

HAZİRAN 2018

Yüksek Lisans -Kimya

MUSTAFA YILDIRIM

**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**RHO-KİNAZ(ROCK) ENZİMİNE KARŞI İN-SİLİKO
YÖNTEMLER KULLANILARAK YENİ
İNİHİBİTÖRLERİN TASARLANMASI**

**KİMYA
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**MUSTAFA YILDIRIM
HAZİRAN 2018**

**Rho-kinaz(Rock) Enzimine Karşı İn-siliko Yöntemler
Kullanılarak Yeni İnhibitörlerin Tasarlanması**

Gaziantep Üniversitesi

Kimya

Yüksek Lisans

Danışman

DOÇ.DR. Tuğba TAŞKIN TOK

Mustafa YILDIRIM

Haziran 2018



© 2018 [Mustafa YILDIRIM]

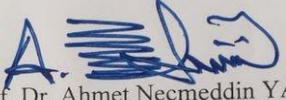
T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANA BİLİM DALI

Tezin Adı: Rho-kinaz(Rock) enzimine karşı in-siliko yöntemler kullanılarak yeni inhibitörlerin tasarlanması

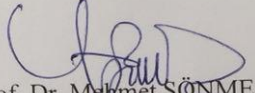
Adı Soyadı: Mustafa YILDIRIM

Tez Savunma Tarihi: 08.06.2018

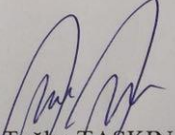
Fen Bilimleri Enstitüsü onayı


Prof. Dr. Ahmet Necmeddin YAZICI
FBE Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak gerekli şartları sağladığımı onaylarım.


Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ
Enstitü ABD Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

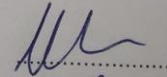

Doç. Dr. Tuğba TAŞKIN TOK
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımızca okunmuş, kapsam ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

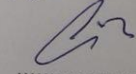
Jüri Üyeleri

İmzası

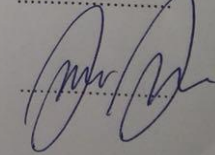
Dr. Öğr. Üyesi Necla BENLİER



Doç. Dr. Gülay ZENGİN



Doç. Dr. Tuğba TAŞKIN TOK



İlgili tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin referans gösterilerek ilgili tezde yer aldığını beyan ederim.

Mustafa YILDIRIM

ABSTRACT

DESIGN OF NEW INHERITORS USING IN-SILICO METHODS AGAINST RHO-KINASE(ROCK) ENZYME

YILDIRIM, Mustafa

M.Sc. in Department of Chemistry

Supervisor: Assoc. Doc. Dr. Tugba TASKIN TOK

June 2018

53 pages

Rho-associated kinase II (ROCK II) is an enzyme that is associated with various diseases and pathogenesis are transmitted by devaso contraction and vascular modeling. Rhokinase II is widely distributed in the AGC and in the brain, heart, and muscles. It is responsible for the contraction of vascular smooth muscle with calcium stimulation. The ROCK kinase isoforms were studied on the ROCK isoform and the main reason for selecting this isoform was that it has biological interaction network. In this study, it was aimed to determine the interaction mechanisms at the atomic level by performing molecular docking studies of 18 inhibitor constructs with Rho-associated kinase II enzyme. This study will provide the design of more original and specific drug molecules against Rho-associated kinase II enzyme which causes many diseases by using in-silico methods and will shed light on the experimental studies to be done in this field.

KeyWords: Rho-associated Kinase (Rock), ROCK II inhibitors, molecular docking

ÖZET

RHO-KİNAZ(ROCK) ENZİMİNE KARŞI İN-SİLİKO YÖNTEMLER KULLANILARAK YENİ İNHİBİTÖRLERİN TASARLANMASI

YILDIRIM, Mustafa

Yüksek Lisans Tezi, Kimya Bölümü

Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Tuğba TAŞKIN TOK

Haziran 2018

53 sayfa

Rhokinaz II enzimi çeşitli hastalık durumlarıyla ilişkisi ifade edilen ve patogenezler de/vazokontraksiyon ve vasküleremodelinge aracılık eden bir enzimdir. Rhokinaz II AGC ailesinden ve beyin, kalp, kaslarda yaygın olarak dağılır. Kalsiyum uyarımı ile damarsal düz kasların kontraksiyonundan sorumludur. Rhokinaz izoformlarından ROCK II izoformu üzerinde çalışılmış ve bu izoformu seçmemizin temel nedeni ise geniş bir biyolojik etkileşim ağına sahip olmasıdır. Bu çalışmamızda Rhokinaz II enzimi ile 18 adet inhibitör yapının moleküler kenetlenme (docking) çalışması yapılarak atomik seviyede etkileşim mekanizmalarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Yapılan bu çalışma, in-siliko yöntemler kullanarak birçok hastalıkta rol oynayan Rhokinaz II enzimine karşı daha özgün ve spesifik ilaç moleküllerinin tasarlanması sağlanacak ve bu alanda yapılacak deneysel çalışmalara ışık tutacaktır.

KeyWords: Rho-Kinaz (ROCK) Enzimi, ROCK II inhibitörleri, moleküler kenetlenme



Çok kıymetli aileme..

TEŐEKKÜR

Bu alıŐma sűresince tűm bilgilerini benimle paylaŐmaktan kaçınmayan, her tűrlű konuda desteęini benden esirgemeyen ve tezimde bűyűk emeęi olan, aynı zamanda kiŐilik olarak bana çok Őey katan Gaziantep Ŭniversitesi űęretim űyelerinden danıŐman hocam, **Doç. Dr. Tuęba TAŐKIN TOK**' a sonsuz minnet ve teŐekkűrlerimi sunarım.

Őrneklerin toplanmasında ve teŐhislerinde desteklerini benden esirgemeyen deęerli arkadaŐlarım **Khatab AL KHAFAJI** ve **Gizem TATAR**' a çok teŐekkűr ederim.

ÇalıŐma sűresince beni hep destekleyen **Mehmet YILDIRIM, İzzettin YILDIRIM, Ahmet YILDIRIM, Fatma KAYA, Hűseyin AKCAN** ve çok sevdięim aileme sonsuz teŐekkűrlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ABSTRACT.....	vi
ÖZET.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
TABLolar LİSTESİ	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xii
SEMBOLLER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Rho yapılarının karşılaştırılması.....	3
2.1.2. ROCK II İnhibitörleri	6
2.1.3 Moleküler kenetlenme (docking) yöntemi	6
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	7
3.1. Yapı-Analiz İşlemleri	7
3.1.1. Protein yapısının hazırlanması	7
3.1.2. Ligand yapılarının hazırlanması	7
3.2. Moleküller Doking Protokolü	8
4.BULGULAR	10
4.1. Protein-Yapı Analiz Sonuçları	10
4.2. Doking Analiz Sonuçları	12
4.2.1. ROCKII'ın docking sonuçları	13
KAYNAKLAR	27
EKLER	29
Şekil 1. 4L6Q ile 18 ligand (birinci yaklaşımda) yapısı arasındaki etkileşim analizinin 2B gösterimi.....	33
Tablo1. Protein ile standart bileşiğin etkileşim analizi.....	34
Tablo2. İkinci yaklaşımdaki etkileşim analizi.....	35
Tablo3. Birinci yaklaşımdaki etkileşim analizi.....	44

TABLULAR LİSTESİ

	Sayfa
Table 4.1 Moleküllerin Adı ve Yapısı	10
Tablo 4.2 Seçilen protein in pdb kodu özellikleri.....	12
Tablo 4.3 İkinci yaklaşımda bileşik-2'nin analiz sonucu	16
Tablo 4.4 Ligandların birinci yaklaşımdaki algoritma sonuçları	23
Tablo 4.5 Ligandların İkinci yaklaşımdaki algoritma sonuçları	24

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Rho-kinaz izoformlarının yapısı	4
Şekil 2.2. Rho-kinaz aktivitesinin düzenlenmesi	5
Şekil 4.1. ROCK II için yapılan yüzey analizlerinin gösterimi	12
Şekil 4.2. ROCK II (pdb kodu:4L6Q) etkileşim analizi	14
Şekil 4.3. 4L6Q Proteinin 3B görüntüsü	15
Şekil 4.4. 4L6Q ile 18 ligand (birinci yaklaşımda) yapısı arasındaki etkileşim analizinin 2B gösterimi	21
Şekil 4.5. 4L6Q ile 18 ligand(ikinci yaklaşımda)yapısı arasındaki etkileşim analizini 2B gösterimi	22

SEMBOLLER VE KISALTMALAR LİSTESİ

SEMBOLLER

cal	Kalori
E	Enerji
kcal	Kilokalori
Ki	İnhibasyon Sabiti
M	Molar
Mol	Molekül
nM	Nanomolar
T	Sıcaklık
ΔG	Bağlanma Enerjisi

KISALTMALAR LİSTESİ

ADT	AutoDock Tools
Ala	Alanin
Arg	Arginin
Asn	Asparagin
Asp	Aspartik asit
2B	İki boyutlu
3B	Üç boyutlu
B3LYP	Becke'nin üç parametrelili değişim fonksiyonu (B3) ile Lee- Zang-P

	Kolerasyon Fonksiyonel (LYP)
C	Karbon
CHB	Karbon Hidrojen Bağları
DFT	Yoęunluk Fonksiyoneli Kuramı (Density Functional Theory)
GDP	Guanozin difosfat
GTP	Guanozin trifosfat
GTPaz	Guanozin trifosfataz
H	Hidrojen
HB	Hidrojen bağı
Ile	İzolösin
KHB	Konvansiyonel Hidrojen Bağları
Leu	Lösin
Lys	Lizin
Met	Metionin
N	Azot
O	Oksijen
Orb	Orbital
PDB	Protein Veri Bankası
ROCK	Rho kinaz
Val	Val

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Rho-kinaz (ROCK) 160 kDA ağırlığında fonksiyonel olarak serin/treonin kinaz proteindir. [1,2]. Rock II C terminalinde extra aminoasit taşır bu da N terminali ile dimerizasyon etkileşimine yardım eder. ROCKII damarsal düz kas hücrelerinin kasılmasıyla ilişkilidir. Rho-kinaz bir serin-treonin protein kinazdır. Günümüzde iki izoformu tanımlanmış olup bunlar aynı zamanda ROCKI (ROK β) ve ROCKII (ROK α) Rho/Rho-kinaz yolağı, ayrıca inflamasyon (bağışıklık sistemimizin yaralanma, iltihaplanma ve yabancı mikroorganizmalara verdiği tepki) olaylarına da yardım edebilmektedir. İnflamatuvar hücrelerin migrasyonu hücre iskeleti aktini tarafından düzenlenmekte ve bu olayı düzenleyen en önemli mekanizmalardan birisi Rho-ile indüklenen sinyal ileti mekanizmasıdır. Rho/Rho-kinaz sinyal mekanizması fizyolojik ve patofizyolojik olaylarda da rol oynar. Rho-kinaz yaklaşık 1388 amino asit dizisinden oluşmuştur. Bu dizide amino (N) ve karboksil (C) uçları bulunmaktadır. Rho-kinaz ROCKI veya ROCKII vucuttaki dağılımlarıyla ayrılır. ROCK I'in akciğer, karaciğer, dalak, böbrek ve testiste daha fazla aktif olduğu da bildirilmiş ROCK II 'nin beyin, kalp ve kasta Rho-kinaz enziminin hemen hemen her dokuda varlığı gösterilmiştir. Farklı dağılımlarına bağlı olarak fizyolojik rolleri de farklıdır ROCKI in ağırlıklı olarak inflamatuvar hücre salınımı ile ilişkiliyken ROCK II düz kas hücrelerinin kasılmasıyla ilişkilidir. Protein kinazın patofizyolojik süreçte çeşitli hastalıklarda etkili olmuş ve ilaçlı tedavide önem arzetmiştir.[4–5]. Rho-kinazın N-terminalinde kinaz bölgesi, orta bölgesinde kuramsal olarak kangal gibi kıvrılmış (coiled-coil) bölge ve C-terminal bölgesinde plekstrin homoloji bölgesi bulunmaktadır. Etkinleşen Rho, Rho-kinazın kangalgibi kıvrılmış bölgesinin C-terminal parçası ile etkileşerek kinaz bölgesini etkinleştirir bazı çalışmalarda ROCK'ın yüksek seviyede eksprese olması ile kanser hücrelerinde metastaz (iyi huylu olmayan kanser hücrelerinin başladığı yerden vücudun başka yerlerine yayılarak yerleşmesi) gelişiminin artmasında katkı sağlağı görülmüştür. Bu nedenle ROCK'ın moleküler hedef olarak biraz daha önemine vurgu yapılmıştır. [6–7]

Bu amaçla ROCK için birçok inhibitör geliştirilmiş olup klinikte kullanılmaktadır. Ancak kullanılan bu inhibitörlerin büyük bir kısmı ROCK izoformları için spesifik değildir. Bu çalışmanın amacı, in-siliko yöntemler kullanarak bir çok hastalığa rol oynayan Rho-kinaz (ROCK) enzimine karşı yeni inhibitörlerin tasarlanması ve bu inhibitörlerin bağlanma ve etkileşim yapılarının aydınlatılması hedeflenmektedir. Ayrıca bulunan sonuçlarla daha etkili ROCK inhibitörlerinin belirlenmesi ve görev aldığı hastalıkların tedavi edilmesine zemin hazırlıyacaktır. Bu tez çalışmasında kullanılan moleküler modelleme çalışması günümüz teknolojiyle ilaçlara ve hastalıklara ait sorunları daha hızlı ve pratik çözümler üreterek ilaç araştırma ve geliştirme sürecine hız katmıştır. [8–10]. Yeni çalışmalarda moleküler modelleme çalışması ile deneysel çalışmaların bir arada kullanılması ilaç keşfini oldukça geliştirmiştir. İlaç tasarımı, ligand, hedef, ve hedef-ligand tabanlı tasarım olmak üzere üç kategoriye ayrılmaktadır. Ligand yapısına dayalı tasarım içerisinde farmakofor analizi ve nicel yapı-etki ilişkileri yer almaktadır. Hedef yapısına dayalı tasarım da ise kenetlenme (docking) yöntemleri önemli yer tutmaktadır. Hedef-ligand tabanlı tasarım ise her iki yaklaşımın birlikte kullanılmasıdır. Vanlinden ve arkadaşları tarafından birçok kinaz-ligand etkileşiminin aydınlatılmasına yönelik docking ve farmakofor analizleri üzerinde durmuşlar[11]. Bu bilgiler doğrultusunda bu tez çalışması, hesaplamalı moleküler modelleme temelinde çalışılmıştır. Çalışmamızda ilk önce ,hedef yapısı ile kullanılacak ligand yapılarının yapı analizleri, ondan sonra ise protein-ligand etkileşimleri için molekülerdocking işlemi uygulanmıştır. Bu doğrultusunda, ROCK II için etkin bulunan 18 adet ligand yapısı literatür bilgisine dayalı olarak seçilmiştir [3]. Seçtiğimiz bu yapılar, Gaussian 9.0 programı kullanılarak optimize edilerek hedef yapıları için ise, aminoasit bilgileri doğrultusunda protein data bankasında (PDB) mevcut olan en iyi çözünürlüğe sahip kristal yapılar belirlenmiştir. Bunun sonucunda 18 adet ligand ve protein için gerekli yapı analizleri tamamlanmıştır. Bu çalışmada yapı analizleri tamamlanan protein ve ligand yapılarının, AutoDock 4.2 [12] programıyla doking yöntemi kullanarak yapı temelli ilaç tasarımı yapılmıştır. Bu çalışmada yapılan hesaplamalı yöntemlerle ilgili bilgiler bölüm 3'te Gereç ve Yöntem kısmında gösterilmiş olup, elde edilen sonuçlar ise Bölüm4'teki bulgular kısmında verilmiştir

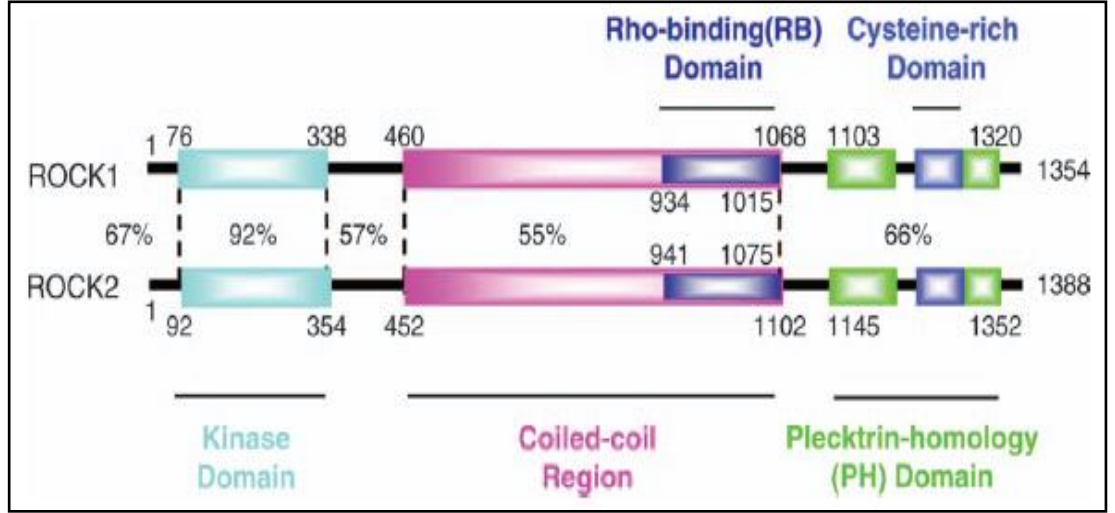
2.GENEL BİLGİLER

2.1 Rho yapılarının karşılaştırılması

Rho ailesinin 20 üyesinin de dahil olduğu Ras GTP/GDP bağlayıcı (GTPazlar) dan oluşan bir süper ailedir ve onkogenrastlarla homologturlar.Rho-kinaz AGC ailesinin bir üyesidir ve üç proteine (Rho A, Rho B, Rho C) ye bağlanmakta ve bu yapıların efektör alanları benzerdir.

ROCK II inhibitörleri , çeşitli streslere karşı nöronları doğrudan koruyan vasküler düz kas hücrelerini gevşeterek retinal kan akışını artırır.Çalışmamızda ROCK II inhibitörlerini; Tetrahidroizokuinolin, Üre , pirazol , benzetiazoller , indol ve 7-azaindoller, izokinolin, kroman-3 amidler, benzimidazol ve benzoxazole bazlı inhibitörler üzerinde durulmuştur. ROCK II inhibitörleri, hipertansiyon, koroner arter spazmı, anjina, ateroskleroz, miyokardiyal iskemive reperfüzyonun neden olduğu zedelenme ve restonoz gibi düz kas hücrelerinin aşırı kasılması gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıkların patojenezinde önemli rol oynadığı bilinmektedir.[24] Tetrahidroizokuinolin türevidir; Fang ve arkadaşları, farmakolojik çalışmalar sonucu göz içi basıncını azalttığını kanıtlayarak, glokom tedavisinde etkinliği yüksek bu yapıyı tasarlamışlar.[23] ROCK II inhibitörleri genel itibariyle çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanımı yönünde önemli gelişmeler göstermektedir.

Rhokinazın iki izoformu (ROCK β (ROCKI) ROCK α (ROCKII)) arasındaki %65 oranında benzerlik göstermekte ve iki izoformdada ATP bağlayıcı alanın kinaz bölgesi % 92 oranında tipik olarak benzerdir. Tablo 2.1 de görüldüğü gibi üç alt bölgeye ayrılmakta N terminali,merkez sarmal bobin ve C terminalidir. Rho proteini merkezdeki sarmala bağlanarak aktive ederken CRD C terminali pelekstrin homologuna sahiptir ve N terminali kinaz alanını destekler. İki izoformda kinaz bölgesi dimer gibi kristalize yapıda olup ROCK II, ROCK I ile karşılaştırıldığında C terminalinde ekstra aminoasitler taşımakta buda N terminali ile dimerizasyon etkileşimine yardım eder.

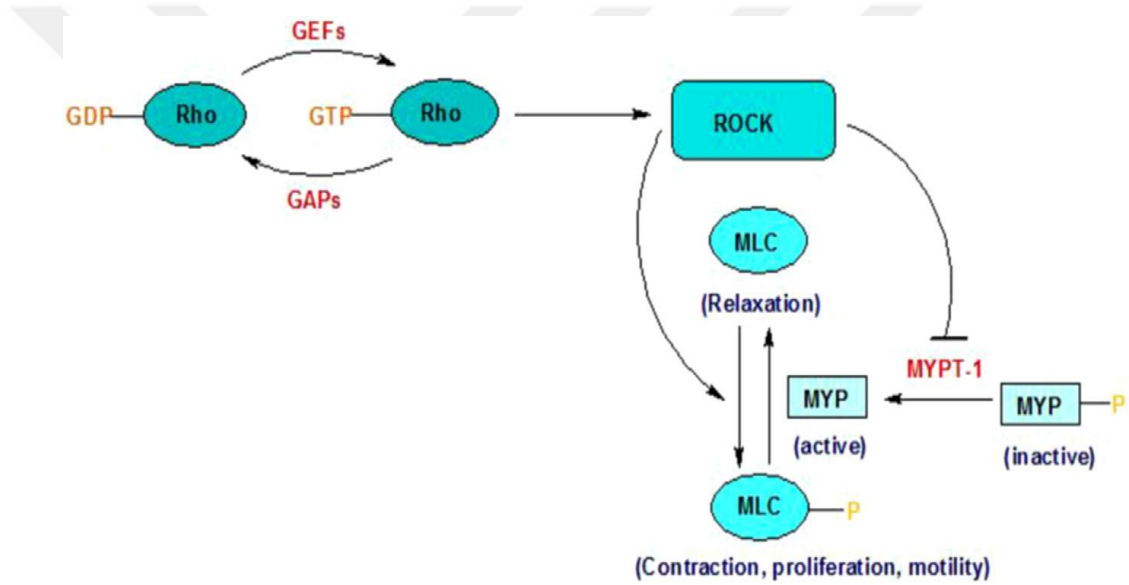


Şekil 2.1.Rho-kinaziformlarının yapısı.“Coiled-coil” bölgesi Rho-bağlayıcı domain içerir. Amino asit dizilişinde ROCKI ve ROCKII toplam %65 homoloji içerirken, kinazdomain’lerinde %92 homoloji içerir (35)

Rho-kinaz, düz kas kasılması, Rho ile etkileşen ve aktive olan hücre büyümesi, adezyonu, migrasyonu, motilitesi, gen ekspresyonu ve apoptozu de içeren farklı hücresel fonksiyonlara aracılık eder (16). Rho-kinaz, addusin, ezrin-radiksin-moesin (ERM) proteinlerini, LIM kinaz, miyozin hafif zincir fostataz (MLCP) ve Na/H değiştirici (exchanger) (NHE) 1’in serin-treonin fosforilasyonuyla hücre kontraksiyonunu düzenler.[16]. ROCK aktivasyonu, miyozin II hafif zincirinin aktivasyonunu iki mekanizma ile artırır. ROCK miyozin hafif zincirini direkt olarak fosforile etmekle kalmaz, aynı zamanda miyozin hafif zincir fosfatazlarını da fosforilleyerek inhibe eder. Sonuçta miyozin hafif zincir fosforilasyonundaki artış, miyozini aktive eder ve aktinmiyoz inflamanlarının yapılanmasına yol açar.[17]. Bu da stres liflerinin, fokal adezyonların, adherens bağlantıların ve sitokinezin oluşumu gibi hücre iskeleti değişiklikleri ile sonuçlanır.

2.1.1. Rho Kinaz II Aktivitesinin Düzenlenmesi

Rho aktif durumdayken RBD ile bağlanır ve N terminal kinaz alanındaki baskılanma serbestleşir ve bu durum aktif kinaz olayıyla sonuçlanır. Küçük GTP ye bağlı Rho ROCK ile miyozin hafif zincirini indükler (MLC) moleküler miyozin II nin ser19 daki fosforilasyonu iki yolla direkt olarak MLC nin fosforilasyonunu artırarak ve in direkt olarak mlc fosfotazı inhibe edip defosforilasyonunu önleyerek sağlar. Rock GTP ye bağlı Rho ile aktive olduğunda hücresel motilite, kontraksiyon ve poliferasyonda önemli rol oynar. GAPs (GTP azaktivite edici protein) GTP nin hidrolizi ile aktive olabilir. Bu da Rho GTPaz'ın in aktivasyonunu yönlendirir. Oysa



Şekil 2.2 Rhokinaz aktivitesinin düzenlenmesi

GEFs (guanine nükleotid değişim faktörü) ne bağlı GDP nin GTP ye dönüşümünü katalize ederek Rho'yu aktive eder. Aktifleşen ROCK MYPT-1 (miyozin fosfot hedefleyici altünite-1) inhibe eder. Böylece fosforillenmiş miyozin fosfotazın (MYP-P) miyozin fosfotaza dönüşümünden sorumlu ve böylece miyozin hafif zincirinde fosforilasyonu ile reaksiyonunu düzenler. [3]

2.1.2. ROCK II İnhibitörleri

İnhibitörlerin farklı kinazlara göre seçicilikleri test edilmiş farklı sınıflardan inhibitörlere değinilecek ve ROCK II ye karşı seçicilikleri diğer kinazlardan yüksek olduğunu görmekteyiz. Bunlar, tetrahidroizokuinolin, üre ve türevleri, pyrazol ve türevleri, benzotrozoller, indol ve 7 azoindoller, izokuaniller, Y-27632 ve analogları, kroman 3 amidler, benzimidazol ve benzoksazol, fasudil 1995 yılında glokom tedavisinde kullanılmak için 2014 yılında onaylanmıştır. Ayrıca bu inhibitörlerin astım [14], kanser [15], erektildisfonksiyon [16], glokom [17], insülin direnci [18], böbrek yetmezliği [19], nöronal dejenerasyon [21] ve osteoporoz [17] gibi çeşitli patolojik durumların tedavisinde yüksek potansiyel gösterir. Bu inhibitörlerle birlikte tedavi potansiyeline sahip 170 den fazla ROCK inhibitörü olduğu düşünülmektedir [13]. ROCK enziminin görev aldığı hastalıkların tedavisinde kullanılan bu inhibitörler, daha sonra yapılabilecek seçimli inhibitörleri geliştirme çalışmaları için yol gösterici olacaktır.

2.1.3 Moleküler kenetlenme (docking) yöntemi

Hedef ligand yapımızla veya **in-siliko** yöntemlerle oluşturulmuş 3B molekül yapıların, çizdiğimiz ligandların hedef ligandımızla olan etkileşimini ve birbiriyle olan ilişkisini incelemek için “**yapısal-tabanlı ilaç tasarımı**” veya moleküler kenetlenme yöntemi kullanılmaktadır. Moleküler kenetlenme yöntemiyle, proteinin aktif bölgesini ve ligandın bağlanma aşamasındaki etkileşimlerini inceliyerek ligand yapılarının proteine karşı biyolojik etkisini ve afinitisini önceden bilinmesine imkan sağlamaktadır. Çalışmamızda proteinimizi protein veri bankasından (PDB) temin ettik.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışmasında, ROCK II inhibitörünün tedavi edici potansiyeli yüksek olan bileşikler ele alınarak bağlanma özellikleri diğer bir ifadeyle etkileşim analizlerini moleküler modelleme yöntemi kullanılarak çalışmanın aydınlatılması hedeflenmiştir. Bu çalışmada kullanılan yöntem ve sonuçları bölüm 4'te bulgular kısmında ayrıntılı biçimde verilmiştir

Bu çalışmada ilk önce **yapı-analiz işlemi** yapılarak ondan sonra 18 adet yapının moleküller etkileşim analizinin aydınlatılması için **Docking işlemi** yapılmıştır.

3.1. Yapı-Analiz İşlemleri

Moleküler kenetlenme yöntemi genellikle **yapı temelli** olarak çalışıldığından gerekli olan yapının 3B yapı bilgisine ihtiyaç duyularak optimizasyon işlemi yapılır. Çalışmamızda üzerinde durduğumuz 18 ligandın çizim ve optimizasyon işlemleri yapılmış olup , yapılan işlemlerin analizleri aşağıda verilmiştir.

3.1.1. Protein yapısının hazırlanması

ROCK II proteini 1388 aminoasit uzunluğunda olup enzimin katalitik aktivitesi için önemli bir rol üstlenmektedir. Bu amaçla ilaç molekülleri için hedef bölge konumunda olan katalitik domain kısımlarına yönelik yapı analizleri yapılmıştır. Bu analiz doğrultusunda, Protein Data Bankasından (PDB) ROCK II için ise PDB kodlu 4L6Q yapısı tercih edilerek seçilen yapılarını en düşük enerjili konformasyonlarına getirmek için AutoDock programıyla minimasyon analizi yapılmıştır.

3.1.2. Ligand yapılarının hazırlanması

Bu çalışmada öncelikle literatürde yayınlanmış makalede [3] üzerinde çalışılan yapıların üstüne sterokimyasal özellik gösteren yapıların 18 adet ligand GaussView programı aracılığıyla çizilmiştir. Çizilen bu yapılar için, Gaussian9.0 programı ile

yapılmıştır. Bu işlemde ilk önce ligandlar semi-ampirik yöntemin PM3 metodu tercih edilerek **.com** dosya formatında kaydedilip optimizasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Ondan sonraki aşamada DFT yönteminin B3LYP/6-31G* temel seti seçilerek hem optimizasyon hem de frekans hesaplamaları yapılarak yapılar en kararlı hale getirilen ligandlar **.pdb** dosya formatına çevrilerek doking işlemine hazır hale getirilmiştir.

3.2. Moleküller Doking Protokolü

Çalışmamızda hazırladığımız protein ve ligand yapılarının etkileşim alanının aydınlatılması için moleküler kenetlenme işlemi yapılmıştır. Protein ve ligand arasındaki kenetlenme boyunca hareket halinde esnek bölgelerin ve ligand pozisyonunu hesaplamak için AutoDock Tools (ADT) programı kullanılmıştır. ROCK II proteinlerinden eklenen su molekülleri çıkartılıp enerji minimizasyonu analizi yapılarak dosya formatında **.pdb** şeklinde kaydedilip AutoGrid programına yüklenmiştir. Bu aşamada ligand yükleri tanımlanıp AutoGrid programına yüklenmiştir. Çizim ve optimizasyon analizleri yapılan 18 adet ligand yapıları da **.pdb** uzantılı dosya formatında kaydedilip aynı şekilde **.pdbqt** formatına dönüştürüldü. Hazırlanan **.pdbqt** dosyaları bir arada açıldıktan sonra bu yapılar arasındaki karakteristik bağlanma olasılıkların hesaplanması için grid bölgesi **AutoGrid programı** ile belirlenmiştir. Bu bölge hedef yapının x,y,z kartezyen koordinatlarına göre **126,126,126** olarak grid kutusu, bu noktalar arası boşluk (gridspace) **0.375 Å** belirlenmiştir. Bu parametreler doğrultusunda oluşturulan grid bölgesi **.gpf** (grid parameter file) formatında kaydedilmiştir. Ardından, doking hesaplamaları için gerekli olan arama algoritması Lamarkian Genetik Algoritma (LGA) seçilip, 2 ayrı yaklaşımda yapılmıştır.

Birinci yaklaşımda: Genetik algoritma tekrarlaması sayısı : 100, populasyon boyutu :150 seçilmiştir.

İkinci yaklaşımda: Genetik algoritma tekrarlaması sayısı: 1000, populasyon boyutu:300 seçilmiştir. bu algoritmadaki parametreler ve her bir ligand için birinci ve ikinci yaklaşımda da 18 ligand için tek tek çalışılmıştır. Doking hesaplamaların temelini oluşturan **.dpf** (docking parameter file) formatında kaydedilmiştir. Gerekli tüm hazırlık dosyaları tamamlandıktan sonra doking işlemi yapılmıştır. Bu işlem

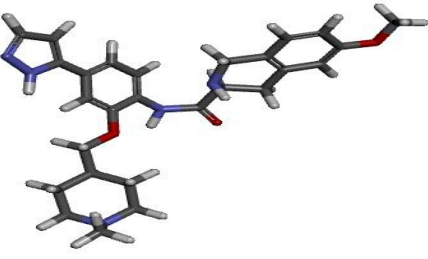

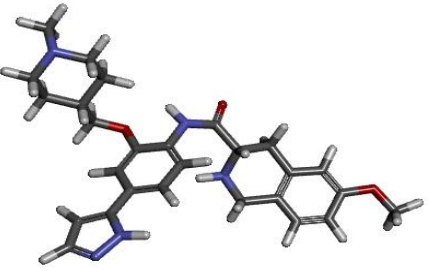
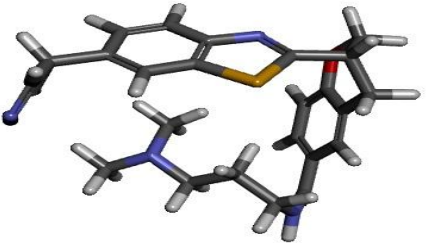
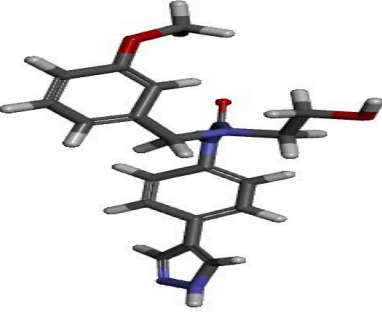
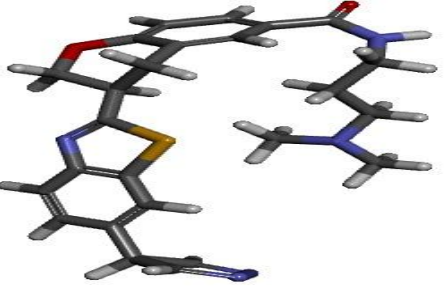
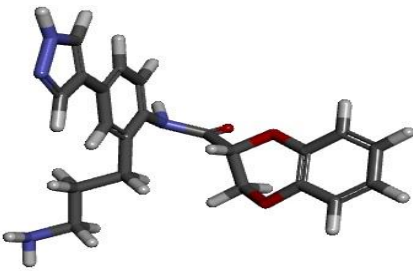

sonucunda her bir olası konformasyon durum için bağlanma serbest enerjisi(ΔG) ve inhibisyon sabiti (K_i) hesaplanarak oluşan sonuçlar değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın analiz sonuçları Bölüm 4’te verilmiştir.


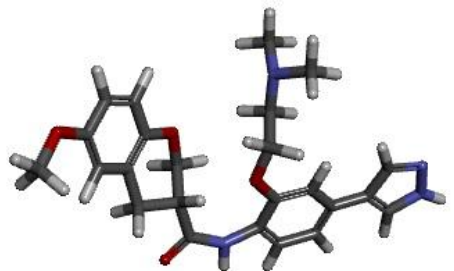
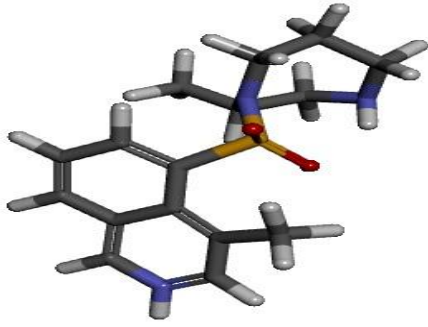
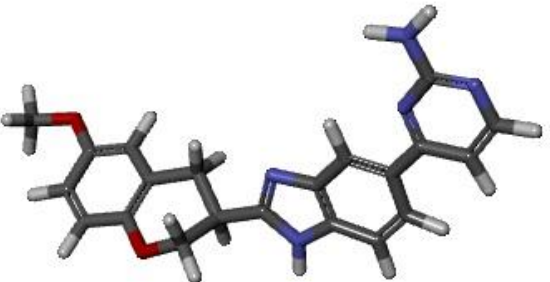
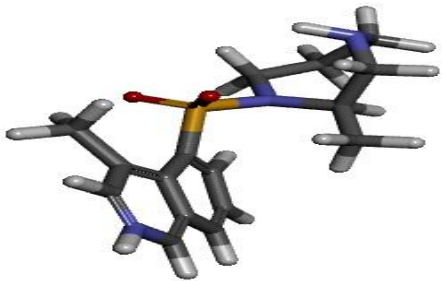
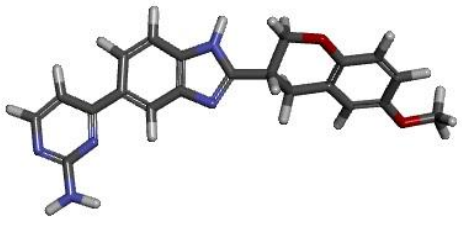
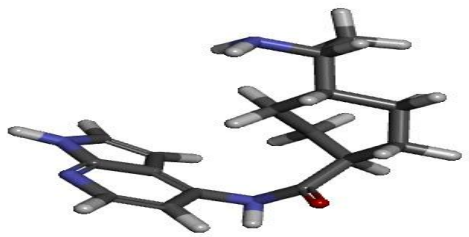

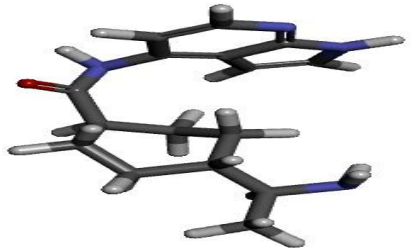



4.BULGULAR

4.1. Protein-Yapı Analiz Sonuçları

Tablo 4.1.Moleküllerin Adı ve Yapısı [3]

İsmi	Molekül yapısı	İsmi	Molekül yapısı
1		5	
2		6	
3		7	
4		8	

9		14	
10		15	
11		16	
12		17	
13		18	

Molekül yapılarımızda(R) konfigrasyonunda olan yapılarımız sırası ile (2,7,11,13,16,18) bunlardır.

Çalışmamızın protein ve ligandlar için yapılan yapı-analizlerinin sonuçları aşağıda verilmiştir.

Protein Yapısı için;

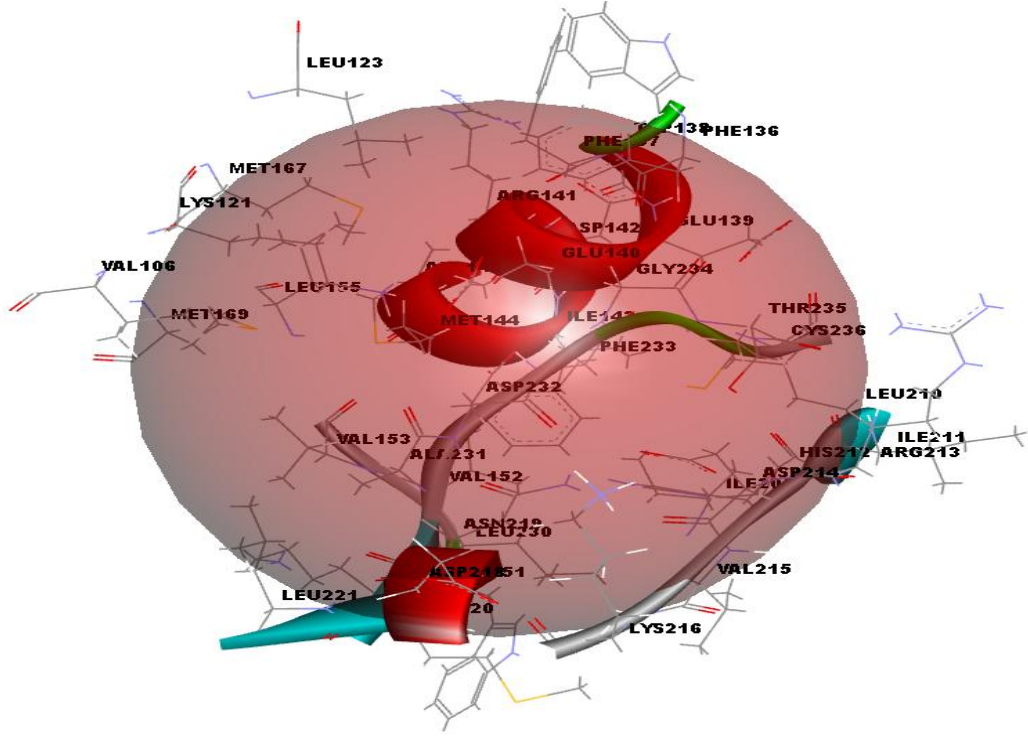
Hedef protein yapılarımız olan ROCK II'nin katalitik bölgelerinin aminoasit sekans bilgileri doğrultusunda, Protein Data Bankasındaki (PDB) iyi çözünürlüğe sahip ve ROCK II'ye %100 benzerliği olan kristal yapısı için ise pdb kodu 4L6Q seçilmiştir.

Tablo 4.2 Seçilen protein in pdb kodu ve özellikleri

PDB Kodu	Enzim Adı	Bulunduğu Organizma	Çözünürlük R(Å)	Aminoasit Sekans Uzunluğu	Keşif Yılı
4L6Q	ROCK II	Homo sapiens	2.79	402	2013

4.2. Doking Analiz Sonuçları

Bu analize başlamadan önce DiscoveryStudio 2017 programı kullanılarak ROCKII protein izoformunun yüzey analizleri yapılmıştır.



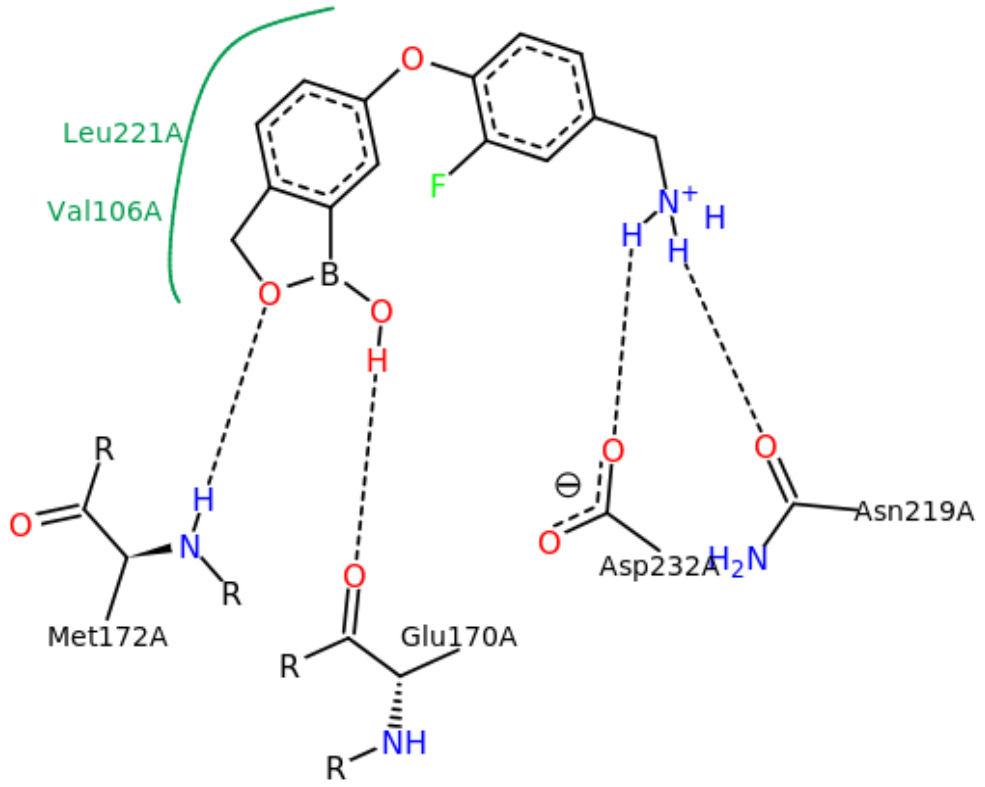
Şekil 4.1 ROCK II için yapılan yüzey analizlerinin gösterimi

Yüzey analizinden sonra, hedef yapısı ROCK II ile 18 adet ligand yapılarının doking işlemi AutoDock programı ile yapılmıştır. 4L6Q proteini seçmemizde 323 özellik bulundurmakta ve 85 lipofilik özellik, 56 H-alıcı özellik, 182 H-verici özellik bulundurmaktadır. Yapılan bu analizlerin sonuçları aşağıda verilmiştir.

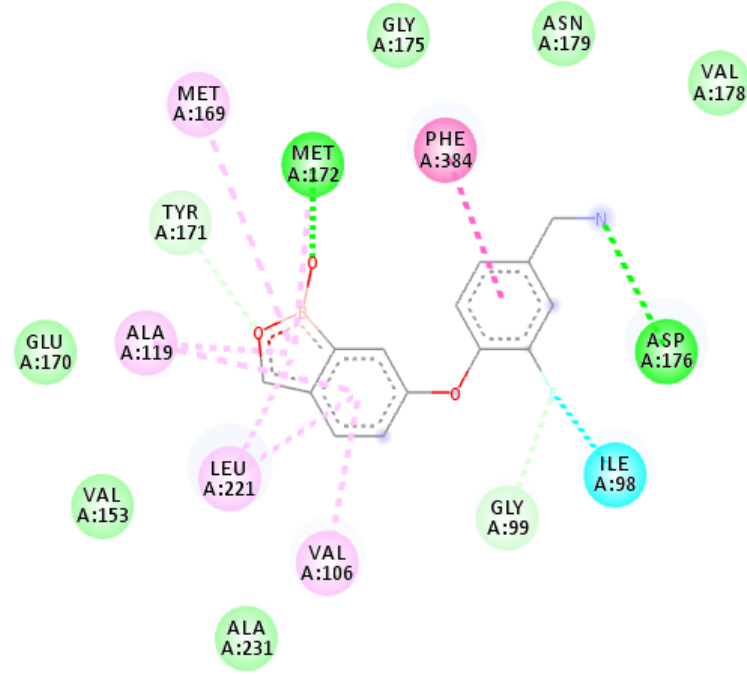
4.2.1. ROCKII'in docking sonuçları

ROCK'ın izoformları için bu çalışmada kullandığım ROCK II'nin standart bileşik ile Leu 221, Val 106, Met 172, Glu 170, Asp 232, Asn 219 aminoasitlerle uzak bağ etkileşiminde bulunduğu gözlenmiştir.(Şekil 4.2) bağlanma enerjisi (ΔG) - **7.61kcal/mol** inhibisyon sabitinin (Ki) **2660 nM** olarak hesaplanmış olup hidrofobik ve hidrojen bağ etkileşimi göstermiştir. Ek Tablo 2 ve Tablo 3'te gösterilmiştir.

Çalışmamızda 18 ligand'ın, standart bileşimizle karşılaştırdığımızda bağlanma enerjisi ve inhibisyon sabitinin daha iyi sonuçlar çıkardı görülmüştür. Tablo 4.4 ve Tablo 4.5'te verilmiştir



Şekil 4.2 ROCK II (pdb kodu: 4L6Q) ın 1WU ile etkileşim analizi [22]



Interactions

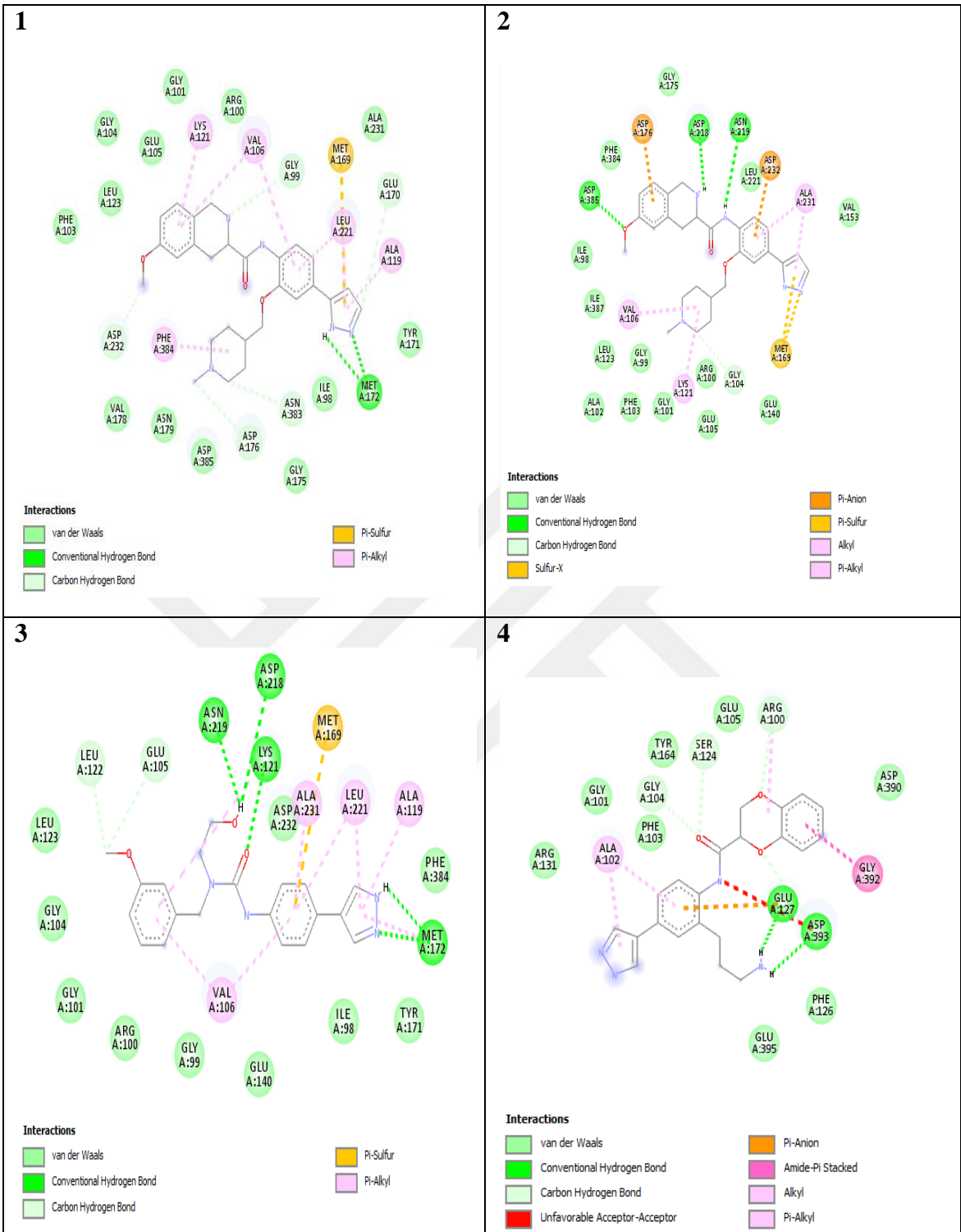
- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond

- Halogen (Fluorine)
- Pi-Pi T-shaped
- Pi-Alkyl

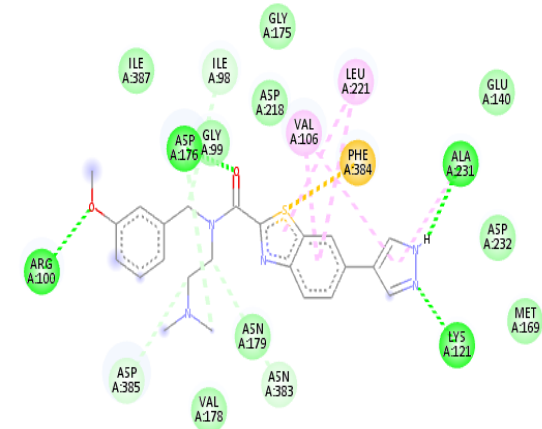
Şekil 4.3 Standart bileşiğin (1WU) 4L6Q ile analizi'nin 2B görüntüsü.

Tablo 4.3 İkinci yaklaşımda bileşik-2'nin analiz sonucu

İsim-Bileşik-2	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
A:ASP385:HN - :2:O	2,12878	HB	KHB	A:ASP385:HN	H	2:O	H
2:H - A:ASN219:OD1	3,03881	HB	KHB	2 :H	H	A:ASN219:OD1	H
2:H - A:ASP218:O	1,95261	HB	KHB	2 :H	H	A:ASP218:O	H
2:C - A:GLY104:O	2,92672	HB	CHB	2 :C	H	A:GLY104:O	H
A:MET169:SD - :2:N	3,13884	Diğer	Sülfür-X	A:MET169:SD	Sülfür	2:N	O,N,S
A:ASP176:OD2 - :2	3,76078	Elektrostatik	Pi-Anion	A:ASP176:OD2	Negatif	2	Pi-Orb
A:ASP232:OD2 - :2	4,45536	Elektrostatik	Pi-Anion	A:ASP232:OD2	Negatif	2	Pi-Orb
A:MET169:SD - :2	4,07748	Diğer	Pi-Sülfür	A:MET169:SD	Sülfür	2	Pi-Orb
A:VAL106 - :2	4,94004	Hidrofobik	Alkil	A:VAL106	Alkil	2	Alkil
A:LYS121 - :2	5,30107	Hidrofobik	Alkil	A:LYS121	Alkil	2	Alkil
2 - A:ALA231	3,80633	Hidrofobik	Pi-Alkil	2	Pi-Orb	A:ALA231	Alkil
2 - A:ALA231	4,51038	Hidrofobik	Pi-Alkil	2	Pi-Orb	A:ALA231	Alkil



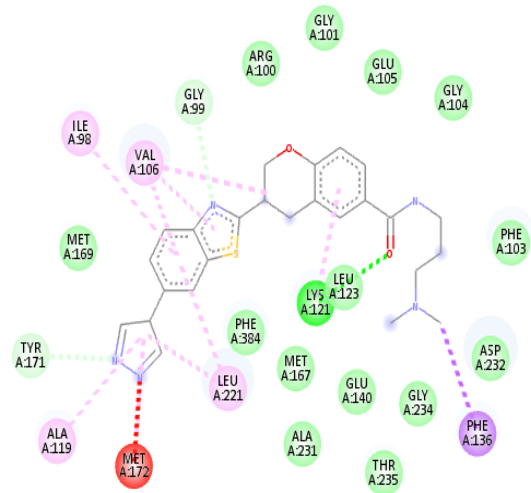
5



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Sulfur
- Pi-Alkyl

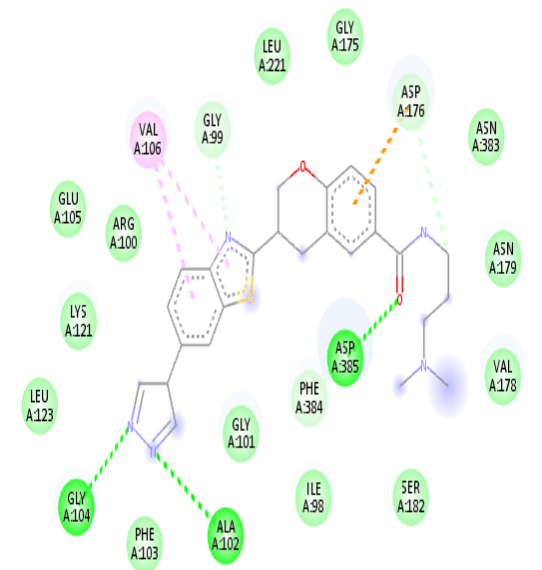
6



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Unfavorable Acceptor-Acceptor
- Pi-Sigma
- Alkyl
- Pi-Alkyl

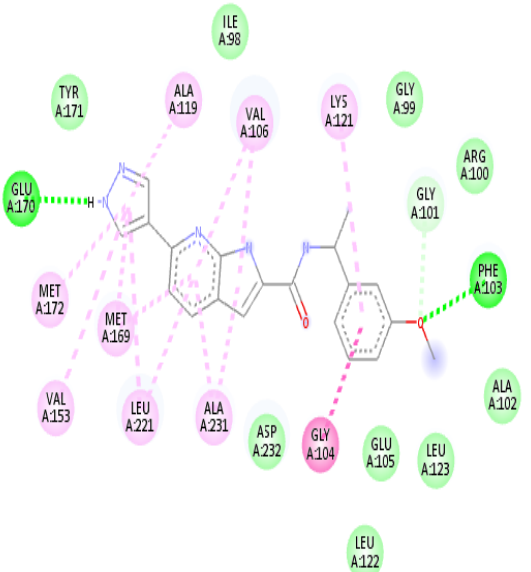
7



Interactions

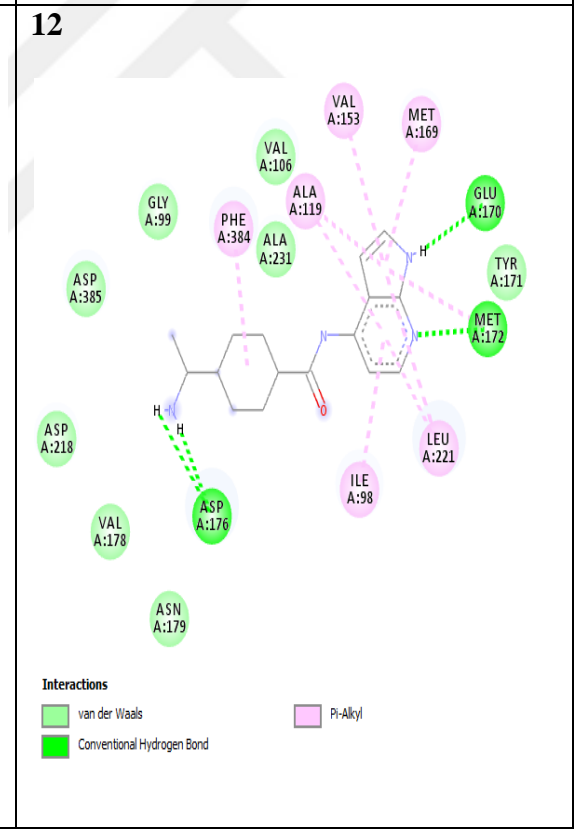
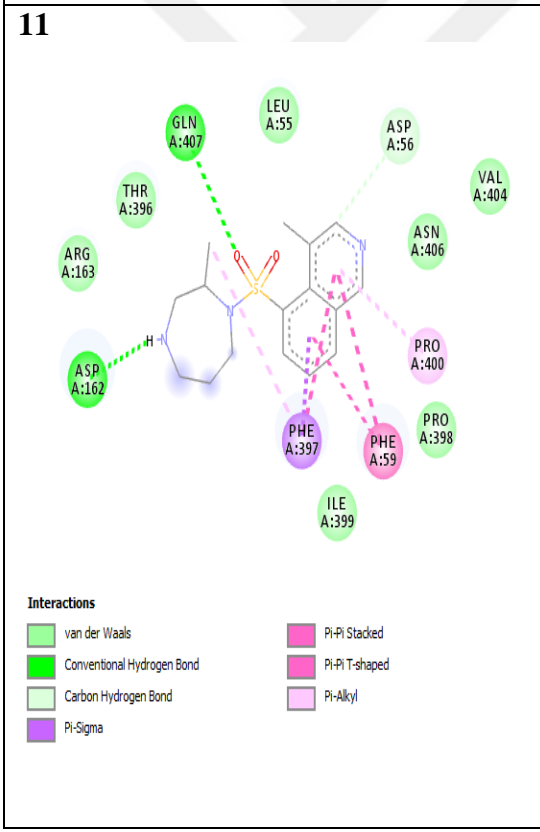
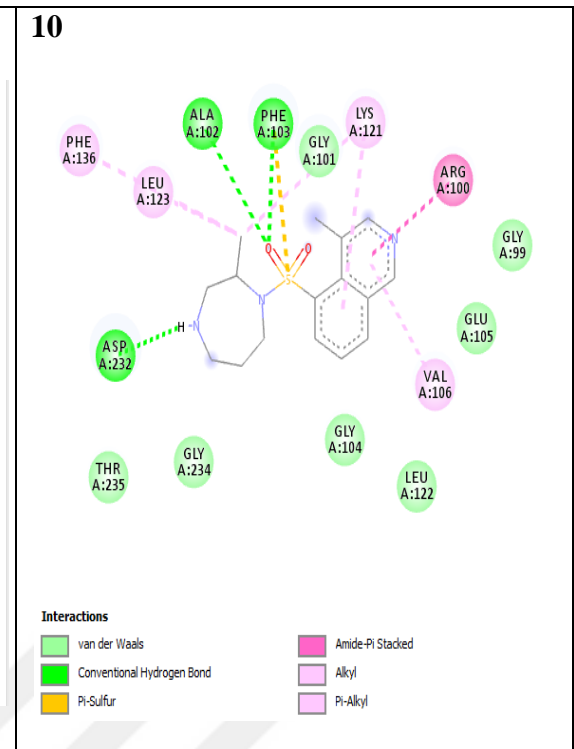
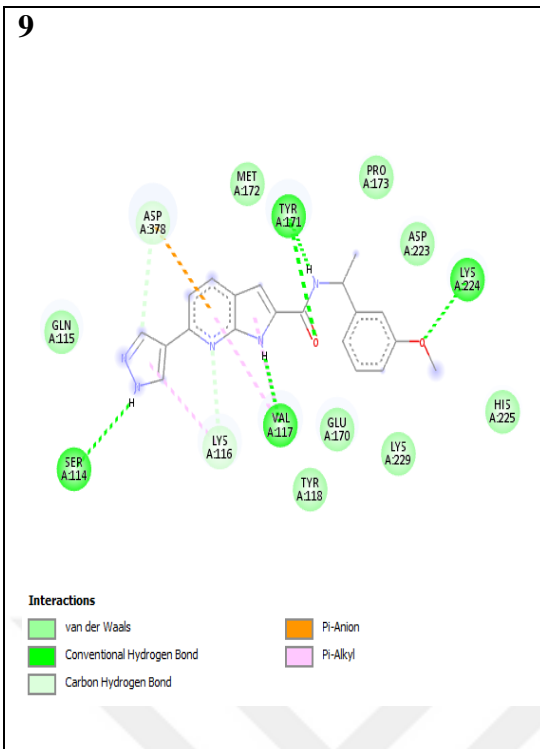
- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Anion
- Pi-Alkyl

8

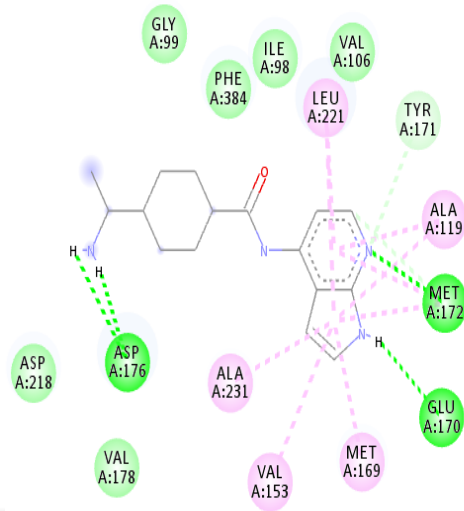


Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Amide-Pi Stacked
- Pi-Alkyl



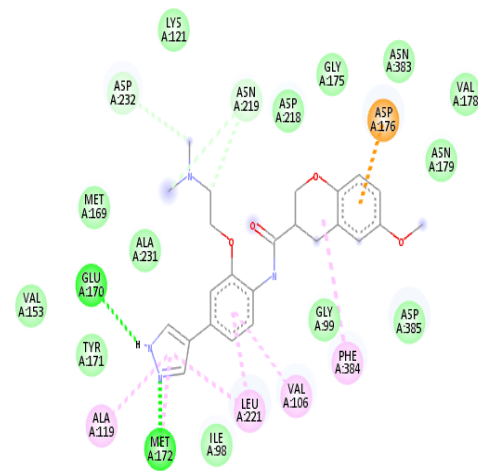
13



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Alkyl

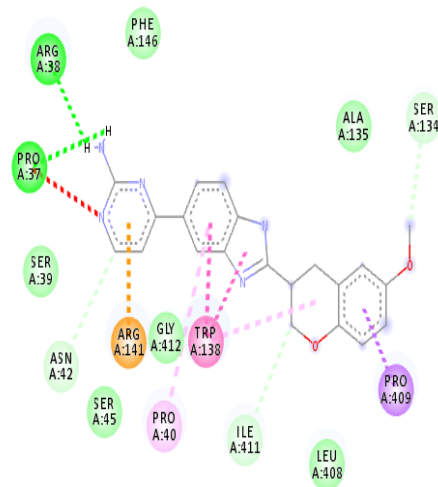
14



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Alkyl
- Pi-Anion

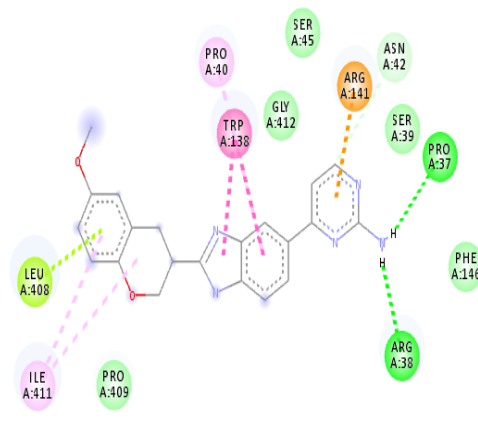
15



Interactions

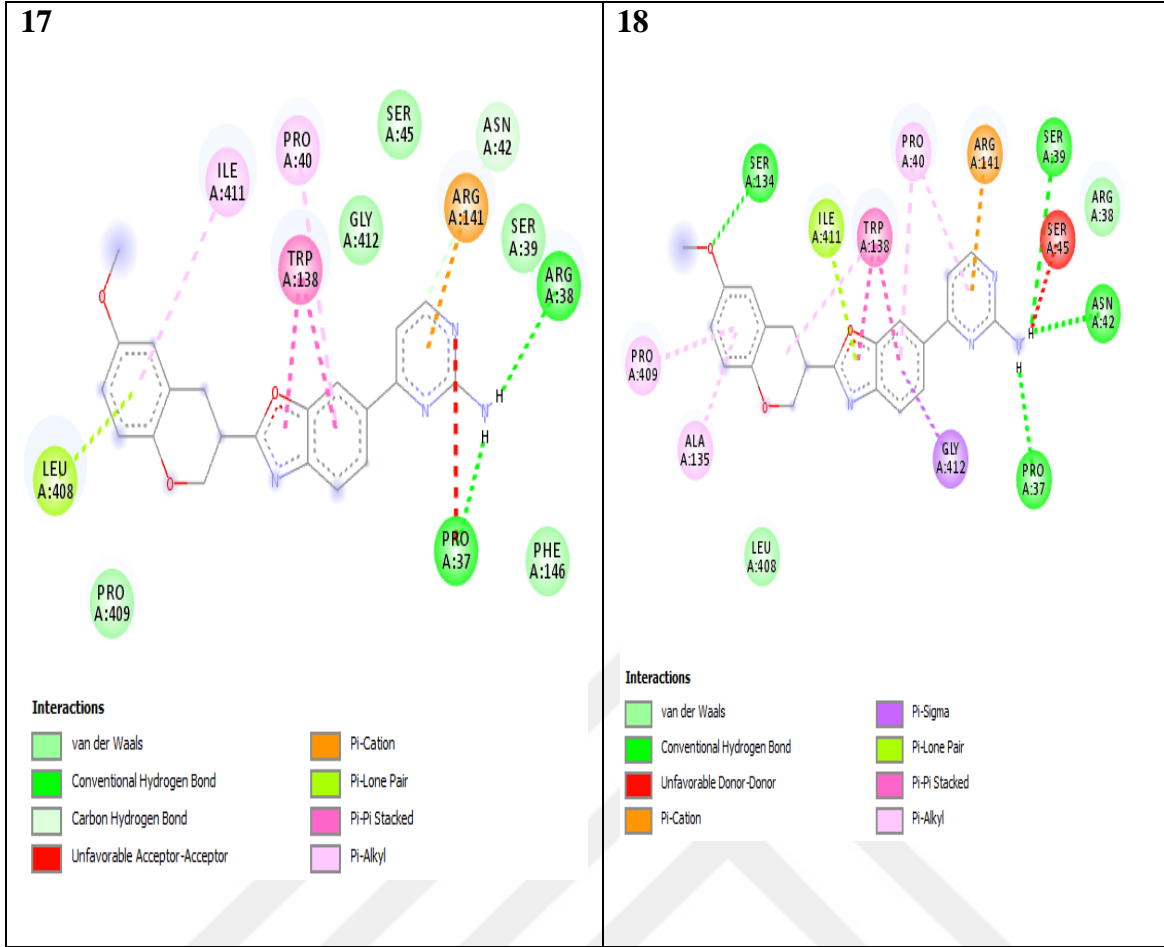
- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Unfavorable Donor-Donor
- Unfavorable Acceptor-Acceptor
- Pi-Cation
- Pi-Sigma
- Pi-Pi Stacked
- Pi-Alkyl

16



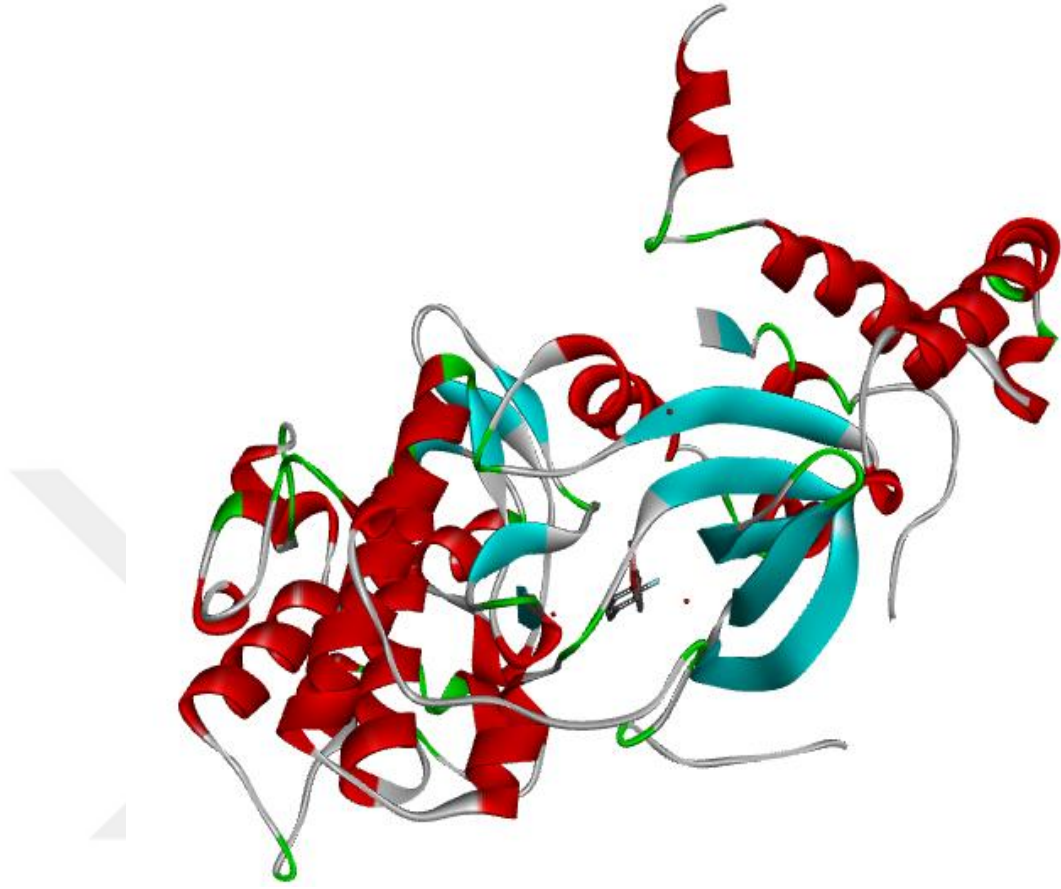
Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Unfavorable Donor-Donor
- Pi-Cation
- Pi-Lone Pair
- Pi-Pi Stacked
- Alkyl
- Pi-Alkyl



Şekil 4.4 4L6Q ile 18 ligand (ikinci yaklaşımda) yapısı arasındaki etkileşim analizinin 2B gösterimi

Çalışmada 4L6Q Proteinin A zincir yapısı seçilmiş olup 3B görüntüsü şekil 4.5 te verilmiştir.



Şekil 4.5 4L6Q Proteinin 3B görüntüsü

Docking sonucunda oluşan her bir ligand yapısı için bağlanma enerjileri (ΔG) ve inhibisyon sabiti (K_i) değerleri hesaplanmıştır. K_i değerleri tablo 4.4 ve tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.4 Ligandların Birinci yaklaşımdaki algoritma sonuçları

LIGAND	ΔG (kcal/mol)	Ki (nM)
1WU	-7.61	2660
1	-11.16	6.58
2	-11.40	4.43
3	-6.97	7720
4	-11.01	8.51
5	-9.31	148.99
6	-9.86	58.82
7	-9.42	124,34
8	-9.2	181,71
9	-8.53	560,44
10	-8.44	649,78
11	-9.1	214
12	-10.08	40,78
13	-9.08	221.38
14	-8.69	426.26
15	-9.08	221.46
16	-9.98	262.21
17	-9.06	228.17
18	-8.93	282.41

Bu analize göre ROCK II proteininin birinci yaklaşım da **2** nolu ligand yapısı en yüksek bağlanma enerji değeri (**-11.40**) kcal/mol olarak hesaplanmıştır.

LIGAND	ΔG (kcal/mol)	Ki(nM)
1WU	-7.60	2700
1	-11.26	5.53
2	-11.72	2.56
3	-7.82	1850
4	-10.61	16.68
5	-9.63	87.41
6	-9.98	48.65
7	-9.82	62.95
8	-9.22	173.97
9	-8.69	429.57
19	-8.47	617.06
11	-9.19	183.10
12	-9.92	53.96
13	-9.95	50.64
14	-9.39	131.97
15	-9.07	225.07
16	-9.01	250.55
17	-9.06	226.92
18	-9.08	221.42

Tablo 4.5 Ligandların ikinci yaklaşımdaki algoritma sonuçlar

Bu analize göre ROCKII proteininin ikinci yaklaşım da **2** nolu ligand yapısı en yüksek bağlanma enerji değeri (**-11.72**) kcal/mol olarak hesaplanmıştır.

Bu çalışmada yapılan 18 ligandın docking analiz sonucunda oluşan her yapı için etkileşim analizi gerçekleştirilmiştir. Bu analizler doğrultusunda ligandlarımız standart bileşimimizle etkileşim bölgesindeki (**met172, Asp176, Val106, Leu221, Ala119**) aminoasitlerle etkileşimde bulunmuş olup bu etkileşim analizlerinin 2B görüntüleri Şekil 4.5’de gösterilmiştir. Bu kompleks yapılara ait bağlanma enerjisi ve Ki değerleri Tablo 4.4 ve Tablo 4.5’de verilmiştir. Bu verilere göre en iyi bağlanma enerjisi bileşik 2 numaralı ligand ile protein arasında görülmüştür.

Ligandlarımızı birinci yaklaşım ile ikinci yaklaşım olarak kıyaslanıldığında ikinci yaklaşımdaki bağlanma enerjisi ve inhibisyon sabitin de birinci yaklaşıma göre daha

yüksek sonuçlar vermiştir. Ligandlarımızda (2>1>4>6>7) nolu yapılar bağlanma enerjisi en iyi gösteren yapılarımız olmuştur. Tablo 4.4 ve Tablo 4.5

Ligandlarımızı standart bileşikle kıyasladığımızda yapılarımızın her iki yaklaşımda standart bileşiğe göre daha iyi sonuçlar vermiştir.

İkinci yaklaşımda ligandlarımızı kendi arasında kıyaslayacak olursak 2 nolu bileşik ve 1 nolu bileşik tetrahidroizokuinolin yapısında olup 2 nolu bileşikte R konfigrasyonundadır. Pirazol yapımız da yüksek bağlanma gösteren ikinci fonksiyonel grubu olarak 4 nolu ligandımız olmuştur. Bir diğer fonksiyonel grubuz Benzotrazoller yapısında 6 ve 7 nolu bileşiklerimiz olup 7 nolu bileşimizde R konfigrasyonundadır. Bu yapılarımız en iyi bağlanma enerjisini vermiştir. Bu yaklaşımda 18 ligandımız arasından en iyi ve yüksek sonucu 2 nolu ligandımız olmuştur

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

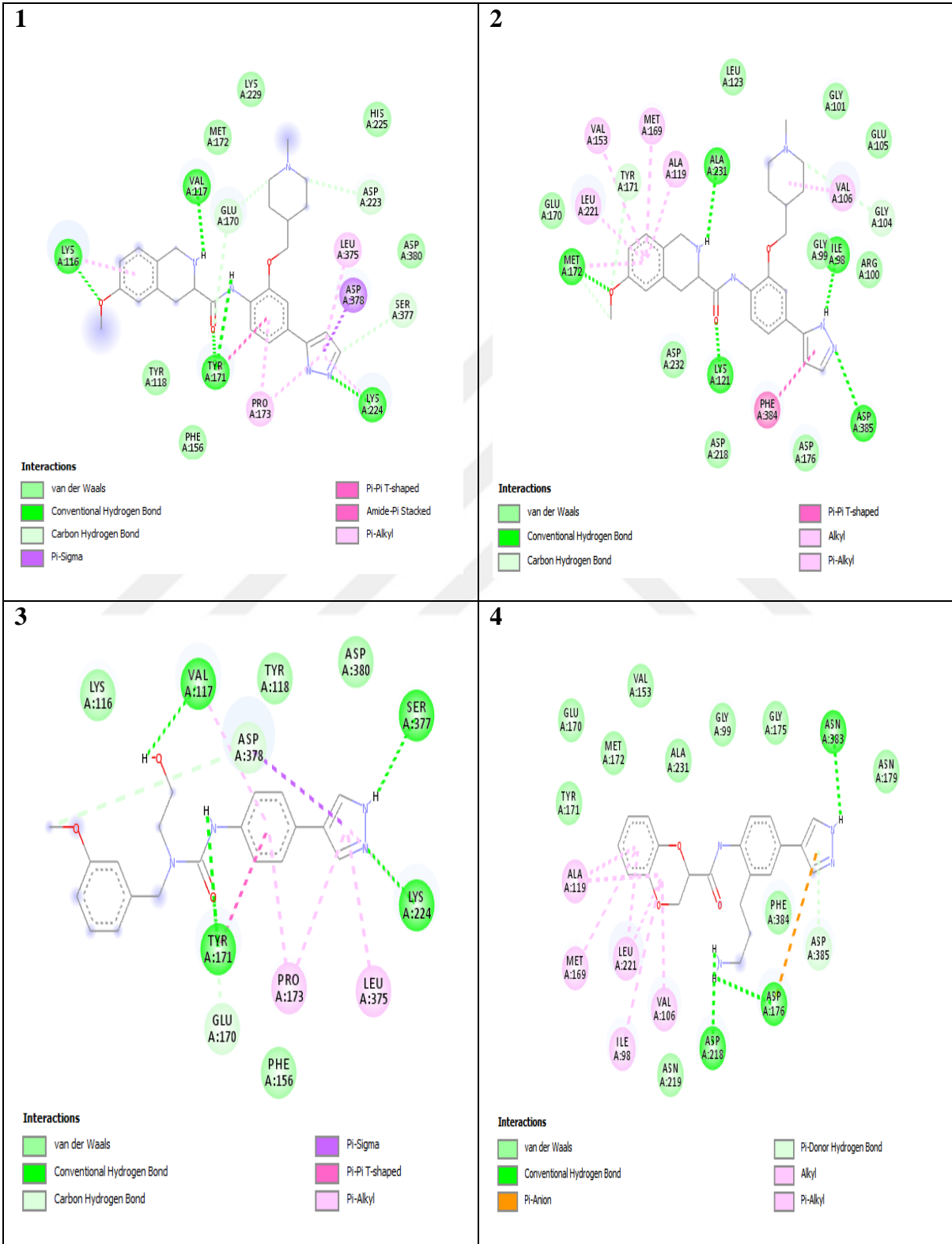
Bu tez çalışmasında, 18 adet ligand yapısının ROCKII izoformuyla AutoDock4.2 programı ile etkileşim analizleri yapılmıştır. ROCK II için 4L6Q -1WU pdb kodlu kristal yapı tercih edilmiş olup standart bileşik ile etkileşim benzerliği %85 oranında bulunmuştur. ROCK II için seçilen 4L6Q yapısı ile deneysel sonuçları karşılaştırmak için kullanılan standart bileşiğin 18 adet ligand ile hedef bileşik arasındaki Moleküler doking çalışmasını etkileşim bölgesi ve bağlanma enerjisine göre analizini ikinci yaklaşımda ki sonuçların birinci yaklaşıma göre daha doğru ve tutarlı sonuçlar ortaya çıkardığını görmekteyiz. Genel itibariyle 18 adet kristal yapımızın her iki yaklaşımda da standart bileşiğe göre daha iyi sonuçlar vermiştir. Yapılarımız arasında tetrahidroizokuinolin, pirazol ve benzotrazoller yapılarımız en iyi sonucu vermiş olup özellikle sterokimyasal özellik gösteren yapılarımızın daha da yüksek değer de çıkarak (2 > 1 > 4 > 6 > 7) en iyi bağlanma enerjisi gösteren liganlarımız olmuştur. Tablo 4.4 ve Tablo 4.5 ROCKII için (**Met 172, Asp 176, Val 106, Leu 221, Ala 119**) aminoasitleri daha sık görüldüğü ve çalışmamızda bu aminoasitlerin büyük role sahip olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar ROCK II için tetrahidroizoquinolin ve pirazol yapıları bu sonuçlar doğrultusunda gelecekte ilaç tasarımı için daha özgün ve spesifik ilaç moleküllerin tasarlanması sağlanarak bu alanda yapılacak deneysel çalışmalara ışık tutması öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

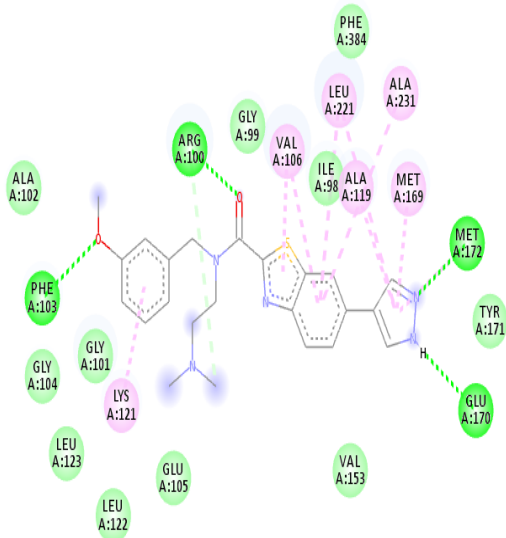
1. Pawson, T., Raina, M., Nash, P. (2002). Interaction domains: from simple binding events to complex cellular behavior. *FEBS letters*. **513**, 2–10.
2. Pawson, T. (2002). Regulation and targets of receptor tyrosine kinases. *European Journal of Cancer* (Oxford, England: 1990). 38 Suppl **5**, S3–10.
3. S. Shah, J. (2016), Savjani, Bioorg. *Med. Chem. Lett*, **26**, 10, 2383-2391
4. Manning G., Whyte DB., Martinez R, Hunter T., Sudarsanam S. (2002). The Kinase complement of the human genome. *Science New York, NY*. **298**, 1912– 1934.
5. Arora A. (2005). Scholar EM. Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. **315**, 971–979.
6. Nakagawa O., Fujisawa K., Ishizaki T, Saito Y., Nakao K., Narumiya S. (1996). ROCK-I and ROCK-II, two isoforms of Rho-associated coiled-coil forming protein serine/threonine kinase in mice. *FEBS letters*. **392**, 189–193.
7. Yoshinaga K., Inoue H., Tanaka F., Mimori K., Utsunomiya T., Mori M. (2003). Platelet-derived endothelial cell growth factor mediates Rho-associated coiled-coil domain kinase messenger RNA expression and promotes cell motility. *Annals of Surgical Oncology*. **10**, 582–587.
8. Carlson HA. (2000). Mc Cammon JA., Accommodating protein flexibility in Computational drug design. *Molecular Pharmacology*. **57**, 213–218.
9. Street AG., Mayo SL. (1999). Computational protein design. *Structure* (London, England: 1993). **7**, R105-109.
10. Veselovsky AV., Ivanov AS. (2003). Strategy of computer-aided drug design. *Current drug Targets Infectious Disorders*. **3**, 33–40.
11. VanLinden OPJ., Kooistra AJ., Leurs R., de Esch IJP., de Graaf C. KLIFS: (2014) a knowledge-based structural database to navigate kinase-ligand interaction space. *Journal of Medicinal Chemistry*. **57**, 249–277.
12. Morris GM., Huey R., Lindstrom W., Sanner MF., Belew RK., Goodsell DS., Olson AJ. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated Docking

- with Selective Receptor Flexibility. *Journal of computational chemistry*. **30**, 2785– 2791.
13. Noma K., Oyama N., Liao JK. (2006). Physiological role of ROCKs in the Cardiovascular system. *American Journal of Physiology Cell Physiology*. **290**, C661-668.
 14. Fujisawa K., Fujita A., Ishizaki T., Saito Y., Narumiya S. (1996). Identification of the Rho-binding domain of p160ROCK, a Rho-associated coiled-coil containing protein kinase. *The Journal of Biological Chemistry*. **271**, 23022–23028.
 15. Liao JK., Seto M., Noma K. (2007). Rhokinase (ROCK) inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol*. **50**, 17-24.
 16. Noma K., Oyama N., Liao JK. (2006). Physiological role of ROCKs in the Cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol*. **290**, C661-8.
 17. Cohen, N., C. (1996). Guidebook on Molecular Modeling in Drug Design. XIII Ed. Academic Press Inc.,
 18. Hanna MW. (1980). Quantum Mechanics in Chemistry, 3rd Ed. Benjamin: Cummings Pub. Co, Massachusetts,
 19. Binkley JS., Pople JA., Hehre WJ. (1980). Self-Consistent molecular orbital methods. 21. Small split-valence basis sets for first-row elements. *Journal of the American Chemical Society*. **102**, 939–947.
 20. Jacobs M., Hayakawa K, Swenson L., Bellon S., Fleming M., Taslimi P., Doran J. (2006). The structure of dimeric ROCK I reveals the mechanism for ligand selectivity. *The Journal of Biological Chemistry*. **281**, 260–268.
 21. Leung T., Manser E., Tan L., Lim L. (1995). A novel serine/threonine kinase binding the Ras-related Rho A GTPase which translocates the kinase to peripheral membranes. *The Journal of Biological Chemistry*. **270**, 29051-29054.
 22. Akama, T., Dong, C., Virtucio, C., Sullivan, D., Zhou, Y., Zhang, Y., Jarnagin, K. (2013). Kinaz'a Fenotip Bağlama: Kinaz İnhibisyonu ve Yüksek Potentte RhoKinaz İnhibitörlerinin Geliştirilmesi için Yeni Bir Benzoksaborol Mentşe Bağlama Motifinin Belirlenmesi. *Journal of Pharmacology and experimental therapeutics*. **347** (3), 615-625.
 23. X. Fang, Y., Yin, Y.T. Chen, L., Yao, B., Wang, M.D. Cameron, L. Lin, S. Khan, C. Ruiz, T. Schröter, W. Grant, A. Weiser, J. Pocas, A. Pachori, S. Schürer, P. LoGrasso, Y. Feng. *Y.J.Med.* (2010). *Chem*. **53**, 5727.
 24. Dong, Yan BP., Liao JK., Lam YY. Yip GWK and Yu CM. (2010). Rho-Kinase inhibition: a novel therapeutic target for the treatment of cardiovascular diseases. *Drug Discovery Today*: **15**, 15-1.

EKLER



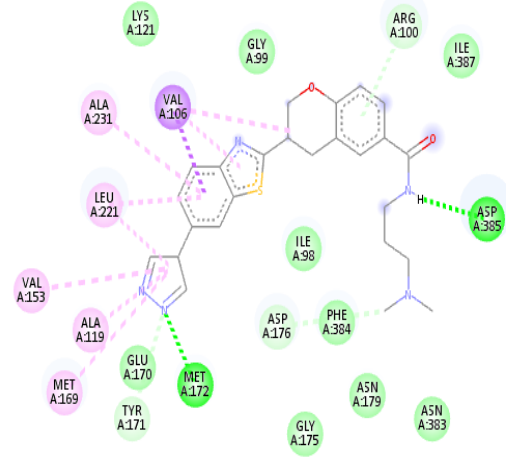
5



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Alkyl

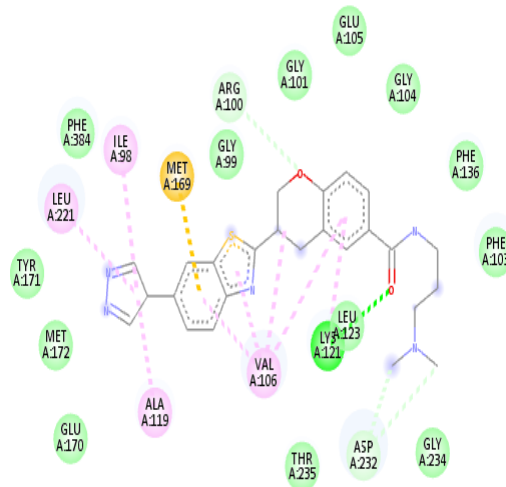
6



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Donor Hydrogen Bond
- Pi-Sigma
- Alkyl
- Pi-Alkyl

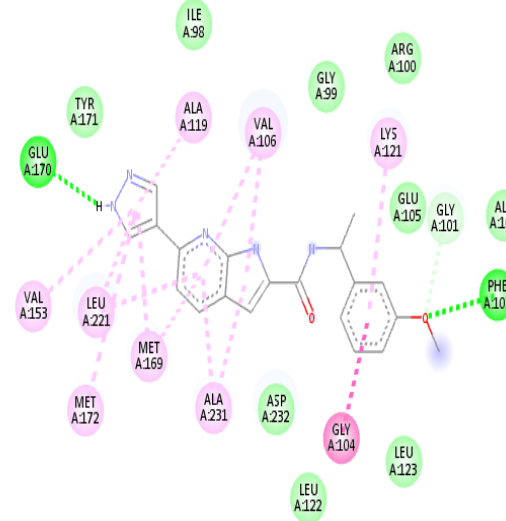
7



Interactions

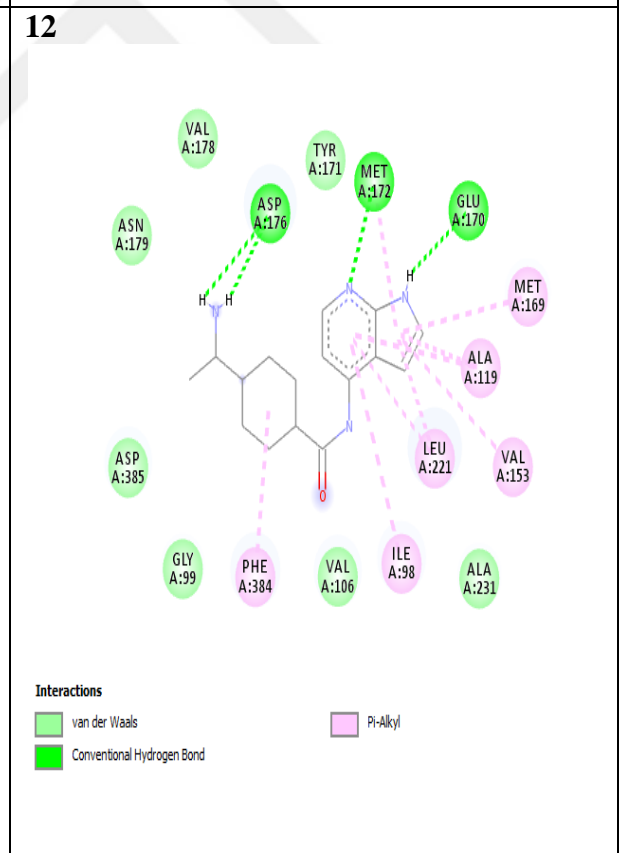
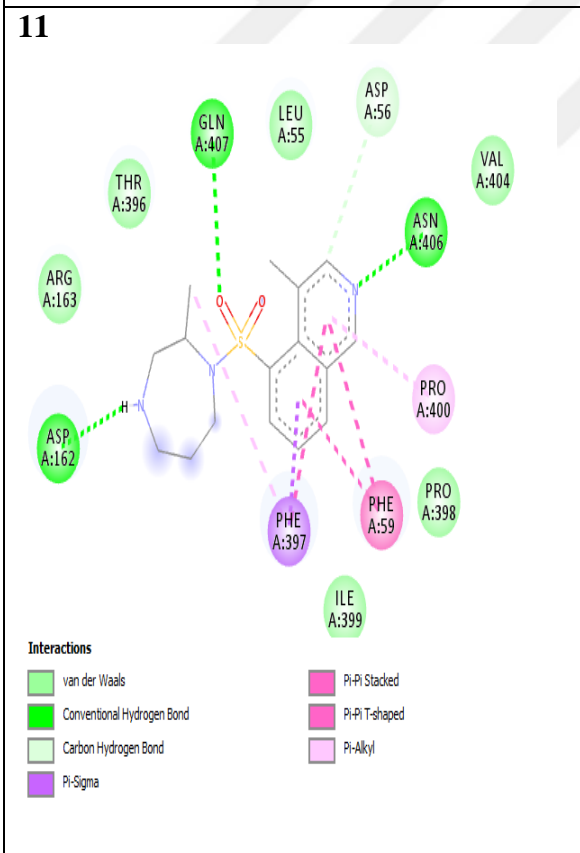
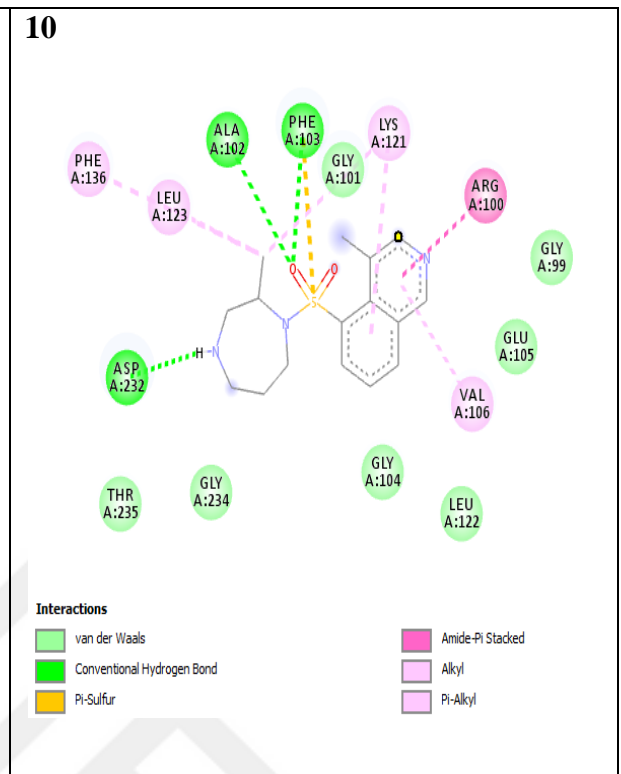
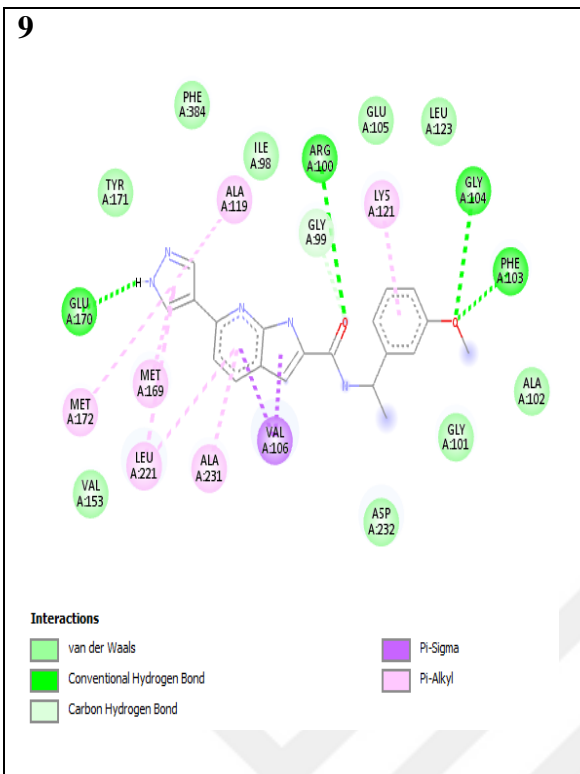
- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Sulfur
- Alkyl
- Pi-Alkyl

8

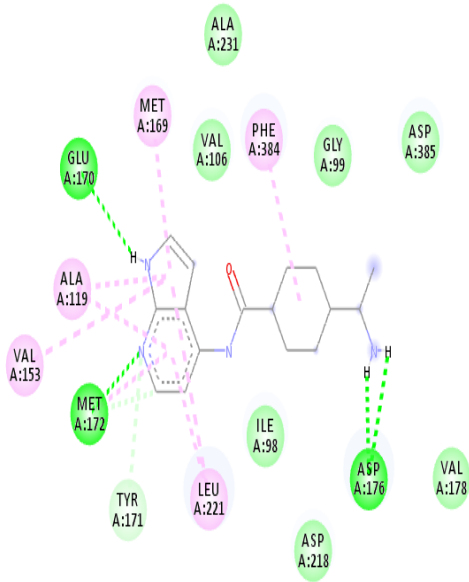


Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Amide-Pi Stacked
- Pi-Alkyl



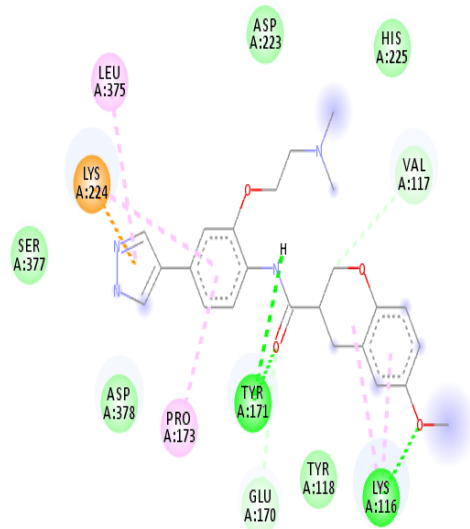
13



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Alkyl

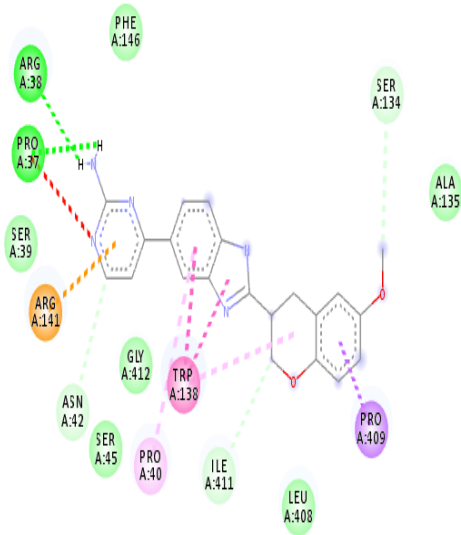
14



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Cation
- Alkyl
- Pi-Alkyl

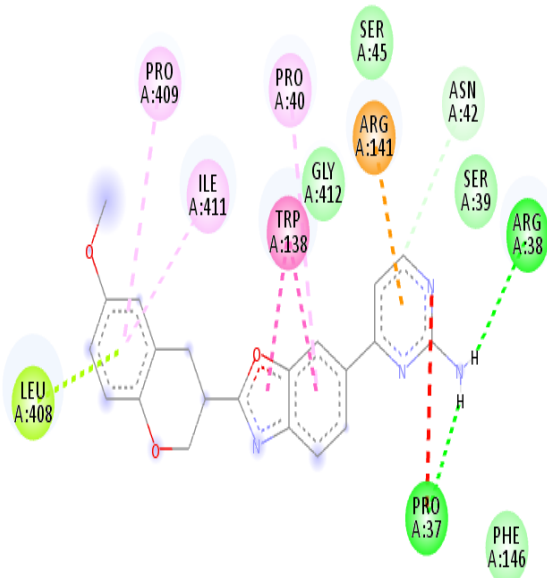
15



Interactions

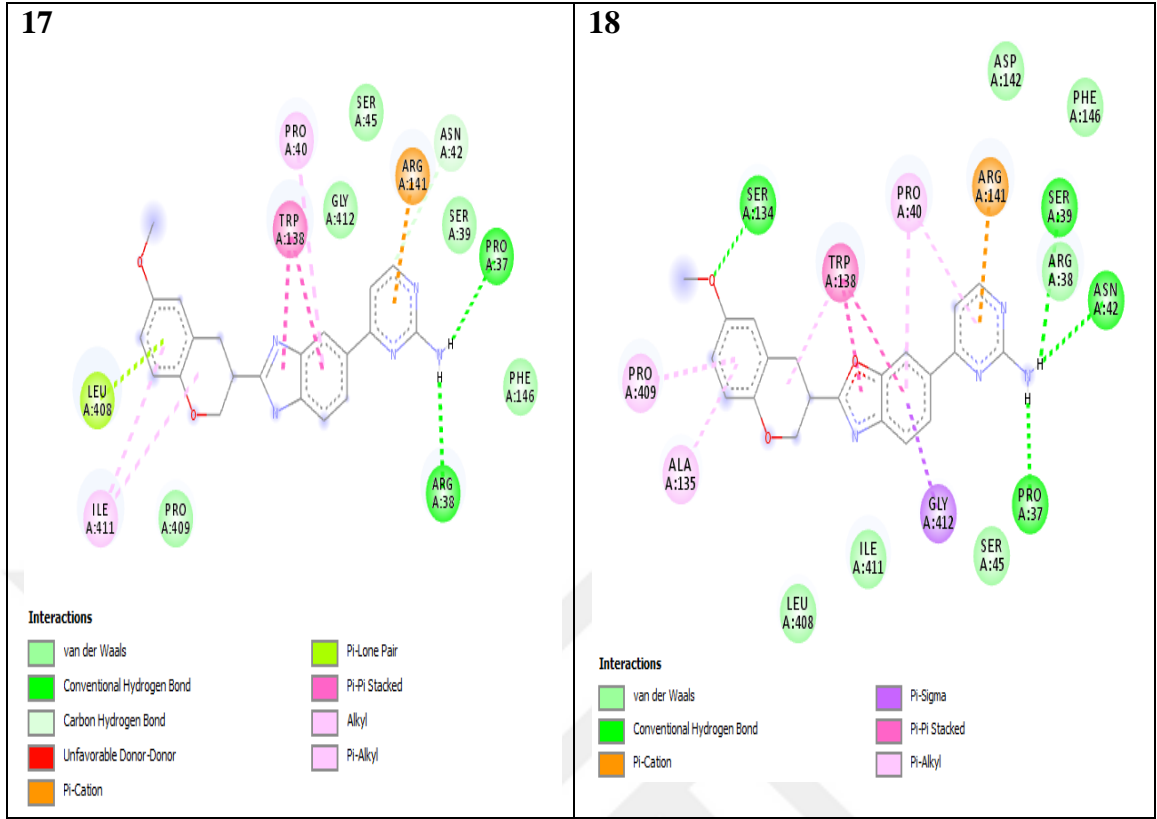
- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Unfavorable Donor-Donor
- Unfavorable Acceptor-Acceptor
- Pi-Cation
- Pi-Sigma
- Pi-Pi Stacked
- Pi-Alkyl

16



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Unfavorable Acceptor-Acceptor
- Pi-Cation
- Pi-Lone Pair
- Pi-Pi Stacked
- Pi-Alkyl



Şekil 1 4L6Q ile 18 ligand (birinci yaklaşımda) yapısı arasındaki etkileşim analizinin 2B Gösterimi

Tablo 1 Protein ile standart bileşiğin etkileşim analizi

- HB: Hidrojen Bağı
- KHB: Konvansiyonel Hidrojen Bağları
- CHB Karbon Hidrojen Bağları

Standart Bileşik-Protein							
İsim-1WU	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
1WU:O - A:MET172:O	2,65676	HB	KHB	1WU:O	H	A:MET172:O	H
1WU:N - A:ASP176:OD2	2,6643	HB	KHB	1WU:N	H	A:ASP176:OD2	H
A:GLY99:HA1 - :1WU:F	2,00385	HB; Halojen	KHB; Halojen	A:GLY99:HA1	H Halojen	1WU:F	H; Halojen
A:TYR171:HA - :1WU:O	2,57617	HB	CHB	A:TYR171:HA	H	1WU:O	H
A:ILE98:O - :1WU:F	2,5382	Halojen	Halojen	A:ILE98:O	Halojen alıcı	1WU:F	Halojen
A:PHE384 - :1WU	4,55233	Hidrofobik	Pi-Pi T-Biçimi	A:PHE384	Pi-Orb	1WU	Pi-Orb
1WU - A:VAL106	4,54658	Hidrofobik	Pi-Alkil	1WU	Pi-Orb	A:VAL106	Alkil
1WU - A:ALA119	5,11909	Hidrofobik	Pi-Alkil	1WU	Pi-Orb	A:ALA119	Alkil
1WU - A:LEU221	4,5023	Hidrofobik	Pi-Alkil	1WU	Pi-Orb	A:LEU221	Alkil
1WU - A:ALA119	3,69152	Hidrofobik	Pi-Alkil	1WU	Pi-Orb	A:ALA119	Alkil
1WU - A:MET169	5,45999	Hidrofobik	Pi-Alkil	1WU	Pi-Orb	A:MET169	Alkil
1WU - A:MET172	5,38926	Hidrofobik	Pi-Alkil	1WU	Pi-Orb	A:MET172	Alkil
1WU - A:LEU221	4,77872	Hidrofobik	Pi-Alkil	1WU	Pi-Orb	A:LEU221	Alkil

Tablo 2 İkinci yaklaşımdaki etkişileşim analizi

İKİNCİ YAKLAŞIM							
İsim-Bileşik-1	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
1:H - A:MET172:O	3,04685	HB	KHB	1 :H	H	A:MET172:O	H
A:GLY99:HA1 - :1:N	2,70618	HB	CHB	A:GLY99:HA1	H	1:N	H
1 :C - A:GLU170:O	3,62442	HB	CHB	1:C	H	A:GLU170:O	H
1 :C - A:ASP232:OD2	3,38303	HB	CHB	1:C	H	A:ASP232:OD2	H
1 :C - A:ASN383:O	3,26666	HB	CHB	1:C	H	A:ASN383:O	H
1:C - A:ASP176:OD1	3,29645	HB	CHB	1:C	H	A:ASP176:OD1	H
A:MET169:SD - :1	5,96635	Diğer	Pi-Sülfür	A:MET169:SD	Sülfür	1	Pi-Orb
A:PHE384 - :1	5,18012	Hidrofobik	Pi-Alkil	A:PHE384	Pi-Orb	1	Alkil
1 - A:ALA119	3,75197	Hidrofobik	Pi-Alkil	1	Pi-Orb	A:ALA119	Alkil
1 - A:LEU221	4,79394	Hidrofobik	Pi-Alkil	1	Pi-Orb	A:LEU221	Alkil
1 - A:VAL106	4,71978	Hidrofobik	Pi-Alkil	1	Pi-Orb	A:VAL106	Alkil
1 - A:LEU221	4,78109	Hidrofobik	Pi-Alkil	1	Pi-Orb	A:LEU221	Alkil
1 - A:VAL106	5,3363	Hidrofobik	Pi-Alkil	1	Pi-Orb	A:VAL106	Alkil
1 - A:LYS121	4,61112	Hidrofobik	Pi-Alkil	1	Pi-Orb	A:LYS121	Alkil
İsim- Bileşik-2	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
A:ASP385:HN - :2:O	2,12878	HB	KHB	A:ASP385:HN	H	2:O	H
2:H - A:ASN219:OD1	3,03881	HB	KHB	2 :H	H	A:ASN219:OD1	H
2:H - A:ASP218:O	1,95261	HB	KHB	2 :H	H	A:ASP218:O	H
2:C - A:GLY104:O	2,92672	HB	CHB	2 :C	H	A:GLY104:O	H
A:MET169:SD - :2:N	3,13884	Other	Sülfür-X	A:MET169:SD	Sülfür	2:N	O,N,S
A:ASP176:OD2 - :2	3,76078	Elektrostatk	Pi-Anion	A:ASP176:OD2	Negatif	2	Pi-Orb
A:ASP232:OD2 - :2	4,45536	Elektrostatk	Pi-Anion	A:ASP232:OD2	Negatif	2	Pi-Orb
A:MET169:SD - :2	4,07748	Diğer	Pi-Sülfür	A:MET169:SD	Sülfür	2	Pi-Orb
A:VAL106 - :2	4,94004	Hidrofobik	Alkil	A:VAL106	Alkil	2	Alkil

A:LYS121 - :2	5,30107	HidroFOBİK	Alkil	A:LYS121	Alkil	2	Alkil
2 - A:ALA231	3,80633	HidroFOBİK	Pi-Alkil	2	Pi-Orb	A:ALA231	Alkil
2 - A:ALA231	4,51038	HidroFOBİK	Pi-Alkil	2	Pi-Orb	A:ALA231	Alkil
İsim- Bileşik-3	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
A:LYS121:HZ1 - :3:O	2,10073	HB	KHB	A:LYS121:HZ1	H	3:O	H
A:MET172:HN - :3:N	2,06154	HB	KHB	A:MET172:HN	H	3:N	H
3:H - A:ASP218:O	2,95099	HB	KHB	3:H	H	A:ASP218:O	H
3:H - A:ASN219:OD1	2,05409	HB	KHB	3:H	H	A:ASN219:OD1	H
3:H - A:MET172:O	2,28394	HB	KHB	3:H	H	A:MET172:O	H
3:C - A:GLU105:O	3,66271	HB	CHB	3:C	H	A:GLU105:O	H
3:C - A:LEU122:O	3,03633	HB	CHB	3:C	H	A:LEU122:O	H
A:MET169:SD - :3	4,86644	Diğer	Pi-Sülfür	A:MET169:SD	Sülfür	3	Pi-Orb
3 - A:VAL106	4,30681	HidroFOBİK	Pi-Alkil	3	Pi-Orb	A:VAL106	Alkil
3- A:LYS121	5,4071	HidroFOBİK	Pi-Alkil	3	Pi-Orb	A:LYS121	Alkil
3 - A:VAL106	4,80825	HidroFOBİK	Pi-Alkil	3	Pi-Orb	A:VAL106	Alkil
3 - A:LEU221	4,92551	HidroFOBİK	Pi-Alkil	3	Pi-Orb	A:LEU221	Alkil
3 A:ALA231	4,13002	HidroFOBİK	Pi-Alkil	3	Pi-Orb	A:ALA231	Alkil
3- A:ALA119	4,22141	HidroFOBİK	Pi-Alkil	3	Pi-Orb	A:ALA119	Alkil
3 - A:MET172	5,38696	HidroFOBİK	Pi-Alkil	3	Pi-Orb	A:MET172	Alkil
3 - A:LEU221	4,4778	HidroFOBİK	Pi-Alkil	3	Pi-Orb	A:LEU221	Alkil
İsim- Bileşik-4	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
4- A:GLU127:OE2	1,70913	HB	KHB	4 :H	H	A:GLU127:OE2	H
4- A:ASP393:OD1	1,71245	HB	KHB	4 :H	H	A:ASP393:OD1	H
A:ARG100:HD1 - :4:O	2,81173	HB	CHB	A:ARG100:HD1	H	4:O	H
A:GLY104:HA2 - :4:O	2,01169	HB	CHB	A:GLY104:HA2	H	4:O	H
A:SER124:HB2 - :4:O	2,7103	HB	CHB	A:SER124:HB2	H	4:O	H
A:ASP393:HA - :4:O	2,62157	HB	CHB	A:ASP393:HA	H	4:O	H
A:GLU127:OE1 - :4	4,57389	Elektrostatik	Pi-Anyon	A:GLU127:OE1	Negatif	4	Pi-Orb
A:GLY392:C,O;ASP393: 4	3,45162	HidroFOBİK	Amit-Pi	A:GLY392:C,O;ASP393:N	Amit	4	Pi-Orb

A:ARG100 - :4	5,22343	Hidrofobik	Alkil	A:ARG100	Alkil	4	Alkil
4- A:ALA102	5,39871	Hidrofobik	Pi-Alkil	4	Pi-Orb	A:ALA102	Alkil
4 - A:ALA102	5,08238	Hidrofobik	Pi-Alkil	4	Pi-Orb	A:ALA102	Alkil
İsim- Bileşik-5	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
A:ARG100:HN - :5:O	2,10637	HB	KHB	A:ARG100:HN	H	5:O	H
A:LYS121:HZ3 - :5:N	2,46273	HB	KHB	A:LYS121:HZ3	H	5:N	H
A:ASP176:HN - :5:O	2,23647	HB	KHB	A:ASP176:HN	H	5:O	H
5:H - A:ALA231:O	2,16592	HB	KHB	5:H	H	A:ALA231:O	H
A:LYS121:HE2 - :5:N	2,31344	HB	CHB	A:LYS121:HE2	H	5:N	H
5:C - A:ILE98:O	3,11802	HB	CHB	5 :C	H	A:ILE98:O	H
5:C - A:ASN383:O	3,71102	HB	CHB	5 :C	H	A:ASN383:O	H
5:C - A:ASP385:OD2	2,91104	HB	CHB	5 :C	H	A:ASP385:OD2	H
5:C - A:ASP176:OD1	2,94226	HB	CHB	5 :C	H	A:ASP176:OD1	H
5:C - A:ASP176:OD2	2,97689	HB	CHB	5 :C	H	A:ASP176:OD2	H
5:S - A:PHE384	5,62636	Diğer	Pi-Sülfür	5 :S	Sülfür	A:PHE384	Pi-Orb
5 - A:LEU221	5,21357	Hidrofobik	Pi-Alkil	5	Pi-Orb	A:LEU221	Alkil
5 - A:VAL106	4,98712	Hidrofobik	Pi-Alkil	5	Pi-Orb	A:VAL106	Alkil
5 - A:LEU221	5,18758	Hidrofobik	Pi-Alkil	5	Pi-Orb	A:LEU221	Alkil
5 - A:VAL106	5,16132	Hidrofobik	Pi-Alkil	5	Pi-Orb	A:VAL106	Alkil
5 - A:ALA231	4,31422	Hidrofobik	Pi-Alkil	5	Pi-Orb	A:ALA231	Alkil
İsim- Bileşik-6	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
A:LYS121:HZ1 - :6:O	2,12388	HB	KHB	A:LYS121:HZ1	H	6:O	H
A:GLY99:HA1 - :6:N	2,47688	HB	CHB	A:GLY99:HA1	H	6:N	H
A:TYR171:HA - :6:N	2,73815	HB	CHB	A:TYR171:HA	H	6:N	H
6	3,67712	Hidrofobik	Pi-Sigma	6:C	C-H	A:PHE136	Pi-Orb
6	5,38897	Hidrofobik	Alkil	A:VAL106	Alkil	6	Alkil
6	4,26445	Hidrofobik	Alkil	A:ALA119	Alkil	6	Alkil
6	5,43227	Hidrofobik	Alkil	6	Alkil	A:MET172	Alkil
6	4,3404	Hidrofobik	Alkil	6	Alkil	A:LEU221	Alkil

6	4,56797	Hidrofobik	Pi Alkil	6	Pi-Orb	A:LYS121	Alkil
6	3,89224	Hidrofobik	Pi Alkil	6	Pi-Orb	A:VAL106	Alkil
6	5,42759	Hidrofobik	Pi Alkil	6	Pi-Orb	A:ILE98	Alkil
6	3,85349	Hidrofobik	Pi Alkil	6	Pi-Orb	A:VAL106	Alkil
6	5,32033	Hidrofobik	Pi Alkil	6	Pi-Orb	A:LEU221	Alkil
İsim-7	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
A:ALA102:HN - :7:N	2,86378	HB	KHB	A:ALA102:HN	H	7:N	H
A:GLY104:HN - :7:N	2,3621	HB	KHB	A:GLY104:HN	H	7:N	H
A:ASP385:HN - :7:O	1,99667	HB	KHB	A:ASP385:HN	H	7:O	H
A:GLY99:HA1 - :7:N	1,96392	HB	CHB	A:GLY99:HA1	H	7:N	H
A:PHE384:HA - :7:O	2,4229	HB	CHB	A:PHE384:HA	H	7:O	H
7:C - A:ASP176:OD1	2,84613	HB	CHB	7:C	H	A:ASP176:OD1	H
A:ASP176:OD2 - :7	3,24492	Elektrostatik	Pi-Anyon	A:ASP176:OD2	Negatif	7	Pi-Orb
7 - A:VAL106	4,52318	Hidrofobik	Pi Alkil	7	Pi-Orb	A:VAL106	Alkil
7 - A:VAL106	4,72308	Hidrofobik	Pi Alkil	7	Pi-Orb	A:VAL106	Alkil
İsim- Bileşik-8	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
A:PHE103:HN - :8:O	2,15025	HB	CHB	A:PHE103:HN	H	8:O	H
8:H - A:GLU170:O	1,9518	HB	CHB	8:H	H	A:GLU170:O	H
A:GLY101:HA1 - :8:O	2,36136	HB	CHB	A:GLY101:HA1	H	8:O	H
A:GLY104:C,O;GLU105:N - :UNK0	3,91078	Hidrofobik	Amit-Pi	A:GLY104:C,O;GLU105:N	Amit	8	Pi-Orb
8- A:ALA119	3,43293	Hidrofobik	Pi Alkil	8	Pi-Orb	A:ALA119	Alkil
8- A:VAL153	5,33194	Hidrofobik	Pi Alkil	8	Pi-Orb	A:VAL153	Alkil
8- A:MET169	5,0129	Hidrofobik	Pi Alkil	8	Pi-Orb	A:MET169	Alkil
8 - A:MET172	5,16821	Hidrofobik	Pi Alkil	8	Pi-Orb	A:MET172	Alkil
8- A:LEU221	5,04684	Hidrofobik	Pi Alkil	8	Pi-Orb	A:LEU221	Alkil
8 - A:VAL106	4,89508	Hidrofobik	Pi Alkil	8	Pi-Orb	A:VAL106	Alkil
8- A:MET169	4,9017	Hidrofobik	Pi Alkil	8	Pi-Orb	A:MET169	Alkil
8- A:LEU221	5,25002	Hidrofobik	Pi Alkil	8	Pi-Orb	A:LEU221	Alkil

8 - A:ALA231	4,16222	Hidrofobik	Pi Alkil	8	Pi-Orb	A:ALA231	Alkil
8- A:VAL106	4,72663	Hidrofobik	Pi Alkil	8	Pi-Orb	A:VAL106	Alkil
8- A:ALA231	4,77513	Hidrofobik	Pi Alkil	8	Pi-Orb	A:ALA231	Alkil
8 - A:LYS121	4,892	Hidrofobik	Pi Alkil	8	Pi-Orb	A:LYS121	Alkil
İsim- Bileşik-9	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
A:TYR171:HN - :9:O	2,1019	HB	KHB	A:TYR171:HN	H	9	H
A:LYS224:HN - :9:O	1,99864	HB	KHB	A:LYS224:HN	H	9	H
9:H - A:SER114:O	2,98295	HB	KHB	9:H	H	A:SER114:O	H
9:H - A:VAL117:O	1,85336	HB	KHB	9:H	H	A:VAL117:O	H
9:H - A:TYR171:O	2,0497	HB	KHB	9:H	H	A:TYR171:O	H
A:LYS116:HA - :UNK0:N	2,49771	HB	CHB	A:LYS116:HA	H	:UNK0:N	H
9:C - A:ASP378:OD2	3,58014	HB	CHB	9:C	H	A:ASP378:OD2	H
A:ASP378:OD2 - :UNK0	3,89279	Elektrostatik	Pi-Anyon	A:ASP378:OD2	Negatif	9	Pi-Orb
9 - A:LYS116	4,83033	Hidrofobik	Pi Alkil	9	Pi-Orb	A:LYS116	Alkil
9 - A:VAL117	4,58755	Hidrofobik	Pi Alkil	9	Pi-Orb	A:VAL117	Alkil
9 - A:VAL117	4,24904	Hidrofobik	Pi Alkil	9	Pi-Orb	A:VAL117	Alkil
İsim- Bileşik-10	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
A:ALA102:HN - :10:O	2,94635	HB	KHB	A:ALA102:HN	H	:10:O	H
A:PHE103:HN - :10:O	2,58322	HB	KHB	A:PHE103:HN	H	:100:O	H
10:H - A:ASP232:OD2	1,72318	HB	CHB	10:H	H	A:ASP232:OD2	H
10:S - A:PHE103	5,30572	Diğer	Pi-Sülfür	10:S	Sülfür	A:PHE103	Pi-Orb
A:ARG100:C,O;GLY101:N - :UNK0	3,69073	Hidrofobik	Amit-Pi	A:ARG100:C,O;GLY101:N	Amit	10	Pi-Orb
10:C - A:LYS121	5,15649	Hidrofobik	Alkil	10:C	Alkil	A:LYS121	Alkil
10:C - A:LEU123	3,89655	Hidrofobik	Alkil	10:C	Alkil	A:LEU123	Alkil
A:PHE136 - :10:C	4,58068	Hidrofobik	Pi Alkil	A:PHE136	Pi-Orb	10:C	Alkil
10 - A:VAL106	5,24953	Hidrofobik	Pi Alkil	10	Pi-Orb	A:VAL106	Alkil
10 - A:LYS121	4,95076	Hidrofobik	Pi Alkil	10	Pi-Orb	A:LYS121	Alkil
İsim- Bileşik-11	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı

							Atom
A:GLN407:HE22 - :11:O	2,79227	HB	KHB	A:GLN407:HE22	H	11:O	H
11:H - A:ASP162:OD2	1,64217	HB	KHB	11:H	H	A:ASP162:OD2	H
11:C - A:ASP56:OD1	3,30326	HB	CHB	110:C	H	A:ASP56:OD1	H
A:PHE397:HB2 - :UNK0	2,39913	Hidrofobik	Pi-Sigma	A:PHE397:HB2	C-H	11	Pi-Orb
A:PHE397 - :11	4,44196	Hidrofobik	Pi-Pi	A:PHE397	Pi-Orb	11	Pi-Orb
A:PHE397 - :11	4,98521	Hidrofobik	Pi-Pi	A:PHE397	Pi-Orb	11	Pi-Orb
A:PHE59 - :11	4,8012	Hidrofobik	Pi-Pi T-Biçimi	A:PHE59	Pi-Orb	11	Pi-Orb
A:PHE59 - :11	4,71629	Hidrofobik	PiPiTBiçim	A:PHE59	Pi-Orb	11	Pi-Orb
A:PHE397 - :11:C	4,51161	Hidrofobik	Pi Alkil	A:PHE397	Pi-Orb	11:C	Alkil
A:PHE397 - :11:C	4,45262	Hidrofobik	Pi Alkil	A:PHE397	Pi-Orb	11:C	Alkil
11- A:PRO400	4,58865	Hidrofobik	Pi Alkil	11	Pi-Orb	A:PRO400	Alkil
İsim- Bileşik-12	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
A:MET172:HN - :12:N	2,02571	HB	KHB	A:MET172:HN	H	12:N	H
12:H - A:GLU170:O	1,76329	HB	KHB	12:H	H	A:GLU170:O	H
12:H - A:ASP176:OD2	2,10714	HB	KHB	12:H	H	A:ASP176:OD2	H
12:H - A:ASP176:OD2	2,06292	HB	KHB	12:H	H	A:ASP176:OD2	H
A:PHE384 - :12	5,13918	Hidrofobik	Pi Alkil	A:PHE384	Pi-Orb	12	Alkil
12 - A:ILE98	5,4346	Hidrofobik	Pi Alkil	12	Pi-Orb	A:ILE98	Alkil
12 - A:ALA119	4,15001	Hidrofobik	Pi Alkil	12	Pi-Orb	A:ALA119	Alkil
12 - A:LEU221	4,61737	Hidrofobik	Pi Alkil	12	Pi-Orb	A:LEU221	Alkil
12 - A:ALA119	3,81387	Hidrofobik	Pi Alkil	12	Pi-Orb	A:ALA119	Alkil
12 - A:VAL153	4,72106	Hidrofobik	Pi Alkil	12	Pi-Orb	A:VAL153	Alkil
12 - A:MET169	4,50185	Hidrofobik	Pi Alkil	12	Pi-Orb	A:MET169	Alkil
12 - A:MET172	5,24246	Hidrofobik	Pi Alkil	12	Pi-Orb	A:MET172	Alkil
12 - A:LEU221	4,89311	Hidrofobik	Pi Alkil	12	Pi-Orb	A:LEU221	Alkil
İsim- Bileşik-13	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
A:MET172:HN - :13:N	1,81298	HB	KHB	A:MET172:HN	H	13:N	H

13:H - A:GLU170:O	1,89649	HB	KHB	13:H	H	A:GLU170:O	H
13:H - A:ASP176:OD2	2,06539	HB	KHB	13:H	H	A:ASP176:OD2	H
13:H - A:ASP176:OD2	1,96288	HB	KHB	13:H	H	A:ASP176:OD2	H
A:TYR171:HA - :13:N	2,44015	HB	CHB	A:TYR171:HA	H	:UNK0:N	H
13:C - A:MET172:O	3,31293	HB	CHB	13:C	H	A:MET172:O	H
13 - A:ALA119	3,8233	Hidrofobik	Pi Alkil	13	Pi-Orb	A:ALA119	Alkil
13 - A:MET172	5,47117	Hidrofobik	Pi Alkil	13	Pi-Orb	A:MET172	Alkil
13 - A:LEU221	4,78026	Hidrofobik	Pi Alkil	13	Pi-Orb	A:LEU221	Alkil
13- A:ALA119	4,0478	Hidrofobik	Pi Alkil	13	Pi-Orb	A:ALA119	Alkil
13- A:VAL153	4,53473	Hidrofobik	Pi Alkil	13	Pi-Orb	A:VAL153	Alkil
13 - A:MET169	4,27781	Hidrofobik	Pi Alkil	13	Pi-Orb	A:MET169	Alkil
13- A:MET172	5,42842	Hidrofobik	Pi Alkil	13	Pi-Orb	A:MET172	Alkil
13 - A:LEU221	4,86666	Hidrofobik	Pi Alkil	13	Pi-Orb	A:LEU221	Alkil
13 - A:ALA231	5,3	Hidrofobik	Pi Alkil	13	Pi-Orb	A:ALA231	Alkil
İsim- Bileşik-14	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
A:MET172:HN - :14:N	1,72126	HB	KHB	A:MET172:HN	H	14:N	H
14:H - A:GLU170:O	2,17572	HB	KHB	14:H	H	A:GLU170:O	H
14:C - A:ASN219:OD1	3,16124	HB	CHB	14:C	H	A:ASN219:OD1	H
14:C - A:ASN219:OD1	3,43804	HB	CHB	14:C	H	A:ASN219:OD1	H
14:C - A:ASP232:OD2	3,08826	HB	CHB	140:C	H	A:ASP232:OD2	H
A:ASP176:OD2 - :14	3,39833	Elektrostatik	Pi-Anyon	A:ASP176:OD2	Negatif	14	Pi-Orb
A:PHE384 - :14	5,13845	Hidrofobik	Pi Alkil	A:PHE384	Pi-Orb	14	Alkil
14 - A:VAL106	4,2886	Hidrofobik	Pi Alkil	14	Pi-Orb	A:VAL106	Alkil
14 - A:LEU221	4,94087	Hidrofobik	Pi Alkil	14	Pi-Orb	A:LEU221	Alkil
14 - A:ALA119	3,50249	Hidrofobik	Pi Alkil	14	Pi-Orb	A:ALA119	Alkil
14 - A:MET172	5,31188	Hidrofobik	Pi Alkil	14	Pi-Orb	A:MET172	Alkil
14 - A:LEU221	5,03862	Hidrofobik	Pi Alkil	14	Pi-Orb	A:LEU221	Alkil
İsim- Bileşik-15	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
15:H - A:ARG38:O	2,10599	HB	KHB	15:H	H	A:ARG38:O	H

15:H - A:PRO37:O	2,05068	HB	KHB	15:H	H	A:PRO37:O	H
15:C - A:ASN42:OD1	3,00751	HB	CHB	15:C	H	A:ASN42:OD1	H
15:C - A:ILE411:O	3,2326	HB	CHB	15:C	H	A:ILE411:O	H
15:C - A:SER134:O	3,47897	HB	CHB	15:C	H	A:SER134:O	H
A:ARG141:NH2 - :15	3,30431	Elektrostatik	Pi-Katyon	A:ARG141:NH2	Pozitif	15	Pi-Orb
A:PRO409:HA - :15	2,19721	Hidrofobik	Pi-Sigma	A:PRO409:HA	C-H	15	Pi-Orb
A:TRP138 - :15	5,16106	Hidrofobik	Pi-Pi	A:TRP138	Pi-Orb	15	Pi-Orb
A:TRP138 - :15	4,58511	Hidrofobik	Pi-Pi	A:TRP138	Pi-Orb	15	Pi-Orb
A:TRP138 - :15	3,90795	Hidrofobik	Pi-Pi	A:TRP138	Pi-Orb	15	Pi-Orb
15- A:TRP138	3,58797	Hidrofobik	Pi-Pi	15	Pi-Orb	A:TRP138	Pi-Orb
A:TRP138 - :15	5,39528	Hidrofobik	Pi Alkil	A:TRP138	Pi-Orb	15	Alkil
15 - A:PRO40	5,37054	Hidrofobik	Pi Alkil	15	Pi-Orb	A:PRO40	Alkil
İsim- Bileşik-16	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
16:H - A:PRO37:O	2,0167	HB	KHB	16:H	H	A:PRO37:O	H
16:H - A:ARG38:O	2,04857	HB	KHB	16:H	H	A:ARG38:O	H
16:C - A:ASN42:OD1	2,97017	HB	CHB	16:C	H	A:ASN42:OD1	H
A:ARG141:NH2 - :16	3,24749	Elektrostatik	Pi-Katyon	A:ARG141:NH2	Pozitif	16	Pi-Orb
A:LEU408:O - :16	2,83144	Diğer	Pi- Tek çift	A:LEU408:O	Tek çift	16	Pi-Orb
A:TRP138 - :16	5,17973	Hidrofobik	Pi-Pi	A:TRP138	Pi-Orb	16	Pi-Orb
A:TRP138 - :16	4,71159	Hidrofobik	Pi-Pi	A:TRP138	Pi-Orb	16	Pi-Orb
A:TRP138 - :16	3,88797	Hidrofobik	Pi-Pi	A:TRP138	Pi-Orb	16	Pi-Orb
16 - A:TRP138	3,67092	Hidrofobik	Pi-Pi Sta	16	Pi-Orb	A:TRP138	Pi-Orb
A:ILE411 - :16	5,3464	Hidrofobik	Alkil	A:ILE411	Pi-Orb	16	Alkil
16- A:PRO40	5,39227	Hidrofobik	Pi Alkil	16	Pi-Orb	A:PRO40	Alkil
16 - A:LEU408	5,04634	Hidrofobik	Pi Alkil	16	Pi-Orb	A:LEU408	Alkil
16 - A:ILE411	5,15993	Hidrofobik	Pi Alkil	16	Pi-Orb	A:ILE411	Alkil
İsim- Bileşik-17	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
17:H - A:ARG38:O	2,17143	HB	KHB	170:H	H	A:ARG38:O	H
17:H - A:PRO37:O	1,93422	HB	KHB	17:H	H	A:PRO37:O	H

17:C - A:ASN42:OD1	3,02362	HB	CHB	17:C	H	A:ASN42:OD1	H
A:ARG141:NH2 - :17	3,2873	Elektrostatik	Pi-Katyon	A:ARG141:NH2	Pozitif	17	Pi-Orb
A:LEU408:O - :17	2,86408	Diğer	Pi-Tek çift	A:LEU408:O	Tek çift	17	Pi-Orb
A:TRP138 - :17	5,10743	Hidrofobik	Pi-Pi	A:TRP138	Pi-Orb	17	Pi-Orb
A:TRP138 - :17	4,5916	Hidrofobik	Pi-Pi	A:TRP138	Pi-Orb	17	Pi-Orb
A:TRP138 - :17	3,85387	Hidrofobik	Pi-Pi	A:TRP138	Pi-Orb	17	Pi-Orb
17 - A:TRP138	3,62326	Hidrofobik	Pi-Pi	17	Pi-Orb	A:TRP138	Pi-Orb
17 - A:PRO40	5,41742	Hidrofobik	Pi Alkil	17	Pi-Orb	A:PRO40	Alkil
17 - A:LEU408	5,11824	Hidrofobik	Pi Alkil	17	Pi-Orb	A:LEU408	Alkil
17 - A:ILE411	5,20407	Hidrofobik	Pi Alkil	17	Pi-Orb	A:ILE411	Alkil
İsim- Bileşik-18	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
A:SER134:HG - :18:O	1,99503	HB	KHB	A:SER134:HG	H	18:O	H
18:H - A:SER39:O	2,92622	HB	KHB	18:H	H	A:SER39:O	H
18:H - A:ASN42:OD1	2,19077	HB	KHB	18:H	H	A:ASN42:OD1	H
18:H - A:PRO37:O	2,21644	HB	KHB	18:H	H	A:PRO37:O	H
A:ARG141:NH1 - :18	3,30518	Elektrostatik	Pi-Katyon	A:ARG141:NH1	Pozitif	18	Pi-Orb
A:GLY412:HA1 - :18	2,57574	Hidrofobik	Pi-Sigma	A:GLY412:HA1	C-H	18	Pi-Orb
A:ILE411:O - :18	2,95911	Diğer	Pi-Tek çift	A:ILE411:O	Tek çift	18	Pi-Orb
A:TRP138 - :18	5,35055	Hidrofobik	Pi-Pi	A:TRP138	Pi-Orb	18	Pi-Orb
A:TRP138 - :18	4,68649	Hidrofobik	Pi-Pi	A:TRP138	Pi-Orb	18	Pi-Orb
18 - A:TRP138	4,27708	Hidrofobik	Pi	18	Pi-Orb	A:TRP138	Pi-Orb
A:TRP138 - :18	5,26541	Hidrofobik	Pi Alkil	A:TRP138	Pi-Orb	18	Alkil
A:TRP138 - :18	5,27246	Hidrofobik	Pi Alkil	A:TRP138	Pi-Orb	18	Alkil
18 - A:PRO40	5,19843	Hidrofobik	Pi Alkil	18	Pi-Orb	A:PRO40	Alkil
18 - A:PRO40	4,95921	Hidrofobik	Pi Alkil	18	Pi-Orb	A:PRO40	Alkil
18 - A:ALA135	4,92634	Hidrofobik	Pi Alkil	18	Pi-Orb	A:ALA135	Alkil
18 - A:PRO409	4,32299	Hidrofobik	Pi Alkil	18	Pi-Orb	A:PRO409	Alkyl

Tablo 3 Birinci yaklaşımdaki etkileşim analizi

BİRİNCİ YAKLAŞIM							
İsim- Bileşik-1	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
A:PHE103:HN - 1:O	2,84355	HB	KHB	A:PHE103:HN	H	1:O	H
A:MET172:HN - 1:N	1,99376	HB	KHB	A:MET172:HN	H	1:N	H
1:H - A:MET172:O	2,71393	HB	KHB	1:H	H	A:MET172:O	H
1:H - A:ASP218:O	2,54841	HB	KHB	1:H	H	A:ASP218:O	H
1:C - A:ASP176:OD2	2,96197	HB	CHB	1:C	H	A:ASP176:OD2	H
1:C - A:ASN383:O	2,97688	HB	CHB	1:C	H	A:ASN383:O	H
1 - A:PHE384	4,89458	Hidrofobik	Pi-Pi T-Biçimi	1	Pi-Orb	A:PHE384	Pi-Orb
A:PHE384 - :1	4,78758	Hidrofobik	Pi Alkil	A:PHE384	Pi-Orb	1	Alkil
1 - A:ILE98	5,15277	Hidrofobik	Pi Alkil	1	Pi-Orb	A:ILE98	Alkil
1 - A:ALA119	4,06982	Hidrofobik	Pi Alkil	1	Pi-Orb	A:ALA119	Alkil
1 - A:LEU221	4,89687	Hidrofobik	Pi Alkil	1	Pi-Orb	A:LEU221	Alkil
1 - A:LEU221	4,03895	Hidrofobik	Pi Alkil	1	Pi-Orb	A:LEU221	Alkil
1 - A:ALA231	4,95922	Hidrofobik	Pi Alkil	1	Pi-Orb	A:ALA231	Alkil
1 - A:VAL106	5,39129	Hidrofobik	Pi- Alkil	1	Pi-Orb	A:VAL106	Alkil
İsim- Bileşik-2	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
A:LYS121:HZ3 - :2:O	2,91239	HB	KHB	A:LYS121:HZ3	H	2:O	H
A:MET172:HN - :2:O	1,76321	HB	KHB	A:MET172:HN	H	2:O	H
A:ASP385:HN - :2:N	2,84645	HB	KHB	A:ASP385:HN	H	2:N	H
2:H - A:ILE98:O	1,87798	HB	KHB	2:H	H	A:ILE98:O	H
2:H - A:ALA231:O	2,15237	HB	KHB	2:H	H	A:ALA231:O	H
A:LYS121:HE2 - :2:O	3,08964	HB	CHB	A:LYS121:HE2	H	2:O	H
A:TYR171:HA - :2:O	2,76938	HB	CHB	A:TYR171:HA	H	2:O	H
2:C - A:MET172:O	3,06248	HB	CHB	2:C	H	A:MET172:O	H
2:C - A:GLY104:O	3,07655	HB	CHB	2:C	H	A:GLY104:O	H

2 - A:PHE384	4,57283	Hidrofobik	Pi-Pi T-Biçimi	2	Pi-Orb	A:PHE384	Pi-Orb
A:VAL106 - :2	5,35715	Hidrofobik	Alkil	A:VAL106	Pi-Orb	:UNK0	Alkil
2 - A:ALA119	4,07465	Hidrofobik	Pi	2	Pi-Orb	A:ALA119	Alkil
2 - A:VAL153	4,61068	Hidrofobik	Pi	2	Pi-Orb	A:VAL153	Alkil
2 - A:MET169	4,48152	Hidrofobik	Pi	2	Pi-Orb	A:MET169	Alkil
2 - A:MET172	5,29447	Hidrofobik	Pi	2	Pi-Orb	A:MET172	Alkil
2 - A:LEU221	4,72548	Hidrofobik	Pi- Alkil	2	Pi-Orb	A:LEU221	Alkil
İsim- Bileşik-3	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
A:TYR171:HN - :3:O	2,05401	HB	KHB	A:TYR171:HN	H	3:O	H
A:LYS224:HZ1 - :3:N	1,95234	HB	KHB	A:LYS224:HZ1	H	3:N	H
3:H - A:TYR171:O	2,15069	HB	KHB	3:H	H	A:TYR171:O	H
3:H - A:VAL117:O	1,95643	HB	KHB	3:H	H	A:VAL117:O	H
3:H - A:SER377:O	2,15449	HB	KHB	3:H	H	A:SER377:O	H
A:GLU170:HA - :3:O	2,47574	HB	CHB	A:GLU170:HA	H	3:O	H
3:C - A:ASP378:OD2	2,8943	HB	CHB	3:C	H	A:ASP378:OD2	H
A:ASP378:HA - :3	2,52352	Hidrofobik	Pi-Sigma	A:ASP378:HA	C-H	3	Pi-Orb
A:TYR171 - :3	4,76248	Hidrofobik	Pi-Pi T-Biçimi	A:TYR171	Pi-Orb	3	Pi-Orb
3- A:VAL117	5,48721	Hidrofobik	Pi Alkil	3	Pi-Orb	A:VAL117	Alkil
3 - A:PRO173	4,5026	Hidrofobik	Pi Alkil	3	Pi-Orb	A:PRO173	Alkil
3 - A:PRO173	5,25875	Hidrofobik	Pi Alkil	3	Pi-Orb	A:PRO173	Alkil
3 - A:LYS224	5,12243	Hidrofobik	Pi Alkil	3	Pi-Orb	A:LYS224	Alkil
3 - A:LEU375	4,47933	Hidrofobik	Pi Alkil	3	Pi-Orb	A:LEU375	Alkil
İsim- Bileşik-4	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
A:MET172:HN - :4:N	1,76678	HB	KHB	A:MET172:HN	H	4:N	H
4:H - A:ASP176:OD2	2,03324	HB	KHB	4:H	H	A:ASP176:OD2	H
4:H - A:ASP218:O	2,00309	HB	KHB	4:H	H	A:ASP218:O	H
4:H - A:GLU170:O	2,31981	HB	KHB	4:H	H	A:GLU170:O	H
A:GLY99:HA1 - :4:O	2,50203	HB	CHB	A:GLY99:HA1	H	4:O	H
A:GLY99:HA2 - :4:O	2,80632	HB	CHB	A:GLY99:HA2	H	4:O	H

A:TYR171:HA - :4:N	2,41898	HB	CHB	A:TYR171:HA	H	4:N	H
A:ASP176:OD2 - :4	4,07458	Elektrostatik	Pi-Anion	A:ASP176:OD2	Negatif	4	Pi-Orb
A:PHE384:HA - :4	2,76685	Hidrofobik	Pi-Sigma	A:PHE384:HA	C-H	4	Pi-Orb
A:PHE384 - :4	5,44691	Hidrofobik	Pi-Pi	A:PHE384	Pi-Orb	4	Pi-Orb
A:PHE384 - :4	4,46624	Hidrofobik	Pi Alkil	A:PHE384	Pi-Orb	4	Alkil
4 - A:ILE98	5,31737	Hidrofobik	Pi Alkil	4	Pi-Orb	A:ILE98	Alkil
4 - A:VAL106	4,31198	Hidrofobik	Pi Alkil	4	Pi-Orb	A:VAL106	Alkil
4 - A:LEU221	4,96716	Hidrofobik	Pi Alkil	4	Pi-Orb	A:LEU221	Alkil
4 - A:ALA119	3,55862	Hidrofobik	Pi Alkil	4	Pi-Orb	A:ALA119	Alkil
4- A:MET172	5,26058	Hidrofobik	Pi Alkil	4	Pi-Orb	A:MET172	Alkil
4 - A:LEU221	4,96985	Hidrofobik	Pi Alkil	4	Pi-Orb	A:LEU221	Alkil
İsim- Bileşik-5	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
A:ARG100:HN - :5:O	2,96528	HB	KHB	A:ARG100:HN	H	5:O	H
A:PHE103:HN - :5:O	2,02771	HB	KHB	A:PHE103:HN	H	5:O	H
A:MET172:HN - :5:N	1,82015	HB	KHB	A:MET172:HN	H	5:N	H
5:H - A:GLU170:O	1,89991	HB	KHB	5:H	H	A:GLU170:O	H
5:C - A:ARG100:O	3,13293	HB	CHB	5:C	H	A:ARG100:O	H
5- A:LYS121	5,01864	Hidrofobik	Pi Alkil	5	Pi-Orb	A:LYS121	Alkil
5 - A:VAL106	3,7695	Hidrofobik	Pi Alkil	5	Pi-Orb	A:VAL106	Alkil
5 - A:VAL106	3,99795	Hidrofobik	Pi Alkil	5	Pi-Orb	A:VAL106	Alkil
5 - A:LEU221	5,02596	Hidrofobik	Pi Alkil	5	Pi-Orb	A:LEU221	Alkil
5 - A:ALA231	5,38795	Hidrofobik	Pi Alkil	5	Pi-Orb	A:ALA231	Alkil
5 - A:ALA119	3,33431	Hidrofobik	Pi Alkil	5	Pi-Orb	A:ALA119	Alkil
5- A:MET169	5,39484	Hidrofobik	Pi Alkil	5	Pi-Orb	A:MET169	Alkil
5 - A:MET172	5,26874	Hidrofobik	Pi Alkil	5	Pi-Orb	A:MET172	Alkil
5- A:LEU221	5,13616	Hidrofobik	Pi Alkil	5	Pi-Orb	A:LEU221	Alkil
İsim- Bileşik-6	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
A:LYS121:HZ1 - :6:O	2,30669	HB	KHB	A:LYS121:HZ1	H	6:O	H
A:ARG100:HA - :6:O	3,00464	HB	CHB	A:ARG100:HA	H	6:O	H

6:C - A:ASP232:OD2	2,98681	HB	CHB	6:C	H	A:ASP232:OD2	H
6:C - A:ASP232:OD2	3,21845	HB	CHB	6:C	H	A:ASP232:OD2	H
A:MET169:SD - :6	5,98123	Diğer	Pi-Sülfür	A:MET169:SD	Sülfür	6	Pi-Orb
A:VAL106 - :6	5,38979	Hidrofbik	Alkil	A:VAL106	Alkyl	6	Alkil
A:ALA119 - :6	3,58045	Hidrofbik	Alkil	A:ALA119	Alkyl	6	Alkil
6 - A:ILE98	5,40736	Hidrofbik	Alkil	6	Alkyl	A:ILE98	Alkil
6 - A:LEU221	5,09646	Hidrofbik	Alkil	6	Alkyl	A:LEU221	Alkil
6 - A:VAL106	5,48007	Hidrofbik	Pi Alkil	6	Pi-Orb	A:VAL106	Alkil
6- A:LYS121	4,97097	Hidrofbik	Pi Alkil	6	Pi-Orb	A:LYS121	Alkil
6 - A:VAL106	3,62011	Hidrofbik	Pi Alkil	6	Pi-Orb	A:VAL106	Alkil
6- A:VAL106	3,39811	Hidrofbik	Pi Alkil	6	Pi-Orb	A:VAL106	Alkil
İsim- Bileşik-7	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
A:MET172:HN - :7:N	2,09688	HB	KHB	A:MET172:HN	H	7:N	H
7:H - A:ASP385:OD2	1,88161	HB	KHB	7:H	H	A:ASP385:OD2	H
A:TYR171:HA - :7:N	2,80739	HB	CHB	A:TYR171:HA	H	7:N	H
A:PHE384:HA - :7:N	2,30327	HB	CHB	A:PHE384:HA	H	7:N	H
7:C - A:ASP176:OD1	3,10267	HB	CHB	7:C	H	A:ASP176:OD1	H
A:ARG100:HN - :7	3,13825	HB	Pi-Alıcı HB	A:ARG100:HN	H	7	Pi-Orb
A:VAL106:HG13 - :7	2,74938	Hidrofbik	Pi-Sigma	A:VAL106:HG13	C-H	7	Pi-Orb
A:VAL106 - :7	5,45246	Hidrofbik	Alkil	A:VAL106	Alkil	7	Alkil
A:ALA119 - :7	3,50457	Hidrofbik	Alkil	A:ALA119	Alkil	7	Alkil
A:VAL153 - :7	4,89928	Hidrofbik	Alkil	A:VAL153	Alkil	7	Alkil
7- A:MET169	4,26216	Hidrofbik	Alkil	7	Alkil	A:MET169	Alkil
7- A:LEU221	5,22393	Hidrofbik	Alkil	7	Alkil	A:LEU221	Alkil
7 - A:VAL106	3,89659	Hidrofbik	Pi Alkil	7	Pi-Orb	A:VAL106	Alkil
7 - A:LEU221	5,09918	Hidrofbik	Pi Alkil	7	Pi-Orb	A:LEU221	Alkil
7 - A:ALA231	5,12955	Hidrofbik	Pi Alkil	7	Pi-Orb	A:ALA231	Alkil
İsim- Bileşik-8	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom

8:N - A:ASP232:OD2	5,05828	Elektrostatik	Çekici güç	8:N	Pozitif	A:ASP232:OD2	Negatif
A:PHE103:HN - :8:O	2,1036	HB	KHB	A:PHE103:HN	H	8:O	H
A:PHE103:HN - :8:O	2,1036	HB	KHB	A:PHE103:HN	H	8:O	H
A:GLY104:HN - :8:O	3,09014	HB	KHB	A:GLY104:HN	H	8:O	H
8:H - A:GLU170:O	2,00779	HB	KHB	8:H	H	A:GLU170:O	H
8:H - A:GLU170:O	2,00779	HB	KHB	8:H	H	A:GLU170:O	H
A:GLY101:HA1 - :8:O	2,50545	HB	CHB	A:GLY101:HA1	H	8:O	H
A:GLY101:HA1 - :8:O	2,50545	HB	CHB	A:GLY101:HA1	H	8:O	H
İsim- Bileşik--9	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
A:ARG100:HN - :9:O	2,95334	HB	KHB	A:ARG100:HN	H	9:O	H
A:PHE103:HN - :9:O	1,95045	HB	KHB	A:PHE103:HN	H	9:O	H
A:GLY104:HN - :9:O	2,98433	HB	KHB	A:GLY104:HN	H	9:O	H
9:H - A:GLU170:O	1,80832	HB	KHB	9:H	H	A:GLU170:O	H
A:GLY99:HA1 - :9:O	2,09656	HB	CHB	A:GLY99:HA1	H	9:O	H
A:VAL106:HG13 - :9	2,8877	Hidrofobik	Pi-Sigma	A:VAL106:HG13	C-H	9	Pi-Orb
A:VAL106:HG23 - :9	2,26097	Hidrofobik	Pi-Sigma	A:VAL106:HG23	C-H	9	Pi-Orb
9 - A:ALA119	3,28089	Hidrofobik	Pi Alkil	9	Pi-Orb	A:ALA119	Alkil
9 - A:MET169	5,28699	Hidrofobik	Pi Alkil	9	Pi-Orb	A:MET169	Alkil
9 - A:MET172	5,24029	Hidrofobik	Pi Alkil	9	Pi-Orb	A:MET172	Alkil
9 - A:LEU221	5,18691	Hidrofobik	Pi Alkil	9	Pi-Orb	A:LEU221	Alkil
9 - A:LEU221	5,12357	Hidrofobik	Pi Alkil	9	Pi-Orb	A:LEU221	Alkil
9 - A:ALA231	5,01021	Hidrofobik	Pi Alkil	9	Pi-Orb	A:ALA231	Alkil
9 - A:LYS121	5,36242	Hidrofobik	Pi Alkil	9	Pi-Orb	A:LYS121	Alkil
İsim- Bileşik-10	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
A:ALA102:HN - :10:O	3,002	HB	KHB	A:ALA102:HN	H	10:O	H
A:PHE103:HN - :10:O	2,70766	HB	KHB	A:PHE103:HN	H	10:O	H
10:H - A:ASP232:OD2	1,78277	HB	KHB	10:H	H	A:ASP232:OD2	H
10:S - A:PHE103	5,31019	Diğer	Pi-Sülfür	10:S	Sülfür	A:PHE103	Pi-Orb
A:ARG100:C,O;GLY101:N	3,57552	Hidrofobik	Amit-Pi	A:ARG100:C,O;GLY101:N	Amit	10	Pi-Orb

- :10							
10:C - A:LYS121	5,15175	Hidrofobik	Alkil	10:C	Alkil	A:LYS121	Alkil
10:C - A:LEU123	3,8567	Hidrofobik	Alkil	10:C	Alkil	A:LEU123	Alkil
A:PHE136 - :10:C	4,55623	Hidrofobik	Pi Alkil	A:PHE136	Pi-Orb	10:C	Alkil
10 - A:VAL106	5,3683	Hidrofobik	Pi Alkil	10	Pi-Orb	A:VAL106	Alkil
10 - A:LYS121	5,00796	Hidrofobik	Pi Alkil	10	Pi-Orb	A:LYS121	Alkil
İsim- Bileşik-11	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
A:ASN406:HD21 - :11:N	2,00967	HB	KHB	A:ASN406:HD21	H	11:N	H
A:GLN407:HE22 - :11:O	2,69413	HB	KHB	A:GLN407:HE22	H	11O	H
11:H - A:ASP162:OD2	1,63401	HB	KHB	11:H	H	A:ASP162:OD2	H
11:C - A:ASP56:OD1	3,3576	HB	CHB	11:C	H	A:ASP56:OD1	H
A:PHE397:HB2 - :11	2,48027	Hidrofobik	Pi-Sigma	A:PHE397:HB2	C-H	11	Pi-Orb
A:PHE397 - :11	4,42815	Hidrofobik	Pi-Pi	A:PHE397	Pi-Orb	11	Pi-Orb
A:PHE397 - :11	5,09095	Hidrofobik	Pi-Pi	A:PHE397	Pi-Orb	11	Pi-Orb
A:PHE59 - :11	4,79515	Hidrofobik	Pi-Pi T-Biçimi	A:PHE59	Pi-Orb	11	Pi-Orb
A:PHE59 - :11	4,64872	Hidrofobik	Pi-Pi T-shaped	A:PHE59	Pi-Orb	11	Pi-Orb
A:PHE397 - :11:C	4,67359	Hidrofobik	Pi Alkil	A:PHE397	Pi-Orb	11:C	Alkil
A:PHE397 - :11:C	4,39243	Hidrofobik	Pi Alkil	A:PHE397	Pi-Orb	11:C	Alkil
11 - A:PRO400	4,60032	Hidrofobik	Pi Alkil	11	Pi-Orb	A:PRO400	Alkil
İsim- Bileşik-12	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
A:MET172:HN - :12:N	1,93917	HB	KHB	A:MET172:HN	H	12:N	H
12:H - A:GLU170:O	1,83801	HB	KHB	12:H	H	A:GLU170:O	H
12:H - A:ASP176:OD1	2,24435	HB	KHB	12:H	H	A:ASP176:OD1	H
12:H - A:ASP176:OD2	1,79735	HB	KHB	12:H	H	A:ASP176:OD2	H
12:H - A:GLY101:O	1,74897	HB	KHB	12:H	H	A:GLY101:O	H
12:H - A:GLU395:OE1	1,90305	HB	KHB	12:H	H	A:GLU395:OE1	H
12:H - A:GLU127:OE2	1,82716	HB	KHB	12:H	H	A:GLU127:OE2	H
12:C - A:PHE103:O	3,15652	HB	CHB	12:C	H	A:PHE103:O	H
12:C - A:GLU105:OE2	3,05762	HB	CHB	12:C	H	A:GLU105:OE2	H

A:PHE103:C,O;GLY104:N - :12	3,6708	Hidrofobik	Amit-Pi	A:PHE103:C,O;GLY104:N	Amit	12	Pi-Orb
A:PHE103:C,O;GLY104:N - :UNK0	5,06858	Hidrofobik	Amit-Pi Stacked	A:PHE103:C,O;GLY104:N	Amit	12	Pi-Orb
A:PHE384 - :12	4,68722	Hidrofobik	Pi Alkil	A:PHE384	Pi-Orb	12	Alkil
12 - A:ILE98	5,46139	Hidrofobik	Pi Alkil	12	Pi-Orb	A:ILE98	Alkil
12 - A:ALA119	4,1688	Hidrofobik	Pi Alkil	12	Pi-Orb	A:ALA119	Alkil
12 - A:LEU221	4,58912	Hidrofobik	Pi Alkil	12	Pi-Orb	A:LEU221	Alkil
12 - A:ALA119	3,83516	Hidrofobik	Pi Alkil	12	Pi-Orb	A:ALA119	Alkil
12 - A:VAL153	4,79267	Hidrofobik	Pi Alkil	12	Pi-Orb	A:VAL153	Alkil
12 - A:MET169	4,41702	Hidrofobik	Pi Alkil	12	Pi-Orb	A:MET169	Alkil
12 - A:MET172	5,43363	Hidrofobik	Pi Alkil	12	Pi-Orb	A:MET172	Alkil
12 - A:LEU221	4,91237	Hidrofobik	Pi Alkil	12	Pi-Orb	A:LEU221	Alkil
12 - A:ARG100	5,47593	Hidrofobik	Pi Alkil	12	Pi-Orb	A:ARG100	Alkil
İsim- Bileşik-13	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
A:MET172:HN - :13:N	1,80004	HB	KHB	A:MET172:HN	H	13:N	H
A:THR253:HG1 - :13:O	2,96671	HB	KHB	A:THR253:HG1	H	13:O	H
A:ASP255:HN - :13::O	2,11321	HB	KHB	A:ASP255:HN	H	13:O	H
13:H - A:GLU170:O	2,07149	HB	KHB	13:H	H	A:GLU170:O	H
13:H - A:ASP176:OD2	2,03442	HB	KHB	13:H	H	A:ASP176:OD2	H
13:H - A:ASP176:OD2	1,94353	HB	KHB	13:H	H	A:ASP176:OD2	H
13:H - A:ASP255:OD2	2,08239	HB	KHB	13:H	H	A:ASP255:OD2	H
13:H - A:ALA296:O	2,21897	HB	KHB	13:H	H	A:ALA296:O	H
13:H - A:TYR256:OH	2,06299	HB	KHB	13:H	H	A:TYR256:OH	H
13:H - A:ASP218:OD1	1,69256	HB	KHB	13:H	H	A:ASP218:OD1	H
A:TYR171:HA - :13:N	2,52108	HB	CHB	A:TYR171:HA	H	13:N	H
A:PRO254:HD1 - :13O	2,26347	HB	CHB	A:PRO254:HD1	H	13:O	H
13:C - A:MET172:O	3,13487	HB	CHB	13:C	H	A:MET172:O	H
A:ASP255:OD1 - :13	4,76281	Elektrostatik	Pi-Anyon	A:ASP255:OD1	Negatif	13	Pi-Orb
A:TYR256 - :13	5,43837	Hidrofobik	Pi Alkil	A:TYR256	Pi-Orb	13	Alkil

A:PHE384 - :13	5,36311	Hidrofobik	Pi Alkil	A:PHE384	Pi-Orb	13	Alkil
13 - A:ALA119	3,94682	Hidrofobik	Pi Alkil	13	Pi-Orb	A:ALA119	Alkil
13 - A:MET172	5,47357	Hidrofobik	Pi Alkil	13	Pi-Orb	A:MET172	Alkil
13 - A:LEU221	4,72136	Hidrofobik	Pi Alkil	13	Pi-Orb	A:LEU221	Alkil
13 - A:ALA119	3,99054	Hidrofobik	Pi Alkil	13	Pi-Orb	A:ALA119	Alkil
13- A:VAL153	4,75852	Hidrofobik	Pi Alkil	13	Pi-Orb	A:VAL153	Alkil
13- A:MET169	4,36414	Hidrofobik	Pi Alkil	13	Pi-Orb	A:MET169	Alkil
13 - A:LEU221	4,84917	Hidrofobik	Pi Alkil	13	Pi-Orb	A:LEU221	Alkil
13- A:PRO254	5,06721	Hidrofobik	Pi Alkil	13	Pi-Orb	A:PRO254	Alkil
13 - A:LEU299	5,45249	Hidrofobik	Pi Alkil	13	Pi-Orb	A:LEU299	Alkil
İsim- Bileşik-14	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
A:LYS116:HZ1 - :14:O	1,61395	HB	KHB	A:LYS116:HZ1	H	14:O	H
A:TYR171:HN - :14:O	1,90845	HB	KHB	A:TYR171:HN	H	14:O	H
14:H - A:TYR171:O	2,09755	HB	KHB	:UNK0:H	H	A:TYR171:O	H
A:LYS116:HE2 - :14:O	2,74722	HB	CHB	A:LYS116:HE2	H	14:O	H
A:GLU170:HA - :14:O	2,85712	HB	CHB	A:GLU170:HA	H	14:O	H
14:C - A:VAL117:O	2,6486	HB	CHB	14:C	H	A:VAL117:O	H
A:LYS224:HZ1 - :14	2,22181	HB;Elektrostatik	Pi:Kasyon; Pi-Alıcı HB	A:LYS224:HZ1	Pozitif;H	14	Pi-Orb
A:LYS116 - :14	4,92333	Hidrofobik	Alkil	A:LYS116	Alkil	14	Alkil
14 - A:PRO173	4,44134	Hidrofobik	Pi Alkil	14	Pi-Orb	A:PRO173	Alkil
14 - A:LYS224	5,41539	Hidrofobik	Pi Alkil	14	Pi-Orb	A:LYS224	Alkil
14 - A:LYS116	3,78404	Hidrofobik	Pi Alkil	14	Pi-Orb	A:LYS116	Alkil
14 - A:LYS224	4,90038	Hidrofobik	Pi Alkil	14	Pi-Orb	A:LYS224	Alkil
14 - A:LEU375	4,65476	Hidrofobik	Pi Alkil	14	Pi-Orb	A:LEU375	Alkil
İsim- Bileşik-15	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
15:H - A:ARG38:O	2,16832	HB	KHB	15:H	H	A:ARG38:O	H
15:H - A:PRO37:O	1,95786	HB	KHB	15:H	H	A:PRO37:O	H
15:C - A:ASN42:OD1	2,98785	HB	CHB	15:C	H	A:ASN42:OD1	H

15:C - A:ILE411:O	3,20486	HB	CHB	15:C	H	A:ILE411:O	H
15:C - A:SER134:O	3,51649	HB	CHB	15C	H	A:SER134:O	H
A:ARG141:NH2 - :15	3,29763	Elektrostatik	Pi-Katyon	A:ARG141:NH2	Pozitif	15	Pi-Orb
A:PRO409:HA - :15	2,19798	Hidrofobik	Pi-Sigma	A:PRO409:HA	C-H	15	Pi-Orb
A:TRP138 - :15	5,16356	Hidrofobik	Pi-Pi	A:TRP138	Pi-Orb	15	Pi-Orb
A:TRP138 - :15	4,5791	Hidrofobik	Pi-Pi	A:TRP138	Pi-Orb	15	Pi-Orb
A:TRP138 - :15	3,90089	Hidrofobik	Pi-Pi	A:TRP138	Pi-Orb	15	Pi-Orb
15- A:TRP138	3,5672	Hidrofobik	Pi-Pi	15	Pi-Orb	A:TRP138	Pi-Orb
A:TRP138 - :15	5,37131	Hidrofobik	Pi Alkil	A:TRP138	Pi-Orb	15	Alkil
15 - A:PRO40	5,38793	Hidrofobik	Pi Alkil	15	Pi-Orb	A:PRO40	Alkil
İsim- Bileşik-16	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
16:H - A:PRO37:O	2,04229	HB	KHB	16:H	H	A:PRO37:O	H
16:H - A:ARG38:O	2,16707	HB	KHB	16:H	H	A:ARG38:O	H
16:C - A:ASN42:OD1	2,99917	HB	CHB	16:C	H	A:ASN42:OD1	H
A:ARG141:NH2 - :16	3,2491	Elektrostatik	Pi-Katyon	A:ARG141:NH2	Pozitif	16	Pi-Orb
A:LEU408:O - :16	2,86973	Diğer	Pi- Tek çift	A:LEU408:O	Tek çift	16	Pi-Orb
A:TRP138 - :16	5,15947	Hidrofobik	Pi-Pi	A:TRP138	Pi-Orb	16	Pi-Orb
A:TRP138 - :16	4,6868	Hidrofobik	Pi-Pi Stacked	A:TRP138	Pi-Orb	16	Pi-Orb
A:TRP138 - :16	3,88144	Hidrofobik	Pi-Pi	A:TRP138	Pi-Orb	16	Pi-Orb
16 - A:TRP138	3,66037	Hidrofobik	Pi-Pi	16	Pi-Orb	A:TRP138	Pi-Orb
A:ILE411 - :16	5,37965	Hidrofobik	Alkil	A:ILE411	Pi-Orb	16	Alkil
16 - A:PRO40	5,40327	Hidrofobik	Pi- Alkil	16	Pi-Orb	A:PRO40	Alkil
16 - A:LEU408	5,08171	Hidrofobik	Pi- Alkil	16	Pi-Orb	A:LEU408	Alkil
16 - A:ILE411	5,18951	Hidrofobik	Pi- Alkil	16	Pi-Orb	A:ILE411	Alkil
İsim- Bileşik-17	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
17:C - A:ASN42:OD1	3,00711	HB	CHB	17:C	H	A:ASN42:OD1	H
A:ARG141:NH2 - :17	3,26345	Elektrostatik	Pi-Katyon	A:ARG141:NH2	Pozitif	17	Pi-Orb
A:LEU408:O - :17	2,84473	Diğer	Pi- Tek çift	A:LEU408:O	Tek çift	17	Pi-Orb
A:TRP138 - :17	5,12864	Hidrofobik	Pi-Pi	A:TRP138	Pi-Orb	17	Pi-Orb

A:TRP138 - :17	4,56838	Hidrofobik	Pi-Pi	A:TRP138	Pi-Orb	17	Pi-Orb
A:TRP138 - :17	3,88059	Hidrofobik	Pi-Pi	A:TRP138	Pi-Orb	17	Pi-Orb
17 - A:TRP138	3,6073	Hidrofobik	Pi-Pi	17	Pi-Orb	A:TRP138	Pi-Orb
17- A:PRO40	5,39369	Hidrofobik	Pi Alkil	17	Pi-Orb	A:PRO40	Alkil
17 - A:LEU408	5,1601	Hidrofobik	Pi Alkil	17	Pi-Orb	A:LEU408	Alkil
17 - A:PRO409	5,40289	Hidrofobik	Pi Alkil	17	Pi-Orb	A:PRO409	Alkil
17 - A:ILE411	5,26314	Hidrofobik	Pi Alkil	17	Pi-Orb	A:ILE411	Alkil
İsim- Bileşik-18	Mesafe	Kategori	Türü	Verici	Verici Atom	Alıcı	Alıcı Atom
A:SER134:HG - :18:O	1,79683	HB	KHB	A:SER134:HG	H	18:O	H
18:H - A:SER39:O	2,92816	HB	KHB	18:H	H	A:SER39:O	H
18:H - A:ASN42:OD1	2,48547	HB	KHB	18:H	H	A:ASN42:OD1	H
18:H - A:PRO37:O	1,80201	HB	KHB	18:H	H	A:PRO37:O	H
A:ARG141:NH1 - :18	3,14788	HB;Elektrostatik	Pi:Katyon;Pi:AlıcıB	A:ARG141:NH1	Pozitif;H Alıcı	18	Pi-Orb
A:GLY412:HA1 - :18	2,57724	Hidrofobik	Pi-Sigma	A:GLY412:HA1	C-H	18	Pi-Orb
A:TRP138 - :18	5,17457	Hidrofobik	Pi-Pi	A:TRP138	Pi-Orb	18	Pi-Orb
A:TRP138 - :18	4,52181	Hidrofobik	Pi-Pi	A:TRP138	Pi-Orb	18	Pi-Orb
18 - A:TRP138	4,09052	Hidrofobik	Pi-Pi	:UNK0	Pi-Orb	A:TRP138	Pi-Orb
A:TRP138 - :18	5,2456	Hidrofobik	Pi Alkil	A:TRP138	Pi-Orb	18	Alkil
A:TRP138 - :18	5,25785	Hidrofobik	Pi Alkil	A:TRP138	Pi-Orb	18	Alkil
18 - A:PRO40	5,38418	Hidrofobik	Pi Alkil	18	Pi-Orb	A:PRO40	Alkil
18 - A:PRO40	4,98362	Hidrofobik	Pi Alkil	18	Pi-Orb	A:PRO40	Alkil
18- A:ALA135	5,12263	Hidrofobik	Pi Alkil	18	Pi-Orb	A:ALA135	Alkil
18- A:PRO409	4,42881	Hidrofobik	Pi Alkil	18	Pi-Orb	A:PRO409	Alkil

