

EGE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

**BİYOMOLEKÜLLERE YÖNELİK MOLEKÜLER
DAMGALANMIŞ POLİMERLER İÇİN HESAPSAL
YAKLAŞIM**

Ersin GÜNDEĞER

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Cenk SELÇUKİ

Biyoteknoloji Anabilim Dalı

Sunuş Tarihi : 25/01/2019

Bornova-İZMİR

2019

Ersin Gündeğer tarafından Doktora tezi olarak sunulan “Biyomoleküllere yönelik moleküler damgalanmış polimerler için hesapsal yaklaşım” başlıklı bu çalışma EÜ Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği ile EÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Eğitim ve Öğretim Yönergesi’nin ilgili hükümleri uyarınca tarafımızdan değerlendirilerek savunmaya değer bulunmuş ve 25/01/2019 tarihinde yapılan tez savunma sınavında aday oybirliği/oyçokluğu ile başarılı bulunmuştur.

Jüri Üyeleri:

İmza

Jüri Başkanı	: Prof. Dr. Cenk SELÇUKİ
Raportör Üye	: Doç. Dr. Burcu OKUTUCU
Üye	: Prof. Dr. Figen ZİHNİOĞLU
Üye	: Prof. Dr. Sarhan SAKARYA
Üye	: Doç. Dr. Ayşe DİNÇER

.....
.....
.....
.....
.....

EGE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI**

EÜ Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca Yüksek Lisans Tezi / Doktora Tezi olarak sunduğum **“Biyomoleküllere yönelik moleküler damgalanmış polimerler için hesapsal yaklaşım”** başlıklı bu tezin kendi çalışmam olduğunu, sunduğum tüm sonuç, doküman, bilgi ve belgeleri bizzat ve bu tez çalışması kapsamında elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara atıf yaptığımı ve bunları kaynaklar listesinde usulüne uygun olarak verdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya diğer bir üniversitede başka bir tez çalışması içinde sunmadığımı, bu tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda bilimsel etik kurallarına uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul edeceğimi beyan ederim.

25 / 12 / 2018

İmzası


Ersin GÜNDEĞER

ÖZET**BİYOMOLEKÜLLERE YÖNELİK MOLEKÜLER DAMGALANMIŞ
POLİMERLER İÇİN HESAPSAL YAKLAŞIM**

GÜNDEĞER, Ersin

Doktora Tezi, Biyoteknoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Cenk SELÇUKİ

Ocak 2019, 118 sayfa

Moleküler olarak damgalanmış polimerlerin (MIP'ler) hazırlanması zaman alıcıdır. MIP'lerin hazırlanma protokolleri, monomer seçimi, kalıp molekülü için uygun porojen, çapraz bağlayıcı ve stokiyometri oranını içerir. Hesapsal yöntemleri kullanmak, zaman ve maliyeti kısaltabilir.

Hedef molekül ve monomerler için başlangıç yapıları oluşturmak için, Spartan 16'da konformasyonel dağılım uygulanmıştır. Kompleksler üzerinde çalışılmıştır. İlk geometriler, moleküler mekanik yöntemle konformasyonel dağılımla elde edildikten sonra, bu geometriler yarı ampirik yöntemlerle hesaplandı. Bir sonraki aşamada, kompleksler arasından enerji olarak en kararlı ve bazı daha az kararlı yapılar seçildi. Bu kompleksler için ayrıca Yoğunluk Foksiyoneli Teorisi (DFT) yöntemi kullanılarak daha yüksek seviyelerde hesaplamalar gerçekleştirildi. DFT çalışmalarında, bu yapılar Gaussian 09'da ω B97XD fonksiyoneli ve 6-311++G(d,p) baz seti ile hesaplanmıştır. MIP sisteminde solvent etkisini gözlemlemek için, hesaplamalarda Polarizable Continuum Model (PCM) kullanılmıştır. Ayrıca çapraz bağlayıcı moleküllerin pre-polimerizasyon kompleksine etkileri incelendi.

Hidrojen bağları, moleküler olarak basılmış polimerlerin oluşumu ve stabilitesi için önemlidir. Hidrojen bağı etkileşiminden zayıf etkileşimler de moleküler tanımda etkilidir. Bu çalışmada bu etkileşimler ve MIP üzerindeki etkileri incelendi.

Anahtar sözcükler: MIP, Moleküler damgalama, Triptofan, DFT

ABSTRACT**COMPUTATIONAL APPROACH FOR MOLECULARLY
IMPRINTED POLYMERS FOR BIOMOLECULES**

GÜNDEĞER, Ersin

PhD in Biotechnology

Supervisor: Prof. Dr. Cenk SELÇUKİ

January 2019, 118 pages

Although it is relatively simple to prepare molecularly imprinted polymers (MIPs), it may be time consuming. Preparation protocols of MIPs include selection of monomer(s), proper porogen and crosslinker for template molecule, and relative stoichiometry ratio. Using computational methods may decrease required time and cost.

To generate input structures for the target molecule and the monomers, conformational distribution in Spartan 16 was used. The complexes were studied in several ratios. After initial geometries were obtained from conformational distribution by molecular mechanics method, these geometries were calculated by semiempirical methods. In the next stage, selected complexes were used including the most stable ones and some others for further investigation. These complexes are also calculated using higher levels of theory with Density Functional Theory (DFT) method. In DFT studies, these structures were calculated with ω B97XD functional in combination with 6-311++G(d,p) basis set as implemented in Gaussian 09. For observing solvent effect on MIP systems, Polarizable Continuum Model (PCM) was used in calculations. Moreover, the effects of cross-linking molecules on the pre-polymerization complex were investigated.

Hydrogen bonds are important for the formation and stability of molecularly imprinted polymers. Dispersion effects are also effective in molecular recognition. In this study, these interactions and their effects on MIP were investigated.

Keywords: MIPs, Molecular imprinting, Tryptophan, DFT

TEŞEKKÜR

Akademik hayatımın en başında beri yanımda olan, bildiği her şeyden yararlanmamı sağlayan, iyi bir insan olmanın en kıymetli erdem olduğunu öğreten, dürüstlük ve iş etiği açısından örnek bir insan olan ve tüm duygusal çöküntülerimi anlayan, tekrar ayağa kalkmamı sağlayan sevgili danışmanım Prof. Dr. Cenk SELÇUKİ'ye en büyük teşekkürümü sunuyorum. Şimdiye kadar benimle birlikte çalışmış, sevgili ekip arkadaşlarım ve dostlarım Saltuk Mustafa Eyrilmez, Yahya Yasin Yılmaz'a ayrıca teşekkür etmek isterim. Gelmiş geçmiş bütün Selçuki Research Grubu insanlarına teşekkür etmek isterim. Bir şekilde hepsinin gelişmeye katkısı oldu.

Biyomühendislik bölümünden Prof. Dr. Gaye Öngen'e doktora sürecindeki her türlü manevi katkısı için, dertlerimi dinlediği ve desteği için teşekkür ederim.

Tez konuma ilham olan ve beraber çalışmaktan zevk aldığım Doç. Dr. Burcu Okutucu'ya ayrıca teşekkür etmek isterim. Tezim boyunca verimli tartışmalar ve fikir alışverişi yaptık. Tez izleme komitemde de bulunan üniversite hayatım boyunca beni etkileyen ve etkilemeye devam eden her türlü bilimsel tartışmada birçok şey öğrendiğim Prof. Dr. Figen Zihnioğlu'na teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim. Tez komitemde yer alan değerli hocamlarıma da katkılarından dolayı teşekkür ederim

Doktora süresi boyunca bursiyer olarak 115-S-107 no'lu Tübitak 1003 Araştırma Projesinde görev almamı sağlayan Danışmanım Cenk SELÇUKİ ve Prof. Dr. Sarhan Sakarya'ya teşekkür ederim.

Maddi ve manevi olarak tüm üniversite hayatım boyunca yanımda olan, destekleyen aileme; babam Yaşar Gündeğer, annem Naciye Gündeğer ve kardeşim Yelda Gündeğer'e teşekkürlerimi en içten hislerle sunuyorum. Bu süreç boyunca destek olan, benimle beraber bu sürecin bütün olumlu veya olumsuz süreçlerini yaşayan eşim Emine Ay Gündeğer'e sevgilerimi sunuyorum.

Bu tez çalışması Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2017-FBE-004 nolu proje ile desteklenmiştir.

Bu araştırmada yer alan hesaplamaların bir kısmı TÜBİTAK ULAKBİM, Yüksek Başarım ve Grid Hesaplama Merkezi'nde (TRUBA kaynaklarında) gerçekleştirilmiştir

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
TEŞEKKÜR	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xv
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xxi
1 GİRİŞ.....	1
1.1 MIPs Nedir?.....	1
1.2 Moleküler Damgalama Tipleri	4
1.3 Triptofan	7
1.4 Hesapsal MIPs Çalışmaları.....	8
1.5 Karbon Hidrojen Bağı Etkileşimi (C-H···O).....	12
2 METOD	15
2.1 Moleküler Modelleme	15
2.2 Schrödinger Denklemi	15
2.3.1 Yaklaşımlar	16
2.4 Kullanılan Metodlar.....	17

İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
2.4.1 Polarizable Continuum Model (PCM)	20
2.5 İş Akışı Özeti	21
3 BULGULAR VE TARTIŞMA	23
3.1 Triptofan'ın Konformasyonel Analizi ve Optimizasyonu	23
3.2 Fonksiyonel Monomerler Konformasyonel Analizi ve Optimizasyonu	26
3.3 Polimer Denemeleri	28
3.4 Triptofan-3MAA-1ACR Kompleklerinin DFT Optimizasyonu	32
3.5 1ACR-TRP, 2ACR-TRP ve 4-VPy-TRP Kompleks Hesaplamaları	44
3.5.2 2ACR:TRP Komplekslerinin Hesapları.....	52
3.5.3 4VPy-TRP Kompleksleri Hesapları.....	58
3.6 Çapraz Bağlayıcı Hesaplamaları.....	71
3.7 Çapraz Bağlayıcı etkisi	75
3.8 Kovalent Olmaya Etkileşimlerin Analizi.....	98
4 GENEL SONUÇLAR.....	104
KAYNAKLAR DİZİNİ	108
ÖZGEÇMİŞ	118
EKLER.....	

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1.1 Nanopartikül olarak MIP kullanımının kanser hücrelerinin görüntülemesi için kullanımı (Wang et al., 2016).	4
Şekil 1.2.1 (a) kovalent, (b) non-kovalent, ve (c) semi-kovalent moleküler damgalama yaklaşımları. Kalıp moleküller a, monosakkarit; b, dipeptid ve c, kolesterol (Mattiasson and Ye, 2015).	6
Şekil 1.3.1 Triptofan metabolizmasında kinürenin oluşması (Voet and Voet, 2010).	8
Şekil 1.4.1: MIPs alanında çıkmış olan hesapsal çalışmalar (Web of Science: https://login.webofknowledge.com , Erişim Tarihi: 16.12.2018).	9
Şekil 1.4.2 MIP oluşumunun özeti (Nicholls et al., 2013).	10
Şekil 1.4.2 MIP modellemesine örnek çalışma olarak Moleküler Dinamik çalışmasından bir örnek (Mattiasson et al., 2015).	11
Şekil 1.5.1 CH $\cdots$ O hidrojen bağlarını tanımlarken kullanılan mesafe ve açısal parametreler. Tipik van der Waals mesafeleri d (2.7 Å) ve D (3.7 Å), hidrojen bağı tanımlaması için sık kullanılır ((Horowitz and Trievel, 2012).	14
Şekil 2.5.1 MIP Tasarımı için kullanacağımız genel şema.	21
Şekil 3.1.1 Triptofan molekülünün konformerlerinin DFT ω B97XD/6-311++g(d,p) seviyesinde optimize yapıları (PCM: asetonitril).	25
Şekil 3.1.2 Triptofan molekülünün konformerlerinin DFT ω B97XD/6-311++g(d,p) seviyesinde optimize yapıları (PCM: DMSO).	25
Şekil 3.2.1 Akrilamid (acr) molekülünün konformerleri.	26
Şekil 3.2.2 Metakrilik asit (maa) molekülünün konformerleri.	27

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 3.2.3 4-Vinilpiridin (4VPy) molekülünün konformerleri	28
Çizelge 3.3.1. PM6-DH2 ile hesaplanan Heat of formation (ΔH_f , kcal/mol) değerleri TRP-MAA–ACR kompleksi.....	29
Şekil 3.3.1 M0159 kompleksinin PM6DH2 optimize yapısı.	30
Şekil 3.3.2 M0006 kompleksinin PM6DH2 optimize yapısı.	30
Şekil 3.3.3 M0070 kompleksinin PM6DH2 optimize yapısı.	31
Şekil 3.3.4 M0063 kompleksinin PM6DH2 optimize yapısı.	31
Şekil 3.3.5 M0004 kompleksinin PM6DH2 optimize yapısı.	32
Şekil 3.5.1 1ACR:TRP olası komplekslerden örnekler.	51
Şekil 3.5.2.1 2ACR:TRP üzerinde atom numaralandırılması.	55
Şekil 3.5.2.2 2ACR:TRP PM6-D3H4 optimizasyonu sonucu olası bazı kompleks yapıları	58
Şekil 3.5.3.1 4VPy:TRP üzerinde atom numaralandırılması.	68
Şekil 3.5.3.2 4VPy:TRP yapılarının DFT ω B97XD/6-311++g(d,p) seviyeindeki optimize yapıları.	70
Şekil 3.6.1: EGDMA'nın farklı konformasyonları için örnekler.....	74
Şekil 3.7.1 EGDMA_5 optimize yapısı.	75
Şekil 3.7.2 input11 no'lu en kararlı prepolimerizasyon kompleksi (Kompleks 1).	75

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 3.7.3 Komplex1 ile 4'lü EGDMA giriş yapısı.	76
Şekil 3.7.4 Komplex1 ile 6'lı EGDMA giriş yapısı.	76
Şekil 3.7.5 Komplex1 ile 8'li EGDMA giriş yapısı.	77
Şekil 3.7.6 Komplex1-4EGDMA etkileşimi.	80
Şekil 3.7.7 Komplex1_4EGDMA yapısında monomerler ile etkileşen EGDMA'ların gösterimi.	81
Şekil 3.7.8 Komplex1-6EGDMA etkileşimi.	83
Şekil 3.7.9 Komplex1_6EGDMA yapısında monomerler ile etkileşen EGDMA'ların gösterimi.	84
Şekil 3.7.10 Komplex1-8EGDMA etkileşimi.	88
Şekil 3.7.11 Komplex1_8EGDMA yapısında TRP ile etkileşen EGDMA'ların gösterimi.	89
Şekil 3.7.12 Komplex1_8EGDMA yapısında monomerler ile etkileşen EGDMA'ların gösterimi.	89
Şekil 3.7.13 Komplex1_8EGDMA yapısında kendi arasında etkileşen EGDMA'ların gösterimi.	90
Şekil 3.7.14 Komplex1-10EGDMA etkileşimi.	92
Şekil 3.7.15 Komplex1_10EGDMA yapısında TRP ile etkileşen EGDMA'ların gösterimi.	93

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 3.7.16 Kompleks1_10EGDMA yapısında monomerler ile etkileşen EGDMA'ların gösterimi.	93
Şekil 3.7.17 Kompleks1_10EGDMA yapısında kendi arasında etkileşen EGDMA'ların gösterimi.	94
Şekil 3.7.18 Kompleks1 (A), Kompleks1_4EGDMA (B), Kompleks1_6EGDMA (C), Kompleks1_8EGDMA (D), Kompleks1_10EGDMA (E). Farklı sayıda çapraz bağlayıcı etkisinin MIP yapısındaki etkileri.	98
Şekil 3.8.1 Kompleks_1 Reduced Density Gradient grafiği.	99
Şekil 3.8.2 Kompleks1 RDG yüzeyinin 0.5a.u düzeyinde gösterimi.	100
Şekil 3.8.3 Kompleks1_4EGDMA Reduced Density Gradient grafiği.	100
Şekil 3.8.4 Kompleks1_4EGDMA RDG yüzeyinin 0.5a.u düzeyinde gösterimi. 100	
Şekil 3.8.5 Kompleks1_6EGDMA Reduced Density Gradient grafiği.	101
Şekil 3.8.6 Kompleks1_6EGDMA RDG yüzeyinin 0.5a.u düzeyinde gösterimi. 101	
Şekil 3.8.7 Kompleks1_10EGDMA Reduced Density Gradient grafiği.	102
Şekil 3.8.8 Kompleks1_10EGDMA RDG yüzeyinin 0.5a.u düzeyinde gösterimi.	102

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
Çizelge 3.2.1 Akrilamid molekülünün DFT ω B97XD/6-311++g(d,p) seviyesinde optimize yapıları (PCM: asetonitril).....	26
Çizelge 3.2.2 Metakrilik asit (maa) molekülünün DFT ω B97XD/6-311++g(d,p) seviyesinde optimize yapıları (PCM: asetonitril).	27
Çizelge 3.2.3 4-Vinilpiridin molekülünün DFT ω B97XD/6-311++g(d,p) seviyesinde optimize yapıları (PCM: asetonitril).	28
Çizelge 3.4.1 3MAA-1ACR TRP olası komplekslerinin DFT ω B97XD/6-311++g(d,p) Hesaplamaları (implicit Asetonitril içerisinde).	34
Çizelge 3.1.2 3MAA-1ACR TRP olası komplekslerinin etkileşim tipleri.	38
Çizelge 3.1.3 Kompleks1 (input_11) yapısındaki Hidrojen bağları. DFT ω B97XD/6-311++g(d,p) Hesaplamaları (implicit Asetonitril içerisinde).....	38
Çizelge 3.5.2.1 2ACR:TRP kompleklerinin PM6D3H4 ile hesaplama sonuçlarının 2260 hesabın en kararlı ilk 50'nin sonuçları.....	52
Çizelge 3.5.3.1 2VPy:TRP kompleksinin DFT/ ω B97XD/6-311++g(d,p) seviyesindeki optimizasyon enerjileri, zero-point enerjileri ve moleküler dipol değerleri.	59
Çizelge 3.5.3.2 4VPy:TRP kompleksinin seçilmiş bazı yapılarında gözlenen Hidrohen bağları.	69
Çizelge 3.6.1 EGDMA olası yapılarının DFT ω B97XD/6-311++g(d,p) Hesaplamaları (implicit Asetonitril içerisinde).	71
Çizelge 3.7.1 Çeşitli sayıda EGDMA ile Kompleks1'in PM6-D3H4 optimizasyonu sonuçları.	78

ÇİZELGELER DİZİNİ (devam)

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
Çizelge 3.7.2 Kompleks1_4EGDMA yapısındaki Hidrojen bağları (PM6-D3H4 sonucuna göre) .	78
Çizelge 3.7.3 Kompleks1_6EGDMA yapısındaki Hidrojen bağları.....	82
Çizelge 3.7.4 Kompleks1_8EGDMA yapısındaki Hidrojen bağları.....	86
Çizelge 3.7.5 Kompleks1_10EGDMA yapısındaki Hidrojen bağları.....	91
Çizelge 3.7.6 Kompleks1 ve çeşitli EGDMA oranlarında Hidrojen bağı karşılaştırması.	95

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
$\text{\AA}$	Uzaklık ölçüsü (Angström).
D	Debye.
$kcal$	kilokalori.
<u>Kısaltmalar</u>	
DFT	Yoğunluk fonksiyoneli teorisi.
B3LYP	Becke, üç-parametre, Lee-Yang-Parr.
MP2	Møller–Plesset 2.
PCM	Polarizable Continuum Model
ACR	Akrilamid
MAA	Metakrilik asit
4VPy	4-vinilpiridin
TRP	Triptofan
MD	Moleküler Dinamik
MM	Moleküler Mekanik
SQM	Yarı ampirik Kuantum Metod
QM	Kuantum Mekanik



1 GİRİŞ

Moleküler Damgalama tekniğinin yaklaşımı aslen Linus Pauling'in 1940'lı yıllarda yaptığı antikorların olası aksiyon modlarını özetleyen çalışmalardan ilham almıştır (Pauling, 1940). Pauling'in öğrencilerinden Dickey, boyaların (metil turuncusu ve türevleri) varlığında silika jelin çökeltilmesiyle seçici adsorbentleri (emici madde) hazırlayan ilk kişi olmuştur (Dickey, 1949, 1955). Malzeme yıkandığında, boyalar için gelişmiş bir afinite göstermiştir. Benzer şekilde, kiral tanıma için kullanılan malzemeler (Curti and Colombo, 1952; Beckett and Anderson, 1957) veya pestisit ayrımı için kullanılan malzemeler üzerinde de çalışılmıştır. Bununla birlikte, elde edilen düşük ayırma kuvvetleri ve malzemelerin kısa kullanım ömürleri nedeniyle, bu araştırmalar sonunda terk edilmek zorunda kalmıştır (Bernhard, 1952). Günter Wulff ve grubu tarafından moleküler damgalanma yöntemlerini (Wulff and Sarhan, 1972; Wulff et al., 1973) yeniden tanımlamasıyla ve ardından Mosbach'ın izlediği moleküler damgalama tekniği (Anderson, et al., 1984) belli prensipleri ortaya koyarak bu alanın yaygınlaşmasında büyük katkı sağladı (Marty and Mauzac, 2005).

Bu bölüm alt başlıklarında, moleküler olarak damgalanmış polimerlerin (MIPs) tanımı, kullanım alanları, hesapsal çalışmalarla ilgili bilgiler verilmiştir.

1.1 MIPs Nedir?

Geçtiğimiz yıllarda moleküler damgalanma, öngörülebilir moleküler seçiciliğe sahip materyalleri sentezlemek için en etkili tekniklerden biri haline gelmiştir. Moleküler olarak damgalanmış polimerler (MIP), benzer fonksiyonel performansları nedeniyle sıklıkla yapay antikorlar, sentetik reseptörler ve enzim taklitleri (mimics) olarak adlandırıldı. Geçmişte MIP uygulamaları, sentezlenen malzemelerin içsel (intrinsic) hidrofobikliğinden yararlandığından organik solvent bazlı sistemler olarak sınırlandırılmış bir alanı ifade ediyordu. Moleküler Damgalanma tekniğindeki son gelişmeler doğrudan sulu koşullar altında bile uygulanabilen yeni MIP malzemeleri geliştirilmesi ve ilk kez sentetik MIP'lerin sulu koşullar altında biyokimyasal numunelerin doğrudan analizi için "antikor taklidi" olarak kullanılmaya başlanması, büyük gelişmelere yol açan önemli adımlar oldu (Mattiasson and Ye, 2015; Ye and Haupt, 2004). Moleküler damgalama, hedef moleküllerinin seçici bağlandığını gösteren sayısız yapay reseptör üretmek için kullanılmıştır. MIP'lerin sensörler ve son zamanlarda ilaç geliştirme için kullanılmasının başarılı uygulamaları bu teknolojinin büyük potansiyelini ortaya koydu (Ye and Haupt, 2004). 1998'de bir derlemede plastik

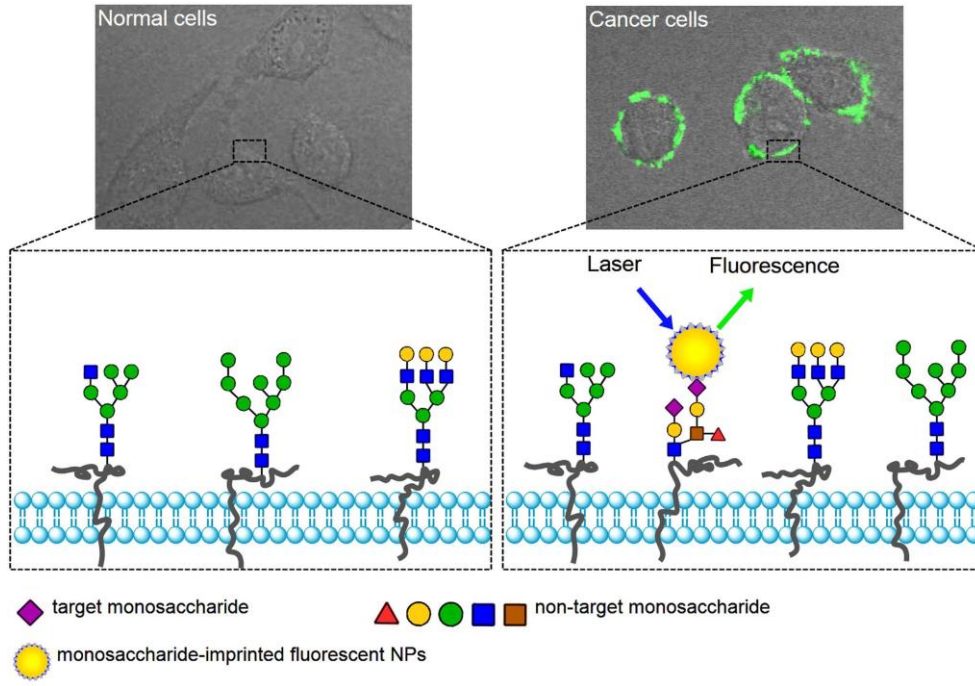
antikor olarak adlandırılan MIP'ler, monoklonal antikorlara benzer şekilde homojen bir bağlanma bölgesi popülasyonuna sahip olabileceği belirtilmiştir. Sulu sistemlerde damgalanmış polimerlerin performanslarının daha da geliştirilmesi istendiğini ve moleküler damgalanmış polimerlerin artan endüstriyel ilgisinden bahseder (Haupt and Mosbach, 1998). 2016'da yayınlanan bir çalışmada (Nestora et al., 2016) yine plastik antikor olarak adlandırılan MIP, kozmetik alanında yapılmış bir çalışmadır. Kötü kokulara karşı geliştirilmiş bir MIP tasarımı; kötü kokuyu yaratan uçucu yağ asitlerinin öncül maddelerine karşı geliştirilmiştir. Yine aynı çalışmada fonksiyonel monomer olarak; karboksil grupları için yüksek bir bağlanma oluşturabilen polimerize edilebilir bir amidinyum monomeri ((4-acrylamidophenyl)(amino)methaniminium acetate) kullanılmıştır. Sulu ortamlarda tanınması için oldukça seçici olduğu belirtilmiştir. Bu tür amidinyum bazlı monomerler, çok çeşitli karboksilat, fosfat, fosfonat ve muhtemelen sülfat bazlı biyolojik moleküller için plastik antikorların hazırlanmasında da faydalı olacağı söylenmiştir (Nestora et al., 2016).

Moleküler damgalanma prosedürlerinde sürekli bahsedilen bazı terminolojik bilgiler vermek gerekirse; MIP'i oluşturan birimleri tanıtmak gerekir. Bunların ilki, fonksiyonel monomerler, MIP işleminin gerçekleşmesi için önemli bir bileşimler olan fonksiyonel monomerlerdir. Damgalama için monomerlerin kalıp molekül ile olan etkileşimi ve sayısı çok önemlidir. Kompleksin kararlı olması öncelikle buna bağlıdır. Bu monomerler aynı olabilmekle beraber farklı moleküllerle de MIP oluşturulabilir. Bu tercih spesifikliği artırmak için kullanılabilir. Bir diğer bileşene olan çapraz bağlayıcılar ise MIP işleminde önemli bir yere sahiptir. Hem stokiometrik olarak miktarı, hem de hangi molekülün seçileceği önemlidir ve her iki parametrenin de optimize edilmesi gerekir. Monomer ile etkileşerek yapıyı daha kararlı bir hale getirir ve örgü yapısını oluşturur. Bu yüzden monomer ile uyumu son derece önemlidir. Ayrıca polimerin çözülmesini de engeller. Yüksek miktarda çapraz bağlayıcı mekanik kararlılığı arttırırken damgalanmış bölgelerin bozulmasına yol açabilir. Ağ yapısı erişebilirliği etkiler. Çapraz bağlayıcıların kalıp molekül ile non-kovalent etkileşimlere girmemesi spesifiklik açısından önemlidir. Çözücü ya da porojenler, damgalanmış polimerlerin gözenekli bir yapıda olmasını ve hedef molekülün bağlanma hızını arttırmasını da sağlamaktadır. Porojenin aprotik olması önemlidir; böylelikle hidrojen bağı gibi etkileşimlerin kalıp molekül-monomer arasında olması sağlanır. Bağlanan hedef molekülün polimerden salınmasını da sağlamaktadır. Başlatıcılar radikalik tepkimeyle polimerizasyonu başlatabilir. Farklı reaksiyonlar için farklı başlatıcılar tercih edilebilir. Başlatıcı moleküllerin

taşıması gereken en önemli özellik aktif olmasıdır. Başlatıcılar, monomerlere göre oldukça az miktarlarda kullanılırlar.

Moleküler damgalanmış polimerler (MIPs) hedef moleküllere özel, önceden tasarlanmış bağlanma spesifikliği ve afinitesi ile kimyasal olarak sentezlenmiş reseptörlerdir (Wang et al., 2016). Moleküler tanıma, biyokimyada, biyolojide, biyomalzeme biliminde, kimyada ve tıpta kritik öneme sahiptir. Moleküler tanıma için çok az biyolojik türevli moleküller, örneğin; antikolar ve aptamerler gibi genel platformlar bulunur. Bu biyopolimerler yüksek afinite ve spesifikliğe sahip olmalarına rağmen, pahalı olmaları, çoğunlukla kararsız olmaları ve denaturasyona eğimli olmaları dezavantajlarıdır (Zhang and Liu, 2016). Bu sebepten dolayı sentetik reseptörler olan moleküler damgalı polimerler gittikçe önem kazanmaktadır. Moleküler damgalama prosesi, genellikle bir hedef molekül varlığında, fonksiyonel monomer ve çapraz-bağlayıcının polimerizasyonu ile başlar, daha sonra kalıp molekül çıkartılarak (yıkama) bu şekilde polimer matrisinde tamamlayıcı boşluklar (kaviteler) oluşturulur.

Sıradan polimerlerden farklı olarak, moleküler damgalanmış polimerler (MIPs) proteinlerden, toksinlere ve hatta bakteri ve hücrelere kadar çeşitli hedeflere göre özel hazırlanmış tanıma polimerleridir. Özellikle nanoparçacık biçiminde, MIPler artan sağlamlıkları ile birlikte, gelişmiş bağlanma kinetikleri ve boyutu ve dağılılabirliği, seçici molekül tanıma özellikleri nedeniyle, biyolojik antikoların en uygun alternatifleri olarak tanımlanmaktadır (Brahmbhatt et al. 2016). Biyomoleküllerle karşılaştırıldığında örneğin; antikolar, MIP hazırlanması kolay, düşük maliyetli ve daha kararlıdır. MIP'lerin kimyasal tanıma (Sellersgren, 2000), ayırma (Wang et al., 2003), kataliz (Lettau et al., 2006) ve biyomedikal (Ye and Mosbach, 2001; Li et al., 2001; Ye, et al., 2014) gibi birçok alanda önemli uygulama alanı bulunmaktadır. Hücreleri tanımak için, bilinen bir baskı stratejisi şablon olarak doğrudan hedef hücreleri kullanmaktır (Hayden et al., 2006; DePorter et al., 2012; Borovička et al., 2013). Kandan tayin ve programlı hücre yapışması/büyümesi gibi bazı umut verici uygulamalar gösterilmiş olmasına rağmen, hücre baskılı MIP'ler tarafından kanser hücrelerinin tanınması kanser hücrelerinin yüzey niteliği ve şekli değişiklik nedeniyle zordur, Şekil 1.1.1'de görüldüğü üzere nanopartiküllerle MIP kullanılarak hücre yüzeyinde monosakkarit hedeflenerek görüntüleme yapılmıştır. (Wang et al., 2016).



Şekil 1.1.1 Nanopartikül olarak MIP kullanımının kanser hücrelerinin görüntülemesi için kullanımı (Wang et al., 2016).

1.2 Moleküler Damgalama Tipleri

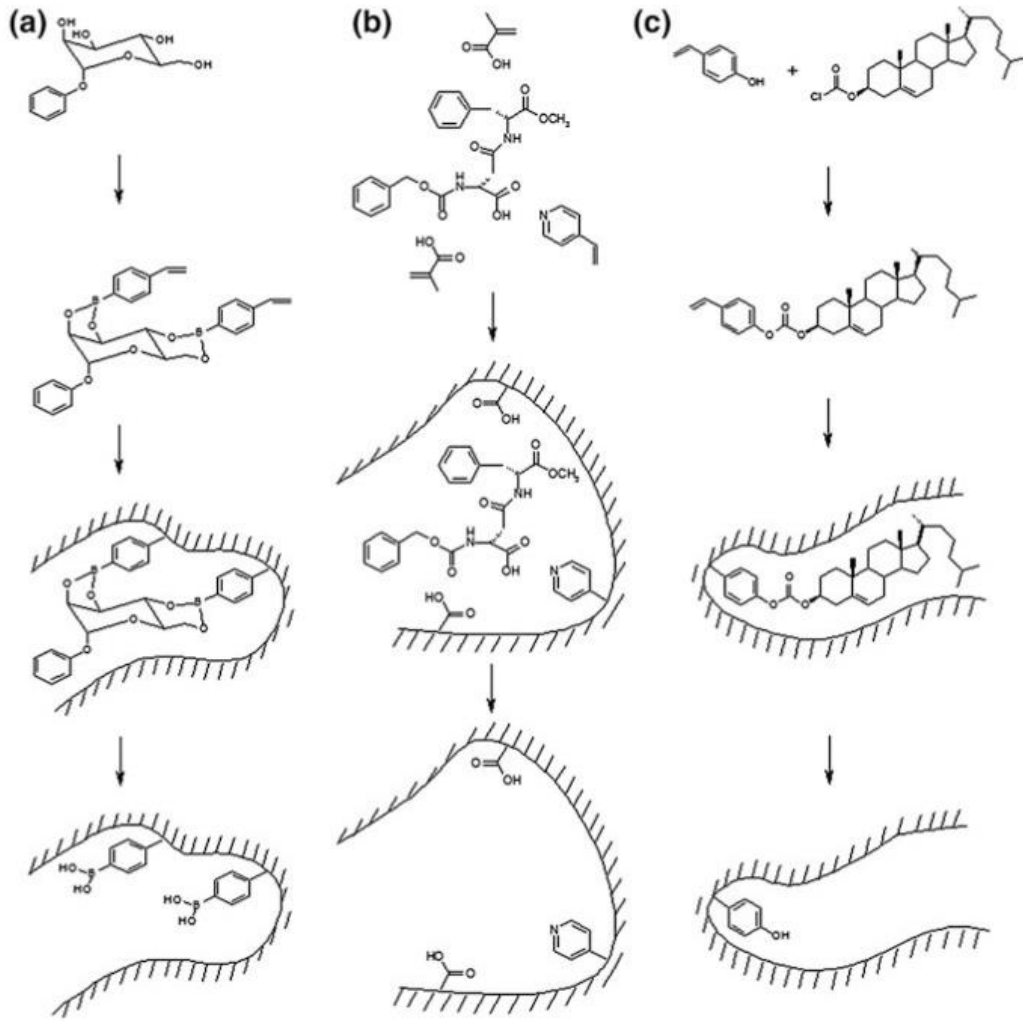
Moleküler damgalama stratejilerini basitçe üçe ayırabiliriz; bu ayrım kalıp molekül-monomer kompleksini bir arada tutan kimyasal bağ tipine göre yapılır; kovalent, kovalent olmayan (non-kovalent), hem kovalent hem non-kovalent (semi-kovalent). Kovalent damgalanma ilk olarak Wulff ve ekibi tarafından tanımlanmıştır (Wulff and Sarhan, 1972). Kalıp molekül ile monomer arasında tersinir bir kovalent bağ oluşturulur. Polimerizasyon sonrası, kovalent bağ, katı polimerden kalıp molekülün damgalanmış yerinden serbest kalabilmesi için kırılır. Geri bağlama işleminde, kalıp aynı kovalent bağ ile o bölge ile ilişkilendirilir.

Kovalent etkileşimler MIP'lerin sentezi için kullanılır, çünkü kovalent olarak bağlanmış kalıp molekülü, fonksiyonel grupların uygun oryantasyonunun yanı sıra yüksek derecede spesifik kaviteye yol açar (Şekil 1.2.1a). Kovalent damgalanma mekanizmasında, tüm fonksiyonel monomer molekülleri kalıp moleküle kimyasal olarak bağlıdır ve dolayısıyla bir boşluk oluşturur. Bu nedenle, spesifik olmayan adsorpsiyon bölgelerinin oluşturulmasına yol açmaz. Bununla birlikte, kovalent damgalanma için kullanılabilecek sınırlı kalıp molekül vardır. Kovalent damgalamanın bu dezavantajı nedeniyle kovalent olmayan bir yaklaşım, kovalent damgalanmadan daha fazla dikkat çekmiştir. Monomer-kalıp molekül arasındaki kovalent bağların kırılması ve kalıp molekülün polimerden

uzaklaştırılması işlemi oldukça zordur (Steinke et al., 1995; Caro et al., 2002). Kromatografik ayırmalarda kalıp molekülün tanınması kovalent bağ oluşumuna bağlı olduğundan yavaştır ve zayıf kromatografik sonuçlar elde edilir (Zhong et al., 2001; Sellergren et al., 1988).

Mosbach ve ekibi (Arshady and Mosbach, 1981; Mosbach and Ramström, 1996) tarafından öncülük edilen kovalent olmayan yaklaşım, fonksiyonel monomerlerin seçimi, olası hedef moleküller ve damgalanmış materyallerin kullanımı bakımından daha rahattır. Bu yaklaşımda polimerizasyon, damgalanmış molekül basit bir şekilde çözücü ekstraksiyonu ile çıkarılabilir. Bununla birlikte, pre-polimerizasyon kompleksi, damgalanmış molekül ve fonksiyonel monomerler arasındaki farklı kovalent olmayan etkileşimlere dayanan bir denge ile tersinir denge içinde bir sistemdir (bazen de porojen de dahildir) (Şekil 1.2.1b). Bu yaklaşımın popüleritesi, polimer hazırlama kolaylığı, iyi bilinen deney prosedürü ve düşük polimer sentezleme maliyetidir. Bununla birlikte, fazla monomer kullanımındaki kullanımı, bir dizi istenmeyen etkileşime neden olabilir (Arshady and Mosbach 1981; Whitcombe et al., 1995; Cormack and Elorza, 2004; Meng et al., 1999; Ramström et al., 1993; Tanabe et al., 1995).

Semi-kovalent yaklaşımda, polimerizasyon adımında kovalent veya kısmi kovalent kalıp yapısı kullanılırken, bağlanma adımında tamamen non-kovalent etkileşimler etkilidir (Şekil 1.2.1c) . Kalıp molekülü olarak alınan kolesterol, polimer ağı içine dahil edilebilmesi amacıyla hidroksil esterine dönüştürülmüştür. Ester bağının kırılmasından sonra, kalıp sadece kovalent olmayan türden etkileşimler göstermiştir (Whitcombe et al., 1995). Sahran tarafından da kullanılan bu stratejide (Sarhan and El-Zahab, 1987), hidrolizi takiben damgalanmış bölgenin geometrisini potansiyel olarak modifiye etme olasılığı bu yöntemin dezavantajını açıkça göstermektedir.



Şekil 1.2.1 (a) kovalent, (b) non-kovalent, ve (c) semi-kovalent moleküler damgalama yaklaşımları. Kalıp moleküller a, monosakkarit; b, dipeptid ve c, kolesterol (Mattiasson and Ye, 2015).

MIP çalışmalarında genel eğilim non-kovalent etkileşimler üzerinden sistemi oluşturmaktır. Bu çalışmada da sistem bu şekilde tasarlandı. Özel seçilmiş olan fonksiyonel monomer, hem hidrojen bağ vericisi olarak hem hidrojen bağ alıcısı olarak ya da farklı şablonlarla kararlı bir kompleks oluşturmak üzere negatif yüklü bir karboksil iyonu olarak hareket edebilen metakrilik asit (MAA) molekülüdür. Bazı fonksiyonel monomerler grubunda, düşük maliyetli ve yaygın çözücülerdeki iyi çözünürlüğü nedeniyle asidik kalıp moleküllerin damgalanması için sıklıkla 4-vinilpiridin (4-Vpy) kullanılır. Non-kovalent etkileşimli MIP'lerde çapraz bağlayıcı oldukça önemlidir. Çoğu MIP, yüksek bir çapraz bağlama yoğunluğuna sahip olduğundan, bitmiş bir MIP'in ana bileşiminde, çapraz bağlayıcının önemli bir katkısı bulunur. Bu nedenle, MIP'lerin yüzey polariteleri

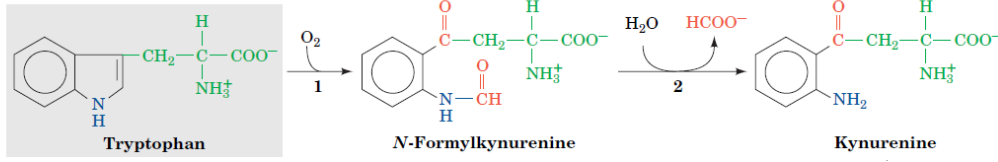
ve kimyasal kararlılıkları esas olarak çapraz bağlayıcı tarafından belirlenir. Çapraz bağlayıcıların ortak özelliği, tek bir molekülde çoklu polimerize edilebilir vinil gruplarının varlığıdır. Standart çapraz bağlayıcının kullanımı, şablon bağlama sağlayan fonksiyonel grupların bir polimer ağında iyi tanımlanmış konumlarda sabitlenmesini sağlamaktır. Çoğu kez çapraz bağlayıcı etkisiz (“inert”) olarak kabul edilir ve seçici moleküler bağlanmaya çok az katkıda bulunur. Çoğu MIP hazırlığında olduğu gibi, çapraz bağlayıcı fazla miktarda (excess) eklenir, elde edilen MIP'lerde büyük bir kısmı kaplar. Malzemenin bu kısmının neden olduğu spesifik olmayan etkileşimler göz ardı edilemez. Bu problem, bağlanma spesifikliği ve kapasite arasında bir dengeleme ikilemine yol açar: çapraz bağlanma yoğunluğunun artması, spesifikliği artırabilir, ama aynı MIP için kapasitenin azalmasına yol açabilir (Mattiasson and Ye, 2015). Bu problemi çözmek için Spivak ve arkadaşları, şablon bağlama fonksiyonel gruplarını içeren hibrid çapraz bağlama monomerlerini geliştirdi (Sibrian-Vazquez and Spivak, 2004). Bu tür fonksiyonel çapraz bağlanan monomerler, kovalent olmayan MIP'ler için belirgin bir iyileşme sağlamıştır.

1.3 Triptofan

Triptofan biyolojik olarak birçok aktif molekülün öncüsü olan esansiyel bir aminoasittir. Triptofanın belirlenmesi, tanı ve tedavide biyobelirteç olarak kullanılması nedeniyle önemlidir. Triptofan tespiti için MIP, rutin tespit yöntemlerine yardımcı olabilir (Hsieh et al., 2007; Chuang et al., 2014). L-Triptofan, beyinde serotonin sentezi, kinürenin sentezi, niasin sentezi gibi metabolizmada önemli birçok role sahiptir. Triptofan kan-beyin bariyerini geçebilir ve psikolojik hastalıklar veya bozukluklarda önemli bir role sahiptir, çünkü serotonin sentezinde önemli ve etkin bir rol oynamaktadır. Ayrıca, triptofan 20 aminoasit içerisinde insan vücudunda en düşük konsantrasyonda bulunan aminoasittir; bu nedenle triptofanın belirlenmesi önemlidir (Richard et al., 2009). HPLC'de serum triptofan ve kinürenin ölçümü önemlidir. Özellikle metabolik bozukluklarda, triptofan tayini ve miktarı tanı için önemlidir. Triptofan, aynı zamanda NADH kullanan Prostat Kanseri Hücreleri için (O'Melia et al., 2016) ve gastrointestinal kanal kanserini saptamak için anahtar bir biyobelirteç (Wang et al., 2015) olarak kullanılabilir.

Deniz ortamında, sulardaki başlıca çözünmüş aminoasitlerin saptanması, rutin HPLC yöntemlerinin kullanılmasıyla elde edilir. Özellikle triptofanı tespit etmek sorunludur, bu nedenle sulu sistemlerde düşük triptofan seviyelerini belirleyebilen; doğrudan, hızlı ve hassas tekniklerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır (Reynolds, 2003).

Fenilalanin, tirozin, triptofan, histidin gibi aromatik yapıya sahip aminoasitler reaktif oksijen türlerinin etkisiyle değişime uğrayabilir. Kısaca bu reaksiyon Şekil 1.3.1’de gösterilmiştir (Stadtman and Levine 2000).

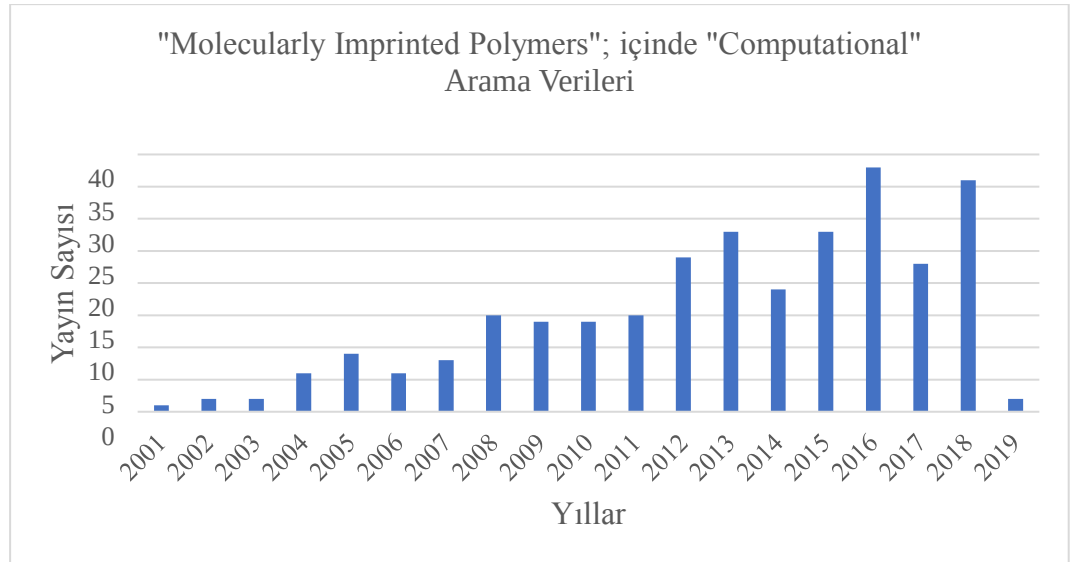


Şekil 1.3.1 Triptofan metabolizmasında kinürenin oluşması (Voet and Voet, 2010).

Kinürenin; şizofreni, bipolar bozukluk gibi beyin hastalıklarının gelişiminde rol oynamaktadır. Kinürenin metabolizmasının Huntington, Alzhemier, ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklarda etkili rol oynadığı düşünülmektedir. Bu hastalıklar arasında Huntington hastalığının gelişimindeki rolleri hakkında oldukça fazla çalışma yapıldığı belirtilmiştir (Bedel vd., 2018). Bu metabolik yolu hedefleyen yeni ilaçların bulunması, nörodejeneratif hastalıkların tedavisinin yanı sıra, psikiyatrik durumların önlenmesi için de önemlidir (Bedel vd., 2018).

1.4 Hesapsal MIPs Çalışmaları

Moleküler Damgalanmış Polimer çalışmalarında deneysel yaklaşımı ek olarak, hesapsal tasarım çalışmaları da dahil edilerek yapılan çalışmalara, ilgi artmasına rağmen hesapsal yaklaşımın MIP tasarımında kullanılması konusunda çok sınırlı sayıda çalışmaya rastlanmaktadır. Bunun sebebi hesapsal yaklaşımların MIP tasarımı için iyi sonuç verip vermediği ve hangi hesapsal metodların kullanılması gerektiği gibi konulardaki belirsizliklerdir. Şekil 1.4.1’de görüldüğü gibi hesapsal çalışmalarda toplam yayın sayısı 400’ün altındadır; bu açıdan yapılan her hesapsal çalışmanın değeri büyüktür ve MIP alanı için önemli bir yere sahiptir.

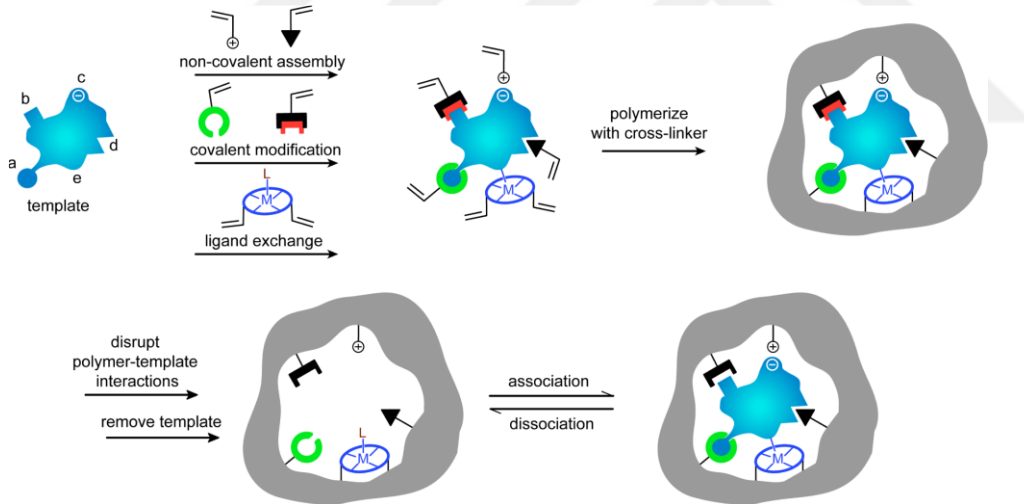


Şekil 1.4.1: MIPs alanında çıkmış olan hesapsal çalışmalar (Web of Science: <https://login.webofknowledge.com>, Erişim Tarihi: 16.12.2018).

Moleküler modelleme fonksiyonel monomer ile en kararlı kompleksi oluşturabilen potansiyel kalıp molekülün en iyi yapısal türevini belirlemede önemli bilgiler sağlar. MIP tipi sorbentlerin moleküler modellenmesi, ab-initio Hartree-Fock (HF) veya korelasyon enerjisini de içeren ve önemli ölçüde daha güvenilir sonuçlar veren fakat hesaplama açısından pahalı olan ikinci dereceden Møller-Plesset (MP2) gibi hesaplama yöntemlerinin seçimine dayanır. Doğruluk ve verimlilik açısından en iyi seçim yoğunluk fonksiyoneli teorisi (DFT). Moleküler modellemenin ikinci bileşeni, uygun bir baz seti seçimidir. Bir başka ikilem, küçük moleküllerin doğru modellenmesi için nispeten esnek ve yüksek baz setlerinin seçilmesi ve büyük moleküler sistemler için küçük baz seti kullanılmasıdır. Bu nedenle, daha büyük molekül sistemleri için küçük, nispeten altyapıya göre hızlı baz setleri (3-21G, 6-31G*) hesaplamalar için tercih edilir (Marć et al., 2018). Öte yandan, küçük moleküllerin karakterizasyonu için Dunning (Dunning, 1989) ya da Jensen tipi (Jensen, 2001) korelasyon-tutarlı ve polarizasyon-tutarlı baz setleri, kimyasal doğruluk ($\pm 1 \text{ kcal mol}^{-1}$) açısından çok uygundur (Feller et al., 2008; Kupka et al., 2010; Dunning, 2000).

Birçok hesapsal iş akışı önerilmesine rağmen diğerlerine göre nispeten derli toplu yayınlardan biri Karim ve ark. tarafından Nisan 2017'de yayınlanmış bir makaledir; burada geliştirilen yöntemle evrensel olabilecek hesapsal bir protokol bile önerilmiştir (Karim et al., 2017). Bu çalışmada bir fonksiyonel monomer ile kalıp molekül arasındaki etkileşimi, afiniteyi hesaplamak için Virtual Screening benzeri bir protokol izleyip uygun monomer seçimi için Moleküler Mekanik

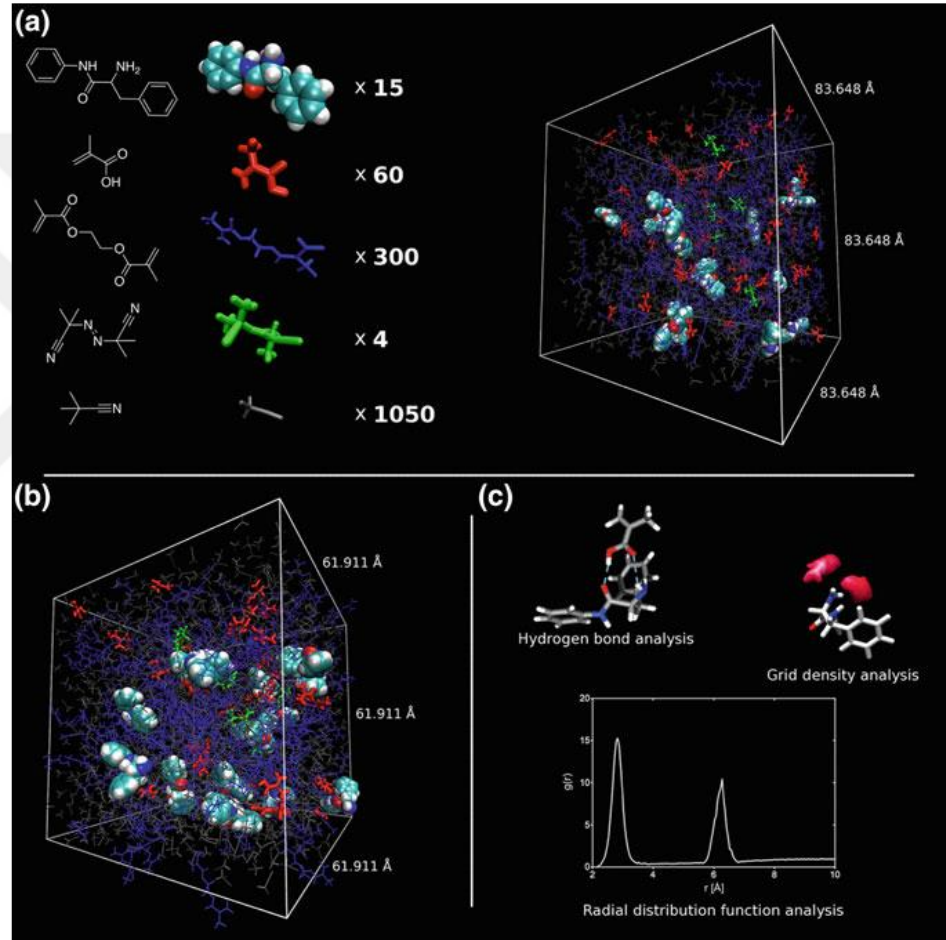
(MM) ve Moleküler Dinamik (MD) çalışmaları yürütülmüştür. Bu çalışmaların deneysel çalışmalara başlamadan önce ön hazırlık için yeterli olacağı belirtilmiştir. Önerilen protokol oldukça mantıklı bir hesapsal yaklaşım getirmekle beraber bu doktora tez çalışmasında amaçlanan fonksiyonel monomer ile kalıp molekül arasındaki etkileşimi sadece konformasyon bazında değil, elektron düzeyinde inceleme basamağını içermemektedir. Elektronik seviyede hesaplar daha yavaş olmasına karşın, bulunan sonuçlar daha tatmin edicidir. Non-kovalent etkileşimlerin, docking, MD, MM yöntemlerinde iyi tanımlanmaması sebebiyle belirlemek zordur ve belirlense bile soru emin olmak zordur ve belirlenebilen etkileşimlerin ise deneysel veya yine QM yöntemler ile kanıtlanması gerekir. Bu yüzden kuantum mekaniğe dayalı metodlar MIP sistemindeki non-kovalent etkileşimleri daha iyi belirlememizi sağlar. Non-kovalent etkileşimler, sadece hidrojen bağı etkileşimleri değil; London dispersiyon etkisi, π -etkileşimleri, CH-O hidrojen bağları gibi daha zayıf ama moleküler tanımda kilit olabilecek etkileşimleri içerir. Bu zayıf etkileşimler, deneysel metodlara göre daha ucuz ve hızlı bir şekilde kuantum mekanik hesaplamalarla incelenebilir. Ayrıca MD, MM, docking gibi atomik seviyedeki hesaplamalara göre daha güvenilir sonuç verir.



Şekil 1.4.2 MIP oluşumunun özeti (Nicholls et al., 2013).

MIP modellemesi, kovalent olmayan yaklaşım ile meydana getirilen MIP için, kararlılığının ve oluşumunun (Şekil 1.4.2) altında yatan mekanizmayı anlamada önemli role sahiptir. MIPlerin hazırlanması ve optimizasyonu çok zaman alabilir ama hesapsal yöntemlerin ve yazılımların gelişmesi sayesinde modelleme ile pre-polimerizasyon aşaması deneysel işlemlere göre daha kısa sürer. Deneysel deneme-yanılma yoluna göre ortaya çıkan kimyasal atık olmaması, deneysel çalışmanın süresini ve maddi boyutunu çok düşük bir düzeye

indirebilir. Rasyonel tasarım yaklaşımı yeni moleküller için spesifik sensörler geliştirilmesinde işe yarar. Bu yaklaşımlar, baştan yeni yapı oluşturularak veya bilinen yapı üzerinde değişiklikler yapılarak uygulanabilir. MIP rasyonel tasarımının avantajlarını kullanarak MIP'lerin oluşumu ve kararlılığının mekanizmasının daha iyi anlaşılması sağlanabilir. Bu gelişimlerle birlikte moleküler bilginin birleştirilmesi, MIP'lerin ve pre-polimerizasyon adımının anlaşılması, daha iyi ve uygun maliyetli olabilir. Literatürde bir çok hesapsal MIP tasarımı ile karşılaşılabılır özellikle proteinler için yapılmış çalışmalar mevcuttur (Boroznjak et al., 2017; Yang, et al., 2012; Settapani et al., 2018).



Şekil 1.4.2 MIP modellemesine hesapsal yaklaşım olarak Moleküler Dinamik çalışmasından bir örnek (Mattiasson et al., 2015).

Diğer teorik yaklaşımlar arasında, elektronik yapı yöntemleri, kovalent olmayan etkileşimleri göreceli olarak daha iyi belirler ve MIP sisteminin elektronik özelliklerini tanımlar. Özellikle yoğunluk fonksiyoneli teorisi (Density Functional Theory, DFT) MIP'lerin pre-polimerizasyon adımının hesaplanması için kullanılır. DFT kullanımının son dönemlerde önemli ölçüde artması, monomer-kalıp etkileşimlerini ve moleküllerin birbirini tanımasını yüksek başarı ile tanımlama yeteneğidir.

Moleküler dinamik çalışmalar (Şekil 1.4.2) ile birçok parametreyi de hesaba katarak hesaplamalar yapılabilir. Bu parametreler, basınç ve sıcaklık dışında çözücü etkisinin direk gözleme ve çapraz bağlayıcı etkisini belirlemez.

Tüm bu gelişmeler ile beraber, MIP'lerin çalışma alanlarının genişlemesi, yeni alanlarda uygulama çalışmalarının devam etmesi, bu alanın giderek daha yaygınlaşacağını ve yükselişte olduğunu göstermektedir (Şekil 1.4.1). Yapılan bu çalışmada amaç hem tamamen hesapsal yöntemler kullanarak MIP tasarımı yapmak hem de genel bir hesapsal MIP protokolü belirleyebilmektir. Kalıp molekül olarak Triptofan seçiminin nedeni, basit ve deneysel karşılaştırmalarının kolaylıkla yapılabilecek olmasıdır. Çalışılan kompleksler tanı için önemli olan hücre yüzeyi glikoproteinlerine kadar genişleyebilir. Bu çalışmadaki önemli bir yenilik ise, birçok moleküler modelleme metodunun kullanılarak yeni bir yaklaşım ortaya konmasıdır. Ayrıca birçok molekül içeren bir veri tabanı oluşturulacak, bu da ilerideki çalışmalara önemli bir kaynak olacaktır.

Bu çalışma daha önce yapmış olduğumuz ve yayınlanan serotonine yönelik MIP çalışmasının (Gündeğer, vd., 2016) geliştirilmiş ve genişletilmiş bir halidir. Bu hesapsal çalışmanın ilham kaynağı Dr. Burcu Okutucu'nun yayınlamış olduğu deneysel bir çalışmadır (Okutucu ve Telefoncu, 2008). Yapılan çalışmada serotonine yönelik moleküler damgalanmış bir polimer tasarlanmıştır ve bu literatürdeki ilk serotonine yönelik MIP çalışması olarak göze çarpmaktadır. Bu çalışmada MIP'in oluşumunda rol oynayan etkenleri hesapsal yöntemler ile ortaya çıkarmak ve uygun molar oranları belirlemek gibi parametreleri inceledik. Bu çalışmada izlediğimiz hesapsal protokolün, deneysel verilerle örtüşmesi, kullanılan hesapsal metodun iyi sonuçlar verdiğini, MIP tasarım çalışmalarında uygulanabilir olduğunu göstermiş oldu. Ayrıca yine aynı çalışma, Maré ve ekibinin yayınlamış olduğu makalede (Maré et al., 2018) DFT'nin MIP uygulamasına örnek gösterilmiştir. MIP'ler karmaşık yapılar olduğundan, DFT gibi yöntemler kullanılması için, sistem küçültülerek en küçük birim sayabileceğimiz kalıp molekül-monomer hesaplamaları yapılabilir ve bu şekilde optimal molar oranı ve hidrojen bağı etkileşimleri gibi değerli bilgiler uyguladığımız metod yardımıyla güvenilir bir şekilde elde edilebilir.

1.5 Karbon Hidrojen Bağı Etkileşimi (C-H...O)

Bu çalışmanın sonuçlarında yoğun olarak karşımıza çıkan bu etkileşim türü hakkında kısa bir literatür bilgisi izleyen bölümde verilmiştir.

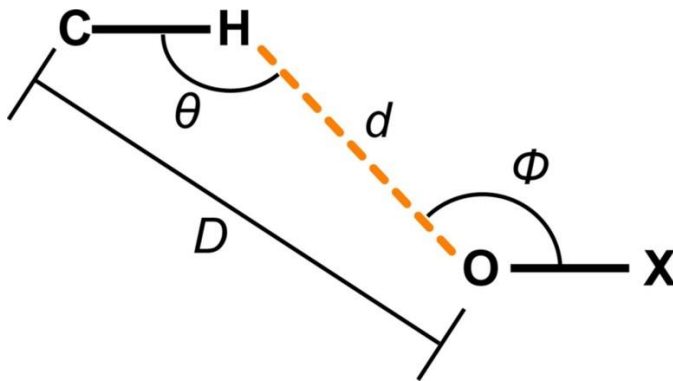
IUPAC hidrojen bağı tanımını hesapsal ve deneysel çalışmaların sonuçlarından sonra revize etti ve kriterler önerdi (Arunan et al., 2011). “Hidrojen bağı, X'in H'den daha fazla elektronegatif olduğu bir H-X molekül fragmanı veya molekülü ile bir hidrojen atomu arasındaki çekici bir etkileşimdir ve aynı veya farklı bir molekül içindeki bir atom veya bir atom grubu; bağ oluşumunun kanıtıdır” (Arunan et al., 2011) şeklinde tanımlandı. Literatürde zayıf hidrojen bağları olarak da geçen bir etkileşimler tartışılmaya devam ederken, deneysel ve hesapsal çalışmalar bu durumu kanıtlıyor. X-H...Y gibi bir etkileşimde X yine elektronegatif bir atom olacak; F, N, O, C, P, S, Cl, Se, Br, I; Y ise bunlardan herhangi biri hatta π elektronları olabilir (Melandri, 2011). IUPAC'ın tanımından bir başka çıkarım, hidrojen, komşu atomların doğasına bağlı olarak X-H bağında, X, H germe titreşiminde kırmızı, mavi veya hiç kayma olmadan eşlik eden uzamaya veya büzölmeye doğru kaydırılabilir.

Konvansiyonel hidrojen bağları (NH...O, OH...O, OH...N ve NH...N), biyomolekül yapılarındaki temel dengeleyici kuvvetleri temsil eder. Geleneksel olarak karbon, oksijen ve nitrojene kıyasla nispeten düşük elektronegatifliği nedeniyle konvansiyonel bir hidrojen bağı vericisi olarak görülmemiştir. Bununla birlikte, çeşitli çalışmalar, alifatik karbon atomlarının bile, CH...O şeklinde zayıf hidrojen bağları oluşturabildiğini göstermiştir (Steiner and Desiraju, 1998; Steiner, 2002). Bitişik atomlara bağlı artan kutuplaşma ile, karbon atomları teorik olarak geleneksel donörler, oksijen veya azot tarafından oluşturulanlar kadar güçlü hidrojen bağlarına katılabilirler (Scheiner, 2011; Cannizarro and Houk, 2002). Bu alandaki ilk çalışmalardan beri, birçok teorik ve deneysel çalışma, biyomoleküllerin yapılarında CH...O hidrojen bağının kapsamını ve önemini aydınlatmaya gayret etmiştir. Son zamanlarda bu alandaki yakın zamandaki hesaplamaların bir kısmı incelendiğinden (Scheiner, 2011). Protein ve nükleik asit yapısı, moleküler tanıma ve enzim katalizine katkıları deneysel ve teorik olarak ortaya konmuştur (Horowitz and Trievel, 2012).

Moleküler tanımda CH...O hidrojen bağının kanıtı ve önemi güncel araştırmaların odak noktasıdır. Bu hidrojen bağları, protein-protein, protein-ligandı ve protein-nükleik asit komplekslerini de içeren birçok moleküller arası etkileşimlerde rol oynar. Az sayıda çalışmada, protein-protein komplekslerinde

CH $\cdots$ O hidrojen bağı etkileşimi analizi edilmiştir. Transkripsiyon düzenleyici element ATRX'in peptid bağlayan ADD domaninin 0,9Å çözünürlüğünde yakın zamanda saptanan bir X-ışını yapısında, trimetillenmiş bir Lys-9 taşıyan bir histon H3 peptidine bağlandığı keşfedilmiştir. Metil hidrojen yoğunluğunun açıkça görülebildiği, lisin trimetilamonyum katyonunun, CH $\cdots$ O hidrojen bağları ağıyla spesifik olarak tanındığını belirtilmiştir (Iwase et al., 2011). Benzer şekilde, transtiretin yapısında, yazarlar, A ve D alt-birimleri arasındaki ara-yüzdeki CH $\cdots$ O etkileşiminin, konvansiyonel hidrojen bağlarına oranının 2'ye 1 olduğunu ve potansiyel bağlanma enerjisi sağladığını belirtmişlerdir (Yokoyama et al., 2012).

Hidrojen bağı etkileşimi genel olarak, herhangi bir D-H (burada D, elektronegatif eleman olabilen bir proton donör grubu) ve tek bir elektron çifti veya bir π bağı olan bir alıcı grup arasında gerçekleşebilir (Gilli and Gilli, 2009). Bu etkileşimlerde, hidrojen verici ve alıcı arasında değişen derecelerde paylaşılır. Bu paylaşımın kapsamı genellikle hidrojen bağının özelliklerini belirler ve bu da geniş bir hidrojen bağı mukavemet ve geometrisine yol açar. Bir biyomolekül sisteminde hidrojen atomu paylaşımının deneysel değerlendirilmesi oldukça zordur, bu yüzden hidrojen bağı tanımlamak için mesafe ve açısal kriterleri kullanmak yaygındır. Hidrojen bağları, hidrojen bağlayıcısının ve hidrojen atomunun yalnız elektron çifti arasındaki doğrusallık ve optimal örtüşmeye doğru eğilim gösterir. Tipik olarak, hidrojen atomunun paylaşımı, hidrojen bağı alıcısının ve donörün, aksi halde sterik çatışmalara neden olabilecek mesafeler içine girmesine izin verir. Bu nedenle, hidrojen bağı etkileşimlerini keşfetmek için en yaygın kullanılan yöntem, verici ve alıcı gruplar arasındaki hidrojen bağı uzunluğunu incelemektir (Şekil 1.5.1).



Şekil 1.5.1 CH $\cdots$ O hidrojen bağlarını tanımlarken kullanılan mesafe ve açısal parametreler. Tipik van der Waals mesafeleri d (2.7 Å) ve D (3.7 Å), hidrojen bağı tanımlaması için sık kullanılır ((Horowitz and Trievel, 2012).

2 METOD

2.1 Moleküler Modelleme

Moleküler modelleme, moleküler seviyede bir sistemin modelini oluşturarak onun üzerinde hesaplamalar yapmak şeklinde tanımlanabilir. Hesapsal yaklaşımlarla, biyojik sistem gibi karmaşık bir sistemden, küçük bir molekül sisteminin reaksiyonuna kadar geniş bir alanda araştırma alanında çalışılabilir. Bir sistemin dengesinin anlaşılması, protein, nükleik asit yapısının incelenmesi, onların hidrojen bağı etkileşimlerini incelenmesi, katlanma çalışmalarının yapılması gibi konularda moleküler modelleme yöntemleri kullanılabilir. Bu çalışmada kullanılan metodların açıklaması bu bölümde verilecektir. Bu bölümde Kuantum mekanik hesaplamalar hakkında kısa bilgiler ve yaklaşımlar özetlenmiştir. Kullanılan metodlar ise kendi başlığı altında açıklanmış ve bu çalışmada kullanılan metodların seçilme nedenleri hakkında bilgiler verilmiştir.

2.2 Schrödinger Denklemi

Kuantum mekanik hesaplama temeli Schrödinger denkleminin çözülmesine dayalıdır fakat Schrödinger denklemi, sistemlerin tüm özelliğini tanımlayabilmesine rağmen hidrojen atomu, hidrojen molekül iyonu gibi basit, tek elektronlu sistemlerde tam olarak çözülebilmektedir. Bu denklemin tam çözülebilmesi için mutlak dalga fonksiyonunun bilinmesi gerekir (Schlick, 2010).

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \text{ (Denklem: 2.2.1)}$$

Zamandan bağımsız Schrödinger Denklemi, $\hat{H}$ Hamiltonian operatörü Ψ ise dalga fonksiyonu olarak tanımlanır.

Farklı sistemler için Hamiltonian operatörü farklı olacağından her sistemin denklemi farklıdır. Dalga fonksiyonu, atomik orbitallerden oluşturulan moleküler orbitale ait bir fonksiyondur. Her bir atomda yer alan her bir elektronu kullanarak tek elektron integrali yazılır ve bu elektron integralinden lineer bir denklem yazılıp tek elektron integralleri çözülür. Her moleküler orbital için bu işlem tekrarlanır. Kuantum mekanik dalga fonksiyonu, prensip olarak, belirli bir sistem hakkındaki tüm bilgileri içerir. Basit bir 2-D kare potansiyeli veya bir hidrojen atomu durumunda, sistemin dalga fonksiyonunu elde etmek için Schrödinger denklemini tam olarak çözebiliriz. Ne yazık ki N-sayıda elektronu olan bir sistem için Schrödinger denklemini çözmek sadece bilgisayar yazılımları sayesinde

mümkündür. Problemi çözülebilir kılmak için bazı yaklaşımların kullanılması gereklidir.

2.3.1 Yaklaşımlar

Elektronların davranışının matematiksel olarak açıklayan Schrödinger denkleminin çözülmesinin zor olması nedeniyle tüm hesapsal metodlar, bazı yaklaşımlar kullanılır.

En yaygın yaklaşımlardan biri, Born-Oppenheimer Yaklaşımı'dır. Sistemin gerçek enerjisine yakın enerji elde edilebildiğinden etkilidir. Çekirdeğin kütlesi elektrondan daha büyük olduğundan çekirdek sabit ve yalnızca elektronların hareket ettiği kabul edilir. Böylece Schrödinger denklemi elektronlar ve çekirdek olmak üzere iki bölüme ayrılır. Ayrıca bu yaklaşım sayesinde çekirdeğin kinetik enerji terimi de ihmal edilir ve çekirdek-çekirdek itme terimi de sabit olarak alınır. Yalnızca çekirdek içi mesafesi ve çekirdek yüklerinden hesaplanabilen çekirdek-içi itme terimleri hesaba katılır (Schlick, 2010).

Hartree-Fock bağımsız elektron yaklaşımı, her elektronun diğer tüm elektronların toplamından (alan) etkilenmiş olarak kabul eder. Her elektron diğer tüm elektronların yük alanını hisseder. Bir elektronun hareket etmesi diğer tüm elektronları etkileyecektir (mean-field); i. inci orbitaldaki bir elektron için Fock denklemi, tüm diğer elektronların bilgilerini içerir (ortalama bir şekilde), diğer bir deyişle, tüm elektronların Fock denklemleri ikili bir şekilde birbirine bağlanır. İki elektron arasındaki etkileşimler hesaplamaya alınarak hesaplar devam eder. Bir elektronun sistemdeki tüm elektronlar ile etkileşimini tek tek hesaplamak yerine ortalama hesaplar (Schlick, 2010; Leach 2001).

LCAO (Linear Combination of Atomic Orbitals) yaklaşımı, atom orbitallerinin doğrusal kombinasyonları olarak moleküler orbitalleri (temel fonksiyonları) temsil eder. Yaklaşımlar ile hesaplanan enerji doğru enerjiden daha yüksektir. Daha iyi dalga fonksiyonu hesabı daha düşük enerjide elde etmemizi sağlar (Schlick, 2010). Exchange etkileşimi, Pauli Dışlama Prensiplerinden kaynaklanır. Bu durumda, iki elektronun paralel dönüşlere sahip olması durumunda, aynı zamanda aynı yerde olmalarına izin verilmediğini belirtir. Bu kavram paralel spinler ile elektronlar arasında etkili bir itme ortaya çıkarır. Korelasyon etkileşimi de exchange etkileşiminin bir sonucudur. Bu durumda karşılıklı coulombik itme nedeniyle ortaya çıkan anti-paralel spinlerin elektronları arasında bir korelasyon vardır.

2.4 Kullanılan Metodlar

Bu çalışmada DFT (Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi), yarı ampirik (yarı-deneysel, yarı-gözlemsel) ve moleküler mekanik yöntemler kullanılmıştır. Protokol oturtma süreci devam etmekle beraber, daha önce yaptığımız çalışmalar ve literatür desteği ile bu sürece katkı sağlamaktadır.

DFT, değişim/korelasyon fonksiyonlarının elektron korelasyon enerjisini temsil etmek için kullanıldığı ab-initio yöntemlerinin bir varyantı olarak formüle edilebilir (Parr and Yang, 1995). DFT yöntemleri, elektronik sistemin temel bir tanımlayıcısı olarak elektron yoğunluk fonksiyonunun kullanımına dayanmaktadır. Burada en basit DFT tanımı; Shrodinger denkleminin yaklaşık bir çözüm elde etme yöntemidir. Elektron yoğunluğu, many-body dalga fonksiyonu ile doğrudan ilgilenen Hartree-Fock teorisinin aksine DFT'de temel özellik olarak kullanılmaktadır. Elektron yoğunluğunun bu şekilde kullanılması Hohenberg ve Kohn tarafından önerilmiştir. Hohenberg ve Kohn teoremi, herhangi bir sistemin yoğunluğunun sistemin tüm yer durumu özelliklerini belirlediğini ileri sürer (Hohenberg and Kohn, 1964; Epstein and Rosenthal, 1976). Elektron yoğunluğunu fonksiyonel olarak biliyorsak, sistemimizin toplam enerjisini biliyoruz demektir (Hohenberg, 1990).

ω B97xD fonksiyoneli, Grimme'nin D2 dispersiyon modelinin bir sürümünü kullanır. Ampirik dağılımı (Chai and Head-Gordon, 2008a) içeren Head-Gordon ve iş arkadaşlarının en son fonksiyoneli içerir. ω B97 ve ω B97X (Chai and Head-Gordon, 2008b) varyasyonları da mevcuttur. Bu fonksiyoneller ayrıca uzak etkileşimler için düzeltmeleri de içerir. Bu fonksiyonelin en önemli katkısı, dispersiyon kuvvetlerini içermesidir. Yapılan karşılaştırmalarla, B3LYP-D, B-97-D ve BLYP-D gibi fonksiyonellere göre atomizasyon enerjilerini, non-kovalent etkileşimleri daha iyi tanımladığı gösterilmiştir (Chai and Head-Gordon, 2008a; 2008b). Çalıştığımız MIP yapısı da dahil olmak üzere moleküler tanımda bu zayıf etkileşimler çok etkilidir. Bu yüzden bu fonksiyonelin seçimi yapılmıştır.

Yapılan denemelerde Moleküler mekanik, yarı ampirik olarak şu ana kadar PM6-DH2/PM6-D3H4 (Korth et al., 2010; Rezac et al., 2009; Rezac and Hobza, 2012) ve DFT ω B97xD fonksiyoneli ile birlikte 6-311++G(d,p) baz setinde hesaplamalar yapıldı. DFT hesaplamaları Gaussian 09 programı ile yapılmıştır (Frisch et al., 2009). Yarı ampirik çalışmalar MOPAC (Stewart, 2016) programı ile, Moleküler mekanik çalışmaları ise Spartan 16 programları kullanılarak yapılmıştır.

PM6-DH2 ve PM6-D3H4 metodları bu çalışmanın önemli bir bölümünde kullanıldı ve zaman zaman konformasyonel olarak (optimizasyon sonrası çıkan yapıların) karşılaştırılması yapıldı. Yaptığımız çalışmanın büyüklüğü sebebiyle enerjiler detaylı olarak karşılaştırılamamıştır. Ancak yapıları ve hidrojen bağ şablonunu karşılaştırdığımızda, DFT ile uyumlu çok iyi sonuçlar elde edildiği vurgulanmalıdır. PM6 metodunun çeşitli düzeltmelerini içeren bu metodlar özellikle non kovalent etkileşimlerin belirlenmesi için düzenlenmiştir. Geliştiriciler farklı molekül setleri kullanarak, benchmark çalışmalarıyla metodun gelişmesini sağladılar. Bu çalışma da geliştirilen metodun iyi bir uygulama örneği oldu.

PM6-D3H4'te D3H4 fonksiyonunda üç bölüm vardır: Dispersiyona bir düzeltme. Bu, yönteme özgü (burada PM6) değişkenler ile değiştirilmemiş Grimme'nin D3 yöntemini kullanır. Řezáč ve Hobza tarafından geliştirilen "H4" hidrojen bağı işlevi (Rezác and Hobza, 2012). PM6'daki bilinen sorun bir için, hidrojen - hidrojen sterik itici etkileşimlerin çok küçük olduğu durumlar için bir düzeltme (Vorlová et al., 2015).

PM6-DH2, ilk versiyonun (PM6-DH) problemlerini çözmek için geliştirildi. H-bağ düzeltmesinde, potansiyel fonksiyonundaki süreksizlikleri düzeltildi ve gerçek bir H bağında yer almayan atomların yanlış katkılarını önlemek ve H bağının geometrisini iyileştirmek için hidrojen bağının ek geometrik parametreleri eklendi (Rezác and Hobza, 2012). Düzeltmenin üçüncü nesli PM6-DH+, DH2 düzeltmesi, H-bağı enerji düzeltmesinde kısmi atom yüklerinin kullanılmasıdır. Pratik amaçlar için, yüklerin türevinin sıfır olduğu varsayılmıştır, ancak bu yaklaşım, bazı durumlarda, örneğin hassas optimizasyonlarda veya moleküler dinamikde kullanılamaz. Ele alınan ikinci konu, hidrojen verici ve alıcı atomların sabit tanımıdır. DH2 formalizminde, bir hidrojen bağı boyunca bir proton transferi süreksiz bir PES sergiler (Rezác and Hobza 2012). DH+ düzeltmesinde, hem reaktan hem de ürün için iki potansiyel sorunsuz bir şekilde değiştirilir. DH+ içindeki dağılım düzeltmesi DH2'deki ile aynıdır. DH2 ve DH+ düzeltmelerinin enerjisi yalnızca H-bağının atom mesafelerine ve açısına değil, aynı zamanda diğer birçok iç koordinatlara da bağlıdır (Rezác and Hobza 2012). Bu sadece gerçek hesaplamayı karmaşıktırmakla kalmaz, asıl sorun bu koordinatları H bağına dahil olan farklı gruplar için tanımlamaktır. Pratik uygulamada, sistemdeki muhtemel H bağlarının tümü hakkındaki bu bilgi bellekte depolanır ve bu da büyük moleküller için hesaplamaların verimsiz olmasını sağlar. Hem DH2 hem de DH+ 'daki açılal

terimler, bazı sistemlerin geometrisini optimize etmeyi imkansız kılan ilk türevlere sahip değildir. PM6-D3H4, H-bağı düzeltmesinde DH2 ve DH+ yaklaşımının getirdiği iyileştirmeleri korumak, yüklü sistemlerde düşük performansını çözmek ve en önemlisi de düzeltmenin şeklini kolaylaştırmak istenmiştir (Rezac and Hobza, 2012).

Yarı ampirik kuantum (SQM) yöntemlerini kullanarak tanımlanması zor iki tür etkileşim vardır, her ikisi de incelenen sistemlerde yaygın olan ve doğru sonuçların elde edilmesi için çok önemli olan London dağılımı ve hidrojen bağlarıdır (H-bağları). London dispersiyonu, sadece elektron korelasyonunu açıklayan metotlarla açık bir şekilde tarif edilebilir. SQM yöntemleri, bu etkileşimin bir kısmını, diğer yollarla, parametreler ve çekirdek-çekirdek potansiyelleri aracılığıyla içerebilir, ancak dispersiyonun büyük bir kısmı hala eksiktir. Dispersiyonun HF veya yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) gibi tamamen eksik olduğu yöntemlerde, bir posteriori ampirik düzeltme olarak kolayca eklenebilir (sonuçta düzeltilmiş DFT DFT-D olarak adlandırılır) veya ω B97xD gibi fonksiyoneller kullanılarak bu eksik giderilir. Semi-emiripirik yöntemlerde de bu düzeltmeler yapılabilir (Rezac and Hobza, 2012).

Dispersiyon etkilerinin incelenmesi önemlidir. Karşı karşıya gelmiş iki yüzey düşünün; bu yüzey atomlarında elektronların hareketiyle iki uzak yüzeyin anlık indüklenmesiyle oluşan etkileşimlerdir. Apolar moleküller arasında bile bu indüklenme ile anlık dipoller oluşup etkileşebilirler. Bu etkileşimlerin hesapsal düzeyde bu etkileşimleri hesaba katılmalı özellikle biyomoleküller düşünüldüğünde bu zayıf etkileşimler üç boyutlu yapının katlanmasında, moleküler tanımda önemli olabilir. Dispersiyonu hesaba katan Grimme'in D3 düzeltmesi PM6-D3H4'de bulunur (Rezac and Hobza, 2012). D3'te, ikili tüm katsayılar sadece her bir eleman çifti için değil, aynı zamanda atomların olası farklı değerlik durumları da dikkate alınarak zamana bağlı DFT kullanılarak hesaplanmıştır. Bir reaksiyon sırasında parametrelerin değişmesine izin vermek için değerlik, çevreleyen atomların koordinatlarının sürekli bir fonksiyonu olarak tanımlanır. Ayrıca, cutoff yarıçapı, daha önce kullanılan atom van der Waals yarıçapı toplamının yerine, dağılıma özgü çift yarıçaplı hesaplama olarak belirlenir. Daha fazla ayrıntı için Grimme'in yayını okunabilir (Grimme et al., 2010). D3 düzeltmesi, DFT-D2'ye kıyasla yeni potansiyel küçük mesafeler için daha az bağlayıcı olmakla birlikte tipik vdW bölgesinde daha caziptir. Kısa mesafeli ve uzak menzilli dağılım etkileri arasında daha net bir ayrım sağlar. Bu, "zayıf" etkileşimlerin daha iyi tanımlanmasının ana nedenidir, ancak aynı

zamanda organik moleküllerin dağılıma duyarlı termokimyasal problemleri için (DFT-D2'ye kıyasla) biraz kötü bir performans da gösterebileceği belirtilmiştir (Grimme et al., 2010). DFT-D3'ün ayrıca, elektronik kısmının eski dispersiyon düzeltmesi varlığında açıkça parametrelendirildiği B97-D fonksiyoneli için DFT-D2'den çok daha iyi çalışması dikkat çekicidir (Grimme et al., 2010; Grimme, 2006). Bu, açıkça göstermektedir ki, yeni yaklaşım daha basit bir şekilde daha ileri ampirik olarak daha uygun prosedürü temsil etmemektedir, fakat yeni ve önemli fiziksel bileşenler içermektedir. Bu aynı zamanda yeni düzeltmeyle birlikte fonksiyonel parametrelendirmeyle olası iyileştirmeler de sunar (Grimme et al 2010).

Rezac ve ekibi, geliştirdikleri düzeltme testlerini S66 veri setinde gerçekleştirmiştir. S66 metod geliştirenler tarafından kullanılan molekül setlerinden biridir. Her bir kompleksin çalışılan yöntemle yüksek doğrulukta optimize edilmiştir. Etkileşim enerjileri yeni geometrilerde yeniden hesaplanmış ve benchmark ile karşılaştırılmıştır. Metod küçük sistemler iyi çalıştığı raporlanmış fakat büyük sistemler için daha denenmediği belirtilmiştir (Rezac and Hobza 2012). Bu H-bağı düzeltmesi doğal olarak bir hidrojen bağı boyunca proton transferini tanımlar ve en karmaşık durumlarda bile düzgün bir potansiyel enerji yüzeyi sağlar. Fonksiyonel seçiminden bahsederken dile getirdiğimiz non-kovalent etkileşimlerin moleküler tanımadaki rolü dolayısıyla bu etkileri daha iyi görebileceğimiz metodlar seçtik. Yarı ampirik metodlardan PM6-D3H4 ve PM6-DH2 varolan seçenekler içinde öne çıkmaktadır.

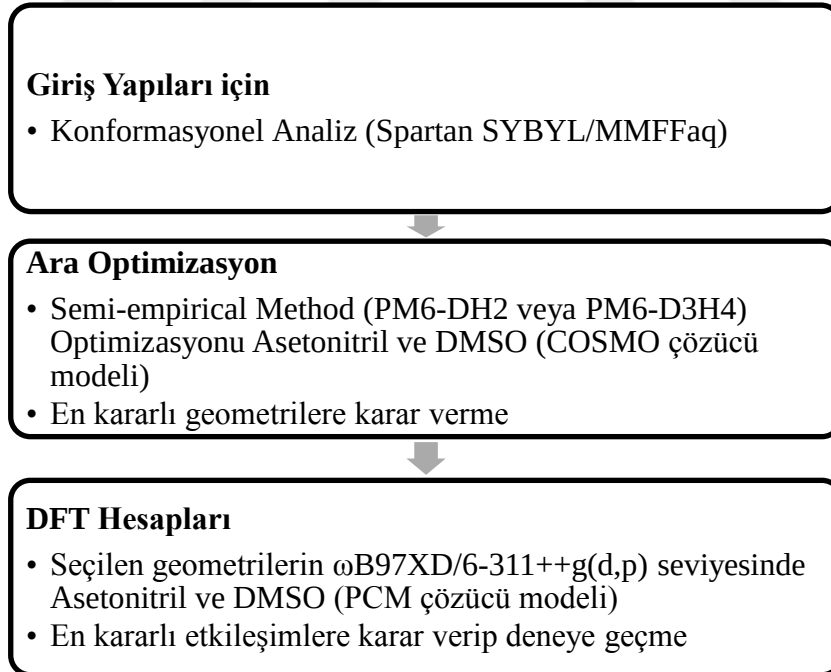
2.4.1 Polarizable Continuum Model (PCM)

Dielektrik süreklilik (continuum) yaklaşımı, kuantum kimyasal hesaplamalarda çözücü etkilerini modellemek için en yaygın kullanılan yöntem sınıfıdır ve görünen yüzey yükü (ASC) modelleri, bunların en popüler alt sınıfıdır (Tomasi et al., 2005). İlk temsilcisi, polarize continuum modeldir (PCM), (Miertuš et al., 1981) orijinal olarak, çözünme boşluğunun (Γ) yüzey bölümleri üzerindeki polarizasyon yük yoğunluklarının (σ) vektörünün hesaplanması için tam dielektrik sınır koşulu (EDBC) kullanır. Daha sonra bu orijinal versiyon DPCM olarak adlandırıldı. 1993 yılında, Klamt ve Schüürmann, bir iletkenin çok daha basit sınır koşullarından yararlanan ve sonlu dielektrik sabitinde meydana gelen polarizasyon yükü yoğunluklarının azaltılmasını hesaba katan, tamamen bağımsız olarak türetilmiş bir iletken tarama modelini (Conductor-like Screening Model; COSMO), sundu (Klamt and Schüürmann, 1993).

DFT seviyesindeki solvent hesaplamaları, güvenilir sonuçlar elde ettiği kanıtlanmış olan PCM kullanılarak yapıldı (Mennucci et al., 2002; Cossi et al., 2003; Tomasi et al., 2005; Hiratani et al., 2005; Wang et al., 2000, Brooks et al., 1983, Wang et al., 2004). PCM, çözücü için iyi bir gösterim olmasına ve explicit çözücü modellerine göre önemli ölçüde daha kısa süre sürmesine rağmen, çözücü ve çözücü molekülleri arasındaki etkileşimleri (örneğin, hidrojen bağı etkileşimleri gibi) hakkında bilgi veremez (Tomasi et al., 1999).

2.5 İş Akışı Özeti

Çalışmaya ilk olarak Triptofan (TRP) aminoasidine yönelik bir moleküler olarak damgalanmış polimer tasarlaması ile başlanması planlandı. Hem küçük bir model ön çalışma hem de TRP için baştan itibaren spesifik bir polimer tasarımını tamamen hesapsal olarak yaparak literatüre büyük bir katkısı olacaktır. Aşağıda çalışma planı şematik olarak özetlenmiştir (Şekil 3.1). Triptofanın seçilmesinin boyutunun küçük olması dışında bir diğer sebebi gangliozidler ile olan önemli etkileşimleridir. Eğer bu çalışmada iyi sonuç yakalanabilirse ileri aşamalarda bunun üstüne özellikle hücre zarı proteinlerine kadar modelleme potansiyeli bulunmaktadır.



Şekil 2.5.1 MIP Tasarımı için kullanacağımız genel protokolün gösterimi.

Üçüncü aşamada çapraz bağlayıcının konformasyonel analizi, farklı fonksiyonel monomerlerin denemelerine başlanması, farklı stokiyometrik değerler ile denemelerin yapılması gibi gelişmeler olmuştur.

Dördüncü aşamada farklı fonksiyonel monomerlerin denemelerine başlanması ve EGDMA (çapraz bağlayıcı) çalışmaları yapılmıştır.



3 BULGULAR VE TARTIŞMA

Bölüm 2’de açıklanan yöntemler ile yapılan çalışmaların bulguları ve yorumlamaları ile beraber bu bölümde ele alınmıştır.

3.1 Triptofan’ın Konformasyonel Analizi ve Optimizasyonu

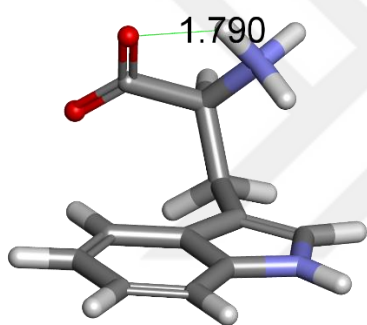
İlk olarak TRP’nin anyonik, katyonik ve zwitteriyonik formlarının konformerleri Spartan16 ile belirlendi. Daha sonra bunların optimizasyon ve frekans hesapları DFT ω B97XD/6-311++g(d,p) seviyesinde yürütüldü (Asetonitril, DMSO ve su içerisinde PCM hesapları) ve 4 farklı konformer elde edildi; en kararlı konformer belirlenerek hesaplamalara bu yapı ile devam edildi.

Tablo 3.1.1 Triptofan amino asidinin ω B97XD/6-311++g(d,p) seviyesinde optimize edilen zwitteriyonik yapıları için hesaplanan bazı değerler (Asetonitril içerisinde).

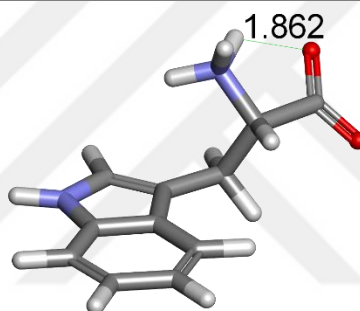
Yapılar	E_{TOT} (Hartree)	ZPE (Hartree)	μ (Debye)	E_{REL} (kcal/mol)
Trp-Z-16	-686,3573	0,2229	15,54	0,00
Trp-Z-04	-686,3567	0,2227	15,35	0,19
Trp-Z-10	-686,3567	0,2227	15,35	0,19
Trp-Z-13	-686,3566	0,2228	10,68	0,31
Trp-Z-01	-686,3550	0,2227	14,80	1,29

Tablo 3.1.2 Triptofan amino asidinin ω B97XD/6-311++g(d,p) seviyesinde optimize edilen zwitteriyonik yapıları için hesaplanan bazı değerler (DMSO içerisinde).

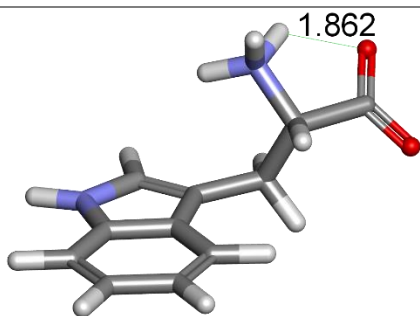
Yapılar	E_{TOT} (Hartree)	ZPE (Hartree)	μ (Debye)	E_{REL} (kcal/mol)
Trp-Z-16	-686,3579	0,2228	15,61	0,00
Trp-Z-04	-686,3573	0,2227	15,41	0,29
Trp-Z-13	-686,3571	0,2228	10,72	0,44
Trp-Z-01	-686,3555	0,2228	14,85	1,47



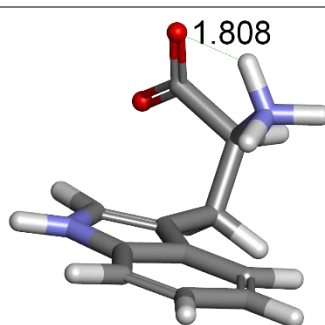
Trp-Z-16



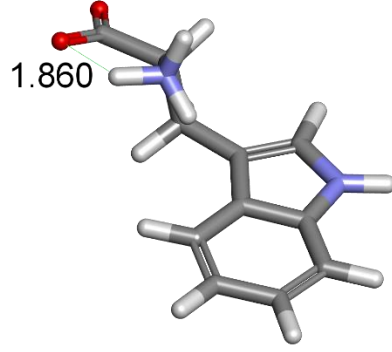
Trp-Z-04



Trp-Z-10

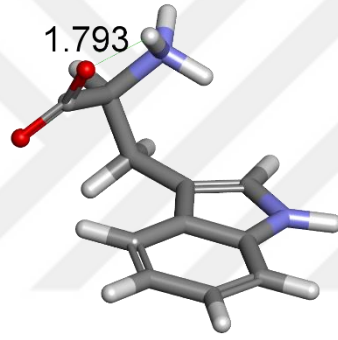


Trp-Z-13

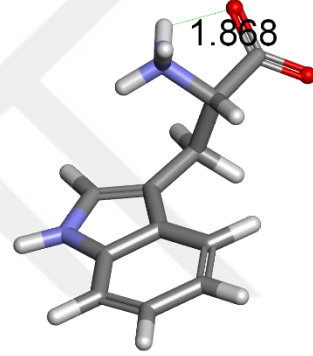


Trp-Z-01

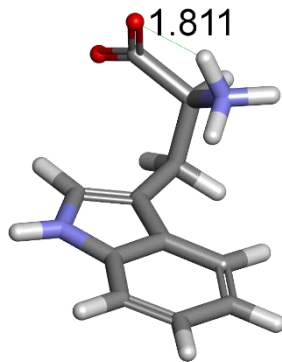
Şekil 3.1.1 Triptofanın zwitteriyonik konformerlerinin ω B97XD/6-311++g(d,p) seviyesinde optimize olmuş yapıları (PCM: asetonitril).



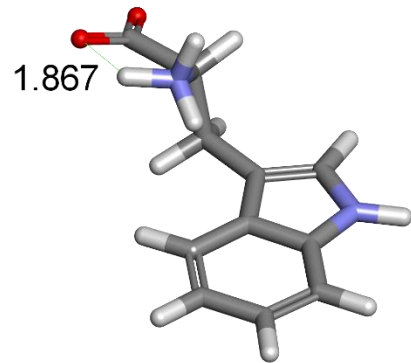
Trp-Z-16



Trp-Z-04



Trp-Z-13



Trp-Z-01

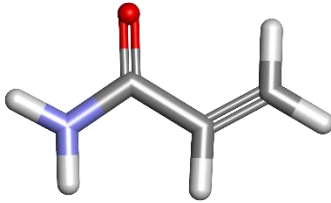
Şekil 3.1.2 Triptofanın zwitteriyonik konformerlerinin ω B97XD/6-311++g(d,p) seviyesinde optimize olmuş yapıları (PCM: DMSO).

3.2 Fonksiyonel Monomerler Konformasyonel Analizi ve Optimizasyonu

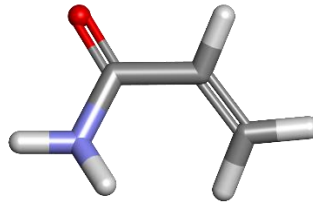
Fonksiyonel monomer adayları Akrilamid (acr), Metakrilik asit (maa) ve 4-vinilpiridin (4Vpy) için konformasyon analizi ve optimizasyon hesapları yapıldı. Bu hesaplar dört farklı ortamda gerçekleştirildi; PCM su modeli, dmso modeli, asetonitril modeli ve çözgen modeli olmaksızın vakum (gaz fazı) ortamında. Şekil ve çizelgelerde Asetonitril ortamında elde edilen bilgiler bulunmaktadır. Bütün ortamlarda aynı sayıda ve hemen hemen aynı yapıya sahip konformerler gözlemlendi. Bu hesaplamalar DFT ω B97XD/6-311++g(d,p) seviyesinde optimizasyon ve frekans hesapları gerçekleştirildi.

Çizelge 3.2.1 Akrilamid molekülünün ω B97XD/6-311++g(d,p) seviyesinde optimize olmuş yapıları (PCM: asetonitril).

Yapılar	E_{TOT} (Hartree)	ZPE (Hartree)	μ (Debye)	E_{REL} (kcal/mol)
acr1	-247,2876	0,0793	3,73	0,00
acr2	-247,2856	0,0798	4,03	1,59
acr3	-247,2856	0,0798	4,03	1,59



Acr1

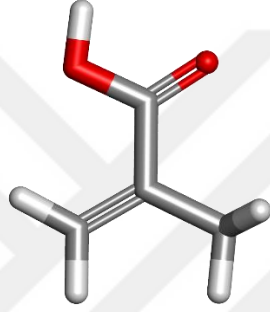


Acr2

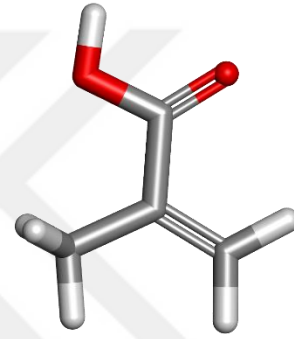
Şekil 3.2.1 Akrilamid (acr) molekülünün konformerleri.

Çizelge 3.2.2 Metakrilik asit (maa) molekülünün ω B97XD/6-311++g(d,p) seviyesinde optimize olmuş yapıları (PCM: asetonitril).

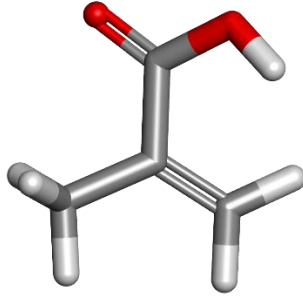
Yapılar	E_{TOT} (Hartree)	ZPE (Hartree)	μ (Debye)	E_{REL} (kcal/mol)
maa1	-306,4824	0,0955	2,41	0,00
maa2	-306,4820	0,0959	2,43	0,48
maa4	-306,4773	0,0957	5,81	3,29
maa3	-306,4771	0,0956	6,20	3,35



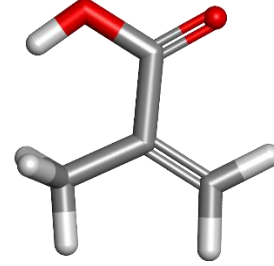
maa1



maa2



maa4

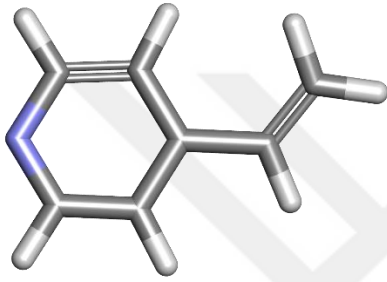


maa3

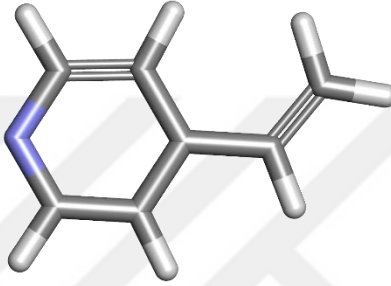
Şekil 3.2.2 Metakrilik asit (maa) molekülünün konformerleri.

Çizelge 3.2.3 4-Vinilpiridin molekülünün DFT ω B97XD/6-311++g(d,p) seviyesinde optimize olmuş yapıları (PCM: asetonitril).

Yapılar	E_{TOT} (Hartree)	ZPE (Hartree)	μ (Debye)	E_{REL} (kcal/mol)
4VPy1	-325,6539	0,1225	3,56	0,00
4VPy3	-325,6539	0,1225	3,56	0,00
4VPy2	-325,6539	0,1227	3,56	0,10



4VPy1



4VPy2

Şekil 3.2.3 4-Vinilpiridin (4VPy) molekülünün konformerleri

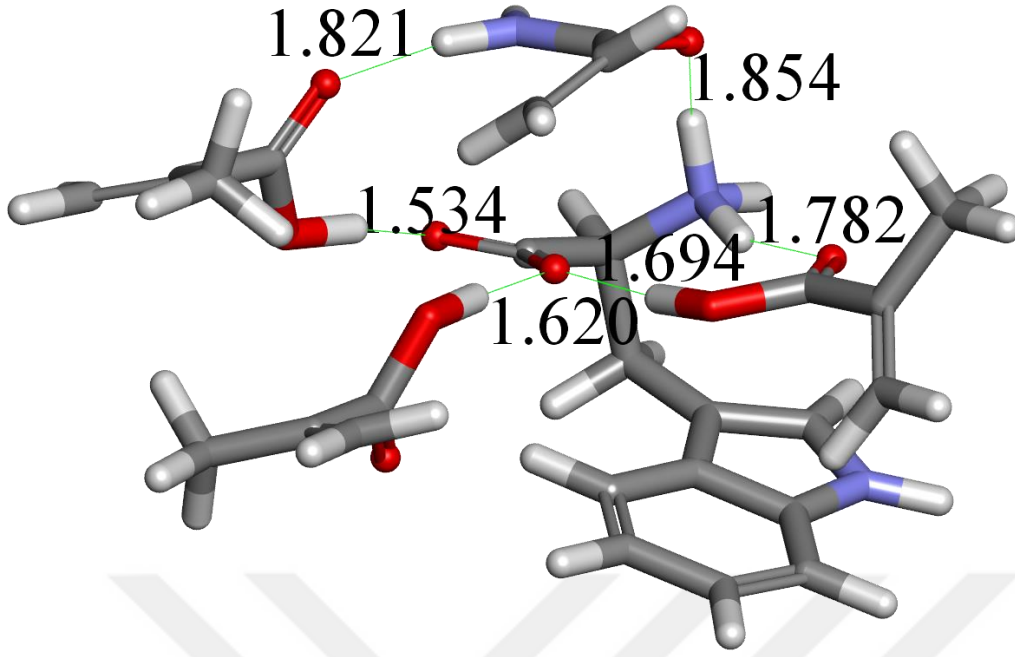
3.3 Polimer Denemeleri

İlk denemeler için literatür yardımı ile daha önce yapılmış bir çalışma örnek alındı, bu yüzden asetonitril çözücü olarak belirlendi (Kotrotsiou et.al, 2009). 1:4 (TRP-Fonksiyonel monomer oranı) oranında çalışıldı, 3 metakrilik asit (MAA) ve 1 akrilamid (ACR) olarak başlangıç kompleksleri hesaplandı. Daha sonra akrilamid monomerleri ile önce 1:1 sonra 1:2 çalışmaları yapıldı.

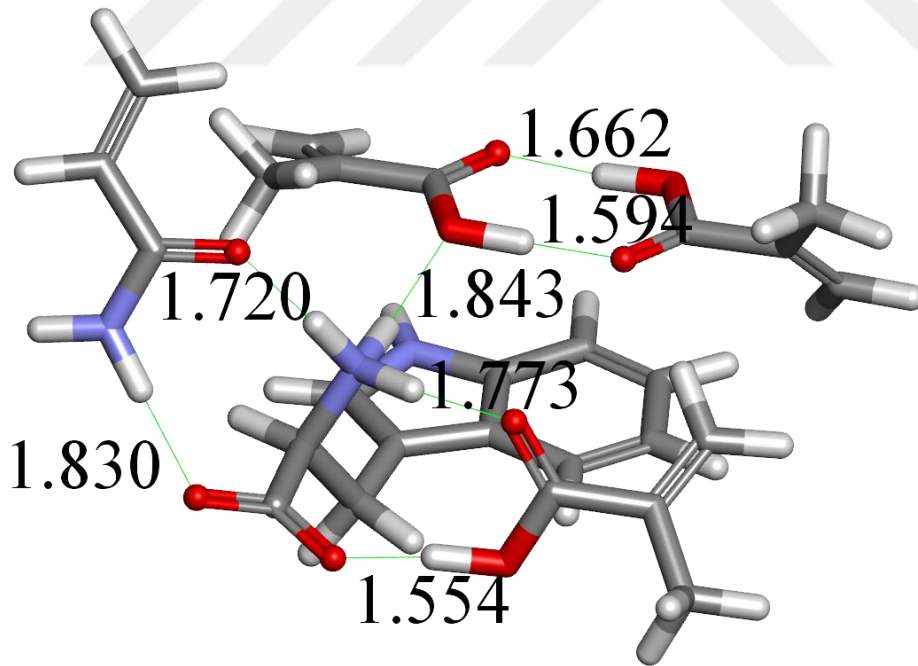
1:3:1 (TRP-MAA-ACR) ilk yapıları elde etmek için Spartan/Conformer Distribution/MMFFaq modülünü kullanarak 225 yapı elde edildi. 16 yapıda bizim tarafımızdan kurgulandı ve bu yapılar «*» ile işaretlendi. Daha sonra PM6-DH2 ile hesaplamalara devam edildi.

Çizelge 3.3.1. PM6-DH2 ile hesaplanan oluşum ısı (Heat of formation, ΔH_f , kcal/mol) değerleri:
TRP-MAA-ACR kompleksi.

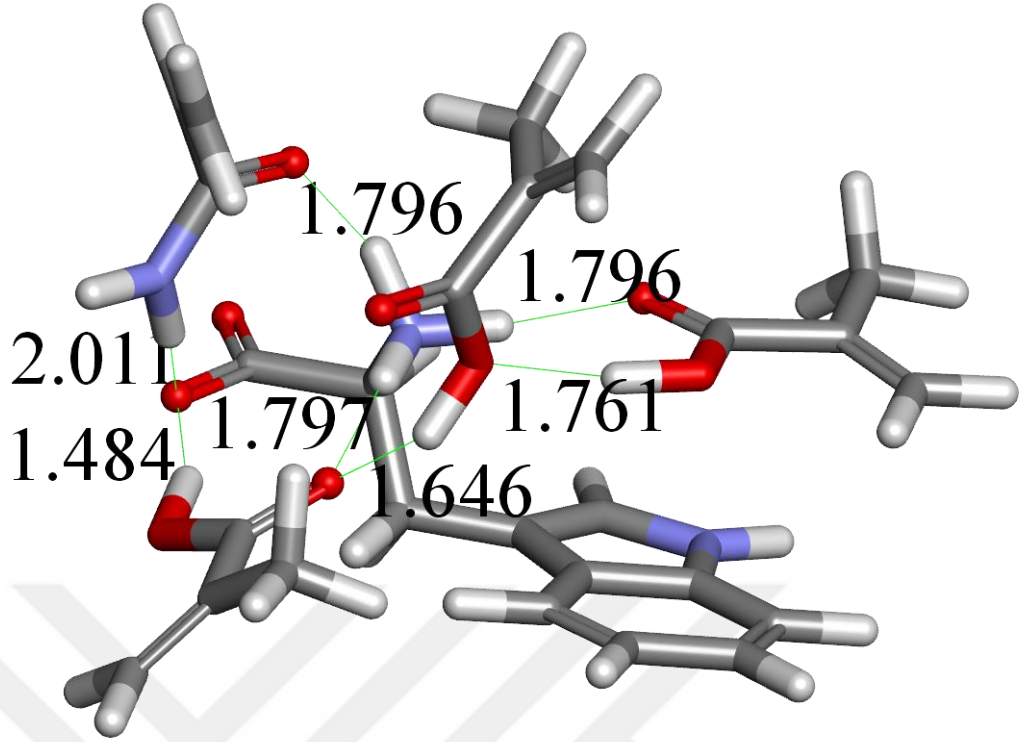
Kompleks	ΔH_f (kcal/mol)	E_{REL} (kcal/mol)
M0159	-450,57	0,00
M0006	-450,11	0,46
M0070	-449,64	0,93
M0062	-448,90	1,67
M0063	-445,73	4,84
M0004*	-443,45	7,12
M0005*	-443,09	7,48
M0007*	-440,57	10,00
M0009*	-440,55	10,02
M0006*	-440,54	10,03
M0010*	-439,38	11,19



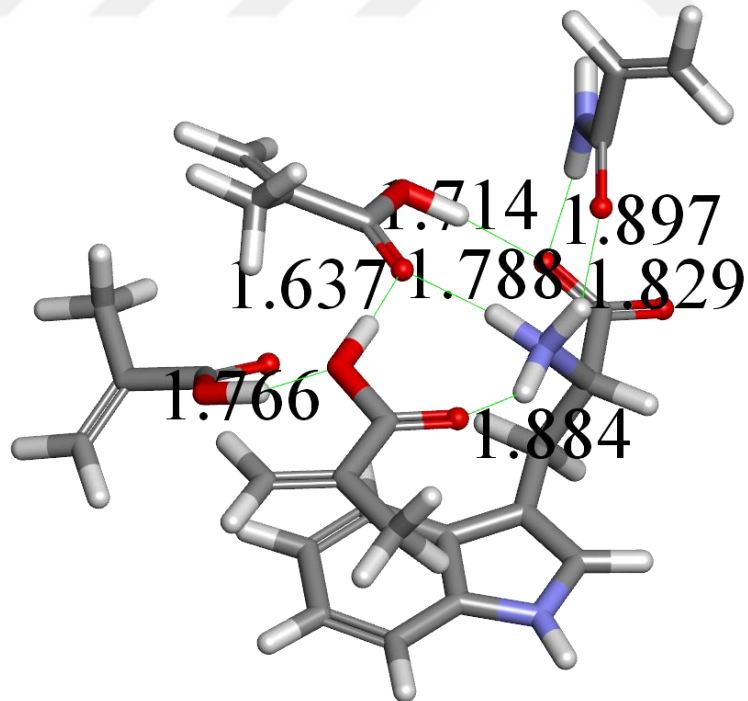
Şekil 3.3.1 M0159 kompleksinin PM6DH2 optimize yapısı.



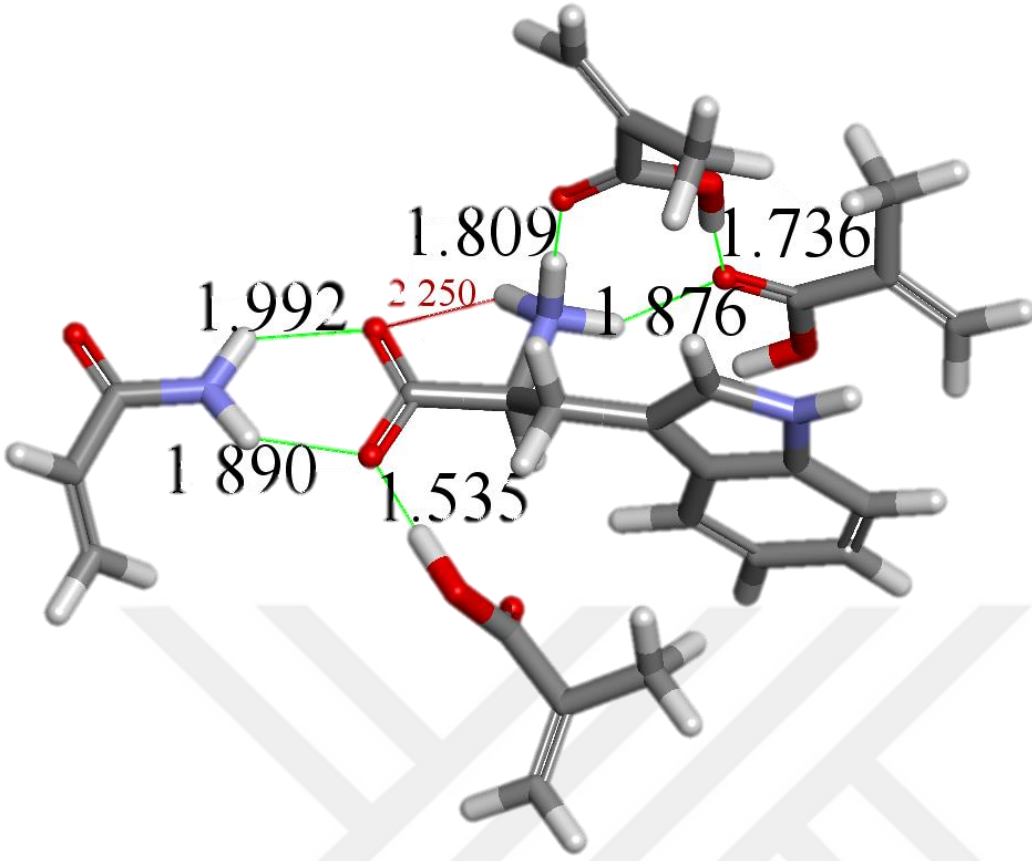
Şekil 3.3.2 M0006 kompleksinin PM6DH2 optimize yapısı.



Şekil 3.3.3 M0070 kompleksinin PM6DH2 optimize yapısı.



Şekil 3.3.4 M0063 kompleksinin PM6DH2 optimize yapısı.



Şekil 3.3.5 M0004 kompleksinin PM6DH2 optimize yapısı.

3.4 Triptofan-3MAA-1ACR Komplekslerinin DFT Optimizasyonu

TRP için bir akrilamid, üç metakrilik asitten oluşan bir kompleks üzerinde çalışıldı. Bu kompleksin olası yapılarını elde etmek için Spartan programının “Conformer Distribution” kısmı kullanılarak MMFFaq kuvvet alanında, torsiyon açıları çeşitli açı aralıklarında döndürülerek hesaplatıldı. Daha sonra, yarı ampirik ve DFT optimizasyonlarına geçildi. Burada kademeli bir optimizasyon yolu izlemeden başlangıç yapıları yarı ampirik ve DFT ile optimize edildi. Aynı giriş geometrileri hem yarı ampirik hem DFT ile hesaplandı. Yarı ampirik hesaplar, MOPAC2016 programı kullanılarak yapıldı.

3MAA1ACR:TRP kompleksi için bulunan olası 225 kompleks ω B97XD/6-311++g(d,p) metodu ile optimize edildi ve buradan 155 farklı kompleks yapısı elde edildi. En kararlı yapıya göre rölatif enerjisi hesaplandığında 5 kcal/mol enerji değeri içinde kalan 48 kompleks aşağıda çizelgede listelenmiştir (Çizelge 3.4.1).

İlk üç kompleks incelendiğinde, iki metakrilik asit arasında zayıf etkileşimler olduğu, TRP'nin aromatik halkasına paralel yer alması da dikkat çekicidir. Bu etkileşimde bulunan, diğer metakrilik asidin TRP'nin amino ucundaki hidrojen ile uzak etkileşim yaptığı görülmüştür (Şekil 3.4.1, Kompleks1). Diğer metakrilik asit ise triptofanın hem karboksil hem amino grubu ile etkileşimdedir. Akrilamid ise, hem karboksil hem amino grubu ile etkileşimdedir ve diğer monomerlerden daha bağımsız gibi davranmaktadır. En yakın hidrojene uzaklığı 2.8 Å olup o da metakrilik asidin CH₃ kısmındaki hidrojenidir. Bu ilk üç kompleksin başka bir ortak özelliği, MAA'ların benzer etkileşimler gösterirken aynı zamanda benzer uzaysal şekiller gözlemlenmesidir. Buna karşın, akrilamidin etkileştiği bölge değişmese de uzaysal olarak farklılıklar göstermiştir. Kompleks4 ve Kompleks6 yapılarında ise benzer şekillerde dağılmış monomerler, ilk üçteki gibi metakrilik asitin biri TRP ile etkileşimdedir. Tüm monomerler TRP'nin amino ve karboksil ucu ile etkileşime girerken, iki metakrilik asit arasında 1 hidrojen bağı da gözlenmiştir. Bu MAA'lardan biri aynı zamanda akrilamidin hidroksil ucu ile hidrojen bağı etkileşimine sahiptir. Kompleks5 ve Kompleks6'da ilk üç kompleksten farklı olarak, birbiriyle H bağı ile etkileşen MAA'lar hemde TRP'nin amino ucu ile etkileşimdedir.

7. 8. ve 9. Kompleksler de 4. ve 6. Komplekslerinkine benzer şekilde monomerler, TRP'nin etrafına dağılmıştır. 10. Komplekste yine bir dimer gibi uzanan 2MAA monomeri vardır; üçüncü MAA ise triptofan düzlemine dik olmasa da belli bir eğiklik ile karboksil ucu ile etkileşimde ve diğer dimer gibi görünen 2MAA moleküllerine de paralel bir pozisyonda yer almıştır. 12., 14., 15., ve 16. Komplekslerde gözlemlenen etkileşimler ilk üç komplekste gözlemlenenlerle büyük benzerlikler gösterir.

Yukarıda da görüldüğü üzere monomerlerin Triptofan üzerinde benzer şekillerde dağıldığı keşfedildi, bundan sonrakilere bir tiplleme yapıldı. Şu ana kadar hesaplanmış ve 5 kcal/mol içerisindeki tüm kompleksleri incelendiğinde 4 tipe bu monomer dağılımları sınıflandırılabilir. Bir tane benzersiz komplekste mevcut bu input_135 adlı kompleks (33. Kompleks E_{rel} : 3.29 kcal/mol). Her tipten birer şekile yer verildi (Şekil 3.4.1). 4 tip dağılım tespiti tamamen subjektif olarak yapılmış olup incelemeyi kolaylaştırmak adına böyle bir tipllemeye gidildi. Her tipllemenin içinde birbirinden hem enerji olarak hem de torsiyon açıları farklı moleküller olabilir. Bu tipllemeler sadece triptofan etrafındaki dağılıma ve monomerlerin birbirine göre olan duruşlarına göre yapıldı. Tip1, 2MAA molekülünün TRP indol halkasına paralel olarak uzandığı yapıları içeriyor. Tip2,

monomerlerin hepsi TRP'nin amino grubu ile etkileşimde. Tip3, tip2den farklı olarak bir MAA molekülünün konformasyon değişikliğini içerenler. Tip4, Tip1'den farklı olarak 2MAA molekülü TRP'nin halkasında biraz daha uzakta ve halkaya dik bir şekilde birbirine paralel olan moleküllerden oluşuyor.

Çizelge 3.4.1 3MAA-1ACR TRP olası komplekslerinin DFT ω B97XD/6-311++g(d,p) Hesaplamaları (implicit Asetonitril içerisinde).

Yapılar	E _{TOT} (Hartree)	E _{REL} (kcal/mol)	Kompleks No
input_11	-1853,1921	0,00	
input_10	-1853,1921	0,00	1
input_101	-1853,1921	0,00	
input_6	-1853,1917	0,22	2
input_5	-1853,1917	0,24	3
input_4	-1853,1917	0,24	
input_9	-1853,1914	0,43	4
input_46	-1853,1911	0,62	5
input_47	-1853,1911	0,62	
input_7	-1853,1911	0,64	6
input_8	-1853,1911	0,64	
input_3	-1853,1910	0,70	7
input_74	-1853,1902	1,17	8
input_73	-1853,1902	1,18	9

input_145	-1853,1901	1,27	10
input_211	-1853,1899	1,36	11
input_24	-1853,1897	1,49	12
input_25	-1853,1897	1,49	
input_144	-1853,1894	1,69	13
input_22	-1853,1894	1,71	14
input_13	-1853,1891	1,85	15
input_78	-1853,1890	1,95	16
input_77	-1853,1890	1,95	
input_18	-1853,1889	1,98	17
input_29	-1853,1889	2,03	18
input_28	-1853,1889	2,03	
input_26	-1853,1887	2,10	19
input_89	-1853,1887	2,12	20
input_90	-1853,1887	2,12	
input_32	-1853,1884	2,33	21
input_88	-1853,1883	2,37	23
input_87	-1853,1883	2,37	
input_95	-1853,1881	2,53	24

input_94	-1853,1881	2,53	25
input_127	-1853,1880	2,57	26
input_71	-1853,1877	2,74	27
input_72	-1853,1877	2,74	
input_122	-1853,1876	2,80	28
input_121	-1853,1876	2,80	
input_63	-1853,1876	2,81	29
input_41	-1853,1872	3,08	30
input_58	-1853,1871	3,12	31
input_57	-1853,1871	3,12	
input_193	-1853,1871	3,13	32
input_135	-1853,1869	3,29	33
input_114	-1853,1865	3,50	34
input_123	-1853,1864	3,55	35
input_124	-1853,1864	3,55	
input_208	-1853,1862	3,70	36
input_15	-1853,1861	3,77	37
input_14	-1853,1861	3,77	
input_159	-1853,1859	3,86	38

input_33	-1853,1856	4,06	39
input_128	-1853,1856	4,11	40
input_158	-1853,1855	4,13	41
input_157	-1853,1855	4,13	
input_164	-1853,1851	4,37	42
input_62	-1853,1851	4,40	43
input_125	-1853,1850	4,48	44
input_153	-1853,1847	4,62	45
input_120	-1853,1846	4,68	46
input_64	-1853,1846	4,68	
input_223	-1853,1843	4,88	47
input_224	-1853,1843	4,88	
input_149	-1853,1842	4,96	48
input_148	-1853,1842	4,96	
input_12	-1853,1840	5,10	49

Çizelge 3.1.2’de belirtilen etkileşim tipleri sadece yapılar incelenerek belirlendi. Etkileşim tipleri arasında enerjetik açıdan kararlı-kararsız gibi bir durum söz konusu değildir.

Çizelge 3.1.2 3MAA-1ACR TRP olası komplekslerinin etkileşim tipleri.

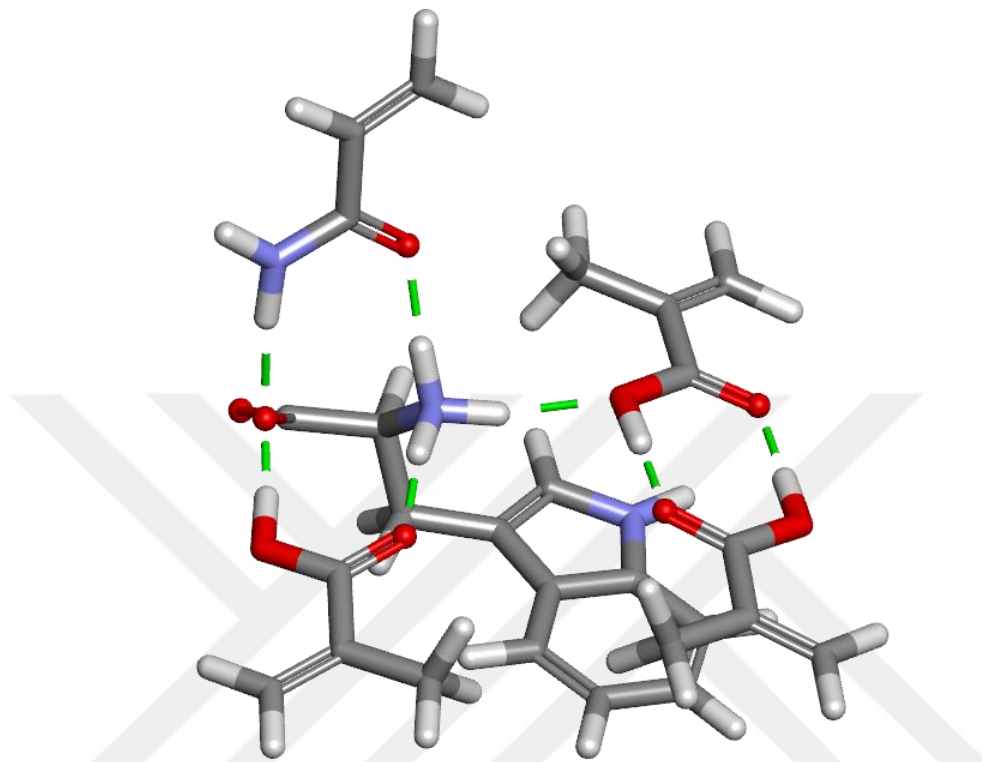
Etkileşim Tipi	Kompleks No
1.Tip	1,2,3,10,12,14,15,16,17,18,19,34
2.Tip	4,6,7,8,9,20,23,24,26,27,28,31,32,43,44,46,47,49
3.Tip	5, 29,35,48,17
4.Tip	38,41,42,45
Sınıfsız1	33.kompleks
Sınıfsız2	40.kompleks

Çizelge 3.1.3’de en kararlı yapı olan ve bundan sonraki hesaplamalarda kullanacağımız Kompleks1 (input_11) yapısındaki hidrojen bağı etkileşimleri (H bağı) verilmiştir. Bu çizelge değerleri Biovia’s Discovery Studio Visualizer’dan çıkarılmıştır.

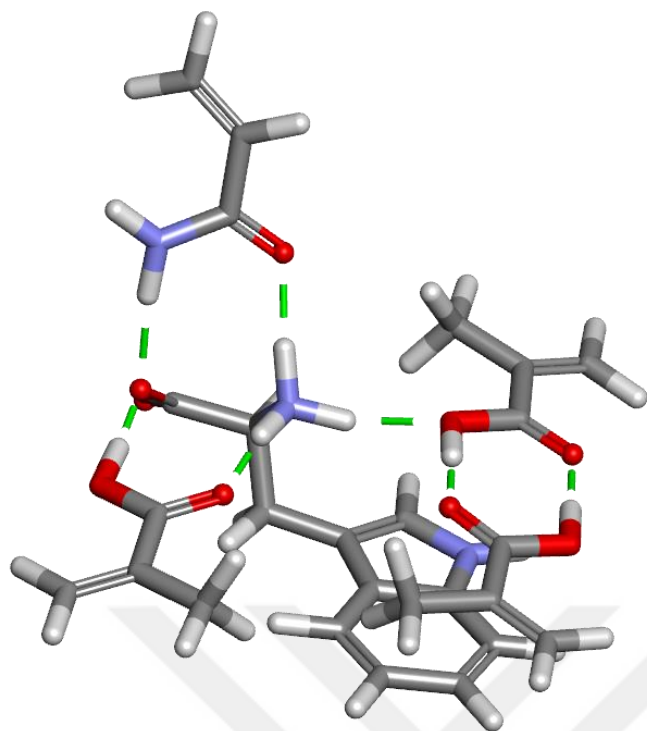
Çizelge 3.1.3 Kompleks1 (input_11) yapısındaki Hidrojen bağları. DFT ωB97XD/6-311++g(d,p) Hesaplamaları (implicit Asetonitril içerisinde).

H Bağı Etkileşimleri	Uzaklık (Å)	H Bağı Tipi	H-Donör	H-Akseptör
TRP0:H5 - :MAA2:O72	1,990	Hidrojen Bağı	:TRP0:H5	:MAA2:O72
TRP0:H7 - :MAA0:O47	1,770	Hidrojen Bağı	:TRP0:H7	:MAA0:O47
TRP0:H27 - :ACR0:O31	1,704	Hidrojen Bağı	:TRP0:H27	:ACR0:O31
ACR0:H37 - :TRP0:O6	1,866	Hidrojen Bağı	:ACR0:H37	:TRP0:O6
MAA0:H49 - :TRP0:O6	1,597	Hidrojen Bağı	:MAA0:H49	:TRP0:O6

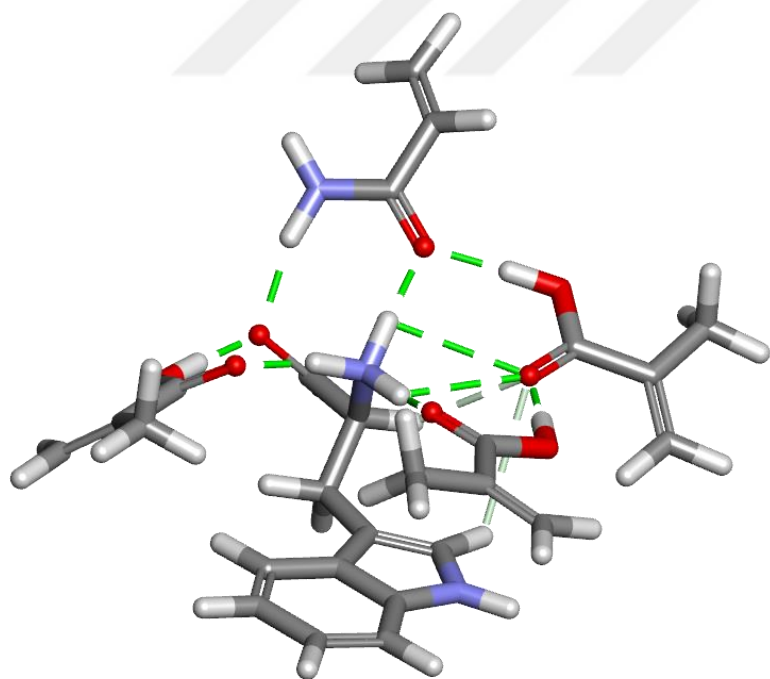
MAA1:H61 - :MAA2:O71	1,675	Hidrojen Bağı	:MAA1:H61	:MAA2:O71
:MAA2:H73 - :MAA1:O59	1,603	Hidrojen Bağı	:MAA2:H73	:MAA1:O59



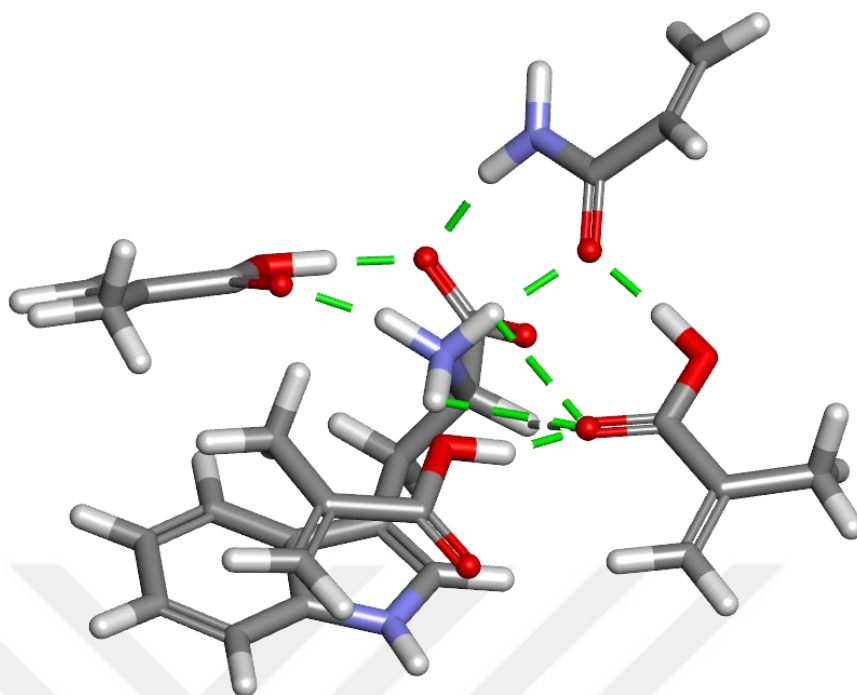
Kompleks1 (input_11) – Tip-1



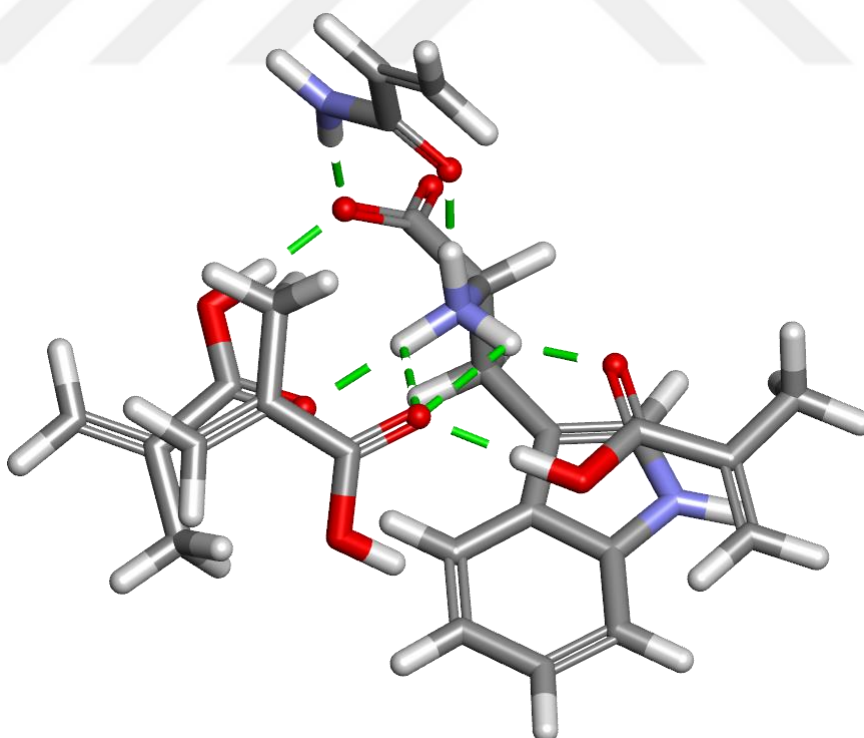
Kompleks12 (input_24) – Tip-1



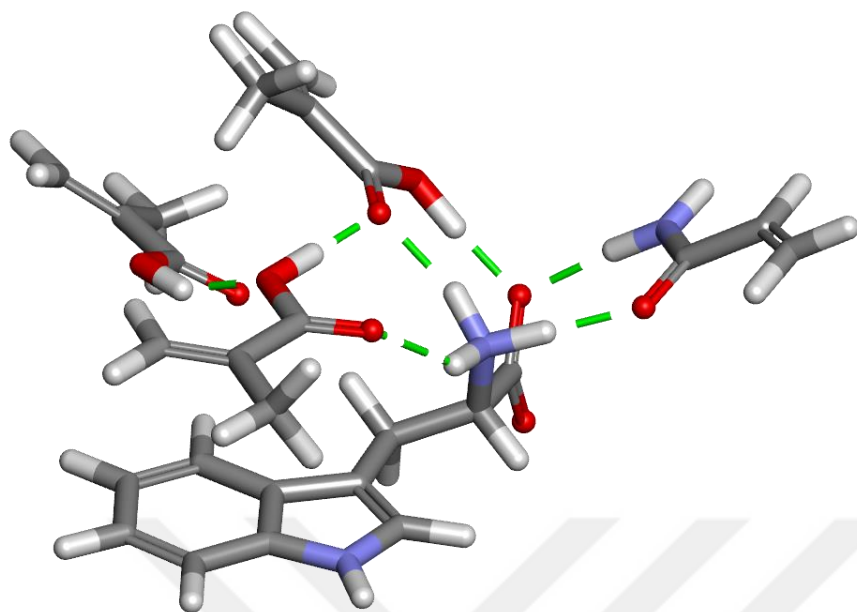
Kompleks4 (input_9) – Tip2



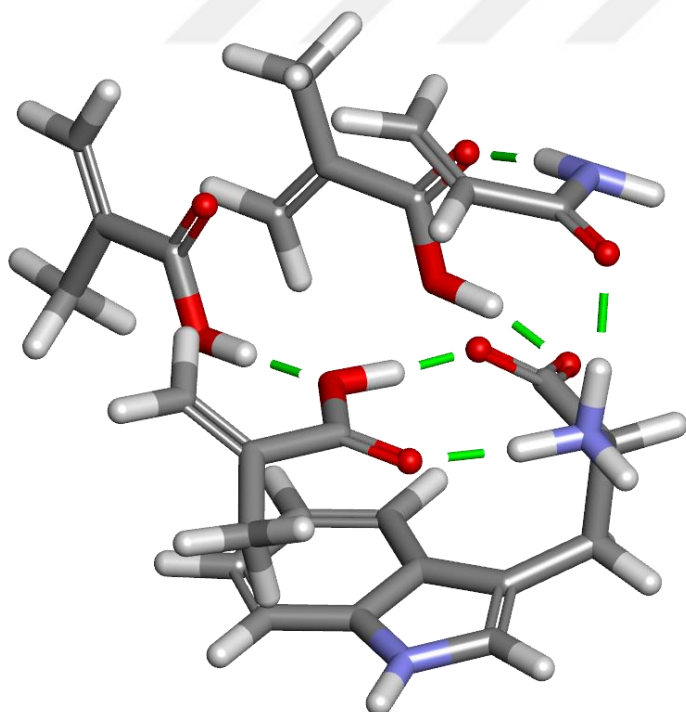
Kompleks26 (input_127) – Tip2



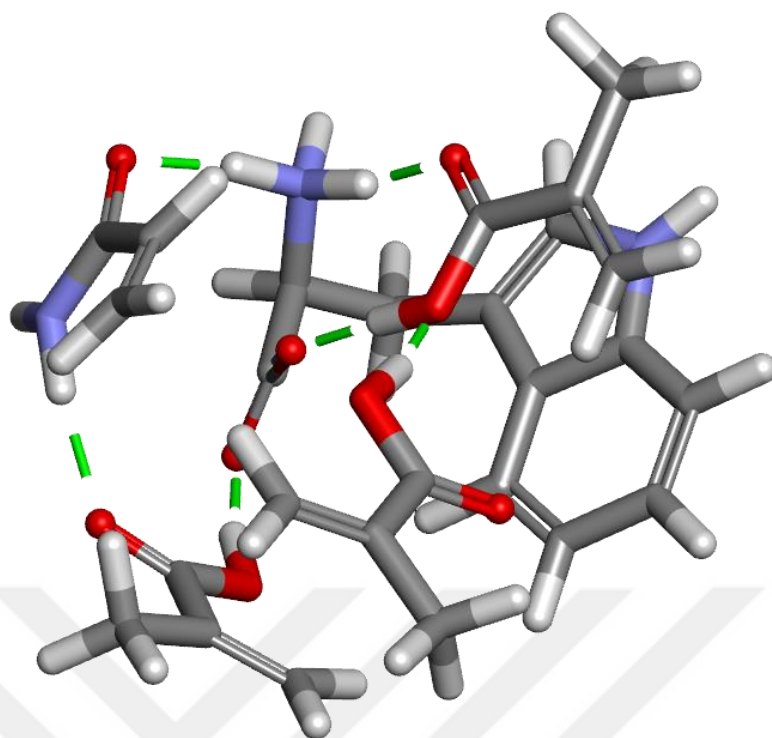
Kompleks5 (input_46) -Tip-3



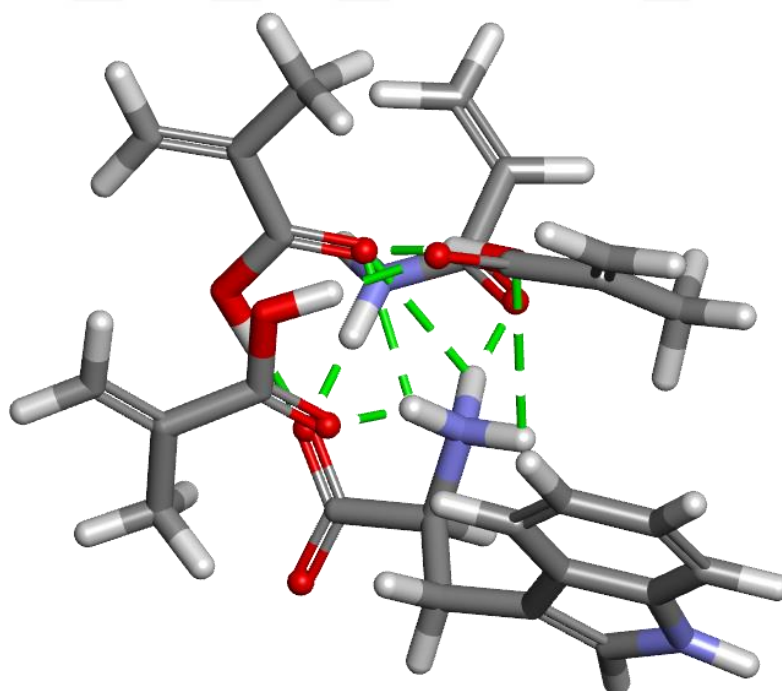
Kompleks29 (input_63)-Tip-3



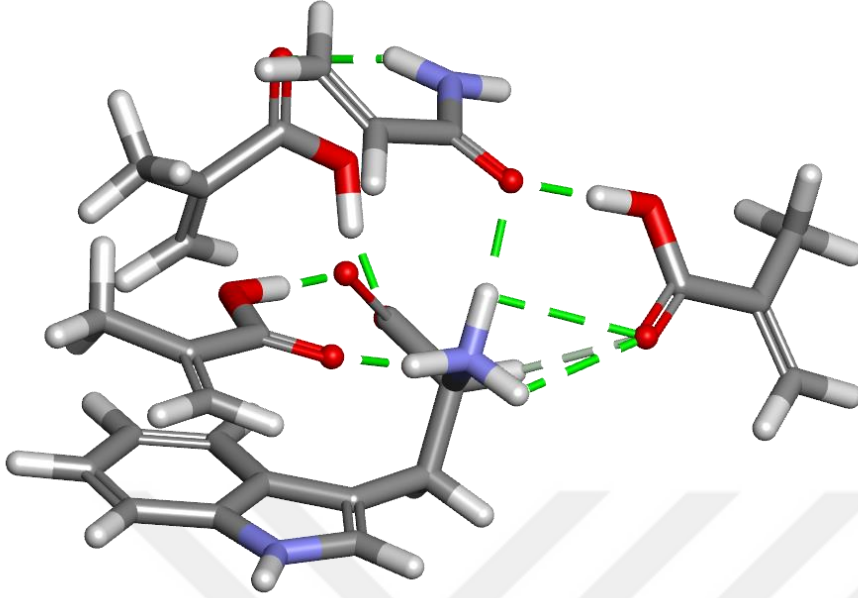
Kompleks41 (input_158)-Tip-4



Kompleks38 (input_159)-Tip-4



Kompleks40 (input_128)-sınıfsız



Kompleks33 (input_135)-sınıfsız

Şekil 3.4.1 3MAA-1ACR TRP kompleksleri ve tipleri.

Burada DFT hesaplarının sonucu ortaya çıkan kompleksler ile PM6-DH2 ile yapılan hesaplamalar sonucu ortaya çıkan kompleksler birbirini doğrular nitelikte olduğu görülmektedir. DFT sonuçlarında belirlediğimiz etkileşim tiplerini burada da görebiliriz.

3.5 1ACR-TRP, 2ACR-TRP ve 4-VPy-TRP Kompleks Hesaplamaları

1 ACR ile 1 TRP çalışması yine en başta belirlediğimiz iş akış şemasına göre yapıldı (Şekil 3.1). Bu kapsamda giriş geometrileri için, TRP molekülünün etrafına yerleştirilen ACR molekülü ile beraber Spartan 16 programında “Conformer Distribution” modülü kullanılarak MMFF moleküler mekanik kuvvet alanı kullanılarak yapıldı. Konformer hesabı verilmeden dönebilen tüm dihedral açılar 15’şer derece olacak şekilde ayarlandı. Sonraki aşamada DFT ω B97XD/6-311++g(d,p) seviyesinde Gaussian 09 programında hesaplamalar yapıldı. Bu hesaplamalar sonucunda ilk elde edilen verilere göre (Çizelge 3.6.1) 125 olası kompleksten 41 olası kompleks çıkarılmıştır.

Çizelge 3.5.1 1ACR:1TRP olası yapılarının DFT ω B97XD/6-311++g(d,p) Hesaplamaları (implicit Asetonitril içerisinde).

Yapılar	$E_{\text{(TOT)}}$ (Hartree)	E_{rel} (kcal/mol)	
1acr_79	-933,6800	0,00	1
1acr_80	-933,6800	0,00	
1acr_81	-933,6800	0,00	
1acr_5	-933,6776	1,51	2
1acr_6	-933,6776	1,51	
1acr_7	-933,6776	1,51	
1acr_103	-933,6775	1,55	3
1acr_8	-933,6774	1,59	4
1acr_1	-933,6771	1,78	5
1acr_2	-933,6771	1,78	
1acr_3	-933,6771	1,78	
1acr_4	-933,6771	1,78	
1acr_114	-933,6770	1,86	6
1acr_113	-933,6770	1,86	
1acr_13	-933,6768	2,01	7
1acr_16	-933,6768	2,01	
1acr_14	-933,6768	2,01	
1acr_15	-933,6768	2,01	
1acr_55	-933,6755	2,81	8
1acr_54	-933,6755	2,81	
1acr_53	-933,6755	2,81	
1acr_52	-933,6755	2,81	

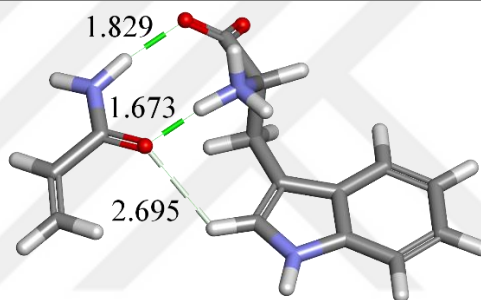
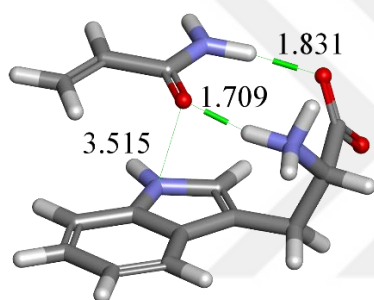
1acr_10	-933,6754	2,86	9
1acr_11	-933,6754	2,86	
1acr_12	-933,6754	2,86	
1acr_9	-933,6754	2,86	10
1acr_36	-933,6751	3,07	11
1acr_37	-933,6751	3,07	
1acr_39	-933,6751	3,07	
1acr_38	-933,6751	3,07	
1acr_26	-933,6751	3,07	
1acr_27	-933,6751	3,07	
1acr_25	-933,6751	3,07	
1acr_105	-933,6750	3,14	12
1acr_104	-933,6750	3,14	
1acr_44	-933,6745	3,42	13
1acr_45	-933,6745	3,42	
1acr_46	-933,6745	3,42	
1acr_47	-933,6745	3,42	
1acr_33	-933,6744	3,47	14
1acr_34	-933,6744	3,47	
1acr_35	-933,6744	3,47	
1acr_32	-933,6744	3,47	
1acr_24	-933,6742	3,60	15
1acr_23	-933,6742	3,60	
1acr_21	-933,6742	3,60	

1acr_22	-933,6742	3,60	
1acr_67	-933,6742	3,61	16
1acr_68	-933,6742	3,61	
1acr_70	-933,6742	3,61	
1acr_69	-933,6742	3,61	
1acr_17	-933,6742	3,63	17
1acr_18	-933,6742	3,63	
1acr_19	-933,6742	3,63	
1acr_20	-933,6742	3,63	
1acr_51	-933,6741	3,69	18
1acr_48	-933,6741	3,69	
1acr_49	-933,6741	3,69	
1acr_50	-933,6741	3,69	
1acr_59	-933,6734	4,15	19
1acr_58	-933,6734	4,15	
1acr_57	-933,6734	4,15	
1acr_56	-933,6734	4,15	
1acr_75	-933,6732	4,26	20
1acr_76	-933,6732	4,26	
1acr_77	-933,6732	4,26	
1acr_78	-933,6732	4,26	
1acr_83	-933,6732	4,27	21
1acr_82	-933,6732	4,27	
1acr_84	-933,6732	4,27	

1acr_40	-933,6731	4,33	22
1acr_41	-933,6731	4,33	
1acr_42	-933,6731	4,33	
1acr_43	-933,6731	4,33	
1acr_29	-933,6730	4,38	23
1acr_30	-933,6730	4,38	
1acr_31	-933,6730	4,38	
1acr_28	-933,6730	4,38	
1acr_112	-933,6729	4,46	24
1acr_106	-933,6727	4,59	25
1acr_107	-933,6727	4,59	
1acr_62	-933,6725	4,69	26
1acr_63	-933,6725	4,69	
1acr_61	-933,6725	4,69	
1acr_60	-933,6725	4,69	
1acr_101	-933,6719	5,08	27
1acr_100	-933,6719	5,08	
1acr_102	-933,6719	5,08	
1acr_91	-933,6718	5,15	28
1acr_92	-933,6718	5,15	
1acr_118	-933,6716	5,26	29
1acr_65	-933,6713	5,46	30
1acr_64	-933,6713	5,46	
1acr_72	-933,6712	5,49	31

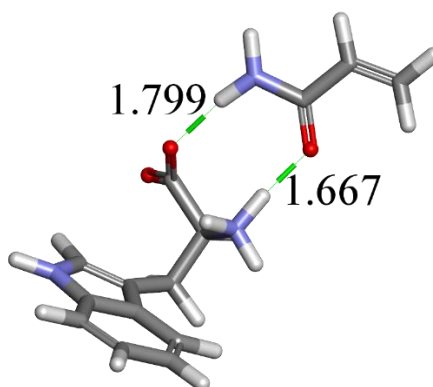
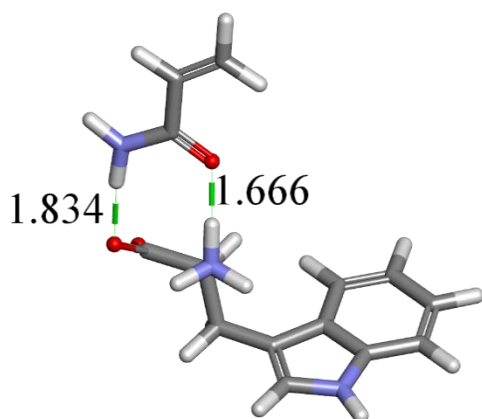
1acr_73	-933,6712	5,49	
1acr_74	-933,6712	5,49	
1acr_71	-933,6712	5,49	
1acr_96	-933,6710	5,61	32
1acr_94	-933,6710	5,61	
1acr_95	-933,6710	5,61	
1acr_93	-933,6710	5,61	
1acr_87	-933,6710	5,62	33
1acr_85	-933,6710	5,62	
1acr_86	-933,6710	5,62	
1acr_88	-933,6710	5,62	
1acr_121	-933,6707	5,81	34
1acr_123	-933,6707	5,81	
1acr_120	-933,6707	5,81	
1acr_122	-933,6707	5,81	
1acr_108	-933,6702	6,14	35
1acr_110	-933,6702	6,14	
1acr_111	-933,6702	6,14	
1acr_109	-933,6701	6,17	36
1acr_97	-933,6701	6,22	37
1acr_98	-933,6701	6,22	
1acr_99	-933,6701	6,22	
1acr_90	-933,6700	6,25	38
1acr_89	-933,6700	6,25	

1acr_125	-933,6692	6,78	39
1acr_124	-933,6692	6,78	
1acr_117	-933,6679	7,57	40
1acr_116	-933,6678	7,64	41
1acr_115	-933,6678	7,64	



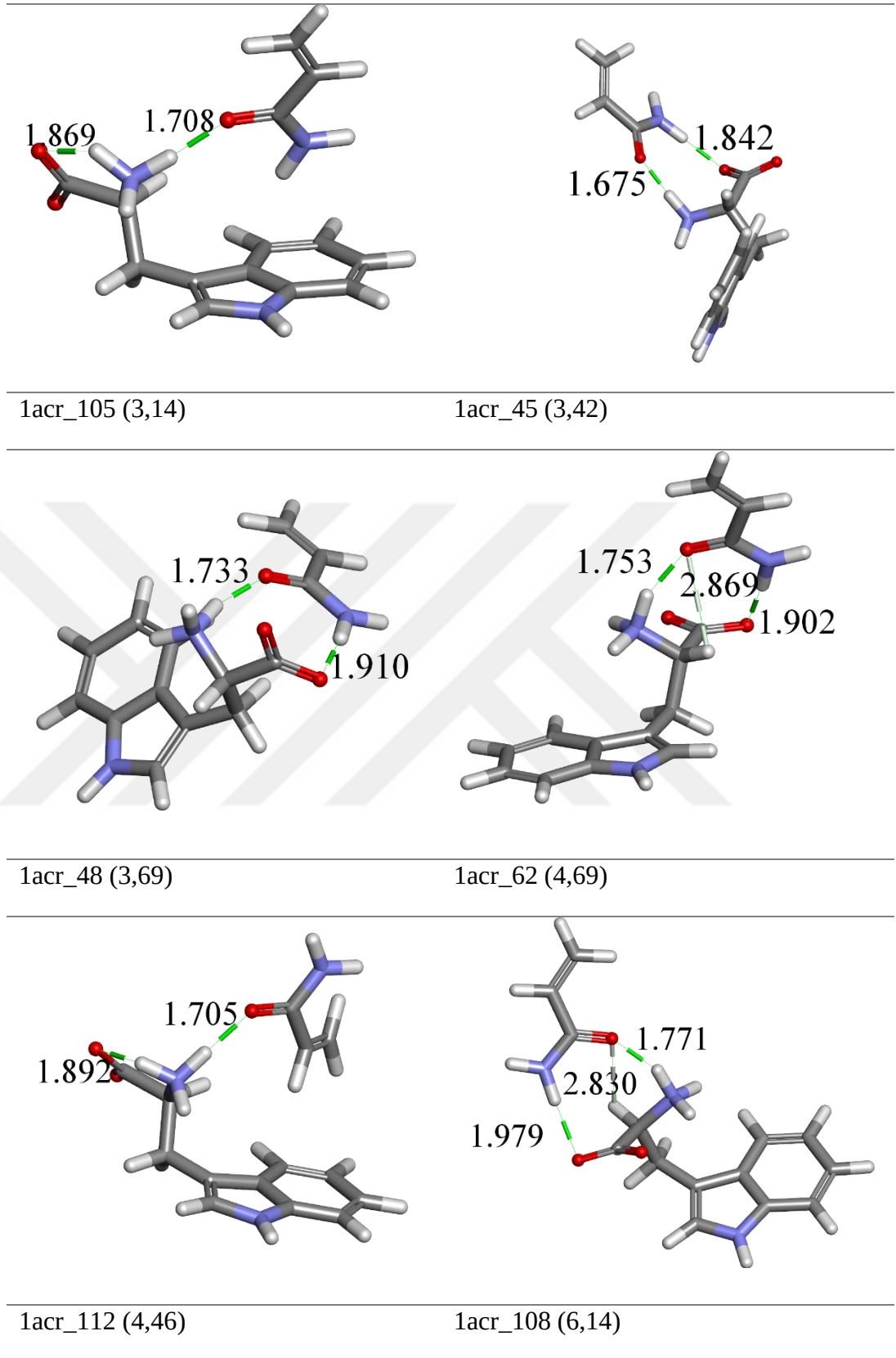
1acr_79 (0,00)

1acr_5 (1,51)



1acr_15 (2,01)

1acr_53 (2,81)



Şekil 3.5.1 1ACR:TRP olası komplekslerden örnekler.

Her ne kadar 1acr_79 kompleksinde TRPnin halkasına paralel olarak uzanan akrilamid yapısı bulunsada 1ACR:3MAA:1TRP kompleksinin DFT hesaplarında biliyoruz ki akrilamid prepolimerizasyon aşamasında daha çok 1acr_5 ve 1acr_15 gibi yapıları tercih edebilir.

Diğer fonksiyonel monomer adayı olan 4-vinilpiridin (4Vpy) ile TRPnin olası komplekslerinin hesaplanabilmesi için, genel akış şemasına göre; Spartan programında MMFF kuvvet alanı kullanılarak konformer dağılımı çıkarıldı. TRPnin halka azotuna yakın bir pozisyona yerleştirilmesine rağmen, 4Vpy, yine amino ve karboksil uçlarına doğru yöneldi. MOPAC2016 programı kullanılarak PM6D3H4 parametresine göre hesaplandı.

3.5.2 2ACR:TRP Komplekslerinin Hesapları

2ACR:TRP kompleksinin hesaplamaları için öncelikle Spartan16'da konformer dağılımı/MMFF ile 2260 giriş geometrileri elde edildi. Bu 2260 yapı MOPAC2016 PM6-D3H4 ile hesaplandı. Çizelge 3.5.2.1'de bir kısmı verilmiştir. Çizelgede görülen H bağı sayısı PM6-D3H4 optimizasyonu sonucunda DISP komutu ile out dosyasına yazılmış numaralardır.

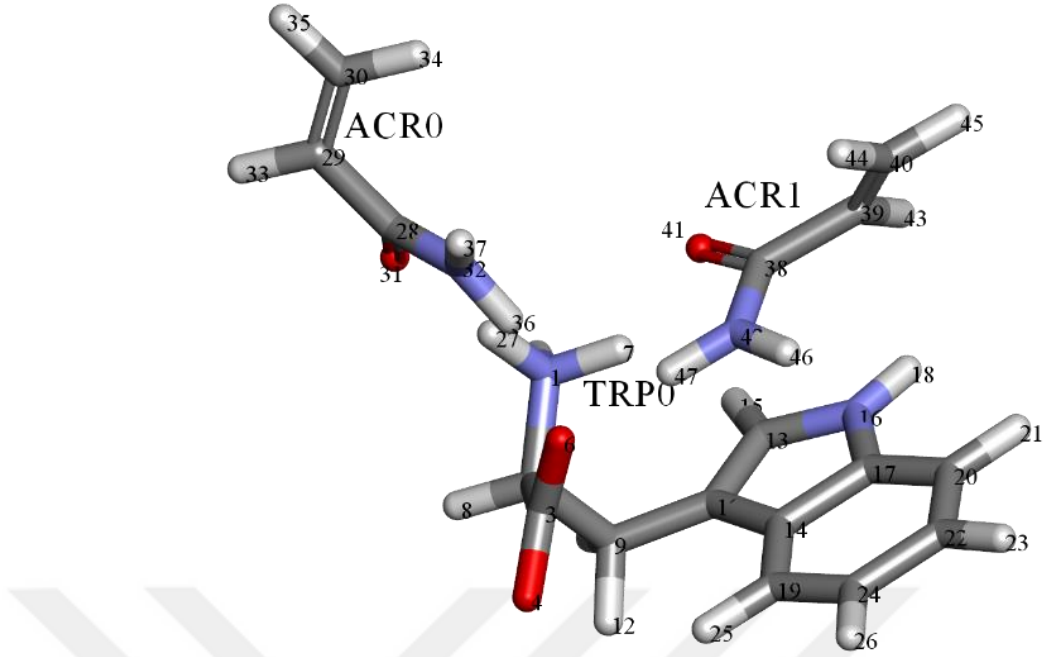
Çizelge 3.5.2.1 2ACR:TRP komplekslerinin PM6D3H4 ile hesaplama sonuçlarının 2260 hesabın en kararlı ilk 50'nin sonuçları.

Kompleks	ΔH_f (kcal/mol)	E_{DISP} (kcal/mol)	E_{HBONDS} (kcal/mol)	H bağı Sayısı	E_{REL} (kcal/mol)
input_537	-203,8428	-20,0036	-25,2876	7	0,000
input_545	-203,8351	-19,9720	-25,3183	7	0,008
input_542	-203,8261	-19,9894	-25,3203	7	0,017
input_544	-203,8031	-19,9608	-25,2675	7	0,040
input_549	-203,7627	-19,9813	-25,2753	7	0,080
input_550	-203,7606	-20,0523	-25,3033	7	0,082
input_539	-203,7600	-19,9614	-25,2355	7	0,083
input_568	-203,6605	-19,9407	-25,2061	7	0,182
input_567	-203,6519	-19,9631	-25,2002	7	0,191
input_543	-203,6456	-19,9520	-25,2904	7	0,197
input_572	-203,6373	-19,8713	-25,0833	7	0,206

input_557	-203,6365	-20,1066	-25,3140	7	0,206
input_552	-203,6005	-20,1468	-25,2189	7	0,242
input_553	-203,5984	-20,1477	-25,2163	7	0,244
input_546	-203,5963	-19,9313	-25,3093	7	0,247
input_547	-203,5956	-19,9916	-25,2847	7	0,247
input_554	-203,5942	-20,0696	-25,1452	7	0,249
input_632	-203,5937	-19,8880	-25,0575	7	0,249
input_558	-203,5898	-20,0993	-25,1661	7	0,253
input_628	-203,5890	-19,9059	-25,1138	7	0,254
input_629	-203,5876	-19,9128	-25,1022	7	0,255
input_555	-203,5870	-20,0338	-25,3521	7	0,256
input_569	-203,5829	-19,9499	-25,1914	7	0,260
input_541	-203,5803	-19,9380	-25,3096	7	0,263
input_631	-203,5679	-19,8729	-25,1210	7	0,275
input_630	-203,5576	-19,9001	-25,1401	7	0,285
input_551	-203,5497	-20,0387	-25,3573	7	0,293
input_548	-203,5496	-19,9297	-25,3061	7	0,293
input_636	-203,5409	-19,9349	-25,1362	7	0,302
input_575	-203,5313	-19,8841	-25,1219	7	0,312
input_633	-203,5287	-19,8651	-25,1172	7	0,314
input_540	-203,5259	-19,8677	-25,3008	7	0,317
input_556	-203,5171	-20,0351	-25,2723	7	0,326
input_560	-203,5015	-20,0894	-25,3037	7	0,341
input_635	-203,4951	-19,9049	-25,1691	7	0,348
input_538	-203,4907	-19,9039	-25,2838	7	0,352
input_627	-203,4904	-19,8945	-25,1012	7	0,352
input_573	-203,4844	-19,7452	-25,1024	7	0,358
input_559	-203,4825	-20,1037	-25,3069	7	0,360

input_634	-203,4421	-19,9353	-25,1544	7	0,401
input_574	-203,4283	-19,8025	-25,2781	7	0,415
input_571	-203,4222	-19,8302	-25,1449	7	0,421
input_576	-203,4042	-19,7871	-25,1538	7	0,439
input_1611	-203,3634	-20,1874	-25,3559	7	0,479
input_1617	-203,3592	-20,1435	-25,3130	7	0,484
input_1616	-203,3457	-20,1367	-25,2491	7	0,497
input_1610	-203,3158	-20,1779	-25,2759	7	0,527
input_570	-203,3012	-19,7657	-25,1974	7	0,542
input_458	-203,2749	-20,2329	-25,2844	7	0,568

İki akrilamidde TRP'nin amino ve karboksil ucunda etkileşim gösterdiği gözlemlenmiştir. Bu akrilamidden biri TRP'nin halkası üzerine doğru paralel bir şekilde uzanmaktadır (input_537). Daha az kararlı komplekslerde yine aynı şekilde etkileşimler görülürken uzaysal yer almaları farklı olduğu görüldü ve TRP'nin halkasının üzerinde değil amino ve karboksil uçlarından dışa doğru uzanmaktadır.

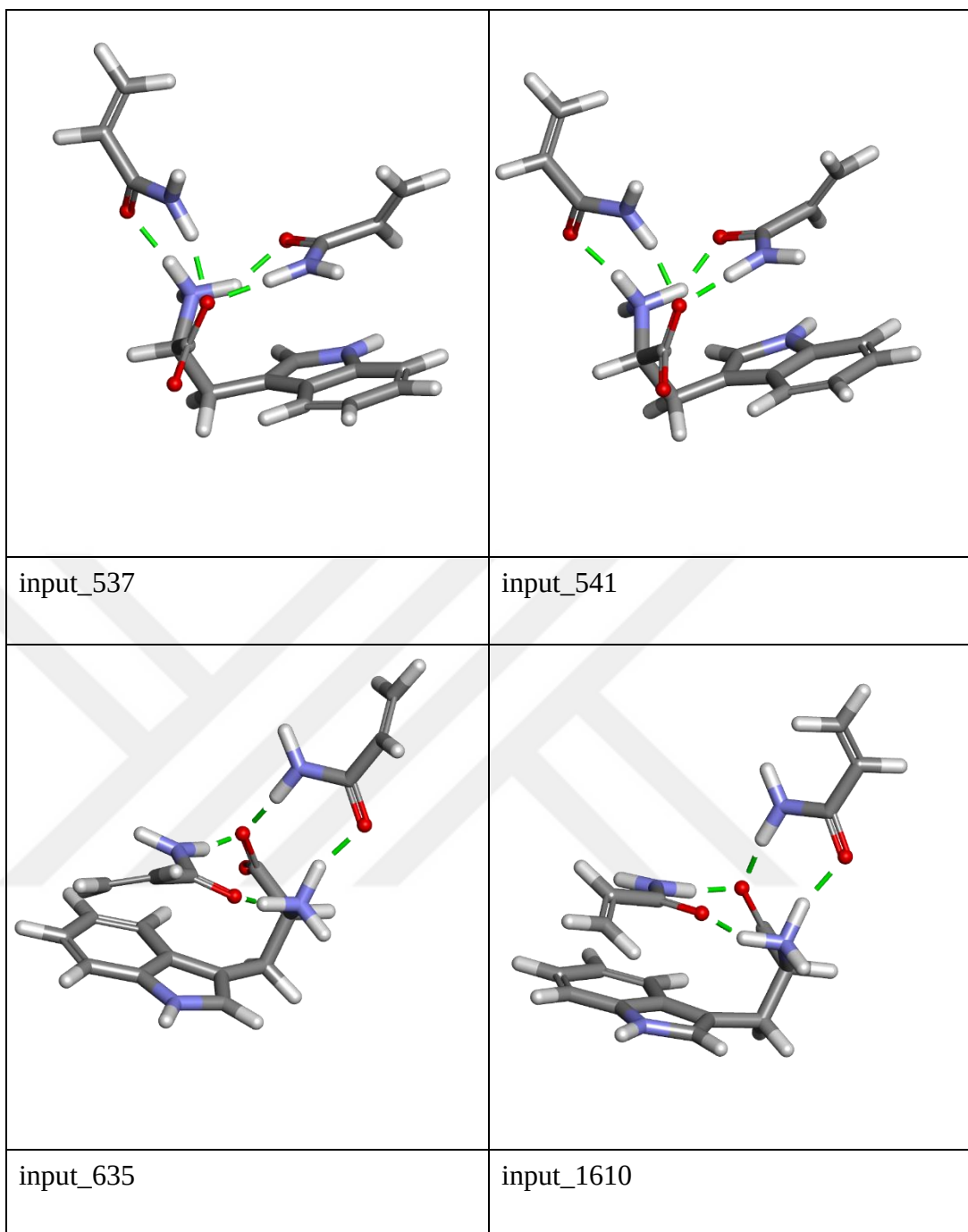


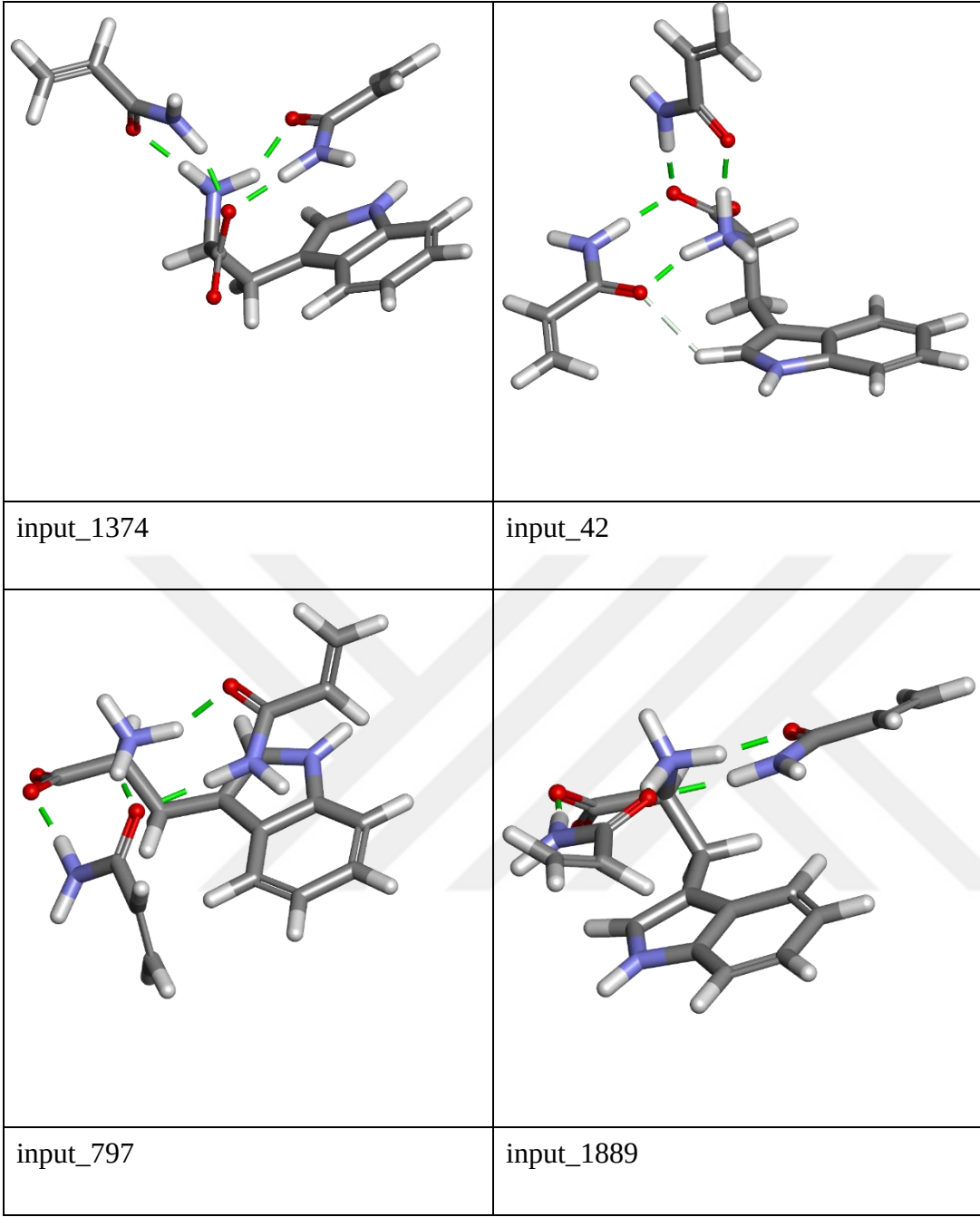
Şekil 3.5.2.1 2ACR:TRP üzerinde atom numaralandırılması.

2ACR:TRP etkileşimlerinin rastgele seçilmiş geometrileri çıkarıldı (Şekil 3.5.2.2). Hidrojen bağı etkileşimlerinin uzunlukları Å olarak Çizelge 3.5.2.2’de gösterilmiştir. Çizelgede de görüldüğü gibi hidrojen bağı profili çeşitlilik göstermektedir. Burada kompleksler çok daha az sterik engelle karşılaştıklarından uzaydaki yönelimleri de buna paralel olarak çeşitleniyor. Input_42’de farklı bir durum gözlemlendi, karbon-hidrojen bağı H15 ile O31 arasında 2,266 uzunlukta gerçekleşmiştir. Buna rağmen kararlılık açısından 2,545 kcal/mol rölatif enerjiye sahiptir. Ancak yarı ampirik metodlarda enerji hesaplarının sonuçları verilse de, öncelikli ve önemli olan konformasyon ve hidrojen bağı gösterimine dayalı değerlendirmelerdir. PM6-D3H4 için metod bölümünde de bahsettiğimiz gibi dispersiyon (uzak) etkileşimlerinin daha iyi belirleyebilmek için kullanılmıştır (Bölüm 2).

Çizelge 3.5.2.2 2ACR:TRP yapısındaki Hidrojen bağları (PM6-D3H4 sonucuna göre)

Hidrojen Bağı Etk,	İnput _537	İnput _541	İnput _635	İnput _1610	İnput _1374	İnput _42	İnput _797	İnput _1889
:H7 - :O41	1,773						1,740	
:H27 - :O31	1,706	1,774		1,773				
:H36 - :O6	1,797		1,803		1,813			1,794
:H47 - :O6	1,758				1,759	1,785		
:H5 - :O41		1,704	1,766	1,708	1,778			
:H36 - :O4		1,754						
:H47 - :O4		1,797						
:H7 - :O31			1,702		1,706	1,677		
:H46 - :O6			1,756	1,815			1,779	
:H37 - :O6				1,763		1,779		
:H27 - :O41						1,683		1,694
:H5 - :O31							1,760	1,741
:H36 - :O41							1,897	
:H15 - :O31						2,266		
:H46 - :O31								1,940
E_{REL} (kcal/mol)	0,00	0,263	0,348	0,527	1,335	2,545	3,082	4,725





Şekil 3.5.2.2 2ACR:TRP PM6-D3H4 optimizasyonu sonucu olası bazı kompleks yapıları

3.5.3 4VPy-TRP Kompleksleri Hesapları

2VPy:TRP kompleksinin hesaplamalarında öncelikle Spartan16'da konformer dağılımı/MMFF ile 1160 giriş geometrisi elde edildi. Daha sonra bu 1160 yapı Gaussian 09 yazılımı yardımıyla ω B97XD/6-311++g(d,p) seviyesinde hesaplatıldı. Çizelge 3.5.31'de bu hesaplamaların bir kısmı verilmiştir.

Çizelge 3.5.3.1 2Vpy:TRP kompleksinin DFT/ ω B97XD/6-311++g(d,p) seviyesindeki optimizasyon enerjileri, zero-point enerjileri ve moleküler dipol değerleri.

Yapılar	E _{TOT} (Hartree)	ZPE (Hartree)	Dipol (Debye)	E _{REL} (kcal/mol)	Kompleks No
4Vpy-trp_376	-1012.0363	0.3463	19.99	0.00	1
4Vpy-trp_407	-1012.0363	0.3463	19.99	0.01	2
4Vpy-trp_633	-1012.0361	0.3462	20.04	0.03	3
4Vpy-trp_767	-1012.0361	0.3462	20.05	0.04	4
4Vpy-trp_809	-1012.0361	0.3462	20.04	0.06	5
4Vpy-trp_500	-1012.0361	0.3462	20.04	0.07	6
4Vpy-trp_318	-1012.0359	0.3461	19.96	0.13	7
4Vpy-trp_322	-1012.0359	0.3461	19.96	0.14	8
4Vpy-trp_374	-1012.0359	0.3461	19.96	0.15	9
4Vpy-trp_729	-1012.0358	0.3464	20.00	0.38	10
4Vpy-trp_519	-1012.0358	0.3465	20.00	0.39	11
4Vpy-trp_610	-1012.0358	0.3465	20.00	0.40	12
4Vpy-trp_451	-1012.0353	0.3462	20.34	0.57	13
4Vpy-trp_235	-1012.0353	0.3463	18.67	0.63	14
4Vpy-trp_220	-1012.0353	0.3463	18.67	0.64	15
4Vpy-trp_232	-1012.0347	0.3461	18.46	0.89	16
4Vpy-trp_362	-1012.0347	0.3461	18.46	0.89	17

4Vpy-trp_242	-1012.0347	0.3461	18.46	0.90	18
4Vpy-trp_557	-1012.0353	0.3472	18.65	1.16	19
4Vpy-trp_611	-1012.0353	0.3472	18.65	1.17	20
4Vpy-trp_850	-1012.0353	0.3472	18.65	1.18	21
4Vpy-trp_748	-1012.0353	0.3472	18.65	1.19	22
4Vpy-trp_711	-1012.0353	0.3473	18.64	1.20	23
4Vpy-trp_902	-1012.0348	0.3470	18.47	1.36	24
4Vpy-trp_765	-1012.0348	0.3470	18.47	1.37	25
4Vpy-trp_523	-1012.0348	0.3470	18.47	1.38	26
4Vpy-trp_720	-1012.0348	0.3470	18.47	1.38	27
4Vpy-trp_607	-1012.0338	0.3460	16.80	1.40	28
4Vpy-trp_217	-1012.0338	0.3461	19.43	1.44	29
4Vpy-trp_215	-1012.0338	0.3461	19.41	1.49	30
4Vpy-trp_392	-1012.0338	0.3462	19.41	1.50	31
4Vpy-trp_222	-1012.0337	0.3463	12.65	1.58	32
4Vpy-trp_484	-1012.0337	0.3463	12.65	1.59	33
4Vpy-trp_488	-1012.0334	0.3460	19.39	1.65	34
4Vpy-trp_212	-1012.0334	0.3460	19.40	1.66	35
4Vpy-trp_624	-1012.0337	0.3464	19.40	1.68	36

4Vpy-trp_536	-1012.0337	0.3464	19.39	1.69	37
4Vpy-trp_808	-1012.0337	0.3464	19.39	1.70	38
4Vpy-trp_724	-1012.0343	0.3471	16.59	1.79	39
4Vpy-trp_650	-1012.0343	0.3472	16.60	1.80	40
4Vpy-trp_651	-1012.0343	0.3472	16.60	1.81	41
4Vpy-trp_753	-1012.0343	0.3472	16.60	1.82	42
4Vpy-trp_251	-1012.0334	0.3463	12.44	1.84	43
4Vpy-trp_496	-1012.0332	0.3461	17.87	1.85	44
4Vpy-trp_766	-1012.0334	0.3465	19.43	1.92	45
4Vpy-trp_644	-1012.0334	0.3465	19.43	1.93	46
4Vpy-trp_836	-1012.0334	0.3465	19.43	1.94	47
4Vpy-trp_744	-1012.0329	0.3461	17.96	1.99	48
4Vpy-trp_471	-1012.0328	0.3460	17.78	2.00	49
4Vpy-trp_485	-1012.0328	0.3460	17.78	2.01	50
4Vpy-trp_608	-1012.0338	0.3472	16.77	2.14	51
4Vpy-trp_620	-1012.0338	0.3473	16.75	2.21	52
4Vpy-trp_833	-1012.0329	0.3468	17.99	2.45	53
4Vpy-trp_757	-1012.0315	0.3464	19.71	3.07	54
4Vpy-trp_558	-1012.0315	0.3467	19.66	3.28	55

4Vpy-trp_541	-1012.0293	0.3469	16.30	4.75	56
4Vpy-trp_269	-1012.0281	0.3457	18.48	4.77	57
4Vpy-trp_559	-1012.0294	0.3471	16.35	4.80	58
4Vpy-trp_297	-1012.0283	0.3459	17.11	4.81	59
4Vpy-trp_226	-1012.0283	0.3459	17.11	4.82	60
4Vpy-trp_661	-1012.0291	0.3469	16.30	4.86	61
4Vpy-trp_528	-1012.0292	0.3470	16.20	4.87	62
4Vpy-trp_747	-1012.0284	0.3463	15.55	4.92	63
4Vpy-trp_728	-1012.0283	0.3462	17.21	4.97	64
4Vpy-trp_807	-1012.0283	0.3462	17.20	4.98	65
4Vpy-trp_933	-1012.0285	0.3465	15.47	5.00	66
4Vpy-trp_819	-1012.0286	0.3467	15.52	5.10	67
4Vpy-trp_826	-1012.0283	0.3465	16.97	5.15	68
4Vpy-trp_609	-1012.0286	0.3469	16.47	5.22	69
4Vpy-trp_737	-1012.0275	0.3459	19.20	5.29	70
4Vpy-trp_717	-1012.0275	0.3459	19.20	5.30	71
4Vpy-trp_707	-1012.0274	0.3461	19.05	5.42	72
4Vpy-trp_725	-1012.0278	0.3464	20.39	5.43	73
4Vpy-trp_764	-1012.0278	0.3464	20.39	5.44	74

4Vpy-trp_754	-1012.0278	0.3465	20.39	5.45	75
4Vpy-trp_738	-1012.0274	0.3462	19.13	5.52	76
4Vpy-trp_714	-1012.0277	0.3465	20.31	5.53	77
4Vpy-trp_718	-1012.0275	0.3465	19.57	5.62	78
4Vpy-trp_234	-1012.0265	0.3456	15.36	5.73	79
4Vpy-trp_263	-1012.0265	0.3457	15.37	5.74	80
4Vpy-trp_841	-1012.0266	0.3457	15.19	5.75	81
4Vpy-trp_240	-1012.0266	0.3458	15.02	5.80	82
4Vpy-trp_432	-1012.0266	0.3458	15.04	5.81	83
4Vpy-trp_200	-1012.0265	0.3458	15.35	5.83	84
4Vpy-trp_228	-1012.0265	0.3458	15.36	5.84	85
4Vpy-trp_252	-1012.0265	0.3459	15.36	5.86	86
4Vpy-trp_320	-1012.0265	0.3459	15.36	5.87	87
4Vpy-trp_397	-1012.0265	0.3459	15.36	5.88	88
4Vpy-trp_848	-1012.0272	0.3466	13.92	5.94	89
4Vpy-trp_516	-1012.0266	0.3461	15.20	5.95	90
4Vpy-trp_704	-1012.0267	0.3462	14.94	5.99	91
4Vpy-trp_907	-1012.0267	0.3464	13.24	6.06	92
4Vpy-trp_602	-1012.0267	0.3464	14.99	6.08	93

4Vpy-trp_802	-1012.0267	0.3464	14.99	6.09	94
4Vpy-trp_509	-1012.0267	0.3464	14.99	6.10	95
4Vpy-trp_547	-1012.0267	0.3464	15.00	6.11	96
4Vpy-trp_605	-1012.0267	0.3465	15.00	6.12	97
4Vpy-trp_659	-1012.0267	0.3465	15.00	6.13	98
4Vpy-trp_849	-1012.0269	0.3467	13.77	6.15	99
4Vpy-trp_844	-1012.0266	0.3464	15.27	6.16	100
4Vpy-trp_735	-1012.0266	0.3465	15.29	6.19	101
4Vpy-trp_613	-1012.0266	0.3465	15.29	6.20	102
4Vpy-trp_858	-1012.0269	0.3468	13.76	6.21	103
4Vpy-trp_845	-1012.0269	0.3468	13.26	6.22	104
4Vpy-trp_463	-1012.0259	0.3459	10.97	6.23	105
4Vpy-trp_487	-1012.0259	0.3459	10.97	6.24	106
4Vpy-trp_832	-1012.0279	0.3479	12.84	6.25	107
4Vpy-trp_716	-1012.0263	0.3463	15.74	6.26	108
4Vpy-trp_444	-1012.0259	0.3459	11.29	6.27	109
4Vpy-trp_458	-1012.0259	0.3459	11.19	6.29	110
4Vpy-trp_456	-1012.0259	0.3460	11.19	6.31	111
4Vpy-trp_457	-1012.0259	0.3460	11.18	6.32	112

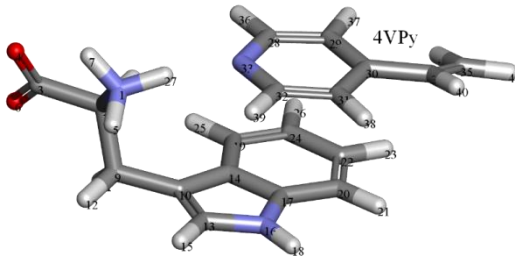
4Vpy-trp_931	-1012.0262	0.3465	12.93	6.43	113
4Vpy-trp_545	-1012.0260	0.3462	11.18	6.44	114
4Vpy-trp_504	-1012.0260	0.3462	11.18	6.45	115
4Vpy-trp_514	-1012.0260	0.3463	11.24	6.49	116
4Vpy-trp_938	-1012.0253	0.3466	12.37	7.04	117
4Vpy-trp_910	-1012.0235	0.3461	10.27	7.95	118
4Vpy-trp_942	-1012.0233	0.3462	11.30	8.08	119
4Vpy-trp_929	-1012.0236	0.3467	7.81	8.20	120
4Vpy-trp_934	-1012.0235	0.3467	14.15	8.24	121
4Vpy-trp_915	-1012.0228	0.3464	16.10	8.56	122
4Vpy-trp_861	-1012.0228	0.3465	16.11	8.59	123
4Vpy-trp_859	-1012.0228	0.3465	16.11	8.60	124
4Vpy-trp_916	-1012.0224	0.3462	16.04	8.67	125
4Vpy-trp_1001	-1012.0222	0.3462	15.18	8.74	126
4Vpy-trp_1058	-1012.0223	0.3463	20.17	8.75	127
4Vpy-trp_1002	-1012.0222	0.3462	15.17	8.77	128
4Vpy-trp_1062	-1012.0224	0.3464	20.19	8.78	129
4Vpy-trp_1055	-1012.0223	0.3464	20.32	8.79	130

4Vpy-trp_1031	-1012.0222	0.3462	15.17	8.80	131
4Vpy-trp_1048	-1012.0223	0.3463	20.19	8.81	132
4Vpy-trp_1050	-1012.0224	0.3464	20.41	8.82	133
4Vpy-trp_932	-1012.0228	0.3469	12.64	8.83	134
4Vpy-trp_1033	-1012.0222	0.3463	15.15	8.85	135
4Vpy-trp_1029	-1012.0222	0.3463	15.16	8.86	136
4Vpy-trp_1023	-1012.0222	0.3464	15.26	8.87	137
4Vpy-trp_1016	-1012.0223	0.3465	20.24	8.89	138
4Vpy-trp_1006	-1012.0224	0.3466	20.28	8.90	139
4Vpy-trp_1044	-1012.0223	0.3465	20.25	8.91	140
4Vpy-trp_1030	-1012.0224	0.3466	20.44	8.92	141
4Vpy-trp_920	-1012.0221	0.3464	12.73	8.94	142
4Vpy-trp_1032	-1012.0222	0.3465	9.91	8.97	143
4Vpy-trp_912	-1012.0223	0.3467	12.80	9.00	144
4Vpy-trp_914	-1012.0223	0.3467	12.81	9.01	145
4Vpy-trp_837	-1012.0221	0.3467	12.08	9.14	146
4Vpy-trp_840	-1012.0222	0.3468	12.22	9.19	147

4Vpy-trp_1042	-1012.0228	0.3474	12.89	9.21	148
4Vpy-trp_1045	-1012.0207	0.3464	19.33	9.84	149
4Vpy-trp_1010	-1012.0206	0.3463	19.35	9.85	150
4Vpy-trp_1013	-1012.0206	0.3464	19.77	9.89	151
4Vpy-trp_950	-1012.0207	0.3464	19.45	9.90	152
4Vpy-trp_1043	-1012.0206	0.3464	19.79	9.91	153
4Vpy-trp_1037	-1012.0206	0.3464	19.79	9.92	154
4Vpy-trp_1003	-1012.0207	0.3465	19.48	9.94	155
4Vpy-trp_1017	-1012.0207	0.3466	19.46	9.96	156
4Vpy-trp_852	-1012.0207	0.3466	19.44	9.98	157
4Vpy-trp_854	-1012.0207	0.3466	19.44	9.99	158
4Vpy-trp_1060	-1012.0209	0.3469	15.55	10.00	159
4Vpy-trp_1012	-1012.0207	0.3467	19.47	10.02	160
4Vpy-trp_1009	-1012.0206	0.3467	19.81	10.13	161
4Vpy-trp_923	-1012.0199	0.3462	13.96	10.22	162
4Vpy-trp_925	-1012.0199	0.3462	13.96	10.23	163
4Vpy-trp_924	-1012.0199	0.3462	13.96	10.24	164

4Vpy-trp_905	-1012.0197	0.3462	14.18	10.40	165
4Vpy-trp_904	-1012.0197	0.3462	14.19	10.41	166
4Vpy-trp_911	-1012.0198	0.3466	8.62	10.52	167
4Vpy-trp_918	-1012.0198	0.3468	8.50	10.63	168
4Vpy-trp_937	-1012.0192	0.3463	13.58	10.73	169
4Vpy-trp_1034	-1012.0192	0.3463	13.58	10.74	170
4Vpy-trp_921	-1012.0198	0.3470	8.58	10.75	171
4Vpy-trp_906	-1012.0192	0.3466	13.82	10.88	172
4Vpy-trp_828	-1012.0176	0.3468	12.91	12.07	173

1160 yapının DFT hesabının 625 tanesi sorunsuzca bitti ve bunlar gruplandırıldığında enerjetik açıdan 173 farklı kompleks yapısı elde edildi (Çizelge 3.5.3.1). Bu 173 farklı kompleks ise 66 farklı olası yapı vermiştir. Çizelge 3.5.3.1’de gruplandırılan her bir inputun enerji değerleri, moleküler dipol diyebileceğimiz toplam dipol ve frekans hesapları da yapıldığı için zero-point enerjileri verilmiştir. Çizelge 3.5.3.2’de ise non-kovalent etkileşimleri hakkında bilgi verilmiştir. Çizelge 3.5.2.3’de koyu yazılan uzaklık değerleri donör-donör etkileşimi olduğundan favori olmayan etkileşim türüdür. Atom numaralandırmaları Şekil 3.5.3.1’de gösterilmektedir

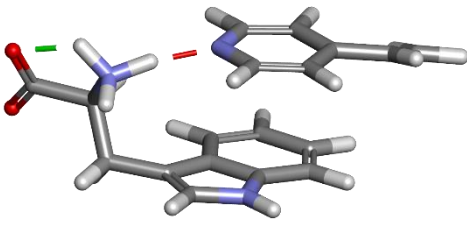


Şekil 3.5.3.1 4Vpy:TRP üzerinde atom numaralandırılması.

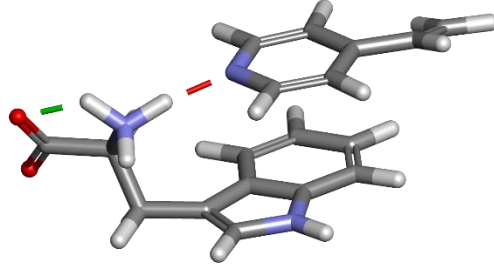
Çizelge 3.5.3.2 4Vpy:TRP kompleksinin seçilmiş bazı yapılarında gözlenen Hidrojen bağları (Koyu: donör-donör etkileşimi).

Non-kovalent Etkileşimler	4Vpy-trp_376	4Vpy-trp_407	4Vpy-trp_729	4Vpy-trp_215	4Vpy-trp_757	4Vpy-trp_807
:H7 - :O4	1.948					
:H27 - :N33	1.735			1.735		1.750
:H27 - :O6		1.948	1.953			
:H5 - :N33		1.735	1.738			
:H7 - :O6				1.947		
:H5 - :O6					1.888	
:H7 - :N33					1.757	

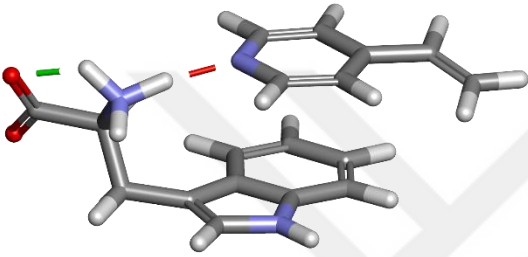
Şekil 3.5.3.1’de olası bazı kompleksler gösterilmiştir. Burada her ne kadar şekillerde gösterilmese de 4Vpy’nin piridin halkasının TRP halkası üzerindeki duruşu bir uzak etkileşim türünü işaret ediyor olabilir, nükleik asitlerdeki istiflenme (base-stacking) etkisi olabilir. İki halkanın uzaklığı 4Vpy-trp_376, 4Vpy-trp_407, 4Vpy-trp_215 ve 4Vpy-trp_729’da yaklaşık 3,4Å uzaklığındadır. Burada pi-etkileşimleri olabilir. 4Vpy-trp_757’de ise piridin halka karbonu (C32), TRP’nin halkası ile yakınlaşmış ve yaklaşık uzaklığı 2,6Å’dur. Burada karbon hidrojen bağı gibi CH-pi etkileşimi olabilir. Burada kırmızı ile gösterilmiş etki donör-donör etkileşimi olarak görülüyor. Burada bu yaklaşmanın sebebi pi-etkileşiminin yanı sıra karboksil ve amino gruplarının 1,948 Å ile etkileşimde olması amino grubundaki azotun elektronegatifliğini etkileyerek 4Vpy’nin piridin halka azotunun o bölge ile etkileşimine sebep olmuş olabilir; aradaki uzaklık (H27 - :N33) 1,735Å. Karboksil ucuyla yapılan H bağından bile daha yakın. Ayrıca Şekil 3.5.3.2’de gösterilen input_757’de ilginç bir etkileşimde pirindin halkası TRP halkasına dik bir şekilde duruyor. Burada yine :H7 - :N33 arası 1,757 Å uzaklıkla NH-N arası bir etkileşim görülüyor. İndol halkasındaki pi elektronları ile buradaki CH zayıf bir etkileşim içinde olabilir.



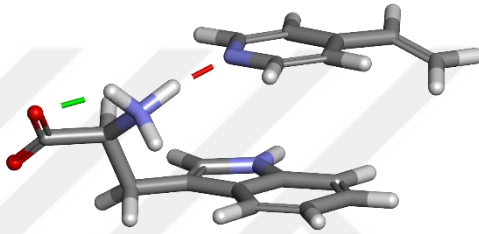
4Vpy-trp_376



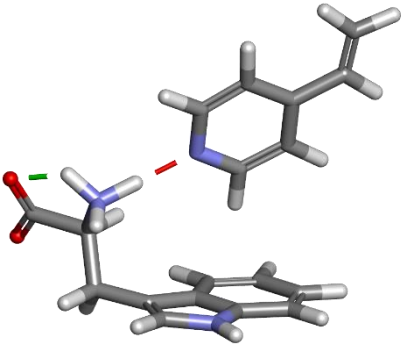
4Vpy-trp_407



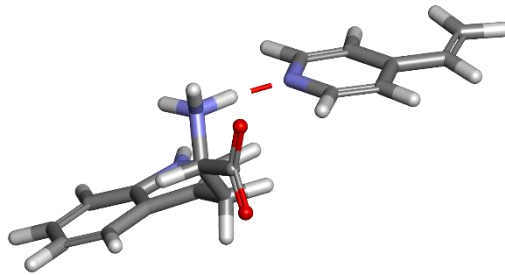
4Vpy-trp_729



4Vpy-trp_215



4Vpy-trp_757



4Vpy-trp_807

Şekil 3.5.3.2 4Vpy:TRP yapılarının DFT ω B97XD/6-311++g(d,p) seviyesindeki optimize yapıları.

3.6 Çapraz Bağlayıcı Hesaplamaları

İkinci tez izleme sunumunda sonra yapılan öneriler çerçevesinde bazı planlama değişiklikleri yaptım. Bu bağlamda, çapraz bağlayıcı olan EGDMA (etilen glikol dimetakrilat) 3MAA:1ACR kompleksinin en kararlı olan geometriler ile etkileştirilmesi planlandı.

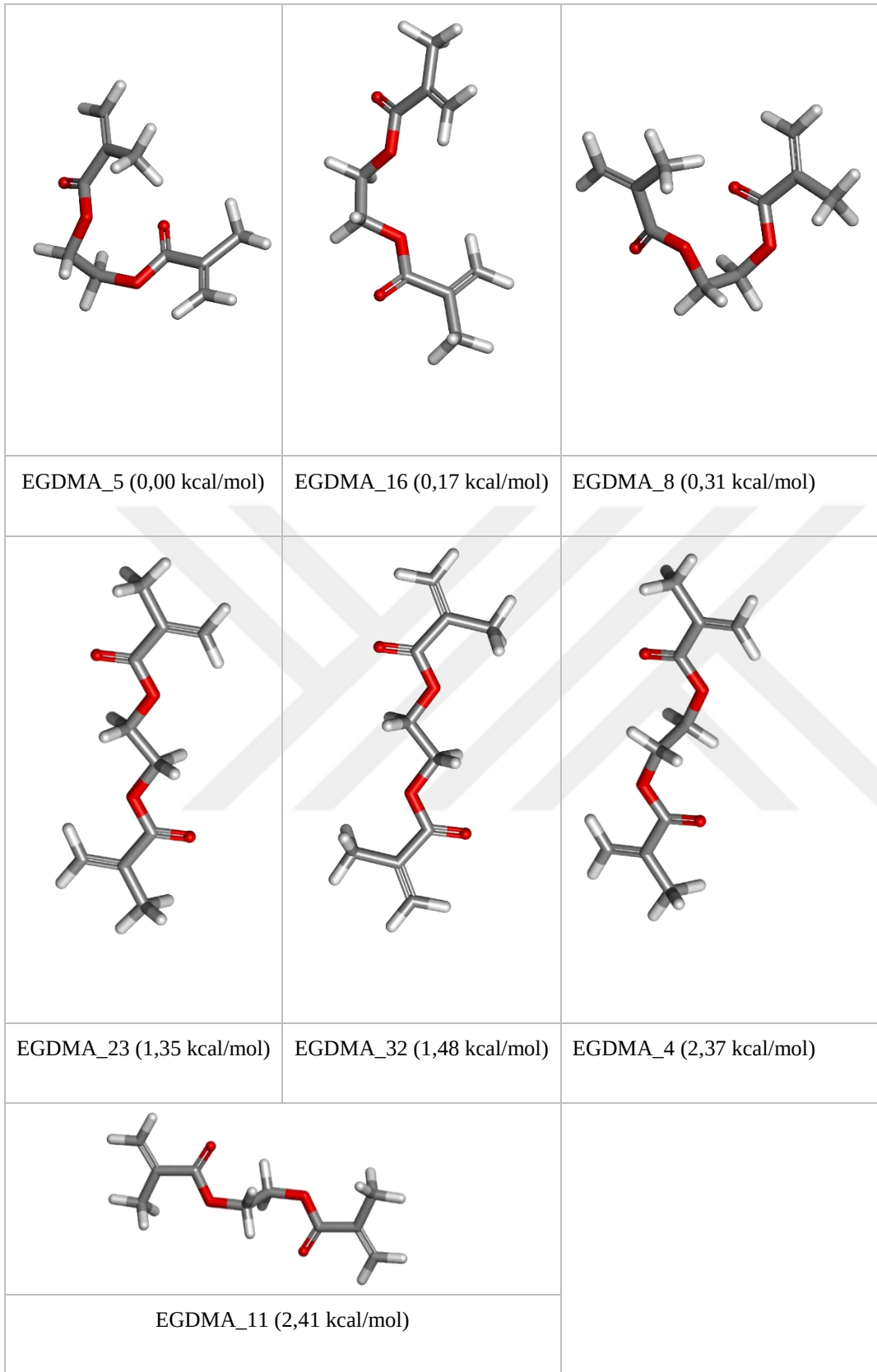
Çizelge 3.6.1 EGDMA olası yapılarının DFT ω B97XD/6-311++g(d,p) Hesaplamaları (implicit Asetonitril içerisinde).

Yapılar	E _{TOT} (Hartree)	ZPE (Hartree)	E _{REL} (kcal/mol)	μ (Debye)
EGDMA_5	-690,3597	0,2296	0,00	4,4506
EGDMA_16	-690,3589	0,2290	0,17	2,4652
EGDMA_18	-690,3592	0,2294	0,21	2,5571
EGDMA_8	-690,3597	0,2301	0,31	4,6017
EGDMA_29	-690,3592	0,2294	0,21	2,5566
EGDMA_25	-690,3590	0,2295	0,32	2,5219
EGDMA_6	-690,3592	0,2298	0,41	4,3656
EGDMA_22	-690,3588	0,2295	0,48	1,9579
EGDMA_24	-690,3586	0,2293	0,50	2,2702
EGDMA_9	-690,3583	0,2291	0,53	4,5250
EGDMA_15	-690,3587	0,2295	0,59	2,1314
EGDMA_17	-690,3585	0,2294	0,61	4,7292
EGDMA_27	-690,3586	0,2296	0,63	2,0301

EGDMA_10	-690,3591	0,2300	0,64	4,4506
EGDMA_13	-690,3584	0,2294	0,67	4,6334
EGDMA_12	-690,3584	0,2296	0,78	4,6137
EGDMA_20	-690,3585	0,2299	0,92	0,2268
EGDMA_26	-690,3579	0,2295	1,03	1,9248
EGDMA_3	-690,3581	0,2298	1,11	3,4329
EGDMA_2	-690,3580	0,2297	1,12	3,3319
EGDMA_1	-690,3580	0,2298	1,21	3,3023
EGDMA_23	-690,3564	0,2284	1,35	0,0000
EGDMA_32	-690,3564	0,2287	1,48	0,0000
EGDMA_31	-690,3564	0,2287	1,50	0,0928
EGDMA_21	-690,3558	0,2287	1,83	3,5799
EGDMA_28	-690,3560	0,2295	2,24	3,5628
EGDMA_19	-690,3560	0,2296	2,27	3,5872
EGDMA_14	-690,3560	0,2296	2,32	3,4865
EGDMA_4	-690,3557	0,2294	2,37	0,0000
EGDMA_11	-690,3556	0,2293	2,41	0,0000
EGDMA_7	-690,3556	0,2295	2,52	0,1140
EGDMA_33	-690,3556	0,2295	2,54	4,6714

EGDMA_30	-690,3557	0,2298	2,66	4,5956
EGDMA_34	-690,3555	0,2297	2,69	4,7708

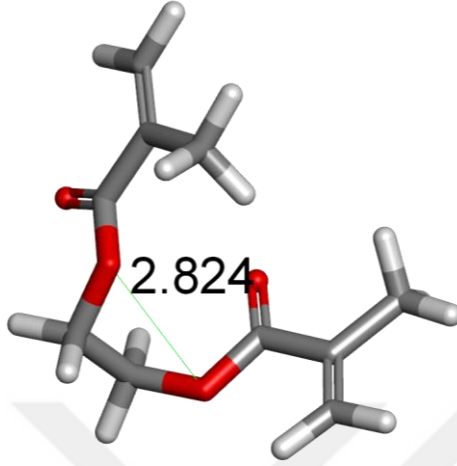
Etilen glikol dimetakrilat (EGDMA), MIP çalışmalarında çapraz bağlayıcı olarak kullanılır. Modelleme aşamasında her ne kadar pre-polimerizasyon aşaması incelense de, çapraz bağlayıcıların, monomer-kalıp molekül kompleksi üzerindeki etkisini incelemek için EGDMA'nın konformasyonel analizi DFT ω B97xD/6-311++g(d,p) seviyesinde 34 yapının optimizasyon ve frekans hesapları yapıldı (Çizelge 3.6.1 ve Şekil 3.6.1). Bu yapıların hepsinin en kararlıya göre rölatif olarak 5 kcal/mol aralığında (EGDMA_5: 0.00 ile EGDMA_34: 2.69 kcal/mol) bulundu.



Şekil 3.6.1: EGDMA'nın farklı konformasyonları için örnekler.

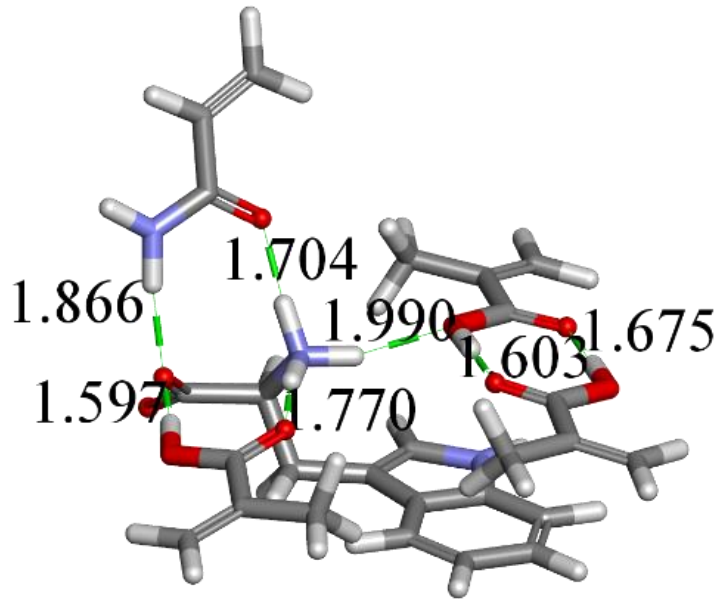
3.7 Çapraz Bağlayıcı etkisi

Çapraz bağlayıcı olan EGDMA (etilen glikol dimetakrilat) 3maalacr kompleksinin en kararlı olan geometriler ile etkileştirilmesi planlandı.

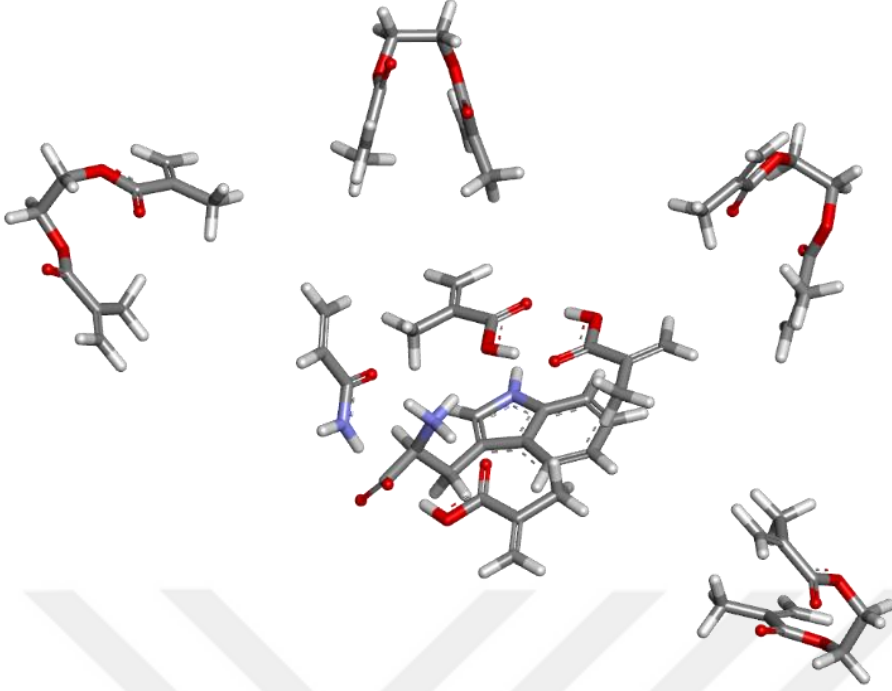


Şekil 3.7.1 EGDMA_5 optimize yapısı.

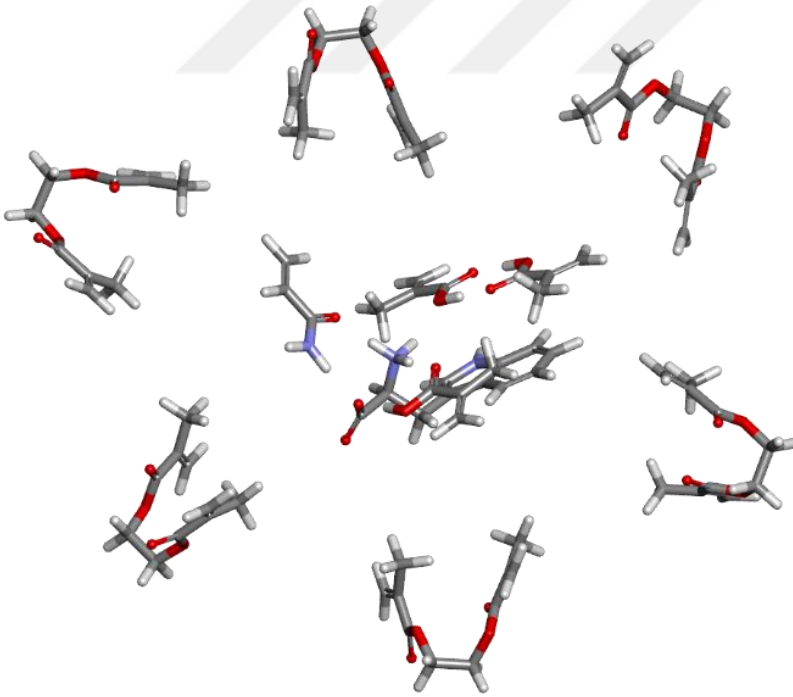
Şekil 3.7.1’de gösterilen EGDMA_5 konformeri 3MAA:1ACR prepolimerizasyon kompleksinin en kararlı kompleksi olan (Şekil 3.7.2) etrafına 4, 6 ve 8 adet konularak hesaplamalar yapıldı. 4’lü EGDMA Şekil 3.7.3’de, 6’lı Şekil 3.7.4 ve 8’li Şekil 3.7.5’te görüldüğü gibi bir başlangıç yapıları belirlendi.



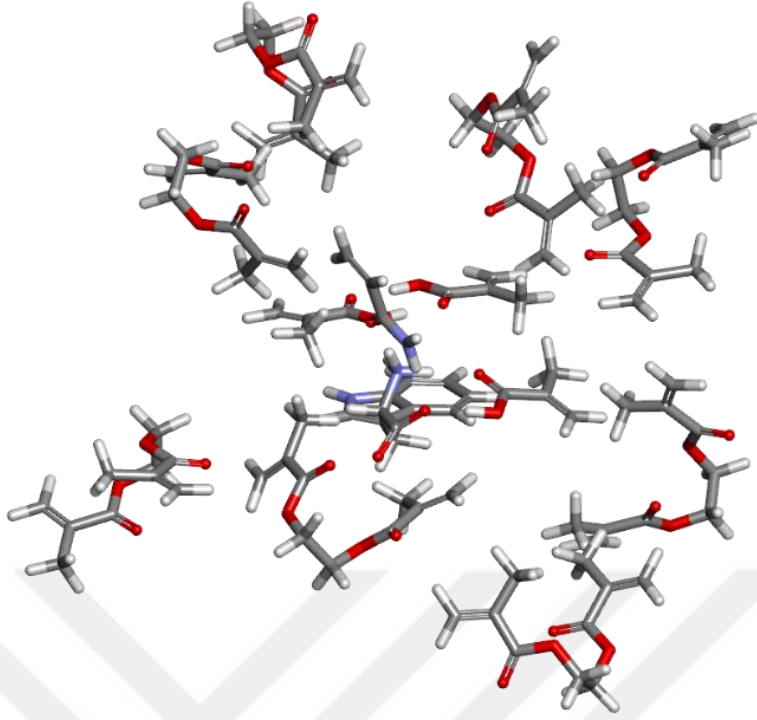
Şekil 3.7.2 input11 no’lu en kararlı prepolimerizasyon kompleksi (Kompleks 1).



Şekil 3.7.3 Kompleks1 ile 4'lü EGDMA giriş yapısı.



Şekil 3.7.4 Kompleks1 ile 6'lı EGDMA giriş yapısı.



Şekil 3.7.5 Kompleks1 ile 8’li EGDMA giriş yapısı.

Çapraz bağlayıcının etkisini kompleks üzerinde görebilmek için DFT kullanarak bir elektronik seviyede hesaplama yapmak oldukça uzun süreceğinden, DFT düzeltmelerini de içeren bir yarı ampirik metod olan PM6-D3H4 (Rezac and Hobza, 2012) kullanıldı. Asetonitril etkisi için implicit COSMO Modeli (Klamt and Schüumann 1993) kullanıldı. Çizelge 3.7.1’de görüldüğü gibi EGDMA sayısının artması Hidrojen bağ sayısını da artırması sebebiyle yapıyı daha kararlı hale getirmiştir. Fakat kalıp molekül ile etkileşmeye başlaması MIP için istenmeyen bir durumdur. Bu yüzden 8’den daha fazlası MIP kavitesine geri bağlama için iyi sonuç vermeyecektir.

Şekil 3.7.6’da 4’lü EGDMA’nın polimer üzerindeki etkisi görülmektedir. TRP ile etkileşen monomerler ilk tabakayı oluşturmaktadır, ikincil tabakada ise EGDMA görülmektedir. Burada açık bir şekilde TRP’nin halkasına paralel uzanmış iki monomer ile Bir EGDMA molekülünün etkileşimi görülmektedir. Bu etkileşim EGDMA’nın da katkısıyla o iki monomerin kararlı bir şekilde kaviteyi koruyabileceğini göstermektedir. Diğer çapraz bağlayıcılar etkileşimde değillermiş gibi görünse de, input yapısı ile karşılaştırıldığında komplekse doğru gelip sıkı bir tabaka oluşturmuşlar. Ayrıca, TRP’nin altılı halkasının EGDMA’ya

doğru olan bölgesinde EGDMA'nın çift bağlı oksijeniyle olan mesafe 2,134 ve 2,154 Å'dur.

Çizelge 3.7.1 Çeşitli sayıda EGDMA ile Kompleks1'in PM6-D3H4 optimizasyonu sonuçları.

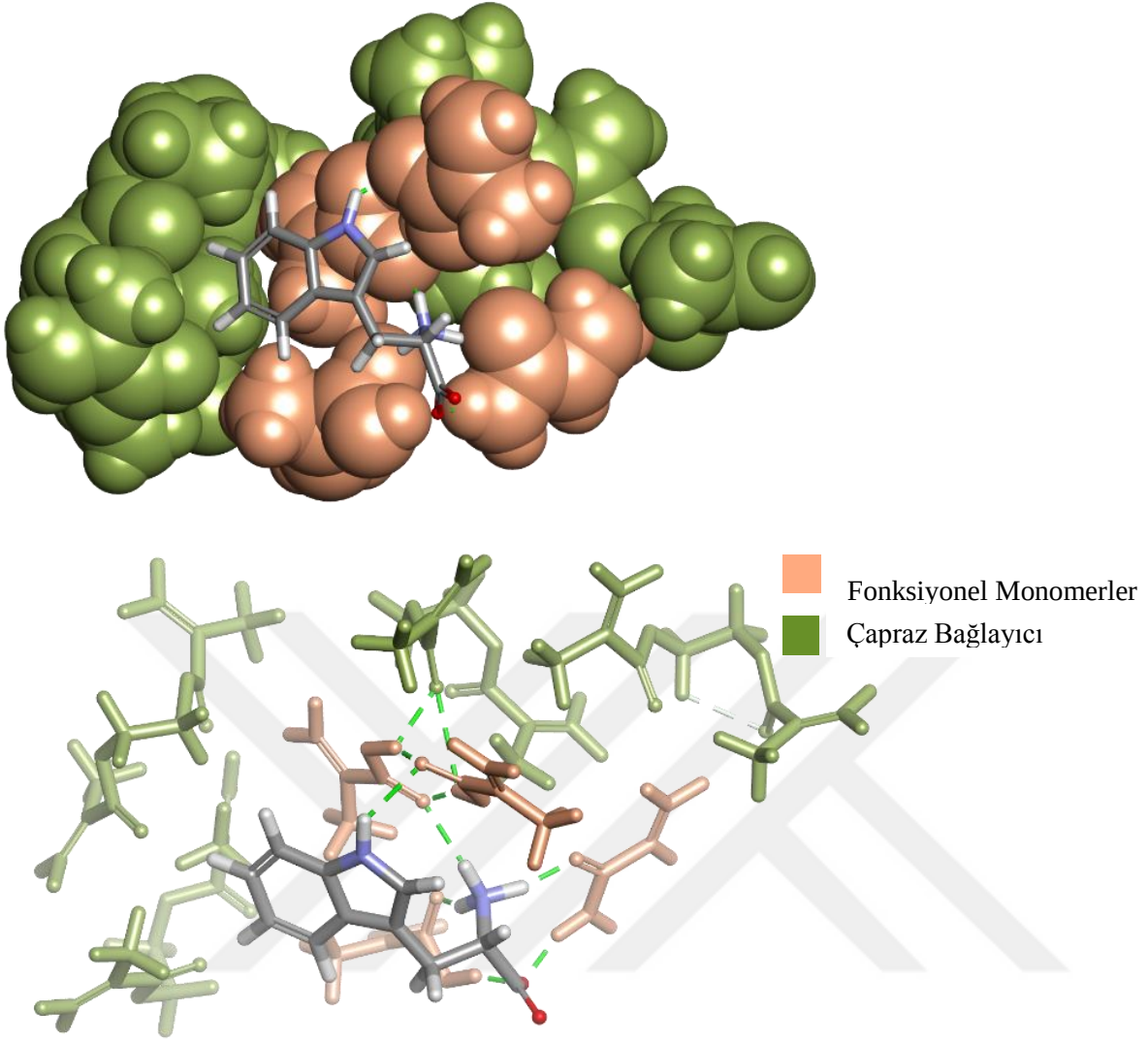
Yapılar	ΔH_f (kcal/mol)	H _{Bağı} Sayısı
Kompleks1_4EGDMA	-1126,56321	14
Kompleks1_6EGDMA	-1465,97842	15
Kompleks1_8EGDMA	-1806,68104	16
Kompleks1_10EGDMA	-2154.07449	18

Kompleks1_4EGDMA yapısının PM6-D3H4 optimizasyonu sonucu ortaya çıkan kompleksin hidrojen bağı etkileşimleri Biovia's Discovery Studio Visualizer yazılımından çıkarılmıştır (Çizelge 3.7.2).

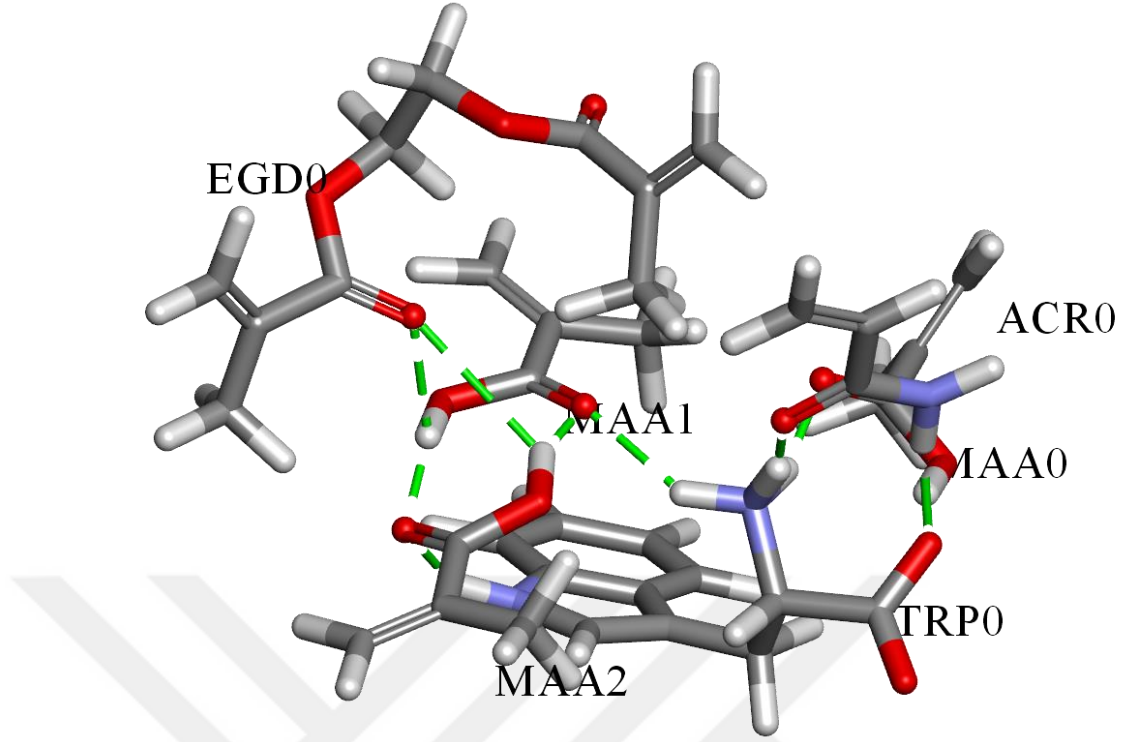
Çizelge 3.7.2 Kompleks1_4EGDMA yapısındaki Hidrojen bağları (PM6-D3H4 sonucuna göre) .

H Bağı Etkileşimleri	Uzaklık (Å)	H Bağı Tipi	H-Donör	H-Akseptör
EGD2:H144 - :EGD2:O133	2,417	Karbon Hidrojen Bağı	:EGD2:H144	:EGD2:O133
EGD2:H144 - :EGD2:O133	2,417	Karbon Hidrojen Bağı	:EGD2:H144	:EGD2:O133
TRP0:H5 - :MAA1:O59	2,077	Hidrojen Bağı	:TRP0:H5	:MAA1:O59
TRP0:H7 - :MAA0:O47	1,778	Hidrojen Bağı	:TRP0:H7	:MAA0:O47
TRP0:H18 - :MAA2:O71	2,165	Hidrojen Bağı	:TRP0:H18	:MAA2:O71
ACR0:H27 - :ACR0:O31	1,627	Hidrojen Bağı	:ACR0:H27	:ACR0:O31
ACR0:H37 - :TRP0:O6	1,815	Hidrojen Bağı	:ACR0:H37	:TRP0:O6
MAA0:H49 - :TRP0:O6	1,577	Hidrojen Bağı	:MAA0:H49	:TRP0:O6

MAA1:H61 - :MAA2:O71	1,765	Hidrojen Bağ1	:MAA1:H61	:MAA2:O71
MAA1:H61 - :EGD0:O76	2,120	Hidrojen Bağ1	:MAA1:H61	:EGD0:O76
MAA2:H73 - :MAA1:O59	1,626	Hidrojen Bağ1	:MAA2:H73	:MAA1:O59
MAA2:H73 - :EGD0:O76	2,813	Hidrojen Bağ1	:MAA2:H73	:EGD0:O76
TRP0:H5 - :MAA1:O59	2,077	Hidrojen Bağ1	:TRP0:H5	:MAA1:O59
TRP0:H7 - :MAA0:O47	1,777	Hidrojen Bağ1	:TRP0:H7	:MAA0:O47
TRP0:H18 - :MAA2:O71	2,165	Hidrojen Bağ1	:TRP0:H18	:MAA2:O71
ACR0:H27 - :ACR0:O31	1,627	Hidrojen Bağ1	:ACR0:H27	:ACR0:O31
ACR0:H37 - :TRP0:O6	1,815	Hidrojen Bağ1	:ACR0:H37	:TRP0:O6
MAA0:H49 - :TRP0:O6	1,577	Hidrojen Bağ1	:MAA0:H49	:TRP0:O6
MAA1:H61 - :MAA2:O71	1,765	Hidrojen Bağ1	:MAA1:H61	:MAA2:O71
MAA1:H61 - :EGD0:O76	2,120	Hidrojen Bağ1	:MAA1:H61	:EGD0:O76
MAA2:H73 - :MAA1:O59	1,626	Hidrojen Bağ1	:MAA2:H73	:MAA1:O59
MAA2:H73 - :EGD0:O76	2,813	Hidrojen Bağ1	:MAA2:H73	:EGD0:O76



Şekil 3.7.6 Kompleks1-4EGDMA etkileşimi.



Şekil 3.7.7 Kompleks1_4EGDMA yapısında monomerler ile etkileşen EGDMA'ların gösterimi.

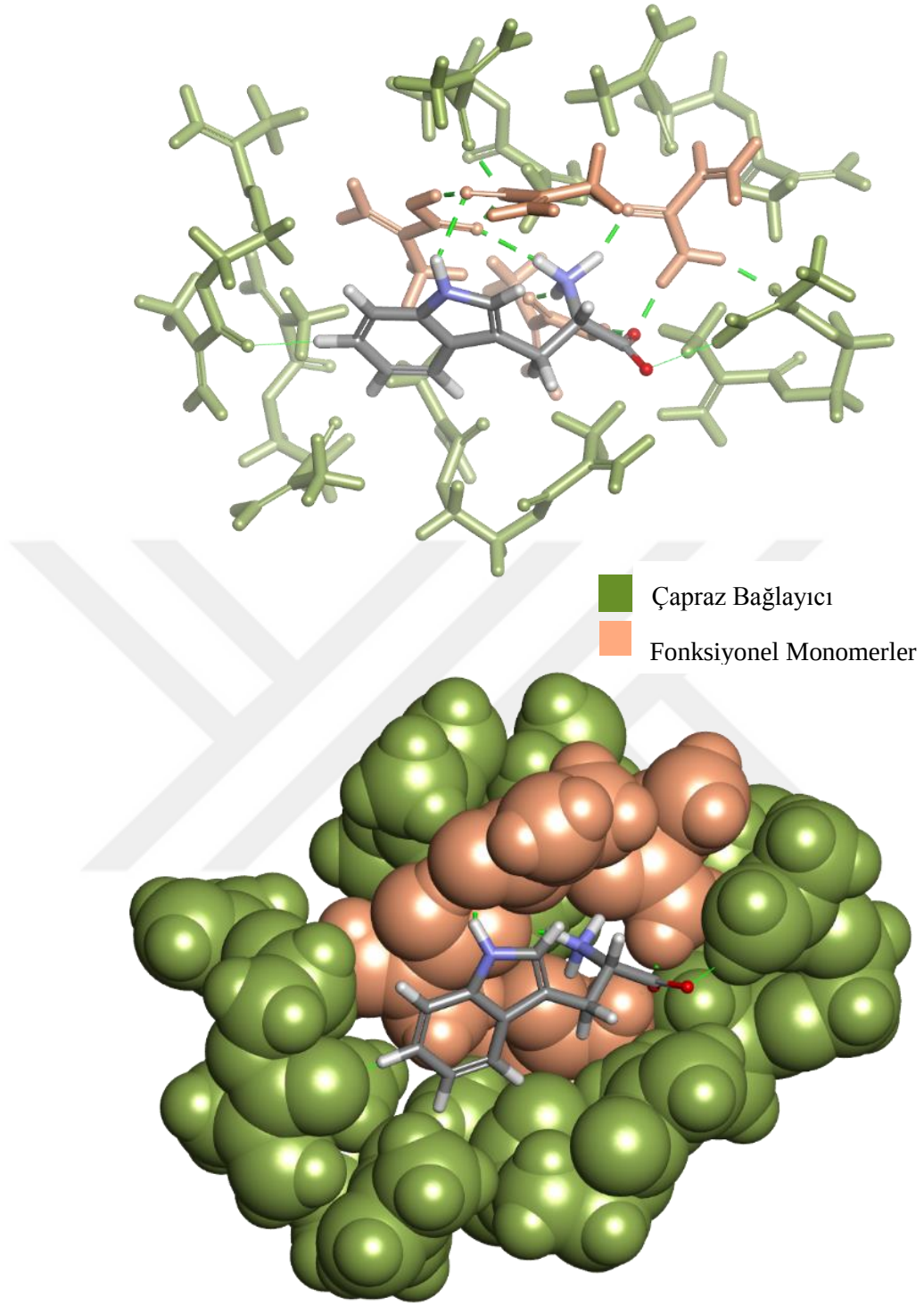
Şekil 3.7.8'de 6'lı EGDMA'nın polimer üzerindeki etkisi görülmektedir. Burada Kompleks1_4EGDMA kompleksinden farklı olarak özellikle TRP'nin karboksil ucunda bir EGDMA molekülü yaklaşmış ve TRP'nin karboksil ucundaki çift bağlı oksijene, EGDMA'nın metil kısmı 2,383 Å ve hemen çift bağlı CH₂ alkil grubu ise 2,254 Å uzaklıktadır. Bir diğer tarafta bir başka EGDMA molekülünün çift bağlı oksijeni ise TRP'nin aromatik indol halkasının hidrojen bağlı bir karbonuna 2,106 Å uzaklıktadır. Bu yaklaşımlara etkileşim olarak göremeyiz, favori karbona bağlı bir hidrojenin oksijen ile hidrojen bağı gibi bir etkileşime girmesi beklenemez. Bu yaklaşımları, MIP kavitesine çapraz bağlayıcı ile monomerlerin bir arada tekrar düzenelerek katkıda bulunduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca implicit çözücü modeli kullanıldığı unutulmamalı, gerçek çözücü moleküllerinin etkileşimlerini göremiyoruz ama dielektrik sabitini kullanarak oluşturulan bir sürekli hal kompleksin yüzeyindeki elektrostatik etkileri kompleksin yapısında görmemiz mümkün. Bu sebeple EGDMA moleküllerinin bu davranışı bu şekilde de anlaşılabilir. Tabi ki bu bir model bu yüzden gerçek porojen ortamında farklı olabilir. Ayrıca burada monomerlerden biri olan akrilamid, hem EGDMA hem polimer ile hidrojen bağı etkileşimi kurduğundan polimerin kararlılığına önemli bir katkı sunmaktadır. Bu etkileşim akrilamidin

azot hidrojenlerinin biri TRP'nin karboksil ucu ile etkileşimdeyken diğer hidrojen EGDMA'nın çift bağlı oksijeniyle etkileşim içerisinde.

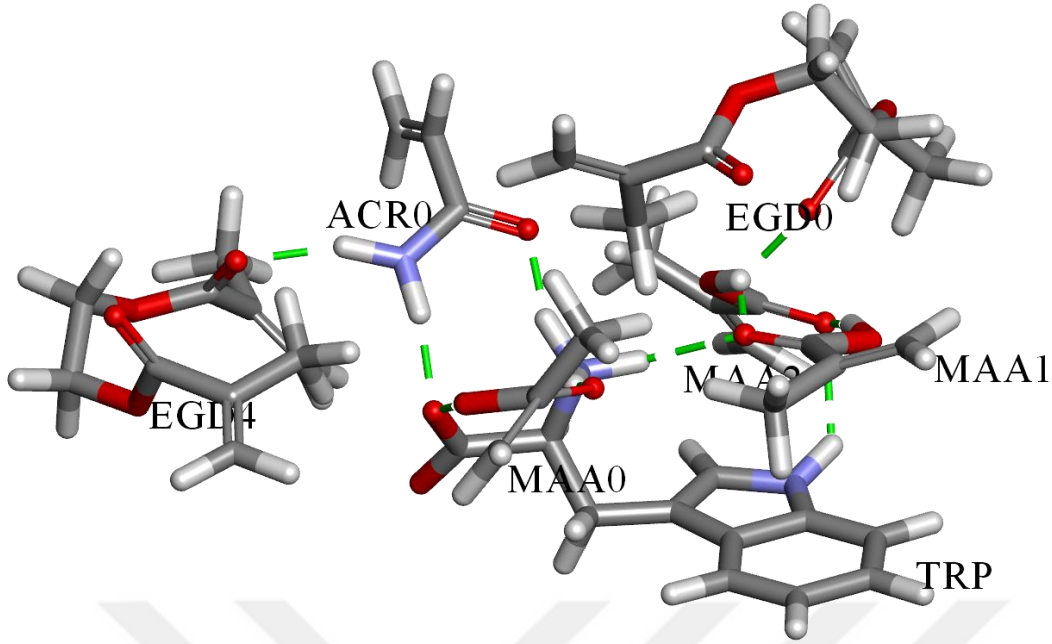
Kompleks1_6EGDMA yapısının PM6-D3H4 optimizasyonu sonucu ortaya çıkan kompleksin hidrojen bağı etkileşimleri Biovia's Discovery Studio Visualizer yazılımından çıkarılmıştır (Çizelge 3.7.3).

Çizelge 3.7.3 Kompleks1_6EGDMA yapısındaki Hidrojen bağları.

H Bağı Etkileşimleri	Uzaklık (Å)	H Bağı Tipi	H-Donör	H-Akseptör
TRP0:H5 - :MAA1:O59	2,130	Hidrojen Bağı	:TRP0:H5	:MAA1:O59
TRP0:H7 - :MAA0:O47	1,739	Hidrojen Bağı	:TRP0:H7	:MAA0:O47
TRP0:H18 - :MAA2:O71	2,162	Hidrojen Bağı	:TRP0:H18	:MAA2:O71
TRP0:H27 - :ACR0:O31	1,649	Hidrojen Bağı	:TRP0:H27	:ACR0:O31
ACR0:H36 - :EGD4:O188	1,886	Hidrojen Bağı	:ACR0:H36	:EGD4:O188
ACR0:H37 - :TRP0:O6	1,749	Hidrojen Bağı	:ACR0:H37	:TRP0:O6
MAA0:H49 - :TRP0:O6	1,592	Hidrojen Bağı	:MAA0:H49	:TRP0:O6
MAA1:H61 - :MAA2:O71	1,766	Hidrojen Bağı	:MAA1:H61	:MAA2:O71
MAA2:H73 - :MAA1:O59	1,710	Hidrojen Bağı	:MAA2:H73	:MAA1:O59
MAA2:H73 - :EGD0:O76	1,985	Hidrojen Bağı	:MAA2:H73	:EGD0:O76



Şekil 3.7.8 Kompleks1-6EGDMA etkileşimi.



Şekil 3.7.9 Kompleks1_6EGDMA yapısında monomerler ile etkileşen EGDMA'ların gösterimi.

Şekil 3.7.8'de 8'li EGDMA'nın polimer üzerindeki etkisi ve oluşturduğu kompleks görülmektedir. Burada Kompleks1_4EGDMA ve Kompleks1_6EGDMA kompleksinden de farklı olarak kalıp molekül TRP'yi EGDMA'ların konformasyonuna bakılırsa kaviteyi daha da daraltması önemli. Ayrıca çapraz bağlayıcı-monomer-kalıp molekül kompleksi şekillerde de görüldüğü gibi çapraz bağlayıcı-monomer-kalıp molekül kompleks yapısı daha sıkı hale geldiği görülüyor. 2 EGDMA molekülünün daha eklenmesi sistemi daha sıkı hale getirmesi, kalıp molekül için kavitenin daha spesifik hale gelmesini de sağlamış olabilir. Burada da porojen etkisinin implicit çözücü modeli kullanılarak hesaba katıldığı unutulmamalı. Bu komplekste de EGDMA'ların TRP'ye daha da yaklaştığı görülüyor, artık burada bazı etkileşimlerin olabileceği yorumu çıkarılabilir. EGDMA sayısı deneysel metodlarda çok fazla kullanılır, deneysel ortamda EGDMA'ların bazıları gerçekten polimer ile etkileşimde olabilir ama bazılarının da kendi arasında agregatlaşması gerçekleşebilir. Bizim sistemimizde deneyselden farklı olarak çapraz bağlayıcının direkt polimer etkisi görmek mümkün. 8'li EGDMA sisteminde EGDMA'ların da artık kendi arasındaki etkileşimler açık bir şekilde görülmeye başlıyor. Bu düzenlenmenin polimerden bağımsız olmadığını söyleyemeyiz çünkü, bütün sisteme bakıldığında yapının daha sıkı hale gelmesiyle bu etkileşimler görülmeye başlandı. Akrilamid-EGDMA etkileşimi Kompleks1_6EGDMA'da olduğu gibi Kompleks1_8EGDMA kompleksinde de görülmüştür.

EGDMA'nın etkisini daha iyi gözlemlemek için yapı sadeleştirilip etkileşimler daha anlaşılır hale getirildi. Şekil 3.7.9'da Kompleks1_8EGDMA yapısında TRP ile etkileşen 2 EGDMA molekülü açık bir şekilde görülüyor. Burada gösterilen EGD, EGDMA'nın kısa gösterimi olup yanında yazan sayılar belli bir sebebe göre değil sadece giriş dosyalarındaki sıralamaları belirtmektedir. TRP'nin amino grubunun hidrojeni ile EGD5'in çift bağlı oksijeni ile 2,516 Å uzaklıkta bir hidrojen bağı etkileşimi görülmektedir ayrıca EGD6'nın da aynı oksijeni zincirdeki karbona bağlı bir hidrojen ile grubuna bağlı bir diğer hidrojen ile indol halkasında bulunan bir karbonun hidrojeni ile farklı bir hidrojen bağı yapmıştır.

Şekil 3.7.10'da ise EGD4 ve EGD1 moleküllerinin monomerler ile etkileşimleri verilmiştir. Görülen toplam 3 hidrojen bağı ile MIP kararlılığına katkıda bulunan bu etkileşimlerden özellikle akrilamid ile olan etkileşimin nispeten daha fazla katkı sağlıyor. EGD4 çift bağlı oksijeni ile ACR'nin azotunun hidrojen ile olan etkileşim uzaklığı 1,890 Å'dur. EGD1'in hem MAA1 hem MAA2 ile olan etkileşimleri alışılagelmiş hidrojen bağı etkileşimi olmasa da kararlılığa katkı sağlamaktadır. MAA1'in OH grubu ile 2,083 Å; MAA2'nin çift bağlı oksijeni ile 2,885 Å uzaklıktadır.

Özellikle Kompleks1_8EGDMA kompleksinde çapraz bağlayıcının monomerle etkileşerek pre-polimerizasyon yapısında değişiklik yaptığını görebiliriz. Şekil 3.4.1 ile şekil 3.7.10 ve 3.7.8 karşılaştırıldığında TRP'nin indol halkası üzerine paralel uzanmış 2 MAA molekülü yine Şekil 3.4.1'de yer alan Kompleks4 gibi yani Tip2'ye benzer bir hale geldiği görülebilir burada çapraz bağlayıcı etkisi olmasına rağmen Tip2 etkileşimlerde ortamda çapraz bağlayıcı bulunmuyordu. Enerjetik olarak bakıldığında aslında Tip2'de deneysel olarak bulunma olasılığı yüksek bir kompleks yapısı olduğundan EGDMA bu yapıyla daha kolay bir biçimde bile etkileşebilir. Bunu kanıtlayabilmek için diğer bulunma olasılığı komplekslerinin de hesaplanması gerebilir ama bu büyük bir iş yükü gereğinden elimizdeki verilerle işe yarar bilgi edinebildiğimiz için şu aşamada gereksiz hesaplamalar olabilir.

Şekil 3.7.11'de ise polimer yapısı ve kalıp molekül ile direkt etkileşimde görünmeyen çapraz bağlayıcı moleküllerin kendi arasındaki etkileşimleri görülmektedir. Burada her ne kadar polimer ile direkt etkileşmiyor gibi görünsede konformasyonel olarak yapının kararlılığına bir şekilde katkı sağlıyor olabilir.

Sonuç olarak bu moleküller de sistemle beraber sıkı hale gelmesinde katkıda bulundu.

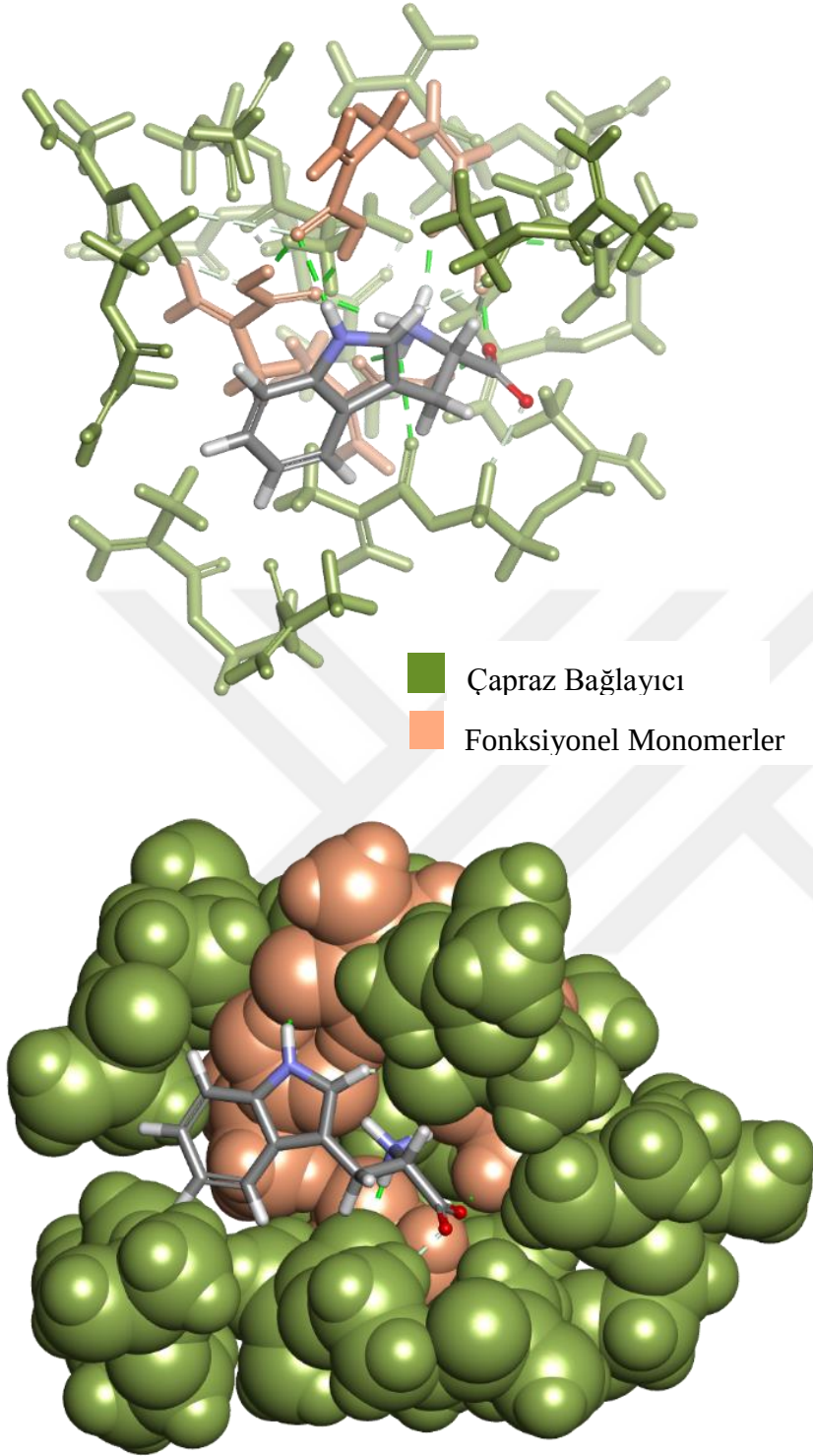
Kompleks1_8EGDMA yapısının PM6-D3H4 optimizasyonu sonucu ortaya çıkan kompleksin hidrojen bağı etkileşimleri Biovia's Discovery Studio Visualizer yazılımından çıkarılmıştır (Çizelge 3.7.4).

Çizelge 3.7.4 Kompleks1_8EGDMA yapısındaki Hidrojen bağları.

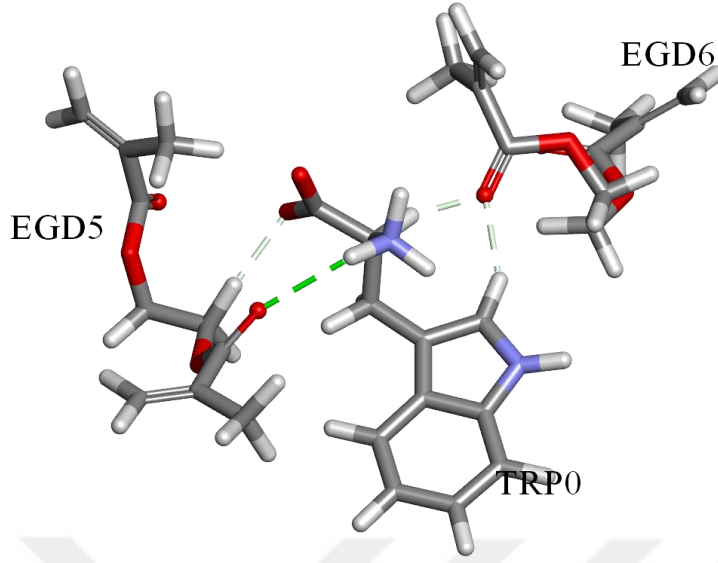
H Bağı Etkileşimleri	Uzaklık (Å)	H Bağı Tipi	H-Donör	H-Akseptör
TRP0:H5 - :MAA1:O59	1,930	Hidrojen Bağı	:TRP0:H5	:MAA1:O59
TRP0:H7 - :MAA0:O47	1,780	Hidrojen Bağı	:TRP0:H7	:MAA0:O47
TRP0:H7 - :EGD5:O216	2,517	Hidrojen Bağı	:TRP0:H7	:EGD5:O216
TRP0:H18 - :MAA2:O71	2,120	Hidrojen Bağı	:TRP0:H18	:MAA2:O71
TRP0:H27 - :ACR0:O31	1,658	Hidrojen Bağı	:TRP0:H27	:ACR0:O31
ACR0:H36 - :EGD4:O188	1,890	Hidrojen Bağı	:ACR0:H36	:EGD4:O188
ACR0:H37 - :TRP0:O6	1,746	Hidrojen Bağı	:ACR0:H37	:TRP0:O6
MAA0:H49 - :TRP0:O6	1,637	Hidrojen Bağı	:MAA0:H49	:TRP0:O6
MAA1:H61 - :MAA2:O71	1,721	Hidrojen Bağı	:MAA1:H61	:MAA2:O71
MAA2:H73 - :MAA1:O59	1,684	Hidrojen Bağı	:MAA2:H73	:MAA1:O59
TRP0:H8 - :EGD6:O245	1,947	Karbon Hidrojen Bağı	:TRP0:H8	:EGD6:O245
TRP0:H15 - :EGD6:O245	2,087	Karbon Hidrojen Bağı	:TRP0:H15	:EGD6:O245
EGD1:H116 - :MAA1:O60	2,083	Karbon Hidrojen Bağı	:EGD1:H116	:MAA1:O60
EGD1:H117 - :MAA2:O71	2,885	Karbon Hidrojen Bağı	:EGD1:H117	:MAA2:O71
EGD2:H145 :EGD7:O273	- 2,058	Karbon Hidrojen Bağı	:EGD2:H145	:EGD7:O273
EGD4:H200 :EGD2:O133	- 2,033	Karbon Hidrojen Bağı	:EGD4:H200	:EGD2:O133

EGD5:H228 - :TRP0:O4	2,106	Karbon Hidrojen Bağı	:EGD5:H228	:TRP0:O4
EGD7:H286 - :EGD0:O77	2,101	Karbon Hidrojen Bağı	:EGD7:H286	:EGD0:O77

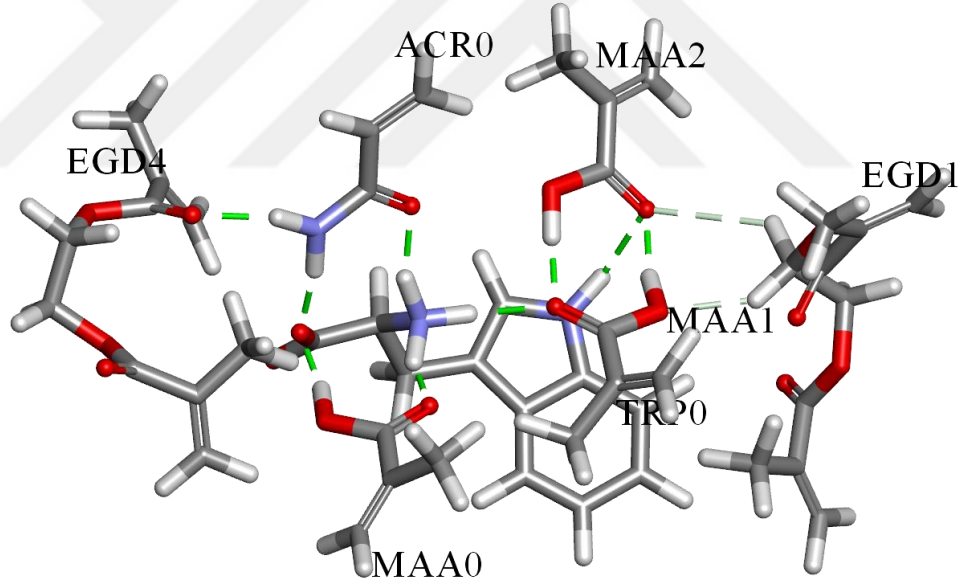




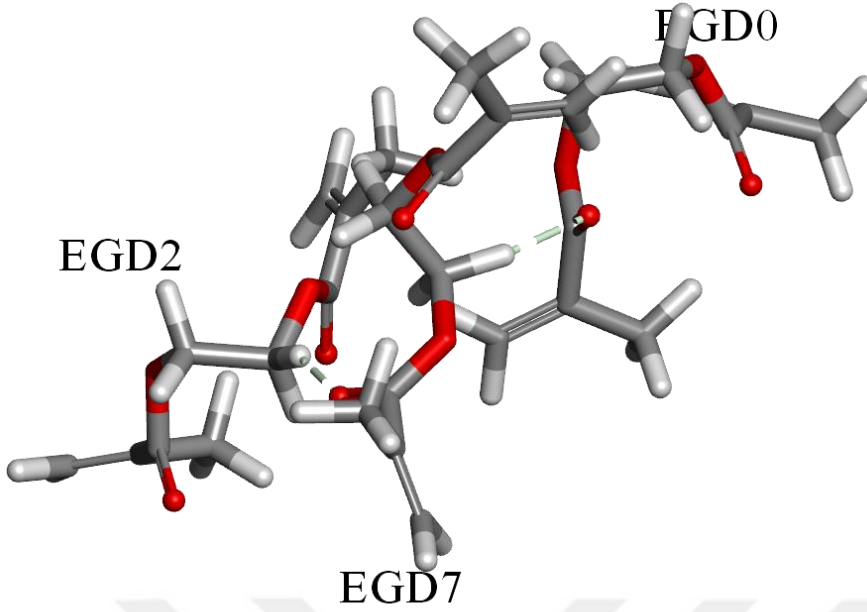
Şekil 3.7.10 Kompleks1-8EGDMA etkileşimi.



Şekil 3.7.11 Kompleks1_8EGDMA yapısında TRP ile etkileşen EGDMA'ların gösterimi.



Şekil 3.7.12 Kompleks1_8EGDMA yapısında monomerler ile etkileşen EGDMA'ların gösterimi.

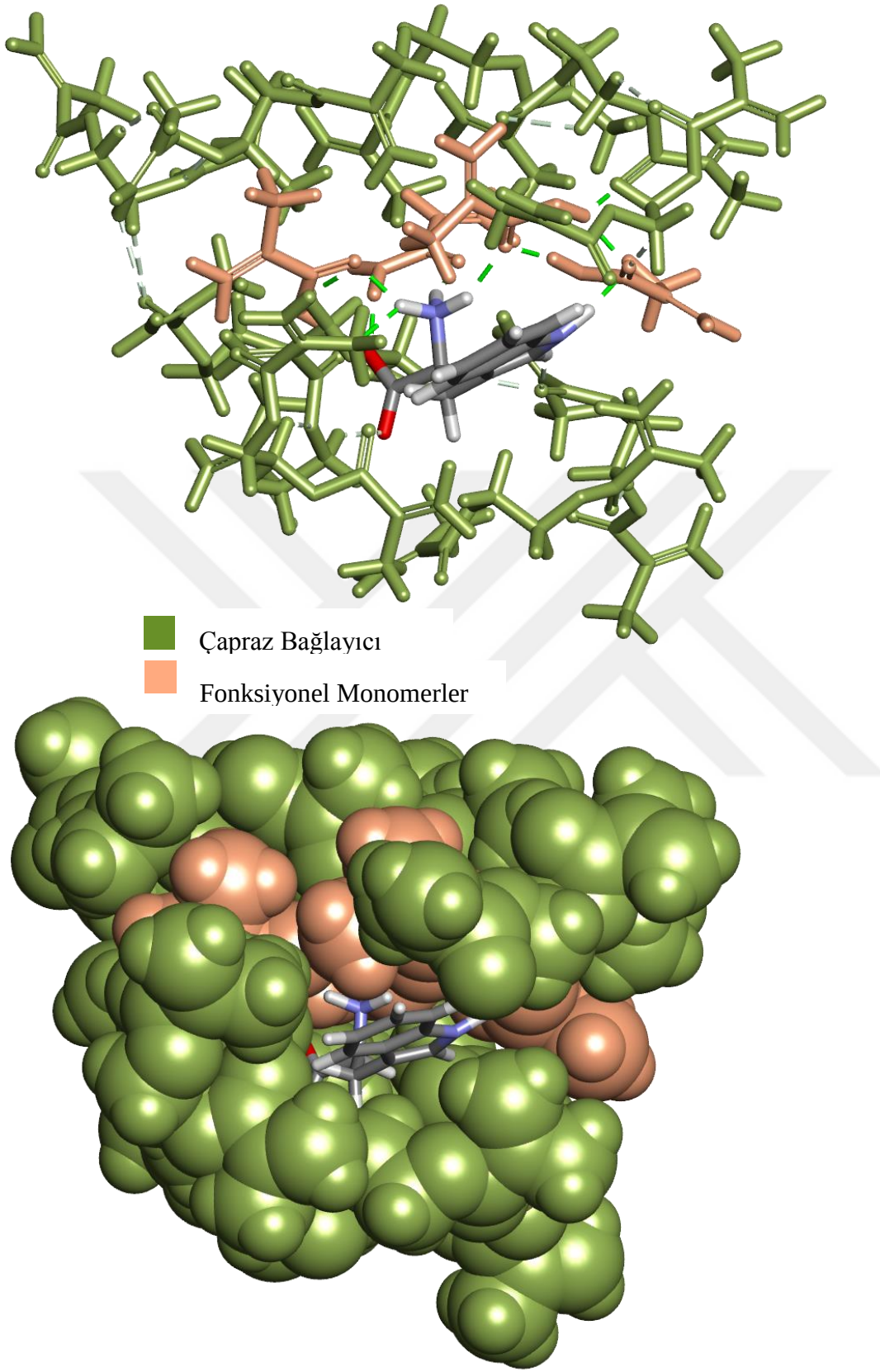


Şekil 3.7.13 Kompleks1_8EGDMA yapısında kendi arasında etkileşen EGDMA'ların gösterimi.

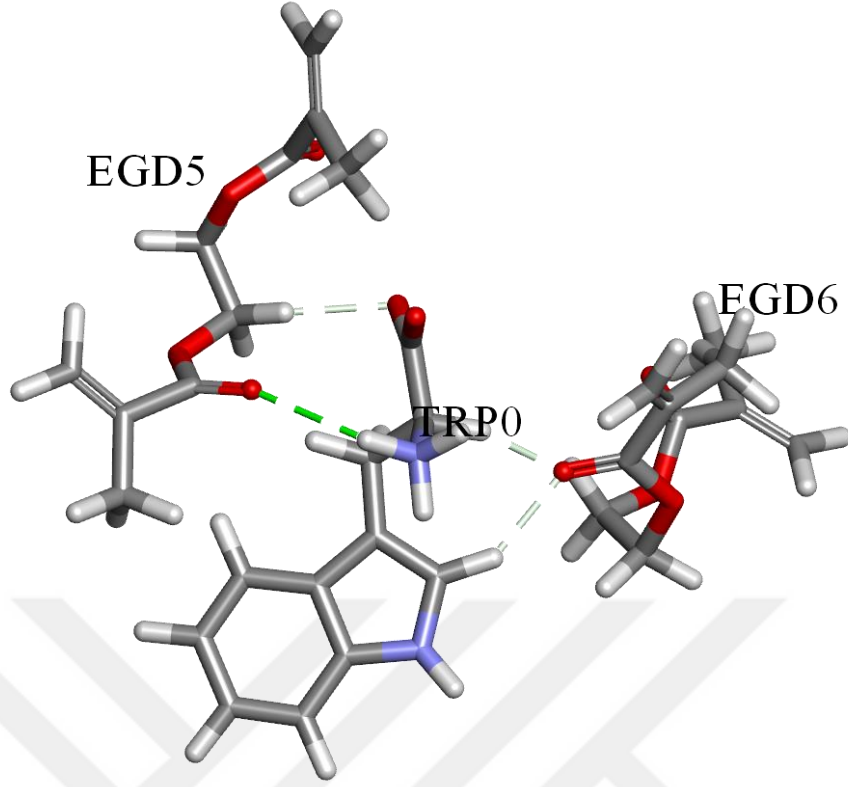
Kompleks1_10EGDMA yapısı da MOPAC programında PM6-D3H4 yöntemi ile hesaplandı ve Şekil 3.7.14'de gösterildiği gibi bir yapı ortaya çıktı. Çizelge 3.7.5'te Hidrojen bağı etkileşimleri Biovia's Discovery Studio Visualizer kullanılarak çıkarılmış olup bütün şekiller de bu programla gösterilmiştir. Bu yapıda, yine TRP ve monomerle 8'li ve 6'lı EGDMA yapılarına benzer Hidrojen bağları görülmektedir. Şekil 3.7.15'te TRP ile direkt etkileşimde olan EGD5 ve EGD6 çapraz bağlayıcıları 4 hidrojen bağı etkileşimi göstermiştir. EGD5'in çift bağlı oksijeni ile TRP'nin amino grubu arasında klasik hidrojen bağı görülürken TRP'nin karboksil ucu ile nispeten daha zayıf bir etkileşim olan karbon hidrojen bağı etkileşimi görülmektedir.

Çizelge 3.7.5 Kompleks1_10EGDMA yapısındaki Hidrojen bağları.

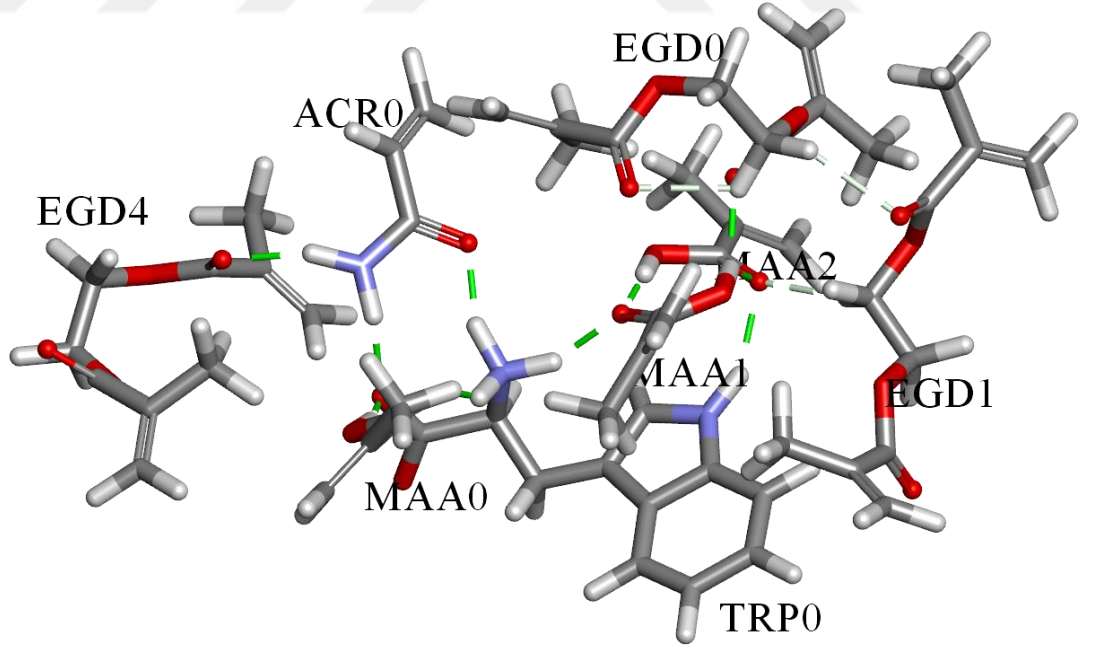
H Bağı Etkileşimleri	Uzaklık	H Bağı Tipi	H-Donor	H-Acceptor
:TRP0:H5 - :MAA1:O59	1,901	Hidrojen Bağı	:TRP0:H5	:MAA1:O59
:TRP0:H7 - :MAA0:O47	1,799	Hidrojen Bağı	:TRP0:H7	:MAA0:O47
:TRP0:H7 - :EGD5:O216	2,548	Hidrojen Bağı	:TRP0:H7	:EGD5:O216
:TRP0:H18 - :MAA2:O71	1,947	Hidrojen Bağı	:TRP0:H18	:MAA2:O71
:TRP0:H27 - :ACR0:O31	1,704	Hidrojen Bağı	:TRP0:H27	:ACR0:O31
:ACR0:H36 - :EGD4:O188	1,915	Hidrojen Bağı	:ACR0:H36	:EGD4:O188
:ACR0:H37 - :TRP0:O6	1,792	Hidrojen Bağı	:ACR0:H37	:TRP0:O6
:MAA0:H49 - :TRP0:O6	1,615	Hidrojen Bağı	:MAA0:H49	:TRP0:O6
:MAA1:H61 - :MAA2:O71	1,907	Hidrojen Bağı	:MAA1:H61	:MAA2:O71
:MAA1:H61 - :EGD0:O76	1,951	Hidrojen Bağı	:MAA1:H61	:EGD0:O76
:MAA2:H73 - :MAA1:O59	1,652	Hidrojen Bağı	:MAA2:H73	:MAA1:O59
:TRP0:H8 - :EGD6:O245	1,916	Karbon Hidrojen Bağı	:TRP0:H8	:EGD6:O245
:TRP0:H15 - :EGD6:O245	2,145	Karbon Hidrojen Bağı	:TRP0:H15	:EGD6:O245
:EGD0:H88 - :EGD0:O77	2,315	Karbon Hidrojen Bağı	:EGD0:H88	:EGD0:O77
:EGD0:H89 - :EGD1:O104	2,270	Karbon Hidrojen Bağı	:EGD0:H89	:EGD1:O104
:EGD1:H117 - :MAA2:O71	2,187	Karbon Hidrojen Bağı	:EGD1:H117	:MAA2:O71
:EGD3:H172 - :EGD5:O214	2,828	Karbon Hidrojen Bağı	:EGD3:H172	:EGD5:O214
:EGD5:H228 - :TRP0:O4	2,138	Karbon Hidrojen Bağı	:EGD5:H228	:TRP0:O4
:EGD6:H257 - :EGD8:O300	1,992	Karbon Hidrojen Bağı	:EGD6:H257	:EGD8:O300
:EGD7:H287 - :EGD9:O326	2,060	Karbon Hidrojen Bağı	:EGD7:H287	:EGD9:O326
:EGD9:H340 - :EGD4:O189	2,517	Karbon Hidrojen Bağı	:EGD9:H340	:EGD4:O189
:EGD9:H341 - :EGD4:O189	2,547	Karbon Hidrojen Bağı	:EGD9:H341	:EGD4:O189
:EGD9:H342 - :EGD7:O273	2,071	Karbon Hidrojen Bağı	:EGD9:H342	:EGD7:O273



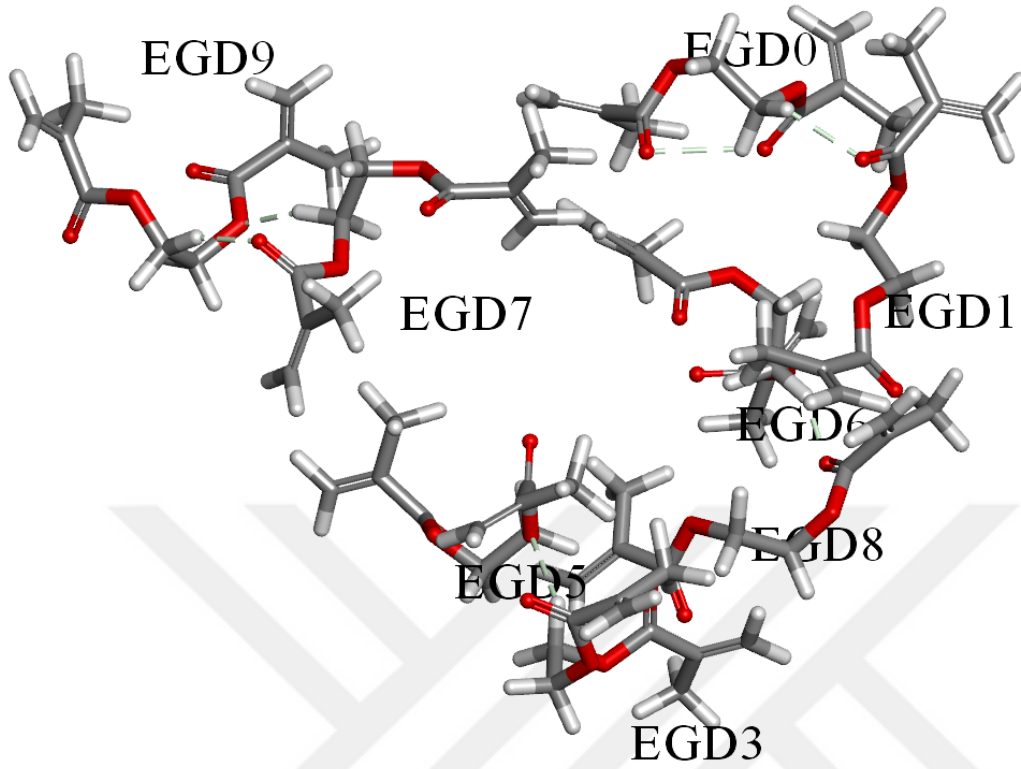
Şekil 3.7.14 Kompleks1-10EGDMA etkileşimi.



Şekil 3.7.15 Kompleks1_10EGDMA yapısında TRP ile etkileşen EGDMA'ların gösterimi.



Şekil 3.7.16 Kompleks1_10EGDMA yapısında monomerler ile etkileşen EGDMA'ların gösterimi.



Şekil 3.7.17 Kompleks1_10EGDMA yapısında kendi arasında etkileşen EGDMA'ların gösterimi.

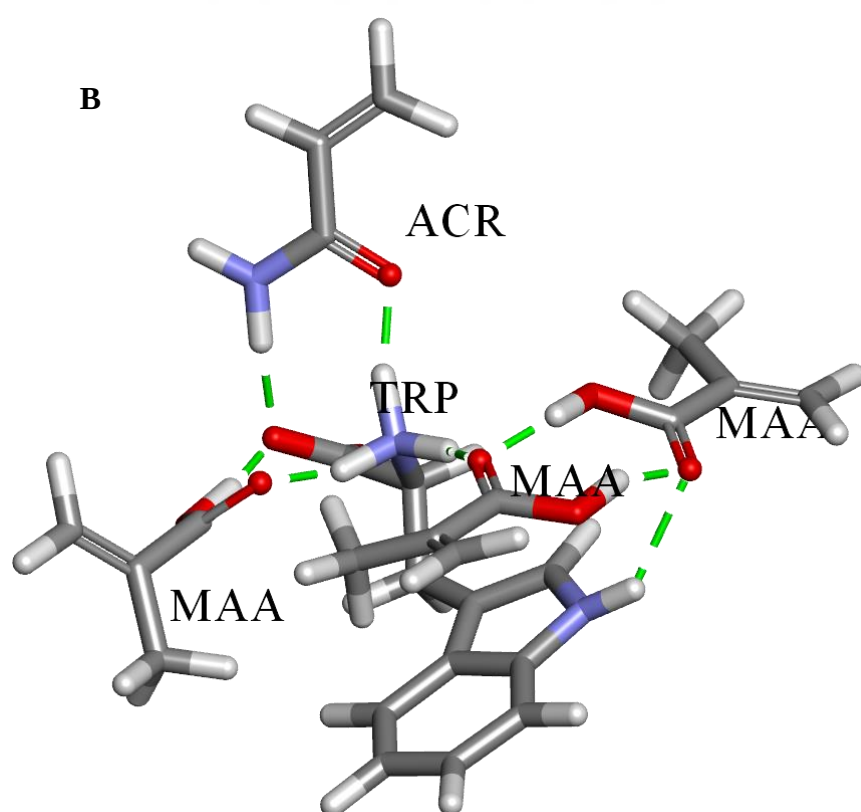
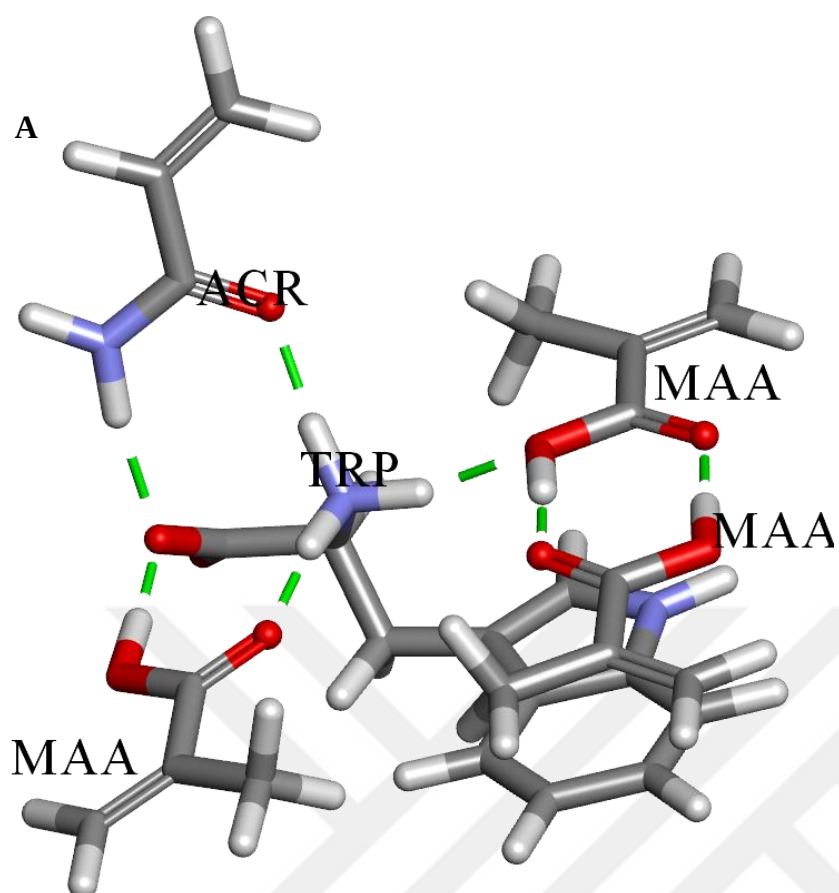
Genel MIP matriksinin rijit olması daha iyidir çünkü kalıp molekül kaldırıldıktan sonra seçici bir kavite sunar. Çapraz bağlayıcı yoğunluğunun artması polimer zinciri esnekliğini düşürür ve bu şekilde seçici kavitenin kararlılığını geliştirir buna rağmen çapraz bağlayıcı miktarının fazlası kalıp molekül ile etkileşmesi, MIP kalitesini düşürebilir (Mattiasson and Ye, 2015; Liu et al., 2006).

Çizelge 3.7.6'da çapraz bağlayıcı ortamında bulunmayan Kompleks1 ile 4, 6, 8 ve 10 oranında EGDMA ortamında monomerler ve kalıp moleküller ile yapılan hidrojen bağları ve uzunlukları (Å) verilmiştir. Çizelge 3.7.6'da koyu olarak gösterilen TRP0:H18:-MAA2:O71 arasındaki etkileşim çapraz bağlayıcı ortamında oluşurken Kompleks1'de oluşmadığı görülmektedir. Ayrıca burada belirtmekte fayda var Kompleks1'in bu değerleri DFT/ ω B97XD/6-311++g(d,p) seviyesindeki optimizasyon sonucu olup, ortama EGDMA eklenmiş yapılar PM6-D3H4 optimizasyonu sonuç geometrisi baz alınmıştır. Değerlere dikkat ederseniz metod farklı olmasına rağmen hidrojen bağları uzaklıkları birbirine çok yakın. Özellikle Kompleks1 ile Kompleks1_10EGDMA yapıları bile birbirine hidrojen

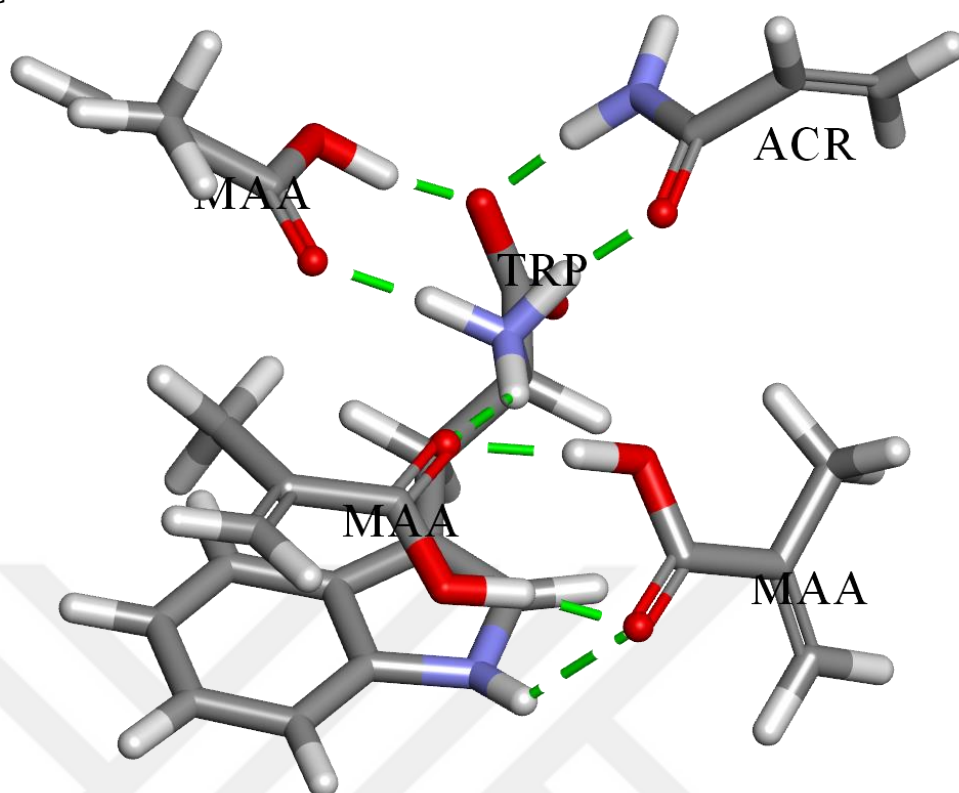
bağı profiline bakıldığında benzerlik göstermektedir. EGDMA eklendikten sonra pre-polimerizasyon kompleksini nasıl değiştiğini görmek için EGDMA'ları gizleyip polimer yapılarını çıkardık. Şekil 3.7.18'de Kompleks1'den EGDMA eklenmesi kompleksi yapısal olarak nasıl değiştirdiği sıralı bir biçimde gösterilmiştir. Görüldüğü üzere EGDMA'nın en görünür etkisi halka azotu ile MAA'nın karboksil ucundaki çift bağlı oksijenin etkileşmesini sağlamış olmasıdır. Yukardaki açıklamalarda ve şekillerde hidrojen bağı ve zayıf etkileşimlerin yanı sıra yapıya kazandırdığı kararlılık önemlidir ve kalıp molekül için oluşturulan kaviteye yaklaşması çok istenen bir durum olmamakla beraber burada çok zayıf etkileşimlerde kavitenin korunmasında daha çok rol oynadığını söyleyebiliriz.

Çizelge 3.7.6 Kompleks1 ve çeşitli EGDMA oranlarında Hidrojen bağı karşılaştırması.

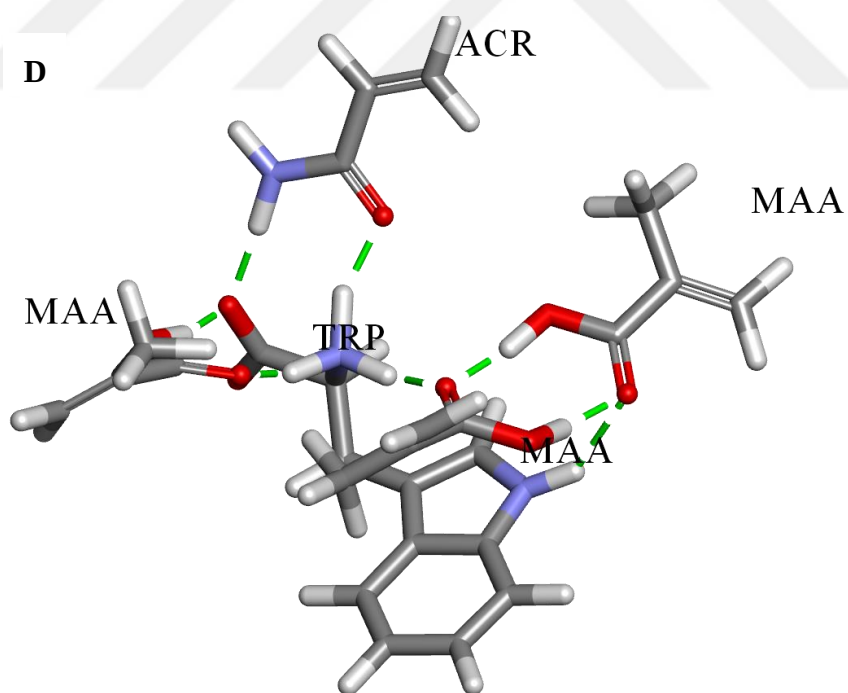
Hidrojen Bağı Etkileşimleri	Kompleks1	Kompleks1_4EGDMA	Kompleks1_6EGDMA	Kompleks1_8EGDMA	Kompleks1_10EGDMA
TRP0:H5 - :MAA2:O72	1,990	2,077	2,130	1,930	1,901
TRP0:H7 - :MAA0:O47	1,770	1,777	1,739	1,780	1,799
TRP0:H18 - :MAA2:O71	3,432	2,165	2,162	2,120	1,947
TRP0:H27 - :ACR0:O31	1,704	Yok	1,649	1,658	1,704
ACR0:H37 - :TRP0:O6	1,866	1,815	1,749	1,746	1,792
MAA0:H49 - :TRP0:O6	1,597	1,577	1,592	1,637	1,615
MAA1:H61 - :MAA2:O71	1,675	1,765	1,766	1,721	1,907
MAA2:H73 - :MAA1:O59	1,603	1,626	1,710	1,684	1,652

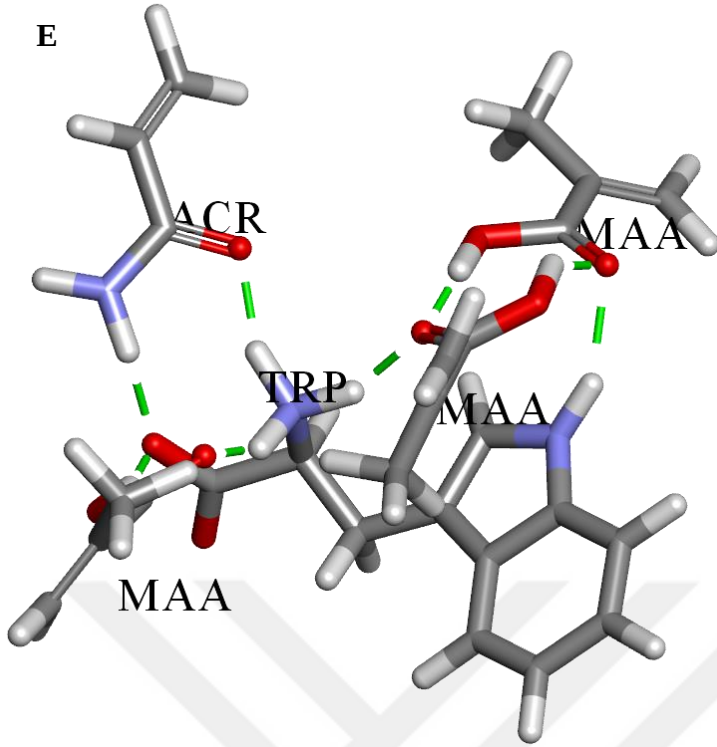


C



D

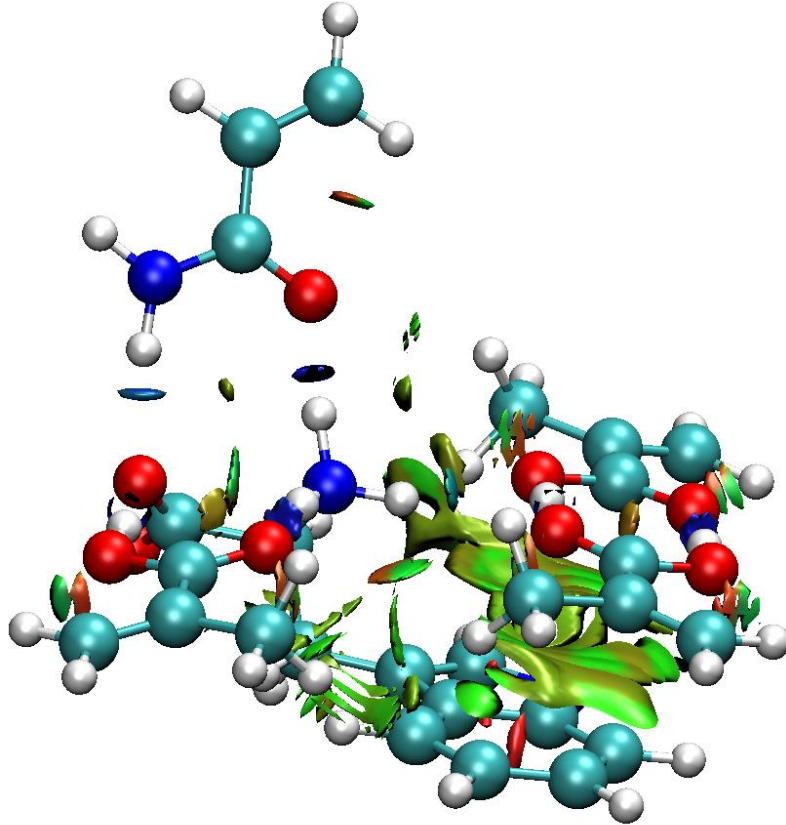
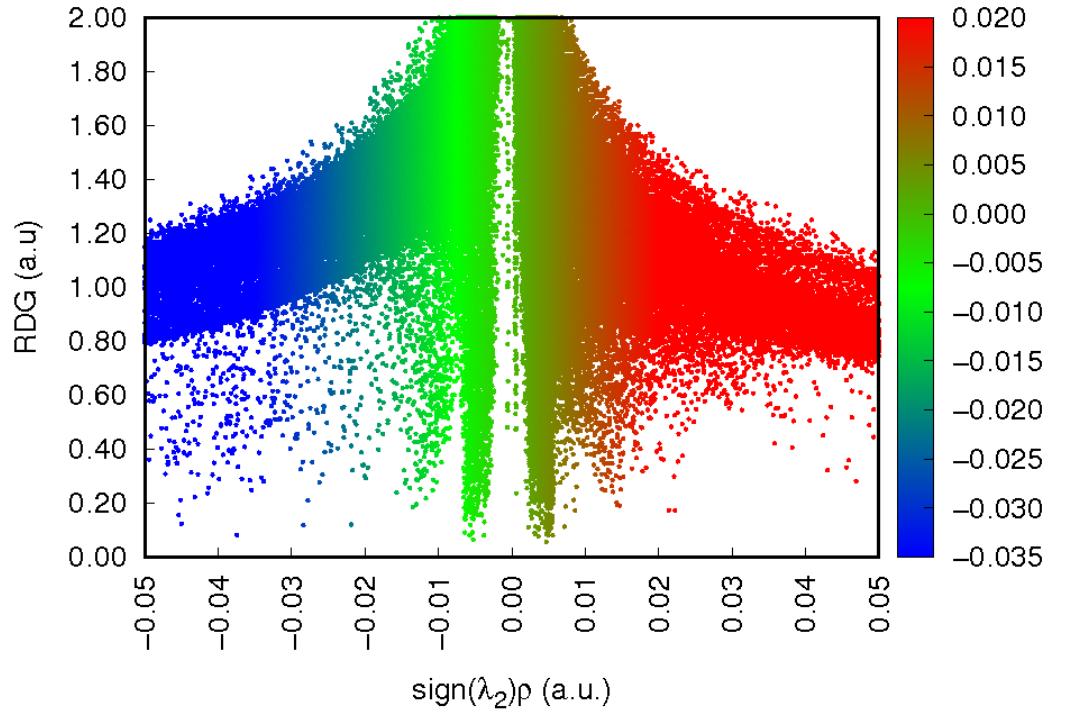




Şekil 3.7.18 Kompleks1 (A), Kompleks1_4EGDMA (B), Kompleks1_6EGDMA (C), Kompleks1_8EGDMA (D), Kompleks1_10EGDMA (E). Farklı sayıda çapraz bağlayıcı etkisinin MIP yapısındaki etkileri.

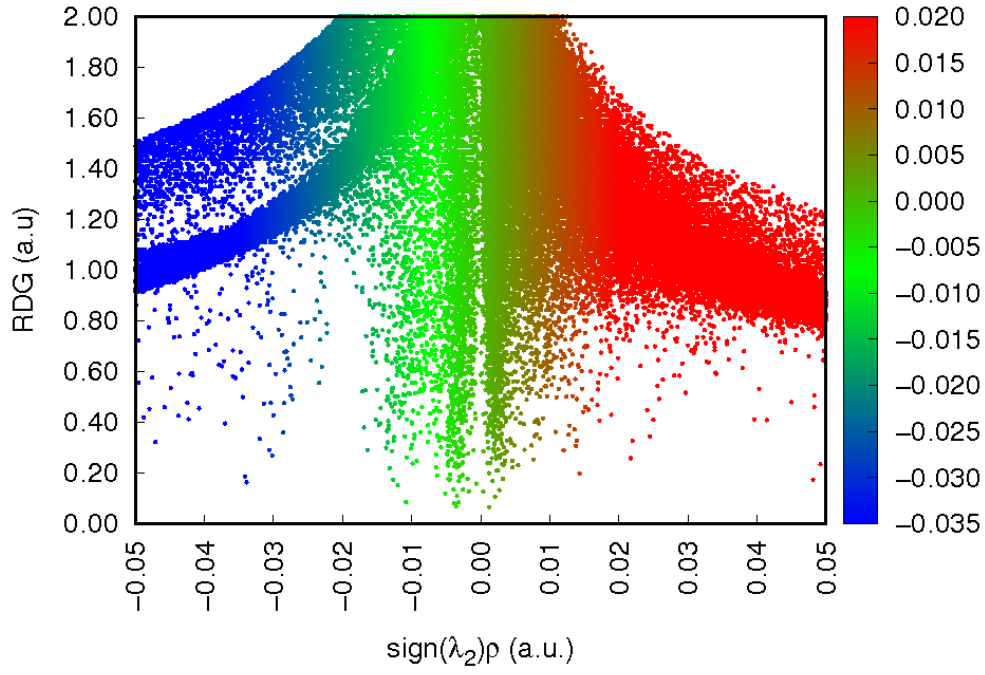
3.8 Kovalent Olmaya Etkileşimlerin Analizi

Çalışmanın önemli çıktılarını tartışmak için bazı programlar yardımıyla çıktı dosyalarını biraz geliştirdik. Burada Multiwfn 3.6 (Tian, and Feiwu, 2012) Van der Waals etkileşimlerini, hidrojen bağı etkileşimlerini ve sterik etkileri görselleştirilmesinde kullanıldı ayrıca VMD programı da bu konuda yardımcı olarak kullanıldı (Humphrey et.al., 1996). Bu programdan çıkan resimlemelerde mavi; Hidrojen bağlarını, yeşil Van der Waals etkileşimlerini, kırmızı ise sterik etkileri göstermektedir.

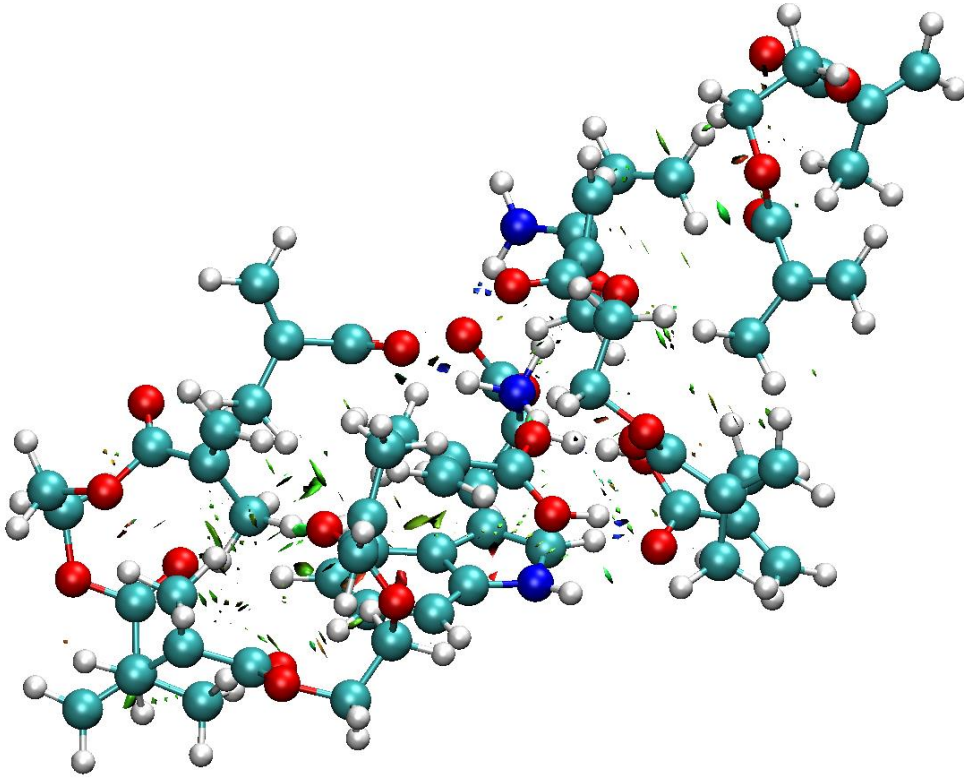


Şekil 3.8.1 Kompleks_1 Reduced Density Gradient grafiği.

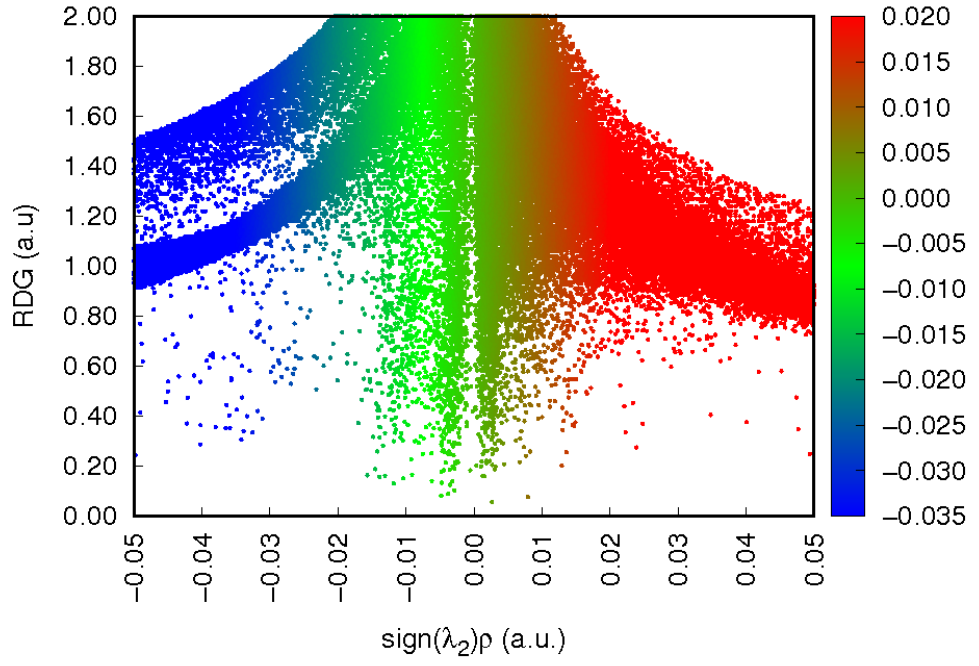
Şekil 3.8.2 Kompleks1 RDG yüzeyinin 0.5a.u düzeyinde gösterimi.



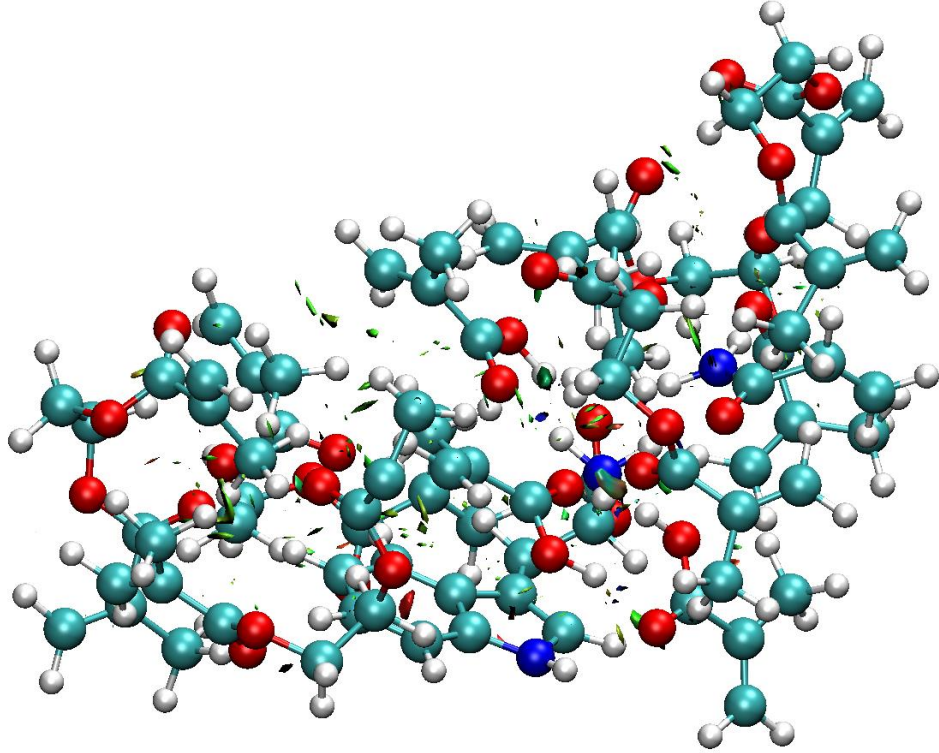
Şekil 3.8.3 Kompleks1_4EGDMA Reduced Density Gradient grafiği.



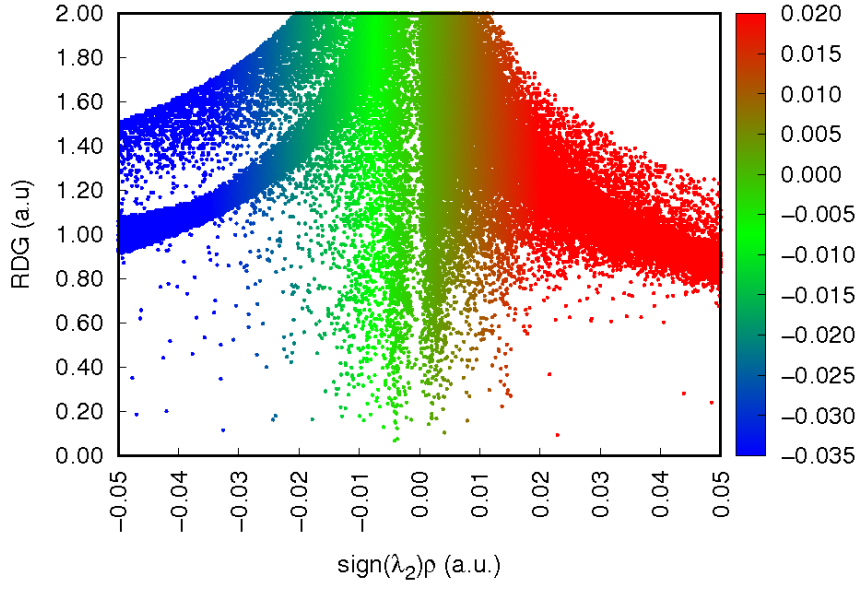
Şekil 3.8.4 Kompleks1_4EGDMA RDG yüzeyinin 0.5a.u düzeyinde gösterimi.



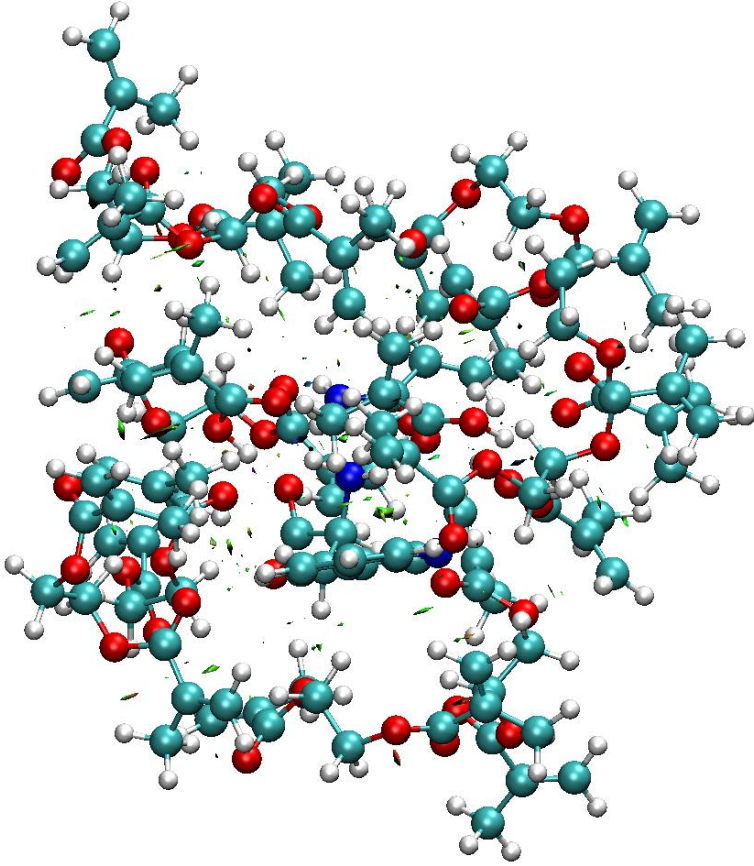
Şekil 3.8.5 Kompleks1_6EGDMA Reduced Density Gradient grafiği.



Şekil 3.8.6 Kompleks1_6EGDMA RDG yüzeyinin 0.5a.u düzeyinde gösterimi.



Şekil 3.8.7 Kompleks1_10EGDMA Reduced Density Gradient grafiği.



Şekil 3.8.8 Kompleks1_10EGDMA RDG yüzeyinin 0.5a.u düzeyinde gösterimi.

Zayıf etkileşimlerin MIP tasarımın önemli olması, sonuçların farklı gösterimlerle kanıtlama yoluna gitmemize sebep oldu. Bulgular diğer bölümlerinde değinilen bu zayıf etkileşimler için ayrı bir yorumda bulunmak gerekir. Burada Şekil 3.8.1’de bir dağılım grafiği görülmekte burada solda kalan mavi kısım ve 0,5’in altı bölüm hidrojen bağlarını temsil ederken yine aynı değerin altındaki yeşil renk Van der Waals ve kırmızı renk sterik etkileri içermektedir. Bu dağılım grafiği çapraz bağlayıcı etkisinin olmadığı Kompleks I içindir. Şekil 3.8.2’de ise bu grafiğe bağlı molekül çizilmiş ve non-kovalent etkileşim yüzeyleri yine aynı renklerde ayrılmıştır. Burada daha önceki bölümlerde de vurguladığımız etkileşimleri görebilirsiniz. TRP ile MAA’nın paralel durmasına bakarsanız orada bir kuvvet olmalıydı ve zayıfta olsa halka pi elektronu ile MAA pi-etkileşimi içinde olabilir. MAA ile TRP arasında adeta uzak etkileşimler deltası var gibi, TRP halkası boyunca gösterilen renkten anlaşıldığı üzere. Aralarındaki uzaklığa bakıldığında 3,43 Å olduğu görülmüştür. Burada bir dikkati çekmesi gereken yer 2 MAA molekülünün birbiri ile olan H bağı etkileşimi o bölgede bir kuvvet yaratıp bu konformasyonu sağlamış olabilir. İkisinin arasındaki 2 H Bağı TRP’nin pi elektronu ile etkileşip stacking etkisi göstermiş olabilir.

Şekil 3.8.3’te artık EGDMA’nın etkisi görülmeye başlanıyor bunun etkisiyle birbiri ile paralel olan 2MAA’dan biri TRP’nin halka azotu ile H Bağı yapma eğilimindedir. Tabi burada aslında Şekil 3.8.5, Şekil 3.7.18(B) ve Şekil 3.7.7’de EGDMA’ların etkisini görebilirsiniz. Ama bu etki olsa da Diğer MAA ile yaptığı etkileşimde korunmuş konformasyonları değişmiştir. Ayrıca Şekil 3.8.1 ile karşılaştırıldığında H bağı ve tarafında noktacıkların arttığı görülebilir.

Şekil 3.8.5 grafiği ve Şekil 3.8.6’de altı EGDMA molekülü sonrası sanki tüm kuvvetler Van der Waals kuvvetlerine doğru kayıyor. Bunun sebeplerinden biri EGDMA’nın kendi arasında ve monomerler –kalıp molekül ile yaptığı dispersiyon etkileşimleri etkilidir. Şekil 3.8.7 ve Şekil 3.8.8’de ise 10 EGDMA’nın etkileri görülüyor. Burada sterik etkiler ve Van der Waals etkileşimlerinde yoğunluk gözleniyor.

Daha önce çıkardığımız yorumla birleştirildiğinde konformasyon olarak daha stabil hale geldiğini ama zayıf etkileşimlerin artarak farklı bir şekilde de olsa polimerin kararlılığına etkisi görülmektedir.

4 GENEL SONUÇLAR

Tez önerisinde amacımız MIP tasarımı için hesapsal bir protokol oluşturmaktır. Bu hesapsal yaklaşımda kuantum mekanik hesaplar olmalıydı çünkü her ne kadar DFT’de de uzak etkileşimlerin tanımlanması düzeltmelerle yapılıyorsa da MM ve MD metodlarına göre yine üstünlük kuantum mekanik metodlarda diyebiliriz. Çalışmayı kurgularken MM ile konformerler belirlenir, semiemiripik ve kuantum mekanik hesaplamalarla pre-polimerizasyon yapılarını oluşturmayı hedefledik. Deneysel metodlardaki hem kimyasal atık önlenmiş oluyor ayrıca, zaman ve maddi açıdan da etkili metodlardır.

Sonuç ve yorum bölümünde bulgular ve ne anlama geldikleri anlatıldı. Yapılanları özetlersek, fonksiyonel monomerlerin; akrilamid, metakrilik asit ve 4-vinil piridin yapılarının optimizasyonu yapıldı en kararlı yapılar seçildi, kalıp molekül TRP için ve EGDMA molekülü içinde konformasyon analizi ve optimizasyon yapıldı. Bu hesaplamaların hepsi önce MMFF kuvvet alanı ile dönebilen bağları döndürülerek olasılıklar evreni yarattık. Daha sonra yarı ampirik ve DFT hesaplarına geçildi. Bu hesaplardan sonra bir yayında denk geldiğimiz çalışmayla erken bir polimer denemesi yaptık burada TRP’ye yönelik diğer MIP çalışmaları örnek alındı (Liu et al., 2006). 3MAA:1ACR:TRP polimer denemesi öngörü üzerine çalışıldı. 2 farklı monomer kullanılması damgalanmanın etkinliğini artırabilirdi ama 4-VPy-MAA karışımı uygun olmazdı çünkü bu iki fonksiyonel monomer arasındaki iyonik etkileşim, kalıp molekül ile etkileşimleri ile rekabet edecek ve damgalanma verimliliğini azaltabilecektir (Piletsky et al., 1999; Hsieh et al., 2006). Bu yüzden MAA:ACR karışımı seçildi. Çapraz bağlayıcı olarak daha önce serotonine yönelik MIP tasarımı için kullandığımız (Gündeğer vd., 2016) EGDMA molekülü seçildi. 3MAA:1ACR ile başlamış olsak da monomer denemelerine devam edildi. 1 ACR ile 1 TRP çalışması yukardaki bölümde belirlediğimiz iş akış şemasına göre yapıldı. 125 olası kompleksten 41 olası kompleks çıkarılmıştır. Her ne kadar 1acr_79 kompleksinde TRPnin halkasına paralel olarak akrilamid yapısı konumlandığı gözlemlendi. 1ACR:3MAA:1TRP kompleksinin DFT hesaplarında biliyoruz ki akrilamid prepolimerizasyon aşamasında daha çok 1acr_5 ve 1acr_15 gibi yapıları tercih edebilir. Diğer fonksiyonel monomer adayı olan 4-vinilpiridin (4Vpy) ile TRP’nin olası komplekslerinin hesaplanabilmesi için, genel akış şemasına göre; Spartan programında MMFF kuvvet alanı kullanılarak konformer dağılımı çıkarıldı. TRP’nin halka azotuna yakın bir pozisyona yerleştirilmesine rağmen, 4Vpy, yine amino ve karboksil uçlarına doğru yöneldiği belirlendi. 2ACR:TRP kompleksinin hesaplamalarına başlandı, Spartan16’da konformer dağılımı/MMFF ile 2260 giriş

geometrileri elde edildi. Fakat bu aşamaya geldiğimizde 2ACR çalışmasına semi-empirik hesaplamalarla devam edildi, burada 2260 yapı MOPAC2016 PM6D3H4 ile hesaplandı. DFT hesapları için zaman kaybı olarak düşünüldüğünden DFT hesapları verilmedi. Bunu yerine esas amacımız olan protokol geliştirme adımlarından çapraz bağlayıcı etkisini incelemek istedik. 4VPy:TRP etkileşimlerinde 4Vpy-trp_757 ($E_{REL}:3,57$ kcal/nol) yapısı incelendiğinde (Şekil 3.5.3.2), TRP'nin halkası üzerine bir T şekli gibi dik piridin halkası görülüyor. Piridin halkasındaki CH, TRP halkasında delokalize π -elektronları ile zayıf bir etkileşim içinde olabilir. İlk bölümde (1.5)' de bahsedilen zayıf hidrojen bağı etkileşimi burada görünüyor. Bu etkileşim hakkında Fanfrlik ve ekibi hesapsal bir çalışmada yürütmüş ve bu tür etkileşimleri incelemişler; burada bir kristal yapısındaki $BH\cdots\pi$ π motifinin elektrostatik olarak çekici, klasik olmayan bir hidrojen bağı değil, spesifik olmayan zayıf dispersiyon odaklı bir $BH\cdots\pi$ teması olduğu gösterilmiş (Fanfrlik et al., 2017). Ama bizim sistemimizde $CH\cdots\pi$ arası uzaklık 2,6 Å burada zayıf hidrojen olma olasılığı yüksek emin olabilmek için ileri aşamada yük analizleri yapılabilir. Bir başka hidrojen bağı çalışmasında (Hobza and Havlas, 2000), 4VPy:TRP'de görülen T şekli etkileşimine benzer benzen dimeri üzerindeki hesapsal çalışmada gösterilmiş ve ismine “Blue shiftin H Bonds” denilmiş. Yayında, Klasik H-bağı durumunda, X-H bağının uzaması proton donörü ve proton alıcısı arasındaki dipol-dipol çekiciliğini artırır. Bu H-bağ tipinde elektrostatik etkileşim, baskın stabilizasyon enerjisine katkıda bulunur. Klasik olmayan H bağına sahip benzen içeren kompleksler söz konusu olduğunda, London dispersiyon enerjisi stabilizasyona enerji katkısında bulunur. Çekiciliği en üst düzeye çıkarmak için proton donörünün C-H bağına bağlanır. Yayından, benzen-X (X = metan, benzen ve kloroform) kompleksleri için london dispersiyon varlığı teorik olarak kanıtlandığı çıkarılabilir (Hobza and Havlas, 2000). Daha sonraki tartışmalarda ve IUPAC tanımından yola çıkarak burada zayıf hidrojen bağı olduğu anlaşılabılır (Arunan et al., 2011; Melandri, 2011).

4, 6, 8, 10 EGDMA molekülü sonuç bölümünde yer alan şekillerde görüldüğü gibi etrafına 5Å uzaklıkta olarak şekilde dizildi. Daha sonraki hesaplamaları, sistem DFT için çok büyük olduğundan, MD için ise zamanlamaları ayarlamamanın zor olacağından, PM6D3H4 metoduyla sem empirik çalışma yürütüldü. Bu metod aslında çok büyük yapılar için test edilmemişti (Rezac and Hobza, 2012). Ama hidrojen bağlarını belirlemedeki başarısı bizi bu metodu denemeye ikna etti. Sonuçlarda da görüldüğü üzere Çapraz bağlayıcı etkileri MIP'in kararlılığında ve kavitenin korunmasında önemlidir. Hesapsal olarak bunu gösterebilmek önemliydi. Çapraz bağlayıcı etkisini de incelenmesi

hem seçiminde hemde MIP'in kapasitesini ve geri bağlamasını anlamada önemlidir (Mattiasson and Ye, 2015). Şekil 3.7.18'de EGDMA molekülleri gizlenip polimerdeki değişiklikler gözlemlendi. Burada EGDMA'nın en belirgin ve polimer açısından önemli olabilecek etkileşim TRP'nin indol halkasının azotu MAA ile yaptığı H bağı etkileşimidir. EGDMA'ların polimer üzerinde katman oluşturarak bir araya gelmesi monomerlerin sanki daha TRP'ye daha dik ve sterik olarak EGDMA etkileşimleriyle hareketi engelleniyor. Şekil 7.18(A)'da Kompleks 1'de iki MAA hakkında yorum yapılmıştı 3. Bölümde. Burada tekrar değinirsek MAA arasındaki iki H Bağı orada bir proton hareketlenmesine sebep oluyor, paralelindeki TRP halkasında ise π -elektron bulutu mevcut burada bu iki bölgenin stacking etkileşimi içerisinde görülüyor.

Bu çalışma sırasında birçok yeni yayınla bu alanın hızla büyüdüğünü görebildik. Bir çok hesapsal çalışma ortaya kondu bu çalışmaları özetleyen bir yayında (Maré et al., 2018), bizim çalışmamızda örnek gösterildi. Bu tez çalışmasıyla literatürde fark yaratabiliriz. Özellikle Piletsky ve ekibi hesapsal protokol için özenle çalışıyorlar (Karim et al., 2017; Busato et al., 2018). Grup genelde docking ile monomer taraması yapıp daha sonra MD yöntemi ile tasarıma yoğunlaşmış durumda, kuantum mekaniğini önemsemelerine rağmen, docking ve MD ile daha hızlı sonuç alındığından daha yüksek metodlara gerek olmadığı söylenmiş ama moleküler tanımadaki zayıf etkileşimleri gözardı edilmemeli. Bir çok DFT ile yapılmış fonksiyonel monomer – kalıp molekül etkileşimi incelenmiştir (Pardeshi, et al., 2013; Tadi and Motghare, 2013; Prasad and Rai, 2012; Lulinski et al., 2014; Pogany et al., 2017). Çapraz bağlayıcı etkisini gösteren çalışmalar da yapılmıştır. Zidovudine ilaç molekülüne geliştirilen MIP için EGDMA, TRIM ve DVB çapraz bağlayıcılarının en uygunu seçilmesi ile ilgili (Muhammad et al., 2012). Fakat, moleküler modelleme yöntemi olarak MM bazlı yöntem kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda çapraz bağlayıcı etkisi hem oran olarak incelendi hem de yaptığı zayıf etkileşimler incelenildi. Metod olarak tabi kombine etmek daha kolay ve işe yarar. Başından beri genel bir protokol arayışımız vardı, buna yaklaştığımız söylenebilir ama MIRATE webserver tam olarak servise açılmasa da MIP tasarımını kolaylaştırıp herkesin anlayabileceği bir platforma dönüştürülmüş (Busato et al., 2018). Burada iki farklı yol izleniyor: biri MD, biri docking ile modelleme.

Biraz daha farklı çalışmalardan biri de Zink ve ekibi tarafından yapılan bir sanal damgalanmış tüp (Zink et al., 2018). 17- β -estradiol için metakrilamidden oluşan sanal bir tüp oluşturulmuş ve simülasyon gerçekleştirilmiş. Basit ama

başarılı bir çalışma Özet olarak, burada bildirilen simülasyon sonuçları, bizim çalışmamızla metod benzer olmasa da MIP literatüründe yaygın olarak belirtilen kavramlara benzer bir teorik temel üzerinde biraz daha farklı bir damgalama etkisini incelendi. Bu basit modeli kullanarak bile seçicilik elde etmek için dikkate değer bir başarıdır, henüz polimer matrisinin büyüklüğünü hesaba katmamakla birlikte, yaygın olarak modellenen pre-polimerizasyon kompleks oluşumunun ötesinde, çapraz bağlayıcı etkisinin de katılması farklı bir boyut kazandırmıştır. Son olarak, elde edilen sonuçlar, neredeyse damgalanmış polimerler ve nispeten bilinen ama düşünülmemiş bir teorik modelin uygulanabilirliğini kanıtlamıştır (DFT ve Yarı ampirik). Bu çalışma perspektifinde, moleküler damgalama işlemi sırasında meydana gelen yönetim süreçleri ve yeniden bağlama çalışmaları için akılcı anlayış geliştirmek için kullandığımız metodlar teorik bir araç olacaktır.

Bütün bu çalışmanın üzerinden, hesapsal MIP tasarımı protolü çıkarabiliriz. Çalışmanın heyecan verici bir DFT ile Semi-empirik yöntemlerin enerji olarak olmasa bile konformasyonel olarak yakın geometriler çıkarmasıdır. Bir diğer yanı ise çapraz bağlayıcı denemeleridir. Bütün bunların ışığında protokolü şöyle özetleyebiliriz. Monomer havuzundan kalıp moleküller için Docking veya moleküler mekanik ile giriş yapıları oluşturulması. Ardından yarı ampirik bir metod olan PM6D3H4 ile optimize edilmesi. En iyi komplekslerin DFT hesabı ile enerji, yük analizlerinin yapılması. Çapraz bağlayıcılar için DFT sonrası aday komplekslerin çevresine yerleştirilerek PM6D3H4 ile optimize edilir. Bütün bunları implicit çözücü modellerinde yaparak porojen etkisini gerçek olmasa da elektrostatik olarak gösterir. Porogen etkisini direkt görebilmek için daha önceki çalışmamızda yaptığımız gibi (Gündeğer, et al., 2016) porojen etkileşebilecek yerlere konarak frekans analizi ile IR grafiği alınıp karşılaştırmalarla porojen girişimi incelenebilir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Anderson, L., Sellergen, L. and Mosbach K.**, 1984, Imprinting of amino acid derivatives in macroporous polymers, *Tetrahedron Letters*, 25, 5211p.
- Arshady R. and Mosbach, K.**, 1981, Synthesis of Substrate-Selective Polymers by Host-Guest Polymerization, *Makromol. Chem.*, 182, 687p.
- Beckett, A.H. and Anderson, P.**, 1957, A Method for the Determination of the Configuration of Organic Molecules using ‘Stereo-selective Adsorbents’, *Nature*, 179, 1074p.
- Bedel, H.A., Coşkun, A. ve Usta C.**, 2018, Kinürenin Yolağı ve İlişkili Nörodejeneratif Hastalıklar, *Türkiye Klinikleri J. Neur.*, 13(2), 35s.
- Bernhard, S.A.**, 1952, The Preparation of Specific Adsorbants, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 19, 4946p.
- Brahmbhatt, H., Poma A., Pendergraff, H.M., Watts, J.K. and Turner, N. W.**, 2016, Improvement of DNA recognition through molecular imprinting: hybrid oligomer imprinted polymeric nanoparticles (oligoMIP NPs), *Biomater Sci*, 4(2), 281p.
- Brooks, B.R., Bruccoleri, R.E., Olafson, B.D., States, D.J., Swaminathan, S. and Karplus, M.**, 1983, CHARMM: a program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations, *J. Comput. Chem.*, 4, 187p.
- Borovička, J., Stoyanov, S. D. and Paunov, V. N.**, 2013, Shape recognition of microbial cells by colloidal cell imprints, *Nanoscale*, 5, 8560p.
- Boroznjak, R., Reut, J., Tretjakov, A., Lomaka, A., Öpik, A. and Syritski, V.**, 2017, A computational approach to study functional monomer-protein molecular interactions to optimize protein molecular imprinting. *Journal of Molecular Recognition*, 30, e2635.
- Busato, M., Distefano, R., Kal, B., Alessandra, K., Bossi, M. and Grazie, S. L.**, 2018, MIRATE : Mlps RATional dEsign Science Gateway, 3, 8p.
- Cannizzaro, C.E. and Houk, K.N.**, 2002, Magnitudes and chemical consequences of $R_3N^+-C-H\cdots O=C$ hydrogen bonding, *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 7163p.
- Caro, E., Masqué, N., Marcé, R.M., Borrull, F., Cormack, P.A.G. and Sherrington, D.C.**, 2002, Non-covalent and Semi-covalent Molecularly Imprinted Polymers For Selective On- Line Solid-Phase Extraction Of 4-Nitrophenol From Water Samples, *Journal of Chromatography A.*, 963(1-2), 169p.

- Chai, J.D. and Head-Gordon, M.** 2008a, Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 10, 6615p.
- Chai, J.D. and Head-Gordon, M.,** 2008b, Systematic optimization of long-range corrected hybrid density functionals, *J. Chem. Phys.*, 128, 084106.
- Chuang, S.C., Fanidi, A., Ueland, P.M., Relton, C., Midttun, O., Vollset, S.E., Gunter, M.J., Seck, M.J., Travis, R.C., Wareham, N., Trichopoulou, A., Lagiou, P., Trichopoulos, D., Peeters, P.H.M., Mesquita, H.B., Boeing, H., Wientzek, A., Kuehn, T., Kaaks, R., Tumino, R., Agnoli, C., Palli, D., Naccarati, A., Aicua, E.A., Sanchez, M.J., Quiros, J.R., Chirlaque, M.-D., Agudo, A., Johansson, M., Grankvist, K., Boutron-Ruault, M.C., Clavel-Chapelon, F., Fagherazzi, G., Weiderpass, E., Riboli, E., Brennan, P.J., Vineis, P. and Johansson, M.,** 2014, Circulating biomarkers of tryptophan and the kynurenine pathway and lung cancer risk, *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 23 (3), 461p.
- Cormack, P.A.G. and Elorza, A.Z.,** 2004, Molecularly imprinted polymers: synthesis and characterization, *J. Chromatogr. B.*, 804, 173p.
- Cossi, M., Rega, N., Scalmani, G. and Barone, V.,** 2003, Energies, structures, and electronic properties of molecules in solution with the C-PCM solvation model, *J Comput Chem*, 24(6), 669p.
- Curti, R. and Colombo, U.,** 1952, Chromatography of stereoisomers with "tailor made" compounds, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 15, 3961p.
- Dennington, R., Keith, T. and Millam, J.,** 2009, GaussView, Version 5, Semichem Inc., Shawnee Mission, KS.
- DePorter, S. M., Lui, I. and McNaughton, B. R.,** 2012, Programmed cell adhesion and growth on cell-imprinted polyacrylamide hydrogels, *Soft. Matter.*, 8, 10403p.
- Dickey, F.H.,** 1949, The Preparation of Specific Adsorbents, *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 35(5), 227p.
- Dickey, F.H.,** 1955, Specific Adsorption, *Phys. Chem.*, 59 (8), 695p.

- Dunning, T.H.**, 1989, Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen, *J. Chem. Phys.*, 90, 1007p.
- Dunning, T.H.**, 2000, A road map for the calculation of molecular binding energies *J. Phys. Chem. A*, 104, 9062p.
- Epstein, S.T. and Rosenthal, C.M.**, 1976, The Hohenberg–Kohn theorem, *J. Chem. Phys.*, 64, 247p.
- Fanfrlík, J., Pecina, A., Řezáč, J., Sedlak, R., Hnyk, D., Lepšík, M. and Hobza, P.**, 2017, B–H $\cdots\pi$: a nonclassical hydrogen bond or dispersion contact?, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 19, 18194p.
- Feller, D., Peterson, K.A. and Dixon, D.A.**, 2008, A survey of factors contributing to accurate prediction of atomization energies and molecular structures, *J. Chem. Phys.*, 129, 204105.
- Frisch, M. J., Trucks, 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, Ö., Foresman, J. B., Ortiz, J. V., Cioslowski, J., Fox, D. J.**, 2009, Gaussian, Inc., Wallingford CT.
- Haupt, K., Mosbach, K.**, 1998, Plastic antibodies: developments and applications, *Trends in Biotechnology*, 16(11), 468p.
- Hayden, O., Mann, K., Krassnig, S. And Dickert, F.L.**, 2006, Biomimetic ABO blood-group typing. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45, 2626p.
- Hiratani, H., Mizutani, Y. and Alvarez-Lorenzo, C.**, 2005, Controlling drug release from imprinted hydrogels by modifying the characteristics of the imprinted cavities, *Macromol. Biosci.*, 5, 728p.

- Hsieh, R.Y., Tsai, H.A. and Syu, M.J.**, 2006, Designing a molecularly imprinted polymer as an artificial receptor for the specific recognition of creatinine in serums, *Biomaterials*, 27(9), 2083p.
- Hobza, P. and Havlas, Z.**, 2000, Blue-Shifting Hydrogen Bonds, *Chem. Rev.*, 100, 4253p.
- Hohenberg, P. and Kohn, W.**, 1964, Inhomogeneous Electron Gas, *Phys. Rev.*, 136, B864.
- Hohenberg, P.C., Kohn, W. and Sham, L.J.**, 1990, The Beginnings and Some Thoughts on the Future, *Advances in Quantum Chemistry*, 21, 1990, 7p.
- Horowitz, S. and Trievel, R.C.**, 2012, Carbon-Oxygen Hydrogen Bonding in Biological Structure and Function, *The Journal of Biological Chemistry*, 287, 41576p.
- Humphrey, W., Dalke, A. and Schulten, K.**, 1996, VMD - Visual Molecular Dynamics, *J. Molec. Graphics*, 14, 33p.
- Gilli, G. and Gilli, P.**, 2009, *The Nature of the Hydrogen Bond*, Oxford University Press, New York.
- Grimme, S.**, 2006, Semiempirical GGA-type density functional constructed with a long-range dispersion correction, *Journal of Computational Chemistry*, 27(15), 1787p.
- Grimme, S., Antony, J., Ehrlich, S. and Krieg, H.**, 2010, A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu, *J. Chem. Phys.*, 132, 154104.
- Gündeğer, E., Selçuki, C. and Okutucu, B.**, 2016, Modeling prepolymerization step of a serotonin imprinted polymer *J. Mol. Model*, 22, 148p.
- Iwase, S., Xiang, B., Ghosh, S., Ren T., Lewis, P. W., Cochrane, J.C., Allis, C.D., Picketts, D. J., Patel, D.J., Li, H. and Shi, Y.**, 2011, ATRX ADD domain links an atypical histone methylation recognition mechanism to human mental-retardation syndrome, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 18, 769p.
- Jensen, F.**, 2001, Polarization consistent basis sets: principles, *J. Chem. Phys.*, 115 9113p.
- Karim, K., Cowen, T., Guerreiro, A., Piletska, E., Whitcombe, M.J., Piletsky, S.A.**, 2017, A protocol for the Computational Design of High Affinity Molecularly Imprinted Polymer Synthetic Receptor, *Glob J Biotechnol Biomater Sci*, 3(1), 001p.

- Klamt, A. and Schüümann, G.,** 1993, COSMO: A New Approach to Dielectric Screening in Solvents with Explicit Expressions for the Screening Energy and its Gradient, *J. Chem. Soc. Perkin Transactions 2*, 799p.
- Korth, M., Pitonák, M., Rezáč, J. and Hobza, P.,** 2010, A Transferable H-bonding Correction For Semiempirical Quantum-Chemical Methods, *J. Chem. Theory Comp.*, 6, 344p.
- Kotrotsiou, O., Chaitidou, S., Kiparissides, C.** 2009, "Boc-l-tryptophan imprinted polymeric microparticles for bioanalytical applications," *Materials Science and Engineering: C*, 29 (7), 2141p.
- Kupka, T., Stachów, M., Nieradka, M., Kaminský, J. and Pluta T.,** 2010, Convergence of nuclear magnetic shieldings in the Kohn-Sham limit for several small molecules, *J. Chem. Theor. Comput.*, 6, 1580p.
- Leach, A.R.,** 2001, *Molecular Modeling Principles and Applications*, Second Edition, Pearson Education Limited, Englands.
- Lettau, K., Warsinke, A., Katterle, M., Danielsson, B. and Scheller, F.W.,** 2006, A bifunctional molecularly imprinted polymer (MIP): analysis of binding and catalysis by a thermistor, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45, 6986p.
- Li, L., Lu, Y., Bie, Z., Chen, H. And Liu, Zhen, L.,** 2013, Photolithographic boronate affinity molecular imprinting: a general and facile approach for glycoprotein imprinting, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 52, 7451p.
- Liu, F., Liu, X., Ng, S.C. and Chan, H.S.O.,** 2006, Enantioselective molecular imprinting polymer coated QCM for the recognition of L-Tryptophan, *Sensors and Actuators B. Chemical*, 113(1), 234p.
- Luliński, P., Sobiech, M., Żolek, T. and Maciejewska D.,** 2014, A separation of tyramineona2-(4-methoxyphenyl)ethylamine imprinted polymer: an answer from theoretical and experimental studies, *Talanta*, 129, 155p.
- Marć. M., Kupka, T., Wieczorek, P.P. and Namiesnik, J.,** 2018, Computational modeling of molecularly imprinted polymers as a green approach to the development of novel analytical sorbents, *Trends in Analytical Chemistry*, 98, 64p.
- Marty, J.D. and Mauzac, M.,** 2005, Molecular Imprinting: State of the Art and Perspectives. In: *Microlithography · Molecular Imprinting. Advances in Polymer Science*, 172:1, 35p.
- Mattiasson, B. and Ye L.,** 2015, *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*, Springer International Publishing, Switzerland, 237p.

- Melandri, S.**, 2011, "Union is strength": how weak hydrogen bonds become stronger, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 13, 13901p.
- Meng, Z.H., Wang, J.F., Zhou, L.M., Wang, Q.H. and Zhu D.Q.**, 1999, High performance cocktail functional monomer for making molecule imprinting polymer, *Anal. Sci.*, 15, 141p.
- Mennucci, B., Tomasi, J., Cammi, R., Cheeseman, J.R., Frisch, M.J., Devlin, F.J., Gabriel, S. and Stephens, P.J.**, 2002, Polarizable continuum model (PCM) calculations of solvent effects on optical rotations of chiral molecules, *J. Phys. Chem. A.*, 106, 6102p.
- Miertuš, S., Scrocco, E. and Tomasi, J.**, 1981, Electrostatic Interaction of a Solute with a Continuum. A Direct Utilizaion of AB Initio Molecular Potentials for the Prevision of Solvent Effects *Chem. Phys.*, 55, 117p.
- Muhammad, T., Nur, Z., Piletska, E. V., Yimit, O. and Piletsky, S. A.**, 2012, Rational design of molecularly imprinted polymer: the choice of cross-linker. *The Analyst*, 137(11), 2623p.
- Nestora, S., Merlier, F., Beyazit, S., Prost, E., Duma, L., Baril, B., Greaves, A., Haupt, K. and Bui, S.**, 2016, Plastic Antibodies for Cosmetics : Molecularly Imprinted Polymers Scavenge Precursors of Malodors, *Angew.Chem. Int. Ed.*, 55, 6252p.
- Nicholls, I.A., Karlsson, B.C.G., Olsson, G.D., and Rosengren A.M.**, 2013, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 52, 13900p.
- Okutucu, B. and Telefoncu, A.**, 2008, Optimization of serotonin imprinted polymers and recognition study from platelet rich plasma. *Talanta* 76(5), 115p.
- Parr, R.G. and Yang, W.**, 1995, Density-functional theory of the electronic structure of molecules. *Ann. Rev. Phys. Chem.*, 46, 701p.
- Pardeshi, S., Dhodapkar, R. and Kumar, A.**, 2013, *Spectrochimica Acta Part A : Molecular and Biomolecular Spectroscopy* Quantum chemical density functional theory studies on the molecular structure and vibrational spectra of Gallic acid imprinted polymers. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 116, 562p.
- Pauling, L.**, 1940, A Theory of the Structure and Process of Formation of Antibodies, *J. Am. Chem. Soc.*, 1940, 62 (10), 2643p.
- Piletsky, S.A., Andersson, S.H. and Nicholls I.A.**, 1999, The rational use of hydrophobic effect-based recognition in molecularly imprinted polymers, *Journal of Molecular Recognition*, 11, 94p.

- Pogány, P., Razali, M. And Szekely, G.,** 2017, Experimental and theoretical investigation of the complexation of methacrylic acid and diisopropyl urea, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 170, 69p.
- Prasad B.B. and Rai, G.,** 2012, Study on monomer suitability toward the template in molecularly imprinted polymer: an ab initio approach, *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.*, 88, 82p.
- Ramström, L., Andersson, I. and Mosbach, K.,** 1993, Recognition sites incorporating both pyridinyl and carboxy functionalities prepared by molecular imprinting, *J. Org. Chem.*, 58, 7562p.
- Rezác, J., Fanfrlik, J., Salahub, D. and Hobza, P.,** 2009, Semiempirical Quantum Chemical PM6 Method Augmented by Dispersion and H-Bonding Correction Terms Reliably Describes Various Types of Noncovalent Complexes, *J. Chem. Theory Comp.*, 5, 1749p.
- Rezác, J. and Hobza, P.,** 2012, Advanced Corrections of Hydrogen Bonding and Dispersion for Semiempirical Quantum Mechanical Methods, *Journal of Chemical Theory and Computation*, 8(1), 141p
- Sarhan, A. and El-Zahab, M.A.,** 1987, Racemic resolution of mandelic acid on polymers with chiral cavities, 2. Enzyme-analogue stereospecific conversion of configuration. *Makromol. Chem., Rapid Commun.*, 8, 555p.
- Scheiner, S.,** 2011, Weak H-bonds. Comparisons of $\text{CH}\cdots\text{O}$ to $\text{NH}\cdots\text{O}$ in proteins and $\text{PH}\cdots\text{N}$ to direct $\text{P}\cdots\text{N}$ interactions, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 13, 13860p
- Schlick, T.,** 2010, *Molecular Modeling and Simulation An Interdisciplinary Guide*, 2nd Edition, Springer, New York, Dordrecht, Hiedelberg, London.
- Sellergren, B.,** 2000, Imprinted polymers with memory for small molecules, proteins, or crystals, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 39 , 1031p.
- Sellergren, B., Lepistö, M. and Mosbach, K.,** 1988, Highly Enantioselective And Substrate-Selective Polymers Obtained By Molecular Imprinting Utilizing Noncovalent Interactions - NMR And Chromatographic Studies On The Nature Of Recognition, *Journal of The American Chemical Society*, 110, 5853p.
- Settipani, J., Karim, K., Chauvin, A., Ibnou-ali, S. M., Mirkes, E., Gorban, A., Larcombe, L., Whitcombe, M.J., Cowen, T. And Piletsky, S.A.,** 2018, Theoretical aspects of peptide imprinting : screening of MIP (virtual) binding sites for their interactions with amino acids di- and tripeptides, *Journal of the Chinese Advanced Materials Society*, 3682p.

- Sibrian-Vazquez, M. and Spivak, D.A.**, 2004, Molecular imprinting made easy, *J. Am. Chem. Soc.* 126, 7827p.
- Steinke, J., Sherrington, D. and Dunkin, I.**, 1995, Imprinting of Synthetic Polymers Using Molecular Templates, *Advanced Polymer Science*, 123, 81p.
- Steiner, T. and Desiraju, G.R.**, 1998, Distinction between the weak hydrogen bond and the van der Waals interaction, *Chem. Commun.* 891p.
- Steiner, T.**, 2002, The hydrogen bond in the solid state, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 41, 48p.
- Stewart J. J. P.**, 2016, MOPAC2016, Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA, [HTTP://OpenMOPAC.net](http://OpenMOPAC.net).
- Spartan' 16**, Wavefunction Inc., Irvine, CA.
- Tadi, K.K. and Motghare, R.V.**, 2013, Computational and experimental studies on oxalic acid imprinted polymer, *J. Chem. Sci.*, 125, 413p.
- Tanabe, K., Takeuchi, T., Matsui, J., Ikebukuro, K., Yano, K. and Karube, I.**, 1995, Recognition of barbiturates in molecularly imprinted copolymers using multiple hydrogen-bonding, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 22, 2303p.
- Tian, L. and Feiwu, C.**, 2012, Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer, *J. Comput. Chem.*, 33, 580p.
- Tomasi, J., Mennucci, B. and Cancès, E.**, 1999, The IEF version of the PCM solvation method: an overview of a new method addressed to study molecular solutes at the QM ab initio level, *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, 464, 21p.
- Tomasi, J., Mennucci, B. and Cammi, R.**, 2005, Quantum Mechanical Continuum Solvation Models *Chem. Rev.*, 105, 2999p.
- Wang, J., Cormack, P.A.G., Sherrington, D.C. and Khoshdel, E.**, 2003, Monodisperse, molecularly imprinted polymer microspheres prepared by precipitation polymerization for affinity separation applications, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 42, 5336p.
- Wang, S., D. Yin, W. Wang, X. Shen, J. J. Zhu, H. Y. Chen and Liu Z.**, 2016, Targeting and Imaging of Cancer Cells via Monosaccharide-Imprinted Fluorescent Nanoparticles, *Sci Rep* 6, 22757p.

- Wang, J., Cieplak, P. and Kollman, P.A.,** 2000, How well does a restrained electrostatic potential (RESP) model perform in calculating conformational energies of organic and biological molecules?, *J. Comput. Chem.*, 21, 1049p.
- Wang, J., Wolf, R.M., Caldwell, J.W., Kollman, P.A. and Case, D.A.,** 2004, Development and testing of a general amber force field, *J. Comput. Chem.*, 25, 1157p.
- Whitcombe, M.J., Rodriguez, M.E., Villar, P. and Vulfson E.N.,** 1995, A New method for the introduction of recognition site functionality into polymers prepared by molecular imprinting: synthesis and characterization of polymeric receptors for cholesterol, *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 7105p.
- Wulff, G. and Sarhan, A.,** 1972, The use of polymers with enzyme-analogous structures for the resolution of racemates, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 11, 341p.
- Wulff, G., Sarhan, A. and Zabrocki, K.,** 1973, Enzyme-analogue built polymers and their use for the resolution of racemates, *Tetrahedron Letters*, 14(44), 4329p.
- Voet, D. and Voet, J.G.,** 2010, *Biochemistry* 4th Edition, John Wiley & Sons Inc., New Jersey, 1019p.
- Vorlová, B., Nachtigallová, D., Jirásková-Vaničková, J., Ajani, H., Jansa, P., Řezáč, J., Fanfrlík, J., Otyepka, M., Hobza, P., Konvalinka, J. and Lepšík, M. M.,** 2015, Malonate-based inhibitors of mammalian serine racemase: kinetic characterization and structure-based computational study. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 89, 189p.
- Yang, K., Zhang, L., Liang, Z. and Zhang, Y.,** 2012, Protein-imprinted materials: Rational design, application and challenges, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 403(8), 2173p.
- Ye, J., Chen, Y. and Liu, Z.,** 2014, A boronate affinity sandwich assay: an appealing alternative to immunoassays for the determination of glycoproteins, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 53, 10386p.
- Ye, L. and Mosbach, K.,** 2001, Polymers recognizing biomolecules based on a combination of molecular imprinting and proximity scintillation: a new sensor concept, *J. Am. Chem. Soc.*, 123, 2901p.
- Ye, L. and Haupt, K.,** 2004, Molecularly imprinted polymers as antibody and receptor mimics for assays, sensors and drug discovery, *Anal. Bioanal. Chem.*, 378, 1887p.

- Yokoyama, T., Mizuguchi, M., Nabeshima, Y., Kusaka, K., Yamada, T., Hosoya, T., Ohhara, T., Kurihara, K., Tomoyori, K., Tanaka, I. and Niimura, N.,** 2012, Hydrogen-bond network and pH sensitivity in transthyretin: neutron crystal structure of human transthyretin, *J. Struct. Biol.*, 177, 283p.
- Zhang, Z. and Liu J.,** 2016, Molecularly Imprinted Polymers with DNA Aptamer Fragments as Macromonomers, *ACS Appl Mater Interfaces*, 8(10), 6371p.
- Zhong, N., Byun, H.S. and Bittman, R.,** 2001, Hydrophilic Cholesterol-Binding Molecular Imprinted Polymers, *Tetrahedron Letters*, 42, 1839p.
- Zink, S., Moura, F.A., Autreto, P.A.S., Galvão, D.S. and Mizaikoff, B.,** 2018, Virtually imprinted polymers (VIPs): understanding molecularly templated materials via molecular dynamics simulations, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 20, 13145p.

ÖZGEÇMİŞ

Ersin GÜNDEĞER

[linkedin.com/in/ersingundeger](https://www.linkedin.com/in/ersingundeger)

researchgate.net/profile/Ersin_Gundeger

KİŞİSEL BİLGİLER

Doğum Tarihi: 12.10.1988

Doğum Yeri: Lüleburgaz/Kırklareli

E-mail Adres: egundeger@gmail.com

EĞİTİM

Eylül 2013-Ocak 2019 Ege Üniversitesi, Phd. “Biyoteknoloji” Danışman: Prof . Dr. Cenk SELÇUKİ

Odak: Biyomoleküller için moleküler damgalanmış polimerlerin hesapsal yaklaşım ile tasarımı. MIP'lerin tasarımı için hesaplama protokolünün geliştirilmesi, özellikle ön polimerizasyon basamağı ve kalıp molekül-fonksiyonel monomerler etkileşimlerinin anlaşılması. Ayrıca yeni biyobelirteç keşfi için Biyoinformatik araçları kullanıldı (TÜBİTAK 1003 Projesi).

Eylül 2011 – Temmuz 2013 Ege Üniversitesi, M.Sc. “Biyokimya”

Danışman: Prof . Dr. Cenk SELÇUKİ

Odak: Moleküler Modelleme, RNAlar (özellikle katalitik RNA'lar), Nükleik Asitler, Kuantum Kimyası.

Eylül 2006 – Temmuz 2011 Ege Üniversitesi, B.Sc. “Biyokimya”

Eylül 2002 – Haziran 2006 Kırklareli Fen Lisesi

AKADEMİK ÇALIŞMALAR

(2010 - 2011) Dopamin ve Karnozin etkileşimlerinin Kuantum Mekanik Yöntemler ile incelenmesi

2012 - 2013) Oxidative stability of α - amylase of thermotoga maritima was increased by mutation of methionine residues.

(2012-2013) Computational study of mechanism of metal sensing riboswitches interaction with Mg^{2+} .

(2013-2014) Computational Investigation of Serotonin Imprinted Polymers.

(2015-2018) Meme kanserinde in vivo ve in vitro görüntüleme ve terapötik ajan olarak kullanımı için "Hedefe yönlendirilmiş polimerik yapılar" geliştirilmesi.(TÜBİTAK 1003 Projesi)

- Projeledeki rolüm: Yeni biyolojik belirteç bulma biyoinformatik (Proteomik) yorumu ve belirli hedef için peptid dizisi önerileri.

(2016-2019) Biyomoleküllere Yönelik Moleküler Damgalanmış Polimerler için Hesapsal Yaklaşım (Doktora Tezi)

AKADEMİK YAYINLAR

Ersin Gündeğer, Cenk Selçuki, Burcu Okutucu: Modeling prepolymerization step of a serotonin imprinted polymer. Journal of Molecular Modeling 07/2016; 22(7)., DOI:10.1007/s00894-016-3018-9

Handan Ozturk, Selin Ece, Ersin Gundeger, Serap Evran: Site-directed mutagenesis of methionine residues for improving the oxidative stability of α -amylase from Thermotoga maritima. Journal of Bioscience and Bioengineering 05/2013; 116(4)., DOI:10.1016/j.jbiosc.2013.04.018

AKADEMİK ETKİNLİKLER

Kurs:

Summer School/Workshop on Protein Structure, Function and Dynamics

(Boğaziçi Uni, Feza Gursey Institute), June 25-29, 2018.

- **Lecturers:** Ugur Sezerman (Acıbadem University)
- Türkan Haliloğlu (Boğaziçi University)
- Po-Chia Chen (European Molecular Biology Laboratory)
- Ezgi Karaca (Izmir Biomedicine and Genome Center)
- Serdar Durdagi (Bahcesehir University)
- Turgut Bastug (Hacettepe University)
- Serdar Kuyucak (University of Sydney)

Molecular Dynamics Course (NAMD and VMD) with Pratics (TOBB ETU

University, Ankara),

Haz. 23 – Tem. 10, 2015.

- **Eğitimciler:** Doç. Dr. Serdar Kuyucak (The University of Sydney),
- **Prof. Dr. Turgut Başbuğ** (TOBB ETU University)

Konferans Bildirileri (Seçilmiş)

- **Summer School/Workshop on Protein Structure, Function and Dynamics** (Boğaziçi Uni, Feza Gursey Institute), June 25-29, 2018, Oral Presentation
- “Modeling prepolymerization step of a serotonin imprinted polymer”
- **2nd Proteomics Congress, Acıbadem Uni. (İstanbul)**, 24-25 Kasım 2017, Poster Sunumu
- “Bioinformatic Analysis of Membran Proteins in Breast Cancer Tumors for Biomarker Discovery”
- **ChemViaComp Symposium, Boğaziçi Uni. (İstanbul)**, 30 Ekim 2017, Poster Sunumu
- “Computational Study of N-Acetylneuraminic Acid Tryptophan Interactions”
- **4th Bau Drug Design Congress (İstanbul)**, 13-15 Ekim 2016, Poster Sunumu
- “Molecular Modelling Approach of Molecularly Imprinted Polymers for Tryptophan Zwitterion”
- **International Conference on Applied Informatics for Health and Life Sciences (Kuşadası, Aydın)**, 19-22 Ekim 2014 Poster sunumu ve Kısa-

Sözlü Sunum “M-Box Riboswithes: Modeling Perspective, Computational Study of Nucleobases and Their Interactions with Mono and Di Mg^{2+} Cations”

- **2nd Bau Drug Design Congress (Istanbul)**, 17-19 Nisan **2014**, Poster Sunumu

“Computational Investigation of Serotonin Imprinted Polymers”

- **Katılım Sertifikası: 1st Ege Nanotechnology Days (Izmir)**, 18-19 Nisan **2013**

- **Chemical Physics X Congress (Ankara)**, 10-12 Ekim **2012**, Poster sunumu

“Computational study of mechanism of metal sensing riboswitches interaction with Mg^{2+} ”



EKLER

Ek 1 3MAA1ACR:TRP kompleksinin olası komplekslerinin tam listesi

Ek 2 4VPy:TRP kompleksi optimizasyon sonuçları tam liste

Ek 3 Kompleks1 optimize koordinatları

Ek 4 Kompleks1_4EGDMA optimize koordinatları

Ek 5 Kompleks1_6EGDMA optimize koordinatları

Ek 6 Kompleks1_8EGDMA optimize koordinatları

Ek 7 Kompleks1_10EGDMA optimize koordinatları



Ek 1: 3MAA1ACR:TRP kompleksinin olası komplekslerinin tam listesi. Bütün hesaplamalar DFT/ ω B97XD, 6-311++g(d,p) seviyesinde implicit olarak PCM kullanılarak Asetonitril içerisinde yapılmıştır.

Yapılar	E _{TOT} (Hartree)	E _{REL} (kcal/mol)	Kompleks No
input_11	-1853.1921	0.00	1
input_10	-1853.1921	0.00	
input_101	-1853.1921	0.00	
input_6	-1853.1917	0.22	2
input_5	-1853.1917	0.24	3
input_4	-1853.1917	0.24	
input_9	-1853.1914	0.43	4
input_46	-1853.1911	0.62	5
input_47	-1853.1911	0.62	
input_7	-1853.1911	0.64	6
input_8	-1853.1911	0.64	
input_3	-1853.1910	0.70	7
input_74	-1853.1902	1.17	8
input_73	-1853.1902	1.18	9
input_145	-1853.1901	1.27	10
input_211	-1853.1899	1.36	11
input_24	-1853.1897	1.49	12
input_25	-1853.1897	1.49	
input_144	-1853.1894	1.69	13
input_22	-1853.1894	1.71	14
input_13	-1853.1891	1.85	15
input_78	-1853.1890	1.95	16
input_77	-1853.1890	1.95	
input_18	-1853.1889	1.98	17
input_29	-1853.1889	2.03	18
input_28	-1853.1889	2.03	
input_26	-1853.1887	2.10	19
input_89	-1853.1887	2.12	20
input_90	-1853.1887	2.12	
input_32	-1853.1884	2.33	21
input_88	-1853.1883	2.37	23

input_87	-1853.1883	2.37	
input_95	-1853.1881	2.53	24
input_94	-1853.1881	2.53	25
input_127	-1853.1880	2.57	26
input_71	-1853.1877	2.74	27
input_72	-1853.1877	2.74	
input_122	-1853.1876	2.80	28
input_121	-1853.1876	2.80	
input_63	-1853.1876	2.81	29
input_41	-1853.1872	3.08	30
input_58	-1853.1871	3.12	31
input_57	-1853.1871	3.12	
input_193	-1853.1871	3.13	32
input_135	-1853.1869	3.29	33
input_114	-1853.1865	3.50	34
input_123	-1853.1864	3.55	35
input_124	-1853.1864	3.55	
input_208	-1853.1862	3.70	36
input_15	-1853.1861	3.77	37
input_14	-1853.1861	3.77	
input_159	-1853.1859	3.86	38
input_33	-1853.1856	4.06	39
input_128	-1853.1856	4.11	40
input_158	-1853.1855	4.13	41
input_157	-1853.1855	4.13	
input_164	-1853.1851	4.37	42
input_62	-1853.1851	4.40	43
input_125	-1853.1850	4.48	44
input_153	-1853.1847	4.62	45
input_120	-1853.1846	4.68	46
input_64	-1853.1846	4.68	
input_223	-1853.1843	4.88	47
input_224	-1853.1843	4.88	
input_149	-1853.1842	4.96	48
input_148	-1853.1842	4.96	
input_12	-1853.1840	5.10	49

input_108	-1853.1835	5.37	50
input_117	-1853.1835	5.37	
input_107	-1853.1835	5.37	
input_116	-1853.1835	5.37	
input_69	-1853.1831	5.62	51
input_70	-1853.1830	5.70	52
input_65	-1853.1830	5.71	53
input_202	-1853.1829	5.78	54
input_142	-1853.1827	5.88	55
input_143	-1853.1827	5.88	
input_82	-1853.1827	5.90	56
input_225	-1853.1827	5.93	57
input_181	-1853.1825	6.01	58
input_35	-1853.1825	6.02	59
input_34	-1853.1825	6.02	
input_180	-1853.1825	6.04	60
input_80	-1853.1823	6.13	61
input_48	-1853.1823	6.14	62
input_156	-1853.1823	6.16	63
input_103	-1853.1823	6.17	64
input_102	-1853.1823	6.17	
input_215	-1853.1823	6.17	
input_216	-1853.1823	6.17	
input_38	-1853.1822	6.22	65
input_176	-1853.1822	6.24	66
input_126	-1853.1821	6.29	67
input_222	-1853.1817	6.55	68
input_21	-1853.1816	6.57	69
input_16	-1853.1816	6.58	70
input_27	-1853.1814	6.73	71
input_136	-1853.1813	6.79	72
input_188	-1853.1812	6.83	73
input_189	-1853.1812	6.83	
input_132	-1853.1812	6.85	74
input_131	-1853.1812	6.85	
input_20	-1853.1812	6.87	75

input_19	-1853.1812	6.87	
input_186	-1853.1810	6.98	76
input_187	-1853.1810	6.99	77
input_182	-1853.1808	7.07	78
input_168	-1853.1807	7.12	79
input_210	-1853.1807	7.15	80
input_169	-1853.1805	7.26	81
input_134	-1853.1804	7.32	82
input_133	-1853.1804	7.32	
input_66	-1853.1801	7.50	83
input_196	-1853.1801	7.53	84
input_197	-1853.1801	7.53	
input_206	-1853.1801	7.54	85
input_203	-1853.1800	7.57	86
input_173	-1853.1800	7.59	87
input_207	-1853.1800	7.59	
input_152	-1853.1800	7.61	88
input_151	-1853.1800	7.61	
input_204	-1853.1799	7.64	89
input_205	-1853.1799	7.64	
input_139	-1853.1799	7.66	90
input_138	-1853.1799	7.66	
input_191	-1853.1799	7.68	91
input_190	-1853.1799	7.68	
input_81	-1853.1798	7.70	92
input_184	-1853.1798	7.72	93
input_185	-1853.1798	7.72	
input_68	-1853.1796	7.81	94
input_67	-1853.1796	7.81	
input_85	-1853.1795	7.92	95
input_86	-1853.1795	7.92	
input_221	-1853.1793	8.02	96
input_220	-1853.1793	8.02	
input_213	-1853.1792	8.08	97
input_214	-1853.1792	8.08	
input_199	-1853.1790	8.21	98

input_200	-1853.1790	8.21	
input_39	-1853.1788	8.32	99
input_40	-1853.1788	8.33	100
input_52	-1853.1788	8.33	
input_51	-1853.1788	8.33	
input_212	-1853.1786	8.48	101
input_45	-1853.1785	8.54	102
input_44	-1853.1785	8.54	
input_198	-1853.1783	8.66	103
input_162	-1853.1782	8.74	104
input_163	-1853.1782	8.74	
input_154	-1853.1780	8.82	105
input_155	-1853.1780	8.82	
input_59	-1853.1779	8.89	106
input_31	-1853.1779	8.91	107
input_43	-1853.1778	8.95	108
input_42	-1853.1778	8.95	
input_209	-1853.1778	8.97	109
input_23	-1853.1777	9.05	110
input_56	-1853.1774	9.22	111
input_55	-1853.1774	9.25	112
input_106	-1853.1771	9.43	113
input_100	-1853.1769	9.53	114
input_141	-1853.1766	9.74	115
input_140	-1853.1765	9.76	116
input_83	-1853.1762	9.98	117
input_84	-1853.1762	9.98	
input_97	-1853.1760	10.13	118
input_96	-1853.1760	10.13	
input_137	-1853.1759	10.14	119
input_79	-1853.1759	10.19	120
input_91	-1853.1756	10.35	121
input_17	-1853.1756	10.37	122
input_99	-1853.1756	10.38	123
input_98	-1853.1756	10.38	
input_118	-1853.1755	10.40	124

input_75	-1853.1755	10.42	125
input_61	-1853.1755	10.43	126
input_60	-1853.1754	10.46	127
input_76	-1853.1754	10.47	128
input_110	-1853.1753	10.55	129
input_111	-1853.1753	10.55	
input_53	-1853.1750	10.72	130
input_54	-1853.1750	10.72	
input_50	-1853.1750	10.76	131
input_49	-1853.1749	10.78	132
input_112	-1853.1743	11.16	133
input_129	-1853.1743	11.17	134
input_130	-1853.1743	11.17	
input_147	-1853.1742	11.24	135
input_146	-1853.1742	11.24	
input_166	-1853.1742	11.25	136
input_167	-1853.1742	11.25	
input_177	-1853.1740	11.33	137
input_178	-1853.1740	11.33	
input_165	-1853.1737	11.55	138
input_160	-1853.1736	11.60	139
input_161	-1853.1736	11.62	140
input_179	-1853.1735	11.65	141
input_150	-1853.1735	11.67	142
input_172	-1853.1734	11.75	143
input_195	-1853.1733	11.78	144
input_194	-1853.1733	11.78	
input_109	-1853.1732	11.85	145
input_105	-1853.1731	11.92	146
input_104	-1853.1731	11.92	
input_119	-1853.1731	11.93	147
input_113	-1853.1729	12.03	148
input_92	-1853.1729	12.05	149
input_93	-1853.1729	12.05	
input_174	-1853.1728	12.12	150
input_201	-1853.1711	13.16	151

input_171	-1853.1711	13.16	
input_175	-1853.1710	13.22	152
input_192	-1853.1710	13.26	153
input_115	-1853.1709	13.31	154
input_170	-1853.1705	13.56	155



Ek 2: 4Vpy:TRP kompleksi optimizasyon sonuçları tam liste. Bütün hesaplamalar DFT/ ω B97XD, 6-311++g(d,p) seviyesinde implicit olarak PCM kullanılarak Asetonitril içerisinde yapılmıştır.

Yapılar	E (Hartree)	ZPE (Hartree)	Dipole	EREL (kcal/mol)	
4Vpy-trp_376	-1012.0363	0.3463	19.9926	0.00	1
4Vpy-trp_306	-1012.0363	0.3463	19.9879	0.00	
4Vpy-trp_439	-1012.0363	0.3463	19.9902	0.00	
4Vpy-trp_325	-1012.0363	0.3463	19.9897	0.00	
4Vpy-trp_323	-1012.0363	0.3463	19.9885	0.00	
4Vpy-trp_299	-1012.0363	0.3463	19.9911	0.00	
4Vpy-trp_291	-1012.0363	0.3463	19.9921	0.00	
4Vpy-trp_407	-1012.0363	0.3463	19.9923	0.01	2
4Vpy-trp_356	-1012.0363	0.3463	19.9895	0.01	
4Vpy-trp_424	-1012.0363	0.3463	19.9896	0.01	
4Vpy-trp_260	-1012.0363	0.3463	19.9983	0.01	
4Vpy-trp_261	-1012.0363	0.3463	19.9983	0.01	
4Vpy-trp_262	-1012.0363	0.3463	19.9983	0.01	
4Vpy-trp_324	-1012.0363	0.3463	19.9891	0.01	
4Vpy-trp_467	-1012.0363	0.3463	19.9900	0.01	
4Vpy-trp_369	-1012.0363	0.3463	19.9900	0.01	
4Vpy-trp_486	-1012.0363	0.3463	19.9887	0.01	
4Vpy-trp_633	-1012.0361	0.3462	20.0445	0.03	3
4Vpy-trp_615	-1012.0361	0.3462	20.0417	0.03	
4Vpy-trp_767	-1012.0361	0.3462	20.0461	0.04	4
4Vpy-trp_643	-1012.0361	0.3462	20.0414	0.04	
4Vpy-trp_535	-1012.0361	0.3462	20.0405	0.04	
4Vpy-trp_636	-1012.0361	0.3462	20.0392	0.04	
4Vpy-trp_507	-1012.0361	0.3462	20.0443	0.04	
4Vpy-trp_710	-1012.0361	0.3462	20.0445	0.04	
4Vpy-trp_712	-1012.0361	0.3462	20.0421	0.04	
4Vpy-trp_822	-1012.0361	0.3462	20.0444	0.04	
4Vpy-trp_645	-1012.0361	0.3462	20.0438	0.04	
4Vpy-trp_809	-1012.0361	0.3462	20.0377	0.06	5
4Vpy-trp_500	-1012.0361	0.3462	20.0386	0.07	6
4Vpy-trp_318	-1012.0359	0.3461	19.9591	0.13	7
4Vpy-trp_312	-1012.0359	0.3461	19.9596	0.13	
4Vpy-trp_287	-1012.0359	0.3461	19.9606	0.13	
4Vpy-trp_288	-1012.0359	0.3461	19.9606	0.13	
4Vpy-trp_289	-1012.0359	0.3461	19.9606	0.13	
4Vpy-trp_337	-1012.0359	0.3461	19.9585	0.13	
4Vpy-trp_327	-1012.0359	0.3461	19.9581	0.13	
4Vpy-trp_382	-1012.0359	0.3461	19.9584	0.13	
4Vpy-trp_326	-1012.0359	0.3461	19.9582	0.13	
4Vpy-trp_442	-1012.0359	0.3461	19.9579	0.13	
4Vpy-trp_378	-1012.0359	0.3461	19.9619	0.13	

4Vpy-trp_383	-1012.0359	0.3461	19.9577	0.13	
4Vpy-trp_490	-1012.0359	0.3461	19.9565	0.13	
4Vpy-trp_328	-1012.0359	0.3461	19.9580	0.13	
4Vpy-trp_461	-1012.0359	0.3461	19.9574	0.13	
4Vpy-trp_360	-1012.0359	0.3461	19.9592	0.13	
4Vpy-trp_350	-1012.0359	0.3461	19.9591	0.13	
4Vpy-trp_366	-1012.0359	0.3461	19.9595	0.13	
4Vpy-trp_357	-1012.0359	0.3461	19.9576	0.13	
4Vpy-trp_462	-1012.0359	0.3461	19.9585	0.13	
4Vpy-trp_322	-1012.0359	0.3461	19.9557	0.14	8
4Vpy-trp_374	-1012.0359	0.3461	19.9609	0.15	9
4Vpy-trp_729	-1012.0358	0.3464	19.9984	0.38	10
4Vpy-trp_519	-1012.0358	0.3465	20.0001	0.39	11
4Vpy-trp_751	-1012.0358	0.3465	20.0009	0.39	
4Vpy-trp_723	-1012.0358	0.3465	19.9996	0.39	
4Vpy-trp_555	-1012.0358	0.3465	19.9985	0.39	
4Vpy-trp_518	-1012.0358	0.3465	19.9965	0.39	
4Vpy-trp_630	-1012.0358	0.3465	20.0028	0.39	
4Vpy-trp_610	-1012.0358	0.3465	20.0012	0.40	
4Vpy-trp_625	-1012.0358	0.3465	19.9970	0.40	12
4Vpy-trp_451	-1012.0353	0.3462	20.3438	0.57	13
4Vpy-trp_235	-1012.0353	0.3463	18.6713	0.63	14
4Vpy-trp_427	-1012.0353	0.3463	18.6741	0.63	
4Vpy-trp_225	-1012.0353	0.3463	18.6676	0.63	
4Vpy-trp_292	-1012.0353	0.3463	18.6724	0.63	
4Vpy-trp_220	-1012.0353	0.3463	18.6686	0.64	15
4Vpy-trp_329	-1012.0353	0.3463	18.6710	0.64	
4Vpy-trp_370	-1012.0353	0.3463	18.6682	0.64	
4Vpy-trp_294	-1012.0353	0.3463	18.6686	0.64	
4Vpy-trp_273	-1012.0353	0.3463	18.6673	0.64	
4Vpy-trp_315	-1012.0353	0.3463	18.6681	0.64	
4Vpy-trp_385	-1012.0353	0.3463	18.6712	0.64	
4Vpy-trp_410	-1012.0353	0.3463	18.6671	0.64	
4Vpy-trp_232	-1012.0347	0.3461	18.4586	0.89	16
4Vpy-trp_214	-1012.0347	0.3461	18.4642	0.89	
4Vpy-trp_313	-1012.0347	0.3461	18.4636	0.89	
4Vpy-trp_470	-1012.0347	0.3461	18.4645	0.89	
4Vpy-trp_431	-1012.0347	0.3461	18.4648	0.89	
4Vpy-trp_353	-1012.0347	0.3461	18.4646	0.89	
4Vpy-trp_403	-1012.0347	0.3461	18.4635	0.89	
4Vpy-trp_218	-1012.0347	0.3461	18.4651	0.89	
4Vpy-trp_201	-1012.0347	0.3461	18.4636	0.89	
4Vpy-trp_362	-1012.0347	0.3461	18.4603	0.89	17
4Vpy-trp_242	-1012.0347	0.3461	18.4609	0.90	18
4Vpy-trp_311	-1012.0347	0.3461	18.4618	0.90	
4Vpy-trp_377	-1012.0347	0.3461	18.4626	0.90	

4Vpy-trp_355	-1012.0347	0.3461	18.4631	0.90	
4Vpy-trp_208	-1012.0347	0.3461	18.4629	0.90	
4Vpy-trp_384	-1012.0347	0.3461	18.4618	0.90	
4Vpy-trp_203	-1012.0347	0.3461	18.4615	0.90	
4Vpy-trp_418	-1012.0347	0.3461	18.4628	0.90	
4Vpy-trp_316	-1012.0347	0.3461	18.4627	0.90	
4Vpy-trp_489	-1012.0347	0.3461	18.4632	0.90	
4Vpy-trp_557	-1012.0353	0.3472	18.6539	1.16	19
4Vpy-trp_556	-1012.0353	0.3472	18.6535	1.16	20
4Vpy-trp_611	-1012.0353	0.3472	18.6537	1.17	
4Vpy-trp_508	-1012.0353	0.3472	18.6509	1.17	
4Vpy-trp_537	-1012.0353	0.3472	18.6539	1.17	21
4Vpy-trp_850	-1012.0353	0.3472	18.6503	1.18	
4Vpy-trp_543	-1012.0353	0.3472	18.6507	1.18	22
4Vpy-trp_748	-1012.0353	0.3472	18.6482	1.19	
4Vpy-trp_711	-1012.0353	0.3473	18.6441	1.20	23
4Vpy-trp_902	-1012.0348	0.3470	18.4741	1.36	24
4Vpy-trp_810	-1012.0348	0.3470	18.4703	1.36	
4Vpy-trp_765	-1012.0348	0.3470	18.4710	1.37	25
4Vpy-trp_825	-1012.0348	0.3470	18.4727	1.37	
4Vpy-trp_709	-1012.0348	0.3470	18.4690	1.37	
4Vpy-trp_919	-1012.0348	0.3470	18.4708	1.37	
4Vpy-trp_820	-1012.0348	0.3470	18.4707	1.37	
4Vpy-trp_768	-1012.0348	0.3470	18.4687	1.37	
4Vpy-trp_824	-1012.0348	0.3470	18.4715	1.37	
4Vpy-trp_805	-1012.0348	0.3470	18.4702	1.37	
4Vpy-trp_640	-1012.0348	0.3470	18.4686	1.37	
4Vpy-trp_523	-1012.0348	0.3470	18.4720	1.38	
4Vpy-trp_804	-1012.0348	0.3470	18.4692	1.38	26
4Vpy-trp_720	-1012.0348	0.3470	18.4720	1.38	27
4Vpy-trp_607	-1012.0338	0.3460	16.8027	1.40	28
4Vpy-trp_217	-1012.0338	0.3461	19.4294	1.44	29
4Vpy-trp_215	-1012.0338	0.3461	19.4115	1.49	30
4Vpy-trp_243	-1012.0338	0.3461	19.4116	1.49	
4Vpy-trp_417	-1012.0338	0.3461	19.4120	1.49	
4Vpy-trp_413	-1012.0338	0.3461	19.4113	1.49	
4Vpy-trp_361	-1012.0338	0.3461	19.4115	1.49	
4Vpy-trp_404	-1012.0338	0.3461	19.4099	1.49	
4Vpy-trp_390	-1012.0338	0.3461	19.4115	1.49	
4Vpy-trp_364	-1012.0338	0.3461	19.4097	1.49	
4Vpy-trp_455	-1012.0338	0.3461	19.4111	1.49	
4Vpy-trp_411	-1012.0338	0.3461	19.4114	1.49	
4Vpy-trp_216	-1012.0338	0.3461	19.4145	1.49	
4Vpy-trp_380	-1012.0338	0.3461	19.4134	1.49	
4Vpy-trp_317	-1012.0338	0.3461	19.4090	1.49	
4Vpy-trp_343	-1012.0338	0.3461	19.4091	1.49	

4Vpy-trp_483	-1012.0338	0.3461	19.4106	1.49
4Vpy-trp_290	-1012.0338	0.3461	19.4109	1.49
4Vpy-trp_237	-1012.0338	0.3461	19.4122	1.49
4Vpy-trp_368	-1012.0338	0.3461	19.4103	1.49
4Vpy-trp_438	-1012.0338	0.3461	19.4107	1.49
4Vpy-trp_372	-1012.0338	0.3461	19.4054	1.49
4Vpy-trp_405	-1012.0338	0.3461	19.4102	1.49
4Vpy-trp_480	-1012.0338	0.3461	19.4096	1.49
4Vpy-trp_367	-1012.0338	0.3461	19.4098	1.49
4Vpy-trp_272	-1012.0338	0.3461	19.4117	1.49
4Vpy-trp_443	-1012.0338	0.3461	19.4141	1.49
4Vpy-trp_371	-1012.0338	0.3461	19.4105	1.49
4Vpy-trp_447	-1012.0338	0.3461	19.4092	1.49
4Vpy-trp_492	-1012.0338	0.3461	19.4121	1.49
4Vpy-trp_321	-1012.0338	0.3461	19.4103	1.49
4Vpy-trp_274	-1012.0338	0.3461	19.4114	1.49
4Vpy-trp_275	-1012.0338	0.3461	19.4108	1.49
4Vpy-trp_231	-1012.0338	0.3461	19.4127	1.49
4Vpy-trp_281	-1012.0338	0.3461	19.4115	1.49
4Vpy-trp_255	-1012.0338	0.3461	19.4094	1.49
4Vpy-trp_207	-1012.0338	0.3461	19.4099	1.49
4Vpy-trp_354	-1012.0338	0.3461	19.4078	1.49
4Vpy-trp_280	-1012.0338	0.3461	19.4100	1.49
4Vpy-trp_468	-1012.0338	0.3461	19.4101	1.49
4Vpy-trp_277	-1012.0338	0.3461	19.4118	1.49
4Vpy-trp_398	-1012.0338	0.3461	19.4098	1.49
4Vpy-trp_330	-1012.0338	0.3461	19.4091	1.49
4Vpy-trp_423	-1012.0338	0.3461	19.4104	1.49
4Vpy-trp_233	-1012.0338	0.3461	19.4109	1.49
4Vpy-trp_209	-1012.0338	0.3461	19.4082	1.49
4Vpy-trp_295	-1012.0338	0.3461	19.4096	1.49
4Vpy-trp_331	-1012.0338	0.3461	19.4092	1.49
4Vpy-trp_283	-1012.0338	0.3461	19.4089	1.49
4Vpy-trp_434	-1012.0338	0.3461	19.4080	1.49
4Vpy-trp_296	-1012.0338	0.3461	19.4117	1.49
4Vpy-trp_244	-1012.0338	0.3461	19.4134	1.49
4Vpy-trp_236	-1012.0338	0.3461	19.4099	1.49
4Vpy-trp_348	-1012.0338	0.3461	19.4107	1.49
4Vpy-trp_309	-1012.0338	0.3461	19.4047	1.49
4Vpy-trp_270	-1012.0338	0.3461	19.4126	1.49
4Vpy-trp_304	-1012.0338	0.3461	19.4090	1.49
4Vpy-trp_435	-1012.0338	0.3461	19.4114	1.49
4Vpy-trp_419	-1012.0338	0.3461	19.4080	1.49
4Vpy-trp_282	-1012.0338	0.3461	19.4079	1.49
4Vpy-trp_314	-1012.0338	0.3461	19.4098	1.49
4Vpy-trp_266	-1012.0338	0.3462	19.4097	1.49

4Vpy-trp_429	-1012.0338	0.3462	19.4106	1.49	
4Vpy-trp_392	-1012.0338	0.3462	19.4110	1.50	31
4Vpy-trp_428	-1012.0338	0.3462	19.4110	1.50	
4Vpy-trp_433	-1012.0338	0.3462	19.4152	1.50	
4Vpy-trp_441	-1012.0338	0.3462	19.4009	1.50	
4Vpy-trp_222	-1012.0337	0.3463	12.6512	1.58	32
4Vpy-trp_223	-1012.0337	0.3463	12.6512	1.58	
4Vpy-trp_224	-1012.0337	0.3463	12.6526	1.58	
4Vpy-trp_484	-1012.0337	0.3463	12.6539	1.59	33
4Vpy-trp_488	-1012.0334	0.3460	19.3935	1.65	34
4Vpy-trp_365	-1012.0333	0.3460	19.4053	1.65	
4Vpy-trp_267	-1012.0334	0.3460	19.3921	1.65	
4Vpy-trp_359	-1012.0334	0.3460	19.3943	1.65	
4Vpy-trp_474	-1012.0333	0.3460	19.3924	1.65	
4Vpy-trp_393	-1012.0333	0.3460	19.3904	1.65	
4Vpy-trp_268	-1012.0333	0.3460	19.3946	1.65	
4Vpy-trp_259	-1012.0334	0.3460	19.3948	1.65	
4Vpy-trp_386	-1012.0334	0.3460	19.3936	1.65	
4Vpy-trp_256	-1012.0334	0.3460	19.3960	1.65	
4Vpy-trp_285	-1012.0334	0.3460	19.3944	1.65	
4Vpy-trp_473	-1012.0334	0.3460	19.3927	1.65	
4Vpy-trp_308	-1012.0334	0.3460	19.3910	1.65	
4Vpy-trp_344	-1012.0334	0.3460	19.3949	1.65	
4Vpy-trp_221	-1012.0334	0.3460	19.3922	1.65	
4Vpy-trp_373	-1012.0334	0.3460	19.3970	1.65	
4Vpy-trp_497	-1012.0333	0.3460	19.3938	1.65	
4Vpy-trp_212	-1012.0334	0.3460	19.3952	1.66	35
4Vpy-trp_293	-1012.0334	0.3460	19.3924	1.66	
4Vpy-trp_414	-1012.0334	0.3460	19.3944	1.66	
4Vpy-trp_230	-1012.0334	0.3460	19.3934	1.66	
4Vpy-trp_481	-1012.0334	0.3460	19.3977	1.66	
4Vpy-trp_284	-1012.0333	0.3460	19.3989	1.66	
4Vpy-trp_246	-1012.0333	0.3460	19.3953	1.66	
4Vpy-trp_257	-1012.0334	0.3460	19.3932	1.66	
4Vpy-trp_494	-1012.0334	0.3460	19.3950	1.66	
4Vpy-trp_211	-1012.0334	0.3460	19.3924	1.66	
4Vpy-trp_334	-1012.0334	0.3460	19.3949	1.66	
4Vpy-trp_415	-1012.0334	0.3460	19.3930	1.66	
4Vpy-trp_440	-1012.0334	0.3460	19.3939	1.66	
4Vpy-trp_469	-1012.0334	0.3460	19.3910	1.66	
4Vpy-trp_363	-1012.0334	0.3460	19.3909	1.66	
4Vpy-trp_265	-1012.0333	0.3460	19.3973	1.66	
4Vpy-trp_307	-1012.0333	0.3460	19.3910	1.66	
4Vpy-trp_241	-1012.0334	0.3460	19.3942	1.66	
4Vpy-trp_276	-1012.0334	0.3460	19.3936	1.66	
4Vpy-trp_238	-1012.0334	0.3460	19.3921	1.66	

4Vpy-trp_349	-1012.0334	0.3460	19.3953	1.66	
4Vpy-trp_381	-1012.0334	0.3460	19.3918	1.66	
4Vpy-trp_482	-1012.0334	0.3460	19.3935	1.66	
4Vpy-trp_332	-1012.0334	0.3460	19.3923	1.66	
4Vpy-trp_449	-1012.0334	0.3460	19.3939	1.66	
4Vpy-trp_202	-1012.0334	0.3460	19.3944	1.66	
4Vpy-trp_219	-1012.0334	0.3460	19.3959	1.66	
4Vpy-trp_286	-1012.0334	0.3460	19.3972	1.66	
4Vpy-trp_319	-1012.0334	0.3460	19.3930	1.66	
4Vpy-trp_278	-1012.0333	0.3460	19.3913	1.66	
4Vpy-trp_375	-1012.0334	0.3460	19.3958	1.66	
4Vpy-trp_298	-1012.0334	0.3460	19.3911	1.66	
4Vpy-trp_406	-1012.0334	0.3460	19.3995	1.66	
4Vpy-trp_245	-1012.0333	0.3460	19.3936	1.66	
4Vpy-trp_254	-1012.0334	0.3460	19.3953	1.66	
4Vpy-trp_409	-1012.0334	0.3460	19.3967	1.66	
4Vpy-trp_258	-1012.0333	0.3460	19.3968	1.66	
4Vpy-trp_213	-1012.0333	0.3460	19.3897	1.66	
4Vpy-trp_476	-1012.0333	0.3460	19.3910	1.66	
4Vpy-trp_624	-1012.0337	0.3464	19.3957	1.68	36
4Vpy-trp_606	-1012.0338	0.3465	16.7542	1.68	
4Vpy-trp_658	-1012.0337	0.3464	19.3953	1.68	
4Vpy-trp_511	-1012.0337	0.3464	19.3940	1.68	
4Vpy-trp_649	-1012.0337	0.3464	19.3954	1.68	
4Vpy-trp_756	-1012.0337	0.3464	19.3917	1.68	
4Vpy-trp_628	-1012.0337	0.3464	19.3919	1.68	
4Vpy-trp_554	-1012.0337	0.3464	19.3926	1.68	
4Vpy-trp_646	-1012.0337	0.3464	19.3925	1.68	
4Vpy-trp_817	-1012.0337	0.3464	19.3903	1.68	
4Vpy-trp_653	-1012.0337	0.3464	19.3924	1.68	
4Vpy-trp_642	-1012.0337	0.3464	19.3908	1.68	
4Vpy-trp_655	-1012.0337	0.3464	19.3914	1.68	
4Vpy-trp_517	-1012.0337	0.3464	19.3909	1.68	
4Vpy-trp_506	-1012.0337	0.3464	19.3900	1.68	
4Vpy-trp_534	-1012.0337	0.3464	19.3898	1.68	
4Vpy-trp_632	-1012.0337	0.3464	19.3952	1.68	
4Vpy-trp_617	-1012.0337	0.3464	19.3883	1.68	
4Vpy-trp_719	-1012.0337	0.3464	19.3939	1.68	
4Vpy-trp_742	-1012.0337	0.3464	19.3919	1.68	
4Vpy-trp_536	-1012.0337	0.3464	19.3892	1.69	37
4Vpy-trp_806	-1012.0337	0.3464	19.3868	1.69	
4Vpy-trp_539	-1012.0337	0.3464	19.3920	1.69	
4Vpy-trp_739	-1012.0337	0.3464	19.3872	1.69	
4Vpy-trp_746	-1012.0337	0.3464	19.3877	1.69	
4Vpy-trp_515	-1012.0337	0.3464	19.3927	1.69	
4Vpy-trp_657	-1012.0337	0.3464	19.3915	1.69	

4Vpy-trp_549	-1012.0337	0.3464	19.3904	1.69	
4Vpy-trp_808	-1012.0337	0.3464	19.3937	1.70	38
4Vpy-trp_724	-1012.0343	0.3471	16.5909	1.79	39
4Vpy-trp_650	-1012.0343	0.3472	16.5966	1.80	40
4Vpy-trp_652	-1012.0343	0.3472	16.5986	1.80	
4Vpy-trp_651	-1012.0343	0.3472	16.5992	1.81	41
4Vpy-trp_753	-1012.0343	0.3472	16.5997	1.82	42
4Vpy-trp_251	-1012.0334	0.3463	12.4448	1.84	43
4Vpy-trp_250	-1012.0334	0.3463	12.4448	1.84	
4Vpy-trp_249	-1012.0334	0.3463	12.4448	1.84	
4Vpy-trp_496	-1012.0332	0.3461	17.8662	1.85	44
4Vpy-trp_766	-1012.0334	0.3465	19.4319	1.92	45
4Vpy-trp_644	-1012.0334	0.3465	19.4300	1.93	46
4Vpy-trp_524	-1012.0334	0.3465	19.4302	1.93	
4Vpy-trp_631	-1012.0334	0.3465	19.4325	1.93	
4Vpy-trp_656	-1012.0334	0.3465	19.4319	1.93	
4Vpy-trp_803	-1012.0334	0.3465	19.4296	1.93	
4Vpy-trp_743	-1012.0334	0.3465	19.4308	1.93	
4Vpy-trp_601	-1012.0334	0.3465	19.4291	1.93	
4Vpy-trp_641	-1012.0334	0.3465	19.4334	1.93	
4Vpy-trp_638	-1012.0334	0.3465	19.4298	1.93	
4Vpy-trp_706	-1012.0334	0.3465	19.4303	1.93	
4Vpy-trp_637	-1012.0334	0.3465	19.4316	1.93	
4Vpy-trp_770	-1012.0334	0.3465	19.4289	1.93	
4Vpy-trp_702	-1012.0334	0.3465	19.4316	1.93	
4Vpy-trp_734	-1012.0334	0.3465	19.4314	1.93	
4Vpy-trp_800	-1012.0334	0.3465	19.4307	1.93	
4Vpy-trp_540	-1012.0334	0.3465	19.4291	1.93	
4Vpy-trp_612	-1012.0334	0.3465	19.4295	1.93	
4Vpy-trp_538	-1012.0334	0.3465	19.4287	1.93	
4Vpy-trp_727	-1012.0334	0.3465	19.4309	1.93	
4Vpy-trp_600	-1012.0334	0.3465	19.4298	1.93	
4Vpy-trp_521	-1012.0334	0.3465	19.4265	1.93	
4Vpy-trp_522	-1012.0334	0.3465	19.4301	1.93	
4Vpy-trp_604	-1012.0334	0.3465	19.4293	1.93	
4Vpy-trp_851	-1012.0334	0.3465	19.4293	1.93	
4Vpy-trp_616	-1012.0334	0.3465	19.4304	1.93	
4Vpy-trp_654	-1012.0334	0.3465	19.4306	1.93	
4Vpy-trp_546	-1012.0334	0.3465	19.4296	1.93	
4Vpy-trp_622	-1012.0334	0.3465	19.4298	1.93	
4Vpy-trp_532	-1012.0334	0.3465	19.4298	1.93	
4Vpy-trp_836	-1012.0334	0.3465	19.4282	1.94	47
4Vpy-trp_772	-1012.0334	0.3465	19.4300	1.94	
4Vpy-trp_648	-1012.0334	0.3465	19.4303	1.94	
4Vpy-trp_744	-1012.0329	0.3461	17.9593	1.99	48
4Vpy-trp_498	-1012.0328	0.3460	17.7785	1.99	

4Vpy-trp_471	-1012.0328	0.3460	17.7777	2.00	49
4Vpy-trp_395	-1012.0328	0.3460	17.7817	2.00	
4Vpy-trp_829	-1012.0329	0.3461	17.9587	2.00	
4Vpy-trp_485	-1012.0328	0.3460	17.7778	2.01	50
4Vpy-trp_608	-1012.0338	0.3472	16.7679	2.14	51
4Vpy-trp_620	-1012.0338	0.3473	16.7496	2.21	52
4Vpy-trp_833	-1012.0329	0.3468	17.9892	2.45	53
4Vpy-trp_757	-1012.0315	0.3464	19.7069	3.07	54
4Vpy-trp_558	-1012.0315	0.3467	19.6647	3.28	55
4Vpy-trp_745	-1012.0315	0.3468	19.6636	3.28	
4Vpy-trp_750	-1012.0315	0.3468	19.6618	3.28	
4Vpy-trp_541	-1012.0293	0.3469	16.3046	4.75	56
4Vpy-trp_269	-1012.0281	0.3457	18.4802	4.77	57
4Vpy-trp_559	-1012.0294	0.3471	16.3475	4.80	58
4Vpy-trp_525	-1012.0294	0.3471	16.3516	4.80	
4Vpy-trp_526	-1012.0294	0.3471	16.3516	4.80	
4Vpy-trp_527	-1012.0294	0.3471	16.3516	4.80	
4Vpy-trp_552	-1012.0294	0.3471	16.3510	4.80	
4Vpy-trp_297	-1012.0283	0.3459	17.1104	4.81	59
4Vpy-trp_226	-1012.0283	0.3459	17.1096	4.82	60
4Vpy-trp_661	-1012.0291	0.3469	16.2975	4.86	61
4Vpy-trp_528	-1012.0292	0.3470	16.2029	4.87	62
4Vpy-trp_529	-1012.0292	0.3470	16.2029	4.87	
4Vpy-trp_530	-1012.0292	0.3470	16.2028	4.87	
4Vpy-trp_747	-1012.0284	0.3463	15.5464	4.92	63
4Vpy-trp_823	-1012.0284	0.3463	15.5495	4.92	
4Vpy-trp_542	-1012.0284	0.3463	15.5460	4.92	
4Vpy-trp_728	-1012.0283	0.3462	17.2050	4.97	64
4Vpy-trp_807	-1012.0283	0.3462	17.2040	4.98	65
4Vpy-trp_933	-1012.0285	0.3465	15.4713	5.00	66
4Vpy-trp_835	-1012.0285	0.3465	15.4721	5.00	
4Vpy-trp_819	-1012.0286	0.3467	15.5214	5.10	67
4Vpy-trp_1051	-1012.0286	0.3467	15.5205	5.10	
4Vpy-trp_741	-1012.0286	0.3467	15.5216	5.10	
4Vpy-trp_763	-1012.0286	0.3467	15.5215	5.10	
4Vpy-trp_732	-1012.0286	0.3467	15.5195	5.10	
4Vpy-trp_629	-1012.0286	0.3467	15.5212	5.10	
4Vpy-trp_827	-1012.0285	0.3466	15.5069	5.10	
4Vpy-trp_1027	-1012.0285	0.3466	15.5053	5.10	
4Vpy-trp_903	-1012.0285	0.3466	15.5049	5.10	
4Vpy-trp_826	-1012.0283	0.3465	16.9680	5.15	68
4Vpy-trp_533	-1012.0283	0.3465	16.9687	5.15	
4Vpy-trp_609	-1012.0286	0.3469	16.4719	5.22	69
4Vpy-trp_660	-1012.0286	0.3469	16.4753	5.22	
4Vpy-trp_550	-1012.0286	0.3469	16.4748	5.22	

4Vpy-trp_737	-1012.0275	0.3459	19.2024	5.29	70
4Vpy-trp_715	-1012.0275	0.3459	19.2038	5.29	
4Vpy-trp_749	-1012.0275	0.3459	19.2034	5.29	
4Vpy-trp_722	-1012.0275	0.3459	19.2026	5.29	
4Vpy-trp_721	-1012.0275	0.3459	19.2039	5.29	
4Vpy-trp_705	-1012.0275	0.3459	19.2021	5.29	
4Vpy-trp_726	-1012.0275	0.3459	19.2029	5.29	
4Vpy-trp_717	-1012.0275	0.3459	19.2013	5.30	71
4Vpy-trp_713	-1012.0275	0.3459	19.2010	5.30	
4Vpy-trp_761	-1012.0275	0.3459	19.2018	5.30	
4Vpy-trp_731	-1012.0275	0.3459	19.2015	5.30	
4Vpy-trp_707	-1012.0274	0.3461	19.0465	5.42	72
4Vpy-trp_755	-1012.0274	0.3461	19.0422	5.42	
4Vpy-trp_725	-1012.0278	0.3464	20.3939	5.43	73
4Vpy-trp_764	-1012.0278	0.3464	20.3934	5.44	74
4Vpy-trp_769	-1012.0278	0.3464	20.3931	5.44	
4Vpy-trp_754	-1012.0278	0.3465	20.3933	5.45	75
4Vpy-trp_738	-1012.0274	0.3462	19.1280	5.52	76
4Vpy-trp_714	-1012.0277	0.3465	20.3103	5.53	77
4Vpy-trp_701	-1012.0277	0.3465	20.3101	5.53	
4Vpy-trp_718	-1012.0275	0.3465	19.5663	5.62	78
4Vpy-trp_234	-1012.0265	0.3456	15.3628	5.73	79
4Vpy-trp_263	-1012.0265	0.3457	15.3683	5.74	80
4Vpy-trp_841	-1012.0266	0.3457	15.1871	5.75	81
4Vpy-trp_240	-1012.0266	0.3458	15.0239	5.80	82
4Vpy-trp_335	-1012.0266	0.3458	15.0232	5.80	
4Vpy-trp_210	-1012.0266	0.3458	15.0364	5.80	
4Vpy-trp_387	-1012.0266	0.3458	15.0233	5.80	
4Vpy-trp_279	-1012.0266	0.3458	15.0224	5.80	
4Vpy-trp_264	-1012.0266	0.3458	15.0242	5.80	
4Vpy-trp_338	-1012.0266	0.3458	15.0374	5.80	
4Vpy-trp_436	-1012.0266	0.3458	15.0225	5.80	
4Vpy-trp_248	-1012.0266	0.3458	15.0247	5.80	
4Vpy-trp_239	-1012.0266	0.3458	15.0389	5.80	
4Vpy-trp_205	-1012.0266	0.3458	15.0359	5.80	
4Vpy-trp_399	-1012.0266	0.3458	15.0389	5.80	
4Vpy-trp_358	-1012.0266	0.3458	15.0250	5.80	
4Vpy-trp_253	-1012.0266	0.3458	15.0364	5.80	
4Vpy-trp_475	-1012.0266	0.3458	15.0369	5.80	
4Vpy-trp_351	-1012.0266	0.3458	15.0378	5.80	
4Vpy-trp_305	-1012.0266	0.3458	15.0366	5.80	
4Vpy-trp_340	-1012.0266	0.3458	15.0377	5.80	
4Vpy-trp_432	-1012.0266	0.3458	15.0373	5.81	83
4Vpy-trp_450	-1012.0266	0.3458	15.0232	5.81	
4Vpy-trp_425	-1012.0266	0.3458	15.0142	5.81	
4Vpy-trp_389	-1012.0266	0.3459	15.0348	5.81	

4Vpy-trp_460	-1012.0266	0.3459	15.0385	5.81	
4Vpy-trp_200	-1012.0265	0.3458	15.3545	5.83	84
4Vpy-trp_228	-1012.0265	0.3458	15.3582	5.84	85
4Vpy-trp_252	-1012.0265	0.3459	15.3566	5.86	86
4Vpy-trp_320	-1012.0265	0.3459	15.3596	5.87	87
4Vpy-trp_437	-1012.0265	0.3459	15.3555	5.87	
4Vpy-trp_391	-1012.0265	0.3459	15.3547	5.87	
4Vpy-trp_459	-1012.0265	0.3459	15.3551	5.87	
4Vpy-trp_491	-1012.0265	0.3459	15.3566	5.87	
4Vpy-trp_204	-1012.0265	0.3459	15.3555	5.87	
4Vpy-trp_229	-1012.0265	0.3459	15.3555	5.87	
4Vpy-trp_422	-1012.0265	0.3459	15.3553	5.87	
4Vpy-trp_379	-1012.0265	0.3459	15.3559	5.87	
4Vpy-trp_397	-1012.0265	0.3459	15.3566	5.88	88
4Vpy-trp_426	-1012.0265	0.3459	15.3556	5.88	
4Vpy-trp_352	-1012.0265	0.3459	15.3563	5.88	
4Vpy-trp_412	-1012.0265	0.3459	15.3558	5.88	
4Vpy-trp_430	-1012.0265	0.3459	15.3559	5.88	
4Vpy-trp_206	-1012.0265	0.3459	15.3549	5.88	
4Vpy-trp_227	-1012.0265	0.3459	15.3550	5.88	
4Vpy-trp_271	-1012.0265	0.3459	15.3561	5.88	
4Vpy-trp_394	-1012.0265	0.3459	15.3559	5.88	
4Vpy-trp_339	-1012.0265	0.3459	15.3546	5.88	
4Vpy-trp_448	-1012.0265	0.3459	15.3551	5.88	
4Vpy-trp_333	-1012.0265	0.3459	15.3547	5.88	
4Vpy-trp_499	-1012.0265	0.3459	15.3554	5.88	
4Vpy-trp_341	-1012.0265	0.3459	15.3557	5.88	
4Vpy-trp_493	-1012.0265	0.3459	15.3568	5.88	
4Vpy-trp_848	-1012.0272	0.3466	13.9157	5.94	89
4Vpy-trp_516	-1012.0266	0.3461	15.1964	5.95	90
4Vpy-trp_704	-1012.0267	0.3462	14.9400	5.99	91
4Vpy-trp_907	-1012.0267	0.3464	13.2446	6.06	92
4Vpy-trp_602	-1012.0267	0.3464	14.9908	6.08	93
4Vpy-trp_815	-1012.0267	0.3464	14.9900	6.08	
4Vpy-trp_834	-1012.0267	0.3464	14.9910	6.08	
4Vpy-trp_802	-1012.0267	0.3464	14.9911	6.09	94
4Vpy-trp_771	-1012.0267	0.3464	14.9900	6.09	
4Vpy-trp_740	-1012.0267	0.3464	14.9903	6.09	
4Vpy-trp_758	-1012.0267	0.3464	14.9904	6.09	
4Vpy-trp_813	-1012.0267	0.3464	14.9910	6.09	
4Vpy-trp_505	-1012.0267	0.3464	14.9906	6.09	
4Vpy-trp_759	-1012.0267	0.3464	14.9913	6.09	
4Vpy-trp_857	-1012.0267	0.3464	14.9939	6.09	
4Vpy-trp_509	-1012.0267	0.3464	14.9919	6.10	95
4Vpy-trp_703	-1012.0267	0.3464	14.9928	6.10	
4Vpy-trp_547	-1012.0267	0.3464	14.9970	6.11	96

4Vpy-trp_760	-1012.0267	0.3464	14.9980	6.11	
4Vpy-trp_821	-1012.0267	0.3464	14.9970	6.11	
4Vpy-trp_816	-1012.0267	0.3464	14.9976	6.11	
4Vpy-trp_605	-1012.0267	0.3465	14.9982	6.12	97
4Vpy-trp_762	-1012.0267	0.3465	14.9979	6.12	
4Vpy-trp_614	-1012.0267	0.3465	14.9990	6.12	
4Vpy-trp_659	-1012.0267	0.3465	14.9982	6.13	98
4Vpy-trp_801	-1012.0267	0.3465	14.9989	6.13	
4Vpy-trp_849	-1012.0269	0.3467	13.7661	6.15	99
4Vpy-trp_844	-1012.0266	0.3464	15.2740	6.16	100
4Vpy-trp_735	-1012.0266	0.3465	15.2875	6.19	101
4Vpy-trp_855	-1012.0266	0.3465	15.2884	6.19	
4Vpy-trp_619	-1012.0266	0.3465	15.2863	6.19	
4Vpy-trp_647	-1012.0266	0.3465	15.2891	6.19	
4Vpy-trp_603	-1012.0266	0.3465	15.2853	6.19	
4Vpy-trp_700	-1012.0266	0.3465	15.2876	6.19	
4Vpy-trp_842	-1012.0266	0.3465	15.2865	6.19	
4Vpy-trp_626	-1012.0266	0.3465	15.2858	6.19	
4Vpy-trp_708	-1012.0266	0.3465	15.2862	6.19	
4Vpy-trp_635	-1012.0266	0.3465	15.2866	6.19	
4Vpy-trp_513	-1012.0266	0.3465	15.2868	6.19	
4Vpy-trp_639	-1012.0266	0.3465	15.2868	6.19	
4Vpy-trp_548	-1012.0266	0.3465	15.2868	6.19	
4Vpy-trp_773	-1012.0266	0.3465	15.2879	6.19	
4Vpy-trp_613	-1012.0266	0.3465	15.2883	6.20	102
4Vpy-trp_733	-1012.0266	0.3465	15.2847	6.20	
4Vpy-trp_627	-1012.0266	0.3465	15.2871	6.20	
4Vpy-trp_736	-1012.0266	0.3465	15.2856	6.20	
4Vpy-trp_544	-1012.0266	0.3465	15.2842	6.20	
4Vpy-trp_811	-1012.0266	0.3465	15.2852	6.20	
4Vpy-trp_812	-1012.0266	0.3465	15.2866	6.20	
4Vpy-trp_843	-1012.0266	0.3465	15.2862	6.20	
4Vpy-trp_623	-1012.0266	0.3465	15.2853	6.20	
4Vpy-trp_863	-1012.0266	0.3465	15.2817	6.20	
4Vpy-trp_858	-1012.0269	0.3468	13.7628	6.21	103
4Vpy-trp_845	-1012.0269	0.3468	13.2604	6.22	104
4Vpy-trp_831	-1012.0279	0.3478	12.8413	6.22	
4Vpy-trp_463	-1012.0259	0.3459	10.9657	6.23	105
4Vpy-trp_464	-1012.0259	0.3459	10.9665	6.23	
4Vpy-trp_465	-1012.0259	0.3459	10.9665	6.23	
4Vpy-trp_487	-1012.0259	0.3459	10.9696	6.24	106
4Vpy-trp_830	-1012.0279	0.3479	12.8426	6.24	107
4Vpy-trp_832	-1012.0279	0.3479	12.8382	6.25	
4Vpy-trp_846	-1012.0269	0.3469	13.2623	6.25	
4Vpy-trp_477	-1012.0260	0.3459	10.9860	6.25	
4Vpy-trp_478	-1012.0260	0.3459	10.9860	6.25	

4Vpy-trp_479	-1012.0260	0.3459	10.9860	6.25	108
4Vpy-trp_839	-1012.0279	0.3479	12.8427	6.25	
4Vpy-trp_716	-1012.0263	0.3463	15.7350	6.26	
4Vpy-trp_847	-1012.0269	0.3469	13.2606	6.26	
4Vpy-trp_856	-1012.0279	0.3479	12.8395	6.26	
4Vpy-trp_444	-1012.0259	0.3459	11.2896	6.27	109
4Vpy-trp_445	-1012.0259	0.3459	11.2896	6.27	
4Vpy-trp_446	-1012.0259	0.3459	11.2896	6.27	
4Vpy-trp_458	-1012.0259	0.3459	11.1934	6.29	110
4Vpy-trp_456	-1012.0259	0.3460	11.1901	6.31	111
4Vpy-trp_457	-1012.0259	0.3460	11.1842	6.32	112
4Vpy-trp_931	-1012.0262	0.3465	12.9317	6.43	113
4Vpy-trp_930	-1012.0262	0.3465	12.9340	6.43	
4Vpy-trp_545	-1012.0260	0.3462	11.1784	6.44	114
4Vpy-trp_504	-1012.0260	0.3462	11.1809	6.45	115
4Vpy-trp_514	-1012.0260	0.3463	11.2377	6.49	116
4Vpy-trp_938	-1012.0253	0.3466	12.3672	7.04	117
4Vpy-trp_910	-1012.0235	0.3461	10.2728	7.95	118
4Vpy-trp_922	-1012.0235	0.3461	10.2739	7.95	
4Vpy-trp_942	-1012.0233	0.3462	11.2986	8.08	119
4Vpy-trp_929	-1012.0236	0.3467	7.8063	8.20	120
4Vpy-trp_934	-1012.0235	0.3467	14.1462	8.24	121
4Vpy-trp_935	-1012.0235	0.3467	14.1462	8.24	
4Vpy-trp_936	-1012.0235	0.3467	14.1462	8.24	
4Vpy-trp_915	-1012.0228	0.3464	16.1046	8.56	122
4Vpy-trp_861	-1012.0228	0.3465	16.1084	8.59	123
4Vpy-trp_860	-1012.0228	0.3465	16.1084	8.59	
4Vpy-trp_859	-1012.0228	0.3465	16.1067	8.60	124
4Vpy-trp_916	-1012.0224	0.3462	16.0414	8.67	125
4Vpy-trp_1001	-1012.0222	0.3462	15.1754	8.74	126
4Vpy-trp_1000	-1012.0222	0.3462	15.1805	8.74	
4Vpy-trp_1058	-1012.0223	0.3463	20.1738	8.75	127
4Vpy-trp_1002	-1012.0222	0.3462	15.1672	8.77	128
4Vpy-trp_1024	-1012.0223	0.3463	20.4422	8.77	
4Vpy-trp_1063	-1012.0224	0.3464	20.1890	8.77	
4Vpy-trp_1062	-1012.0224	0.3464	20.1881	8.78	129
4Vpy-trp_1056	-1012.0223	0.3464	20.3225	8.78	
4Vpy-trp_1055	-1012.0223	0.3464	20.3223	8.79	130
4Vpy-trp_1057	-1012.0223	0.3464	20.3234	8.79	
4Vpy-trp_1014	-1012.0223	0.3464	20.3220	8.79	

4Vpy-trp_1031	-1012.0222	0.3462	15.1654	8.80	131
4Vpy-trp_1047	-1012.0223	0.3463	20.2493	8.80	
4Vpy-trp_1049	-1012.0223	0.3463	20.2493	8.80	
4Vpy-trp_1048	-1012.0223	0.3463	20.1909	8.81	132
4Vpy-trp_1039	-1012.0224	0.3464	20.4100	8.81	
4Vpy-trp_1050	-1012.0224	0.3464	20.4089	8.82	133
4Vpy-trp_932	-1012.0228	0.3469	12.6408	8.83	134
4Vpy-trp_1000	-1012.0222	0.3463	15.1590	8.83	
4Vpy-trp_1021	-1012.0223	0.3464	15.1010	8.83	
4Vpy-trp_1033	-1012.0222	0.3463	15.1499	8.85	135
4Vpy-trp_917	-1012.0228	0.3469	12.6399	8.85	
4Vpy-trp_1029	-1012.0222	0.3463	15.1563	8.86	136
4Vpy-trp_1019	-1012.0222	0.3463	15.1639	8.86	
4Vpy-trp_1023	-1012.0222	0.3464	15.2621	8.87	137
4Vpy-trp_1016	-1012.0223	0.3465	20.2407	8.89	138
4Vpy-trp_1004	-1012.0224	0.3466	20.2841	8.89	
4Vpy-trp_1005	-1012.0224	0.3466	20.2844	8.89	
4Vpy-trp_1006	-1012.0224	0.3466	20.2844	8.90	139
4Vpy-trp_1022	-1012.0223	0.3465	20.3904	8.90	
4Vpy-trp_1052	-1012.0224	0.3466	20.2820	8.90	
4Vpy-trp_1053	-1012.0224	0.3466	20.2820	8.90	
4Vpy-trp_1008	-1012.0224	0.3466	20.2830	8.90	
4Vpy-trp_1054	-1012.0224	0.3466	20.2824	8.90	
4Vpy-trp_1044	-1012.0223	0.3465	20.2523	8.91	140
4Vpy-trp_1028	-1012.0223	0.3465	20.2534	8.91	
4Vpy-trp_1030	-1012.0224	0.3466	20.4393	8.92	141
4Vpy-trp_920	-1012.0221	0.3464	12.7307	8.94	142
4Vpy-trp_1001	-1012.0222	0.3465	15.0131	8.94	
4Vpy-trp_1032	-1012.0222	0.3465	9.9125	8.97	143
4Vpy-trp_912	-1012.0223	0.3467	12.8048	9.00	144
4Vpy-trp_914	-1012.0223	0.3467	12.8061	9.01	145

4Vpy-trp_913	-1012.0223	0.3467	12.8061	9.01	
4Vpy-trp_837	-1012.0221	0.3467	12.0798	9.14	146
4Vpy-trp_840	-1012.0222	0.3468	12.2234	9.19	147
4Vpy-trp_838	-1012.0222	0.3468	12.2243	9.19	
4Vpy-trp_1042	-1012.0228	0.3474	12.8872	9.21	148
4Vpy-trp_1045	-1012.0207	0.3464	19.3334	9.84	149
4Vpy-trp_1046	-1012.0207	0.3464	19.3299	9.84	
4Vpy-trp_1025	-1012.0207	0.3464	19.2910	9.84	
4Vpy-trp_1010	-1012.0206	0.3463	19.3528	9.85	150
4Vpy-trp_1018	-1012.0206	0.3463	19.3478	9.85	
4Vpy-trp_1013	-1012.0206	0.3464	19.7734	9.89	151
4Vpy-trp_1038	-1012.0207	0.3464	19.4433	9.89	
4Vpy-trp_939	-1012.0207	0.3464	19.4502	9.89	
4Vpy-trp_1007	-1012.0206	0.3464	19.7727	9.89	
4Vpy-trp_940	-1012.0207	0.3464	19.4516	9.89	
4Vpy-trp_949	-1012.0207	0.3464	19.4507	9.89	
4Vpy-trp_941	-1012.0207	0.3464	19.4502	9.89	
4Vpy-trp_951	-1012.0207	0.3464	19.4518	9.89	
4Vpy-trp_1036	-1012.0207	0.3464	19.4429	9.89	
4Vpy-trp_952	-1012.0207	0.3464	19.4507	9.89	
4Vpy-trp_950	-1012.0207	0.3464	19.4519	9.90	152
4Vpy-trp_1043	-1012.0206	0.3464	19.7913	9.91	153
4Vpy-trp_1037	-1012.0206	0.3464	19.7925	9.92	154
4Vpy-trp_1003	-1012.0207	0.3465	19.4841	9.94	155
4Vpy-trp_1017	-1012.0207	0.3466	19.4559	9.96	156
4Vpy-trp_852	-1012.0207	0.3466	19.4446	9.98	157
4Vpy-trp_948	-1012.0205	0.3464	19.7262	9.98	
4Vpy-trp_947	-1012.0205	0.3464	19.7258	9.98	
4Vpy-trp_854	-1012.0207	0.3466	19.4443	9.99	158
4Vpy-trp_1015	-1012.0207	0.3466	19.4448	9.99	
4Vpy-trp_946	-1012.0205	0.3464	19.7259	9.99	
4Vpy-trp_1035	-1012.0210	0.3469	14.2774	9.99	159
4Vpy-trp_1060	-1012.0209	0.3469	15.5522	10.00	
4Vpy-trp_1059	-1012.0209	0.3469	15.5526	10.00	
4Vpy-trp_1061	-1012.0209	0.3469	15.5526	10.00	

4Vpy-trp_1012	-1012.0207	0.3467	19.4716	10.02	160
4Vpy-trp_853	-1012.0207	0.3467	19.4718	10.02	
4Vpy-trp_1009	-1012.0206	0.3467	19.8077	10.13	161
4Vpy-trp_923	-1012.0199	0.3462	13.9595	10.22	162
4Vpy-trp_925	-1012.0199	0.3462	13.9627	10.23	163
4Vpy-trp_924	-1012.0199	0.3462	13.9561	10.24	164
4Vpy-trp_905	-1012.0197	0.3462	14.1832	10.40	165
4Vpy-trp_904	-1012.0197	0.3462	14.1915	10.41	166
4Vpy-trp_911	-1012.0198	0.3466	8.6229	10.52	167
4Vpy-trp_918	-1012.0198	0.3468	8.5004	10.63	168
4Vpy-trp_937	-1012.0192	0.3463	13.5811	10.73	169
4Vpy-trp_1034	-1012.0192	0.3463	13.5783	10.74	170
4Vpy-trp_921	-1012.0198	0.3470	8.5758	10.75	171
4Vpy-trp_901	-1012.0198	0.3470	8.5773	10.75	
4Vpy-trp_1041	-1012.0192	0.3463	13.7823	10.75	
4Vpy-trp_900	-1012.0198	0.3470	8.5775	10.75	
4Vpy-trp_906	-1012.0192	0.3466	13.8194	10.88	172
4Vpy-trp_828	-1012.0176	0.3468	12.9096	12.07	173

Ek 3: Kompleks1 optimize koordinatları

#Kompleks1

N	1.66400000	-0.27000000	-0.33600000
C	2.15800000	-0.30900000	-1.73400000
C	3.47000000	0.48900000	-1.86700000
O	4.13700000	0.28800000	-2.88100000
H	0.80500000	-0.82200000	-0.23200000
O	3.73700000	1.29900000	-0.92100000
H	1.45400000	0.70400000	-0.04800000
H	2.37300000	-1.35200000	-1.97100000
C	1.08800000	0.22900000	-2.69700000
C	-0.24200000	-0.44700000	-2.53700000
H	1.47900000	0.10700000	-3.70900000
H	0.96900000	1.30400000	-2.53200000
C	-0.54000000	-1.76000000	-2.78100000
C	-1.45600000	0.15800000	-2.05500000
H	0.08900000	-2.55200000	-3.16000000
N	-1.85500000	-2.01000000	-2.47400000
C	-2.44500000	-0.85200000	-2.03500000
H	-2.31300000	-2.90000000	-2.57800000
C	-1.80400000	1.46100000	-1.66700000
C	-3.76000000	-0.59900000	-1.63800000
H	-4.50500000	-1.38600000	-1.62200000
C	-4.07500000	0.69600000	-1.26900000
H	-5.08700000	0.92800000	-0.95500000
C	-3.10600000	1.71700000	-1.28400000
H	-1.06200000	2.25100000	-1.66300000
H	-3.39300000	2.72100000	-0.98900000
H	2.37700000	-0.66400000	0.31800000
C	4.51300000	-0.95100000	1.84400000
C	5.21700000	-1.60300000	2.98200000
C	4.76200000	-2.73100000	3.51500000
O	3.48500000	-1.44100000	1.35300000
N	5.05100000	0.18700000	1.39000000
H	6.11400000	-1.12400000	3.36100000
H	3.86500000	-3.20200000	3.12700000

H	5.27200000	-3.20800000	4.34400000
H	5.89400000	0.55700000	1.79500000
H	4.63400000	0.66100000	0.58600000
C	0.61200000	4.68000000	0.36000000
C	1.16700000	5.86000000	0.08800000
H	2.16700000	5.93500000	-0.32300000
H	0.62800000	6.78300000	0.27000000
C	-0.76800000	4.50800000	0.92500000
H	-0.73300000	3.99300000	1.88800000
H	-1.38400000	3.89500000	0.26100000
H	-1.25100000	5.47600000	1.06000000
C	1.36300000	3.41700000	0.10200000
O	0.86700000	2.32600000	0.34900000
O	2.56600000	3.56000000	-0.40700000
H	2.98600000	2.66600000	-0.57900000
C	-4.27600000	1.03200000	2.24400000
C	-5.59000000	0.89100000	2.41600000
H	-6.08300000	-0.06100000	2.26100000
H	-6.20400000	1.73300000	2.71600000
C	-3.53400000	2.32100000	2.43100000
H	-3.02200000	2.60100000	1.50700000
H	-2.76800000	2.22500000	3.20400000
H	-4.22000000	3.12100000	2.71300000
C	-3.45200000	-0.13400000	1.82500000
O	-2.24100000	-0.03000000	1.66100000
O	-4.10200000	-1.26400000	1.65300000
H	-3.48300000	-1.96100000	1.31400000
C	-0.37700000	-4.07200000	-0.03000000
C	-0.93800000	-5.24900000	-0.30800000
H	-2.00100000	-5.40600000	-0.17000000
H	-0.34400000	-6.07700000	-0.67700000
C	1.08600000	-3.78100000	-0.20300000
H	1.52700000	-3.36300000	0.70500000
H	1.23900000	-3.05500000	-1.00600000
H	1.62600000	-4.69000000	-0.46900000
C	-1.26400000	-2.98900000	0.47800000
O	-2.45500000	-3.13900000	0.71100000

O	-0.64600000	-1.83800000	0.67300000
H	-1.28500000	-1.15500000	1.03600000



Ek 4: Kompleks1_4EGDMA

N	2.49400000	0.19500000	-2.62800000
C	2.58300000	0.06400000	-4.13600000
C	3.71600000	0.98200000	-4.66100000
O	4.27000000	0.69900000	-5.72400000
H	1.83000000	-0.52200000	-2.23200000
O	4.01900000	1.98200000	-3.93700000
H	2.14600000	1.17300000	-2.36200000
H	2.84500000	-1.00200000	-4.38700000
C	1.26400000	0.46000000	-4.82500000
C	0.10300000	-0.21500000	-4.19800000
H	1.33300000	0.16300000	-5.91000000
H	1.12800000	1.57100000	-4.78400000
C	0.01800000	-1.56700000	-3.88700000
C	-1.10600000	0.41700000	-3.73300000
H	0.71800000	-2.35900000	-4.10500000
N	-1.19900000	-1.82000000	-3.23400000
C	-1.89200000	-0.60500000	-3.10300000
H	-1.39400000	-2.67200000	-2.72400000
C	-1.61000000	1.73400000	-3.78500000
C	-3.14000000	-0.32600000	-2.50500000
H	-3.71000000	-1.11600000	-2.02100000
C	-3.59000000	0.97800000	-2.56200000
H	-4.54700000	1.25000000	-2.10300000
C	-2.83500000	1.99900000	-3.20500000
H	-1.03900000	2.51500000	-4.28400000
H	-3.25100000	3.01400000	-3.23000000
H	3.50200000	0.07000000	-2.19600000

C	5.73200000	0.28600000	-1.15200000
C	6.87300000	-0.05500000	-0.28000000
C	7.02000000	-1.27900000	0.23000000
O	4.81100000	-0.51900000	-1.42900000
N	5.65000000	1.54500000	-1.69000000
H	7.59200000	0.74800000	-0.08400000
H	6.29800000	-2.08600000	0.04400000
H	7.86900000	-1.54200000	0.87300000
H	6.37600000	2.25400000	-1.53800000
H	4.89900000	1.75400000	-2.36600000
C	0.97800000	4.86200000	-1.41600000
C	1.54200000	5.71200000	-0.55900000
H	2.55100000	5.58000000	-0.16400000
H	1.01400000	6.60000000	-0.20100000
C	-0.38300000	4.98200000	-2.01000000
H	-0.88800000	3.99000000	-2.07900000
H	-0.31100000	5.42300000	-3.03500000
H	-1.02600000	5.65300000	-1.37800000
C	1.72000000	3.64400000	-1.85700000
O	1.75700000	2.54700000	-1.30500000
O	2.39600000	3.80500000	-3.01100000
H	2.95900000	2.95000000	-3.28300000
C	-1.29100000	0.23300000	0.50100000
C	-2.20700000	0.03400000	1.45100000
H	-2.48800000	-0.96300000	1.79500000
H	-2.73400000	0.87000000	1.92400000
C	-0.88200000	1.55700000	-0.04300000
H	-1.32400000	1.68300000	-1.06500000
H	0.23500000	1.61900000	-0.13700000

H	-1.23400000	2.38900000	0.61000000
C	-0.57800000	-0.91900000	-0.11800000
O	0.53700000	-0.89800000	-0.65000000
O	-1.26200000	-2.07900000	-0.07700000
H	-0.71400000	-2.88800000	-0.44200000
C	1.68300000	-5.15900000	-2.72600000
C	1.09700000	-6.35100000	-2.87900000
H	0.10300000	-6.57300000	-2.47900000
H	1.58200000	-7.17200000	-3.41600000
C	3.02600000	-4.79100000	-3.26000000
H	3.58600000	-4.16900000	-2.51700000
H	2.90800000	-4.19900000	-4.20100000
H	3.62800000	-5.70300000	-3.48900000
C	0.96300000	-4.09900000	-1.97500000
O	-0.21900000	-4.11200000	-1.61400000
O	1.70100000	-3.00500000	-1.69600000
H	1.17400000	-2.33000000	-1.08300000
O	-0.57300000	-3.73600000	3.45800000
O	2.05700000	-2.01900000	3.83300000
O	0.25500000	-3.26500000	1.40600000
O	1.39600000	0.12800000	3.59900000
C	-0.37200000	-2.36400000	3.91300000
C	0.92400000	-2.30300000	4.71000000
C	-0.18900000	-4.08300000	2.18600000
C	2.17200000	-0.76000000	3.30500000
C	-0.44000000	-5.54500000	1.98300000
C	3.32100000	-0.71200000	2.34700000
C	-1.34000000	-5.84300000	0.83600000
C	2.90900000	-1.03000000	0.95300000

C	0.13300000	-6.44400000	2.78500000
C	4.54100000	-0.38000000	2.76500000
H	-0.35400000	-1.68000000	3.03300000
H	-1.26700000	-2.21300000	4.56400000
H	1.21600000	-3.30500000	5.10900000
H	0.88400000	-1.51800000	5.49900000
H	-1.46200000	-6.94500000	0.70000000
H	-2.34900000	-5.39400000	1.01000000
H	-0.91400000	-5.41500000	-0.11000000
H	2.22500000	-1.91600000	0.93800000
H	2.36100000	-0.15900000	0.51000000
H	3.79900000	-1.25400000	0.30800000
H	-0.00700000	-7.51900000	2.64300000
H	0.76800000	-6.16500000	3.62900000
H	5.38400000	-0.31000000	2.07500000
H	4.77200000	-0.15800000	3.80800000
O	-5.82500000	-0.40000000	2.28800000
O	-7.68100000	1.30300000	0.59100000
O	-4.84500000	1.64000000	2.28500000
O	-6.41800000	1.82700000	-1.20400000
C	-5.92200000	-0.40300000	0.83000000
C	-7.36700000	-0.11400000	0.44600000
C	-5.31400000	0.71300000	2.91200000
C	-7.11000000	2.19900000	-0.27800000
C	-5.39600000	0.54200000	4.39500000
C	-7.47200000	3.59700000	0.11300000
C	-4.08600000	0.72700000	5.08400000
C	-7.17000000	3.93900000	1.53200000
C	-6.56100000	0.27500000	4.98600000

C	-8.00400000	4.41700000	-0.79400000
H	-5.21600000	0.35100000	0.40800000
H	-5.63600000	-1.45300000	0.58200000
H	-8.08900000	-0.55600000	1.17500000
H	-7.57000000	-0.41400000	-0.60800000
H	-3.42400000	-0.15000000	4.88400000
H	-3.58000000	1.65500000	4.72000000
H	-4.22700000	0.81400000	6.19000000
H	-7.95300000	3.49500000	2.19500000
H	-6.17300000	3.51900000	1.83000000
H	-7.14500000	5.04400000	1.67800000
H	-6.65400000	0.18000000	6.07000000
H	-7.48800000	0.13800000	4.42300000
H	-8.26200000	5.45100000	-0.55600000
H	-8.20800000	4.11200000	-1.82300000
O	5.84300000	-3.59200000	3.99500000
O	8.77200000	-4.18500000	3.40700000
O	6.08200000	-3.57600000	1.74500000
O	9.36700000	-2.27100000	2.35900000
C	6.96600000	-2.67300000	4.15700000
C	8.20500000	-3.46600000	4.54500000
C	5.50700000	-3.99700000	2.72700000
C	9.29800000	-3.48600000	2.35700000
C	4.36800000	-4.96400000	2.78600000
C	9.71600000	-4.43700000	1.27900000
C	3.18900000	-4.52900000	1.98500000
C	8.76700000	-4.46800000	0.13100000
C	4.46600000	-6.09200000	3.49000000
C	10.84600000	-5.13600000	1.38700000

H	7.11200000	-2.09800000	3.21300000
H	6.61600000	-2.03200000	5.00300000
H	7.95900000	-4.32600000	5.21600000
H	8.99500000	-2.80000000	4.96200000
H	2.64200000	-3.72100000	2.54400000
H	3.51500000	-4.11900000	0.99800000
H	2.49100000	-5.37900000	1.80300000
H	8.88700000	-5.41100000	-0.45700000
H	7.70600000	-4.40600000	0.49000000
H	8.96700000	-3.60100000	-0.54600000
H	3.66100000	-6.82900000	3.52100000
H	5.35400000	-6.34700000	4.07300000
H	11.18100000	-5.81500000	0.59900000
H	11.50300000	-5.07300000	2.25700000
O	-5.21300000	6.89800000	-3.01300000
O	-4.62700000	6.57300000	-0.07300000
O	-4.00500000	4.99400000	-2.97700000
O	-2.37000000	6.61200000	0.01200000
C	-4.17000000	7.59400000	-2.26600000
C	-4.67300000	7.81100000	-0.84400000
C	-5.04400000	5.55300000	-3.26500000
C	-3.41300000	6.03600000	0.25500000
C	-6.25600000	4.97900000	-3.92300000
C	-3.61600000	4.69700000	0.89500000
C	-6.24700000	3.48800000	-3.99300000
C	-3.90400000	3.62100000	-0.09400000
C	-7.23100000	5.75800000	-4.39900000
C	-3.52700000	4.55100000	2.21600000
H	-3.22700000	6.99700000	-2.29100000

H	-4.08400000	8.55900000	-2.81900000
H	-5.77000000	8.01800000	-0.82000000
H	-4.06800000	8.58100000	-0.31500000
H	-5.39200000	3.14300000	-4.62400000
H	-6.12200000	3.05300000	-2.96400000
H	-7.19600000	3.10000000	-4.42900000
H	-4.04800000	2.63800000	0.42000000
H	-4.83700000	3.86500000	-0.66400000
H	-3.06700000	3.53300000	-0.82800000
H	-8.11700000	5.34600000	-4.88800000
H	-7.19800000	6.84800000	-4.32500000
H	-3.67100000	3.57200000	2.68700000
H	-3.32000000	5.37700000	2.89600000

Ek 5: Kompleks1_6EGDMA

N	2.98500000	-0.49300000	-3.06800000
C	3.09000000	-0.48400000	-4.57800000
C	4.48400000	0.08100000	-4.98700000
O	4.90500000	-0.16300000	-6.11600000
H	2.09400000	-0.96100000	-2.74900000
O	5.11000000	0.71000000	-4.08200000
H	2.99200000	0.52000000	-2.70100000
H	3.02600000	-1.54200000	-4.95400000
C	1.98800000	0.37500000	-5.21400000
C	0.63400000	-0.09900000	-4.83500000
H	2.10600000	0.32700000	-6.33200000
H	2.11600000	1.44600000	-4.90200000
C	0.21500000	-1.41600000	-4.74900000
C	-0.47400000	0.74000000	-4.43700000
H	0.74800000	-2.32000000	-4.99100000
N	-1.14000000	-1.46100000	-4.34000000
C	-1.55600000	-0.13600000	-4.09400000
H	-1.52400000	-2.27300000	-3.86700000
C	-0.65600000	2.13100000	-4.32600000
C	-2.80200000	0.35400000	-3.65500000
H	-3.60600000	-0.33000000	-3.39600000
C	-2.94400000	1.72700000	-3.56400000
H	-3.89300000	2.15900000	-3.22900000
C	-1.88100000	2.60800000	-3.89500000
H	0.16600000	2.81300000	-4.56400000
H	-2.04600000	3.68600000	-3.78900000
H	3.84300000	-1.03800000	-2.64700000

C	5.92100000	-2.13900000	-1.85900000
C	6.78100000	-3.19600000	-1.27000000
C	7.33100000	-4.16600000	-1.99400000
O	4.67700000	-2.15000000	-1.75900000
N	6.51100000	-1.10400000	-2.52800000
H	6.89700000	-3.10300000	-0.18200000
H	7.20200000	-4.24500000	-3.07600000
H	7.94400000	-4.94900000	-1.53800000
H	7.53400000	-1.04400000	-2.66200000
H	5.92600000	-0.38200000	-2.98600000
C	3.46600000	4.06900000	-0.89400000
C	3.79600000	5.23400000	-1.45400000
H	4.12300000	5.30900000	-2.49400000
H	3.75000000	6.17600000	-0.90400000
C	3.03500000	3.87300000	0.52000000
H	3.91600000	3.56400000	1.13700000
H	2.25600000	3.07300000	0.59100000
H	2.61600000	4.81800000	0.94200000
C	3.50700000	2.81200000	-1.69500000
O	2.66100000	1.92200000	-1.72600000
O	4.62300000	2.67800000	-2.43200000
H	4.65100000	1.79100000	-3.00700000
C	-1.12000000	0.77400000	-0.31000000
C	-2.16200000	0.74700000	0.52400000
H	-2.69500000	-0.17600000	0.76200000
H	-2.54400000	1.65500000	1.00000000
C	-0.36500000	1.99600000	-0.70100000
H	-0.85900000	2.46100000	-1.59400000
H	0.69100000	1.74600000	-0.99900000

H	-0.33400000	2.72800000	0.13600000
C	-0.61000000	-0.48200000	-0.93000000
O	0.52900000	-0.70800000	-1.32700000
O	-1.54300000	-1.46300000	-1.04700000
H	-1.13600000	-2.32700000	-1.44400000
C	1.16600000	-4.84300000	-3.57500000
C	0.42000000	-5.45400000	-4.50000000
H	-0.65000000	-5.26000000	-4.61800000
H	0.84400000	-6.18600000	-5.19200000
C	2.62300000	-5.08500000	-3.35900000
H	3.11900000	-4.19200000	-2.89500000
H	3.13200000	-5.31500000	-4.32400000
H	2.75500000	-5.95400000	-2.66600000
C	0.52500000	-3.84900000	-2.67100000
O	-0.68600000	-3.69300000	-2.46800000
O	1.39700000	-3.03200000	-2.06300000
H	0.94100000	-2.36700000	-1.38700000
O	-0.42900000	-2.89800000	2.56500000
O	2.05500000	-1.05600000	3.01600000
O	0.22000000	-2.38300000	0.46200000
O	1.50700000	1.13500000	2.93600000
C	-0.34400000	-1.50200000	2.99300000
C	0.90200000	-1.35500000	3.85700000
C	-0.08600000	-3.22800000	1.28200000
C	2.21600000	0.22700000	2.55300000
C	-0.20500000	-4.71000000	1.10300000
C	3.32300000	0.24700000	1.54700000
C	-1.42200000	-5.12000000	0.34900000
C	2.95500000	-0.42600000	0.27400000

C	0.73400000	-5.52300000	1.58600000
C	4.47800000	0.85300000	1.81900000
H	-0.31500000	-0.83800000	2.09800000
H	-1.28000000	-1.39100000	3.59100000
H	1.21300000	-2.32900000	4.30800000
H	0.78500000	-0.54500000	4.61300000
H	-1.51300000	-6.23300000	0.31700000
H	-2.34100000	-4.70700000	0.83400000
H	-1.36700000	-4.74100000	-0.70500000
H	3.86500000	-0.80600000	-0.25400000
H	2.26000000	-1.28900000	0.44800000
H	2.41300000	0.30700000	-0.38500000
H	0.68800000	-6.60600000	1.44500000
H	1.59800000	-5.16500000	2.14700000
H	5.29300000	0.87400000	1.08900000
H	4.68100000	1.34800000	2.76800000
O	-5.56500000	0.22100000	0.74600000
O	-7.04500000	2.25900000	-1.04400000
O	-4.90200000	2.32500000	1.26900000
O	-5.87400000	2.78900000	-2.89300000
C	-5.42300000	0.46900000	-0.68500000
C	-6.78600000	0.84000000	-1.25700000
C	-5.31900000	1.24700000	1.63100000
C	-6.46400000	3.16600000	-1.89800000
C	-5.59900000	0.77500000	3.02300000
C	-6.67400000	4.56200000	-1.41600000
C	-4.42300000	0.88900000	3.93200000
C	-7.09600000	4.70700000	0.00600000
C	-6.81000000	0.32900000	3.35800000

C	-6.45000000	5.57200000	-2.26300000
H	-4.66700000	1.27000000	-0.84800000
H	-5.08100000	-0.53000000	-1.04800000
H	-7.62000000	0.38200000	-0.67400000
H	-6.84500000	0.61800000	-2.34800000
H	-3.65800000	0.12100000	3.66300000
H	-3.96200000	1.90500000	3.84800000
H	-4.72600000	0.72800000	4.99600000
H	-8.17200000	4.42500000	0.11000000
H	-6.48600000	4.02100000	0.65200000
H	-6.95400000	5.75300000	0.36300000
H	-7.05000000	0.01200000	4.37600000
H	-7.63100000	0.25800000	2.64100000
H	-6.56100000	6.61500000	-1.96000000
H	-6.13500000	5.40900000	-3.29600000
O	6.55700000	-1.40700000	3.51300000
O	9.52700000	-0.95100000	2.81600000
O	6.73400000	-1.39900000	1.25700000
O	9.51500000	1.12000000	1.91400000
C	7.32800000	-0.17100000	3.61400000
C	8.76500000	-0.51300000	3.98300000
C	6.34900000	-1.95000000	2.26500000
C	9.80900000	-0.05500000	1.82100000
C	5.60500000	-3.24100000	2.39700000
C	10.47900000	-0.76300000	0.68500000
C	4.31200000	-3.26500000	1.65900000
C	9.53900000	-1.16400000	-0.39900000
C	6.12200000	-4.24600000	3.10500000
C	11.79700000	-0.96200000	0.69000000

H	7.26600000	0.38400000	2.64900000
H	6.80700000	0.35400000	4.45100000
H	8.82600000	-1.43100000	4.61700000
H	9.28700000	0.36300000	4.43100000
H	3.58800000	-2.55400000	2.13700000
H	4.46100000	-2.95400000	0.58900000
H	3.86800000	-4.28700000	1.66500000
H	9.77500000	-2.19600000	-0.75500000
H	8.47400000	-1.14400000	-0.05100000
H	9.64500000	-0.46100000	-1.26600000
H	5.62100000	-5.21300000	3.19000000
H	7.07200000	-4.16600000	3.63700000
H	12.30400000	-1.45200000	-0.14400000
H	12.44400000	-0.65100000	1.51200000
O	-3.09700000	7.84600000	-3.88300000
O	-3.78400000	7.47100000	-0.90900000
O	-2.61600000	5.70500000	-3.33900000
O	-1.79000000	7.30300000	0.14000000
C	-2.36500000	8.34500000	-2.72300000
C	-3.36400000	8.67400000	-1.62200000
C	-3.20400000	6.48300000	-4.05800000
C	-2.89200000	6.84000000	-0.08700000
C	-4.09300000	6.19200000	-5.22400000
C	-3.48000000	5.56200000	0.42400000
C	-3.70900000	4.96900000	-5.98700000
C	-3.32100000	4.42300000	-0.52300000
C	-5.14800000	6.96500000	-5.48900000
C	-4.04700000	5.50300000	1.62800000
H	-1.61700000	7.58300000	-2.40100000

H	-1.89100000	9.26800000	-3.13400000
H	-4.34500000	9.01100000	-2.03800000
H	-2.93400000	9.38900000	-0.88500000
H	-2.62100000	4.98500000	-6.23700000
H	-3.91800000	4.06300000	-5.36300000
H	-4.29100000	4.89100000	-6.93600000
H	-4.01200000	3.58700000	-0.24100000
H	-3.55200000	4.74400000	-1.57300000
H	-2.27300000	4.04700000	-0.48600000
H	-5.82900000	6.75700000	-6.31800000
H	-5.39000000	7.85000000	-4.89300000
H	-4.45100000	4.56000000	2.01500000
H	-4.14300000	6.36400000	2.28700000
O	10.58500000	-0.72000000	-5.18400000
O	9.93600000	2.24400000	-5.04600000
O	9.20300000	-0.57000000	-3.40200000
O	10.82400000	2.89300000	-3.07300000
C	11.44300000	0.34000000	-4.65200000
C	11.18500000	1.60600000	-5.45500000
C	9.46100000	-1.06700000	-4.48300000
C	9.85800000	2.82000000	-3.80800000
C	8.69600000	-2.12000000	-5.22000000
C	8.45700000	3.27900000	-3.54600000
C	9.39800000	-3.43200000	-5.30300000
C	7.58200000	2.20600000	-3.00300000
C	7.49100000	-1.84100000	-5.71500000
C	8.09800000	4.53800000	-3.79300000
H	11.23600000	0.47700000	-3.56500000
H	12.46400000	-0.06900000	-4.84900000

H	10.95700000	1.38500000	-6.52600000
H	12.01300000	2.34100000	-5.32800000
H	10.33800000	-3.32100000	-5.90100000
H	9.66600000	-3.79800000	-4.28100000
H	8.75200000	-4.20100000	-5.79300000
H	7.01700000	1.72400000	-3.85300000
H	8.16900000	1.41100000	-2.48500000
H	6.83100000	2.63200000	-2.29200000
H	6.89600000	-2.59300000	-6.23900000
H	7.01100000	-0.85700000	-5.63000000
H	7.08500000	4.89100000	-3.58600000
H	8.77600000	5.28200000	-4.21200000
O	0.49900000	6.48200000	-5.04700000
O	2.83500000	5.49700000	-6.87400000
O	1.39700000	4.54300000	-4.29800000
O	1.80200000	3.81100000	-7.95500000
C	0.45600000	5.98400000	-6.41600000
C	1.72200000	6.40000000	-7.15500000
C	0.99800000	5.66100000	-4.05900000
C	2.73800000	4.19000000	-7.27300000
C	0.91100000	6.36500000	-2.74100000
C	3.88700000	3.38400000	-6.76300000
C	0.17000000	5.57700000	-1.71700000
C	4.31800000	3.70100000	-5.37400000
C	1.48000000	7.55800000	-2.56100000
C	4.41900000	2.44300000	-7.54700000
H	0.32700000	4.87700000	-6.39900000
H	-0.43900000	6.52000000	-6.81500000
H	2.13800000	7.36000000	-6.76200000

H	1.56000000	6.41300000	-8.25700000
H	-0.82400000	5.25600000	-2.12800000
H	0.76200000	4.66700000	-1.44700000
H	-0.01100000	6.18300000	-0.79500000
H	4.84100000	4.68800000	-5.36100000
H	3.42600000	3.77200000	-4.69700000
H	5.01000000	2.91600000	-4.97800000
H	1.45200000	8.07200000	-1.59800000
H	2.00400000	8.08500000	-3.35900000
H	5.22700000	1.79100000	-7.19300000
H	4.07300000	2.25600000	-8.56500000

Ek 6: Kompleks1_8EGDMA

N	2.04300000	2.79800000	-2.25100000
C	2.22700000	4.29900000	-2.32600000
C	3.56700000	4.64800000	-1.62400000
O	3.79900000	5.81400000	-1.30100000
H	1.08900000	2.51400000	-2.60100000
O	4.35200000	3.66500000	-1.44300000
H	2.16700000	2.49600000	-1.22900000
H	2.30900000	4.60800000	-3.41300000
C	1.05000000	5.03000000	-1.66300000
C	-0.25100000	4.55300000	-2.19600000
H	1.16900000	6.12900000	-1.84800000
H	1.09200000	4.85100000	-0.55500000
C	-0.56100000	4.32500000	-3.53000000
C	-1.38500000	4.13600000	-1.40700000
H	0.04000000	4.52300000	-4.41000000
N	-1.85100000	3.77400000	-3.62300000
C	-2.36700000	3.63400000	-2.32400000
H	-2.25000000	3.36800000	-4.45700000
C	-1.66800000	4.11900000	-0.02700000
C	-3.60400000	3.11900000	-1.88600000
H	-4.33300000	2.73300000	-2.60000000
C	-3.84200000	3.11500000	-0.52500000
H	-4.78400000	2.72000000	-0.13900000
C	-2.88300000	3.61300000	0.39700000
H	-0.93400000	4.49600000	0.68300000
H	-3.11900000	3.58900000	1.46500000
H	2.80000000	2.31800000	-2.87800000

C	4.57300000	1.22300000	-4.20400000
C	5.19300000	0.33000000	-5.21000000
C	4.44900000	-0.28500000	-6.12900000
O	3.35700000	1.51200000	-4.21500000
N	5.33800000	1.74700000	-3.19600000
H	6.27900000	0.18500000	-5.13400000
H	3.36300000	-0.14800000	-6.17600000
H	4.88200000	-0.95800000	-6.87300000
H	6.35900000	1.59600000	-3.13600000
H	4.89700000	2.39900000	-2.51400000
C	3.25100000	0.30300000	1.99500000
C	3.55200000	0.78300000	3.20300000
H	3.75000000	1.84300000	3.38000000
H	3.60000000	0.14200000	4.08500000
C	2.95700000	-1.12800000	1.69300000
H	3.90100000	-1.66200000	1.41700000
H	2.23500000	-1.21300000	0.84300000
H	2.51500000	-1.63400000	2.58500000
C	3.14900000	1.21100000	0.81200000
O	2.26100000	1.17700000	-0.03700000
O	4.16000000	2.08600000	0.70500000
H	4.06900000	2.74200000	-0.12100000
C	-1.24000000	-0.35900000	-1.28000000
C	-1.62900000	-1.63400000	-1.32900000
H	-1.91900000	-2.12200000	-2.27200000
H	-1.67100000	-2.26200000	-0.43900000
C	-0.82400000	0.39100000	-0.06200000
H	-1.44800000	1.31000000	0.06600000
H	0.25300000	0.70200000	-0.16600000

H	-0.91900000	-0.24700000	0.84700000
C	-1.16400000	0.44900000	-2.52600000
O	-0.23300000	1.14700000	-2.92800000
O	-2.29100000	0.39400000	-3.27900000
H	-2.22500000	1.01100000	-4.10100000
C	-0.84600000	1.68500000	-7.74700000
C	-1.86200000	1.97000000	-8.56700000
H	-2.86400000	2.21600000	-8.20000000
H	-1.74600000	1.97300000	-9.65500000
C	0.53600000	1.32600000	-8.18100000
H	1.29300000	1.88900000	-7.57700000
H	0.69100000	1.55700000	-9.26100000
H	0.70600000	0.23200000	-8.02000000
C	-1.07800000	1.69400000	-6.27800000
O	-2.17000000	1.65100000	-5.69800000
O	0.04400000	1.79100000	-5.54500000
H	-0.11300000	1.68100000	-4.52100000
O	0.09800000	-4.38100000	-4.89100000
O	2.64500000	-3.83200000	-3.47300000
O	-0.30100000	-2.38500000	-3.90500000
O	2.36100000	-3.86600000	-1.23200000
C	0.49000000	-4.97300000	-3.61400000
C	2.00500000	-5.13500000	-3.62000000
C	-0.18600000	-3.03100000	-4.92200000
C	2.69600000	-3.26000000	-2.22900000
C	-0.35600000	-2.58300000	-6.33800000
C	3.20800000	-1.85600000	-2.33800000
C	-1.57800000	-1.75700000	-6.55500000
C	2.12700000	-0.84900000	-2.49600000

C	0.55200000	-2.89500000	-7.26300000
C	4.51500000	-1.60700000	-2.27000000
H	0.13900000	-4.32200000	-2.78000000
H	-0.02400000	-5.96300000	-3.63800000
H	2.38900000	-5.44100000	-4.62300000
H	2.34400000	-5.80300000	-2.79500000
H	-1.55700000	-1.26300000	-7.55600000
H	-2.49200000	-2.40400000	-6.50000000
H	-1.65400000	-0.97300000	-5.76200000
H	2.35900000	-0.16600000	-3.35800000
H	1.13200000	-1.32100000	-2.70200000
H	2.03900000	-0.23000000	-1.56500000
H	0.47200000	-2.55300000	-8.29700000
H	1.42600000	-3.51200000	-7.04000000
H	4.90200000	-0.58800000	-2.28900000
H	5.27400000	-2.38500000	-2.20600000
O	-4.36400000	-2.38300000	-5.16400000
O	-6.16600000	-0.75800000	-2.98300000
O	-3.81800000	-3.06800000	-3.07600000
O	-6.04900000	1.49300000	-2.89600000
C	-4.51700000	-1.00200000	-4.72300000
C	-5.99200000	-0.75200000	-4.43400000
C	-4.06600000	-3.34900000	-4.22900000
C	-6.06900000	0.43100000	-2.30800000
C	-4.09500000	-4.69500000	-4.88000000
C	-5.99200000	0.16300000	-0.83700000
C	-2.92500000	-5.55300000	-4.53900000
C	-4.75300000	-0.56400000	-0.43500000
C	-5.11300000	-5.04500000	-5.66800000

C	-6.96100000	0.58400000	-0.02600000
H	-3.88500000	-0.83700000	-3.81100000
H	-4.15500000	-0.44100000	-5.61400000
H	-6.63100000	-1.61300000	-4.74600000
H	-6.35000000	0.21800000	-4.84600000
H	-2.01100000	-5.17500000	-5.06500000
H	-2.73900000	-5.53800000	-3.43600000
H	-3.10100000	-6.61000000	-4.85400000
H	-4.85500000	-0.99300000	0.58900000
H	-4.53800000	-1.39800000	-1.15400000
H	-3.88300000	0.14000000	-0.44700000
H	-5.17600000	-6.03300000	-6.13000000
H	-5.94100000	-4.36900000	-5.89300000
H	-6.92500000	0.41700000	1.05300000
H	-7.84500000	1.11700000	-0.38300000
O	7.43900000	-3.10600000	-2.92200000
O	10.35500000	-2.24000000	-3.14600000
O	7.54000000	-1.24600000	-4.20200000
O	10.62600000	-0.40500000	-1.85800000
C	8.26100000	-2.46600000	-1.90000000
C	9.69600000	-2.95200000	-2.05400000
C	7.21600000	-2.41000000	-4.09500000
C	10.69000000	-0.92100000	-2.95400000
C	6.55200000	-3.28200000	-5.11100000
C	11.09400000	-0.30300000	-4.25600000
C	5.59700000	-4.30300000	-4.59700000
C	9.93200000	0.23900000	-5.01300000
C	6.84000000	-3.08300000	-6.40100000
C	12.37300000	-0.26700000	-4.62700000

H	8.18500000	-1.35700000	-2.00300000
H	7.79500000	-2.85100000	-0.95800000
H	9.74700000	-4.00200000	-2.42900000
H	10.28100000	-2.79100000	-1.12000000
H	5.98700000	-4.77300000	-3.66200000
H	4.61200000	-3.81200000	-4.37500000
H	5.42400000	-5.10500000	-5.35400000
H	10.26000000	0.96400000	-5.79300000
H	9.38100000	-0.60600000	-5.50200000
H	9.20600000	0.74200000	-4.32100000
H	6.39400000	-3.68800000	-7.19300000
H	7.53300000	-2.30900000	-6.73700000
H	12.68800000	0.20200000	-5.56200000
H	13.17700000	-0.69800000	-4.02900000
O	-2.22500000	5.17900000	5.35700000
O	-2.92600000	2.26400000	6.14900000
O	-2.47200000	3.94900000	3.47400000
O	-1.03500000	1.15100000	5.60100000
C	-1.36100000	4.16200000	5.95100000
C	-2.18500000	3.28600000	6.88400000
C	-2.74300000	4.94900000	4.10400000
C	-2.24100000	1.26300000	5.51400000
C	-3.60500000	6.10200000	3.69800000
C	-3.20300000	0.41800000	4.73600000
C	-3.07300000	6.85000000	2.52300000
C	-3.27700000	0.80100000	3.29800000
C	-4.73800000	6.36300000	4.34900000
C	-3.87300000	-0.57000000	5.32600000
H	-0.88100000	3.56900000	5.13700000

H	-0.63300000	4.79000000	6.51900000
H	-3.03100000	3.85000000	7.34900000
H	-1.53800000	2.77400000	7.63200000
H	-2.10300000	7.34100000	2.78800000
H	-2.90200000	6.15400000	1.66500000
H	-3.79000000	7.64300000	2.19700000
H	-4.20000000	0.39200000	2.82500000
H	-3.28400000	1.91800000	3.19000000
H	-2.38500000	0.39900000	2.75600000
H	-5.40200000	7.17800000	4.05100000
H	-5.07100000	5.78200000	5.21100000
H	-4.56000000	-1.21400000	4.77100000
H	-3.77800000	-0.80100000	6.38900000
O	9.83200000	3.49800000	-2.54800000
O	9.19100000	2.79300000	0.30600000
O	8.16800000	1.97900000	-2.74500000
O	10.03300000	0.95200000	1.31500000
C	10.58900000	2.61700000	-1.65700000
C	10.48300000	3.17900000	-0.24800000
C	8.60000000	3.09000000	-2.98700000
C	9.06800000	1.60800000	0.97700000
C	7.96500000	4.17000000	-3.80500000
C	7.61100000	1.33800000	1.19200000
C	8.70700000	4.50800000	-5.05400000
C	6.98900000	0.55700000	0.08600000
C	6.81700000	4.71700000	-3.40400000
C	6.99000000	1.79800000	2.27800000
H	10.17900000	1.57400000	-1.72500000
H	11.62100000	2.70300000	-2.06600000

H	10.39900000	4.29200000	-0.24500000
H	11.30000000	2.80300000	0.40900000
H	9.77400000	4.74400000	-4.81500000
H	8.67900000	3.64300000	-5.76000000
H	8.25300000	5.39300000	-5.56200000
H	7.42300000	0.86200000	-0.90300000
H	7.17000000	-0.53400000	0.24900000
H	5.88700000	0.75000000	0.05400000
H	6.31600000	5.49400000	-3.98300000
H	6.29900000	4.42200000	-2.48300000
H	5.91500000	1.64900000	2.41900000
H	7.49500000	2.36400000	3.06000000
O	1.82800000	5.43800000	2.38200000
O	4.80200000	6.42800000	2.19600000
O	2.19800000	3.69700000	0.98300000
O	5.48100000	7.92600000	0.64900000
C	2.48900000	6.39700000	1.49400000
C	3.51800000	7.10700000	2.36100000
C	1.83600000	4.10600000	2.06700000
C	5.67600000	6.88500000	1.24900000
C	1.32200000	3.31300000	3.22900000
C	6.84000000	5.94700000	1.14000000
C	0.26600000	2.33000000	2.86500000
C	6.47600000	4.61300000	0.60200000
C	1.83800000	3.49800000	4.44600000
C	8.05500000	6.35300000	1.51000000
H	2.97700000	5.86100000	0.63700000
H	1.66100000	7.06800000	1.17600000
H	3.32200000	6.95200000	3.45000000

H	3.63000000	8.18100000	2.08800000
H	-0.70300000	2.86500000	2.68000000
H	0.56000000	1.77500000	1.94000000
H	0.10400000	1.59400000	3.69200000
H	7.38300000	4.02000000	0.32500000
H	5.88900000	4.04000000	1.36400000
H	5.81800000	4.71200000	-0.30800000
H	1.52700000	2.90000000	5.30500000
H	2.60300000	4.25000000	4.65000000
H	8.92300000	5.69600000	1.43400000
H	8.25700000	7.34800000	1.90700000
O	0.32600000	7.00700000	-8.57900000
O	1.96700000	4.66000000	-7.47800000
O	2.20800000	7.88800000	-7.68600000
O	1.87200000	5.05400000	-5.25700000
C	0.06800000	6.23200000	-7.37000000
C	0.52100000	4.79700000	-7.60600000
C	1.45800000	7.78300000	-8.63600000
C	2.54400000	4.85000000	-6.24800000
C	1.55200000	8.44200000	-9.97400000
C	4.03300000	4.79600000	-6.38100000
C	1.69800000	9.92300000	-9.89400000
C	4.65500000	6.15000000	-6.43500000
C	1.52200000	7.71600000	-11.09200000
C	4.66600000	3.62500000	-6.42200000
H	0.59200000	6.70400000	-6.50600000
H	-1.04400000	6.30300000	-7.28800000
H	0.38300000	4.48500000	-8.67100000
H	0.04900000	4.10000000	-6.87800000

H	0.77300000	10.37700000	-9.45900000
H	2.56900000	10.19300000	-9.24600000
H	1.86200000	10.36300000	-10.90800000
H	5.72000000	6.08800000	-6.76200000
H	4.09800000	6.80600000	-7.15400000
H	4.61500000	6.62500000	-5.42400000
H	1.61900000	8.17100000	-12.08200000
H	1.40100000	6.63000000	-11.08800000
H	5.75300000	3.55500000	-6.49100000
H	4.13400000	2.67100000	-6.37400000
O	4.47100000	-6.54900000	0.68500000
O	5.16900000	-3.60900000	1.58300000
O	5.18700000	-6.62300000	2.83100000
O	7.20600000	-2.81700000	1.01400000
C	5.55200000	-5.64400000	0.30400000
C	4.99100000	-4.22800000	0.27600000
C	4.35700000	-6.92900000	1.99800000
C	6.37000000	-3.01500000	1.87300000
C	3.12000000	-7.75000000	2.17500000
C	6.42800000	-2.70600000	3.33600000
C	3.34900000	-9.02500000	2.91200000
C	6.65100000	-3.91400000	4.18000000
C	1.95000000	-7.31600000	1.70300000
C	6.30400000	-1.45200000	3.76700000
H	6.39700000	-5.74900000	1.02200000
H	5.80400000	-6.01700000	-0.71800000
H	3.87200000	-4.22600000	0.18300000
H	5.49600000	-3.60200000	-0.49000000
H	3.93800000	-9.73200000	2.27500000

H	3.91800000	-8.83500000	3.85500000
H	2.37900000	-9.51200000	3.17600000
H	6.37000000	-3.71600000	5.24200000
H	6.03700000	-4.77600000	3.80400000
H	7.73100000	-4.20400000	4.14800000
H	1.02300000	-7.87900000	1.84100000
H	1.85000000	-6.37600000	1.15500000
H	6.35800000	-1.19800000	4.82900000
H	6.14200000	-0.60900000	3.09400000



Ek 7: Kompleks1_10EGDMA

N	2.13660000	0.90820000	-2.53690000
C	2.03140000	0.76800000	-4.04400000
C	3.27200000	1.45570000	-4.66780000
O	3.29460000	1.74490000	-5.86440000
H	1.28080000	0.50820000	-2.06060000
O	4.22530000	1.67830000	-3.85210000
H	2.25140000	1.94760000	-2.30550000
H	2.06540000	-0.33170000	-4.32010000
C	0.73440000	1.40000000	-4.56530000
C	-0.46720000	0.87660000	-3.87260000
H	0.65120000	1.18730000	-5.66910000
H	0.78980000	2.51280000	-4.42800000
C	-0.65220000	-0.40850000	-3.38780000
C	-1.63940000	1.64710000	-3.52740000
H	-0.00610000	-1.27440000	-3.48180000
N	-1.89710000	-0.48910000	-2.73280000
C	-2.50780000	0.77330000	-2.78960000
H	-2.14590000	-1.23720000	-2.09630000
C	-2.05370000	2.96840000	-3.77900000
C	-3.75930000	1.20360000	-2.30430000
H	-4.40510000	0.52310000	-1.75830000
C	-4.12790000	2.51040000	-2.56670000
H	-5.09000000	2.88510000	-2.21250000
C	-3.28300000	3.38490000	-3.29890000
H	-1.41970000	3.64560000	-4.35270000
H	-3.61670000	4.40570000	-3.49280000
H	3.01410000	0.37210000	-2.18200000

C	5.09470000	-0.61380000	-1.20500000
C	6.01160000	-1.51420000	-0.46670000
C	5.86250000	-2.83760000	-0.47790000
O	3.88120000	-0.85020000	-1.37130000
N	5.58410000	0.56000000	-1.71960000
H	6.80700000	-1.02030000	0.10790000
H	5.05850000	-3.33490000	-1.02620000
H	6.54410000	-3.50120000	0.06890000
H	6.59270000	0.76450000	-1.76810000
H	4.95250000	1.13290000	-2.30830000
C	3.49240000	5.48720000	-0.85280000
C	3.91310000	6.53650000	-1.56380000
H	4.19710000	6.44520000	-2.61470000
H	3.99200000	7.53450000	-1.13110000
C	3.10510000	5.52760000	0.58620000
H	4.01750000	5.33220000	1.21230000
H	2.33540000	4.74960000	0.81020000
H	2.69780000	6.52910000	0.85770000
C	3.37950000	4.13900000	-1.48570000
O	2.69230000	3.19980000	-1.09130000
O	4.16850000	3.99240000	-2.56550000
H	4.03800000	3.07270000	-3.06060000
C	-0.67620000	1.66130000	0.81830000
C	-0.91530000	1.84180000	2.11970000
H	-1.00750000	1.00010000	2.81370000
H	-1.00450000	2.83590000	2.56140000
C	-0.48240000	2.74190000	-0.18900000
H	-1.01800000	2.50420000	-1.14130000
H	0.61660000	2.84910000	-0.41110000

H	-0.86060000	3.71500000	0.20240000
C	-0.51940000	0.28510000	0.27400000
O	0.32130000	-0.10360000	-0.53780000
O	-1.43570000	-0.59850000	0.73330000
H	-1.27560000	-1.56450000	0.39500000
C	-0.56100000	-4.69820000	-1.99570000
C	-1.64470000	-5.26010000	-2.53980000
H	-2.61860000	-4.76540000	-2.56200000
H	-1.61250000	-6.25560000	-2.99030000
C	0.78990000	-5.32840000	-1.95840000
H	1.47420000	-4.77560000	-1.26840000
H	1.23510000	-5.30830000	-2.98680000
H	0.71420000	-6.38850000	-1.61730000
C	-0.67860000	-3.33350000	-1.40420000
O	-1.71120000	-2.78840000	-1.00200000
O	0.47710000	-2.64760000	-1.39580000
H	0.39020000	-1.69890000	-0.96340000
O	-1.35810000	-3.64570000	3.17310000
O	1.36220000	-2.34950000	3.75370000
O	-0.53750000	-3.22520000	1.10550000
O	0.95120000	-0.32230000	2.85660000
C	-1.10080000	-2.27730000	3.61950000
C	0.12330000	-2.29500000	4.52210000
C	-1.02030000	-4.00970000	1.90150000
C	1.66270000	-1.30240000	2.91220000
C	-1.38470000	-5.44420000	1.67250000
C	2.90920000	-1.61140000	2.14590000
C	-2.65960000	-5.59520000	0.91660000
C	2.70130000	-2.53190000	0.99500000

C	-0.59490000	-6.42390000	2.10830000
C	4.06010000	-1.03910000	2.49860000
H	-0.96830000	-1.61080000	2.73220000
H	-2.03480000	-2.04610000	4.19010000
H	0.20100000	-3.24780000	5.10030000
H	0.15890000	-1.38630000	5.16610000
H	-2.86350000	-6.66700000	0.68360000
H	-3.51210000	-5.18730000	1.51950000
H	-2.60380000	-5.02080000	-0.04320000
H	3.39270000	-3.40220000	1.06740000
H	1.64980000	-2.90860000	0.93530000
H	2.92470000	-1.97660000	0.03580000
H	-0.82560000	-7.47620000	1.92600000
H	0.32490000	-6.23950000	2.66600000
H	4.98070000	-1.20870000	1.93600000
H	4.15010000	-0.35440000	3.34230000
O	-4.43300000	-3.11320000	1.75370000
O	-5.26470000	0.09380000	1.01120000
O	-4.23780000	-1.91300000	3.65930000
O	-6.57990000	0.87040000	-0.64600000
C	-4.11530000	-1.95550000	0.92820000
C	-5.42370000	-1.28430000	0.53050000
C	-4.48720000	-2.97110000	3.11830000
C	-5.88860000	1.10040000	0.32890000
C	-4.85170000	-4.28030000	3.74290000
C	-5.56780000	2.42190000	0.95330000
C	-3.85610000	-4.75140000	4.74670000
C	-4.11120000	2.70090000	1.09650000
C	-5.98110000	-4.90230000	3.40310000

C	-6.56200000	3.23490000	1.31210000
H	-3.46310000	-1.24500000	1.49910000
H	-3.58390000	-2.44350000	0.07390000
H	-6.29330000	-1.70060000	1.08960000
H	-5.60100000	-1.27300000	-0.56660000
H	-2.83280000	-4.78740000	4.28740000
H	-3.83070000	-4.04990000	5.61720000
H	-4.11450000	-5.77180000	5.11820000
H	-3.93600000	3.63490000	1.68160000
H	-3.60810000	1.84710000	1.61830000
H	-3.64310000	2.82090000	0.08660000
H	-6.28470000	-5.84560000	3.86430000
H	-6.66850000	-4.50880000	2.65100000
H	-6.37400000	4.21340000	1.76220000
H	-7.61570000	2.97860000	1.18200000
O	7.30830000	-4.75240000	3.53240000
O	9.34060000	-2.48050000	3.00480000
O	7.77530000	-4.70290000	1.31850000
O	8.03730000	-1.01240000	1.88740000
C	7.08420000	-3.30980000	3.56500000
C	8.34720000	-2.62150000	4.06530000
C	7.68610000	-5.33870000	2.34830000
C	9.05330000	-1.67290000	1.93130000
C	7.91050000	-6.80180000	2.56020000
C	10.14460000	-1.78720000	0.91290000
C	7.11190000	-7.66020000	1.63960000
C	9.74820000	-2.61820000	-0.26000000
C	8.77190000	-7.23120000	3.48320000
C	11.31090000	-1.16720000	1.08520000

H	6.78940000	-2.95770000	2.54940000
H	6.25500000	-3.23000000	4.30960000
H	8.91250000	-3.25880000	4.78820000
H	8.12080000	-1.60540000	4.46220000
H	6.02180000	-7.55680000	1.86760000
H	7.28560000	-7.35450000	0.57770000
H	7.39520000	-8.73530000	1.74930000
H	10.62960000	-2.84190000	-0.90780000
H	9.30320000	-3.58840000	0.08620000
H	8.98440000	-2.07440000	-0.86700000
H	8.97790000	-8.29400000	3.63480000
H	9.32270000	-6.55120000	4.13710000
H	12.10810000	-1.21750000	0.33900000
H	11.54130000	-0.57200000	1.97070000
O	-1.77830000	7.10480000	-6.79190000
O	-2.72010000	9.04050000	-4.60210000
O	-2.41090000	5.81630000	-5.04550000
O	-1.18790000	9.30850000	-2.96150000
C	-0.96630000	7.94240000	-5.91250000
C	-1.72040000	9.23750000	-5.64860000
C	-2.48260000	6.06560000	-6.23250000
C	-2.32650000	9.04610000	-3.28960000
C	-3.29040000	5.35610000	-7.27140000
C	-3.49630000	8.69650000	-2.42220000
C	-2.79750000	5.41350000	-8.67680000
C	-3.88710000	7.25950000	-2.48310000
C	-4.38860000	4.70220000	-6.88050000
C	-4.07380000	9.63320000	-1.67070000
H	-0.73970000	7.38280000	-4.97390000

H	-0.05790000	8.11420000	-6.53770000
H	-2.37490000	9.52240000	-6.50760000
H	-1.03070000	10.05480000	-5.33680000
H	-2.22070000	6.35140000	-8.86540000
H	-2.12620000	4.53590000	-8.87360000
H	-3.65080000	5.37110000	-9.39550000
H	-4.98410000	7.14170000	-2.30890000
H	-3.63590000	6.82080000	-3.48480000
H	-3.33920000	6.68790000	-1.69370000
H	-5.02700000	4.16830000	-7.58810000
H	-4.71080000	4.66570000	-5.83680000
H	-4.91890000	9.40470000	-1.01600000
H	-3.74640000	10.67460000	-1.66010000
O	9.63390000	0.79150000	-4.41230000
O	9.16120000	3.85420000	-4.43390000
O	8.24720000	1.12900000	-2.66200000
O	10.46780000	4.95700000	-2.95590000
C	10.51440000	1.87570000	-3.97640000
C	10.29150000	3.06030000	-4.90640000
C	8.49490000	0.53430000	-3.69510000
C	9.35960000	4.73100000	-3.40220000
C	7.71240000	-0.55340000	-4.35890000
C	8.04510000	5.28490000	-2.94540000
C	8.44770000	-1.84080000	-4.51790000
C	7.29550000	4.34780000	-2.06210000
C	6.45640000	-0.32080000	-4.73970000
C	7.66430000	6.50980000	-3.30430000
H	10.29760000	2.12770000	-2.91350000
H	11.52450000	1.42080000	-4.11720000

H	9.91990000	2.73800000	-5.90950000
H	11.19340000	3.71160000	-4.96630000
H	9.45070000	-1.66050000	-4.97920000
H	8.59210000	-2.32470000	-3.52110000
H	7.88020000	-2.54640000	-5.17160000
H	7.39530000	3.29250000	-2.42760000
H	7.69520000	4.41570000	-1.02120000
H	6.20220000	4.60130000	-2.05110000
H	5.84680000	-1.08680000	-5.22270000
H	5.94650000	0.64240000	-4.58300000
H	6.71920000	6.93880000	-2.96490000
H	8.26080000	7.15160000	-3.95460000
O	1.22800000	5.38260000	-5.33010000
O	4.07990000	5.30410000	-6.74940000
O	1.90630000	4.13660000	-3.56350000
O	4.58680000	3.84320000	-8.39880000
C	1.85480000	4.49010000	-6.30530000
C	2.69190000	5.40080000	-7.19380000
C	1.38630000	5.14680000	-3.99140000
C	4.91220000	4.41660000	-7.37700000
C	0.79060000	6.28660000	-3.22430000
C	6.20360000	4.32860000	-6.62290000
C	-0.40650000	5.90200000	-2.42610000
C	6.06350000	3.70410000	-5.28280000
C	1.32760000	7.50470000	-3.29670000
C	7.33210000	4.78850000	-7.16270000
H	2.49270000	3.72480000	-5.78610000
H	0.99320000	4.03680000	-6.83830000
H	2.46660000	6.47830000	-7.00620000

H	2.62950000	5.12240000	-8.26900000
H	-1.27650000	5.73700000	-3.11760000
H	-0.20930000	4.95900000	-1.86180000
H	-0.67420000	6.70680000	-1.70150000
H	7.05760000	3.39500000	-4.87880000
H	5.59800000	4.43720000	-4.57310000
H	5.38560000	2.80640000	-5.31950000
H	0.90980000	8.34830000	-2.73860000
H	2.19570000	7.73240000	-3.91580000
H	8.28180000	4.72440000	-6.62310000
H	7.38090000	5.25100000	-8.14770000
O	0.06450000	-4.43920000	-7.85000000
O	1.40260000	-4.35100000	-5.09210000
O	2.14260000	-3.62020000	-8.20950000
O	1.54580000	-2.13950000	-4.68290000
C	-0.17190000	-3.48570000	-6.77100000
C	-0.00630000	-4.21150000	-5.44320000
C	1.28920000	-4.44280000	-8.46980000
C	2.11050000	-3.20900000	-4.79570000
C	1.34170000	-5.55310000	-9.47110000
C	3.56680000	-3.51530000	-4.66800000
C	1.63080000	-5.09000000	-10.85780000
C	4.11080000	-4.42950000	-5.71130000
C	1.16040000	-6.81720000	-9.08740000
C	4.26090000	-2.95290000	-3.67800000
H	0.52710000	-2.62270000	-6.87050000
H	-1.23830000	-3.19460000	-6.95830000
H	-0.30470000	-5.28560000	-5.51330000
H	-0.51750000	-3.66310000	-4.62060000

H	0.78430000	-4.46520000	-11.23750000
H	2.56540000	-4.47530000	-10.87490000
H	1.76580000	-5.95770000	-11.54850000
H	3.71330000	-5.46180000	-5.54240000
H	3.78080000	-4.09170000	-6.72810000
H	5.22450000	-4.45940000	-5.68400000
H	1.22620000	-7.65190000	-9.78990000
H	0.93940000	-7.09340000	-8.05410000
H	5.32980000	-3.12630000	-3.54850000
H	3.79400000	-2.28480000	-2.93970000
O	5.33670000	2.84130000	2.97750000
O	6.19640000	5.40780000	1.44580000
O	4.10590000	4.58150000	3.73390000
O	7.72510000	6.56100000	2.64400000
C	6.57140000	3.61260000	3.06900000
C	6.89790000	4.14960000	1.68270000
C	4.14820000	3.44750000	3.29490000
C	6.67370000	6.54540000	2.03060000
C	3.02360000	2.49670000	3.05620000
C	5.71500000	7.67490000	1.81140000
C	2.27280000	2.15330000	4.29950000
C	4.72210000	7.80450000	2.91570000
C	2.75640000	2.04130000	1.83200000
C	5.81410000	8.45480000	0.73650000
H	6.45160000	4.42460000	3.82140000
H	7.29860000	2.82920000	3.39100000
H	6.45260000	3.51020000	0.88330000
H	7.99450000	4.32790000	1.55260000
H	2.94250000	1.62310000	5.01860000

H	1.87780000	3.07890000	4.78230000
H	1.41170000	1.47850000	4.05470000
H	3.86120000	8.44270000	2.60200000
H	4.32720000	6.79660000	3.21030000
H	5.20750000	8.27430000	3.80710000
H	1.92210000	1.35190000	1.64840000
H	3.33280000	2.31800000	0.94450000
H	5.13970000	9.30020000	0.57430000
H	6.56380000	8.30480000	-0.04100000
O	-3.89030000	-0.05800000	-6.92590000
O	-0.82170000	1.48700000	-7.41570000
O	-2.62650000	-1.85340000	-7.44430000
O	-1.21660000	2.63780000	-9.31160000
C	-3.13450000	0.78310000	-7.85150000
C	-2.21150000	1.65260000	-7.00480000
C	-3.51110000	-1.36890000	-6.76630000
C	-0.42190000	2.04960000	-8.59890000
C	-4.34400000	-2.02700000	-5.71630000
C	1.04220000	1.85370000	-8.81730000
C	-4.69990000	-3.44020000	-6.03260000
C	1.65040000	0.61450000	-8.26040000
C	-4.69590000	-1.36650000	-4.61120000
C	1.71680000	2.80520000	-9.46980000
H	-2.56070000	0.14560000	-8.56350000
H	-3.94680000	1.35910000	-8.35020000
H	-2.15750000	1.27910000	-5.94880000
H	-2.46710000	2.73260000	-7.06650000
H	-5.48240000	-3.46330000	-6.83220000
H	-3.80280000	-3.99880000	-6.39600000

H	-5.10160000	-3.96220000	-5.13060000
H	0.87730000	-0.10710000	-7.90840000
H	2.29280000	0.11830000	-9.02350000
H	2.29550000	0.89810000	-7.37480000
H	-5.28440000	-1.83380000	-3.81910000
H	-4.41170000	-0.32360000	-4.43940000
H	2.80000000	2.73880000	-9.61770000
H	1.23790000	3.69690000	-9.87750000
O	9.68720000	4.38400000	0.37970000
O	11.57120000	6.14380000	1.94330000
O	11.67600000	3.30540000	0.30370000
O	13.11430000	6.67700000	0.38050000
C	10.30220000	5.62090000	-0.10240000
C	10.46980000	6.55940000	1.08200000
C	10.49820000	3.29470000	0.59100000
C	12.85420000	6.20880000	1.47160000
C	9.68900000	2.17490000	1.16730000
C	13.78940000	5.61640000	2.47940000
C	8.92000000	1.40250000	0.15460000
C	14.24150000	4.24380000	2.11380000
C	9.72740000	1.92480000	2.47580000
C	14.15590000	6.30820000	3.55720000
H	11.26800000	5.37900000	-0.60660000
H	9.54100000	5.99860000	-0.82530000
H	9.61600000	6.47320000	1.80490000
H	10.65970000	7.60420000	0.74730000
H	8.43850000	2.07610000	-0.59510000
H	9.60480000	0.70730000	-0.39270000
H	8.12580000	0.79000000	0.65550000

H	14.65500000	3.71260000	3.00490000
H	13.38930000	3.64200000	1.70360000
H	15.04140000	4.30640000	1.33400000
H	9.16550000	1.09490000	2.91450000
H	10.31520000	2.51550000	3.18030000
H	14.85720000	5.90370000	4.29170000
H	13.78760000	7.31340000	3.77190000



