



T.C.
BATMAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HIV-1 TERS TRANSKRİPTAZ VE İNTEGRAZ
ENZİMLERİ İÇİN İKİLİ İNHİBİTÖR
TASARIMI: DOCKING ÇALIŞMASI

Berivan ŞENYİĞİT

YÜKSEK LİSANS

Kimya Anabilim Dalı

Ağustos-2019
BATMAN
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL VE ONAYI

Berivan ŐENYİŐİT tarafından hazırlanan "HIV-1 TERS TRANSKRİPTAZ VE INTEGRAZ ENZİMLERİ İÇİN İKİLİ İNHİBİTÖR TASARIMI" adlı tez çalışması 06/08/2019 tarihinde aŐağıdaki jüri tarafından oy birliğı / oy çokluğı ile Batman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda YÜKSEK LİSANS/DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan
Prof. Dr. Necmettin PİRİNÇÇİOĞLU

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Selami ERCAN

Üye
Dr. Öğr. Üyesi Ercan ÇINAR

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

İmza

N. Pirinççioğlu

Selami Ercan

Sahnaz Tigrek

Prof. Dr. Sahnaz TİGREK
FBE Müdürü



TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

İmza

Berivan ŞENYİĞİT

06/08/2019

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HIV-1 TERS TRANSKRİPTAZ VE İNTEGRAZ ENZİMLERİ İÇİN İKİLİ İNİHİTÖR TASARIMI: DOCKING ÇALIŞMASI

Berivan ŞENYİĞİT

**Batman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı**

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Selami ERCAN

2019, 105 Sayfa

Jüri

Dr. Öğr. Üyesi Selami ERCAN

Prof. Dr. Necmettin PİRİNÇÇİOĞLU

Dr. Öğr. Üyesi Ercan ÇINAR

Retrovirüslerin lentivürüs ailesi üyesi olan HIV-1 AIDS hastalığının etken virüsüdür. Virüs dünya çapında yaygın olup insan bağışıklık sistemini baskılayarak vücudu enfeksiyonlara karşı savunmasız bırakır. HIV-1 Ters Transkriptaz (Revers Transcriptase;RT) ve İntegraz (Integrase;IN) virüs yaşam döngüsünün önemli işlevlerini yerine getiren iki enzimdir. AIDS tedavisinde son yıllarda birden fazla hedefi inhibe eden ilaçların tasarımı üzerinde çalışılmaya başlanmıştır. Bu bakımdan, RT ve IN dual inhibitör geliştirilmesi bakımından uygun iki enzimdir. Bu çalışmada tasarlanan 858 ligand filtrelenerek ilaç olma özelliği olan 426 ligand Autodock4 programı ile bir RT kristal yapısı olan 4g1q.pdb ve tam uzunluktaki HIV-1 IN kristal yapısı bulunmadığından katalitik bölge açısından aynı özellikleri taşıyan Prototype Foamy Virus IN kristal yapısı 3oya.pdb aktif bölgelerine yerleştirildi. Yerleştirme sonucunda B099 ligandı -12.63 kcal/mol'lük skor ile RT enzimine ve B249 ligandı -19.83 kcal/mol'lük skor ile IN enzimine en iyi bağlanan ligandlar olarak belirlendi. B051, B053, B099, B103, B107, B205, B206, B211, B213, B223, B231, B241, B242, B249, B250, B251, B253, B254, B308, B324, B352 ve B353 ligandlarının her iki enzim için iyi yerleşme skorları verdiği gözlemlendi. Sonuç olarak dual inhibitör adayı olan yeni ligandların tasarımı gerçekleştirildi.

Anahtar Kelimeler: Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı, Dual Inhibitor, HIV-1, İntegraz, Moleküler Yerleştirme, Ters Transkriptaz

ABSTRACT

DUAL INHIBITOR DESIGN FOR HIV-1 REVERSE TRANSCRIPTASE AND INTEGRASE: A DOCKING STUDY

Berivan ŞENYİĞİT

**THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES OF
BATMAN UNIVERSITY**

Advisor: Asst. Prof. Selami ERCAN

2019, 105 Pages

Jury

Asst. Prof. Selami ERCAN

Prof. Dr. Necmettin PİRİNÇÇİOĞLU

Asst. Prof. Ercan ÇINAR

HIV-1, a member of Retroviruses' Lentivirus family, is the causative agent of AIDS. The virus is common throughout the world and leaves the body vulnerable to infections by suppressing the human immune system. Reverse Transcriptase (RT) and Integrase (IN) are two HIV-1 enzymes which perform important virus life cycle functions. It has been started to design new drug design that inhibit multiple targets for treatment of AIDS in recent years. In respect to this, RT and IN are two enzymes suitable for the development of dual inhibitors. 426 ligands which are filtered by druggability properties from 858 ligands were docked to crystal structure of 4g1q.pdb and since there was no full-length structure of HIV-1 IN same ligands were docked to Prototype Foamy Virus (PFV) IN structure 3oya.pdb, which have same properties as HIV-1 IN catalytic region by Autodock4 program. From the docking results B099 ligand was determined to be the best binding ligand to RT enzyme with a binding score of -12.63 kcal/mol and B249 was the best ligand to IN enzyme with a score of -19.83 kcal/mol. B051, B053, B099, B103, B107, B205, B206, B211, B213, B223, B231, B241, B242, B249, B250, B251, B253, B254, B308, B324, B352 and B353 were found to give good docking scores for both enzymes. As a result, the design of new ligands, which are dual inhibitor candidates, was realized.

Keywords: Computer Aided Drug Design, Dual Inhibitor, HIV-1, Integrase, Molecular Docking, Reverse Transcriptase

ÖNSÖZ

Bilimle uğraşmak çok meşakkatli ve fedakârca çalışma gerektirmektedir. Bunun en bariz örneği danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Selami ERCAN'ın mesai dışında çalışmalarımızda göstermiş olduğu özveridir. Danışman hocama ve çoğu zaman ihmal ettiğim aileme desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Berivan ŞENYİĞİT
BATMAN-2019

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
ÖNSÖZ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
1. GİRİŞ	1
1.1.HIV-1'in Genetik Yapısı.....	2
1.1.2.HIV-1'in Yaşam Döngüsü	4
1.1.3.Reverse Transkriptaz Enzimi	5
1.1.4. İntegraz Enzimi	7
1.1.5 Proteaz Enzimi ve Genel Özellikleri.....	10
1.2.HIV-1 İLAÇLARI.....	11
1.2.1.Reverse Transkriptaz inhibitörleri	12
1.2.2. Proteaz İnhibitörleri (PI)	14
1.2.3. Füzyon İnhibitörleri (FI)	14
1.2.4. Ko-reseptör İnhibitörleri (CRI)	14
1.2.5. İntegraz İnhibitörleri (INI)	14
1.2.6. Dual İnhibitörün Kullanılmasının Sebebi	15
1.3. İlaç Tasarımı.....	16
1.3.1.Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı.....	17
1.3.2. Ligand Yerleştirme.....	17
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	20
3. MATERYAL VE YÖNTEM	24
3.1. Materyal	24
3.2. Yöntem.....	24
3.2.1. Ligand Kütüphanesinin Oluşturulması	24
3.2.2. Reseptör ve Ligandların Yerleştirme İşlemi için Hazırlanması.....	26
3.2.3. Moleküler Yerleştirme İşlemleri	26
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA	28
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	43
KAYNAKLAR	44
EKLER	54
ÖZGEÇMİŞ	96

KISALTMALAR

AIDS	:Acquired Immune Deficiency Syndrome (Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu)
HIV	:Humman Immunodeficiency Virus (İnsan immün yetmezlik virüsü)
SIV	:Siminan immün yetmezlik virüsü
RT	:Reverse Transkriptase (ters transkriptaz)
IN	:İntegrase
PR	:Proteaz
CDC	:Centers for Disease Control
KS	:Kaposi sendromu
UNAIDS	:Birleşmiş Miiletler HIV/AIDS Programı
WHO	:Dünya Sağlık Örgütü
FDA	:U.S. Food and Drug Admiistration (Amerikan gıda ve ilaç dairesi)
gp	:Glikoprotein
Pol	:Polimeraz
CA	:Kapsid protein
NC	:Nükleokapsid protein
LTR	:Uzun Terminal Tekrarları
NLS	:Lokalizasyon Sinyali
NRT	:Nükleozit Reverse Trankriptaz
NtRT	:Nükleotit Reverse Transkriptaz
NNRT	:Non-nükleozid Reverse Transkriptaz
FI	:Füzyon İnhibitörleri
CRI	:Koreseptör İnhibitörler
INI	:İntegraz İnhibitörleri
CTD	:C-Terminal Bölgesi
CD	:Katalitik özbölgesi
QSAR	:Kantitatif Yapı Aktivitesi İlişkileri
CADD	:Computer Aided Drug Design
LGA	:Lamarkian Genetik Algoritması
AMBER	:Moleküler Dinamik Programı

1. GİRİŞ

AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome- Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu) bağışıklık sistemini çökerterek fırsatçı enfeksiyonların bağışıklık hücrelerine nüfuz etmesiyle oluşan bir hastalıktır. AIDS'e sebep olan etken virüs HIV (Human Immunodeficiency Virus-İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü) virüsüdür (Piot ve ark., 2001, Küçüköğlü, 2009).

ABD'de Hastalık Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control; CDC) 1981 yılında ilk defa Haiti'den gelen göçmenlerde AIDS hastalığını saptamıştır. Hastalarda görülen pnömoni, ağır mukozal pamukçuk, ciltte ve diğer organlarda nodüllerin ortaya çıkmasıyla oluşan Kapoksi sarkomu (KS) gibi vakaların saptanmasıyla tanımlanmıştır (CDC, 1981, Küçüköğlü ve ark., 2009).

Sinoussi ve ark. (1983) yılında Fransa Pasteur Enstitüsü'nde etken virüsü ilk kez izole etmişlerdir (Sinoussi ve ark., 1983, Küçüköğlü ve ark., 2009). Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi virüsün neden olduğu "sendrom"u da "edinilmiş bağışıklık eksikliği sendromu" (acquired immunodeficiency syndrome; AIDS) olarak tanımlarken, virüsü ise "insan immün yetmezlik virüsü" (human immunodeficiency virus; HIV), şeklinde isimlendirmişlerdir (Coffin ve ark., 1986, Küçüköğlü ve ark., 2009).

20. yy sonlarında meydana çıkan HIV-1 ve HIV-2, siminan immün yetmezlik virüsünden (SIV) gelişen farklı iki tip immün yetmezlik virüsüdür. HIV enfeksiyonu, vücudu geniş bir aralıktaki bakteri, virüs, mantar ve protozoaya karşı hassas hale getirerek kendi doğal primat konaklarının bağışıklık sistemine zarar verirken SIV'in böyle bir etkisi yoktur (Carter ve Saunders, 2007, Ercan, 2008).

HIV-2 virüsü dünyada belirli alanlarda görülürken HIV-1 oldukça yaygındır ve bu nedenle HIV virüsü denilince akla gelen HIV-1'dir. ABD'de HIV-2 tarafından enfekte olan çok az sayıda insan bulunmakta ve bunların enfeksiyon kaptıkları yer HIV-2 virüsünün yoğun olarak görüldüğü Kuzey Afrikadır (Harold, 2004, Ercan, 2008).

HIV-2 sadece cinsel yolla anneden döl yatağında bulunan çocuğa geçer ve HIV-1'e oranla kanda daha düşük bir virüs yoğunluğuna sahiptir. Bu sebepten dolayı HIV-1'den daha yavaştır. HIV-1 cinsel yolla bulaşmanın yanı sıra iğne paylaşımı, kan-kan etkileşimi gibi yollarla taşınabilir. HIV için kullanılan testlerin çoğu HIV-2'yi belirlemez (Oster ve Harold, 2004, Ercan, 2008).

HIV (Human Immunodeficiency Virus, insan immün yetmezlik virüsü) retrovirüslerin lentivirüs ailesine ait bir virüstür. HIV virüsü , HIV mikroplara karşı

kazanılmış direnç durumunu yani bağışıklık sistemini giderek baskılayan kronik bir enfeksiyon hastalığıdır. . Genetik materyellerini, ters transkriptaz enzimi ile çift sarmallı DNA'ya çevirebilen Retrovirüsler tek sarmallı RNA içeren membran virüsleridir (Kaya, 2008, Küçüköglu ve ark., 2009).

Bağışıklık sistemi, HIV virüsünün enfekte olmasının öncesinde basit enfeksiyonlarla kolayca mücadele edebilmektedir. HIV virüsü bağışıklık sistemini etkisiz hale getirdiğinden (zayıflattığından), en basit bir enfeksiyon bile bu yüzden ölümcül hale gelebilmektedir. AIDS hastalarının birçoğu bu tür basit enfeksiyonlardan dolayı yaşamlarını yitirmişlerdir (Kaya E., 2008, Küçüköglu ve ark., 2009).

Modern dünyanın en önemli hastalıklarından biri Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromudur (AIDS) (Smith ve Donnel, 2006, Alonso ve ark., 2006, Ercan, 2008). Dünya sağlık örgütünün Temmuz 2017 verilerine göre dünyada 36.7 milyon kişi de HIV virüsü görülmüştür. 1981 yılından beri yaklaşık 35 milyon kişinin bu hastalıktan dolayı hayatını kaybettiğini bildirmiştir. Dünyada en fazla HIV hastalığı tespiti Sahra altı Afrika bölgesinde görülmektedir (25.98 milyon). En az görülen yer Orta Avrupa bölgesidir (23.959 kişi).

Ülkemizde 1985-2018 tarihleri arasında 16 233 kişinin HIV (+) olduğu ve 1651 kişinin de AIDS hastalığı taşıdığı belirlenmiştir. %15.2'si yabancılardan oluşan bu vakaların %20.8'ini kadınlar, %79.2'sini ise erkekler oluşturmaktadır. Vakaların daha çok 25-35 yaş aralıklarında görüldüğü de tespit edilmiştir.

1.1.HIV-1'in Genetik Yapısı

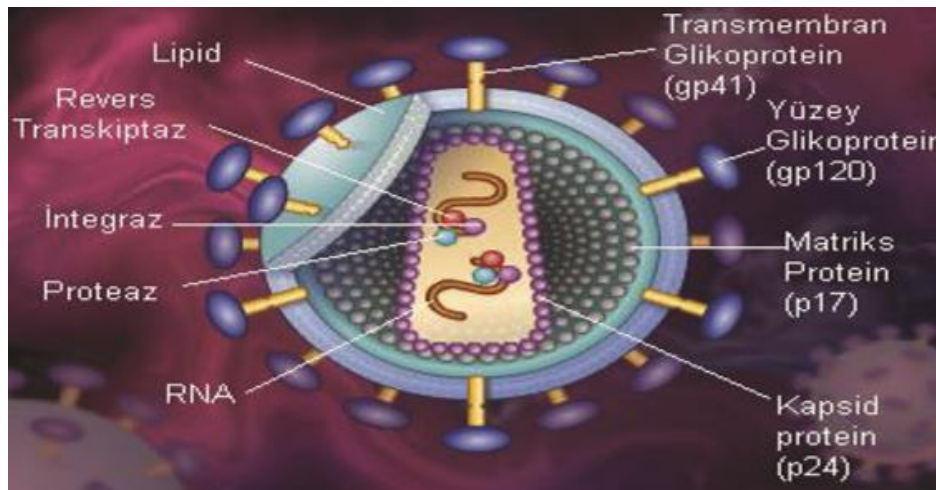
HIV, Retrovirüs ailesine mensup bir Lentivirüs cinsidir. Yavaş anlamına gelen Lenti kelimesi, bu virüsün vücuda enfekte olması ile önemli bulguların ortaya çıkması arasında uzunca bir süre geçmesine atfen verilmiştir. Genetik materyal olarak DNA taşıyan diğer virüslerin aksine Retrovirüsler yapılarında RNA bulundurlar (Card ve ark., 2008, Küçüköglu ve ark., 2009).

HIV'in çapı 100-120 nm çapında olup küremsi bir yapıya sahiptir (Şekil 1.1). Bir lipid zarın çevrelediği RNA genomu içeren koni şeklinde bir nükleokapsidi (özyapı) bulunmaktadır (Sierra ve ark., 2005, Küçüköglu ve ark., 2009).

Her HIV virüsünde iki adet tek iplikli RNA bulunur. Bu ipliklerde ki RNA da virüs genlerinin kopyası mevcut olup protein kılıf içinde iki adet molekül reverse transkriptaz (RT) enzimi bulunur (Card ve ark., 2008, Küçüköglu ve ark., 2009).

Retrovirüsler kopyalanma işlemini RT yardımıyla gerçekleştirir. RT enzimi RNA genomunu çift zincirli DNA haline getirip enfekte hücre kromozomuna bağlanmasını sağlar. Bağlandıktan sonra 'provirüs' adını alır (Lever, 2009, Küçükoğlu ve ark., 2009).

Viral zarf yüzeyinde, HIV'in konak hücresine bağlanmasını sağlayan kompleks proteinler bulunmaktadır. Dışa doğru yönlendirilen bu yapılar çıkıntı olarak isimlendirilir. HIV virüsünde gövde ve başlıktan oluşan bu çıkıntılardan yaklaşık 72 tane bulunmaktadır (Card ve ark., 2008, Küçükoğlu ve ark., 2009). Bu gövdelerin her biri 3 adet transmembran glikoprotein (gp41) ve başlıkların her biri 3 adet yüzey glikoproteinden (gp120) oluşmaktadır (Card ve ark., 2008, Roux ve ark., 2007, Küçükoğlu ve ark., 2009).



Şekil 1.1. HIV'in yapısı

HIV virüsünün yapısında 3 adet gen bulunmaktadır. Bunlar; polimeraz (pol), grup özel antijen olan gag ve zarf (env)'dir. Bunun yanında iki düzenleyici protein ve dört yardımcı proteine sahiptir. Düzenleyici proteinler; Transkripsiyonel transaktivatör (Tat) ve virüs gen ekspresyonunu düzenleyici-(Rev) olup yardımcı proteinler Negatif efektör (Nef), viral enfektivite faktörü (Vif) ve viral proteinler r (Vpr) ve u (Vpu)'dur. (Sierra ve ark. 2005, Kaan Küçükoğlu ve ark. 2009). Bu yapıların, kopyalama, viral-RNA dönüşümünün kontrolü, hücre içi taşıma ve enfeksiyonun oluşmasında önemli görevleri bulunmaktadır. Gp41 ve gp1 gp160'ın proteaz enzimi tarafından ikiye ayrılması ile oluşur. Gp41 zarf glikoproteine ve virüs zarfına bağlanma görevleri varken gp120 ise konak hücre yüzey reseptörlerine bağlanmayı sağlamaktadır. Gp120 konağın CD4 hücre yüzeylerine ve koreseptörlere bağlanırken gp41 ise viral zarf ve hücre

membranının hücreye füzyonunu sağlar (Lever, 2009, Freed ve ark., 2001, Yılmaz, 1999, Küçüköğlü ve ark., 2009).

1.1.2.HIV-1'in Yaşam Döngüsü

HIV'in kendini eşleme durumu kompleks olup hem konak hücre hem viral faktörlerine bağlıdır. Bu çok basamaktan (6 basamak) oluşan bir işlemdir (Freed ve ark., 2007, Küçüköğlü ve ark., 2009) (Şekil 1.2).

Birinci basamak; HIV'in CD4+ yüzey reseptörlerine bağlanmasıdır. Zarf glikoproteini olan gp120 ile T yardımcı lenfosit ve makrofajların yüzeyinde bulunan CD4+ reseptörü arasında bir bağlanma meydana gelir (Ustaçelebi Ş., 1999).

İkinci basamak; virüsün hücre içine girişidir. Koreseptöre bağlanan gp120 ve gp41'de üç boyutlu değişimler olur (Doms ve R.W., 2000, Melikyan ve G.B., 2008, Küçüköğlü ve ark., 2009). Birkaç Gp41 molekülü hidrofobik sarmal bir uç oluşturur. Bu uç hücre içine girilmesini mümkün kılar. Böylece virüs zarfı ile hücre zarı birbirine yaklaşır ve bir geçiş meydana gelir (Lever, 2009, Küçüköğlü ve ark., 2009).

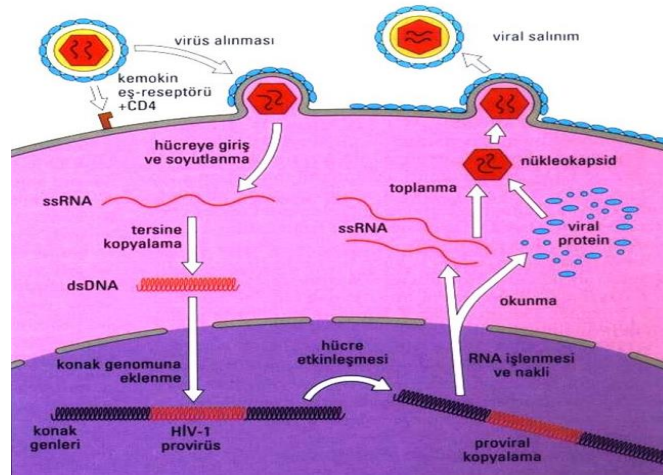
Üçüncü basamak; Ters transkripsiyon (RT) yani ters yazılımdır. Burada bağlanma işleminden sonra virüsün içinde RNA ve önemli enzimleri içeren viral kılıf hücre içine doğru nüfuz eder. Ter Transkriptaz denilen enzim RNA'dan DNA oluşturarak kopyalanma işlemi gerçekleştirir. Oluşan DNA'ya 'Proviral DNA' denir (Ustaçelebi Ş., 1999).

Dördüncü basamak; burada İntegraz oluşan Proviral DNA'yı hücre DNA'sına saklar. Kovalent bağlarla hücre genomuna bağlanır. Böylece protein üretmeye çalışan hücre kazara yeni HIV üretmeye başlar. Virüs bu basamağa ulaşırsa eğer artık enfeksiyon kalıcıdır (Ustaçelebi, 1999).

Beşinci basamak; Burada Proviral DNA, genomik RNA e Viral m-RNA'yı sentezler (Ustaçelebi Ş. 1999). Virak kapsid HIV-1 genomik RNA ile birleşmesi sonucunda, RNA ve Reverse Transkriptazın etrafını paket şeklinde kaplar. Konak hücrede sentezlenen zarf glikoproteinleri hücre zarına taşınarak yerleşir (Nakielny, 1999, Özbal, 2007).

Altıncı basamak; yerleşme işleminden sonra bu basamakta tomurcuklanma başlar (Ustaçelebi Ş., 1999). Burada Proteaz enzimi HIV'in yapısındaki protein kılıfta bulunan protein ve enzim zincirlerini keser. Bu nedenle parçacık bulaşıcı hale gelir. Bu basamakta HIV artık gelişmiş bir virüs haline gelmiştir (Lever, 2009, Card ve ark.,

2008, Küçüköğlü ve ark., 2009). Provirüs konak hücre genomuyla birleştiğinde yıllarca sessiz kalabilir. Aktif olduğu zaman da yeni olgun virüsler oluşturabilirler.



Şekil 1.2. HIV'in yaşam döngüsü

1.1.3.Reverse Transkriptaz Enzimi

Edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) ve buna neden olan insan immün yetmezlik virüsü üzerinde (HIV) yoğun olarak çalışılmıştır. Viral (virüse ait) yaşam döngüsünde, ilaç hedefleri olarak işlev görebilecek birkaç işlem belirlenmiştir (Mohan, 1992, Kalathiya ve ark., 2017). Retrovirüslerin kendini eşlemedeki benzersiz ve kritik bir adım, genetik materyalin ters transkripsiyonudur ve bu enzim ters transkriptaz (RT) tarafından katalize edilir. HIV'de ki yapısal bozulmalar nedeniyle ilaçlara karşı hızlı direnç geliştirir. Bu yüzden HIV-1 Reverse Transkriptaz da dahil olmak üzere HIV ile ilişkili enzimlerin ilaçlarına ihtiyaç duyulur (Matth'e ve ark., 1999, Kalathiya, 2017)

RT 1970 yılında Howard Temin and David Baltimore tarafında keşfedildi ve şablon olarak tek iplikli bir RNA kullanarak çift iplikli DNA'yı sentezleyen bir DNA polimerazdır (Baltimore, 1970, Huber ve ark., 1989, Kalathiya, 2017).

HIV-1 RT ve RNA veya DNA belirtilmeden RT'nin "nükleik asit" ile birlikte kristalize edildiği ve daha sonra RNA / DNA hibritinde ısıtıldığı bir RNA / DNA hibrid kompleksin ilk yapısı 2001 yılında rapor edilmiştir (Sarafianos ve ark., 2001, Tian ve ark., 2018).

1980 lerin başlarında HIV-1'in neden olduğu AIDS keşifi retroviral araştırmaları kuvvetlendirmiş ve virüse ait olan enzimlerin üzerine çekmiştir. Bu enzimler anti-AIDS

ilaçlarının da önemli hedefi olmuştur. HIV'in Reverse Transkriptazı (RT) asimetrik bir heterodimerdir. P66 ve p51 olmak üzere iki alt birimden oluşur. Bu iki alt birim viral Proteazla bölünerek türetilir (di Marzo Veronese ve ark., 1986, Lowe ve ark., 1988, Sarafianos ve ark., 2009).

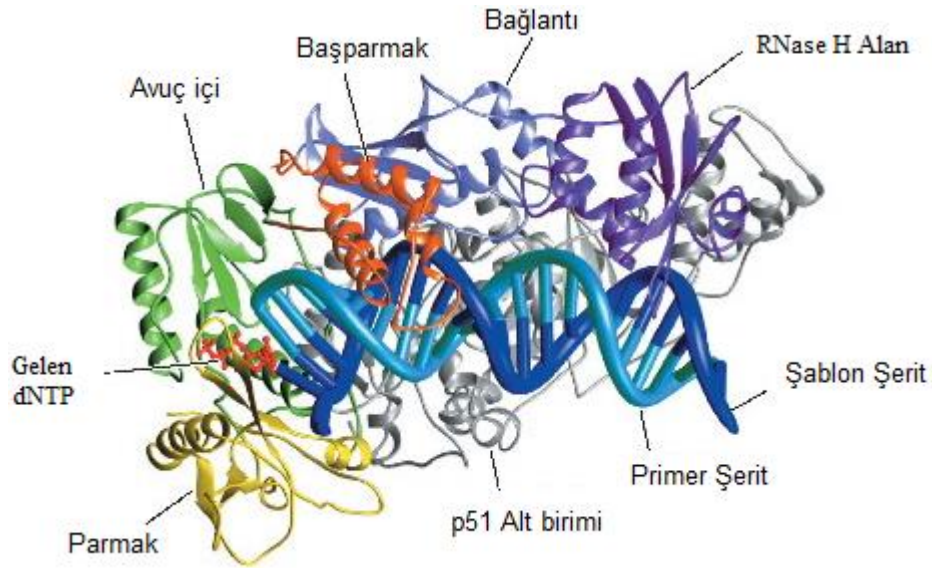
Bu iki alt birim ortak bir amino terminusu (bir proteinde serbest amino grubunun bulunduğu uç) paylaşır: p51, RT geninin ilk 440 amino asidinden ve Reverse Trankriptaz geni tarafından kodlanan tüm 560 aminoasidin p66 alt biriminden oluşur. (Shafer ve ark., 2001, Kalathiya, 2017).

HIV-1 RT yapısı, X-ışını kristalografisi ile belirlenmiştir. İki alt birimi, p51 ve p66, aynı kodlama dizisini paylaşır ancak farklı üç boyutlu yapılara sahiptir (Huang ve ark., 1998, Kohlstaedt ve ark., 1992, Sarafianos ve ark., 2009, Tian ve ark., 2018).

450 amino asitin paylaşımına rağmen, p51 ve p66 alt birimleri önemli ölçüde farklı göreceli düzenlemelere sahiptir. Alt birim p66, DNA bağlayıcı oluk ve aktif bölge içerir, p51 alt birim enzimatik bir aktiviteye sahip değildir ve enzimatik olarak aktif p66 alt birim için bir köprü görevi görür (Huang ve ark., 1998, Kohlstaedt ve ark., 1992, Kalathiya ve ark., 2016). p66, RNA / DNA hibrit moleküllerini parçalayan, geometrik olarak farklı iki alandan, DNA polimeraz ve RNase H'den oluşur. Polimeraz alanı dört alt alan, parmak bölgesi kalıntıları 1-85 ve 118-155 arasında değişmektedir, 86 -117 ve 156-236 arasında değişen palmye bölgesi kalıntıları, 237-318 arasında değişen parmak bölgesi kalıntıları ve 319-426 arasında değişen bağlantı kalıntıları içermektedir (Kohlstaedt ve ark., 1992, acobo-Molina ve ark., 1993, Kalathiya ve ark., 2016). p51, p66'nın polimeraz alanıyla aynı dört alt etki alanına sahiptir. Bunlar parmak, avuç içi, başparmak ve bağlantı ancak alt etki alanlarının birbirine göre konumları p66 ve p51'de farklıdır (Şekil 1.3) (Sarafianos ve ark., 2009, Kalathiya ve ark., 2016). Nükleik asit bağlama yarı, p66 parmak, avuç içi, başparmak, bağlantı ve RNase H alt alanlarından oluşur. Bağlanma yarığının zemini, bağlantı ve p51'in başparmak alt etki alanlarından yapılmıştır (Xiong ve ark., 1990, Sarafianos ve ark., 2009).

Bağlanma yarı, nükleik asidin hem polimeraz hem de RNaz H aktif bölgelerine temas edecek şekilde düzenlenir. P66 başparmağın helisleri (alfa H ve alfa I), hem primer hem de şablon şeritleri içeren etkileşimler yoluyla nükleik asidi düzgün şekilde konumlandırmaya yardımcı olur.

Son derece korunmuş bir yapısal motif olan DNA primer kavraması, primer dizinin 3'-OH ucunun polimeraz aktif bölgesinde yerleşmesine yardımcı olur. RT'nin polimeraz ve RNase H aktiviteleri, DNA primer kavrama ve bunun nükleik asit bağlanmasındaki mutasyonel değişikliklerden etkilenebilir (Sarafianos, 2009, Xiong ve ark., 1990, Wisniewski ve ark., 1999, Kalathiya ve ark., 2016). Polimeraz aktif bölge, p66'nın palmye alt alanındaki üç kataliz özelliğinde olan karboksilattan oluşur (D110, D185 ve D186) (Larder ve ark., 1987, Kalathiya ve ark., 2016).



Şekil 1.3. Reverse transkriptaz enzimi

1.1.4. İntegraz Enzimi

HIV-1 integrazının(IN), HIV yaşam döngüsünün önemli bir adımı olan konakçı hücre genomuna viral cDNA ile bütünleşmesi için gereklidir. İlk olarak, IN, bir GT (guanin-timin) dinükleotidin, korunmuş bir CA(sitozin-adenin) dinükleotidinden (3 işlem) aşağı akışta olan her bir viral uzun terminal tekrarının (LTR) 3 ' ucundan ayrılmasını katalize eder. IN'in HIV replikasyonunda oynadığı hayati rol nedeniyle, enzim çekici tedaviye ait bir hedeftir (Markowitz ve ark., 2007, Raffi ve ark., 2013, Felix De Anda ve ark., 2013). Integrase (IN), DNA bütünleşmesini hızlandıran anahtar viral enzimdir. IN, diğer retroviral integrallerde olduğu gibi, kısmi proteoliz (proteinlerin aminoasitlere parçalanması) ve fonksiyonel çalışmalar ile belirlenen üç yapısal alandan oluşur (van Gent ve ark., 1993, Engelman ve ark., 1992, Craigie, 2011). Entegrasyonu yani bütünleşmeyi katalize etmek için her üç alanın da olması gerekir. HIV-1 ve diğer retroviral integrallerin biyofiziksel ve yapısal çalışmaları, proteinin

topaklanma eğilimi tarafından engellenmiştir. Aslında, HIV-1 DNA entegrasyonu için in vitro (laboratuvar koşullarında) tahlil sistemleri, çözünür sistemler değildir, aksine IN ve DNA substratı, düşük hızlı santrifüjleme ile kolayca peletlenen bir agrega oluşturur. Bu, nükleoprotein ara maddelerinin bütünleşmesini özellikle zorlaştırmıştır. Bu engellere rağmen, üç HIV-1 IN bölgesinin yapısı, tek tek veya iki alan yapısı olarak X-ışını kristalografisi veya nükleer manyetik rezonans ile (Dyda ve ark., 1994, Eijkelenboom ve ark., 1995, Craigie, 2011) diğer retroviral integrallerin ilgili alanları belirlendi (Yang ve ark., 2000, Eijkelenboom ve ark., 1997).

İntegraz viral proteazın meydana getirdiği kırılma ile Gag Pol polipeptitin bir parçası olup 288 aminoasitten oluşmaktadır. İntegraz pol geninin son parçasından oluşturulur (Delelis ve ark., 2008, Hindmarsh ve Leis, 1999, Ercan, 2016). İntegraz enzimi gerekli olan ilgiyi geç görmüştür. Merk firması ve ortak çalışanlarının HIV-1 IN'ın tedavi edici bir hedef olduğu klinik çalışmalar sonucu ortaya çıktıktan sonra ilgi görmüştür. HIV-1 integrazının en önemli görevi, HIV-1 de protein oluşma süreci ve virüslerin üremesi için ters transkriptazla katalizlenen cDNA'nın konak hücrenin DNAsına yerleşme işlemini hızlandırmaktadır (Westby ve ark., 2005, Ercan, 2016)

İntegraz enzimi proviral DNA'nın konak hücrenin genomuyla birleşmesi hususunda önemli rol oynamaktadır. Konak DNA'nın kes ve yapıştır işlemini ve proviral genlerin kesilmeiş uçlara bağlanmasını hızlandırır. İntegraz Retrovirüslere ait olan önemli bir özelliği yürütmektedir. Çünkü insan hücresi bu 'kes yapıştır' işlemine gerek duymaz.

Bu, integras inhibisyonunun ilaç sağaltımı için iyi bir hedef olabileceği anlamına gelir, çünkü insan hücrelerinin normal işlevlerini engelleyecek gibi görünmemektedir. Bir nükleo protein kompleksinin bir parçası olarak HIV'li hücrenin çekirdeğine göç ettikten sonra, IN her 3 'işlenmiş viral ucunu konakçı hücre DNA'sına (iplikçik transferi) kovalent olarak bağlar.

Hem 3 'işlemesi hem de iplikçik transferi, enzimin çekirdeğinde tek bir aktif bölgede katalize edilen trans-esterifikasyon (uç birleştirme) reaksiyonları gerektiren çift değerli katyonlardır (Engelman ve ark., 1991, Julian ve ark., 2000). Sıra hizalamaları (Johnson ve ark., 1986, Khan ve ark., 1991, Jualian ve ark., 2000), mutajenez (Bushman ve ark., 1993, Vincent ve ark., 1993, Julian ve ark., 2000) ve proteolitik sindirim

(Engelman ve ark., 1992, Julian ve ark., 2000), HIV-1 integrasyonu için üç alanlı bir yapı gösterir.

HIV-1 İntegraz enzimi 3 bölgeden oluşmaktadır. Bunlar 1-49 kalıntıları bulunan N terminal bölgesi (NTD), 50-212 kalıntıları bulunan Katalitik öz bölgesi (CD) ve 213-288 kalıntıları bulunan C Terminal bölgesi (CTD) (Karki, Tang ve ark., 2004, Bera, Pandey ve ark., 2009, Nunthaboot, Pianwanit ve ark., 2007, Ercan, 2016).

N terminal bölgesinin şekli, çinko iyonu ile eşgüdümsel olmuş sarmal bir bohça halindedir. Görevi, integrazın dimerleşmesini sağlamaktır. Katalitik öz bölge, kataliz olayı için iki değerlikli metal iyonlarını bağlar ve D,D 35 E motifi (ASP64, ASP116 ve GLU152) içerir. Avian sarcoma virüsünün (ASV) integraz kısmı incelendiğinde iki metal iyonu bulundurduğu görülmüştür. Bu yüzden HIV-1 integrazının da iki iyonu bulundurduğu düşünülmüştür. Fakat HIV-1 İntegraz enzimi X-ray cihazıyla incelendiğinde tek bir metal iyonuna raslanmıştır. İkinci metal HIV-1 integrazın bir substrata bağlanmasıyla mevcut olduğu öngörülmüştür. C Terminalinde dimerleşme olayı mevcuttur ayrıca uzun terminal tekrarlar sonucu DNA'yı bağlar (Hindmarsh ve Leis, 1999, Pandey ve ark., 2009, Nunthaboot ve ark., 2007, Ercan, 2016).

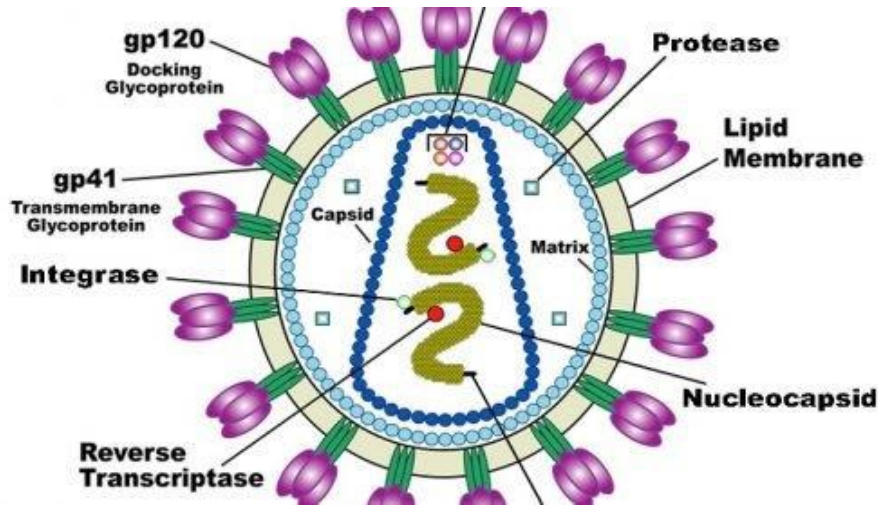
Bu üç bölge DNA zincir transfer tepkimeleri ve 3'işleme için gereklidir. Katalitik öz bölgesi alkoliz tepkimesi ve ayrışmada tek başına yeterlidir.



Şekil 1.4. HIV-1 in İntegraz bölgeleri

İntegraz haloenziminin kristalografik çalışmaları zor olmuştur. Çünkü düşük çözünürlük ve çözelti içinde kümülasyon olayı meydana gelmiştir. Buna rağmen integrazın kataliz özelliğinde olan bölgenin çözünürlüğü artırılarak bazı mutasyonlar belirlenmiştir. Bu mutasyonlar kristalizasyonu kolaylaştırmaktadır (King, 2000, Craigie, 2011, Ercan, 2016). HIV integrazının tam olarak 3 boyutlu yapısı bilinmemektedir. X-ray cihazıyla N terminal, katalitik öz bölge (Wang ve ark., 2001, Ercan 2016) öz C

terminal (Chen ve ark., 2002, Ercan 2016) bölgeleri üç boyutlu yapılarıyla Protein Data Bank'ta (PDB) rapor edilmiştir (Parrill, 2003, Ercan, 2016). Bunun yanında son yıllarda Prototip Foami virüsü (PFV) integrazının DNA ve/veya IN inhibitörü içeren tam uzunluktaki pek çok kristal yapısı yayınlanmıştır. İntegraz enzimi katalitik bölgesinin türler arasında korunaklı olmasından dolayı, bu kristal yapılar ilaç tasarımı çalışmalarına önemli katkı sağlamıştır.



Şekil 1.5. HIV Virüsü

1.1.5 Proteaz Enzimi ve Genel Özellikleri

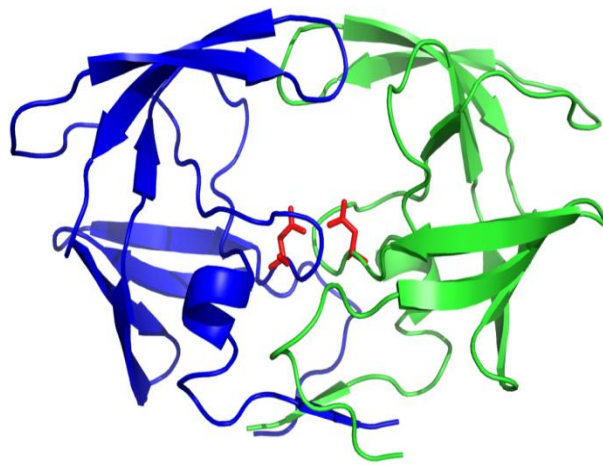
Hidroliz reaksiyonları, canlılar için biyolojik maddeleri vücut için yararlı hale getirebilen önemli reaksiyonlardır. Proteazlar bu tepkimelerin gerçekleşmesini katalizleyen enzimlerdendir. Peptidaz veya proteinaza olarak da adlandırılan proteazlar polipeptid ve protein zincirlerini hidrolizler. Vücutta çokça gerçekleşen hidroliz tepkimelerinden dolayı erken keşfedilen enzimlerdendirler (Fersht, 1998, Gerze, 2003).

HIV proteaz yapısını kristal yapısını elde eden ilk grup Navia ve çalışma arkadaşlarıdır. Bu çalışmayı Merck laboratuvarında gerçekleştirdiler (Wiseman, 1985, Gerze, 2003). Daha sonra Kent ve çalışma arkadaşları tarafından proteazın kristolografik yapısı daha iyi bir yapı haline getirilip rapor edildi (Wlodawer ve ark., 1989, Gerze, 2003)

Proteaz HIV'in yaşam döngüsünde kritik bir noktada yer almaktadır. Proteaz enzimi içeren mikroorganizma polipeptit öncülleri parçalayıp katalize eder. Daha sonra

olgun enzimlere dönüşür ve yapısal proteinlere bölünür, böylece virüsün çoğalması sağlanmış olur (Beck ve ark., 2000, Graves, 1992, Gök ve ark., 2012)

HIV PR, serbest formda C2-simetrik olan sadece bir aktif bölgeye sahip bir homodimer olarak işlev gören bir 99 amino asit aspartil proteazıdır. HIV-1 PR'nin 140'dan fazla yapısı, mutantları ve çeşitli inhibitörlerle komplekslenmiş enzimleri bugüne kadar bildirilmiştir. Ulusal Kanser Enstitüsünde HIV PR hakkında yapısal bilgi sağlamaya adanmış bir veri tabanı oluşturulmuştur (<http://wwwfbsc.ncifcrf.gov/HIVdb/>).



Şekil 1.6. HIV Proteaz yapısı.

1.2.HIV-1 İLAÇLARI

Yüksek Aktiviteli Antiretroviral Tedavi, (HAART) bugün HIV virüsü için ölçümlü bir tedavi olarak öngörülmektedir. HAART, virüs sayısında azalmaya ve CD4 hücrelerinin artmasına neden olur (Hammer ve ark., 2008, Küçükoğlu ve ark., 2009). Çünkü CD4 hücreleri bağışıklık sistemini kuvvetlendirir ve benzersizdir.

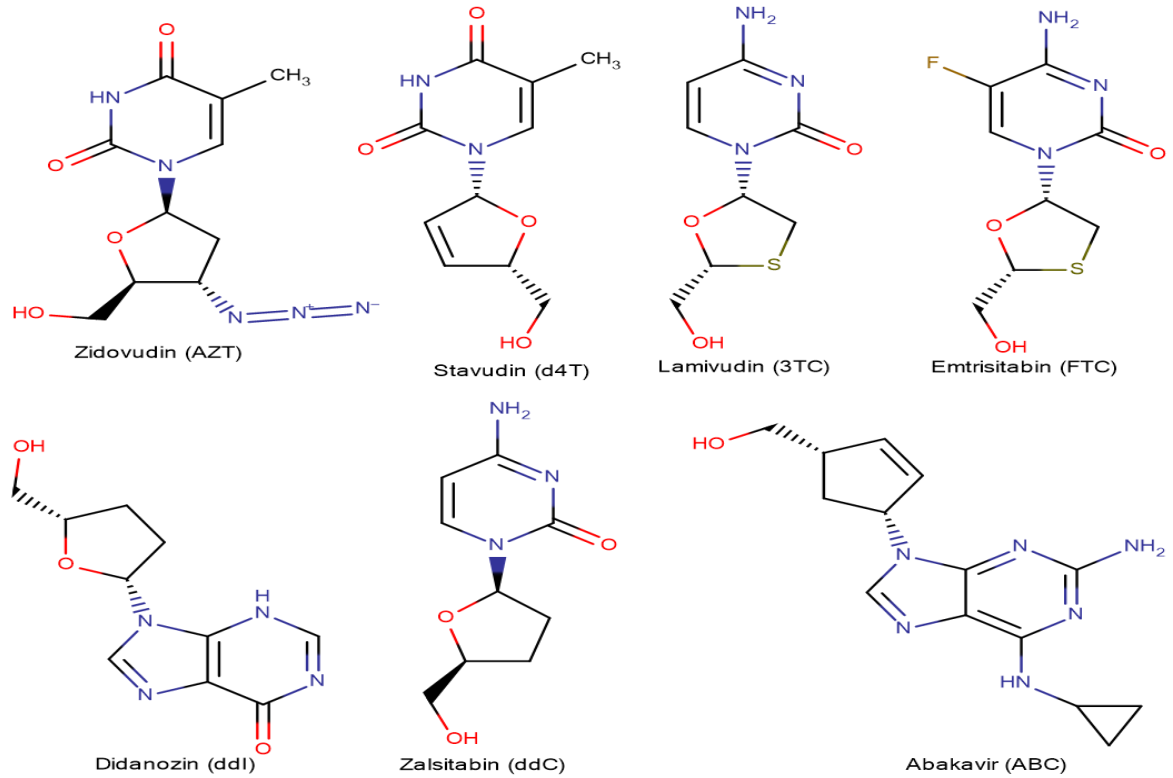
HIV'in tam olarak tedavisi bulunamadığı için üretilen ilaçların amacı HIV olan kişinin yaşam kalitesini arttırmak, kilo kaybını durdurmak ya da bunların yavaşlamasını sağlamaktır. Yani kullanılan ilaçların amacı HIV'in ilerlemesini durdurmaaktır. Günümüzde yeni tedavi yöntemlerinden bahsedilmektedir. Bu yöntemleri kontrol etmek için bazı bazı değişken durumları izlemek gerekir. Bunlardan biri HIV virüsünde ki azalma diğeri ise bağışıklık sistemini güçlendiren CD4 hücrelerinde ki artışı

gözlemlemdir (Çetinkaya, Ünal, 1998, Küçüköğlü ve ark., 2009). HAART'ta HIV'e ait yedi farklı ilaç bölümü bulunmaktadır (De Clercq, 2009, Küçüköğlü ve ark. 2009).

1.2.1.Reverse Transkriptaz inhibitörleri

Reverse Transkriptaz enzimi inhibitörlerinin işlevi; HIV'in genetik materyali olan RNA'dan DNA üretmesini etkileyerek kopyalanmasını engellemesidir. RT inhibitörleri üç çeşittir. Bunlar; nükleosid reverse transkriptaz intibitörleri (NRTI), nükleozid reverse transkriptaz inhibitörleri (NtRI) ve non-nükleosid reverse transkriptaz inhibitörleridir (NNRTI) (De Clercq, 2009, Küçüköğlü ve ark., 2009).

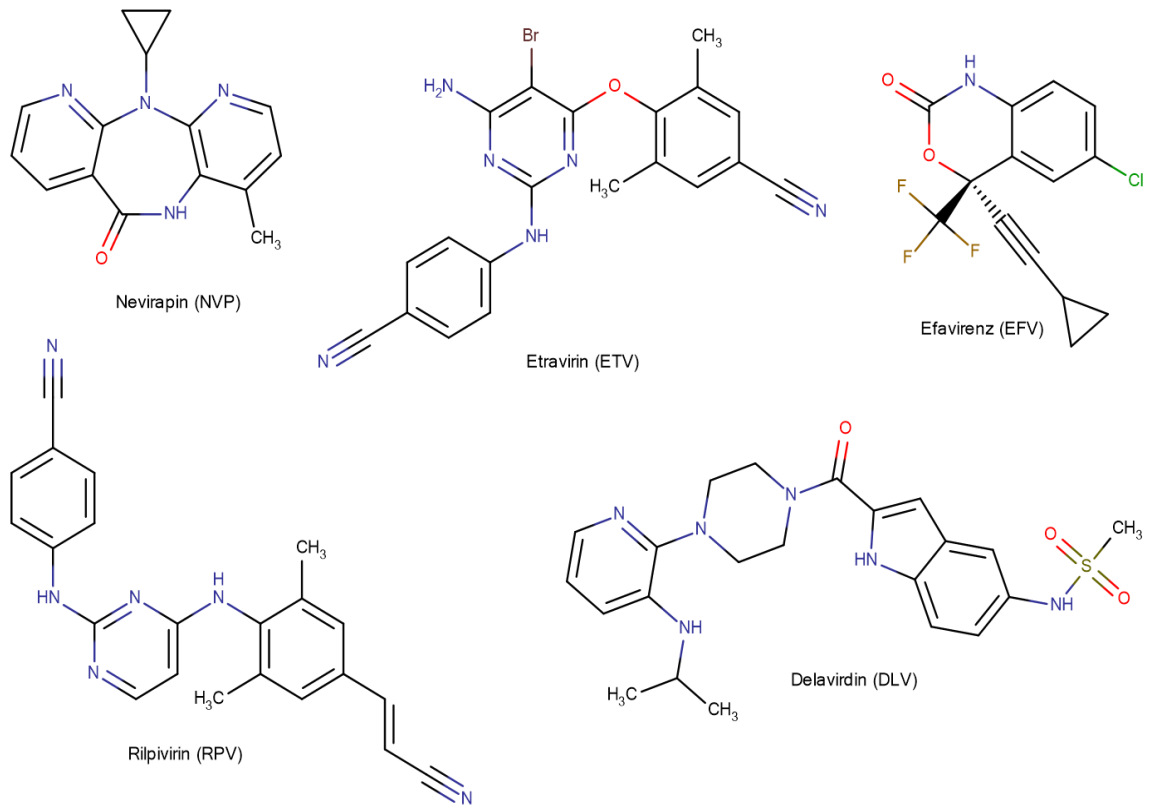
NNRTI'ler, NRTI'lere göre daha avantajlıdır. Çünkü kuvvetli, düşük toksisite, yüksek seçicilik ve özgüllüğe sahiptirler (Bell ve ark., 1995, Rocca ve ark., 2018) Abakavir (ABC) , Zalsitabin (ddC) , Lamivudin (3TC), Stavudin (d4T), Didanozin (ddl), Emtrisitabin ((-) FTC), Zidovudin (AZT), (Şekil 1.7) (De Clercq, E., 2009, Küçüköğlü ve ark., 2009). HIV tedavisi için onaylanmış olan NRTI kaynaklı ilaçlardır.



Şekil 1.7: NRTI'lerin kimyasal yapıları.

NtRTI'ler de reverse transkriptazın katalitik bölgesiyle etkileşirler. Bu sınıfın ilaçlarının ilk örneği Tenofovir (TDF) ilacıdır. HIV tedavisi için kullanılan bu ilaç 2008 yılında kronik hepatit B hastalığı içinde kullanılmaya başlamıştır. Bu ilaç böbrekte mitokondriyal zedelenmeye neden olmaktadır (De Clercq, 2009, Küçükoğlu ve ark., 2009).

NNRTI'ler de yüksek seçicilik ve özgüllükten dolayı özel inhibitörler bulunmaktadır (De Clercq, 2004, Küçükoğlu ve ark. 2009). Bu grup ilaçlar iki çeşit sınıfta toplanmıştır. İlki, kısaca HEPT olarak bilinen 1-[(2hidroksietoksi)metil]-6-(feniltiy) timin yapısına sahip bileşikler (Jalali-Heravi ve Parastar, 2000, Küçükoğlu ve ark., 2009) ile kısaca TIBO olarak ifade edilen 4,5,6,7-tetrahidro-5-metilimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-on türevleridir (Şekil 1.8) (Pauwels ve ark 1990, Küçükoğlu ve ark., 2009).



Şekil 1.8: NNRTI'lerin kimyasal yapıları.

NVP ilacı FDA onaylı olmamakla beraber uzun zamandır üretilmiyor. Çünkü sitokrom P-450 enzimi tarafından metabolize edilen diğer ilaçları yıkımını arttırdığı için üretilmiyor.

1.2.2. Proteaz İnhibitörleri (PI)

HIV'i tedavi etmede kullanılan 10 tane proteaz inhibitörü bulunmaktadır. Bunlar; tipranavir, darunavir, amprenavir, ritonavir, atazanavir, sakuinavir, indinavir, nelfinavir, lopinavir ve fosamprenavir'dir ve Tipranavir dışındaki diğer proteaz inhibitörleri küçük protein benzeri zincirler halindedir (Madruga ve ark., 2007, Küçükoğlu ve ark., 2009).

1.2.3. Füzyon İnhibitörleri (FI)

Virüsün CD4 hücresine tutunmasını engeller. Füzyon inhibitörleri giriş inhibitörleridir. HIV'in kendini kopyalayabilmek için bir konak T hücresine ihtiyacı vardır. Bu ilaçlar virüsün T hücresine girmesine engel olur. Böylece virüsün kendini çoğaltmasını engeller. Yapılan çalışmalar sonucu enfuvirtit ilacı bulunmuştur (Matthews, 2004, Küçükoğlu ve ark., 2009).

1.2.4. Ko-reseptör İnhibitörleri (CRI)

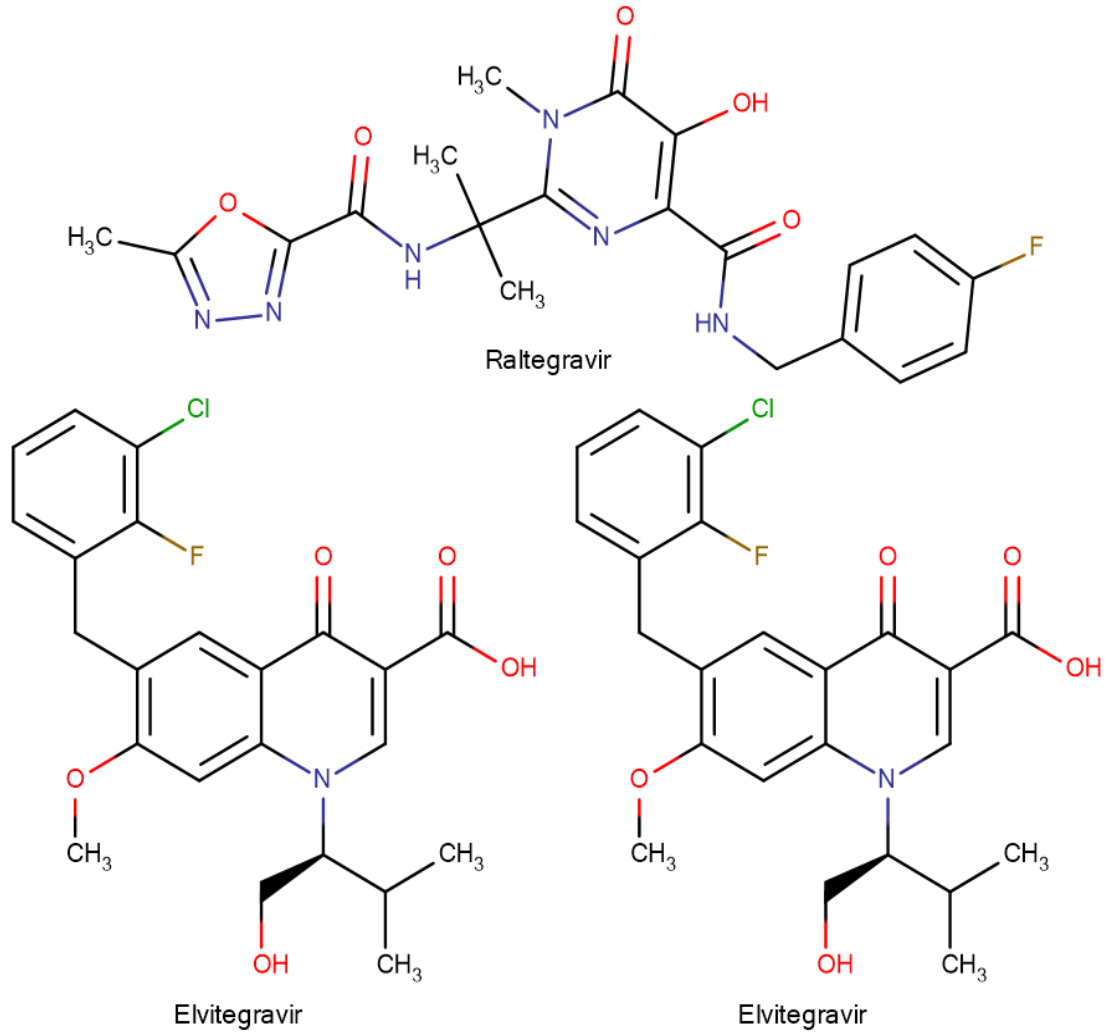
Virüsün CD4 hücresine tutunmasına yardımcı olan reseptörleri bloke ederek tutunmayı engeller. Klinik olarak kullanılan ilaç CCR5, HIV'in hücrelere girişini engellemek için kullanılır spesifik bir ilaçtır (Westby ve ark., 2005, Küçükoğlu ve ark., 2009).

1.2.5. İntegraz İnhibitörleri (INI)

İlk HIV integraz inhibitörü olan Raltegravir (RAL), 12 Ekim 2007'de FDA tarafından viral direncine sahip, antiretroviral tedavide deneyimli yetişkin hastalarda kullanılmak üzere klinik etkinlik, müsamaha edilebilirlik, ilaç etkileşimleri, RAL dozu ve uygulaması FDA tarafından onaylanmıştır. (Treatment and Prevention (2001–2007); and European AIDS Conference (2001–2007) (Cocohoba ve ark., 2008).

HIV integraz enzimi iki önemli özelliğe sahiptir. Bunlardan biri 3'işleme diğeri iplik transferidir. Raltegravir ve Elvitegravir iplik transfer reaksiyonunu hedeflemektedir (Grinsztejn ve ark., 2007, Steigbigel, 2008, Cooper, 2008, Küçükoğlu ve ark. 2009).

Daha yakın zamanlarda, iki bileşik, IN inhibitörleri olarak Elvitegravir ve Dolutegravir, HIV-1 enfeksiyonlarının klinik tedavisi için FDA tarafından onaylandı. HIV-1 hedefleri arasında IN, yeni anti-HIV-1 ilaçlarının keşfi için umut verici bir basamak olmuştur. Çünkü insan vücudunda bir eşi yoktur (Gu ve ark., 2014, Maes ve ark., 2012, Zarghi ve Hajimahdi, 2016)



Şekil 1.9. İntegraz inhibitörlerinin yapısı

1.2.6. Dual İnhibitörün Kullanılmasının Sebebi

Son 20 yıldan beri HIV-1 için yapılan çalışmalar sayesinde HIV'li olan insanların hayatta kalmaları ve yaşam kalitesi artmıştır (Cobucci ve ark., 2015). Bununla beraber ilaca karşı direnç gösteren virüslerin alt türlerinin ortaya çıkması ve

ilaç kullanımı sonucu meydana gelen ciddi yan etkiler yeni ilaçların sürekli araştırılmasına yol açmıştır.

Yeni HIV ilaçlarının aranmasında yenilikçi bir yaklaşım sergilemişlerdir. İnsan immün yetmezlik virüsünün yapısında olan üç enzimden iki tanesi çok önemlidir. Biri Reverse Transkriptaz(RT) enzimi diğeri İntegráz (IN)enzimidir.

RT enzimi, viral RNA genomunu proviral DNA ya dönüştürürken IN, HIV virüsünün vücutta yayılmasını sağlamaktadır. Böylece aynı anda iki virüs fonksiyonunu inhibe edebilen küçük moleküller olan dual HIV-1 inhibitörlerini tanımlamayı ilaca dirençli ikinci seçim olasılığını azaltmayı amaçlamaktadır. Yani HIV replikasyon döngüsü konakçı proteinlerle tamamlanamaz (Esposito ve Tramontano, 2014; Corona ve ark., 2016)

1.3. İlaç Tasarımı

Yeni ilaçların tasarımı ve geliştirilmesi çok kompleks bir durum olduğu için ilaç endüstri, biyoteknoloji şirketleri, düzenleyici kurumlar, akademik araştırmacılar birlikte çalıştığı ve günümüzün en çok ilgi çeken konularından biridir (Alonso ve ark., 2006, Ercan, 2012).

1990'lı yıllardan itibaren farmasötik endüstride araştırma ve geliştirme açılarından büyük değişimler meydana gelmiştir. Bilgisayarların yeni ilaç adaylarının tasarımı için kullanılması devrim niteliğinde bir gelişmedir (Smith ve ark., 2006, Ercan, 2012).

20. yy'ın başlarına kadar yeni ilaçların bulunması veya iyileştirilmesi çalışmaları, insan üzerindeki belirtilerden yola çıkılarak deneme yanılma testleri ile yürütülmekteydi. İlaç keşfi bileşiklerin tamamen doğal ya da sentetik özelliklerine göre yapılmakta ve bu amacı gerçekleştirmek için çok sayıda bileşik sentezlenmekteydi. Bütün bu çalışmalar insana ve çevre açısından riskler taşımakla beraber korkunç bir ekonomik yük de getirmekteydi. Son zamanlarda ise Yüksek Çıktılı Görüntüleme (High Througput Screening), genom bilimi ve kombinatoryal kimya kullanımıyla çok sayıda bileşik türleri ilaç tasarımında kullanılmakta ve böylece son derece hızlı bir şekilde yeni ilaçların tasarımı mümkün kılınmaktadır (Reddy ve Parrill, 1999, Ercan, 2012).

1.3.1. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı

Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı (Computer Aided Drug Design) Ligand Temelli ve Yapı Temelli İlaç Tasarımı şeklinde iki temel başlık altında toplanabilir. Bunlardan hangisinin kullanılacağı ilaç hedefinin 3 boyutlu yapısının bilinip bilinmediğine bağlıdır. Ligand Temelli yaklaşımlarda QSAR, ComFA, farmakofor geliştirme benzeri metotlar kullanılarak bilinen etkin bileşiklerin yapıları şekilsel ya da fizikokimyasal olarak benzer olan bileşiklerin veritabanından faydalanırken, Yapı Temelli yaklaşımlarda ise moleküler yerleştirme, *de novo* ligand tasarımı benzeri yöntemler kullanılarak ilaç hedefinin aktif bölgesine biçimsel veya fonksiyonel özellikler bakımından uygun olabilecek küçük moleküller ile çalışılmaktadır (Griffith ve ark., 2005, Ercan, 2012).

Hesaplamalı çalışan kimyacılar ilaç hedef molekülünün yapısal bilgisi bulunmadığında yeni ilaç öncüllerini geliştirmek için Ligand Temelli metotlara başvurmuşlardır. Ligand Temelli ilaç tasarımı metotları, ağrı, depresyon ve yüksek kan basıncı rahatsızlıklarını tedavi eden birçok ilacın gerçekleştirilmesinde kullanılmıştır (Cobb, 2007, Ercan, 2012).

1.3.2. Ligand Yerleştirme

Moleküler yerleştirme reseptör-ligand komplekslerinin yapı öngörüsü olarak tanımlanabilir. Reseptör genellikle protein veya protein oligomeri, ligand ise küçük bir molekül veya başka bir proteindir. Ligand yerleştirme çalışmalarında MD yaygın olarak kullanılmaktadır. Çoğu ligand yerleştirme metodu MM temellidir (Addock ve McCammon, 2006).

Moleküler yerleştirmeye sanal taramanın ilaç keşfindeki önemi giderek artmaktadır. Böyle bir sanal tarama genellikle üç basamakta gerçekleştirilir. İlk olarak, moleküler yerleştirme programı bir hedef proteinin ve tarama kütüphanelerinden bir bileşiğin kompleksi için en uygun yapıyı ön görür. İkinci olarak, kompleksler bağlanma enerjisi kuvvetlerine göre skorlandırılırlar. Son olarak, yerleştirilme skorlarına göre sınıflandırma yapılır ve sanal tarama sonuçlarından en iyi derecedekiler seçilirler

(Onodera, 2007). Böylece, moleküler yerleştirme bir ilaç geliştirme basamağının en önemli ayaklarından birini teşkil eder.

İlk yerleştirme algoritmasının 1980'lerde Kuntz ve arkadaşları tarafından bulunmasından beri çok sayıda değişik yerleştirme yaklaşımı ve aracı geliştirilmiştir (Kuntz ve ark., 1982). Bununla birlikte, bazı çalışmalar çoğu araçların yerleştirme performansının dikkate alınan hedefe güçlü şekilde bağlı olduğunu göstermiştir ve bu nedenle eldeki durumda en iyi olan programı seçmek zordur. Farklı araçların, farklı şartlar altında, farklı hedefler için kullanılmalardan ve deneme çalışmalarındaki kriterlerin farklılığından dolayı yerleştirme araçlarının karşılaştırmak da zordur (Wolf ve ark., 2007). Diğer taraftan sağlam bir karşılaştırma yapabilmek için her bir programın onlarca farklı parametrelerini değiştirerek deneme çalışmalarını yapmak son derece uğraştırıcı, zaman alıcı ve belki de gereksizdir. Sonuç olarak yerleştirme programlarının performansının hedef protein yapısına bağlı olarak değişkenlik gösterdiğini (Yang ve ark., 2005, Kontoyianni ve ark., 2004) ve bir kaç hedef protein üzerindeki deneme sonuçlarının bir yerleştirme programının gerçek performansını tahmin etmekte yetersiz kalacağını belirtmekte fayda vardır (Onodera ve ark., 2007). Çeşitli ligand yerleştirme programlarının karşılaştırılması çokça çalışılmıştır (Wang ve ark., 2003, Kellenberger ve ark., 2004, Park ve ark., 2009, Hevener ve ark., 2009). Bahsedilen sebeplerden dolayı bu çalışmada farklı üç ligand yerleştirme programının kullanılması uygun görülmüştür.

Autodock'ın en çok kullanılan konformasyonel araştırma algoritması Lamarckian genetik algoritmasıdır (LGA). Bunun yanında benzetimli tavlama ve geleneksel genetik algoritmaları da içermektedir. Autodock küçük moleküllerin makromoleküllere bağlanma serbest enerjisini öngörmede yarı empirik bir kuvvet alanı kullanır. Program, ligandın tümünü ve aynı zamanda proteinin bazı özel kısımlarının tamamen esnek olmasına izin vermektedir (Morris ve ark., 2009). Üç boyutlu yapıyı tanımlandırmak ve van der Waals ve kulombik etkileşimleri hesaplamak için AMBER kuvvet alanı temelli bir dizi örgü seti AutoGrid tarafından kullanılmaktadır (Huang ve ark., 2010).

DOCK biyomoleküler hedefin aktif bölgesine ligandı esnek olarak inşa etmek için demirleme-ve-büyüme (anchor-and-grow) olarak adlandırılan bir örnekleme algoritması kullanır. Bu algoritmada ligandın en büyük rijit parçası (anchor) tanımlanır ve aktif bölgeye yönlendirilir. Sonra, rijit yapı üzerinde tam bir molekül oluşuncaya kadar geometrik çeşitliliği en üst seviyeye çıkaracak şekilde büyümenin her tabakasında

kümeleme yapılarak ligandın esnek kısımları sistematik bir şekilde büyütülür. DOCK DOCK3.5 skorlama, Hawkins-Cramer-Truhlar (HCT) genelleştirilmiş Born ile çözücü-ulaşabilir yüzey alanıyla (GB/SA) skorlama, Poisson-Boltzmann ile çözücü-ulaşabilir yüzey alanıyla (PB/SA) skorlama ve AMBER moleküler mekanik ile GB/SA skorlama özelliklerine ilaveten kısmi reseptör esnekliğine de sahiptir (Lang ve ark., 2009).

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

HIV virüsü ile ilgili günümüzde birçok çalışma bulunmaktadır. Yapılan inhibitör ve yapısal çalışmalar sonucu HIV'in tam olarak tedavisi bulunamamıştır. İlerlemesini durdurabilecek çalışmalara ulaşabilmişlerdir. HIV üzerinde moleküler yerleştirme çalışmaları da bulunmaktadır. Bu yüzden günümüzde bilgisayarlı kimya bir çok bilimsel alana hitap etmektedir. Aşağıda HIV virüsü ile ilgili yapılan çalışmalar ve moleküler docking işlemleriyle ilgili literatür özeti verilmiştir.

Healy ve ark. (2009) potansiyel bir HIV-1 IN inhibitörü olarak tanımlanan ve bir bidentate kateşol türevi olan L-kikoric asit (L-CA) yeni Autodock4.0 serbest enerji fonksiyonunu kullanarak bilinen potansiyelini açıklamış ve sonuçların mevcut deneysel verilerle uyumlu olduğunu bulmuşlardır. Çalışma sonucunda alfa, beta-doymamış esterin s-cis konformasyonunun daha kararlı ve aynı zamanda en iyi yerleşme skoru veren konformer olduğunu belirlemişlerdir.

Marinello ve ark. (2008) yaptığı çalışmalarda Raltegravir ve Elvirtegravir'in HIV-1'in integras katalitik tepkimesi karşılaştırılması ve bir dizi ilaca dirençli mutantlar üzerinde durmuşlardır. Bunun sonucunda IN mutantlarının direnci ve kataliz özelliğinde olan ilaçlar arasında ters bir korelasyon bulmuşlardır. Elvirtegravir'in Raltegravir'den daha güçlü olduğunu belirtmişlerdir. Fakat buna rağmen ST (iplik aktarma) reaksiyonunda ilaçların HIV' in vücuda dağılmasını engelleyemediklerini vurgulamışlardır.

Costi ve ark. (2014)'te yaptığı çalışmalarda HIV-1 inhibitörü olarak bazik kinolinonil diketo asit türevlerinin integras ve reverse transkriptazın RNase H fonksiyonuna karşı aktivitelerini incelemişlerdir. Bu incelemelerde antiviral temel kinolinonil diketonun bir dizi asit türevlerini HIV-1 inhibitörleri olarak geliştirilmişlerdir. Bu inhibitörlerin düşük mikromolar ile HIV-1 RNase H'yi de inhibe ettiğini belirtmişlerdir.

Craigie (2011) yılında İntegras enziminin mekanizması ve fonksiyonları hakkında yaptığı çalışmalar sonucunda, İntegrazın yapay koşullardaki aktivitelerinden bahsedip, İntegrazın DNA kesim ve birleştirme adımları hakkında bilgi vermiştir.

Cocohoba ve ark. (2008) de yaptığı çalışmalar sonucunda İntegrazın ilk inhibitörü olan raltegravirden bahsetmiştir. Sonuç olarak raltegravir'in HIV replikasyonunun temel iplik-transfer aktivitelerinin engelleyerek durdurduğunu belirtmiştir.

Shah ve ark. (2014) yılında HIV tedavisi için yeni bir integras iplik-transfer inhibitörü olan raltegravir ve elvitegravir hakkında yaptıkları çalışmalarda Raltegravir ve Elvitegravir'in hastalığın başlangıç durumlarında tedavi amaçlı tercih edildiğini belirtmişlerdir. Bu iki ilacın direnç açısından düşük olduğunu belirtmişlerdir. Yeni nesil ilaç olan Dolutegravirin ise direncinin yüksek olduğundan bahsetmişlerdir. Sonuç olarak Ağustos 2013 yılında Uluslararası Gıda ve İlaç Yönetimi tarafından Dolutegravir ilacının onaylandığını belirtmişlerdir.

Sanna ve arkadaşlarının (2018) yılında yaptığı çalışmalarda ikili HIV-1 reverse transkriptaz ve integras inhibitörlerinin, endemik bir sardalya türü olan limonium morisianum arrigoni kaynaklı ilaçlarından bahsetmişlerdir. Burada metanolik özü Limonium morisianum'un hava kısımlarından elde edilenleri incelemişlerdir. Sonuç olarak bu bitkinin potansiyelini ileri araştırmalara layık değerli bir HIV-1 ilaç kaynağı olarak desteklemektedir.

Seki ve ark. (2015) yılında yaptığı çalışmalarda raltegravir ve elvitegravirin etkilerinin gen mutasyonlarına karşı direnci ve laboratuvar ortamında dolutegravirin direncinden bahsetmişlerdir. Burada yeni onaylanan DTG'nin raltegravir ve elvitegravirden daha avantajlı olduğundan bahsetmişlerdir. HIV'in Raltegravir ve Elvitegravire karşı yüksek direnç gösterdiği, Dolutegravir'in ise daha sınırlı direnç gösterdiğini vurgulamışlardır. Sonuç olarak dolutegravirin laboratuvar ortamında direncinin azaltılabildiğinden bahsetmişlerdir.

Shuang-Xi Gu ve ark. (2016) yılında yaptığı çalışmalarda HIV'in tasarlanmış ikili inhibitörlerinden bahsetmişlerdir. Son zamanlarda çok hedefli ilaçlarla ilgili tasarlanmış inhibitörlerin daha öncelikli olduğunu belirtmişlerdir. Bu durumda HIV virüsü inhibitörlerinin ikili olan inhibitörlerinin daha çok ön planda olduğunu belirtmişlerdir. Bunların yapı aktivite ilişkilerini araştırmışlardır. Reverse Transkriptaz RNA'dan DNA üretmekte, İntegras ise HIV'in vücutta yayılmasını sağlamaktadır. RT ve IN ikili inhibitörünün HIV'e karşı olan direncinin azaldığından bahsetmişlerdir.

Smith ve ark. (2014) yılında reverse transkriptaz ve integras inhibitörlerinin hızlı görüntülenmesi üzerinde çalışmışlardır. Burada, bazı anti HIV ilaçları onaylanmış olmasına rağmen, toksisite ve ilaç direnci ile ilgili problemlerin var olduğunu, ilaca ortak olan HIV-1 suşları tarafından enfeksiyonu inhibe edebilen minimal toksisite ile yeni bileşiklerin tanımlanması gerektiğini ortaya koymaktadırlar. Burada, bir bileşiğin WT ve mutant viral suşlara karşı hücresel sitotoksitesini ve etkinliğini hızlı bir şekilde belirlemek için kullanılabilecek etkili bir tahlili tarif etmektedirler. İstenen hedef hücre

çizgisi, 96 oyuklu bir plaka içine ekilip ve 24 saat inkübasyondan sonra, test edilecek bileşiklerin seri olarak seyreltilerini ilave etmişlerdir. Anti HIV analizleri için, hücrelere lusiferaz eksprese eden WT veya ilaca dirençli HIV-1 vektörünün önceden belirlenmiş bir miktarını eklemişlerdir. Sitotoksisite, bir ATP bağımlı lüminesans deneyi kullanılarak ölçülüp bileşiklerin enfektivite üzerindeki etkisi, varsayılan inhibitörlerin varlığında veya yokluğunda lusiferaz miktarının belirlenmesiyle ölçüldüğünü belirtmişlerdir. Bu tarama testinin tamamlanmasının 4 gün sürdüğünü ve birden fazla bileşiğin paralel olarak taranabileceğini belirtmişlerdir. Bileşikler üç kopya halinde taranıp veriler hedef bileşiklerin yokluğunda enfeksiyon / ATP seviyelerine normalleştirilir. Bu tekniğin potansiyel anti HIV bileşiklerinin etkinliğinin ve toksisitesinin hızlı ve doğru bir şekilde ölçülmesini sağladığını göstermişlerdir.

Anda ve ark. (2013) te yaptığı çalışmalar sonucu çıkardığı makalede raltegravir dolutegravir ve elvitegravir olan integras inhibitörlerinin direncinden bahsetmiştir. Antivirüs güç üzerindeki yapısal modelleri ve belirlenmiş etkileri tartışmışlardır. Yapılan viral çalışmalarda raltegravir ve elvitegravirde önemli kat artışları olduğunu belirtmişlerdir. (Felix De Anda ve ark. 2013)

Dow ve Bartlett (2014)'te yaptığı çalışmalar sonucunda HIV'in tedavisinde ikinci nesil zincir- transfer integras inhibitörü olan Dolutegravirden bahsetmişlerdir. Dolutegravirin FDA onaylı tek ikinci kuşak entegre iplik transfer inhibitörü (INSTI) olduğunu belirtmişlerdir. Klinik deneyler sonucunda INSTI kullanmayan tedavi görmüş hastalar arasında doltegravir günde 50 mg 'ı, birinci kuşak olan raltegravire (günde iki defa 400 mg) üstünlük göstermiştir (Dorthy ve ark., 2014)

Delelis ve ark. (2007)'de yaptığı çalışmalarda Tetramerik HIV-1 integrasla, palindromik DNA zincirinin etkili ve spesifik iç ayrımından bahsetmişlerdir. Yaptıkları çalışmalarda ir palindromik dizinin integras tarafından başarılı bir şekilde parçalandığından bahsetmişlerdir. İğnç bir şekilde, bu simetrik dizinin retroviral DNA dairelerinin 2-LTR birleşimine tekabül ettiğini belirtmişlerdir. Çıkan sonuçlara göre palindromik zincirin sınırlandırılmış ayrımının retroviral integrasların genel fiziksel aktivitesi olabildiğini ve integras tetramerizasyonun ya düzenlenmiş entegrasyon bölgesinde ya da DNA palindromik iç ayrımı sırasında 2-LTR bağı içerdiğini sırada DNA tarafından güçlü bir şekilde desteklendiğini belirtmişlerdir. (Delelis ve ark., 2007)

Cabrera ve ark. (2018) yılında HIV reverse transkriptaz ve integras için potansiyel çift inhibitörlerin moleküler modellemesi ile ilgili çalışmalar yapmışlardır.

Piridin sınıfında 556 bileşik ile klistrografik çalışma yapmışlardır. Yapılan çalışmalar sonucunda 31 bileşik sentetik bileşiğe erişip bunları RT ve IN ikili inhibitörü olarak önermişlerdir. Önerilen bu bileşiklerin sllosterik maddeyi işgal edip RT' yi inhibe ettiğini ve IN'in de katalitik aktivitesini dengesiz hale getirdiğini öne sürmüşlerdir. Bu çalışmanın ana perspektifinin sentez ve biyolojik olduğunu belirttişlerdir. (Carera ve ark. 2018)

Ercan (2016) yılında yeni tasarlanan ve daha önceden çalışılmış bazı anti-HIV integras ligandlarının Autodock vina ile HIV-1 integras enzimi katalitik öz bölgesine yerleştirilmesi ve analizleri ile ilgili çalışmalar yapmıştır. Bu çalışmada HIV-1 integras enziminin katalitik öz bölgesinin bir modelini hazırlayarak moleküler dinamik simülasyonu ile davranışlarını incelemiştir. Bu modeli hedef alarak, yeni geliştirilen 6 ligandın yanı sıra, bilinen ancak HIV-1 integras inhibitör adayları olarak ilk defa kullanılan 4 ligand ve daha önce teorik ve/veya uygulamalı olarak çalışılan 32 ligandı yerleştirmiştir. Bunun sonucunda proteinlerin ligandlarla olan etkileşimlerini incelemiştir. Yeni geliştirilen ligandlardan LGA, LGD ve LGE'nin ortalamasının üzerinde bir yerleştirme skoruna sahip olduğunu belirtmiştir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

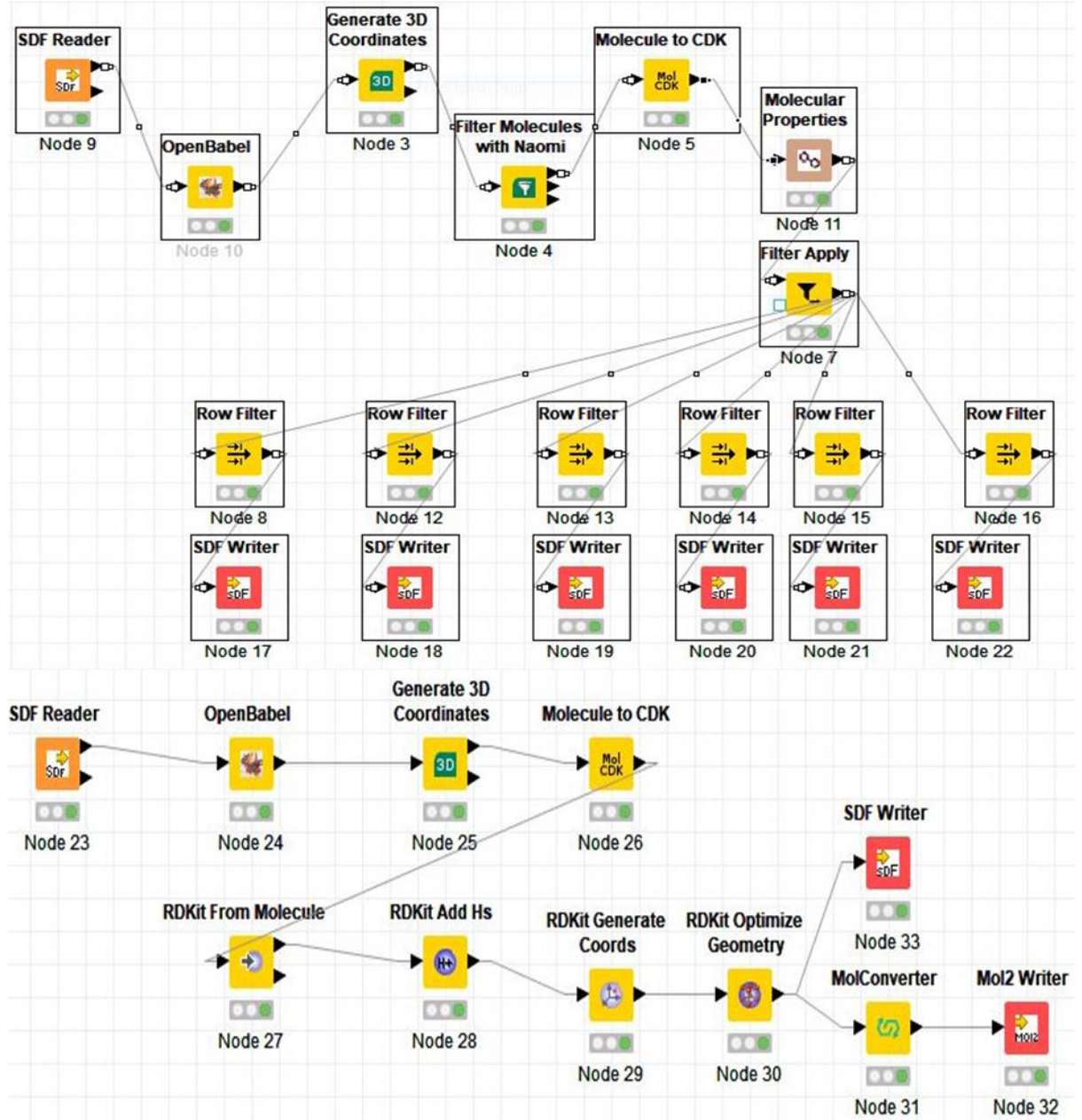
Bu çalışmada moleküllerin 2D çizimleri ve dosya tipi değişiklikleri için Marvin Sketch (versiyon) (Marvinsketch, 2017) ve BIOVA DS Visualizer 2018 (DSV) (Discovery Studio Visualizer, 2019) programları kullanıldı. Ligandların tasarımı AIDS tedavisinde kullanılmakta olan NNRT ve IN inhibitörleri kalıp alınarak Schrodinger (Small-Molecule Drug Discovery Suite, 2018) paket programında yer alan Breed (Pierce ve Ark., 2004) programı ile gerçekleştirildi. Ligandların ilaç adaylığı filtreleri için Knime paket programı (Micheal ve Ark., 2007), ligandların görüntülenmesi ve farklı filtrelerle seçilmiş aynı ligandların veri listesinden silinmesi işlemleri Osiris Data Warrior (Thomas ve Ark.,2015) programı ile gerçekleştirildi. Ligandların optimizasyonu için Gaussian 09 (Frisch ve Ark., 2009) programı, çeşitli dosya dönüşümleri ve görüntüleme için Gausview 5 (Frisch ve Ark, 2016), Chimera 1.13.1rc (Yang ve Ark., 2012) ve Avogadro (Marcus ve Ark., 2012) programları kullanıldı. Reseptörlerin kristal yapıları Protein Data Bank'tan (PDB; www.rcsb.org) indirildi ve yerleştirme (docking) işlemine hazırlamak için Chimera ve MGL Tools (Morris ve Ark., 2019) programları kullanıldı. Ligandların yerleştirme işlemine hazırlanması yine MGL Tools programı ile gerçekleştirildi. Ligandların proteine yerleştirme işleminde Autodock4 (Morris ve Ark., 2009), sonuçların analizi için ise MGL Tools ve BIOVIA DS Visualizer programları kullanıldı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Ligand Kütüphanesinin Oluşturulması

NNRT ve IN ilaçları kalıp olarak kullanılarak Breed programı ile bu ligandların farklı fonksiyonel yapıları birleştirilerek yeni ligandlar türetildi. Bu işlemler sonucunda 858 tane yeni ligand Breed programı ile (B001 ile başlanarak kodlanmıştır.) tasarlandı. Oluşturulan moleküllerden aynı olan yapılar varsa, silmek için Data Warrior programı kullandı ve bir ilaç adayı olamayacakları ayıklamak için de Knime paket programında çeşitli filtreleme işlemlerinin yer aldığı bir iş akış diyagramı Şekil 3.1.'de tasarlandı. Her bir filtrelemeden elde edilen moleküller tek bir dosyaya aktarılarak yine aynı

olanların kaldırılma işlemi Data Warrior programında gerçekleştirildikten sonra sdf ve mol2 formatında tüm yapılar tek dosyada kaydedildi. Ligandlara Lipinski kuralı, xlogP (≤ 5), molekül ağırlığı (≤ 500 g/mol), Mannhold LogP (≤ 5), Hidrojen bağı alıcısı (≤ 10) ve Hidrojen bağı vericisi (≤ 5) filtreleri uygulandı. Filtreleme sonucunda toplam 426 molekül Gaussian 09 programı ile AM1 seviyesinde optimize edildi.



Şekil 3.1. Filtreleme İşlemlerinin Yer Aldığı İş Akış Diyagramı

3.2.2. Reseptör ve Ligandların Yerleştirme İşlemi için Hazırlanması

Yapılan literatür taraması sonucu, aynı zamanda DNA zinciri ve ligand (RLT) içermesi nedeniyle ve tam uzunluktaki HIV-1 IN kristal yapısının olmamasından dolayı Prototype Foamy Virus IN'nın kristal yapılarından 3oya (çözünürlüğü 2.65 Å) kodlu kristal yapı yerleştirme işlemi için uygun bulunarak (www.rcsb.org) sitesinden indirildi. RT enzimine yerleştirme işlemi için zincir bütünlüğü ve yapısında bir ligand (4g1q'da Rilpivirin) buldurmasına dayanılarak yapılan literatür taraması sonucunda 4g1q (çözünürlüğü 1.51 Å) kristal yapısı seçildi. RT enzimi Chimera programı aracılığı ile su ve diğer içeriklerden temizlenerek hidrojen eklendi ve pdb olarak kaydedilirken, IN enzimi ise DNA, Mg ve Zn yapıları bırakılarak geri kalan yapılar silinerek aynı şekilde kaydedildi. Kristal yapı aynı zamanda DSV programı ile incelenerek ligand-enzim etkileşimleri belirlendi.

IN ve RT kristal yapıları MGL Tools programında açılarak atom tipi AD4 olarak belirlendikten sonra Kollman ve Gasteiger yükleri ilave edildi ve kalıntılar üzerindeki artık yükler dağıtılarak yapı pdbqt formatında kaydedildi.

Ligandların pdbqt dosyaları MGL Tools altında yer alan bir ligand hazırlama scripti olan `prepare_ligand4.py` ile oluşturuldu.

3.2.3. Moleküler Yerleştirme İşlemleri

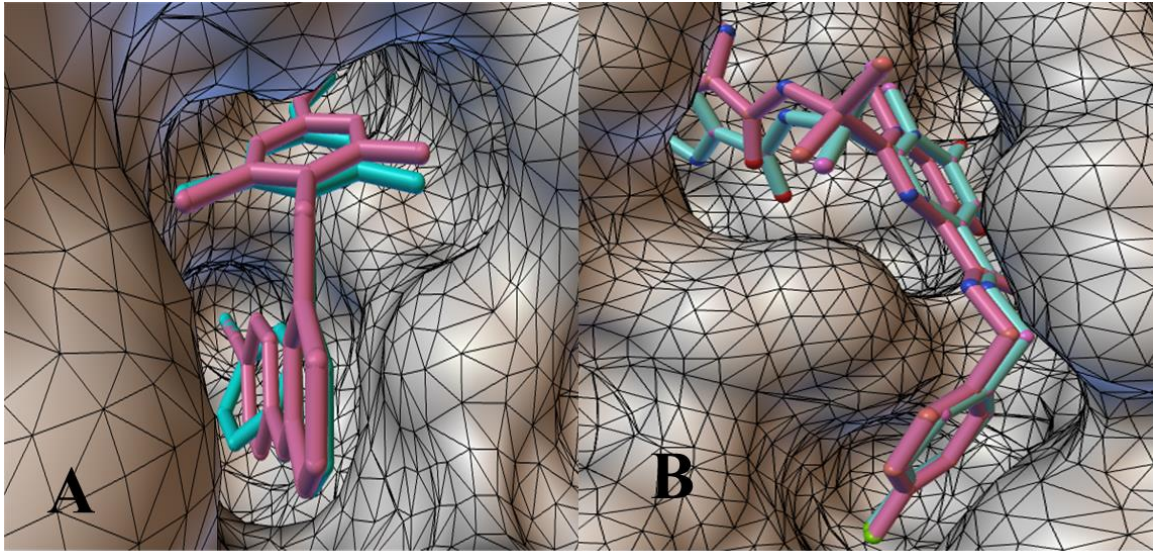
Ligandları Autodock4 ile yerleştirme işlemleri için öncelikle reseptörün yüzey alanının haritasının (grid) çıkarılması gerekmektedir. IN için katalitik öz bölgesinde Mg atomlarının ve kırılmış DNA-enzim etkileşimlerinin ve RLT ligandının olduğu bölge seçilerek merkezi -38.7, 31.206 ve -20.244 olarak belirlenen 48, 48, 48 Å büyüklüğünde bir kutu, RT için ise merkezi 50.144, -28.29, 35.843 ve 40, 50, 40 Å büyüklüğünde RPV ligandını içine alan yüzey için bu bölgede yer alan kalıntıların haritaları çıkarıldı. IN ve RT kristal yapılarındaki ligandların yeniden yerleşiminde manuel olarak hazırlanan grid dosyası referans gösterilerek her bir reseptör için kalan 426 ligand yerleşimi için bu işlem `prepare_gpf4.py` scripti kullanılarak grid dosyaları oluşturuldu. Ligandların yerleştirilmesi için hazırlanması gereken dpf dosyaları; yine önce bir ligand için manuel olarak aşağıda belirtilen Lamarckian Genetik Algoritması (LGA) şartları kullanılarak

hazırlanan dosya referans gösterilerek kalan ligandlar için prepare_dpf42.py scripti ile hazırlandı.

Yerleştirme işlemi için LGA kullanılarak maksimum enerji değerlendirmesi 2 500 000 ve türetilen maksimum ürün 54 000 seçilerek rastgele seçilmiş 150 popülasyon kullanılarak her ligand için 100 yerleştirme sonucu elde edildi. Elde edilen yerleştirme sonuçlarından skoru en iyi olan yerleşim için ligand yapıları pdb olarak kaydedildi. Bütün ligandların en iyi yerleştirme skorları bir Excel sayfasında listelenerek skora göre sıralama yapıldı (EK Tablo EK-1). Yerleştirme skorları IN için -15.00 kcal/mol'den küçük olan 66 ligand, RT için -10.0 kcal/mol'den küçük olan 101 ligandın enzimlerle olan etkileşimleri DS Visualizer programı ile incelendi.

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

Yeni ilaçların keşfedilmesinde kendini kanıtlamış olan Autodock4 programı ile yapılan moleküler yerleştirme işlemleri, Yapı Temelli İlaç tasarımında çoğunlukla takip edilen CADD basamaklarından birini oluşturmaktadır. Yerleştirme işlemleri çerçevesinde çalışmada kullanılan RT ve IN enzimlerinin kristal yapılarında buldukları ligandlar kullanılarak her bir yapı için birer yeniden moleküler yerleştirme işlemi gerçekleştirildi. Her bir enzim için ligandların yeniden yerleştirme işlemi sonuçları ve kristal yapıdaki modları Şekil 4.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Ligandların doğrulama işlemi için yeniden moleküler yerleştirme sonuçlarının kristal yapıdaki ligandlarla enzimlere yerleşme modları; A: RT, B: IN (mavi: orijinal yapılar, pembe: yeniden dock edilen yapılar)

Ligandların RT ve IN enzimlerine yerleştirilme skorları sırasıyla Tablo 4.1. ve Tablo 4.2.'de verilmiştir.

Tablo 4.1. RTyapısına yerleştirilen moleküllerin kcal/mol cinsinden skorları

Sıra No	Yapı	Skor	Sıra No	Yapı	Skor	Sıra No	Yapı	Skor	Sıra No	Yapı	Skor	Sıra No	Yapı	Skor	Sıra No	Yapı	Skor
1	B099	-12.63	72	B024	-10.31	143	B118	-9.46	214	B266	-8.67	285	B117	-7.81	356	B152	-6.76
2	B051	-12.37	73	B416	-10.29	144	B423	-9.45	215	B383	-8.65	286	B121	-7.81	357	B370	-6.76
3	B352	-11.97	74	B229	-10.25	145	B071	-9.44	216	B164	-8.64	287	B122	-7.81	358	B154	-6.73
4	B353	-11.96	75	B130	-10.24	146	B166	-9.44	217	B404	-8.63	288	B200	-7.79	359	B412	-6.73
5	B213	-11.77	76	B345	-10.24	147	B188	-9.42	218	B282	-8.61	289	B013	-7.78	360	B278	-6.71
6	B107	-11.66	77	B228	-10.23	148	B240	-9.42	219	B378	-8.61	290	B256	-7.78	361	B175	-6.68
7	B324	-11.63	78	B239	-10.22	149	B045	-9.41	220	B335	-8.58	291	B366	-7.78	362	B171	-6.67
8	B110	-11.62	79	B396	-10.22	150	B294	-9.38	221	B160	-8.57	292	B115	-7.77	363	B138	-6.66
9	B308	-11.59	80	B114	-10.20	151	B413	-9.37	222	B035	-8.54	293	B170	-7.77	364	B052	-6.62
10	B102	-11.58	81	B028	-10.19	152	B120	-9.35	223	B142	-8.54	294	B157	-7.76	365	B135	-6.62
11	B066	-11.57	82	B374	-10.19	153	B293	-9.33	224	B020	-8.53	295	B385	-7.76	366	B375	-6.59
12	B214	-11.54	83	B403	-10.19	154	B316	-9.33	225	B146	-8.53	296	B368	-7.74	367	B057	-6.58
13	B108	-11.52	84	B101	-10.17	155	B172	-9.32	226	B398	-8.53	297	B034	-7.72	368	B302	-6.55
14	B246	-11.41	85	B105	-10.16	156	B005	-9.30	227	B008	-8.52	298	B145	-7.71	369	B367	-6.55
15	B231	-11.38	86	B407	-10.15	157	B198	-9.29	228	B414	-8.51	299	B192	-7.71	370	B023	-6.53
16	B053	-11.37	87	B315	-10.14	158	B046	-9.28	229	B155	-8.48	300	B392	-7.71	371	B215	-6.53
17	B323	-11.34	88	B212	-10.12	159	B307	-9.28	230	B050	-8.46	301	B365	-7.70	372	B257	-6.52
18	B111	-11.32	89	B401	-10.12	160	B380	-9.28	231	B334	-8.46	302	B300	-7.69	373	B043	-6.49
19	B103	-11.28	90	B254	-10.11	161	B173	-9.27	232	B400	-8.46	303	B184	-7.68	374	B134	-6.45
20	B233	-11.27	91	B223	-10.09	162	B340	-9.25	233	B402	-8.46	304	B406	-7.68	375	B277	-6.39
21	B060	-11.25	92	B250	-10.09	163	B417	-9.25	234	B044	-8.45	305	B016	-7.66	376	B232	-6.38
22	B393	-11.25	93	B238	-10.08	164	B148	-9.24	235	B405	-8.45	306	B084	-7.66	377	B076	-6.37
23	B325	-11.24	94	B311	-10.08	165	B063	-9.23	236	B087	-8.42	307	B088	-7.66	378	B280	-6.32
24	B314	-11.16	95	B251	-10.07	166	B424	-9.23	237	B167	-8.41	308	B189	-7.66	379	B047	-6.28
25	B327	-11.11	96	B094	-10.06	167	B227	-9.21	238	B306	-8.40	309	B049	-7.62	380	B015	-6.26
26	B112	-11.10	97	B006	-10.03	168	B319	-9.21	239	B075	-8.39	310	B128	-7.60	381	B418	-6.25
27	B295	-11.06	98	B012	-10.03	169	B363	-9.21	240	B092	-8.38	311	B298	-7.58	382	B093	-6.23

28	B348	-11.04	99	B126	-10.03	170	B196	-9.20	241	B244	-8.38	312	B299	-7.58	383	B262	-6.22
29	B011	-11.03	100	B067	-10.02	171	B219	-9.20	242	B218	-8.36	313	B386	-7.58	384	B303	-6.22
30	B328	-11.03	101	B248	-10.01	172	B264	-9.14	243	B141	-8.34	314	B301	-7.53	385	B426	-6.22
31	B253	-11.00	102	B216	-9.99	173	B350	-9.13	244	B209	-8.34	315	B263	-7.52	386	B357	-6.19
32	B224	-10.98	103	B354	-9.98	174	B017	-9.11	245	B004	-8.33	316	B010	-7.51	387	B151	-6.16
33	B210	-10.94	104	B236	-9.97	175	B245	-9.11	246	B029	-8.33	317	B116	-7.51	388	B258	-6.16
34	B104	-10.93	105	B225	-9.96	176	B019	-9.10	247	B037	-8.30	318	B124	-7.49	389	B288	-6.13
35	B329	-10.92	106	B095	-9.94	177	B073	-9.09	248	B090	-8.30	319	B131	-7.49	390	B358	-6.13
36	B178	-10.88	107	B197	-9.94	178	B086	-9.09	249	B285	-8.30	320	B149	-7.48	391	B031	-6.08
37	B226	-10.76	108	B204	-9.93	179	B388	-9.07	250	B259	-8.29	321	B158	-7.48	392	B297	-6.07
38	B332	-10.76	109	B379	-9.93	180	B125	-9.04	251	B341	-8.26	322	B399	-7.47	393	B058	-6.06
39	B331	-10.75	110	B338	-9.87	181	B127	-9.04	252	B346	-8.26	323	B140	-7.45	394	B279	-5.98
40	B059	-10.73	111	B168	-9.86	182	B344	-9.04	253	B382	-8.26	324	B369	-7.43	395	B026	-5.95
41	B201	-10.73	112	B083	-9.85	183	B360	-9.01	254	B030	-8.25	325	B185	-7.37	396	B032	-5.86
42	B313	-10.72	113	B237	-9.81	184	B362	-9.01	255	B181	-8.25	326	B041	-7.33	397	B202	-5.86
43	B342	-10.70	114	B062	-9.80	185	B081	-9.00	256	B039	-8.24	327	B038	-7.28	398	B186	-5.81
44	B230	-10.69	115	B119	-9.76	186	B336	-9.00	257	B069	-8.23	328	B003	-7.25	399	B339	-5.81
45	B326	-10.68	116	B144	-9.76	187	B009	-8.99	258	B333	-8.20	329	B056	-7.25	400	B153	-5.77
46	B065	-10.65	117	B318	-9.76	188	B322	-8.99	259	B169	-8.19	330	B068	-7.24	401	B273	-5.77
47	B249	-10.64	118	B371	-9.75	189	B359	-8.99	260	B177	-8.16	331	B397	-7.23	402	B033	-5.75
48	B100	-10.63	119	B411	-9.75	190	B355	-8.97	261	B394	-8.16	332	B147	-7.22	403	B159	-5.73
49	B242	-10.63	120	B377	-9.73	191	B290	-8.95	262	B320	-8.15	333	B376	-7.22	404	B292	-5.56
50	B205	-10.61	121	B180	-9.72	192	B190	-8.94	263	B389	-8.14	334	B408	-7.22	405	B364	-5.53
51	B221	-10.58	122	B222	-9.72	193	B283	-8.94	264	B268	-8.13	335	B025	-7.20	406	B361	-5.41
52	B206	-10.55	123	B317	-9.72	194	B343	-8.93	265	B064	-8.10	336	B390	-7.17	407	B018	-5.40
53	B235	-10.53	124	B136	-9.71	195	B291	-8.92	266	B156	-8.10	337	B304	-7.16	408	B001	-5.38
54	B207	-10.51	125	B252	-9.71	196	B070	-8.88	267	B243	-8.07	338	B027	-7.15	409	B420	-5.32
55	B187	-10.49	126	B203	-9.68	197	B356	-8.85	268	B275	-8.06	339	B287	-7.12	410	B425	-5.31
56	B309	-10.47	127	B310	-9.68	198	B391	-8.84	269	B139	-8.05	340	B150	-7.11	411	B255	-5.28

57	B161	-10.46	128	B347	-9.68	199	B321	-8.83	270	B247	-8.05	341	B409	-7.10	412	B265	-5.11
58	B241	-10.45	129	B096	-9.67	200	B191	-8.82	271	B289	-8.04	342	B284	-7.05	413	B270	-5.10
59	B109	-10.44	130	B061	-9.66	201	B079	-8.81	272	B085	-8.02	343	B162	-7.04	414	B042	-5.01
60	B372	-10.44	131	B074	-9.65	202	B143	-8.81	273	B098	-8.00	344	B182	-7.04	415	B137	-4.99
61	B089	-10.42	132	B312	-9.65	203	B021	-8.79	274	B163	-8.00	345	B129	-7.03	416	B415	-4.98
62	B211	-10.42	133	B419	-9.65	204	B183	-8.79	275	B123	-7.99	346	B337	-7.03	417	B281	-4.97
63	B106	-10.41	134	B208	-9.62	205	B305	-8.79	276	B132	-7.97	347	B260	-6.99	418	B133	-4.90
64	B373	-10.41	135	B072	-9.61	206	B349	-8.79	277	B040	-7.95	348	B422	-6.93	419	B269	-4.68
65	B007	-10.40	136	B082	-9.61	207	B174	-8.78	278	B055	-7.93	349	B194	-6.92	420	B195	-4.31
66	B217	-10.40	137	B351	-9.60	208	B036	-8.76	279	B193	-7.90	350	B048	-6.81	421	B271	-4.26
67	B179	-10.39	138	B330	-9.56	209	B276	-8.76	280	B077	-7.86	351	B165	-6.81	422	B054	-4.09
68	B022	-10.38	139	B113	-9.53	210	B381	-8.75	281	B002	-7.85	352	B261	-6.80	423	B272	-3.96
69	B395	-10.38	140	B220	-9.51	211	B091	-8.72	282	B199	-7.85	353	B176	-6.79	424	B267	-3.86
70	B296	-10.36	141	B080	-9.49	212	B387	-8.70	283	B286	-7.82	354	B384	-6.79	425	B274	-3.56
71	B234	-10.33	142	B078	-9.46	213	B097	-8.69	284	B421	-7.82	355	B014	-6.77	426	B410	-3.03

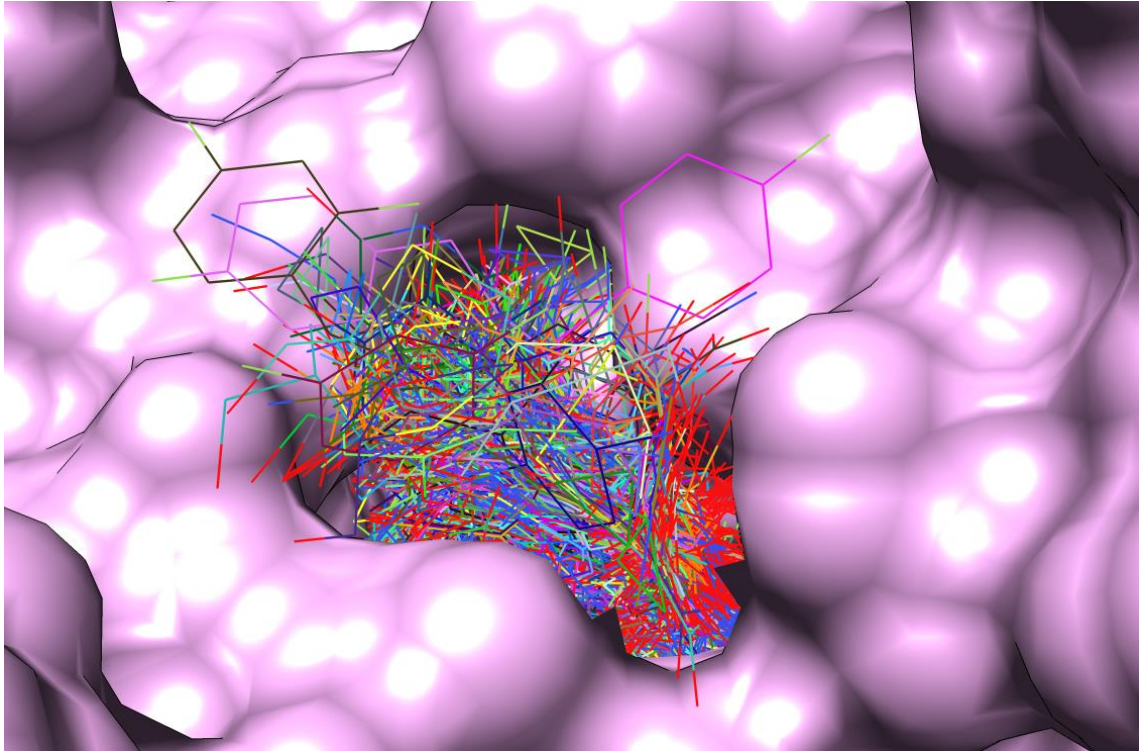
Tablo 4. 2. IN yapısına yerleştirilen moleküllerin kcal/mol cinsinden skorları

Sıra No	Yapı	Skor	Sıra No	Yapı	Skor	Sıra No	Yapı	Skor	Sıra No	Yapı	Skor	Sıra No	Yapı	Skor	Sıra No	Yapı	Skor
1	B249	-19.83	72	B244	-14.75	143	B351	-9.21	214	B179	-7.93	285	B143	-6.9	356	B365	-5.92
2	B251	-19.61	73	B202	-14.54	144	B097	-9.19	215	B046	-7.92	286	B192	-6.9	357	B424	-5.92
3	B254	-19.59	74	B124	-14.48	145	B305	-9.15	216	B386	-7.91	287	B014	-6.87	358	B018	-5.91
4	B242	-19.25	75	B118	-13.96	146	B343	-9.14	217	B081	-7.87	288	B393	-6.87	359	B122	-5.91
5	B214	-19.23	76	B247	-13.91	147	B350	-9.14	218	B050	-7.85	289	B111	-6.86	360	B167	-5.91
6	B252	-19.21	77	B416	-13.88	148	B113	-9.12	219	B423	-7.82	290	B174	-6.86	361	B162	-5.88
7	B205	-19.08	78	B248	-13.79	149	B349	-9.09	220	B191	-7.8	291	B112	-6.85	362	B025	-5.86
8	B246	-19.08	79	B281	-13.72	150	B094	-9.06	221	B132	-7.78	292	B024	-6.84	363	B034	-5.86
9	B241	-19.07	80	B215	-13.42	151	B282	-9.05	222	B289	-7.78	293	B176	-6.84	364	B123	-5.85
10	B208	-19	81	B209	-13.38	152	B006	-9.04	223	B303	-7.76	294	B417	-6.83	365	B184	-5.84
11	B250	-19	82	B353	-12.35	153	B063	-9.04	224	B019	-7.75	295	B190	-6.82	366	B263	-5.84
12	B253	-18.77	83	B352	-12.2	154	B316	-8.97	225	B166	-7.75	296	B322	-6.82	367	B302	-5.82
13	B212	-18.75	84	B011	-12.14	155	B334	-8.97	226	B091	-7.74	297	B280	-6.78	368	B337	-5.8
14	B211	-18.61	85	B051	-12.04	156	B395	-8.93	227	B293	-7.72	298	B148	-6.77	369	B028	-5.78
15	B233	-18.53	86	B022	-11.71	157	B378	-8.92	228	B064	-7.71	299	B141	-6.75	370	B017	-5.75
16	B223	-18.35	87	B372	-11.36	158	B319	-8.87	229	B338	-7.69	300	B145	-6.75	371	B138	-5.75
17	B225	-18.3	88	B071	-11.15	159	B335	-8.86	230	B368	-7.69	301	B357	-6.71	372	B298	-5.73
18	B245	-18.23	89	B348	-11.13	160	B377	-8.85	231	B389	-7.68	302	B146	-6.68	373	B299	-5.73
19	B206	-18.2	90	B328	-11.02	161	B388	-8.85	232	B117	-7.67	303	B414	-6.67	374	B058	-5.69
20	B203	-18.14	91	B374	-11	162	B126	-8.83	233	B068	-7.66	304	B016	-6.66	375	B392	-5.63
21	B227	-18.09	92	B327	-10.97	163	B379	-8.78	234	B115	-7.65	305	B261	-6.66	376	B264	-5.61
22	B222	-18.01	93	B324	-10.93	164	B004	-8.77	235	B144	-7.64	306	B135	-6.64	377	B375	-5.6
23	B226	-17.91	94	B083	-10.9	165	B307	-8.77	236	B152	-7.6	307	B304	-6.63	378	B272	-5.57
24	B217	-17.91	95	B373	-10.67	166	B061	-8.76	237	B306	-7.59	308	B268	-6.62	379	B196	-5.53
25	B210	-17.83	96	B308	-10.66	167	B105	-8.75	238	B380	-7.57	309	B418	-6.61	380	B288	-5.5
26	B224	-17.71	97	B082	-10.55	168	B354	-8.72	239	B142	-7.55	310	B056	-6.59	381	B129	-5.46
27	B231	-17.61	98	B312	-10.54	169	B052	-8.69	240	B385	-7.55	311	B411	-6.59	382	B361	-5.46

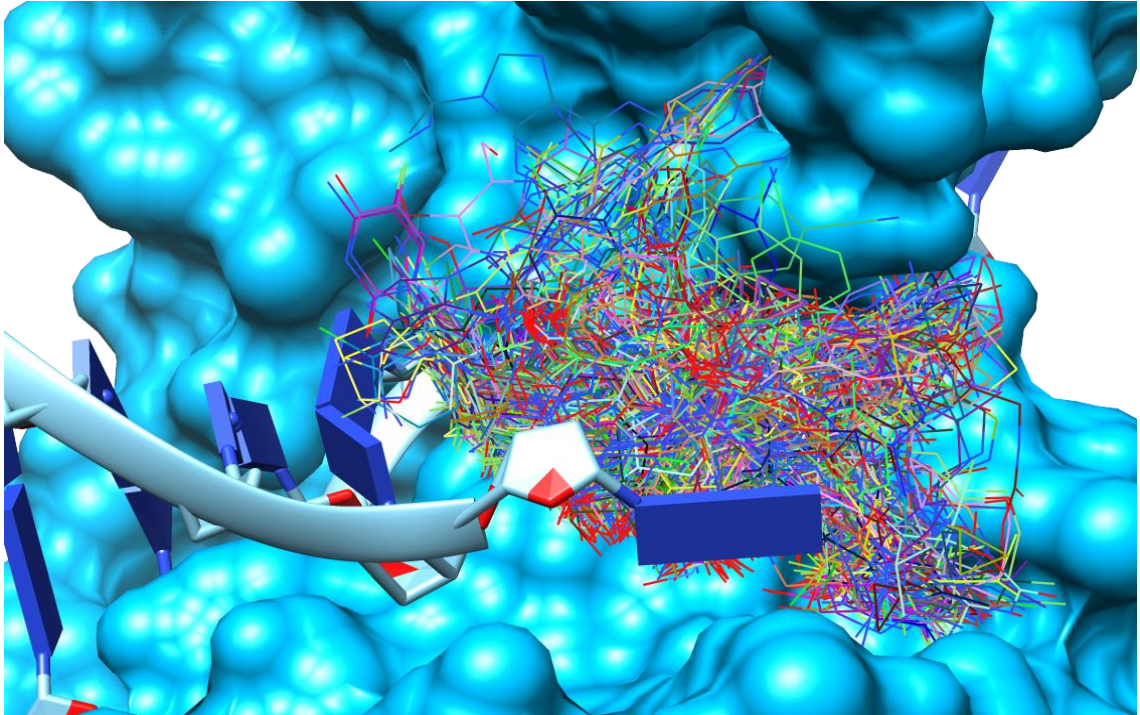
28	B172	-17.59	99	B329	-10.53	170	B164	-8.67	241	B369	-7.54	312	B069	-6.58	383	B402	-5.45
29	B213	-17.59	100	B074	-10.49	171	B396	-8.66	242	B400	-7.54	313	B177	-6.56	384	B358	-5.44
30	B220	-17.58	101	B314	-10.49	172	B387	-8.6	243	B087	-7.52	314	B029	-6.49	385	B031	-5.43
31	B228	-17.58	102	B107	-10.43	173	B317	-8.59	244	B106	-7.52	315	B405	-6.49	386	B057	-5.43
32	B201	-17.54	103	B099	-10.31	174	B078	-8.57	245	B256	-7.52	316	B284	-6.45	387	B276	-5.4
33	B229	-17.49	104	B089	-10.23	175	B005	-8.56	246	B413	-7.52	317	B044	-6.44	388	B047	-5.39
34	B219	-17.44	105	B325	-10.23	176	B079	-8.56	247	B398	-7.48	318	B154	-6.43	389	B265	-5.38
35	B096	-17.25	106	B103	-10.2	177	B168	-8.56	248	B363	-7.43	319	B291	-6.43	390	B270	-5.37
36	B216	-17.19	107	B313	-10.19	178	B340	-8.47	249	B384	-7.43	320	B035	-6.41	391	B382	-5.35
37	B204	-17.12	108	B110	-10.14	179	B326	-8.44	250	B195	-7.4	321	B045	-6.41	392	B137	-5.34
38	B207	-17.02	109	B285	-10.12	180	B008	-8.43	251	B020	-7.39	322	B287	-6.4	393	B171	-5.31
39	B053	-16.79	110	B012	-10.1	181	B371	-8.4	252	B036	-7.38	323	B366	-6.38	394	B049	-5.29
40	B407	-16.72	111	B296	-10.07	182	B344	-8.39	253	B185	-7.37	324	B120	-6.36	395	B121	-5.29
41	B119	-16.56	112	B108	-10.03	183	B333	-8.37	254	B286	-7.35	325	B037	-6.35	396	B410	-5.26
42	B237	-16.55	113	B100	-10.01	184	B009	-8.36	255	B401	-7.35	326	B258	-6.35	397	B277	-5.2
43	B239	-16.53	114	B102	-10.01	185	B412	-8.34	256	B073	-7.34	327	B408	-6.27	398	B015	-5.17
44	B236	-16.43	115	B062	-9.99	186	B309	-8.31	257	B394	-7.33	328	B150	-6.23	399	B001	-5.14
45	B030	-16.31	116	B104	-9.99	187	B021	-8.3	258	B266	-7.32	329	B360	-6.23	400	B125	-5.12
46	B054	-16.2	117	B066	-9.96	188	B422	-8.3	259	B139	-7.31	330	B339	-6.22	401	B027	-5.1
47	B235	-16.2	118	B332	-9.89	189	B197	-8.19	260	B092	-7.28	331	B200	-6.21	402	B367	-5.01
48	B169	-16.1	119	B342	-9.89	190	B187	-8.18	261	B013	-7.26	332	B153	-6.15	403	B262	-4.99
49	B160	-16.08	120	B347	-9.88	191	B383	-8.18	262	B157	-7.26	333	B359	-6.15	404	B273	-4.99
50	B221	-16.07	121	B311	-9.87	192	B391	-8.18	263	B182	-7.26	334	B320	-6.13	405	B151	-4.95
51	B230	-16.04	122	B114	-9.84	193	B355	-8.15	264	B170	-7.23	335	B399	-6.13	406	B041	-4.86
52	B198	-16.01	123	B323	-9.84	194	B294	-8.13	265	B002	-7.22	336	B275	-6.11	407	B255	-4.86
53	B420	-15.93	124	B403	-9.79	195	B301	-8.12	266	B010	-7.21	337	B409	-6.11	408	B156	-4.83
54	B330	-15.92	125	B315	-9.75	196	B381	-8.12	267	B155	-7.21	338	B084	-6.09	409	B406	-4.76
55	B404	-15.84	126	B310	-9.71	197	B075	-8.11	268	B415	-7.2	339	B163	-6.07	410	B003	-4.72
56	B345	-15.81	127	B095	-9.64	198	B090	-8.11	269	B128	-7.18	340	B259	-6.07	411	B271	-4.62

57	B218	-15.75	128	B085	-9.63	199	B098	-8.11	270	B076	-7.17	341	B370	-6.07	412	B033	-4.61
58	B240	-15.71	129	B059	-9.62	200	B088	-8.1	271	B149	-7.15	342	B038	-6.05	413	B040	-4.55
59	B243	-15.67	130	B295	-9.59	201	B356	-8.07	272	B183	-7.13	343	B165	-6.05	414	B023	-4.54
60	B130	-15.65	131	B067	-9.51	202	B181	-8.06	273	B421	-7.1	344	B292	-6.05	415	B279	-4.51
61	B127	-15.53	132	B072	-9.5	203	B136	-8.03	274	B180	-7.04	345	B364	-6.05	416	B043	-4.5
62	B232	-15.49	133	B331	-9.46	204	B093	-8.01	275	B193	-7.03	346	B290	-6.04	417	B269	-4.45
63	B346	-15.37	134	B336	-9.46	205	B300	-8	276	B140	-7.02	347	B133	-6.03	418	B042	-4.43
64	B189	-15.35	135	B101	-9.45	206	B131	-7.99	277	B321	-7.01	348	B134	-6.03	419	B425	-4.4
65	B147	-15.11	136	B060	-9.43	207	B318	-7.99	278	B175	-6.98	349	B278	-6.03	420	B257	-4.34
66	B055	-15.05	137	B109	-9.42	208	B341	-7.99	279	B186	-6.98	350	B039	-6.01	421	B026	-4.23
67	B199	-14.92	138	B007	-9.38	209	B362	-7.98	280	B161	-6.97	351	B194	-5.99	422	B419	-4.21
68	B238	-14.79	139	B178	-9.3	210	B188	-7.97	281	B048	-6.96	352	B390	-5.99	423	B032	-4.2
69	B158	-14.78	140	B283	-9.3	211	B173	-7.96	282	B116	-6.96	353	B077	-5.97	424	B159	-4.12
70	B234	-14.76	141	B070	-9.28	212	B065	-7.95	283	B426	-6.93	354	B260	-5.94	425	B267	-4.02
71	B397	-14.76	142	B086	-9.27	213	B080	-7.95	284	B376	-6.92	355	B297	-5.93	426	B274	-3.45

Çalışmada kullanılan 426 ligand hem RT hem de IN enzimlerinin aktif bölgelerine başarılı bir şekilde yerleştirildi. Bu iki enzimin aktif merkezlerine ligandların bağlanma modları Şekil 4.2. (RT) ve 4.3.'de (IN) verilmiştir.



Şekil 4.2. Bütün Ligandların RT Bağlanma Bölgesindeki Yerleşim Modları.



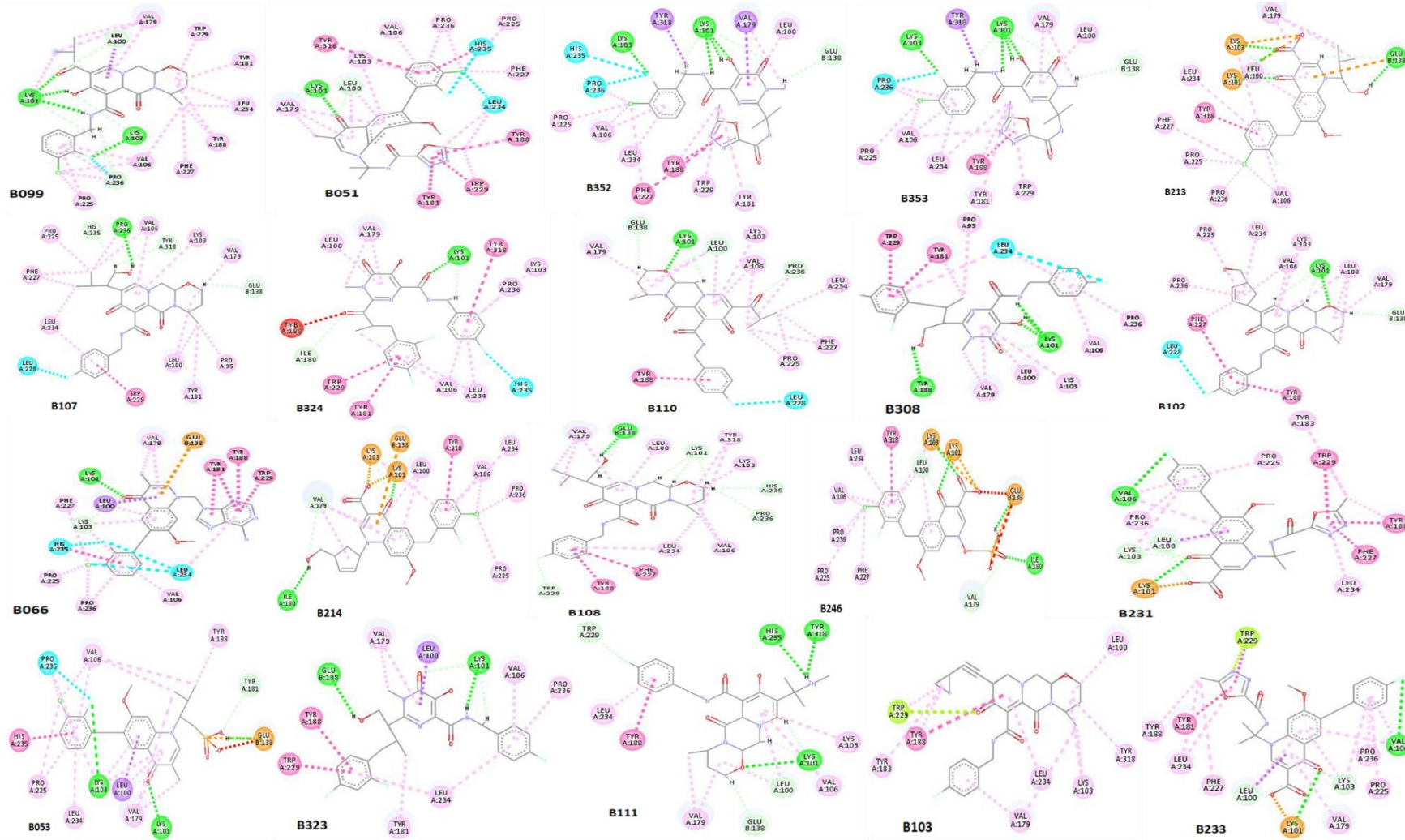
Şekil 4.3. Bütün Ligandların IN Bağlanma Bölgesindeki Yerleşim Modları.

RT ve IN kristal yapılarına aynı ligandların yerleştirilmesi ile oluşan etkileşimler DSV programı kullanılarak elde edildi. RT enziminin p66 avuç içi bağlanma bölgesinde kristal yapıda yer alan Rilpivirin inhibitörü ile yaptığı etkileşimlerde yer alan kalıntılar; B zincirinin Glu138, A zincirinin Pro95, Leu100, Lys101, Lys102, Lys103, Val106, Val179, Tyr181, Tyr188, Gly190, His225, Phe227, Trp229, Leu234, Pro236, Tyr318 kalıntılarıdır. IN enziminin DNA bağlanma bölgesinde yer alan kalıntılar ve nükleotidler ise; Gua4, Cyt16, Ade17, Asp128, Tyr129, Asp185, Gln186, Gly187, Pro211, Tyr212, His213, Gln215, Gly218, Glu221, Pro214'tür.

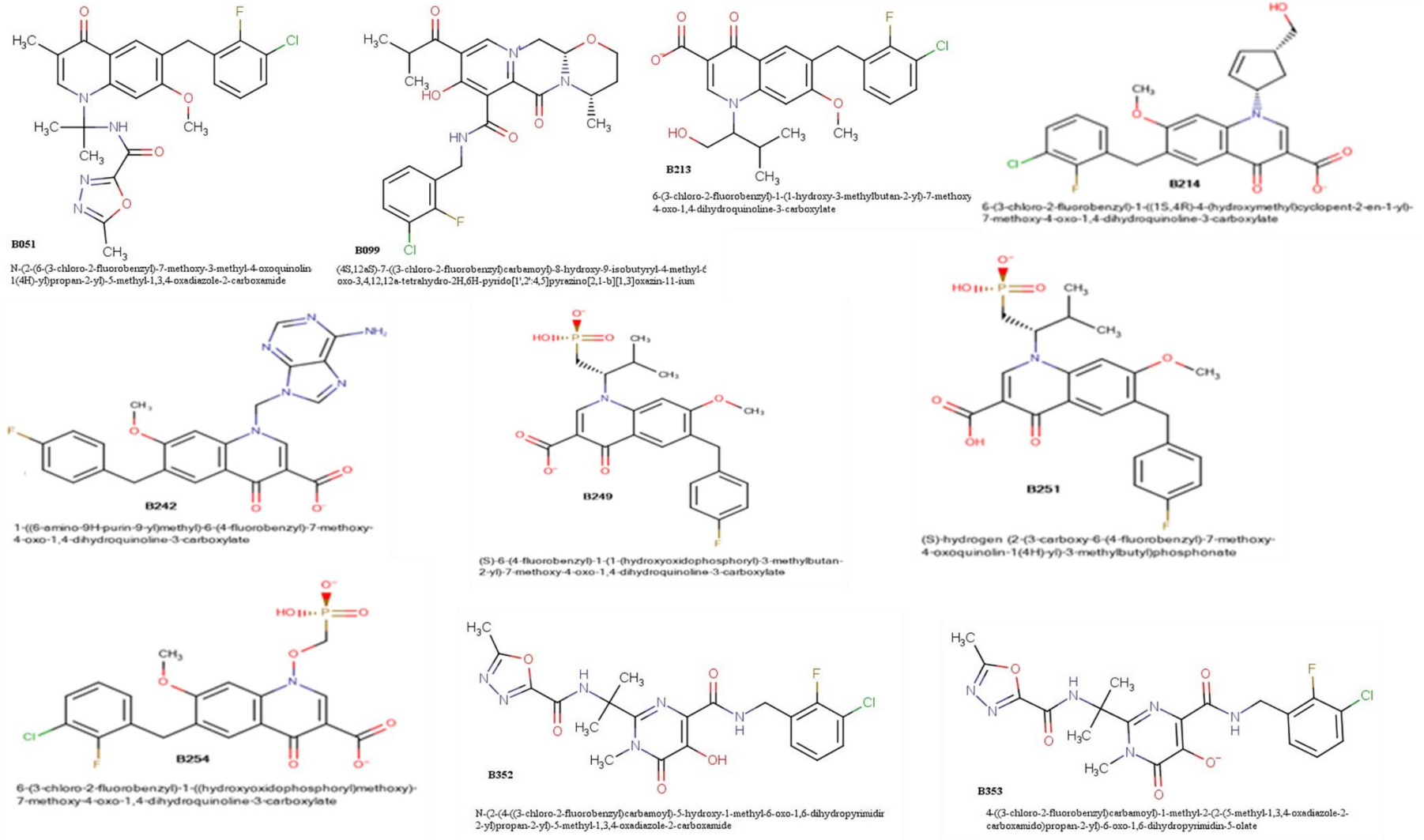
Bütün ligand etkileşimlerinin burda verilmesi gereksiz ve çok fazla yer tutacağından RT enzime yapılan yerleştirmeler için skorları -10.00 kcal/mol ve IN enzime yapılan yerleştirmeler için ise skorları -15.00 kcal/mol'den daha düşük olanlara EK 1. ve Ek 2.'de yer verilmiştir. Bunun yanında, her bir reseptör için skorları en yüksek 20 ligandın etkileşimleri Şekil 4.4. ve 4.5.'te verilirken, her bir reseptör için ligandların skorları en iyi 5 ligandın molekül yapıları Şekil 4.6.'da ve bu ligandlara ait yerleşim ve etkileşimler Sekil 4.7. ve 4.8.'de verilmiştir.

Ligand yerleştirme sonuçları analize edildiğinde RT enzimi için en iyi skoru elde eden ligandın -12.63 kcal/mol ile B099 kodlu ligand, IN enzimi için ise -19.83 kcal/mol ile B249 ligand olduğu belirlenmiştir. Daha önce benzer şekilde yapılmış bir çalışmada (Prasasty ve ark. 2018) Raltegravir ligandının -11.53 kcal/mol'lük bir yerleşme skoru elde etmiştir, bu çalışmada Autodock4 doğrulama işlemi için yapılan yeniden yerleştirme sonucu ise Raltegravir -10.91 kcal/mol'lük (refRMS=1.08) skor vermiştir. Bunlar göz önüne alındığında tasarlanan ligandların 93 tanesinin -10.91 kcal/mol'den daha düşük skor etmesi ligandların oldukça etkin olabileceğini göstermektedir. RT için ise program doğrulama işlemi için yapılan yeniden yerleştirme sonucunda Rilpivirin (T227) -12.27 kcal/mol'lük (refRMS=0.61) bir skor elde etmiş ve ligandlarımızdan 2 tanesi bundan daha iyi skor elde etmiştir. RT için B099 -12.63 kcal/mol ve B051 ise -12.37 kcal/mol değerinde skorlar elde etmiştir. IN enziminde ise B251 -19.61, B254 -19.59, B242 -19.25 ve B214 -19.23 kcal/mol skorları ile sıralanmaktadır.

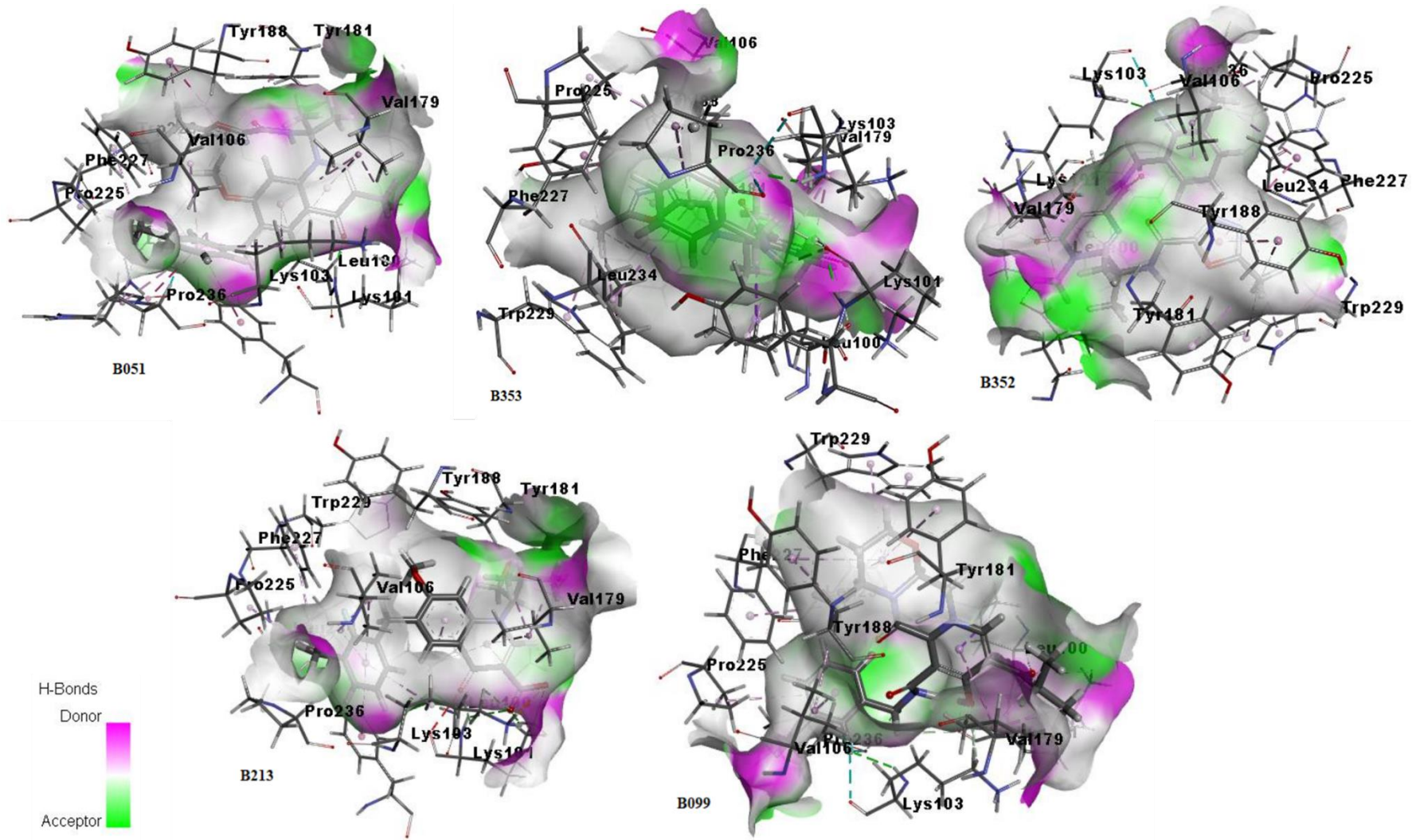
Skorlar göz önünde bulundurularak her iki enzim için de olumlu sonuç veren ligandlar B051, B053, B099, B103, B107, B205, B206, B211, B213, B223, B231, B241, B242, B249, B250, B251, B253, B254, B308, B324, B352 ve B353 olarak gösterilebilir.



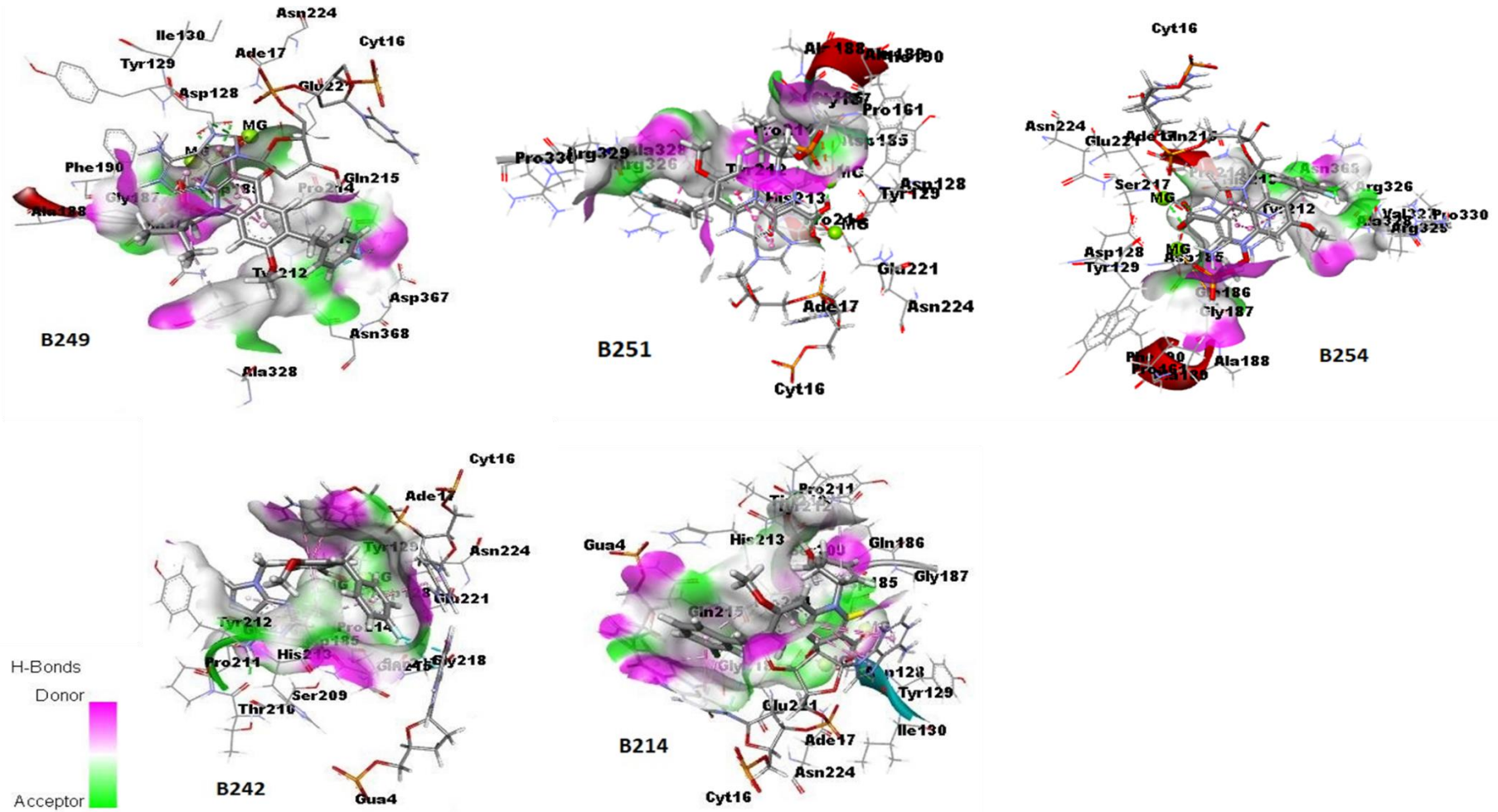
Şekil 4.4. RT enzime yerleştirilmede en iyi skoru elde eden 20 ligandın 2 boyutlu etkileşim görüntüleri



Şekil 4.6. RT ve IN enzimi için en iyi 5 skoru elde eden ligandların yapısal gösterimi



Şekil 4.7. RT enzimine yerleştirmede en iyi 5 skoru elde eden ligandların 3 boyutlu ligand-reseptör etkileşimleri



Şekil 4.8. IN enzimine yerleştirmede en iyi 5 skoru elde eden ligandların 3 boyutlu ligand-reseptör etkileşimleri

RT enzimine yerleşmede en iyi skoru elde eden B099 ligandı Lys 101 ile üç hidrojen bağı, Val106, Leu234, Pro225, Val179, Lys101 kalıntıları ile Alkil-Alkil etkileşimleri, Leu100, Lys101, Lys103, Pro236 kalıntıları karbon-hidrojenbağı, Leu100 kalıntısı π - σ etkileşimi, Tyr181, Tyr188, Phe227, Trp229, Val179, Val106, Pro225, Pro236 kalıntıları ile π -alkil etkileşimleri yapmaktadır. Ayrıca Lys103 ve Pro236 kalıntıları halojen etkileşimi yapmaktadır.

RT enzimi için yerleştirme skoru -10.00 kcal/mol'den düşük olan ligandların enzim ile etkileşimleri Tablo 4.1.'de verilmiştir.

IN enzimine yerleşmede skoru en iyi olan B099 ligandında Lys101 kalıntısı O4 ve O atomları ile Lys103 kalıntısı F ile H bağı yapmaktadır. Leu100, O4 atomu ile, Lys101 O4 ve O atomu ile Lys103 O3 atomu ile Pro236 O atomu ile etkileşime girerek C-H bağı yapmaktadır. Val106 ve Leu234 C11 ile, Val106, Pro225 ve Pro236 C1 ile, Val179 C22 ve C23 ile, Lys101 C23 ile etkileşerek alkil-alkil etkileşimi yapmaktadır. Try188 ve Phe227 C11 ile Tyr181, Tyr188, Trp229, Val179, Val106, Pro225 ve Pro236 kalıntıları B099 ile etkileşerek π -alkil etkileşimi yapmaktadır.

IN enzimi için yerleştirme skoru -15.00 kcal/mol'den düşük olan ligandların enzim ile etkileşimleri Tablo 4.2.'de verilmiştir.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

AIDS dünya genelinde salgın olan önemli hastalıklardan bir tanesidir. Hastalığa sebep olan HIV-1 virüsü hayat döngüsünün çeşitli basamakları hedef alınarak ilaçlar tasarlanmış ve onaylanıp günümüzde kullanımları sürmektedir. AIDS tedavisindeki en büyük güçlükler ağır ilaç yan etkileri ve direnç oluşumudur. Bunun önüne geçmek için iki hedefe yönlenebilecek ilaç tasarımı oldukça önemli bir düşüncedir. Bu çalışmada HIV-1 RT ve HIV-1 IN enzimlerini inhibe edecek ilaç adaylarının bulunmasına çalışılmıştır.

Ligand kütüphanesinin oluşturulması için temel düşüncemiz NNRT ve IN inhibitörlerinin çeşitli fonksiyonel ve/veya halka yapılarını bir ligandda toplayarak her iki enzime karşı etkin olması üzerinedir. Bu amaçla NNRT ve IN inhibisyonu yapan ilaçlar temel alınarak Schrodinger paket programı içinde yer alan Breed programı ile ligand tasarımı yapıldı. Bu işlem sonucu elde edilen 858 ligand Lipinski kuralı uygulanarak 426 ligand ilaç adayı olarak belirlendi.

Ligandların yerleştirilmesine başlanmadan önce her iki enzim için de barındırdıkları ligandların yeniden enzime yerleştirilmesiyle bir doğrulama işlemi gerçekleştirilmiştir. Yerleştirme denemelerinin başarılı olması ile 426 ligand RT (4g1q) ve IN (3oya) enzimlerine başarılı bir şekilde yerleştirildi.

RT enzimine yerleştirilen ligandlar -3.03 ile -12.63 kcal/mol, IN enzimine yerleştirilen ligandlar ise -3.45 ile -19.83 kcal/mol arasında skorlar elde etmiştir. Ligandların RT enzimine yerleştirilme skorları ortalaması -8.57 olarak hesaplanırken, 206 ligandın ortalama değerinde yer aldığı gözlemlendi. IN enzimi için ligand skor ortalaması -9.24 olarak belirlenirken, 142 ligandın ortalama değerden daha düşük skor elde ettiği görüldü.

Her iki enzim için de ligandların aktif bölgelere uygun şekilde yerleştiği Araştırma Sonuçları ve Tartışma başlığı altında verilen tablo ve şekillerden görülmektedir. B051, B053, B099, B103, B107, B205, B206, B211, B213, B223, B231, B241, B242, B249, B250, B251, B253, B254, B308, B324, B352 ve B353 ligandlarının her iki enzim içinde yüksek skor elde etmeleri bu ligandların çalışmanın amacı olan dual inhibitör geliştirilmesini gerçekleştirmiş görünmektedir.

Bu adayların fizikokimyasal, elektrokimyasal ve ADMET (absorpsiyon, dağılım metabolizma, dışarı atılım ve toksisite) özelliklerinin incelenmesi ile bir ilaç adayı olup olamayacakları açısından daha net sonuçlara varılabilir.

KAYNAKLAR

- Alonso H., Bliznyuk A. A. and Gready J. E., Combining Docking and Molecular Dynamic Simulations in Drug Design, First published: 06 June 2006 Wiley Periodicals, Inc. *Med Res Rev*, 26, No. 5, 531–568, 2006
- Baltimore, D. (1970) *Nature* 226, 1209–1211.
- Barré-Sinoussi, F., Chermann, J.C., Rey, F., Nugeyre, M.T., Chamaret, S., Gruest, J., Dauguet, C., Axler-Blin, C., Vézinet-Brun, F., Rouzioux, C., Rozenbaum, W., Montagnier, L., “Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)” *Science*, 220, 868-871, (1983).
- Bera, S. Pandey, K. K. Vora, A. C. and Grandgenett, D. P. Molecular Interactions between HIV-1 Integrase and the Two Viral DNA Ends within the Synaptic Complex that Mediates Concerted Integration. 2009. *Journal of Molecular Biology*, 389, 183–198.
- Bushman, F. D., Engelman, A., Palmer, I., Wingfield, P. & Craigie, R. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 3428–3432.
- Card, J.J., Amarillas, A., Conner, A., Akers, D.D., Solomon, J., DiClemente, R.J., *The Complete HIV/AIDS Teaching Kit: With CD-ROM*, Springer Publishing Company, New York, 25-71, (2008).
- Carter J. and Saunders V., (2007), *VIROLOGY principles and Application*, School of Biomolecular Sciences, Liverpool John Moores University, UK, Page 197-198.
- Centers for Disease Control (CDC), “Follow-up on Kaposi’s sarcoma and Pneumocystis pneumonia” *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep*, 30, 409-410, (1981).
- Chen, J. Neamati, N. MacKerell, Jr. A. D. 2002. Structure-Based Inhibitor Design Targeting HIV-1 Integrase, *Current Drug Targets-Infectious Disorders*, 2, 217-234.
- Cobb, K. 2007. DOCK THIS: In silico Drug Design Feeds Drug Development. *Biomedical Computation Review*, Vol: 3, Issue: 3, 20-3
- Cobucci RNO, Lima PH, de Souza PC, Costa VV, de Mesquita Cornetta, MDC, Fernandes, JV, Gonçalves, AK. 2015. Assessing the impact of HAART on the incidence of defining and non-defining AIDS cancers among patients with HIV/AIDS: A systematic review. *J Infect Public Health*. 8:1–10.
- Cocohoba, J. Dong, B. J. 2008. Raltegravir: The First HIV Integrase Inhibitor. *Clinical Therapeutics*, Vol: 30, Number: 10, 1747-1765.
- Coffin, J., Haase, A., Levy, J.A., Montagnier, L., Oroszlan, S., Teich, N., Temin, H., Toyoshima, K., Varmus, H., Vogt, P., Weiss, R.A., “What to call the AIDS virus?” *Nature*, 321, 10, (1986). Company, USA.

- Cooper, D.A., Steigbigel, R.T., Gatell, J.M., Rockstroh, J.K., Katlama, C., Yeni, P., Lazzarin, A., Clotet, B., Kumar, P.N., Eron, J.E., Schechter, M., Markowitz, M., Loutfy, M.R., Lennox, J.L., Zhao, J., Chen, J., Ryan, D.M., Rhodes, R.R., Killar, J.A., Gilde, L.R., Strohmaier, K.M., Meibohm, A.R., Miller, M.D., Hazuda, D.J., Nessler, M.L., DiNubile, M.J., Isaacs, R.D., Tepller, H., Nguyen, B.Y., BENCHMRK Study Teams, "Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection" *N. Engl. J. Med.* 359, 355-365, (2008).
- Corona A, Meleddu R, Esposito F, Distinto S, Bianco G, Masaoka T, Maccioni E, Menéndez-Arias L, Alcaro S, Le Grice SFJ, et al. 2016. Ribonuclease H/DNA polymerase HIV-1 reverse transcriptase dual inhibitor: mechanistic studies on the Allosteric mode of action of isatin-based compound RMNC6. *PLOS ONE.* 11:e0147225.
- Craigie R. 2011. *Integrase Mechanism And Function*, in *HIV-1 Integrase: Mechanism and Inhibitor Design* (ed N. Neamati), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA. doi:10.1002/9781118015377.ch3 p.23-33.
- Çetinkaya, Y., Ünal, S., "HIV Enfeksiyonunda Antiretroviral Tedavi", in *Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS*, Ünal S. (Ed.), 1. Baskı, Bilimsel Tıp Yayınevi, Türk Eczacılar Birliği, Ankara, 173-196, (1998).
- De Clercq, E., "Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV" *Int. J. Antimicrob. Agents*, 33, 307-320, (2009).
- De Clercq, E., "Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs): past, present, and future" *Chem. Biodivers*, 1, 44-64, (2004).
- Delelis, O. Carayon, K. Saïb, A. Deprez, E. and Mouscadet, J-F. 2008. Integrase and integration: biochemical activities of HIV-1 integrase, *Retrovirology*, 5: 114
- di Marzo Veronese, F., Copeland, T. D., DeVico, A. L., Rahman, R., Oroszlan, S., Gallo, R. C. & Sarngadharan, M. G. (1986). Characterization of highly immunogenic p66/p51 as the reverse transcriptase of HTLV-III/LAV. *Science*, 231, 1289–1291.
- Delelis, O. Carayon, K. Saïb, A. Deprez, E. and Mouscadet, J-F. 2008. Integrase and integration: biochemical activities of HIV-1 integrase, *Retrovirology*, 5: 114
- Doms, R.W., "Beyond receptor expression: the influence of receptor conformation, density, and affinity in HIV-1 infection" *Virology*, 276, 229-237, (2000).
- Dyda, F.; Hickman, A. B.; Jenkins, T. M.; Engelman, A.; Craigie, R.; Davies, D. R. Crystal structure of the catalytic domain of HIV-1 integrase: Similarity to other polynucleotidyl transferases. *Science* 1994, 266, 1981_1986.
- Eijkelenboom, A. P.; Lutzke, R. A.; Boelens, R.; Plasterk, R. H.; Kaptein, R.; Haerd, K. The DNA-binding domain of HIV-1 integrase has an SH3-like fold. *Nature Struct. Biol.* 1995, 2, 807_810.

- Engelman, A. & Craigie, R. (1992) *J. Virol.* 66, 6361–6369.
- Engelman, A., Mizuuchi, K. & Craigie, R. (1991) *Cell* 67, 1211–1221.
- Engelman, A.; Bushman, F. D.; Craigie, R. Identification of discrete functional domains of HIV-1 integrase and their organization within an active multimeric complex. *EMBO J.* 1993, 12, 3269_3275.
- F.W. Bell, A.S. Cantrell, M. Hoegberg, S.R. Jaskunas, N.G. Johansson, C.L. Jordan, M.D. Kinnick, P. Lind, J.M. Morin, Phenethylthiazolethiourea (PETT) compounds, a new class of HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. Synthesis and basic structure-activity relationship studies of PETT analogs, *J. Med. Chem.* 38 (1995) 4929e4936.
- Fersht, A., 1977. *Enzyme Structure and Mechanism*, Freeman and Company,
- Fersht, A., 1998. *Structure and Mechanism in Protein Science*, Freeman and Freed EO. HIV-1 replication. *Somat Cell Mol Genet.* 2001;26(1-6):13-33.
- Frisch MJT, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V.G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09*, Revision E.01 ed: Gaussian, Inc., Wallingford CT,; 2009.
- Frisch and G. W. Trucks and H. B. Schlegel and G. E. Scuseria and M. A. Robb and J. R. Cheeseman and G. Scalmani and V. Barone and G. A. Petersson and H. Nakatsuji and X. Li and M. Caricato and A. V. Marenich and J. Bloino and B. G. Janesko and R. Gomperts and B. Mennucci and H. P. Hratchian and J. V. Ortiz and A. F. Izmaylov and J. L. Sonnenberg and D. Williams-Young and F. Ding and F. Lipparini and F. Egidi and J. Goings and B. Peng and A. Petrone and T. Henderson and D. Ranasinghe and V. G. Zakrzewski and J. Gao and N. Rega and G. Zheng and W. Liang and M. Hada and M. Ehara and K. Toyota and R. Fukuda and J. Hasegawa and M. Ishida and T. Nakajima and Y. Honda and O. Kitao and H. Nakai and T. Vreven and K. Throssell and Montgomery, {Jr.}, J. A. and J. E. Peralta and F. Ogliaro and M. J. Bearpark and J. J. Heyd and E. N. Brothers and K. N. Kudin and V. N. Staroverov and T. A. Keith and R. Kobayashi and J. Normand and K. Raghavachari and A. P. Rendell and J. C. Burant and S. S. Iyengar and J. Tomasi and M. Cossi and J. M. Millam and M. Klene and C. Adamo and R. Cammi and J. W. Ochterski and R. L. Martin and K. Morokuma

and O. Farkas and J. B. Foresman and D. J. Fox, 2016, Gaussian Inc. Wallingford CT

Grinsztejn, B., Nguyen, B.Y., Katlama, C., Gatell, J.M., Lazzarin, A., Vittecoq, D., Gonzalez, C.J., Chen, J., Harvey, C.M., Isaacs, R.D., Protocol 005 Team, "Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial" *Lancet*, 369, 1261-1269, (2007).

Griffithb, R. Luua, T. T. T. Garnera, J. Kellera, P. A. 2005. Combining structure-based drug design and pharmacophores, *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 23, 439-446

Gu W-g, Ip DT-M, Liu S-j, Chan JH, Wang Y, Zhang X, Zheng Y-t, Wan DC-C. 1,4-Bis(5-(naphthalen-1-yl)thiophen-2-yl)naphthalene, a small molecule, functions as a novel anti-HIV-1 inhibitor targeting the interaction between integrase and cellular Lens epithelium-derived growth factor. *Chem. Biol. Interact.* 2014; 213: 21-7.

Halgas, J., 1992. *Biocatalysts in organic synthesis*, New York-Tokyo.

Hammer, S.M., Eron, J.J. Jr., Reiss, P., Schooley, R.T., Thompson, M.A., Walmsley, S., Cahn, P., Fischl, M.A., Gatell, J.M., Hirsch, M.S., Jacobsen, D.M., Montaner, J.S., Richman, D.D., Yeni, P.G., Volberding, P.A., International AIDS Society-USA "Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel" *JAMA*, 300, 555-570, (2008).

Hevener K.E., Zhao W., Ball D.M., Qi J., White S.W., Babaoğlu K. and Lee R.E., Validation of Molecular Docking Programs for Virtual Screening against Dihydropteroate Synthase, *J. Chem. Inf. Model.* 2009, 49, 2, 444-460, Publication Date: January 27, 2009

Hindmarsh, P. Leis, J. 1999. Retroviral DNA Integration, *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, Vol. 63, No.4, p.836-843.

Huang H, Chopra R, Verdine GL, Harrison SC (1998) Structure of a covalently trapped catalytic complex of HIV-1 reverse transcriptase: Implications for drug resistance. *Science* 282:1669-1675.

Huber, H. E., McCoy, J. M., Seehra, J. S., and Richardson, C. C. (1989) *J. Biol. Chem.* 264, 4669-4678.

Jacobo-Molina, A., Ding, J., Nanni, R. G., Clark, A. D. Jr., Lu, X., Tantillo, C., Williams, R. L., Kamer, G., Ferris, A. L., Clark, P., Hizi, A., Hughes, S. H., and Arnold, E. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 6320-6324.

Jalali-Heravi, M., Parastar, F. "Use of artificial neural networks in a QSAR study of anti- HIV activity for a large group of HEPT derivatives" *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 40, 147-154,

- Johnson, M. S., McClure, M. A., Feng, D. F., Gray, J. & Doolittle, R. F. (1986) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 7648–7652.
- Jouvenet N, Simon SM, Bieniasz PD. Visualizing HIV- 1 assembly. J Mol Biol. 2011;410(4):501-11.
- Karki, R. G. Tang, Y. Burke, T. R. Jr. And Nicklaus M. C. 2004. Model of full-length HIV-1 integrase complexed with viral DNA as template for anti-HIV drug design, Journal of Computer-Aided Molecular Design, 18: 739–760.
- Kaya E., “HEPT bileşik serisinin HIV-1 inhibitörü olarak elektron konformasyon-genetik algoritma (EC-GA) yöntemi ile QSAR incelenmesi” Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Kayseri (2008).
- Kellenberger E., Rodrigo J., Muller P. and Rognan D., Comparative Evaluation of Eight Docking Tools For Docking and Virtual Screening Accuracy, Pages: 225-242 First Published: 10 August 2004.
- Khan, E., Mack, J. P., Katz, R. A., Kulkosky, J. & Skalka, A. M. (1991) Nucleic Acids Res. 19, 851–860.
- King, P. J. 2000. Analyses of an L-Chicoric Acid-Resistant Variant of Human Immunodeficiency Virus Type-1 Integrase, Phd Thesis, University of California, Irvine.
- Klug YA, Rotem E, Schwarzer R, Shai Y. Mapping out the intricate relationship of the HIV envelope protein and the membrane environment. Biochim Biophys Acta. 2017;1859(4):550-560.
- Kohlstaedt LA, Wang J, Friedman JM, Rice PA, Steitz TA (1992) Crystal structure at 3.5 Å resolution of HIV-1 reverse transcriptase complexed with an inhibitor. Science 256:1783–1790.
- Kontoyianni M., McClellan L.M. and Sokol G.S., Evaluation of Docking Performance: Comparative Data on Docking Algorithms, J. Med. Chem.2004 47, 3, 558-565, Publication Date:December 31, 2003
- Kuntz, I. D. Blaney, J. M. Oatley, S. J. Lange, R. Ferrin, T. E. 1982. A geometric approach to macromolecule-ligand interactions. Journal of Molecular Biology, 161, 269-288.
- Lang P.T., Brozell S.R., Mukherjee S., Pettersen E. F., meng E. C., Thoma V., Rizzo R. C., Case D. A., James T. L. and Kuntz I. D., DOCK 6: Combining Techniques to Model RNA–Small Molecule Complexes, Published in Advance April 15, 2009, doi:10.1261/rna.1563609RNA 2009. 15: 1219-123
- Larder, B. A., Purifoy, D. J., Powell, K. L., and Darby, G. (1987) Nature 327, 716–717.

- Lazzarin, A., Campbell, T., Clotet, B., Johnson, M., Katlama, C., Moll, A., Towner, W., Trottier, B., Peeters, M., Vingerhoets, J., de Smedt, G., Baeten, B., Beets, G., Sinha, R., Woodfall, B., DUET-2 study group, "Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo controlled trial" *Lancet*, 370, 39-48, (2007).
- Lever, A.M.L., "HIV: the virus" *Medicine*, 37, 313-316, (2009).
- Levy, J.A., HIV and The Pathogenesis of AIDS, 3th Edition, ASM Press, Washington, 1-52, (2007).
- Li W, Lu L, Li W, Jiang S. Small-molecule HIV-1 entry inhibitors targeting gp120 and gp41: a patent review (2010-2015). *Expert Opin Ther Pat*. 2017;27(6):707-719.
- Lowe, D. M., Aitken, A., Bradley, C., Darby, G. K., Larder, B. A., Powell, K. L. et al. (1988). HIV-1 reverse transcriptase: crystallization and analysis of domain structure by limited proteolysis. *Biochemistry*, 27, 8884–8889.
- Madrugá, J. V., Cahn, P., Grinsztejn, B., Haubrich, R., Lalezari, J., Mills, A., Pialoux, G., Wilkin, T., Peeters, M., Vingerhoets, J., de Smedt, G., Leopold, L., Trefiglio, R., Woodfall, B., DUET-1 study group, "Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patient in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo controlled trial" *Lancet*, 370, 29-38, (2007).
- Maes M, Loyter A, Friedler A. Peptides that inhibit HIV-1 integrase by blocking its protein–protein interactions. *FEBS J*. 2012;279:2795–809.
- Marcus D Hanwell, Donald E Curtis, David C Lonie, Tim Vandermeersch, Eva Zurek and Geoffrey R Hutchison; "Avogadro: An advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform" *Journal of Cheminformatics* 2012, 4:17.
- Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, Mendo F, Ratanasuwan W et al. (2007) Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 46: 125-133. doi:10.1097/QAI.0b013e318157131c. PubMed: 17721395.
- Marvin Sketch program, Chemaxon, <http://www.chemaxon.com>, (accessed 2016).
- Matthe'e, G., Wright, A. D., and Ko" nig, G. M. (1999) *Planta Med*. 65, 493–506.
- Matthews, T., Salgo, M., Greenberg, M., Chung, J., DeMasi, R., Bolognesi, D., "Enfuvirtide: the first therapy to inhibit the entry of HIV-1 into host CD4 lymphocytes" *Nat. Rev. Drug Discov*, 3, 215-225, (2004).
- Melikyan, G.B., "Common principles and intermediates of viral protein-mediated fusion: the HIV-1 paradigm" *Retrovirology*, 5, 111, (2008).

- Michael R. Berthold ve Nicolas Cebtron ve Fabian Dill ve Thomas R. Gabriel ve Tobias K ve Thorsten Meinl ve Peter Ohl ve Christoph Sieb ve Kilian Thiel ve Bernd Wiswedel, 2007, Springer, [<https://www.knime.com/faq>]
- Mohan, P. (1992) *Pharm. Res.* 9, 703–714.
- Morris GM, Huey R, Lindstrom W, Sanner MF, Belew RK, Goodsell DS, Olson AJ. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *J Comput Chem.* 2009;30(16):2785-91.10.1002/jcc.21256.
- Nakielnny S, Dreyfuss G. Transport of Proteins and RNAs in and Out of the Nucleus. *Cell.* 1999; 99: 677-690,
- Nunthaboot, N. Pianwanit, S. Parasuk, V. Ebalunode, J. O. Briggs, J. M. and Kokpol, S. 2007. Hybrid Quantum Mechanical/Molecular Mechanical Molecular Dynamics Simulations of HIV-1 Integrase/Inhibitor Complexes, *Biophysical Journal*, 93, 3613-3626.
- Onodera, K. Satou, K. and Hirota, H. 2007. Evaluations of Molecular Docking Programs for Virtual Screening against Dihydropteroate Synthase, *Journal of Chemical Information and Modeling*, 47, 1609-1618.
- Özbal, Y., “HIV-1 infeksiyon patogenezini” *Erciyes Tıp Derg*, 29, 228-234, (2007).
- J. Park, B. Jun, K. Kim, P. Lee, J. Oh and Y. Lim, "Improvement of vision guided underwater docking for small AUV ISiMI," *OCEANS 2009*, Biloxi, MS, 2009, pp. 1-5. doi: 10.23919/OCEANS.2009.5422241
- Pianwanit, S., Nunthaboot, N., Parasuk, V., Kokpol, S. and Briggs, J. M., *Computational Studies of HIV-1 Integrase and its Inhibitor*, Volume 3, Number 3, 2007, pp. 160-190(31)
- Parrill A. L. 2003. HIV-1 Integrase Inhibition: Binding Sites, Structure Activity Relationships and Future Perspectives, *Current Medicinal Chemistry*, 10, 1811-1824,
- Pauwels, R., Andries, K., Desmyter, J., Schols, D., Kukla, M.J., Breslin, H.J., Raeymaeckers, A., Van Gelder, J., Woestenborghs, R., Heykants, J., Schellekens, K., Janssen, M.A.C., De Clercq, E., Janssen, P.A.J., “Potent and selective inhibition of HIV-1 replication in vitro by a novel series of TIBO derivatives” *Nature*, 343, 470-474, (1990).
- Pettersen, E. F. Goddard, T. D. Huang, C. C. Couch, UCSF G. S. Greenblatt, D. M. Meng, E. C. Ferrin, T. E. 2004. Chimera--a visualization system for exploratory research and analysis, *Journal of Computational Chemistry*, (13):1605-12.
- Pierce A., Rao G. and Bemis G.W., BREED: Generating Novel Inhibitors through Hybridization of Known Ligands. Application to CDK2, P38 and HIV Protease, *J. Med Chem.* 200447112768-2775, Publication Date: April 20, 2004. <https://doi.org/10.1021/jm030543u>

- Piot, P., Bartos, M., Ghys, P.D., Walker, N., Schwartländer, B., “The global impact of HIV/AIDS” *Nature*, 410, 968-973, (2001).
- Raffi F, Rachlis A, Stellbrink H-J, Hardy WD, Torti C et al. (2013) Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 381: 735-743. doi:10.1016/S0140-6736(12)61853-4. PubMed: 23306000.
- Reed, G., 1993. Enzymes In Food Processing, Milwaukee, Wisconsin. Roux, K.H., Taylor, K.A., “AIDS virus envelope spike structure” *Curr. Opin. Struct. Biol*, 17, 244-252, (2007).
- Reddy, M. R. Parrill, A. L. 1999. Overview of Rational Drug Design, ACS Symposium Series American Chemical Society: Washington, DC
- Rubbert A, Behrens G, Ostrowski M. Pathogenesis of HIV-1 Infection. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS, editors. *HIV Medicine 2006*. Flying Publisher, 2006. p. 61-86, Zhu K, Dobard C, Chow SA. Requirement for Integrase during Reverse Transcription of Human Immunodeficiency Virus Type 1 and the Effect of Cysteine Mutations of Integrase on Its Interactions with Reverse Transcriptase. *J. Virol.* 2004;78:5045-5055., Özbal Y. 2007
- Sarafianos SG, et al. (2009) Structure and function of HIV-1 reverse transcriptase: Molecular mechanisms of polymerization and inhibition. *J Mol Biol* 385:693–713
- Shafer, R.W., Dupnik, K., Winters, M. A., and Eshleman, S. H. (2001) *HIV Seq. Compend.* 2001, 1–51.
- Sierra, S., Kupfer, B., Kaiser, R., “Basics of the virology of HIV-1 and its replication” *J. Clin. Virol*, 34, 233-244, (2005).
- Smith C. G. O’Donnell J. T. 2006. *The Process of New Drug Discovery and Development* (second edition), Informa Healthcare USA, Inc.
- Steigbigel, R.T., Cooper, D.A., Kumar, P.N., Eron, J.E., Schechter, M., Markowitz, M., Loutfy, M.R., Lennox, J.L., Gatell, J.M., Rockstroh, J.K., Katlama, C., Yeni, P., Lazzarin, A., Clotet, B., Zhao, J., Chen, J., Ryan, D.M., Rhodes, R.R., Killar, J.A., Gilde, L.R., Strohmaier, K.M., Meibohm, A.R., Miller, M.D., Hazuda, D.J., Nessler, M.L., DiNubile, M.J., Isaacs, R.D., Nguyen, B.Y., Teppler, H., BENCHMRK Study Teams, “Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection” *N. Engl. J. Med*, 359, 339-354, (2008).
- Stryer, L., 1981. *Biochemistry*, San Francisco, Freeman.
- Sundquist WI, Kräusslich HG. HIV-1 assembly, budding, and maturation. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(7):a006924. USA.

- Tian L, Kima M.S, Lic H., Wangd J., and Yanga W, Structure of HIV-1 reverse transcriptase cleaving RNA in an RNA/DNA hybrid Contributed by Wei Yang, December 6, 2017 (sent for review November 15, 2017; reviewed by James Champoux and Dong Wang)
- Thomas Sander, Joel Freyss, Mütevazı von Korff, Christian Rufener. DataWarrior: Kimya İçin Veri Görselleştirme ve Analizini Destekleyen Açık Kaynaklı Bir Program. *J Chem Inf Model* 2015 , 55 , 460-473,doi 10.1021 / ci500588j
- Ustaçelebi, Ş., “İnsan İmmünyetmezlik Virüsleri”, in *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, Ustaçelebi Ş. (Ed.), Güneş Kitabevi, Ankara, 987-1001, (1999).
- Ustaçelebi, Ş., “İnsan İmmünyetmezlik Virüsü”, in *Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS*, Ünal S. (Ed.), 1. Baskı, Bilimsel Tıp Yayınevi, Türk Eczacılar Birliği, Ankara, 24-25, 32-34, (1998).
- Ünal, S., Sain, G., “Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu”, in *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji*, Topçu, A.W., Söyletir, G., Doğanay, M. (Eds), 1. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 441-464, (2002).
- van Gent, D. C.; Vink, C.; Groeneger, A. A.; Plasterk, R. H. Complementation between HIV integrase proteins mutated in different domains. *EMBO. J.* 1993, 12, 3261_3267.
- Vincent, K. A., Ellison, V., Chow, S. A.&Brown, P. O. (1993) *J. Virol.* 67, 425–437.
- Vivitri Dewi Prasasty, Rory Anthony Hutagalung, Karel Grazzolie and Fransiskus Xaverius Ivan Selective docking of promising retroviral integrase inhibitors towards prototype foamy virus integrase, *Journal of Medicinal Plants Studies* 2018; 6(2): 265-272)
- Wang, J., Shackelford, J.M., Casella, C.R., Shivers, D.K., Rapaport, E.L., Liu, B., Yu, Wang, J. Y. Ling, H. Yang, W. Craigie, R. 2001. Structure of a two-domain fragment of HIV-1 integrase: Implications for domain organization in the intact protein. *European Molecular Biology Organization Journal*, 20, 7333-7343.
- Weiss CD. HIV-1 gp41: mediator of fusion and target for inhibition. *AIDS Rev.* 2003;5(4):214-21.
- Westby, M. Nakayama, G. R. Butler, S. L. Blair, W. S. 2005. Cell-based and biochemical screening approaches for the discovery of novel HIV-1 inhibitors, *Antiviral Research*, 67 121–140.
- Wisniewski, M., Palaniappan, C., Fu, Z., Le Grice, S. F., Fay, P., and Bambara, R. A. (1999) *J. Biol. Chem.* 274, 28175–28184.
- Wiseman, A., 1985. *Handbook of Enzyme Biotechnology*, 2nd Ed. X.F., Finkel, T.H., “The Vif accessory protein alters the cell cycle of human immunodeficiency virus type 1 infected cells” *Virology*, 359, 243-252, (2007).

- Wolf A., Zimmermann M. and Hofmann M.- Apitius, Alternative to Consensus Scoring- A New Approach Toward The Qualitative Combination of Docking Algorithms, *J. Chem. Inf. Model.* 2007, 47, 3, 1036-1044, Publication Date: May 11, 2007.
- Xiong, Y., and Eickbush, T. H. (1990) *EMBO J.* 9, 3353–3362.
- Yang, Z. N.; Mueser, T. C.; Bushman, F. D.; Hyde, C. C. Crystal structure of an active two-domain derivative of rous sarcoma virus integrase. *J. Mol. Biol.* 2000, 296, 535_548.
- Yang Z, Lasker K, Schneidman-Duhovny D, Webb B, Huang CC, Pettersen EF, Goddard TD, Meng EC, Sali A, Ferrin TE. *J Struct Biol.* 2012 Sep;179(3):269-78.
- Yılmaz, G. “Human Immunodeficiency Virus’lar”, in *Cinsel Temasla Bulaşan Hastalıklar*, Ağaçfidan, A., Anđ, Ö. (Eds), Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, İstanbul, 255-273, (1999).

EKLER

EK-1 Yerleştirme Skorları -10.0 kcal/mol ve Daha Düşük Olan Ligandların (101 tane) RT Enzimi ile Etkileşimleri

EK-1 Yerleştirme Skorları -10.0 kcal/mol ve Daha Düşük Olan Ligandların (101 tane) RT Enzimi ile Etkileşimleri

Mol.	Skor	Hidrojen Bağı	Elektrostatik	Hidrofobik		Halojen ve İstenmeyen Etkileşimler
				π -Hidrofobik/alkil	Karışık π -alkil	
Cry (RPV)		H Bonds: A:LYS101:HN - A:T27601:N2, A:TYR188:HH - A:T27601:N6, A:T27601:HN4 - A:LYS101:O π-donor H bond: A:TYR318:HH - A:T27601	π - π stacked: A:TYR181 - A:T27601 π- π T shaped: A:TRP229 - A:T27601 Amide- π stacked: Alkyl-alkyl: A:T27601:C7 - A:PRO95, A:T27601:C7 - A:LEU100, A:T27601:C8 - A:VAL106, A:T27601:C8 - A:VAL179	π - σ: A:LEU100:HD22 - A:T27601 π-alkyl: A:TYR181 - A:T27601:C7, A:T27601 - A:VAL179, A:T27601 - A:LEU100, A:T27601 - A:LYS103, A:T27601 - A:VAL106, A:T27601 - A:LEU234		
B099	-12.63	H Bonds: A:LYS101:HN - B099:O4, A:LYS101:HZ1 - B099:O4, A:LYS103:HN - B099:F, B099:H - A:LYS101:O, B099:H1 - A:LYS101:O C-H Bonds: A:LEU100:HA - B099:O4, A:LYS101:HE1 - B099:O4, A:LYS103:HE1 - B099:O3, A:LYS103:HE2 - B099:O3, B099:HC9 - A:LYS101:O, B099:HC10 - A:PRO236:O	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	Alkyl-alkyl: A:LEU234 - B099, B099:C11 - A:VAL106, B099:C11 - A:LEU234, B099:C1 - A:VAL106, B099:C1 - A:PRO225, B099:C1 - A:PRO236, B099:C22 - A:VAL179, B099:C23 - A:LYS101, B099:C23 - A:VAL179	π - σ: A:LEU100:HD23 - B099 π-alkyl: A:TYR181 - B099, A:TYR188 - B099, A:TYR188 - B099:C11, A:PHE227 - B099:C11, A:TRP229 - B099, A:TRP229 - B099, B099 - A:VAL179, B099 - A:VAL106, B099 - A:PRO225, B099 - A:PRO236	A:LYS103:O - B099:F, A:PRO236:O - B099:F
B051	-12.37	H Bonds: A:LYS101:HN - B051:O C-H Bonds: A:LEU100:HA - B051:O, A:LYS101:HE1 - B051:O	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	π - π stacked: A:TYR318 - B051, B051 - A:TYR181 π- π T shaped: A:TRP229 - B051, B051 - A:TYR188, B051 - A:TRP229 Amide- π stacked: A:HIS235:C,O;PRO236:N - B051 Alkyl-alkyl: B051:C8 - A:VAL179, B051:C16 - A:LEU234, B051:C1 - A:PRO225, B051:C1 - A:LEU234, B051:C1 - A:PRO236	π-alkyl: A:TYR188 - B051:C16, A:PHE227 - B051:C1, A:TRP229 - B051:C16, A:TRP229 - B051:C16, A:LEU234 - B051, B051 - A:LEU100, B051 - A:LYS103, B051 - A:VAL179, B051 - A:LEU100, B051 - A:VAL179, B051 - A:LYS103, B051 - A:VAL106, B051 - A:PRO236	A:LEU234:O - B051:Cl, A:HIS235:O - B051:F

B352	-11.97	H Bonds: A:LYS101:HN - B352:O2, A:LYS103:HN - B352:F, B352:H - A:LYS101:O, B352:H1 - A:LYS101:O C-H Bonds: A:LYS101:CE - B352:O, B352:HC3 - A:LYS101:O, B352:HC8 - B:GLU138:OE1	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	$\pi - \pi$ stacked: B352 - A:TYR188 π- π T shaped: B352 - A:PHE227 Alkyl-alkyl: B352:C4 - A:VAL179, B352:CI - A:VAL106, B352:CI - A:PRO225, B352:CI - A:PRO236	$\pi - \sigma$: A:VAL179:CG2 - B352, B352:HC2 - A:TYR318 π-alkyl: A:TYR181 - B352:C19, A:TYR188 - B352:C19, A:PHE227 - B352:CI, A:TRP229 - B352:C19, A:TRP229 - B352:C19, B352 - A:LEU100, B352 - A:VAL106, B352 - A:LEU234	A:LYS103:O - B352:F, A:LYS103:O - B352:F, A:PRO236:O - B352:F
B353	-11.96	H Bonds: A:LYS101:HN - B353:O2, A:LYS103:HN - B353:F, B353:H - A:LYS101:O, B353:H1 - A:LYS101:O C-H Bonds: A:LYS101:CE - B353:O, B353:HC3 - A:LYS101:O, B353:HC11 - B:GLU138:OE1	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	$\pi - \pi$ stacked: B353 - A:TYR188 Alkyl-alkyl: B353:C4 - A:VAL179, B353:CI - A:VAL106, B353:CI - A:PRO225, B353:CI - A:PRO236, B353:C19 - A:LEU234	$\pi - \sigma$: A:VAL179:CG2 - B353, B353:HC2 - A:TYR318 π-alkyl: A:VAL106 - B353, A:TYR181 - B353:C19, A:TYR188 - B353:C19, A:TRP229 - B353:C19, B353 - A:LEU100, B353 - A:VAL106, B353 - A:LEU234, B353 - A:PRO236	A:LYS103:O - B353:F, A:PRO236:O - B353:F
B213	-11.77	H Bonds: A:LYS101:HN - B213:O, A:LYS101:HN - B213:O4, A:LYS103:HZ1 - B213:O4, B213:H - B:GLU138:O C-H Bonds: A:LYS103:HE1 - B213:O, A:LYS103:HE2 - B213:O4, B213:HC2 - B:GLU138:OE1	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion: B:GLU138:OE2 - B213	$\pi - \pi$ stacked: A:TYR318 - B213 Alkyl-alkyl: B213:CI - A:VAL106, B213:CI - A:PRO225, B213:CI - A:PRO236, B213:C19 - A:VAL179, B213:C20 - A:VAL179 Attractive Charge: A:LYS101:NZ - B213:O3, A:LYS103:NZ - B213:O3	π-alkyl: A:PHE227 - B213:CI, B213 - A:LEU100, B213 - A:LEU100, B213 - A:VAL179, B213 - A:LYS103, B213 - A:VAL106, B213 - A:LEU234	A:LYS101:O - B213:O
B107	-11.66	H Bonds: B107:H1 - A:PRO236:O B107:HC7 - B:GLU138:OE1, B107:HC18 - A:HIS235:O, B107:HC18 - A:TYR318:OH	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation:	$\pi - \pi$ stacked: A:TRP229 - B107, A:TRP229 - B107 Alkyl-alkyl: A:LEU100 - B107, A:VAL179 - B107,	π-alkyl: A:TYR181 - B107:C11, A:PHE227 - B107:C22, A:PHE227 - B107:C23, B107 - A:LYS103, B107 - A:VAL106,	A:LEU228:O - B107:F

			π-anion:	B107:C11 - A:PRO95, B107:C11 - A:LEU100, B107:C22 - A:VAL106, B107:C22 - A:PRO225, B107:C22 - A:PRO236, B107:C23 - A:LEU234	B107 - A:LEU234	
B324	-11.63	H Bonds: A:LYS101:HN - B324:O2 C-H Bonds: A:ILE180:HA - B324:O1, B324:HC7 - A:LYS101:O	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	π - π stacked: A:TYR181 - B324, A:TYR318 - B324 π- π T shaped: A:TRP229 - B324, A:TRP229 - B324 Alkyl-alkyl: B324:C4 - A:VAL179, B324:C7 - A:VAL106	π-alkyl: B324 - A:LEU100, B324 - A:VAL179, B324 - A:LEU234, B324 - A:LYS103, B324 - A:VAL106, B324 - A:LEU234, B324 - A:PRO236	A:HIS235:C - B324:F2, A:LYS101:O - B324:O2, A:TYR188:O - B324:O1
B110	-11.62	H Bonds: A:LYS101:HN - B110:O2 C-H Bonds: A:LEU100:HA - B110:O2, A:PRO236:HA - B110:O4, B110:HC3 - A:LYS101:O, B110:HC7 - B:GLU138:OE1	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	π - π stacked: A:TYR188 - B110 Alkyl-alkyl: A:LEU100 - B110, A:VAL179 - B110, B110:C11 - A:LEU100, B110:C22 - A:PRO225, B110:C22 - A:LEU234, B110:C23 - A:VAL106, B110:C23 - A:PRO225, B110:C23 - A:PRO236	π-alkyl: A:PHE227 - B110:C22, A:PHE227 - B110:C23, B110 - A:LEU100, B110 - A:LYS103, B110 - A:VAL106	A:LEU228:O - B110:F
B308	-11.59	H Bonds: A:LYS101:HN - B308:O3, B308:H - A:TYR188:O, B308:H1 - A:LYS101:O, B308:H2 - A:LYS101:O C-H Bonds: A:LYS101:HE1 - B308:O	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	π - π stacked: A:TYR181 - B308 π- π T shaped: A:TRP229 - B308, A:TRP229 - B308 Alkyl-alkyl: B308:C4 - A:VAL179, B308:C7 - A:PRO95	π-alkyl: A:TYR181 - B308:C7, B308 - A:LEU100, B308 - A:LYS103, B308 - A:VAL179, B308 - A:LEU234, B308 - A:VAL106, B308 - A:LEU234, B308 - A:PRO236	A:LEU234:O - B308:F2
B102	-11.58	H Bonds: A:LYS101:HN - B102:O2 C-H Bonds: B102:HC - A:LYS101:O, B102:HC5 - B:GLU138:OE1, B102:HC8 - A:LYS101:O	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	π - π stacked: A:TYR188 - B102 π- π T shaped: A:PHE227 - B102 Alkyl-alkyl: A:LEU100 - B102, A:VAL106 - B102, A:VAL179 - B102,	π-alkyl: A:PHE227 - B102, B102 - A:LEU100, B102 - A:LYS103, B102 - A:VAL106	A:LEU228:O - B102:F

				A:PRO225 - B102, A:LEU234 - B102, A:PRO236 - B102, B102:C11 - A:LEU100		
B066	-11.57	H Bonds: A:LYS101:HN - B066:O C-H Bonds: A:LYS101:HE1 - B066:O, A:LYS103:HE1 - B066:O	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion: B:GLU138:OE2 - B066	π - π stacked: A:TYR181 - B066, B066 - A:TYR181 π- π T shaped: A:TYR188 - B066, A:TRP229 - B066, A:TRP229 - B066 Amide- π stacked: A:HIS235:C,O;PRO236:N - B066 Alkyl-alkyl: B066:C8 - A:VAL179, B066:Cl - A:PRO225, B066:Cl - A:LEU234, B066:Cl - A:PRO236	π - σ: A:LEU100:HD23 - B066 π-alkyl: A:PHE227 - B066:Cl, B066 - A:LEU100, B066 - A:LYS103, B066 - A:VAL179, B066 - A:LEU234, B066 - A:LYS103, B066 - A:VAL106, B066 - A:PRO236	A:LEU234:O - B066:Cl, A:LEU234:C - B066:F, A:HIS235:O - B066:F
B214	-11.54	Salt Bridge: A:LYS103:HZ1 - B214:O4, A:LYS101:NZ - B214:O4 H Bonds: A:LYS101:HN - B214:O, B214:H - A:ILE180:O C-H Bonds: A:LYS103:HE1 - B214:O, A:VAL179:HA - B214:O2	Metal-Acceptor: π-anion: B:GLU138:OE1 - B214	π - π stacked: A:TYR318 - B214 Alkyl-alkyl: A:VAL179 - B214, B214:Cl - A:VAL106, B214:Cl - A:PRO225, B214:Cl - A:PRO236	π - σ: π-alkyl: B214 - A:LEU100, B214 - A:VAL179, B214 - A:LEU100, B214 - A:VAL179, B214 - A:LYS103, B214 - A:VAL106, B214 - A:LEU234	A:LYS101:O - B214:O
B108	-11.52	H Bonds: B108:H1 - B:GLU138:O C-H Bonds: A:TRP229:HD1 - B108:F, B108:HC4 - A:LYS101:O, B108:HC5 - A:HIS235:O, B108:HC5 - A:PRO236:O, B108:HC6 - A:LYS101:O, B108:HC8 - A:LYS101:O, B108:HC18 - B:GLU138:O	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	π - π stacked: A:TYR188 - B108 π- π T shaped: A:PHE227 - B108 Amide- π stacked: Alkyl-alkyl: A:LYS103 - B108, A:VAL106 - B108, B108:C11 - A:VAL106, B108:C11 - A:LEU234, B108:C22 - A:VAL179, B108:C23 - A:VAL179	π-alkyl: A:TYR318 - B108, A:TYR318 - B108:C11, B108 - A:LEU100, B108 - A:VAL179, B108 - A:LEU234	
B246	-11.41	Salt Bridge: A:LYS101:HZ1 - B246:O6 H Bonds: A:LYS101:HN - B246:O, A:LYS103:HZ1 - B246:O7,	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation:	π - π stacked: A:TYR318 - B246 Alkyl-alkyl: B246:Cl - A:VAL106, B246:Cl - A:PRO225,	π-alkyl: A:PHE227 - B246:Cl, B246 - A:LEU100, B246 - A:LEU100, B246 - A:LYS103,	B:GLU138:OE1 - B246:O4, B:GLU138:OE1 - B246:O6

		A:ILE180:HN - B246:O3, B246:H - B:GLU138:O C-H Bonds: A:LEU100:HA - B246:O, A:LYS103:HE2 - B246:O7, A:VAL179:HA - B246:O3	π-anion:	B246:Cl - A:PRO236 Attractive Charge: A:LYS103:NZ - B246:O6, B246:P - B:GLU138:OE1	B246 - A:VAL106, B246 - A:LEU234	
B231	-11.38	Salt Bridge: A:LYS101:HZ1 - B231:O3 H Bonds: A:LYS101:HN - B231:O, A:LYS101:HN - B231:O3, A:VAL106:HN - B231:F C-H Bonds: A:LEU100:HA - B231:O3, A:LYS101:HE1 - B231:O3, A:LYS103:HE1 - B231:O, A:LYS103:HE2 - B231:O	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	π - π stacked: B231 - A:TYR188 π- π T shaped: A:TRP229 - B231, B231 - A:PHE227	π - σ: A:LEU100:HD12 - B231 π-alkyl: A:TYR183 - B231:C15, A:TYR188 - B231:C15, A:TRP229 - B231:C15, A:TRP229 - B231:C15, A:LEU234 - B231, B231 - A:LYS103, B231 - A:VAL106, B231 - A:LYS103, B231 - A:VAL106, B231 - A:PRO225, B231 - A:PRO236	
B053	-11.37	H Bonds: A:LYS101:HN - B053:O, A:LYS103:HN - B053:F, B053:H - B:GLU138:O C-H Bonds: A:LYS103:HE1 - B053:O, A:TYR181:HA - B053:O3	Metal-Acceptor: Attractive: B053:P - B:GLU138:OE1 π-cation: π-anion:	Amide- π stacked: A:HIS235:C,O;PRO236:N - B053 Alkyl-alkyl: B053:C8 - A:VAL179, B053:C12 - A:VAL106, B053:C13 - A:VAL106, B053:C13 - A:VAL179, B053:Cl - A:LYS103, B053:Cl - A:VAL106, B053:Cl - A:PRO225, B053:Cl - A:PRO236	π - σ: A:LEU100:HD12 - B053 π-alkyl: A:TYR188 - B053:C12, B053 - A:LYS103, B053 - A:LEU100, B053 - A:LYS103, B053 - A:VAL179, B053 - A:VAL106, B053 - A:PRO225, B053 - A:LEU234, B053 - A:PRO236	A:LYS103:O - B053:F, A:PRO236:O - B053:F, B:GLU138:OE1 - B053:O1
B323	-11.34	H Bonds: B323:H - B:GLU138:O, B323:H1 - A:LYS101:O C-H Bonds: A:LYS101:HE1 - B323:O, B323:HC9 - A:LYS101:O	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	π - π stacked: A:TYR188 - B323 π- π T shaped: A:TRP229 - B323, A:TRP229 - B323 Alkyl-alkyl: B323:C4 - A:VAL179	π - σ: A:LEU100:HD23 - B323 π-alkyl: A:TYR181 - B323:C7, B323 - A:VAL179, B323 - A:LEU234, B323 - A:VAL106, B323 - A:LEU234, B323 - A:PRO236	
B111	-11.32	H Bonds: A:LYS101:HN - B111:O1, B111:H2 - A:HIS235:O, B111:H2 - A:TYR318:OH	Metal-Acceptor: Attractive:	π - π stacked: A:TYR188 - B111 Alkyl-alkyl: A:LEU100 - B111,	π-alkyl: B111 - A:LEU100, B111 - A:LYS103, B111 - A:VAL106,	

		C-H Bonds: A:LEU100:HA - B111:O1, A:TRP229:HD1 - B111:F, B111:HC - A:LYS101:O, B111:HC4 - B:GLU138:OE1, B111:HC7 - A:LYS101:O	π-cation: π-anion:	A:VAL179 - B111, B111:C11 - A:VAL179	B111 - A:LEU234	
B103	-11.28	Salt Bridge: H Bonds: C-H Bonds: π-donor H bond:	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	π - π stacked: A:TYR188 - B103 Alkyl-alkyl: A:LEU100 - B103, A:LYS103 - B103, B103:C11 - A:LYS103, B103:C11 - A:VAL179 Pi-Lone Pair: B103:O - A:TRP229	π-alkyl: A:TYR183 - B103, A:TYR188 - B103, A:TRP229 - B103, A:TYR318 - B103, B103 - A:LEU234, B103 - A:VAL179	
B233	-11.27	Salt Bridge: A:LYS101:HZ1 - B233:O3 H Bonds: A:LYS101:HN - B233:O, A:LYS101:HN - B233:O3, A:VAL106:HN - B233:F C-H Bonds: A:LEU100:HA - B233:O3, A:LYS101:HE1 - B233:O3, A:LYS103:HE1 - B233:O, A:LYS103:HE2 - B233:O	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	π - π stacked: B233 - A:TYR181 π- π T shaped: A:TRP229 - B233, B233 - A:TRP229 Amide- π stacked: Alkyl-alkyl: B233:C15 - A:LEU234 Pi-Lone Pair: B233:N2 - A:TRP229	π - σ: A:LEU100:HD23 - B233 π-alkyl: A:TYR188 - B233:C15, A:PHE227 - B233:C15, A:LEU234 - B233, B233 - A:LEU100, B233 - A:LYS103, B233 - A:VAL106, B233 - A:LYS103, B233 - A:VAL179, B233 - A:LYS103, B233 - A:VAL106, B233 - A:PRO225, B233 - A:PRO236	
B060	-11.25	H Bonds: A:LYS101:HN - B060:O, A:LYS103:HN - B060:F C-H Bonds: A:LYS103:HE1 - B060:O, A:LYS103:HE2 - B060:O	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: B060:N2 - A:TRP229 π-anion:	π- π T shaped: A:TYR318 - B060 Alkyl-alkyl: B060:C8 - A:VAL179, B060:C1 - A:LYS103, B060:C1 - A:VAL106, B060:C1 - A:PRO236	π - σ: A:LEU100:HD12 - B060, A:LEU100:HD23 - B060 π-alkyl: B060 - A:LYS103, B060 - A:LEU234, B060 - A:VAL179, B060 - A:VAL106, B060 - A:PRO225, B060 - A:PRO236	A:LYS103:O - B060:F, A:PRO236:O - B060:F
B393	-11.25	H Bonds: A:LYS101:HN - B393:N2 C-H Bonds: A:LYS103:HE1 - B393:N2, A:HIS235:HA - B393:N	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation:	π - π stacked: A:TYR181 - B393, A:TYR318 - B393 Alkyl-alkyl: B393:Br - A:VAL179,	π-alkyl: A:TYR181 - B393:C19, A:PHE227 - B393:Cl, B393 - A:LYS103, B393 - A:VAL106,	A:LYS101:O - B393:N2

			π-anion:	B393:C1 - A:VAL106, B393:C19 - A:VAL179	B393 - A:LEU234, B393 - A:LEU100, B393 - A:LYS103, B393 - A:VAL179, B393 - A:LEU234	
B325	-11.24	H Bonds: B325:H - A:LYS101:O, B325:H1 - A:LYS101:O C-H Bonds: A:LYS101:HE1 - B325:O, A:LYS103:HE1 - B325:O3, B325:HC6 - A:LYS101:O, B325:HC12 - B:GLU138:OE1	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	π - π stacked: A:TYR181 - B325 π- π T shaped: A:TRP229 - B325, A:TRP229 - B325 Alkyl-alkyl: B325:C4 - A:VAL179, B325:C7 - A:PRO95, B325:C7 - A:LEU100	π - σ: A:LEU100:HD23 - B325, B325:HC7 - A:TYR318 π-alkyl: A:TYR181 - B325:C7, B325 - A:VAL179, B325 - A:LEU234, B325 - A:VAL106, B325 - A:LEU234, B325 - A:PRO236	A:LEU234:O - B325:F2
B314	-11.16	H Bonds: A:LYS101:HN - B314:O1, B314:H1 - A:LYS101:O C-H Bonds: A:LYS101:HE1 - B314:O, A:LYS103:HE1 - B314:O1, A:LYS103:HE2 - B314:O1 π - donor H bond: B314:H - A:TYR181	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	π - π stacked: A:TYR188 - B314 π- π T shaped: A:TRP229 - B314 Amide- π stacked: Alkyl-alkyl: B314:C4 - A:LEU100	π - σ: A:LEU100:HD23 - B314 π-alkyl: B314 - A:VAL179, B314 - A:LEU234, B314 - A:VAL106, B314 - A:LEU234, B314 - A:PRO236	A:LEU234:O - B314:F2, A:HIS235:C - B314:F2
B327	-11.11	H Bonds: B327:H1 - A:LYS101:O C-H Bonds: A:PRO225:HA - B327:F, A:PRO226:HA - B327:F	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	π - π stacked: B327 - A:TYR188 π- π T shaped: A:TRP229 - B327, B327 - A:PHE227 Amide- π stacked: A:HIS235:C,O;PRO236:N - B327 Alkyl-alkyl: B327:C4 - A:VAL179, B327:C15 - A:LEU100	π-alkyl: A:TYR181 - B327:C15, A:TYR188 - B327:C19, A:PHE227 - B327:C19, A:TRP229 - B327:C19, A:LEU234 - B327, B327 - A:LEU100, B327 - A:LYS103, B327 - A:VAL179, B327 - A:VAL106, B327 - A:PRO225, B327 - A:LEU234, B327 - A:PRO236	A:LEU234:O - B327:F
B112	-11.10	H Bonds: B112:H1 - A:HIS235:O, B112:H1 - A:TYR318:OH C-H Bonds: A:TRP229:HD1 - B112:F, B112:HC - A:LYS101:O, B112:HC7 - B:GLU138:OE1	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	π - π stacked: A:TYR188 - B112 π- π T shaped: A:PHE227 - B112 Amide- π stacked: Alkyl-alkyl: A:VAL179 - B112	π-alkyl: A:TYR181 - B112:C11, B112 - A:LEU100, B112 - A:LYS103, B112 - A:VAL106	
B295	-11.06	Salt Bridge:	Metal-Acceptor:	π - π stacked:	π - σ:	A:PRO236:N - B295:F

		<p>H Bonds: A:LYS101:HN - B295:O3, B295:H1 - A:LYS101:O, B295:H2 - B:GLU138:OE1</p> <p>C-H Bonds: A:LYS101:HE1 - B295:O4, A:LYS103:HE1 - B295:O3, A:LYS103:HE2 - B295:O3, A:PRO236:HA - B295:F</p> <p>π -donor H bond:</p>	<p>Attractive:</p> <p>π-cation:</p> <p>π-anion:</p>	<p>A:TYR318 - B295, B295 - A:TYR181</p> <p>π- π T shaped: A:TRP229 - B295, B295 - A:TRP229</p> <p>Amide- π stacked:</p> <p>Alkyl-alkyl: B295:C4 - A:VAL179</p>	<p>π-alkyl: A:TYR181 - B295:C4, A:TYR188 - B295:C11, A:PHE227 - B295:C11, A:TRP229 - B295:C11, A:TRP229 - B295:C11, A:LEU234 - B295, B295 - A:LEU100, B295 - A:VAL179, B295 - A:LYS103, B295 - A:VAL106, B295 - A:LEU234</p>	
B348	-11.04	<p>H Bonds: A:LYS101:HN - B348:O, A:LYS101:HN - B348:O5, B348:H - A:VAL179:O, B348:H - A:TYR188:O</p> <p>C-H Bonds: A:LEU100:HA - B348:O, A:PRO225:HA - B348:F</p>	<p>Metal-Acceptor:</p> <p>Attractive:</p> <p>π-cation:</p> <p>π-anion:</p>	<p>Amide- π stacked: A:HIS235:C,O;PRO236:N - B348</p> <p>Alkyl-alkyl: B348:C4 - A:VAL179, B348:C7 - A:VAL106, B348:C11 - A:PRO95, B348:C11 - A:LEU100</p>	<p>π-alkyl: A:PRO95 - B348, A:LEU100 - B348, A:TYR181 - B348:C4, A:TYR181 - B348:C11, A:TYR188 - B348:C7, A:PHE227 - B348:C7, B348 - A:LEU100, B348 - A:VAL179, B348 - A:VAL106, B348 - A:PRO225, B348 - A:LEU234, B348 - A:PRO236</p>	A:LEU234:O - B348:F, A:LYS101:O - B348:O5
B011	-11.03	<p>H Bonds: A:LYS103:HN - B011:F, B011:H - A:LYS101:O, B011:H1 - A:LYS101:O</p> <p>C-H Bonds: A:LYS101:HE1 - B011:O, A:PRO236:HA - B011:F, B011:HC2 - A:LYS101:O</p>	<p>Metal-Acceptor:</p> <p>Attractive:</p> <p>π-cation:</p> <p>π-anion:</p>	<p>π - π stacked: B011 - A:TYR188</p> <p>π- π T shaped: B011 - A:PHE227</p> <p>Amide- π stacked: Alkyl-alkyl: B011:C4 - A:VAL179, B011:Cl - A:VAL106, B011:Cl - A:PRO225, B011:Cl - A:PRO236</p>	<p>π - σ: B011:HC3 - A:TYR318</p> <p>π-alkyl: A:TYR181 - B011:C19, A:TYR188 - B011:C19, A:PHE227 - B011:Cl, A:TRP229 - B011:C19, A:TRP229 - B011:C19, B011 - A:LEU100, B011 - A:VAL179, B011 - A:VAL106, B011 - A:LEU234</p>	A:LYS103:O - B011:F, A:PRO236:O - B011:F
B328	-11.03	<p>H Bonds: A:LYS101:HN - B328:O2, B328:H1 - A:LYS101:O</p> <p>C-H Bonds: A:LYS103:HE2 - B328:O2, A:PRO225:HA - B328:F, A:PRO226:HA - B328:F,</p>	<p>Metal-Acceptor:</p> <p>Attractive:</p> <p>π-cation:</p> <p>π-anion:</p>	<p>π - π stacked: B328 - A:TYR181, B328 - A:PHE227</p> <p>π- π T shaped: A:TRP229 - B328, B328 - A:TYR188, B328 - A:TRP229</p>	<p>π - σ: A:LEU100:HD23 - B328</p> <p>π-alkyl: A:TYR188 - B328:C19, A:PHE227 - B328:C19, A:TRP229 - B328:C19, A:TRP229 - B328:C19,</p>	A:LEU234:O - B328:F

		A:HIS235:HA - B328:F		Amide- π stacked: A:HIS235:C,O;PRO236:N - B328 Alkyl-alkyl: B328:C4 - A:LEU100, B328:C4 - A:VAL179, B328:C15 - A:VAL179	A:LEU234 - B328, B328 - A:VAL179, B328 - A:VAL106, B328 - A:PRO225, B328 - A:LEU234 B328 - A:PRO236	
B253	-11.00	H Bonds: A:LYS101:HN - B253:O, A:LYS101:HZ1 - B253:O4, A:LYS103:HZ1 - B253:O5, A:ILE180:HN - B253:O1, B253:H - B:GLU138:O, B253:H1 - A:ILE180:O C-H Bonds: A:LYS101:HE2 - B253:O4, A:LYS103:HE1 - B253:O, A:LYS103:HE2 - B253:O, A:LYS103:HE2 - B253:O5, A:VAL179:HA - B253:O1, B253:HC14 - B:GLU138:O	Metal-Acceptor: Attractive: B253:N1 - B:GLU138:OE1, B253:P - B:GLU138:OE1 π-cation: π-anion:	$\pi - \pi$ stacked: A:TYR318 - B253 Alkyl-alkyl: B253:CI - A:VAL106, B253:CI - A:PRO225, B253:CI - A:PRO236	π-alkyl: A:PHE227 - B253:CI, B253 - A:LEU100, B253 - A:LEU100, B253 - A:VAL179, B253 - A:LYS103, B253 - A:VAL106, B253 - A:LEU234	
B224	-10.98	Salt Bridge: A:LYS103:HZ1 - B224:O3 H Bonds: A:LYS101:HN - B224:O, A:LYS101:HN - B224:O3, B224:H - A:ILE180:O C-H Bonds: A:LYS101:HE1 - B224:O3, A:LYS103:HE1 - B224:O3, B224:HC15 - B:GLU138:O	Metal-Acceptor: Attractive: A:LYS101:NZ - B224:O3 π-cation: π-anion:	Alkyl-alkyl: A:VAL179 - B224	$\pi - \sigma$: A:LEU100:HD12 - B224, A:LEU100:HD23 - B224 π-alkyl: A:TYR181 - B224, B224 - A:VAL179, B224 - A:LYS103, B224 - A:VAL106, B224 - A:PRO225, B224 - A:PRO236	A:LYS103:O - B224:F, A:PRO236:N - B224:F
B210	-10.94	Salt Bridge: A:LYS103:HZ1 - B210:O2 H Bonds: A:LYS101:HN - B210:O2, A:LYS101:HZ1 - B210:O3, B210:H - B:GLU138:O C-H Bonds: A:LYS101:HE2 - B210:O3, A:LYS103:HE1 - B210:O2, A:LYS103:HE2 - B210:O, A:LYS103:HE2 - B210:O2, B210:HC2 - B:GLU138:OE1	Metal-Acceptor: Attractive: A:LYS101:NZ - B210:O2, B210:N1 - B:GLU138:OE1 π-cation: π-anion:	$\pi - \pi$ stacked: A:TYR318 - B210 Alkyl-alkyl: B210:CI - A:VAL106, B210:CI - A:PRO225, B210:CI - A:PRO236	π-alkyl: A:PHE227 - B210:CI, B210 - A:LEU100, B210 - A:LEU100, B210 - A:VAL179, B210 - A:LYS103, B210 - A:VAL106, B210 - A:LEU234	
B104	-10.93	C-H Bonds: B104:HC4 - A:PRO236:O, B104:HC5 - A:HIS235:O,	Metal-Acceptor: Attractive:	$\pi - \pi$ stacked: A:TYR188 - B104 Alkyl-alkyl:	$\pi - \sigma$: B104:HC - A:PHE227 π-alkyl:	

		B104:HC5 - A:TYR318:OH	π-cation: π-anion:	A:LEU100 - B104, A:LYS103 - B104, A:LEU234 - B104, B104:C11 - A:LYS103	A:TYR183 - B104, A:TYR188 - B104, A:TRP229 - B104, A:TYR318 - B104, B104 - A:LEU234, B104 - A:VAL179	
B329	-10.92	H Bonds: B329:H2 - A:LYS101:O C-H Bonds: A:LYS103:HE2 - B329:O5, A:PRO225:HA - B329:F, A:PRO226:HA - B329:F, A:HIS235:HA - B329:F	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	π - π stacked: B329 - A:TYR181 π- π T shaped: A:TRP229 - B329 Amide- π stacked: A:HIS235:C,O;PRO236:N - B329 Alkyl-alkyl: B329:C4 - A:VAL179, B329:C7 - A:VAL106, B329:C7 - A:VAL179	π - σ: A:LEU100:HD23 - B329 π-alkyl: A:TYR188 - B329:C11, A:PHE227 - B329:C11, A:TRP229 - B329:C11, A:LEU234 - B329, B329 - A:VAL179, B329 - A:VAL106, B329 - A:PRO225, B329 - A:LEU234, B329 - A:PRO236	A:LEU234:O - B329:F
B178	-10.88	H Bonds: A:LYS103:HZ1 - B178:N C-H Bonds: A:LYS101:HE2 - B178:N π -donor H bond:	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: A:LYS101:NZ - B178 π-anion: B:GLU138:OE1 - B178	π - π stacked: A:TYR181 - B178 π- π T shaped: A:TRP229 - B178 Amide- π stacked: Alkyl-alkyl: B178:C6 - A:VAL179, B178:C8 - A:LEU100, B178 - A:LEU234	π-alkyl: A:TYR181 - B178:C10, A:TYR181 - B178, A:TYR188 - B178, A:TRP229 - B178, A:TRP229 - B178, B178 - A:LEU100, B178 - A:VAL179, B178 - A:PRO95, B178 - A:LEU100, B178 - A:VAL106, B178 - A:LEU234	
B226	-10.76	H Bonds: A:LYS101:HN - B226:O2, B226:O5 - B:GLU138:OE1 C-H Bonds: A:LYS101:HE1 - B226:O4, A:LYS103:HE1 - B226:O2, A:LYS103:HE2 - B226:O2	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	π - π stacked: π- π T shaped: Amide- π stacked: Alkyl-alkyl:	π - σ: A:LEU100:HD12 - B226, A:LEU100:HD23 - B226, A:PRO236:HA - B226 π-alkyl: B226 - A:VAL179, B226 - A:LYS103, B226 - A:LEU234, B226 - A:LYS103, B226 - A:VAL106	
B332	-10.76	H Bonds: A:LYS101:HN - B332:O3, A:LYS103:HN - B332:F1, B332:H1 - B:GLU138:O	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion: B:GLU138:OE2 - B332	π - π stacked: A:TYR181 - B332, A:TYR318 - B332 π- π T shaped: A:TRP229 - B332,	π-alkyl: A:TYR188 - B332:Cl, A:PHE227 - B332:Cl, B332 - A:LEU100, B332 - A:VAL179,	A:LYS101:O - B332:F1, A:LYS102:C - B332:F1, A:LEU234:O - B332:F2, A:HIS235:O - B332:F2, A:PRO236:O - B332:F1,

		C-H Bonds: A:LYS103:HE1 - B332:O3, A:LYS103:HE2 - B332:O3, B332:HC6 - A:LYS101:O		A:TRP229 - B332 Amide- π stacked: Alkyl-alkyl: B332:C4 - A:LYS101, B332:C4 - A:VAL179, B332:Cl - A:VAL106	B332 - A:LEU234, B332 - A:LYS103, B332 - A:VAL106, B332 - A:LEU234	A:LYS101:O - B332:O3
B331	-10.75	H Bonds: A:LYS101:HN - B331:O1, A:LYS103:HN - B331:F, B331:H2 - B:GLU138:O C-H Bonds: B331:HC2 - A:LYS101:O	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion: B:GLU138:OE1 - B331	π - π stacked: A:TYR318 - B331 π- π T shaped: A:TRP229 - B331, A:TRP229 - B331 Alkyl-alkyl: B331:C4 - A:VAL179	π-alkyl: B331 - A:LEU100, B331 - A:VAL179, B331 - A:LYS103, B331 - A:VAL106, B331 - A:LEU234, B331 - A:LEU234	A:LYS101:O - B331:F, A:LYS102:C - B331:F, A:LEU234:O - B331:F1, A:PRO236:O - B331:F
B059	-10.73	H Bonds: A:LYS101:HN - B059:O C-H Bonds: A:LYS101:HE1 - B059:O, A:LYS103:HE1 - B059:O, A:LYS103:HE2 - B059:O	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	Amide- π stacked: A:HIS235:C,O;PRO236:N - B059 Alkyl-alkyl: A:LEU100 - B059, B059:C8 - A:VAL179, B059:Cl - A:PRO225, B059:Cl - A:PRO236	π - σ: A:LEU100:HD23 - B059 π-alkyl: A:TYR181 - B059, A:PHE227 - B059:Cl, B059 - A:LEU100, B059 - A:LYS103, B059 - A:VAL179, B059 - A:LYS103, B059 - A:VAL106, B059 - A:PRO236	A:LEU234:O - B059:Cl, A:LEU234:C - B059:F, A:HIS235:O - B059:F, A:LYS101:O - B059:O
B201	-10.73	Salt Bridge: A:LYS103:HZ1 - B201:O1 H Bonds: A:LYS101:HN - B201:O, B201:H - B:GLU138:OE1 C-H Bonds: A:LEU100:HA - B201:O2, A:LYS101:HE2 - B201:O1, A:LYS103:HE1 - B201:O	Metal-Acceptor: Attractive: A:LYS101:NZ - B201:O1, B201:P - B:GLU138:OE1	π - π stacked: A:TYR181 - B201 π- π T shaped: B201 - A:TYR318 Amide- π stacked: Alkyl-alkyl: B201:C6 - A:VAL106, B201:C6 - A:VAL179, B201:C8 - A:PRO95, B201:C8 - A:LEU100, B201:C8 - A:LEU100, B201:C17 - A:LYS103, B201:C17 - A:VAL106, B201:C17 - A:PRO236,	π-alkyl: A:LEU100 - B201, A:LYS103 - B201, A:TYR181 - B201:C8, A:TYR181 - B201:C10, A:TYR318 - B201:C17	
B313	-10.72	H Bonds: B313:H2 - B:GLU138:OE1, B313:H3 - A:LYS101:O C-H Bonds: A:LYS101:HE1 - B313:N4, B313:HC13 - B:GLU138:O	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	Alkyl-alkyl: B313:C4 - A:LEU100, B313:Cl - A:LYS103, B313 - A:LEU100, B313 - A:VAL179	π-alkyl: A:TYR181 - B313:C4, A:TYR318 - B313:Cl, B313 - A:VAL106, B313 - A:LEU234, B313 - A:PRO236	A:LYS101:O - B313:Cl, B313:C4 - A:PRO95
B342	-10.70	H Bonds:	Metal-Acceptor:	π - π stacked:	π - σ:	A:LYS103:O - B342:F,

		A:LYS101:HN - B342:O1, A:LYS103:HN - B342:F, B342:H1 - A:LYS101:O C-H Bonds: A:LYS103:HE2 - B342:O2	Attractive: π-cation: π-anion:	A:TYR188 - B342 Alkyl-alkyl: B342:C4 - A:VAL179, B342:C1 - A:VAL106, B342:C1 - A:PRO225, B342:C1 - A:PRO236	A:LEU100:HD23 - B342, B342:HC6 - A:TYR181 π-alkyl: B342 - A:VAL179, B342 - A:VAL106, B342 - A:PRO225, B342 - A:PRO236, B342 - A:LEU234	A:PRO236:O - B342:F
B230	-10.69	Salt Bridge: A:LYS101:HZ1 - B230:O2 H Bonds: A:LYS101:HN - B230:O, A:LYS101:HN - B230:O3, A:LYS103:HZ1 - B230:O3, B230:H - B:GLU138:O C-H Bonds: A:LEU100:HA - B230:O, A:LYS101:HE2 - B230:O2, A:LYS103:HE2 - B230:O3	Attractive: A:LYS103:NZ - B230:O2, B230:N1 - B:GLU138:OE1 π-anion: B:GLU138:OE2 - B230	π - π stacked: A:TYR318 - B230 Alkyl-alkyl: B230:C1 - A:VAL106, B230:C1 - A:PRO225, B230:C1 - A:PRO236	π-alkyl: A:PHE227 - B230:Cl, B230 - A:LEU100, B230 - A:VAL179, B230 - A:LEU100, B230 - A:VAL179, B230 - A:LYS103, B230 - A:VAL106, B230 - A:LEU234	
B326	-10.68	H Bonds: B326:H1 - B:GLU138:O, B326:H2 - A:LYS101:O, B326:H3 - A:LYS101:O C-H Bonds: A:LYS101:HE1 - B326:O, A:LYS103:HE1 - B326:O3, A:LYS103:HE2 - B326:O3, B326:HC8 - A:LYS101:O, B326:HC14 - B:GLU138:OE1	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	π - π stacked: A:TYR181 - B326 π- π T shaped: A:TRP229 - B326, A:TRP229 - B326 Alkyl-alkyl: B326:C4 - A:VAL179	π - σ: A:LEU100:HD23 - B326 π-alkyl: B326 - A:VAL179, B326 - A:LEU234, B326 - A:VAL106, B326 - A:LEU234, B326 - A:PRO236	A:LEU234:O - B326:F2
B065	-10.65	H Bonds: A:LYS101:HN - B065:O, B065:H - B:GLU138:O C-H Bonds: A:LYS103:HE1 - B065:O, A:LYS103:HE2 - B065:O	Attractive: B065:N1 - B:GLU138:OE1 π-anion: B:GLU138:OE2 - B065	π - π stacked: A:TYR318 - B065 Alkyl-alkyl: B065:C8 - A:LYS101, B065:C8 - A:VAL179, B065:C1 - A:VAL106, B065:C1 - A:PRO225, B065:C1 - A:PRO236	π-alkyl: A:PHE227 - B065:Cl, B065 - A:LEU100, B065 - A:VAL179, B065 - A:LEU100, B065 - A:VAL179, B065 - A:LYS103, B065 - A:VAL106, B065 - A:LEU234	
B249	-10.64	H Bonds: A:LYS101:HN - B249:O, A:LYS101:HZ1 - B249:O5, A:LYS103:HZ1 - B249:O4, A:GLY190:HN - B249:O3, B249:H - A:TYR188:O, B249:O5 - B:GLU138:OE1	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	π - π stacked: A:TYR318 - B249 Amide- π stacked: A:HIS235:C,O;PRO236:N - B249 Alkyl-alkyl: B249:C12 - A:VAL179, B249:C13 - A:PRO95,	π - σ: A:LEU100:HD12 - B249 π-alkyl: A:TYR181 - B249:C13, B249 - A:LEU100, B249 - A:LYS103, B249 - A:VAL179,	A:PRO236:N - B249:F

		C-H Bonds: A:LYS101:HE1 - B249:O4, A:LYS101:HE2 - B249:O4, A:LYS103:HE1 - B249:O, A:GLY190:HA2 - B249:O1		B249:C13 - A:LEU100	B249 - A:LYS103, B249 - A:VAL106, B249 - A:LEU234, B249 - A:PRO236	
B100	-10.63	C-H Bonds: B100:HC5 - A:HIS235:O, B100:HC15 - A:TYR188:OH	π-anion: B:GLU138:OE1 - B100	π - π stacked: A:TYR188 - B100 Alkyl-alkyl: A:LYS103 - B100, A:VAL106 - B100, B100:C11 - A:LEU100,	π - σ: B100:HC - A:PHE227 π-alkyl: A:TYR318 - B100, A:TYR318 - B100:C11, B100 - A:LEU234, B100 - A:LEU100, B100 - A:VAL179	B:GLU138:O - B100:F
B242	-10.63	Salt Bridge: A:LYS101:HZ1 - B242:O2 H Bonds: A:LYS101:HN - B242:O C-H Bonds: A:LYS101:HE1 - B242:O, A:LYS101:HE1 - B242:O2, A:LYS101:HE2 - B242:O2, A:LYS103:HE1 - B242:O, A:PRO236:HD2 - B242:F	Attractive: A:LYS103:NZ - B242:O2	π - π stacked: A:TYR181 - B242, B242 - A:TYR181 π- π T shaped: A:TRP229 - B242, A:TRP229 - B242 Amide- π stacked: A:HIS235:C,O;PRO236:N - B242	π-alkyl: B242 - A:LEU100, B242 - A:LYS103, B242 - A:LEU100, B242 - A:LYS103, B242 - A:VAL179, B242 - A:LEU100, B242 - A:LYS103, B242 - A:VAL106, B242 - A:PRO236	A:PRO236:N - B242:F
B205	-10.61	Salt Bridge: A:LYS103:HZ1 - B205:O3 H Bonds: A:LYS101:HN - B205:O, A:LYS103:HN - B205:F, B205:H - A:ILE180:O, B205:H - B:GLU138:O C-H Bonds: A:LYS101:HE1 - B205:O3, A:LYS103:HE1 - B205:O, A:LYS103:HE2 - B205:O3	Attractive: A:LYS101:NZ - B205:O3	Amide- π stacked: A:HIS235:C,O;PRO236:N - B205 Alkyl-alkyl: B205:Cl - A:LYS103, B205:Cl - A:VAL106, B205:Cl - A:PRO236, B205:C20 - A:VAL106, B205:C20 - A:VAL179	π - σ: A:LEU100:HD12 - B205 π-alkyl: A:TYR181 - B205:C19, A:TYR188 - B205:C19, B205 - A:LYS103, B205 - A:LEU100, B205 - A:LYS103, B205 - A:VAL179, B205 - A:VAL106, B205 - A:PRO225, B205 - A:LEU234, B205 - A:PRO236	A:LYS103:O - B205:Cl, A:PRO236:O - B205:F
B221	-10.58	Salt Bridge: A:LYS101:HZ1 - B221:O3 H Bonds: A:LYS101:HN - B221:O, A:LYS103:HZ1 - B221:O4, B221:H1 - B:GLU138:O, B221:HN2 - B:GLU138:O C-H Bonds:	Metal-Acceptor: Attractive: A:LYS103:NZ - B221:O3, B221:N1 - B:GLU138:OE1 π-cation: π-anion:	π - π stacked: A:TYR318 - B221 π- π T shaped: Amide- π stacked: Alkyl-alkyl: B221:Cl - A:VAL106, B221:Cl - A:PRO225,	π - σ: π-alkyl: A:PHE227 - B221:Cl, B221 - A:LEU100, B221 - A:LEU100, B221 - A:VAL179, B221 - A:LYS103, B221 - A:VAL106,	B221:HC13 - A:ILE180:O

		A:LEU100:HA - B221:O, A:LYS103:HE2 - B221:O4, B221:HC13 - A:ILE180:O π -donor H bond:		B221:Cl - A:PRO236	B221 - A:LEU234	
B206	-10.55	Salt Bridge: A:LYS103:HZ1 - B206:O3 H Bonds: A:LYS101:HN - B206:O3, A:LYS101:HZ1 - B206:O4 C-H Bonds: A:LYS101:HE2 - B206:O4, A:LYS103:HE2 - B206:O, A:LYS103:HE2 - B206:O3, B206:HC2 - B:GLU138:OE1, B206:HC9 - A:ILE180:O, B206:HC10 - B:GLU138:O	Attractive: A:LYS101:NZ - B206:O3 π-anion: B:GLU138:OE2 - B206	π - π stacked: A:TYR318 - B206 Alkyl-alkyl: B206:Cl - A:VAL106, B206:Cl - A:PRO225, B206:Cl - A:PRO236	π-alkyl: A:PHE227 - B206:Cl, B206 - A:LEU100, B206 - A:LEU100, B206 - A:VAL179, B206 - A:LYS103, B206 - A:VAL106, B206 - A:LEU234	
B235	-10.53	Salt Bridge: A:LYS103:HZ1 - B235:O3 H Bonds: A:LYS101:HN - B235:O, A:LYS101:HN - B235:O4 C-H Bonds: A:LEU100:HA - B235:O4, A:LYS101:HE1 - B235:O4, A:LYS103:HE2 - B235:O3	Attractive: A:LYS101:NZ - B235:O3	Alkyl-alkyl: B235:C20 - A:PRO95, B235:C20 - A:LEU100, B235:C21 - A:VAL179	π - σ: A:LEU100:HD12 - B235 π-alkyl: A:TYR181 - B235:C21, B235 - A:VAL106, B235 - A:LEU234, B235 - A:LEU100, B235 - A:VAL179, B235 - A:LYS103, B235 - A:VAL106, B235 - A:PRO225, B235 - A:PRO236	A:LYS103:O - B235:F, A:LYS104:O - B235:F, A:SER105:C - B235:F
B207	-10.51	Salt Bridge: A:LYS103:HZ1 - B207:O3 H Bonds: A:LYS101:HN - B207:O C-H Bonds: A:LEU100:HA - B207:O, A:LYS101:HE1 - B207:O, A:LYS101:HE2 - B207:O4, A:LYS103:HE2 - B207:O3	Attractive: A:LYS101:NZ - B207:O3 π-anion: B:GLU138:OE1 - B207	π - π stacked: A:TYR318 - B207 Alkyl-alkyl: B207:Cl - A:VAL106, B207:Cl - A:PRO225, B207:Cl - A:PRO236, B207:C20 - A:VAL179, B207:C21 - A:VAL179	π-alkyl: A:PHE227 - B207:Cl, B207 - A:LEU100, B207 - A:VAL179, B207 - A:LEU100, B207 - A:VAL179, B207 - A:LEU100, B207 - A:LYS103, B207 - A:VAL106, B207 - A:LEU234	
B187	-10.49	Salt Bridge: H Bonds: C-H Bonds:	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation:	π - π stacked: A:TYR181 - B187, A:TYR181 - B187 π- T shaped: A:TRP229 - B187 Alkyl-alkyl:	π-alkyl: A:TYR181 - B187:C8, A:PHE227 - B187, B187 - A:VAL179, B187 - A:VAL106, B187 - A:VAL179,	

		π -donor H bond:	π-anion: B:GLU138:OE2 - B187	A:VAL106 - B187, B187:C6 - A:LEU100, B187:C6 - A:VAL179, B187:C8 - A:VAL179, B187 - A:LEU234	B187 - A:LEU234	
B309	-10.47	H Bonds: A:LYS101:HN - B309:O3, A:LYS103:HZ1 - B309:O, A:GLY190:HN - B309:F, B309:H1 - B:GLU138:O, B309:H2 - A:LYS101:O, B309:H3 - A:LYS101:O C-H Bonds: A:LYS101:HE1 - B309:O, A:GLY190:HA2 - B309:F, B309:HC - B:GLU138:O, B309:HC8 - A:LYS101:O, B309:HC16 - B:GLU138:OE1	π-anion: B:GLU138:OE2 - B309	π - π stacked: A:TYR181 - B309, A:TYR318 - B309 Amide- π stacked: A:ILE180:C,O;TYR181:N - B309 Alkyl-alkyl: B309:C4 - A:VAL179	π-alkyl: B309 - A:LEU100, B309 - A:VAL179, B309 - A:VAL106, B309 - A:LYS103, B309 - A:VAL106, B309 - A:LEU234, B309 - A:PRO236	A:VAL179:O - B309:F, A:TYR188:O - B309:F, A:VAL189:C - B309:F
B161	-10.46	C-H Bonds: A:LYS101:HE1 - B161:O1, A:TRP229:HD1 - B161:N, B161:HC2 - A:LYS101:O, B161:HC3 - A:LYS101:O	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	π- π T shaped: A:TYR181 - B161, A:TYR188 - B161, A:TRP229 - B161, A:TRP229 - B161 Alkyl-alkyl: B161:Br - A:LEU100, B161:C8 - A:VAL106, B161:C10 - A:LEU100, B161:C10 - A:LEU234	π - σ: B:GLU138:HB2 - B161 π-alkyl: A:TYR188 - B161:C8, A:PHE227 - B161:C8, A:TRP229 - B161:C10, A:TRP229 - B161:C10, A:TYR318 - B161:Br, B161 - A:LEU100, B161 - A:VAL179, B161 - A:LEU234, B161 - A:VAL179	
B241	-10.45	H Bonds: A:LYS101:HN - B241:O C-H Bonds: A:LEU100:HA - B241:O, A:LYS101:HE1 - B241:O, A:LYS101:HE1 - B241:O2, A:LYS101:HE2 - B241:O2, A:LYS103:HE1 - B241:O	Attractive: A:LYS101:NZ - B241:O1	π - π stacked: A:TYR181 - B241, B241 - A:TYR181 π- π T shaped: A:TRP229 - B241, A:TRP229 - B241 Amide- π stacked: A:HIS235:C,O;PRO236:N - B241	π-alkyl: B241 - A:LEU100, B241 - A:LYS103, B241 - A:LEU100, B241 - A:VAL179, B241 - A:LEU234, B241 - A:LYS103, B241 - A:VAL106, B241 - A:PRO236	A:PRO236:N - B241:F
B109	-10.44	H Bonds: A:LYS101:HN - B109:O C-H Bonds: A:LYS103:HE1 - B109:O, A:LYS103:HE2 - B109:O,	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation:	π - π stacked: π- π T shaped: Amide- π stacked:	π - σ: A:LEU100:HD23 - B109 π-alkyl: A:TYR181 - B109, A:TYR188 - B109,	A:LEU234:O - B109:F

		A:PRO225:HA - B109:F, A:PRO226:HA - B109:F, A:HIS235:HA - B109:F, B109:HC17 - B:GLU138:OE1	π-anion:	A:HIS235:C,O;PRO236:N - B109 Alkyl-alkyl: A:LEU234 - B109, B109:C11 - A:VAL106	A:TYR188 - B109:C11, A:PHE227 - B109:C11, B109 - A:VAL179, B109 - A:VAL106, B109 - A:PRO225, B109 - A:LEU234, B109 - A:PRO236	
B372	-10.44	H Bonds: A:LYS103:HN - B372:F, B372:H - A:LYS101:O C-H Bonds: A:LYS101:HE1 - B372:O, A:LYS103:HE1 - B372:O2, A:LYS103:HE2 - B372:O2, B372:HC3 - A:LYS101:O π-donor H bond: B372:H2 - A:TRP229	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	π - π stacked: A:TYR181 - B372, B372 - A:TYR181 Pi-Lone Pair: A:HIS235:O - B372 π- π T shaped: A:TRP229 - B372, A:TRP229 - B372, B372 - A:TRP229 Alkyl-alkyl: B372:C4 - A:LEU100, B372:CI - A:VAL106, B372:CI - A:PRO225, B372:CI - A:PRO236	π - σ: A:LEU100:HD23 - B372, B372:HC2 - A:TYR318 π-alkyl: B372 - A:VAL179, B372 - A:VAL106, B372 - A:LEU234, B372 - A:PRO236, B372 - A:LEU234, B372 - A:LEU234	A:LYS103:O - B372:F, A:PRO236:O - B372:F
B089	-10.42	H Bonds: B089:H1 - A:LYS101:O C-H Bonds: A:LYS103:HE2 - B089:O3, B089:HC9 - A:PRO236:O	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	Amide- π stacked: A:HIS235:C,O;PRO236:N - B089 Alkyl-alkyl: A:VAL179 - B089, A:LEU234 - B089, B089:C11 - A:VAL106, B089:CI - A:VAL106, B089:CI - A:PRO225, B089:CI - A:PRO236	π - σ: A:LEU100:HD23 - B089 π-alkyl: A:TYR181 - B089, A:TYR188 - B089, A:TYR188 - B089:C11, A:PHE227 - B089:C11, A:TRP229 - B089, B089 - A:VAL179, B089 - A:VAL106, B089 - A:PRO225, B089 - A:PRO236	A:LYS103:O - B089:F, A:PRO236:O - B089:F
B211	-10.42	Salt Bridge: A:LYS101:HZ1 - B211:O4 H Bonds: A:LYS101:HN - B211:O, A:LYS103:HZ1 - B211:O3 C-H Bonds: A:LYS103:HE1 - B211:O, A:LYS103:HE2 - B211:O, A:LYS103:HE2 - B211:O3, B211:HC11 - A:ILE180:O, B211:HC11 - B:GLU138:O	Attractive: A:LYS103:NZ - B211:O4	π - π stacked: A:TYR318 - B211 Alkyl-alkyl: B211:CI - A:VAL106, B211:CI - A:PRO225, B211:CI - A:PRO236	π-alkyl: A:PHE227 - B211:CI, B211 - A:LEU100, B211 - A:LYS103, B211 - A:VAL106, B211 - A:LEU234	B:GLU138:OE1 - B211:O4

B106	-10.41	C-H Bonds: A:LEU100:HA - B106:O1, A:TRP229:HD1 - B106:F, B106:HC2 - A:LYS101:O, B106:HC3 - A:LYS101:O, B106:HC15 - A:HIS235:O, B106:HC15 - A:TYR318:OH	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	$\pi - \pi$ stacked: A:TYR188 - B106 Sulfur-X: B106:S - A:LEU234:O π- π T shaped: A:PHE227 - B106 Alkyl-alkyl: A:LEU100 - B106, A:VAL179 - B106, B106:C11 - A:LEU100, B106 - A:VAL106, B106 - A:LEU234	π-alkyl: B106 - A:LEU234, B106 - A:LEU100, B106 - A:LYS103, B106 - A:VAL106	
B373	-10.41	H Bonds: A:LYS101:HN - B373:O2, B373:H2 - A:LYS101:O, B373:H3 - A:LYS101:O C-H Bonds: A:LYS101:HE1 - B373:O, B373:HC5 - A:LYS101:O π -donor H bond: B373:H1 - A:TRP229	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	$\pi - \pi$ stacked: A:TYR181 - B373, B373 - A:TYR181 π- π T shaped: A:TRP229 - B373, B373 - A:TRP229 Alkyl-alkyl: B373:C4 - A:LEU100	$\pi - \sigma$: A:LEU100:HD23 - B373 π-alkyl: B373 - A:VAL179, B373 - A:LEU234, B373 - A:VAL106, B373 - A:LEU234, B373 - A:VAL106, B373 - A:LEU234, B373 - A:PRO236	A:LEU234:O - B373:F
B007	-10.40	H Bonds: A:LYS101:HN - B007:O1, B007:H2 - B:GLU138:O, B007:H3 - B:GLU138:O C-H Bonds: A:LYS103:HE1 - B007:O1, A:LYS103:HE2 - B007:O1, B007:HC2 - A:LYS101:O, B007:HC3 - A:LYS101:O	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion: B:GLU138:OE2 - B007	$\pi - \pi$ stacked: A:TYR188 - B007, A:TYR318 - B007 π- π T shaped: A:TRP229 - B007 Alkyl-alkyl: B007:C4 - A:VAL179	$\pi - \sigma$: B007:HC5 - A:TYR181 π-alkyl: B007 - A:LEU100, B007 - A:VAL179, B007 - A:LYS103, B007 - A:VAL106, B007 - A:LEU234, B007 - A:LEU234	A:LEU234:O - B007:F1, A:HIS235:C - B007:F1, A:LYS101:O - B007:O1
B217	-10.40	Salt Bridge: A:LYS103:HZ1 - B217:O4 H Bonds: A:LYS101:HN - B217:O C-H Bonds: A:LYS101:HE1 - B217:O4, A:LYS103:HE1 - B217:O, A:LYS103:HE2 - B217:O4	Metal-Acceptor: Attractive: A:LYS101:NZ - B217:O4 π-cation: B217:N2 - A:TYR188, B217:N2 - A:PHE227	$\pi - \pi$ stacked: π- π T shaped: Amide- π stacked: Alkyl-alkyl:	$\pi - \sigma$: A:LEU100:HD12 - B217, A:LEU100:HD23 - B217, A:PRO236:HA - B217 π-alkyl: B217 - A:LYS103, B217 - A:VAL179, B217 - A:LYS103, B217 - A:VAL106, B217 - A:PRO225	
B179	-10.39	H Bonds: A:LYS101:HN - B179:N3, B179:H - A:LYS101:O	π-cation: A:LYS103:NZ - B179 π-anion:	Alkyl-alkyl: B179:C6 - A:LYS103, B179:C6 - A:VAL106,	π-alkyl: A:LEU100 - B179, A:LYS101 - B179,	

		C-H Bonds: A:LYS101:HE1 - B179:N2	B:GLU138:OE2 - B179	B179:C6 - A:VAL179, B179:C8 - A:VAL106, B179:C8 - A:LEU234, B179:C10 - A:LYS103, B179:C10 - A:VAL106, B179:C17 - A:VAL179	A:VAL179 - B179, A:PHE227 - B179:C8, B179 - A:VAL106, B179 - A:LEU234	
B022	-10.38	H Bonds: B022:H1 - A:LYS101:O, B022:H2 - A:LYS101:O C-H Bonds: B022:HC2 - A:LYS101:O, B022:HC3 - A:PRO236:O	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	π- π T shaped: A:TRP229 - B022 Alkyl-alkyl: B022:C4 - A:LEU100 Pi-Lone Pair: A:HIS235:O - B022	π - σ: A:LEU100:HD23 - B022 π-alkyl: A:TYR188 - B022:C11, A:PHE227 - B022:C11, A:TRP229 - B022:C11, A:LEU234 - B022, B022 - A:VAL179, B022 - A:VAL106, B022 - A:PRO236	A:LEU234:O - B022:F
B395	-10.38	H Bonds: A:LYS103:HN - B395:O2, B395:H1 - A:HIS235:O, B395:H1 - A:TYR318:OH C-H Bonds: A:LYS102:HA - B395:O2	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	π - π stacked: A:TYR181 - B395 π- π T shaped: A:TRP229 - B395 Alkyl-alkyl: A:VAL179 - B395, B395:CI - A:VAL106, B395:C19 - A:LYS103, B395:C19 - A:VAL106, B395:C19 - A:VAL179	π-alkyl: A:TYR188 - B395:CI, A:PHE227 - B395:CI, B395 - A:LEU100, B395 - A:LYS103, B395 - A:VAL179, B395 - A:PRO95, B395 - A:LEU100, B395 - A:VAL106, B395 - A:LEU234	
B296	-10.36	H Bonds: A:LYS101:HN - B296:O3, B296:H1 - A:LYS101:O, B296:H2 - B:GLU138:OE1 C-H Bonds: A:LYS103:HE1 - B296:O3, A:LYS103:HE2 - B296:O3, A:PRO236:HA - B296:F	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	π - π stacked: A:TYR318 - B296, B296 - A:TYR188, A:TRP229 - B296 π- π T shaped: B296 - A:PHE227 Alkyl-alkyl: B296:C4 - A:VAL179, B296:C11 - A:LEU234	π-alkyl: A:TYR181 - B296:C4, A:TYR188 - B296:C11, A:PHE227 - B296:C11, A:TRP229 - B296:C11, A:TRP229 - B296:C11, B296 - A:LEU100, B296 - A:VAL179, B296 - A:LYS103, B296 - A:VAL106, B296 - A:LEU234	A:PRO236:N - B296:F
B234	-10.33	Salt Bridge: A:LYS101:HZ1 - B234:O1 H Bonds: A:LYS101:HN - B234:O3, A:LYS103:HZ1 - B234:O2, B234:H - B:GLU138:OE1 C-H Bonds: A:LYS103:HE1 - B234:O2,	Metal-Acceptor: Attractive: A:LYS103:NZ - B234:O1	Amide- π stacked: A:HIS235:C,O;PRO236:N - B234 Alkyl-alkyl: Sulfur-X: B234:S - B:GLU138:O	π - σ: A:LEU100:HD12 - B234 π-alkyl: A:TYR181 - B234, B234 - A:LEU100, B234 - A:LYS103, B234 - A:VAL179, B234 - A:VAL106,	A:PRO236:N - B234:F

		B234:HC - A:ILE180:O, B234:HC - B:GLU138:O			B234 - A:PRO225, B234 - A:LEU234, B234 - A:PRO236	
B024	-10.31	H Bonds: B024:H1 - A:LYS101:O, B024:H2 - A:LYS101:O, B024:H3 - B:GLU138:OE1	π-anion: B:GLU138:OE2 - B024	$\pi - \pi$ stacked: A:TYR181 - B024 π- π T shaped: A:TRP229 - B024, A:TRP229 - B024 Alkyl-alkyl: B024 - A:LEU234	$\pi - \sigma$: A:VAL106:HG21 - B024 π-alkyl: A:TYR188 - B024, A:PHE227 - B024, A:TRP229 - B024, B024 - A:LEU100, B024 - A:LEU234, B024 - A:LEU234, B024 - A:LEU100, B024 - A:VAL179, B024 - A:LEU100, B024 - A:VAL179	A:LYS101:HN - B024:H1, B:GLU138:O - B024:N7
B416	-10.29	H Bonds: A:LYS101:HN - B416:N3, A:LYS101:HZ1 - B416:O, B416:H - A:LYS101:O C-H Bonds: A:LEU100:HA - B416:O, A:HIS235:HA - B416:N, B416:HC10 - B:GLU138:OE1 π-donor H bond: B416:H2 - A:TRP229	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	$\pi - \pi$ stacked: A:TYR318 - B416, B416 - A:TYR181 π- π T shaped: A:TRP229 - B416, A:TRP229 - B416, B416 - A:TRP229 Alkyl-alkyl: B416:Br - A:LEU100, B416:Br - A:VAL179, B416:C12 - A:VAL179	π-alkyl: B416 - A:LYS103, B416 - A:VAL106, B416 - A:LEU234, B416 - A:LEU100, B416 - A:LYS103, B416 - A:VAL179, B416 - A:LEU234, B416 - A:LEU234	B:GLU138:CD - B416:O, B:GLU138:CD - B416:H3, B:GLU138:OE2 - B416:O, B:GLU138:OE2 - B416:H3
B229	-10.25	Salt Bridge: A:LYS103:HZ1 - B229:O2 H Bonds: A:LYS101:HN - B229:O, A:LYS101:HN - B229:O3, A:LYS101:HZ1 - B229:O3, B229:H - B:GLU138:O, B229:H1 - B:GLU138:O C-H Bonds: A:LEU100:HA - B229:O3, A:LYS101:HE1 - B229:O3, A:LYS103:HE1 - B229:O, A:LYS103:HE2 - B229:O2	Metal-Acceptor: Attractive: A:LYS101:NZ - B229:O2	$\pi - \pi$ stacked: π- π T shaped: Amide- π stacked: Alkyl-alkyl: B229:C11 - A:VAL179	π-alkyl: B229 - A:LEU100, B229 - A:LYS103, B229 - A:VAL179, B229 - A:LEU100, B229 - A:LEU234, B229 - A:LYS103, B229 - A:VAL106, B229 - A:PRO225, B229 - A:PRO236	A:LYS103:O - B229:F, A:LYS104:O - B229:F
B130	-10.24	H Bonds: A:GLY190:HN - B130:F1, B130:H2 - A:LYS101:O C-H Bonds: A:LYS103:HE2 - B130:O5,	Metal-Acceptor: Attractive: A:LYS101:NZ - B130:O5, A:LYS103:NZ - B130:O5,	$\pi - \pi$ stacked: A:TYR181 - B130, B130 - A:TYR318 π- π T shaped: A:TRP229 - B130	π-alkyl: A:LYS103 - B130, A:VAL106 - B130, A:TYR181 - B130:CI, A:PHE227 - B130:C14,	A:VAL179:O - B130:F1, A:TYR188:O - B130:F, A:TYR188:O - B130:F1

		A:GLY190:HA2 - B130:F1, A:PRO236:HA - B130:N2	B130:P - B:GLU138:OE1	Alkyl-alkyl: B130:CI - A:PRO95, B130:CI - A:LEU100, B130:C14 - A:VAL106, B130:C14 - A:PRO225, B130:C14 - A:PRO236	A:LEU234 - B130, A:PRO236 - B130, B130 - A:LEU100	
B345	-10.24	H Bonds: A:LYS103:HN - B345:F, A:LYS103:HZ1 - B345:O4, B345:H1 - A:LYS101:O C-H Bonds: A:LEU100:HA - B345:O3, A:LYS102:HA - B345:F, A:LYS103:HE2 - B345:O4	Metal-Acceptor: Attractive: A:LYS101:NZ - B345:O3, B345:P - B:GLU138:OE1	$\pi - \pi$ stacked: A:TYR181 - B345, A:TYR318 - B345 Alkyl-alkyl: B345:C4 - A:PRO95, B345:C4 - A:LEU100, B345:C16 - A:VAL179, B345:C17 - A:VAL179 Pi-Lone Pair: B345:O - A:TYR181	π-alkyl: A:TYR181 - B345:C4, A:TYR181 - B345:C17, B345 - A:LEU100, B345 - A:LEU100, B345 - A:LYS103, B345 - A:VAL106, B345 - A:LEU234	A:LYS101:O - B345:F, A:LYS102:C - B345:F, A:PRO236:O - B345:F
B228	-10.23	Salt Bridge: A:LYS103:HZ1 - B228:O2 H Bonds: A:LYS101:HN - B228:O3, B228:H - B:GLU138:O, B228:H1 - B:GLU138:O C-H Bonds: A:LEU100:HA - B228:O3, A:LYS101:HE1 - B228:O3, A:LYS103:HE1 - B228:O, A:LYS103:HE2 - B228:O2	Metal-Acceptor: Attractive: A:LYS101:NZ - B228:O2	$\pi - \pi$ stacked: π- π T shaped: Amide- π stacked: Alkyl-alkyl: B228:C11 - A:VAL179	π-alkyl: A:TYR181 - B228:C11, B228 - A:LEU100, B228 - A:LYS103, B228 - A:VAL179, B228 - A:LEU100, B228 - A:VAL106, B228 - A:LEU234, B228 - A:LYS103, B228 - A:VAL106, B228 - A:PRO225, B228 - A:PRO236	A:LYS103:O - B228:F, A:LYS104:O - B228:F
B239	-10.22	Salt Bridge: A:LYS103:HZ1 - B239:O4 H Bonds: A:LYS101:HN - B239:O, A:LYS101:HN - B239:O4, B239:H - B:GLU138:O C-H Bonds: A:LYS101:HE1 - B239:O4, A:LYS103:HE1 - B239:O4	Metal-Acceptor: Attractive: A:LYS101:NZ - B239:O4	$\pi - \pi$ stacked: A:TYR318 - B239 Alkyl-alkyl: B239:C19 - A:VAL179, B239:C20 - A:VAL179	$\pi - \sigma$: A:LEU100:HD23 - B239 π-alkyl: B239 - A:LEU100, B239 - A:VAL179, B239 - A:LYS103, B239 - A:VAL106, B239 - A:PRO236	A:LYS103:O - B239:F, A:PRO236:O - B239:F, A:LYS101:O - B239:O
B396	-10.22	H Bonds: A:LYS101:HN - B396:O1, B396:H - A:LYS101:O	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	$\pi - \pi$ stacked: B396 - A:TYR181 Alkyl-alkyl: B396:CI - A:VAL106, B396:CI - A:PRO225, B396:CI - A:PRO225, B396:CI - A:PRO236, B396:C8 - A:LEU100,	$\pi - \sigma$: A:TYR181:HB1 - B396 π-alkyl: A:VAL179 - B396, A:PHE227 - B396:CI, B396 - A:LYS103, B396 - A:VAL106, B396 - A:LEU234	

				B396:C8 - A:LEU234, B396:C15 - A:VAL179		
B114	-10.20	H Bonds: :UNK0:H1 - A:LYS103:O, :UNK0:H1 - A:PRO236:O C-H Bonds: A:LYS101:HE1 - :UNK0:O2, :UNK0:HC - A:LYS101:O, :UNK0:HC7 - A:LYS101:O, :UNK0:HC16 - A:HIS235:O	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	π - π stacked: A:TYR188 - :UNK0 π- π T shaped: A:PHE227 - :UNK0 Alkyl-alkyl: A:LEU100 - :UNK0, A:VAL179 - :UNK0, :UNK0:C11 - A:LEU100	π - σ: A:LEU100:HD12 - :UNK0 π-alkyl: :UNK0 - A:LYS103, :UNK0 - A:LEU234, :UNK0 - A:LEU234	A:LEU228:O - :UNK0:F
B028	-10.19	H Bonds: B028:H - A:LYS101:O, B028:H4 - A:LYS103:O, B028:H4 - A:PRO236:O C-H Bonds: B028:HC10 - A:HIS235:O, B028:HC11 - A:PRO236:O	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	Alkyl-alkyl: B028:Br - A:VAL106, B028:Br - A:LEU234	π-alkyl: A:PHE227 - B028:Br, B028 - A:LEU100, B028 - A:VAL179, B028 - A:LEU100, B028 - A:LYS103, B028 - A:VAL106, B028 - A:VAL106, B028 - A:LEU234, B028 - A:LEU100, B028 - A:LEU234	A:LYS101:HN - B028:H, A:LYS103:HN - B028:H4
B374	-10.19	H Bonds: A:LYS103:HN - B374:F, B374:H - A:LYS101:O C-H Bonds: A:LYS101:HE1 - B374:O, B374:HC3 - A:LYS101:O, B374:HC3 - A:PRO236:O, B374:HC9 - B:GLU138:OE1 π -donor H bond: B374:H2 - A:TRP229	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	π - π stacked: A:TYR181 - B374, B374 - A:TYR181 π- π T shaped: A:TRP229 - B374, A:TRP229 - B374, A:TRP229 - B374, B374 - A:TRP229 Alkyl-alkyl: B374:C4 - A:LEU100, B374:C4 - A:VAL179, B374:Cl - A:VAL106, B374:Cl - A:PRO225, B374:Cl - A:PRO236	π - σ: A:LEU100:HD23 - B374 π-alkyl: B374 - A:VAL179, B374 - A:VAL106, B374 - A:LEU234, B374 - A:PRO236, B374 - A:LEU234	A:LYS103:O - B374:F, A:PRO236:O - B374:F
B403	-10.19	H Bonds: A:LYS101:HN - B403:O1, B403:H - A:LYS101:O	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	π - π stacked: B403 - A:TYR188 π- π T shaped: A:TRP229 - B403, B403 - A:PHE227, B403 - A:TRP229 Alkyl-alkyl: B403:Cl - A:VAL106, B403:Cl - A:LEU234,	π-alkyl: A:TYR188 - B403:C15, A:PHE227 - B403:Cl, A:PHE227 - B403:C15, A:TRP229 - B403:C15, A:LEU234 - B403, B403 - A:LEU100, B403 - A:LYS103, B403 - A:VAL106,	

				B403:C8 - A:LYS103, B403:C8 - A:VAL106, B403:C8 - A:VAL179, B403:C11 - A:LEU100, B403:C11 - A:LEU234	B403 - A:LEU234	
B101	-10.17	H Bonds: B101:H1 - B:GLU138:OE1 C-H Bonds: B101:HC2 - A:LYS101:O, B101:HC3 - A:LYS101:O	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	π - π stacked: A:TYR188 - B101 π- π T shaped: A:PHE227 - B101, A:TRP229 - B101 Alkyl-alkyl: A:LEU100 - B101, A:VAL179 - B101, A:LEU234 - B101, B101:C11 - A:VAL106	π - σ: π-alkyl: A:TYR318 - B101, B101 - A:LEU100, B101 - A:LYS103, B101 - A:VAL179, B101 - A:LEU234	
B105	-10.16	Salt Bridge: B105:H2 - B:GLU138:OE1 H Bonds: A:LYS101:HN - B105:O3, B105:H1 - A:LYS101:O C-H Bonds: A:PRO225:HA - B105:F, A:PRO226:HA - B105:F, A:HIS235:HA - B105:F, B105:HC10 - A:PRO236:O	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	Amide- π stacked: A:HIS235:C,O;PRO236:N - B105 Alkyl-alkyl: A:LEU234 - B105, B105:C11 - A:VAL106, B105 - A:LEU100, B105 - A:LYS101	π-alkyl: A:TYR181 - B105, A:TYR188 - B105, A:TYR188 - B105:C11, A:PHE227 - B105, A:PHE227 - B105:C11, A:TRP229 - B105, B105 - A:LEU100, B105 - A:VAL106, B105 - A:PRO225, B105 - A:PRO236	A:LEU234:O - B105:F
B407	-10.15	Salt Bridge: A:LYS101:NZ - B407:O4 H Bonds: A:LYS101:HN - B407:O4, A:LYS101:HN - B407:O6, B407:H2 - A:LYS101:O C-H Bonds: A:LEU100:HA - B407:O4, A:LYS101:HE1 - B407:O4, A:LYS103:HE1 - B407:O6, A:LYS103:HE2 - B407:O5, A:LYS103:HE2 - B407:O6	Metal-Acceptor: Attractive: B407:P - B:GLU138:OE1 π-cation: π-anion:	π - π stacked: A:TYR181 - B407 Amide- π stacked: A:ILE180:C,O;TYR181:N - B407 Alkyl-alkyl: B407:CI - A:VAL179, B407:C10 - A:VAL106, B407:C10 - A:VAL179, B407:C14 - A:VAL106, B407:C14 - A:PRO225, B407:C14 - A:PRO236	π-alkyl: A:VAL106 - B407, A:PHE227 - B407:C14, A:LEU234 - B407, B407 - A:LEU100, B407 - A:VAL179	
B315	-10.14	H Bonds: A:LYS101:HN - B315:O2, B315:H - A:LYS101:O, B315:H1 - A:LYS101:O C-H Bonds: A:LYS101:HE1 - B315:O, A:LYS103:HE2 - B315:O2,	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	Alkyl-alkyl: A:PRO95 - B315, A:LEU100 - B315, B315:C4 - A:LEU100 Pi-Lone Pair: A:HIS235:O - B315	π - σ: A:LEU100:HD23 - B315, B315:HC2 - A:TYR318 π-alkyl: A:TYR181 - B315, A:TRP229 - B315, B315 - A:VAL179,	A:LEU234:O - B315:F

		B315:HC3 - A:LYS101:O			B315 - A:VAL106, B315 - A:LEU234, B315 - A:PRO236	
B212	-10.12	H Bonds: B212:H - A:PRO236:O C-H Bonds: B212:HC15 - A:HIS235:O	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	π - π stacked: A:TYR188 - B212 Alkyl-alkyl: A:VAL106 - B212, A:LEU234 - B212, B212:Cl - A:VAL179	π-alkyl: A:PHE227 - B212, B212 - A:LEU100, B212 - A:LEU234, B212 - A:VAL179	B:GLU138:CD - B212:F
B401	-10.12	H Bonds: A:LYS101:HN - B401:O1, B401:H1 - A:LYS101:O C-H Bonds: A:GLY190:HA2 - B401:O2, A:HIS235:HA - B401:F1, A:PRO236:HD2 - B401:F1	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	π - π stacked: π- π T shaped: A:TRP229 - B401 Alkyl-alkyl: B401:Cl - A:LEU100, B401:Cl - A:LEU234, B401:C17 - A:LEU100, B401:C17 - A:LYS103, B401:C19 - A:VAL179	π-alkyl: A:TRP229 - B401:Cl, A:TRP229 - B401:Cl, A:TYR318 - B401:C17, B401 - A:LEU100, B401 - A:VAL106, B401 - A:PRO225, B401 - A:LEU234, B401 - A:PRO236	A:LEU234:O - B401:F1, A:HIS235:C - B401:F1
B254	-10.11	H Bonds: A:LYS101:HN - B254:O, A:LYS101:HZ1 - B254:O6, A:LYS103:HZ1 - B254:O7, A:ILE180:HN - B254:O4, B254:H - A:ILE180:O C-H Bonds: A:LYS101:HE2 - B254:O6, A:LYS103:HE1 - B254:O, A:LYS103:HE2 - B254:O7, B254:HC8 - B:GLU138:O	Metal-Acceptor: Attractive: B254:P - B:GLU138:OE1	π - π stacked: A:TYR318 - B254 Alkyl-alkyl: B254:Cl - A:VAL106, B254:Cl - A:PRO225, B254:Cl - A:PRO236	π-alkyl: A:PHE227 - B254:Cl, B254 - A:LEU100, B254 - A:VAL179, B254 - A:LEU100, B254 - A:VAL179, B254 - A:LYS103, B254 - A:VAL106, B254 - A:LEU234	B:GLU138:OE1 - B254:O3
B223	-10.09	Salt Bridge: A:LYS103:HZ1 - B223:O4 H Bonds: A:LYS101:HN - B223:O, A:LYS101:HZ1 - B223:O3, B223:H - A:TYR188:O C-H Bonds: A:LYS103:HE1 - B223:O, A:LYS103:HE2 - B223:O4	Metal-Acceptor: Attractive: A:LYS101:NZ - B223:O4	π - π stacked: A:TYR318 - B223 Alkyl-alkyl: B223:C19 - A:LEU100	π-alkyl: A:TYR181 - B223:C19, A:TYR181 - B223:C20, B223 - A:LEU100, B223 - A:LEU100, B223 - A:LYS103, B223 - A:VAL179, B223 - A:LYS103, B223 - A:VAL106, B223 - A:LEU234, B223 - A:PRO236	A:PRO236:N - B223:F, B:GLU138:OE1 - B223:O3
B250	-10.0900	Salt Bridge: A:LYS103:HZ1 - B250:O4 H Bonds: A:LYS101:HN - B250:O2, A:LYS103:HN - B250:O7	Metal-Acceptor: Attractive: A:LYS101:NZ - B250:O4, B250:P - B:GLU138:OE1	π - π stacked: A:TYR188 - B250 π- π T shaped: A:PHE227 - B250, A:TRP229 - B250,	π - σ: π-alkyl: B250 - A:LEU100, B250 - A:LEU234	

		C-H Bonds: A:LYS102:HA - B250:O7, A:LYS103:HE2 - B250:O4, A:PRO236:HA - B250:O6, B250:HC - A:LYS101:O, B250:HC10 - A:LYS101:O	π-cation: π-anion:	A:TRP229 - B250		
B238	-10.08	Salt Bridge: A:LYS101:HZ1 - B238:O4 H Bonds: A:LYS101:HN - B238:O, A:LYS103:HN - B238:F, A:LYS103:HZ1 - B238:O3, B238:H - B:GLU138:O, B238:H1 - A:ILE180:O C-H Bonds: A:LEU100:HA - B238:O, A:LYS103:HE2 - B238:O3, A:PRO236:HA - B238:F, B238:HC9 - B:GLU138:O, B238:HC11 - A:ILE180:O	Attractive: A:LYS103:NZ - B238:O4, B238:N1 - B:GLU138:OE1 π-anion: B:GLU138:OE2 - B238	π - π stacked: A:TYR318 - B238	π-alkyl: B238 - A:LEU100, B238 - A:LEU100, B238 - A:VAL179, B238 - A:LYS103, B238 - A:VAL106, B238 - A:LEU234	A:LYS103:O - B238:F, A:HIS235:O - B238:F, A:PRO236:O - B238:F, B:GLU138:OE1 - B238:O4
B311	-10.08	H Bonds: A:LYS103:HN - B311:F, B311:H1 - A:LYS101:O	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	Amide- π stacked: A:HIS235:C,O;PRO236:N - B311 Alkyl-alkyl: A:LEU100 - B311, B311:C4 - A:LEU100, B311:C1 - A:VAL106, B311:C1 - A:PRO225, B311:C1 - A:PRO236	π - σ: A:LEU100:HD23 - B311, B311:HC7 - A:TRP229 π-alkyl: A:TYR181 - B311:C4, A:TYR181 - B311, A:TRP229 - B311, A:TRP229 - B311, B311 - A:PRO225, B311 - A:LEU234, B311 - A:PRO236	A:LYS103:O - B311:F, A:PRO236:O - B311:F, A:LYS101:O - B311:O1
B251	-10.07	H Bonds: A:LYS101:HN - B251:O, A:LYS101:HN - B251:O5, A:GLY190:HN - B251:O3, B251:H - A:TYR188:O, B251:O5 - B:GLU138:OE1 C-H Bonds: A:LEU100:HA - B251:O5, A:LYS101:HE1 - B251:O5	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	Amide- π stacked: A:HIS235:C,O;PRO236:N - B251 Alkyl-alkyl: B251:C13 - A:PRO95, B251:C13 - A:PRO95	π - σ: A:LEU100:HD12 - B251, A:LEU100:HD23 - B251 π-alkyl: A:TYR181 - B251:C12, A:TYR181 - B251:C13, B251 - A:VAL179, B251 - A:LEU234, B251 - A:VAL106, B251 - A:PRO225, B251 - A:PRO236	A:LYS101:O - B251:O
B094	-10.06	H Bonds: A:LYS101:HN - B094:O4, A:LYS101:HZ1 - B094:O4,	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation:	Alkyl-alkyl: B094:C11 - A:LEU234 Pi-Lone Pair:	π - σ: A:LEU100:HD23 - B094 π-alkyl:	A:LEU234:O - B094:F

		B094:H - A:LYS101:O, B094:H1 - A:LYS101:O C-H Bonds: A:LYS101:HE1 - B094:O4, A:LYS103:HE2 - B094:O3, B094:HC9 - A:PRO236:O, B094:HC10 - A:PRO236:O, B094:HC19 - B:GLU138:OE1	π-anion:	A:HIS235:O - B094	A:TYR181 - B094, A:TYR188 - B094, A:TRP229 - B094:C11, A:TRP229 - B094:C11, B094 - A:VAL179, B094 - A:VAL106, B094 - A:LEU234, B094 - A:PRO236	
B006	-10.03	H Bonds: B006:H1 - A:LYS101:O, B006:H3 - A:LYS101:O C-H Bonds: B006:HC8 - A:PRO236:O π -donor H bond: B006:HN - A:TRP229	π-cation: B006:N1 - A:TYR188, B006:N1 - A:TRP229, B006:N1 - A:TRP229	Alkyl-alkyl: B006:C9 - A:LEU100 Pi-Lone Pair: A:HIS235:O - B006	$\pi - \sigma$: A:LEU100:HD23 - B006 π-alkyl: B006 - A:VAL106, B006 - A:LEU234, B006 - A:PRO236	A:LEU234:O - B006:F, A:LYS101:HN - B006:H2
B012	-10.03	H Bonds: B012:H2 - A:LYS101:O, B012:H3 - A:LYS101:O C-H Bonds: B012:HC4 - A:LYS101:O π -donor H bond: B012:H - A:TRP229	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	$\pi - \pi$ stacked: A:TYR181 - B012, B012 - A:TYR181 π- π T shaped: A:TRP229 - B012, A:TRP229 - B012, A:TRP229 - B012, B012 - A:TRP229 Alkyl-alkyl: B012:C4 - A:VAL179	$\pi - \sigma$: A:LEU100:HD23 - B012 π-alkyl: B012 - A:VAL179, B012 - A:LEU234, B012 - A:LYS103, B012 - A:VAL106, B012 - A:PRO236	
B126	-10.03	H Bonds: A:LYS101:HN - B126:O1, B126:H - A:LYS101:O C-H Bonds: A:GLY190:HA2 - B126:F	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	$\pi - \pi$ stacked: B126 - A:TYR188, B126 - A:PHE227 Alkyl-alkyl: B126:Cl - A:VAL106, B126:Cl - A:PRO225, B126:C8 - A:LYS103, B126:C8 - A:VAL106, B126:C8 - A:VAL179, B126:C11 - A:VAL179, B126:C15 - A:LEU234	π-alkyl: A:VAL106 - B126, A:TYR181 - B126:C11, A:TYR181 - B126:C15, A:TYR188 - B126:C15, A:PHE227 - B126:Cl, A:TRP229 - B126:C15, A:TRP229 - B126:C15, A:LEU234 - B126, B126 - A:LEU100, B126 - A:LYS103, B126 - A:VAL106	
B067	-10.02	H Bonds: B067:H - A:LEU234:O C-H Bonds: A:PRO236:HD2 - B067:O3, B067:HC2 - A:HIS235:O	Metal-Acceptor: Attractive: π-cation: π-anion:	$\pi - \pi$ stacked: A:TYR181 - B067 Alkyl-alkyl: B067:C8 - A:LYS103, B067:Cl - A:VAL179	π-alkyl: A:TYR318 - B067:C8, B067 - A:VAL106, B067 - A:LEU234, B067 - A:LEU100, B067 - A:VAL179	A:VAL179:C - B067:F, A:ILE180:C - B067:F, A:LYS101:O - B067:O
B248	-10.01	H Bonds: A:LYS101:HN - B248:O1,	Metal-Acceptor:	Alkyl-alkyl: B248:Cl - A:VAL106,	π-alkyl: B248 - A:LYS103,	

	A:LYS103:HZ1 - B248:O3 C-H Bonds: A:LEU100:HA - B248:O1, A:LYS101:HE1 - B248:O1, A:LYS101:HE2 - B248:O3, B248:HC8 - A:ILE180:O, B248:HC9 - B:GLU138:O	Attractive: A:LYS101:NZ - B248:O2, A:LYS103:NZ - B248:O2	B248:CI - A:PRO225, B248:CI - A:LEU234, B248:CI - A:PRO236, A:PHE227 - B248:CI	B248 - A:VAL106, B248 - A:LEU100, B248 - A:VAL179	
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------	--

EK-2 Yerleştirme Skorları -15.00 kcal/mol ve Daha Düşük Olan Ligandların (66 tane)
IN Enzimi ile Etkileşimleri

EK-2 Yerleştirme Skorları -15.00 kcal/mol ve Daha Düşük Olan Ligandların (66 tane) IN Enzimi ile Etkileşimleri						
Mol.	Skor	Hidrojen Bağı	Elektrostatik	Hidrofobik		Halojen ve İstenmeyen Etkileşimler
				π -Hidrofobik/alkil	Karışık π -alkil	
cry		H Bonds: A:TYR212:HN - A:RLT398:OAT C-H Bonds: A:TYR212:HA - A:RLT398:OAF	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:RLT398:OAG, A:MG396:MG - A:RLT398:OAH, A:MG397:MG - A:RLT398:OAE	π - π stacked: D:DC16 - A:RLT398, D:DA17 - A:RLT398, D:DA17 - A:RLT398, A:RLT398 - A:TYR212 π- π T shaped: Amide- π stacked: A:PRO214:C,O;GLN215:N - A:RLT398 Alkyl-alkyl: A:RLT398:CAA - A:PRO211	π - σ: π-alkyl: A:TYR212 - A:RLT398:CAA, D:DA17 - A:RLT398:CAB, A:RLT398 - A:PRO214, A:RLT398 - A:PRO214	A:MG397:MG - A:RLT398:H13 C:DG4:C6 - A:RLT398:FAI, D:DC16:N3 - A:RLT398:FAI, A:GLU221:OE2 - A:RLT398:OAH
B249	-19.83	H Bonds: A:GLN215:HE22 - :B249:F, D:DA17:H7 - :B249:O4, :B249:H - A:ASP185:OD2, :B249:O5 - A:ASP128:OD1, :B249:O5 - A:ASP128:OD2, :B249:O5 - A:ASP185:OD1 C-H Bonds: A:HIS213:CD2 - :B249:F	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - :B249:O5, A:MG397:MG - :B249:O4 Attractive: A:MG396:MG - :B249:O2, A:MG397:MG - :B249:O2	π - π stacked: D:DA17 - :B249, D:DA17 - :B249, D:DA17 - :B249, D:DA17 - :B249	π - σ: π-alkyl: A:TYR212 - :B249:C11, D:DA17 - :B249:C11, D:DA17 - :B249:C12, :B249 - A:PRO214, :B249 - A:PRO214, :B249 - A:PRO214	A:MG397:MG - :B249:C14, A:TYR212:O - :B249:F, A:GLN215:OE1 - :B249:F, A:ASP185:OD1 - :B249:O2
B251	-19.61	H Bonds: D:DA17:H62 - :B251:O3, :B251:O5 - A:ASP128:OD2, :B251:O5 - A:ASP185:OD1, :B251:O5 - A:GLU221:OE2 C-H Bonds: A:GLY187:CA - :B251:O2, :B251:H2 - A:ASP185:OD1 π -donor H bond:	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - :B251:O1, A:MG396:MG - :B251:O5, A:MG397:MG - :B251:O4 Attractive: π-cation: π-anion:	π - π stacked: D:DA17 - :B251, D:DA17 - :B251, D:DA17 - :B251, D:DA17 - :B251 π- π T shaped: A:TYR212 - :B251 Amide- π stacked: Alkyl-alkyl:	π - σ: π-alkyl:	A:MG396:MG - :B251:H2, A:MG397:MG - :B251:C14, A:MG396:MG - :B251:O2, A:ALA328:O - :B251:F
B254	-19.59	H Bonds: D:DA17:H7 - :B254:O7, D:DA17:H62 - :B254:O5, :B254:H18 - A:ASP185:OD1, :B254:H18 - A:GLU221:OE2 C-H Bonds: A:GLY187:HA1 - :B254:O4, A:GLY187:HA2 - :B254:O4 π -donor H bond:	Metal-Acceptor: Attractive: A:MG396:MG - :B254:O4, A:MG396:MG - :B254:O3, A:MG396:MG - :B254:O6, A:MG397:MG - :B254:O7 π-cation: π-anion:	π - π stacked: D:DA17 - :B254, D:DA17 - :B254, D:DA17 - :B254, D:DA17 - :B254 π- π T shaped: A:TYR212 - :B254 Amide- π stacked: Alkyl-alkyl:	π - σ: π-alkyl: A:TYR212 - :B254:CL	A:MG396:MG - :B254:H18, A:MG397:MG - :B254:C18
B242	-19.25	H Bonds: A:B242:H - A:THR210:O, A:B242:O2 - A:ASP128:OD2, A:B242:O2 - A:GLU221:OE2 C-H Bonds:	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B242:O1, A:MG397:MG - A:B242:O, A:MG397:MG - A:B242:O2,	π - π stacked: D:DC16 - A:B242, D:DA17 - A:B242, D:DA17 - A:B242, D:DA17 - A:B242	π - σ: π-alkyl: A:B242 - A:PRO214, A:B242 - A:PRO214, A:B242 - A:PRO214,	A:MG396:MG - A:B242:C15, A:GLN215:HA - A:B242:F, C:DG4:C6 - A:B242:F, C:DG4:N3 - A:B242:F

		π -donor H bond:	π-anion: A:ASP185:OD1 - A:B242		A:B242 - A:PRO214, A:B242 - A:PRO214	
B214	-19.23	H Bonds: D:DA17:H7 - A:B214:O4, A:B214:O3 - A:ASP128:OD1, A:B214:O3 - A:ASP185:OD1, A:B214:O4 - A:ASP128:OD2, A:B214:O4 - A:TYR129:O	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B214:O3, A:MG397:MG - A:B214:O, A:MG397:MG - A:B214:O4	$\pi - \pi$ stacked: D:DC16 - A:B214, D:DA17 - A:B214, D:DA17 - A:B214, D:DA17 - A:B214, D:DA17 - A:B214 Alkyl-alkyl: A:PRO214 - A:B214, A:B214:CL - A:PRO214	π-alkyl: A:TYR212 - A:B214, C:DG4 - A:B214:CL, D:DC16 - A:B214:CL, A:B214 - A:PRO214, A:B214 - A:PRO214, A:B214 - A:PRO214	A:MG396:MG - A:B214:C23, A:MG397:MG - A:B214:C23, D:DC16:N1 - A:B214:F, A:HIS213:HN - A:B214:H
B252	-19.21	H Bonds: D:DA17:H62 - A:B252:O5, A:B252:O3 - A:ASP128:OD1, A:B252:O3 - A:ASP185:OD1, A:B252:O6 - A:ASP128:OD1, A:B252:O6 - A:ASP128:OD2, A:B252:O6 - A:ASP185:OD1, A:B252:O7 - A:GLU221:OE2 C-H Bonds: A:GLY187:HA1 - A:B252:O4, A:GLY187:HA2 - A:B252:O4	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B252:O3, A:MG396:MG - A:B252:O6, A:MG397:MG - A:B252:O7	$\pi - \pi$ stacked: D:DA17 - A:B252, D:DA17 - A:B252, D:DA17 - A:B252, D:DA17 - A:B252 $\pi - \pi$ T shaped: A:TYR212 - A:B252	$\pi - \sigma$: π-alkyl: A:B252 - A:PRO214	A:MG397:MG - A:B252:C18, A:TYR212:O - A:B252:F, A:ASN368:OD1 - A:B252:F
B205	-19.08	H Bonds: A:B205:O3 - A:ASP128:OD2, A:B205:O3 - A:GLU221:OE2, A:B205:O4 - A:ASP185:OD1	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B205:O4, A:MG397:MG - A:B205:O, A:MG397:MG - A:B205:O3	$\pi - \pi$ stacked: C:DG4 - A:B205, D:DC16 - A:B205, D:DA17 - A:B205, D:DA17 - A:B205, D:DA17 - A:B205 Alkyl-alkyl: A:B205:CL - A:PRO214, A:B205:C19 - A:PRO214	π-alkyl: A:TYR212 - A:B205:C19, A:TYR212 - A:B205:C20, C:DG4 - A:B205:CL, C:DG4 - A:B205:CL, D:DC16 - A:B205:CL, A:B205 - A:PRO214, A:B205 - A:PRO214, A:B205 - A:PRO214	A:MG396:MG - A:B205:C22, C:DG4:N2 - A:B205:CL, D:DC16:N1 - A:B205:F, D:DA17:H3 - A:B205:H
B246	-19.08	H Bonds: A:B246:O4 - A:ASP128:OD1, A:B246:O4 - A:ASP185:OD1, A:B246:O6 - A:ASP128:OD1, A:B246:O6 - A:ASP128:OD2, A:B246:O6 - A:ASP185:OD1, A:B246:O7 - A:GLU221:OE2, C-H Bonds: A:GLY187:HA2 - A:B246:O3, A:GLY187:HA1 - A:B246:O3, A:B246:H4 - A:ASP185:OD1	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B246:O4, A:MG396:MG - A:B246:O6, A:MG397:MG - A:B246:O7	$\pi - \pi$ stacked: D:DA17 - A:B246, D:DA17 - A:B246, D:DA17 - A:B246, D:DA17 - A:B246 $\pi - \pi$ T shaped: A:TYR212 - A:B246 Alkyl-alkyl: A:B246:CL - A:PRO214	π-alkyl: A:B246 - A:PRO214	A:MG397:MG - A:B246:C18
B241	-19.07	H Bonds: A:TYR212:HN - A:B241:N4, A:B241:H - A:THR210:O, A:B241:O1 - A:ASP128:OD2, A:B241:O1 - A:GLU221:OE2, A:B241:O2 - A:ASP185:OD1	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B241:O2, A:MG397:MG - A:B241:O, A:MG397:MG - A:B241:O1 π-anion: A:ASP185:OD1 - A:B241	$\pi - \pi$ stacked: D:DC16 - A:B241, D:DA17 - A:B241, D:DA17 - A:B241, D:DA17 - A:B241	$\pi - \sigma$: π-alkyl: A:B241 - A:PRO214, A:B241 - A:PRO214, A:B241 - A:PRO214,	A:MG396:MG - A:B241:C15, A:GLN215:CD - A:B241:F, C:DG4:C6 - A:B241:F, A:TYR212:HN - A:B241:H2

		C-H Bonds: A:GLN215:HA - A:B241:F			A:B241 - A:PRO214, A:B241 - A:PRO214	
B208	-19.00	H Bonds: A:B208:O3 - A:ASP185:OD1, A:B208:O4 - A:ASP128:OD2, A:B208:O4 - A:GLU221:OE2	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B208:O3, A:MG397:MG - A:B208:O, A:MG397:MG - A:B208:O4	$\pi - \pi$ stacked: C:DG4 - A:B208, D:DC16 - A:B208, D:DA17 - A:B208, D:DA17 - A:B208, D:DA17 - A:B208 Alkyl-alkyl: A:B208:CL - A:PRO214	π-alkyl: C:DG4 - A:B208:CL, D:DC16 - A:B208:CL, A:B208 - A:PRO214, A:B208 - A:PRO214, A:B208 - A:PRO214	A:MG396:MG - A:B208:C19, D:DC16:N1 - A:B208:F,
B250	-19.00	H Bonds: A:B250:O3 - A:ASP128:OD1, A:B250:O3 - A:ASP185:OD1, A:B250:O4 - A:ASP185:OD2, A:B250:O6 - A:ASP128:OD1, A:B250:O6 - A:ASP185:OD1, A:B250:O7 - A:GLU221:OE2 C-H Bonds: A:GLY187:HA1 - A:B250:O4, A:B250:H2 - A:ASP185:OD1	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B250:O3, A:MG396:MG - A:B250:O6, A:MG397:MG - A:B250:O7	$\pi - \pi$ stacked: D:DA17 - A:B250, D:DA17 - A:B250, D:DA17 - A:B250, D:DA17 - A:B250 $\pi - \pi$ T shaped: A:TYR212 - A:B250	π-alkyl: A:B250 - A:PRO214	A:MG397:MG - A:B250:C18
B253	-18.77	H Bonds: D:DA17:H62 - :B253:O1, :B253:H23 - A:ASP185:OD1 C-H Bonds: A:GLY187:CA - :B253:O3	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - :B253:O1, A:MG397:MG - :B253:O5 Attractive: A:MG397:MG - :B253:O1	$\pi - \pi$ stacked: D:DA17 - :B253, D:DA17 - :B253, D:DA17 - :B253, D:DA17 - :B253 $\pi - \pi$ T shaped: A:TYR212 - :B253 Amide- π stacked: Alkyl-alkyl: :B253:CL - A:PRO214	$\pi - \sigma$: π-alkyl:	A:MG396:MG - :B253:P, A:MG396:MG - :B253:H23, A:MG397:MG - :B253:C12, A:TYR212:O - :B253:CL, A:ASP128:OD1 - :B253:O1
B212	-18.75	H Bonds: A:B212:O3 - A:ASP185:OD1, A:B212:O4 - A:ASP128:OD2, A:B212:O4 - A:GLU221:OE2	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B212:O3, A:MG397:MG - A:B212:O, A:MG397:MG - A:B212:O4	$\pi - \pi$ stacked: C:DG4 - A:B212, D:DC16 - A:B212, D:DA17 - A:B212, D:DA17 - A:B212, D:DA17 - A:B212 Alkyl-alkyl: A:B212:CL - A:PRO214	π-alkyl: C:DG4 - A:B212:CL, D:DC16 - A:B212:CL, D:DA17 - A:B212, D:DA17 - A:B212, D:DA17 - A:B212, A:B212 - A:PRO214, A:B212 - A:PRO214, A:B212 - A:PRO214	A:MG396:MG - A:B212:C23, C:DG4:N2 - A:B212:CL, D:DC16:N1 - A:B212:F
B211	-18.61	Salt Bridge: H Bonds: A:B211:O3 - A:ASP185:OD1, A:B211:O4 - A:ASP128:OD2, A:B211:O4 - A:GLU221:OE2	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B211:O3, A:MG397:MG - A:B211:O, A:MG397:MG - A:B211:O4	$\pi - \pi$ stacked: C:DG4 - A:B211, D:DC16 - A:B211, D:DA17 - A:B211, D:DA17 - A:B211, D:DA17 - A:B211, D:DA17 - A:B211 Alkyl-alkyl:	$\pi - \sigma$: π-alkyl: C:DG4 - A:B211:CL, C:DG4 - A:B211:CL, D:DC16 - A:B211:CL, A:B211 - A:PRO214, A:B211 - A:PRO214,	A:MG396:MG - A:B211:C18, C:DG4:N2 - A:B211:CL, D:DC16:N1 - A:B211:F

				A:B211:CL - A:PRO214	A:B211 - A:PRO214	
B233	-18.53	H Bonds: A:B233:O4 - A:ASP128:OD2, A:B233:O4 - A:GLU221:OE2, A:PRO211:HA - A:B233:N2, A:TYR212:HA - A:B233:N3 C-H Bonds: A:GLN215:HA - A:B233:F	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B233:O3, A:MG397:MG - A:B233:O, A:MG397:MG - A:B233:O4	$\pi - \pi$ stacked: D:DC16 - A:B233, D:DA17 - A:B233, D:DA17 - A:B233, D:DA17 - A:B233, A:B233 - A:TYR212 Amide- π stacked: A:PRO214:C,O;GLN215:N - A:B233 Alkyl-alkyl: A:B233:C15 - A:PRO211	$\pi - \sigma$: π-alkyl: A:TYR212 - A:B233:C15, A:B233 - A:PRO214, A:B233 - A:PRO214, A:B233 - A:PRO214	A:MG396:MG - A:B233:C16, C:DG4:C6 - A:B233:F, D:DC16:N3 - A:B233:F
B223	-18.35	H Bonds: A:B223:O3 - A:ASP185:OD1, A:B223:O4 - A:ASP128:OD2, A:B223:O4 - A:GLU221:OE2 C-H Bonds: A:GLN215:HA - A:B223:F	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B223:O3, A:MG397:MG - A:B223:O, A:MG397:MG - A:B223:O4	$\pi - \pi$ stacked: A:B223:F - C:DG4 C:DG4 - A:B223, D:DC16 - A:B223, D:DA17 - A:B223, D:DA17 - A:B223, D:DA17 - A:B223 Alkyl-alkyl: A:B223:C20 - A:PRO214	$\pi - \sigma$: A:PRO214:HB1 - A:B223 π-alkyl: A:TYR212 - A:B223:C19, A:TYR212 - A:B223:C20, A:B223 - A:PRO214, A:B223 - A:PRO214	A:MG396:MG - A:B223:C22, A:PRO214:C - A:B223:F, C:DG4:C6 - A:B223:F, C:DG4:N3 - A:B223:F, D:DA17:H3 - A:B223:H
B225	-18.3	H Bonds: A:B225:O3 - A:ASP185:OD1, A:B225:O4 - A:ASP128:OD2, A:B225:O4 - A:GLU221:OE2 C-H Bonds: A:GLN215:HA - A:B225:F π-donor H bond:	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B225:O3, A:MG397:MG - A:B225:O, A:MG397:MG - A:B225:O4 Attractive: π-cation: π-anion:	$\pi - \pi$ stacked: C:DG4 - A:B225, D:DC16 - A:B225, D:DA17 - A:B225, D:DA17 - A:B225 $\pi - \pi$ T shaped: Amide- π stacked: Alkyl-alkyl:	$\pi - \sigma$: A:PRO214:HB1 - A:B225 π-alkyl: D:DA17 - A:B225, D:DA17 - A:B225, A:B225 - A:PRO214, A:B225 - A:PRO214	A:MG396:MG - A:B225:C23, A:PRO214:C - A:B225:F, C:DG4:C6 - A:B225:F, C:DG4:N3 - A:B225:F
B245	-18.23	H Bonds: A:B245:O3 - A:ASP185:OD1, A:B245:O4 - A:ASP128:OD2, A:B245:O4 - A:GLU221:OE2 C-H Bonds: A:GLN215:HA - A:B245:F π-donor H bond:	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B245:O3, A:MG397:MG - A:B245:O, A:MG397:MG - A:B245:O4 Attractive: π-cation: π-anion:	$\pi - \pi$ stacked: C:DG4 - A:B245, D:DC16 - A:B245, D:DA17 - A:B245, D:DA17 - A:B245, D:DA17 - A:B245 $\pi - \pi$ T shaped: Amide- π stacked: Alkyl-alkyl:	$\pi - \sigma$: A:PRO214:HB1 - A:B245 π-alkyl: A:B245 - A:PRO214, A:B245 - A:PRO214	A:MG396:MG - A:B245:C18, A:PRO214:C - A:B245:F, C:DG4:C6 - A:B245:F, C:DG4:N3 - A:B245:F
B206	-18.2	H Bonds: A:B206:O3 - A:ASP185:OD1, A:B206:O4 - A:ASP128:OD2, A:B206:O4 - A:GLU221:OE2	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B206:O3, A:MG397:MG - A:B206:O, A:MG397:MG - A:B206:O4	$\pi - \pi$ stacked: C:DG4 - A:B206, D:DC16 - A:B206, D:DA17 - A:B206, D:DA17 - A:B206,	π-alkyl: C:DG4 - A:B206:CL, D:DC16 - A:B206:CL, A:B206 - A:PRO214, A:B206 - A:PRO214,	A:MG396:MG - A:B206:C19, C:DG4:N2 - A:B206:CL, D:DC16:N1 - A:B206:F

			Attractive:	D:DA17 - A:B206 Alkyl-alkyl: A:B206:CL - A:PRO214	A:B206 - A:PRO214	
B203	-18.14	H Bonds: A:B203:O3 - A:ASP128:OD2, A:B203:O3 - A:GLU221:OE2, A:B203:O4 - A:ASP185:OD1	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B203:O4, A:MG397:MG - A:B203:O, A:MG397:MG - A:B203:O3	$\pi - \pi$ stacked: C:DG4 - A:B203, D:DC16 - A:B203, D:DA17 - A:B203, D:DA17 - A:B203, D:DA17 - A:B203 Alkyl-alkyl: A:B203:CL - A:PRO214	π-alkyl: A:TYR212 - A:B203, C:DG4 - A:B203:CL, D:DC16 - A:B203:CL, D:DA17 - A:B203, A:B203 - A:PRO214, A:B203 - A:PRO214, A:B203 - A:PRO214	A:MG396:MG - A:B203:C20, D:DC16:N1 - A:B203:F
B227	-18.09	H Bonds: A:B227:O2 - A:ASP185:OD1, A:B227:O3 - A:ASP128:OD2, A:B227:O3 - A:GLU221:OE2 C-H Bonds: A:GLN215:HA - A:B227:F	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B227:O2, A:MG397:MG - A:B227:O, A:MG397:MG - A:B227:O3	$\pi - \pi$ stacked: C:DG4 - A:B227, D:DC16 - A:B227, D:DA17 - A:B227, D:DA17 - A:B227, D:DA17 - A:B227, D:DA17 - A:B227	$\pi - \sigma$: A:PRO214:HB1 - A:B227 π-alkyl: A:TYR212 - A:B227, A:B227 - A:PRO214, A:B227 - A:PRO214	A:MG396:MG - A:B227:C22, C:DG4:C6 - A:B227:F, C:DG4:N3 - A:B227:F
B222	-18.01	H Bonds: D:DA17:H7 - A:B222:O2, A:B222:O2 - A:ASP128:OD2, A:B222:O2 - A:TYR129:O, A:B222:O3 - A:ASP128:OD1, A:B222:O3 - A:ASP185:OD1	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B222:O3, A:MG397:MG - A:B222:O, A:MG397:MG - A:B222:O2	$\pi - \pi$ stacked: D:DC16 - A:B222, D:DA17 - A:B222, D:DA17 - A:B222, D:DA17 - A:B222, D:DA17 - A:B222 Alkyl-alkyl: A:B222:CL - A:PRO214	π-alkyl: A:TYR212 - A:B222, C:DG4 - A:B222:CL, D:DC16 - A:B222:CL, A:B222 - A:PRO214, A:B222 - A:PRO214, A:B222 - A:PRO214	A:MG396:MG - A:B222:C22, A:MG397:MG - A:B222:C22, D:DC16:N1 - A:B222:F
B226	-17.91	H Bonds: D:DA17:H7 - :B226:O5, D:DA17:H3 - :B226:O, :B226:O5 - A:ASP128:OD2, :B226:O5 - A:TYR129:O	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - :B226:O4, A:MG397:MG - :B226:O2, A:MG397:MG - :B226:O5	$\pi - \pi$ stacked: C:DG4 - :B226, D:DC16 - :B226, D:DA17 - :B226, D:DA17 - :B226, D:DA17 - :B226	$\pi - \sigma$: A:PRO214:CB - :B226 Pi-Lone Pair: :B226:F - C:DG4 π-alkyl: :B226 - A:PRO214, :B226 - A:PRO214	A:MG397:MG - :B226:C22, C:DG4:C6 - :B226:F, C:DG4:N3 - :B226:F, D:DA17:H3 - :B226:H
B217	-17.91	H Bonds: A:GLN186:HN - A:B217:N3, A:B217:O3 - A:ASP185:OD1, A:B217:O4 - A:ASP128:OD2, A:B217:O4 - A:TYR129:O, A:B217:O4 - A:GLU221:OE2 C-H Bonds: A:PRO211:HA - A:B217:N3 π-donor H bond:	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B217:O3, A:MG397:MG - A:B217:O, A:MG397:MG - A:B217:O4 Attractive: π-cation: π-anion:	$\pi - \pi$ stacked: D:DC16 - A:B217, D:DA17 - A:B217, D:DA17 - A:B217, D:DA17 - A:B217 $\pi - \pi$ T shaped: Amide- π stacked: Alkyl-alkyl:	$\pi - \sigma$: π-alkyl: A:B217 - A:PRO214, A:B217 - A:PRO214, A:B217 - A:PRO214	A:MG396:MG - A:B217:C14, A:GLN215:CD - A:B217:F, C:DG4:O6 - A:B217:F
B210	-17.83	H Bonds:	Metal-Acceptor:	$\pi - \pi$ stacked:	$\pi - \sigma$:	A:MG396:MG - A:B210:C21,

		A:B210:O2 - A:ASP185:OD1, A:B210:O3 - A:ASP128:OD2, A:B210:O3 - A:GLU221:OE2	A:MG396:MG - A:B210:O2, A:MG397:MG - A:B210:O, A:MG397:MG - A:B210:O3	C:DG4 - A:B210, D:DC16 - A:B210, D:DA17 - A:B210, D:DA17 - A:B210, D:DA17 - A:B210 Alkyl-alkyl: A:B210:CL - A:PRO214	π-alkyl: C:DG4 - A:B210:CL, C:DG4 - A:B210:CL, D:DC16 - A:B210:CL, A:B210 - A:PRO214, A:B210 - A:PRO214, A:B210 - A:PRO214	C:DG4:N2 - A:B210:CL, D:DC16:N1 - A:B210:F
B224	-17.71	H Bonds: D:DA17:H7 - A:B224:O3, A:B224:O3 - A:ASP128:OD2, A:B224:O3 - A:TYR129:O, A:B224:O4 - A:ASP185:OD1	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B224:O4, A:MG397:MG - A:B224:O, A:MG397:MG - A:B224:O3	$\pi - \pi$ stacked: D:DC16 - A:B224, D:DA17 - A:B224, D:DA17 - A:B224, D:DA17 - A:B224 Alkyl-alkyl: A:PRO214 - A:B224	π-alkyl: A:TYR212 - A:B224, A:B224 - A:PRO214, A:B224 - A:PRO214, A:B224 - A:PRO214	A:MG396:MG - A:B224:C23, A:MG397:MG - A:B224:C23, A:GLN215:CD - A:B224:F, C:DG4:C6 - A:B224:F
B231	-17.61	H Bonds: A:B231:O4 - A:ASP128:OD2, A:B231:O4 - A:GLU221:OE2 C-H Bonds: A:PRO211:HA - A:B231:N2	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B231:O3, A:MG397:MG - A:B231:O, A:MG397:MG - A:B231:O4	$\pi - \pi$ stacked: D:DC16 - A:B231 D:DA17 - A:B231, D:DA17 - A:B231, A:B231 - A:TYR212 Alkyl-alkyl: A:B231:C15 - A:PRO211	$\pi - \sigma$: A:B231:H10 - D:DA17 π-alkyl: A:TYR212 - A:B231:C15, A:B231 - A:PRO214, A:B231 - A:PRO214, A:B231 - A:PRO214	A:MG396:MG - A:B231:C16, C:DG4:O6 - A:B231:F
B172	-17.59	H Bonds: D:DA17:H7 - A:B172:O1, D:DA17:H1 - A:B172:N3, A:B172:O1 - D:DA17:OP1, A:B172:O2 - A:ASP128:OD1, A:B172:O2 - A:ASP185:OD1, A:B172:O2 - A:GLU221:OE2, A:B172:H - A:TYR129:O C-H Bonds: A:GLY187:HA2 - A:B172:O5, A:PRO211:HA - A:B172:N π-donor H bond: A:B172:O1 - D:DA17	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B172:O, A:MG396:MG - A:B172:O2, A:MG396:MG - A:B172:O4, A:MG397:MG - A:B172:O1	Alkyl-alkyl: A:ALA188 - A:B172:C15, A:ALA189 - A:B172:C15, A:B172:C6 - A:PRO214, A:B172:C15 - A:PRO161	π-alkyl: A:B172 - A:PRO161	
B213	-17.59	H Bonds: D:DA17:HO3' - A:B213:O1, D:DA17:H7 - A:B213:O3, A:B213:O3 - A:ASP128:OD2, A:B213:O3 - A:TYR129:O, A:B213:O4 - A:ASP128:OD1, A:B213:O4 - A:ASP185:OD1	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B213:O4, A:MG397:MG - A:B213:O, A:MG397:MG - A:B213:O3	$\pi - \pi$ stacked: C:DG4 - A:B213, D:DC16 - A:B213, D:DA17 - A:B213, D:DA17 - A:B213, D:DA17 - A:B213, D:DA17 - A:B213 Alkyl-alkyl: A:B213:CL - A:PRO214, A:B213:C20 - A:PRO214	π-alkyl: A:TYR212 - A:B213:C19, A:TYR212 - A:B213:C20, C:DG4 - A:B213:CL, D:DC16 - A:B213:CL, A:B213 - A:PRO214, A:B213 - A:PRO214, A:B213 - A:PRO214	A:MG396:MG - A:B213:C22, A:MG397:MG - A:B213:C22, D:DC16:N1 - A:B213:F
B220	-17.58	H Bonds: D:DA17:H7 - A:B220:O2,	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B220:O1,	$\pi - \pi$ stacked: A:TYR212 - A:B220,	π-alkyl: A:B220 - A:PRO214,	A:MG397:MG - A:B220:C17, A:GLN186:O - A:B220:F2,

		A:B220:O2 - A:ASP128:OD2, A:B220:O2 - D:DA17:OP1, A:B220:O3 - A:ASP128:OD1, A:B220:O3 - A:ASP185:OD1	A:MG396:MG - A:B220:O3, A:MG397:MG - A:B220:O2	D:DC16 - A:B220, D:DA17 - A:B220, D:DA17 - A:B220, D:DA17 - A:B220, D:DA17 - A:B220 Amide- π stacked: A:PRO214:C,O;GLN215:N - A:B220	A:B220 - A:PRO214	A:GLU221:OE1 - A:B220:F, C:DG4:C6 - A:B220:F1, C:DG4:N3 - A:B220:F1, D:DC16:N3 - A:B220:F1
B228	-17.58	H Bonds: A:B228:O2 - A:ASP128:OD2, A:B228:O2 - A:GLU221:OE2, A:B228:O3 - A:ASP185:OD1 C-H Bonds: A:GLN215:HA - A:B228:F	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B228:O3, A:MG397:MG - A:B228:O, A:MG397:MG - A:B228:O2	$\pi - \pi$ stacked: C:DG4 - A:B228, D:DC16 - A:B228, D:DA17 - A:B228, D:DA17 - A:B228, D:DA17 - A:B228	$\pi - \sigma$: A:PRO214:HB1 - A:B228 π-alkyl: A:TYR212 - A:B228, D:DA17 - A:B228, A:B228 - A:PRO214, A:B228 - A:PRO214	A:MG396:MG - A:B228:C12, C:DG4:C6 - A:B228:F, C:DG4:N3 - A:B228:F
B201	-17.54	H Bonds: D:DA17:H7 - A:B201:O1, A:B201:O - A:ASP128:OD1, A:B201:O - A:ASP185:OD1, A:B201:O - A:GLU221:OE2, A:B201:O1 - A:TYR129:O, A:B201:O1 - D:DA17:OP1, A:B201:H - A:TYR129:O C-H Bonds: A:PRO211:HA - A:B201:N	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B201:O, A:MG397:MG - A:B201:O1, A:MG397:MG - A:B201:O3	$\pi - \pi$ T shaped: A:TYR212 - A:B201 Alkyl-alkyl: A:B201:C6 - A:PRO214	$\pi - \sigma$: D:DA17:H3' - A:B201, A:B201:H19 - D:DA17 π-alkyl: A:TYR212 - A:B201:C6, D:DA17 - A:B201:C10, D:DA17 - A:B201:C10, A:B201 - A:PRO214, A:B201 - A:PRO214	
B229	-17.49	H Bonds: A:B229:O2 - A:ASP128:OD2, A:B229:O2 - A:GLU221:OE2, A:B229:O3 - A:ASP185:OD1 C-H Bonds: A:GLN215:HA - A:B229:F	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B229:O3, A:MG397:MG - A:B229:O, A:MG397:MG - A:B229:O2	$\pi - \pi$ stacked: C:DG4 - A:B229, D:DC16 - A:B229, D:DA17 - A:B229, D:DA17 - A:B229, D:DA17 - A:B229	$\pi - \sigma$: A:PRO214:HB1 - A:B229 π-alkyl: A:TYR212 - A:B229, D:DA17 - A:B229, A:B229 - A:PRO214, A:B229 - A:PRO214	A:MG396:MG - A:B229:C12, C:DG4:C6 - A:B229:F, C:DG4:N3 - A:B229:F
B219	-17.44	H Bonds: A:B219:O2 - A:ASP128:OD2, A:B219:O2 - A:GLU221:OE2, A:B219:O3 - A:ASP185:OD1 C-H Bonds: A:GLN215:HA - A:B219:F2	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B219:O3, A:MG397:MG - A:B219:O1, A:MG397:MG - A:B219:O2	$\pi - \pi$ stacked: A:TYR212 - A:B219, C:DG4 - A:B219, D:DC16 - A:B219, D:DA17 - A:B219, D:DA17 - A:B219	π-alkyl: A:B219 - A:PRO214, A:B219 - A:PRO214, A:B219 - A:PRO214	A:MG396:MG - A:B219:C17, C:DG4:C6 - A:B219:F2, C:DG4:N3 - A:B219:F2
B096	-17.25	H Bonds: A:GLN186:HN - A:B096:O7, D:DA17:H7 - A:B096:O1, A:B096:O1 - A:GLU221:OE1, A:B096:O1 - D:DA17:OP1, A:B096:O3 - A:ASP128:OD1,	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B096:O3, A:MG397:MG - A:B096:O1 π-cation: A:MG396:MG - A:B096	Alkyl-alkyl: A:B096:C14 - A:PRO211, A:B096:C16 - A:PRO214	$\pi - \sigma$: A:B096:H17 - D:DA17, A:B096:H24 - D:DA17 π-alkyl: A:TYR212 - A:B096, A:TYR212 - A:B096:C14,	

		A:B096:O3 - A:ASP185:OD1, A:B096:O3 - A:GLU221:OE2, A:B096:H1 - A:TYR129:O C-H Bonds: A:PRO211:HA - A:B096:O7, A:PRO214:HA - A:B096:O4	π-anion: A:ASP185:OD1 - A:B096		D:DA17 - A:B096:C16, D:DA17 - A:B096:C17, D:DA17 - A:B096:C16, A:B096 - A:PRO214	
B216	-17.19	H Bonds: A:TYR212:HH - A:B216:O, A:B216:O3 - A:ASP128:OD1, A:B216:O4 - A:ASP128:OD2, A:B216:O4 - A:GLU221:OE2 C-H Bonds: A:PRO211:HA - A:B216:N1, A:TYR212:HA - A:B216:O1, A:B216:H3 - A:THR210:O, A:B216:H8 - A:ASP185:OD1 π-donor H bond: A:GLN186:HN - A:B216, A:TYR212:HN - A:B216	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B216:O3, A:MG397:MG - A:B216:O4	π - π stacked: A:TYR212 - A:B216, A:TYR212 - A:B216 Alkyl-alkyl: A:PRO211 - A:B216	π-alkyl: A:TYR212 - A:B216, A:B216 - A:PRO214	A:MG396:MG - A:B216:C15
B204	-17.12	H Bonds: D:DA17:H7 - A:B204:O3, A:B204:O3 - A:ASP128:OD2, A:B204:O3 - A:TYR129:O, A:B204:O4 - A:ASP128:OD1, A:B204:O4 - A:ASP185:OD1	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B204:O4, A:MG397:MG - A:B204:O, A:MG397:MG - A:B204:O3	π - π stacked: D:DC16 - A:B204, D:DA17 - A:B204, D:DA17 - A:B204, D:DA17 - A:B204, D:DA17 - A:B204 Alkyl-alkyl: A:B204:CL - A:PRO214	π-alkyl: C:DG4 - A:B204:CL, D:DC16 - A:B204:CL, D:DA17 - A:B204, A:B204 - A:PRO214, A:B204 - A:PRO214, A:B204 - A:PRO214	A:MG396:MG - A:B204:C20, A:MG397:MG - A:B204:C20, D:DC16:N1 - A:B204:F
B207	-17.02	H Bonds: D:DA17:HO3' - A:B207:O2, D:DA17:H7 - A:B207:O3, A:B207:O3 - A:ASP128:OD2, A:B207:O3 - A:TYR129:O, A:B207:O3 - A:GLU221:OE2, A:B207:O4 - A:ASP128:OD1, A:B207:O4 - A:ASP185:OD1	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B207:O4, A:MG397:MG - A:B207:O, A:MG397:MG - A:B207:O3	π - π stacked: D:DC16 - A:B207, D:DA17 - A:B207, D:DA17 - A:B207, D:DA17 - A:B207, D:DA17 - A:B207 Alkyl-alkyl: A:B207:CL - A:PRO214	π-alkyl: A:TYR212 - A:B207:C20, C:DG4 - A:B207:CL, D:DC16 - A:B207:CL, D:DA17 - A:B207:C21, A:B207 - A:PRO214, A:B207 - A:PRO214, A:B207 - A:PRO214	A:MG396:MG - A:B207:C18, A:MG397:MG - A:B207:C18, D:DC16:N1 - A:B207:F
B053	-16.79	H Bonds: D:DA17:H7 - A:B053:O1, D:DA17:H61 - A:B053:O2, A:B053:O1 - A:ASP128:OD2, A:B053:O1 - A:GLU221:OE2, A:B053:O2 - A:ASP128:OD1, A:B053:O2 - A:TYR129:O, A:B053:H - A:GLU221:OE2 C-H Bonds: A:B053:H18 - A:GLU221:OE1, A:B053:H20 - A:GLU221:OE1 π-donor H bond:	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B053:O2, A:MG397:MG - A:B053:O1	π - π stacked: C:DG4 - A:B053, D:DC16 - A:B053, D:DA17 - A:B053, D:DA17 - A:B053, D:DA17 - A:B053, D:DA17 - A:B053 Alkyl-alkyl: A:B053:CL - A:PRO214	π-alkyl: A:TYR212 - A:B053:C8, C:DG4 - A:B053:CL, C:DG4 - A:B053:CL, D:DC16 - A:B053:CL, A:B053 - A:PRO214, A:B053 - A:PRO214, A:B053 - A:PRO214	D:DC16:N1 - A:B053:F, A:MG397:MG - A:B053:H

		A:B053:O1 - D:DA17				
B407	-16.72	H Bonds: A:HIS213:HN - A:B407:O1, D:DA17:H1 - A:B407:O3, A:B407:O4 - A:ASP128:OD1, A:B407:O4 - A:ASP185:OD1, A:B407:H3 - A:GLU221:OE2 C-H Bonds: A:PRO214:HD2 - A:B407:O1 π-donor H bond: D:DA17:H62 - A:B407	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B407:O2, A:MG396:MG - A:B407:O4, A:MG397:MG - A:B407:O5	π - π stacked: A:TYR212 - A:B407	π-alkyl: D:DA17 - A:B407:C10, D:DA17 - A:B407:C10, D:DA17 - A:B407:C14, A:B407 - A:PRO161	A:TYR212:HN - A:B407:H
B119	-16.56	H Bonds: A:TYR212:HN - A:B119:O2, A:TYR212:HN - A:B119:O3, A:HIS213:HN - A:B119:O3, D:DA17:H7 - A:B119:O5, A:B119:O5 - D:DA17:OP1, A:B119:O6 - A:ASP128:OD1, A:B119:O6 - A:ASP185:OD1 C-H Bonds: A:TYR212:HA - A:B119:O2, A:B119:H6 - A:GLN186:O, A:B119:H7 - A:TYR212:OH	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B119:O4, A:MG396:MG - A:B119:O6 π-anion: A:ASP185:OD2 - A:B119	π- π T shaped: A:TYR212 - A:B119 Alkyl-alkyl: A:B119:C11 - A:PRO211	π-alkyl: A:TYR212 - A:B119, A:TYR212 - A:B119:C11, A:B119 - A:PRO214	
B237	-16.55	H Bonds: D:DA17:HO3' - A:B237:O2, D:DA17:H7 - A:B237:O4, A:B237:O3 - A:ASP128:OD1, A:B237:O3 - A:ASP185:OD1, A:B237:O4 - A:ASP128:OD2, A:B237:O4 - A:TYR129:O, A:B237:O4 - A:GLU221:OE2 C-H Bonds: A:GLN215:HA - A:B237:F	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B237:O3, A:MG397:MG - A:B237:O, A:MG397:MG - A:B237:O4	π - π stacked: D:DC16 - A:B237, D:DA17 - A:B237, D:DA17 - A:B237, D:DA17 - A:B237, D:DA17 - A:B237	π - σ: A:PRO214:HB1 - A:B237 π-alkyl: A:B237 - A:PRO214, A:B237 - A:PRO214	A:MG396:MG - A:B237:C19, A:MG397:MG - A:B237:C19, C:DG4:C6 - A:B237:F, C:DG4:N3 - A:B237:F
B239	-16.53	H Bonds: D:DA17:H7 - A:B239:O4, A:B239:O3 - A:ASP128:OD1, A:B239:O3 - A:ASP185:OD1, A:B239:O4 - A:ASP128:OD2, A:B239:O4 - A:TYR129:O	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B239:O3, A:MG397:MG - A:B239:O, A:MG397:MG - A:B239:O4	π - π stacked: D:DC16 - A:B239, D:DA17 - A:B239, D:DA17 - A:B239, D:DA17 - A:B239, D:DA17 - A:B239 Alkyl-alkyl: A:B239:C20 - A:PRO214	π-alkyl: A:TYR212 - A:B239:C19, A:TYR212 - A:B239:C20, A:B239 - A:PRO214, A:B239 - A:PRO214, A:B239 - A:PRO214	A:MG396:MG - A:B239:C22, A:MG397:MG - A:B239:C22, A:GLN215:CD - A:B239:F, C:DG4:C6 - A:B239:F
B236	-16.43	H Bonds: D:DA17:HO3' - A:B236:O2, D:DA17:H7 - A:B236:O4, A:B236:O3 - A:ASP128:OD1, A:B236:O3 - A:ASP185:OD1, A:B236:O4 - A:ASP128:OD2, A:B236:O4 - A:TYR129:O	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B236:O3, A:MG397:MG - A:B236:O, A:MG397:MG - A:B236:O4	π - π stacked: D:DC16 - A:B236, D:DA17 - A:B236, D:DA17 - A:B236, D:DA17 - A:B236, D:DA17 - A:B236	π - σ: A:PRO214:HB1 - A:B236 π-alkyl: A:B236 - A:PRO214, A:B236 - A:PRO214	A:MG396:MG - A:B236:C19, A:MG396:MG - A:B236:C19, C:DG4:C6 - A:B236:F, C:DG4:N3 - A:B236:F

		C-H Bonds: A:GLN215:HA - A:B236:F				
B030	-16.31	H Bonds: A:TYR212:HN - A:B030:N2, A:B030:O - A:ASP128:OD2, A:B030:O1 - A:ASP185:OD1, A:B030:H - A:GLU221:OE2, A:B030:H3 - A:THR210:O C-H Bonds: A:B030:H16 - A:GLN186:O π -donor H bond: A:B030:O - D:DA17	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B030:O1, A:MG397:MG - A:B030:O π-cation: A:MG396:MG - A:B030 π-anion: A:ASP185:OD1 - A:B030, A:ASP185:OD1 - A:B030	$\pi - \pi$ stacked: $\pi - \pi$ T shaped: A:B030 - D:DA17 Alkyl-alkyl: A:B030:C8 - A:PRO214	$\pi - \sigma$: π-alkyl: A:TYR212 - A:B030:C8, D:DA17 - A:B030:C9, D:DA17 - A:B030:C9, A:B030 - A:PRO214, A:B030 - A:PRO214	A:HIS213:HN - A:B030:H4
B054	-16.2	H Bonds: D:DA17:H7 - A:B054:O4, A:B054:O3 - A:ASP128:OD1, A:B054:O3 - A:ASP185:OD1, A:B054:O5 - A:GLU221:OE2, A:B054:H - A:ASP128:OD1, A:B054:H - A:TYR129:O C-H Bonds: A:B054:H7 - A:GLU221:OE1	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B054:O3, A:MG397:MG - A:B054:O5	$\pi - \pi$ stacked: C:DG4 - A:B054, D:DC16 - A:B054, D:DA17 - A:B054, D:DA17 - A:B054	π-alkyl: A:TYR212 - A:B054:C16, A:B054 - A:PRO214, A:B054 - A:PRO214, A:B054 - A:PRO214	A:MG396:MG - A:B054:H
B235	-16.2	H Bonds: D:DA17:HO3' - A:B235:O2, D:DA17:H7 - A:B235:O3, A:B235:O3 - A:ASP128:OD2, A:B235:O3 - A:TYR129:O, A:B235:O4 - A:ASP128:OD1, A:B235:O4 - A:ASP185:OD1 C-H Bonds: A:GLN215:HA - A:B235:F	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B235:O4, A:MG397:MG - A:B235:O, A:MG397:MG - A:B235:O3	$\pi - \pi$ stacked: D:DC16 - A:B235, D:DA17 - A:B235, D:DA17 - A:B235, D:DA17 - A:B235, D:DA17 - A:B235	π-alkyl: A:TYR212 - A:B235:C21, D:DA17 - A:B235:C20, A:B235 - A:PRO214, A:B235 - A:PRO214, A:B235 - A:PRO214	A:MG396:MG - A:B235:C18, A:MG397:MG - A:B235:C18, C:DG4:C6 - A:B235:F, C:DG4:N3 - A:B235:F
B169	-16.1	H Bonds: D:DA17:H7 - A:B169:O1, D:DA17:H61 - A:B169:O2, A:B169:O1 - A:GLU221:OE2, A:B169:O2 - A:ASP128:OD1, A:B169:O2 - A:TYR129:O, A:B169:H - A:GLU221:OE2 π -donor H bond: A:B169:O1 - D:DA17	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B169:O, A:MG396:MG - A:B169:O2, A:MG397:MG - A:B169:O1	$\pi - \pi$ stacked: D:DA17 - A:B169 Alkyl-alkyl: A:B169:C12 - A:PRO214	$\pi - \sigma$: A:B169:H11 - D:DA17 π-alkyl: A:PHE190 - A:B169:C8, D:DA17 - A:B169:C6	A:MG396:MG - A:B169:C8, A:MG396:MG - A:B169:H9
B160	-16.08	H Bonds: A:TYR212:HN - A:B160:N6, D:DA17:H62 - A:B160:N2, D:DA17:H1 - A:B160:N2, A:B160:O - A:GLU221:OE2, A:B160:O1 - A:ASP128:OD1, A:B160:O1 - A:ASP185:OD1, A:B160:H - A:GLU221:OE2, A:B160:H4 - A:GLN186:OE1	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B160:O1, A:MG396:MG - A:B160:O3, A:MG397:MG - A:B160:O :	$\pi - \pi$ stacked: A:TYR212 - A:B160, A:B160 - A:TYR212 Alkyl-alkyl: A:ALA189 - A:B160:C6, A:B160:C6 - A:PRO161	$\pi - \sigma$: A:B160:H8 - D:DA17 π-alkyl: A:TYR129 - A:B160:C6, A:B160 - A:PRO161	

		C-H Bonds: A:GLY187:HA2 - A:B160:O4				
B221	-16.07	H Bonds: D:DA17:H7 - A:B221:O3, A:B221:O3 - A:ASP128:OD2, A:B221:O3 - A:TYR129:O, A:B221:O4 - A:ASP128:OD1, A:B221:O4 - A:ASP185:OD1 C-H Bonds: A:TYR212:HA - A:B221:O2	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B221:O4, A:MG397:MG - A:B221:O, A:MG397:MG - A:B221:O3	$\pi - \pi$ stacked: D:DC16 - A:B221, D:DA17 - A:B221, D:DA17 - A:B221, D:DA17 - A:B221, D:DA17 - A:B221 Alkyl-alkyl: A:B221:CL - A:PRO214	π-alkyl: C:DG4 - A:B221:CL, D:DC16 - A:B221:CL, A:B221 - A:PRO214, A:B221 - A:PRO214, A:B221 - A:PRO214	A:MG396:MG - A:B221:C20, A:MG397:MG - A:B221:C20, D:DC16:N1 - A:B221:F
B230	-16.04	H Bonds: D:DA17:HO3' - A:B230:O1, A:B230:O2 - A:ASP128:OD2, A:B230:O2 - A:TYR129:O, A:B230:O2 - A:GLU221:OE2, A:B230:O3 - A:ASP128:OD1, A:B230:O3 - A:ASP185:OD1	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B230:O3, A:MG397:MG - A:B230:O, A:MG397:MG - A:B230:O2	$\pi - \pi$ stacked: D:DC16 - A:B230, D:DA17 - A:B230, D:DA17 - A:B230, D:DA17 - A:B230, D:DA17 - A:B230 Alkyl-alkyl: A:B230:CL - A:PRO214	π-alkyl: C:DG4 - A:B230:CL, D:DC16 - A:B230:CL, A:B230 - A:PRO214, A:B230 - A:PRO214, A:B230 - A:PRO214	A:MG396:MG - A:B230:C21, A:MG397:MG - A:B230:C21, D:DC16:N1 - A:B230:F
B198	-16.01	H Bonds: D:DA17:H61 - A:B198:O2, A:B198:O - A:GLU221:OE2, A:B198:O1 - A:ASP128:OD1, A:B198:O1 - A:ASP185:OD1, A:B198:O1 - A:GLU221:OE2, A:B198:H - A:ASP128:OD2, A:B198:H - A:TYR129:O π-donor H bond: A:GLN186:HN - A:B198, A:B198:O - D:DA17	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B198:O1 π-anion: A:ASP185:OD2 - A:B198	Alkyl-alkyl: A:B198:C6 - A:PRO214, A:B198:C10 - A:PRO214, A:B198:C14 - A:PRO214, A:B198:C15 - A:PRO214	π-alkyl: D:DA17 - A:B198:C15, D:DA17 - A:B198:C15	A:MG397:MG - A:B198:H
B420	-15.93	H Bonds: D:DA17:H61 - A:B420:O1, A:B420:O - A:ASP128:OD2, A:B420:O - A:ASP185:OD1, A:B420:O - A:GLU221:OE2, A:B420:H - A:TYR129:O, A:B420:H22 - A:THR210:O π-donor H bond: A:TYR212:HN - A:B420	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B420:O1, A:MG397:MG - A:B420:O π-anion: A:ASP185:OD1 - A:B420	$\pi - \pi$ stacked: A:TYR212 - A:B420, A:B420 - A:TYR212, Alkyl-alkyl: A:B420:C6 - A:PRO214, A:B420:C7 - A:PRO214	π-alkyl: D:DA17 - A:B420:C7, D:DA17 - A:B420:C2, A:B420 - A:PRO214	D:DA17:H61 - A:B420:H
B330	-15.92	H Bonds: A:B330:O3 - A:ASP128:OD1, A:B330:O3 - A:ASP185:OD1, A:B330:O4 - A:GLU221:OE2, A:B330:H23 - A:GLU221:OE2 C-H Bonds: D:DA17:H3' - A:UNK:O1	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B330:O3, A:MG397:MG - A:B330:O4	$\pi - \pi$ stacked: D:DC16 - A:B330, D:DA17 - A:B330, D:DA17 - A:B330	$\pi - \sigma$: A:PRO214:HB1 - A:B330 A:B330:H6 - D:DA17 π-alkyl: D:DA17 - A:B330:C4, D:DA17 - A:B330:C17, A:B330 - A:PRO214	A:PRO214:O - A:B330:F, C:DG4:N3 - A:B330:F, D:DC16:O2 - A:B330:F, D:DC16:N3 - A:B330:F
B404	-15.84	H Bonds: D:DA17:H7 - A:B404:O2,	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B404:O,	Alkyl-alkyl: A:B404:C11 - A:PRO214,	π-alkyl: A:TYR212 - A:B404:CL,	

		A:B404:O2 - D:DA17:OP1, A:B404:O3 - A:ASP128:OD1, A:B404:O3 - A:ASP185:OD1, A:B404:O3 - A:GLU221:OE2, A:B404:H2 - A:TYR129:O	A:MG396:MG - A:B404:O3, A:MG397:MG - A:B404:O2 Attractive:	A:B404:C12 - A:PRO214	D:DA17 - A:B404:C12, D:DA17 - A:B404:CL, D:DA17 - A:B404:C12	
B345	-15.81	H Bonds: A:B345:O3 - A:GLU221:OE2, A:B345:O4 - A:ASP128:OD1, A:B345:O4 - A:ASP185:OD1 π-donor H bond: A:GLN186:HN - A:B345	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B345:O4, A:MG397:MG - A:B345:O3 π-anion: A:ASP185:OD1 - A:B345	Alkyl-alkyl: A:B345:C4 - A:PRO214, A:B345:C16 - A:PRO214, A:B345:C17 - A:PRO214	π-alkyl: A:TYR212 - A:B345:C17, D:DA17 - A:B345:C16, D:DA17 - A:B345:C16	
B218	-15.75	H Bonds: A:B218:O2 - A:ASP185:OD1, A:B218:O3 - A:ASP128:OD2, A:B218:O3 - A:GLU221:OE2 C-H Bonds: A:ASP185:HA - A:B218:F1, A:SER209:HB1 - A:B218:F1 π-donor H bond: A:HIS213:HN - A:B218	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B218:O2, A:MG397:MG - A:B218:O1, A:MG397:MG - A:B218:O3 π-anion: A:ASP185:OD1 - A:B218	π - π stacked: A:TYR212 - A:B218, D:DA17 - A:B218, D:DA17 - A:B218 Alkyl-alkyl: A:B218:C2 - A:PRO214	π-alkyl: A:TYR212 - A:B218:C2, A:B218 - A:PRO214, A:B218 - A:PRO214	A:MG396:MG - A:B218:C14, A:THR210:O - A:B218:F1
B240	-15.71	H Bonds: D:DA17:HO3' - A:B240:O1, D:DA17:H7 - A:B240:O2, A:B240:O2 - A:ASP128:OD2, A:B240:O2 - A:TYR129:O, A:B240:O3 - A:ASP128:OD1, A:B240:O3 - A:ASP185:OD1 C-H Bonds: A:GLN215:HA - A:B240:F	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B240:O3, A:MG397:MG - A:B240:O, A:MG397:MG - A:B240:O2,	π - π stacked: D:DC16 - A:B240, D:DA17 - A:B240, D:DA17 - A:B240, D:DA17 - A:B240, D:DA17 - A:B240	π - σ: A:PRO214:HB1 - A:B240 π-alkyl: A:B240 - A:PRO214, A:B240 - A:PRO214	A:MG396:MG - A:B240:C21, A:MG397:MG - A:B240:C21, C:DG4:C6 - A:B240:F, C:DG4:N3 - A:B240:F
B243	-15.67	H Bonds: D:DA17:HO3' - A:B243:O, D:DA17:H7 - A:B243:O2, A:B243:O2 - A:ASP128:OD2, A:B243:O2 - A:TYR129:O, A:B243:O3 - A:ASP128:OD1, A:B243:O3 - A:ASP185:OD1	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B243:O3, A:MG397:MG - A:B243:O1, A:MG397:MG - A:B243:O2	Alkyl-alkyl: A:PRO214 - A:B243	π - σ: A:B243:C17 - D:DA17 π-alkyl: D:DC16 - A:B243, D:DA17 - A:B243	A:MG397:MG - A:B243:C16, A:B243:O1 - A:GLU221:OE2, A:GLN215:CD - A:B243:F
B130	-15.65	H Bonds: A:HIS213:HN - A:B130:O1, D:DA17:H1 - A:B130:O2, A:B130:O4 - A:ASP128:OD1, A:B130:O5 - A:GLU221:OE2, A:B130:H3 - A:GLU221:OE2, C-H Bonds: A:PRO214:HA - A:B130:O1, A:PRO214:HD2 - A:B130:O1	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B130:N3, A:MG396:MG - A:B130:O4, A:MG397:MG - A:B130:O5 π-anion: A:ASP185:OD2 - A:B130	π - π stacked: A:TYR212 - A:B130 Alkyl-alkyl: A:ALA189 - A:B130:C14, A:B130:C14 - A:PRO161	π-alkyl: A:PHE190 - A:B130:C14, A:TYR212 - A:B130:CL	A:GLN186:HN - A:B130:H

B127	-15.53	H Bonds: A:B127:O2 - A:GLU221:OE2, A:B127:O3 - A:ASP128:OD1 C-H Bonds: A:TYR212:HA - A:B127:F, A:PRO214:HA - A:B127:O1, A:PRO214:HD2 - A:B127:F π-donor H bond: A:TYR212:HN - A:B127	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B127:O3, A:MG397:MG - A:B127:O2	π - π stacked: A:TYR212 - A:B127 Alkyl-alkyl: A:B127:C8 - A:PRO214	π-alkyl: A:TYR212 - A:B127:CL, D:DA17 - A:B127:C12, D:DA17 - A:B127:C12	A:MG396:MG - A:B127:H10, A:TYR212:C - A:B127:F, A:GLN186:HN - A:B127:H
B232	-15.49	H Bonds: A:TYR212:HN - A:B232:O5, A:B232:O2 - A:ASP128:OD1, A:B232:O2 - A:ASP185:OD1 π-donor H bond: A:B232:O1 - D:DA17	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B232:O2, A:MG397:MG - A:B232:O1	π - π stacked: D:DA17 - A:B232, D:DA17 - A:B232, D:DA17 - A:B232, D:DA17 - A:B232 π-π T shaped: D:DA17 - A:B232	π-alkyl: A:B232 - A:PRO214	A:MG397:MG - A:B232:C8
B346	-15.37	H Bonds: D:DA17:H7 - A:B346:O5, A:B346:O4 - A:ASP185:OD1, A:B346:O4 - A:GLU221:OE2, A:B346:O5 - A:TYR129:O, A:B346:O5 - D:DA17:OP1, A:B346:H3 - A:TYR129:O C-H Bonds: D:DA17:H5'1 - A:B346:O1	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B346:O4, A:MG397:MG - A:B346:O5	π - π stacked: D:DC16 - A:B346, D:DA17 - A:B346, D:DA17 - A:B346 Alkyl-alkyl: A:B346:CL - A:PRO214	π - σ: D:DA17:H2'1 - A:B346, A:B346:H13 - D:DA17 π-alkyl: C:DG4 - A:B346:CL, C:DG4 - A:B346:CL, D:DC16 - A:B346:CL, D:DA17 - A:B346:C4, D:DA17 - A:B346:C4, A:B346 - A:PRO214, A:B346 - A:PRO214	
B189	-15.35	H Bonds: D:DA17:H7 - A:B189:O3, A:B189:O2 - A:ASP128:OD1, A:B189:O2 - A:ASP185:OD1, A:B189:O2 - A:GLU221:OE2, A:B189:O3 - D:DA17:OP1, A:B189:H - A:TYR129:O C-H Bonds: A:PRO211:HA - A:B189:N π-donor H bond: A:B189:O3 - D:DA17	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B189:O, A:MG396:MG - A:B189:O2 π-anion: A:ASP185:OD2 - A:B189	Alkyl-alkyl: A:B189:C6 - A:PRO214	π - σ: A:B189:H10 - D:DA17	
B147	-15.11	H Bonds: A:HIS213:HN - A:B147:O1, A:B147:O3 - A:ASP185:OD1, A:B147:O4 - A:ASP128:OD2, A:B147:O4 - A:GLU221:OE2 C-H Bonds: A:TYR212:HA - A:B147:O, A:PRO214:HA - A:B147:O1,	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B147:O3, A:MG397:MG - A:B147:O4	π - π stacked: A:TYR212 - A:B147 Alkyl-alkyl: A:B147:C9 - A:PRO214	π-alkyl: A:TYR212 - A:B147:CL	A:GLN186:HN - A:B147:H

		A:B147:H7 - A:GLU221:OE2				
B055	-15.05	H Bonds: A:B055:O3 - A:ASP185:OD1, A:B055:O4 - A:ASP128:OD2, A:B055:O4 - A:GLU221:OE2 C-H Bonds: A:GLN215:HA - A:B055:F1, A:B055:H3 - A:GLU221:OE2	Metal-Acceptor: A:MG396:MG - A:B055:O3, A:MG397:MG - A:B055:O4,	$\pi - \pi$ stacked: D:DC16 - A:B055, D:DA17 - A:B055, D:DA17 - A:B055	$\pi - \sigma$: A:PRO214:HB1 - A:B055 π-alkyl: A:B055 - A:PRO214	A:MG396:MG - A:B055:C12, A:GLN215:CD - A:B055:F1, C:DG4:C6 - A:B055:F1, C:DG4:N3 - A:B055:F1

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Berivan ŞENYİĞİT
Uyruğu : T.C
Doğum Yeri ve Tarihi : DİYARBAKIR/ 04.10.1990
Telefon : 0545 686 78 04
Faks :
e-mail : berivansenyigit@gmail.com

EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	: Atatürk Lisesi – Diyarbakır	2009
Üniversite	: Dicle Üniversitesi -Diyarbakır	2015
Yüksek Lisans	:	
Doktora	:	

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
2016-2019	Özel Mezopotamya Anadolu Fen Lis.	Öğretmen

UZMANLIK ALANI

YABANCI DİLLER

BELİRTMEK İSTEĞİNİZ DİĞER ÖZELLİKLE