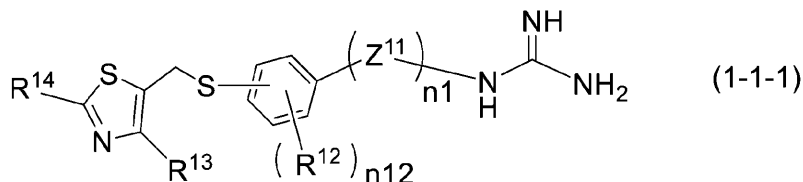
(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

グアニジン誘導体を有効成分とし、P P A R (Peroxisome proliferator activated receptor) の転写活性を活性化し、

前記グアニジン誘導体が、下記一般式(1-1-1)~(1-1-4)

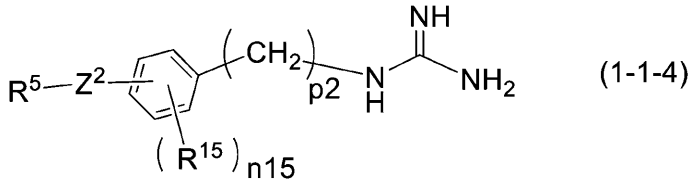
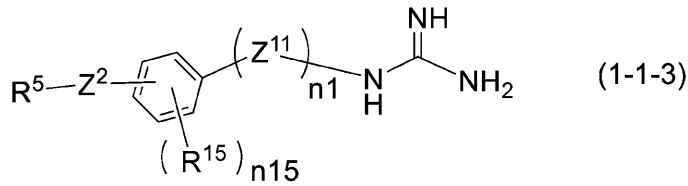
【化1】



【式(1-1-1)及び(1-1-2)中、 Z^{11} は酸素原子又は硫黄原子を表し、 n_1 は0又は1を表し、 R^{12} は、炭素数1~6の脂肪族炭化水素基を表し、 n_{12} は0~2

の整数を表し、 R^{13} は水素原子又は炭素数 1 ~ 6 の脂肪族炭化水素基を表し、 R^{14} は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を表し、 $p1$ は 1 ~ 6 の整数を表す。]

【化 2】



[式(1-1-3)及び(1-1-4)中、 Z^{11} は酸素原子又は硫黄原子を表し； $n1$ は 0 又は 1 を表し； R^{15} は炭素数 1 ~ 6 の脂肪族炭化水素基又はアルコキシ基を表し； $n15$ は 0 ~ 2 の整数を表し； Z^2 は、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-CH_2-S-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、又は $-CH_2-NH-CH_2-$ を表し； R^5 は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、又は置換基を有していてもよい環式炭化水素基を表し； $p2$ は 1 ~ 6 の整数を表す。]

20

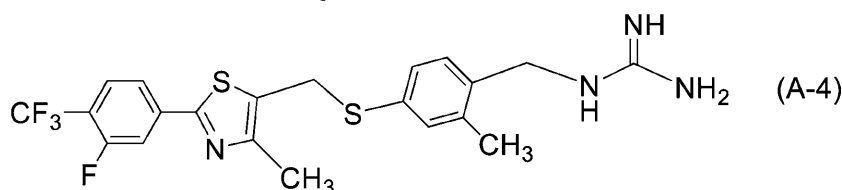
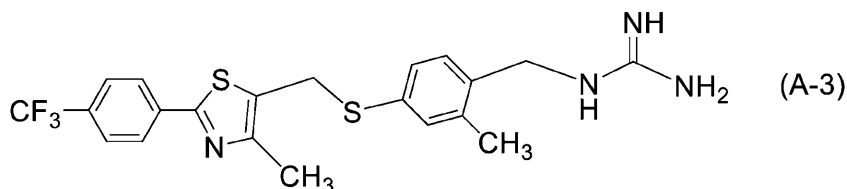
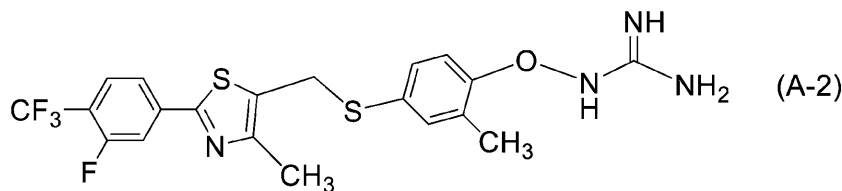
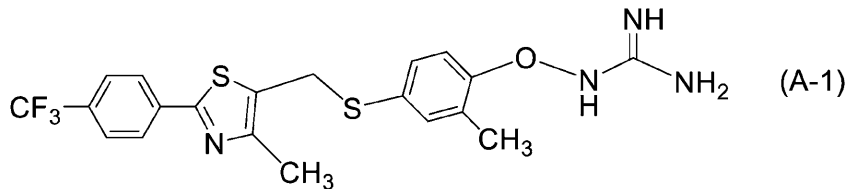
のいずれかで表される化合物である、PPAR 活性化剤。

【請求項 2】

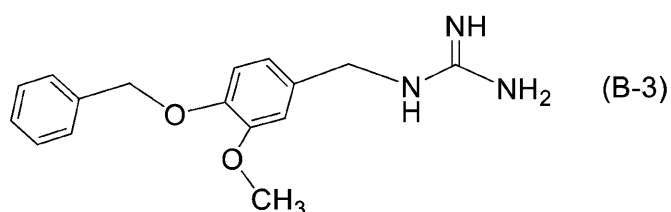
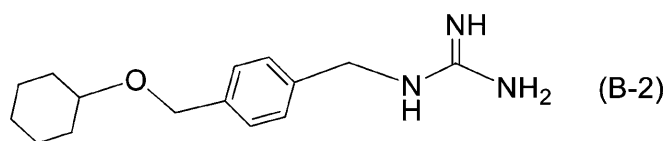
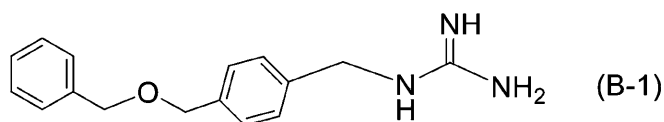
グアニジン誘導体を有効成分とし、PPAR (Peroxisome proliferator activated receptor) の転写活性を活性化し、

前記グアニジン誘導体が、下記式(A-1)~(A-4)、(B-1)~(B-3)

【化 3】



【化4】



のいずれかで表される化合物である、PPAR 活性化剤。

【請求項3】

前記グアニジン誘導体は、グアニジノ基が、PPAR のリガンド結合ポケットの内部表面を構成するアミノ酸残基のうち、ヒトPPAR の413番目のヒスチジン、287番目のヒスチジン、253番目のスレオニン、及び437番目のチロシンにそれぞれ相当するアミノ酸残基と水素結合をした状態で、前記リガンド結合ポケットの内部に嵌まり込み得る、請求項1又は2に記載のPPAR 活性化剤。

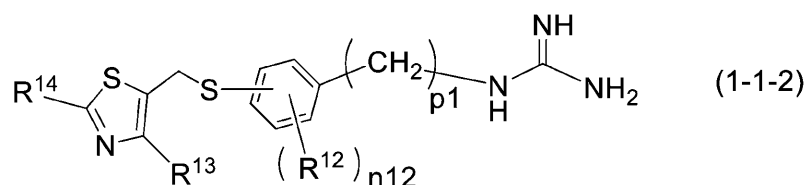
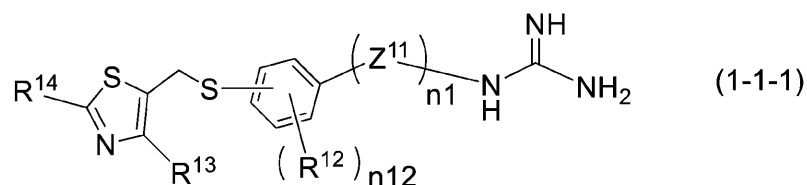
20

【請求項4】

グアニジン誘導体を有効成分とし、PPAR (Peroxisome proliferator activated receptor) の転写活性を活性化し、

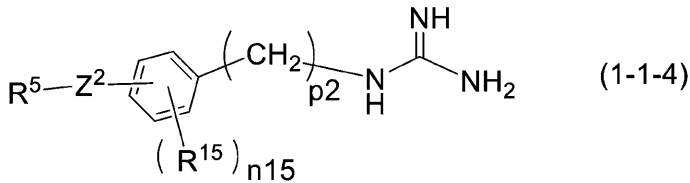
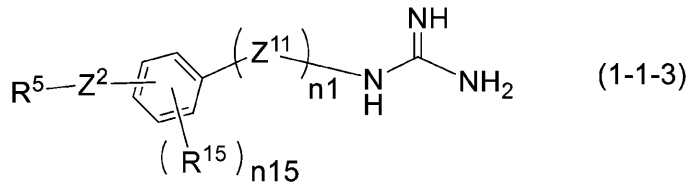
前記グアニジン誘導体が、下記一般式(1-1-1)~(1-1-4)

【化5】



〔式(1-1-1)及び(1-1-2)中、 Z^{11} は酸素原子又は硫黄原子を表し、 n_1 は0又は1を表し、 R^{12} は、炭素数1~6の脂肪族炭化水素基を表し、 n_{12} は0~2の整数を表し、 R^{13} は水素原子又は炭素数1~6の脂肪族炭化水素基を表し、 R^{14} は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を表し、 p_1 は1~6の整数を表す。〕

【化6】



[式(1-1-3)及び(1-1-4)中、 Z^{11} は酸素原子又は硫黄原子を表し； $n1$ は0又は1を表し； R^{15} は炭素数1～6の脂肪族炭化水素基又はアルコキシ基を表し； $n15$ は0～2の整数を表し； Z^2 は、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-CH_2-S-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、又は $-CH_2-NH-CH_2-$ を表し； R^5 は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、又は置換基を有していてもよい環式炭化水素基を表し； $p2$ は1～6の整数を表す。]

20

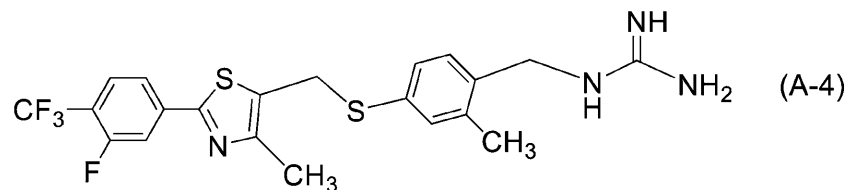
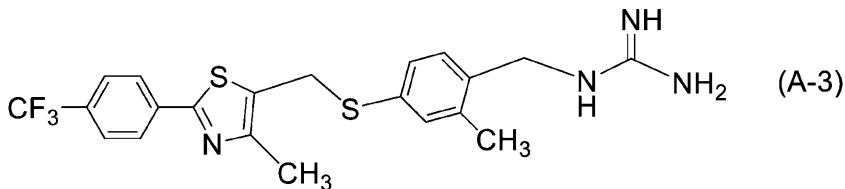
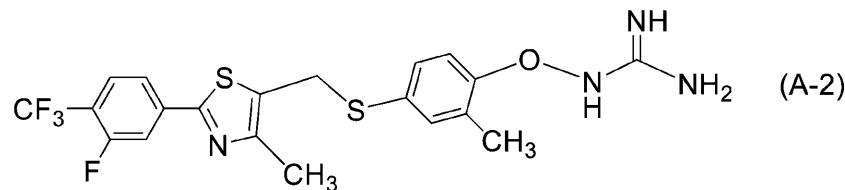
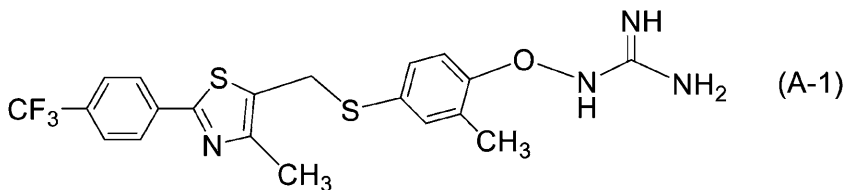
のいずれかで表される化合物である、PPAR 活性化剤を有効成分とする、運動耐性改善剤。

【請求項5】

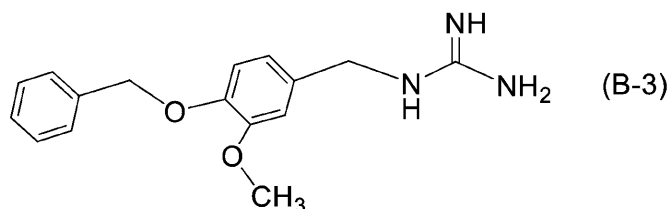
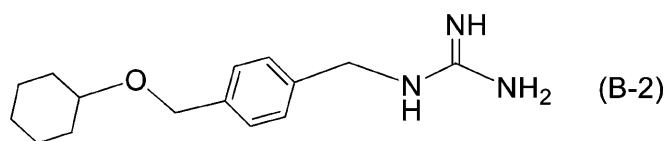
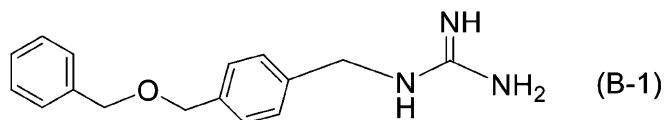
グアニジン誘導体を有効成分とし、PPAR (Peroxisome proliferator activated receptor) の転写活性を活性化し、

前記グアニジン誘導体が、下記式(A-1)～(A-4)、(B-1)～(B-3)

【化7】



【化 8】



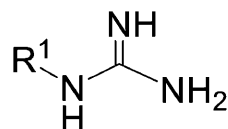
のいずれかで表される化合物である、P P A R 活性化剤を有効成分とする、運動耐性改善剤。

【請求項 6】

グアニジン誘導体又はビグアニジン誘導体を有効成分とし、P P A R (Peroxisome proliferator activated receptor) の転写活性を活性化し、
前記グアニジン誘導体が、下記一般式(1)

20

【化 9】



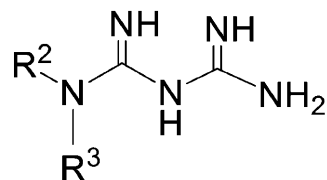
(1)

〔式(1)中、R¹は、-(Z¹)-R⁴、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、又はアミノ基を表し；前記Z¹は、単結合、酸素原子、硫黄原子、-NH-、-N=CH-、-CO-、-CO-O-、-O-CO-、-CO-NH-、又は-NH-CO-を表し；前記R⁴は、脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、又は複素環式基を表す。〕

で表される化合物であり、

前記ビグアニジン誘導体が、下記一般式(2)

【化 10】



(2)

〔式(2)中、R²及びR³は、それぞれ独立して、水素原子、-(Z¹)-R⁴、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、又はアミノ基を表し；前記Z¹は、単結合、酸素原子、硫黄原子、-NH-、-N=CH-、-CO-、-CO-O-、-O-CO-、-CO-NH-、又は-NH-CO-を表し；前記R⁴は、脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、又は複素環式基を表し；R²及びR³がいずれも-(Z¹)-R⁴の場合

50

合、両者が連結して環構造を形成していてもよい。]

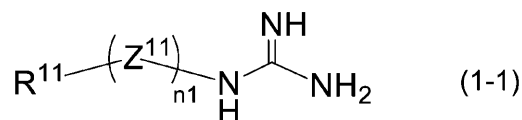
で表される化合物である、P P A R 活性化剤を有効成分とする、運動耐性改善剤。

【請求項 7】

グアニジン誘導体を有効成分とし、P P A R (Peroxisome proliferator activated receptor) の転写活性を活性化し、

前記グアニジン誘導体が、下記一般式 (1 - 1)

【化 1 1】



[式 (1 - 1) 中、Z¹¹ は、酸素原子又は硫黄原子を表し；n1 は、0 又は 1 を表し；

R¹¹ は、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 の脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、又は置換基を有していてもよい複数環連結基を表す。]

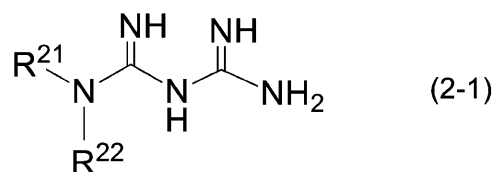
で表される化合物である (但し、L - アルギニンを除く)、P P A R 活性化剤を有効成分とする、運動耐性改善剤。

【請求項 8】

ビグアニジン誘導体を有効成分とし、P P A R (Peroxisome proliferator activated receptor) の転写活性を活性化し、

前記ビグアニジン誘導体が、下記一般式 (2 - 1)

【化 1 2】



[式 (2 - 1) 中、R²¹ 及び R²² は、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 6 の脂肪族炭化水素基を表す。]

で表される化合物である、P P A R 活性化剤を有効成分とする、運動耐性改善剤。

【請求項 9】

メトホルミン、フェンホルミン、及びブホルミンからなる群より選択される 1 種以上を有効成分とする、P P A R 活性化剤を有効成分とする、運動耐性改善剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (peroxisome proliferator activated receptor : P P A R) の活性化剤に関する。

本願は、2018年10月23日に、日本に出願された特願2018-199523号に基づき優先権を主張し、その内容をここに援用する。

【背景技術】

【0002】

P P A R は、核内ホルモン受容体スーパーファミリーの一つであり、リガンド誘導性の転写因子である。哺乳類においては、P P A R は、 、 のファミリーメンバーがある。P P A R は、遊離脂肪酸を内因性リガンドとし、脂肪分解に関連する種々の遺伝子の発現を調節しているため、高脂血症改善薬の標的とされている。P P A R は、長鎖脂肪酸やプラスタグランジンなどを内因性リガンドとし、脂肪細胞の分化を促進し、インスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジンの標的物質とされている。P P A R は、様々な組織において広く発現しているが、その生理活性が証明された内在性リガンドは未知であり、それ故にorphan receptorと考えられている (例えば、非特許文献1 参照)。P P A R は、リガンド非依存的な転写活性化能を持つN terminal domain、DNA 結合領域を持つ

Zincフィンガードメイン、及びリガンド依存的な転写活性化能を持つリガンド結合ドメイン (Ligand binding domain: LBD) で構成される。PPAR のLBDのアミノ酸配列は、PPAR のLBDとは70%、PPAR のLBDとは68%の相同性 (配列同一性) がある (例えば、非特許文献2参照)。

【0003】

近年、PPAR は、脂質異化・輸送・蓄積等の制御において重要な転写調節因子であることが報告されており (例えば、非特許文献3参照)、代謝異常等の治療薬等の開発の分子標的として注目されている。例えば、PPAR のアゴニストの摂取によって、運動持久力のような運動誘導型の効果を高められること、及び、PPAR のアゴニストが、運動能力向上薬となること、が報告されている (例えば、特許文献1及び非特許文献4参照)。また、AMPK (5' AMP activated protein kinase) のアゴニストとPPAR のアゴニストとを併用することによって、被験者の運動効果がより向上する (例えば、特許文献2及び非特許文献4参照)。その他、PPAR のアゴニスト投与により、心筋症の発症に重要な役割を果たす脂質誘発性小胞体 (ER) ストレスを抑制できること (例えば、非特許文献5) や、四塩化炭素投与により誘導された肝繊維症に対して、肝保護効果及び抗繊維化効果が得られること (例えば、非特許文献6) が報告されている。

【0004】

PPAR のアゴニストとしては、例えば、GW501516 (CAS No.:317318700) を代表とするフェノキシ酢酸 (phenoxyacetic acid) 誘導体がある。フェノキシ酢酸誘導体の基本骨格は、カルボキシル基 (COOH) に非極性炭化水素等の長鎖状の疎水性基が結合した化学構造である。PPAR とそのアゴニストであるフェノキシ酢酸誘導体との複合体の構造解析の結果から、PPAR のリガンド結合ポケットは、アームI、II、III (arm I、arm II、arm III) と呼ばれる3つのトンネル状の空洞からなるY字型のポケットであることが判明している (例えば、非特許文献7及び8参照)。PPAR のアゴニストとしては、GW2331 (CAS No.:190844952) のように疎水性基が枝分かれした骨格をもつ薬剤も開発されている。

【0005】

一方で、メトホルミン (Metformin) は、ビグアニド (biguanide、ビグアナイド) 系薬剤の一つであり、経口糖尿病治療薬として広く使用されている。メトホルミンは、AMPKを活性化することで、骨格筋における糖取り込みの亢進や、肝臓における脂肪酸酸化を制御していることが知られている (例えば、非特許文献9)。また、肝臓でミトコンドリアの Glycerophosphate dehydrogenase を抑制して糖新生を抑え、血糖を下げることも報告されている (例えば、非特許文献10)。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】特表2010-514804号公報

【特許文献2】特表2011-507970号公報

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Evans et al., Nature Medicine 2004, vol. 10(4), p.355-361.

【非特許文献2】Willson et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2000, vol. 43(4), p.527-550.

【非特許文献3】Barish et al., The Journal of Clinical Investigation, 2006, vol. 116(3), p.590-597.

【非特許文献4】Narkar et al., Cell, 2008, vol.134(3), p.405-415.

【非特許文献5】Palomer et al., International Journal of Cardiology, 2014, vol.174, p.110-118.

【非特許文献6】Iwaisako et al., Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2012, vol.109(21), p.E1369-E1376.

10

20

30

40

50

【非特許文献 7】 Xu et al., Molecular Cell, 1999, vol.3(3), p.397 403.

【非特許文献 8】 Wu et al., Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2017, vol.114(13), p.E2563 E2570.

【非特許文献 9】 Zhou et al., Journal of Clinical Investigation, 2001, vol.108(8), p.1167 1174.

【非特許文献 10】 Madiraju et al., Nature, 2014, vol.510(7506), p.542 546.

【非特許文献 11】 Eikawa et al., Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2015, vol.112(6), p.1809 1814.

【非特許文献 12】 Sugden et al., Pharmacological Research, 2009, vol.60, p.141 150.

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は、新規な P P A R のアゴニストを有効成分とする P P A R 活性化剤、及びこれを有効成分とする運動耐性改善剤を提供することを主たる目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者らは、鋭意研究した結果、メトホルミンが P P A R のアゴニストであり、P P A R の転写活性を活性化させることを見出した。さらに、メトホルミンとヒト P P A R (h P P A R) の L B D との共結晶構造解析の結果から、メトホルミンが P P A R のリガンド結合ポケットに入り込み、メトホルミンのビグアニド骨格の 2 つのアミノ基がリガンド結合ポケットの開口部付近のアミノ酸残基と相互作用して結合することによって P P A R の L B D が活性型のコンホメーションをとることを見出し、本発明を完成させた。

20

【0010】

すなわち、本発明に係る P P A R 活性化剤及び運動耐性改善剤は、下記 [1] ~ [8] である。

[1] グアニジン誘導体又はビグアニジン誘導体を有効成分とし、P P A R (Peroxisome proliferator activated receptor) の転写活性を活性化する、P P A R 活性化剤。

30

[2] 前記グアニジン誘導体及び前記ビグアニジン誘導体は、グアニジノ基又はビグアニジノ基が、P P A R のリガンド結合ポケットの内部表面を構成するアミノ酸残基のうち、h P P A R の 4 1 3 番目のヒスチジン、2 8 7 番目のヒスチジン、2 5 3 番目のスレオニン、及び 4 3 7 番目のチロシンにそれぞれ相当するアミノ酸残基と水素結合をした状態で、前記リガンド結合ポケットの内部に嵌まり込み得る、前記 [1] の P P A R 活性化剤。

[3] 前記グアニジン誘導体が、下記一般式 (1)

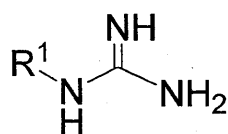
[式 (1) 中、R¹ は 1 価の有機基を表す。]

で表される化合物 (但し、ビグアニジン誘導体を除く) である、前記 [1] 又は [2] の P P A R 活性化剤。

40

【0011】

【化1】



(1)

【0012】

[4] 前記グアニジン誘導体が、下記一般式(1-1-1)~(1-1-4)
 [式(1-1-1)及び(1-1-2)中、 Z^{11} は酸素原子又は硫黄原子を表し、 n_1 は0又は1を表し、 R^{12} は、炭素数1~6の脂肪族炭化水素基を表し、 n_{12} は0~2の整数を表し、 R^{13} は水素原子又は炭素数1~6の脂肪族炭化水素基を表し、 R^{14} は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を表し、 p_1 は1以上の整数を表す。

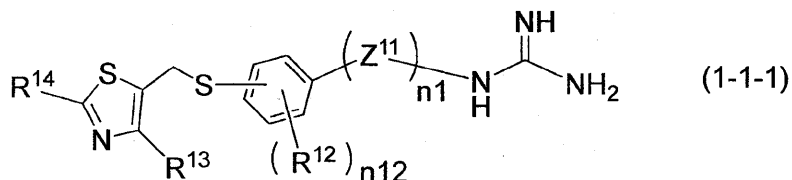
式(1-1-3)及び(1-1-4)中、 Z^{11} は酸素原子又は硫黄原子を表し、 n_1 は0又は1を表し、 R^{15} は炭素数1~6の脂肪族炭化水素基又はアルコキシ基を表し、 n_{15} は0~2の整数を表し、 Z^2 は2価の連結基を表し、 R^5 は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、又は置換基を有していてもよい環式炭化水素基を表し、 p_2 は1以上の整数を表す。]

20

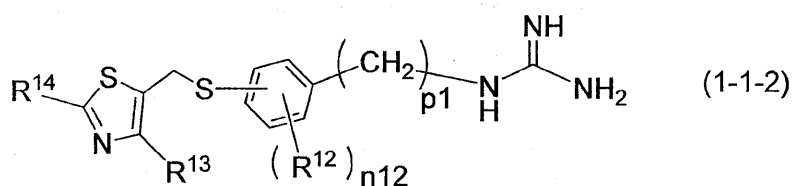
のいずれかで表される化合物である、前記[3]のPPAR活性化剤。

【0013】

【化2】



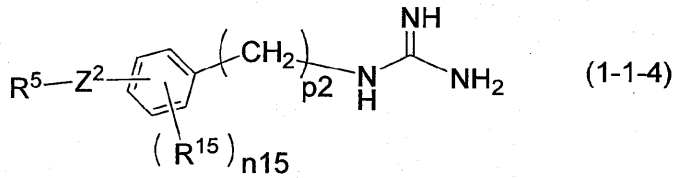
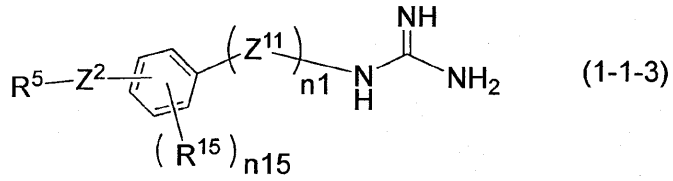
(1-1-1)



(1-1-2)

【0014】

【化3】

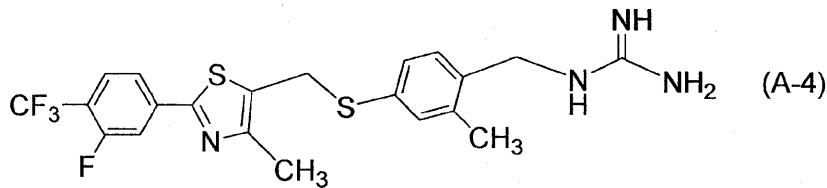
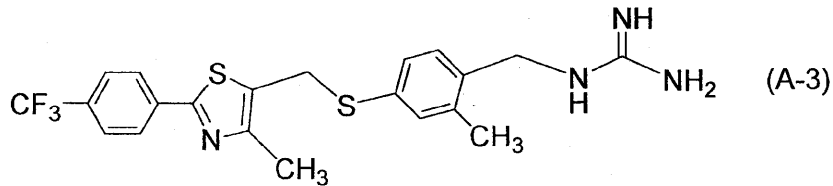
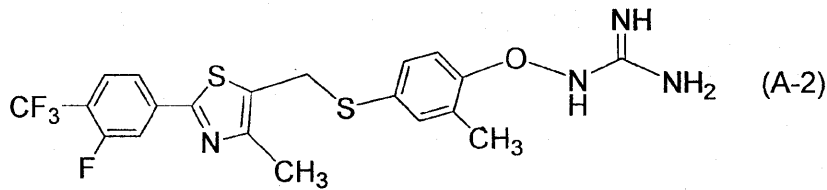
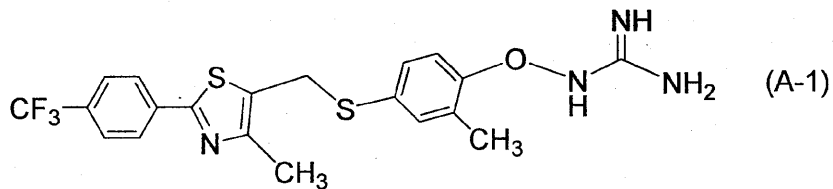


【0015】

[5] 前記グアニジン誘導体が、下記式(A-1)~(A-4)、(B-1)~(B-3)のいずれかで表される化合物である、前記[1]のPPAR活性化剤。

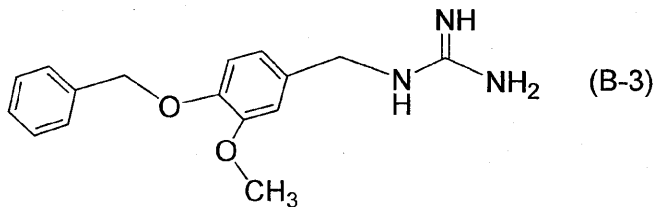
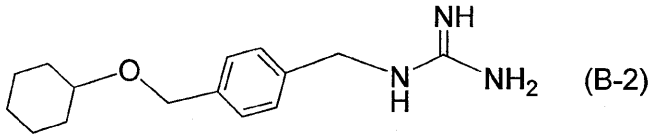
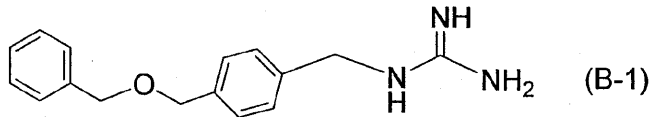
【0016】

【化4】



【0017】

【化5】



【0018】

[6] 前記ピグアニジン誘導体が、下記一般式(2)

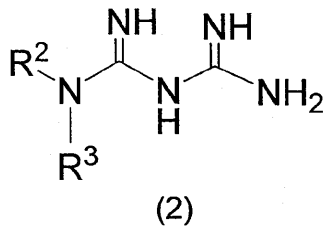
[式(2)中、 R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して、水素原子又は1価の有機基を表す。 R^2 及び R^3 がいずれも1価の有機基の場合、両者が連結して環構造を形成していてもよい。]

20

で表される化合物である、前記[1]~[3]のいずれかのPPAR活性化剤。

【0019】

【化6】



【0020】

[7] メトホルミン、フェンホルミン、及びブホルミンからなる群より選択される1種以上を有効成分とする、前記[1]のPPAR活性化剤。

[8] 前記[1]~[7]のいずれかのPPAR活性化剤を有効成分とする、運動耐性改善剤。

【発明の効果】

【0021】

本発明に係るPPAR活性化剤は、PPARの転写活性を活性化させることができ、PPARにより転写調節されている各種生理作用に影響を与えることができる。このため、当該PPAR活性化剤は、運動耐性改善剤の有効成分として有用であり、代謝異常等の治療又は予防のための医薬用組成物の有効成分として有用であることが期待できる。

40

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】hPPARのリガンド結合ポケットのアミノ酸配列である。配列中、上部に黒丸が付されたアミノ酸残基が、hPPARのリガンド結合ポケットの内部表面を構成するアミノ酸残基を示し、四角で囲われたアミノ酸残基が、グアニジン誘導体中のグアニジノ基と水素結合するアミノ酸残基である。

50

【図2】一般式(1)で表されるグアニジン誘導体のうち、R¹が矢印方向に枝分かれした有機基である化合物と、hPPAR との結合体の構造を模式的に示した図である。

【図3】実施例1において、COOH-FGビーズへのメトホルミンの固定化反応の模式図である。

【図4】実施例1のMet-ビーズを用いたアフィニティ精製において、Met-ビーズから溶出された上清(右図)とNC-ビーズから溶出された上清(左図)の二次元電気泳動後のゲルの銀染色像である。

【図5】PPAR のアミノ酸配列と、実施例1においてTOF-MSにより同定されたペプチドのアミノ酸配列部分を示した図である。

【図6】実施例1において、Myc-hPPAR の精製物及びマウスの肝臓抽出液に対して、Met-ビーズを添加して得られた免疫沈降物を、抗PPAR 抗体を用いたウェスタンブロットティングした結果を示した図である。

【図7】実施例1において、バイオセンサーに固定化されたメトホルミンと段階希釈した精製Myc-hPPAR との結合解離曲線を示した図である。

【図8】実施例1において使用したPPAR の全長及び各変異体の模式図である。

【図9】実施例1において、Myc-hPPAR 、Myc-N-term、及びMyc-LBDをそれぞれ強発現する細胞の細胞抽出液からMet-ビーズを用いて得られた相対免疫沈降量(細胞抽出液中のMycタグ付きタンパク質量を100%とする相対量)の定量結果を示した図である。

【図10A】PPAR 複合体(hPPAR 、PGC1 、RXR)がPPREを介して転写活性化するメカニズムとメトホルミンとの関係を模式的に示した図である。

【図10B】実施例2において、メトホルミン処理又はGW501516処理を行った細胞における、PPREx2-tk-luciferaseを用いたルシフェラーゼアッセイの結果を示した図である。

【図11】実施例2において、メトホルミン、GW501516、又はDMSOで処理したMyc-hPPAR 、RXR 、及びPGC1 の強発現細胞の細胞抽出液に対して抗Myc抗体を用いた免疫沈降によるPGC1 の免疫沈降量(免疫沈降物におけるMyc-hPPAR 量に対するPGC1 量:[PGC1 量]/[Myc-hPPAR 量])の測定結果を示した図である。

【図12】実施例3において、低血清刺激により筋分化誘導した分化6日目のC2C12細胞における、メトホルミン、GW501516、又はDMSOで処理した場合のPPAR の標的遺伝子の相対発現量(DMSO処理細胞の発現量を1とする)の測定結果を示した図である。

【図13】実施例3において、低血清刺激による筋分化誘導の分化6日目にメトホルミン、GW501516、又はDMSOで処理したC2C12-PPAR 細胞に対して、抗FLAG抗体を用いたクロマチン免疫沈降を行った結果を示した図である。

【図14】実施例4において、メトホルミン又はGW501516を加えたC2C12細胞のミトコンドリア活性を測定した結果を示した図である。

【図15】実施例5において、PPAR-LBDとメトホルミンとの複合体結晶(A)及びPPAR-LBDとフェンホルミンの複合体結晶(B)の顕微鏡写真である。

【図16】実施例5において、PPAR-LBDとメトホルミンとの複合体結晶の構造を示した図である。

【図17】実施例5において、PPAR-LBDとメトホルミンとの複合体結晶中のPPAR-LBDのリガンド結合ポケット中のメトホルミン分子を示した図である。

【図18】実施例5において、PPAR-LBDに結合したメトホルミンとフェンホルミンの構造を比較した図である。

【図19】実施例6において、各群の、トレーニング開始から各経過時間における電極接触回数(NOS)の測定結果を示した図である。図19(A)は、コントロール群(図中、「cont」とメトホルミン投与群(図中、「met」)の結果を、図19(B)は、トレーニング群(図中、「cont+train」)とトレーニング+メトホルミン投与群(図中、「m

10

20

30

40

50

et + train」)の結果である。

【図20】実施例7において、PPAR とメトホルミンとの複合体結晶の構造中の、メトホルミンのグアニジノ基とPPAR のリガンド結合ポケットの内部表面のアミノ酸残基との相互作用を示した図である。

【図21】実施例7において、メトホルミン、GW0742、又はGW501516と、hPPAR のリガンド結合ポケットにある7つのアミノ酸残基(Tyr437、Leu433、Met417、His287、Thr253、Gln250、Phe246)との相互作用エネルギーを計算した結果を示した図である。

【図22】実施例9において、化合物(A-4)処理を行った細胞における、PPREx2-tk-luciferaseを用いたルシフェラーゼアッセイの結果を示した図である。

10

【図23A】実施例10において、化合物(A-4)又はGW0742処理を行った細胞における、angptl4遺伝子の相対発現量の測定結果を示した図である。

【図23B】実施例10において、化合物(A-4)又はGW0742処理を行った細胞における、pdk4遺伝子の相対発現量の測定結果を示した図である。

【図23C】実施例10において、化合物(A-4)又はGW0742処理を行った細胞における、cpt1a遺伝子の相対発現量の測定結果を示した図である。

【発明を実施するための形態】

【0023】

PPAR は、リガンド非依存的な転写活性化能を持つN terminal domain (N-terminal domain)、DNA結合領域を持つZincフィンガードメイン、及びリガンド依存的な転写活性化能を持つリガンド結合ドメイン(LBD: Ligand binding domain)で構成される。LBDは、12個の α -ヘリックスと3個の β -シートから成り、3個目から8個目の α -ヘリックスでリガンド結合ポケット(Ligand binding pocket)が構成されている。図1に、hPPAR のリガンド結合ポケットのアミノ酸配列を示す。図1に示すアミノ酸配列中、リガンド結合ポケットの内部表面を構成するのは、以下の33アミノ酸残基である: Asn191、Met192、Ile213、Leu219、Glu223、Trp228、Val245、Phe246、Arg248、Cys249、Gln250、Thr252、Thr253、Glu255、Thr256、Glu259、His287、Ile290、Phe291、Leu294、Ile297、Leu303、Val305、Ala306、Asn307、Val312、Phe316、Leu317、Ile327、Ile328、His413、Met417、Leu433、Tyr437。

20

30

【0024】

hPPAR とGW501516の複合体の構造研究から、以下のことが明らかにされている。GW501516等のフェノキシ酢酸誘導体は、そのカルボキシル基が、PPAR のリガンド結合ポケットの入り口(アームI)のアミノ酸残基と、複数の水素結合を形成することによって特異的に結合する。当該結合によって、PPAR の12番目の α -ヘリックス(ヘリックス-12)が、リガンド結合ポケットに蓋をするように倒れ込み、残りの疎水性基が、非極性ポケットの中にはまり込む。この倒されたヘリックス-12が、リガンド結合ポケットの蓋になることによって、PPAR の転写活性が活性化する(非特許文献7及び8)。

40

【0025】

本発明に係るPPAR 活性化剤は、PPAR の転写活性を活性化する薬剤であって、グアニジン誘導体又はピグアニジン誘導体を有効成分とする。グアニジン誘導体とは、グアニジノ基を有する化合物を意味する。ピグアニジン誘導体とは、ピグアニジノ基を有する化合物を意味する。本発明に係るPPAR 活性化剤の有効成分としては、ピグアニジノ基を有するグアニジン誘導体であってもよく、グアニジノ基を有するピグアニジン誘導体であってもよい。

【0026】

50

本発明に係る P P A R 活性化剤は、リガンド結合ポケットに嵌まり込み、P P A R のリガンド結合ポケットの入り口（アーム I）のアミノ酸残基とグアニジノ基又はビグアニジノ基によって複数の水素結合を形成して、ヘリックス - 1 2 をリガンド結合ポケットに蓋をするように倒し込む。本発明に係る P P A R 活性化剤は、P P A R の転写活性の活性化に必要な構造変化（ヘリックス - 1 2 の倒し込みと固定化）を、グアニジノ基又はビグアニジノ基のみによって達成することができる。

【 0 0 2 7 】

具体的には、本発明に係る P P A R 活性化剤のグアニジノ基又はビグアニジノ基が、P P A R のリガンド結合ポケットの内部表面を構成するアミノ酸残基のうち、h P P A R の 4 1 3 番目のヒスチジン（H i s 4 1 3）、2 8 7 番目のヒスチジン（H i s 2 8 7）、2 5 3 番目のスレオニン（T h r 2 5 3）、及び 4 3 7 番目のチロシン（T y r 4 3 7）にそれぞれ相当するアミノ酸残基と水素結合する。これらの水素結合により、本発明に係る P P A R 活性化剤は P P A R のリガンド結合ポケットの入り口に配置される。これにより、ヘリックス - 1 2 が倒されてリガンド結合ポケットに蓋がされた状態で固定され、P P A R が活性化される。

10

【 0 0 2 8 】

本発明に係る P P A R 活性化剤のグアニジノ基又はビグアニジノ基は、P P A R のリガンド結合ポケットの内部表面を構成するアミノ酸残基のうち、h P P A R の 2 4 6 番目のフェニルアラニン（P h e 2 4 6）、4 1 7 番目のメチオニン（M e t 4 1 7）、4 3 3 番目のロイシン（L e u 4 3 3）及び 2 5 0 番目のグルタミン（G l n 2 5 0）にそれぞれ相当するアミノ酸残基とも相互作用する。グアニジノ基又はビグアニジノ基と P P A R のリガンド結合ポケットの入り口（アーム I）との相互作用は、カルボキシ基を介して結合するフェノキシ酢酸誘導体よりも安定であり、効率よくヘリックス - 1 2 を倒して固定することができるため、フェノキシ酢酸誘導体よりも P P A R の活性化作用が大きいと期待できる。

20

【 0 0 2 9 】

本発明に係る P P A R 活性化剤の有効成分であるグアニジン誘導体は、グアニジノ基が、h P P A R の H i s 4 1 3、H i s 2 8 7、T h r 2 5 3、及び T y r 4 3 7 と水素結合を形成した状態で、P P A R のリガンド結合ポケットの内部に嵌まり込むことができる化合物であれば、特に限定されるものではない。同様に、本発明に係る P P A R 活性化剤の有効成分であるビグアニジン誘導体は、ビグアニジノ基が、h P P A R の H i s 4 1 3、H i s 2 8 7、T h r 2 5 3、及び T y r 4 3 7 と水素結合を形成した状態で P P A R のリガンド結合ポケットの内部に嵌まり込むことができる化合物であれば、特に限定されるものではない。

30

【 0 0 3 0 】

「化合物が、リガンド結合ポケットの内部に嵌まり込む」とは、当該化合物がリガンド結合ポケット内に収まっていればよく、ポケット全体を占拠してもよく、ポケットの一部のみを占拠するものであってもよい。本発明に係る P P A R 活性化剤の有効成分としては、P P A R のアーム I の一部又は全部のみを占拠する化合物であってもよく、P P A R のアーム I とアーム I I の一部又は全部のみとを占拠する化合物であってもよく、P P A R のアーム I とアーム I I I の一部又は全部のみとを占拠する化合物であってもよい。また、P P A R のアーム I とアーム I I の一部又は全部とアーム I I I の一部又は全部とを占拠する分岐構造を備える化合物であってもよい。

40

【 0 0 3 1 】

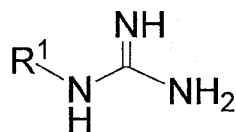
本発明に係る P P A R 活性化剤の有効成分のうちグアニジン誘導体としては、例えば、下記一般式（1）で表される化合物（但し、ビグアニジン誘導体を除く）（以下、「化合物（1）」）が挙げられる。本発明に係る P P A R 活性化剤の有効成分のうちビグアニジン誘導体としては、例えば、下記一般式（2）で表される化合物（以下、「化合物（2）」）が挙げられる。一般式（1）中、R¹は1価の有機基を表す。一般式（2）中、R²及びR³は、それぞれ独立して、水素原子又は1価の有機基を表す。なお、化合物（

50

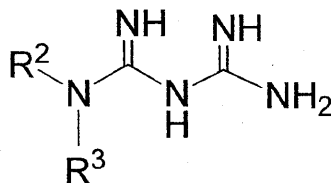
2)のうち、 R^2 及び R^3 がいずれも水素原子の化合物がメトホルミンである。

【0032】

【化7】



(1)



(2)

【0033】

R^1 、 R^2 、及び R^3 の1価の有機基は、グアニジノ基又はビグアニジノ基が、PPARのリガンド結合ポケットの内部表面を構成するアミノ酸残基のうち、hPPARのHis413、His287、Thr253、及びTyr437に相当するアミノ酸残基と水素結合を形成した状態で、化合物全体がPPARのリガンド結合ポケットの内部に嵌まり込むことができる大きさや形状の有機基であれば、特に限定されるものではない。例えば、当該1価の有機基は、酸性基であってもよく、塩基性基であってもよい。また、親水性基であってもよく、疎水性基であってもよい。

【0034】

当該1価の有機基は、直鎖状であってもよく、分岐鎖状であってもよく、環状構造を備えていてもよい。図2は、化合物(1)のうち、 R^1 が、矢印方向に枝分かれした分岐鎖状の有機基である化合物とPPARとの結合体の構造を模式的に示した図である。この枝分かれした有機基は、アームIIとアームIIIにそれぞれ伸びている。

【0035】

当該1価の有機基としては、例えば、 $-(Z^1)-R^4$ 、(Z^1 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-NH-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-CO-NH-$ 、又は $-NH-CO-$ を表す。 R^4 は、脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、又は複素環式基を表す。)、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基等が挙げられる。

【0036】

R^4 が脂肪族炭化水素基の場合、当該脂肪族炭化水素基としては、特に限定されるものではなく、例えば、炭素数1~20の飽和又は不飽和の炭化水素基が挙げられる。当該1価の脂肪族炭化水素基としては、鎖状炭化水素基であってもよく、環式炭化水素基であってもよい。1価の鎖状炭化水素基としては、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、イソヘキシル基、2-エチルヘキシル基、*n*-ヘプチル基、*n*-オクチル基、*n*-ノニル基、*n*-デシル基等が挙げられる。1価の環式炭化水素基としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、アダマンタン、ジシクロペンタジエン等の脂環式化合物から1個の水素原子を除いた基が挙げられる。これらの脂肪族炭化水素基は、1個以上の置換基を有していてもよい。置換基としては、例えば、ハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、トリフルオロメチル基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、ケトン基、アルコキシ基、芳香族炭化水素基、複素環式基、複数環連結基等が挙げられる。芳香族炭化水素基、複素環式基としては、後記の R^4 として取り得る基と同様のものが挙げられる。複数環連結基としては、後記の1価の有機基として取り得る複数環連結基と同様のものが挙げられる。また、アルコキシ基としては、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、*n*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、*tert*-ペンチルオキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基

20

30

40

、イソヘキシルオキシ基等が挙げられる。脂肪族炭化水素基が、置換基として芳香族炭化水素基、複素環式基、又は複数環連結基を有する場合、当該脂肪族炭化水素基は、炭素数1～6であることが好ましい。

【0037】

R⁴が芳香族炭化水素基の場合、当該芳香族炭化水素基としては、特に限定されるものではなく、例えば、ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレン等の芳香族環式化合物から1個の水素原子を除いた基が挙げられる。これらの芳香族炭化水素基は、1個以上の置換基を有していてもよい。置換基としては、例えば、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、ケトン基、アルコキシ基、脂肪族炭化水素基等が挙げられる。脂肪族炭化水素基としては、前記のR⁴として取り得る基と同様のものが挙げられる。アルコキシ基としては、前記の脂肪族炭化水素基の置換基として挙げられた基と同様のものが挙げられる。

10

【0038】

R⁴が複素環式基の場合、当該複素環式基としては、特に限定されるものではなく、例えば、ピロリジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イミダゾリン、トリアゾール、テトラゾール、オキサゾール、チアゾール、テトラヒドロフラン、フラン、ジオキサラン、テトラヒドロチオフェン、チオフェン等の5員複素環式化合物；ピペリジン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、モルホリン、チアジン、オキサン、ピリリウムイオン、ジオキサン、チアン、チアピラン等の6員複素環式化合物；インドール、イソインドール、ベンゾイミダゾール、プリン、ベンゾトリアゾール、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、シンノリン、プテリジン、クロメン、イソクロメン、キサテン、カルバゾール、ベンゾ-C-シンノリン等の縮合複素環式化合物等の複素環式化合物から1個の水素原子を除いた基が挙げられる。これらの複素環式基は、1個以上の置換基を有していてもよい。置換基としては、例えば、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、ケトン基、アルコキシ基、脂肪族炭化水素基等が挙げられる。脂肪族炭化水素基としては、前記のR⁴として取り得る基と同様のものが挙げられる。アルコキシ基としては、前記の脂肪族炭化水素基の置換基として挙げられた基と同様のものが挙げられる。

20

【0039】

当該1価の有機基としては、2以上の環が単結合又は2価の連結基で連結された基（複数環連結基）であってもよい。当該環としては、特に限定されるものではなく、脂環式化合物であってもよく、芳香族環式化合物であってもよく、複素環式化合物であってもよい。また、連結される環は、同種の環であってもよく、異種の環であってもよい。具体的には、前述の脂環式化合物、芳香族環式化合物、又は複素環式化合物と同様のものを用いることができる。

30

【0040】

複数環連結基において、環同士を連結する2価の連結基としては、例えば、2価の鎖状脂肪族炭化水素基、-O-、-S-、-NH-、-N=CH-、-CO-、及びこれらの2個以上が結合した基が挙げられる。当該2価の鎖状脂肪族炭化水素基としては、直鎖状であってもよく、分岐鎖状であってもよい。また、飽和結合のみからなる2価脂肪族炭化水素基であってもよく、1個以上の不飽和結合を有している2価脂肪族炭化水素基であってもよい。当該2価の鎖状脂肪族炭化水素基としては、例えば、炭素数1～10のアルキレン基、アルケニレン基等を用いることができる。

40

【0041】

2価の鎖状脂肪族炭化水素基、-O-、-S-、-NH-、-N=CH-、及び-CO-の2個以上が結合した基としては、例えば、-CO-O-、-O-CO-、-CO-NH-、-NH-CO-、-(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-、-(CH₂)_n-S-(CH₂)_m-（nとmはそれぞれ独立して0以上であり、n+m-1を満たす整数である。なお、-(CH₂)₀-は単結合を意味する。）等が挙げられる。

【0042】

50

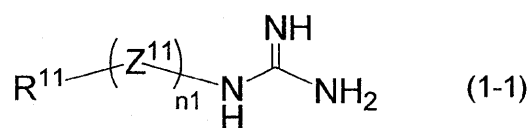
一般式(2)において、 R^2 及び R^3 がいずれも1価の有機基の場合、両者が連結して環構造を形成していてもよい。 R^2 及び R^3 が連結して形成される環としては、脂環式化合物であってもよく、芳香環式化合物であってもよく、複素環式化合物であってもよい。脂環式化合物、芳香環式化合物、複素環式化合物としては、それぞれ、前記の R^4 として取り得る基と同様のものが挙げられる。さらに、これらの環式化合物は、置換基を有していてもよい。当該置換基としては、前記 R^1 、 R^2 、及び R^3 における1価の有機基として取り得る基と同様のものが挙げられる。

【0043】

化合物(1)としては、例えば、下記一般式(1-1)で表される化合物(化合物(1-1))が挙げられる。

【0044】

【化8】



【0045】

一般式(1-1)中、 Z^{11} は酸素原子又は硫黄原子を表し、 $n1$ は0又は1を表す。

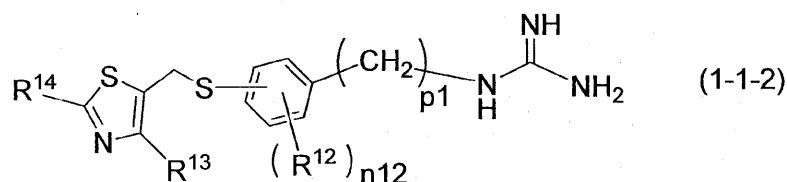
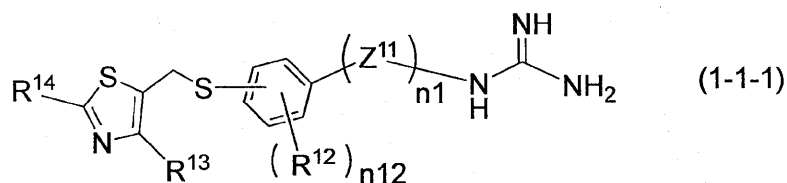
一般式(1-1)中、 R^{11} は、置換基を有していてもよい炭素数1~6の脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、又は置換基を有していてもよい複数環連結基を表す。置換基を有していてもよい炭素数1~6の脂肪族炭化水素基、及び置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基としては、それぞれ、前記の R^4 として取り得る基と同様のものが挙げられる。置換基を有していてもよい複数環連結基としては、前記の1価の有機基として取り得る複数環連結基と同様のものが挙げられる。

【0046】

化合物(1-1)としては、例えば、下記一般式(1-1-1)で表される化合物(化合物(1-1-1))及び一般式(1-1-2)で表される化合物(化合物(1-1-2))が挙げられる。

【0047】

【化9】



【0048】

一般式(1-1-1)中、 Z^{11} 及び $n1$ は、一般式(1-1)と同じである。

一般式(1-1-2)中、 $p1$ は、1以上の整数であり、1~6の整数であることが好ましく、1~3の整数であることがより好ましく、1が特に好ましい。

【0049】

一般式(1-1-1)及び一般式(1-1-2)中、 n_{12} は、0~2の整数を表す。

一般式(1-1-1)及び一般式(1-1-2)中、 R^{12} は、炭素数1~6の脂肪族炭化水素基を表す。当該脂肪族炭化水素基としては、前記の R^4 として取り得る基と同様のものが挙げられる。

一般式(1-1-1)及び一般式(1-1-2)中、 R^{13} は、水素原子又は炭素数1~6の脂肪族炭化水素基を表す。当該脂肪族炭化水素基としては、前記の R^4 として取り得る基と同様のものが挙げられる。

一般式(1-1-1)及び一般式(1-1-2)中、 R^{14} は、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を表す。当該芳香族炭化水素基としては、前記の R^4 として取り得る基と同様のものが挙げられる。

10

【0050】

化合物(1-1-1)としては、 Z^{11} が酸素原子又は硫黄原子であり、 n_1 が1であり、 n_{12} が0又は1であり、 R^{12} が、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、 t -ブチル基、 n -ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、 $tert$ -ペンチル基、 n -ヘキシル基、又はイソヘキシル基であり、 R^{13} が水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、 t -ブチル基、 n -ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、 $tert$ -ペンチル基、 n -ヘキシル基、又はイソヘキシル基であり、 R^{14} が置換基を有していてもよいフェニル基である化合物が好ましい。中でも、 Z^{11} が酸素原子又は硫黄原子であり、 n_1 が1であり、 n_{12} が0又は1であり、 R^{12} が、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、又は t -ブチル基であり、 R^{13} が水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、又は t -ブチル基であり、 R^{14} が置換基を有していないフェニル基、又は、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、及びメチル基からなる群より選択される置換基を1若しくは2個有しているフェニル基である化合物が好ましく、 Z^{11} が酸素原子又は硫黄原子であり、 n_1 が1であり、 n_{12} が0又は1であり、 R^{12} が、メチル基であり、 R^{13} が水素原子又はメチル基であり、 R^{14} が置換基を有していないフェニル基、又は、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、及びメチル基からなる群より選択される置換基を1若しくは2個有しているフェニル基である化合物がより好ましい。

20

【0051】

化合物(1-1-2)としては、 p_1 が1であり、 n_{12} が0又は1であり、 R^{12} が、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、 t -ブチル基、 n -ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、 $tert$ -ペンチル基、 n -ヘキシル基、又はイソヘキシル基であり、 R^{13} が水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、 t -ブチル基、 n -ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、 $tert$ -ペンチル基、 n -ヘキシル基、又はイソヘキシル基であり、 R^{14} が置換基を有していてもよいフェニル基である化合物が好ましい。中でも、 p_1 が1であり、 n_{12} が0又は1であり、 R^{12} が、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、又は t -ブチル基であり、 R^{13} が水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、又は t -ブチル基であり、 R^{14} が置換基を有していないフェニル基、又は、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、及びメチル基からなる群より選択される置換基を1若しくは2個有しているフェニル基である化合物が好ましく、 p_1 が1であり、 n_{12} が0又は1であり、 R^{12} が、メチル基であり、 R^{13} が水素原子又はメチル基であり、 R^{14} が置換基を有していないフェニル基、又は、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、及びメチル基からなる群より選択される置換基を1若しくは2個有しているフェニル基である化合物がより好ましい。

30

40

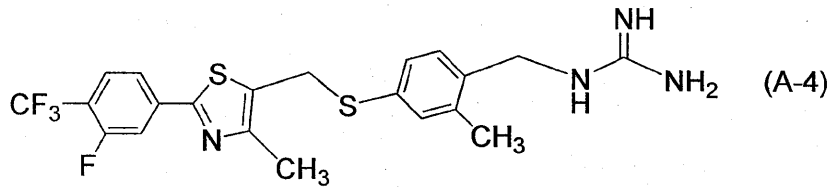
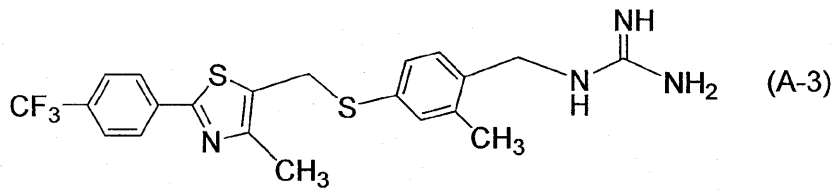
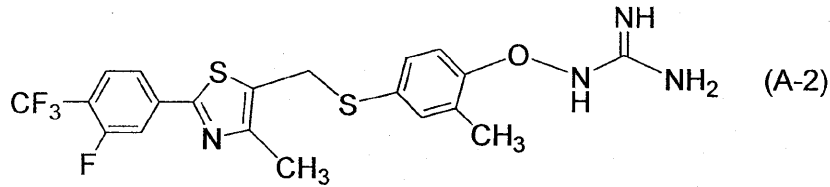
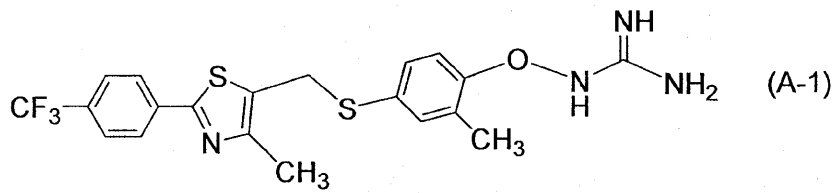
【0052】

化合物(1-1-1)としては、例えば、下記式(A-1)~(A-2)の化合物が挙げられる。化合物(1-1-2)としては、例えば、下記式(A-3)~(A-4)の化合物が挙げられる。

50

【 0 0 5 3 】

【 化 1 0 】

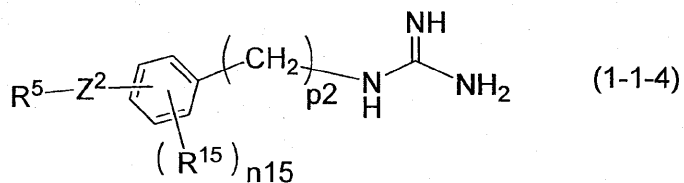
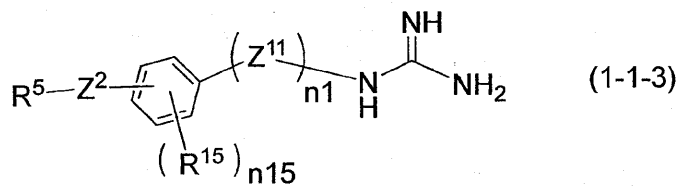


【 0 0 5 4 】

化合物(1-1)としては、例えば、下記一般式(1-1-3)で表される化合物(化合物(1-1-3))及び下記一般式(1-1-4)で表される化合物(化合物(1-1-4))も挙げられる。

【 0 0 5 5 】

【 化 1 1 】



【 0 0 5 6 】

一般式(1-1-3)中、 Z^{11} 及び $n1$ は、一般式(1-1)と同じである。

一般式(1-1-4)中、 $p2$ は、1以上の整数であり、1~6の整数であることが好ましく、1~3の整数であることがより好ましく、1が特に好ましい。

【 0 0 5 7 】

一般式(1-1-3)及び一般式(1-1-4)中、 $n15$ は、0~2の整数を表す。

一般式(1-1-3)及び一般式(1-1-4)中、 R^{15} は、炭素数1~6の脂肪族炭化水素基又はアルコキシ基を表す。当該脂肪族炭化水素基としては、前記の R^4 として取り得る基と同様のものが挙げられる。アルコキシ基としては、前記の脂肪族炭化水素基の置換基として挙げられた基と同様のものが挙げられる。

【0058】

一般式(1-1-3)及び一般式(1-1-4)中、 Z^2 は、2価の連結基である。当該2価の連結基としては、前記複数環連結基において環同士を連結する2価の連結基として挙げられた基と同様のものが挙げられる。化合物(1-1-3)及び化合物(1-1-4)としては、 Z^2 が、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-CH_2-S-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、又は $-CH_2-NH-CH_2-$ である化合物が好ましい。

10

【0059】

一般式(1-1-3)及び一般式(1-1-4)中、 R^5 は、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、又は置換基を有していてもよい環式炭化水素基である。置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基としては、前記の R^4 として取り得る基と同様のものが挙げられる。置換基を有していてもよい複数環連結基としては、前記の1価の有機基として取り得る複数環連結基と同様のものが挙げられる。化合物(1-1-3)及び化合物(1-1-4)としては、 R^5 が、置換基を有していてもよいフェニル基、又は置換基を有していてもよいシクロヘキシル基である化合物が好ましい。

20

【0060】

化合物(1-1-3)としては、 Z^{11} が酸素原子又は硫黄原子であり、 n_1 が1であり、 n_{15} が0又は1であり、 R^{15} が、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、メトキシ基、エトキシ基、又はプロピルオキシ基であり、 Z^2 が $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-CH_2-S-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、又は $-CH_2-NH-CH_2-$ であり、 R^5 が置換基を有していてもよいフェニル基、又は置換基を有していてもよいシクロヘキシル基である化合物が好ましく、 Z^{11} が酸素原子又は硫黄原子であり、 n_1 が1であり、 n_{15} が0又は1であり、 R^{15} が、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、メトキシ基、エトキシ基、又はプロピルオキシ基であり、 Z^2 が $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、又は $-CH_2-S-CH_2-$ であり、 R^5 が置換基を有していないシクロヘキシル基、置換基を有していないフェニル基、又はハロゲン原子、トリフルオロメチル基、及びメチル基からなる群より選択される置換基を1若しくは2個有しているフェニル基である化合物がより好ましい。特に、化合物(1-1-3)としては、 Z^{11} が硫黄原子であり、 n_1 が1であり、 n_{15} が0又は1であり、 R^{15} が、メチル基又はメトキシ基であり、 Z^2 が $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、又は $-CH_2-O-CH_2-$ であり、 R^5 が置換基を有していないシクロヘキシル基又は置換基を有していないフェニル基である化合物が好ましい。

30

40

【0061】

化合物(1-1-4)としては、 p_2 が1であり、 n_{15} が0又は1であり、 R^{15} が、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、メトキシ基、エトキシ基、又はプロピルオキシ基であり、 Z^2 が $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-CH_2-S-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、又は $-CH_2-NH-CH_2-$ であり、 R^5 が置換基を有していてもよいフェニル基、又は置換基を有していてもよいシクロヘキシル基である化合物が好ましく、 p_2 が1であり、 n_{15} が0又は1であり、 R^{15} が、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、メトキシ基、エトキシ基、又はプロピルオキシ基であり、 Z^2 が $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-O-CH$

50

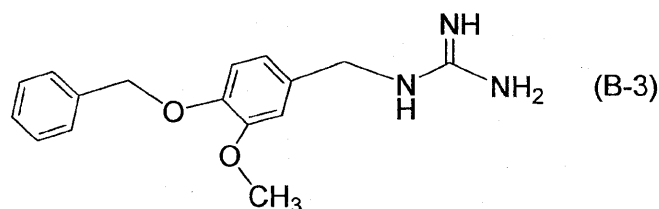
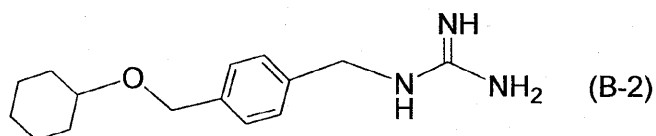
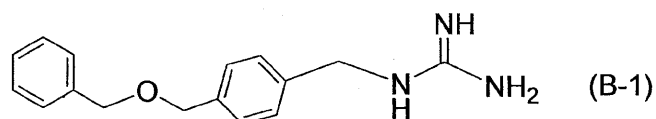
$2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、又は $-CH_2-S-CH_2-$ であり、 R^5 が置換基を有していないシクロヘキシル基、置換基を有していないフェニル基、又はハロゲン原子、トリフルオロメチル基、及びメチル基からなる群より選択される置換基を1若しくは2個有しているフェニル基である化合物がより好ましい。特に、化合物(1-1-3)としては、 p_2 が1であり、 n_{15} が0又は1であり、 R^{15} が、メチル基又はメトキシ基であり、 Z^2 が $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、又は $-CH_2-O-CH_2-$ であり、 R^5 が置換基を有していないシクロヘキシル基又は置換基を有していないフェニル基である化合物が好ましい。

【0062】

化合物(1-1-4)としては、例えば、 $N-(\{4-[(\text{ベンジルオキシ})\text{メチル}]$ フェニル $\})$ メチル)グアニジン臭化水素酸塩 (PubChem CID:51131487) (以下、化合物(B-1))、 $N-(\{3-[(\text{シクロヘキシルオキシ})\text{メチル}]$ フェニル $\})$ メチル)グアニジンヨウ化水素 (PubChem CID:53598567) (以下、化合物(B-2))、及び $N-\{[4-(\text{ベンジルオキシ})-3-\text{メトキシフェニル}]$ メチル $\}$ グアニジンヨウ化水素 (PubChem CID:16261695) (以下、化合物(B-3))等が挙げられる。

【0063】

【化12】

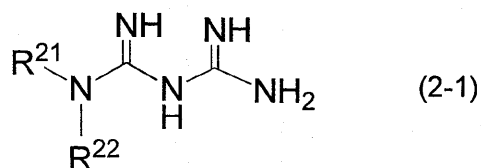


【0064】

化合物(2)としては、例えば、下記一般式(2-1)で表される化合物(化合物(2-1))が挙げられる。

【0065】

【化13】



【0066】

一般式(2-1)中、 R^{21} 及び R^{22} は、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有していてもよい炭素数1~6の脂肪族炭化水素基を表す。当該脂肪族炭化水素基として

は、前記の R⁴ として取り得る基と同様のものが挙げられる。

【0067】

化合物(2-1)としては、メトホルミン、ブホルミン(Buformin)、フェンホルミン(Phenformin)等が挙げられる。

【0068】

PPAR のリガンド結合ポケットの結晶構造解析の結果は公開済である(非特許文献7又は8)。このため、化合物(1)又は化合物(2)が、PPAR のリガンド結合ポケットの内部に嵌まり込むことができる大きさや形状であるかどうかは、PPAR のリガンド結合ポケットの構造データを利用することにより、判別することができる。例えば、hPPAR のリガンド結合ポケットの形状は、分子グラフィックスソフトウェア PyMOL (<https://www.pymol.org>) に、後記実施例5の表1~63のデータを組み込んで描画される3次元構造体の形状である。つまり、グアニジノ基とピグアニジノ基の少なくとも一方を備え、かつ当該3次元構造体に内包可能な形状の化合物は、本発明に係る PPAR 活性化剤の有効成分に含まれる。

10

【0069】

本発明に係る PPAR 活性化剤を、PPAR を発現している細胞内に導入することにより、当該細胞内の PPAR の転写活性を活性化させることができる。本発明に係る PPAR 活性化剤で処理する細胞は、生体内に存在する細胞であってもよく、培養容器内で培養される細胞であってもよい。処理対象の細胞が培養容器内で培養されている細胞の場合には、当該細胞を PPAR 活性化剤を含む培地中で培養することによって、エンドサイトーシスを利用して当該 PPAR 活性化剤を細胞内に取り込ませることができる。その他、リポフェクション法、リン酸カルシウム沈殿法、酢酸リチウム法、エレクトロポレーション法等の公知の導入方法で PPAR 活性化剤を細胞内に導入させてもよい。

20

【0070】

PPAR 活性化剤により処理する細胞が動物の生体内の細胞の場合、PPAR 活性化剤を動物に投与する投与経路は、特に限定されるものではない。例えば、本発明に係る PPAR 活性化剤の投与経路としては、経口投与、経静脈投与、腹腔内投与、注腸投与等が挙げられる。

【0071】

本発明に係る PPAR 活性化剤が投与される動物は、特に限定されるものではなく、ヒトであってもよく、ヒト以外の動物であってもよい。非ヒト動物としては、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、サル、イヌ、ネコ、ウサギ、マウス、ラット、ハムスター、モルモット等の家畜や実験動物が好ましい。

30

【0072】

本発明に係る PPAR 活性化剤は、通常の方法によって、散剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤、チュアブル剤、徐放剤などの経口用固形剤、溶液剤、シロップ剤などの経口用液剤、注射剤、注腸剤、スプレー剤、貼付剤、軟膏剤などに製剤化することができる。製剤化は、製剤上の必要に応じて、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、流動化剤、溶剤、溶解補助剤、緩衝剤、懸濁化剤、乳化剤、等張化剤、安定化剤、防腐剤、抗酸化剤、矯味矯臭剤、着色剤等を配合して常法により行うことができる。

40

【0073】

本発明に係る PPAR 活性化剤の投与量は、投与された細胞の PPAR の転写活性を投与前よりも強くさせるために十分な量であればよく、処理対象の動物の生物種、性別、年齢、体重、用法(投与経路、剤型、1日当たりの投与回数など)等を考慮して適宜決定される。例えば、成人(体重60kgとして)に対する有効成分の1日当たりの投与量は、PPAR 活性化剤の有効成分(グアニジン誘導体又はピグアニジン誘導体)として0.01mg~10gが好ましく、1mg~5mgがより好ましく、100mg~1gがさらに好ましい。このような投与量を1回又は数回に分けて投与することができる。

【0074】

本発明に係る PPAR 活性化剤は、PPAR の転写活性を活性化することによって

50

治療効果が期待できる各種疾患の治療又は予防のための医薬用組成物の有効成分として好適である。当該疾患としては、例えば、糖尿病、肥満等の各種の代謝異常疾患、心筋症等のERストレスにより生ずる疾患、肝繊維症等が挙げられる。

【0075】

本発明に係るPPAR活性化剤は、他のPPARアゴニストと同様に、運動耐性改善剤の有効成分として有用である。PPAR活性化による運動耐性改善とは、運動耐性を改善し、運動した際の疲労を抑制するとともに、可能な運動量を増大し、また、一定の運動量がもたらす効果を増大させることを意味する。運動耐性改善剤を服薬することにより、服薬しない状態よりも、同等の負荷の運動をより長時間行うことができ、またその運動による効果が高められるようになる。その結果、肥満、糖尿病などの生活習慣病が改善すると期待される。加えて、運動効果を高めることは、健康増進にもつながることが期待できる。本発明に係るPPAR活性化剤を含む運動耐性改善剤は、AMPKをも含有するか、AMPKを併用することが好ましい。

10

【0076】

PPAR活性が向上すると、ミトコンドリア活性も向上する。このため、本発明に係るPPAR活性化剤は、ミトコンドリア活性が向上することによって治療効果が期待できる各種疾患の治療又は予防のための医薬用組成物の有効成分として好ましい。例えば、ミトコンドリア活性が向上すると、免疫細胞も活性化されることから、本発明に係るPPAR活性化剤は、免疫賦活化剤として有効であり、免疫療法のための医薬用組成物の有効成分とすることができる。また、本発明に係るPPAR活性化剤は、メトホルミン（非特許文献11）と同様に、免疫チェックポイント阻害剤のようながん免疫治療薬との併用にも有効である。

20

【実施例】

【0077】

次に、実施例等により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの例によって限定されるものではない。

【0078】

【実施例1】

メトホルミンを固定したFG beads（登録商標）を用いたアフィニティ精製法により、メトホルミンの生体内での標的分子を探索した。メトホルミンの標的の探索には、ヒト肝臓癌由来細胞株HepG2細胞の細胞抽出液を用いた。

30

【0079】

<Met-ビーズの作製>

メトホルミンを固定化したFG beads（以下、「Met-ビーズ」と称する。）を作製した。固定化の方法は、COOH-FGビーズの製造元から供与されたプロトコールに従った。具体的には、まず、N,N'-ジメチルホルムアミドで平衡化したCOOH-FGビーズ（多摩川精機製社製）のリンカー末端のカルボン酸とN-ヒドロキシスクシンイミド（NHS）とを脱水縮合させることでNHS体を得た。次いで、得られたNHS体にメトホルミンを添加し、メトホルミンのNH₂基とNHSエステルとを反応させてCOOH-FGビーズのCOOH基とメトホルミンのNH₂基とをアミド結合させて固定化した。COOH-FGビーズへのメトホルミンの固定化反応の模式図を図3に示す。COOH-FGビーズのうち、メトホルミンに未結合のCOOH基は、アミノエタノールによりマスキングした。マスキング後のMet-ビーズは、洗浄した後に50容量%メタノール水に懸濁して、以降の実験に用いた。

40

【0080】

また、対照として、COOH-FGビーズをアミノエタノールによりマスキングし、洗浄した後に50容量%メタノール水に懸濁したものを、メトホルミン未固定のビーズ（以下、「NC-ビーズ」と称する。）として、以降の実験に用いた。

【0081】

<Met-ビーズを用いたアフィニティ精製>

50

作製したMet-ビーズを、KClバッファー(100mM KCl、0.126g/mL グリセロール、20mM HEPES (pH7.9)、1mM MgCl₂、200μM CaCl₂、0.2mM EDTA、0.1% NP-40)に懸濁した後、磁気分離を行って上清を廃棄した。次いで、このMet-ビーズに、200μLのKClバッファーを加えて超音波分散装置でビーズを分散させた後に磁気分離により上清を廃棄するという洗浄処理を3回繰り返した。

【0082】

ヒト肝臓癌由来細胞株HepG2細胞の細胞抽出液を、タンパク質濃度が3mg/mLになるように前記KClバッファーで希釈し、得られた希釈液を遠心分離(5krpm/4/30分間)して上清を分取することで不溶性画分を除去した。この上清400μLに、洗浄後のMet-ビーズを加えて分散させ、4のローテーターで4時間転倒攪拌して反応させた。反応後、磁気分離して上清を廃棄し、回収したMet-ビーズに対して、200μLのKClバッファーを加えて超音波分散装置でビーズを分散させた後に磁気分離により上清を廃棄するという洗浄処理を4回繰り返した。洗浄後のMet-ビーズに、2Dサンプルバッファー(60mM Tris-HCl (pH8.8)、7M Urea、2M Thiourea、1% CHAPS、1% Triton X-100、1x protease inhibitor、10mM DTT、1xBPB)を40μL加えて攪拌し、室温で10分間静置した。その後さらに、4μLのアクリルアミド水溶液(71mg/mL)を加えて懸濁し、室温で10分間静置した後、磁気分離して上清を回収した。回収した上清を、アガーゲル(PI: pH3-10, e-PAGE, ATTO社製)を用いて二次元電気泳動し、泳動後のゲルを銀染色して、Met-ビーズから溶出されたタンパク質を検出した。メトホルミン未固定のNC-ビーズについても同様の実験を行い、銀染色後のゲルを比較して、Met-ビーズ特異的にみられるスポットを目視により確認した。Met-ビーズから溶出された上清(右図)とNC-ビーズから溶出された上清(左図)の二次元電気泳動後のゲルの銀染色像を図4に示す。

【0083】

Met-ビーズから溶出された上清の銀染色像には、NC-ビーズから溶出された上清の銀染色像にはみられない特異的な2個のスポット(図4中、矢頭で示したスポット)が観察された。この2個のスポットのゲルをそれぞれ切り出して回収し、TOF-MS(飛行時間型質量分析計)により解析した。その結果、どちらのスポットのタンパク質も、PPAR (Peroxisome proliferator activated receptor) であると同定された。図5に、hPPARのアミノ酸配列(配列番号1)と、TOF-MSにより同定されたペプチドのアミノ酸配列を示す。図5中、下線が引かれた領域が、TOF-MSにより同定されたペプチドである。TOF-MSにより同定されたペプチドは、hPPARの全長の26%をカバーしていた。

【0084】

<メトホルミンとPPARの免疫沈降法による結合実験>

PPARとメトホルミンの結合を共免疫沈降法により確認した。ヒト胎児腎臓由来細胞株HEK293細胞にMycタグ付きhPPAR (Myc-hPPAR)を強発現させたPPAR強発現細胞の細胞抽出液から抗Myc抗体(sc-40、SantaCruz社製)を用いた免疫沈降により精製したMyc-hPPARと、マウスの肝臓抽出液に対して、Met-ビーズを用いた免疫沈降を行った。

【0085】

具体的には、まず、精製Myc-hPPAR及びマウスの肝臓抽出液に、それぞれMet-ビーズを添加して転倒攪拌した後、磁気分離によりMet-ビーズを回収した。回収されたMet-ビーズから溶出したタンパク質に対して、内在性のPPARを認識する抗PPAR抗体(sc-74517、SantaCruz社製)を用いてウェスタンブロッティングを行った。ウェスタンブロッティングの結果を図6に示す。この結果、Myc-hPPARとマウスの肝臓抽出液中の内在性PPARのいずれも、メトホルミンと結合することが確認された。

10

20

30

40

50

【0086】

<メトホルミンとPPAR との結合の検証>

PPAR は核内受容体スーパーファミリーの一つであり、他に、 というファミリーメンバーがある。Met - ビーズとHepG2細胞抽出液を用いてアフィニティ精製を行い、内在性のPPAR との結合を検証した。この結果、メトホルミンとPPAR との結合は確認できなかった。

【0087】

<メトホルミンとAMPKとの結合の検証>

メトホルミンは、AMPK (5' AMP activated protein kinase) を活性化することで、骨格筋での糖取り込みの亢進や肝臓での脂肪酸酸化を制御していることが知られている。そこで、Met - ビーズとHepG2細胞抽出液を用いてアフィニティ精製を行い、内在性のAMPKとメトホルミンとの結合を検証した。この結果、メトホルミンとAMPKとの結合は確認できなかった。

10

【0088】

<メトホルミンとPPAR の親和性の測定>

メトホルミンとPPAR の親和性を、分子間相互作用測定装置 (製品名: BLITZ (登録商標)、Pall ForteBio社製) を用いて測定した。メトホルミンを固定化したバイオセンサーと精製Myc - hPPAR を用いて、メトホルミンとMyc - hPPAR の分子間相互作用を計測した。分子間相互作用測定装置のバイオセンサーへのメトホルミンの固定化は、メトホルミンのNH₂基を介して行った。定に際しては、Myc - PPAR の濃度を6段階に希釈して、global fittingにより各濃度から算出された平均の分子間相互作用を算出した。バイオセンサーに固定化されたメトホルミンと段階希釈した精製Myc - hPPAR との結合解離曲線を図7に示す。図中、縦軸は、メトホルミンを固定化したセンサー先端からのMyc - hPPAR タンパク質の距離 (nm) であり、Myc - hPPAR タンパク質のセンサー先端への結合量の指標となる。この結果、結合速度定数 (k_a) は $3.40 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ S}^{-1}$ 解離速度定数 (k_d) は $1.03 \times 10^{-6} \text{ S}^{-1}$ 解離定数 (KD) $3.30 \times 10^{-10} \text{ M}$ と算出され、PPAR はメトホルミンへ強固に結合することが確認された。

20

【0089】

<PPAR におけるメトホルミンの結合部位の同定>

PPAR におけるメトホルミンの結合部位を決定するために、PPAR のN-termドメインを欠損させた変異体 (N-term: 1~70番目のアミノ酸領域を欠損させた変異体) と、LBDのα-ヘリックスを3個目までしか持たず、リガンド結合ポケットを完全に欠損させた変異体 (LBD: 237~441番目のアミノ酸領域を欠損させた変異体) を作製した。PPAR の全長及び各変異体の構造の模式図を図8に示す。

30

【0090】

Myc - hPPAR を強発現するPPAR 強発現細胞と同様にして、HEK293細胞を用いて、Mycタグ付きN-term (Myc - N-term) を強発現するN-term強発現細胞と、Mycタグ付きLBD (Myc - LBD) を強発現するLBD強発現細胞を製造した。これらの強発現細胞の細胞抽出液 (Lysate) に、それぞれMet - ビーズを反応させてアフィニティ精製し、回収されたMet - ビーズから溶出したタンパク質に対して、抗Myc抗体を用いてウェスタンブロッティングを行って免疫沈降量の定量を行った。定量結果を図9に示す。この結果、細胞抽出液中のMycタグ付きタンパク質の量を100%とした場合に、Met - ビーズに結合したMycタグ付きタンパク質の相対量 (相対免疫沈降量) (%) は、Myc - hPPAR は約58%、Myc - N-termは約34%、Myc - LBDは0% (ウェスタンブロッティングでバンドが確認できなかった) であった。これらの結果から、メトホルミンは、PPAR のLBDに結合することがわかった。

40

【0091】

[実施例2]

50

PPAR は、核内で核内受容体RXR (Retinoid X receptor) とヘテロダイマーを形成し、PPAR のリガンド存在下で転写活性化因子PGC1 (peroxisome proliferative activated receptor gamma coactivator 1) と結合し、正の転写調節因子として働く。そこで、ルシフェラーゼアッセイを行い、メトホルミンがPPAR の転写制御に与える影響について検証した。

【0092】

<PPREx2-tk-luciferaseを用いたルシフェラーゼアッセイ>
メトホルミンによるPPAR の転写活性化を調べるために、RXR 及びPGC1 と共に、ヒトPPAR を、ヒト胎児腎臓由来培養細胞株HEK293細胞に強発現させた。レポーターには、PPAR /RXR 複合体が結合するDNA配列 (PPAR-Response Element) を2つ持つチミジンキナーゼプロモーター (tk) /ルシフェラーゼ遺伝子レポータープラスミドを使用し、ルシフェラーゼアッセイを行った。PPAR 活性化のポジティブコントロールとして、PPAR のアゴニストであるGW501516 (GlaxoSmithKline社製) を使用した。等量のDMSOを添加した反応液 (コントロール) の発光量 (Relative Light Unit; RLU) に対する反応液の発光量の割合を、相対活性値とした。

10

【0093】

ルシフェラーゼアッセイの結果を図10Bに示す。PPAR 複合体 (hPPAR、PGC1、RXR) 存在下、メトホルミンは、PPRE (PPAR Response Element、PPAR 結合配列をもつPPAR応答配列) を介して転写を濃度依存的に活性化できた (図10A及びB)。また、この活性化能は、GW501516と同程度であった。これらの結果から、メトホルミンがhPPAR による転写を活性化することが確認された。

20

【0094】

<共免疫沈降法による、PPAR /PGC1 転写複合体形成の測定>

PPAR のアゴニストによる転写活性化は、アゴニストがPPAR のリガンド結合ポケットに結合し、転写共役因子であるPGC1 との転写複合体の形成を誘導することによって起きていることが知られている。そこで、メトホルミン又はGW501516で処理した細胞のPPAR /PGC1 転写複合体量を定量した。対照として、DMSO (ジメチルスルホキシド) 処理を行った。

30

【0095】

まず、HEK293細胞を用いて、Myc-hPPAR、RXR、及びPGC1を強発現する強発現細胞を製造した。この強発現細胞を、メトホルミン、GW501516、又はDMSOで処理した後、細胞抽出液を調製した。得られた細胞抽出液に対して抗Myc抗体を用いて免疫沈降を行い、得られた免疫沈降物に対して抗PGC1抗体 (ab54481、Abcam社製) を用いてウェスタンブロッティングを行い、PGC1の相対免疫沈降量 (免疫沈降物 (Iped) におけるMyc-hPPAR 量に対するPGC1量: [免疫沈降物中のPGC1量] / [免疫沈降物中のMyc-hPPAR量]) を測定した。結果を図11に示す。メトホルミン処理細胞及びGW501516処理細胞では、DMSO処理細胞と比較して、PGC1の免疫沈降量の増加が観察された。これにより、メトホルミンがPPAR のリガンド結合ポケットに結合し、PGC1 との転写複合体の形成を誘導することが示された。

40

【0096】

[実施例3]

筋分化におけるPPAR による転写活性化に対するメトホルミンの影響を調べた。

【0097】

<PPAR の標的遺伝子のqPCR解析>

マウス骨格筋由来筋芽細胞株C2C12細胞を低血清刺激して筋分化を誘導し、分化6日目に、100µMメトホルミン、1µM GW501516、又はDMSOで処理した。処理後の細胞について、PPAR の標的遺伝子の発現をqPCRにより解析した。

50

標的遺伝子は、*angptl4* 遺伝子、*pdk4* 遺伝子、*plin* 遺伝子、及び *ucp3* 遺伝子の 4 種を測定した。

【0098】

DMSO 処理細胞の発現量を 1 とした場合の相対発現量の測定結果を図 12 に示す。その結果、GW501516 処理の場合の標的遺伝子誘導効率には劣るものの、メトホルミンは、PPAR の標的遺伝子の発現を誘導することができた。

【0099】

< PPAR の PPRE へのリクルートに対するメトホルミンの影響の測定 >

メトホルミン処理により転写因子 PPAR が標的遺伝子のプロモーターにリクルートされるかを調べた。

まず、C2C12 細胞に FLAG タグ付きの PPAR (FLAG-PPAR) を恒常的に発現させた C2C12-PPAR 細胞を作製した。C2C12-PPAR 細胞を低血清刺激して筋分化を誘導し、分化 6 日目に、100 μ M メトホルミン、1 μ M GW501516、又は DMSO で処理した。処理後の細胞について、FLAG タグを認識する抗体を用いてクロマチン免疫沈降 (Conventional ChIP) を行った。

【0100】

クロマチン免疫沈降により得られた免疫沈降物中の *Angptl4* 遺伝子、*Pdk4* 遺伝子、*Plin2* 遺伝子、及び *Ucp3* 遺伝子の DNA 量 (インプットクロマチン量に対する各 IP で得られたクロマチン量の割合: %) の相対値 (IgG コントロールの前記 DNA 量を 1 とした) の測定結果を図 13 に示す。この結果、遺伝子発現で観察された結果と同様に、メトホルミン処理又は GW501516 処理により、*Angptl4* 遺伝子、*Pdk4* 遺伝子、*Plin2* 遺伝子、及び *Ucp3* 遺伝子のプロモーター上の PPRE (PPAR 応答領域) 近傍に PPAR がリクルートされることが示された。

【0101】

[実施例 4]

PPAR は脂質代謝関連遺伝子の発現を誘導し、特に骨格筋において脂肪酸の酸化を亢進することが知られている。PPAR アゴニストには、ミトコンドリア活性を上げる作用効果を有することが期待される。そこで、メトホルミンが代謝、特にミトコンドリア活性に及ぼす影響を調べた。具体的には、C2C12 細胞を用いて、細胞代謝測定装置 (Agilent 社製細胞外フラックスアナライザー) により細胞の酸素消費速度 (OCR: Oxygen Consumption Rate) を測定した。

【0102】

この代謝測定では、4 つの阻害剤を使用し、細胞内の代謝を強制的に変化させた (図 14)。まず、電子伝達系の Complex V を阻害する Oligomycin を添加した。Oligomycin により ATP 産生が阻害され、OCR は減少した。次に、脱共役剤 FCCP (Carbonyl cyanide *p*-trifluoromethoxyphenylhydrazone) を加えた。FCCP は、ミトコンドリア膜内の水素イオンを膜外に強制的に排出し、プロトン濃度勾配を解消する。ATP を産生するにはプロトン濃度勾配が必要なため、FCCP により勾配が強制的に解消されると、TCA サイクル及び電子伝達系が最大限まで活性化される。これにより、細胞の最大呼吸速度を測定することができる。脂肪酸酸化が亢進している細胞では、この時の OCR はより上昇することが知られている。最後に Rotenone と Antimycin を加えた。Rotenone は電子伝達系の Complex I を、Antimycin は Complex III をそれぞれ阻害する。これらの阻害剤添加により、電子伝達系は完全に停止し、細胞の OCR はほぼゼロになった。

【0103】

C2C12 細胞に対して、溶媒 (DMSO)、100 μ M メトホルミン、又は 10 μ M GW501516 を加えて 24 時間処理し、前記の順番で阻害剤を添加し、OCR を計測した。OCR の測定結果を図 14 に示す。その結果、阻害剤処理前のベースとなる OCR (pmol/min) は、メトホルミン処理と GW501516 処理のいずれにおいても変化がなかった。FCCP 添加後には、DMSO 処理細胞と比較して、メトホルミン処理細胞と GW501516 処理細胞では、OCR の上昇が観察された (図 14、矢印)

。このことは、メトホルミンもGW501516と同様にミトコンドリアの代謝活性（呼吸活性）を上昇させたことを示す。

【0104】

[実施例5]

GW501516を代表とする従来開発されてきた一連のPPARの合成アゴニスト（GW系薬剤）は、フェノキシ酢酸誘導体であり、カルボキシル基（COOH）に非極性炭化水素等の長鎖状の疎水性基が結合した化学構造を基本骨格としている。これに対して、メトホルミンは、ビグアニド（biguanide, ビグアナイド）系薬剤の一つであり、従来のGW系薬剤と化学構造上の類似性はなく、GW系薬剤とPPARのリガンド結合ポケットの特異的結合に必須であるカルボキシル基と長鎖状の疎水性基の両方とも持っていない。また、従来のGW系薬剤の物性は、酸性かつ非極性が特徴であるのに対して、メトホルミンは塩基性かつ水溶性である。加えて、従来のGW系薬剤の分子の大きさは、PPARのリガンド結合ポケットの大きさに対応しているが、メトホルミンは著しく小さい。例えば、代表的な合成アゴニストGW501516やGW2331の分子量は453.5と490.3であるが、メトホルミンは169.2であり、約3分の1である。このように、メトホルミンは従来のPPARを標的としたどの薬剤とも共通性がなく、どのようにPPARに結合するのかを、複合体構造既知の従来のアゴニストから予測することは不可能である。そこで、PPARのLBDとメトホルミンとの複合体の結晶を作製して、当該複合体の三次元構造をX線結晶解析で決定した。

【0105】

< PPARのLBDポリペプチドの生成 >

PPARのアミノ酸配列の第170番目のグルタミンから第441番目のチロシン（カルボキシル末端、C-末端）までのポリペプチド（PPAR-LBD）とメトホルミンの複合体の結晶構造解析を行った。

PPAR-LBDは、下記の通りにして調製した。まず、His×6タグ付きポリペプチドとして大腸菌に発現させた後、溶菌して不溶性画分を分取した。分取した不溶性画分を、可溶化溶液（20mM Tris-Cl（pH7.5）、2M尿素、2mM DTT、500mM NaCl、0.5% Tween20）で可溶化した後、遠心分離（25,000rpm、45分間）で上清を分取した。得られた上清は、透析して尿素とTween20を除去した後、Ni-アフィニティーカラム（Ni NTA Agarose、QIAGEN社製）を用いて精製した後、His×6タグをHRV3Cで切断した。切断後のポリペプチドを、アミコン（Amicon Ultra tube カットオフ分子量10,000、Merk Millipore社製）を用いて濃縮した後、展開溶液（20mM Tris-Cl（pH7.5）、500mM NaCl、0.5mM Tris（2-carboxyethyl）phosphate（TCEP））で平衡化したSuperdex 75pgゲル濾過カラム（GE Healthcare社製）で精製した。PPAR-LBDを含む分画は、アミコンで10mg/mLまで濃縮して結晶化の試料とした。精製試料は、質量分析（MALDI-TOF MS、Bruker Daltonics社製）でPPAR-LBDであることを確認して、液体窒素で瞬間凍結して-80の低温で保存した。

【0106】

< 結晶の調製 >

PPAR-LBDとメトホルミンとの複合体結晶は、ハンギングドロップ型の蒸気拡散平衡法で作製した。メトホルミン塩酸塩（LKT Laboratories社製）を蒸留精製水に溶かして100mMとしたメトホルミン水溶液を、精製したPPAR-LBD試料と混合して結晶化用試料溶液（PPAR-LBD濃度が0.3mM、PPAR-LBD:メトホルミン=1:10（モル比））を調製した。結晶化は、結晶化用試料溶液1μLとリザーバ溶液（40mM Bis-Tris-Propanediol（pH6.8）、10mM DTT、2.5% EDTA（1,2 Propanediol, 1mM ethylenediaminetetraacetic acid）、0.5% HBDG（detergent n Heptyl D thioglucoside）、200μM KCl、4% PEG8K）を混合して、リザーバ溶液に対して温度20で蒸気平衡し

て、4日程度で結晶を得た。

【0107】

得られたPPAR - LBDとメトホルミンとの複合体結晶の顕微鏡写真を図15(A)に示す。図中、スケールバーは100 μ mである。当該結晶は、単位格子定数が、aは49.34 ; bは57.88 ; cは59.16 ; β は98.07° ; γ は90.08° ; α は107.02°であり、三斜晶系空間群P1に属する。当該結晶は、30%グリセロールを抗凍結剤として液体窒素中で瞬間凍結した。

【0108】

<三次元構造座標の取得>

X線強度データは、大型放射光施設Spring-8のビームラインBL41XUで、温度100KでMX300HE検出器を用いて収集した。収集したX線強度データは、X線回折データ処理用ソフトウェア(DENZO/SCALEPACK、HKL2000プログラム)で各種補正等を施して構造解析用のX線強度データセット(分解能:2.00)とした。構造解析は、RCSB Protein Data Bank(Rutgers, UCSD)に登録されているPPAR - LBDの公開された構造(PDBコード5U3Q)を元にして、プログラム(PHASER)を用いて分子置換法によって初期位相を決定した。構造モデルの修正や再構築は、分子グラフィックスプログラム(COOT)を用いて行い、プログラム(PHENIX)により精密化した。これらのモデル修正と精密化を反復して行い、R-factor 18.4%、Free R-factor 21.4%の複合体の原子モデルを得るに至った。

【0109】

PPAR - LBDとフェンホルミン(phenformin)の複合体についても、メトホルミンと同様の実験を進めて、PPAR - LBDとメトホルミンとの複合体とほぼ同型の結晶(単位格子定数が、aは49.21 ; bは57.64 ; cは107.82 ; β は98.02° ; γ は90.03° ; α は107.08°であり、三斜晶系空間群P1に属する)を得た。得られた結晶の顕微鏡写真を図15(B)に示す。図中、スケールバーは100 μ mである。

さらに、メトホルミン複合体のPPAR - LBD構造を用いて構造解析を進めた。この結果、分解能2.29、R-factor 19.3%、Free R-factor 22.0%の複合体の原子モデルを得た。

【0110】

<PPAR - LBDとメトホルミンとの複合体結晶の三次元構造データ>

PPAR - LBDとメトホルミンとの複合体結晶の構造を図16に示す。結晶中には、構造がほぼ同じ2分子のPPAR - LBD(図中、Molecule AとMolecule B)が存在しており、メトホルミンはそれぞれのドメインの中にあるリガンド結合ポケットに結合している。それぞれのPPAR - LBDの分子表面には、結晶化に用いた界面活性剤HBDGが結合していた。

【0111】

複合体結晶中のPPAR - LBDの構造は、15本の α -ヘリックス(α helix) H1-H12、H2'、H2''、H3'と、3本の β -鎖(β strand) S1、S2、S3からなり、3本の β -鎖は一枚の反平行 β -シート(antiparallel sheet)を形成していた(図16)。分子の中心には、Y字型のリガンドが結合できる空洞(リガンド結合ポケット)があった。この全体構造は、これまで報告されているPPAR - LBDの基本構造と一致ほぼしていた(非特許文献7及び8)。また、PPARのLBDやPPARのLBDの構造とも類似していた。

【0112】

図17は、複合体結晶中のリガンド結合ポケット中のメトホルミン分子を示した図である。図中、破線は水素結合を示し、付されている数値は距離を示す。H3、H4、H11等は、リガンド結合ポケットを形成する α -ヘリックスを示す。このリガンド結合ポケットはY字型であり、3つのアームI、II、IIIと呼ばれるトンネル状の空洞があった

。メトホルミン分子は、 α -ヘリックスH3、H4、H11、及びH12から形成されるアームIに結合しており、メトホルミンのビグアニド骨格の2つのアミノ基が、それぞれの α -ヘリックスの残基、Thr253(α -ヘリックスH3)、His287(α -ヘリックスH4)、His413(α -ヘリックスH11)、及びTyr437(α -ヘリックスH12)と直接の水素結合を形成することで固定されていた。PPARの活性化に必須なAF-2断片(activation function 2 segment)と呼ばれるペプチド領域(Leu429~Med441)は、 α -ヘリックスH12を形成してリガンド結合ポケットに蓋をするようにLBDに結合していた。このことは、メトホルミンに結合したPPARのLBDは、活性型のコンホメーションをとっていることを意味している。この α -ヘリックスH12の形成は、上述のメトホルミンとの直接の相互作用で誘起されているため、メトホルミンがPPARのアゴニストであることによく対応している。

10

【0113】

上記の水素結合等の極性の相互作用に加えて、メトホルミンはアームIの先端部の狭い空間にはまり込むことによって、水素結合に加えて、全ての原子がPPAR-LBDの原子と接触しており、結合が安定化されていた。メトホルミンのビグアニド骨格は、Leu433、Phe246、Met417と、非極性の接触をしていた。メトホルミンの2つのメチル基は、Thr253、Phe291、Cys249、Ile327と、非極性の接触をしていた。メトホルミンは小分子であり、PPAR-LBDのリガンド結合ポケットを全て埋める大きさはない。メトホルミンの2つのメチル基の先端は、アームIIとアームIIIの空洞につながっているが、これらのアームは空のままであった。

20

【0114】

以上の相互作用の特性は、フェンホルミンとPPAR-LBDとの複合体の構造でも同様に観測された。図18は、メトホルミンとPPAR-LBDとの複合体結晶の構造と、フェンホルミンとPPAR-LBDとの複合体結晶の構造と、を重ね合わせた図である。図中、破線は水素結合を示し、付されている数値は距離を示す。H3、H4、H11、及びH12は、リガンド結合ポケットを形成する α -ヘリックスを示す。フェンホルミンのビグアニド骨格がメトホルミンのビグアニド骨格とよく重なっており、メトホルミンの4つの水素結合と同様の水素結合をフェンホルミンも形成していた。フェンホルミンのフェニル基は、疎水性のリガンド結合ポケットの奥の広い空間に突出しているが、PPARとの密な非極性接触はなかった。

30

【0115】

hPPARのリガンド結合ポケットの形状は、分子グラフィックスソフトウェアPyMOLに、表1~63のデータを組み込んで描画することができる。

【0116】

【表 1】

ATOM	1	N	VAL	A	172	-76.185	38.759	23.431	1.00	52.70	N
ATOM	2	CA	VAL	A	172	-77.335	39.035	22.492	1.00	50.01	C
ATOM	3	C	VAL	A	172	-78.505	39.589	23.289	1.00	50.21	C
ATOM	4	O	VAL	A	172	-79.014	40.651	22.934	1.00	46.42	O
ATOM	5	CB	VAL	A	172	-77.751	37.772	21.675	1.00	59.23	C
ATOM	6	CG1	VAL	A	172	-79.149	37.894	21.007	1.00	56.55	C
ATOM	7	CG2	VAL	A	172	-76.677	37.483	20.631	1.00	61.76	C
ATOM	8	N	ALA	A	173	-78.916	38.880	24.351	1.00	42.75	N
ATOM	9	CA	ALA	A	173	-80.048	39.296	25.221	1.00	44.81	C
ATOM	10	C	ALA	A	173	-80.006	40.762	25.699	1.00	49.28	C
ATOM	11	O	ALA	A	173	-81.047	41.447	25.653	1.00	43.42	O
ATOM	12	CB	ALA	A	173	-80.197	38.379	26.433	1.00	44.28	C
ATOM	13	N	ASP	A	174	-78.834	41.202	26.186	1.00	40.11	N
ATOM	14	CA	ASP	A	174	-78.687	42.529	26.733	1.00	42.61	C
ATOM	15	C	ASP	A	174	-78.667	43.604	25.625	1.00	31.66	C
ATOM	16	O	ASP	A	174	-79.182	44.676	25.837	1.00	32.54	O
ATOM	17	CB	ASP	A	174	-77.467	42.622	27.621	1.00	48.17	C
ATOM	18	CG	ASP	A	174	-77.573	41.709	28.833	1.00	51.88	C
ATOM	19	OD1	ASP	A	174	-78.571	41.792	29.570	1.00	58.12	O
ATOM	20	OD2	ASP	A	174	-76.667	40.885	29.031	1.00	54.26	O1-
ATOM	21	N	LEU	A	175	-78.102	43.295	24.479	1.00	29.50	N
ATOM	22	CA	LEU	A	175	-78.105	44.220	23.355	1.00	35.50	C
ATOM	23	C	LEU	A	175	-79.527	44.345	22.747	1.00	33.52	C
ATOM	24	O	LEU	A	175	-79.900	45.381	22.183	1.00	25.39	O
ATOM	25	CB	LEU	A	175	-77.110	43.795	22.290	1.00	35.60	C
ATOM	26	CG	LEU	A	175	-75.606	43.968	22.595	1.00	39.37	C
ATOM	27	CD1	LEU	A	175	-74.788	43.137	21.631	1.00	36.52	C
ATOM	28	CD2	LEU	A	175	-75.140	45.403	22.529	1.00	40.09	C
ATOM	29	N	LYS	A	176	-80.272	43.253	22.793	1.00	30.78	N
ATOM	30	CA	LYS	A	176	-81.667	43.264	22.342	1.00	30.46	C
ATOM	31	C	LYS	A	176	-82.485	44.083	23.317	1.00	24.09	C
ATOM	32	O	LYS	A	176	-83.309	44.931	22.903	1.00	28.28	O
ATOM	33	CB	LYS	A	176	-82.187	41.821	22.156	1.00	32.44	C
ATOM	34	CG	LYS	A	176	-83.358	41.701	21.224	1.00	46.17	C
ATOM	35	CD	LYS	A	176	-83.949	40.281	21.175	1.00	48.50	C

【 0 1 1 7 】

【表 2】

ATOM	36	CE	LYS	A	176	-85.386	40.271	21.683	1.00	53.08	C
ATOM	37	NZ	LYS	A	176	-85.892	38.878	21.847	1.00	55.95	N1+
ATOM	38	N	ALA	A	177	-82.295	43.889	24.604	1.00	20.61	N
ATOM	39	CA	ALA	A	177	-82.997	44.685	25.563	1.00	24.27	C
ATOM	40	C	ALA	A	177	-82.707	46.175	25.514	1.00	23.29	C
ATOM	41	O	ALA	A	177	-83.559	46.976	25.845	1.00	24.10	O
ATOM	42	CB	ALA	A	177	-82.779	44.202	27.003	1.00	26.55	C
ATOM	43	N	PHE	A	178	-81.454	46.530	25.294	1.00	28.53	N
ATOM	44	CA	PHE	A	178	-81.050	47.934	25.261	1.00	27.37	C
ATOM	45	C	PHE	A	178	-81.719	48.583	24.054	1.00	24.62	C
ATOM	46	O	PHE	A	178	-82.253	49.682	24.168	1.00	25.13	O
ATOM	47	CB	PHE	A	178	-79.509	48.020	25.140	1.00	27.11	C
ATOM	48	CG	PHE	A	178	-78.961	49.415	25.227	1.00	26.79	C
ATOM	49	CD1	PHE	A	178	-78.863	50.205	24.085	1.00	26.67	C
ATOM	50	CD2	PHE	A	178	-78.513	49.932	26.436	1.00	28.08	C
ATOM	51	CE1	PHE	A	178	-78.334	51.526	24.127	1.00	26.61	C
ATOM	52	CE2	PHE	A	178	-78.010	51.241	26.496	1.00	29.20	C
ATOM	53	CZ	PHE	A	178	-77.887	52.025	25.339	1.00	27.65	C
ATOM	54	N	SER	A	179	-81.587	47.940	22.897	1.00	24.32	N
ATOM	55	CA	SER	A	179	-82.240	48.400	21.691	1.00	25.78	C
ATOM	56	C	SER	A	179	-83.748	48.636	21.790	1.00	26.17	C
ATOM	57	O	SER	A	179	-84.258	49.609	21.227	1.00	28.31	O
ATOM	58	CB	SER	A	179	-82.027	47.458	20.554	1.00	25.46	C
ATOM	59	OG	SER	A	179	-80.652	47.358	20.287	1.00	27.99	O
ATOM	60	N	LYS	A	180	-84.446	47.677	22.370	1.00	26.41	N
ATOM	61	CA	LYS	A	180	-85.881	47.773	22.647	1.00	26.93	C
ATOM	62	C	LYS	A	180	-86.184	48.894	23.598	1.00	26.62	C
ATOM	63	O	LYS	A	180	-87.176	49.597	23.425	1.00	22.77	O
ATOM	64	CB	LYS	A	180	-86.401	46.433	23.233	1.00	28.63	C
ATOM	65	CG	LYS	A	180	-87.914	46.349	23.412	1.00	31.99	C
ATOM	66	CD	LYS	A	180	-88.584	46.557	22.076	1.00	38.19	C
ATOM	67	CE	LYS	A	180	-88.228	45.451	21.094	1.00	40.17	C
ATOM	68	NZ	LYS	A	180	-88.587	44.089	21.621	1.00	45.48	N1+
ATOM	69	N	HIS	A	181	-85.324	49.108	24.606	1.00	23.61	N
ATOM	70	CA	HIS	A	181	-85.570	50.177	25.502	1.00	24.20	C

【 0 1 1 8 】

【表 3】

ATOM	71	C	HIS	A	181	-85.507	51.590	24.810	1.00	21.61	C
ATOM	72	O	HIS	A	181	-86.349	52.440	24.987	1.00	20.60	O
ATOM	73	CB	HIS	A	181	-84.564	50.083	26.652	1.00	27.72	C
ATOM	74	CG	HIS	A	181	-84.624	51.236	27.574	1.00	29.34	C
ATOM	75	CD2	HIS	A	181	-83.963	52.421	27.566	1.00	30.58	C
ATOM	76	ND1	HIS	A	181	-85.508	51.290	28.626	1.00	33.01	N
ATOM	77	CE1	HIS	A	181	-85.343	52.428	29.274	1.00	34.58	C
ATOM	78	NE2	HIS	A	181	-84.425	53.142	28.647	1.00	32.87	N
ATOM	79	N	ILE	A	182	-84.510	51.778	23.978	1.00	24.67	N
ATOM	80	CA	ILE	A	182	-84.369	52.999	23.222	1.00	26.38	C
ATOM	81	C	ILE	A	182	-85.564	53.147	22.227	1.00	22.03	C
ATOM	82	O	ILE	A	182	-86.101	54.243	22.039	1.00	23.94	O
ATOM	83	CB	ILE	A	182	-82.992	53.011	22.516	1.00	24.35	C
ATOM	84	CG1	ILE	A	182	-81.797	53.039	23.528	1.00	25.44	C
ATOM	85	CG2	ILE	A	182	-82.858	54.181	21.579	1.00	22.74	C
ATOM	86	CD1	ILE	A	182	-81.825	54.167	24.530	1.00	29.44	C
ATOM	87	N	TYR	A	183	-85.969	52.059	21.615	1.00	23.11	N
ATOM	88	CA	TYR	A	183	-87.124	52.120	20.632	1.00	25.83	C
ATOM	89	C	TYR	A	183	-88.388	52.482	21.376	1.00	25.20	C
ATOM	90	O	TYR	A	183	-89.053	53.417	20.978	1.00	24.99	O
ATOM	91	CB	TYR	A	183	-87.265	50.826	19.881	1.00	25.77	C
ATOM	92	CG	TYR	A	183	-88.375	50.749	18.873	1.00	27.56	C
ATOM	93	CD1	TYR	A	183	-88.736	51.833	18.117	1.00	25.51	C
ATOM	94	CD2	TYR	A	183	-89.016	49.548	18.656	1.00	29.78	C
ATOM	95	CE1	TYR	A	183	-89.729	51.750	17.163	1.00	29.45	C
ATOM	96	CE2	TYR	A	183	-90.031	49.433	17.712	1.00	33.07	C
ATOM	97	CZ	TYR	A	183	-90.388	50.545	16.966	1.00	32.67	C
ATOM	98	OH	TYR	A	183	-91.405	50.438	16.055	1.00	32.23	O
ATOM	99	N	ASN	A	184	-88.610	51.884	22.558	1.00	26.33	N
ATOM	100	CA	ASN	A	184	-89.697	52.319	23.413	1.00	25.07	C
ATOM	101	C	ASN	A	184	-89.716	53.770	23.731	1.00	27.45	C
ATOM	102	O	ASN	A	184	-90.805	54.394	23.663	1.00	26.57	O
ATOM	103	CB	ASN	A	184	-89.769	51.559	24.744	1.00	28.54	C
ATOM	104	CG	ASN	A	184	-90.248	50.151	24.562	1.00	33.01	C
ATOM	105	ND2	ASN	A	184	-89.860	49.296	25.498	1.00	35.70	N

【 0 1 1 9 】

【表 4】

ATOM	106	OD1	ASN	A	184	-90.869	49.798	23.531	1.00	32.82	O
ATOM	107	N	ALA	A	185	-88.559	54.309	24.134	1.00	25.16	N
ATOM	108	CA	ALA	A	185	-88.461	55.727	24.489	1.00	24.60	C
ATOM	109	C	ALA	A	185	-88.822	56.613	23.283	1.00	21.27	C
ATOM	110	O	ALA	A	185	-89.439	57.648	23.440	1.00	23.34	O
ATOM	111	CB	ALA	A	185	-87.071	56.086	24.982	1.00	27.11	C
ATOM	112	N	TYR	A	186	-88.327	56.237	22.112	1.00	22.27	N
ATOM	113	CA	TYR	A	186	-88.597	56.943	20.889	1.00	21.03	C
ATOM	114	C	TYR	A	186	-90.119	57.000	20.635	1.00	24.36	C
ATOM	115	O	TYR	A	186	-90.715	58.061	20.386	1.00	23.47	O
ATOM	116	CB	TYR	A	186	-87.867	56.270	19.779	1.00	21.85	C
ATOM	117	CG	TYR	A	186	-88.076	56.707	18.346	1.00	22.41	C
ATOM	118	CD1	TYR	A	186	-89.070	56.126	17.589	1.00	26.35	C
ATOM	119	CD2	TYR	A	186	-87.187	57.548	17.704	1.00	24.76	C
ATOM	120	CE1	TYR	A	186	-89.241	56.422	16.230	1.00	28.94	C
ATOM	121	CE2	TYR	A	186	-87.333	57.847	16.344	1.00	26.27	C
ATOM	122	CZ	TYR	A	186	-88.389	57.297	15.623	1.00	28.95	C
ATOM	123	OH	TYR	A	186	-88.556	57.498	14.260	1.00	28.54	O
ATOM	124	N	LEU	A	187	-90.745	55.859	20.734	1.00	25.86	N
ATOM	125	CA	LEU	A	187	-92.198	55.777	20.565	1.00	25.87	C
ATOM	126	C	LEU	A	187	-92.983	56.530	21.571	1.00	26.59	C
ATOM	127	O	LEU	A	187	-94.066	57.036	21.241	1.00	26.00	O
ATOM	128	CB	LEU	A	187	-92.689	54.326	20.516	1.00	24.38	C
ATOM	129	CG	LEU	A	187	-92.192	53.544	19.352	1.00	22.73	C
ATOM	130	CD1	LEU	A	187	-92.515	52.061	19.564	1.00	27.08	C
ATOM	131	CD2	LEU	A	187	-92.786	54.020	18.054	1.00	26.39	C
ATOM	132	N	LYS	A	188	-92.461	56.646	22.784	1.00	24.71	N
ATOM	133	CA	LYS	A	188	-93.120	57.426	23.769	1.00	30.26	C
ATOM	134	C	LYS	A	188	-92.996	58.925	23.536	1.00	31.07	C
ATOM	135	O	LYS	A	188	-93.787	59.690	24.091	1.00	33.85	O
ATOM	136	CB	LYS	A	188	-92.590	57.124	25.197	1.00	34.62	C
ATOM	137	CG	LYS	A	188	-93.579	56.325	26.004	1.00	38.65	C
ATOM	138	CD	LYS	A	188	-93.032	55.886	27.367	1.00	41.52	C
ATOM	139	CE	LYS	A	188	-93.446	54.445	27.638	1.00	45.53	C
ATOM	140	NZ	LYS	A	188	-92.983	54.006	28.975	1.00	49.87	N1+

【 0 1 2 0 】

【表 5】

ATOM	141	N	ASN	A	189	-91.974	59.378	22.809	1.00	26.38	N
ATOM	142	CA	ASN	A	189	-91.663	60.818	22.804	1.00	25.85	C
ATOM	143	C	ASN	A	189	-91.933	61.497	21.494	1.00	26.44	C
ATOM	144	O	ASN	A	189	-92.064	62.694	21.479	1.00	29.96	O
ATOM	145	CB	ASN	A	189	-90.206	61.007	23.244	1.00	26.95	C
ATOM	146	CG	ASN	A	189	-90.054	60.856	24.742	1.00	28.25	C
ATOM	147	ND2	ASN	A	189	-89.518	59.749	25.204	1.00	26.96	N
ATOM	148	OD1	ASN	A	189	-90.485	61.721	25.462	1.00	24.74	O
ATOM	149	N	PHE	A	190	-91.959	60.767	20.387	1.00	24.89	N
ATOM	150	CA	PHE	A	190	-92.113	61.397	19.069	1.00	28.46	C
ATOM	151	C	PHE	A	190	-93.489	61.145	18.488	1.00	33.62	C
ATOM	152	O	PHE	A	190	-93.987	60.031	18.564	1.00	36.21	O
ATOM	153	CB	PHE	A	190	-90.991	60.998	18.112	1.00	25.42	C
ATOM	154	CG	PHE	A	190	-89.666	61.313	18.676	1.00	27.59	C
ATOM	155	CD1	PHE	A	190	-89.340	62.651	18.939	1.00	28.25	C
ATOM	156	CD2	PHE	A	190	-88.786	60.308	19.065	1.00	24.59	C
ATOM	157	CE1	PHE	A	190	-88.137	63.003	19.541	1.00	28.57	C
ATOM	158	CE2	PHE	A	190	-87.559	60.662	19.656	1.00	28.38	C
ATOM	159	CZ	PHE	A	190	-87.258	62.004	19.916	1.00	28.52	C
ATOM	160	N	ASN	A	191	-94.100	62.197	17.939	1.00	35.72	N
ATOM	161	CA	ASN	A	191	-95.480	62.070	17.499	1.00	44.39	C
ATOM	162	C	ASN	A	191	-95.609	61.499	16.099	1.00	39.01	C
ATOM	163	O	ASN	A	191	-96.577	60.866	15.814	1.00	48.11	O
ATOM	164	CB	ASN	A	191	-96.261	63.378	17.626	1.00	54.13	C
ATOM	165	CG	ASN	A	191	-97.708	63.124	18.050	1.00	65.01	C
ATOM	166	ND2	ASN	A	191	-98.173	63.868	19.049	1.00	70.35	N
ATOM	167	OD1	ASN	A	191	-98.388	62.237	17.510	1.00	70.56	O
ATOM	168	N	MET	A	192	-94.640	61.677	15.242	1.00	33.14	N
ATOM	169	CA	MET	A	192	-94.737	61.141	13.882	1.00	35.43	C
ATOM	170	C	MET	A	192	-93.640	60.107	13.682	1.00	34.11	C
ATOM	171	O	MET	A	192	-92.504	60.438	13.788	1.00	38.98	O
ATOM	172	CB	MET	A	192	-94.523	62.310	12.939	1.00	35.95	C
ATOM	173	CG	MET	A	192	-94.571	61.990	11.451	1.00	39.68	C
ATOM	174	SD	MET	A	192	-96.067	61.093	11.033	1.00	43.83	S
ATOM	175	CE	MET	A	192	-97.212	62.454	11.103	1.00	42.08	C

【 0 1 2 1 】

【表 6】

ATOM	176	N	THR	A	193	-93.969	58.863	13.425	1.00	29.64	N
ATOM	177	CA	THR	A	193	-92.972	57.856	13.147	1.00	29.54	C
ATOM	178	C	THR	A	193	-92.826	57.686	11.660	1.00	32.16	C
ATOM	179	O	THR	A	193	-93.731	58.066	10.878	1.00	30.21	O
ATOM	180	CB	THR	A	193	-93.392	56.545	13.751	1.00	28.89	C
ATOM	181	CG2	THR	A	193	-93.542	56.732	15.265	1.00	29.71	C
ATOM	182	OG1	THR	A	193	-94.644	56.151	13.196	1.00	27.83	O
ATOM	183	N	LYS	A	194	-91.709	57.112	11.279	1.00	25.68	N
ATOM	184	CA	LYS	A	194	-91.463	56.815	9.919	1.00	29.45	C
ATOM	185	C	LYS	A	194	-92.523	55.844	9.368	1.00	33.65	C
ATOM	186	O	LYS	A	194	-92.911	55.942	8.200	1.00	29.84	O
ATOM	187	CB	LYS	A	194	-90.084	56.188	9.751	1.00	27.21	C
ATOM	188	CG	LYS	A	194	-89.759	56.048	8.311	1.00	25.95	C
ATOM	189	CD	LYS	A	194	-88.290	55.769	8.013	1.00	27.58	C
ATOM	190	CE	LYS	A	194	-88.063	55.739	6.522	1.00	25.56	C
ATOM	191	NZ	LYS	A	194	-86.718	55.308	6.129	1.00	26.53	N1+
ATOM	192	N	LYS	A	195	-92.939	54.905	10.206	1.00	31.19	N
ATOM	193	CA	LYS	A	195	-93.996	53.954	9.846	1.00	35.70	C
ATOM	194	C	LYS	A	195	-95.294	54.660	9.475	1.00	32.58	C
ATOM	195	O	LYS	A	195	-95.896	54.369	8.424	1.00	29.06	O
ATOM	196	CB	LYS	A	195	-94.258	52.976	10.998	1.00	36.70	C
ATOM	197	CG	LYS	A	195	-95.420	52.028	10.740	1.00	45.84	C
ATOM	198	CD	LYS	A	195	-95.641	51.070	11.901	1.00	48.59	C
ATOM	199	CE	LYS	A	195	-94.658	49.924	11.848	1.00	60.77	C
ATOM	200	NZ	LYS	A	195	-95.288	48.672	12.385	1.00	69.98	N1+
ATOM	201	N	LYS	A	196	-95.702	55.583	10.319	1.00	32.50	N
ATOM	202	CA	LYS	A	196	-96.904	56.377	10.038	1.00	34.50	C
ATOM	203	C	LYS	A	196	-96.677	57.229	8.772	1.00	34.61	C
ATOM	204	O	LYS	A	196	-97.494	57.165	7.864	1.00	30.35	O
ATOM	205	CB	LYS	A	196	-97.300	57.258	11.213	1.00	40.01	C
ATOM	206	CG	LYS	A	196	-98.443	58.194	10.860	1.00	48.30	C
ATOM	207	CD	LYS	A	196	-99.127	58.814	12.059	1.00	50.20	C
ATOM	208	CE	LYS	A	196	-100.177	57.888	12.664	1.00	56.16	C
ATOM	209	NZ	LYS	A	196	-101.237	58.717	13.308	1.00	61.35	N1+
ATOM	210	N	ALA	A	197	-95.570	57.985	8.702	1.00	25.18	N

【 0 1 2 2 】

【表 7】

ATOM	211	CA	ALA	A	197	-95.312	58.847	7.547	1.00	29.66	C
ATOM	212	C	ALA	A	197	-95.347	58.115	6.211	1.00	32.31	C
ATOM	213	O	ALA	A	197	-95.981	58.621	5.231	1.00	31.92	O
ATOM	214	CB	ALA	A	197	-94.009	59.581	7.710	1.00	32.70	C
ATOM	215	N	ARG	A	198	-94.713	56.941	6.154	1.00	31.55	N
ATOM	216	CA	ARG	A	198	-94.635	56.151	4.923	1.00	36.68	C
ATOM	217	C	ARG	A	198	-95.992	55.615	4.513	1.00	40.95	C
ATOM	218	O	ARG	A	198	-96.284	55.571	3.319	1.00	40.04	O
ATOM	219	CB	ARG	A	198	-93.666	54.982	5.017	1.00	40.12	C
ATOM	220	CG	ARG	A	198	-92.196	55.397	5.078	1.00	47.18	C
ATOM	221	CD	ARG	A	198	-91.670	56.059	3.783	1.00	57.47	C
ATOM	222	NE	ARG	A	198	-91.036	57.334	4.140	1.00	68.80	N
ATOM	223	CZ	ARG	A	198	-90.732	58.335	3.313	1.00	68.29	C
ATOM	224	NH1	ARG	A	198	-90.952	58.264	2.003	1.00	69.84	N1+
ATOM	225	NH2	ARG	A	198	-90.191	59.431	3.822	1.00	63.73	N
ATOM	226	N	SER	A	199	-96.818	55.216	5.479	1.00	37.94	N
ATOM	227	CA	SER	A	199	-98.134	54.718	5.132	1.00	42.22	C
ATOM	228	C	SER	A	199	-99.048	55.847	4.579	1.00	47.84	C
ATOM	229	O	SER	A	199	-99.856	55.607	3.652	1.00	49.67	O
ATOM	230	CB	SER	A	199	-98.778	54.057	6.319	1.00	41.34	C
ATOM	231	OG	SER	A	199	-99.263	55.088	7.142	1.00	53.26	O
ATOM	232	N	ILE	A	200	-98.916	57.059	5.133	1.00	42.42	N
ATOM	233	CA	ILE	A	200	-99.624	58.240	4.600	1.00	39.98	C
ATOM	234	C	ILE	A	200	-99.047	58.587	3.241	1.00	40.57	C
ATOM	235	O	ILE	A	200	-99.790	58.795	2.319	1.00	47.87	O
ATOM	236	CB	ILE	A	200	-99.476	59.454	5.506	1.00	34.95	C
ATOM	237	CG1	ILE	A	200	-100.161	59.193	6.831	1.00	37.25	C
ATOM	238	CG2	ILE	A	200	-100.062	60.720	4.862	1.00	36.32	C
ATOM	239	CD1	ILE	A	200	-99.742	60.182	7.903	1.00	37.05	C
ATOM	240	N	LEU	A	201	-97.727	58.636	3.114	1.00	38.24	N
ATOM	241	CA	LEU	A	201	-97.064	59.066	1.864	1.00	39.20	C
ATOM	242	C	LEU	A	201	-97.270	58.151	0.675	1.00	50.00	C
ATOM	243	O	LEU	A	201	-97.123	58.604	-0.464	1.00	55.84	O
ATOM	244	CB	LEU	A	201	-95.536	59.283	2.038	1.00	35.38	C
ATOM	245	CG	LEU	A	201	-95.097	60.600	2.704	1.00	37.94	C

【 0 1 2 3 】

【表 8】

ATOM	246	CD1	LEU	A	201	-93.635	60.616	3.159	1.00	36.58	C
ATOM	247	CD2	LEU	A	201	-95.377	61.804	1.797	1.00	40.74	C
ATOM	248	N	THR	A	202	-97.561	56.871	0.920	1.00	51.78	N
ATOM	249	CA	THR	A	202	-97.797	55.910	-0.149	1.00	54.02	C
ATOM	250	C	THR	A	202	-99.267	55.481	-0.295	1.00	55.85	C
ATOM	251	O	THR	A	202	-99.544	54.582	-1.066	1.00	51.84	O
ATOM	252	CB	THR	A	202	-96.931	54.650	0.040	1.00	50.12	C
ATOM	253	CG2	THR	A	202	-95.472	54.994	0.007	1.00	51.23	C
ATOM	254	OG1	THR	A	202	-97.278	54.018	1.281	1.00	47.02	O
ATOM	255	N	GLY	A	203	-100.190	56.085	0.454	1.00	59.43	N
ATOM	256	CA	GLY	A	203	-101.616	55.902	0.209	1.00	64.43	C
ATOM	257	C	GLY	A	203	-102.318	54.911	1.118	1.00	67.48	C
ATOM	258	O	GLY	A	203	-103.543	54.878	1.149	1.00	74.08	O
ATOM	259	N	LYS	A	204	-101.553	54.108	1.853	1.00	69.89	N
ATOM	260	CA	LYS	A	204	-102.098	53.112	2.773	1.00	66.42	C
ATOM	261	C	LYS	A	204	-102.657	53.794	4.027	1.00	74.34	C
ATOM	262	O	LYS	A	204	-103.770	53.498	4.466	1.00	84.31	O
ATOM	263	CB	LYS	A	204	-100.999	52.118	3.153	1.00	56.83	C
TER	264		LYS	A	204						
ATOM	265	N	ALA	A	209	-106.293	61.454	1.202	1.00	55.53	N
ATOM	266	CA	ALA	A	209	-105.038	62.090	0.830	1.00	54.52	C
ATOM	267	C	ALA	A	209	-104.730	63.270	1.774	1.00	54.60	C
ATOM	268	O	ALA	A	209	-105.668	63.879	2.320	1.00	53.35	O
ATOM	269	CB	ALA	A	209	-105.092	62.568	-0.604	1.00	51.75	C
ATOM	270	N	PRO	A	210	-103.421	63.601	1.978	1.00	48.56	N
ATOM	271	CA	PRO	A	210	-103.097	64.868	2.681	1.00	40.74	C
ATOM	272	C	PRO	A	210	-103.422	66.082	1.785	1.00	33.37	C
ATOM	273	O	PRO	A	210	-103.268	66.021	0.596	1.00	31.34	O
ATOM	274	CB	PRO	A	210	-101.566	64.760	2.915	1.00	40.59	C
ATOM	275	CG	PRO	A	210	-101.259	63.307	2.695	1.00	44.72	C
ATOM	276	CD	PRO	A	210	-102.175	62.925	1.560	1.00	44.48	C
ATOM	277	N	PHE	A	211	-103.832	67.175	2.376	1.00	32.36	N
ATOM	278	CA	PHE	A	211	-104.097	68.420	1.635	1.00	33.25	C
ATOM	279	C	PHE	A	211	-102.803	68.977	1.101	1.00	32.20	C
ATOM	280	O	PHE	A	211	-101.881	69.176	1.870	1.00	31.71	O

【 0 1 2 4 】

【表 9】

ATOM	281	CB	PHE	A	211	-104.716	69.440	2.595	1.00	32.28	C
ATOM	282	CG	PHE	A	211	-105.018	70.763	1.941	1.00	37.76	C
ATOM	283	CD1	PHE	A	211	-105.996	70.851	0.938	1.00	38.37	C
ATOM	284	CD2	PHE	A	211	-104.278	71.905	2.253	1.00	37.26	C
ATOM	285	CE1	PHE	A	211	-106.278	72.059	0.321	1.00	38.29	C
ATOM	286	CE2	PHE	A	211	-104.558	73.114	1.632	1.00	37.21	C
ATOM	287	CZ	PHE	A	211	-105.579	73.205	0.689	1.00	35.97	C
ATOM	288	N	VAL	A	212	-102.731	69.267	-0.195	1.00	33.46	N
ATOM	289	CA	VAL	A	212	-101.490	69.702	-0.822	1.00	32.40	C
ATOM	290	C	VAL	A	212	-101.333	71.250	-0.788	1.00	32.85	C
ATOM	291	O	VAL	A	212	-102.205	72.005	-1.239	1.00	31.47	O
ATOM	292	CB	VAL	A	212	-101.361	69.147	-2.267	1.00	34.62	C
ATOM	293	CG1	VAL	A	212	-100.081	69.657	-2.906	1.00	37.02	C
ATOM	294	CG2	VAL	A	212	-101.352	67.650	-2.280	1.00	37.32	C
ATOM	295	N	ILE	A	213	-100.206	71.703	-0.259	1.00	28.76	N
ATOM	296	CA	ILE	A	213	-99.851	73.094	-0.168	1.00	28.25	C
ATOM	297	C	ILE	A	213	-98.799	73.363	-1.237	1.00	30.12	C
ATOM	298	O	ILE	A	213	-97.661	72.906	-1.127	1.00	27.80	O
ATOM	299	CB	ILE	A	213	-99.293	73.430	1.210	1.00	27.64	C
ATOM	300	CG1	ILE	A	213	-100.384	73.300	2.253	1.00	31.93	C
ATOM	301	CG2	ILE	A	213	-98.777	74.851	1.290	1.00	28.09	C
ATOM	302	CD1	ILE	A	213	-99.769	73.030	3.628	1.00	35.50	C
ATOM	303	N	HIS	A	214	-99.177	74.128	-2.253	1.00	26.14	N
ATOM	304	CA	HIS	A	214	-98.297	74.401	-3.353	1.00	31.25	C
ATOM	305	C	HIS	A	214	-98.249	75.866	-3.781	1.00	30.04	C
ATOM	306	O	HIS	A	214	-97.569	76.202	-4.735	1.00	33.51	O
ATOM	307	CB	HIS	A	214	-98.630	73.466	-4.542	1.00	31.14	C
ATOM	308	CG	HIS	A	214	-100.037	73.559	-5.012	1.00	37.86	C
ATOM	309	CD2	HIS	A	214	-100.872	72.640	-5.533	1.00	42.12	C
ATOM	310	ND1	HIS	A	214	-100.742	74.738	-4.989	1.00	43.19	N
ATOM	311	CE1	HIS	A	214	-101.952	74.540	-5.447	1.00	38.08	C
ATOM	312	NE2	HIS	A	214	-102.073	73.267	-5.749	1.00	39.03	N
ATOM	313	N	ASP	A	215	-98.958	76.736	-3.081	1.00	29.01	N
ATOM	314	CA	ASP	A	215	-99.014	78.156	-3.387	1.00	29.06	C
ATOM	315	C	ASP	A	215	-99.573	78.935	-2.191	1.00	27.03	C

【 0 1 2 5 】

【表 1 0】

ATOM	316	O	ASP	A	215	-99.911	78.345	-1.164	1.00	25.52	O
ATOM	317	CB	ASP	A	215	-99.858	78.384	-4.653	1.00	31.06	C
ATOM	318	CG	ASP	A	215	-101.351	78.135	-4.444	1.00	36.19	C
ATOM	319	OD1	ASP	A	215	-101.803	77.450	-3.520	1.00	35.10	O
ATOM	320	OD2	ASP	A	215	-102.117	78.632	-5.291	1.00	44.50	O1-
ATOM	321	N	ILE	A	216	-99.598	80.243	-2.333	1.00	26.54	N
ATOM	322	CA	ILE	A	216	-100.082	81.140	-1.310	1.00	28.71	C
ATOM	323	C	ILE	A	216	-101.464	80.833	-0.850	1.00	29.59	C
ATOM	324	O	ILE	A	216	-101.742	80.776	0.352	1.00	27.49	O
ATOM	325	CB	ILE	A	216	-99.957	82.645	-1.714	1.00	33.33	C
ATOM	326	CG1	ILE	A	216	-100.482	83.559	-0.587	1.00	34.01	C
ATOM	327	CG2	ILE	A	216	-100.744	83.041	-2.984	1.00	35.34	C
ATOM	328	CD1	ILE	A	216	-99.969	84.996	-0.741	1.00	39.78	C
ATOM	329	N	GLU	A	217	-102.361	80.626	-1.796	1.00	28.92	N
ATOM	330	CA	GLU	A	217	-103.750	80.381	-1.456	1.00	31.25	C
ATOM	331	C	GLU	A	217	-103.926	79.093	-0.662	1.00	28.15	C
ATOM	332	O	GLU	A	217	-104.615	79.086	0.344	1.00	29.20	O
ATOM	333	CB	GLU	A	217	-104.599	80.367	-2.742	1.00	35.18	C
ATOM	334	CG	GLU	A	217	-106.058	80.016	-2.482	1.00	47.47	C
ATOM	335	CD	GLU	A	217	-106.948	80.155	-3.732	1.00	57.20	C
ATOM	336	OE1	GLU	A	217	-108.039	79.550	-3.715	1.00	70.21	O
ATOM	337	OE2	GLU	A	217	-106.581	80.878	-4.698	1.00	58.40	O1-
ATOM	338	N	THR	A	218	-103.329	77.998	-1.110	1.00	26.55	N
ATOM	339	CA	THR	A	218	-103.449	76.745	-0.398	1.00	25.93	C
ATOM	340	C	THR	A	218	-102.689	76.826	0.970	1.00	27.70	C
ATOM	341	O	THR	A	218	-103.139	76.271	1.945	1.00	26.11	O
ATOM	342	CB	THR	A	218	-102.958	75.536	-1.214	1.00	27.44	C
ATOM	343	CG2	THR	A	218	-103.834	75.360	-2.518	1.00	32.83	C
ATOM	344	OG1	THR	A	218	-101.567	75.667	-1.522	1.00	24.38	O
ATOM	345	N	LEU	A	219	-101.619	77.605	1.041	1.00	26.88	N
ATOM	346	CA	LEU	A	219	-100.909	77.798	2.329	1.00	28.99	C
ATOM	347	C	LEU	A	219	-101.810	78.453	3.366	1.00	28.45	C
ATOM	348	O	LEU	A	219	-101.833	78.029	4.526	1.00	27.21	O
ATOM	349	CB	LEU	A	219	-99.670	78.668	2.140	1.00	26.14	C
ATOM	350	CG	LEU	A	219	-98.844	79.045	3.403	1.00	27.90	C

【 0 1 2 6 】

【表 1 1】

ATOM	351	CD1	LEU	A	219	-98.059	77.854	3.974	1.00	28.82	C
ATOM	352	CD2	LEU	A	219	-97.849	80.127	3.039	1.00	25.88	C
ATOM	353	N	TRP	A	220	-102.483	79.544	2.969	1.00	26.01	N
ATOM	354	CA	TRP	A	220	-103.385	80.225	3.882	1.00	27.72	C
ATOM	355	C	TRP	A	220	-104.581	79.350	4.254	1.00	30.97	C
ATOM	356	O	TRP	A	220	-104.984	79.286	5.430	1.00	28.16	O
ATOM	357	CB	TRP	A	220	-103.865	81.591	3.332	1.00	27.25	C
ATOM	358	CG	TRP	A	220	-103.464	82.718	4.139	1.00	25.20	C
ATOM	359	CD1	TRP	A	220	-104.249	83.772	4.520	1.00	27.15	C
ATOM	360	CD2	TRP	A	220	-102.148	82.964	4.694	1.00	24.07	C
ATOM	361	CE2	TRP	A	220	-102.213	84.206	5.382	1.00	24.73	C
ATOM	362	CE3	TRP	A	220	-100.926	82.284	4.642	1.00	22.88	C
ATOM	363	NE1	TRP	A	220	-103.502	84.669	5.267	1.00	25.61	N
ATOM	364	CZ2	TRP	A	220	-101.095	84.772	6.039	1.00	24.36	C
ATOM	365	CZ3	TRP	A	220	-99.826	82.822	5.354	1.00	24.87	C
ATOM	366	CH2	TRP	A	220	-99.914	84.081	5.987	1.00	24.01	C
ATOM	367	N	GLN	A	221	-105.085	78.631	3.270	1.00	31.28	N
ATOM	368	CA	GLN	A	221	-106.223	77.726	3.469	1.00	35.33	C
ATOM	369	C	GLN	A	221	-105.943	76.582	4.450	1.00	32.72	C
ATOM	370	O	GLN	A	221	-106.837	76.150	5.182	1.00	32.09	O
ATOM	371	CB	GLN	A	221	-106.592	77.221	2.103	1.00	40.68	C
ATOM	372	CG	GLN	A	221	-107.866	76.499	1.946	1.00	49.08	C
ATOM	373	CD	GLN	A	221	-108.041	76.052	0.484	1.00	55.49	C
ATOM	374	NE2	GLN	A	221	-109.051	75.214	0.269	1.00	61.19	N
ATOM	375	OE1	GLN	A	221	-107.248	76.417	-0.431	1.00	47.72	O
ATOM	376	N	ALA	A	222	-104.705	76.096	4.478	1.00	31.67	N
ATOM	377	CA	ALA	A	222	-104.353	75.014	5.390	1.00	31.76	C
ATOM	378	C	ALA	A	222	-104.401	75.464	6.871	1.00	33.22	C
ATOM	379	O	ALA	A	222	-104.444	74.631	7.757	1.00	37.17	O
ATOM	380	CB	ALA	A	222	-102.984	74.459	5.058	1.00	32.29	C
ATOM	381	N	GLU	A	223	-104.385	76.765	7.164	1.00	30.55	N
ATOM	382	CA	GLU	A	223	-104.313	77.185	8.585	1.00	28.25	C
ATOM	383	C	GLU	A	223	-105.737	77.197	9.173	1.00	30.28	C
ATOM	384	O	GLU	A	223	-106.596	77.924	8.681	1.00	31.72	O
ATOM	385	CB	GLU	A	223	-103.704	78.582	8.679	1.00	32.89	C

【 0 1 2 7 】

【表 1 2】

ATOM	386	CG	GLU	A	223	-102.186	78.675	8.474	1.00	38.82	C
ATOM	387	CD	GLU	A	223	-101.356	77.917	9.542	1.00	39.25	C
ATOM	388	OE1	GLU	A	223	-101.881	77.591	10.664	1.00	42.27	O
ATOM	389	OE2	GLU	A	223	-100.161	77.644	9.244	1.00	41.46	O1-
ATOM	390	N	LYS	A	224	-105.975	76.438	10.227	1.00	30.44	N
ATOM	391	CA	LYS	A	224	-107.327	76.273	10.784	1.00	32.21	C
ATOM	392	C	LYS	A	224	-107.403	76.659	12.267	1.00	29.82	C
ATOM	393	O	LYS	A	224	-108.402	76.411	12.919	1.00	27.58	O
ATOM	394	CB	LYS	A	224	-107.753	74.831	10.579	1.00	43.59	C
ATOM	395	CG	LYS	A	224	-107.842	74.447	9.084	1.00	44.22	C
ATOM	396	CD	LYS	A	224	-108.768	73.274	8.865	1.00	54.69	C
ATOM	397	CE	LYS	A	224	-110.055	73.717	8.205	1.00	61.58	C
ATOM	398	NZ	LYS	A	224	-109.791	74.233	6.826	1.00	61.34	N1+
ATOM	399	N	GLY	A	225	-106.411	77.369	12.771	1.00	28.25	N
ATOM	400	CA	GLY	A	225	-106.477	77.807	14.165	1.00	30.48	C
ATOM	401	C	GLY	A	225	-107.680	78.702	14.401	1.00	28.06	C
ATOM	402	O	GLY	A	225	-108.175	79.389	13.500	1.00	25.43	O
ATOM	403	N	LEU	A	226	-108.183	78.678	15.633	1.00	30.00	N
ATOM	404	CA	LEU	A	226	-109.372	79.429	15.954	1.00	28.45	C
ATOM	405	C	LEU	A	226	-109.153	80.958	16.023	1.00	25.19	C
ATOM	406	O	LEU	A	226	-109.975	81.699	15.561	1.00	26.61	O
ATOM	407	CB	LEU	A	226	-110.037	78.883	17.220	1.00	31.57	C
ATOM	408	CG	LEU	A	226	-110.466	77.405	17.202	1.00	32.24	C
ATOM	409	CD1	LEU	A	226	-110.867	77.008	18.645	1.00	35.09	C
ATOM	410	CD2	LEU	A	226	-111.654	77.197	16.252	1.00	36.04	C
ATOM	411	N	VAL	A	227	-108.037	81.427	16.565	1.00	23.49	N
ATOM	412	CA	VAL	A	227	-107.781	82.837	16.586	1.00	25.44	C
ATOM	413	C	VAL	A	227	-107.507	83.303	15.105	1.00	25.27	C
ATOM	414	O	VAL	A	227	-107.988	84.344	14.646	1.00	26.27	O
ATOM	415	CB	VAL	A	227	-106.661	83.145	17.568	1.00	27.09	C
ATOM	416	CG1	VAL	A	227	-106.369	84.618	17.523	1.00	27.54	C
ATOM	417	CG2	VAL	A	227	-107.098	82.781	18.983	1.00	26.25	C
ATOM	418	N	TRP	A	228	-106.697	82.539	14.418	1.00	23.62	N
ATOM	419	CA	TRP	A	228	-106.385	82.794	13.014	1.00	26.38	C
ATOM	420	C	TRP	A	228	-107.653	83.023	12.212	1.00	23.20	C

【 0 1 2 8 】

【表 1 3】

ATOM	421	O	TRP A 228	-107.776	84.060	11.527	1.00	26.18	O
ATOM	422	CB	TRP A 228	-105.622	81.599	12.444	1.00	25.18	C
ATOM	423	CG	TRP A 228	-105.316	81.692	10.961	1.00	23.48	C
ATOM	424	CD1	TRP A 228	-106.172	81.470	9.929	1.00	25.70	C
ATOM	425	CD2	TRP A 228	-104.060	81.988	10.387	1.00	23.62	C
ATOM	426	CE2	TRP A 228	-104.224	81.941	8.974	1.00	25.23	C
ATOM	427	CE3	TRP A 228	-102.813	82.301	10.912	1.00	23.99	C
ATOM	428	NE1	TRP A 228	-105.534	81.654	8.730	1.00	24.36	N
ATOM	429	CZ2	TRP A 228	-103.179	82.164	8.096	1.00	25.75	C
ATOM	430	CZ3	TRP A 228	-101.766	82.511	10.041	1.00	27.72	C
ATOM	431	CH2	TRP A 228	-101.966	82.477	8.645	1.00	29.61	C
ATOM	432	N	LYS A 229	-108.610	82.111	12.348	1.00	28.40	N
ATOM	433	CA	LYS A 229	-109.904	82.239	11.613	1.00	27.35	C
ATOM	434	C	LYS A 229	-110.716	83.486	11.916	1.00	27.34	C
ATOM	435	O	LYS A 229	-111.341	84.042	11.021	1.00	24.15	O
ATOM	436	CB	LYS A 229	-110.739	80.955	11.719	1.00	34.49	C
ATOM	437	CG	LYS A 229	-110.199	79.862	10.814	1.00	42.23	C
ATOM	438	CD	LYS A 229	-110.501	80.213	9.335	1.00	50.98	C
ATOM	439	CE	LYS A 229	-109.668	79.455	8.298	1.00	51.88	C
ATOM	440	NZ	LYS A 229	-109.962	78.008	8.382	1.00	55.83	N1+
ATOM	441	N	GLN A 230	-110.646	83.988	13.163	1.00	22.13	N
ATOM	442	CA	GLN A 230	-111.308	85.169	13.499	1.00	23.23	C
ATOM	443	C	GLN A 230	-110.559	86.376	12.914	1.00	26.53	C
ATOM	444	O	GLN A 230	-111.172	87.342	12.530	1.00	28.96	O
ATOM	445	CB	GLN A 230	-111.530	85.244	15.041	1.00	28.25	C
ATOM	446	CG	GLN A 230	-112.576	86.265	15.474	1.00	31.72	C
ATOM	447	CD	GLN A 230	-112.625	86.472	17.007	1.00	33.18	C
ATOM	448	NE2	GLN A 230	-113.091	87.665	17.433	1.00	29.89	N
ATOM	449	OE1	GLN A 230	-112.288	85.555	17.776	1.00	31.36	O
ATOM	450	N	LEU A 231	-109.245	86.284	12.742	1.00	25.55	N
ATOM	451	CA	LEU A 231	-108.451	87.359	12.171	1.00	23.69	C
ATOM	452	C	LEU A 231	-108.307	87.445	10.627	1.00	28.39	C
ATOM	453	O	LEU A 231	-108.149	88.537	10.062	1.00	27.36	O
ATOM	454	CB	LEU A 231	-107.033	87.265	12.748	1.00	23.92	C
ATOM	455	CG	LEU A 231	-107.009	87.610	14.255	1.00	23.15	C

【 0 1 2 9 】

【表 1 4】

ATOM	456	CD1	LEU	A	231	-105.611	87.391	14.789	1.00	24.33	C
ATOM	457	CD2	LEU	A	231	-107.454	89.041	14.526	1.00	26.45	C
ATOM	458	N	VAL	A	232	-108.246	86.293	10.001	1.00	27.90	N
ATOM	459	CA	VAL	A	232	-107.851	86.215	8.615	1.00	31.48	C
ATOM	460	C	VAL	A	232	-108.803	87.040	7.747	1.00	33.91	C
ATOM	461	O	VAL	A	232	-110.005	86.973	7.957	1.00	30.37	O
ATOM	462	CB	VAL	A	232	-107.714	84.773	8.150	1.00	27.87	C
ATOM	463	CG1	VAL	A	232	-109.030	84.025	8.160	1.00	29.47	C
ATOM	464	CG2	VAL	A	232	-107.050	84.696	6.783	1.00	30.88	C
ATOM	465	N	ASN	A	233	-108.221	87.833	6.838	1.00	35.16	N
ATOM	466	CA	ASN	A	233	-108.945	88.690	5.860	1.00	37.19	C
ATOM	467	C	ASN	A	233	-108.160	88.790	4.536	1.00	36.25	C
ATOM	468	O	ASN	A	233	-107.350	89.715	4.316	1.00	42.41	O
ATOM	469	CB	ASN	A	233	-109.134	90.071	6.479	1.00	45.16	C
ATOM	470	CG	ASN	A	233	-109.772	91.051	5.526	1.00	51.93	C
ATOM	471	ND2	ASN	A	233	-109.249	92.287	5.479	1.00	56.58	N
ATOM	472	OD1	ASN	A	233	-110.706	90.693	4.819	1.00	50.78	O
ATOM	473	N	GLY	A	234	-108.364	87.818	3.668	1.00	33.18	N
ATOM	474	CA	GLY	A	234	-107.680	87.803	2.378	1.00	36.80	C
ATOM	475	C	GLY	A	234	-106.224	87.294	2.444	1.00	39.73	C
ATOM	476	O	GLY	A	234	-105.660	87.016	3.510	1.00	35.01	O
ATOM	477	N	LEU	A	235	-105.620	87.199	1.274	1.00	34.38	N
ATOM	478	CA	LEU	A	235	-104.260	86.704	1.114	1.00	30.03	C
ATOM	479	C	LEU	A	235	-103.306	87.700	1.654	1.00	31.66	C
ATOM	480	O	LEU	A	235	-103.575	88.894	1.638	1.00	33.19	O
ATOM	481	CB	LEU	A	235	-103.970	86.477	-0.365	1.00	33.48	C
ATOM	482	CG	LEU	A	235	-104.871	85.423	-0.998	1.00	36.37	C
ATOM	483	CD1	LEU	A	235	-104.533	85.326	-2.508	1.00	40.42	C
ATOM	484	CD2	LEU	A	235	-104.764	84.087	-0.280	1.00	36.84	C
ATOM	485	N	PRO	A	236	-102.191	87.243	2.194	1.00	28.44	N
ATOM	486	CA	PRO	A	236	-101.250	88.187	2.765	1.00	29.55	C
ATOM	487	C	PRO	A	236	-100.332	88.751	1.654	1.00	33.40	C
ATOM	488	O	PRO	A	236	-100.176	88.109	0.614	1.00	27.71	O
ATOM	489	CB	PRO	A	236	-100.406	87.271	3.642	1.00	29.57	C
ATOM	490	CG	PRO	A	236	-100.374	85.996	2.917	1.00	26.53	C

【 0 1 3 0 】

【表 1 5】

ATOM	491	CD	PRO	A	236	-101.769	85.853	2.402	1.00	31.12	C
ATOM	492	N	PRO	A	237	-99.623	89.839	1.947	1.00	37.59	N
ATOM	493	CA	PRO	A	237	-98.528	90.215	1.033	1.00	39.69	C
ATOM	494	C	PRO	A	237	-97.493	89.095	0.834	1.00	44.89	C
ATOM	495	O	PRO	A	237	-97.217	88.309	1.770	1.00	37.55	O
ATOM	496	CB	PRO	A	237	-97.898	91.457	1.709	1.00	42.96	C
ATOM	497	CG	PRO	A	237	-98.639	91.688	2.995	1.00	42.18	C
ATOM	498	CD	PRO	A	237	-99.841	90.810	3.042	1.00	38.98	C
ATOM	499	N	TYR	A	238	-96.930	89.015	-0.372	1.00	40.75	N
ATOM	500	CA	TYR	A	238	-95.859	88.071	-0.668	1.00	40.80	C
ATOM	501	C	TYR	A	238	-94.695	88.111	0.344	1.00	33.52	C
ATOM	502	O	TYR	A	238	-94.179	87.083	0.659	1.00	32.36	O
ATOM	503	CB	TYR	A	238	-95.272	88.274	-2.094	1.00	46.05	C
ATOM	504	CG	TYR	A	238	-94.080	87.365	-2.470	1.00	51.13	C
ATOM	505	CD1	TYR	A	238	-94.268	86.008	-2.812	1.00	55.84	C
ATOM	506	CD2	TYR	A	238	-92.749	87.880	-2.494	1.00	59.32	C
ATOM	507	CE1	TYR	A	238	-93.177	85.192	-3.137	1.00	56.49	C
ATOM	508	CE2	TYR	A	238	-91.638	87.077	-2.829	1.00	61.40	C
ATOM	509	CZ	TYR	A	238	-91.844	85.736	-3.153	1.00	65.15	C
ATOM	510	OH	TYR	A	238	-90.727	84.948	-3.480	1.00	63.19	O
ATOM	511	N	LYS	A	239	-94.263	89.284	0.764	1.00	31.44	N
ATOM	512	CA	LYS	A	239	-93.214	89.435	1.780	1.00	32.68	C
ATOM	513	C	LYS	A	239	-93.479	88.548	3.006	1.00	30.12	C
ATOM	514	O	LYS	A	239	-92.579	87.958	3.561	1.00	29.08	O
ATOM	515	CB	LYS	A	239	-93.170	90.916	2.113	1.00	41.84	C
ATOM	516	CG	LYS	A	239	-92.178	91.459	3.105	1.00	48.30	C
ATOM	517	CD	LYS	A	239	-92.088	92.986	2.936	1.00	51.72	C
ATOM	518	CE	LYS	A	239	-91.803	93.740	4.221	1.00	55.22	C
ATOM	519	NZ	LYS	A	239	-92.859	93.440	5.244	1.00	55.94	N1+
ATOM	520	N	GLU	A	240	-94.737	88.390	3.368	1.00	26.04	N
ATOM	521	CA	GLU	A	240	-95.117	87.664	4.570	1.00	27.60	C
ATOM	522	C	GLU	A	240	-94.995	86.168	4.421	1.00	29.20	C
ATOM	523	O	GLU	A	240	-94.785	85.484	5.420	1.00	23.45	O
ATOM	524	CB	GLU	A	240	-96.527	88.036	5.030	1.00	25.48	C
ATOM	525	CG	GLU	A	240	-97.052	87.235	6.239	1.00	27.90	C

【 0 1 3 1 】

【表 1 6】

ATOM	526	CD	GLU	A	240	-98.372	87.776	6.836	1.00	29.26	C
ATOM	527	OE1	GLU	A	240	-98.778	88.875	6.510	1.00	31.53	O
ATOM	528	OE2	GLU	A	240	-99.053	87.054	7.558	1.00	32.36	O1-
ATOM	529	N	ILE	A	241	-95.168	85.635	3.203	1.00	25.20	N
ATOM	530	CA	ILE	A	241	-95.136	84.194	3.027	1.00	29.06	C
ATOM	531	C	ILE	A	241	-93.857	83.564	3.538	1.00	24.96	C
ATOM	532	O	ILE	A	241	-93.894	82.530	4.174	1.00	24.40	O
ATOM	533	CB	ILE	A	241	-95.339	83.840	1.521	1.00	36.65	C
ATOM	534	CG1	ILE	A	241	-96.739	84.273	1.041	1.00	42.81	C
ATOM	535	CG2	ILE	A	241	-95.166	82.377	1.263	1.00	39.69	C
ATOM	536	CD1	ILE	A	241	-97.869	83.936	2.003	1.00	46.32	C
ATOM	537	N	SER	A	242	-92.717	84.147	3.205	1.00	26.29	N
ATOM	538	CA	SER	A	242	-91.438	83.579	3.592	1.00	26.86	C
ATOM	539	C	SER	A	242	-91.229	83.569	5.094	1.00	25.88	C
ATOM	540	O	SER	A	242	-90.669	82.611	5.663	1.00	23.72	O
ATOM	541	CB	SER	A	242	-90.279	84.346	2.952	1.00	29.75	C
ATOM	542	OG	SER	A	242	-90.254	84.036	1.578	1.00	34.97	O
ATOM	543	N	VAL	A	243	-91.635	84.653	5.725	1.00	22.47	N
ATOM	544	CA	VAL	A	243	-91.489	84.745	7.171	1.00	24.78	C
ATOM	545	C	VAL	A	243	-92.425	83.761	7.834	1.00	24.92	C
ATOM	546	O	VAL	A	243	-92.061	83.141	8.857	1.00	24.19	O
ATOM	547	CB	VAL	A	243	-91.808	86.144	7.696	1.00	26.22	C
ATOM	548	CG1	VAL	A	243	-91.725	86.160	9.205	1.00	28.40	C
ATOM	549	CG2	VAL	A	243	-90.894	87.156	7.038	1.00	29.51	C
ATOM	550	N	HIS	A	244	-93.624	83.616	7.264	1.00	21.78	N
ATOM	551	CA	HIS	A	244	-94.631	82.676	7.764	1.00	21.33	C
ATOM	552	C	HIS	A	244	-94.086	81.259	7.755	1.00	21.60	C
ATOM	553	O	HIS	A	244	-94.242	80.500	8.726	1.00	21.80	O
ATOM	554	CB	HIS	A	244	-95.921	82.745	6.911	1.00	20.84	C
ATOM	555	CG	HIS	A	244	-96.969	81.778	7.330	1.00	21.23	C
ATOM	556	CD2	HIS	A	244	-97.973	81.896	8.242	1.00	22.30	C
ATOM	557	ND1	HIS	A	244	-97.051	80.489	6.838	1.00	26.16	N
ATOM	558	CE1	HIS	A	244	-98.068	79.863	7.420	1.00	25.54	C
ATOM	559	NE2	HIS	A	244	-98.623	80.681	8.289	1.00	24.70	N
ATOM	560	N	VAL	A	245	-93.458	80.861	6.653	1.00	21.27	N

【 0 1 3 2 】

【表 17】

ATOM	561	CA	VAL	A	245	-92.901	79.506	6.559	1.00	20.74	C
ATOM	562	C	VAL	A	245	-91.775	79.348	7.527	1.00	19.82	C
ATOM	563	O	VAL	A	245	-91.657	78.299	8.178	1.00	21.82	O
ATOM	564	CB	VAL	A	245	-92.439	79.172	5.125	1.00	23.52	C
ATOM	565	CG1	VAL	A	245	-91.772	77.835	5.109	1.00	24.69	C
ATOM	566	CG2	VAL	A	245	-93.621	79.122	4.191	1.00	25.48	C
ATOM	567	N	PHE	A	246	-90.983	80.396	7.685	1.00	20.67	N
ATOM	568	CA	PHE	A	246	-89.858	80.378	8.608	1.00	22.33	C
ATOM	569	C	PHE	A	246	-90.310	80.194	10.049	1.00	23.48	C
ATOM	570	O	PHE	A	246	-89.739	79.380	10.839	1.00	20.99	O
ATOM	571	CB	PHE	A	246	-89.054	81.701	8.524	1.00	23.13	C
ATOM	572	CG	PHE	A	246	-87.771	81.715	9.327	1.00	24.64	C
ATOM	573	CD1	PHE	A	246	-86.838	80.682	9.214	1.00	25.20	C
ATOM	574	CD2	PHE	A	246	-87.454	82.790	10.135	1.00	27.56	C
ATOM	575	CE1	PHE	A	246	-85.631	80.750	9.914	1.00	29.06	C
ATOM	576	CE2	PHE	A	246	-86.251	82.847	10.841	1.00	28.22	C
ATOM	577	CZ	PHE	A	246	-85.356	81.823	10.764	1.00	26.60	C
ATOM	578	N	TYR	A	247	-91.366	80.907	10.360	1.00	23.58	N
ATOM	579	CA	TYR	A	247	-92.075	80.744	11.687	1.00	23.11	C
ATOM	580	C	TYR	A	247	-92.576	79.331	11.937	1.00	23.49	C
ATOM	581	O	TYR	A	247	-92.460	78.803	13.086	1.00	20.33	O
ATOM	582	CB	TYR	A	247	-93.236	81.739	11.835	1.00	23.83	C
ATOM	583	CG	TYR	A	247	-94.094	81.552	13.083	1.00	24.06	C
ATOM	584	CD1	TYR	A	247	-93.611	81.908	14.330	1.00	25.10	C
ATOM	585	CD2	TYR	A	247	-95.364	80.997	12.994	1.00	29.89	C
ATOM	586	CE1	TYR	A	247	-94.383	81.692	15.473	1.00	24.45	C
ATOM	587	CE2	TYR	A	247	-96.141	80.783	14.135	1.00	28.98	C
ATOM	588	CZ	TYR	A	247	-95.622	81.159	15.354	1.00	27.55	C
ATOM	589	OH	TYR	A	247	-96.383	81.002	16.474	1.00	30.95	O
ATOM	590	N	ARG	A	248	-93.197	78.743	10.927	1.00	20.10	N
ATOM	591	CA	ARG	A	248	-93.674	77.348	11.074	1.00	23.57	C
ATOM	592	C	ARG	A	248	-92.524	76.328	11.238	1.00	23.70	C
ATOM	593	O	ARG	A	248	-92.692	75.403	12.038	1.00	24.41	O
ATOM	594	CB	ARG	A	248	-94.537	76.897	9.907	1.00	26.30	C
ATOM	595	CG	ARG	A	248	-95.919	77.522	9.857	1.00	32.93	C

【 0 1 3 3 】

【表 18】

ATOM	596	CD	ARG	A	248	-97.095	76.574	10.166	1.00	47.80	C
ATOM	597	NE	ARG	A	248	-98.235	77.430	10.576	1.00	53.35	N
ATOM	598	CZ	ARG	A	248	-98.489	77.878	11.821	1.00	58.22	C
ATOM	599	NH1	ARG	A	248	-97.759	77.472	12.881	1.00	59.96	N1+
ATOM	600	NH2	ARG	A	248	-99.518	78.731	12.021	1.00	52.67	N
ATOM	601	N	CYS	A	249	-91.401	76.508	10.502	1.00	21.92	N
ATOM	602	CA	CYS	A	249	-90.154	75.797	10.809	1.00	24.49	C
ATOM	603	C	CYS	A	249	-89.676	75.856	12.274	1.00	23.26	C
ATOM	604	O	CYS	A	249	-89.389	74.818	12.898	1.00	19.87	O
ATOM	605	CB	CYS	A	249	-89.027	76.301	9.913	1.00	24.21	C
ATOM	606	SG	CYS	A	249	-89.353	75.925	8.148	1.00	31.53	S
ATOM	607	N	GLN	A	250	-89.604	77.056	12.799	1.00	21.07	N
ATOM	608	CA	GLN	A	250	-89.245	77.255	14.213	1.00	24.78	C
ATOM	609	C	GLN	A	250	-90.230	76.542	15.167	1.00	25.50	C
ATOM	610	O	GLN	A	250	-89.794	75.912	16.104	1.00	24.08	O
ATOM	611	CB	GLN	A	250	-89.205	78.726	14.544	1.00	24.55	C
ATOM	612	CG	GLN	A	250	-88.047	79.484	13.934	1.00	26.53	C
ATOM	613	CD	GLN	A	250	-87.925	80.855	14.528	1.00	28.68	C
ATOM	614	NE2	GLN	A	250	-87.750	81.844	13.684	1.00	28.49	N
ATOM	615	OE1	GLN	A	250	-87.953	81.016	15.767	1.00	28.35	O
ATOM	616	N	CYS	A	251	-91.550	76.640	14.930	1.00	25.99	N
ATOM	617	CA	CYS	A	251	-92.559	75.993	15.833	1.00	26.11	C
ATOM	618	C	CYS	A	251	-92.270	74.482	15.874	1.00	25.63	C
ATOM	619	O	CYS	A	251	-92.275	73.888	16.923	1.00	25.19	O
ATOM	620	CB	CYS	A	251	-93.994	76.233	15.319	1.00	29.43	C
ATOM	621	SG	CYS	A	251	-94.481	77.978	15.469	1.00	34.43	S
ATOM	622	N	THR	A	252	-91.979	73.874	14.727	1.00	23.31	N
ATOM	623	CA	THR	A	252	-91.750	72.473	14.672	1.00	24.92	C
ATOM	624	C	THR	A	252	-90.428	72.029	15.308	1.00	25.51	C
ATOM	625	O	THR	A	252	-90.401	71.018	16.019	1.00	25.21	O
ATOM	626	CB	THR	A	252	-91.634	72.044	13.218	1.00	30.78	C
ATOM	627	CG2	THR	A	252	-91.499	70.507	13.083	1.00	28.82	C
ATOM	628	OG1	THR	A	252	-92.811	72.498	12.576	1.00	38.00	O
ATOM	629	N	THR	A	253	-89.347	72.774	15.060	1.00	23.95	N
ATOM	630	CA	THR	A	253	-88.046	72.441	15.656	1.00	24.48	C

【 0 1 3 4 】

【表 19】

ATOM	631	C	THR	A	253	-88.086	72.666	17.181	1.00	24.75	C
ATOM	632	O	THR	A	253	-87.534	71.853	17.940	1.00	24.55	O
ATOM	633	CB	THR	A	253	-86.820	73.151	14.980	1.00	28.62	C
ATOM	634	CG2	THR	A	253	-86.800	72.915	13.548	1.00	29.89	C
ATOM	635	OG1	THR	A	253	-86.870	74.547	15.222	1.00	29.20	O
ATOM	636	N	VAL	A	254	-88.755	73.723	17.645	1.00	22.78	N
ATOM	637	CA	VAL	A	254	-88.919	73.948	19.118	1.00	25.70	C
ATOM	638	C	VAL	A	254	-89.613	72.727	19.793	1.00	26.72	C
ATOM	639	O	VAL	A	254	-89.096	72.150	20.810	1.00	25.27	O
ATOM	640	CB	VAL	A	254	-89.708	75.250	19.376	1.00	27.37	C
ATOM	641	CG1	VAL	A	254	-90.315	75.319	20.805	1.00	29.63	C
ATOM	642	CG2	VAL	A	254	-88.820	76.431	19.047	1.00	25.01	C
ATOM	643	N	GLU	A	255	-90.723	72.281	19.204	1.00	29.93	N
ATOM	644	CA	GLU	A	255	-91.460	71.180	19.779	1.00	32.48	C
ATOM	645	C	GLU	A	255	-90.592	69.876	19.738	1.00	28.29	C
ATOM	646	O	GLU	A	255	-90.632	69.093	20.660	1.00	28.79	O
ATOM	647	CB	GLU	A	255	-92.817	70.959	19.078	1.00	38.57	C
ATOM	648	CG	GLU	A	255	-93.470	69.575	19.331	1.00	46.15	C
ATOM	649	CD	GLU	A	255	-93.851	69.184	20.795	1.00	54.90	C
ATOM	650	OE1	GLU	A	255	-93.224	69.606	21.829	1.00	52.64	O
ATOM	651	OE2	GLU	A	255	-94.822	68.375	20.922	1.00	62.08	O1-
ATOM	652	N	THR	A	256	-89.850	69.651	18.668	1.00	26.33	N
ATOM	653	CA	THR	A	256	-88.992	68.486	18.605	1.00	27.86	C
ATOM	654	C	THR	A	256	-87.810	68.521	19.540	1.00	25.69	C
ATOM	655	O	THR	A	256	-87.359	67.474	20.028	1.00	21.71	O
ATOM	656	CB	THR	A	256	-88.462	68.263	17.208	1.00	26.98	C
ATOM	657	CG2	THR	A	256	-87.836	66.890	17.081	1.00	26.68	C
ATOM	658	OG1	THR	A	256	-89.568	68.396	16.339	1.00	26.38	O
ATOM	659	N	VAL	A	257	-87.257	69.692	19.716	1.00	20.54	N
ATOM	660	CA	VAL	A	257	-86.212	69.861	20.718	1.00	22.72	C
ATOM	661	C	VAL	A	257	-86.696	69.451	22.107	1.00	24.68	C
ATOM	662	O	VAL	A	257	-85.966	68.767	22.866	1.00	22.82	O
ATOM	663	CB	VAL	A	257	-85.678	71.329	20.734	1.00	21.52	C
ATOM	664	CG1	VAL	A	257	-84.841	71.640	21.961	1.00	22.71	C
ATOM	665	CG2	VAL	A	257	-84.870	71.630	19.450	1.00	22.77	C

【 0 1 3 5 】

【表 2 0】

ATOM	666	N	ARG	A	258	-87.922	69.867	22.455	1.00	23.96	N
ATOM	667	CA	ARG	A	258	-88.506	69.491	23.762	1.00	27.75	C
ATOM	668	C	ARG	A	258	-88.687	67.984	23.876	1.00	25.70	C
ATOM	669	O	ARG	A	258	-88.484	67.379	24.939	1.00	19.96	O
ATOM	670	CB	ARG	A	258	-89.827	70.215	24.006	1.00	29.54	C
ATOM	671	CG	ARG	A	258	-89.598	71.694	24.303	1.00	36.50	C
ATOM	672	CD	ARG	A	258	-90.907	72.457	24.122	1.00	42.37	C
ATOM	673	NE	ARG	A	258	-90.762	73.853	24.447	1.00	45.82	N
ATOM	674	CZ	ARG	A	258	-91.566	74.824	24.040	1.00	44.79	C
ATOM	675	NH1	ARG	A	258	-92.605	74.570	23.234	1.00	49.04	N1+
ATOM	676	NH2	ARG	A	258	-91.297	76.058	24.441	1.00	39.28	N
ATOM	677	N	GLU	A	259	-89.059	67.369	22.758	1.00	22.49	N
ATOM	678	CA	GLU	A	259	-89.266	65.934	22.723	1.00	23.47	C
ATOM	679	C	GLU	A	259	-87.945	65.165	22.850	1.00	23.30	C
ATOM	680	O	GLU	A	259	-87.900	64.162	23.516	1.00	21.31	O
ATOM	681	CB	GLU	A	259	-89.944	65.554	21.413	1.00	23.94	C
ATOM	682	CG	GLU	A	259	-91.415	65.918	21.391	1.00	28.57	C
ATOM	683	CD	GLU	A	259	-92.009	65.642	19.990	1.00	31.69	C
ATOM	684	OE1	GLU	A	259	-91.236	65.458	18.994	1.00	33.72	O
ATOM	685	OE2	GLU	A	259	-93.247	65.550	19.930	1.00	39.03	O1-
ATOM	686	N	LEU	A	260	-86.927	65.610	22.114	1.00	20.99	N
ATOM	687	CA	LEU	A	260	-85.543	65.124	22.241	1.00	22.23	C
ATOM	688	C	LEU	A	260	-84.964	65.185	23.644	1.00	19.81	C
ATOM	689	O	LEU	A	260	-84.330	64.230	24.085	1.00	21.52	O
ATOM	690	CB	LEU	A	260	-84.655	65.866	21.244	1.00	20.41	C
ATOM	691	CG	LEU	A	260	-84.813	65.354	19.789	1.00	21.07	C
ATOM	692	CD1	LEU	A	260	-84.187	66.403	18.867	1.00	21.47	C
ATOM	693	CD2	LEU	A	260	-84.180	63.987	19.597	1.00	22.68	C
ATOM	694	N	THR	A	261	-85.197	66.291	24.303	1.00	20.33	N
ATOM	695	CA	THR	A	261	-84.839	66.484	25.703	1.00	23.03	C
ATOM	696	C	THR	A	261	-85.505	65.411	26.581	1.00	27.17	C
ATOM	697	O	THR	A	261	-84.793	64.774	27.404	1.00	28.62	O
ATOM	698	CB	THR	A	261	-85.184	67.888	26.172	1.00	22.70	C
ATOM	699	CG2	THR	A	261	-84.713	68.139	27.590	1.00	27.27	C
ATOM	700	OG1	THR	A	261	-84.555	68.867	25.346	1.00	23.21	O

【 0 1 3 6 】

【表 2 1】

ATOM	701	N	GLU	A	262	-86.813	65.129	26.366	1.00	26.54	N
ATOM	702	CA	GLU	A	262	-87.505	64.117	27.142	1.00	28.98	C
ATOM	703	C	GLU	A	262	-86.952	62.764	26.755	1.00	25.16	C
ATOM	704	O	GLU	A	262	-86.681	61.935	27.616	1.00	25.51	O
ATOM	705	CB	GLU	A	262	-89.065	64.096	26.996	1.00	29.46	C
ATOM	706	CG	GLU	A	262	-89.804	65.206	27.688	1.00	37.91	C
ATOM	707	CD	GLU	A	262	-89.393	65.458	29.156	1.00	38.92	C
ATOM	708	OE1	GLU	A	262	-89.343	64.509	29.907	1.00	46.37	O
ATOM	709	OE2	GLU	A	262	-89.117	66.616	29.537	1.00	41.43	O1-
ATOM	710	N	PHE	A	263	-86.753	62.537	25.471	1.00	22.12	N
ATOM	711	CA	PHE	A	263	-86.199	61.274	25.021	1.00	22.19	C
ATOM	712	C	PHE	A	263	-84.832	60.945	25.683	1.00	21.53	C
ATOM	713	O	PHE	A	263	-84.511	59.736	26.031	1.00	21.92	O
ATOM	714	CB	PHE	A	263	-86.126	61.290	23.465	1.00	20.77	C
ATOM	715	CG	PHE	A	263	-85.332	60.189	22.847	1.00	22.53	C
ATOM	716	CD1	PHE	A	263	-85.879	58.886	22.695	1.00	23.74	C
ATOM	717	CD2	PHE	A	263	-84.037	60.443	22.322	1.00	21.36	C
ATOM	718	CE1	PHE	A	263	-85.157	57.855	22.082	1.00	23.16	C
ATOM	719	CE2	PHE	A	263	-83.323	59.420	21.713	1.00	22.52	C
ATOM	720	CZ	PHE	A	263	-83.872	58.113	21.590	1.00	23.87	C
ATOM	721	N	ALA	A	264	-84.013	61.973	25.761	1.00	20.57	N
ATOM	722	CA	ALA	A	264	-82.630	61.832	26.257	1.00	20.84	C
ATOM	723	C	ALA	A	264	-82.643	61.333	27.684	1.00	22.31	C
ATOM	724	O	ALA	A	264	-81.772	60.590	28.063	1.00	23.76	O
ATOM	725	CB	ALA	A	264	-81.857	63.111	26.183	1.00	19.54	C
ATOM	726	N	LYS	A	265	-83.656	61.698	28.448	1.00	25.83	N
ATOM	727	CA	LYS	A	265	-83.764	61.250	29.843	1.00	26.84	C
ATOM	728	C	LYS	A	265	-83.900	59.725	29.954	1.00	27.47	C
ATOM	729	O	LYS	A	265	-83.539	59.154	30.995	1.00	23.98	O
ATOM	730	CB	LYS	A	265	-84.939	61.903	30.514	1.00	29.97	C
ATOM	731	CG	LYS	A	265	-84.858	63.418	30.681	1.00	31.35	C
ATOM	732	CD	LYS	A	265	-86.149	63.869	31.323	1.00	33.74	C
ATOM	733	CE	LYS	A	265	-86.202	65.355	31.504	1.00	35.36	C
ATOM	734	NZ	LYS	A	265	-87.484	65.759	32.106	1.00	37.19	N1+
ATOM	735	N	SER	A	266	-84.391	59.074	28.906	1.00	23.06	N

【 0 1 3 7 】

【表 2 2】

ATOM	736	CA	SER A 266	-84.514	57.605	28.866	1.00	23.53	C
ATOM	737	C	SER A 266	-83.317	56.846	28.324	1.00	22.93	C
ATOM	738	O	SER A 266	-83.305	55.613	28.389	1.00	23.34	O
ATOM	739	CB	SER A 266	-85.783	57.165	28.097	1.00	23.51	C
ATOM	740	OG	SER A 266	-86.917	57.659	28.781	1.00	27.04	O
ATOM	741	N	ILE A 267	-82.292	57.558	27.839	1.00	21.32	N
ATOM	742	CA	ILE A 267	-81.043	56.965	27.365	1.00	20.33	C
ATOM	743	C	ILE A 267	-80.297	56.593	28.641	1.00	24.01	C
ATOM	744	O	ILE A 267	-80.084	57.462	29.493	1.00	26.38	O
ATOM	745	CB	ILE A 267	-80.212	57.907	26.560	1.00	21.56	C
ATOM	746	CG1	ILE A 267	-80.948	58.246	25.253	1.00	24.08	C
ATOM	747	CG2	ILE A 267	-78.852	57.273	26.220	1.00	24.45	C
ATOM	748	CD1	ILE A 267	-80.390	59.479	24.606	1.00	23.72	C
ATOM	749	N	PRO A 268	-80.036	55.298	28.835	1.00	27.46	N
ATOM	750	CA	PRO A 268	-79.385	54.876	30.078	1.00	27.50	C
ATOM	751	C	PRO A 268	-78.088	55.633	30.323	1.00	26.85	C
ATOM	752	O	PRO A 268	-77.247	55.797	29.403	1.00	24.54	O
ATOM	753	CB	PRO A 268	-79.095	53.375	29.833	1.00	31.30	C
ATOM	754	CG	PRO A 268	-80.077	52.961	28.765	1.00	31.63	C
ATOM	755	CD	PRO A 268	-80.177	54.180	27.875	1.00	27.41	C
ATOM	756	N	SER A 269	-77.965	56.117	31.552	1.00	25.73	N
ATOM	757	CA	SER A 269	-76.825	56.875	32.071	1.00	26.29	C
ATOM	758	C	SER A 269	-76.777	58.364	31.676	1.00	26.88	C
ATOM	759	O	SER A 269	-75.985	59.116	32.270	1.00	22.24	O
ATOM	760	CB	SER A 269	-75.481	56.213	31.806	1.00	27.32	C
ATOM	761	OG	SER A 269	-75.460	54.962	32.435	1.00	38.88	O
ATOM	762	N	PHE A 270	-77.598	58.807	30.708	1.00	25.22	N
ATOM	763	CA	PHE A 270	-77.627	60.232	30.358	1.00	23.82	C
ATOM	764	C	PHE A 270	-77.924	61.093	31.588	1.00	23.99	C
ATOM	765	O	PHE A 270	-77.283	62.106	31.804	1.00	25.71	O
ATOM	766	CB	PHE A 270	-78.728	60.481	29.313	1.00	22.96	C
ATOM	767	CG	PHE A 270	-78.826	61.896	28.883	1.00	23.60	C
ATOM	768	CD1	PHE A 270	-77.966	62.384	27.883	1.00	22.76	C
ATOM	769	CD2	PHE A 270	-79.740	62.747	29.436	1.00	22.64	C
ATOM	770	CE1	PHE A 270	-78.058	63.692	27.451	1.00	20.70	C

【 0 1 3 8 】

【表 2 3】

ATOM	771	CE2	PHE	A	270	-79.819	64.070	29.014	1.00	22.58	C
ATOM	772	CZ	PHE	A	270	-78.955	64.542	28.023	1.00	20.60	C
ATOM	773	N	SER	A	271	-78.915	60.709	32.370	1.00	24.16	N
ATOM	774	CA	SER	A	271	-79.327	61.473	33.554	1.00	25.56	C
ATOM	775	C	SER	A	271	-78.318	61.460	34.729	1.00	25.23	C
ATOM	776	O	SER	A	271	-78.500	62.205	35.657	1.00	29.47	O
ATOM	777	CB	SER	A	271	-80.715	61.092	34.035	1.00	28.81	C
ATOM	778	OG	SER	A	271	-81.690	61.513	33.082	1.00	30.33	O
ATOM	779	N	SER	A	272	-77.281	60.663	34.638	1.00	26.56	N
ATOM	780	CA	SER	A	272	-76.201	60.569	35.617	1.00	30.69	C
ATOM	781	C	SER	A	272	-75.068	61.522	35.254	1.00	29.88	C
ATOM	782	O	SER	A	272	-74.169	61.744	36.060	1.00	24.66	O
ATOM	783	CB	SER	A	272	-75.664	59.122	35.651	1.00	28.77	C
ATOM	784	OG	SER	A	272	-74.755	58.874	34.546	1.00	36.04	O
ATOM	785	N	LEU	A	273	-75.079	62.028	34.020	1.00	25.71	N
ATOM	786	CA	LEU	A	273	-74.093	63.022	33.600	1.00	23.88	C
ATOM	787	C	LEU	A	273	-74.290	64.287	34.410	1.00	22.51	C
ATOM	788	O	LEU	A	273	-75.405	64.625	34.845	1.00	21.40	O
ATOM	789	CB	LEU	A	273	-74.228	63.396	32.106	1.00	23.37	C
ATOM	790	CG	LEU	A	273	-73.929	62.206	31.217	1.00	22.94	C
ATOM	791	CD1	LEU	A	273	-74.238	62.437	29.793	1.00	22.67	C
ATOM	792	CD2	LEU	A	273	-72.517	61.683	31.326	1.00	24.37	C
ATOM	793	N	PHE	A	274	-73.230	65.066	34.492	1.00	22.37	N
ATOM	794	CA	PHE	A	274	-73.401	66.466	34.990	1.00	25.17	C
ATOM	795	C	PHE	A	274	-74.501	67.196	34.207	1.00	27.10	C
ATOM	796	O	PHE	A	274	-74.594	67.075	32.968	1.00	21.50	O
ATOM	797	CB	PHE	A	274	-72.116	67.275	34.821	1.00	25.49	C
ATOM	798	CG	PHE	A	274	-70.909	66.724	35.528	1.00	25.96	C
ATOM	799	CD1	PHE	A	274	-71.003	66.250	36.845	1.00	27.77	C
ATOM	800	CD2	PHE	A	274	-69.647	66.782	34.914	1.00	26.44	C
ATOM	801	CE1	PHE	A	274	-69.867	65.841	37.534	1.00	29.91	C
ATOM	802	CE2	PHE	A	274	-68.517	66.364	35.586	1.00	27.25	C
ATOM	803	CZ	PHE	A	274	-68.628	65.903	36.899	1.00	27.19	C
ATOM	804	N	LEU	A	275	-75.243	68.047	34.882	1.00	22.79	N
ATOM	805	CA	LEU	A	275	-76.327	68.756	34.217	1.00	29.42	C

【 0 1 3 9 】

【表 2 4】

ATOM	806	C	LEU	A	275	-75.856	69.660	33.071	1.00	25.86	C
ATOM	807	O	LEU	A	275	-76.477	69.695	31.995	1.00	23.37	O
ATOM	808	CB	LEU	A	275	-77.172	69.489	35.259	1.00	29.04	C
ATOM	809	CG	LEU	A	275	-78.586	69.904	34.953	1.00	35.87	C
ATOM	810	CD1	LEU	A	275	-79.414	68.750	34.373	1.00	36.71	C
ATOM	811	CD2	LEU	A	275	-79.206	70.471	36.233	1.00	38.69	C
ATOM	812	N	ASN	A	276	-74.689	70.294	33.268	1.00	26.58	N
ATOM	813	CA	ASN	A	276	-74.067	71.089	32.242	1.00	25.96	C
ATOM	814	C	ASN	A	276	-73.762	70.286	31.001	1.00	25.09	C
ATOM	815	O	ASN	A	276	-73.963	70.787	29.858	1.00	21.28	O
ATOM	816	CB	ASN	A	276	-72.766	71.760	32.718	1.00	33.65	C
ATOM	817	CG	ASN	A	276	-73.011	72.964	33.626	1.00	41.49	C
ATOM	818	ND2	ASN	A	276	-73.911	73.875	33.229	1.00	45.31	N
ATOM	819	OD1	ASN	A	276	-72.363	73.081	34.682	1.00	56.87	O
ATOM	820	N	ASP	A	277	-73.259	69.054	31.202	1.00	24.56	N
ATOM	821	CA	ASP	A	277	-73.019	68.141	30.106	1.00	22.03	C
ATOM	822	C	ASP	A	277	-74.276	67.709	29.404	1.00	22.69	C
ATOM	823	O	ASP	A	277	-74.296	67.688	28.161	1.00	22.50	O
ATOM	824	CB	ASP	A	277	-72.188	66.961	30.534	1.00	23.66	C
ATOM	825	CG	ASP	A	277	-70.706	67.348	30.737	1.00	26.98	C
ATOM	826	OD1	ASP	A	277	-70.264	68.503	30.342	1.00	25.55	O
ATOM	827	OD2	ASP	A	277	-70.002	66.507	31.325	1.00	28.60	O1-
ATOM	828	N	GLN	A	278	-75.324	67.384	30.166	1.00	21.69	N
ATOM	829	CA	GLN	A	278	-76.596	67.085	29.544	1.00	22.92	C
ATOM	830	C	GLN	A	278	-77.060	68.214	28.641	1.00	20.19	C
ATOM	831	O	GLN	A	278	-77.434	67.979	27.465	1.00	18.26	O
ATOM	832	CB	GLN	A	278	-77.673	66.714	30.560	1.00	25.99	C
ATOM	833	CG	GLN	A	278	-77.374	65.494	31.445	1.00	26.28	C
ATOM	834	CD	GLN	A	278	-78.435	65.308	32.519	1.00	29.01	C
ATOM	835	NE2	GLN	A	278	-77.985	65.071	33.764	1.00	28.55	N
ATOM	836	OE1	GLN	A	278	-79.634	65.443	32.254	1.00	23.66	O
ATOM	837	N	VAL	A	279	-76.987	69.428	29.165	1.00	19.32	N
ATOM	838	CA	VAL	A	279	-77.348	70.619	28.389	1.00	21.18	C
ATOM	839	C	VAL	A	279	-76.511	70.805	27.117	1.00	21.38	C
ATOM	840	O	VAL	A	279	-77.046	71.051	26.020	1.00	18.26	O

【 0 1 4 0 】

【表 2 5】

ATOM	841	CB	VAL	A	279	-77.356	71.878	29.268	1.00	22.27	C
ATOM	842	CG1	VAL	A	279	-77.634	73.150	28.422	1.00	23.34	C
ATOM	843	CG2	VAL	A	279	-78.428	71.737	30.305	1.00	23.49	C
ATOM	844	N	THR	A	280	-75.205	70.633	27.252	1.00	20.48	N
ATOM	845	CA	THR	A	280	-74.315	70.757	26.122	1.00	20.50	C
ATOM	846	C	THR	A	280	-74.589	69.754	25.006	1.00	20.85	C
ATOM	847	O	THR	A	280	-74.563	70.104	23.817	1.00	18.46	O
ATOM	848	CB	THR	A	280	-72.876	70.622	26.620	1.00	22.81	C
ATOM	849	CG2	THR	A	280	-71.895	70.624	25.503	1.00	22.64	C
ATOM	850	OG1	THR	A	280	-72.570	71.725	27.464	1.00	24.03	O
ATOM	851	N	LEU	A	281	-74.792	68.471	25.406	1.00	21.37	N
ATOM	852	CA	LEU	A	281	-75.085	67.455	24.473	1.00	21.63	C
ATOM	853	C	LEU	A	281	-76.391	67.796	23.680	1.00	20.72	C
ATOM	854	O	LEU	A	281	-76.447	67.645	22.430	1.00	20.46	O
ATOM	855	CB	LEU	A	281	-75.147	66.097	25.178	1.00	21.96	C
ATOM	856	CG	LEU	A	281	-73.837	65.487	25.736	1.00	20.61	C
ATOM	857	CD1	LEU	A	281	-74.183	64.215	26.498	1.00	23.72	C
ATOM	858	CD2	LEU	A	281	-72.877	65.208	24.559	1.00	21.50	C
ATOM	859	N	LEU	A	282	-77.426	68.223	24.370	1.00	18.08	N
ATOM	860	CA	LEU	A	282	-78.655	68.515	23.698	1.00	19.48	C
ATOM	861	C	LEU	A	282	-78.453	69.787	22.777	1.00	22.33	C
ATOM	862	O	LEU	A	282	-78.831	69.790	21.563	1.00	22.17	O
ATOM	863	CB	LEU	A	282	-79.800	68.691	24.694	1.00	20.45	C
ATOM	864	CG	LEU	A	282	-80.209	67.338	25.257	1.00	20.38	C
ATOM	865	CD1	LEU	A	282	-80.939	67.520	26.547	1.00	20.70	C
ATOM	866	CD2	LEU	A	282	-81.114	66.618	24.275	1.00	20.57	C
ATOM	867	N	LYS	A	283	-77.843	70.824	23.333	1.00	22.22	N
ATOM	868	CA	LYS	A	283	-77.566	72.061	22.544	1.00	23.13	C
ATOM	869	C	LYS	A	283	-76.886	71.757	21.148	1.00	23.10	C
ATOM	870	O	LYS	A	283	-77.382	72.293	20.120	1.00	20.83	O
ATOM	871	CB	LYS	A	283	-76.740	73.034	23.368	1.00	26.13	C
ATOM	872	CG	LYS	A	283	-76.298	74.328	22.662	1.00	34.37	C
ATOM	873	CD	LYS	A	283	-75.236	75.038	23.529	1.00	37.83	C
ATOM	874	CE	LYS	A	283	-74.649	76.271	22.868	1.00	36.06	C
ATOM	875	NZ	LYS	A	283	-75.623	77.395	22.874	1.00	37.04	N1+

【 0 1 4 1 】

【表 2 6】

ATOM	876	N	TYR A 284	-75.844	70.879	21.103	1.00	21.05	N
ATOM	877	CA	TYR A 284	-75.096	70.637	19.874	1.00	25.09	C
ATOM	878	C	TYR A 284	-75.639	69.437	19.089	1.00	25.96	C
ATOM	879	O	TYR A 284	-75.240	69.230	17.975	1.00	27.41	O
ATOM	880	CB	TYR A 284	-73.592	70.442	20.141	1.00	28.51	C
ATOM	881	CG	TYR A 284	-72.908	71.712	20.518	1.00	26.70	C
ATOM	882	CD1	TYR A 284	-72.463	72.598	19.529	1.00	29.90	C
ATOM	883	CD2	TYR A 284	-72.642	72.012	21.845	1.00	28.97	C
ATOM	884	CE1	TYR A 284	-71.833	73.808	19.892	1.00	31.05	C
ATOM	885	CE2	TYR A 284	-72.053	73.216	22.224	1.00	30.46	C
ATOM	886	CZ	TYR A 284	-71.641	74.121	21.249	1.00	31.92	C
ATOM	887	OH	TYR A 284	-71.035	75.327	21.678	1.00	34.89	O
ATOM	888	N	GLY A 285	-76.510	68.654	19.711	1.00	21.57	N
ATOM	889	CA	GLY A 285	-77.076	67.439	19.141	1.00	23.64	C
ATOM	890	C	GLY A 285	-78.475	67.503	18.543	1.00	22.01	C
ATOM	891	O	GLY A 285	-78.808	66.715	17.624	1.00	19.61	O
ATOM	892	N	VAL A 286	-79.297	68.418	19.041	1.00	20.76	N
ATOM	893	CA	VAL A 286	-80.749	68.322	18.712	1.00	20.62	C
ATOM	894	C	VAL A 286	-80.991	68.575	17.196	1.00	21.05	C
ATOM	895	O	VAL A 286	-81.785	67.872	16.624	1.00	21.59	O
ATOM	896	CB	VAL A 286	-81.697	69.157	19.613	1.00	18.67	C
ATOM	897	CG1	VAL A 286	-81.732	68.623	21.006	1.00	19.98	C
ATOM	898	CG2	VAL A 286	-81.293	70.657	19.617	1.00	17.89	C
ATOM	899	N	HIS A 287	-80.291	69.500	16.577	1.00	22.17	N
ATOM	900	CA	HIS A 287	-80.506	69.758	15.130	1.00	22.28	C
ATOM	901	C	HIS A 287	-80.044	68.646	14.217	1.00	22.53	C
ATOM	902	O	HIS A 287	-80.619	68.397	13.169	1.00	21.99	O
ATOM	903	CB	HIS A 287	-79.898	71.111	14.729	1.00	21.60	C
ATOM	904	CG	HIS A 287	-80.740	72.268	15.161	1.00	24.88	C
ATOM	905	CD2	HIS A 287	-81.795	72.866	14.543	1.00	27.99	C
ATOM	906	ND1	HIS A 287	-80.665	72.818	16.439	1.00	24.88	N
ATOM	907	CE1	HIS A 287	-81.623	73.741	16.555	1.00	29.36	C
ATOM	908	NE2	HIS A 287	-82.317	73.796	15.418	1.00	28.46	N
ATOM	909	N	GLU A 288	-78.940	68.015	14.607	1.00	24.77	N
ATOM	910	CA	GLU A 288	-78.441	66.873	13.908	1.00	22.59	C

【 0 1 4 2 】

【表 2 7】

ATOM	911	C	GLU A 288	-79.506	65.813	13.935	1.00	22.49	C
ATOM	912	O	GLU A 288	-79.880	65.249	12.900	1.00	21.29	O
ATOM	913	CB	GLU A 288	-77.122	66.343	14.515	1.00	21.63	C
ATOM	914	CG	GLU A 288	-75.918	67.172	14.195	1.00	24.38	C
ATOM	915	CD	GLU A 288	-74.594	66.727	14.884	1.00	27.68	C
ATOM	916	OE1	GLU A 288	-74.492	65.594	15.409	1.00	28.03	O
ATOM	917	OE2	GLU A 288	-73.580	67.480	14.835	1.00	28.04	O1-
ATOM	918	N	ALA A 289	-80.014	65.549	15.113	1.00	18.55	N
ATOM	919	CA	ALA A 289	-81.140	64.581	15.253	1.00	19.95	C
ATOM	920	C	ALA A 289	-82.401	65.009	14.515	1.00	22.31	C
ATOM	921	O	ALA A 289	-83.072	64.168	13.901	1.00	21.85	O
ATOM	922	CB	ALA A 289	-81.503	64.365	16.699	1.00	22.63	C
ATOM	923	N	ILE A 290	-82.716	66.297	14.549	1.00	20.91	N
ATOM	924	CA	ILE A 290	-83.903	66.799	13.850	1.00	20.12	C
ATOM	925	C	ILE A 290	-83.793	66.595	12.341	1.00	22.56	C
ATOM	926	O	ILE A 290	-84.753	66.166	11.713	1.00	21.26	O
ATOM	927	CB	ILE A 290	-84.144	68.303	14.158	1.00	23.07	C
ATOM	928	CG1	ILE A 290	-84.720	68.450	15.567	1.00	22.75	C
ATOM	929	CG2	ILE A 290	-85.131	68.982	13.167	1.00	23.95	C
ATOM	930	CD1	ILE A 290	-84.627	69.858	16.117	1.00	24.42	C
ATOM	931	N	PHE A 291	-82.633	66.866	11.747	1.00	20.57	N
ATOM	932	CA	PHE A 291	-82.505	66.682	10.294	1.00	24.21	C
ATOM	933	C	PHE A 291	-82.431	65.224	9.817	1.00	25.75	C
ATOM	934	O	PHE A 291	-82.874	64.929	8.718	1.00	26.46	O
ATOM	935	CB	PHE A 291	-81.349	67.512	9.763	1.00	25.80	C
ATOM	936	CG	PHE A 291	-81.517	69.000	10.004	1.00	25.84	C
ATOM	937	CD1	PHE A 291	-82.728	69.607	9.857	1.00	26.62	C
ATOM	938	CD2	PHE A 291	-80.426	69.769	10.341	1.00	27.31	C
ATOM	939	CE1	PHE A 291	-82.851	70.956	10.090	1.00	28.64	C
ATOM	940	CE2	PHE A 291	-80.540	71.108	10.543	1.00	27.00	C
ATOM	941	CZ	PHE A 291	-81.754	71.712	10.424	1.00	26.04	C
ATOM	942	N	ALA A 292	-81.923	64.330	10.670	1.00	23.64	N
ATOM	943	CA	ALA A 292	-82.073	62.888	10.509	1.00	24.86	C
ATOM	944	C	ALA A 292	-83.565	62.466	10.571	1.00	26.48	C
ATOM	945	O	ALA A 292	-83.983	61.686	9.739	1.00	28.30	O

【 0 1 4 3 】

【表 2 8】

ATOM	946	CB	ALA	A	292	-81.279	62.094	11.585	1.00	24.78	C
ATOM	947	N	MET	A	293	-84.325	62.908	11.589	1.00	24.92	N
ATOM	948	CA	MET	A	293	-85.750	62.557	11.677	1.00	27.27	C
ATOM	949	C	MET	A	293	-86.592	63.172	10.570	1.00	26.44	C
ATOM	950	O	MET	A	293	-87.622	62.627	10.245	1.00	23.73	O
ATOM	951	CB	MET	A	293	-86.368	62.933	13.026	1.00	26.34	C
ATOM	952	CG	MET	A	293	-85.779	62.100	14.155	1.00	31.69	C
ATOM	953	SD	MET	A	293	-86.557	62.458	15.764	1.00	35.94	S
ATOM	954	CE	MET	A	293	-85.874	64.039	16.016	1.00	29.17	C
ATOM	955	N	LEU	A	294	-86.115	64.260	9.968	1.00	25.39	N
ATOM	956	CA	LEU	A	294	-86.838	64.967	8.906	1.00	27.32	C
ATOM	957	C	LEU	A	294	-87.003	64.080	7.686	1.00	27.45	C
ATOM	958	O	LEU	A	294	-88.034	64.124	7.003	1.00	25.25	O
ATOM	959	CB	LEU	A	294	-86.092	66.216	8.473	1.00	28.19	C
ATOM	960	CG	LEU	A	294	-86.629	66.971	7.267	1.00	31.75	C
ATOM	961	CD1	LEU	A	294	-88.020	67.474	7.553	1.00	35.67	C
ATOM	962	CD2	LEU	A	294	-85.712	68.169	6.990	1.00	33.60	C
ATOM	963	N	ALA	A	295	-85.988	63.278	7.416	1.00	25.31	N
ATOM	964	CA	ALA	A	295	-86.087	62.292	6.327	1.00	28.44	C
ATOM	965	C	ALA	A	295	-87.312	61.393	6.393	1.00	25.92	C
ATOM	966	O	ALA	A	295	-87.972	61.081	5.359	1.00	24.71	O
ATOM	967	CB	ALA	A	295	-84.809	61.508	6.189	1.00	29.31	C
ATOM	968	N	SER	A	296	-87.714	61.049	7.604	1.00	25.75	N
ATOM	969	CA	SER	A	296	-88.881	60.182	7.766	1.00	24.04	C
ATOM	970	C	SER	A	296	-90.151	60.770	7.067	1.00	24.95	C
ATOM	971	O	SER	A	296	-91.048	60.024	6.801	1.00	26.54	O
ATOM	972	CB	SER	A	296	-89.223	60.027	9.261	1.00	24.71	C
ATOM	973	OG	SER	A	296	-88.188	59.322	9.952	1.00	24.58	O
ATOM	974	N	ILE	A	297	-90.284	62.108	7.019	1.00	25.84	N
ATOM	975	CA	ILE	A	297	-91.469	62.765	6.505	1.00	26.52	C
ATOM	976	C	ILE	A	297	-91.314	63.374	5.113	1.00	26.15	C
ATOM	977	O	ILE	A	297	-92.266	64.037	4.655	1.00	26.39	O
ATOM	978	CB	ILE	A	297	-92.065	63.816	7.482	1.00	24.20	C
ATOM	979	CG1	ILE	A	297	-91.076	64.901	7.838	1.00	27.94	C
ATOM	980	CG2	ILE	A	297	-92.558	63.111	8.714	1.00	25.71	C

【 0 1 4 4 】

【表 2 9】

ATOM	981	CD1	ILE	A	297	-91.709	66.192	8.340	1.00	29.46	C
ATOM	982	N	VAL	A	298	-90.172	63.124	4.451	1.00	24.11	N
ATOM	983	CA	VAL	A	298	-89.777	63.778	3.216	1.00	27.33	C
ATOM	984	C	VAL	A	298	-89.801	62.746	2.100	1.00	29.01	C
ATOM	985	O	VAL	A	298	-89.520	61.595	2.346	1.00	28.72	O
ATOM	986	CB	VAL	A	298	-88.376	64.445	3.346	1.00	29.27	C
ATOM	987	CG1	VAL	A	298	-87.790	64.899	2.023	1.00	33.75	C
ATOM	988	CG2	VAL	A	298	-88.460	65.673	4.229	1.00	28.97	C
ATOM	989	N	ASN	A	299	-90.243	63.139	0.906	1.00	28.92	N
ATOM	990	CA	ASN	A	299	-89.891	62.397	-0.304	1.00	30.58	C
ATOM	991	C	ASN	A	299	-89.312	63.426	-1.298	1.00	32.51	C
ATOM	992	O	ASN	A	299	-89.147	64.637	-0.931	1.00	28.01	O
ATOM	993	CB	ASN	A	299	-91.055	61.502	-0.793	1.00	31.13	C
ATOM	994	CG	ASN	A	299	-92.219	62.274	-1.323	1.00	28.40	C
ATOM	995	ND2	ASN	A	299	-93.344	61.639	-1.365	1.00	29.96	N
ATOM	996	OD1	ASN	A	299	-92.104	63.451	-1.703	1.00	34.32	O
ATOM	997	N	LYS	A	300	-88.958	63.016	-2.534	1.00	30.47	N
ATOM	998	CA	LYS	A	300	-88.235	63.969	-3.401	1.00	29.89	C
ATOM	999	C	LYS	A	300	-89.132	65.188	-3.780	1.00	27.63	C
ATOM	1000	O	LYS	A	300	-88.667	66.223	-4.250	1.00	29.06	O
ATOM	1001	CB	LYS	A	300	-87.687	63.285	-4.659	1.00	35.59	C
ATOM	1002	CG	LYS	A	300	-88.750	62.747	-5.570	1.00	38.65	C
ATOM	1003	CD	LYS	A	300	-88.136	61.929	-6.702	1.00	47.73	C
ATOM	1004	CE	LYS	A	300	-89.131	60.885	-7.220	1.00	49.64	C
ATOM	1005	NZ	LYS	A	300	-90.300	61.555	-7.835	1.00	52.34	N1+
ATOM	1006	N	ASP	A	301	-90.426	65.020	-3.614	1.00	26.61	N
ATOM	1007	CA	ASP	A	301	-91.418	66.023	-4.043	1.00	29.63	C
ATOM	1008	C	ASP	A	301	-91.893	66.959	-2.921	1.00	26.96	C
ATOM	1009	O	ASP	A	301	-92.591	67.908	-3.200	1.00	26.32	O
ATOM	1010	CB	ASP	A	301	-92.607	65.278	-4.599	1.00	33.60	C
ATOM	1011	CG	ASP	A	301	-92.250	64.519	-5.914	1.00	40.31	C
ATOM	1012	OD1	ASP	A	301	-91.302	64.917	-6.630	1.00	43.22	O
ATOM	1013	OD2	ASP	A	301	-92.898	63.500	-6.195	1.00	44.23	O1-
ATOM	1014	N	GLY	A	302	-91.551	66.693	-1.650	1.00	27.44	N
ATOM	1015	CA	GLY	A	302	-92.019	67.536	-0.541	1.00	25.67	C

【 0 1 4 5 】

【表 3 0】

ATOM	1016	C	GLY A 302	-92.089	66.826	0.805	1.00	26.48	C
ATOM	1017	O	GLY A 302	-91.515	65.719	0.977	1.00	24.94	O
ATOM	1018	N	LEU A 303	-92.810	67.417	1.739	1.00	25.81	N
ATOM	1019	CA	LEU A 303	-92.871	66.824	3.099	1.00	28.72	C
ATOM	1020	C	LEU A 303	-94.223	66.934	3.779	1.00	25.52	C
ATOM	1021	O	LEU A 303	-94.978	67.846	3.489	1.00	26.54	O
ATOM	1022	CB	LEU A 303	-91.809	67.489	4.000	1.00	33.05	C
ATOM	1023	CG	LEU A 303	-92.083	68.931	4.503	1.00	37.71	C
ATOM	1024	CD1	LEU A 303	-91.452	69.106	5.871	1.00	46.52	C
ATOM	1025	CD2	LEU A 303	-91.519	69.933	3.526	1.00	48.79	C
ATOM	1026	N	LEU A 304	-94.522	65.987	4.659	1.00	25.67	N
ATOM	1027	CA	LEU A 304	-95.691	65.985	5.501	1.00	26.69	C
ATOM	1028	C	LEU A 304	-95.648	67.075	6.544	1.00	27.32	C
ATOM	1029	O	LEU A 304	-94.589	67.349	7.110	1.00	28.79	O
ATOM	1030	CB	LEU A 304	-95.835	64.672	6.232	1.00	27.60	C
ATOM	1031	CG	LEU A 304	-96.280	63.556	5.390	1.00	30.36	C
ATOM	1032	CD1	LEU A 304	-96.254	62.264	6.221	1.00	32.11	C
ATOM	1033	CD2	LEU A 304	-97.653	63.833	4.726	1.00	31.15	C
ATOM	1034	N	VAL A 305	-96.789	67.715	6.735	1.00	27.58	N
ATOM	1035	CA	VAL A 305	-96.998	68.713	7.785	1.00	29.03	C
ATOM	1036	C	VAL A 305	-98.285	68.401	8.501	1.00	30.86	C
ATOM	1037	O	VAL A 305	-99.098	67.531	8.047	1.00	29.76	O
ATOM	1038	CB	VAL A 305	-97.000	70.180	7.242	1.00	33.39	C
ATOM	1039	CG1	VAL A 305	-95.640	70.512	6.669	1.00	32.65	C
ATOM	1040	CG2	VAL A 305	-98.081	70.395	6.179	1.00	34.76	C
ATOM	1041	N	ALA A 306	-98.447	69.080	9.645	1.00	34.51	N
ATOM	1042	CA	ALA A 306	-99.693	69.059	10.454	1.00	39.54	C
ATOM	1043	C	ALA A 306	-100.179	67.667	10.754	1.00	37.23	C
ATOM	1044	O	ALA A 306	-101.317	67.311	10.429	1.00	37.16	O
ATOM	1045	CB	ALA A 306	-100.814	69.886	9.795	1.00	41.57	C
ATOM	1046	N	ASN A 307	-99.257	66.893	11.335	1.00	38.88	N
ATOM	1047	CA	ASN A 307	-99.435	65.496	11.687	1.00	36.18	C
ATOM	1048	C	ASN A 307	-99.849	64.610	10.518	1.00	38.54	C
ATOM	1049	O	ASN A 307	-100.667	63.732	10.677	1.00	43.99	O
ATOM	1050	CB	ASN A 307	-100.383	65.376	12.900	1.00	44.83	C

【 0 1 4 6 】

【表 3 1】

ATOM	1051	CG	ASN	A	307	-100.159	64.078	13.703	1.00	46.49	C
ATOM	1052	ND2	ASN	A	307	-101.237	63.360	13.959	1.00	48.74	N
ATOM	1053	OD1	ASN	A	307	-99.023	63.722	14.068	1.00	55.10	O
ATOM	1054	N	GLY	A	308	-99.262	64.829	9.336	1.00	35.63	N
ATOM	1055	CA	GLY	A	308	-99.594	64.057	8.150	1.00	36.15	C
ATOM	1056	C	GLY	A	308	-100.887	64.454	7.450	1.00	35.26	C
ATOM	1057	O	GLY	A	308	-101.201	63.863	6.439	1.00	38.21	O
ATOM	1058	N	SER	A	309	-101.585	65.493	7.931	1.00	40.95	N
ATOM	1059	CA	SER	A	309	-102.782	66.010	7.249	1.00	40.17	C
ATOM	1060	C	SER	A	309	-102.482	66.930	6.082	1.00	39.05	C
ATOM	1061	O	SER	A	309	-103.366	67.111	5.266	1.00	35.55	O
ATOM	1062	CB	SER	A	309	-103.725	66.731	8.224	1.00	41.20	C
ATOM	1063	OG	SER	A	309	-103.202	67.970	8.672	1.00	40.95	O
ATOM	1064	N	GLY	A	310	-101.256	67.488	5.987	1.00	35.81	N
ATOM	1065	CA	GLY	A	310	-100.831	68.262	4.794	1.00	34.10	C
ATOM	1066	C	GLY	A	310	-99.499	67.840	4.189	1.00	34.17	C
ATOM	1067	O	GLY	A	310	-98.680	67.191	4.847	1.00	29.87	O
ATOM	1068	N	PHE	A	311	-99.308	68.195	2.926	1.00	27.08	N
ATOM	1069	CA	PHE	A	311	-98.099	67.932	2.202	1.00	26.72	C
ATOM	1070	C	PHE	A	311	-97.691	69.220	1.554	1.00	27.50	C
ATOM	1071	O	PHE	A	311	-98.437	69.744	0.699	1.00	27.00	O
ATOM	1072	CB	PHE	A	311	-98.338	66.847	1.152	1.00	25.30	C
ATOM	1073	CG	PHE	A	311	-97.123	66.411	0.434	1.00	25.91	C
ATOM	1074	CD1	PHE	A	311	-96.312	65.407	0.938	1.00	25.46	C
ATOM	1075	CD2	PHE	A	311	-96.774	66.998	-0.776	1.00	28.41	C
ATOM	1076	CE1	PHE	A	311	-95.201	64.985	0.270	1.00	25.30	C
ATOM	1077	CE2	PHE	A	311	-95.636	66.584	-1.448	1.00	29.01	C
ATOM	1078	CZ	PHE	A	311	-94.880	65.555	-0.956	1.00	26.16	C
ATOM	1079	N	VAL	A	312	-96.503	69.719	1.889	1.00	25.15	N
ATOM	1080	CA	VAL	A	312	-95.995	70.918	1.233	1.00	28.02	C
ATOM	1081	C	VAL	A	312	-95.008	70.530	0.156	1.00	26.25	C
ATOM	1082	O	VAL	A	312	-94.114	69.693	0.415	1.00	23.84	O
ATOM	1083	CB	VAL	A	312	-95.369	71.910	2.194	1.00	28.36	C
ATOM	1084	CG1	VAL	A	312	-94.076	71.395	2.725	1.00	36.63	C
ATOM	1085	CG2	VAL	A	312	-95.097	73.226	1.466	1.00	28.30	C

【 0 1 4 7 】

【表 3 2】

ATOM	1086	N	THR	A	313	-95.158	71.105	-1.060	1.00	25.88	N
ATOM	1087	CA	THR	A	313	-94.270	70.720	-2.188	1.00	23.69	C
ATOM	1088	C	THR	A	313	-92.909	71.349	-2.054	1.00	24.56	C
ATOM	1089	O	THR	A	313	-92.736	72.543	-1.657	1.00	22.77	O
ATOM	1090	CB	THR	A	313	-94.863	71.029	-3.616	1.00	24.89	C
ATOM	1091	CG2	THR	A	313	-96.202	70.500	-3.730	1.00	28.58	C
ATOM	1092	OG1	THR	A	313	-94.983	72.422	-3.797	1.00	25.05	O
ATOM	1093	N	ARG	A	314	-91.913	70.551	-2.414	1.00	26.93	N
ATOM	1094	CA	ARG	A	314	-90.532	71.028	-2.567	1.00	26.40	C
ATOM	1095	C	ARG	A	314	-90.474	72.222	-3.518	1.00	27.49	C
ATOM	1096	O	ARG	A	314	-89.771	73.198	-3.257	1.00	24.83	O
ATOM	1097	CB	ARG	A	314	-89.646	69.922	-3.125	1.00	30.47	C
ATOM	1098	CG	ARG	A	314	-88.165	70.234	-3.051	1.00	31.22	C
ATOM	1099	CD	ARG	A	314	-87.436	68.980	-3.396	1.00	32.57	C
ATOM	1100	NE	ARG	A	314	-86.003	69.098	-3.282	1.00	31.11	N
ATOM	1101	CZ	ARG	A	314	-85.178	68.093	-3.478	1.00	30.25	C
ATOM	1102	NH1	ARG	A	314	-85.660	66.901	-3.813	1.00	29.81	N1+
ATOM	1103	NH2	ARG	A	314	-83.874	68.270	-3.351	1.00	32.89	N
ATOM	1104	N	GLU	A	315	-91.250	72.177	-4.611	1.00	26.96	N
ATOM	1105	CA	GLU	A	315	-91.214	73.294	-5.527	1.00	27.20	C
ATOM	1106	C	GLU	A	315	-91.684	74.602	-4.864	1.00	24.24	C
ATOM	1107	O	GLU	A	315	-91.045	75.647	-5.012	1.00	28.17	O
ATOM	1108	CB	GLU	A	315	-92.019	72.995	-6.825	1.00	32.10	C
ATOM	1109	CG	GLU	A	315	-91.911	74.121	-7.834	1.00	34.65	C
ATOM	1110	CD	GLU	A	315	-92.958	74.111	-8.954	1.00	44.98	C
ATOM	1111	OE1	GLU	A	315	-93.171	75.216	-9.516	1.00	48.23	O
ATOM	1112	OE2	GLU	A	315	-93.544	73.060	-9.286	1.00	41.82	O1-
ATOM	1113	N	PHE	A	316	-92.804	74.560	-4.172	1.00	26.94	N
ATOM	1114	CA	PHE	A	316	-93.266	75.690	-3.366	1.00	25.64	C
ATOM	1115	C	PHE	A	316	-92.219	76.239	-2.352	1.00	26.19	C
ATOM	1116	O	PHE	A	316	-92.005	77.437	-2.251	1.00	27.22	O
ATOM	1117	CB	PHE	A	316	-94.593	75.376	-2.676	1.00	25.72	C
ATOM	1118	CG	PHE	A	316	-95.077	76.494	-1.828	1.00	28.23	C
ATOM	1119	CD1	PHE	A	316	-95.518	77.713	-2.414	1.00	30.04	C
ATOM	1120	CD2	PHE	A	316	-94.947	76.422	-0.438	1.00	28.46	C

【 0 1 4 8 】

【表 3 3】

ATOM	1121	CE1	PHE	A	316	-95.902	78.776	-1.589	1.00	29.08	C
ATOM	1122	CE2	PHE	A	316	-95.325	77.487	0.369	1.00	29.30	C
ATOM	1123	CZ	PHE	A	316	-95.841	78.626	-0.187	1.00	27.55	C
ATOM	1124	N	LEU	A	317	-91.552	75.372	-1.637	1.00	27.97	N
ATOM	1125	CA	LEU	A	317	-90.489	75.800	-0.745	1.00	29.76	C
ATOM	1126	C	LEU	A	317	-89.286	76.473	-1.468	1.00	32.56	C
ATOM	1127	O	LEU	A	317	-88.729	77.484	-0.955	1.00	33.64	O
ATOM	1128	CB	LEU	A	317	-90.064	74.591	0.099	1.00	29.57	C
ATOM	1129	CG	LEU	A	317	-91.143	74.037	1.025	1.00	26.60	C
ATOM	1130	CD1	LEU	A	317	-90.628	72.854	1.787	1.00	30.32	C
ATOM	1131	CD2	LEU	A	317	-91.571	75.132	1.973	1.00	27.32	C
ATOM	1132	N	ARG	A	318	-88.944	75.996	-2.675	1.00	28.99	N
ATOM	1133	CA	ARG	A	318	-87.932	76.668	-3.554	1.00	30.66	C
ATOM	1134	C	ARG	A	318	-88.374	77.986	-4.118	1.00	29.76	C
ATOM	1135	O	ARG	A	318	-87.553	78.688	-4.669	1.00	30.33	O
ATOM	1136	CB	ARG	A	318	-87.548	75.803	-4.787	1.00	31.20	C
ATOM	1137	CG	ARG	A	318	-86.840	74.518	-4.448	1.00	32.86	C
ATOM	1138	CD	ARG	A	318	-86.870	73.537	-5.594	1.00	38.04	C
ATOM	1139	NE	ARG	A	318	-85.870	72.509	-5.351	1.00	40.73	N
ATOM	1140	CZ	ARG	A	318	-85.633	71.482	-6.161	1.00	43.75	C
ATOM	1141	NH1	ARG	A	318	-86.274	71.382	-7.316	1.00	50.04	N1+
ATOM	1142	NH2	ARG	A	318	-84.718	70.586	-5.839	1.00	39.06	N
ATOM	1143	N	SER	A	319	-89.666	78.298	-4.063	1.00	30.15	N
ATOM	1144	CA	SER	A	319	-90.189	79.598	-4.540	1.00	29.62	C
ATOM	1145	C	SER	A	319	-90.018	80.688	-3.467	1.00	31.07	C
ATOM	1146	O	SER	A	319	-90.237	81.861	-3.717	1.00	31.84	O
ATOM	1147	CB	SER	A	319	-91.680	79.499	-4.893	1.00	30.60	C
ATOM	1148	OG	SER	A	319	-92.537	79.518	-3.712	1.00	33.57	O
ATOM	1149	N	LEU	A	320	-89.613	80.328	-2.269	1.00	30.91	N
ATOM	1150	CA	LEU	A	320	-89.473	81.357	-1.199	1.00	30.30	C
ATOM	1151	C	LEU	A	320	-88.311	82.315	-1.462	1.00	30.25	C
ATOM	1152	O	LEU	A	320	-87.407	82.007	-2.194	1.00	30.75	O
ATOM	1153	CB	LEU	A	320	-89.318	80.670	0.157	1.00	32.70	C
ATOM	1154	CG	LEU	A	320	-90.498	79.747	0.489	1.00	33.74	C
ATOM	1155	CD1	LEU	A	320	-90.253	79.051	1.816	1.00	37.75	C

【 0 1 4 9 】

【表 3 4】

ATOM	1156	CD2	LEU	A	320	-91.841	80.461	0.517	1.00	35.95	C
ATOM	1157	N	ARG	A	321	-88.279	83.476	-0.850	1.00	34.72	N
ATOM	1158	CA	ARG	A	321	-87.131	84.319	-1.126	1.00	39.89	C
ATOM	1159	C	ARG	A	321	-85.852	83.746	-0.512	1.00	38.94	C
ATOM	1160	O	ARG	A	321	-85.886	82.870	0.382	1.00	38.76	O
ATOM	1161	CB	ARG	A	321	-87.406	85.786	-0.857	1.00	44.97	C
ATOM	1162	CG	ARG	A	321	-87.454	86.221	0.560	1.00	51.89	C
ATOM	1163	CD	ARG	A	321	-87.847	87.703	0.600	1.00	52.73	C
ATOM	1164	NE	ARG	A	321	-88.101	88.029	1.988	1.00	61.32	N
ATOM	1165	CZ	ARG	A	321	-87.164	88.291	2.905	1.00	58.38	C
ATOM	1166	NH1	ARG	A	321	-85.875	88.337	2.587	1.00	55.74	N1+
ATOM	1167	NH2	ARG	A	321	-87.544	88.523	4.159	1.00	63.74	N
ATOM	1168	N	LYS	A	322	-84.735	84.234	-1.037	1.00	37.36	N
ATOM	1169	CA	LYS	A	322	-83.456	83.546	-1.095	1.00	43.64	C
ATOM	1170	C	LYS	A	322	-82.946	83.029	0.220	1.00	44.96	C
ATOM	1171	O	LYS	A	322	-82.555	81.840	0.293	1.00	49.36	O
ATOM	1172	CB	LYS	A	322	-82.370	84.407	-1.742	1.00	47.65	C
ATOM	1173	CG	LYS	A	322	-81.089	83.647	-2.117	1.00	54.93	C
ATOM	1174	CD	LYS	A	322	-80.150	84.451	-3.041	1.00	57.30	C
ATOM	1175	CE	LYS	A	322	-78.682	84.138	-2.786	1.00	62.36	C
ATOM	1176	NZ	LYS	A	322	-78.390	82.672	-2.909	1.00	63.93	N1+
ATOM	1177	N	PRO	A	323	-82.946	83.874	1.268	1.00	39.25	N
ATOM	1178	CA	PRO	A	323	-82.337	83.257	2.431	1.00	35.75	C
ATOM	1179	C	PRO	A	323	-83.086	81.977	2.862	1.00	33.66	C
ATOM	1180	O	PRO	A	323	-82.445	80.981	3.250	1.00	36.45	O
ATOM	1181	CB	PRO	A	323	-82.349	84.357	3.487	1.00	41.07	C
ATOM	1182	CG	PRO	A	323	-82.934	85.566	2.809	1.00	41.49	C
ATOM	1183	CD	PRO	A	323	-83.571	85.171	1.530	1.00	39.84	C
ATOM	1184	N	PHE	A	324	-84.414	81.983	2.741	1.00	30.84	N
ATOM	1185	CA	PHE	A	324	-85.269	80.904	3.255	1.00	32.81	C
ATOM	1186	C	PHE	A	324	-85.244	79.687	2.309	1.00	34.96	C
ATOM	1187	O	PHE	A	324	-84.997	78.564	2.749	1.00	31.26	O
ATOM	1188	CB	PHE	A	324	-86.662	81.433	3.524	1.00	29.38	C
ATOM	1189	CG	PHE	A	324	-86.655	82.614	4.459	1.00	28.03	C
ATOM	1190	CD1	PHE	A	324	-86.329	82.456	5.789	1.00	31.40	C

【 0 1 5 0 】

【表 3 5】

ATOM	1191	CD2	PHE	A	324	-86.891	83.894	3.985	1.00	27.91	C
ATOM	1192	CE1	PHE	A	324	-86.281	83.580	6.632	1.00	29.78	C
ATOM	1193	CE2	PHE	A	324	-86.842	84.989	4.789	1.00	31.67	C
ATOM	1194	CZ	PHE	A	324	-86.533	84.851	6.129	1.00	30.12	C
ATOM	1195	N	SER	A	325	-85.375	79.909	1.006	1.00	34.91	N
ATOM	1196	CA	SER	A	325	-85.151	78.776	0.054	1.00	35.71	C
ATOM	1197	C	SER	A	325	-83.806	78.107	0.270	1.00	34.34	C
ATOM	1198	O	SER	A	325	-83.716	76.867	0.251	1.00	35.46	O
ATOM	1199	CB	SER	A	325	-85.293	79.241	-1.398	1.00	38.23	C
ATOM	1200	OG	SER	A	325	-84.467	80.397	-1.605	1.00	38.78	O
ATOM	1201	N	ASP	A	326	-82.760	78.895	0.526	1.00	33.95	N
ATOM	1202	CA	ASP	A	326	-81.391	78.332	0.648	1.00	35.77	C
ATOM	1203	C	ASP	A	326	-81.186	77.525	1.920	1.00	35.75	C
ATOM	1204	O	ASP	A	326	-80.344	76.645	1.993	1.00	34.49	O
ATOM	1205	CB	ASP	A	326	-80.310	79.424	0.589	1.00	36.49	C
ATOM	1206	CG	ASP	A	326	-80.116	80.010	-0.839	1.00	45.20	C
ATOM	1207	OD1	ASP	A	326	-80.609	79.447	-1.847	1.00	44.51	O
ATOM	1208	OD2	ASP	A	326	-79.457	81.070	-0.922	1.00	51.56	O1-
ATOM	1209	N	ILE	A	327	-81.917	77.853	2.963	1.00	35.65	N
ATOM	1210	CA	ILE	A	327	-81.743	77.140	4.207	1.00	32.20	C
ATOM	1211	C	ILE	A	327	-82.533	75.797	4.186	1.00	32.61	C
ATOM	1212	O	ILE	A	327	-82.168	74.827	4.850	1.00	30.41	O
ATOM	1213	CB	ILE	A	327	-82.098	78.098	5.364	1.00	36.21	C
ATOM	1214	CG1	ILE	A	327	-81.299	77.726	6.594	1.00	38.79	C
ATOM	1215	CG2	ILE	A	327	-83.599	78.139	5.625	1.00	36.14	C
ATOM	1216	CD1	ILE	A	327	-81.490	78.705	7.707	1.00	44.53	C
ATOM	1217	N	ILE	A	328	-83.563	75.727	3.353	1.00	27.73	N
ATOM	1218	CA	ILE	A	328	-84.440	74.559	3.260	1.00	28.93	C
ATOM	1219	C	ILE	A	328	-83.884	73.450	2.333	1.00	32.14	C
ATOM	1220	O	ILE	A	328	-83.926	72.263	2.708	1.00	26.34	O
ATOM	1221	CB	ILE	A	328	-85.867	74.998	2.817	1.00	31.22	C
ATOM	1222	CG1	ILE	A	328	-86.567	75.730	4.005	1.00	33.04	C
ATOM	1223	CG2	ILE	A	328	-86.707	73.801	2.353	1.00	31.79	C
ATOM	1224	CD1	ILE	A	328	-87.856	76.463	3.628	1.00	31.93	C
ATOM	1225	N	GLU	A	329	-83.427	73.839	1.150	1.00	27.80	N

【 0 1 5 1 】

【表 3 6】

ATOM	1226	CA	GLU A 329	-83.094	72.864	0.076	1.00	34.00	C
ATOM	1227	C	GLU A 329	-82.006	71.824	0.486	1.00	31.52	C
ATOM	1228	O	GLU A 329	-82.184	70.666	0.254	1.00	27.83	O
ATOM	1229	CB	GLU A 329	-82.723	73.634	-1.209	1.00	37.62	C
ATOM	1230	CG	GLU A 329	-82.535	72.864	-2.526	1.00	42.96	C
ATOM	1231	CD	GLU A 329	-83.600	71.816	-2.877	1.00	45.48	C
ATOM	1232	OE1	GLU A 329	-84.786	71.843	-2.476	1.00	46.26	O
ATOM	1233	OE2	GLU A 329	-83.227	70.877	-3.584	1.00	48.60	O1-
ATOM	1234	N	PRO A 330	-80.935	72.235	1.179	1.00	30.91	N
ATOM	1235	CA	PRO A 330	-79.948	71.258	1.598	1.00	32.27	C
ATOM	1236	C	PRO A 330	-80.460	70.148	2.536	1.00	31.83	C
ATOM	1237	O	PRO A 330	-79.871	69.015	2.537	1.00	30.14	O
ATOM	1238	CB	PRO A 330	-78.885	72.094	2.281	1.00	34.82	C
ATOM	1239	CG	PRO A 330	-79.112	73.467	1.818	1.00	32.89	C
ATOM	1240	CD	PRO A 330	-80.489	73.610	1.406	1.00	32.19	C
ATOM	1241	N	LYS A 331	-81.563	70.417	3.245	1.00	30.14	N
ATOM	1242	CA	LYS A 331	-82.186	69.397	4.125	1.00	29.88	C
ATOM	1243	C	LYS A 331	-82.899	68.348	3.297	1.00	33.54	C
ATOM	1244	O	LYS A 331	-82.809	67.148	3.658	1.00	26.34	O
ATOM	1245	CB	LYS A 331	-83.107	70.018	5.128	1.00	30.19	C
ATOM	1246	CG	LYS A 331	-82.384	70.639	6.299	1.00	30.43	C
ATOM	1247	CD	LYS A 331	-81.524	71.811	5.891	1.00	34.10	C
ATOM	1248	CE	LYS A 331	-80.955	72.559	7.090	1.00	29.44	C
ATOM	1249	NZ	LYS A 331	-80.286	73.798	6.676	1.00	27.39	N1+
ATOM	1250	N	PHE A 332	-83.556	68.773	2.195	1.00	27.68	N
ATOM	1251	CA	PHE A 332	-84.119	67.815	1.261	1.00	29.60	C
ATOM	1252	C	PHE A 332	-83.042	66.992	0.631	1.00	29.15	C
ATOM	1253	O	PHE A 332	-83.220	65.789	0.494	1.00	31.95	O
ATOM	1254	CB	PHE A 332	-84.907	68.472	0.116	1.00	34.27	C
ATOM	1255	CG	PHE A 332	-86.319	68.791	0.452	1.00	33.67	C
ATOM	1256	CD1	PHE A 332	-87.327	67.835	0.274	1.00	36.80	C
ATOM	1257	CD2	PHE A 332	-86.658	70.046	0.919	1.00	36.26	C
ATOM	1258	CE1	PHE A 332	-88.642	68.118	0.619	1.00	33.33	C
ATOM	1259	CE2	PHE A 332	-87.983	70.346	1.209	1.00	35.96	C
ATOM	1260	CZ	PHE A 332	-88.960	69.380	1.073	1.00	35.56	C

【 0 1 5 2 】

【表 3 7】

ATOM	1261	N	GLU	A	333	-81.955	67.614	0.178	1.00	30.84	N
ATOM	1262	CA	GLU	A	333	-80.906	66.836	-0.496	1.00	33.91	C
ATOM	1263	C	GLU	A	333	-80.378	65.765	0.474	1.00	32.01	C
ATOM	1264	O	GLU	A	333	-80.221	64.638	0.098	1.00	30.20	O
ATOM	1265	CB	GLU	A	333	-79.751	67.708	-1.015	1.00	39.71	C
ATOM	1266	CG	GLU	A	333	-79.906	68.234	-2.451	1.00	47.09	C
ATOM	1267	CD	GLU	A	333	-79.504	69.720	-2.661	1.00	57.66	C
ATOM	1268	OE1	GLU	A	333	-80.004	70.330	-3.648	1.00	59.77	O
ATOM	1269	OE2	GLU	A	333	-78.715	70.307	-1.857	1.00	65.31	O1-
ATOM	1270	N	PHE	A	334	-80.123	66.128	1.728	1.00	27.07	N
ATOM	1271	CA	PHE	A	334	-79.680	65.172	2.718	1.00	23.94	C
ATOM	1272	C	PHE	A	334	-80.680	64.069	2.916	1.00	26.86	C
ATOM	1273	O	PHE	A	334	-80.331	62.864	2.899	1.00	25.41	O
ATOM	1274	CB	PHE	A	334	-79.435	65.863	4.099	1.00	24.87	C
ATOM	1275	CG	PHE	A	334	-79.056	64.872	5.167	1.00	26.47	C
ATOM	1276	CD1	PHE	A	334	-77.747	64.423	5.281	1.00	28.80	C
ATOM	1277	CD2	PHE	A	334	-80.034	64.250	5.934	1.00	29.25	C
ATOM	1278	CE1	PHE	A	334	-77.397	63.455	6.230	1.00	30.11	C
ATOM	1279	CE2	PHE	A	334	-79.702	63.210	6.850	1.00	28.11	C
ATOM	1280	CZ	PHE	A	334	-78.373	62.868	7.023	1.00	29.58	C
ATOM	1281	N	ALA	A	335	-81.939	64.478	3.156	1.00	25.83	N
ATOM	1282	CA	ALA	A	335	-82.978	63.563	3.460	1.00	27.40	C
ATOM	1283	C	ALA	A	335	-83.240	62.532	2.354	1.00	28.95	C
ATOM	1284	O	ALA	A	335	-83.369	61.315	2.622	1.00	28.87	O
ATOM	1285	CB	ALA	A	335	-84.237	64.330	3.791	1.00	32.76	C
ATOM	1286	N	VAL	A	336	-83.282	62.963	1.102	1.00	30.25	N
ATOM	1287	CA	VAL	A	336	-83.492	61.968	0.020	1.00	30.76	C
ATOM	1288	C	VAL	A	336	-82.391	60.918	-0.046	1.00	32.47	C
ATOM	1289	O	VAL	A	336	-82.671	59.749	-0.287	1.00	36.43	O
ATOM	1290	CB	VAL	A	336	-83.720	62.651	-1.365	1.00	33.20	C
ATOM	1291	CG1	VAL	A	336	-83.961	61.614	-2.436	1.00	35.94	C
ATOM	1292	CG2	VAL	A	336	-84.994	63.444	-1.309	1.00	34.36	C
ATOM	1293	N	LYS	A	337	-81.149	61.298	0.207	1.00	32.94	N
ATOM	1294	CA	LYS	A	337	-80.064	60.296	0.262	1.00	34.09	C
ATOM	1295	C	LYS	A	337	-80.073	59.414	1.482	1.00	33.35	C

【 0 1 5 3 】

【表 3 8】

ATOM	1296	O	LYS	A	337	-79.733	58.220	1.404	1.00	31.09	O
ATOM	1297	CB	LYS	A	337	-78.703	60.942	0.073	1.00	39.33	C
ATOM	1298	CG	LYS	A	337	-78.524	61.469	-1.368	1.00	41.68	C
ATOM	1299	CD	LYS	A	337	-77.126	61.996	-1.628	1.00	47.73	C
ATOM	1300	CE	LYS	A	337	-76.908	63.377	-1.025	1.00	57.47	C
ATOM	1301	NZ	LYS	A	337	-75.490	63.826	-1.218	1.00	63.57	N1+
ATOM	1302	N	PHE	A	338	-80.490	59.977	2.606	1.00	28.72	N
ATOM	1303	CA	PHE	A	338	-80.582	59.205	3.850	1.00	29.56	C
ATOM	1304	C	PHE	A	338	-81.675	58.142	3.725	1.00	26.33	C
ATOM	1305	O	PHE	A	338	-81.496	56.982	4.196	1.00	24.28	O
ATOM	1306	CB	PHE	A	338	-80.893	60.157	4.987	1.00	27.25	C
ATOM	1307	CG	PHE	A	338	-80.789	59.572	6.335	1.00	23.40	C
ATOM	1308	CD1	PHE	A	338	-79.559	59.451	6.957	1.00	24.14	C
ATOM	1309	CD2	PHE	A	338	-81.949	59.208	7.024	1.00	23.49	C
ATOM	1310	CE1	PHE	A	338	-79.432	58.998	8.295	1.00	25.03	C
ATOM	1311	CE2	PHE	A	338	-81.843	58.722	8.335	1.00	26.26	C
ATOM	1312	CZ	PHE	A	338	-80.565	58.572	8.962	1.00	23.60	C
ATOM	1313	N	ASN	A	339	-82.796	58.534	3.089	1.00	25.99	N
ATOM	1314	CA	ASN	A	339	-83.865	57.625	2.868	1.00	27.86	C
ATOM	1315	C	ASN	A	339	-83.469	56.390	2.032	1.00	28.78	C
ATOM	1316	O	ASN	A	339	-84.102	55.363	2.224	1.00	27.74	O
ATOM	1317	CB	ASN	A	339	-85.121	58.245	2.289	1.00	28.67	C
ATOM	1318	CG	ASN	A	339	-85.923	58.984	3.332	1.00	32.98	C
ATOM	1319	ND2	ASN	A	339	-86.794	59.910	2.856	1.00	30.47	N
ATOM	1320	OD1	ASN	A	339	-85.790	58.714	4.557	1.00	29.32	O
ATOM	1321	N	ALA	A	340	-82.403	56.471	1.234	1.00	29.95	N
ATOM	1322	CA	ALA	A	340	-81.920	55.301	0.450	1.00	32.57	C
ATOM	1323	C	ALA	A	340	-81.323	54.196	1.338	1.00	33.57	C
ATOM	1324	O	ALA	A	340	-81.206	53.056	0.908	1.00	35.97	O
ATOM	1325	CB	ALA	A	340	-80.949	55.747	-0.625	1.00	35.62	C
ATOM	1326	N	LEU	A	341	-81.050	54.506	2.610	1.00	29.03	N
ATOM	1327	CA	LEU	A	341	-80.643	53.525	3.566	1.00	29.20	C
ATOM	1328	C	LEU	A	341	-81.782	52.663	4.076	1.00	29.94	C
ATOM	1329	O	LEU	A	341	-81.492	51.612	4.559	1.00	34.09	O
ATOM	1330	CB	LEU	A	341	-79.922	54.183	4.756	1.00	29.54	C

【 0 1 5 4 】

【表 3 9】

ATOM	1331	CG	LEU	A	341	-78.657	54.963	4.438	1.00	30.55	C
ATOM	1332	CD1	LEU	A	341	-77.949	55.324	5.726	1.00	32.49	C
ATOM	1333	CD2	LEU	A	341	-77.699	54.202	3.505	1.00	34.94	C
ATOM	1334	N	GLU	A	342	-83.045	53.110	4.007	1.00	28.01	N
ATOM	1335	CA	GLU	A	342	-84.188	52.297	4.329	1.00	29.20	C
ATOM	1336	C	GLU	A	342	-84.170	51.939	5.797	1.00	30.98	C
ATOM	1337	O	GLU	A	342	-84.538	50.837	6.168	1.00	27.93	O
ATOM	1338	CB	GLU	A	342	-84.271	51.020	3.422	1.00	33.67	C
ATOM	1339	CG	GLU	A	342	-84.436	51.396	1.951	1.00	40.93	C
ATOM	1340	CD	GLU	A	342	-84.641	50.210	0.996	1.00	51.71	C
ATOM	1341	OE1	GLU	A	342	-85.155	50.443	-0.127	1.00	59.40	O
ATOM	1342	OE2	GLU	A	342	-84.304	49.050	1.343	1.00	63.85	O1-
ATOM	1343	N	LEU	A	343	-83.720	52.858	6.671	1.00	25.57	N
ATOM	1344	CA	LEU	A	343	-83.886	52.596	8.061	1.00	25.55	C
ATOM	1345	C	LEU	A	343	-85.344	52.538	8.436	1.00	27.74	C
ATOM	1346	O	LEU	A	343	-86.157	53.182	7.841	1.00	28.31	O
ATOM	1347	CB	LEU	A	343	-83.220	53.709	8.903	1.00	28.96	C
ATOM	1348	CG	LEU	A	343	-81.727	53.983	8.696	1.00	31.46	C
ATOM	1349	CD1	LEU	A	343	-81.209	54.885	9.856	1.00	33.37	C
ATOM	1350	CD2	LEU	A	343	-80.941	52.709	8.626	1.00	34.61	C
ATOM	1351	N	ASP	A	344	-85.637	51.821	9.513	1.00	29.04	N
ATOM	1352	CA	ASP	A	344	-86.914	51.879	10.183	1.00	28.97	C
ATOM	1353	C	ASP	A	344	-86.795	52.599	11.538	1.00	28.57	C
ATOM	1354	O	ASP	A	344	-85.724	53.074	11.935	1.00	26.79	O
ATOM	1355	CB	ASP	A	344	-87.534	50.437	10.314	1.00	31.24	C
ATOM	1356	CG	ASP	A	344	-86.814	49.528	11.308	1.00	35.96	C
ATOM	1357	OD1	ASP	A	344	-86.302	49.977	12.382	1.00	36.16	O
ATOM	1358	OD2	ASP	A	344	-86.792	48.293	11.031	1.00	39.22	O1-
ATOM	1359	N	ASP	A	345	-87.918	52.728	12.213	1.00	25.19	N
ATOM	1360	CA	ASP	A	345	-87.985	53.504	13.466	1.00	25.66	C
ATOM	1361	C	ASP	A	345	-87.069	52.911	14.571	1.00	26.11	C
ATOM	1362	O	ASP	A	345	-86.457	53.688	15.373	1.00	23.67	O
ATOM	1363	CB	ASP	A	345	-89.404	53.610	13.932	1.00	26.03	C
ATOM	1364	CG	ASP	A	345	-90.233	54.534	13.040	1.00	28.95	C
ATOM	1365	OD1	ASP	A	345	-89.933	55.771	12.961	1.00	28.73	O

【 0 1 5 5 】

【表 4 0】

ATOM	1366	OD2	ASP	A	345	-91.164	54.006	12.412	1.00	29.19	O1-
ATOM	1367	N	SER	A	346	-86.934	51.572	14.589	1.00	22.04	N
ATOM	1368	CA	SER	A	346	-86.156	50.947	15.601	1.00	24.46	C
ATOM	1369	C	SER	A	346	-84.683	51.316	15.433	1.00	24.51	C
ATOM	1370	O	SER	A	346	-83.931	51.458	16.447	1.00	26.04	O
ATOM	1371	CB	SER	A	346	-86.340	49.372	15.630	1.00	22.35	C
ATOM	1372	OG	SER	A	346	-85.962	48.762	14.413	1.00	26.81	O
ATOM	1373	N	ASP	A	347	-84.262	51.361	14.189	1.00	23.65	N
ATOM	1374	CA	ASP	A	347	-82.915	51.787	13.808	1.00	25.55	C
ATOM	1375	C	ASP	A	347	-82.708	53.241	14.146	1.00	25.43	C
ATOM	1376	O	ASP	A	347	-81.659	53.605	14.673	1.00	23.57	O
ATOM	1377	CB	ASP	A	347	-82.668	51.659	12.315	1.00	24.52	C
ATOM	1378	CG	ASP	A	347	-82.962	50.244	11.744	1.00	29.96	C
ATOM	1379	OD1	ASP	A	347	-82.716	49.211	12.390	1.00	26.87	O
ATOM	1380	OD2	ASP	A	347	-83.366	50.185	10.554	1.00	32.36	O1-
ATOM	1381	N	LEU	A	348	-83.666	54.082	13.744	1.00	22.88	N
ATOM	1382	CA	LEU	A	348	-83.526	55.533	13.919	1.00	23.14	C
ATOM	1383	C	LEU	A	348	-83.418	55.906	15.392	1.00	23.29	C
ATOM	1384	O	LEU	A	348	-82.708	56.817	15.750	1.00	20.74	O
ATOM	1385	CB	LEU	A	348	-84.733	56.249	13.298	1.00	26.01	C
ATOM	1386	CG	LEU	A	348	-84.830	56.220	11.764	1.00	27.73	C
ATOM	1387	CD1	LEU	A	348	-86.220	56.657	11.283	1.00	28.83	C
ATOM	1388	CD2	LEU	A	348	-83.781	57.196	11.227	1.00	35.38	C
ATOM	1389	N	ALA	A	349	-84.130	55.171	16.228	1.00	21.48	N
ATOM	1390	CA	ALA	A	349	-84.161	55.444	17.644	1.00	22.55	C
ATOM	1391	C	ALA	A	349	-82.699	55.339	18.229	1.00	21.78	C
ATOM	1392	O	ALA	A	349	-82.229	56.231	18.918	1.00	22.46	O
ATOM	1393	CB	ALA	A	349	-85.111	54.498	18.315	1.00	22.51	C
ATOM	1394	N	LEU	A	350	-81.998	54.263	17.905	1.00	21.46	N
ATOM	1395	CA	LEU	A	350	-80.629	54.098	18.309	1.00	24.29	C
ATOM	1396	C	LEU	A	350	-79.702	55.144	17.615	1.00	25.71	C
ATOM	1397	O	LEU	A	350	-78.792	55.659	18.232	1.00	21.47	O
ATOM	1398	CB	LEU	A	350	-80.105	52.719	17.939	1.00	24.44	C
ATOM	1399	CG	LEU	A	350	-80.666	51.672	18.856	1.00	24.44	C
ATOM	1400	CD1	LEU	A	350	-80.655	50.318	18.218	1.00	27.61	C

【 0 1 5 6 】

【表 4 1】

ATOM	1401	CD2	LEU	A	350	-79.946	51.679	20.177	1.00	25.21	C
ATOM	1402	N	PHE	A	351	-79.910	55.393	16.337	1.00	23.65	N
ATOM	1403	CA	PHE	A	351	-79.095	56.396	15.645	1.00	23.35	C
ATOM	1404	C	PHE	A	351	-79.224	57.773	16.332	1.00	23.86	C
ATOM	1405	O	PHE	A	351	-78.223	58.435	16.512	1.00	24.52	O
ATOM	1406	CB	PHE	A	351	-79.614	56.536	14.235	1.00	24.24	C
ATOM	1407	CG	PHE	A	351	-78.802	57.412	13.357	1.00	24.31	C
ATOM	1408	CD1	PHE	A	351	-77.522	57.049	13.022	1.00	26.61	C
ATOM	1409	CD2	PHE	A	351	-79.298	58.609	12.871	1.00	26.91	C
ATOM	1410	CE1	PHE	A	351	-76.758	57.849	12.196	1.00	26.41	C
ATOM	1411	CE2	PHE	A	351	-78.558	59.379	12.001	1.00	26.41	C
ATOM	1412	CZ	PHE	A	351	-77.296	59.009	11.659	1.00	26.29	C
ATOM	1413	N	ILE	A	352	-80.443	58.217	16.645	1.00	21.10	N
ATOM	1414	CA	ILE	A	352	-80.605	59.502	17.327	1.00	24.83	C
ATOM	1415	C	ILE	A	352	-79.978	59.557	18.723	1.00	21.55	C
ATOM	1416	O	ILE	A	352	-79.393	60.572	19.084	1.00	19.85	O
ATOM	1417	CB	ILE	A	352	-82.016	60.100	17.265	1.00	29.03	C
ATOM	1418	CG1	ILE	A	352	-83.005	59.379	18.095	1.00	36.21	C
ATOM	1419	CG2	ILE	A	352	-82.504	60.161	15.776	1.00	31.79	C
ATOM	1420	CD1	ILE	A	352	-84.390	59.985	17.963	1.00	39.03	C
ATOM	1421	N	ALA	A	353	-80.101	58.457	19.469	1.00	20.01	N
ATOM	1422	CA	ALA	A	353	-79.389	58.293	20.747	1.00	21.50	C
ATOM	1423	C	ALA	A	353	-77.869	58.496	20.609	1.00	20.07	C
ATOM	1424	O	ALA	A	353	-77.246	59.208	21.417	1.00	20.35	O
ATOM	1425	CB	ALA	A	353	-79.734	56.946	21.369	1.00	20.22	C
ATOM	1426	N	ALA	A	354	-77.280	57.918	19.568	1.00	21.05	N
ATOM	1427	CA	ALA	A	354	-75.823	58.049	19.310	1.00	21.54	C
ATOM	1428	C	ALA	A	354	-75.410	59.462	18.908	1.00	24.20	C
ATOM	1429	O	ALA	A	354	-74.270	59.896	19.229	1.00	25.28	O
ATOM	1430	CB	ALA	A	354	-75.366	57.100	18.228	1.00	22.04	C
ATOM	1431	N	ILE	A	355	-76.270	60.154	18.163	1.00	19.97	N
ATOM	1432	CA	ILE	A	355	-76.071	61.606	17.879	1.00	21.04	C
ATOM	1433	C	ILE	A	355	-75.988	62.473	19.125	1.00	20.36	C
ATOM	1434	O	ILE	A	355	-75.034	63.215	19.267	1.00	21.97	O
ATOM	1435	CB	ILE	A	355	-77.165	62.107	16.889	1.00	19.44	C

【 0 1 5 7 】

【表 4 2】

ATOM	1436	CG1	ILE	A	355	-76.841	61.537	15.500	1.00	20.75	C
ATOM	1437	CG2	ILE	A	355	-77.214	63.634	16.782	1.00	22.87	C
ATOM	1438	CD1	ILE	A	355	-77.870	61.812	14.475	1.00	22.49	C
ATOM	1439	N	ILE	A	356	-76.949	62.321	20.016	1.00	18.50	N
ATOM	1440	CA	ILE	A	356	-77.011	63.045	21.264	1.00	21.24	C
ATOM	1441	C	ILE	A	356	-75.793	62.759	22.182	1.00	21.61	C
ATOM	1442	O	ILE	A	356	-75.284	63.651	22.860	1.00	22.74	O
ATOM	1443	CB	ILE	A	356	-78.298	62.779	22.026	1.00	22.53	C
ATOM	1444	CG1	ILE	A	356	-79.474	63.255	21.207	1.00	26.44	C
ATOM	1445	CG2	ILE	A	356	-78.400	63.637	23.310	1.00	26.07	C
ATOM	1446	CD1	ILE	A	356	-80.834	62.868	21.784	1.00	28.83	C
ATOM	1447	N	LEU	A	357	-75.361	61.509	22.268	1.00	23.38	N
ATOM	1448	CA	LEU	A	357	-74.235	61.135	23.122	1.00	23.00	C
ATOM	1449	C	LEU	A	357	-72.830	61.320	22.432	1.00	25.58	C
ATOM	1450	O	LEU	A	357	-71.901	60.605	22.667	1.00	28.10	O
ATOM	1451	CB	LEU	A	357	-74.431	59.726	23.674	1.00	22.36	C
ATOM	1452	CG	LEU	A	357	-75.231	59.567	24.936	1.00	24.42	C
ATOM	1453	CD1	LEU	A	357	-74.475	60.212	26.130	1.00	27.78	C
ATOM	1454	CD2	LEU	A	357	-76.610	60.180	24.796	1.00	28.11	C
ATOM	1455	N	CYS	A	358	-72.664	62.386	21.663	1.00	30.54	N
ATOM	1456	CA	CYS	A	358	-71.441	62.672	20.980	1.00	29.56	C
ATOM	1457	C	CYS	A	358	-70.370	63.242	21.932	1.00	30.58	C
ATOM	1458	O	CYS	A	358	-70.540	64.268	22.580	1.00	28.86	O
ATOM	1459	CB	CYS	A	358	-71.771	63.636	19.880	1.00	36.65	C
ATOM	1460	SG	CYS	A	358	-70.315	64.123	19.048	1.00	40.83	S
ATOM	1461	N	GLY	A	359	-69.236	62.554	22.022	1.00	29.82	N
ATOM	1462	CA	GLY	A	359	-68.175	62.973	22.913	1.00	28.68	C
ATOM	1463	C	GLY	A	359	-67.345	64.150	22.501	1.00	27.86	C
ATOM	1464	O	GLY	A	359	-66.635	64.692	23.326	1.00	26.90	O
ATOM	1465	N	ASP	A	360	-67.462	64.635	21.275	1.00	28.26	N
ATOM	1466	CA	ASP	A	360	-66.650	65.781	20.943	1.00	33.38	C
ATOM	1467	C	ASP	A	360	-67.365	67.138	20.821	1.00	32.73	C
ATOM	1468	O	ASP	A	360	-66.950	67.996	20.051	1.00	36.71	O
ATOM	1469	CB	ASP	A	360	-65.722	65.483	19.795	1.00	43.49	C
ATOM	1470	CG	ASP	A	360	-66.387	65.509	18.508	1.00	50.36	C

【 0 1 5 8 】

【表 4 3】

ATOM	1471	OD1	ASP	A	360	-67.548	65.068	18.536	1.00	46.79	O
ATOM	1472	OD2	ASP	A	360	-65.732	65.968	17.502	1.00	59.28	O1-
ATOM	1473	N	ARG	A	361	-68.375	67.359	21.646	1.00	29.07	N
ATOM	1474	CA	ARG	A	361	-69.056	68.660	21.633	1.00	25.70	C
ATOM	1475	C	ARG	A	361	-68.204	69.687	22.382	1.00	25.12	C
ATOM	1476	O	ARG	A	361	-67.634	69.371	23.416	1.00	26.08	O
ATOM	1477	CB	ARG	A	361	-70.434	68.538	22.286	1.00	23.66	C
ATOM	1478	CG	ARG	A	361	-71.375	67.460	21.695	1.00	24.32	C
ATOM	1479	CD	ARG	A	361	-71.536	67.626	20.192	1.00	23.61	C
ATOM	1480	NE	ARG	A	361	-72.640	66.855	19.664	1.00	23.03	N
ATOM	1481	CZ	ARG	A	361	-72.930	66.740	18.357	1.00	25.65	C
ATOM	1482	NH1	ARG	A	361	-72.234	67.367	17.427	1.00	23.62	N1+
ATOM	1483	NH2	ARG	A	361	-73.956	65.994	17.990	1.00	26.41	N
ATOM	1484	N	PRO	A	362	-68.169	70.925	21.904	1.00	26.30	N
ATOM	1485	CA	PRO	A	362	-67.454	71.943	22.606	1.00	25.70	C
ATOM	1486	C	PRO	A	362	-67.926	72.155	24.036	1.00	25.10	C
ATOM	1487	O	PRO	A	362	-69.088	72.307	24.278	1.00	25.35	O
ATOM	1488	CB	PRO	A	362	-67.727	73.239	21.794	1.00	27.18	C
ATOM	1489	CG	PRO	A	362	-68.181	72.784	20.444	1.00	26.84	C
ATOM	1490	CD	PRO	A	362	-68.723	71.386	20.611	1.00	25.25	C
ATOM	1491	N	GLY	A	363	-67.012	72.146	24.986	1.00	24.11	N
ATOM	1492	CA	GLY	A	363	-67.379	72.537	26.369	1.00	24.36	C
ATOM	1493	C	GLY	A	363	-67.838	71.398	27.239	1.00	23.85	C
ATOM	1494	O	GLY	A	363	-68.159	71.633	28.392	1.00	26.14	O
ATOM	1495	N	LEU	A	364	-67.887	70.185	26.674	1.00	24.65	N
ATOM	1496	CA	LEU	A	364	-68.207	68.956	27.377	1.00	23.42	C
ATOM	1497	C	LEU	A	364	-67.102	68.663	28.380	1.00	23.38	C
ATOM	1498	O	LEU	A	364	-65.913	68.657	28.031	1.00	23.52	O
ATOM	1499	CB	LEU	A	364	-68.359	67.799	26.403	1.00	27.51	C
ATOM	1500	CG	LEU	A	364	-69.153	66.569	26.815	1.00	31.79	C
ATOM	1501	CD1	LEU	A	364	-70.600	66.975	27.150	1.00	29.07	C
ATOM	1502	CD2	LEU	A	364	-69.126	65.552	25.652	1.00	33.09	C
ATOM	1503	N	MET	A	365	-67.508	68.494	29.633	1.00	23.03	N
ATOM	1504	CA	MET	A	365	-66.560	68.245	30.745	1.00	22.95	C
ATOM	1505	C	MET	A	365	-66.144	66.761	30.857	1.00	22.88	C

【 0 1 5 9 】

【表 4 4】

ATOM	1506	O	MET	A	365	-64.970	66.414	30.699	1.00	22.23	O
ATOM	1507	CB	MET	A	365	-67.161	68.756	32.074	1.00	22.80	C
ATOM	1508	CG	MET	A	365	-67.306	70.282	32.122	1.00	25.16	C
ATOM	1509	SD	MET	A	365	-65.681	71.146	32.093	1.00	26.95	S
ATOM	1510	CE	MET	A	365	-65.685	71.755	30.366	1.00	31.57	C
ATOM	1511	N	ASN	A	366	-67.079	65.886	31.145	1.00	21.97	N
ATOM	1512	CA	ASN	A	366	-66.672	64.480	31.383	1.00	23.05	C
ATOM	1513	C	ASN	A	366	-66.784	63.668	30.040	1.00	23.58	C
ATOM	1514	O	ASN	A	366	-67.741	62.922	29.795	1.00	23.77	O
ATOM	1515	CB	ASN	A	366	-67.499	63.916	32.507	1.00	22.41	C
ATOM	1516	CG	ASN	A	366	-66.996	62.556	32.991	1.00	25.52	C
ATOM	1517	ND2	ASN	A	366	-67.666	62.001	34.020	1.00	28.47	N
ATOM	1518	OD1	ASN	A	366	-66.080	61.993	32.427	1.00	25.40	O
ATOM	1519	N	VAL	A	367	-65.781	63.856	29.216	1.00	21.67	N
ATOM	1520	CA	VAL	A	367	-65.688	63.263	27.860	1.00	22.09	C
ATOM	1521	C	VAL	A	367	-65.621	61.724	27.960	1.00	23.24	C
ATOM	1522	O	VAL	A	367	-66.350	61.047	27.269	1.00	23.85	O
ATOM	1523	CB	VAL	A	367	-64.501	63.879	27.126	1.00	23.86	C
ATOM	1524	CG1	VAL	A	367	-64.253	63.219	25.765	1.00	26.29	C
ATOM	1525	CG2	VAL	A	367	-64.833	65.357	26.853	1.00	27.28	C
ATOM	1526	N	PRO	A	368	-64.795	61.176	28.857	1.00	26.69	N
ATOM	1527	CA	PRO	A	368	-64.708	59.698	28.895	1.00	25.75	C
ATOM	1528	C	PRO	A	368	-66.062	59.004	29.188	1.00	24.91	C
ATOM	1529	O	PRO	A	368	-66.386	57.959	28.627	1.00	27.21	O
ATOM	1530	CB	PRO	A	368	-63.646	59.433	30.026	1.00	27.92	C
ATOM	1531	CG	PRO	A	368	-62.850	60.723	30.112	1.00	27.86	C
ATOM	1532	CD	PRO	A	368	-63.858	61.828	29.823	1.00	27.07	C
ATOM	1533	N	ARG	A	369	-66.829	59.558	30.101	1.00	24.48	N
ATOM	1534	CA	ARG	A	369	-68.110	59.014	30.423	1.00	24.27	C
ATOM	1535	C	ARG	A	369	-69.101	59.119	29.249	1.00	22.94	C
ATOM	1536	O	ARG	A	369	-69.774	58.165	28.967	1.00	23.90	O
ATOM	1537	CB	ARG	A	369	-68.708	59.645	31.660	1.00	25.39	C
ATOM	1538	CG	ARG	A	369	-69.898	58.924	32.175	1.00	33.11	C
ATOM	1539	CD	ARG	A	369	-70.260	59.332	33.620	1.00	39.02	C
ATOM	1540	NE	ARG	A	369	-71.500	58.634	34.020	1.00	42.90	N

【 0 1 6 0 】

【表 4 5】

ATOM	1541	CZ	ARG	A	369	-71.590	57.326	34.265	1.00	46.73	C
ATOM	1542	NH1	ARG	A	369	-70.515	56.558	34.198	1.00	47.69	N1+
ATOM	1543	NH2	ARG	A	369	-72.770	56.775	34.572	1.00	46.26	N
ATOM	1544	N	VAL	A	370	-69.165	60.237	28.589	1.00	21.98	N
ATOM	1545	CA	VAL	A	370	-70.026	60.366	27.419	1.00	22.26	C
ATOM	1546	C	VAL	A	370	-69.581	59.416	26.320	1.00	21.72	C
ATOM	1547	O	VAL	A	370	-70.412	58.787	25.703	1.00	23.73	O
ATOM	1548	CB	VAL	A	370	-70.010	61.815	26.910	1.00	21.33	C
ATOM	1549	CG1	VAL	A	370	-70.721	61.960	25.575	1.00	21.99	C
ATOM	1550	CG2	VAL	A	370	-70.615	62.706	27.951	1.00	20.86	C
ATOM	1551	N	GLU	A	371	-68.280	59.299	26.065	1.00	21.47	N
ATOM	1552	CA	GLU	A	371	-67.778	58.353	25.054	1.00	23.96	C
ATOM	1553	C	GLU	A	371	-68.132	56.881	25.396	1.00	24.41	C
ATOM	1554	O	GLU	A	371	-68.518	56.126	24.480	1.00	21.17	O
ATOM	1555	CB	GLU	A	371	-66.260	58.475	24.817	1.00	24.96	C
ATOM	1556	CG	GLU	A	371	-65.978	59.812	24.166	1.00	32.81	C
ATOM	1557	CD	GLU	A	371	-64.566	59.971	23.628	1.00	39.02	C
ATOM	1558	OE1	GLU	A	371	-63.689	59.252	24.167	1.00	40.72	O
ATOM	1559	OE2	GLU	A	371	-64.367	60.841	22.711	1.00	46.45	O1-
ATOM	1560	N	ALA	A	372	-68.067	56.521	26.669	1.00	23.17	N
ATOM	1561	CA	ALA	A	372	-68.470	55.168	27.121	1.00	25.96	C
ATOM	1562	C	ALA	A	372	-69.985	54.858	26.948	1.00	27.50	C
ATOM	1563	O	ALA	A	372	-70.382	53.729	26.543	1.00	24.51	O
ATOM	1564	CB	ALA	A	372	-68.038	54.906	28.548	1.00	26.90	C
ATOM	1565	N	ILE	A	373	-70.828	55.850	27.210	1.00	23.63	N
ATOM	1566	CA	ILE	A	373	-72.262	55.689	26.943	1.00	22.73	C
ATOM	1567	C	ILE	A	373	-72.473	55.621	25.396	1.00	24.64	C
ATOM	1568	O	ILE	A	373	-73.173	54.749	24.918	1.00	23.01	O
ATOM	1569	CB	ILE	A	373	-73.039	56.819	27.540	1.00	22.89	C
ATOM	1570	CG1	ILE	A	373	-72.850	56.840	29.066	1.00	25.00	C
ATOM	1571	CG2	ILE	A	373	-74.515	56.806	27.147	1.00	22.76	C
ATOM	1572	CD1	ILE	A	373	-73.288	58.149	29.652	1.00	25.70	C
ATOM	1573	N	GLN	A	374	-71.817	56.488	24.625	1.00	22.07	N
ATOM	1574	CA	GLN	A	374	-71.956	56.435	23.142	1.00	23.40	C
ATOM	1575	C	GLN	A	374	-71.552	55.082	22.558	1.00	22.83	C

【 0 1 6 1 】

【表 4 6】

ATOM	1576	O	GLN	A	374	-72.215	54.525	21.693	1.00	22.36	O
ATOM	1577	CB	GLN	A	374	-71.233	57.551	22.412	1.00	23.14	C
ATOM	1578	CG	GLN	A	374	-71.749	57.654	20.938	1.00	23.59	C
ATOM	1579	CD	GLN	A	374	-70.908	58.520	20.053	1.00	26.27	C
ATOM	1580	NE2	GLN	A	374	-71.540	59.443	19.261	1.00	22.90	N
ATOM	1581	OE1	GLN	A	374	-69.696	58.399	20.094	1.00	25.56	O
ATOM	1582	N	ASP	A	375	-70.477	54.533	23.075	1.00	25.96	N
ATOM	1583	CA	ASP	A	375	-70.011	53.219	22.648	1.00	24.82	C
ATOM	1584	C	ASP	A	375	-71.028	52.137	22.875	1.00	25.19	C
ATOM	1585	O	ASP	A	375	-71.224	51.324	21.976	1.00	25.31	O
ATOM	1586	CB	ASP	A	375	-68.719	52.845	23.394	1.00	28.10	C
ATOM	1587	CG	ASP	A	375	-67.537	53.667	22.980	1.00	29.79	C
ATOM	1588	OD1	ASP	A	375	-67.590	54.233	21.882	1.00	32.18	O
ATOM	1589	OD2	ASP	A	375	-66.522	53.690	23.727	1.00	33.07	O1-
ATOM	1590	N	THR	A	376	-71.639	52.092	24.075	1.00	23.06	N
ATOM	1591	CA	THR	A	376	-72.751	51.169	24.336	1.00	24.01	C
ATOM	1592	C	THR	A	376	-73.927	51.281	23.342	1.00	24.51	C
ATOM	1593	O	THR	A	376	-74.398	50.312	22.856	1.00	22.48	O
ATOM	1594	CB	THR	A	376	-73.319	51.420	25.708	1.00	28.77	C
ATOM	1595	CG2	THR	A	376	-74.453	50.453	26.017	1.00	27.76	C
ATOM	1596	OG1	THR	A	376	-72.273	51.265	26.669	1.00	32.71	O
ATOM	1597	N	ILE	A	377	-74.366	52.510	23.044	1.00	23.15	N
ATOM	1598	CA	ILE	A	377	-75.373	52.768	22.047	1.00	22.26	C
ATOM	1599	C	ILE	A	377	-74.935	52.286	20.662	1.00	21.93	C
ATOM	1600	O	ILE	A	377	-75.688	51.607	19.964	1.00	22.09	O
ATOM	1601	CB	ILE	A	377	-75.676	54.280	21.954	1.00	23.90	C
ATOM	1602	CG1	ILE	A	377	-76.197	54.815	23.307	1.00	24.70	C
ATOM	1603	CG2	ILE	A	377	-76.692	54.543	20.864	1.00	25.87	C
ATOM	1604	CD1	ILE	A	377	-76.264	56.331	23.373	1.00	26.10	C
ATOM	1605	N	LEU	A	378	-73.712	52.619	20.281	1.00	22.56	N
ATOM	1606	CA	LEU	A	378	-73.210	52.194	19.002	1.00	24.21	C
ATOM	1607	C	LEU	A	378	-73.055	50.672	18.857	1.00	24.14	C
ATOM	1608	O	LEU	A	378	-73.281	50.136	17.796	1.00	22.82	O
ATOM	1609	CB	LEU	A	378	-71.914	52.893	18.683	1.00	29.61	C
ATOM	1610	CG	LEU	A	378	-72.061	54.354	18.311	1.00	29.65	C

【 0 1 6 2 】

【表 4 7】

ATOM	1611	CD1	LEU	A	378	-70.680	55.054	18.063	1.00	32.08	C
ATOM	1612	CD2	LEU	A	378	-72.946	54.465	17.087	1.00	32.66	C
ATOM	1613	N	ARG	A	379	-72.646	49.984	19.907	1.00	25.21	N
ATOM	1614	CA	ARG	A	379	-72.591	48.484	19.883	1.00	25.30	C
ATOM	1615	C	ARG	A	379	-74.007	47.901	19.699	1.00	26.76	C
ATOM	1616	O	ARG	A	379	-74.195	46.888	18.960	1.00	27.40	O
ATOM	1617	CB	ARG	A	379	-71.877	47.941	21.131	1.00	27.61	C
ATOM	1618	CG	ARG	A	379	-70.377	48.349	21.083	1.00	27.10	C
ATOM	1619	CD	ARG	A	379	-69.395	47.763	22.099	1.00	33.04	C
ATOM	1620	NE	ARG	A	379	-69.356	48.394	23.346	1.00	35.36	N
ATOM	1621	CZ	ARG	A	379	-68.411	49.150	23.920	1.00	32.49	C
ATOM	1622	NH1	ARG	A	379	-67.193	49.476	23.463	1.00	34.96	N1+
ATOM	1623	NH2	ARG	A	379	-68.777	49.617	25.060	1.00	32.64	N
ATOM	1624	N	ALA	A	380	-74.977	48.532	20.352	1.00	24.60	N
ATOM	1625	CA	ALA	A	380	-76.383	48.132	20.183	1.00	23.29	C
ATOM	1626	C	ALA	A	380	-76.880	48.407	18.790	1.00	24.65	C
ATOM	1627	O	ALA	A	380	-77.542	47.537	18.223	1.00	24.36	O
ATOM	1628	CB	ALA	A	380	-77.269	48.757	21.197	1.00	22.00	C
ATOM	1629	N	LEU	A	381	-76.558	49.571	18.248	1.00	23.87	N
ATOM	1630	CA	LEU	A	381	-76.915	49.888	16.866	1.00	25.43	C
ATOM	1631	C	LEU	A	381	-76.324	48.885	15.883	1.00	28.15	C
ATOM	1632	O	LEU	A	381	-76.995	48.413	14.977	1.00	27.26	O
ATOM	1633	CB	LEU	A	381	-76.481	51.294	16.512	1.00	26.61	C
ATOM	1634	CG	LEU	A	381	-76.660	51.771	15.082	1.00	26.84	C
ATOM	1635	CD1	LEU	A	381	-78.122	51.687	14.713	1.00	27.00	C
ATOM	1636	CD2	LEU	A	381	-76.190	53.210	14.983	1.00	30.28	C
ATOM	1637	N	GLU	A	382	-75.026	48.645	16.000	1.00	31.12	N
ATOM	1638	CA	GLU	A	382	-74.364	47.669	15.133	1.00	30.35	C
ATOM	1639	C	GLU	A	382	-75.028	46.289	15.191	1.00	29.03	C
ATOM	1640	O	GLU	A	382	-75.232	45.669	14.160	1.00	31.24	O
ATOM	1641	CB	GLU	A	382	-72.851	47.583	15.464	1.00	33.36	C
ATOM	1642	CG	GLU	A	382	-72.126	46.427	14.819	1.00	39.35	C
ATOM	1643	CD	GLU	A	382	-70.620	46.465	15.101	1.00	45.14	C
ATOM	1644	OE1	GLU	A	382	-70.168	46.336	16.287	1.00	48.21	O
ATOM	1645	OE2	GLU	A	382	-69.906	46.647	14.114	1.00	56.89	O1-

【 0 1 6 3 】

【表 4 8】

ATOM	1646	N	PHE	A	383	-75.364	45.836	16.378	1.00	27.04	N
ATOM	1647	CA	PHE	A	383	-76.008	44.560	16.565	1.00	31.77	C
ATOM	1648	C	PHE	A	383	-77.452	44.538	16.012	1.00	32.97	C
ATOM	1649	O	PHE	A	383	-77.863	43.594	15.328	1.00	27.70	O
ATOM	1650	CB	PHE	A	383	-76.078	44.218	18.036	1.00	31.21	C
ATOM	1651	CG	PHE	A	383	-77.033	43.106	18.310	1.00	39.96	C
ATOM	1652	CD1	PHE	A	383	-76.664	41.781	18.031	1.00	40.89	C
ATOM	1653	CD2	PHE	A	383	-78.325	43.376	18.788	1.00	39.47	C
ATOM	1654	CE1	PHE	A	383	-77.579	40.758	18.251	1.00	46.44	C
ATOM	1655	CE2	PHE	A	383	-79.237	42.360	18.993	1.00	41.69	C
ATOM	1656	CZ	PHE	A	383	-78.857	41.051	18.736	1.00	46.86	C
ATOM	1657	N	HIS	A	384	-78.188	45.609	16.317	1.00	30.88	N
ATOM	1658	CA	HIS	A	384	-79.553	45.814	15.842	1.00	32.42	C
ATOM	1659	C	HIS	A	384	-79.672	45.825	14.321	1.00	29.76	C
ATOM	1660	O	HIS	A	384	-80.626	45.246	13.809	1.00	34.18	O
ATOM	1661	CB	HIS	A	384	-80.151	47.089	16.400	1.00	31.32	C
ATOM	1662	CG	HIS	A	384	-81.590	47.247	16.086	1.00	34.28	C
ATOM	1663	CD2	HIS	A	384	-82.219	48.045	15.183	1.00	33.92	C
ATOM	1664	ND1	HIS	A	384	-82.575	46.527	16.726	1.00	32.34	N
ATOM	1665	CE1	HIS	A	384	-83.756	46.871	16.224	1.00	33.77	C
ATOM	1666	NE2	HIS	A	384	-83.566	47.785	15.286	1.00	34.10	N
ATOM	1667	N	LEU	A	385	-78.753	46.488	13.635	1.00	27.91	N
ATOM	1668	CA	LEU	A	385	-78.803	46.635	12.186	1.00	31.02	C
ATOM	1669	C	LEU	A	385	-78.566	45.309	11.473	1.00	40.36	C
ATOM	1670	O	LEU	A	385	-79.283	44.953	10.517	1.00	39.50	O
ATOM	1671	CB	LEU	A	385	-77.757	47.604	11.709	1.00	30.41	C
ATOM	1672	CG	LEU	A	385	-78.016	49.104	11.921	1.00	31.38	C
ATOM	1673	CD1	LEU	A	385	-76.734	49.827	11.543	1.00	30.60	C
ATOM	1674	CD2	LEU	A	385	-79.200	49.639	11.091	1.00	29.78	C
ATOM	1675	N	GLN	A	386	-77.542	44.606	11.937	1.00	43.61	N
ATOM	1676	CA	GLN	A	386	-77.183	43.282	11.408	1.00	55.03	C
ATOM	1677	C	GLN	A	386	-78.395	42.374	11.603	1.00	45.90	C
ATOM	1678	O	GLN	A	386	-78.865	41.754	10.639	1.00	52.92	O
ATOM	1679	CB	GLN	A	386	-75.871	42.744	12.079	1.00	54.20	C
ATOM	1680	CG	GLN	A	386	-75.213	41.553	11.390	1.00	63.42	C

【 0 1 6 4 】

【表 4 9】

ATOM	1681	CD	GLN	A	386	-76.038	40.284	11.555	1.00	70.69	C
ATOM	1682	NE2	GLN	A	386	-76.317	39.594	10.448	1.00	69.88	N
ATOM	1683	OE1	GLN	A	386	-76.462	39.960	12.665	1.00	76.95	O
ATOM	1684	N	ALA	A	387	-78.952	42.373	12.809	1.00	42.99	N
ATOM	1685	CA	ALA	A	387	-80.151	41.569	13.122	1.00	44.81	C
ATOM	1686	C	ALA	A	387	-81.277	41.916	12.162	1.00	47.01	C
ATOM	1687	O	ALA	A	387	-81.801	41.074	11.436	1.00	54.11	O
ATOM	1688	CB	ALA	A	387	-80.602	41.803	14.570	1.00	41.95	C
ATOM	1689	N	ASN	A	388	-81.582	43.197	12.114	1.00	48.33	N
ATOM	1690	CA	ASN	A	388	-82.710	43.718	11.376	1.00	44.38	C
ATOM	1691	C	ASN	A	388	-82.557	43.793	9.805	1.00	40.56	C
ATOM	1692	O	ASN	A	388	-83.560	43.707	9.103	1.00	44.07	O
ATOM	1693	CB	ASN	A	388	-83.049	45.100	12.025	1.00	46.83	C
ATOM	1694	CG	ASN	A	388	-84.420	45.668	11.600	1.00	56.78	C
ATOM	1695	ND2	ASN	A	388	-84.589	47.009	11.776	1.00	43.52	N
ATOM	1696	OD1	ASN	A	388	-85.323	44.917	11.127	1.00	50.08	O
ATOM	1697	N	HIS	A	389	-81.342	43.998	9.273	1.00	36.28	N
ATOM	1698	CA	HIS	A	389	-81.080	44.195	7.826	1.00	36.61	C
ATOM	1699	C	HIS	A	389	-79.933	43.232	7.438	1.00	43.24	C
ATOM	1700	O	HIS	A	389	-78.866	43.693	7.037	1.00	39.40	O
ATOM	1701	CB	HIS	A	389	-80.584	45.637	7.477	1.00	41.48	C
ATOM	1702	CG	HIS	A	389	-81.486	46.758	7.920	1.00	42.12	C
ATOM	1703	CD2	HIS	A	389	-81.666	47.330	9.132	1.00	41.68	C
ATOM	1704	ND1	HIS	A	389	-82.335	47.415	7.061	1.00	49.03	N
ATOM	1705	CE1	HIS	A	389	-82.991	48.356	7.722	1.00	52.40	C
ATOM	1706	NE2	HIS	A	389	-82.625	48.305	8.989	1.00	43.14	N
ATOM	1707	N	PRO	A	390	-80.128	41.887	7.549	1.00	49.76	N
ATOM	1708	CA	PRO	A	390	-78.923	41.035	7.366	1.00	50.61	C
ATOM	1709	C	PRO	A	390	-78.281	41.183	5.965	1.00	49.25	C
ATOM	1710	O	PRO	A	390	-77.064	41.210	5.828	1.00	50.40	O
ATOM	1711	CB	PRO	A	390	-79.415	39.588	7.674	1.00	49.35	C
ATOM	1712	CG	PRO	A	390	-80.861	39.666	7.893	1.00	51.85	C
ATOM	1713	CD	PRO	A	390	-81.274	41.114	8.077	1.00	53.39	C
ATOM	1714	N	ASP	A	391	-79.098	41.436	4.965	1.00	52.37	N
ATOM	1715	CA	ASP	A	391	-78.592	41.599	3.623	1.00	57.91	C

【 0 1 6 5 】

【表 5 0】

ATOM	1716	C	ASP	A	391	-77.830	42.908	3.369	1.00	61.02	C
ATOM	1717	O	ASP	A	391	-77.303	43.061	2.256	1.00	53.48	O
ATOM	1718	CB	ASP	A	391	-79.753	41.496	2.629	1.00	60.11	C
ATOM	1719	CG	ASP	A	391	-80.583	40.253	2.840	1.00	60.88	C
ATOM	1720	OD1	ASP	A	391	-80.012	39.180	3.120	1.00	65.09	O
ATOM	1721	OD2	ASP	A	391	-81.813	40.362	2.749	1.00	69.00	O1-
ATOM	1722	N	ALA	A	392	-77.767	43.834	4.344	1.00	53.30	N
ATOM	1723	CA	ALA	A	392	-77.197	45.187	4.106	1.00	54.52	C
ATOM	1724	C	ALA	A	392	-75.796	45.310	4.721	1.00	58.71	C
ATOM	1725	O	ALA	A	392	-75.588	45.671	5.930	1.00	48.19	O
ATOM	1726	CB	ALA	A	392	-78.142	46.262	4.642	1.00	54.46	C
ATOM	1727	N	GLN	A	393	-74.808	44.949	3.918	1.00	60.15	N
ATOM	1728	CA	GLN	A	393	-73.426	45.011	4.422	1.00	71.87	C
ATOM	1729	C	GLN	A	393	-73.008	46.475	4.326	1.00	69.85	C
ATOM	1730	O	GLN	A	393	-73.469	47.230	3.442	1.00	72.69	O
ATOM	1731	CB	GLN	A	393	-72.441	44.055	3.699	1.00	73.80	C
ATOM	1732	CG	GLN	A	393	-71.089	43.858	4.414	1.00	76.08	C
ATOM	1733	CD	GLN	A	393	-71.200	43.125	5.752	1.00	81.05	C
ATOM	1734	NE2	GLN	A	393	-70.926	43.833	6.841	1.00	74.51	N
ATOM	1735	OE1	GLN	A	393	-71.518	41.934	5.796	1.00	87.90	O
ATOM	1736	N	TYR	A	394	-72.163	46.868	5.266	1.00	60.68	N
ATOM	1737	CA	TYR	A	394	-71.626	48.201	5.328	1.00	58.14	C
ATOM	1738	C	TYR	A	394	-72.698	49.233	5.756	1.00	46.03	C
ATOM	1739	O	TYR	A	394	-72.455	50.436	5.590	1.00	43.17	O
ATOM	1740	CB	TYR	A	394	-70.965	48.628	3.970	1.00	69.18	C
ATOM	1741	CG	TYR	A	394	-69.910	47.684	3.402	1.00	77.03	C
ATOM	1742	CD1	TYR	A	394	-70.267	46.549	2.666	1.00	82.29	C
ATOM	1743	CD2	TYR	A	394	-68.551	47.954	3.564	1.00	87.23	C
ATOM	1744	CE1	TYR	A	394	-69.314	45.691	2.145	1.00	84.59	C
ATOM	1745	CE2	TYR	A	394	-67.585	47.104	3.037	1.00	94.30	C
ATOM	1746	CZ	TYR	A	394	-67.977	45.975	2.329	1.00	92.67	C
ATOM	1747	OH	TYR	A	394	-67.032	45.128	1.807	1.00	102.03	O
ATOM	1748	N	LEU	A	395	-73.857	48.798	6.282	1.00	38.11	N
ATOM	1749	CA	LEU	A	395	-74.900	49.738	6.645	1.00	35.94	C
ATOM	1750	C	LEU	A	395	-74.387	50.554	7.861	1.00	31.05	C

【 0 1 6 6 】

【表 5 1】

ATOM	1751	O	LEU A 395	-74.544	51.750	7.892	1.00	29.03	O
ATOM	1752	CB	LEU A 395	-76.267	49.038	6.865	1.00	35.47	C
ATOM	1753	CG	LEU A 395	-77.471	49.905	7.289	1.00	35.99	C
ATOM	1754	CD1	LEU A 395	-77.721	51.043	6.300	1.00	38.61	C
ATOM	1755	CD2	LEU A 395	-78.733	49.066	7.407	1.00	33.86	C
ATOM	1756	N	PHE A 396	-73.696	49.909	8.790	1.00	29.46	N
ATOM	1757	CA	PHE A 396	-73.213	50.578	10.005	1.00	30.43	C
ATOM	1758	C	PHE A 396	-72.160	51.670	9.689	1.00	34.51	C
ATOM	1759	O	PHE A 396	-72.368	52.815	10.073	1.00	32.82	O
ATOM	1760	CB	PHE A 396	-72.728	49.564	10.982	1.00	30.07	C
ATOM	1761	CG	PHE A 396	-72.214	50.125	12.233	1.00	29.62	C
ATOM	1762	CD1	PHE A 396	-73.070	50.683	13.154	1.00	29.80	C
ATOM	1763	CD2	PHE A 396	-70.864	50.093	12.502	1.00	29.69	C
ATOM	1764	CE1	PHE A 396	-72.568	51.247	14.335	1.00	31.86	C
ATOM	1765	CE2	PHE A 396	-70.362	50.634	13.683	1.00	33.55	C
ATOM	1766	CZ	PHE A 396	-71.226	51.185	14.621	1.00	31.57	C
ATOM	1767	N	PRO A 397	-71.115	51.359	8.883	1.00	36.63	N
ATOM	1768	CA	PRO A 397	-70.219	52.470	8.497	1.00	34.78	C
ATOM	1769	C	PRO A 397	-70.848	53.557	7.663	1.00	28.84	C
ATOM	1770	O	PRO A 397	-70.445	54.675	7.798	1.00	30.67	O
ATOM	1771	CB	PRO A 397	-69.087	51.796	7.723	1.00	39.59	C
ATOM	1772	CG	PRO A 397	-69.530	50.383	7.508	1.00	41.58	C
ATOM	1773	CD	PRO A 397	-70.510	50.042	8.589	1.00	35.62	C
ATOM	1774	N	LYS A 398	-71.780	53.250	6.780	1.00	30.76	N
ATOM	1775	CA	LYS A 398	-72.474	54.289	6.014	1.00	34.97	C
ATOM	1776	C	LYS A 398	-73.254	55.233	6.938	1.00	33.02	C
ATOM	1777	O	LYS A 398	-73.292	56.431	6.727	1.00	32.65	O
ATOM	1778	CB	LYS A 398	-73.473	53.685	5.051	1.00	37.65	C
ATOM	1779	CG	LYS A 398	-72.873	53.014	3.844	1.00	40.10	C
ATOM	1780	CD	LYS A 398	-73.997	52.351	3.075	1.00	46.51	C
ATOM	1781	CE	LYS A 398	-73.532	51.798	1.755	1.00	53.01	C
ATOM	1782	NZ	LYS A 398	-74.562	50.826	1.280	1.00	56.91	N1+
ATOM	1783	N	LEU A 399	-73.839	54.668	7.971	1.00	32.88	N
ATOM	1784	CA	LEU A 399	-74.566	55.457	8.954	1.00	37.65	C
ATOM	1785	C	LEU A 399	-73.625	56.305	9.828	1.00	36.37	C

【 0 1 6 7 】

【表 5 2】

ATOM	1786	O	LEU	A	399	-73.969	57.454	10.164	1.00	32.54	O
ATOM	1787	CB	LEU	A	399	-75.462	54.561	9.839	1.00	40.16	C
ATOM	1788	CG	LEU	A	399	-76.932	54.332	9.481	1.00	40.74	C
ATOM	1789	CD1	LEU	A	399	-77.578	53.483	10.567	1.00	40.82	C
ATOM	1790	CD2	LEU	A	399	-77.705	55.644	9.381	1.00	40.84	C
ATOM	1791	N	LEU	A	400	-72.441	55.757	10.166	1.00	35.29	N
ATOM	1792	CA	LEU	A	400	-71.371	56.528	10.810	1.00	33.69	C
ATOM	1793	C	LEU	A	400	-70.948	57.732	9.956	1.00	32.60	C
ATOM	1794	O	LEU	A	400	-70.721	58.820	10.496	1.00	29.48	O
ATOM	1795	CB	LEU	A	400	-70.166	55.626	11.146	1.00	38.44	C
ATOM	1796	CG	LEU	A	400	-70.322	54.633	12.320	1.00	39.28	C
ATOM	1797	CD1	LEU	A	400	-68.963	54.045	12.677	1.00	41.77	C
ATOM	1798	CD2	LEU	A	400	-70.903	55.269	13.561	1.00	40.93	C
ATOM	1799	N	GLN	A	401	-70.891	57.565	8.634	1.00	28.99	N
ATOM	1800	CA	GLN	A	401	-70.632	58.683	7.756	1.00	28.21	C
ATOM	1801	C	GLN	A	401	-71.802	59.721	7.742	1.00	28.34	C
ATOM	1802	O	GLN	A	401	-71.539	60.949	7.658	1.00	29.06	O
ATOM	1803	CB	GLN	A	401	-70.324	58.183	6.329	1.00	33.09	C
ATOM	1804	CG	GLN	A	401	-69.962	59.231	5.286	1.00	33.74	C
ATOM	1805	CD	GLN	A	401	-68.758	60.048	5.688	1.00	36.66	C
ATOM	1806	NE2	GLN	A	401	-68.888	61.388	5.659	1.00	31.14	N
ATOM	1807	OE1	GLN	A	401	-67.733	59.488	6.068	1.00	39.63	O
ATOM	1808	N	LYS	A	402	-73.070	59.264	7.797	1.00	25.96	N
ATOM	1809	CA	LYS	A	402	-74.209	60.199	7.909	1.00	25.95	C
ATOM	1810	C	LYS	A	402	-74.077	61.033	9.154	1.00	23.94	C
ATOM	1811	O	LYS	A	402	-74.447	62.187	9.128	1.00	26.38	O
ATOM	1812	CB	LYS	A	402	-75.552	59.490	7.934	1.00	28.50	C
ATOM	1813	CG	LYS	A	402	-75.879	58.714	6.657	1.00	26.31	C
ATOM	1814	CD	LYS	A	402	-75.772	59.517	5.388	1.00	28.54	C
ATOM	1815	CE	LYS	A	402	-76.303	58.718	4.190	1.00	27.64	C
ATOM	1816	NZ	LYS	A	402	-76.102	59.461	2.930	1.00	29.00	N1+
ATOM	1817	N	MET	A	403	-73.544	60.488	10.232	1.00	23.90	N
ATOM	1818	CA	MET	A	403	-73.350	61.299	11.454	1.00	30.10	C
ATOM	1819	C	MET	A	403	-72.378	62.437	11.180	1.00	28.49	C
ATOM	1820	O	MET	A	403	-72.597	63.543	11.639	1.00	28.00	O

【 0 1 6 8 】

【表 5 3】

ATOM	1821	CB	MET	A	403	-72.844	60.472	12.638	1.00	28.20	C
ATOM	1822	CG	MET	A	403	-73.860	59.483	13.161	1.00	31.77	C
ATOM	1823	SD	MET	A	403	-73.214	58.354	14.434	1.00	35.49	S
ATOM	1824	CE	MET	A	403	-73.028	59.555	15.771	1.00	31.96	C
ATOM	1825	N	ALA	A	404	-71.301	62.157	10.453	1.00	27.71	N
ATOM	1826	CA	ALA	A	404	-70.361	63.232	10.058	1.00	27.46	C
ATOM	1827	C	ALA	A	404	-71.032	64.242	9.088	1.00	25.78	C
ATOM	1828	O	ALA	A	404	-70.881	65.480	9.243	1.00	24.01	O
ATOM	1829	CB	ALA	A	404	-69.091	62.624	9.437	1.00	28.74	C
ATOM	1830	N	ASP	A	405	-71.760	63.728	8.080	1.00	27.41	N
ATOM	1831	CA	ASP	A	405	-72.509	64.591	7.159	1.00	28.82	C
ATOM	1832	C	ASP	A	405	-73.501	65.493	7.913	1.00	27.63	C
ATOM	1833	O	ASP	A	405	-73.618	66.675	7.576	1.00	23.81	O
ATOM	1834	CB	ASP	A	405	-73.290	63.818	6.102	1.00	30.66	C
ATOM	1835	CG	ASP	A	405	-72.432	62.877	5.308	1.00	34.80	C
ATOM	1836	OD1	ASP	A	405	-71.214	63.111	5.266	1.00	35.46	O
ATOM	1837	OD2	ASP	A	405	-72.998	61.904	4.729	1.00	36.84	O1-
ATOM	1838	N	LEU	A	406	-74.197	64.936	8.913	1.00	24.47	N
ATOM	1839	CA	LEU	A	406	-75.100	65.752	9.726	1.00	26.31	C
ATOM	1840	C	LEU	A	406	-74.418	66.918	10.481	1.00	27.81	C
ATOM	1841	O	LEU	A	406	-74.951	68.060	10.530	1.00	25.13	O
ATOM	1842	CB	LEU	A	406	-75.882	64.901	10.737	1.00	26.02	C
ATOM	1843	CG	LEU	A	406	-77.054	64.187	10.067	1.00	25.97	C
ATOM	1844	CD1	LEU	A	406	-77.586	63.066	10.943	1.00	27.40	C
ATOM	1845	CD2	LEU	A	406	-78.173	65.203	9.749	1.00	28.95	C
ATOM	1846	N	ARG	A	407	-73.284	66.625	11.096	1.00	28.99	N
ATOM	1847	CA	ARG	A	407	-72.489	67.682	11.750	1.00	31.04	C
ATOM	1848	C	ARG	A	407	-72.159	68.857	10.827	1.00	30.99	C
ATOM	1849	O	ARG	A	407	-72.317	70.029	11.207	1.00	27.68	O
ATOM	1850	CB	ARG	A	407	-71.190	67.134	12.303	1.00	34.80	C
ATOM	1851	CG	ARG	A	407	-70.461	68.197	13.129	1.00	43.33	C
ATOM	1852	CD	ARG	A	407	-69.122	67.691	13.542	1.00	51.25	C
ATOM	1853	NE	ARG	A	407	-69.321	66.561	14.439	1.00	57.12	N
ATOM	1854	CZ	ARG	A	407	-68.864	66.458	15.682	1.00	59.61	C
ATOM	1855	NH1	ARG	A	407	-68.124	67.403	16.249	1.00	64.83	N1+

【 0 1 6 9 】

【表 5 4】

ATOM	1856	NH2	ARG	A	407	-69.141	65.347	16.356	1.00	66.29	N
ATOM	1857	N	GLN	A	408	-71.786	68.527	9.588	1.00	31.95	N
ATOM	1858	CA	GLN	A	408	-71.521	69.528	8.578	1.00	33.21	C
ATOM	1859	C	GLN	A	408	-72.785	70.287	8.165	1.00	30.84	C
ATOM	1860	O	GLN	A	408	-72.720	71.491	8.021	1.00	28.93	O
ATOM	1861	CB	GLN	A	408	-70.844	68.919	7.329	1.00	31.28	C
ATOM	1862	CG	GLN	A	408	-70.323	69.898	6.269	1.00	39.38	C
ATOM	1863	CD	GLN	A	408	-69.468	71.054	6.819	1.00	48.21	C
ATOM	1864	NE2	GLN	A	408	-69.571	72.230	6.176	1.00	52.23	N
ATOM	1865	OE1	GLN	A	408	-68.721	70.902	7.792	1.00	54.34	O
ATOM	1866	N	LEU	A	409	-73.869	69.565	7.889	1.00	26.13	N
ATOM	1867	CA	LEU	A	409	-75.142	70.190	7.625	1.00	27.05	C
ATOM	1868	C	LEU	A	409	-75.568	71.182	8.693	1.00	24.72	C
ATOM	1869	O	LEU	A	409	-76.069	72.279	8.359	1.00	24.70	O
ATOM	1870	CB	LEU	A	409	-76.246	69.138	7.451	1.00	29.77	C
ATOM	1871	CG	LEU	A	409	-77.575	69.537	6.833	1.00	29.39	C
ATOM	1872	CD1	LEU	A	409	-77.431	69.753	5.317	1.00	31.31	C
ATOM	1873	CD2	LEU	A	409	-78.652	68.478	7.150	1.00	30.11	C
ATOM	1874	N	VAL	A	410	-75.394	70.812	9.964	1.00	22.17	N
ATOM	1875	CA	VAL	A	410	-75.784	71.666	11.009	1.00	22.63	C
ATOM	1876	C	VAL	A	410	-74.872	72.886	11.176	1.00	29.03	C
ATOM	1877	O	VAL	A	410	-75.337	74.043	11.498	1.00	24.83	O
ATOM	1878	CB	VAL	A	410	-75.967	70.878	12.348	1.00	24.73	C
ATOM	1879	CG1	VAL	A	410	-76.122	71.823	13.542	1.00	25.10	C
ATOM	1880	CG2	VAL	A	410	-77.207	69.957	12.230	1.00	23.96	C
ATOM	1881	N	THR	A	411	-73.577	72.668	10.993	1.00	28.16	N
ATOM	1882	CA	THR	A	411	-72.654	73.789	10.950	1.00	29.59	C
ATOM	1883	C	THR	A	411	-73.014	74.791	9.875	1.00	27.22	C
ATOM	1884	O	THR	A	411	-73.030	75.987	10.117	1.00	30.48	O
ATOM	1885	CB	THR	A	411	-71.186	73.265	10.750	1.00	32.40	C
ATOM	1886	CG2	THR	A	411	-70.210	74.386	10.803	1.00	30.16	C
ATOM	1887	OG1	THR	A	411	-70.894	72.374	11.832	1.00	33.61	O
ATOM	1888	N	GLU	A	412	-73.337	74.323	8.686	1.00	26.93	N
ATOM	1889	CA	GLU	A	412	-73.772	75.236	7.631	1.00	30.29	C
ATOM	1890	C	GLU	A	412	-75.121	75.933	8.006	1.00	31.12	C

【 0 1 7 0 】

【表 5 5】

ATOM	1891	O	GLU	A	412	-75.300	77.150	7.885	1.00	30.51	O
ATOM	1892	CB	GLU	A	412	-73.861	74.455	6.317	1.00	33.75	C
ATOM	1893	CG	GLU	A	412	-72.457	74.039	5.822	1.00	40.20	C
ATOM	1894	CD	GLU	A	412	-72.465	73.001	4.698	1.00	47.08	C
ATOM	1895	OE1	GLU	A	412	-73.554	72.617	4.233	1.00	54.41	O
ATOM	1896	OE2	GLU	A	412	-71.365	72.546	4.285	1.00	49.65	O1-
ATOM	1897	N	HIS	A	413	-76.047	75.148	8.528	1.00	29.49	N
ATOM	1898	CA	HIS	A	413	-77.315	75.699	8.977	1.00	26.39	C
ATOM	1899	C	HIS	A	413	-77.109	76.805	9.993	1.00	25.11	C
ATOM	1900	O	HIS	A	413	-77.722	77.876	9.860	1.00	26.38	O
ATOM	1901	CB	HIS	A	413	-78.188	74.580	9.560	1.00	23.12	C
ATOM	1902	CG	HIS	A	413	-79.522	75.046	9.984	1.00	23.11	C
ATOM	1903	CD2	HIS	A	413	-80.026	75.273	11.221	1.00	21.55	C
ATOM	1904	ND1	HIS	A	413	-80.532	75.312	9.089	1.00	24.68	N
ATOM	1905	CE1	HIS	A	413	-81.586	75.745	9.763	1.00	26.14	C
ATOM	1906	NE2	HIS	A	413	-81.315	75.686	11.064	1.00	22.15	N
ATOM	1907	N	ALA	A	414	-76.242	76.571	10.967	1.00	26.07	N
ATOM	1908	CA	ALA	A	414	-76.002	77.519	12.049	1.00	28.84	C
ATOM	1909	C	ALA	A	414	-75.500	78.868	11.514	1.00	35.11	C
ATOM	1910	O	ALA	A	414	-75.861	79.953	12.016	1.00	32.56	O
ATOM	1911	CB	ALA	A	414	-75.030	76.929	13.067	1.00	29.01	C
ATOM	1912	N	GLN	A	415	-74.678	78.794	10.483	1.00	36.20	N
ATOM	1913	CA	GLN	A	415	-74.135	79.967	9.872	1.00	37.44	C
ATOM	1914	C	GLN	A	415	-75.207	80.700	9.101	1.00	33.89	C
ATOM	1915	O	GLN	A	415	-75.237	81.917	9.156	1.00	31.76	O
ATOM	1916	CB	GLN	A	415	-72.961	79.619	8.942	1.00	42.32	C
ATOM	1917	CG	GLN	A	415	-71.739	79.097	9.696	1.00	48.89	C
ATOM	1918	CD	GLN	A	415	-70.750	78.337	8.794	1.00	53.99	C
ATOM	1919	NE2	GLN	A	415	-69.698	77.808	9.413	1.00	53.75	N
ATOM	1920	OE1	GLN	A	415	-70.929	78.224	7.568	1.00	52.41	O
ATOM	1921	N	MET	A	416	-76.017	79.984	8.320	1.00	33.05	N
ATOM	1922	CA	MET	A	416	-77.150	80.589	7.624	1.00	34.79	C
ATOM	1923	C	MET	A	416	-78.164	81.280	8.596	1.00	34.33	C
ATOM	1924	O	MET	A	416	-78.642	82.392	8.313	1.00	30.58	O
ATOM	1925	CB	MET	A	416	-77.845	79.572	6.747	1.00	32.26	C

【 0 1 7 1 】

【表 5 6】

ATOM	1926	CG	MET	A	416	-77.055	79.242	5.502	1.00	40.07	C
ATOM	1927	SD	MET	A	416	-77.961	78.233	4.300	1.00	43.33	S
ATOM	1928	CE	MET	A	416	-77.903	76.610	5.083	1.00	44.36	C
ATOM	1929	N	MET	A	417	-78.450	80.622	9.731	1.00	35.67	N
ATOM	1930	CA	MET	A	417	-79.346	81.182	10.760	1.00	35.07	C
ATOM	1931	C	MET	A	417	-78.753	82.490	11.291	1.00	40.63	C
ATOM	1932	O	MET	A	417	-79.468	83.481	11.416	1.00	32.87	O
ATOM	1933	CB	MET	A	417	-79.635	80.196	11.909	1.00	30.27	C
ATOM	1934	CG	MET	A	417	-80.411	78.925	11.468	1.00	29.12	C
ATOM	1935	SD	MET	A	417	-82.097	79.317	10.974	1.00	27.51	S
ATOM	1936	CE	MET	A	417	-82.697	79.803	12.592	1.00	26.14	C
ATOM	1937	N	GLN	A	418	-77.453	82.501	11.554	1.00	40.22	N
ATOM	1938	CA	GLN	A	418	-76.812	83.728	12.067	1.00	46.89	C
ATOM	1939	C	GLN	A	418	-76.914	84.889	11.083	1.00	40.56	C
ATOM	1940	O	GLN	A	418	-77.210	85.995	11.502	1.00	38.88	O
ATOM	1941	CB	GLN	A	418	-75.360	83.513	12.493	1.00	51.33	C
ATOM	1942	CG	GLN	A	418	-74.894	84.615	13.454	1.00	64.12	C
ATOM	1943	CD	GLN	A	418	-75.706	84.655	14.761	1.00	75.41	C
ATOM	1944	NE2	GLN	A	418	-75.754	83.512	15.479	1.00	70.14	N
ATOM	1945	OE1	GLN	A	418	-76.304	85.695	15.106	1.00	82.82	O
ATOM	1946	N	ARG	A	419	-76.759	84.623	9.787	1.00	37.57	N
ATOM	1947	CA	ARG	A	419	-77.018	85.608	8.785	1.00	39.41	C
ATOM	1948	C	ARG	A	419	-78.448	86.137	8.731	1.00	42.52	C
ATOM	1949	O	ARG	A	419	-78.655	87.349	8.509	1.00	40.64	O
ATOM	1950	CB	ARG	A	419	-76.605	85.094	7.406	1.00	49.15	C
ATOM	1951	CG	ARG	A	419	-75.085	85.231	7.162	1.00	63.02	C
ATOM	1952	CD	ARG	A	419	-74.635	85.012	5.704	1.00	68.99	C
ATOM	1953	NE	ARG	A	419	-75.476	85.695	4.694	1.00	77.28	N
ATOM	1954	CZ	ARG	A	419	-75.563	87.019	4.484	1.00	74.70	C
ATOM	1955	NH1	ARG	A	419	-74.881	87.905	5.217	1.00	80.67	N1+
ATOM	1956	NH2	ARG	A	419	-76.366	87.471	3.525	1.00	75.19	N
ATOM	1957	N	ILE	A	420	-79.434	85.244	8.893	1.00	37.33	N
ATOM	1958	CA	ILE	A	420	-80.842	85.642	8.903	1.00	35.66	C
ATOM	1959	C	ILE	A	420	-81.054	86.502	10.131	1.00	36.93	C
ATOM	1960	O	ILE	A	420	-81.709	87.557	10.052	1.00	36.22	O

【 0 1 7 2 】

【表 5 7】

ATOM	1961	CB	ILE	A	420	-81.817	84.419	8.864	1.00	36.90	C
ATOM	1962	CG1	ILE	A	420	-81.766	83.780	7.454	1.00	35.07	C
ATOM	1963	CG2	ILE	A	420	-83.271	84.828	9.183	1.00	36.40	C
ATOM	1964	CD1	ILE	A	420	-82.362	82.379	7.393	1.00	38.25	C
ATOM	1965	N	LYS	A	421	-80.500	86.084	11.257	1.00	39.35	N
ATOM	1966	CA	LYS	A	421	-80.686	86.883	12.457	1.00	47.01	C
ATOM	1967	C	LYS	A	421	-80.216	88.337	12.251	1.00	50.25	C
ATOM	1968	O	LYS	A	421	-80.980	89.261	12.521	1.00	48.27	O
ATOM	1969	CB	LYS	A	421	-80.004	86.250	13.646	1.00	53.66	C
ATOM	1970	CG	LYS	A	421	-80.390	86.947	14.932	1.00	58.38	C
ATOM	1971	CD	LYS	A	421	-80.467	86.006	16.116	1.00	60.16	C
ATOM	1972	CE	LYS	A	421	-80.092	86.751	17.394	1.00	65.92	C
ATOM	1973	NZ	LYS	A	421	-78.606	86.913	17.398	1.00	65.71	N1+
ATOM	1974	N	LYS	A	422	-79.024	88.544	11.676	1.00	53.97	N
ATOM	1975	CA	LYS	A	422	-78.508	89.921	11.459	1.00	56.84	C
ATOM	1976	C	LYS	A	422	-79.177	90.701	10.334	1.00	49.14	C
ATOM	1977	O	LYS	A	422	-79.312	91.903	10.452	1.00	48.85	O
ATOM	1978	CB	LYS	A	422	-76.969	89.965	11.349	1.00	57.20	C
ATOM	1979	CG	LYS	A	422	-76.376	89.343	12.601	1.00	67.73	C
ATOM	1980	CD	LYS	A	422	-74.963	89.745	12.960	1.00	72.93	C
ATOM	1981	CE	LYS	A	422	-74.532	88.920	14.175	1.00	72.23	C
ATOM	1982	NZ	LYS	A	422	-73.070	88.994	14.433	1.00	76.51	N1+
ATOM	1983	N	THR	A	423	-79.635	90.046	9.281	1.00	41.52	N
ATOM	1984	CA	THR	A	423	-80.119	90.778	8.131	1.00	38.98	C
ATOM	1985	C	THR	A	423	-81.668	90.835	7.934	1.00	41.51	C
ATOM	1986	O	THR	A	423	-82.165	91.703	7.203	1.00	44.20	O
ATOM	1987	CB	THR	A	423	-79.503	90.197	6.860	1.00	43.81	C
ATOM	1988	CG2	THR	A	423	-77.959	90.314	6.900	1.00	44.09	C
ATOM	1989	OG1	THR	A	423	-79.886	88.814	6.752	1.00	46.10	O
ATOM	1990	N	GLU	A	424	-82.420	89.900	8.507	1.00	37.39	N
ATOM	1991	CA	GLU	A	424	-83.872	89.821	8.284	1.00	37.32	C
ATOM	1992	C	GLU	A	424	-84.493	90.382	9.554	1.00	38.93	C
ATOM	1993	O	GLU	A	424	-84.763	89.637	10.487	1.00	35.52	O
ATOM	1994	CB	GLU	A	424	-84.304	88.367	8.089	1.00	38.32	C
ATOM	1995	CG	GLU	A	424	-83.875	87.720	6.807	1.00	36.39	C

【 0 1 7 3 】

【表 5 8】

ATOM	1996	CD	GLU	A	424	-84.428	88.447	5.617	1.00	42.27	C
ATOM	1997	OE1	GLU	A	424	-85.530	89.054	5.688	1.00	44.21	O
ATOM	1998	OE2	GLU	A	424	-83.755	88.429	4.584	1.00	42.57	O1-
ATOM	1999	N	THR	A	425	-84.735	91.692	9.557	1.00	33.28	N
ATOM	2000	CA	THR	A	425	-85.046	92.404	10.771	1.00	36.06	C
ATOM	2001	C	THR	A	425	-86.535	92.273	11.058	1.00	33.78	C
ATOM	2002	O	THR	A	425	-86.962	92.617	12.140	1.00	35.79	O
ATOM	2003	CB	THR	A	425	-84.693	93.888	10.667	1.00	36.18	C
ATOM	2004	CG2	THR	A	425	-83.180	94.077	10.557	1.00	45.18	C
ATOM	2005	OG1	THR	A	425	-85.263	94.412	9.484	1.00	40.54	O
ATOM	2006	N	GLU	A	426	-87.308	91.740	10.111	1.00	28.03	N
ATOM	2007	CA	GLU	A	426	-88.702	91.358	10.401	1.00	28.81	C
ATOM	2008	C	GLU	A	426	-88.887	89.927	10.908	1.00	26.50	C
ATOM	2009	O	GLU	A	426	-90.049	89.498	11.134	1.00	27.64	O
ATOM	2010	CB	GLU	A	426	-89.590	91.676	9.178	1.00	31.39	C
ATOM	2011	CG	GLU	A	426	-89.490	93.134	8.729	1.00	37.17	C
ATOM	2012	CD	GLU	A	426	-90.436	93.456	7.573	1.00	41.18	C
ATOM	2013	OE1	GLU	A	426	-91.004	92.520	6.968	1.00	43.10	O
ATOM	2014	OE2	GLU	A	426	-90.593	94.641	7.289	1.00	48.02	O1-
ATOM	2015	N	THR	A	427	-87.789	89.211	11.198	1.00	24.14	N
ATOM	2016	CA	THR	A	427	-87.833	87.855	11.789	1.00	25.42	C
ATOM	2017	C	THR	A	427	-87.072	87.891	13.119	1.00	27.29	C
ATOM	2018	O	THR	A	427	-86.379	88.852	13.372	1.00	25.89	O
ATOM	2019	CB	THR	A	427	-87.213	86.806	10.872	1.00	28.91	C
ATOM	2020	CG2	THR	A	427	-87.688	86.976	9.496	1.00	27.62	C
ATOM	2021	OG1	THR	A	427	-85.779	86.911	10.853	1.00	32.19	O
ATOM	2022	N	SER	A	428	-87.350	86.932	13.984	1.00	23.04	N
ATOM	2023	CA	SER	A	428	-86.653	86.655	15.246	1.00	24.42	C
ATOM	2024	C	SER	A	428	-86.608	85.144	15.357	1.00	25.83	C
ATOM	2025	O	SER	A	428	-87.149	84.387	14.451	1.00	24.95	O
ATOM	2026	CB	SER	A	428	-87.386	87.236	16.455	1.00	25.64	C
ATOM	2027	OG	SER	A	428	-87.487	88.641	16.271	1.00	33.94	O
ATOM	2028	N	LEU	A	429	-85.989	84.713	16.445	1.00	25.40	N
ATOM	2029	CA	LEU	A	429	-86.058	83.357	16.904	1.00	27.19	C
ATOM	2030	C	LEU	A	429	-86.785	83.184	18.183	1.00	28.22	C

【 0 1 7 4 】

【表 5 9】

ATOM	2031	O	LEU A 429	-86.598	83.980	19.109	1.00	24.64	O
ATOM	2032	CB	LEU A 429	-84.623	82.866	17.131	1.00	30.15	C
ATOM	2033	CG	LEU A 429	-83.726	82.738	15.906	1.00	34.00	C
ATOM	2034	CD1	LEU A 429	-82.352	82.206	16.315	1.00	37.07	C
ATOM	2035	CD2	LEU A 429	-84.371	81.744	14.985	1.00	33.70	C
ATOM	2036	N	HIS A 430	-87.474	82.032	18.293	1.00	25.38	N
ATOM	2037	CA	HIS A 430	-88.078	81.564	19.523	1.00	25.37	C
ATOM	2038	C	HIS A 430	-86.980	81.514	20.600	1.00	24.20	C
ATOM	2039	O	HIS A 430	-85.832	81.192	20.289	1.00	24.18	O
ATOM	2040	CB	HIS A 430	-88.690	80.175	19.316	1.00	25.72	C
ATOM	2041	CG	HIS A 430	-89.483	79.668	20.470	1.00	26.51	C
ATOM	2042	CD2	HIS A 430	-90.822	79.599	20.670	1.00	31.13	C
ATOM	2043	ND1	HIS A 430	-88.898	79.140	21.608	1.00	24.62	N
ATOM	2044	CE1	HIS A 430	-89.825	78.789	22.472	1.00	28.44	C
ATOM	2045	NE2	HIS A 430	-91.012	79.072	21.942	1.00	30.35	N
ATOM	2046	N	PRO A 431	-87.316	81.822	21.852	1.00	24.22	N
ATOM	2047	CA	PRO A 431	-86.234	81.861	22.871	1.00	26.27	C
ATOM	2048	C	PRO A 431	-85.456	80.546	23.072	1.00	24.41	C
ATOM	2049	O	PRO A 431	-84.279	80.571	23.389	1.00	24.67	O
ATOM	2050	CB	PRO A 431	-86.953	82.253	24.184	1.00	28.01	C
ATOM	2051	CG	PRO A 431	-88.387	82.417	23.844	1.00	30.68	C
ATOM	2052	CD	PRO A 431	-88.625	82.247	22.383	1.00	26.76	C
ATOM	2053	N	LEU A 432	-86.122	79.389	22.943	1.00	24.66	N
ATOM	2054	CA	LEU A 432	-85.424	78.157	23.006	1.00	24.56	C
ATOM	2055	C	LEU A 432	-84.352	78.015	21.919	1.00	26.38	C
ATOM	2056	O	LEU A 432	-83.231	77.514	22.186	1.00	24.65	O
ATOM	2057	CB	LEU A 432	-86.395	76.988	22.951	1.00	26.50	C
ATOM	2058	CG	LEU A 432	-85.756	75.588	22.999	1.00	30.72	C
ATOM	2059	CD1	LEU A 432	-84.950	75.447	24.293	1.00	30.92	C
ATOM	2060	CD2	LEU A 432	-86.847	74.513	22.889	1.00	33.22	C
ATOM	2061	N	LEU A 433	-84.705	78.404	20.682	1.00	23.00	N
ATOM	2062	CA	LEU A 433	-83.713	78.388	19.597	1.00	23.15	C
ATOM	2063	C	LEU A 433	-82.637	79.414	19.830	1.00	24.87	C
ATOM	2064	O	LEU A 433	-81.473	79.173	19.541	1.00	23.68	O
ATOM	2065	CB	LEU A 433	-84.396	78.595	18.221	1.00	23.49	C

【 0 1 7 5 】

【表 6 0】

ATOM	2066	CG	LEU	A	433	-85.464	77.588	17.854	1.00	22.17	C
ATOM	2067	CD1	LEU	A	433	-86.067	77.876	16.457	1.00	25.22	C
ATOM	2068	CD2	LEU	A	433	-84.916	76.155	17.851	1.00	24.45	C
ATOM	2069	N	GLN	A	434	-83.013	80.573	20.372	1.00	27.89	N
ATOM	2070	CA	GLN	A	434	-82.031	81.542	20.744	1.00	30.08	C
ATOM	2071	C	GLN	A	434	-80.977	80.942	21.626	1.00	31.49	C
ATOM	2072	O	GLN	A	434	-79.800	81.173	21.411	1.00	27.37	O
ATOM	2073	CB	GLN	A	434	-82.648	82.731	21.472	1.00	35.38	C
ATOM	2074	CG	GLN	A	434	-83.253	83.747	20.529	1.00	43.02	C
ATOM	2075	CD	GLN	A	434	-83.772	84.985	21.253	1.00	45.98	C
ATOM	2076	NE2	GLN	A	434	-84.840	85.550	20.753	1.00	37.28	N
ATOM	2077	OE1	GLN	A	434	-83.205	85.419	22.238	1.00	52.64	O
ATOM	2078	N	GLU	A	435	-81.424	80.218	22.644	1.00	30.28	N
ATOM	2079	CA	GLU	A	435	-80.540	79.620	23.629	1.00	33.08	C
ATOM	2080	C	GLU	A	435	-79.659	78.568	22.944	1.00	29.56	C
ATOM	2081	O	GLU	A	435	-78.475	78.487	23.218	1.00	31.31	O
ATOM	2082	CB	GLU	A	435	-81.375	78.991	24.792	1.00	32.24	C
ATOM	2083	CG	GLU	A	435	-80.552	78.283	25.851	1.00	37.81	C
ATOM	2084	CD	GLU	A	435	-81.439	77.735	26.964	1.00	39.56	C
ATOM	2085	OE1	GLU	A	435	-82.154	78.550	27.599	1.00	33.75	O
ATOM	2086	OE2	GLU	A	435	-81.478	76.482	27.161	1.00	37.57	O1-
ATOM	2087	N	ILE	A	436	-80.221	77.763	22.054	1.00	27.00	N
ATOM	2088	CA	ILE	A	436	-79.421	76.759	21.383	1.00	28.05	C
ATOM	2089	C	ILE	A	436	-78.345	77.415	20.476	1.00	28.60	C
ATOM	2090	O	ILE	A	436	-77.173	77.000	20.504	1.00	28.23	O
ATOM	2091	CB	ILE	A	436	-80.308	75.755	20.610	1.00	29.27	C
ATOM	2092	CG1	ILE	A	436	-81.154	74.945	21.616	1.00	29.22	C
ATOM	2093	CG2	ILE	A	436	-79.510	74.905	19.624	1.00	26.42	C
ATOM	2094	CD1	ILE	A	436	-82.322	74.256	20.982	1.00	32.89	C
ATOM	2095	N	TYR	A	437	-78.719	78.424	19.689	1.00	28.08	N
ATOM	2096	CA	TYR	A	437	-77.777	79.039	18.763	1.00	29.60	C
ATOM	2097	C	TYR	A	437	-76.717	79.960	19.410	1.00	33.35	C
ATOM	2098	O	TYR	A	437	-75.689	80.254	18.821	1.00	36.32	O
ATOM	2099	CB	TYR	A	437	-78.521	79.786	17.623	1.00	31.05	C
ATOM	2100	CG	TYR	A	437	-79.132	78.814	16.679	1.00	29.90	C

【 0 1 7 6 】

【表 6 1】

ATOM	2101	CD1	TYR	A	437	-78.312	77.953	15.952	1.00	30.45	C
ATOM	2102	CD2	TYR	A	437	-80.519	78.674	16.550	1.00	33.02	C
ATOM	2103	CE1	TYR	A	437	-78.835	76.957	15.136	1.00	31.07	C
ATOM	2104	CE2	TYR	A	437	-81.040	77.728	15.673	1.00	32.36	C
ATOM	2105	CZ	TYR	A	437	-80.174	76.885	14.959	1.00	33.29	C
ATOM	2106	OH	TYR	A	437	-80.617	75.894	14.108	1.00	30.56	O
ATOM	2107	N	LYS	A	438	-77.000	80.453	20.600	1.00	37.60	N
ATOM	2108	CA	LYS	A	438	-76.123	81.401	21.251	1.00	39.75	C
ATOM	2109	C	LYS	A	438	-74.796	80.720	21.465	1.00	38.00	C
ATOM	2110	O	LYS	A	438	-74.729	79.623	22.071	1.00	38.03	O
ATOM	2111	CB	LYS	A	438	-76.718	81.793	22.612	1.00	42.46	C
ATOM	2112	CG	LYS	A	438	-76.254	83.122	23.159	1.00	51.86	C
ATOM	2113	CD	LYS	A	438	-77.234	83.525	24.268	1.00	58.95	C
ATOM	2114	CE	LYS	A	438	-76.733	84.712	25.064	1.00	65.81	C
ATOM	2115	NZ	LYS	A	438	-75.394	84.406	25.647	1.00	62.26	N1+
ATOM	2116	N	ASP	A	439	-73.742	81.365	21.029	1.00	44.04	N
ATOM	2117	CA	ASP	A	439	-72.388	80.934	21.395	1.00	49.58	C
ATOM	2118	C	ASP	A	439	-72.078	79.534	20.870	1.00	55.28	C
ATOM	2119	O	ASP	A	439	-71.323	78.795	21.499	1.00	64.49	O
ATOM	2120	CB	ASP	A	439	-72.187	80.982	22.951	1.00	49.50	C
ATOM	2121	CG	ASP	A	439	-72.214	82.378	23.502	1.00	51.51	C
ATOM	2122	OD1	ASP	A	439	-71.786	83.305	22.792	1.00	54.56	O
ATOM	2123	OD2	ASP	A	439	-72.655	82.568	24.654	1.00	55.70	O1-
ATOM	2124	N	MET	A	440	-72.638	79.198	19.708	1.00	56.46	N
ATOM	2125	CA	MET	A	440	-72.558	77.857	19.135	1.00	59.32	C
ATOM	2126	C	MET	A	440	-71.533	77.799	17.991	1.00	60.65	C
ATOM	2127	O	MET	A	440	-70.714	78.708	17.818	1.00	75.07	O
ATOM	2128	CB	MET	A	440	-73.951	77.429	18.628	1.00	54.21	C
ATOM	2129	CG	MET	A	440	-73.981	75.993	18.131	1.00	57.89	C
ATOM	2130	SD	MET	A	440	-75.366	75.444	17.097	1.00	44.85	S
ATOM	2131	CE	MET	A	440	-76.330	74.727	18.421	1.00	46.57	C
TER	2132		MET	A	440						
HETATM	2133	C01	MF8	C	181	-85.170	73.923	10.756	1.00	52.79	A C
HETATM	2134	N02	MF8	C	181	-85.289	75.323	10.348	1.00	42.65	A N
HETATM	2135	C03	MF8	C	181	-85.285	75.440	8.852	1.00	40.00	A C

【 0 1 7 7 】

【表 6 2】

HETATM	2136	C04	MF8	C	181	-85.397	76.452	11.325	1.00	34.99	A	C
HETATM	2137	N05	MF8	C	181	-85.502	77.620	10.870	1.00	55.93	A	N
HETATM	2138	N06	MF8	C	181	-85.440	76.490	12.785	1.00	35.76	A	N
HETATM	2139	C07	MF8	C	181	-84.265	76.024	13.505	1.00	28.27	A	C
HETATM	2140	N08	MF8	C	181	-83.041	76.223	13.080	1.00	28.33	A	N
HETATM	2141	N09	MF8	C	181	-84.537	75.301	14.632	1.00	23.77	A	N
HETATM	2142	C01	LIG	E	2	-94.683	67.061	-9.236	1.00	65.08	A	C
HETATM	2143	C02	LIG	E	2	-95.038	68.145	-8.216	1.00	68.98	A	C
HETATM	2144	C03	LIG	E	2	-94.468	67.851	-6.824	1.00	72.22	A	C
HETATM	2145	C04	LIG	E	2	-95.527	67.671	-5.740	1.00	74.19	A	C
HETATM	2146	C05	LIG	E	2	-96.313	66.354	-5.786	1.00	72.54	A	C
HETATM	2147	C06	LIG	E	2	-97.830	66.572	-5.923	1.00	76.99	A	C
HETATM	2148	C07	LIG	E	2	-98.580	66.325	-4.598	1.00	76.58	A	C
HETATM	2149	O08	LIG	E	2	-98.974	64.973	-4.421	1.00	82.85	A	O
HETATM	2150	C09	LIG	E	2	-98.344	64.301	-3.373	1.00	82.20	A	C
HETATM	2151	O10	LIG	E	2	-97.243	63.407	-3.921	1.00	89.30	A	O
HETATM	2152	C11	LIG	E	2	-96.605	62.459	-2.968	1.00	79.70	A	C
HETATM	2153	C12	LIG	E	2	-95.845	61.429	-3.751	1.00	76.49	A	C
HETATM	2154	O13	LIG	E	2	-94.981	62.130	-4.602	1.00	76.49	A	O
HETATM	2155	C14	LIG	E	2	-97.626	61.796	-2.015	1.00	77.56	A	C
HETATM	2156	O15	LIG	E	2	-96.896	61.145	-0.986	1.00	92.84	A	O
HETATM	2157	C16	LIG	E	2	-98.445	62.865	-1.374	1.00	69.52	A	C
HETATM	2158	O17	LIG	E	2	-99.200	62.390	-0.206	1.00	62.74	A	O
HETATM	2159	C18	LIG	E	2	-99.279	63.567	-2.369	1.00	68.74	A	C
HETATM	2160	O19	LIG	E	2	-100.097	64.494	-1.626	1.00	68.99	A	O

【 0 1 7 8 】

【表 6 3】

CONECT 2133 2134
 CONECT 2134 2133 2135 2136
 CONECT 2135 2134
 CONECT 2136 2134 2137 2138
 CONECT 2137 2136
 CONECT 2138 2136 2139
 CONECT 2139 2138 2140 2141
 CONECT 2140 2139
 CONECT 2141 2139
 CONECT 2142 2143
 CONECT 2143 2142 2144
 CONECT 2144 2143 2145
 CONECT 2145 2144 2146
 CONECT 2146 2145 2147
 CONECT 2147 2146 2148
 CONECT 2148 2147 2149
 CONECT 2149 2148 2150
 CONECT 2150 2149 2151 2159
 CONECT 2151 2150 2152
 CONECT 2152 2151 2153 2155
 CONECT 2153 2152 2154
 CONECT 2154 2153
 CONECT 2155 2152 2156 2157
 CONECT 2156 2155
 CONECT 2157 2155 2158 2159
 CONECT 2158 2157
 CONECT 2159 2150 2157 2160
 CONECT 2160 2159
 END

【 0 1 7 9 】

[実施例 6]

メトホルミンが運動耐性を改善させることができるかを、マウスを用いて最終運動耐性テストを実施して検証した。

40

【 0 1 8 0 】

メトホルミン投与は、メトホルミン / P B S 液 (メトホルミンを P B S に溶解させた溶液) を、マウスの体重当たりのメトホルミン投与量が $25 \text{ mg} / \text{kg}$ となるように、腹腔内注射を行った。メトホルミン非投与群に対しては、メトホルミン / P B S 液に代えて等容量の P B S を腹腔内投与した。

【 0 1 8 1 】

最終運動耐性テストのためのトレーニングは、トレッドミル装置を用いて $15 \text{ m} / \text{分}$ の速度でスタートし、 10 分 ごとに $1 \text{ m} / \text{分}$ ずつ速度を上げ、 $20 \text{ m} / \text{分}$ に達した後に 10 分 間走らせる (計 1 時間) という条件に設定し、これを週に 5 回 、計 4 週間 行った。メト

50

ホルミン投与は毎回午後 10 時、トレーニングはその 12 時間後（午前 10 時）に開始するプロトコルで行った。

【0182】

まず、20 匹の 10 週齢のオスの C57BL/6 マウスを 4 群（1 群 5 匹）に分けた。この 4 群のうちの 1 群に対しては、トレーニングもメトホルミン投与も行わず（以下、「コントロール群」）、1 群に対しては、メトホルミンを投与せずにトレーニングのみを行い（以下、「トレーニング群」）、1 群に対しては、メトホルミンを投与し、トレーニングは行なわず（以下、「メトホルミン投与群」）、残る 1 群に対しては、メトホルミンを投与し、トレーニングも行った（以下、「トレーニング+メトホルミン投与群」）。なお、マウス個体の運動に対するモチベーションや運動の好みは各グループで平均化するよう

10

【0183】

各群の、トレーニング開始から各経過時間における電極接触回数（NOS）の測定結果を図 19 に示す。図 19（A）に、コントロール群（図中、「cont」）とメトホルミン投与群（図中、「met」）の結果を示し、図 19（B）に、トレーニング群（図中、「cont + train」）とトレーニング+メトホルミン投与群（図中、「met + train」）の結果を示す。図 19（A）に示す通り、メトホルミン投与群はコントロール群と比較して運動耐性の向上は見られず、やや低下傾向を示した。これに対して、図 19（B）に示す通り、トレーニング+メトホルミン投与群はトレーニング群よりも高い運動耐性を示していた。これらの結果から、メトホルミンは単独投与だけでは運動耐性を向上させることはできないが、メトホルミン投与とトレーニングを組み合わせることにより、運動耐性を向上させることがわかった。

20

【0184】

[実施例 7]

メトホルミン / PPAR の共結晶構造のデータを利用して、新たな PPAR 活性化剤を探索した。

30

【0185】

具体的には、メトホルミン / PPAR の共結晶構造のデータに基づいて、メトホルミンと PPAR 間のドッキングモード解析を行い、公知のグアニジン誘導体及びピグアニジン誘導体について、溶媒効果を考慮したドッキングモード予測計算を行うことにより、メトホルミンと同様にリガンド結合ポケットの内部に嵌まり込み得るグアニジン誘導体又はピグアニジン誘導体を探索した。予測は、Thermodynamic cycleに基づいて、結合自由エネルギーを計算して行い、分子動力学計算のトラジェクトリーを用いて精度を向上させた（MM - P B S A : Molecular Mechanic / Poisson Boltzmann Surface Area、MM - G B S A : Molecular Mechanic / Generalized Born Surface Area）。

【0186】

図 20 に示す通り、メトホルミンのグアニジノ基は、h PPAR のリガンド結合ポケットにあるアミノ酸残基と相互作用して結合する（T y r 4 3 7、L e u 4 3 3、M e t 4 1 7、H i s 2 8 7、T h r 2 5 3、G l n 2 5 0、P h e 2 4 6 を図に示した）。H i s 4 1 3 は、図平面の手前に位置するため示されていない。また、分子動力学の計算の結果、溶媒条件等によって、図 2 に示したアミノ酸残基よりも、多くのアミノ酸残基と相互作用しえることがわかった。それぞれのアミノ酸との相互作用エネルギーを計算し、既知の PPAR 合成アゴニストである GW 系薬剤のうちの GW 5 0 1 5 1 6 及び GW 0 7 4 2（CAS No.:317318 84 6）と比較した結果を図 21 に示す。図 21 に示すように、メトホルミンは GW 系薬剤と同様に、h PPAR のリガンド結合ポケットにある前記 7 つのアミノ酸残基と、図示した結合エネルギーで結合できる。特に M e t 4 1 7 と P h e 2

40

50

46との結合エネルギーは、メトホルミンのほうがGW系薬剤よりも明らかに大きかった。これは、メトホルミンは、GW系薬剤よりも、リガンド結合ポケット入り口でより安定に固定され、かつヘリックス-12の倒し込み活性が高く、アゴニストとしての活性が高いことを示している。

【0187】

ドッキングモード解析により、グアニジノ基又はピグアニジノ基を分子端に持ち、このグアニジノ基等がhPPARのHis413、His287、Thr253、及びTyr437と水素結合をした状態で分子全体がhPPARのリガンド結合ポケット内に入り込む化合物が選抜された。この選抜された化合物は、PPAR活性化剤の候補化合物である。

10

【0188】

[実施例8]

化合物(1-1-4)のうち、化合物(B-1)、化合物(B-2)、及び化合物(B-3)が、PPARの転写制御に与える影響について調べた。PPARの転写活性に対する影響は、DMSOに溶解させた各化合物10 μ Mで処理した細胞に対してルシフェラーゼアッセイを行うことによって測定した。

【0189】

具体的には、アフリカミドリザル腎臓由来の培養細胞であるCV1細胞を24ウェルプレートに播種し(1 \times 10⁵細胞/ウェル)、70%コンフルエントになるまで培養した。培養培地には、10%ウシ胎児血清及び1%抗生物質を含有させたDMEMを用いた。目的の細胞密度に到達した後、培地を全量除去した後、各ウェルに対して、2 μ LのMH2004(Gal4活性化配列を上流にもつホタルルシフェラーゼ遺伝子をコードするプラスミド:100ng/ μ L)、1 μ LのpRL-CMV(CMVプロモーター直下のウミシイタケルシフェラーゼ遺伝子をコードするプラスミド:100ng/ μ L)、2 μ LのGAL4-PPARd(Gal4-DNA結合領域とPPAR遺伝子をコードするプラスミド:100ng/ μ L)、及び1.5 μ LのPEI(ポリエチレンジアミン:invitrogen社製)を、45 μ Lの培養培地「Opti-MEM(登録商標)」(Thermo Fisher Scientific社製)に混合したものを添加し、36時間程度培養した。その後、培地全量を、メトホルミン等のPPARの転写活性化能を調べる対象の被験物質を含む培地に交換した後、12時間培養した。

20

30

【0190】

その後、回収した細胞を細胞溶解バッファーにて溶解した後、発光基質(ホタルルシフェリン)と懸濁し、懸濁液の発光をルミノメーターで測定した。また、残りの懸濁液を使用して、ウミシイタケルシフェリンと混和して、発光量をルミノメーターで測定した。ウミシイタケによる発光量の結果を、遺伝子導入の内在性コントロールとした。最終的に、ホタルルシフェリンの発光量は、ウミシイタケルシフェリンの発光量で除算し、発光強度(RLU)として算出した。

【0191】

ルシフェラーゼアッセイの結果(n=3)を表64に示す。等量のDMSOを添加した反応液(コントロール)の発光強度を1とした、各化合物処理した反応液の相対発光強度を、各化合物処理におけるPPARの転写活性化能として求めた。全ての化合物を添加した反応液で相対発光強度が1.1以上であり、PPARの転写活性が増大してした。この結果から、これらの化合物がPPAR活性化剤となり得ることが示された。

40

【0192】

【表 6 4】

化合物	発光強度(RLU)		相対発光強度	
	平均	SD	平均	SD
無添加	223550	-	1.00	-
B-1	250467	6573	1.12	0.03
B-2	265600	1652	1.19	0.01
B-3	457033	10308	2.04	0.05

【0193】

10

[実施例9]

化合物(1-1-2)のうち、化合物(A-4)(1-{{4-[(2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-メチルチアゾール-5-イル}メチル)チオ]-2-メチルベンジル}グアニジン)を合成し、そのPPARの転写制御に与える影響について調べた。

【0194】

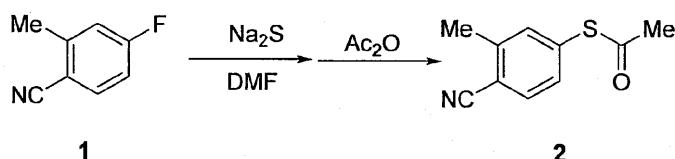
<化合物(A-4)の合成>

(1) S-(4-シアノ-3-メチルフェニル)エタンチオエートの合成

【0195】

【化14】

20



【0196】

4-フルオロ-2-メチルベンゾニトリル(CAS No.:147754 12 9、化合物1)(8 g、59.2 mmol)をDMF(9 mL)に溶解させた溶液に、室温、窒素雰囲気下で、Na₂S(5.08 g、65.1 mmol)を一度に加えた。この反応混合物を一晩撹拌した。得られた混合物は、0℃に冷却した後、無水酢酸(9 mL)を滴下し、その後室温で1時間撹拌した。続いて、当該混合物に、酢酸エチル(100 mL)と水(30 mL)を添加した。全量を層分離し、有機層を飽和ブライン(30 mL×2)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後、溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中3%-40% 酢酸エチルで溶出)で精製し、茶色の油として表題化合物(1.4 g、12.4%収率)を得た。

30

【0197】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.62(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.39(s, 1H), 7.33(dd, J=8.0, 1.1 Hz, 1H), 2.56(s, 3H), 2.45(s, 3H).

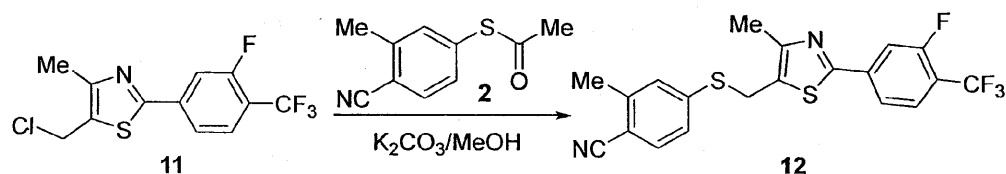
40

【0198】

(2) 4-[(2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-メチルチアゾール-5-イル}メチル)チオ]-2-メチルベンゾニトリルの合成

【0199】

【化15】



【0200】

5 - (クロロメチル) - 2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル]
 - 4 - メチルチアゾール (CAS No. 317319 33 8、米国特許公開公報2003/0203947A1、化
 合物 11) (2.23 g、7.22 mmol)、S - (4 - シアノ - 3 - メチルフェニル)
) エタンチオエート (化合物 2) (1.38 g、7.22 mmol)、及び炭酸カリウム
 (1.22 g、8.66 mmol) をメタノール (20 mL) に溶解させた溶液の混合物
 を、室温で 1 時間撹拌した。得られた混合物を、真空で濾過し、フィルターケーキを回収
 して、ジクロロメタン (200 mL) に溶解させた。得られた有機物を、水 (30 mL)
 、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、
 表題化合物 (1.8 g、収率 59.1%) を白色固体として得た。

10

【0201】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.72 (dd, $J = 13.8, 9.8$ Hz, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).
 MS - ESI (m/z) 423.1 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

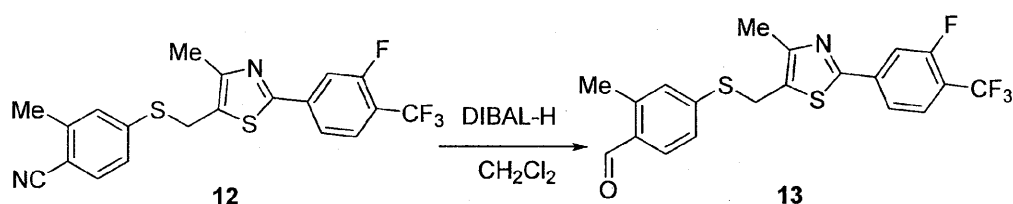
20

【0202】

(3) 4 - [({ 2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル } メチル) チオ] - 2 - メチルベンズアルデヒドの合成

【0203】

【化16】



【0204】

4 - [({ 2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル } メチル) チオ] - 2 - メチルベンズニトリル (化合物 12) (1.98 g、4.69 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解した溶液に、0 で、DIBAL - H (1.5 M のトルエン溶液、4.69 mL、7.04 mmol) を滴下した。得られた反応混合物を、0 で 1 時間撹拌した後、10% 塩酸 (34 mL) でクエンチした。得られた混合物を、30 分間激しく撹拌した。次に、得られた混合物を、20% 酒石酸カリウムナトリウム (34 mL) で処理し、得られた混合物をさらに 30 分間激しく撹拌した。反応混合物を、15% 水酸化ナトリウムで pH 9 に塩基性化した後、ジクロロメタン (60 mL x 3) で抽出しました。得られた有機層を全て合わせ、ブライン (40 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 2% - 10% 酢酸エチルで溶出) で精製し、表題化合物 (1.28 g、収率 64.0%) を淡黄色固体として得た。

40

【0205】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 10.19 (s, 1H), 7.72 (dd, $J = 15.8, 7.6$ Hz, 3H), 7.63 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

MS - ESI (m/z) 426.1 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

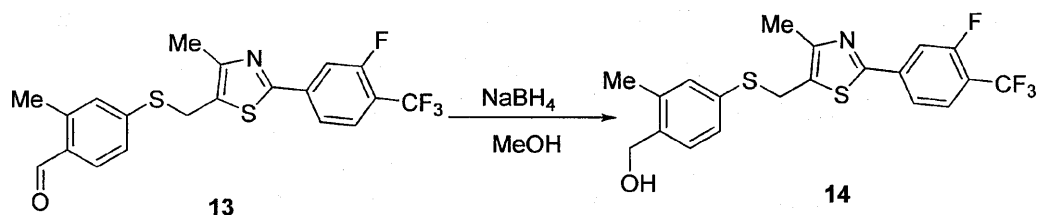
【0206】

(4) {4 - [(2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル)メチル]チオ} - 2 - メチルフェニル}メタノールの合成

【0207】

【化17】

10



【0208】

4 - [(2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル)メチル)チオ} - 2 - メチルベンズアルデヒド (化合物 13) (1.5 g、3.53 mmol) をメタノール (15 mL) に溶解させた溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (NaBH_4) (295 mg、7.76 mmol) を、0 で少しずつ添加した。得られた混合物を、0 で30分間攪拌した。当該混合物に、塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) を加えた後、酢酸エチルで抽出した (60 mL \times 2)。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (1.45 g、収率96.0%) を淡黄色の固体として得た。

20

【0209】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.68 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.30 (s, 6H).

30

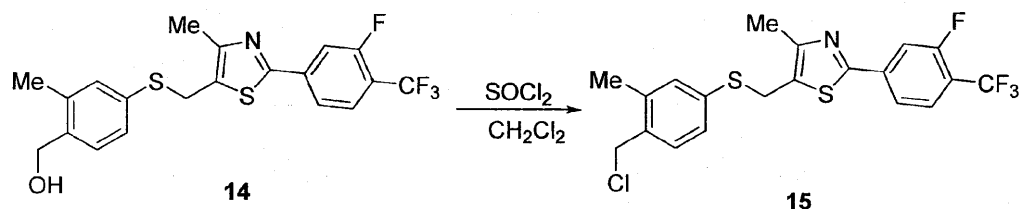
MS - ESI (m/z) 428.1 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

【0210】

(5) 5 - ([4 - (クロロメチル) - 3 - メチルフェニル]チオ)メチル} - 2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - メチルチアゾールの合成

【0211】

【化18】



【0212】

{4 - [(2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル)メチル)チオ} - 2 - メチルフェニル}メタノール (化合物 14) (1.45 g、3.39 mmol) をジクロロメタン (14 mL) に、0 で、DMF (1滴) 及び塩化チオニル (0.37 mL、5.09 mmol) を滴下した。得られた

50

混合物を、0 で1時間攪拌した。当該混合物に、水(10 mL)を添加し、次いで有機層を分離した。回収された有機層は、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、表題化合物(1.47 g、収率97.0%)を黄色の固体として得た。

【0213】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.62 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

MS - ESI (m/z) 446.0 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

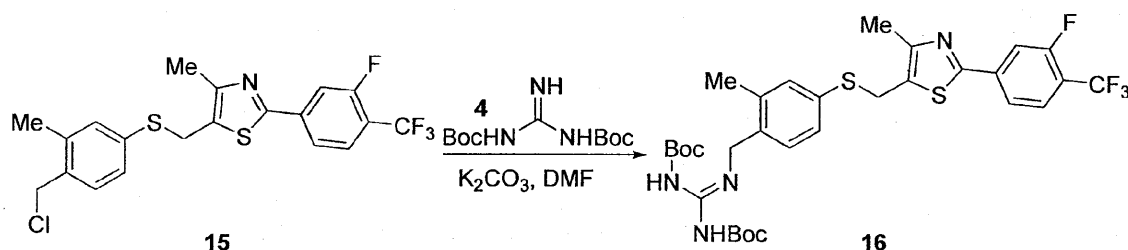
10

【0214】

(6) 1, 3 - ジ - Boc - 2 - { 4 - [({ 2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル] メチル } チオ) - 2 - メチルベンジル] グアニジンの合成

【0215】

【化19】



【0216】

5 - ({ [4 - (クロロメチル) - 3 - メチルフェニル] チオ } メチル } - 2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチルチアゾール (化合物 15) (1.47 g、3.3 mmol) と、1, 3 - ビス (tert - ブトキシカルボニル) グアニジン (CAS No. 154476 570、化合物 4) (1.28 g、4.95 mmol) と、DMF (15 mL) に溶解させた炭酸カリウム (685 mg、4.95 mmol) とを含有する混合物を、窒素雰囲気下、75 で1時間加熱した。次いで、この混合物を水 (60 mL) で希釈した。全量を酢酸エチル (60 mL x 3) で抽出した。回収した有機層の全量を合わせて、ブラインで洗浄し、(30 mL x 2)、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中1% - 10% 酢酸エチルで溶出) で精製して、表題化合物 (1.6 g、収率73%) を淡緑色固体として得た。

30

【0217】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 9.50 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 7.70 (t, $J = 10.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.62 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.14 - 7.16 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.22 (s, 9H).

40

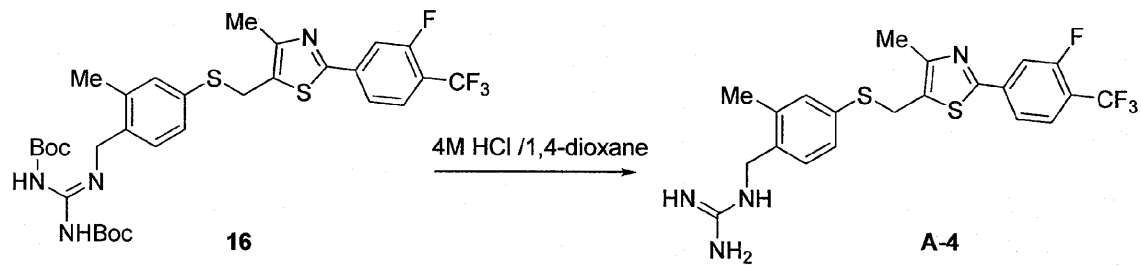
MS - ESI (m/z) 669.3 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

【0218】

(7) 1 - { 4 - [({ 2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル } メチル) チオ] - 2 - メチルベンジル } グアニジンの合成

【0219】

【化 2 0】



【 0 2 2 0】

1,3-ジ-Boc-2-〔4-〔(〔2-〔3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-メチルチアゾール-5-イル〕メチル)チオ]-2-メチルベンジル〕グアニジン(化合物16)(800mg、1.2mmol)を1,4-ジオキサン(8mL)に溶解させたものと、HCl/1,4-ジオキサン(4.0M、3.0mL)との混合物を、50℃で2時間撹拌した。次に、溶媒を減圧下で除去し、残渣をメタノール(6mL)に溶解し、炭酸ナトリウム水溶液でpHを8~9に調整した。得られた混合物に、水(15mL)を添加した後、真空濾過した。得られたフィルターケーキを、水(10mL)で洗浄し、高真空で乾燥させて、表題の化合物(A-4)(350mg、収率62%)を白色の固体として得た。

20

【 0 2 2 1】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): 7.92-7.84(m, 3H), 7.55-7.00(m, 5H), 4.48(s, 2H), 4.20(s, 2H), 2.31(s, 3H), 2.22(s, 3H).
 MS-ESI (m/z) 469.2 [M+H] $^+$.

【 0 2 2 2】

得られた化合物(A-4)のPPAR活性に対する影響を調べた。具体的には、被験物質として、DMSO(0.1%)に溶解させた化合物(A-4)を反応系に添加し以外は、実施例8と同様にしてルシフェラーゼアッセイを行った(n=3)。ルシフェラーゼアッセイにより得られた相対転写活性化能の測定結果を図22に示す。この結果、化合物(A-4)の添加量依存的に、PPARの転写活性は増大する傾向が観察された。ただし、添加量が50μM以上では、細胞が死んでしまい、PPAR転写活性は測定できなかった。これらの結果から、化合物(A-4)がPPAR活性化剤となり得ることが示された。

30

【 0 2 2 3】

[実施例10]

PPARにより発現誘導される遺伝子の発現に対する、化合物(A-4)の影響を調べた。具体的には、マウス骨格筋由来の筋芽細胞株であるC2C12細胞に化合物(A-4)を添加し、PPARにより発現誘導される遺伝子のうち、angptl4遺伝子、pdk4遺伝子、及びcpt1a遺伝子(非特許文献12)の発現量を測定した。また、内在性コントロールとして、Hprt遺伝子を用い、PPAR活性化のポジティブコントロールとして、GW0742を用いた。

40

【 0 2 2 4】

まず、C2C12細胞を24ウェルプレートに播種し(1×10⁵細胞/ウェル)、80~90%コンフルエントになるまで培養した。培養培地には、10%ウシ血清及び1%抗生物質を含有させたDMEMを用いた。目的の細胞密度に到達した36時間培養後、それぞれの濃度の化合物(A-4)を含む血清不含DMEM培地に全量培地交換し、16時間培養した(n=3)。培養後は、培地を廃棄した後、RNA抽出用のtrizol試薬(invitrogen社製)を各ウェルに直接添加して細胞を溶解した後、エタノール沈殿によ

り、総RNAを抽出した。得られた総RNAを鋳型として、逆転写酵素「superscript」(biorad社製)を用いてcDNAを合成した。

【0225】

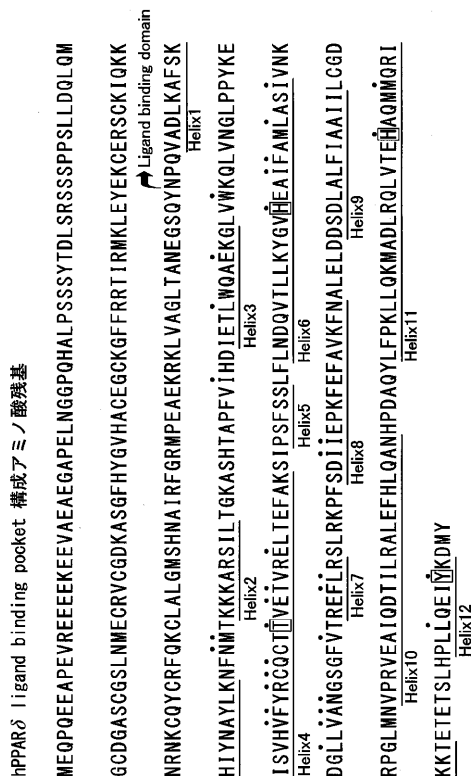
得られたcDNAを鋳型として、定量PCRを行った。鋳型のcDNAと、測定対象の各遺伝子を増幅するプライマーと、定量PCR用ポリマーゼミックス「ssoFast EvaGreen supermix」(biorad社製)とを混合し、リアルタイムPCR検出システム「CFX connect(登録商標)」(biorad社製)を用いて、解析を行った。

得られた遺伝子発現データから、各遺伝子の発現量を、内在性コントロール遺伝子の発現量で除算した相対発現量として算出した。

【0226】

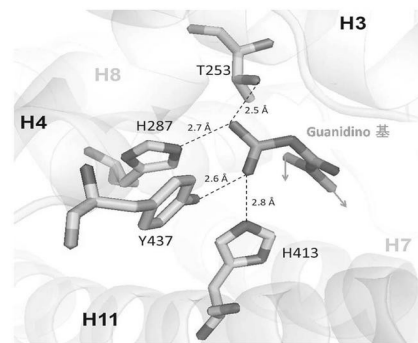
結果を図23A~Cに示す。この結果、化合物(A-4)を10μM添加した細胞では、GW0742を添加した細胞と同様に、angptl4遺伝子、pdk4遺伝子、及びcpt1a遺伝子の発現量が増大していた。当該結果からも、化合物(A-4)が、PPARの転写活性を活性化する作用があることが確認された。

【図1】

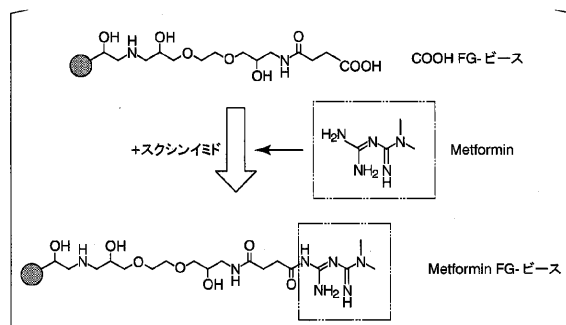


● Ligand binding domain 内部表面を形成するアミノ酸残基
 □ Metformin guanidino 基と水素結合を形成するアミノ酸残基

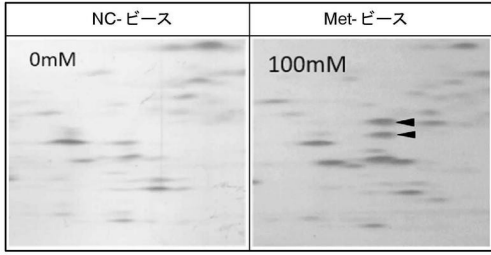
【図2】



【図3】



【 図 4 】



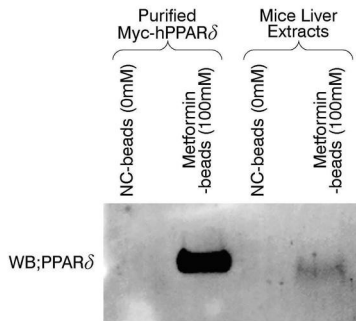
【 図 5 】

タンパク質配列カバー率: 26%

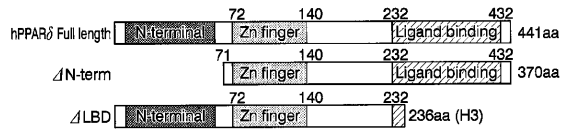
1 MEQPQEEAPE VREEEEKEEV AEAGAPELN GGPOHALPSS SYTAIRFGRM
 51 PEAEKRKLVA GLIANEGSOY NPOVADLKAF SKHIYNAYLK NEMMIKKAR
 101 SILTGKASHT APFVIHDIET LWQAEKGLVW KQLVNGLPPY KEISVHVFEYR
 151 CQCTTVETVR ELTEFAKSTP SFSSLFLNDQ VTLKYGVHE AIFAMLASIV
 201 NKDGLLVANG SGEVTFRELR SLRKPFSDI I EPKFEFAVKF NALELDSDSL
 251 ALFIAAILC GDRPGLMNP RVEATQDTIL RALEFHLQAN HPDAQYLEPK
 301 LLGNMADLRQ LVTEHAQMMQ RIKKTEIETS LHPLLQEIYK DMY

— : TOF-MFで同定されたアミノ酸配列

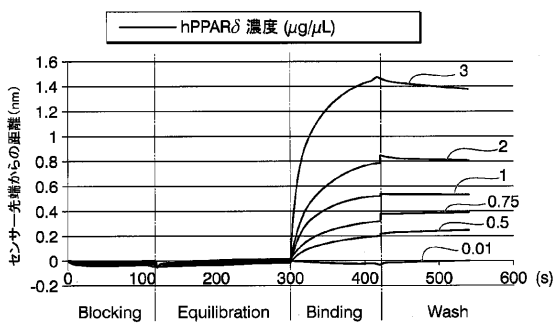
【 図 6 】



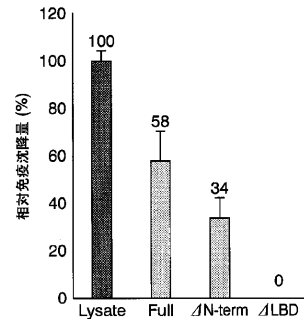
【 図 8 】



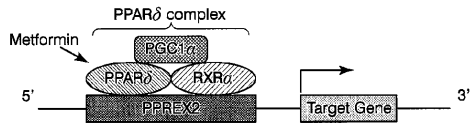
【 図 7 】



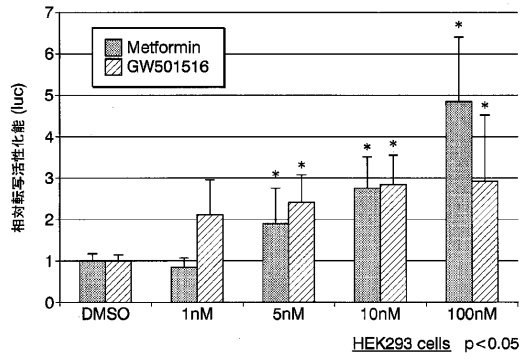
【 図 9 】



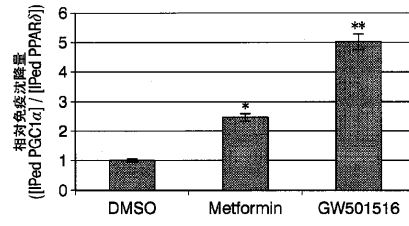
【 図 1 0 A 】



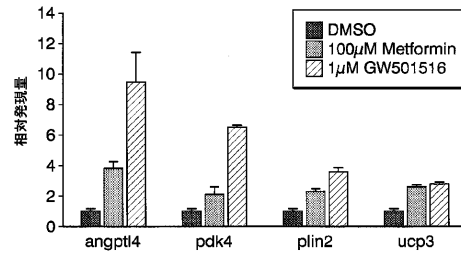
【 図 1 0 B 】



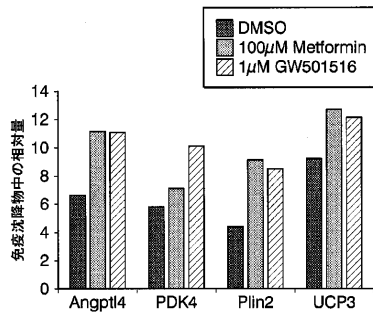
【 図 1 1 】



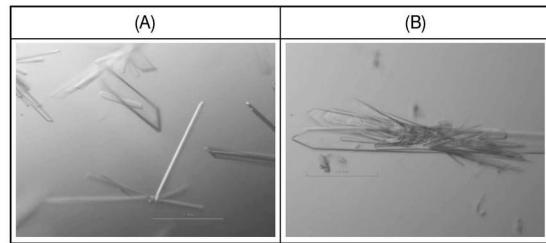
【 図 1 2 】



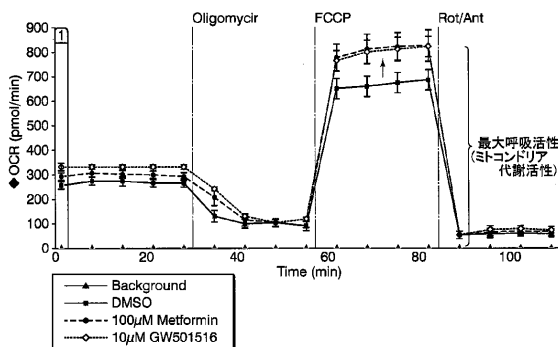
【 図 1 3 】



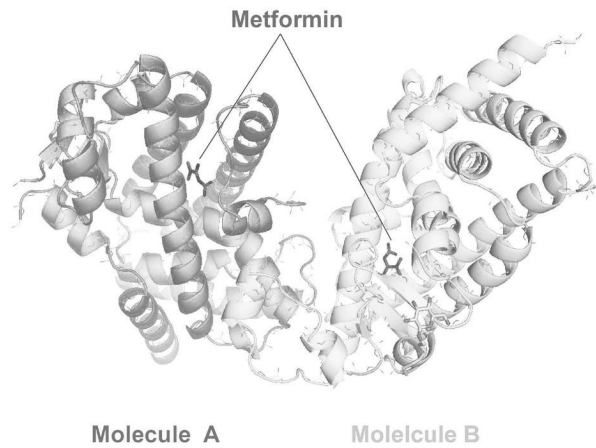
【 図 1 5 】



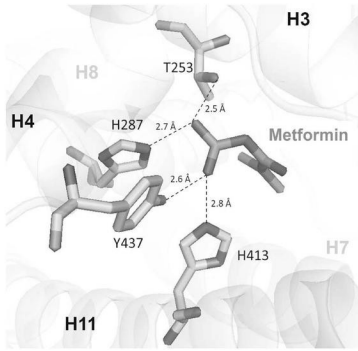
【 図 1 4 】



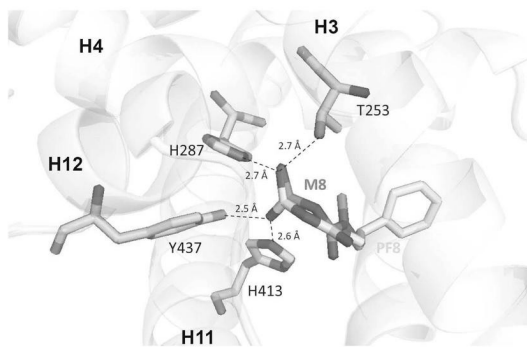
【 図 1 6 】



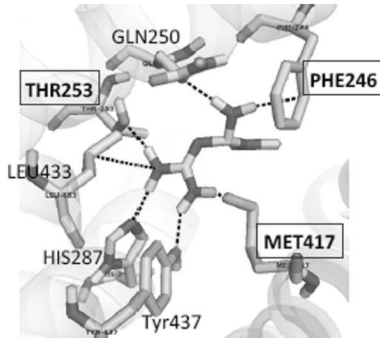
【 図 1 7 】



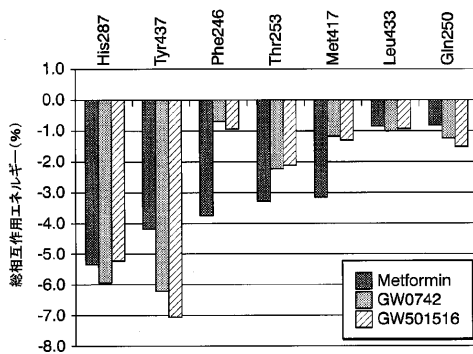
【 図 1 8 】



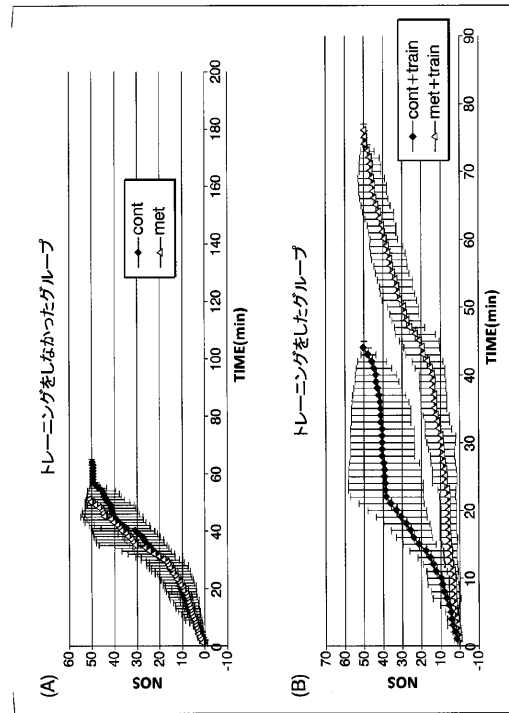
【 図 2 0 】



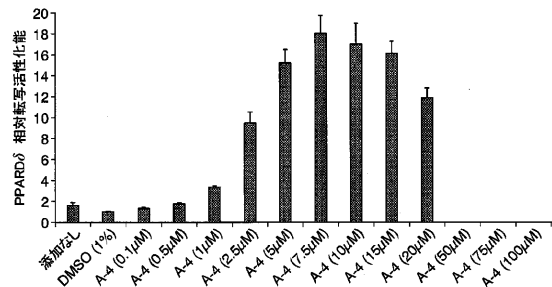
【 図 2 1 】



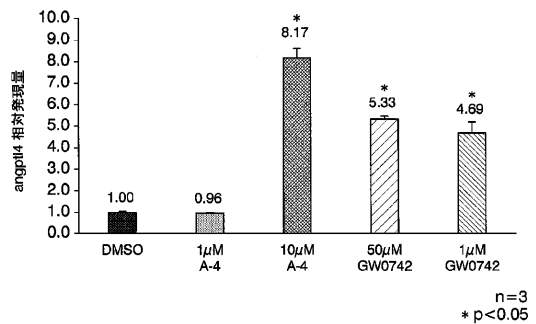
【 図 1 9 】



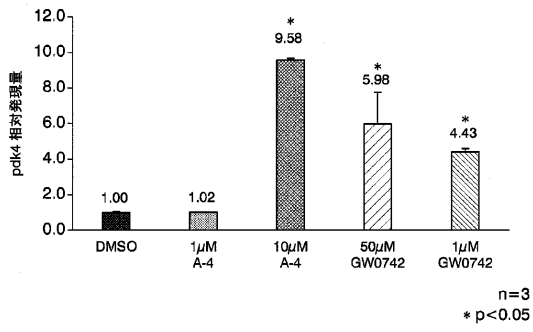
【 図 2 2 】



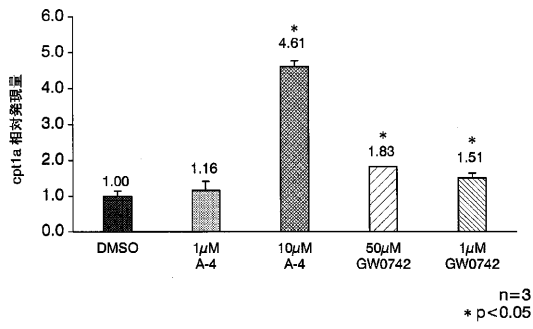
【 図 2 3 A 】



【 2 3 B 】



【 2 3 C 】



【 配列表 】

0007397491000001.app

フロントページの続き

- (72)発明者 箱嶋 敏雄
奈良県生駒市高山町 8 9 1 6 - 5 国立大学法人奈良先端科学技術大学院大学内
- (72)発明者 宮坂 恒太
宮城県仙台市青葉区星陵町 4 - 1 国立大学法人東北大学内
- (72)発明者 久保 純
宮城県仙台市青葉区星陵町 4 - 1 国立大学法人東北大学内

審査官 平井 裕彰

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 1 8 / 0 6 7 8 6 0 (W O , A 1)
特表 2 0 1 0 - 5 1 4 8 0 4 (J P , A)
国際公開第 2 0 0 3 / 0 9 0 7 8 3 (W O , A 1)
Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014年, Vol. 34, pp. 830 836
医学のあゆみ, 2016年, Vol.257, No.10, p.1051 1057
J Med Chem, 2001年, Vol.44, No.8, p.1231 1248
J Biol Chem, 1998年, Vol.273, No.5, p.2493 2496
PNAS, 2012年, pp. E1369 E1376
J. Org. Chem., 2003年, Vol. 68, pp. 9116 9118
橘高敦史, 創薬科学・医薬化学, 2007年, p.142 50
周東智, 有機医薬分子論, 第2刷, 2012年, p.218 23
C.G.WERMUTH編, 『最新 創薬化学 上巻』, 株式会社テクノミック, 1998年08月15日, 235 271頁
, 13章 等価置換に基づく分子の変換
野崎正勝ら, 創薬化学, 化学同人, 1995年07月01日, p.98 99

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

A 6 1 K
C a p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
P u b M e d