

**Figure S5:** Predicted and observed HIV-1 reverse transcriptase amino acid substitutions for the selective model

	Computational Model <i>Selective parameters</i>		Stanford Database <i>Post-inhibitor Treatment</i>	
	% Non-Native	Predicted Mutations	% Non-Native	Observed Mutations
1P	90.53	L <sup>16</sup> Q <sup>50</sup> R <sup>2</sup> S <sup>16</sup> T <sup>5</sup>	0.1	-
2I	2.09	V <sup>2</sup>	0.1	-
3S	0.22	-	0	-
4P	0	-	2.6	S <sup>2</sup> T <sup>1</sup>
5I	15.91	V <sup>16</sup>	0	-
6E	84.49	D <sup>82</sup> K <sup>1</sup> Q <sup>2</sup>	5.7	D <sup>4</sup> K <sup>2</sup>
7T	13.41	P <sup>12</sup> S <sup>1</sup>	0.6	-
8V	0.34	-	0.3	-
9P	1.86	Q <sup>2</sup>	0	-
10V	0	-	0	-
11K	99.95	T <sup>100</sup>	1.6	R <sup>2</sup>
12L	0	-	0	-
13K	0.04	-	0.1	-
14P	0.06	-	0	-
15G	0	-	0	-
16M	99.14	K <sup>1</sup> L <sup>24</sup> T <sup>73</sup>	0.5	V <sup>1</sup>
17D	0.01	-	0	-
18G	0	-	0	-
19P	0	-	0	-
20K	82.34	M <sup>1</sup> N <sup>54</sup> Q <sup>1</sup> R <sup>23</sup> T <sup>3</sup>	19.8	R <sup>20</sup>
21V	0.43	-	1.4	I <sup>1</sup>
22K	13.72	E <sup>3</sup> N <sup>2</sup> Q <sup>4</sup> R <sup>1</sup> T <sup>5</sup>	0.6	R <sup>1</sup>
23Q	0.01	-	0	-
24W	99.95	L <sup>85</sup> R <sup>9</sup> S <sup>5</sup>	0	-
25P	0	-	0	-
26L	0	-	0	-
27T	3.37	P <sup>3</sup>	1.2	S <sup>1</sup>
28E	0.08	-	2.3	A <sup>1</sup> K <sup>2</sup>
29E	1.1	Q <sup>1</sup>	0	-
30K	16.81	E <sup>1</sup> Q <sup>16</sup>	0	-
31I	0.13	-	0.8	L <sup>1</sup>
32K	22.01	E <sup>2</sup> N <sup>1</sup> Q <sup>3</sup> R <sup>17</sup>	2.1	E <sup>1</sup>
33A	0	-	0.1	-
34L	0	-	0.2	-
35V	95.22	E <sup>4</sup> I <sup>15</sup> L <sup>77</sup>	30.1	I <sup>12</sup> L <sup>4</sup> M <sup>7</sup> R <sup>1</sup> T <sup>7</sup>
36E	4.6	D <sup>1</sup> K <sup>2</sup> Q <sup>2</sup>	0.6	-
37I	0.69	L <sup>1</sup>	0.2	-
38C	NA	NA	NA	NA
39T	60.2	A <sup>1</sup> K <sup>23</sup> N <sup>26</sup> R <sup>10</sup>	19.7	A <sup>16</sup> E <sup>2</sup> K <sup>1</sup> S <sup>1</sup>
40E	7.83	K <sup>6</sup> Q <sup>2</sup>	2.5	D <sup>1</sup> F <sup>2</sup>
41M	15.89	L <sup>16</sup>	54.4	L <sup>54</sup>
42E	0.02	-	0.1	-
43K	34.89	E <sup>7</sup> N <sup>21</sup> Q <sup>2</sup> R <sup>4</sup>	21.5	E <sup>12</sup> N <sup>3</sup> Q <sup>6</sup>
44E	45.87	D <sup>18</sup> K <sup>10</sup> Q <sup>18</sup>	19.3	A <sup>3</sup> D <sup>16</sup>
45G	0	-	0	-
46K	15.9	R <sup>16</sup>	0.2	-
47I	0.68	V <sup>1</sup>	0	-
48S	1.16	T <sup>1</sup>	2.2	T <sup>2</sup>
49K	8.82	Q <sup>1</sup> R <sup>2</sup> T <sup>6</sup>	4.9	R <sup>5</sup>
50I	6.85	T <sup>3</sup> V <sup>3</sup>	0.7	V <sup>1</sup>

	Computational Model <i>Selective parameters</i>		Stanford Database <i>Post-inhibitor Treatment</i>	
	% Non-Native	Predicted Mutations	% Non-Native	Observed Mutations
51G	0	-	0	-
52P	0.6	T <sup>1</sup>	0	-
53E	99.87	D <sup>100</sup>	0.9	D <sup>1</sup>
54N	99.93	D <sup>97</sup> I <sup>3</sup>	0.2	-
55P	0.13	-	0	-
56Y	0.05	-	0	-
57N	66.7	S <sup>67</sup>	0	-
58T	1.6	I <sup>2</sup>	0.3	-
59P	0	-	0	-
60V	1.17	I <sup>1</sup>	15.4	I <sup>15</sup>
61F	5.86	Y <sup>6</sup>	0	-
62A	58.25	S <sup>14</sup> T <sup>3</sup> V <sup>42</sup>	4.5	V <sup>6</sup>
63I	0.74	V <sup>1</sup>	0	-
64K	11.66	N <sup>10</sup> R <sup>1</sup> T <sup>1</sup>	3.4	H <sup>1</sup> R <sup>2</sup>
65K	16.33	E <sup>9</sup> N <sup>3</sup> Q <sup>3</sup> R <sup>1</sup>	2.6	R <sup>3</sup>
66K	100	N <sup>100</sup>	0	-
67D	94.19	G <sup>41</sup> N <sup>54</sup>	50	E <sup>1</sup> G <sup>3</sup> N <sup>45</sup>
68S	77.8	G <sup>51</sup> N <sup>22</sup> T <sup>4</sup>	7.7	G <sup>7</sup>
69T	99.33	N <sup>99</sup>	21.8	D <sup>13</sup> N <sup>7</sup> S <sup>1</sup>
70K	98.17	E <sup>17</sup> Q <sup>51</sup> T <sup>29</sup>	23.7	G <sup>1</sup> R <sup>22</sup>
71W	0	-	0	-
72R	0.02	-	0	-
73K	99.99	E <sup>6</sup> N <sup>91</sup> Q <sup>2</sup> T <sup>2</sup>	0.1	-
74L	5.91	V <sup>6</sup>	23.6	I <sup>8</sup> V <sup>16</sup>
75V	0	-	12.7	A <sup>1</sup> I <sup>3</sup> L <sup>1</sup> M <sup>6</sup> T <sup>3</sup>
76D	0	-	0	-
77F	0	-	2.6	L <sup>3</sup>
78R	0.01	-	0	-
79E	0	-	0.2	-
80L	0	-	0	-
81N	3.54	D <sup>3</sup>	0	-
82K	5.39	N <sup>3</sup> R <sup>2</sup>	0.5	R <sup>1</sup>
83R	0	-	9.4	K <sup>9</sup>
84T	0	-	0	-
85Q	0.03	-	0	-
86D	0.59	-	0.3	-
87F	0	-	0	-
88W	91.42	S <sup>91</sup>	0.1	-
89E	49.41	D <sup>4</sup> K <sup>7</sup> Q <sup>38</sup>	0	-
90V	71.63	G <sup>65</sup> I <sup>6</sup>	3.7	I <sup>4</sup>
91Q	1.76	L <sup>1</sup>	0	-
92L	0.02	-	0	-
93G	0.03	-	0	-
94I	95.99	L <sup>21</sup> T <sup>74</sup>	0.6	L <sup>1</sup>
95P	0	-	0	-
96H	0	-	0	-
97P	0	-	0	-
98A	99.89	S <sup>100</sup>	15.2	G <sup>7</sup> S <sup>6</sup>
99G	0	-	0	-
100L	0	-	5.8	I <sup>6</sup>

	Computational Model <i>Selective parameters</i>		Stanford Database <i>Post-inhibitor Treatment</i>	
	% Non-Native	Predicted Mutations	% Non-Native	Observed Mutations
101K	2.98	E <sup>1</sup> T <sup>1</sup>	15.5	E <sup>6</sup> H <sup>2</sup> P <sup>2</sup> Q <sup>5</sup> R <sup>1</sup>
102K	32.26	E <sup>2</sup> N <sup>22</sup> Q <sup>7</sup>	6.1	Q <sup>3</sup> R <sup>2</sup>
103K	11.82	Q <sup>3</sup> R <sup>1</sup> T <sup>8</sup>	43	N <sup>40</sup> R <sup>2</sup> S <sup>2</sup>
104K	6.07	N <sup>3</sup> T <sup>2</sup>	1.4	N <sup>1</sup> R <sup>1</sup>
105S	54.41	F <sup>35</sup> Y <sup>20</sup>	0.1	-
106V	0.01	-	5.2	A <sup>2</sup> I <sup>3</sup>
107T	0	-	0.2	-
108V	0	-	8.1	I <sup>8</sup>
109L	0	-	0.8	I <sup>1</sup>
110D	NA	NA	NA	NA
111V	84.14	I <sup>54</sup>	1.6	I <sup>2</sup>
112G	26.94	A <sup>3</sup> S <sup>24</sup>	0	-
113D	50.17	N <sup>50</sup>	0.1	-
114A	0.01	-	0	-
115Y	0.23	-	2.3	F <sup>2</sup>
116F	98.85	L <sup>98</sup> S <sup>1</sup>	3.1	Y <sup>3</sup>
117S	8.22	L <sup>1</sup> T <sup>6</sup>	0.1	-
118V	0	-	32	I <sup>32</sup>
119P	0	-	0	-
120L	0	-	0	-
121D	0.3	-	4.1	H <sup>2</sup> Y <sup>2</sup>
122K	35.57	E <sup>21</sup> Q <sup>7</sup> R <sup>7</sup>	55.9	E <sup>53</sup> P <sup>3</sup>
123D	6.66	E <sup>3</sup> N <sup>3</sup>	28.3	E <sup>23</sup> N <sup>4</sup> S <sup>1</sup>
124F	36.46	Y <sup>36</sup>	0	-
125R	0	-	0	-
126K	1.92	E <sup>1</sup>	0	-
127Y	15.9	F <sup>16</sup>	0	-
128T	0	-	0	-
129A	0.02	-	0	-
130F	0	-	0	-
131T	0	-	0	-
132I	0.13	-	0.1	-
133P	0	-	0	-
134S	0.07	-	0	-
135I	68.88	K <sup>3</sup> L <sup>21</sup> R <sup>1</sup> S <sup>12</sup> T <sup>9</sup> V <sup>24</sup>	45	K <sup>1</sup> L <sup>4</sup> M <sup>2</sup> R <sup>1</sup> T <sup>30</sup> V <sup>8</sup>
136N	0.04	-	0	-
137N	0.71	H <sup>1</sup>	0.1	-
138E	51.15	D <sup>49</sup> Q <sup>2</sup>	2.4	A <sup>2</sup> Q <sup>1</sup>
139T	0.14	-	1.7	K <sup>1</sup>
140P	1.71	T <sup>1</sup>	0	-
141G	0	-	0	-
142I	8.33	K <sup>2</sup> L <sup>2</sup> N <sup>1</sup> T <sup>1</sup> V <sup>3</sup>	12.2	T <sup>2</sup> V <sup>10</sup>
143R	4.67	I <sup>3</sup> M <sup>2</sup>	0	-
144Y	0	-	0	-
145Q	75.31	R <sup>75</sup>	0	-
146Y	1.16	F <sup>1</sup>	0	-
147N	2.05	D <sup>2</sup>	0	-
148V	0	-	0	-
149L	0	-	0	-
150P	0	-	0	-

	Computational Model <i>Selective parameters</i>		Stanford Database <i>Post-inhibitor Treatment</i>	
	% Non-Native	Predicted Mutations	% Non-Native	Observed Mutations
151Q	95.51	P <sup>95</sup>	3.9	M <sup>4</sup>
152G	0	-	0	-
153W	0	-	0	-
154K	0	-	0	-
155G	0	-	0	-
156S	95.5	A <sup>96</sup>	0	-
157P	4.97	A <sup>3</sup> L <sup>1</sup> T <sup>1</sup>	0	-
158A	0.1	-	2.3	S <sup>2</sup>
159I	0.01	-	0.1	-
160F	0.01	-	0	-
161Q	8.90	E <sup>6</sup> L <sup>2</sup> R <sup>1</sup>	0	-
162S	30.40	N <sup>2</sup> R <sup>5</sup> T <sup>23</sup>	12	A <sup>4</sup> D <sup>3</sup> N <sup>1</sup> Y <sup>4</sup>
163S	18.93	I <sup>1</sup> N <sup>3</sup> T <sup>15</sup>	0.3	-
164M	99.78	L <sup>100</sup>	0.1	-
165T	7.84	K <sup>4</sup> N <sup>1</sup> R <sup>2</sup> S <sup>1</sup>	2	I <sup>2</sup>
166K	2.45	Q <sup>1</sup> R <sup>1</sup> T <sup>1</sup>	7	R <sup>6</sup>
167I	0.22	-	0.6	V <sup>1</sup>
168L	0	-	0	-
169E	0.06	-	5.1	D <sup>5</sup>
170P	91.53	A <sup>1</sup> L <sup>3</sup> Q <sup>78</sup> R <sup>8</sup> T <sup>2</sup>	0	-
171F	0	-	0.4	-
172R	7.76	I <sup>6</sup> K <sup>2</sup>	1.6	K <sup>2</sup>
173K	6.03	N <sup>2</sup> Q <sup>3</sup>	4.6	E <sup>1</sup> N <sup>1</sup> Q <sup>1</sup> R <sup>1</sup> T <sup>1</sup>
174Q	5.01	E <sup>2</sup> K <sup>2</sup> R <sup>1</sup>	6.9	E <sup>1</sup> H <sup>1</sup> K <sup>3</sup> R <sup>2</sup>
175N	16.02	H <sup>16</sup>	1	Y <sup>1</sup>
176P	0.92	-	0.1	-
177D	0.41	-	22.5	E <sup>20</sup> G <sup>1</sup> N <sup>1</sup>
178I	15.98	V <sup>16</sup>	14.4	L <sup>7</sup> M <sup>7</sup>
179V	0.52	-	12.6	D <sup>2</sup> E <sup>1</sup> I <sup>10</sup>
180I	1.75	V <sup>2</sup>	0.3	-
181Y	2.3	F <sup>2</sup>	1.4	I <sup>1</sup>
182Q	50.27	L <sup>50</sup>	0	-
183Y	36.55	F <sup>36</sup>	0	-
184M	0.89	R <sup>1</sup>	53	I <sup>2</sup> V <sup>51</sup>
185D	NA	NA	NA	-
186D	NA	NA	NA	-
187L	0.02	-	0	-
188Y	50.00	F <sup>50</sup>	6	L <sup>5</sup>
189V	0	-	2.1	I <sup>2</sup>
190G	1.28	A <sup>1</sup>	19.5	A <sup>16</sup> S <sup>3</sup>
191S	0	-	0	-
192D	1.28	N <sup>1</sup>	0.3	-
193L	9.78	S <sup>10</sup>	0	-
194E	86.52	D <sup>41</sup> K <sup>4</sup> Q <sup>41</sup>	0.4	-
195I	99.98	K <sup>27</sup> L <sup>5</sup> N <sup>5</sup> R <sup>27</sup> S <sup>9</sup> T <sup>27</sup>	1.2	L <sup>1</sup>
196G	99.89	A <sup>1</sup> D <sup>6</sup> E <sup>90</sup> R <sup>2</sup> V <sup>1</sup>	21.2	E <sup>20</sup> K <sup>1</sup>
197Q	28.83	E <sup>1</sup> K <sup>13</sup> L <sup>1</sup> R <sup>13</sup>	4.3	E <sup>2</sup> K <sup>2</sup>
198H	0	-	0	-
199R	0.05	-	0	-
200T	77.52	K <sup>68</sup> N <sup>4</sup> R <sup>4</sup>	32	A <sup>24</sup> E <sup>2</sup> I <sup>4</sup> K <sup>1</sup>

	Computational Model <i>Selective parameters</i>		Stanford Database <i>Post-inhibitor Treatment</i>	
	% Non-Native	Predicted Mutations	% Non-Native	Observed Mutations
201K	8.54	N <sup>6</sup> Q <sup>2</sup> T <sup>1</sup>	0.1	-
202I	99.78	N <sup>1</sup> T <sup>1</sup> V <sup>98</sup>	9.3	V <sup>9</sup>
203E	3.19	D <sup>2</sup> Q <sup>1</sup>	16.4	D <sup>6</sup> K <sup>9</sup> V <sup>1</sup>
204E	0.15	-	1.7	D <sup>1</sup> Q <sup>1</sup>
205L	0	-	0.1	-
206R	0.06	-	0	-
207Q	10.89	E <sup>10</sup> K <sup>1</sup> R <sup>1</sup>	27.9	A <sup>2</sup> D <sup>2</sup> E <sup>21</sup> H <sup>1</sup> K <sup>2</sup> N <sup>1</sup>
208H	25.7	D <sup>24</sup> Q <sup>1</sup>	16.5	F <sup>1</sup> Y <sup>16</sup>
209L	0	-	0	-
210L	1.77	I <sup>1</sup>	40.9	F <sup>1</sup> S <sup>1</sup> W <sup>40</sup>
211R	2.01	K <sup>2</sup>	59.8	A <sup>1</sup> D <sup>1</sup> E <sup>1</sup> G <sup>1</sup> K <sup>53</sup> Q <sup>1</sup> S <sup>1</sup> T <sup>1</sup>
212W	99.36	G <sup>1</sup> R <sup>95</sup> S <sup>3</sup>	0.3	-
213G	0	-	0	-
214F	54.75	I <sup>26</sup> L <sup>26</sup> V <sup>3</sup>	11.9	L <sup>12</sup>
215T	5.39	I <sup>1</sup> K <sup>1</sup> R <sup>3</sup>	66.4	D <sup>1</sup> F <sup>14</sup> I <sup>1</sup> V <sup>1</sup> Y <sup>50</sup>
216T	0.29	-	0	-
217P	0	-	0	-
218D	0.05	-	10.9	E <sup>11</sup>
219K	10	E <sup>10</sup>	38.2	D <sup>1</sup> E <sup>8</sup> N <sup>8</sup> Q <sup>16</sup> R <sup>6</sup>
220K	57.44	E <sup>2</sup> N <sup>43</sup> Q <sup>5</sup> T <sup>8</sup>	0	-
221H	99.91	D <sup>24</sup> N <sup>74</sup> P <sup>2</sup>	5.4	Y <sup>5</sup>
222Q	2.67	L <sup>3</sup>	0	-
223K	99.61	T <sup>100</sup>	9.2	E <sup>4</sup> Q <sup>4</sup> T <sup>1</sup>
224E	99.34	D <sup>56</sup> G <sup>43</sup> Q <sup>1</sup>	1.3	D <sup>1</sup>
225P	0	-	2	H <sup>2</sup>
226P	0.02	-	0	-
227F	97.99	Y <sup>98</sup>	2.6	L <sup>2</sup>
228L	50.4	I <sup>9</sup> Q <sup>28</sup> R <sup>9</sup> V <sup>3</sup>	22.8	H <sup>17</sup> R <sup>6</sup>
229W	0	-	0	-
230M	36.1	K <sup>1</sup> L <sup>21</sup> R <sup>14</sup>	0.7	L <sup>1</sup>
231G	0	-	0	-
232Y	0.67	F <sup>1</sup>	0.1	-
233E	50.39	D <sup>50</sup> V <sup>1</sup>	0	-
234L	0.13	-	0.2	-
235H	0.95	Y <sup>1</sup>	0	-
236P	0	-	0.2	-
237D	0.51	-	1.4	E <sup>1</sup>
238K	66.67	E <sup>1</sup> N <sup>58</sup> Q <sup>4</sup> R <sup>4</sup> T <sup>1</sup>	2.4	T <sup>2</sup>
239W	0	-	0	-
240T	2.43	S <sup>2</sup>	0	-
241V	96.56	D <sup>97</sup>	0.3	-
242Q	0.72	E <sup>1</sup>	2	H <sup>2</sup>
243P	0.01	-	0.7	-
244I	2.14	V <sup>2</sup>	0.4	-
245V	51.37	D <sup>49</sup> I <sup>1</sup> L <sup>2</sup>	31.6	E <sup>11</sup> I <sup>1</sup> K <sup>6</sup> M <sup>6</sup> Q <sup>3</sup> R <sup>1</sup> T <sup>4</sup>
246L	0.05	-	0	-
247P	0	-	0	-
248E	99.78	D <sup>100</sup>	4.2	D <sup>3</sup>
249K	36.34	N <sup>2</sup> Q <sup>28</sup> R <sup>2</sup> T <sup>5</sup>	0.8	Q <sup>1</sup>
250D	0.22	N <sup>6</sup> Q <sup>2</sup> T <sup>1</sup>	4.3	E <sup>4</sup>

	Computational Model <i>Selective parameters</i>		Stanford Database <i>Post-inhibitor Treatment</i>	
	% Non-Native	Predicted Mutations	% Non-Native	Observed Mutations
251S	98.03	N <sup>96</sup> T <sup>1</sup>	1.3	-
252W	0	-	0	-
253T	0.03	-	0	-
254V	1.19	A <sup>1</sup>	0	-
255N	50.28	D <sup>50</sup>	0	-
256D	0.38	-	0	-
257I	96.56	L <sup>97</sup>	0.7	L <sup>1</sup>
258Q	1.65	E <sup>1</sup>	0	-
259K	85.56	E <sup>50</sup> N <sup>25</sup> Q <sup>10</sup>	0	-
260L	0	-	0.2	-
261V	40.24	I <sup>34</sup> L <sup>6</sup>	0.1	-
262G	99.92	A <sup>99</sup> S <sup>1</sup>	0	-
263K	11.61	E <sup>5</sup> Q <sup>5</sup>	0.1	-
264L	0	-	0	-
265N	82.71	D <sup>80</sup> S <sup>1</sup> T <sup>2</sup>	0	-
266W	6.74	L <sup>7</sup>	0	-
267A	0.02	-	0	-
268S	0	-	0	-
269Q	3.84	K <sup>1</sup> L <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	0.1	-
270I	0.67	V <sup>1</sup>	0	-
271Y	5.85	F <sup>6</sup>	0	-
272A	100	D <sup>1</sup> P <sup>99</sup>	55.2	P <sup>52</sup> S <sup>3</sup>
273G	0	-	0	-
274I	8.92	L <sup>3</sup> V <sup>5</sup>	0.2	-
275K	6.07	Q <sup>1</sup> R <sup>3</sup> T <sup>2</sup>	1.9	Q <sup>1</sup> R <sup>1</sup>
276V	99.98	D <sup>100</sup>	2	I <sup>1</sup> T <sup>1</sup>
277K	94.99	E <sup>93</sup> Q <sup>2</sup> T <sup>1</sup>	31.4	R <sup>31</sup>
278Q	75.26	E <sup>75</sup>	8.5	E <sup>5</sup> H <sup>4</sup>
279L	0.02	-	0.1	-
280C	NA	NA	NA	NA
281K	3.78	E <sup>2</sup> R <sup>1</sup>	5.5	R <sup>6</sup>
282L	0	-	0	-
283L	0	-	7.7	I <sup>8</sup>
284R	8.67	K <sup>9</sup>	5	K <sup>5</sup>
285G	0	-	0	-
286T	5.74	N <sup>5</sup> S <sup>1</sup>	31.5	A <sup>30</sup> P <sup>2</sup>
287K	35.3	N <sup>4</sup> Q <sup>12</sup> T <sup>19</sup>	0	-
288A	89.15	D <sup>12</sup> E <sup>1</sup> G <sup>3</sup> P <sup>66</sup> S <sup>7</sup>	10.8	S <sup>9</sup> T <sup>2</sup>
289L	0.04	-	0.1	-
290T	0.11	-	0	-
291E	10.8	D <sup>1</sup> K <sup>10</sup> Q <sup>1</sup>	3.1	D <sup>3</sup>
292V	6.46	D <sup>1</sup> I <sup>6</sup>	6.7	I <sup>7</sup>
293I	90.23	V <sup>90</sup>	53.9	V <sup>54</sup>
294P	0.04	-	8.4	A <sup>1</sup> Q <sup>2</sup> S <sup>1</sup> T <sup>4</sup>
295L	1.16	P <sup>1</sup>	0	-
296T	5.86	S <sup>6</sup>	2.1	S <sup>2</sup>
297E	7.73	D <sup>1</sup> K <sup>3</sup> Q <sup>3</sup>	50	A <sup>10</sup> K <sup>29</sup> Q <sup>2</sup> R <sup>7</sup> T <sup>1</sup>
298E	3.41	D <sup>1</sup> K <sup>1</sup> Q <sup>1</sup>	0.6	-
299A	0.03	-	0	-
300E	16.72	K <sup>1</sup> Q <sup>16</sup>	0.1	-

	Computational Model <i>Selective parameters</i>		Stanford Database <i>Post-inhibitor Treatment</i>	
	% Non-Native	Predicted Mutations	% Non-Native	Observed Mutations
301L	91.72	I <sup>1</sup> Q <sup>14</sup> R <sup>76</sup>	1.1	I <sup>1</sup>
302E	0	-	0.6	D <sup>1</sup>
303L	45.21	F <sup>31</sup> I <sup>3</sup> R <sup>10</sup>	0.2	-
304A	43.41	D <sup>11</sup> E <sup>32</sup>	2.6	E <sup>1</sup> G <sup>2</sup>
305E	0.73	-	0.1	-
306N	0.01	-	0.1	-
307R	6.11	K <sup>6</sup>	0.1	-
308E	7.08	D <sup>6</sup> K <sup>1</sup> Q <sup>1</sup>	0.1	-
309I	0.16	-	0.2	-
310L	0	-	0.2	-
311K	15.07	E <sup>5</sup> Q <sup>9</sup>	6.1	R <sup>5</sup>
312E	59.47	D <sup>41</sup> G <sup>18</sup> Q <sup>1</sup>	2.3	Q <sup>1</sup>
313P	0.04	-	1.1	S <sup>1</sup>
314V	0.44	-	0.1	-
315H	99.88	D <sup>90</sup> L <sup>1</sup> N <sup>6</sup> Q <sup>1</sup> R <sup>1</sup> Y <sup>1</sup>	0.1	-
316G	0	-	0	-
317V	2.01	D <sup>2</sup>	8.2	A <sup>8</sup>
318Y	3.67	F <sup>3</sup>	1.7	F <sup>2</sup>
319Y	1.01	F <sup>1</sup>	0.2	-
320D	0	-	0.1	-
321P	0.04	-	0.1	-
322S	3.45	T <sup>3</sup>	7	A <sup>1</sup> T <sup>6</sup>
323K	1.55	Q <sup>1</sup>	0.1	-
324D	0.11	-	12.1	E <sup>12</sup>
325L	0.02	-	0.4	-
326I	34.77	F <sup>12</sup> V <sup>21</sup>	7.3	V <sup>7</sup>
327A	2.13	S <sup>2</sup>	0.9	V <sup>1</sup>
328E	0.07	-	0.2	-
329I	0.22	-	18	L <sup>11</sup> V <sup>1</sup>
330Q	0.36	-	0	-
331K	0	-	0	-
332Q	1.83	E <sup>1</sup> L <sup>1</sup>	0	-
333G	0	-	9.7	D <sup>1</sup> E <sup>9</sup>
334Q	3.66	E <sup>1</sup> P <sup>2</sup>	34.4	D <sup>2</sup> E <sup>8</sup> H <sup>4</sup> L <sup>13</sup> N <sup>3</sup> P <sup>1</sup> R <sup>1</sup> Y <sup>1</sup>
335G	0	-	6	D <sup>2</sup> S <sup>4</sup>
336Q	4.67	E <sup>3</sup> R <sup>1</sup>	0	-
337W	0	-	0	-
338T	0	-	2	S <sup>2</sup>
339Y	0.01	-	0.5	W <sup>1</sup>
340Q	94.15	R <sup>94</sup>	0	-
341I	0.02	-	1.2	F <sup>1</sup>
342Y	0.01	-	0.7	F <sup>1</sup>
343Q	0	-	0.1	-
344E	21.67	K <sup>1</sup> Q <sup>2</sup> V <sup>20</sup>	0.8	D <sup>1</sup>
345P	0.25	-	2.5	Q <sup>2</sup>
346F	26.77	S <sup>3</sup> Y <sup>24</sup>	3.9	Y <sup>4</sup>
347K	2.76	N <sup>2</sup>	0.50	-
348N	30.62	D <sup>23</sup> S <sup>8</sup>	10.2	I <sup>10</sup>
349L	0	-	0	-
350K	61.4	E <sup>1</sup> M <sup>51</sup> Q <sup>2</sup> R <sup>4</sup> T <sup>2</sup>	2.7	R <sup>3</sup>

	Computational Model <i>Selective parameters</i>		Stanford Database <i>Post-inhibitor Treatment</i>	
	% Non-Native	Predicted Mutations	% Non-Native	Observed Mutations
351T	0	-	0	-
352G	0	-	0	-
353K	94.32	E <sup>1</sup> Q <sup>2</sup> T <sup>91</sup>	0	-
354Y	0.22	-	0	-
355A	99.98	D <sup>75</sup> E <sup>2</sup> S <sup>2</sup> T <sup>14</sup> V <sup>8</sup>	1.5	G <sup>1</sup>
356R	11.48	G <sup>11</sup>	20.6	K <sup>21</sup>
357M	99.98	I <sup>17</sup> K <sup>9</sup> L <sup>1</sup> R <sup>23</sup> T <sup>34</sup> V <sup>17</sup>	31.9	A <sup>1</sup> I <sup>1</sup> K <sup>1</sup> R <sup>2</sup> S <sup>1</sup> T <sup>22</sup> V <sup>3</sup>
358R	99.36	G <sup>72</sup> K <sup>27</sup>	12.6	K <sup>13</sup>
359G	0	-	30.7	S <sup>30</sup>
360A	96.71	D <sup>3</sup> S <sup>92</sup> T <sup>1</sup>	16	T <sup>11</sup> V <sup>4</sup>
361H	99.05	D <sup>81</sup> N <sup>15</sup> Y <sup>3</sup>	0	-
362T	7.89	N <sup>2</sup> S <sup>6</sup>	0.1	-
363N	1.19	S <sup>1</sup>	0	-
364D	0	-	0.4	-
365V	0.45	-	6.2	I <sup>6</sup>
366K	3.86	E <sup>2</sup> R <sup>1</sup>	11.4	R <sup>11</sup>
367Q	75.28	E <sup>75</sup>	0.7	-
368L	0	-	0	-
369T	4.57	A <sup>4</sup>	9	A <sup>3</sup> V <sup>6</sup>
370E	0.11	-	2.6	D <sup>2</sup>
371A	0.61	-	27.2	T <sup>1</sup> V <sup>26</sup>
372V	0.01	-	0.3	-
373Q	7.6	E <sup>8</sup>	0.5	H <sup>1</sup>
374K	60.67	E <sup>1</sup> R <sup>60</sup>	0.4	-
375I	0.01	-	8.3	V <sup>8</sup>
376A	0.45	-	27.3	S <sup>13</sup> T <sup>12</sup> V <sup>3</sup>
377T	91.21	I <sup>41</sup> K <sup>41</sup> R <sup>10</sup>	11.9	L <sup>4</sup> M <sup>3</sup> Q <sup>3</sup> R <sup>2</sup>
378E	0	-	0	-
379S	0	-	1.8	G <sup>2</sup>
380I	0.11	-	0.1	-
381V	0.52	-	2	I <sup>2</sup>
382I	1.07	L <sup>1</sup>	0.6	-
383W	0.39	-	0	-
384G	0	-	0	-
385K	33.65	M <sup>1</sup> N <sup>6</sup> Q <sup>1</sup> R <sup>11</sup> T <sup>14</sup>	1.5	R <sup>2</sup>
386T	1.26	P <sup>1</sup>	22.8	A <sup>5</sup> I <sup>16</sup> M <sup>1</sup> V <sup>1</sup>
387P	0	-	0	-
388K	0.19	-	0.5	R <sup>1</sup>
389F	0.01	-	0	-
390K	0.01	-	45.8	R <sup>46</sup>
391L	0	-	0	-
392P	0	-	0	-
393I	0.01	-	0.7	M <sup>1</sup>
394Q	1.42	E <sup>1</sup> K <sup>1</sup>	1.8	L <sup>1</sup>
395K	3.16	Q <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	5.4	R <sup>5</sup>
396E	40.86	D <sup>39</sup> Q <sup>2</sup>	1.7	D <sup>2</sup>
397T	0.78	I <sup>1</sup>	0.1	-
398W	0	-	0	-
399E	51	D <sup>1</sup> K <sup>1</sup> Q <sup>49</sup>	17.7	D <sup>17</sup> G <sup>1</sup>
400A	95.49	D <sup>36</sup> E <sup>2</sup> S <sup>21</sup> T <sup>36</sup>	13.4	L <sup>1</sup> S <sup>6</sup> T <sup>6</sup> V <sup>1</sup>

	Computational Model <i>Selective parameters</i>		Stanford Database <i>Post-inhibitor Treatment</i>	
	% Non-Native	Predicted Mutations	% Non-Native	Observed Mutations
401W	0	-	0	-
402W	0.01	-	0	-
403T	90.49	K <sup>88</sup> R <sup>3</sup>	4.9	M <sup>5</sup>
404E	18.5	D <sup>5</sup> Q <sup>13</sup>	7.8	D <sup>8</sup>
405Y	0.07	-	0	-
406W	0	-	0	-
407Q	0.28	-	0	-
408A	0.2	-	0	-
409T	12.5	N <sup>6</sup> S <sup>6</sup>	0	-
410W	99.97	G <sup>5</sup> S <sup>95</sup>	0	-
411I	5.96	V <sup>6</sup>	0	-
412P	0	-	0	-
413E	3.6	D <sup>3</sup>	0	-
414W	0	-	0	-
415E	1.8	V <sup>2</sup>	0	-
416F	0	-	0	-
417V	93.37	D <sup>93</sup>	0	-
418N	92.41	D <sup>92</sup>	0	-
419T	9.99	I <sup>8</sup> N <sup>1</sup>	0	-
420P	0	-	0	-
421P	0.05	-	0	-
422L	0	-	0	-
423V	0.2	-	0	-
424K	96.7	N <sup>81</sup> Q <sup>5</sup> R <sup>7</sup> T <sup>4</sup>	0	-
425L	0.08	-	0	-
426W	0.1	-	0	-
427Y	0	-	0	-
428Q	3.87	E <sup>3</sup>	0	-
429L	5.88	I <sup>6</sup>	0	-
430E	50.02	Q <sup>50</sup>	0	-
431K	25.79	E <sup>9</sup> Q <sup>16</sup>	0	-
432E	18.1	Q <sup>18</sup>	0	-
433P	0	-	0	-
434I	2.02	V <sup>2</sup>	0	-
435V	99.87	D <sup>100</sup>	14.9	A <sup>6</sup> E <sup>2</sup> I <sup>5</sup> M <sup>2</sup>
436G	0	-	0	-
437A	94.15	S <sup>94</sup>	1.5	V <sup>2</sup>
438E	0	-	0	-
439T	0	-	0	-
440F	0.07	-	0	-
441Y	0.01	-	0	-
442V	0	-	0	-
443D	99.88	G <sup>3</sup> H <sup>97</sup>	0	-
444G	0	-	0	-
445A	99.95	E <sup>1</sup> G <sup>74</sup> S <sup>25</sup>	0	-
446A	65.89	G <sup>59</sup> S <sup>6</sup>	0	-
447N	50.01	D <sup>50</sup>	0	-
448R	9.8	K <sup>10</sup>	0	-
449E	75.46	D <sup>75</sup> Q <sup>1</sup>	0	-
450T	86.1	K <sup>2</sup> N <sup>42</sup> S <sup>42</sup>	0	-

	Computational Model <i>Selective parameters</i>		Stanford Database <i>Post-inhibitor Treatment</i>	
	% Non-Native	Predicted Mutations	% Non-Native	Observed Mutations
451K	75.33	N <sup>75</sup>	4.6	R <sup>5</sup>
452L	2.2	I <sup>1</sup> S <sup>1</sup> V <sup>1</sup>	0	-
453G	0	-	0	-
454K	31.3	I <sup>1</sup> R <sup>7</sup> T <sup>23</sup>	0	-
455A	2.08	T <sup>2</sup>	0	-
456G	0	-	0	-
457Y	0.22	-	0	-
458V	0.68	I <sup>1</sup>	1.5	I <sup>2</sup>
459T	0.01	-	0	-
460D	0.04	-	22.1	N <sup>22</sup>
461R	0.42	-	8.5	K <sup>9</sup>
462G	0	-	0	-
463R	95.7	I <sup>91</sup> K <sup>4</sup>	0	-
464Q	4.58	K <sup>1</sup> R <sup>3</sup>	0	-
465K	9.83	R <sup>10</sup>	0	-
466V	94.7	D <sup>85</sup> G <sup>3</sup> I <sup>3</sup> L <sup>3</sup>	2.2	A <sup>2</sup>
467V	3.31	D <sup>2</sup> I <sup>1</sup> L <sup>1</sup>	3.1	I <sup>3</sup>
468S	55.61	P <sup>11</sup> T <sup>44</sup>	6.1	P <sup>4</sup> T <sup>2</sup>
469L	15.98	F <sup>16</sup>	3.1	I <sup>3</sup>
470T	0.04	-	3	A <sup>2</sup> P <sup>2</sup>
471D	99.99	G <sup>100</sup>	0	-
472T	0.01	-	0	-
473T	0.13	-	0	-
474N	95.03	D <sup>15</sup> I <sup>4</sup> K <sup>15</sup> S <sup>46</sup> T <sup>15</sup>	0	-
475Q	27.36	E <sup>3</sup> K <sup>24</sup> R <sup>1</sup>	0	-
476K	12.06	Q <sup>1</sup> R <sup>1</sup> T <sup>10</sup>	0	-
477T	70.17	A <sup>69</sup> R <sup>1</sup>	0	-
478E	0.04	-	0	-
479L	0.29	-	0	-
480Q	0.93	L <sup>1</sup>	1.5	H <sup>2</sup>
481A	0.01	--	0	-
482I	0.89	L <sup>1</sup>	0	-
483H	99.98	L <sup>43</sup> R <sup>57</sup>	6.4	N <sup>2</sup> Y <sup>5</sup>
484L	6.45	M <sup>1</sup> Q <sup>6</sup>	0	-
485A	0	-	0	-
486L	0	-	0	-
487Q	0.45	-	0	-
488D	0.01	-	0	-
489S	0	-	0	-
490G	5.86	S <sup>6</sup>	0	-
491L	84.11	S <sup>84</sup>	0	-
492E	77.11	K <sup>70</sup> Q <sup>8</sup>	0	-
493V	64.35	A <sup>2</sup> I <sup>62</sup>	0	-
494N	0.21	-	0	-
495I	0.01	-	0	-
496V	0.04	-	0	-
497T	7.92	I <sup>8</sup>	0	-
498D	0.17	-	0	-
499S	0	-	0	-
500Q	16.6	L <sup>16</sup>	0	-

	Computational Model <i>Selective parameters</i>		Stanford Database <i>Post-inhibitor Treatment</i>	
	% Non-Native	Predicted Mutations	% Non-Native	Observed Mutations
501Y	39.64	D <sup>1</sup> F <sup>35</sup> N <sup>4</sup>	0	-
502A	36.82	V <sup>36</sup>	0	-
503L	6.67	F <sup>7</sup>	0	-
504G	100	A <sup>1</sup> E <sup>17</sup> R <sup>13</sup> W <sup>69</sup>	0	-
505I	16.52	L <sup>16</sup> V <sup>1</sup>	0	-
506I	63.75	L <sup>63</sup>	0	-
507Q	26.03	E <sup>2</sup> L <sup>18</sup> R <sup>5</sup>	0	-
508A	100	D <sup>99</sup> E <sup>1</sup>	0	-
509Q	1.2	K <sup>1</sup>	0	-
510P	0	-	0	-
511D	0.51	-	0	-
512K	99.99	E <sup>25</sup> T <sup>75</sup>	0	-
513S	0.01	-	0	-
514E	7	K <sup>3</sup> Q <sup>3</sup>	0	-
515S	50.74	L <sup>1</sup> T <sup>49</sup>	0	-
516E	26.95	D <sup>24</sup> Q <sup>3</sup>	0	-
517L	2.03	I <sup>2</sup>	0	-
518V	91.77	A <sup>2</sup> D <sup>2</sup> E <sup>44</sup> I <sup>2</sup> L <sup>44</sup>	0	-
519S	99.96	N <sup>100</sup>	2.4	N <sup>2</sup>
520Q	32.17	E <sup>2</sup> K <sup>22</sup> R <sup>7</sup>	0	-
521I	0	-	0	-
522I	0.67	L <sup>1</sup>	0	-
523E	4.65	D <sup>1</sup> Q <sup>3</sup>	0	-
524Q	76.75	E <sup>23</sup> L <sup>53</sup>	0	-
525L	0	-	0	-
526I	0.18	-	0	-
527K	3.07	E <sup>1</sup> Q <sup>1</sup>	2.4	N <sup>2</sup>
528K	9.8	T <sup>10</sup>	0	-
529E	18.12	K <sup>9</sup> Q <sup>9</sup>	0	-
530K	9.78	R <sup>10</sup>	0	-
531V	0.22	-	0	-
532Y	0.08	-	0	-
533L	84.18	F <sup>84</sup>	0	-
534A	98.25	S <sup>98</sup>	0	-
535W	0	-	0	-
536V	50	F <sup>50</sup>	0	-
537P	0	-	0	-
538A	100	P <sup>99</sup>	0	-
539H	99.5	D <sup>2</sup> N <sup>98</sup>	0	-
540K	99.96	N <sup>2</sup> Q <sup>3</sup> R <sup>3</sup> T <sup>93</sup>	0	-
541G	1.16	D <sup>1</sup>	0	-
542I	5.72	F <sup>3</sup> L <sup>2</sup> V <sup>1</sup>	0	-
543G	0.01	-	0	-
544G	0	-	0	-
545N	99.45	D <sup>2</sup> H <sup>16</sup> S <sup>41</sup> T <sup>41</sup>	0	-
546E	0.51	-	0	-
547Q	0.53	E <sup>1</sup>	0	-
548V	97.37	A <sup>97</sup>	0	-
549D	50.04	E <sup>50</sup>	0	-
550K	92.99	N <sup>6</sup> Q <sup>6</sup> R <sup>24</sup> T <sup>56</sup>	0	-

	Computational Model <i>Selective parameters</i>		Stanford Database <i>Post-inhibitor Treatment</i>	
	% Non-Native	Predicted Mutations	% Non-Native	Observed Mutations
551L	0.10	-	0	-
552V	11.12	D <sup>5</sup> I <sup>6</sup>	0	-
553S	50.71	G <sup>1</sup> N <sup>49</sup>	0	-
554A	100	D <sup>99</sup> S <sup>1</sup>	3.7	T <sup>4</sup>
555G	0.44	-	0	-
556I	99.90	L <sup>2</sup> M <sup>2</sup> N <sup>45</sup> S <sup>2</sup> T <sup>45</sup> V <sup>5</sup>	0	-
557R	0.39	-	0	-
558K	97.94	E <sup>19</sup> N <sup>19</sup> Q <sup>2</sup> T <sup>58</sup>	0	-
559V	14.01	E <sup>3</sup> N <sup>3</sup> Q <sup>3</sup> R <sup>3</sup> T <sup>3</sup>	0	-
560L	30.05	A <sup>4</sup> D <sup>4</sup> E <sup>4</sup> F <sup>4</sup> G <sup>4</sup> I <sup>4</sup> M <sup>4</sup>	0	-